



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI  
PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN  
MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE,  
ONCOLOGICHE EGASTROENTEROLOGICHE

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

UOC ONCOLOGIA 2 – ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO  
I.R.C.C.S.

Direttore: Prof.ssa Valentina Guarneri

**TESI DI LAUREA**

**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO E  
PATTERN DI RECIDIVA NELLE NEOPLASIE  
TIMICHE: STUDIO OSSERVAZIONALE  
MONOCENTRICO**

RELATRICE: Prof.ssa Giulia Pasello

CORRELATORE: Dott. Alessandro Dal Maso

LAUREANDA: Emma Zottarelli

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

# INDICE

<b>RIASSUNTO .....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 FISILOGIA TIMO.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 TUMORI EPITELIALI DEL TIMO .....</b>	<b>5</b>
<i>1.2.1 Timoma.....</i>	<i>5</i>
<i>1.2.2 Carcinoma timico .....</i>	<i>7</i>
<i>1.2.3 Tumori neuroendocrini.....</i>	<i>7</i>
<i>1.2.4 Genetica dei tumori epiteliali timici.....</i>	<i>8</i>
<b>1.3 EPIDEMIOLOGIA.....</b>	<b>10</b>
<b>1.4 PATOLOGIE ASSOCIATE AI TUMORI EPITELIALI TIMICI .....</b>	<b>10</b>
<i>1.4.1 Tumori .....</i>	<i>10</i>
<i>1.4.2 Malattie autoimmuni e sindromi paraneoplastiche.....</i>	<i>11</i>
<b>1.5 DIAGNOSI.....</b>	<b>16</b>
<b>1.6 STADIAZIONE.....</b>	<b>18</b>
<i>1.6.1 Classificazione di Masaoka-Koga.....</i>	<i>18</i>
<i>1.6.2 Stadiazione TNM.....</i>	<i>20</i>
<b>1.7 TERAPIA TUMORE PRIMITIVO.....</b>	<b>23</b>
<i>1.7.1 Chirurgia.....</i>	<i>24</i>
<i>1.7.2 Radioterapia Timomi.....</i>	<i>26</i>
<i>1.7.3 Radioterapia Carcinomi timici.....</i>	<i>28</i>
<i>1.7.4 Terapia sistemica Timomi.....</i>	<i>28</i>
<i>1.7.5 Terapia sistemica Carcinomi Timici.....</i>	<i>32</i>
<i>1.7.6 Follow up .....</i>	<i>34</i>
<b>1.8 RECIDIVE DI MALATTIA .....</b>	<b>34</b>
<b>2. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>36</b>
<b>2.1 DISEGNO DELLO STUDIO .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2 SCOPO DELLO STUDIO.....</b>	<b>36</b>
<b>2.3 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ.....</b>	<b>37</b>
<i>2.3.1 Criteri di inclusione .....</i>	<i>37</i>
<i>2.3.2 Criteri di esclusione .....</i>	<i>37</i>
<b>2.4 CAMPIONE IN STUDIO .....</b>	<b>38</b>
<i>2.4.1 Caratteristiche generali .....</i>	<i>38</i>
<i>2.4.2 Trattamento radicale.....</i>	<i>39</i>
<i>2.4.3 Trattamento palliativo.....</i>	<i>40</i>
<i>2.4.4 Recidive.....</i>	<i>40</i>

2.5 METODOLOGIA E ANALISI STATISTICA.....	41
<b>3.RISULTATI.....</b>	<b>42</b>
3.1 CARATTERISTICHE GENERALI DEI PAZIENTI .....	42
3.2 CARATTERISTICHE DELLA NEOPLASIA.....	44
3.3 TRATTAMENTI RADICALI .....	46
3.4 DISEASE FREE SURVIVAL .....	50
3.5 TERAPIA PALLIATIVA/PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA.....	53
3.6 OVERALL SURVIVAL .....	55
3.7 RECIDIVE E TRATTAMENTO RADICALE .....	58
3.7.1 Approfondimento sul trattamento localizzato delle recidive pleuriche.....	59
3.8 TRATTAMENTO PALLIATIVO RECIDIVE.....	59
<b>4. DISCUSSIONE.....</b>	<b>62</b>
<b>5. CONCLUSIONI .....</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>68</b>

## **RIASSUNTO**

I tumori epiteliali del timo (TET) sono un eterogeneo gruppo di rare neoplasie maligne primitive del mediastino anteriore, principalmente suddivise in timomi, carcinomi timici (CT) e tumori neuroendocrini. A causa della bassa incidenza e della complessità clinica con cui spesso si manifestano, le linee guida attualmente presenti si basano prevalentemente sul consensus di esperti ed hanno livelli di evidenza bassi per carenza di studi clinici randomizzati. Per cercare di sopperire a queste mancanze, nel 2014 è stata fondata una rete nazionale italiana, denominata TYME (ThYmic MalignanciEs), grazie alla quale centri con maggiore competenza ed esperienza possono favorire la ricerca sperimentale e fornire consulenze per una corretta impostazione del piano terapeutico del paziente. Questo ultimo aspetto si rileva particolarmente importante dato che, se da una parte il trattamento chirurgico rappresenta il gold standard soprattutto per gli stadi più bassi, nei casi in cui questo non sia proponibile il trattamento farmacologico utilizzato spesso non permette un adeguato contenimento della neoplasia, che può quindi arrivare ad avere esiti infausti per il paziente. L'obiettivo di questa tesi è fornire, attraverso l'analisi integrata di dati clinici e della più recente letteratura sull'argomento, una panoramica sull'attuale strategia utilizzata per il trattamento di questi rari tumori maligni. Particolare attenzione è stata posta alle recidive di malattia, sia in termini di sede di insorgenza che di possibilità di trattamento mirato, soprattutto per quanto riguarda la gestione delle recidive pleuriche. Definiti questi obiettivi, sono stati analizzati in maniera retrospettiva dati clinici di 170 pazienti presi in carico dall'Istituto Oncologico Veneto nel periodo intercorso tra il 2012 e il 2022 con diagnosi di neoplasia epiteliale timica. Ogni paziente è stato in primo luogo definito per età alla diagnosi, Performance Status (PS), comorbidità, patologie autoimmuni associate, istotipo e stadio della neoplasia, valutando il tipo di trattamento proposto sulla base di queste variabili. Successivamente, è stato analizzato l'impatto che quest'ultimo, lo stadio e l'istotipo della neoplasia hanno sulla prognosi del paziente mediante la costruzione di curve di sopravvivenza globale (OS) e libera da malattia (DFS) secondo il metodo Kaplan-Meier. I risultati ottenuti dimostrano come queste rare neoplasie, tipiche dell'età adulta, abbiano un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente, sia per la frequente associazione con patologie autoimmuni,

riscontrata nel 26,4% dei pazienti inclusi, che per la discreta tendenza alla recidiva: nonostante la possibilità per 152 pazienti (91,2%) di effettuare un trattamento ad intento radicale, la mediana di sopravvivenza libera da malattia è risultata circa 6 anni. Inoltre, dato che nel 53% dei casi di recidiva si è osservata disseminazione sistemica, e data la limitata efficacia dei trattamenti chemioterapici, si evince l'importanza di un corretto follow up clinico-radiologico del paziente. In conclusione, questo studio conferma la ricca variabilità in termini di comportamento di queste rare neoplasie, le quali richiederanno in futuro una stretta collaborazione tra centri di eccellenza per la ricerca di nuovi fattori prognostici e possibili target terapeutici che permettano di migliorare la loro gestione a lungo termine.

## **ABSTRACT**

Thymic epithelial tumours (TET) are a heterogeneous group of rare primary malignant neoplasms of the anterior mediastinum, mainly divided into thymomas, thymic carcinomas (CT) and neuroendocrine tumours. Due to their low incidence and the clinical complexity with which they often manifest themselves, current guidelines are mainly based on expert consensus and have low levels of evidence due to a lack of randomised clinical trials. Trying to make up for these shortcomings, an Italian national network was founded in 2014, called TYME (ThYmic MalignanciEs), thanks to which centres with greater expertise and experience can promote experimental research and provide advice for the correct setting of the patient's treatment plan. This last aspect is particularly important given that, while surgical treatment is the gold standard, especially for the lower stages, in cases where this is not feasible, the pharmacological treatment used often does not allow adequate containment of the neoplasm, which may therefore have an inauspicious outcome for the patient. The aim of this thesis is to provide, through the integrated analysis of clinical data and of the most recent literature on the subject, an overview of the current strategy used for the treatment of these rare malignant tumours. Finally, particular attention was paid to disease recurrence, both in terms of the site of onset and the possibility of targeted treatment, especially as regards the management of pleural recurrences. Having defined these objectives,

clinical data of 170 patients admitted to the Veneto Oncology Institute in the period between 2012 and 2022 with a diagnosis of thymic epithelial neoplasia were retrospectively analysed. Each patient was first defined by age at diagnosis, performance status (PS), comorbidities, associated autoimmune diseases, histotype and stage of the neoplasm, and the type of treatment proposed was evaluated based on these variables. Subsequently, the impact that the latter, the stage and histotype of the neoplasm have on the patient's prognosis was analysed by constructing overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) curves according to the Kaplan-Meier method. The results obtained show that these rare neoplasms, typical of adulthood (median 57 years), have a significant impact on the patient's quality of life, both because of the frequent association with autoimmune diseases, found in 26.4% of the included patients, and because of the discrete tendency to recur: Despite the fact that 152 patients (91.2%) could be treated with radical intent, the median disease-free survival was about 6 years. Given that systemic dissemination was observed in 53% of relapsed cases, and given the limited efficacy of chemotherapeutic treatments, the importance of proper clinical-radiological follow-up of the patient is evident. In conclusion, this study confirms the rich variability in terms of the behaviour of these rare malignancies, which in the future will require close collaboration between centres of excellence in the search for new prognostic factors and possible therapeutic targets to improve their long-term management.

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 FISIOLOGIA TIMO

Il Timo è un organo impari e mediano situato nel mediastino anteriore superiore con ruolo fondamentale per un corretto sviluppo dell'immunità adattativa. Raggiunto il massimo potenziale di crescita durante l'infanzia, a partire dalla pubertà subisce un graduale processo di involuzione adiposa, il quale porta ad un sovvertimento della normale architettura e conseguente riduzione funzionale. Si tratta di un organo parenchimoso rivestito esternamente da una capsula fibrosa e composto da due lobuli piramidali simmetrici, ognuno dei quali comprendente una corticale esterna, ricca in linfociti (o timociti) e una midollare interna, ricca di cellule epiteliali. Anteriormente contrae rapporti con la faccia endotoracica dello sterno e le prime tre cartilagini costali, lateralmente con il mesotelio pleurico viscerale di entrambi i polmoni, mentre posteriormente è a contatto con la trachea, la vena cava superiore e l'arco aortico, all'origine del tronco brachiocefalico e della carotide comune di sinistra. Funzionalmente parlando, è classificabile sia come ghiandola endocrina, per la capacità di produrre ormoni come la timosina e timopoietina, entrambi favorenti la proliferazione linfocitaria, sia come organo linfoide primario, in quanto preposto alla maturazione dei timociti, cellule linfocitarie della linea T immature provenienti dal midollo osseo rosso, in cellule competenti (linfociti T naïve), le quali entreranno nel circolo sistemico dove potranno espletare la propria funzione difensiva. Nello specifico, il timo è sede di due processi di selezione, positiva e negativa, necessari affinché i linfociti T maturi siano competenti, quindi reagenti al contatto con antigeni esogeni, ma non reattivi nei confronti di antigeni propri dell'organismo. Una compromissione di questi processi può portare allo sviluppo di patologie autoimmuni ed entrambi sono possibili grazie alla presenza delle cellule epiteliali timiche corticali e midollari. Per la selezione positiva, le cellule corticali espongono sulla loro superficie dei peptidi self tramite i complessi maggiori di istocompatibilità (MHC) di tipo I e II, di modo che i timociti "double positive" (DP, ovvero esprimenti sia il co-recettore CD4 che CD8) possano legarsi attraverso il T cell receptor (TCR). Se il legame non avviene, quindi se il TCR non è funzionale, il timocita viene indirizzato all'apoptosi. Se invece il legame si forma, avviene la maturazione in timociti "single positive" (SP), ovvero esprimenti uno tra i co-recettori CD4 e CD8. La

predisposizione ad esprimere un co-recettore piuttosto che l'altro è determinato dal grado di affinità del legame con l'MHC di classe II (1): se un complesso TCR si lega efficacemente all'MHC di classe II, il complesso così formato invia segnali intracellulari per indurre l'espressione di una proteina chiamata ThPOK (2). Questa proteina riduce l'espressione di un'altra proteina chiave, chiamata Runx3(3), responsabile dell'espressione dei CD8. Poiché un basso livello di Runx3 causa un basso livello di CD8, queste cellule ThPOK+ e Runx3- si differenziano in timociti CD4+. Se, invece, una cellula T in via di sviluppo non si lega efficacemente all'MHC di classe II, i livelli di ThPOK saranno bassi mentre quelli di Runx3 saranno alti, inducendo la cellula T a differenziarsi in una cellula CD8+. Le cellule SP così formate migrano poi verso la midollare timica e interagiscono con antigeni self esposti dalle cellule midollari. I timociti caratterizzati da elevata affinità per questi antigeni vengono indirizzati all'apoptosi nel processo denominato "selezione negativa", che risulta quindi fondamentale per eliminare i cloni linfocitari potenzialmente autoreattivi. Un aspetto peculiare di questa fase è il fatto che le cellule midollari timiche (TEC) siano in grado di esprimere la maggioranza degli antigeni self presenti in tutto l'organismo, non solo proteine caratteristiche del timo. Questa capacità è da attribuire a due particolari proteine espresse dalle cellule midollari: il regolatore autoimmune, o AIRE, e la proteina Fezf2 (4,5). In questo modo, le cellule midollari sono in grado di esporre ai timociti proteine specifiche di altri organi, aumentando così la tolleranza verso il self dei linfociti T immessi in circolo. La compromissione di questo meccanismo è alla base della comparsa di patologie autoimmuni.

## **1.2 TUMORI EPITELIALI DEL TIMO**

I tumori epiteliali del timo (TET) sono un gruppo eterogeneo di rari tumori primitivi maligni del mediastino che si sviluppano a partire dalle cellule epiteliali del timo. Principalmente possono essere suddivisi in timomi, carcinomi timici e tumori neuroendocrini.

### **1.2.1 Timoma**

Secondo la Classificazione dei tumori del mediastino del 2021(6) rilasciata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), i timomi possono essere distinti

in tre sottoclassi istologiche, i tipi A, B e AB, in base alla morfologia delle cellule tumorali e alla presenza o meno di infiltrato linfocitario non neoplastico. Macroscopicamente si presentano generalmente come lesioni capsulate dal colore grigio-biancastro, a volte invece come formazioni multicistiche con all'interno calcificazioni o emorragie. Nel loro insieme i timomi rappresentano l'istotipo più frequentemente diagnosticato nel contesto dei tumori epiteliali timici e sono, rispetto agli altri, maggiormente associati allo sviluppo di malattie autoimmuni.

I timomi di tipo A sono composti da cellule neoplastiche ovali o affusolate. I timomi di tipo B, invece, sono composti da cellule poligonali o rotonde e sono a loro volta suddivisibili in tre sottotipi (B1, B2 e B3), a seconda della percentuale di massa tumorale occupata da cellule linfocitarie e del grado di atipie citologiche delle cellule epiteliali neoplastiche. I tumori di tipo AB sono caratterizzati da cellule tumorali rassomiglianti quelle del tipo A, associate a una componente linfocitaria di densità variabile. Ulteriori sottoclassi molto rare sono il timoma micronodulare con stroma linfoide, il timoma metaplastico e il lipofibroadenoma. In passato erano considerati sottotipi anche il timoma microscopico e il timoma sclerosante, ma l'ultima edizione della classificazione WHO ha portato alla ridefinizione di queste lesioni: il timoma microscopico viene ora considerato un'iperplasia epiteliale nodulare, mentre il timoma sclerosante come un timoma convenzionale con aspetti di regressione.

Altra importante novità introdotta con questa edizione è la maggiore importanza assunta dall'analisi molecolare di questi tumori. I timomi, considerando la genetica, possono essere distinti in due gruppi, rispettivamente composti dai timomi A e AB e dai timomi B1, B2 e B3. Il primo è tipicamente connesso a mutazioni gain-of-function del gene codificante per HRAS, da mutazioni dell'oncogene GTF2I e da un'aumentata espressione di un ampio cluster di miRNA situato nel cromosoma 19, mentre i timomi di tipo B presentano con maggiore frequenza mutazioni loss-of-function dell'oncosoppressore p53 (7).

L'istotipo dei timomi non rappresenta un fattore prognostico indipendente, come lo sono invece lo stadio alla diagnosi e la radicalità della resezione chirurgica, ma alcuni studi (8) suggeriscono una significativa associazione tra l'istotipo e la

probabilità di sviluppo di recidive di malattia, più frequente in caso di timoma B1 e B3 (RR 2–7%) rispetto ai tipi A, AB e B2 (RR, 1–2%). È stato inoltre osservato che i timomi A, che nel 90% dei casi vengono diagnosticati agli stadi I e II, generalmente presentano uno stadio più basso alla diagnosi rispetto ai timomi B (38% dei tipi B3 presenta stadio III alla diagnosi).

### **1.2.2 Carcinoma timico**

Rappresentano il 15-20% delle neoplasie epiteliali timiche. Istologicamente assimilabili ai carcinomi che si sviluppano in altri organi e tessuti, l'istotipo più frequente è il carcinoma squamoso, ma si possono sviluppare anche adenocarcinomi, carcinomi adenosquamosi e carcinomi indifferenziati. Nonostante siano più rari dei timomi, con un'incidenza di circa 0.2-0.5 casi per milione, si caratterizzano per un elevato grado di atipie, un decorso generalmente più aggressivo e alta probabilità di recidiva. Geneticamente, infatti, presentano di solito un carico mutazionale maggiore oltre che una tipica anomalia cromosomica: la delezione del braccio lungo del cromosoma 16. Nonostante queste caratteristiche, non sono al momento conosciute mutazioni potenzialmente aggredibili con terapia molecolare specifica.

