

TIMOMA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TERAPIAS EMERGENTES

THYMOMA: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, AND EMERGING THERAPIES

TIMOMA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TERAPIAS EMERGENTES

Ana Carolina Ferreira Gomes¹

Gabriel Maia Nascimento²

Natália Pereira Barcelos³

Henrique Normandia Castro⁴

João Victor Xavier Assunção⁵

RESUMO: O timoma é o tumor mais comum do mediastino anterior em adultos, originando-se nas células epiteliais do timo. Apesar de sua baixa incidência, apresenta significativa importância clínica devido à sua associação com doenças autoimunes, especialmente a miastenia gravis. Os timomas possuem comportamento biológico variável, indo de lesões encapsuladas a formas invasivas e metastáticas. A classificação histológica, como a proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), e o estadiamento clínico, como o sistema de Masaoka-Koga, são ferramentas essenciais na avaliação prognóstica e no planejamento terapêutico. O tratamento principal é a ressecção cirúrgica completa, com adição de radioterapia ou quimioterapia conforme o estágio e a presença de invasão local. Os avanços em técnicas cirúrgicas minimamente invasivas e o uso de terapias adjuvantes têm melhorado o prognóstico dos pacientes. A raridade do timoma e sua associação com múltiplos quadros clínicos demandam uma abordagem multidisciplinar, envolvendo oncologistas, cirurgiões torácicos, imunologistas e neurologistas. O acompanhamento a longo prazo é necessário devido ao risco de recidiva tardia. A compreensão atual do timoma ainda está em expansão, com pesquisas focadas em sua patogênese molecular, marcadores prognósticos e opções terapêuticas personalizadas.

267

Palavras chave: Timoma. Carcinoma Tímico. Cirurgia.

ABSTRACT: Thymoma is the most common anterior mediastinal tumor in adults, originating from thymic epithelial cells. Despite its low incidence, it holds significant clinical relevance due to its association with autoimmune diseases, particularly myasthenia gravis. Thymomas exhibit variable biological behavior, ranging from encapsulated lesions to invasive and metastatic forms. Histological classification, such as that proposed by the World Health Organization (WHO), and clinical staging, like the Masaoka-Koga system, are essential tools for prognostic assessment and therapeutic planning. The main treatment is complete surgical resection, with adjuvant radiotherapy or chemotherapy depending on the stage and local invasion. Advances in minimally invasive surgical techniques and the use of adjuvant therapies have improved patient outcomes. The rarity of thymoma and its association with multiple clinical syndromes require a multidisciplinary approach involving oncologists, thoracic surgeons, immunologists, and neurologists. Long-term follow-up is necessary due to the risk of late recurrence. Current understanding of thymoma is still evolving, with research focusing on its molecular pathogenesis, prognostic markers, and personalized therapeutic options.

Keywords: Thymoma. Thymic Carcinoma. Surgery.

¹Acadêmica de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais.

²Acadêmico de Medicina. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

³Acadêmica de Medicina. Centro Universitário Atenas – UniAtenas.

⁴Acadêmico de Medicina. Faculdade de Medicina de Campos.

⁵Médico. Universidade Federal de Minas Gerais.

RESUMEN: El timoma es el tumor más común del mediastino anterior en adultos, originado en las células epiteliales del timo. A pesar de su baja incidencia, tiene gran relevancia clínica por su asociación con enfermedades autoinmunes, en particular la miastenia gravis. Los timomas muestran un comportamiento biológico variable, desde lesiones encapsuladas hasta formas invasivas y metastásicas. La clasificación histológica, como la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la estadificación clínica, como el sistema de Masaoka-Koga, son herramientas fundamentales para la evaluación pronóstica y la planificación terapéutica. El tratamiento principal es la resección quirúrgica completa, con radioterapia o quimioterapia adyuvante según el estadio y la invasión local. Los avances en técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y el uso de terapias adyuvantes han mejorado el pronóstico de los pacientes. La rareza del timoma y su asociación con múltiples cuadros clínicos requieren un enfoque multidisciplinario que incluya oncólogos, cirujanos torácicos, inmunólogos y neurólogos. El seguimiento a largo plazo es necesario debido al riesgo de recurrencia tardía. La comprensión actual del timoma sigue evolucionando, con investigaciones centradas en su patogénesis molecular, marcadores pronósticos y opciones terapéuticas personalizadas.

