

Nota 1 — Informações clínicas (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

É útil saber se o doente tem miastenia grave ou outras doenças incluindo neoplasias que possam estar associadas aos timomas. O conhecimento de qualquer tratamento neoadjuvante também é importante, porque pode explicar a necrose e o tecido cicatricial observado macroscópica e microscopicamente e permite que o patologista comente a resposta ao tratamento a nível histológico.

Se forem mencionadas outras condições clínicas além das fornecidas, deverão ser indicadas em “Outras doenças”.

 **Retroceder**

Nota 2 — Intervenção cirúrgica (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

A documentação da intervenção cirúrgica é útil, uma vez que a correlação do tipo de procedimento com o material recebido pode ser importante tanto para o diagnóstico patológico quanto para a segurança do doente. Além disso, o tipo de intervenção cirúrgica é importante para determinar a avaliação das margens cirúrgicas.¹

O cirurgião deve informar o patologista do tipo de operação/intervenção.

Uma timectomia é uma operação de remoção do timo. Uma timectomia parcial consiste na remoção de uma parte do timo. Uma timectomia total (padrão) consiste na remoção da glândula tímica sem tecido adiposo envolvente. Uma timectomia alargada consiste na remoção da glândula tímica, incluindo o tecido adiposo do mediastino e do pescoço. Uma timectomia radical (máximo) é a remoção da glândula tímica e a ressecção alargada do tecido adiposo do mediastino médio e anterior e do pescoço, desde o diafragma até à glândula tiroide e entre ambos os nervos frénicos; a técnica inclui a visualização dos nervos laríngeos recorrentes e dos nervos frénicos e a abertura alargada de ambos os espaços pleurais.

 **Retroceder**

Nota 3 — Amostra(s) submetida(s) (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

O tipo de amostra deve indicar a amostra submetida.¹ O tipo de amostra varia de acordo com o tipo de operação. Se a amostra tiver sido obtida por timectomia radical, o tipo de amostra é indicado como “Timo mais tecido circundante”.

As amostras obtidas por ressecção combinada com outros órgãos ou partes de órgãos devem ser classificadas por itens, como pulmões, pleura, pericárdio, grandes vasos e miocárdio. Outros órgãos ou tecidos são apresentados como “Outros” e os detalhes devem ser registados.¹⁻³

Os nódulos tumorais extratímicos independentes devem ser registados; estes incluem sementeira (“seeding”) pleural e pericárdica, nódulos intraparenquimatosos pulmonares e metástases em órgãos distantes. A localização, o número e o tamanho dos nódulos extratímicos são descritos mais à frente neste conjunto de dados (ver **Nota 10 — NÓDULOS TUMORAIS EXTRATÍMICOS INDEPENDENTES/METÁSTASES**).

Os gânglios linfáticos submetidos também devem ser registados.^{4,5} Podem ser submetidos em separado ou numa amostra mediastínica combinada, pelo que a identificação ou conversa com o cirurgião podem

ser necessárias. Mais pormenores dos gânglios linfáticos são descritos posteriormente neste conjunto de dados (ver **Nota 14 — ESTADO DOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS**).

A orientação da amostra é fundamental dada a importância para o prognóstico do estado da margem e do estágio tumoral patológico em tumores epiteliais do timo (TET — thymic epithelial tumours) ressecados. Depois de o tumor ser removido do leito tumoral, a orientação torna-se difícil. Além disso, o tecido adiposo pode ser facilmente roturado. Por conseguinte, a orientação da amostra deve ser idealmente feita pelo cirurgião no local de colheita, devendo as áreas que suscitam preocupação ser comunicadas com clareza ao patologista. A orientação da amostra numa placa mediastínica é incentivada (Figura 1).¹ As superfícies anterior, posterior, direita e esquerda devem ser claramente distinguidas (p. ex., marcadas com tinta de diferentes cores ou com uma legenda de blocos de tecido detalhada). Além disso, o cirurgião deve marcar as áreas que suscitam preocupação e também as áreas representativas adjacentes ao pericárdio, à veia inominada (braquiocefálica), à veia cava superior (ou marcar estas estruturas, caso sejam ressecadas) e às superfícies pleurais mediastínicas direita/esquerda (se ressecadas).

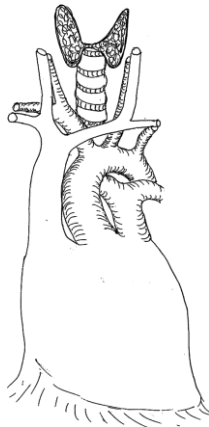


Figura 1: Placa mediastínica que pode ser utilizada para orientar a amostra¹ Placa mediastínica. Um diagrama numa placa macia é útil para manter as dimensões e a orientação adequada das amostras. A impressão desta figura como uma página completa corresponde aproximadamente às dimensões mediastínicas normais numa placa de amostras macia padrão que está geralmente disponível nos departamentos de patologia cirúrgica.

(Reimpresso de Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L and Wick M [2011]). Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. J Thorac Oncol 6:S1730-1738 with permission from Elsevier)

↑ Retroceder

Nota 4 — Integridade da amostra^{1,3} (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Apesar de não existirem estudos que avaliem especificamente o prognóstico de doentes que foram submetidos a timentomia durante a qual a cápsula foi roturada intraoperatoriamente ou a lesão foi ressecada em fragmentos, é importante registar estas características, porque nestas circunstâncias o patologista não pode avaliar corretamente a presença de invasão capsular ou a integridade da ressecção. Estas últimas são características importantes para o prognóstico.

