

ARTIGO DE REVISÃO

Tumores Neuroendócrinos do Timo

Neuroendocrine Tumors of the Thymus

Kítia Coimbra Perciano¹, Jefferson Luiz Gross²¹ Oncologista Clínica do NEON – Núcleo Especializado em Oncologia, Vitória – ES; Rua Constante Sodré, 750/01, Santa Lúcia, Vitória – ES, CEP: 29055-920.² Cirurgião Oncológico. Núcleo de Pulmão e Tórax. A.C. Camargo Cancer Center. Rua Prof Antonio Prudente, 211. Liberdade. São Paulo – SP. CEP 02017-013. Email: jeffluizgross@yahoo.com.br.

➤ PALAVRAS-CHAVE

Neuroendócrino,
timo, carcinóide

■ RESUMO

Os Tumores neuroendócrinos do timo são raros têm comportamento mais agressivo que os de outras localizações e são associados com pior prognóstico. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão sobre este tipo incomum de neoplasia. Devido à baixa incidência desses tumores, há experiência limitada entre os especialistas em sua abordagem e frequentemente não existem normatizações de condutas em cada instituição. A maioria se apresenta com sinais e sintomas decorrentes de compressão ou invasão de estruturas anatômicas do mediastino anterior. São mais frequentes em homens numa proporção de 3:1, e na sexta década de vida. Cerca de 50% são ativos funcionalmente, principalmente na produção ectópica de ACTH, e associados com endocrinopatias. A ressecção cirúrgica permanece o tratamento inicial de escolha, tendo relação direta com o prognóstico. O tratamento adjuvante é controverso, devido à pequena experiência descrita na literatura baseada em relatos de casos em pequenas séries de pacientes. A radioterapia poderia ser empregada após a cirurgia devido à grande incidência de recorrência local e a quimioterapia associada ou não à radioterapia, nos tumores menos diferenciados. Nos tumores diferenciados o uso de octreotida e alfa interferon deveriam seguir os padrões dos tumores neuroendócrinos de outras localizações. A sobrevida em cinco anos é de cerca de 30%. Os principais determinantes de pior prognóstico são: alto grau histológico, extensão tumoral, presença de endocrinopatias, ressecção cirúrgica incompleta, comprometimento linfonodal e presença de metástases.

➤ KEY WORDS

Neuroendocrine
carcinoma,
thymus gland,
carcinoid tumor

■ ABSTRACT

Neuroendocrine tumors of the thymus are rare and have a more aggressive behavior than tumors of other locations and poor prognosis. The aim of this article is a review of this uncommon neoplasm. They are rare and because of it there is a lack of knowledge about treatment and how to deal with these tumors. They are more commonly associated with symptoms due to local compression or invasion of nei-

➤ ENVIADO: 09/11/2013 | APROVADO: 09/11/2013

ghboring structures. They are more common in men (3:1) and in the sixth decade of life. Fifty percent produce hormones, mainly adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and causing endocrinopathy. Surgical excision and complete resection is the main treatment option, and determines prognosis. Adjuvant therapy is controversial, because of the lack of experience in this area, and is based in case reports and small series of patients. Radiation therapy could be used after surgery due to high incidence of local recurrence. Chemotherapy is recommended for tumor poorly differentiated. For the well differentiated tumors, treatment with octreotide and Interferon alfa is recommended as other carcinoid tumors. Overall five-year survival is for about 30%. Worse prognosis is determined by: high histologic grade, tumor extension, existence of endocrinopathy, incomplete resection, lymph node and distance metastases.

■ INTRODUÇÃO

Carcinoma neuroendócrino tímico, previamente referido como tumor carcinóide do timo, foi inicialmente relatado em 1972¹ e definido como parte de um grupo de doenças diferente dos timomas. Essa localização de tumor é rara e a maioria das publicações é de descrição de casos isolados ou de séries com pequeno número de pacientes, o que torna as práticas de oncologistas clínicos e cirurgiões torácicos pouco familiares com este tipo de neoplasias².