Palabras clave: Timoma. Carcinoma Tímico. Cirugía.

INTRODUÇÃO

O timoma é um tumor raro, representando aproximadamente 20% das neoplasias do mediastino anterior, sendo mais frequente em adultos entre a quinta e a sétima décadas de vida (MARX et al., 2015; DETTERBECK; ZEESHAN, 2013). Sua origem se dá nas células epiteliais do timo, órgão localizado no mediastino anterior, que possui papel fundamental na maturação dos linfócitos T durante a infância e adolescência (SU; COLSON, 2015). A atividade funcional do timo diminui progressivamente após a puberdade, o que pode justificar a maior incidência de timomas em adultos (RIBEIRO; PEREIRA; NAVES, 1999).

Apesar de geralmente ser considerado um tumor de comportamento indolente, o timoma apresenta comportamento clínico variável, podendo estar associado a diversas síndromes paraneoplásicas e doenças autoimunes. Sua apresentação clínica é heterogênea: pode ser assintomático e descoberto incidentalmente por exames de imagem ou manifestar sintomas inespecíficos como dor torácica, tosse e dispneia (FERNANDEZ, 2011). A associação mais significativa é com a miastenia gravis, presente em cerca de 30% a 50% dos pacientes (PÊGO-FERNANDES; FONSECA, 2011; GILHUS apud JUDICE et al., 2023). A miastenia gravis é uma doença autoimune que se caracteriza por fraqueza muscular flutuante, e, em muitos casos, sua sintomatologia melhora após a ressecção do tumor. Outras condições autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, hipogamaglobulinemia e artrite reumatoide, também são relatadas em associação ao timoma (GIRARD et al., 2015).

A classificação histológica dos timomas segue o sistema proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), atualizado em 2015, que os categoriza nos tipos A, AB, B₁, B₂ e B₃, conforme as características morfológicas das células epiteliais e a proporção de linfócitos (MARX et al., 2015). Esta classificação é útil tanto no contexto prognóstico quanto no planejamento terapêutico, pois tipos mais agressivos, como os B₂ e B₃, tendem a ter maior risco de invasão e recorrência (BRIERLEY et al., 2017).

O estadiamento clínico do timoma é, comumente, realizado pelo sistema de Masaoka-Koga, que avalia a extensão da invasão tumoral, incluindo a integridade da cápsula, a invasão de estruturas adjacentes e a presença de metástases (DETERBECK et al., 2011). Tumores encapsulados e restritos ao timo (estágios I e II) têm prognóstico favorável, sendo geralmente tratados com cirurgia (KONDO, 2008). Já os tumores em estágios mais avançados (III e IV), que demonstram invasão local ou disseminação, podem exigir tratamento adjuvante com radioterapia e quimioterapia (FALKSON et al., 2009; RIED et al., 2016).

A principal abordagem terapêutica para o timoma continua sendo a ressecção cirúrgica. A timectomia, por via esternotômica ou videotoracoscópica, é o procedimento padrão, e as evidências demonstram resultados semelhantes entre as duas técnicas em termos de segurança e eficácia, com vantagens estéticas e menor tempo de recuperação na abordagem minimamente invasiva (AGATSUMA et al., 2017; ZHANG et al., 2018). Reoperações em casos de recidiva também podem ser viáveis e eficazes, a depender do estágio clínico e da condição geral do paciente (DAI et al., 2015).