### **1.2.3 Tumori neuroendocrini**

Tumori originanti dalle cellule del sistema neuroendocrino diffuso, rappresentano l'istotipo più raro dei tumori epiteliali del timo. Si riconoscono carcinoidi tipici, carcinoidi atipici (AC), carcinomi neuroendocrini a grandi cellule (LCNEC) e carcinomi a piccole cellule (SCC). La differenza tra questi sottotipi si basa essenzialmente su morfologia delle cellule tumorali, presenza di necrosi e conta mitotica. I carcinoidi tipici e atipici sono classificati come neoplasie di grado basso/intermedio, mentre i carcinomi a piccole e grandi cellule come neoplasie di alto grado. Recenti evidenze poi hanno portato alla scoperta di un particolare tipo di tumori timici con aspetti morfologicamente assimilabili ad un carcinoide ma elevata conta mitotica ed espressione di Ki67. Secondo la classificazione WHO del 2021, questi particolari tumori sarebbero simili ai NET di grado 3 insorgenti nel pancreas, quindi da considerare come di alto grado.

### 1.2.4 Genetica dei tumori epiteliali timici

Un'ulteriore novità introdotta con la classificazione WHO del 2021 è l'importanza data, sia nel contesto diagnostico che terapeutico, alle alterazioni cromosomiche e mutazioni specifiche di timomi e carcinomi timici. Secondo quanto riportato, i carcinomi timici sono tipicamente caratterizzati dalla perdita del braccio lungo del cromosoma 16, da un elevato indice mutazionale, da un'aumentata espressione di PD-L1 e infine, in alcuni casi, da una particolare mutazione attivante di c-KIT. L'aumentata espressione di PD-L1 qualifica i carcinomi timici come potenzialmente aggredibili mediante immunoterapia, la cui efficacia in questo contesto è però ancora oggetto di studio, come approfondito successivamente nel paragrafo relativo al trattamento.

Per quanto riguarda i timomi, invece, è stato dimostrato che una particolare traslocazione dei geni KMT2A-MAML2 rappresenterebbe un driver oncogenetico nel 6% dei timomi B2 e B3 e comporterebbe l'insorgenza di neoplasie dalle caratteristiche particolarmente aggressive. Oltre a questo, è stato individuato uno specifico profilo di aumentata espressione di alcuni micro-RNA (che si traduce in un'aumentata attivazione del sistema PI3K/AKT) caratterizzante i timomi di tipo A e AB, offrendo un valido aiuto nella discriminazione di questi sottotipi rispetto ai timomi B e ai carcinomi timici (9).

Secondo quanto dimostrato da diversi studi pubblicati negli ultimi anni, però, determinate alterazioni geniche potrebbero fungere da fattore prognostico aggiuntivo e permettere quindi di predire il comportamento di queste neoplasie, sia in termini di tendenza alla disseminazione sistemica o alla recidiva, sia per quanto riguarda l'associazione con patologie autoimmuni, in particolare la miastenia gravis.

Per determinare la probabilità che un timoma dimostri un comportamento particolarmente aggressivo con elevata tendenza alla disseminazione a distanza, un gruppo di studio (10) ha sviluppato un pannello genetico (riportato nella tabella I) che, quando applicato, sembrerebbe avere una maggiore capacità discriminatoria

nel predire questo tipo di comportamento rispetto ai classici fattori prognostici come lo stadio di malattia.

<i>Geni la cui espressione è aumentata nei tumori con tendenza metastatica</i>	<i>Geni la cui espressione è diminuita nei tumori con tendenza metastatica</i>
AKR1B10	DACT3
JPH1	SLC9A2
NGB	PDGFRL
	FCGBP
	PRRX1
	SERPINF1

Tabella I: Pannello genetico proposto per predire la tendenza alla metastasi dei timomi.

Con finalità simili, uno studio del 2020 (11) ha proposto di utilizzare un gruppo di 4 Long non-coding RNA (ADAMTS9-AS1, HSD52, LINC00968 and LINC01697) per predire la probabilità di recidiva di malattia.

In generale, si può affermare che i LncRNA rappresentino un importante campo di ricerca nel contesto delle neoplasie timiche, tanto che diversi studi pubblicati negli ultimi anni hanno dimostrato il possibile ruolo di alcuni di questi sia nel favorire la progressione di malattia attraverso l'inibizione di particolari micro-RNA (12), sia nel promuovere l'attivazione dei linfociti CD4+ (favorendo lo sviluppo di patologie autoimmuni) e l'inibizione dell'espressione di PD-1 e PDL-1, influenzando in questo modo la risposta all'immunoterapia (13).

A rimarcare ulteriormente la loro importanza, nel 2022 (14) è stato dimostrato il legame che incorre tra questi e la mutazione del gene GTF2I, gene fondamentale nella patogenesi dei timomi. Questa mutazione, in particolare, ha valore prognostico favorevole e può essere anch'essa utilizzata per predire il rischio di recidiva di malattia, dato che quando presente determina una serie di modifiche del microambiente tumorale che si associano a un minor grado di aggressività della neoplasia.

Nonostante i progressi nella comprensione della base genetica di queste neoplasie, al giorno d'oggi non è disponibile un target molecolare che possa essere oggetto di terapia specifica.

### **1.3 EPIDEMIOLOGIA**

I tumori epiteliali del timo si presentano con un'incidenza annuale oscillante tra 1,3 e 3,2 casi per milione di abitanti, con maggioranza di casi localizzati in Europa e Stati Uniti (15). I timomi rappresentano l'istotipo più frequente, con un'incidenza di circa 2,8 casi per milione, tipicamente di tipo B2 (28% dei casi), e più raramente di tipo A (12% dei casi). Insorgono tipicamente tra la quinta e la sesta decade di vita, anche se sono stati notificati casi di carcinoma timico pediatrico. Per quanto riguarda i timomi, quelli di tipo A e di tipo AB si sviluppano tendenzialmente in soggetti di età più avanzata rispetto agli altri sottotipi (8).

Non c'è una particolare predilezione di genere, anche se sembrerebbe esserci una maggiore predisposizione delle donne rispetto allo sviluppo di timomi A, AB e B1 e degli uomini per i carcinomi timici.

Non sono conosciuti specifici fattori di rischio che predispongano all'insorgenza di queste neoplasie. Solo pochi studi su piccoli cluster di pazienti avrebbero evidenziato un'associazione tra l'infezione da Epstein-Barr virus e lo sviluppo di un particolare tipo di carcinoma timico con aspetti linfoepiteliali (16-19).

Generalmente non sono associati ad una franca sintomatologia, soprattutto negli stadi più precoci. Qualora fossero presenti sintomi, i più tipici sono sensazione di oppressione al petto, sudorazioni notturne, tosse e dispnea. In rarissimi casi, la massa tumorale può raggiungere dimensioni tali da comportare una parziale ostruzione della vena cava superiore, con sviluppo di sintomi come cefalea, edema a mantellina e dispnea.

### **1.4 PATOLOGIE ASSOCIATE AI TUMORI EPITELIALI TIMICI**

#### **1.4.1 Tumori associati**

Lo sviluppo di una neoplasia extratimica è un evento frequente nei pazienti con diagnosi di neoplasia epiteliale timica, in particolare di timoma, e questo potrebbe essere dovuto sia ad una base genetica condivisa che alla particolare condizione di

disregolazione immunitaria tipica di questi pazienti (20-22). Anche l'approccio terapeutico può favorire l'insorgenza di un tumore secondario: l'intervento di timectomia è seguito da uno stato di immunosoppressione (23), mentre il trattamento radioterapico espone a radiazioni che rappresentano un fattore di rischio per molte neoplasie, soprattutto ematologiche (24, 25). La più frequente neoplasia associata ai TET è il linfoma Non-Hodgkin a grandi cellule B (26), ma vi è una relazione anche con i sarcomi dei tessuti molli e un ampio spettro di neoplasie solide, principalmente del tratto gastrointestinale.

#### **1.4.2 Malattie autoimmuni e sindromi paraneoplastiche associate**

Una caratteristica peculiare di queste neoplasie, in particolare dei timomi, è la frequente associazione con sindromi paraneoplastiche e patologie autoimmuni (27, 28). Gli studi volti a indagare questa relazione sono per la maggior parte di tipo retrospettivo su un numero limitato di pazienti, per cui non è possibile definire in maniera precisa la percentuale di frequenza con la quale queste condizioni si presentano.

##### **Miastenia gravis**

La patologia autoimmune notoriamente associata ai timomi è la miastenia gravis (29), una patologia neurologica caratterizzata dalla presenza nel circolo sanguigno di anticorpi diretti contro il recettore per l'acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare (30). Il legame di questi anticorpi al sito normalmente occupato dal neurotrasmettitore porta ad una ridotta contrazione della muscolatura scheletrica, con insorgenza di sintomi di debolezza muscolare come ptosi palpebrale, diplopia, astenia finanche ad insufficienza respiratoria di tipo restrittivo per coinvolgimento dei muscoli respiratori. Esistono dei particolari tipi di miastenia gravis caratterizzati dalla presenza di anticorpi anti-MuSK (31, 32), anti-LRP4 (33, 34) o anti-Agrina (35, 36), molecole non facenti parte del complesso del recettore per l'acetilcolina ma fondamentali per una sua corretta composizione a livello della membrana cellulare. Queste forme si manifestano più frequentemente con un quadro di crisi miastenica, ovvero con un'ingravescenza acuta della sintomatologia soprattutto respiratoria e conseguente necessità di assistenza ventilatoria meccanica. Per poter

porre diagnosi di miastenia è necessario unire la sintomatologia clinica alla rilevazione degli anticorpi sopra citati nel siero e al miglioramento della sintomatologia in seguito a somministrazione di anticolinesterasici, oltre che a indagini di elettrofisiologia.

Secondo una revisione del 2018 (29), fino al 40% dei pazienti affetti da timoma (principalmente B2) sviluppa in un secondo momento miastenia gravis; viceversa, il 10% dei casi di miastenia presenta un timoma associato. La presenza di questa neoplasia condiziona il trattamento della miastenia stessa, dato che l'intervento di timectomia porta alla risoluzione dei sintomi senza necessità di somministrare terapie ulteriori, solitamente rappresentate da inibitori dell'acetilcolinesterasi, immunosoppressori (prednisolone o Rituximab), plasmaferesi e immunoglobuline per via endovenosa (37, 38).

Infine, un recente studio (39), basandosi sull'analisi genetica di pazienti affetti da miastenia gravis, avrebbe individuato un gruppo di quattro geni (ANKRD55, BTLA, CCR7, TNFRSF25) la cui espressione è aumentata nella miastenia gravis associata ai timomi (TAMG).

Qualora si riscontrasse positività agli anticorpi senza sintomatologia clinica, è importante sensibilizzare il paziente sulla possibilità di slatentizzazione di malattia in seguito a specifiche situazioni, come eventi particolarmente stressanti o assunzione di determinati farmaci, tra i quali l'Eritromicina e la Succinilcolina.

### **Sindrome di Lambert-Eaton (LEMS)**

Come la miastenia gravis, è una patologia della giunzione neuromuscolare, caratterizzata dalla presenza in circolo di anticorpi anti-canali del calcio voltaggio-dipendenti situati nella membrana della terminazione nervosa (40). Il calcio è implicato nell'esocitosi delle vescicole contenenti acetilcolina, per cui se gli anticorpi impediscono l'apertura di questi canali e di conseguenza l'entrata dello ione nella cellula, viene riversata poca ACh nello spazio sinaptico. I sintomi che derivano da questa mancanza comprendono faticabilità muscolare, neuropatia sensitiva distale simmetrica e neuropatia disautonomica. La diagnosi unisce clinica

(faticabilità e riduzione dei riflessi profondi per l'interessamento sensitivo), elettromiografia e positività sierologica per gli anticorpi sopracitati. Il trattamento è principalmente sintomatico e si basa sulla somministrazione di 3-4 diaminopiridina, la quale blocca l'efflusso di ioni  $K^+$  dalla cellula nervosa permettendo una ripolarizzazione della cellula stessa. Qualora questa non desse beneficio o vi fosse un aggravamento dei sintomi si può ricorrere alla plasmferesi e all'infusione di immunoglobuline. Nel 60% dei casi si presenta come sindrome paraneoplastica associata al microcitoma polmonare, potendo precedere l'esordio della patologia neoplastica anche di qualche anno. Per questo motivo, una volta posta la diagnosi, è importante che questa sia seguita dall'impostazione di uno screening neoplastico protratto per almeno 5 anni (41). L'associazione con le neoplasie epiteliali timiche, dunque, è meno caratteristica.

### **Aplasia pura dei globuli rossi**

Altra condizione frequentemente associata alle neoplasie timiche (10-15% dei pazienti affetti da timoma), si tratta di una patologia caratterizzata da anemia normocitica con mancato interessamento delle altre linee cellulari, la cui diagnosi è possibile solo mediante l'analisi di biopsia midollare che dimostri assenza dei precursori eritroidi (42). La sintomatologia clinica comprende affaticamento, letargia, ridotta tolleranza allo sforzo e pallore. L'eziologia è varia, alla base vi può essere un quadro infettivo, solitamente da parvovirus 19 o da HIV, oppure malattie linfoproliferative, gravidanze e diversi tumori solidi, tra cui i timomi. Esiste anche una forma congenita che prende il nome di anemia di Diamond-Blackfan. Il trattamento si basa essenzialmente sulla risoluzione della causa sottostante.

Quando provocata da timoma, l'eziologia è autoimmune, con soppressione immuno-mediata dei precursori eritroidi, per cui oltre all'intervento di timectomia è indicata la somministrazione di terapia immunosoppressiva, solitamente a base di Ciclosporina (43).

### **Lichen planus**

Dermatosi infiammatoria causata da una reazione autoimmunitaria mediata da linfociti T diretti contro i cheratinociti dello strato basale cutaneo. Segno caratteristico è la presenza di papule e placche pruriginose, dal colorito violaceo, poligonali e piane che insorgono nella maggior parte dei casi su polsi, gambe,

tronco, ghiande e mucose orale e vaginale, anche se possono essere generalizzate. La terapia si basa sulla somministrazione di terapia immunosoppressiva (corticosteroidi, Tacrolimus), retinoidi per normalizzare la cheratinizzazione dell'epidermide e infusioni di immunoglobuline. L'efficacia dell'intervento di timectomia è ancora dibattuta (44).

### **Neuromiotonia (Sindrome di Isaac)**

Sindrome da ipereccitabilità causata da un'alterazione dei canali per il potassio voltaggio dipendenti presenti nei nervi periferici. Clinicamente si manifesta con fascicolazioni, crampi, rigidità fino all'ipertrofia muscolare. Il trattamento si basa solitamente sulla somministrazione di fenitoina e carbamazepina che agiscono da bloccanti dei canali del calcio, mentre le forme refrattarie possono essere trattate con plasmateresi (45).

### **Sindrome di Morvan**

La sindrome di Morvan classica è data dalla combinazione di neuromiotonia e sintomi autonomici come iperidrosi, insonnia ed encefalopatia. Si ritiene che alla base della sintomatologia vi siano, anche in questo caso, anticorpi anti-canali per il potassio voltaggio dipendenti, in particolare gli anticorpi anti-CASPR2. Oltre agli immunosoppressori, questa patologia giova nella somministrazione di terapia sintomatica per migliorare i sintomi autonomici (46).

### **Neuromielite ottica**

La neuromielite ottica, nota anche come sindrome di Devic, è caratterizzata dalla concomitante demielinizzazione del nervo ottico e del midollo spinale. La presenza di anticorpi anti-aquaporina-4 (AQP4) e anti-Hu (ANNA-1) è stata rilevata in pazienti affetti da timoma e sintomatici per perdita acuta della vista (47). Il trattamento immunosoppressivo è quello maggiormente raccomandato.

### **Sindrome della persona rigida**

Condizione associata a diverse malattie autoimmuni (tra le quali diabete mellito di tipo 1, gastrite cronica atrofica e tiroidite autoimmune) e a tumori come i carcinomi della mammella e timomi. Gli anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) sono i più comunemente rilevati, in misura minore si riscontrano gli

anticorpi anti-recettore della glicina, anti-anfifisina o anti-DPPX. Tutti questi anticorpi agiscono sulle sinapsi inibitorie del sistema nervoso centrale, causando sintomi come immobilità muscolare e parossismi dolorosi che possono portare a cadute improvvise. Le misure terapeutiche comprendono benzodiazepine, immunosoppressori come il Prednisolone, immunoglobuline per via endovenosa e plasmateresi (48).

### **Pemfigo**

Il pemfigo bolloso indica un gruppo di patologie potenzialmente fatali in cui anticorpi diretti contro le molecole di adesione intercellulari determinano acantolisi delle cellule di rivestimento con conseguente formazione di vescicole, sia cutanee che mucosali (49). Nel pemfigo paraneoplastico i principali autoantigeni descritti sono l'envoplachina e la periplachina, ma anche la desmogleina 1 e 3. La prognosi è particolarmente severa, con tasso di mortalità ad un anno pari al 49% (50).

### **Sindrome di Good**

La sindrome di Good, nota anche come timoma-immunodeficienza, è un'immunodeficienza acquisita molto rara, caratterizzata dall'associazione tra timoma, ipogammaglobulinemia, linfociti B ridotti o assenti, ridotta conta di linfociti T con inversione del normale rapporto CD4+/CD8+ oltre che minore risposta di questi a stimoli proliferativi. Esordisce in età adulta e predispone allo sviluppo di infezioni soprattutto opportunistiche. Oltre ad agire in maniera preventiva nello sviluppo di queste infezioni, la cui severità incide sulla prognosi del paziente, questa patologia sembra beneficiare da infusioni di immunoglobuline (51).

### **Autoimmunità multiorgano associate al timoma (TAMA)**

Rara patologia caratterizzata da una risposta autoimmune sistemica, coinvolgente diversi organi e sistemi tra cui cute, sistema gastrointestinale e fegato. Il trattamento non è ben definito e questo grava sulla prognosi della patologia, estremamente infausta (52, 53).

### **Encefalomielite ed encefalite limbica**

L'encefalomielite autoimmune (54) è caratterizzata solitamente dalla presenza nel circolo di anticorpi anti-Hu (ANNA-1) e anti-Ma2, entrambi antigeni presenti a livello neuronale. I segni e i sintomi variano in base alle strutture cerebrali coinvolte, con raro ma possibile coinvolgimento anche dei nervi periferici o del plesso mienterico.

Nel momento in cui vi è coinvolgimento del sistema limbico, questo può manifestarsi con sintomi non solo neurologici ma anche psichiatrici.