- “Amostra intacta” significa que um tumor epitelial do timo está totalmente rodeado por uma cápsula fibrosa ou está totalmente presente dentro da amostra submetida sem rotura do tumor para dentro dos tecidos envolventes ou sobre a superfície externa da amostra.
- “Superfície roturada” significa que um tumor epitelial do timo continua a ser uma só peça, mas apresenta exposição do tumor sobre a superfície externa da amostra secundária à

rotura.

- Uma amostra fragmentada ocorre quando um tumor epitelial do timo é submetido em pedaços, o que impede a identificação satisfatória das margens.

 **Retroceder**

Nota 5 — Local macroscópico do tumor primário (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Os tumores epiteliais do timo surgem normalmente como um nódulo ou massa únicos no timo, no mediastino anterior. Foram, no entanto, descritos casos de tumores epiteliais do timo múltiplos síncronos.⁶⁻⁸ Apesar de os tumores epiteliais do timo síncronos ocorrerem geralmente no mediastino anterior, estes tumores também podem ocorrer em locais ectópicos. Apesar de raros, foram descritos tumores epiteliais do timo ectópicos no pescoço, mediastino posterior, gordura pré-traqueal, profundamente até aos nervos frénicos, posteriores à veia braquiocefálica (inominada), janela aortopulmonar, sulco aortocava, gordura mediastínica anterior, gordura cardiofrénica e base do crânio. Os timomas ectópicos também podem estar presentes nos pulmões onde devem ser tratados como neoplasias pulmonares primárias. Um facto importante é que os tumores epiteliais do timo ectópicos devem ser distinguidos dos implantes ou metástases pleurais ou pericárdicos, uma vez que estas ocorrências aumentarão o estágio do tumor. Muitos tumores epiteliais do timo síncronos descritos são diferentes no subtipo e no estágio tumoral. Além disso, foi descrito um caso de timoma síncrono e tumor carcinoide do timo num doente com neoplasia neuroendócrina múltipla tipo I.⁹ Por conseguinte, quando tumores epiteliais do timo síncronos são identificados, cada tumor deve ser registado, analisado microscopicamente e classificado num estágio.

 **Retroceder**

Nota 6 — Dimensão máxima do tumor primário (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Uma análise retrospectiva de 5845 casos demonstrou que o tamanho não era útil para prever a sobrevivência na relação com o estadiamento dos tumores epiteliais do timo, pelo que este parâmetro é considerado um parâmetro não essencial em vez de essencial.³

A identificação do tumor primário pode ser incerta em casos com múltiplos focos, pelo que se deve registar a dimensão máxima do tumor maior.

O tamanho máximo do tumor deve ainda ser registado, porque se recomenda que o número de blocos colhido num tumor ressecado seja de 1 por centímetro do diâmetro máximo. A colheita inadequada da amostra pode levar a classificação incorreta do tumor.¹⁰

 **Retroceder**

Nota 7 — Tipo histológico do tumor (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Os tumores devem ser classificados de acordo com o sistema de classificação de tumores do timo da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2015 (ver abaixo).¹¹⁻¹³

No caso de tumores epiteliais do timo que apresentem mais de um subtipo morfológico, deve aplicar-se

os seguintes critérios:

- 1) Tumores epiteliais do timo que apresentem mais do que um subtipo de timoma histológico: O diagnóstico de tais tumores deve incluir a lista de todos os tipos histológicos da OMS, começando pelo componente predominante e seguido pelos componentes menores. Todos devem ser quantificados em incrementos de 10%. Esta regra não se aplica ao timoma AB, que é uma entidade distinta (deve ser documentado como tipo AB 100%).^{12,14}
- 2) Os tumores epiteliais do timo que consistem num componente de carcinoma tímico juntamente com um ou mais componentes de timoma: Independentemente do tamanho/percentagem do componente do carcinoma do timo, o diagnóstico de tais tumores deve começar com a identificação “carcinoma do timo” (especificando o tipo histológico e a percentagem) seguido pelo(s) componente(s) do timoma (quantificados em incrementos de 10%).^{11,12}
- 3) Os tumores epiteliais do timo que consistem em mais do que um componente de carcinoma do timo (com ou sem um componente de timoma e excluindo o carcinoma de pequenas células do timo e o carcinoma neuroendócrino de grandes células; ver abaixo): o diagnóstico de tais tumores deve começar com o carcinoma predominante; os componentes de carcinoma em menor quantidade devem ser quantificados em incrementos de 10%, seguidos eventualmente pelos componentes de timoma, se presentes.^{11,12}
- 4) Tumores do timo heterogêneos com componente de carcinoma neuroendócrino de pequenas células ou grandes células: Estes tumores são identificados como “carcinoma de pequenas células combinado” ou “carcinoma neuroendócrino de grandes células combinado”; os vários componentes devem ser atribuídos e quantificados em incrementos de 10%.