São tumores raros, um terço dos tumores neuroendócrinos está situado no pulmão e brônquios. Enquanto a incidência dos tumores neuroendócrinos brônquicos é 0,6/100.000 a do tímico é 0,01/100.000/ano³.

Define-se carcinoma neuroendócrino do timo como sendo neoplasias epiteliais tímicas compostas de forma predominante ou exclusiva por células neuroendócrinas. Portanto são classificados como tumores malignos e de maneira geral apresentam comportamento clínico mais agressivo que as neoplasias neuroendócrinas brônquicas⁴.

■ OBJETIVO

Devido à raridade e conseqüente escassez de informações sobre os tumores neuroendócrino do timo, fizemos uma breve revisão da literatura considerando fisiopatologia, diagnóstico, estadiamento, tratamento e seguimento deste grupo de neoplasias.

■ FISIOPATOLOGIA

O papel primário do timo é a diferenciação das células T, entretanto há interação bidirecional entre o sistema imune e as células neuroendócrinas do timo, que atuam como imunomoduladores durante a resposta imune, responsáveis por uma cadeia de sinais e secreção de neuropeptídeos⁵.

Acredita-se que os tumores neuroendócrinos sejam originados dessas células neuroendócrinas existentes no timo normal, sendo que nas células tumorais o padrão de expressão genética difere das do timo normal e são caracterizadas por desregulação de uma série de biofunções⁶. Não há nenhum fator identificado como causador dos carcinomas neuroendócrinos do timo.

Embora estudos anteriores tenham mostrado que os carcinomas pulmonares de pequenas células são a principal causa de produção ectópica do ACTH, a incidência de carcinóides, incluindo carcinóide tímico, como causadores da produção ectópica de ACTH tem aumentado substancialmente em estudos recentes⁷.

Há hipótese de que a síndrome clínica de produção ectópica de ACTH ocorre somente em tumores com alta proopiomelanocortin (POMC, o precursor o do ACTH). Recentemente uma série de fatores de transcrição que participam em ambas as diferenciações e na expressão gênica do POMC tem sido identificados nas células corticotrópicas hipofisárias maduras, mas o mecanismo molecular para aumento de expressão do POMC ectópico permanece obscuro⁷.

A secreção de hormônio adenocorticotrópico (ACTH) ectópica de um tumor não hipofisário é a principal causa de síndrome de Cushing, a qual é associada à morbidade e mortalidades significativamente elevadas⁷.

■ DIAGNÓSTICO

Os tumores neuroendócrinos do timo são raros, correspondem a 5% de todas as massas do mediastino anterior. A idade do diagnóstico é variável e tem sido reportada entre 32 e 78 anos em diferentes séries de casos. Homens são mais afetados que as mulheres, numa proporção de 3:1.

Clinicamente esses tumores podem se apresentar de quatro formas: 1- Achado de imagem torácica em assintomáticos em um terço dos casos, 2- Sintomas

decorrentes de compressão ou invasão de estruturas mediastinais, como tosse, dor torácica e síndrome da veia cava superior, aos quais representam a maior frequência de apresentação 3- Sintomas relacionados a endocrinopatias, ou 4- Sintomas e sinais relacionados a metástases à distância em cerca de 20%².

Há associação com outras desordens endócrinas, como a Síndrome de Cushing pela produção ectópica de ACTH, em 30% a 40% dos tumores funcionalmente ativos. Os portadores de Síndrome Neoplasia Endócrina Múltipla tipo I (MEN I) tem prevalência de 3% a 8% de tumor neuroendócrino de timo, sendo a maioria tabagista, frequentemente associada à hiperparatireoidismo. Embora o prognóstico seja estágio dependente, a associação de tumor neuroendócrino tímico e MEN I está relacionada com pior prognóstico ^{8,9}.