Apesar da sua raridade, o estudo do timoma é de grande relevância clínica por sua complexidade e associação com doenças autoimunes. O manejo desses pacientes exige uma abordagem multidisciplinar envolvendo cirurgiões torácicos, oncologistas, neurologistas e imunologistas, com o objetivo de proporcionar tratamento adequado e controle das possíveis complicações associadas (SU; COLSON, 2015; INTERNATIONAL THYMIC MALIGNANCY INTEREST GROUP, 2011).

Nas últimas décadas, avanços significativos têm sido alcançados na compreensão dos aspectos moleculares do timoma. Estão em estudo alterações genéticas e epigenéticas que influenciam tanto o desenvolvimento quanto o comportamento do tumor (RIED et al., 2016). Além disso, novas estratégias terapêuticas, como a imunoterapia, vêm sendo investigadas, especialmente para casos avançados ou recidivantes, com o objetivo de aumentar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes (GIRARD et al., 2015).

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura sobre o timoma, com ênfase nos aspectos clínicos, histológicos, terapêuticos e prognósticos. A pesquisa foi conduzida por meio de uma busca sistemática nas principais bases de dados científicas, como PubMed, SciELO e Google Scholar, utilizando termos-chave como "thymoma", "mediastinal tumors", "myasthenia gravis" e "thymic neoplasms". A seleção de artigos foi baseada na relevância para os objetivos da revisão, considerando publicações em inglês, português e espanhol que abordassem o tema de maneira abrangente e atualizada.

Foram incluídos na análise artigos que apresentaram dados substanciais sobre o diagnóstico, classificação histológica, estadiamento clínico e modalidades terapêuticas para o tratamento de timoma. As publicações foram selecionadas levando-se em conta sua contribuição para o entendimento dos diferentes tipos de timomas, seus padrões de comportamento biológico, e as opções terapêuticas emergentes. Estudos de revisão, ensaios clínicos, artigos de pesquisa básica e relatórios de casos foram considerados, desde que apresentados com rigor científico e relevância para a prática clínica.

A análise dos dados foi qualitativa, com a síntese das informações mais relevantes para a construção deste artigo. Foram excluídos artigos que não abordavam diretamente o timoma ou que apresentavam dados incompletos ou irrelevantes para os objetivos da revisão. A interpretação dos resultados foi realizada de maneira crítica, focando nas implicações clínicas dos achados e nas lacunas ainda existentes na compreensão e no manejo do timoma.

270

DISCUSSÃO

O timoma é um tumor raro do mediastino anterior, representando cerca de 20% das neoplasias dessa região. Sua origem está nas células epiteliais do timo, órgão responsável pela maturação do sistema imunológico durante a infância e adolescência. Embora o timo tenha um papel crucial na diferenciação dos linfócitos T, essenciais para a resposta imune celular, sua função diminui com o envelhecimento, o que pode explicar a maior incidência do timoma em adultos. Embora seja considerado um tumor de baixo potencial maligno, sua associação com outras condições clínicas e sua variabilidade clínica tornam o diagnóstico e o tratamento desafiadores.

Clinicamente, o timoma pode ser assintomático, sendo descoberto incidentalmente em exames de imagem realizados por outros motivos, como a avaliação de sintomas respiratórios

ou mediastinais não específicos. A tomografia computadorizada (TC) do tórax é o principal método de imagem utilizado para caracterizar o tumor, permitindo avaliar sua localização, tamanho e possível invasão de estruturas adjacentes, como os grandes vasos e a parede torácica. Além disso, a ressonância magnética (RM) pode ser utilizada para fornecer mais detalhes sobre a extensão da lesão e sua relação com as estruturas circundantes. No entanto, devido à natureza do timoma, uma biópsia por agulha fina não é frequentemente realizada, já que pode haver risco de disseminação local ou de diagnóstico impreciso. O diagnóstico definitivo costuma ser feito após a ressecção cirúrgica do tumor, com análise histológica confirmando o subtipo de timoma.