Classificação da OMS para tumores do timo^{a,b}

Descritor	Códigos ICDO
Tumores epiteliais	
Timoma	
Timoma tipo A, incluindo variante atípica	8581/3*
Timoma tipo AB	8582/3*
Timoma tipo B1	8583/3*
Timoma tipo B2	8584/3*
Timoma tipo B3	8585/3*
Timoma micronodular com estroma linfoide	8580/1*
Timoma metaplásico	8580/3
Outros timomas raros	
Timoma microscópico	8580/0
Timoma esclerosante	8580/3
Lipofibroadenoma	9010/0*
Carcinoma do timo	
Carcinoma de células escamosas	8070/3
Carcinoma basaloide	8123/3
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma semelhante a linfoepitelioma	8082/3
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma sarcomatoide	8033/3
Adenocarcinomas	
Adenocarcinoma papilar	8260/3
Carcinoma do timo com características semelhantes a carcinoma quístico adenoide	8200/3
Adenocarcinoma mucinoso	8480/3
Adenocarcinoma, NOS	8140/3
Carcinoma NUT	8023/3*
Carcinoma indiferenciado	8020/3
Outros carcinomas do timo raros	
Carcinoma adenoescamoso	8560/3
Carcinoma hepatoide	8576/3
Carcinoma do timo, NOS	8586/3
Tumores neuroendócrinos do timo	
Tumores carcinoides	
Carcinoide típico	8240/3
Carcinoide atípico	8249/3
Carcinoma neuroendócrino de grandes células	8013/3
Carcinoma neuroendócrino de grandes células combinado	8013/3
Carcinoma de pequenas células	8041/3
Carcinoma de pequenas células combinado	8045/3
Carcinomas do timo combinados	

a Os códigos da morfologia são da International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O — Classificação Internacional de Doenças para Oncologia). O comportamento é codificado como /0 para tumores benignos; /1 para não especificado, limiar ou incerto; /2 para carcinoma in situ e neoplasia intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos. b A classificação é modificada a partir da anterior classificação da OMS, tendo em consideração as alterações na nossa compreensão acerca destas lesões. * Estes novos códigos foram aprovados pela comissão da IARC/OMS para os códigos ICD-O.

© World Health Organisation/International Agency for Research on Cancer (IARC). (Organização Mundial de Saúde/Agência Internacional para a Investigação do Cancro) Reproduzido com permissão.

 **Retroceder**

Nota 8 — Extensão da invasão direta (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

O sistema de estadiamento de Masaoka-Koga tem sido o mais frequentemente utilizado para o estadiamento^{15,16}, com ajustes das definições dos parâmetros anatómicos de estadiamento propostos em 2011¹⁷; contudo, este sistema de estadiamento foi agora suplantado por uma classificação baseada na TNM, com base nos dados da base de dados retrospectiva ITMIG de mais de 8000 doentes analisados por uma comissão, domínio do timo, da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC — Associação Internacional para o Estudo do Cancro do Pulmão).^{3,5} A categoria “T” depende da extensão da invasão local direta. A utilização de um corante de tecidos elásticos é fortemente recomendada para avaliação do envolvimento das estruturas mediastínicas relativamente às camadas elásticas dentro do mediastino e da pleura, à camada fibrosa do pericárdio e às camadas adventícia e média dos grandes vasos.

Em relação ao novo sistema de estadiamento baseado na TNM, nos dados obtidos no estudo retrospectivo da base de dados ITMIG, a presença de invasão capsular não foi importante para o prognóstico, pelo que os tumores são classificados como pT1a, independentemente do facto de a cápsula estar roturada, caso o tumor não tenha infiltrado diretamente a pleura mediastínica. Foram encontrados dados semelhantes em meta-análises separadas.^{3,18} A invasão através da pleura mediastínica também não foi considerada como sendo importante para o prognóstico nos casos da base de dados ITMIG, apesar de evidências de doentes japoneses demonstrarem que a invasão da pleura mediastínica estava associada à incidência cumulativa de recorrência (CRI — cumulative incidence of recurrence)¹⁹, pelo que este parâmetro continua a pertencer ao conjunto de dados, a ser recolhido para análise posterior e a ser classificado como pT1b, apesar de ser reconhecido que esta margem anatómica pode não ser facilmente identificável no exame histológico.³ A conversa com o cirurgião pode facilitar a sua identificação nas amostras.¹

Para manter a consistência na recolha de dados, as seguintes definições, acordadas por consenso entre peritos, foram propostas por um grupo baseado na ITMIG:

- invasão do pericárdio — envolvimento microscópico do pericárdio (parcial na camada fibrosa ou penetrando através da camada serosa);
- pleura visceral/pulmão — penetração direta confirmada microscopicamente através da camada de elastina externa da pleura visceral com ou sem invasão para dentro do parênquima pulmonar.

Em relação aos grandes vasos, as opiniões diferiram em relação à definição de envolvimento como sendo células tumorais presentes na camada adventícia, na camada média ou no lúmen. A opinião de consenso, no contexto dos grandes vasos, foi que as células tumorais presentes nos meios são o compartimento histológico preferido para definir o envolvimento, uma vez que são facilmente observadas em comparação com a camada adventícia num corante de tecidos elásticos, sendo que o seu envolvimento é provavelmente relevante para a gestão cirúrgica em termos da necessidade de ressecção parcial e de reparação. De forma idêntica, o envolvimento do nervo frénico é definido como a presença de células tumorais no perinervo. “Outro” deve ser utilizado se os tumores infiltrarem estruturas como miocárdio, traqueia, esófago ou parede torácica. O envolvimento das camadas musculares é encarado como o parâmetro mais reprodutível através do qual se devem colher dados sobre envolvimento positivo.