La terapia di prima linea di entrambe queste condizioni si basa sulla somministrazione di immunosoppressori. Qualora non si dovesse risolvere la sintomatologia, si può ricorrere alla plasmaferesi seguita da infusione di immunoglobuline.

### **Altre rare associazioni**

È possibile l'associazione con patologie reumatologiche quali artrite reumatoide, Lupus Eritematoso Sistemico (LES), sclerodermia e sindrome di Sjögren. Le linee guida supportano poi l'associazione con malattie infiammatorie croniche dell'intestino, ovvero morbo di Chron e Rettocolite Ulcerosa, ma anche con la sindrome di Cushing.

## **1.5 DIAGNOSI**

Per arrivare alla diagnosi di neoplasia epiteliale timica, è necessario in primo luogo impostare correttamente la raccolta anamnestica e l'esame obiettivo. Alla luce della frequente associazione di questi tumori con patologie autoimmuni e dell'impatto che queste ultime hanno nella decisione dell'approccio terapeutico oltre che nella prognosi del paziente, è importante in egual misura ricercare segni, sintomi e alterazioni sierologiche tipici di queste condizioni.

Al sospetto clinico va a questo punto associata una tecnica di imaging, tipicamente rappresentata dalla TC (Tomografia Computerizzata) toracica con mdc. La RMN (Risonanza Magnetica Nucleare) viene riservata ad un numero limitato di casi: pazienti allergici al mezzo di contrasto, presenza di lesioni cistiche difficilmente valutabili alla TC o diagnosi differenziale tra neoplasie e iperplasie epiteliali

timiche (55, 56). Per quest'ultima discriminazione non è indicata la Tomografia ad emissione di positroni con 18-fluorodeossiglucosio (18F-FDG TC/PET) dal momento che sia i tumori epiteliali del timo che l'iperplasia timica captano il marcatore in maniera anche significativa. La PET, dunque, rimane maggiormente indicata per casi di sospetta diffusione sistemica di malattia (57).

Nel momento in cui si riscontra la presenza di una massa mediastinica, nel 35% dei casi la diagnosi è di tumore epiteliale timico, ma è fondamentale discernere correttamente queste neoplasie da altre condizioni sia tumorali che non (58). La diagnosi differenziale più importante è quella con i linfomi (sia Hodgkin che non-Hodgkin), i quali rappresentano il 25% delle masse mediastiniche, seguiti con una percentuale del 20% dai tumori a cellule germinali come i teratomi o i tumori seminomatosi. Per poter porre diagnosi di carcinoma timico è importante, data la somiglianza istologica con i carcinomi insorgenti in altre sedi come il polmone, ricercare marcatori immunoistochimici che permettano di ricondurre all'origine timica della lesione, ovvero CD117/c-Kit e CD5 (59). Questa analisi potrebbe risultare complessa e non sempre attuabile nelle lesioni scarsamente differenziate, per le quali è suggeribile richiedere una seconda opinione da parte di un patologo con esperienza per questo tipo di tumore. È da specificare che, nel caso in cui il carcinoma timico presentasse diverse componenti nella stessa lesione, è necessario quantificare in percentuale ogni parte. La ricerca di marcatori immunoistochimici non è imperativa, invece, per la diagnosi di timoma, ma in caso di dubbio può essere utile ricercare antigeni tipici delle cellule epiteliali timiche, come p63, oppure marcatori di linfociti T immaturi come l'antigene DNA nucleotidil-esotrasferasi (TDT), i quali però sono tipici dei timomi AB e B, ma assenti nei timomi di tipo A (60).

Nei casi in cui la diagnosi di tumore epiteliale del timo fosse, sulla base della clinica e delle caratteristiche radiologiche, altamente probabile e la lesione venisse ritenuta resecabile in prima battuta, è possibile eseguire direttamente un intervento di timectomia (approfondito nel paragrafo sulla terapia chirurgica) ed effettuare l'analisi istologica necessaria per la diagnosi definitiva direttamente sul pezzo operatorio. Qualora, invece, si prevedesse la necessità di estendere l'intervento resettivo anche ad altre strutture del mediastino, andando a compromettere potenzialmente la qualità di vita del paziente e aumentare i rischi intraoperatori, è

indicata l'esecuzione di una biopsia (61) su cui effettuare un esame istologico preliminare e sulla base dell'istotipo riscontrato valutare l'esecuzione di una terapia chemio-radioterapica neoadiuvante con lo scopo di ottenere una diminuzione dimensionale della massa. Le linee guida (62) raccomandano il raccoglimento di multipli campioni di tessuto, che possono essere ottenuti con diverse metodiche: agobiopsia percutanea, chirurgica incisionale in corso di mediastinotomia esplorativa o chirurgia toracica video-assistita (VATS). Non è generalmente suggerito l'utilizzo dell'agoaspirato con ago sottile.

## **1.6 STADIAZIONE**

La stadiazione definisce l'estensione e il processo di avanzamento di un tumore. Assieme alla radicalità dell'intervento chirurgico, rappresenta il principale fattore prognostico indipendente per le neoplasie epiteliali del timo (63-67). Le linee guida attuali prevedono l'utilizzo concomitante di due sistemi di stadiazione: il sistema Masaoka-Koga e il sistema TNM. Nonostante quest'ultimo sia da considerare il sistema ufficiale, è raccomandabile utilizzarli entrambi, soprattutto nel contesto sperimentale, per uniformare quanto più possibile i dati ottenuti.

### **1.6.1 Classificazione di Masaoka-Koga**

Sistema a quattro stadi proposto per la prima volta nel 1981 da Masaoka e il suo team, sulla base della valutazione istologica di 93 casi di neoplasia epiteliale timica (68). Nel 1994 Koga propose un'integrazione di questo sistema, anch'essa derivante dall'osservazione di un numero limitato di casi, che venne poi utilizzata maggiormente rispetto alla versione originale (69,70).

Si tratta di una classificazione patologica, dunque applicabile unicamente su campione operatorio e la divisione nei vari stadi deriva principalmente dal grado di estensione del tumore primitivo, con ruolo marginale del coinvolgimento linfonodale, condizione rara nei timomi. Tuttavia, questo aspetto rappresenta una criticità del sistema, dal momento che viene applicato anche per la stadiazione dei carcinomi timici, nei quali la diffusione linfonodale della malattia è tutt'altro che

rara. Altra critica spesso posta è il fatto che non vi sia una significativa differenza in termini di sopravvivenza nel primo stadio rispetto al secondo, mentre lo stadio III comprende un ampio ed eterogeneo spettro di condizioni, che variano dal semplice interessamento (senza superamento microscopico) della pleura parietale fino all'invasione micro o macroscopica di strutture come l'aorta, il cuore e le arterie polmonari.

### ***Stadio I***

Vengono considerate in questo stadio lesioni che non attraversino completamente la capsula fibroconnettivale. Qualora il tumore fosse solo parzialmente capsulato, rientrano nello stadio I le condizioni per le quali non si evidenzia invasione microscopica del tessuto adiposo peritimico. Anche in questo stadio il tumore deve essere considerato maligno.

### ***Stadio II***

Rientrano in questa categoria le lesioni che si estendono al di fuori della capsula, il cui superamento deve essere documentato microscopicamente. In caso di sospetto superamento non associato ad una chiara invasione microscopica, il tumore non è considerabile di stadio II. Si possono distinguere uno stadio IIa (minimamente invasivo) e uno stadio IIb (massivamente espansivo), a seconda del grado di espansione della neoplasia al parenchima timico sano e al tessuto adiposo peritimico. Una revisione del 2011 (70) suggerisce di far rientrare in questo stadio anche lesioni aderenti alla pleura mediastinica e al pericardio senza, però, che vi sia un interessamento di queste strutture, ammettendo la difficoltà di discernere tra una semplice aderenza e l'invasione microscopica.

### ***Stadio III***

Lo studio sopracitato, data la non chiara definizione nella classica classificazione Masaoka-Koga, suggerisce di considerare di stadio III qualunque neoplasia che infilti, parzialmente o totalmente, il pericardio e la pleura mediastinica. L'interessamento di queste strutture dovrebbe essere evidenziato da una discontinuità nelle fibre di elastina che le compongono. In generale, si può parlare di stadio III se la neoplasia, almeno microscopicamente, interessa pleura parietale e viscerale, parenchima polmonare, pericardio, vena anonima, nervo frenico o vago.

***Stadio IVa***

In presenza di noduli pleurici o pericardici separati dal tumore primitivo. Nel caso in cui i noduli mantenessero una qualsiasi continuità anatomica con la lesione primitiva, si rientrerebbe nello stadio III.

***Stadio IVb***

Si parla di stadio IVb qualora vi sia un qualsiasi coinvolgimento linfonodale: la differenza tra il coinvolgimento delle stazioni linfonodali limitrofe al timo e quello delle stazioni extratoraciche è che in quest'ultimo caso si parla di metastasi, ma lo stadio è equivalente. Rientrano in questa definizione anche noduli polmonari non in continuità con la lesione primitiva e il coinvolgimento di sedi extratoraciche.

I	Lesioni capsulate senza invasione microscopica della capsula
IIa	Invasione microscopica transcapsulare
IIb	Invasione macroscopica del tessuto timico sano o del grasso peritimico
III	Invasione macroscopica di strutture adiacenti (pericardio, polmoni)
IVa	Metastasi pleuriche o pericardiche
IVb	Metastasi linfatiche o ematogene

Tabella II: Classificazione di Masaoka-Koga per le neoplasie epiteliali timiche

**1.6.2 Stadiazione TNM**

Questo sistema è stato proposto nel 2014 da due corporazioni, l'International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) e l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) per rispondere alla mancanza di un sistema stadiativo ufficiale da applicare ai rari tumori epiteliali del timo (71). Il sistema maggiormente utilizzato fino a quel momento, il Masaoka-Koga, presentava infatti diverse ambiguità che hanno spesso portato, tra centri diversi, a differenti interpretazioni delle definizioni. L'obiettivo, quindi, era quello di proporre un sistema basato su tre caratteristiche fondamentali (dimensione tumore primitivo, coinvolgimento linfonodale e presenza di metastasi) delle lesioni tumorali che

potesse essere applicato in maniera ottimale sia per i timomi che per i carcinomi timici. Pur essendo patologie con caratteristiche differenti, a causa della loro rarità risulta maggiormente vantaggioso ottenere un sistema che possa essere applicato ad entrambe queste condizioni. La definizione delle varie sottocategorie dei parametri T, N ed M così come quella dei quattro stadi, è stata stilata con l'obiettivo di separare gruppi prognostici differenti, valutando come end point la sopravvivenza complessiva (OS) e la comparsa di recidiva. Questa classificazione, inoltre, non tiene conto dell'istotipo del tumore, dato che suddividere ulteriormente i pazienti in coorti più piccole non avrebbe permesso di ottenere dati statisticamente significativi in termini di prognosi tra i vari gruppi.

### ***Parametro T***

Valuta l'invasività della massa tumorale primitiva. Si riconoscono quattro livelli di coinvolgimento delle strutture circostanti, specificando che, se viene coinvolta una struttura di un determinato livello, non è necessario che vi sia il coinvolgimento delle strutture di livelli inferiori (72). A titolo di esempio, qualora vi fosse un coinvolgimento del pericardio, la lesione viene configurata come T2, indipendentemente dal fatto che vi sia estensione alla pleura mediastinica. Per quanto riguarda l'interessamento della pleura mediastinica, questo si è dimostrato rilevante a livello clinico, per cui quando presente si utilizza la specifica denominazione T1a. A differenza di quanto si è visto nella classificazione Masaoka-Koga, la presenza della capsula connettivale non risulta determinante, dato che non è stato riscontrato un impatto significativo sulla prognosi. Il motivo dell'importanza data a questa struttura nelle classificazioni precedenti deriverebbe dalla credenza che le lesioni completamente incapsulate, soprattutto i timomi, potessero essere considerate benigne. Al giorno d'oggi, però, tutti i timomi vengono considerati maligni.

### ***Parametro N***

In questa classificazione assume un ruolo di maggior rilievo (73), offrendo un vantaggio soprattutto per la stadiazione dei carcinomi timici, in cui spesso vi è coinvolgimento linfonodale, al contrario di quanto avviene nei timomi.

Le stazioni linfonodali vengono suddivise in due gruppi sulla base della loro vicinanza con il timo. La regione anteriore, corrispondente a N1, è delimitata superiormente dall'osso ioide, inferiormente dal diaframma, lateralmente dal bordo mediale delle guaine carotidee, dalla pleura mediastinica, anteriormente dallo sterno, dal pericardio e dai vasi sanguigni posteriormente e si estende fino al livello dei nervi frenici posterolateralmente. Comprende al suo interno i linfonodi mediastinici anteriori (prevascolari, para-aortici, frenici superiori e inferiori e sopradiaframmatici) e i linfonodi cervicali anteriori. La regione profonda, corrispondente invece a N2, si estende dai margini della regione anteriore al bordo laterale del muscolo sternocleidomastoideo e al bordo anteriore della colonna vertebrale. Comprende i linfonodi mediastinici medi (mammari interni, paratracheali superiori ed inferiori, subaortici, sottocarenali e ilari) e cervicali profondi (giugulari inferiori e sovraclaveari). Per facilitare la definizione di questo parametro e permettere uniformità tra i vari centri, è stata proposta una mappa linfonodale da poter consultare al bisogno (74), la cui proiezione sagittale è proposta nella figura 1. Vengono configurati come metastasi a distanza gli interessamenti di stazioni linfonodali a livelli diversi da quelli elencati.

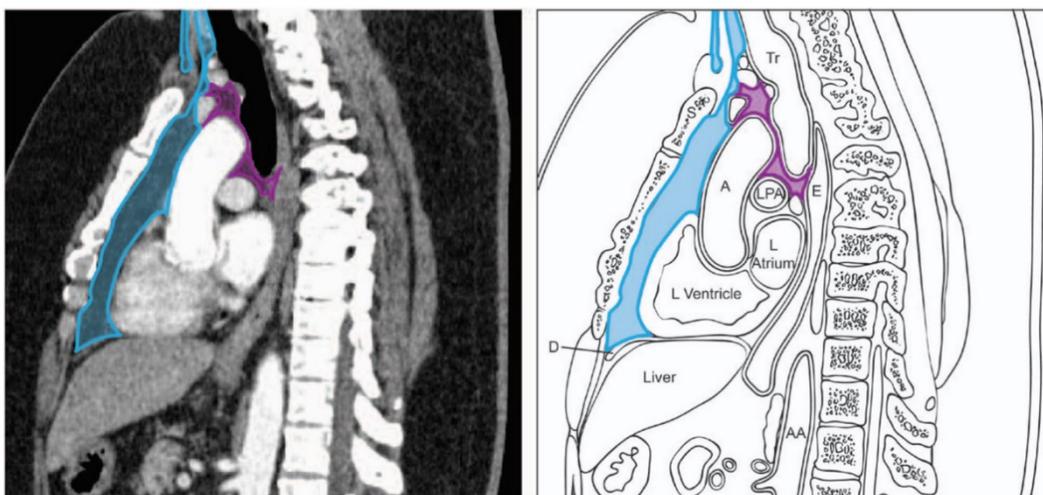


Figura 1: Proiezione sagittale della mappa linfonodale proposta dall' International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) e dall' International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). In blu è delimitata la regione anteriore, in viola la regione profonda. Tr=trachea, A=Aorta, E=esofago, LPA=arteria polmonare sinistra, D=diaframma, AA=aorta addominale.

### ***Parametro M***

La dicitura M0 indica assenza di malattia al di fuori della massa primitiva. In caso contrario si parla di M1, a sua volta distinguibile in M1a, quando presenti nodulazioni pleuriche e pericardiche non in continuità con la neoplasia primitiva, e M1b, caratterizzata da noduli nel parenchima polmonare o in altre sedi dell'organismo (73).

Sulla base di questi parametri si definiscono quattro stadi. Gli stadi I, II, IIIa e IIIb sono determinati dal crescente valore del parametro T, mentre gli stadi IVa e IVb si configurano rispettivamente in caso di N1/M0 o N0-1/M1a e N2 o M1b, indipendentemente dall'estensione della lesione tumorale. Per definire gli stadi precoci è stata considerata come indice prognostico l'incidenza di recidiva, mentre negli stadi avanzati la discriminante è stata posta dalla sopravvivenza complessiva.

Stadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IVa	T1-4	N1	M0
	T1-4	N0,1	M1a
IVb	T1-4	N2	M0,1a
	T1-4	N0-2	M1b

Tabella III: Stadiazione TNM per le neoplasie epiteliali timiche

## **1.7 TERAPIA TUMORE PRIMITIVO**

La strategia terapeutica viene impostata sulla possibilità o meno di intervenire in maniera radicale sulla lesione: se all'imaging una massa mediastinica viene considerata resecabile in prima battuta, il gold standard è rappresentato dall'intervento chirurgico (75), seguito dall'analisi istologica del pezzo operatorio

per la diagnosi definitiva ed eventualmente da trattamento adiuvante locale. Qualora invece la massa venisse considerata non resecabile oppure operabile ma con necessità di estesa compromissione delle strutture mediastiniche adiacenti e quindi della qualità di vita del paziente a seguito dell'intervento, si può ricorrere a trattamenti di chemio-radioterapia adiuvante e successivamente valutare con un team multidisciplinare la possibilità di eseguire l'intervento, in considerazione anche delle condizioni del paziente. In questi casi le linee guida (62, 76) concordano nell'indicare l'eseguire, prima del trattamento neoadiuvante, una biopsia della massa mediastinica per discernere i carcinomi timici e i tumori neuroendocrini dai timomi di alto grado (B3), dato che queste condizioni richiedono terapie differenti.

### **1.7.1 CHIRURGIA**

Le principali indicazioni all'intervento chirurgico sono due: indicazione oncologica per asportare la massa tumorale e un'indicazione neurologica "funzionale" in pazienti affetti da miastenia gravis, con l'obiettivo di indurre una remissione della sintomatologia.

L'approccio maggiormente utilizzato è la sternotomia mediana, la quale consente un'ampia visualizzazione sia del mediastino anteriore che di entrambe le cavità pleuriche, di modo da poter effettuare una preliminare valutazione intraoperatoria dell'infiltrazione capsulare della neoplasia, dello sviluppo di aderenze e del coinvolgimento macroscopico delle strutture circostanti. Qualora all'imaging si riscontrasse una franca lateralizzazione della massa mediastinica, è possibile optare per un approccio toracotomico antero-laterale.