Ressecção prévia de câncer de tireoide também tem sido descrita¹⁰. Outras condições associadas incluem poliartropatia, miopatia proximal, neuropatia periférica, osteoartropatia hipertrófica e a síndrome de Eaton Lambert⁸.

Ataxia cerebelar é uma rara manifestação clínica relacionada a uma degeneração autoimune do cerebelo¹¹.

Há diferença clinicopatológica clara com timoma, sendo que os carcinomas neuroendócrinos tendem a ter curso clínico mais agressivo, com invasão local de estrutura adjacentes em aproximadamente 80% dos pacientes. Linfonodos intratorácicos comprometidos ocorrem em mais de 40% de casos e metástase a distância, mais frequente para pulmão, osso (Figura 1), fígado e cérebro ocorrem em cerca de um terço dos casos¹⁰.

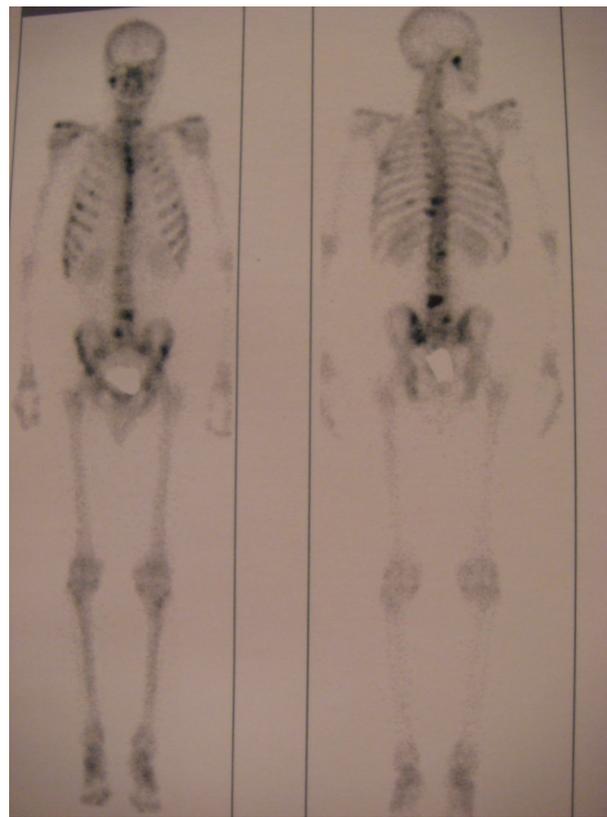
Os tumores neuroendócrinos de timo podem mostrar um espectro contínuo de diferenciação que vai de carcinoide típico, bem diferenciado até carcinoma neuroendócrino de células pequenas. Os tumores carcinóides típicos e atípicos podem expressar marcadores neuroendócrinos pela imunohistoquímica: cromogranina A, sinaptofisina e neuroenolase específica, enquanto carcinomas de células grandes e carcinomas de pequenas células expressam raramente ou fracamente estes marcadores⁴.

Os achados bioquímicos são dependentes do tipo histológico do tumor neuroendócrino.

Carcinóides típicos cursam com aumento da cromogranina sérica. Pode haver aumento do ACTH, GHRH, IGF-I, TSH, cortisol urinário, 5 hidroxidoindolacético ou metabólicos histamínicos^{4,12}.

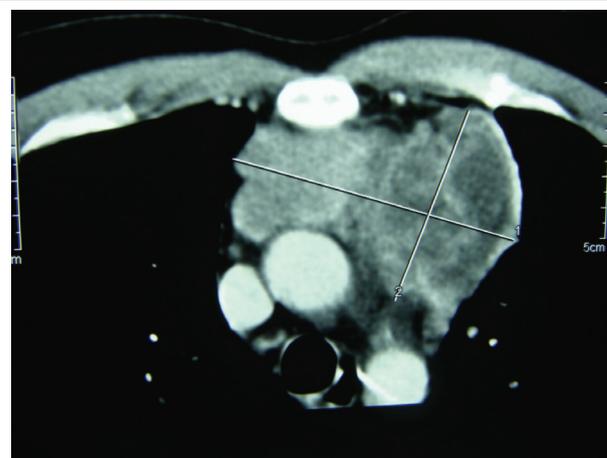
Ao raio-X simples de tórax os tumores neuroendócrinos são usualmente indistintos dos timomas, mostrando massa lobulada no mediastino anterior, embora sejam de dimensões maiores.