↑ Retroceder

Nota 9 — Nódulos extratímicos independentes/metástases (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Os nódulos tumorais extratímicos independentes têm de ser registados, uma vez que fazem parte do sistema de classificação TNM. São divididos em dois grupos: primeiro, os nódulos que estão

limitados ao pericárdio e/ou à pleura (por vezes designados por sementeira pericárdica e pleural), que correspondem ao estágio pM1a na classificação TNM; segundo, os nódulos que se encontram dentro do parênquima pulmonar ou em órgãos distantes, que correspondem aos estágio pM1b.^{1,4} O número de nódulos na pleura/pericárdio deve ser registado, porque existem algumas evidências de que números mais elevados podem ser um presságio de prognóstico adverso.²⁰

Estes focos metastáticos síncronos terão normalmente a mesma morfologia que a neoplasia primária do timo e têm de ser distinguidos dos tumores epiteliais do timo primários síncronos bastante mais raros (ver **Nota 5 — LOCAL MACROSCÓPICO DO TUMOR PRIMÁRIO**).^{7,8}

↑ Retroceder

Nota 10 — Resposta à terapêutica neoadjuvante (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Não existe sistema recomendado ou acordado para a classificação da regressão tumoral nos tumores epiteliais do timo. Há relatórios escassos que documentam os efeitos da quimioterapia neoadjuvante nos tumores epiteliais do timo²¹, mas não existem estudos sistemáticos sobre este assunto. Noutros sistemas de órgãos, incluindo carcinomas da mama, do estômago, do esófago e colorretais, existem evidências de que a resposta à terapêutica neoadjuvante fornece informação sobre o prognóstico. Foram publicados esquemas para classificação da regressão tumoral para vários destes sistemas de órgãos.²² A terapêutica com esteroides também pode afetar a morfologia, eliminando os linfócitos, apesar de isto não ser considerado como parte da terapêutica neoadjuvante.

Nos tumores epiteliais do timo, os parâmetros RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours — Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos) foram registados como indicadores da classificação da regressão tumoral. As características histológicas que foram avaliadas como fatores da classificação da regressão tumoral incluem diminuição do número de células viáveis,^{23,24} fibrose,²⁵ necrose^{26,27} e alteração quística. Num estudo, foram utilizados marcadores biológicos do ciclo celular (p. ex., p53) combinados com viabilidade, de acordo com parâmetros do cancro do pulmão (incrementos de 25%).²⁴ Contudo, poucos estudos registaram sistematicamente os elementos de classificação da regressão tumoral de forma metódica²¹, pelo que não há estudos que tenham correlacionado a classificação da regressão tumoral com o desfecho da doença. Um sistema de classificação para o grau de fibrose, adaptado da classificação de regressão tumoral do cancro do pulmão, foi aplicado aos tumores epiteliais do timo²⁵, tendo sido sugerido que a avaliação macroscópica com confirmação microscópica da extensão da necrose deve ser registada e que a proporção de células tumorais viáveis deve ser registada em incrementos de 10%.^{1,28} Deve salientar-se que é possível observar alterações semelhantes às documentadas em tumores epiteliais do timo tratados com terapêutica neoadjuvante em timomas não tratados (necrose, alteração quística) como características degenerativas.²¹

Recomenda-se que a resposta ao tratamento neoadjuvante nos tumores epiteliais do timo seja registada com as seguintes condições:

1. a classificação da regressão tumoral seja realizada em amostras de ressecção;
2. as amostras ressecadas sejam adequadamente colhidas (pelo menos 1 bloco por centímetro do diâmetro máximo do tumor);
3. a quantidade de tecido viável seja avaliada como uma percentagem do tumor;
4. a classificação da regressão tumoral seja feita utilizando um sistema de 3 níveis — consulte a tabela 1.

Tabela 1: Sistema de classificação da regressão tumoral de 3 níveis

Pontuação	Critério	Classificação da regressão tumoral
1	Principalmente tumor viável sem alterações ou com alterações fibroinflamatórias e quísticas mínimas associadas a regressão* limitadas a alguns focos	Sem resposta tumoral ou resposta tumoral mínima
2	Alterações fibroinflamatórias e alterações quísticas associadas a regressão, multifocais ou difusas,* com tumor viável a variar desde lâminas, riscas ou nódulos difusos a regressão extensa com tumor residual multifocal, mas facilmente identificável.	Resposta tumoral parcial
3	Principalmente regressão com algumas células tumorais ou grupos de células individuais dispersos irregularmente (todos com menos de 2 mm) ou sem tumor residual identificado.	Resposta completa ou quase completa

* Regressão associada a alterações fibroinflamatórias: fibrose associada a macrófagos, incluindo células esponjosas, células inflamatórias mistas e calcificação.

