

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DE PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE TIMOMA E CARCINOMA TÍMICO NO ESTADO DE
PERNAMBUCO**

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF PATIENTS WITH
THYMOMA AND THYMIC CARCINOMA DIAGNOSIS IN PERNAMBUCO
STATE

Vinícius Rocha da Cruz¹
Lisius Uchôa Garcia Monteiro²
Mário Correia de Araújo²
Maria Júlia Gonçalves de Melo³
Carla Rameri Alexandre Silva de Azevedo⁴
Edvaldo da Silva Souza³
Artur Eugênio de Azevedo (in memoriam)⁵

¹ Graduando do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde, Bolsista do Programa do Fundo de Apoio a Pesquisa e Ensino do IMIP (FAPE-IMIP).

² Graduando do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

³ Tutor do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde; docente pesquisador do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

⁴ Oncologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

⁵ Cirurgião torácico do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Autor responsável pela correspondência:

Vinicius Rocha da Cruz

Rua José de Alencar, 471. Bairro: Ilha do

Leite, Recife/PE CEP: 50070075

Telefone: (81) 996034151

Email: viniciusrochac@hotmail.com

Financiamento: Fundo de Apoio a Pesquisa e ensino do IMIP.

Conflito de interesse: Não há.

Recife, 2016

RESUMO

Objetivos: Analisar o perfil clínico e epidemiológico em pacientes com timoma, cadastrados no Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) da cidade do Recife, entre os anos de 1995 a 2007.

Método: Estudo de série de casos de pacientes com timoma cadastrados no RCBP. Dados secundários foram obtidos a partir do banco de dados dos pacientes cadastrados no RCBP do Recife e contidos na ficha de notificação: dados sociodemográficos, relativos à doença, à data de diagnóstico e data de óbito. Dados referentes aos óbitos foram verificados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do estado de Pernambuco. Para a análise estatística usou o software Epi-Info™ 3.5.4.

Resultados: Dos 12 pacientes do estudo, 7 (58,33%) eram do sexo feminino. A mediana de idade foi de 59 anos (1º quartil 40, 3º quartil 68). 9 (75%) possuem registro da data de óbito e, desses 9, 2 (22,22%) possuem data de diagnóstico coincidindo com data de óbito. Nenhum (0%) apresentou informação quanto ao estadiamento.

Conclusões: Os tumores do timo são neoplasias raras no nosso meio. Os dados disponíveis no RCBP são limitados e o perfil dos pacientes com essa neoplasia merece maior investigação. Não é claro se a baixa incidência se deve a subnotificação ou a fatores inerentes a doença.

Palavras-chave: timoma, diagnóstico, óbito, sobrevida.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the clinical and epidemiological profile in patients with thymoma, registered in the population-based cancer registry (RCBP) of Recife, between the years 1995-2007.

Method: serial cases studies of patients with thymoma registered in the RCBP. Secondary data were obtained from the patients registered database in Recife RCBP and contained in the notification form: sociodemographic data related to the disease, the date of diagnosis and date of death. Data relating to deaths were recorded in the Mortality Information System (SIM) of the state of Pernambuco. For the statistical analysis used the Epi-Info™ 3.5.4 software.

Results: of the 12 patients studied, 7 (58.33%) were female. The median age was 59 years (1st quartile 40, 3rd quartile 68). 9 (75%) have the record date of death, and, these 9, 2 (22.22%) have date diagnostic coinciding with the death date. None (0%) presented information about the staging.

Conclusions: The thymic tumors are neoplasms in our midst. The data available in RCBP are limited and the profile of patients with this cancer deserves further investigation. It is unclear whether the low incidence is due to underreporting or inherent disease factors.

Keywords: thymoma, diagnosis, death, survival.

INTRODUÇÃO

O timo é um órgão localizado no mediastino anterior. Tem seu desenvolvimento mais acentuado na infância até a puberdade, a partir de quando sofre involução progressiva, tornando-se atrófico na velhice. O timo é segmentado em uma região cortical e outra medular, sendo composto de células de diferenciação epitelial e linfóide e entre elas, os corpúsculos de Hassall (células epiteliais queratinizadas), células mióides, linfócitos tímicos (conhecidos também como timócitos) e linfócitos B. A função primordial do timo é a maturação de linfócitos T.^{1,2}