Negli stadi precoci si preferisce un approccio chirurgico mini-invasivo, con tecnica video assistita (VATS) o robotica (RATS), che dovrebbe essere eseguito in centri con maggiore esperienza per garantire sia la radicalità chirurgica che ridurre al minimo il possibile sviluppo di complicanze legate all'intervento (77-79).

Solitamente si esegue una timectomia, ovvero l'asportazione della lesione neoplastica, del parenchima timico sano e del tessuto adiposo peritimico. La timomectomia, ovvero l'escissione del solo materiale neoplastico con mantenimento in sede del parenchima sano e del grasso peritimico, non viene raccomandata, dato il consistente rischio di recidiva locale. Alcuni studi (80)

propongono di considerare questo tipo di resezione nei timomi di stadio I secondo TNM in pazienti non miastenici, perché associato a minori rischi e tempi di ospedalizzazione, ma non ci sono sufficienti evidenze che possa effettivamente rappresentare un vantaggio nel lungo periodo.

In caso di tumore localmente avanzato, oltre alla timectomia deve essere eseguita anche l'asportazione di tutte le strutture interessate da malattia. Le strutture spesso coinvolte sono il parenchima polmonare, le sierose (pericardio e pleura), i vasi venosi mediastinici (è raro il coinvolgimento arterioso) e le strutture nervose, in particolare il nervo frenico.

Per quanto concerne il parenchima polmonare, è possibile sia eseguire una resezione anatomica (segmentectomia), sia una resezione atipica (wedge).

L'interessamento del nervo frenico deve essere oggetto di attenta valutazione, soppesando rischi e benefici dell'intervento in considerazione delle condizioni del paziente e del rischio di recidiva di malattia. Solitamente, se solo uno dei due nervi è interessato dalla neoplasia, si preferisce sacrificarlo per ottenere la radicalità chirurgica, dal momento che la resezione unilaterale è generalmente ben tollerata. Alcuni autori suggeriscono la plicatura diaframmatica come metodica da applicare per evitare la sopraelevazione del diaframma nel postoperatorio e aumentare così la tollerabilità. Nei pazienti miastenici, invece, il sacrificio di anche solo uno dei due nervi aumenta considerevolmente il rischio di sviluppare insufficienza respiratoria dopo l'operazione, per cui è possibile lasciare in sede un residuo di malattia, il quale è dimostrato non incidere considerevolmente sulla sopravvivenza globale ma maggiormente sul rischio di recidiva locale di malattia. Se invece vi è un interessamento bilaterale sin dalla prima diagnosi, la radicalità chirurgica non potrà essere ottenuta, data l'impossibilità di un sacrificio bilaterale.

Per quanto riguarda le strutture vascolari venose (vena anonima e vena cava superiore), la loro resezione può essere parziale, con asportazione di una parte di parete e successiva sutura tangenziale, o completa, con anastomosi dei monconi mediante interposizione o meno di una protesi vascolare. La legatura della vena anonima sinistra può essere condotta senza particolari conseguenze nel postoperatorio, mentre in caso di interessamento della vena cava superiore la ricostruzione è sempre indicata. Le aree con margini di resezione dubbi vengono

contrassegnate da clip per consentire una precisa centratura della radioterapia postoperatoria.

L'esecuzione di esami estemporanei intraoperatori potrebbe rappresentare un valido aiuto per il chirurgo, ma al momento non sono raccomandati a causa dell'alto rischio di falsi negativi, derivanti principalmente dal fatto che il campione potrebbe non essere rappresentativo della lesione (81), soprattutto in caso di lesioni ricche in linfociti.

Come precedentemente anticipato, la radicalità della resezione rappresenta uno dei principali determinanti prognostici, assieme allo stadio alla diagnosi.

Le linee guida attuali (76) raccomandano l'esecuzione di una linfadenectomia loco-regionale, la cui entità dipende dallo stadio e dall'istotipo della neoplasia: nei timomi in stadi precoci è sufficiente un campionamento linfonodale delle stazioni della regione anteriore, mentre per i timomi in stadi più avanzati (III e IV) e per i carcinomi timici e tumori neuroendocrini, indipendentemente dallo stadio in cui si presentano, il campionamento deve coinvolgere anche la regione profonda (N2) (82).

## **RADIOTERAPIA**

Attualmente non è raccomandato il trattamento radioterapico adiuvante per tutti i pazienti operati per neoplasia epiteliale timica. La radioterapia dovrebbe essere considerata, dopo discussione multidisciplinare, nei casi in cui il rischio di recidiva sia elevato o qualora vi fossero dubbi circa la radicalità dell'intervento chirurgico.

### **1.7.2 TIMOMI A-B3**

#### **Malattia resecabile**

Nei timomi non è necessario il supporto radioterapico adiuvante se la lesione è ben capsulata, non invasiva e all'esame istologico del pezzo operatorio i margini risultano liberi da malattia. Per questi pazienti è sufficiente impostare un follow up clinico e radiologico.

Per quanto riguarda i timomi di stadio I (T1a) operati radicalmente (R0), la radioterapia adiuvante deve essere presa in considerazione in sole due condizioni: se vi è interessamento extracapsulare da parte di un'istologia aggressiva, ad esempio timoma B3, oppure nel caso di massivo interessamento extracapsulare, a prescindere dall'istologia. Tipicamente si somministra una dose di 45-50 Gy, con 1.8 - 2 Gy/fr.

Nei timomi di stadio I (T1b) e di stadio II con resezione chirurgica completa (R0), la radioterapia adiuvante è indicata, anche in questo caso con dosaggio di 45-50 Gy.

In caso di resezione chirurgica incompleta in questi stadi, vi è forte indicazione alla radioterapia adiuvante. In particolare, in caso di resezione R1, quindi con evidenza di residui microscopici di malattia, la dose indicata è di 54 Gy con 1.8-2 Gy/fr, mentre in caso di residuo macroscopico di malattia (R2) la dose totale da somministrare è maggiore, 60-70 Gy, eventualmente associabile a chemioterapia.

### **Malattia localmente avanzata operabile**

Nei casi di timomi di stadio III la radioterapia adiuvante è indicata sia in caso di resezione incompleta che di resezione completa. La dose di prescrizione è in genere 45-50 Gy (1.8 - 2 Gy/fr) se margini R0, con aggiunta eventualmente un di boost in base allo stato di interessamento dei margini.

Nello stadio IVa, se il Tumore diventa operabile dopo chemio neo-adiuvante, la RT postoperatoria è indicata a dosi di 45-50 Gy in caso di linfonodi positivi (pN1) o margini chirurgici positivi.

### **Malattia localmente avanzata non operabile**

In caso di patologia non reseccabile ma confinata a livello toracico, la radioterapia è raccomandata a dosi e intento radicali: 60-70 Gy con 1.8-2 Gy/fr con possibile associazione a chemioterapia concomitante. Qualora non fosse possibile raggiungere la radicalità, si può comunque somministrare ad intento palliativo, prescrivendo dosi tali da comportare la minor tossicità possibile.

## **Neoplasia metastatica**

Anche in questo caso la radioterapia può essere somministrata a scopo palliativo.

### **1.7.3 CARCINOMA TIMICO**

La raccomandazione di radioterapia adiuvante in caso di carcinoma timico di stadio I completamente resecato è controversa: secondo alcuni (83) è proponibile il solo follow up mentre l'ESMO raccomanda una discussione multidisciplinare che analizzi i fattori di rischio per recidiva locale (in particolare l'interessamento pleurico, configurante stadiazione T1b), che, se presenti, danno indicazione per radioterapia adiuvante. La dose somministrabile è equivalente a quella vista per i timomi, 45-50 Gy. In caso di resezione R1 la RT postoperatoria è invece sempre raccomandata con dosi dell'ordine di 54 Gy.

Per i carcinomi di stadio II la radioterapia è rispettivamente da considerare e indicata a seconda che la resezione sia completa o incompleta. In quest'ultimo caso la dose da somministrare è leggermente maggiore, circa 50-54 Gy.

Nel carcinoma timico localmente avanzato (stadio III) operabile in prima battuta o dopo chemioterapia neoadiuvante la radioterapia è sempre raccomandata. La dose di prescrizione è variabile: si considerano 45-50 Gy di base a cui va aggiunto un boost in base allo stato dei margini.

Nel carcinoma timico in stadio IVA, la radioterapia è indicata in associazione a terapia sistemica e vanno prescritte dosi radicali. Per malattia metastatica in cui è esclusa la chirurgia, invece, la radioterapia può essere considerata come opzione di trattamento palliativo.

### **1.7.4 TERAPIA SISTEMICA TIMOMI**

**Malattia resecabile** (stadio Masaoka I, II e III oppure TNM I, II e IIIA)

La chemioterapia ad intento adiuvante non è raccomandata dopo resezione R0 o R1, data l'elevata percentuale di sopravvivenza a 10 anni, stimata del 90% per gli stadi I e del 70% per gli stadi II.

Può essere, invece, considerata in caso di intervento non radicale di tipo R2, o in caso di resezione R1 e diagnosi di timoma B3. Il regime solitamente proposto è composto dall'associazione, somministrata ogni 3 settimane per 4-6 cicli, di sali di platino con un farmaco tra antracicline, etoposide o taxani, scelto sulla base delle caratteristiche del paziente. La terapia sistemica, secondo linee guida, deve essere associata a trattamento radioterapico locale.

### **Malattia localmente avanzata non resecabile (stadio Masaoka III e TNM IIIB)**

Vi è indicazione all'esecuzione di chemioterapia adiuvante, la quale può essere seguita da un trattamento chirurgico e radioterapico in caso di ottenimento di malattia resecabile, oppure da un trattamento radioterapico radicale in caso contrario. Il regime chemioterapico di induzione che ha dimostrato maggiore efficacia prevede la somministrazione di doxorubicina, cisplatino e ciclofosfamide ogni tre settimane. Nei pazienti non candidabili a regimi chemioterapico contenenti antracicline, lo schema suggerito è la combinazione di cisplatino ed etoposide. In assenza di evidenze sulla durata ottimale del trattamento di induzione, è consigliato proseguire la chemioterapia per un massimo di 4-6 cicli, prevedendo una rivalutazione radiologica della risposta di malattia dopo i primi 2-3 cicli di trattamento.

### **Malattia metastatica**

Nei pazienti con malattia metastatica confinata alla pleura e/o pericardio (stadio IVA Masaoka o TNM M1a) e considerata resecabile è consigliato un trattamento chemioterapico di induzione, con successivo trattamento chirurgico e/o radioterapico. Le evidenze riguardo un effettivo beneficio della terapia sistemica neoadiuvante, però, sono esigue, per cui è anche possibile, a seguito di discussione multidisciplinare, decidere di effettuare direttamente il trattamento locale, principalmente di tipo chirurgico.

Nei pazienti, invece, che presentano malattia metastatica non resecabile (Stadio IVb) o che non siano candidabili ad un trattamento locale, è indicato un trattamento sistemico chemioterapico ad intento palliativo. Una metanalisi pubblicata nel 2015

(84), sulla base di 10 studi prospettici e 5 studi retrospettivi, suggerisce come i regimi contenenti antracicline e sali di platino siano associati a percentuali di risposte obiettive significativamente più alte, se confrontati con regimi chemioterapici a base di sali platino non contenenti antracicline. Il regime di prima linea suggerito dalle linee guida prevede, infatti, una polichemioterapia a base di doxorubicina, cisplatino e ciclofosfamide, da proseguire per un massimo di 6 cicli. Qualora si fosse ottenuta una buona risposta e le condizioni del paziente fossero discrete, è possibile impostare anche il trattamento di seconda linea su sali di platino, associati ad esempio a taxolo o etoposide.

Regimi di prima linea alternativi, da considerare in pazienti non candidabili ad un trattamento con antracicline, sono rappresentati dalla combinazione di cisplatino ed etoposide o carboplatino e taxolo.

In caso di progressione di malattia ma paziente in buone condizioni generali, è possibile ricorrere a trattamenti di seconda linea. Questa può basarsi su un'associazione di gemcitabina e capecitabina (84), come spesso avviene e con ottimi risultati in paziente precedentemente trattati con sali di platino e adriamicina, oppure su regimi monochemioterapici. I farmaci maggiormente utilizzati appartengono a diverse categorie, tra cui taxani (paclitaxel), antimetaboliti (pemetrexed, gemcitabina, 5-Fluoruracile), agenti alchilanti (ifosfamide) e inibitori della topoisomerasi II (etoposide).

Alla luce della limitata efficacia dei trattamenti chemioterapici di seconda linea o successive, l'inclusione dei pazienti in studi clinici eventualmente disponibili è fortemente suggerita. Data la rarità di queste neoplasie e la conseguente difficoltà nel raccogliere dati clinici sufficienti per poter arrivare ad evidenze statisticamente significative, nel 2014 è stata fondata una rete nazionale italiana di clinica e di ricerca, la rete TYME (ThYmic MalignanciEs), grazie alla quale i centri di maggiore esperienza possono favorire la sperimentazione clinica offrendo, attraverso la condivisione di dati clinici, un campionamento maggiormente significativo. Un esempio è rappresentato dallo Studio STYLE, uno studio multicentrico di fase 2 per valutare la risposta, in seconda linea o successiva, a Sunitinib in pazienti affetti da timoma B3 e carcinoma timico, recidivato e/o metastatico, dopo almeno un precedente regime di chemioterapia a base di platino.

### **Altre possibilità terapeutiche**

In caso di fallimento delle opzioni sopra riportate, Everolimus rappresenta un'opzione terapeutica off-label in pazienti che abbiano ricevuto almeno un regime chemioterapico di prima linea contenente sali di platino e antracicline (85). Particolare attenzione deve però essere posta al monitoraggio degli eventi avversi, ed in particolare alle polmoniti interstiziali.

In pazienti non trattabili mediante chemioterapia ma con positività all'octreoscan, invece, una possibilità è rappresentata dalla somministrazione di Octreotide associato o meno a Prednisone (86).

### **Immunoterapia**

Diversi studi hanno dimostrato un'aumentata espressione di PD-L1 sia nei timomi che, soprattutto, nei carcinomi timici, nei quali si può anche arrivare ad un'espressione del 100%. Questa peculiarità li rende potenzialmente sensibili alla somministrazione di check-point inhibitors come Nivolumab e Pembrolizumab, per cui sono stati avviati diversi studi sperimentali che hanno evidenziato effettivamente un discreto beneficio derivante dalla somministrazione di questi farmaci (87, 88), ma anche una collateralità importante: lo sviluppo di eventi avversi immuno-correlati (irAE). Si ricordi che lo sviluppo di neoplasie epiteliali timiche si accompagna spesso a un disordine del sistema immunitario, soprattutto dell'immunità specifica, che può sfociare nello sviluppo di patologie autoimmuni. I più comuni effetti avversi evidenziati sono rappresentati da sintomi miastenici, ipotiroidismo, rash cutanei maculopapulari, diarrea ed elevazione di valori ematochimici come gli enzimi epatici, la creatin-fosfochinasi e le troponine. Alla luce di queste evidenze, è possibile richiedere la somministrazione off-label di Pembrolizumab, soprattutto per il trattamento dei carcinomi timici in stadio avanzato che abbiano già ricevuto una prima linea terapeutica a base di sali di platino, ma bisogna prestare particolare attenzione a individuare quanto più precocemente possibile questi eventi avversi, di modo da poter intervenire in maniera coerente rispetto alla gravità degli stessi: nel caso in cui si sviluppi un

evento avverso di grado I, nella maggior parte dei casi questo è risolvibile con un trattamento sintomatico senza interruzione dell'immunoterapia. Nel caso di eventi avversi gravi, è necessaria l'immediata interruzione della terapia, associata alla somministrazione di immunosoppressori, tipicamente glucocorticoidi. Qualora questi non risolvessero la sintomatologia, è possibile ricorrere ad altri agenti immunosoppressivi, come Tacrolimus o ciclosporina.

### **1.7.5 TERAPIA SISTEMICA CARCINOMI TIMICI**

#### **Malattia resecabile**

Nei pazienti con malattia resecabile non è indicato un trattamento chemioterapico ad intento neoadiuvante, dal momento che non vi sono evidenze che dimostrino un effettivo vantaggio in termini di sopravvivenza.

Il trattamento sistemico adiuvante, invece, può essere considerato nei casi di resezione completa di carcinoma timico in stadio III di Masaoka, dato il maggior rischio di recidiva di malattia, anche se il beneficio derivante da questo approccio non è stato dimostrato con studi clinici randomizzati. Il trattamento chemioterapico adiuvante deve invece essere somministrato in caso di intervento chirurgico non radicale di tipo R1 o R2.

#### **Malattia localmente avanzata non resecabile**

Similmente a quanto visto per i timomi, nei pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile è indicato un trattamento di induzione chemioterapico, con successivo trattamento chirurgico e radioterapico in caso di considerata resecabilità, o un trattamento radioterapico definitivo o chemio-radioterapico concomitante, in caso contrario. Diversi studi hanno evidenziato come la combinazione più efficace per ottenere una quantomeno parziale remissione della patologia sia quella tra carboplatino e paclitaxel ogni 3 settimane per un massimo di 4-6 cicli, con rivalutazione radiologica dopo i primi 2 cicli di trattamento.

#### **Malattia metastatica**

Nei pazienti con malattia metastatica è indicato un trattamento sistemico chemioterapico ad intento palliativo (86). Il regime di prima linea raccomandato dalle linee guida è anche in questo caso la combinazione di carboplatino e paclitaxel per un massimo di 6 cicli. In alternativa, se il paziente non è candidabile al trattamento con taxani, è raccomandata la combinazione di cisplatino ed etoposide.

Il trattamento di scelta per la seconda linea è rappresentato dal Sunitinib (90), il quale presenta la più alta percentuale di risposte obiettive riportata in pazienti pretrattati con polichemioterapia contenente sali di platino. In alternativa, nei casi di ottima risposta al trattamento di prima linea con questi ultimi, la seconda linea può essere composta anch'essa da sali di platino con o senza associazione con antracicline.

Ulteriori linee di trattamento sono rappresentate da regimi monochemioterapici basati sugli stessi farmaci analizzati per i timomi metastatici.

### **Opzioni terapeutiche off label**

Anche per i carcinomi timici, si può richiedere l'utilizzo off-label di Everolimus in pazienti precedentemente trattati con sali di platino, facendo attenzione al monitoraggio degli eventi avversi.