↑ Retroceder

Nota 11 — Patologia coexistente (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

As amostras de timentomia provenientes de doentes com miastenia grave demonstram frequentemente achados patológicos no timo não neoplásico, sendo a hiperplasia folicular do timo a característica mais frequente. A hiperplasia do timo pode ser classificada em três tipos: folicular, epitelial e hiperplasia verdadeira. A hiperplasia folicular é definida pela presença de folículos de linfócitos B, independentemente do tamanho ou do peso do timo. Os exames macroscópicos e histopatológicos padronizados de amostras de timentomia, incluindo a classificação da hiperplasia folicular do timo, foram descritos pelo ensaio MGTX^{a,29,30} A hiperplasia epitelial (hiperplasia epitelial nodular, também denominada “timoma microscópico”) é uma proliferação das células epiteliais do timo que forma ilhotas microscópicas independentes e que não é raro observar no tecido tímico de doentes com miastenia grave.^{31,32} Deve ser diferenciada do “microtimoma” que representa o verdadeiro timoma de tamanho microscópico.³³ A hiperplasia do timo verdadeira consiste num aumento de volume do timo que mantém a sua histologia normal.³⁴ Devido à grande variação de tamanho e peso do timo na população normal, a hiperplasia tímica verdadeira é difícil de definir, exceto em casos extremos. A presença de hiperplasia do timo verdadeira adjacente a um timoma, independentemente do tipo, não tem significado clínico.

^a Ensaio clínico internacional multicêntrico sobre timentomia e miastenia grave (MGTX)

As alterações quísticas podem envolver tumores epiteliais do timo e zonas adjacentes do timo.³⁵⁻³⁹ A descrição das alterações quísticas, apesar de não serem relevantes para o prognóstico, pode ser importante para a correlação clinicopatológica.

↑ Retroceder

Nota 12 — Estado das margens (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

A ressecção completa foi repetidamente demonstrada como sendo um parâmetro de prognóstico em timomas e carcinomas do timo.⁴⁰⁻⁴² Por conseguinte, a avaliação e o registo do estado das margens são importantes. Para conseguir avaliar as margens, a orientação da amostra é fundamental. Tal como abordado anteriormente (ver **Nota 5 LOCAL MACROSCÓPICO DO TUMOR PRIMÁRIO**), depois de o tumor ser removido do leito tumoral, a orientação torna-se difícil. Além disso, o tecido adiposo pode ser facilmente roturado. Por conseguinte, a orientação da amostra deve ser idealmente feita pelo cirurgião no local de colheita, devendo as áreas que suscitam preocupação ser comunicadas com clareza ao patologista. As superfícies anterior, posterior, direita e esquerda devem ser claramente distinguidas (p. ex., marcadas com tinta de diferentes cores ou com uma legenda de blocos de tecido detalhada). Além disso, o cirurgião deve marcar as áreas que suscitam preocupação e também as áreas representativas adjacentes ao pericárdio, aos grandes vasos (ou marcar estas estruturas, caso sejam ressecadas) e as superfícies pleurais mediastínicas direita/esquerda (se ressecadas). Se a amostra de ressecção incluir órgãos vizinhos como os pulmões ou grandes vasos, é necessário avaliar igualmente as margens desses órgãos.

A ressecção R0 é definida como ressecção completa sem envolvimento macroscópico ou microscópico da margem pelo tumor. A ressecção R1 (incompleta) indica tumor microscópico na margem de ressecção. A ressecção R2 (incompleta) é definida como a presença de tumor macroscópico na margem de ressecção. Se a amostra for roturada no momento da avaliação macroscópica e não for possível reconstruí-la, a avaliação das margens poderá não ser possível.

↑ Retroceder

Nota 13 — Estado dos gânglios linfáticos (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

O envolvimento dos gânglios linfáticos nos tumores epiteliais do timo é um fator de prognóstico adverso.^{4,43} O estado dos gânglios linfáticos deve ser registado de acordo com o mapa anatómico recomendado relativamente ao sistema TMN de ITMIG e IASLC^{4,5}, nomeadamente os gânglios linfáticos anteriores (peritímicos) (N 1) e os gânglios linfáticos cervicais ou intratorácicos profundos (N 2), enquanto no sistema de Masaoka-Koga qualquer gânglio linfático positivo era considerado como estágio IVb. Como a localização dos gânglios linfáticos encontrados durante a inspeção visual de uma amostra de timectomia pode ser problemática, o cirurgião deverá orientar corretamente a amostra ou a amostra deverá ser identificada especificamente dentro de recipientes separados. Os gânglios linfáticos não incluídos em N1 e N2 são considerados como metástases distantes (pM1b).⁴

↑ Retroceder

Nota 14 — Marcadores imuno-histoquímicos (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

A análise imuno-histoquímica de amostras de ressecção do timo pode ser realizada por vários motivos:

1. excluir ou confirmar a presença de tumor com origem no epitélio do timo⁴⁴;
2. ajudar na subtipagem de timomas⁴⁵;
3. estabelecer a origem do carcinoma do timo como carcinoma do timo primário ou metástase.