O timo é origem de diferentes tipos de neoplasias e o timoma é o tumor tímico mais comum. Histologicamente os timomas são classificados em quatro tipos, além do carcinoma tímico. Sumariamente, existem os timomas tipo A, composto principalmente por células epiteliais em paliçada e ovais; o tipo AB, conhecido como misto, com componentes epitelial e linfocítico; tipo B1, composto de células epiteliais com infiltrado linfocítico abundante; tipo B2, predominantemente linfocítico; tipo B3, também conhecido como bem diferenciado, com células epiteliais poligonais com pouca atipia. O timoma tipo C é conhecido como carcinoma tímico, e pode ser composto por uma ampla gama de elementos que não lembram os tecidos tímicos originais.^{1,2}

O tratamento dos timomas depende fundamentalmente do estadiamento oncológico. Pacientes com tumores precoces são tratados principalmente por ressecção cirúrgica. Os pacientes com tumores de estadiamento intermediário são tratados com cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia a depender de vários fatores como a performance clínica, radicalidade da cirurgia e tipo histológico. Contudo, quando em estágio avançado, os pacientes com timoma são tratados frequentemente com quimioterapia e/ou radioterapia com resultados heterogêneos. O prognóstico do timoma depende fundamentalmente do estadiamento, da classificação histológica e da

completude da ressecção nos casos tratados por cirurgia. Os pacientes com carcinoma tímico geralmente têm prognóstico reservado, uma vez que se apresentam mais frequentemente com doença avançada.^{2,6}

Apesar de acarretarem morbidade e mortalidade consideráveis para os pacientes acometidos, os tumores tímicos são considerados raros. É estimado que os timomas perfazem menos de 1% dos tumores sólidos em adultos.^{1,6} A condição de tumor raro acarreta grandes problemas para os pacientes portadores de tumores tímicos. Os dados sobre a evolução da doença e sobre a efetividade dos tratamentos disponíveis são obtidos principalmente com base em estudos de centros únicos em países desenvolvidos.⁷ Para os carcinomas tímicos os dados são ainda mais difíceis, principalmente no que concerne ao tratamento. Não é de nosso conhecimento que haja dados epidemiológicos disponíveis sobre pacientes com tumores tímicos na população brasileira.

Em analogia a outros tumores malignos, os dados referentes ao tempo despendido desde o início dos sintomas até o tratamento definitivo de pacientes com tumores tímicos são pouco conhecidos.^{8,9} No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), apresenta deficiências assistenciais, tanto no provimento do acesso aos métodos diagnósticos dos pacientes com suspeição clínica de tumores tímicos, quanto do número de centros capacitados no tratamento específico dos casos confirmados e das intercorrências inerentes ao tratamento e à própria doença. Desta feita, existe a possibilidade de que o atraso do tratamento dos pacientes com tumores tímicos no nosso meio deve-se principalmente a demora entre o início dos sintomas até estabelecimento do diagnóstico definitivo e a do diagnóstico até o início do tratamento.

A incidência e a sobrevida populacional dos pacientes com tumores tímicos não está bem estabelecida. Os registros são partes essenciais de qualquer programa de

controle de câncer, pois para estabelecer a incidência de determinado câncer são necessárias informações específicas sobre os casos e dados confiáveis do número de indivíduos na população de interesse¹⁵. Os dados dos registros de câncer de base populacional (RCBP) e das declarações de óbito (DO) possibilitam avaliações estatísticas que irão fornecer informações para avaliar o impacto do câncer na comunidade. Essas informações são necessárias para o planejamento de estratégias de controle¹⁶.

Para a cidade do Recife, sede da maioria dos Serviços de Oncologia do estado de Pernambuco, são encaminhados os casos suspeitos e diagnosticados de timomas. A cidade do Recife dispõe de um registro de câncer de base populacional (RCBP), um dos mais antigos do país, criado em 1967 e que após longo período de inatividade foi reativado em 1996. O RCBP de Recife tem como área de cobertura o município, localiza-se na secretaria de saúde do Recife, e recebe suporte financeiro fixo do Ministério da Saúde. No quadro de funcionários do registro há uma coordenadora, um supervisor/registrator e sete coletadores/digitadores. A comissão assessora é composta de dois epidemiologistas e um médico patologista. As declarações de óbito são obtidas pelo SIM¹¹.

O conhecimento de dados e da evolução dos timomas pode ser de grande valia para a adequação dos Serviços de Oncologia do Estado, com o intuito de melhorar a qualidade da assistência prestada à nossa população.