### **Immunoterapia**

Come discusso nel paragrafo dei timomi, i carcinomi timici risultano maggiormente candidabili rispetto a questi alla somministrazione di checkpoint inhibitors come il Pembrolizumab (89). Alla luce dell'attività antitumorale dimostrata e dell'accettabile profilo di tossicità, la terapia con Pembrolizumab rappresenta un'opzione terapeutica off-label, proponibile in pazienti che abbiano ricevuto almeno un regime chemioterapico di prima linea contenente sali di platino, anche se particolare attenzione deve essere posta al monitoraggio degli eventi avversi immunorelati.

### **c-kit**

Nell'80% dei casi di carcinoma timico vi è un'aumentata espressione del recettore CD117 (c-kit), ma solo nel 9% dei casi è presente una mutazione del gene responsabile per la sua trascrizione. Le mutazioni riscontrate sono sia specifiche dei carcinomi timici (H697Y, D820E) che riscontrabili in altre tipologie di tumori, come i tumori stromali gastrointestinali (V560del, L576P). Alla luce di queste considerazioni, in caso di carcinoma timico refrattario è utile eseguire un sequenziamento del gene codificante per c-kit per evidenziare eventuali mutazioni sensibilizzanti nei confronti di terapie con Imatinib (mutazioni attivanti del gene c-kit che sensibilizzano a questa terapia si riscontrano nel 5-10% dei casi) e Lenvatinib (91, 92). Quest'ultimo rappresenta una possibile opzione terapeutica off-label proponibile in pazienti che abbiano ricevuto almeno un regime chemioterapico di prima linea contenente sali di platino, ma che non abbiano ricevuto farmaci ad attività anti-angiogenica (93).

#### **1.7.6 FOLLOW UP**

Data la tendenza alla recidiva di questi tumori (discussa in dettaglio nel prossimo paragrafo), le linee guida attuali raccomandano l'impostazione di un follow up radiologico, basato sull'esecuzione di una Tomografia Computerizzata del torace con mezzo di contrasto, a tutti i pazienti trattati per neoplasia epiteliale timica. In caso di resezione chirurgica completa o di timoma in stadio precoce, l'esecuzione della TC dovrebbe essere effettuata annualmente per i primi anni dalla resezione e poi ogni due anni. Per tutti i casi di resezione incompleta, carcinomi timici in qualunque stadio o timomi in stadio avanzato, la ricorrenza della TC dovrebbe essere di sei mesi per i primi due anni per poi proseguire con cadenza annuale. Il follow up può essere interrotto dopo 10-15 anni in assenza di ripresa di malattia. Oltre al follow up oncologico, è importante impostare anche un monitoraggio per la possibile insorgenza di patologie autoimmuni, le quali possono insorgere anche a distanza di anni dalla resezione della neoplasia timica.

#### **1.8 RECIDIVE DI MALATTIA**

Lo sviluppo di recidive di malattia non è un evento infrequente nei pazienti affetti da neoplasia epiteliale timica: si stima che circa il 10-15% dei pazienti, mediamente a distanza di cinque anni dalla terapia radicale, sviluppi almeno una recidiva.

Tipicamente si tratta di recidive locali, mediastiniche, ma è possibile anche una presentazione sistemica, con pleura, pericardio, polmone e fegato come sedi più frequentemente coinvolte.

Un recente studio (94) ha indagato i fattori che maggiormente influenzano la probabilità di ripresentazione della malattia, analizzando in maniera retrospettiva il decorso clinico di una coorte di pazienti con diagnosi di tumore epiteliale timico trattato radicalmente. I risultati ottenuti evidenziano come lo stadio TNM alla diagnosi (in particolare il parametro T) e soprattutto il sottotipo istologico rappresentino degli importanti fattori predittivi di ricorrenza di malattia. In particolare, i carcinomi timici e i tumori neuroendocrini presentano un elevato rischio di recidiva, soprattutto metastatica, rispetto ai timomi, e tra questi i timomi B2 e B3 presentano un rischio leggermente più elevato rispetto ai timomi con componente A. Per quanto riguarda lo stadio alla diagnosi, tumori T2 e T3 sono maggiormente associati a recidiva rispetto ai tumori T1. È preferibile fare riferimento al sistema TNM, dal momento che l'espressione dell'invasività della neoplasia descritta dal parametro T permette una maggiore discriminazione in termini prognostici dei vari pazienti rispetto al sistema elaborato da Masaoka (si ricordi che lo stadio III secondo Masaoka-Koga racchiude un eterogeneo gruppo di condizioni).

Anche per le recidive di malattia la resezione chirurgica, quando possibile, rappresenta la principale opzione terapeutica, eventualmente associata a radiochemioterapia adiuvanti per raggiungere il maggior grado di radicalità possibile. Nel caso in cui, dopo attenta analisi multidisciplinare, la lesione fosse giudicata come non resecabile, è raccomandata la somministrazione terapia sistemica ad intento palliativo, eventualmente associata a radioterapia locale nelle sedi di disseminazione. Alcuni studi (95, 96) evidenziano la particolare efficacia dell'approccio radioterapico locale nelle disseminazioni pleuriche di malattia. Qualora un particolare schema chemioterapico avesse dimostrato particolare efficacia nei confronti del tumore primitivo, la prima linea di trattamento potrebbe prevedere la somministrazione di quello stesso regime. Per le successive linee di trattamento, la maggiore efficacia è stata dimostrata con schemi a base di sali di platino associati a farmaci come paclitaxel o etoposide, ma anche dallo schema comprendente capecitabina e gemcitabina.

## **2. MATERIALI E METODI**

### **2.1 DISEGNO DELLO STUDIO**

Il presente studio osservazionale si basa sull'analisi retrospettiva dei dati clinici di 170 pazienti affetti da neoplasia epiteliale timica riferiti alla Oncologia 2 dell'Istituto Oncologico Veneto e al team multidisciplinare di oncologia toracica nel periodo compreso tra il 2012 e il 2022. I dati sono stati raccolti in un database dedicato.

### **2.2 SCOPO DELLO STUDIO**

Le neoplasie epiteliali timiche sono rari tumori primitivi del mediastino per i quali, a causa della bassa incidenza e complessità clinica con cui spesso si manifestano, non è disponibile un iter diagnostico-terapeutico ufficialmente riconosciuto che permetta un loro controllo ottimale.

Dopo aver discusso nei paragrafi precedenti le modalità di gestione proposte dalle linee guida attuali, questo elaborato si pone l'obiettivo di studiare come l'approccio terapeutico, ad intento radicale o palliativo, scelto per il trattamento in base alle caratteristiche del paziente e della neoplasia si rifletta sulla prognosi del paziente stesso, in termini di probabilità di recidiva e sopravvivenza globale a lungo termine.

È stata invece posta come obiettivo secondario la valutazione del trattamento applicato per le recidive di malattia sulla base della sede di insorgenza. In particolare, sono state studiate la frequenza di applicazione e l'efficacia delle terapie locali nelle sedi pleuriche di malattia.

Infine, sono stati indagati i benefici offerti dall'attivazione di una rete nazionale come TYME (ThYmic MalignanciEs), attraverso la valutazione sia del numero di pazienti arruolati per trials clinici sperimentali che del numero di revisioni istologiche effettuate in pazienti afferenti all'Oncologia 2 dell'Istituto Oncologico Veneto da altri centri.

## **2.3 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ**

Nel campione sono stati inclusi tutti i pazienti per i quali è stato possibile ricostruire il percorso terapeutico dalla diagnosi fino al decesso o all'ultimo follow up, considerando sia pazienti direttamente presi in carico dallo IOV che pazienti seguiti da altri centri richiedenti una seconda opinione. Sono stati invece esclusi dall'analisi tutti quei casi per cui non sia stato possibile risalire ai dati relativi al trattamento, in particolar modo del tumore primitivo, per evitare possibili confondenti nell'analisi statistica. Infine, non sono stati inclusi nel campione i pazienti con neoplasie epiteliali timiche in stadio precoce associate a neoplasie insorte in altre sedi in stadio avanzato, dal momento che in questi casi il trattamento somministrato è stato principalmente improntato alla gestione di queste ultime, maggiormente impattanti sulla prognosi.

### **2.3.1 Criteri di inclusione**

- Pazienti con diagnosi di neoplasia epiteliale timica presi in carico dall'Oncologia 2 dell'Istituto Oncologico Veneto nel periodo compreso tra il 2012 e il 2022;
- Pazienti con diagnosi di neoplasia epiteliale timica seguiti presso altri centri oncologici italiani e richiedenti, nel periodo considerato, una seconda valutazione presso l'Oncologia 2 dell'Istituto Oncologico Veneto.

### **2.3.2 Criteri di esclusione**

- Diagnosi di neoplasia epiteliale timica in stadio precoce associata a diagnosi di neoplasia in altra sede in stadio avanzato;
- Impossibilità di reperire la documentazione relativa al trattamento del tumore primitivo.

## 2.4 CAMPIONE IN STUDIO

### 2.4.1 Caratteristiche generali

I primi dati raccolti dalle cartelle cliniche dei pazienti inclusi nello studio riguardano parametri generali del soggetto stesso e della neoplasia. In particolare, ogni paziente è stato caratterizzato per:

- Età alla diagnosi;
- Sesso;
- Performance Status (PS) alla diagnosi secondo ECOG score, indice prognostico applicato generalmente al paziente oncologico per valutarne lo stato funzionale e quindi l'autonomia nelle attività quotidiane. È utilizzato per valutare la tolleranza del paziente nei confronti di un possibile trattamento e si esprime con un punteggio da 0 a 5;
- Comorbidità, espresse sia in maniera descrittiva che tramite l'Indice di Comorbidità di Charlson (CCI). Questo score in particolare è utilizzato per predire la sopravvivenza a 10 anni in pazienti con multiple comorbidità e si basa sull'assegnazione di un punteggio da 0 a 37 sulla base di parametri come età, pregresso infarto miocardico, scompenso cardiaco, vasculopatia periferica, eventi cerebrovascolari, demenza, Broncopneumopatia Cronico Ostruttiva (BPCO), patologie del tessuto connettivo, ulcera peptica, patologia epatica, diabete mellito e sue complicanze, emiplegia, insufficienza renale, presenza di tumore solido o ematologico ed infine sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). La somma dei punteggi ottenuti determina un punteggio finale (S) sulla base del quale è possibile ottenere una stima della probabilità di sopravvivenza a 10 anni, calcolata usando la seguente relazione:  $0.983^A$ , dove  $A = e^{(S \times 0.9)}$ . Secondo questa formula, i soggetti con punteggio superiore a 6 presentano una probabilità di sopravvivenza a 10 anni pari a 0%, per cui questo valore viene utilizzato come cut-off per dividere pazienti ad alto e basso rischio di mortalità;
- Eventuali sintomi alla diagnosi;
- Patologie autoimmuni, sia in termini di presenza/assenza che in termini descrittivi;
- Data della diagnosi della neoplasia epiteliale timica;

- Procedura utilizzata per la diagnosi, ovvero approccio chirurgico o biptico;
- Istologia e sottotipo della neoplasia epiteliale timica;
- Stadio alla diagnosi secondo la classificazione Masaoka-Koga;
- Eventuale revisione della diagnosi istologica da parte di un secondo centro e se questa sia risultata concorde o discorde rispetto a quella definita dal primo centro.

Con i dati derivanti da tutta la popolazione inclusa nello studio è stata costruita una curva di sopravvivenza globale (Overall Survival) secondo il metodo Kaplan-Meier, considerando per ogni paziente l'intervallo di tempo intercorso tra la data della prima diagnosi e quella dell'ultimo follow-up o del decesso per qualunque causa. Per studiare la differenza in termini prognostici tra varie categorie di pazienti, sono state costruite curve di OS distinguendo i pazienti per tipo di trattamento ricevuto (radicale o palliativo), stadio alla diagnosi e istologia della neoplasia epiteliale timica.

Sulla base delle caratteristiche cliniche fin qui definite, è stato possibile discernere due tipologie di approccio terapeutico: trattamento ad intento radicale e trattamenti con intento palliativo, nei casi di patologia in stadio avanzato alla diagnosi per cui non è possibile ottenere un controllo di malattia tramite intervento localizzato.

Per ogni paziente, indipendentemente dal livello di diffusione della neoplasia, è stata indagata l'eventuale discussione multidisciplinare per definire le modalità di approccio al paziente.

#### **2.4.2 Trattamento radicale**

Nei casi di trattamento chirurgico sono stati valutati il tipo di intervento effettuato, l'approccio applicato (open, chirurgia toracica mini-invasiva video o robot assistita) e il grado di radicalità raggiunto grazie all'intervento. Qualora l'intervento fosse associato a trattamento chemio-radioterapico ad intento adiuvante o neoadiuvante, sono stati analizzati in termini descrittivi gli schemi utilizzati. Per il trattamento radioterapico ad intento radicale, invece, sono state definite la dose irradiata e il frazionamento. Per approccio radicale basato sulla somministrazione concomitante

di chemio e radioterapia, infine, sono state descritti gli schemi utilizzati e il dosaggio irradiato.

Per valutare l'efficacia dei singoli approcci è stata calcolata la sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival, DFS): considerando i 152 pazienti sottoposti a terapia radicale, per ognuno di essi è stato calcolato il periodo intercorso tra la data di fine trattamento radicale e la data dell'evento, in questo caso l'insorgenza di recidiva locoregionale o a distanza. Nei casi in cui questo non si sia verificato, è stato considerato l'intervallo di tempo compreso tra la data dell'intervento e l'ultima notizia clinica disponibile o del decesso del paziente per qualsiasi causa.

Oltre alla distinzione per tipologia di trattamento radicale, sono state costruite curve di DFS discriminate sulla base dello stadio alla diagnosi e dell'istologia.

### **2.4.3 Trattamento palliativo**

La terapia chemioterapica ad intento palliativo, somministrata in prima battuta in pazienti con malattia avanzata, è stata caratterizzata in primo luogo definendo il numero di linee totali (espresso sia come mediana che come range da numero massimo a minimo), per poi passare alla descrizione degli schemi utilizzati.

### **2.4.4 Recidive**

Per le recidive di malattia, oltre alla sede di insorgenza, è stato descritto il tipo di trattamento utilizzato, se ad intento radicale o palliativo, ponendo particolare attenzione alla gestione delle recidive insorte in sede pleurica.

## 2.5 METODOLOGIA E ANALISI STATISTICA

Tutte le analisi, quando non diversamente indicato, sono di natura descrittiva. Le statistiche descrittive comprendono calcoli di frequenza i cui risultati sono stati riportati sia in valore assoluto che in valore percentuale rispetto al totale della popolazione in esame. Per variabili come l'età e il numero di linee di trattamento è stato riportato il valore della mediana, associato al range come indice di dispersione.

Le curve di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale sono state stimate secondo il metodo Kaplan-Meier, dalle quali è stata ricavata la mediana del tempo di sopravvivenza, considerando un intervallo di confidenza del 95%. Nelle curve discriminate per istologia, stadio alla diagnosi e tipo di trattamento ricevuto, il confronto tra le diverse categorie di pazienti è stato valutato mediante log-rank test, considerando come indice di significatività statistica un valore di p-value  $\leq 0.05$ .

### 3.RISULTATI

#### 3.1 Caratteristiche generali dei pazienti

Lo studio comprende l'analisi dei dati clinici di 170 pazienti, caratteristiche generali dei quali sono riportate nella tabella IV.

<b>ETA'</b>	<b>MEDIANA (RANGE) 57 (13-83)</b>		
<b>SESSO</b>	<b>F 87 (51,18%)</b>		<b>M 83 (48,8%)</b>
<b>PS</b>	<b>0: 61 (35,9%) 1: 78 (45,9%) 2: 11 (6,5%) 3: 1 (0,6%) NA:19 (11,2%)</b>		
<b>CCI</b>	<b>≤6: 95 (55,9%)</b>		<b>&gt;6: 53 (31,2%)</b>
<b>ISTOTIPO</b>	<b>Timoma 128 (75%) Ca timico 37(22%) T. neuroendocrino 3(1,8%)</b>		
	A: 5 (2,9%)	Squamoso:13 (7,6%)	C. tipico: 2 (1,2%)
	B1 : 32 (18,8%)	Indifferenziato: 6 (3,5%)	C. atipico: 1 (0,6%)
	B2: 23 (13,5%)	Adenocarcinoma: 3 (1,8%)	
	B3: 20 (11,8%)		
	B1/B2: 5 (2,9%)		
	B2/B3:16 (9,4%)		
	AB: 16 (9,4%)		
	Linfoepiteliale:1 (0,6%)		
<b>STADIO</b>	<b>I 5(2,9%) II 55 (32,4%) III 24 (14,1%) IV 56 (32,9%) NA 30 (17,6%)</b>		
	IIA 23 (13,5%)		IVA 25 (14,7%)
	IIB 25 (14,7%)		IVB 29 (17,1%)

Tabella IV: Caratteristiche dei pazienti e della neoplasia. Tra parentesi sono indicate le percentuali rispetto al totale dei pazienti inclusi nello studio

L'età alla diagnosi, indipendentemente dall'istotipo tumorale, è compresa in un range tra un valore minimo di 13 anni e un massimo di 83 anni, con mediana a 57 anni.

La maggior parte dei pazienti presenta alla diagnosi un punteggio di Performance Status (PS) pari a 1 (n=78, 51.7%), dunque sono paucisintomatici con lieve limitazione per gli sforzi fisici intensi. Frequenza leggermente inferiore per i pazienti con punteggio PS 0 (n=61, 40.4%), ovvero asintomatici. Solo una minoranza (n=12, 8%), infine, arriva alla diagnosi con una sintomatologia tale da limitare le capacità del paziente nello svolgimento delle normali attività quotidiane. La tabella V riporta i principali sintomi riscontrati.

Sintomo	Frequenza	Percentuale	Sintomo	Frequenza	Percentuale
Astenia	8	4,7%	Disfonia	1	0,6%
Disfagia	7	4,1%	Adenopatia	1	0,6%
Algie	6	3,5%	Cefalea	1	0,6%
Diplopia	5	2,9%	Disartria	1	0,6%
Dispnea	5	2,9%	Parestesie	1	0,6%
Ptosi	5	2,9%	Costrizione toracica	1	0,6%
Edema	1	0,6%	Rinolalia	1	0,6%
Emoftoe	1	0,6%	Tosse	1	0,6%

Tabella V: Sintomi di esordio della neoplasia.