O espetro de diagnóstico diferencial de timoma está relacionado com o respetivo componente epitelial ou com o componente linfoide. O componente linfoide do timoma “tipo B” e da hiperplasia folicular do timo pode levantar a suspeita de linfoma não-Hodgkin, sobretudo leucemia/linfoma linfoblástico T. A imuno-histoquímica pode ser aplicada para a tipagem da população linfoide

[normalmente composta por linfócitos imaturos CD3/desoxinucleotidil transferase terminal (TdT/CD1a/CD99+)] ou para confirmação da presença de um componente epitelial, que pode ser realçada pelos corantes pancitoqueratina e/ou p63. O componente epitelial dos tumores epiteliais do timo com um componente linfoide escasso pode levantar a possibilidade de tumor das células germinativas ou carcinoma metastático.^{44,46} Os tumores das células germinativas podem ser diagnosticados por corantes imuno-histoquímicos adequados, incluindo SALL4, OCT4, CD117, CD30, D2-40, gonadotropina coriônica humana (hCG), fosfatase alcalina placentária (PLAP) e α -fetoproteína (AFP).⁴⁴

A subtipagem dos timomas baseia-se principalmente na histologia; os corantes imuno-histoquímicos (citoqueratina e/ou p63) podem ser úteis na avaliação da densidade das células epiteliais no timoma tipo B, ajudando, por isso, no diagnóstico do timoma B1/2/3. De igual modo, os corantes de citoqueratina podem ser utilizados para confirmar a natureza epitelial das células fusiformes no tipo A, tipo AB e no timoma metaplásico. A expressão epitelial do CD20 é descrita como mais frequente em timomas dos tipos A e AB.⁴⁷ Os marcadores neuroendócrinos podem ser úteis para excluir tumores neuroendócrinos.⁴⁵

A distinção entre timoma (em particular timoma tipo B3) e carcinoma do timo pode, por vezes, ser problemática; não há marcadores imuno-histoquímicos que possam distinguir estes tumores de forma fiável. Contudo, o CD5, o CD117 e os marcadores recentemente descritos GLUT1 e MUC1 mostram uma incidência mais elevada de coloração no carcinoma do timo (sobretudo carcinoma de células escamosas do timo) em comparação com o timoma.^{48,49} Um índice de identificação Ki-67 nas células tumorais epiteliais $\geq 13,5\%$ tem sido sugestivo de carcinoma do timo.⁵⁰

O diagnóstico de carcinoma do timo envolve essencialmente a exclusão de metástases; a análise imuno-histoquímica pode suportar o diagnóstico de carcinoma do timo, mas não consegue estabelecer um diagnóstico com certeza. A expressão do CD5, sobretudo em combinação com positividade do CD117, oferece algum suporte ao diagnóstico de carcinoma do timo. Vários novos marcadores (FoxN1 e CD205) podem ainda suportar um diagnóstico de carcinoma do timo. Podem ser aplicados outros marcadores para excluir o carcinoma do timo, confirmando outra origem além do timo, como TTF-1. Porém, dada a grande diversidade dos subtipos histológicos de carcinoma do timo, a especificidade dos marcadores utilizados por rotina para diagnosticar um carcinoma de uma determinada origem pode ser consideravelmente inferior nesta situação.¹²

↑ Retroceder

Nota 15 — Exames moleculares (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Os exames moleculares não são aplicados por rotina no diagnóstico de tumores epiteliais do timo. Um diagnóstico de carcinoma NUT requer confirmação imuno-histoquímica e/ou genética molecular.^{51,52} As sensibilidades da coloração imuno-histoquímica NUT foram descritas como sendo de 60% e 87%.^{51,52} Houve alguns relatórios de sarcoma sinovial mediastínico primário confirmado por FISH.

↑ Retroceder

Nota 16 — Estadiamento patológico TNM 8.^a edição para tumores epiteliais do timo (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Foram propostos pelo menos 15 sistemas de classificação de estádios diferentes, que começaram em 1978.⁵³ Até 2016, o sistema mais largamente utilizado era o sistema Masaoka¹⁵, modificado e aperfeiçoado em 1994¹⁶, tendo o aperfeiçoamento das definições dos parâmetros anatómicos de

estadiamento sido proposto em 2011.¹⁷ Este sistema foi agora substituído por uma classificação baseada na TNM, à base de dados da base de dados retrospectiva ITMIG de mais de 8000 doentes.⁵ Nas novas TNM 8.^{as} edições, da UICC⁵⁴ e da AJCC⁵⁵, o estágio “T” baseia-se na extensão da invasão direta das estruturas mediastínicas (ver secção acima)³, a doença ganglionar baseia-se no envolvimento dos gânglios linfáticos nos compartimentos anterior (peritímico) (N1) e cervical/profundo (N2) e o estágio “M” baseia-se na presença de nódulos pleurais e pericárdicos independentes (M1a) e nódulos intraparenquimatosos pulmonares ou metástases em órgãos distantes (M1b).⁴ O sistema de Masaoka-Koga ainda poderá continuar a ser utilizado se fizer parte de estudos em curso, mas o sistema TNM deve ser considerado o método de estadiamento a ser utilizado daqui em diante.⁵⁶