MÉTODOS

Estudo de série de casos tendo como base as informações contidas no Registro de câncer de base populacional da cidade do Recife. Foram considerados elegíveis todos os pacientes com diagnóstico de câncer de timo CID 10 C.37, entre os anos de 1995 a 2007. Foram excluídos pacientes com menos de 18 anos de idade.

Foram consideradas no estudo as seguintes variáveis: sociodemográficas (idade, sexo, cor/raça, procedência, escolaridade), epidemiológicas (fatores de risco), análises clínicas e laboratoriais (data em que foi diagnosticado o câncer de timo, estadiamento e perfil diagnóstico).

Para os pacientes notificados que não havia registro de óbito no RCBP foi solicitada a verificação no Sistema de Informação de Mortalidade de Pernambuco (SIM-PE) a partir do ano do diagnóstico até março de 2016.

A partir do levantamento das informações com análise no banco de dados do RCPB, as mesmas foram cuidadosamente revisadas e digitadas pelo pesquisador em um banco de dados (com dupla entrada). Para construção do banco e análise dos dados utilizando-se o software EPI-INFOTM versão 3.5.4.

RESULTADOS

No RCPB foram identificados 12 pacientes elegíveis portadores de câncer de timo de acordo com o CID 10 C.37, e todos eram maiores de 18 anos de idade.

Dos 12 pacientes incluídos, 7 (58,33%) eram do sexo feminino. A mediana de idade quando do diagnóstico de câncer de timo foi 59 anos (intervalo interquartil 40 e 68). De todos os 12 novos casos diagnosticados no período delimitado pelo presente estudo, 4 pacientes (33%) tinham entre 18-45 anos; 5 (42%) tinham entre 46-65 anos e 3 (25%) tinham mais do que 66 anos.

Com relação à raça, 6 (50%) foram considerados como brancos/pardos, enquanto esta informação não existia para os demais. Não há qualquer relato de tabagismo descrito.

A média de anos de escolaridade dos pacientes não pode ser estabelecida pois só havia um relato de pacientes com ensino médio completo. O estado civil estava registrado para 4 pacientes (33,33%), sendo 2 casados (16,67%) e 2 solteiros (16,67%). Dos 12 pacientes do estudo, 1 (8,33%) tinha o relato da ocupação trabalhista (descrito como operador de utilidades).

No período compreendido de 1995-2002, na cidade do Recife, houve um total de 16.796 novos casos de câncer, estando 6 relacionados ao timoma, com uma frequência relativa de 0,036%. No período seguinte, entre 2003-2007, houve 16.498 novos casos de câncer, sendo 6 timomas (0,036%), não havendo, portanto, diferença significativa na incidência em comparação ao período anterior.

Em Recife, no período de 1996-2000 houve um crescimento populacional de 85.337 habitantes¹⁰, e foram diagnosticados 4 novos casos de timoma; Já no período de 2000-2007 houve um crescimento de 110.675 habitantes¹⁰ com o diagnóstico de 8 novos casos de timoma.

Dos 12 pacientes do estudo, 10 (83,33%) tiveram timoma maligno como descrição da morfologia, 1 (8,33%) descrito como adenocarcinoma e 1 (8,33%) como carcinoma de

células escamosas. Em relação ao meio de diagnóstico, 9 (75%) foram descritos através da histologia/citologia, 1 (8,33%) através de outros meios e 2 (16,67%) na declaração de óbito.

Já em relação à extensão do tumor, 7 (58,33%) foram descritos como localizados, enquanto que 5 (41,67%) não tiveram informações relatadas a respeito.

Dos 12 pacientes, 9 (75%) tiveram o registro da data de óbito e em 3 (25%) não houve o registro. Dos 9 óbitos registrados, 2 (22,22%) a data de diagnóstico coincide com a data do óbito. O tempo, em meses, do diagnóstico até a data de óbito, excluindo-se os 2 casos em que as datas foram coincidentes, foi de 2 a 163 meses. Dos 9 óbitos, todos (100%) tiveram o câncer como causa básica descrita. Para 3 pacientes não foi possível saber a data de último contato com o serviço de saúde, porém estes pacientes não constavam da lista de DO do SIM –PE onde foi feita a pesquisa nominal.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e confirmação do diagnóstico dos pacientes com timoma de acordo com o Registro de Câncer de Base Populacional do Recife, no período de 1995 a 2007.