Figura 1. Cintilografia óssea mostrando metástases de carcinoma neuroendócrino do timo



Tomografia computadorizada (Figura 2) e ressonância magnética de tórax, abdome e broncoscopia, são os melhores procedimentos para diagnóstico e estadiamento⁴. As massas mediastinais podem ser biopsiadas através de punção transtorácica, com agulha grossa, orientada por tomografia computadorizada. Este procedimento, em geral permite a obtenção de material suficiente para o diagnóstico e classificação histológica.

Figura 2. Tomografia computadorizada de tórax mostrando carcinoma neuroendócrino do timo



Desde que 80% dos carcinóides típicos expressam receptores de somatostatina, cintilografia para receptores de somatostatina é um importante recurso no diagnóstico e estadiamento.

■ HISTOPATOLOGIA

Os tumores neuroendócrinos tímicos podem ser divididos em:

1. Baixo grau, quando há menos que 3 mitoses/campo, com mínimo de atipia.
2. Grau intermediário, com 4 a 9 mitoses/campo e atipia citoplasmática.
3. Alto grau, com 10 ou mais mitoses/campo e atipia nuclear¹².

■ ESTADIAMENTO

Não há estadiamento específico para tumores tímicos neuroendócrinos. O estadiamento empregado com maior frequência é o mesmo utilizado na classificação dos timomas, estabelecido por Masaoka e colaboradores¹³. Este sistema de classificação fundamenta-se no grau de invasão do tumor, tanto infiltração macro quanto microscópica da cápsula e de estruturas anatómicas adjacentes.

■ TRATAMENTO

A ressecção cirúrgica é o tratamento primário de escolha para os tumores localizados. A ressecção cirúrgica completa tem sido relatada como uma das principais características determinantes do prognóstico. Por ser o principal recurso terapêutico, a ressecção completa (R0) deve ser o objetivo do tratamento, mesmo que envolva a remoção de estruturas adjacentes comprometidas pelo tumor.

Na maior série de pacientes descrita na literatura, Moran e colaboradores estudaram 80 pacientes com carcinoma neuroendócrino do timo submetidos à ressecção cirúrgica completa. Os autores observaram recidiva local em 22,5% dos casos e recidiva sistêmica em 25%, os principais sítios de recorrência foram: linfonodos, pulmões, ossos, parede torácica e fígado. Infelizmente, nesta série de pacientes não havia dados suficientes para avaliar o papel de radioterapia ou quimioterapia adjuvante. Entretanto, frente às altas taxas de recorrência, mesmo após ressecção cirúrgica completa, o tratamento adjuvante deve ser considerado, especialmente nos casos de tumores que se apresentam com maior grau de invasão local¹⁴, margens positivas ou cápsula comprometida. Outras séries com menor número de casos mostraram resultados bastante desanimadores, com taxa de recorrência chegando

até a 70% apesar da maioria dos pacientes terem sido submetidos à ressecção cirúrgica e diferentes formas de tratamento adjuvante^{15, 16}, incluindo radioterapia e quimioterapia.

A vantagem potencial da radioterapia adjuvante em relação ao tratamento neoadjuvante é evitar a realização de cirurgia em área previamente irradiada, o que pode se associar a maiores dificuldades técnicas e aumentar a morbidade e mortalidade da ressecção cirúrgica.