↑ Retroceder

Referências

- 1 Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L and Wick M (2011). Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol* 6:S1730-1738.
- 2 Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Frazier AA, Giaccone G, Huang J, Kim J, Kondo K, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG, Okumura M, Ruffini E and Van Schil P (2014). The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S65-72.
- 3 Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M, Kim J, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kondo K, Lucchi M, Marom EM, Okumura M, Ruffini E and Van Schil P (2014). The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the T Component for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S73-80.
- 4 Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, Okumura M, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kim J, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG and Ruffini E (2014). The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the N and M components for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S81-87.
- 5 Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC, Asamura H, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kim J, Kondo K, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG, Okumura M, Ruffini E and Van Schil P (2014). The ITMIG/IASLC Thymic Epithelial Tumors Staging Project: A Proposed Lymph Node Map for Thymic Epithelial Tumors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S88-96.
- 6 Suzuki H, Yoshida S, Hiroshima K, Nakatani Y and Yoshino I (2010). Synchronous multiple thymoma: report of three cases. *Surgery today* 40:456-459.
- 7 Bernatz PE, Harrison EG and Clagett OT (1961). Thymoma: a clinicopathological study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 42:424-444.
- 8 Leuzzi G, Marino M, Alessandrini G, Sciuto R, Pescarmona E and Facciolo F (2015). Synchronous triple thymoma and true thymic hyperplasia simultaneously detected by F FDG PET-CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 34(4):272-274.
- 9 Miller BS, Rusinko RY and Fowler L (2008). Synchronous thymoma and thymic carcinoid in a woman with multiple endocrine neoplasia type 1: case report and review. *Endocr Pract* 14:713-716.
- 10 Moran CA and Suster S (2000). On the histologic heterogeneity of thymic epithelial neoplasms. Impact of sampling in subtyping and classification of thymomas. *Am J Clin Pathol* 114(5):760-766.
- 11 WHO (World Health Organization) (2015). *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth edition* Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A and Nicholson AG. IARC Press, Lyon, France.
- 12 Marx A, Ströbel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan J, Chen G, de Leval L, Detterbeck F, Girard N, Huang J, Kurrer MO, Lauriola L, Marino M, Matsuno Y, Molina TJ, Mukai K, Nicholson AG,

- Nonaka D, Rieker R, Rosai J, Ruffini E and Travis WD (2014). ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological Criteria and Reporting. *J Thor Oncol* 9:596-611.
- 13 Marx A, Chan JK, Coindre JM, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, Jaffe ES, Kurrer MO, Marom EM, Moreira AL, Mukai K, Orazi A and Strobel P (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thorac Oncol* 10(10):1383-1395.
- 14 Strobel P, Bauer A, Puppe B, Kraushaar T, Krein A, Toyka K, Gold R, Semik M, Kiefer R, Nix W, Schalke B, Muller-Hermelink HK and Marx A (2004). Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 22(8):1501- 1509.
- 15 Masaoka A, Monden Y, Nakahara K and Tanioka T (1981). Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48(11):2485-2492.
- 16 Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T and Shimosato Y (1994). A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int* 44(5):359-367.
- 17 Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P and Moran C (2011). The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 6(7 Suppl 3):S1710-1716.
- 18 Gupta R, Marchevsky AM, McKenna RJ, Wick M, Moran C, Zakowski MF and Suster S (2008). Evidence- based pathology and the pathologic evaluation of thymomas: transcapsular invasion is not a significant prognostic feature. *Arch Pathol Lab Med* 132(6):926-930.
- 19 Ogawa K, Uno T, Toita T, Onishi H, Yoshida H, Kakinohana Y, Adachi G, Itami J, Ito H and Murayama S (2002). Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: a multi- institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 94(5):1405-1413.
- 20 Okuda K, Yano M, Yoshino I, Okumura M, Higashiyama M, Suzuki K, Tsuchida M, Usuda J and Tateyama H (2014). Thymoma patients with pleural dissemination: nationwide retrospective study of 136 cases in Japan. *Ann Thorac Surg* 97(5):1743-1748.
- 21 Weissferdt A and Moran CA (2013). The impact of neoadjuvant chemotherapy on the histopathological assessment of thymomas: a clinicopathological correlation of 28 cases treated with a similar regimen. *Lung* 191(4):379-383.
- 22 McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, Ledermann J, Matias-Guiu X, Mikami Y, Stewart CJR, Vang R and Hirschowitz L (2015). Dataset for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 28(8):1101-1122.
- 23 Korst R.J et al (2014). Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147(1):36-44, 46 e31.
- 24 Mineo TC et al (2010). New predictors of response to neoadjuvant chemotherapy and survival for invasive thymoma: a retrospective analysis. *Ann Surg Oncol* 17(11):3022-3029.
- 25 Kawasaki H et al (2014). Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide followed by surgery for thymic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 40(9):1151-1155.