La presenza di una patologia autoimmune è stata evidenziata in 44 pazienti (26,4%), 34 dei quali affetti da miastenia gravis. Considerando la popolazione inclusa nello studio, quindi, il 20% dei pazienti è risultato positivo per la compresenza di miastenia e di neoplasie epiteliale timica. In particolare, tutti i pazienti in cui è stata evidenziata questa associazione sono affetti da timoma. La tabella VI riporta le altre malattie autoimmuni rilevate e la loro frequenza nella popolazione considerata.

Tipo di malattia autoimmune	n
Miastenia Gravis	34
Tiroidite di Hashimoto	11
Artrite Reumatoide	2
Anemia autoimmune	1
Artrite psoriasica	1
Sindrome di Good	1
Sindrome di Sjögren	1

Tabella VI: Patologie autoimmuni associate alle neoplasie epiteliali timiche

Per analizzare l'impatto delle varie comorbidità sulla decisione terapeutica è stato considerato, come precedentemente accennato, l'Indice di Comorbidità di Charlson (CCI). La maggior parte dei casi (n=106, 63,6%) presenta un punteggio pari o inferiore a 6, mentre per 64 pazienti (38,4%) coinvolti nello studio il valore ottenuto è superiore. In generale, i punteggi osservati sono compresi tra un minimo di 2 e un massimo di 12, con mediana a 6 punti.

### 3.2 Caratteristiche della neoplasia

La principale metodica utilizzata per la diagnosi delle neoplasie epiteliali timiche, conformemente a quanto riportato in letteratura, è rappresentata dall'analisi istologica del campione chirurgico. Il prelievo biotico è stato eseguito in 41 pazienti (24,1%), la maggior parte dei quali affetti da neoplasia in fase avanzata.

Dalla figura 2 si può osservare come la maggior parte delle diagnosi sia rappresentata dai timomi (n=128, 75%), mentre i carcinomi timici e i tumori neuroendocrini si confermano patologie rare, rispettivamente con 37 (21,8%) e 3 (1,8%) casi confermati.

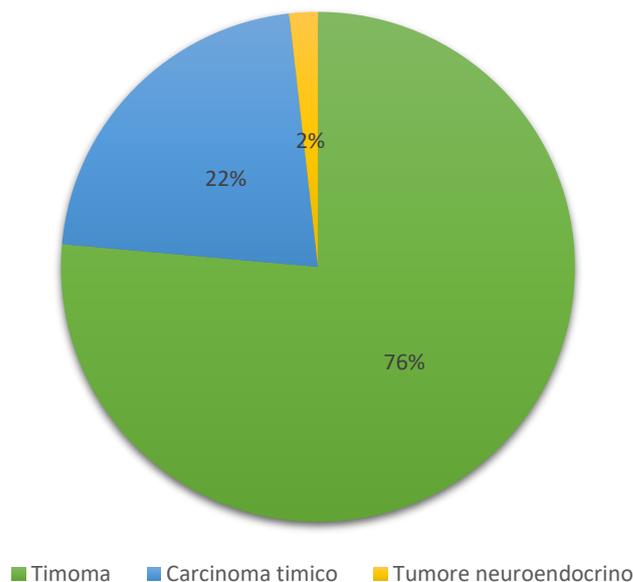


Figura 2: Frequenza dei diversi istotipi.

Considerando le varie tipologie di timomi, si è osservata una maggior incidenza di timomi di tipo B, principalmente B1 (n=32,18,8%), rispetto ai sottotipi A (n=5, 2,9%). Relativamente frequenti sono le forme miste, sia lesioni di tipo AB (n=16, 9,4%), quindi dalle caratteristiche intermedie tra i due sottotipi, sia lesioni con fenotipo indicativo per il tipo B ma con mancata definizione del grado di displasia delle cellule tumorali e dell'entità dell'infiltrato linfocitario rispetto a queste ultime, risultando in neoplasie di tipo B1/B2 (n=5, 2,9%) oppure B2/B3 (n=16, 9,4%).

Per quanto riguarda i carcinomi timici, invece, il sottotipo più frequentemente diagnosticato è il carcinoma squamoso (n=13, 7,6%) seguito dal carcinoma scarsamente differenziato (n=6, 3,5%) e dall'adenocarcinoma (n=3, 1,8%). Risulta rilevante, però, anche la quota di pazienti con mancata specificazione del sottotipo istologico (n=15, 9%), potenzialmente attribuibile alla difficoltà nell'analizzare questo tipo di lesioni.

Considerando i 32 pazienti con diagnosi effettuata presso altro centro, la revisione istologica da parte dell'Istituto Oncologico Veneto è stata eseguita nel 20% dei casi (n=6), nella metà dei quali la diagnosi era concorde con quella stabilita dal primo centro.

Il riscontro di una malattia confinata a livello mediastinico, ed in particolare di stadio II secondo la classificazione Masaoka-Koga (Figura 3), si è verificato del

32,4% dei pazienti (n=55), mentre, a ragione del fatto che spesso queste neoplasie decorrono spesso in maniera asintomatica, nel 33% dei casi la patologia presentava diffusione metastatica già al momento della diagnosi.

Anche per questo parametro, similmente a quanto appena visto per il sottotipo di carcinoma timico, in una certa quota di pazienti (n=30, 17,6%) non è stato possibile risalire al dato dalle cartelle cliniche.

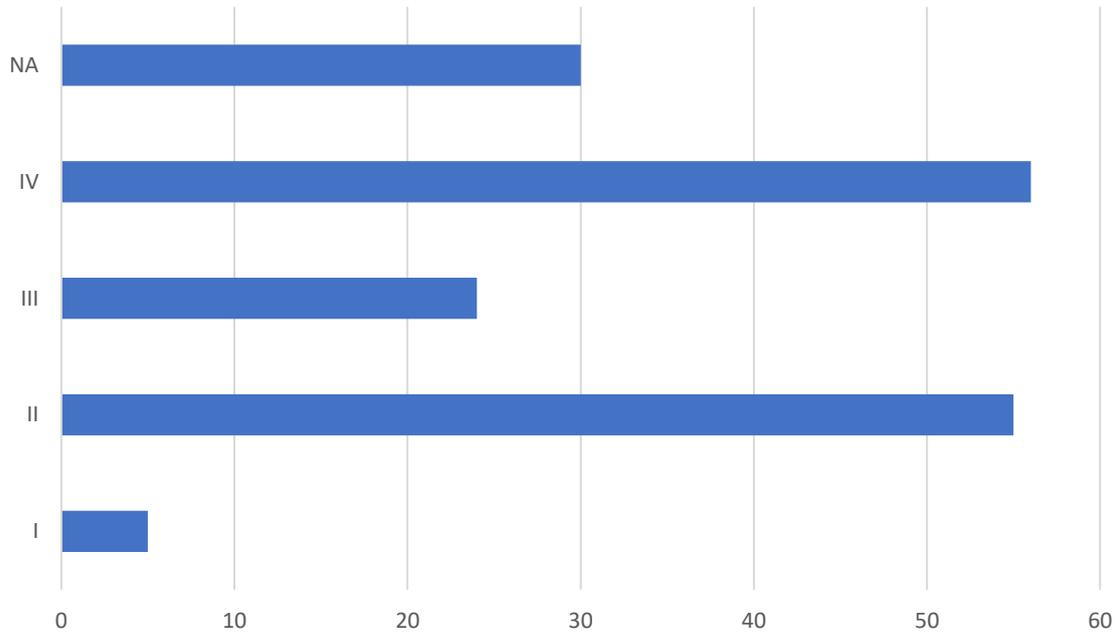


Figura 3: Frequenza degli stadi di malattia alla diagnosi

### 3.3 Trattamenti radicali

I pazienti considerati come candidabili ad un primo approccio terapeutico ad intento radicale per trattare la neoplasia primitiva sono stati 152 (91,2%). Di questi, 147 (88,2%) sono stati sottoposti ad un trattamento di tipo chirurgico, 4 (2,4%) ad una somministrazione concomitante o sequenziale di chemio e radioterapia, mentre una paziente (0,6%) è stata trattata con l'esclusivo utilizzo della radioterapia.

Tra le diverse tipologie di intervento chirurgico (Tabella VII) descritte nella parte introduttiva, la timectomia, ovvero l'asportazione non solo della lesione tumorale, ma anche del parenchima timico sano e del tessuto adiposo peritimico, è stata quella più utilizzata (n=104, 61,2%). Frequentemente, però, è stata associata a resezioni

di strutture circostanti: l'interessamento chirurgico del polmone è incorso in 19 pazienti (11,4%), della pleura in 10 (6%) e del nervo frenico in 2 pazienti (1,2%). Per quanto concerne la timomectomia (n=35, 21%), ovvero l'escissione della sola lesione tumorale, questa si conferma non rappresentare un approccio molto utilizzato, limitato principalmente ai casi di carcinoma timico localmente avanzati. Anche il tipo di approccio chirurgico conferma quanto riportato in letteratura, con il trattamento open (n=91, 54,6%) preferito alle metodiche toracoscopiche (n=16, 9,6%).

<b>Tipo di intervento</b>	<b>Numero di pazienti</b>	<b>Percentuale</b>
<i>Timectomia</i>	104	61,2%
<i>Timomectomia</i>	35	20,6%
<i>Resezione polmonare</i>	13	7,6%
<i>Resezione pleurica</i>	6	3,5%
<i>Resezione polmonare e pleurica</i>	4	2,4%
<i>Resezione nervo frenico</i>	2	1,2%

Tabella VII: Tipologie di intervento chirurgico e relative frequenze di utilizzo. La percentuale fa riferimento al numero di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con intento radicale.

La radicalità raggiunta con l'intervento, dato fondamentale per poter stabilire la necessità di un'eventuale terapia adiuvante, è risultata totale (R0) per 40 pazienti (26,3%), mentre un egual numero all'analisi istologica ha mostrato positività per infiltrazione microscopica (R1) della neoplasia nei margini chirurgici. Il riscontro, invece, di residuo macroscopico di malattia in sede a seguito dell'intervento (R2) è stato confermato in 14 pazienti (9,2%).

Il 26,5% (n=45) dei pazienti inclusi nello studio ha ricevuto un trattamento chemioterapico ad intento neoadiuvante. Lo schema maggiormente applicato, senza considerare distinzioni in base all'istotipo, è basato su 4 cicli di cisplatino, epirubicina ed etoposide. Questo schema è stato somministrato nel 35% dei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante (n=14). Altre combinazioni prevedono

l'associazione di sali di platino con differenti principi attivi: paclitaxel (20%), doxorubicina e ciclofosfamide con o senza l'integrazione di vincristina (12,5%). Le tabelle VIII e IX, invece, permettono il confronto tra gli schemi utilizzati maggiormente in caso di timoma e quelli utilizzati in caso di diagnosi di carcinoma timico. Per i timomi è preferita la somministrazione di cisplatino, epirubicina ed etoposide (n=12, 41,4% dei pazienti con timomi trattati con terapia neoadiuvante), mentre per i carcinomi timici ai sali di platino viene principalmente associato un taxolo (n=4, 36,4%).

Schema ct neoadiuvante TIMOMA	Frequenza	Percentuale
Cisplatino-epirubicina-etoposide	12	41,4%
Cisplatino-doxorubicina-ciclofosfamide	5	17,2%
Carboplatino-paclitaxel	4	13,8%
Doxorubicina-cisplatino-vincristina-ciclofosfamide	4	13,8%
Carboplatino-etoposide	1	3,4%
Cisplatino-ifosfamide-etoposide	1	3,4%
Epirubicina-cisplatino-vincristina-ciclofosfamide	1	3,4%
Epirubicina-ifosfamide	1	3,4%

Tabella VIII: Riepilogo schemi di chemioterapia utilizzati ad intento neoadiuvante per i timomi. La percentuale fa riferimento al numero di pazienti affetti da timoma sottoposti a chemioterapia neoadiuvante.

Schema ct neoadiuvante CARCINOMA TIMICO	Frequenza	Percentuale
Carboplatino-paclitaxel	4	36,4%
Cisplatino-epirubicina-etoposide	2	18,2%
Cisplatino-etoposide	2	18,2%
Ciclofosfamide-doxorubicina-vincristina	1	9,1%
Doxorubicina-cisplatino-vincristina-ciclofosfamide	1	9,1%
Ramucirumab-carboplatino-paclitaxel	1	9,1%

Tabella IX: Riepilogo schemi di chemioterapia ad intento neoadiuvante per i carcinomi timici. La percentuale fa riferimento al numero di pazienti con diagnosi di carcinoma timico sottoposti a chemioterapia neoadiuvante

La terapia sistemica ad intento adiuvante, invece, è stata somministrata a 11 pazienti (6,6%). Il range di cicli solitamente somministrati va da un minimo di 3 fino ad un massimo di 9. Le tabelle X e XI riportano gli schemi utilizzati per timomi e carcinomi timici.

Schema ct adiuvante TIMOMA	Frequenza	Percentuale
Cisplatino-doxorubicina-ciclofosfamide	2	28,6%
Ciclofosfamide-epirubicina-cisplatino	2	28,6%
Carboplatino-paclitaxel-gemcitabina	1	14,3%
Doxorubicina-cisplatino-vincristina-ciclofosfamide	1	14,3%
Cisplatino-epirubicina-etoposide	1	14,3%

Tabella X: Riepilogo schemi di chemioterapia adiuvante per timomi. La percentuale fa riferimento al numero di pazienti con diagnosi di timoma sottoposti a chemioterapia adiuvante.

Schema ct adiuvante CARCINOMA TIMICO	Frequenza	Percentuale
Carboplatino-paclitaxel	2	66,7%
Cisplatino-epirubicina-etoposide	1	33,3%

Tabella XI: Riepilogo schemi di chemioterapia adiuvante per carcinomi timici. La percentuale fa riferimento al numero di pazienti con diagnosi di carcinoma timico sottoposti a chemioterapia adiuvante.

Il trattamento radiante raramente è stato utilizzato con intento neoadiuvante (n=3, 1,8%), mentre con elevata frequenza è stato applicato come supplemento della chirurgia (n=82, 48,2%), solitamente mediante somministrazione di 50 Gy in 25 frazionamenti.

L'utilizzo esclusivo della radioterapia per raggiungere la radicalità nel trattamento della neoplasia epiteliale timica è stato applicato solo per un paziente, mediante la somministrazione di 54 Gy in 27 frazionamenti.

Per quanto riguarda la combinazione di chemio e radioterapia, eseguita in 4 pazienti, a tutti è stato somministrato come schema chemioterapico l'associazione di carboplatino e paclitaxel per 8 cicli, con concomitante irradiazione mediastinica di 60 Gy in 30 frazionamenti.

### 3.4 Disease free survival

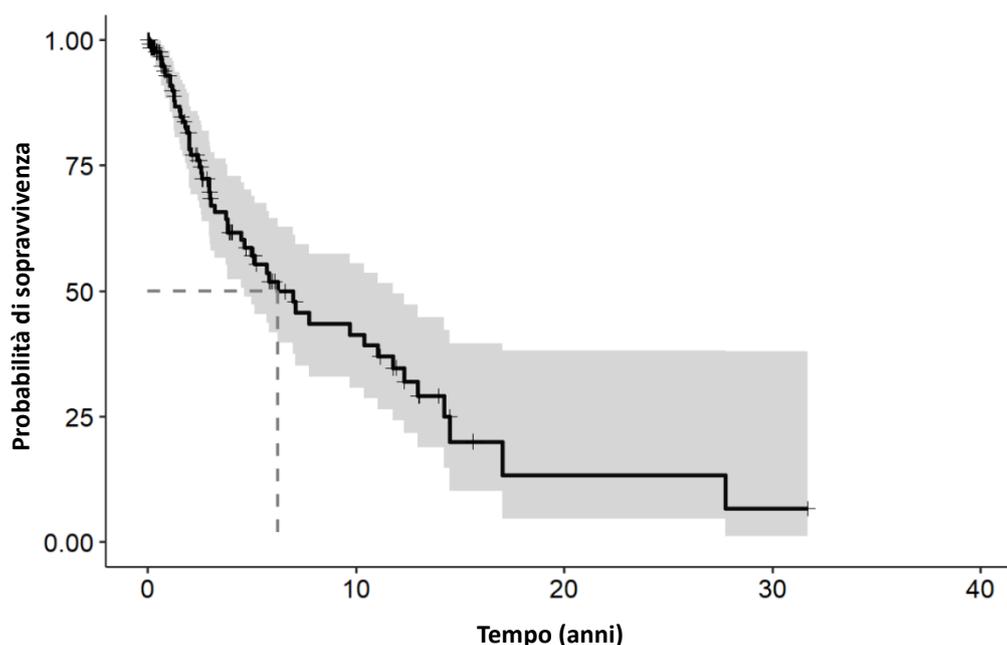


Figura 4: Curva di Kaplan-Meier raffigurante la sopravvivenza libera di malattia (DFS) dei pazienti affetti da neoplasia epiteliale timica

Dalla curva rappresentata nella Figura 4 si può ricavare il valore della mediana di sopravvivenza libera da malattia per un paziente con diagnosi di neoplasia epiteliale timica, pari a circa 6.2 anni dalla fine del trattamento radicale.

Distinguendo i pazienti in base allo stadio alla diagnosi (Figura 5), si può notare come vi sia una differenza statisticamente significativa tra i vari gruppi ( $p < 0.001$ ), nonostante l'esigua numerosità delle lesioni di stadio I secondo Masaoka-Koga. In particolare, a 10 anni dall'intervento radicale, la probabilità di sopravvivenza libera da malattia si aggira attorno al 75 % per i pazienti in stadio II, mentre i pazienti con patologia metastatica alla diagnosi questa è minore del 25%. Le neoplasie di stadio III, infine, hanno dimostrato un comportamento intermedio, con mediana di sopravvivenza libera di malattia a più di 5 anni dalla fine del trattamento.