Características	Frequência absoluta (N=12)	Frequência relativa (%)
Sexo		
• Feminino	7	58,3
• Masculino	5	41,7
Raça		
• Branco/pardo	6	50
• Não informado	6	50
Confirmação diagnóstico		
• Histológico/citológico	9	75,0
• Outros exames	1	8,3
• Declaração de óbito	2	16,6
Estadiamento do tumor		
• Localizado	5	41,7
• Sem informação	7	58,3
Idade do diagnóstico		
mediana, IIQ*		
59 (40-68)		

*IIQ-Intervalo interquartil

Tabela 2 – Frequência absoluta e incidência do número de casos de pacientes com timoma de acordo com o Registro de Câncer de Base Populacional do Recife, no período de 1995 a 2007

Ano do diagnóstico	Frequência absoluta (N=12)	População da cidade do Recife¹⁰	Incidência Número de casos/100.000 habitantes
• 1995	*	**	
• 1996	*	1.337.568	
• 1997	1	**	
• 1998	0	**	0
• 1999	2	**	
• 2000	1	1.422.905	0,07
• 2001	0	**	0
• 2002	2	**	
• 2003	2	**	
• 2004	2	**	
• 2005	2	**	
• 2006	0	**	0
• 2007	0	1.533.580	0

*Dados não disponíveis no RCBP

**Dados não disponíveis no IBGE

DISCUSSÃO

Timoma é uma doença rara do epitélio tímico, sendo a mais comum neoplasia primária do timo. É um tumor que cursa com sintomas em 50% dos casos¹². São tumores de crescimento bastante lento, necessitando de uma grande amostra de pacientes para estabelecer fatores prognósticos associados. A Miastenia gravis ocorre em cerca de 30% dos pacientes com timoma e confere um pior prognóstico¹³. A taxa média de sobrevida varia conforme os estudos entre 67% e 68% em 5 anos¹⁴.

Os tumores malignos do timo são diferenciados em timoma, carcinoma tímico e o carcinóide tímico. Apesar de compartilharem uma origem histológica epitelial comum, tem recursos que o distinguem¹⁷⁻¹⁸. O timoma se apresenta sem atipia evidente do componente epitelial, mantém as características histológicas do timo e pode ser amplamente infiltrado por linfócitos não-neoplásicos. O carcinoma tímico possui atipia celular e não mantém os recursos específicos do timo. O carcinóide tímico é muito incomum e é considerado um carcinoma neuroendócrino bem diferenciado¹⁷⁻¹⁹.

Para o diagnóstico patológico de tumores tímicos, várias técnicas podem ser utilizadas, incluindo toracoscopia, mediastinoscopia, mediastinostomia ,punção aspirativa de agulha fina (PAAF), biopsia guiada por tomografia computadorizada²⁰. Apesar de biópsias por PAAF serem amplamente realizadas em órgãos viscerais, elas geralmente não são facilmente realizadas no mediastino. Isto pode ser devido a inexperiência do citologista e/ou a falta de confiança por parte do médico¹⁹. A literatura sugere uma gama bastante ampla de confiabilidade para PAAF; variam na especificidade de 77 a 100%,^{21,19, 20} e na sensibilidade de 71 a 87%.^{21,22}.

No período de 1996-2000, 4 novos casos de timoma foram diagnosticados, e houve um crescimento populacional de 85.337 habitantes. Já entre 2000-2007, o crescimento populacional foi de 110.675 habitantes, com diagnóstico de 8 novos casos de timoma. Proporcionalmente houve uma quantidade maior de novos casos de timoma em

comparação com o crescimento populacional, estando esta informação talvez relacionada a um melhor aprimoramento diagnóstico.

A raridade da doença em nosso meio leva a alguns questionamentos. A análise dos nossos dados sugerem subnotificação dos registros da doença, o que pode acontecer por dificuldades no diagnóstico (subdiagnóstico) relacionado a acesso ao serviço de saúde a própria patologia, seja pela subnotificação propriamente dita no RCBP. Essa hipótese é fortalecida pelos resultados de *Baldotto ET AL*, que no mesmo período de estudo (10 anos) levantou 43 casos em um único hospital no Rio de Janeiro, ainda que de referência no tratamento de câncer. Em nosso estudo, as características sociodemográficas são condizentes com os dados epidemiológicos do Brasil ¹¹.