Os agentes quimioterápicos adjuvantes mais usados são derivados da platina e vepeside⁸. Fluorouracil e espretozocina foram utilizados em poucos casos. A pequena experiência descrita na literatura ao longo de muitos anos faz com que seja difícil a análise de resultados do tratamento quimioterápico adjuvante e seu impacto na evolução da doença². Poucas séries têm descrito a utilização de quimioterapia associada à radioterapia como adjuvante seguindo o tratamento cirúrgico.

Ruffini estudou tratamento neoadjuvante com radioterapia e quimioterapia com cisplatina e vepeside, no estágio clínico III, com ressecção completa¹⁷.

Como 95% dos portadores de MEN I apresentam-se com hiperparatireoidismo, no momento da exploração cervical, uma timentomia deveria ser realizada numa tentativa de se reduzir a incidência de tumor neuroendócrino tímico^{1, 18}.

Tratamento da Recorrência

A cirurgia também pode ser útil no tratamento da recorrência local, tanto com a finalidade de resgate terapêutico quanto paliativo devido à invasão ou compressão de estruturas adjacentes. Estas situações frequentemente estão associadas a ressecções mais extensas, de maior complexidade e conseqüentemente com morbidade e mortalidade mais elevadas.

A radioterapia pode ser empregada no tratamento dos tumores irrissecáveis, associado ou não à quimioterapia.

Hamaji estudou nove de doze pacientes com carcinoma tímico recidivado e observaram que recorrência não afetou a sobrevida, ao contrário do que ocorre com timoma e carcinoma tímico¹⁹.

Tratamento Paliativo

O objetivo do tratamento paliativo é aliviar as manifestações clínicas que podem ser decorrentes do crescimento e invasão local ou conseqüência da produção ectópica de tumores ditos funcionantes, que provocam desordens endócrinas.

Em tumores com alto grau proliferativo ou que se tornam rapidamente progressivos, normalmente após

muitos anos de crescimento lento, o tratamento quimioterápico similar ao carcinoma de pequenas células deve ser considerado.

Para tumores com baixo índice proliferativo, tratamento paliativo com análogos da somatostatina, deve ser empregado quando se apresentam com progressão de doença, sintomáticos ou se o tumor é funcional.

O alfa interferon é usado associado ao análogo da somatostatina, na progressão deste.

A radioterapia é empregada para alívio de sintomas decorrentes de invasão ou compressão de estruturas anatômicas adjacentes ao tumor.

Quando há expressão dos receptores de somatostatina tratamento com octreotato-lutécio-177 é uma opção terapêutica que deve ser considerada³.

■ PROGNÓSTICO

Devido ao pequeno número de casos descritos na literatura, existem controvérsias em relação aos fatores apontados como determinantes do prognóstico.

Os carcinóides tímicos têm taxa de sobrevida em 5 anos de 60% para tumores localizados, 50% para regional e 30% para metástase a distância⁴. Desta forma o estadiamento baseado na extensão anatômica do tumor é um dos principais determinantes do prognóstico. Além disso a ressecção cirúrgica completa também é um importante fator associado ao prognóstico destes pacientes.

A sobrevida se correlaciona também com o grau de diferenciação, e com presença de endocrinopatias. Tumores bem diferenciados têm cinco e dez anos de sobrevida livre de doença de 50% e 9% respectivamente. Tumores de grau intermediário têm 20% em cinco anos e nenhuma aos 10 anos. Nenhum dos portadores de tumores de alto grau estava livre de doença aos cinco anos².

■ SEGUIMENTO

Como as taxas de recorrência local e sistêmica podem ser elevadas e a doença recorrente pode trazer complicações locais devido a invasão de estruturas adjacentes, é importante que estes pacientes sejam submetidos a um processo de seguimento oncológico após o final do tratamento. Entretanto, não há padrões definidos para este seguimento.