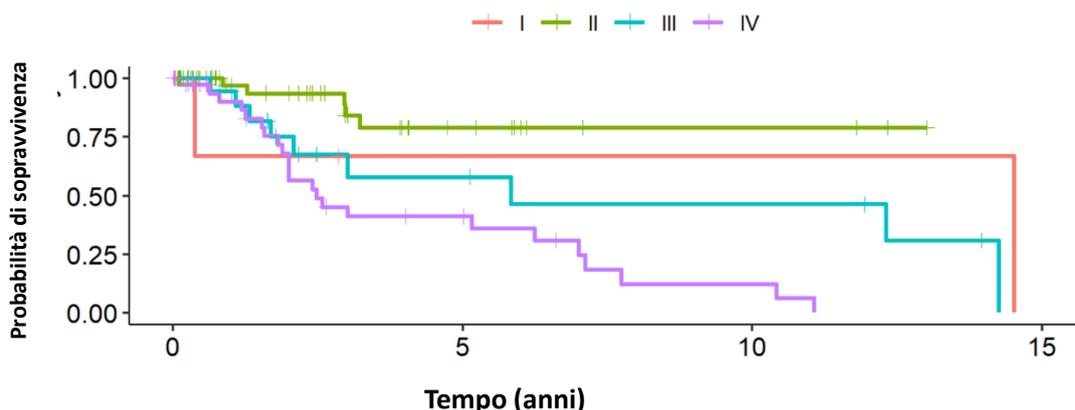


Figura 5: Curve di Kaplan-Meier raffiguranti la durata del DFS distinta per stadio alla diagnosi secondo Masaoka-Koga.

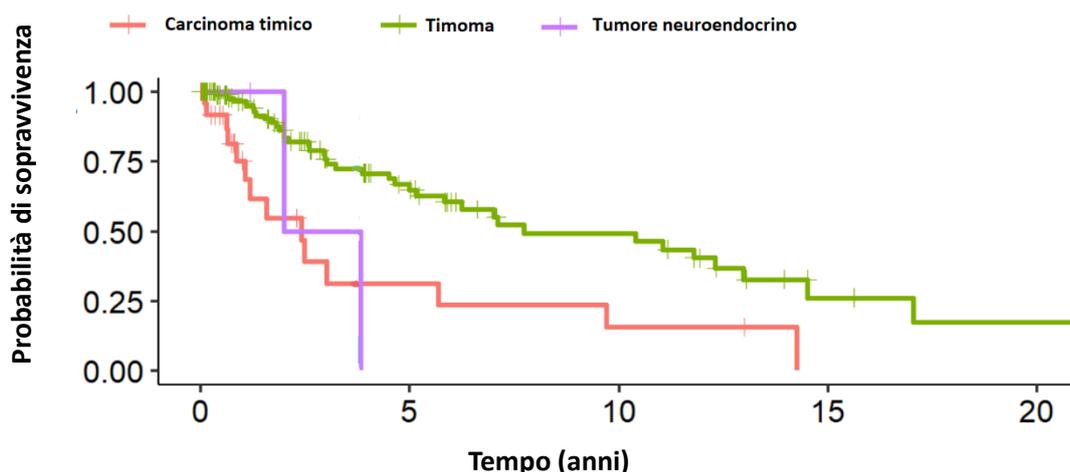


Figura 6: curva di Kaplan-Meier raffigurante la durata del DFS discriminata per istologia.

Anche per l'istologia (Figura 6) è stata raggiunta la significatività statistica ( $p=0.002$ ) nonostante i pochi casi di tumore neuroendocrino. Il confronto maggiormente significativo è quello tra timoma e carcinoma timico, indipendentemente dai sottotipi istologici di queste neoplasie: i pazienti affetti da carcinoma timico presentano una mediana di sopravvivenza libera da malattia pari a 3 anni dalla fine del trattamento radicale e nulla a poco meno di 15 anni da questo, mentre i pazienti con timoma, considerando questi stessi periodi, presentano una probabilità di sopravvivenza libera da malattia rispettivamente dell'80% e del 30%.

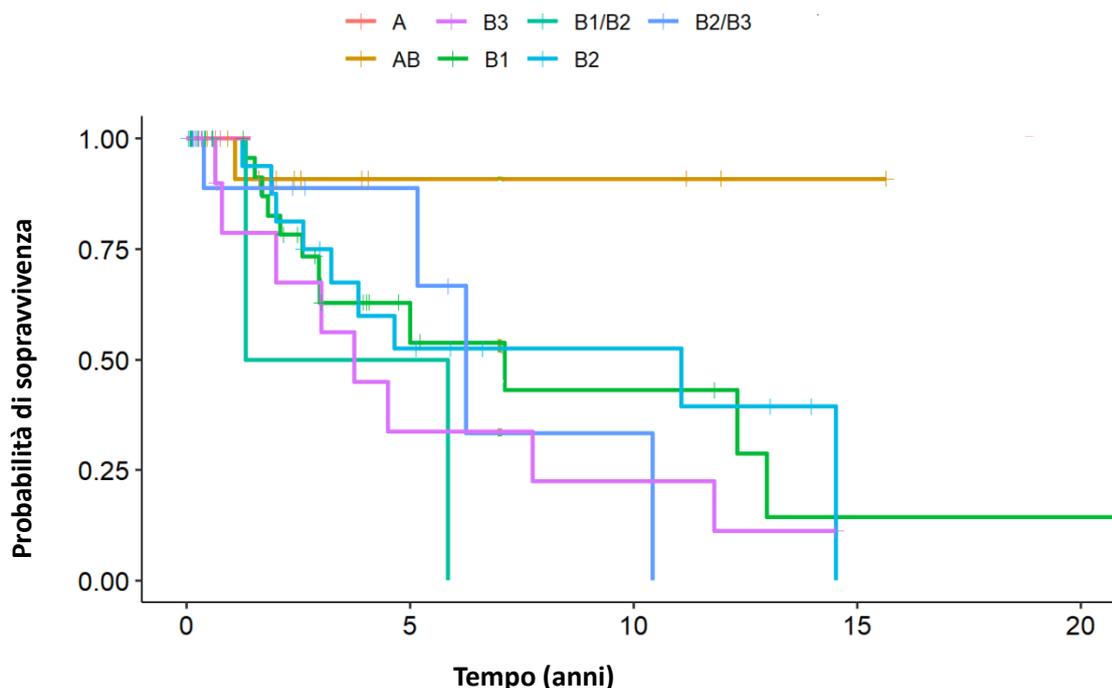


Figura 7: Curve di Kaplan-Meier riferite alla DFS discriminata per sottotipo di timoma.

Discriminando, invece, per sottotipo di timoma (Figura 7), si può notare come per i timomi B1, i più frequenti, la mediana di sopravvivenza libera da malattia sia circa 7 anni, mentre i sottotipi associati ad una minore DFS sono il sottotipo misto B1/B2 e il sottotipo B3. Il confronto anche in questo caso è risultato statisticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

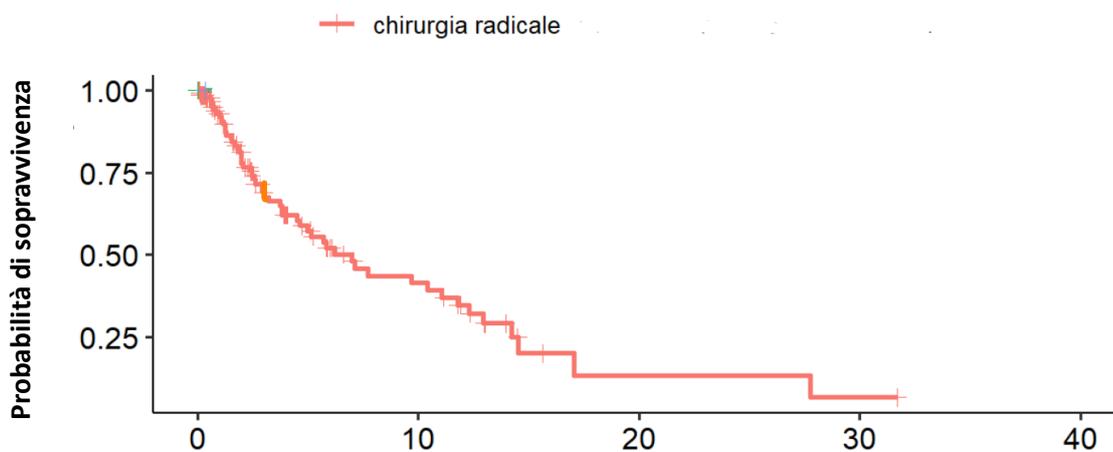


Figura 8: Curva Kaplan-Meier raffigurante la sopravvivenza libera da malattia (DFS) nei pazienti trattati con chirurgia radicale

A causa dello squilibrio tra il numero di casi trattati con chirurgia rispetto agli altri approcci, non è stato possibile confrontare in maniera statisticamente significativa l'impatto che la scelta del tipo di trattamento ha avuto nella probabilità di sopravvivenza libera da malattia ( $p > 0.9$ ). In Figura 8 è riportata la curva di DFS per i pazienti trattati con approccio chirurgico, dalla quale si evince come la mediana di sopravvivenza libera da malattia sia di circa 5 anni.

### **3.5 Terapia palliativa/Pazienti con malattia avanzata**

18 dei pazienti inclusi nello studio (10,6%), a causa dell'elevata diffusione della neoplasia, sono stati trattati già in prima battuta con terapia sistemica ad intento palliativo. Di questi, il 61% ( $n=11$ ) ha ricevuto una sola linea di trattamento, arrivando ad un controllo di malattia tale da non necessitare di ulteriori linee di trattamento oppure al decesso del paziente. Nei restanti casi, le linee totali di trattamento somministrate sono state 2 ( $n=3$ ), 3 ( $n=2$ ) e 6 ( $n=2$ ).

Per la prima linea di trattamento (Tabella XII), indipendentemente dal sottotipo di neoplasia timica, è stato principalmente utilizzato lo schema a base di carboplatino e paclitaxel ( $n= 11$ ), per un numero di cicli variabile da un minimo di 3 ad un massimo di 8. Soli due casi hanno sviluppato effetti collaterali: il primo episodi diarroidici di grado 2 ed il secondo neuropatia degli arti inferiori di grado 1.

Per la seconda linea di trattamento, invece, il trattamento dei timomi si discosta da quello per i carcinomi timici: per questi ultimi trova maggiore applicazione il Sunitinib, utilizzato nel 58,3% ( $n=3$ ) dei pazienti affetti da carcinoma timico sottoposti a seconda linea di trattamento sistemico palliativo, mentre per i timomi non è stata riscontrata una maggiore prevalenza nell'applicazione di uno schema rispetto ad altri. Questo può derivare dall'esiguo numero di pazienti con timoma sottoposti a più di una linea di trattamento ( $n=2$ ).

Per quanto riguarda ulteriori linee di trattamento, gli schemi utilizzati sono vari, senza che vi fosse uno schema preferito ad altri.

<b>SCHEMA CT</b>	<i>Timomi</i>	<i>Ca. Timici</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
<b>PRIMA LINEA</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>10,6%</b>
Carboplatino-paclitaxel	2	9	11	6,5%
Cisplatino-epirubicina- etoposide	2	1	3	1,8%
Carboplatino-etoposide		1	1	0,6%
Cisplatino-doxorubicina- ciclofosfamide		1	1	0,6%
Cisplatino-epirubicina- ciclofosfamide	1		1	0,6%
Paclitaxel-carboplatino- ramucirumab		1	1	0,6%
<b>SECONDA LINEA</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>4,1%</b>
Sunitinib		3	3	0,6%
Capecitabina- gemcitabina	1		1	0,6%
Carboplatino-paclitaxel		1	1	0,6%
Nivolumab	1		1	0,6%
Paclitaxel		1	1	0,6%
<b>TERZA LINEA</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>2,4%</b>
Carboplatino-paclitaxel	1		1	0,6%
Cisplatino-epirubicina- etoposide		1	1	0,6%
Imatinib	1		1	0,6%
Sunitinib		1	1	0,6%
<b>QUARTA LINEA</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1,2%</b>
Carboplatino-etoposide		1	1	0,6%
Everolimus	1		1	0,6%
<b>QUINTA LINEA</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1,2%</b>
Capecitabina- gemcitabina	1		1	0,6%

Ciclofosfamide- doxorubicina-vincristina	1	1	0,6%
<b>SESTA LINEA</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Epirubicina-ifosfamide	1	1	0,6%
Etoposide	1	1	0,6%

Tabella XII: riepilogo schemi chemioterapici ad intento palliativo.

### 3.6 Overall Survival

Dopo aver analizzato le caratteristiche dei pazienti e descritto le diverse modalità di approccio in base all'entità della diffusione della patologia neoplastica, sono state costruite curve di sopravvivenza globale (OS) per valutare l'impatto che alcune caratteristiche come l'istologia, lo stadio e il tipo di trattamento hanno sulla sopravvivenza

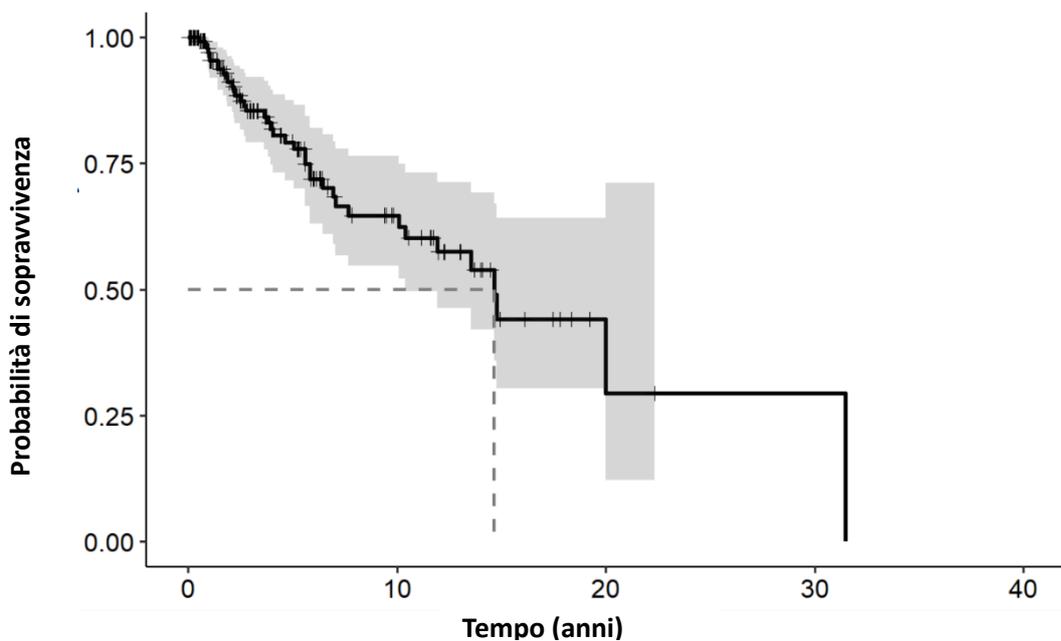


Figura 9: Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza globale (OS) dell'intera popolazione considerata nello studio.

Considerando la totalità dei pazienti inclusi nello studio, la mediana di sopravvivenza globale, indipendentemente da fattori come stadio e istotipo, è di circa 15 anni (Figura 9).

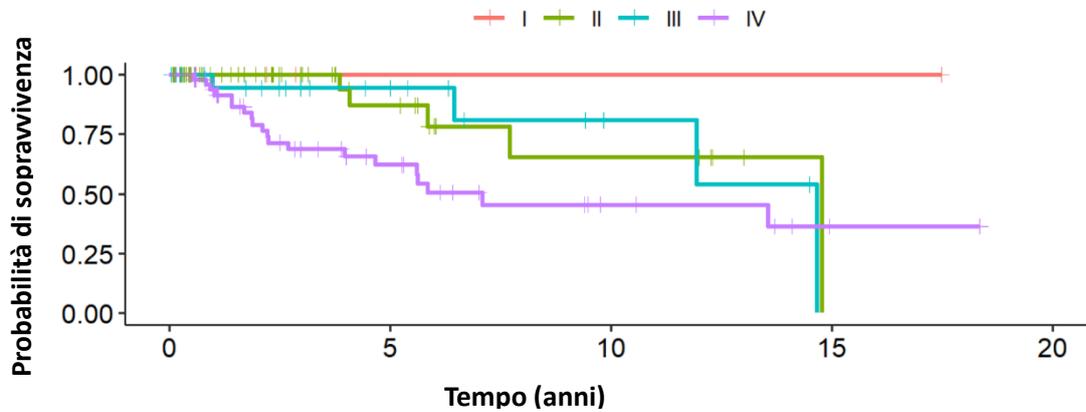


Figura 10: Curve di Kaplan-Meier raffiguranti l'Overall Survival distinte per stadio alla diagnosi secondo Masaoka-Koga.

Discriminando, invece, i pazienti sulla base dello stadio alla diagnosi (Figura 10), la differenza in termini di sopravvivenza globale è significativa ( $p=0.037$ ), con le neoplasie in stadio II dimostranti una mediana di sopravvivenza di 15 anni, mentre per i tumori in stadio avanzato la mediana di sopravvivenza globale è pari a 7 anni.

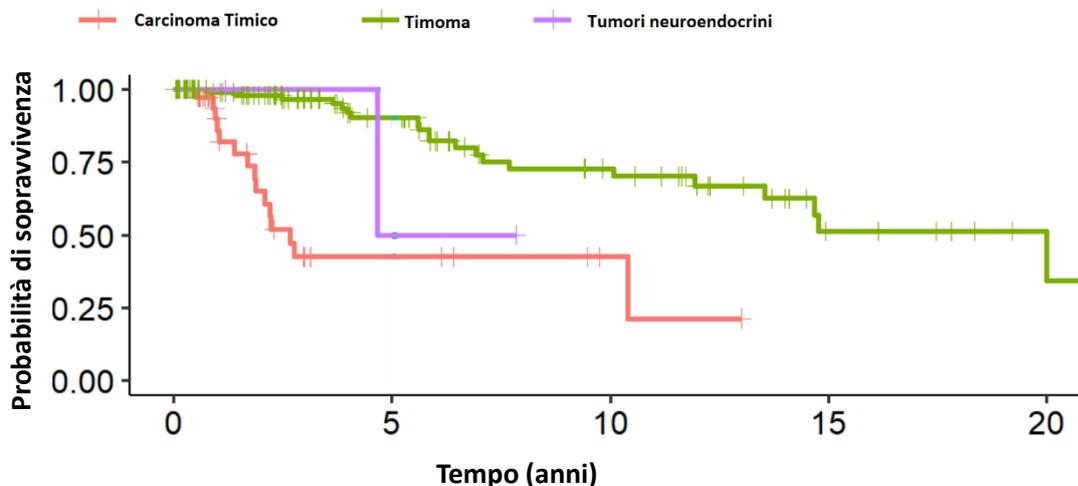


Figura 11: Curve di Kaplan-Meier raffiguranti l'Overall Survival distinte per gruppi istologici.