- 26 Wright CD et al (2008). Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 85(2):385-389.
- 27 Kim ES et al (2004). Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 44(3):369-379.
- 28 Huang J et al (2010). Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 5(12):2017- 2023.
- 29 Ströbel P, Moritz R, Leite MI, Willcox N, Chuang WY, Gold R, Nix W, Schalke B, Kiefer R, Müller- Hermelink HK, Jaretzki III A, Newsom-Davis J and Marx A (2008). The ageing and myasthenic thymus: A morphometric study validating a standard procedure in the histological workup of thymic specimens. *J Neuroimmunol* 201-202:64-73.
- 30 Marx A, Pfister F, Schalke B, Nix W and Ströbel P (2012). Thymus pathology observed in the MGTX trial. *Ann NY Acad Sci* 1275:92-100
- 31 Pescarmona E, Rosati S, Pisacane A, Rendina EA, Venuta F and Baroni CD (1992). Microscopic thymoma: histological evidence of multifocal cortical and medullary origin. *Histopathology* 20:263-266.
- 32 Puglisi F, Finato N, Mariuzzi L, Marchini C, Floretti G and Beltrami CA (1995). Microscopic thymoma and myasthenia gravis. *J Clin Pathol* 48:682-683.
- 33 Cheuk W, Tsang WY and Chan JK (2005). Microthymoma: definition of the entity and distinction from nodular hyperplasia of thymic epithelium (so-called microscopic thymoma). *Am J Surg Pathol* 29:415- 419
- 34 Hofmann WJ, Möller P and Otto HF (1987). Thymic hyperplasia. I. True thymic hyperplasia. Review of the literature. *Klin Wochenschr* 65:49-52.
- 35 Suster S and Rosai J (1991). Multilocular thymic cyst: an acquired reactive process. Study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 15(4):388-398.
- 36 Moran CA and Suster S (2001). Thymoma with prominent cystic and hemorrhagic changes and areas of necrosis and infarction: a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 25(8):1086-1090.
- 37 Weissferdt A and Moran CA (2011). Thymic carcinoma associated with multilocular thymic cyst: a clinicopathologic study of 7 cases. *Am J Surg Pathol* 35(7):1074-1079.
- 38 Nakamura S, Tateyama H, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, Mizuno T, Ishiguro F and Yokoi K (2012). Multilocular thymic cyst associated with thymoma. A clinicopathologic study of 20 cases with an emphasis on the pathogenesis of cyst formation. *Am J Surg Pathol* 36:1857-1864.
- 39 Araki T, Sholl LM, Gerbaudo VH, Hatabu H and Nishino M (2014). Intrathymic cyst: clinical and radiologic features in surgically resected cases. *Clin Radiol* 69(7):732-738
- 40 Kondo K and Monden Y (2003). Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 76(6):1859-1864; discussion 1864-1855.

- 41 Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W, Brunelli A, Evangelista A, Venuta F and European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Thymic Working Group (2014). Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg* 46(3):361-368.
- 42 Moser B, Scharitzer M, Hacker S, Ankersmit J, Matilla JR, Lang G, Aigner C, Taghavi S and Klepetko W (2014). Thymomas and thymic carcinomas: prognostic factors and multimodal management. *Thorac Cardiovasc Surg*. 62(2):153-160.
- 43 Viti A, Bertolaccini L and Terzi A (2014). What is the role of lymph nodal metastases and lymphadenectomy in the surgical treatment and prognosis of thymic carcinomas and carcinoids? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 19(6):1054-1058.
- 44 den Bakker MA and Oosterhuis JW (2009). Tumours and tumour-like conditions of the thymus other than thymoma; a practical approach. *Histopathology* 54(1):69-89.
- 45 den Bakker MA, Roden AC, Marx A and Marino M (2014). Histologic classification of thymoma: a practical guide for routine cases. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S125-130.
- 46 Marchevsky A, Marx A, Strobel P, Suster S, Venuta F, Marino M, Yousem S and Zakowski M (2011). Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *J Thorac Oncol* 6(7 Suppl 3):S1724-1729.
- 47 Chilosi M, Castelli P, Martignoni G, Pizzolo G, Montresor E, Facchetti F, Truini M, Mombello A, Lestani M, Scarpa A and et al. (1992). Neoplastic epithelial cells in a subset of human thymomas express the B cell-associated CD20 antigen. *Am J Surg Pathol* 16(10):988-997.
- 48 Kaira K, Murakami H, Serizawa M, Koh Y, Abe M, Ohde Y, Takahashi T, Kondo H, Nakajima T and Yamamoto N (2011). MUC1 expression in thymic epithelial tumors: MUC1 may be useful marker as differential diagnosis between type B3 thymoma and thymic carcinoma. *Virchows Arch* 458(5): 615- 620.
- 49 Kojika M, Ishii G, Yoshida J, Nishimura M, Hishida T, Ota SJ, Murata Y, Nagai K and Ochiai A (2009). Immunohistochemical differential diagnosis between thymic carcinoma and type B3 thymoma: diagnostic utility of hypoxic marker, GLUT-1, in thymic epithelial neoplasms. *Mod Pathol* 22(10):1341- 1350.
- 50 Roden AC, Yi ES, Jenkins SM, Donovan JL, Cassivi SD, Garces YI, Marks RS and Aubry MC (2015). Diagnostic significance of cell kinetic parameters in World Health Organization type A and B3 thymomas and thymic carcinomas. *Hum Pathol* 46(1):17-25.
- 51 French CA (2010). Demystified molecular pathology of NUT midline carcinomas. *J Clin Pathol* 63(6):492-496.
- 52 Haack H, Johnson LA, Fry CJ, Crosby K, Polakiewicz RD, Stelow EB, Hong SM, Schwartz BE, Cameron MJ, Rubin MA, Chang MC, Aster JC and French CA (2009). Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT- specific monoclonal antibody. *Am J Surg Pathol* 33(7):984-991.
- 53 Filosso PL, Ruffini E, Lausi PO, Lucchi M, Oliaro A and Detterbeck F (2014). Historical perspectives: The evolution of the thymic epithelial tumors staging system. *Lung Cancer* 83(2):126-132.

- 54 Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds) (2016). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*, Wiley-Blackwell.
- 55 Amin MB, Edge SB and Greene FL et al (eds) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed.*, Springer, New York.
- 56 Rami-Porta R (ed) (2016). *Staging Manual in Thoracic Oncology, 2nd edition: An International Association for the Study of Lung Cancer Publication, Developed in collaboration with AJCC and UICC*, Editorial Rx Press, North Fort Myers, FL, US.