O tratamento e o prognóstico dos timomas dependem do estadiamento oncológico. Cirurgia é o tratamento de escolha para pacientes com timoma não metastático, independente do seu grau de invasão^(23,24). Em casos de disseminação pleural, a radioterapia foi eleita como única forma de tratamento efetiva²⁵. No pós-operatório, a radioterapia é normalmente administrada e é recomendada para reduzir a recorrência em tumores invasivos^(26,27,28). Realizada radioterapia pós-operatória, a sobrevida após ressecção completa de um timoma invasivo é semelhante a de pacientes com tumor não invasivo⁽²⁸⁾. No presente estudo, os dados referentes ao estadiamento foram nulos assim como as informações do tratamento realizado, o que impossibilitou qualquer tentativa de estabelecer prognóstico ou traçar curvas de sobrevida.

Ao final do estudo, muitas variáveis sociodemográficas e epidemiológicas continuaram sem informações relevantes quanto a fatores de risco e prognóstico, estando o fato relacionado a ausência de informações preenchidas em banco de dados e a limitação do tamanho da amostra do presente estudo.

A importância da adequada alimentação dos dados do RCBP é comumente minorizada. Destacamos que essa é uma fonte de dados útil e acessível, ocupando papel significativo no desenho de políticas públicas dirigidas a neoplasias, como também no

conhecimento da epidemiologia e prognóstico dessas doenças em nossa população. Os tumores do timo em nosso meio merecem ainda novas investigações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pathology & genetics: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization Classification of tumours. Travis WD, Brambilla E, Muler – Hermelink HK, Harris CC (Eds). IARC Press, Lyon, France. 2004
2. Detterbeck FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:2328-34.
3. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:673-84.
4. Kaiser LR. Surgical treatment of thymic epithelial neoplasms. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2008;22:475-88.
5. Koppitz H, Rockstroh JK, Schuller H, Standop J, Skowasch D, Muller-Hermelink HK, et al. State-of-the-art classification and multimodality treatment of malignant thymoma. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:540-8.
6. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest.* 2005;128:2893-2909.
7. Kondo K, Yasumasa M. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1,089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:219-24.
8. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J.* 2004; 24(6): 898-904.
9. Koyi H, Hillerdal G, Brande E. Patient 's and doctors ' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer.* 2002;35:53-7.

10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- IBGE
11. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva- INCA
12. Gripp S, Hilgers K, Wurm R, et al. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer* 1998;83:1495-1503.
13. Monden Y, Nakahara K, Iioka S, et al. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy, and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985;39:165-169
14. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma: a clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60:2727-2743.
15. HOWARD, S. C. et al. Childhood cancer epidemiology in low-income countries *Cancer*, v112, n. 3, p. 461-472, 2008.
16. RODRIGUEZ-GALINDO, C. et al. Global challenges in pediatric oncology. *Current opinion in pediatrics*, v. 25, n. 1, p. 3–15, 2013.
17. Singh HK, Silverman JF, Powers CN, et al. Diagnostic pitfalls in fine-needle aspiration biopsy of the mediastinum. *Diagn Cytopathol* 1997;17:121–126.
18. 4. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK (Eds), World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press, 2004.
19. Goel D, Prayaga AK, Sundaram C, et al. Utility of fine needle aspiration cytology in mediastinal lesions: a clinicopathologic study of 1617 cases from a single institution. *Acta*

Cytol 2008;52:404 – 411.

20. Assaad MW, Pantanowitz L, Otis CN. Diagnostic accuracy of image- guided percutaneous fine needle aspiration biopsy of the mediastinum. *Diagn Cytopathol* 2007;35:705–709.

21. Ali SZ, Erozan YS. Thymoma. Cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1998;42:845– 854.

22. Wakely PE Jr. Fine needle aspiration in the diagnosis of thymic epithelial neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:433– 442.

23. Maggi G, Giaccone G, Donadio M, et al. Thymomas: a review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer* 1986;58:765-776

24. Wilkins EW. Thymoma: surgical treatment. In: Wood DE, Thomas CR, ed. *Mediastinal tumors*. Berlin: Springer, 1995;11-18.

25. Ichinose Y, Ohta M, Yano T, et al. Treatment of invasive thymoma with pleural dissemination. *J Surg Oncol* 1993;54:180-183

26. Wilkins EW Jr, Grillo HC, Scannell JG, et al. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1991;51:888-892

27. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991;51:152-156.

28. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, et al. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992;54:311-315