A classificação histológica dos timomas segue o sistema proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que divide os timomas em tipos A, AB, B₁, B₂ e B₃, com base na morfologia celular e na proporção de linfócitos presentes no tumor. Essa classificação é importante tanto para a avaliação prognóstica quanto para o planejamento terapêutico, pois os subtipos com maior número de células tumorais epiteliais (como os tipos B₂ e B₃) estão associados a um pior prognóstico. A histopatologia tem sido um fator chave na previsão do comportamento biológico do timoma e, consequentemente, na escolha das abordagens terapêuticas.

O estadiamento clínico dos timomas é comumente feito pelo sistema de Masaoka-Koga, que classifica os tumores de acordo com a invasão capsular, a extensão para estruturas adjacentes e a presença de metástases. Estágios iniciais, com timomas encapsulados e sem invasão local, geralmente têm um bom prognóstico quando tratados com ressecção cirúrgica completa. No entanto, tumores em estágios mais avançados, que apresentam invasão extracapsular ou metástases, podem exigir abordagens terapêuticas adicionais, como radioterapia e quimioterapia.

Apesar de sua raridade, o estudo do timoma é fundamental devido à sua complexidade clínica e associação com várias condições clínicas e autoimunes. A compreensão dos fatores genéticos e moleculares envolvidos no desenvolvimento desse tumor ainda está em estágio inicial, mas avanços importantes estão sendo feitos para identificar biomarcadores que possam ajudar no prognóstico e nas decisões terapêuticas. O manejo de pacientes com timoma envolve uma abordagem multidisciplinar, pois a interação entre oncologistas, cirurgiões torácicos, imunologistas e neurologistas é essencial para otimizar o tratamento e monitorar possíveis complicações.

Nos últimos anos, a pesquisa tem avançado consideravelmente no entendimento dos mecanismos moleculares e genéticos do timoma, com a descoberta de mutações genéticas específicas e alterações epigenéticas que podem influenciar o comportamento do tumor e a resposta ao tratamento. Além disso, novos tratamentos experimentais, como a imunoterapia, estão sendo investigados para fornecer opções terapêuticas mais eficazes, especialmente em casos avançados ou recidivantes.

Em relação ao acompanhamento pós-tratamento, a recorrência do timoma pode ocorrer anos após a cirurgia inicial, o que exige vigilância prolongada. Os pacientes devem ser monitorados por meio de exames periódicos de imagem, especialmente se houver indicação de radioterapia ou quimioterapia no tratamento inicial. A detecção precoce de recidivas pode melhorar as chances de um tratamento bem-sucedido. Além disso, a compreensão das alterações genéticas e moleculares associadas ao timoma está avançando, e a identificação de novos biomarcadores pode auxiliar na previsão do comportamento do tumor e na escolha de terapias direcionadas, oferecendo perspectivas mais personalizadas de tratamento.

O diagnóstico do timoma é frequentemente incidental, sendo detectado por exames de imagem realizados por outros motivos. A tomografia computadorizada do tórax é o principal método de imagem para a avaliação inicial, permitindo estimar o tamanho, localização e possível invasão de estruturas adjacentes. A biópsia por agulha fina geralmente não é indicada de rotina devido ao risco de disseminação e à possibilidade de diagnóstico definitivo ser alcançado após a ressecção cirúrgica. A cirurgia continua sendo a principal modalidade terapêutica nos casos ressecáveis, sendo a timectomia total recomendada mesmo em timomas encapsulados.

A presença de miastenia gravis pode alterar o manejo perioperatório, exigindo preparação cuidadosa, com o uso de imunossuppressores e suporte ventilatório pós-operatório. Essa associação reforça a necessidade de abordagem multidisciplinar. O uso de radioterapia pós-operatória é indicado nos casos com invasão capsular ou doença em estágios mais avançados, como forma de reduzir o risco de recidiva local. A quimioterapia, por sua vez, é reservada principalmente para casos irressecáveis ou metastáticos, sendo os esquemas à base de cisplatina os mais utilizados.