Em analogia ao que se recomenda para boa parte das neoplasias malignas, inicialmente os pacientes devem ser seguidos a cada três meses, nos primeiros dois anos. Posteriormente o seguimento pode ser espaçado para semestral até ao quinto ano e anual

depois de cinco anos. Considerar que o seguimento mesmo a longo prazo tem importância. Alguns relatos de caso referem recidiva tardia, mesmo 8 anos depois de finalizado o tratamento.

O seguimento inclui anamnese, exame físico e exame de imagem da região mediastinal, preferencialmente TC de tórax. Marcadores bioquímicos como cromogranina A também podem ser empregados. Caso haja superprodução de ACTH ao diagnóstico, a dosagem do mesmo deve ser monitorada⁴.

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin, related to carcinoid tumor: Clinicopathologic study of 8 cases. *Cancer*. 1972;29(4):1061-74.
2. Chaer R, Massad MG, Evans A, Snow NJ, Geha AS. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(5):1733-40.
3. Oberg K, Jelic S. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2008;19(2):102-3.
4. Ahn S, Lee JJ, Ha SY, Sung CO, Kim J, Han J. Clinicopathological analysis of 21 thymic neuroendocrine tumors. *Korean J Pathol*. 2012;46(3):221-5.
5. Moll UM. Functional histology of neuroendocrine thymus. *Microsc Res Tech*. 1997;38(3):300-10.
6. Bi YF, Liu RX, et al. Gene expression profiles of thymic neuroendocrine tumors with ectopic ACTH syndrome reveal novel molecular mechanism. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1273-82.
7. Bi YF, Ye L, Chen YH, Ning G, Sun SY, Jiang L, Zhu N, Zhou WW, Wang WQ. Characteristics of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome due to thymic carcinoid and analysis of the molecular mechanism. *Chinese Med J*. 2008; 121(7):667-70.
8. Tiffet O, Nicholson AG, Ladas G, Sheppard MN, Goldstraw P.A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus. *Chest*. 2003;124(1):41-146.
9. Wang DY, Chang DB, Kuo SH, Yang PC, Lee YC, Hsu HC, Luh KT. Carcinoid tumours of the thymus. *Thorax*. 1994;49(4):357-60.
10. Miller BS, Rusinko RY, Fowler L. Synchronous thymoma and thymic carcinoid in a woman with multiple endocrine neoplasia type 1: case report and review. *Endocr Prat*. 2008;14(6):713-6.
11. Bataller L, Valero C, Díaz R, Froufe A, Garcia-Zarza A, Ribalta T, Vilchez JJ, Saiz A. Cerebellar ataxia associated with neuroendocrine thymic carcinoid and GAD antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):696-97.
12. Hansen EK, Krieg RM, Azar RJ, Jablons DM, Jahan TM, Zaloudek CJ. Unusual thoracic problems in patients with malignancies: case 3. Carcinoid tumor of the thymus. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2859-61.
13. Chaer R, Massad MG, Evans A, Snow NJ, Geha AS. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(5):1733-40.

14. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981;48(11):2485-92.
15. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinoma (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol*. 2000;14(1):100-10.
16. Wick MR, Carney JA, Bernatz PE, Brown LR. Primary mediastinal carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(3):195-205.
17. Fukai I, Masaoka A, Fujii Y, Yamakawa Y, Yokoyama T, Murase T, Eimoto T. Thymic neuroendocrine tumor (thymic carcinoid): a clinicopathologic study in 15 patients. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(1):208-11.
18. Ruffini E, Oliaro A, Novero D, Campisi P, Filosso PL. Neuroendocrine tumors of the thymus. *Thorac Surg Clin*. 2011;21(1):13-23.
19. Teh BT, McArdle J, Chan SP, Menon J, Hartley L, Pullan P, Ho J, Khir A, Wilkinson S, Larsson C, Cameron D, Shepherd J. Thymic carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Medicine (Baltimore)*. 1997 Jan;76(1):21-9.
20. Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC 3rd, Wigle DA, Deschamps C, Shen KR. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):247-54.