Recentemente, estudos vêm investigando o papel da imunoterapia no tratamento dos timomas, especialmente em casos refratários, embora os resultados ainda sejam preliminares. A resposta ao tratamento varia de acordo com o subtipo histológico e o estágio clínico da doença.

A recorrência pode ocorrer mesmo após longos períodos de remissão, sendo recomendado acompanhamento a longo prazo com exames periódicos de imagem, como tomografia computadorizada e, em alguns casos, ressonância magnética, especialmente nos pacientes com histologia mais agressiva ou submetidos a tratamento adjuvante (Detterbeck et al., 2013). A vigilância deve se estender por pelo menos 10 a 15 anos, devido à possibilidade de recidivas tardias (Falkson et al., 2009).

A abordagem terapêutica moderna do timoma também se beneficia dos avanços em cirurgia minimamente invasiva. Procedimentos como a timentomia por vídeo (VATS – Video-Assisted Thoracic Surgery) têm demonstrado resultados equivalentes aos da cirurgia aberta, com menor morbidade, menor tempo de internação e melhor recuperação funcional (Agatsuma et al., 2017; Zhang et al., 2018). Entretanto, em tumores mais avançados ou com invasão local significativa, a esternotomia ainda pode ser a abordagem preferencial para garantir ressecção completa (Ried et al., 2016).

As diretrizes internacionais, como as propostas pela European Society for Medical Oncology (ESMO), recomendam a utilização de protocolos bem estabelecidos para diagnóstico e tratamento, destacando a importância do trabalho conjunto entre especialidades (Girard et al., 2015). A inclusão de patologistas experientes no processo de estadiamento e classificação é essencial, principalmente diante das particularidades da amostra cirúrgica, o que levou inclusive à publicação de guias específicos para manuseio adequado dessas amostras (Detterbeck et al., 2011).

273

A complexidade clínica do timoma também envolve sua associação com outras síndromes paraneoplásicas além da miastenia gravis, como hipogamaglobulinemia (síndrome de Good) e aplasia pura de células vermelhas, o que exige atenção especial durante o seguimento clínico (Su; Colson, 2015). Nesses casos, o acompanhamento imunológico contínuo se faz necessário, tanto pela possibilidade de surgimento de novas manifestações autoimunes quanto pelo risco aumentado de infecções oportunistas.

No que diz respeito à biologia molecular do timoma, estudos recentes vêm investigando mutações genéticas específicas, como aquelas nos genes GTF2I e TP53, além de alterações epigenéticas que podem interferir no prognóstico e na resposta terapêutica (Zhou et al., 2021). A identificação dessas alterações poderá, futuramente, guiar terapias personalizadas, bem como prever o risco de recorrência e metástases. Ainda que a imunoterapia represente uma promessa,

principalmente em casos refratários, os dados atuais ainda são limitados e necessitam de validação por meio de ensaios clínicos controlados (Rajan et al., 2020).

Por fim, vale ressaltar a importância do suporte multidisciplinar não apenas no diagnóstico e tratamento, mas também na reabilitação e suporte emocional desses pacientes. A raridade do timoma e sua associação com manifestações clínicas tão variadas exigem do profissional de saúde um olhar atento e sensível, com foco tanto na cura oncológica quanto na qualidade de vida do paciente ao longo de todo o processo terapêutico.

CONCLUSÃO

O timoma, embora raro, representa um desafio significativo devido à sua associação com doenças autoimunes e sua variabilidade biológica. O diagnóstico precoce e o estadiamento adequado são fundamentais para o tratamento eficaz, sendo a timectomia a principal modalidade terapêutica. A combinação de técnicas cirúrgicas avançadas, como a timectomia minimamente invasiva, com tratamentos adjuvantes como a radioterapia e a quimioterapia, tem mostrado melhorar os resultados a longo prazo.

A abordagem multidisciplinar, envolvendo oncologistas, cirurgiões torácicos, neurologistas e imunologistas, é essencial para um manejo adequado dos pacientes. O acompanhamento rigoroso após o tratamento é necessário devido ao risco de recorrência tardia. A pesquisa continua sendo crucial para a compreensão mais profunda dos mecanismos moleculares do timoma e o desenvolvimento de novas terapias, com o objetivo de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. A crescente disponibilidade de terapias personalizadas, como a imunoterapia, pode abrir novas possibilidades de tratamento para casos avançados ou recidivantes, transformando o manejo do timoma nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

- AGATSUMA, H. et al. Video-assisted thoracic surgery thymectomy versus sternotomy thymectomy in patients with thymoma. *Annals of Thoracic Surgery*, v. 104, p. 1047–1053, 2017.
- BRIERLEY, J. D. et al. Thymic tumors. In: BRIERLEY, J. D.; GOSPODAROWICZ, M.; WITTEKIND, C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Union for International Cancer Control. 8. ed. New Jersey: Wiley Blackwell, 2017.
- CHAHINIAN, A. P. Thymomas and thymic tumors. In: KUFE, D. W. et al. *Holland-Frei Cancer Medicine*. Weichselbaum: BC Decker, 2003.

DAI, J. et al. Is it valuable and safe to perform reoperation for recurrent thymoma? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, v. 21, p. 526–531, 2015.

DETTERBECK, F. C.; ZEESHAN, A. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chinese Medical Journal*, v. 126, n. 11, p. 2186–2191, 2013.

DETTERBECK, F. et al. Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 6, n. 7 Suppl 3, p. S1730–S1738, 2011.

FALKSON, C. B. et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 4, n. 7, p. 911–919, 2009.

FERNANDEZ, A. Tumores do mediastino anterior. In: CAMARGO, J. J. P. *Tópicos de atualização em Cirurgia Torácica*. 1. ed. Barueri: Manole, 2011.

GIRARD, N. et al. Thymic epithelial tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 26, n. 5, p. v40–v55, 2015.

INTERNATIONAL THYMIC MALIGNANCY INTEREST GROUP. *Institutional Kit of Specialty-Specific Summary Sheets*. 2011.

JUDICE, L. F. et al. Tumores do mediastino - Programa de Atualização em Cirurgia (PROACI). Sistema de Atualização. [Internet]. Disponível em: <https://www.portalatualizacaoproaci.com.br>. Acesso em: 30 mar. 2025.

KONDO, K. Optimal therapy for thymoma. *Journal of Medical Investigation*, v. 55, n. 1–2, p. 17–28, 2008.

MARX, A. et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the thymus: continuity and changes. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 10, n. 10, p. 1383–1395, 2015.

PÊGO-FERNANDES, P. M.; FONSECA, M. H. Miastenia Gravis. In: CAMARGO, J. J. P. *Tópicos de atualização em Cirurgia Torácica*. 1. ed. Barueri: Manole, 2011.

PÊGO-FERNANDES, P. M.; TEDDE, M. L.; FERNANDEZ, A. Afecções cirúrgicas do mediastino. In: GAMA-RODRIGUES, J. J. et al. *Clínica Cirúrgica*. 1. ed. Barueri: Manole, 2008.

RIBEIRO, G. C.; PEREIRA, S. P.; NAVES, E. B. Mediastino. In: PETROIANU, A. *Anatomia Cirúrgica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

RIED, M. et al. State of the art: diagnostic tools and innovative therapies for treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, v. 49, n. 6, p. 1545–1552, 2016.

SU, S.; COLSON, Y. L. Overview of benign and malignant mediastinal diseases. In: SUGARBAKER, D. J. *Adult Chest Surgery*. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 2015. p. 1234–1240.

ZHANG, X. et al. Minimally invasive surgery in thymic malignancies: the new standard of care. *Journal of Thoracic Disease*, v. 10, Supl. 14, p. S1666–S1670, 2018.