I timomi presentano una probabilità di sopravvivenza del 50% a 20 anni dalla diagnosi, mentre per i carcinomi timici la probabilità di sopravvivenza del 50% si raggiunge a 3 anni dalla diagnosi (Figura 11).

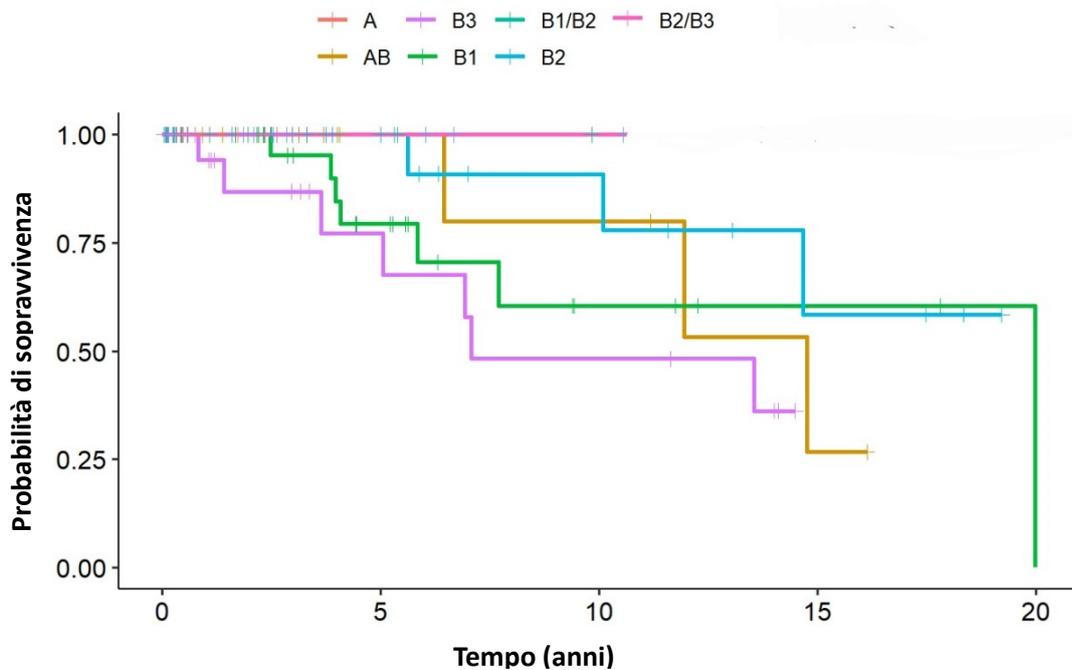


Figura 12: Curve di Kaplan-Meier raffiguranti l'OS discriminata per sottotipo di timoma

I timomi di tipo B3 sono associati ad una minor sopravvivenza globale, con mediana pari a 7 anni. Invece, i timomi B1 e B2 presentano entrambi una sopravvivenza mediana superiore ai 15 anni, come si può osservare nella Figura 12. Il confronto è statisticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

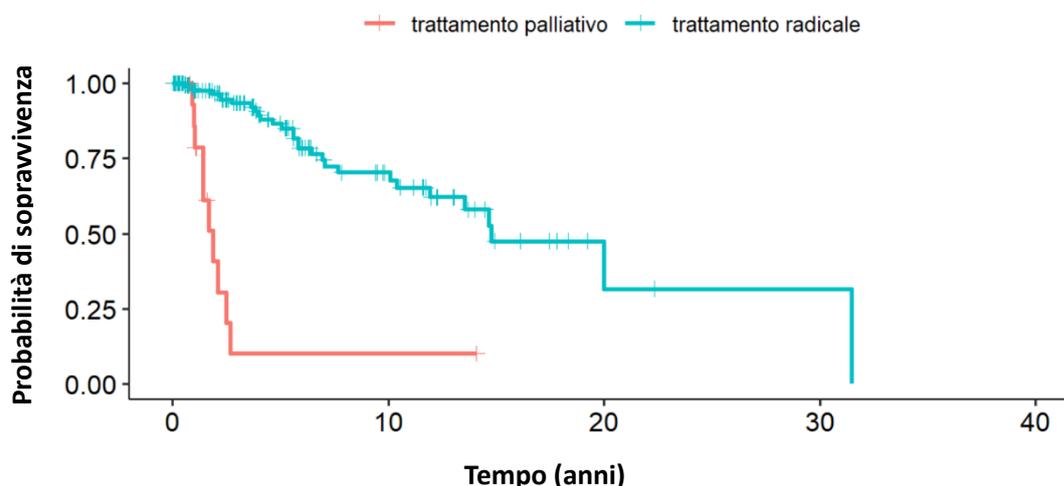


Figura 13: Curve di Kaplan-Meier relative all'Overall Survival discriminate per il tipo di trattamento eseguito

Discernendo infine la probabilità di sopravvivenza sulla base del trattamento (Figura 13), si può notare una differenza statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) tra i pazienti in cui è stato possibile raggiungere l'intento radicale, i quali presentano una probabilità di sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi attorno al 75%, rispetto ai pazienti in cui è stato applicabile solo un trattamento ad intento palliativo, la cui sopravvivenza a 10 anni è stimata a meno del 20%.

### 3.7 RECIDIVE E TRATTAMENTO RADICALE

Un totale di 62 pazienti (40% della popolazione trattata radicalmente) è andato incontro a recidiva di malattia, 29 di tipo locoregionale e 33 metastatiche, con interessamento frequente di pleura, polmone e fegato.

Il trattamento chirurgico è stato applicato nel 37% dei pazienti con recidiva ( $n=23$ ), anche in caso di recidiva a distanza, qualora le metastasi fossero giudicate operabili a seguito di discussione multidisciplinare. Quest'ultimo concetto si riflette nella maggior varietà di tipologie di interventi eseguiti, come ad esempio metastasectomie epatiche ( $n=1$ ), polmonari ( $n=3$ ) o pleuriche ( $n=7$ ). Oltre alla resezione, per le lesioni neoplastiche insorte in sede pleurica un altro approccio utilizzato è rappresentato dalla chemioipertermia ( $n=5$ ), una combinazione di

termoablazione e di iniezione localizzata di terapia, tipicamente a base di cisplatino ed epirubicina.

L'associazione con chemioterapia sistemica ad intento neoadiuvante o adiuvante, invece, è stata applicata ad un numero ristretto di casi, rispettivamente per 5 e 4 pazienti. Discorso analogo vale per la radioterapia, applicata ad intendo adiuvante in 5 pazienti.

### **3.7.1 Approfondimento sul trattamento localizzato delle recidive pleuriche**

L'interessamento pleurico delle recidive di malattia si è verificato in 36 pazienti, 23 dei quali sono stati sottoposti a trattamento localizzato. Per la quasi totalità di questi ultimi è stato utilizzato un approccio chirurgico (82%), mentre il trattamento radioterapico è stato utilizzato per 10 pazienti, spesso in maniera complementare alla chirurgia (n=6).

In 7 pazienti (4,2%), nonostante il trattamento locale, si è osservata progressione di malattia in questa sede. Tra questi, 2 erano stati sottoposti a radioterapia associata a chirurgia e un paziente al solo approccio radioterapico.

### **3.8 Trattamento palliativo recidive**

Data la frequente presentazione metastatica della recidiva di malattia, il trattamento a scopo palliativo è stato applicato ad un numero superiore di pazienti (n=36, 21,2%) rispetto a quanto visto per la terapia della neoplasia primitiva, con conseguente maggiore variabilità degli schemi utilizzati.

Per quanto riguarda il numero di linee totali di trattamento somministrate, il range è compreso tra un minimo di 1 fino ad un massimo di 6, con mediana pari a 2. È stata osservata, però, una differenza tra timomi e carcinomi timici: per questi ultimi sono state somministrate al massimo 4 linee di trattamento.

In prima linea (Tabella XII) per il trattamento dei timomi sono stati maggiormente utilizzati schemi a base di sali di platino associati a taxolo, etoposide oppure somministrati come schema ADOC (Doxorubicina-cisplatino-vincristina-ciclofosfamide). Rispettivamente queste associazioni ricorrono nel 22,7% (n=7), 18,2% (n=4) e 18,2% dei pazienti affetti da recidiva di timoma trattati con terapia sistemica ad intento palliativo.

Il Sunitinib rappresenta invece il trattamento cardine per la prima linea nei pazienti con recidiva di carcinoma timico, applicato per il 39% (n=5) dei 14 casi riscontrati.

Questi stessi schemi sono stati preferiti anche per la seconda linea, necessaria in 27 pazienti a seguito di documentata progressione di malattia nelle sedi interessate. La combinazione di capecitabina e gemcitabina ha invece trovato maggiore utilizzo dalla terza linea di trattamento alle successive.

SCHEMA CT	<i>Timomi</i>	<i>Ca. timici</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Percentuale</i>
<b>PRIMA LINEA</b>	<b>22</b>	<b>14</b>	<b>36</b>	<b>21,2%</b>
Carboplatino-paclitaxel	7	2	9	5,3%
Sunitinib	1	5	6	3,5%
Carboplatino-etoposide	4		4	2,4%
Cisplatino-doxorubicina-ciclofosfamide	2		2	1,2%
Cisplatino-epirubicina-ciclofosfamide		1	1	0,6%
Paclitaxel-carboplatino-ramucirumab		1	1	0,6%
Cisplatino-epirubicina-etoposide	2	1	3	1,8%
Doxorubicina-cisplatino-vincristina-ciclofosfamide	4		4	2,4%
Cisplatino-etoposide	1	2	3	1,8%
Carboplatino-gemcitabina	1		1	0,6%
Cisplatino-epirubicina		1	1	0,6%
Everolimus		1	1	0,6%
<b>SECONDA LINEA</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>27</b>	<b>15,9%</b>
Sunitinib	4	5	9	5,4%
Capecitabina-gemcitabina	4		4	2,4%
Carboplatino-paclitaxel	4	1	4	2,4%
Everolimus	1	1	2	1,2%
Carboplatino-etoposide	1	1	2	1,2%

Capecitabina-gemcitabina		1	1	0,6%
Cisplatino-doxorubicina- ciclofosfamide		1	1	0,6%
Cisplatino-etoposide	1		1	0,6%
Gemcitabina-paclitaxel	1		1	0,6%
Ipstyl	1		1	0,6%
Ramucirumab		1	1	0,6%
<b>TERZA LINEA</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	<b>6,5%</b>
Carboplatino-paclitaxel		1	1	0,6%
Capecitabina-gemcitabina	1	1	2	1,2%
Everolimus		2	2	1,2%
Sunitinib	3		3	1,8%
Carboplatino-etoposide	1		1	0,6%
Ciclofosfamide- doxorubicina		1	1	0,6%
Paclitaxel		1	1	0,6%
<b>QUARTA LINEA</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>3,5%</b>
Carboplatino-gemcitabina	1		1	0,6%
Everolimus	1		1	0,6%
Carboplatino-paclitaxel	1		1	0,6%
Capecitabina-gemcitabina	1		1	0,6%
Ifosfamide		1	1	0,6%
Pemigatinib		1	1	0,6%
<b>QUINTA LINEA</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>2,4%</b>
Capecitabina-gemcitabina	1		1	0,6%
Carboplatino-etoposide	1		1	0,6%
Docetaxel	1		1	0,6%
Sunitinib	1		1	0,6%
<b>SESTA LINEA</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1,2%</b>
Carboplatino-paclitaxel	1		1	0,6%
Sunitinib	1		1	0,6%

Tabella XII: Riepilogo schemi chemioterapici ad intento palliativo.

## 4. DISCUSSIONE

La presente analisi retrospettiva monocentrica raccoglie le informazioni clinico-patologiche ricavate dall'analisi delle cartelle cliniche di 170 pazienti con diagnosi di neoplasia epiteliale timica.

Inizialmente è stata fornita una panoramica delle caratteristiche tipiche dei pazienti affetti da queste patologie, riscontrando in linea generale una congruenza con quanto presente in letteratura. In particolare, si confermano patologie senza particolare predilezione di genere tipiche del paziente adulto, in media 57 anni, con il riscontro di un solo caso di diagnosi prima dei 20 anni di età. Considerata l'insorgenza tardiva di queste neoplasie, spesso i pazienti presentano diverse comorbidità che possono condizionare la scelta del percorso terapeutico. Nel presente studio è stato per questo motivo considerato il valore dell'Indice di Comorbidità di Charlson (CCI), per il quale la neoplasia stessa rappresenta un importante determinante: pazienti giovani, con malattia localizzata e senza altre patologie associate presentano un punteggio pari a 2 punti, mentre lo stesso tipo di pazienti con malattia metastatica ottiene un punteggio pari a 6. Da questo si può dedurre come la combinazione di neoplasia in stadio IV e una qualsiasi altra comorbidità determini un crollo della probabilità della sopravvivenza a dieci anni.

In merito alle caratteristiche della neoplasia, a prescindere dall'istotipo considerato, è confermata l'ampia variabilità sia in termini di presentazione che di impatto sulla qualità di vita del paziente.

Nella popolazione inclusa nello studio, il 40% dei pazienti si presentava asintomatico alla diagnosi, con PS pari a 0, ma una quota maggiore, ovvero il 52%, presentava alla diagnosi una sintomatologia tale da limitare la tolleranza agli sforzi intensi. I sintomi riscontrati sono vari ed essenzialmente attribuibili a due componenti: alcuni, come ad esempio la tosse, l'emofteo o il senso di costrizione toracica sono direttamente collegabili all'espansione della massa mediastinica e del coinvolgimento delle strutture circostanti, mentre altri, come la ptosi, la diplopia e la disfagia, sono sintomi che derivano dalla forte associazione tra le neoplasie epiteliali timiche, specialmente i timomi, e la miastenia gravis. La presente analisi, conformemente a quanto riportato in letteratura, ha riscontrato l'associazione di

queste due condizioni nel 20% dei pazienti. L'aumentata predisposizione all'insorgenza di malattie autoimmuni è, infatti, un altro fattore che incide sulla qualità di vita del paziente con diagnosi di neoplasia timica. La miastenia gravis, ad esempio, nella maggior parte dei casi richiede un trattamento protratto nel tempo per limitare la sintomatologia e può rappresentare anche un rischio per la vita del paziente, quando si manifesta con insufficienza respiratoria acuta di tipo restrittivo per deficit dei muscoli respiratori. La tiroidite di Hashimoto, invece, è una condizione molto diffusa anche nella popolazione generale, per cui sulla sola base di questi dati è difficile stabilire una connessione causale tra la disregolazione immunitaria indotta dal timoma e lo sviluppo di anticorpi anti-tireoperossidasi.

Anche per quanto riguarda il comportamento della massa tumorale è stata riscontrata una certa variabilità, sia per quanto riguarda la tendenza all'invasività della lesione primitiva che di probabilità di recidiva di malattia.

L'andamento di alcune lesioni, infatti, è favorevole, con limitata espansione alle strutture circostanti e la possibilità di gestione ottimale con terapia chirurgica eventualmente rafforzata da trattamento adiuvante, garantendo una sopravvivenza anche superiore ai 30 anni dalla diagnosi. Nonostante questo, è importante sottolineare come neanche lesioni con questo tipo di comportamento possano essere considerate benigne, come invece si credeva in passato, e necessitino di trattamento per prevenirne la progressione.

Altre lesioni, invece, possono già alla diagnosi presentarsi con disseminazione sistemica e, quando non controllabili attraverso approccio chirurgico, possono portare al decesso del paziente, a causa delle limitate terapie sistemiche disponibili, per la mancanza di studi clinici randomizzati che confrontino l'efficacia dei diversi schemi chemioterapici. Per cercare di sopperire a questa mancanza, dal 2014 la rete nazionale TYME (ThYmic MalignanciEs) favorisce la ricerca clinica in questo ambito, offrendo un collegamento tra vari centri di eccellenza, di modo da poter raggiungere la significatività statistica negli studi proposti. Considerando la popolazione inclusa in questo studio, 3 pazienti sono stati arruolati, tra il 2019 e il 2022, per lo studio RELEVANT, uno studio multicentrico interventistico di fase II volto a valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento a base di Ramucirumab (anticorpo monoclonale antagonista del Vascular Endothelial Growth Factor

receptor 2), Carboplatino e Paclitaxel in pazienti con carcinoma timico e/o timoma B3 con area di carcinoma non precedentemente trattati.

La comunicazione tra diversi centri è fondamentale anche per il processo diagnostico: è importante che centri con minore esperienza possano affidarsi a centri di eccellenza per richiedere un'eventuale revisione istologica. Nella presente analisi è stato riscontrato un numero di revisioni da parte dell'Istituto Oncologico Veneto (centro di eccellenza nella diagnosi e trattamento di queste rare neoplasie) pari al 20% dei casi afferenti da altri centri.

Ulteriore aspetto da considerare, come detto precedentemente, è la tendenza di questi tumori alla recidiva. Dalle curve di DFS analizzate, si è visto come la mediana di sopravvivenza libera da malattia fosse di circa 6 anni dalla fine del trattamento radicale, senza distinguere i pazienti in base a istotipo, stadio o tipo di trattamento ricevuto.

In alcuni casi è possibile ricercare l'intento radicale, soprattutto in presenza di recidiva locale o sviluppatasi in sede pleurica e polmonare, quindi raggiungibili mediante approccio chirurgico. In molti altri, invece, si è visto come la terapia sistemica ad intento palliativo rappresenti l'unica opzione disponibile, con riscontro anche in questo caso, similmente a quanto visto per il tumore primitivo, di difficoltà nel controllare in maniera efficace la progressione di malattia.

In riferimento alla localizzazione pleurica di recidiva di malattia, negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi riguardanti il possibile beneficio nella somministrazione di un trattamento mirato in questa sede, sia questo di tipo chirurgico o radioterapico. Non sempre questi tipi di interventi vengono effettuati con intento radicale, in alcuni pazienti con patologia avanzata è comunque preferibile intervenire in maniera locale sulle sedi pleuriche di malattia, dopo discussione multidisciplinare che valuti il bilancio tra i rischi collegati all'intervento e il beneficio per il paziente nel ridurre il carico di malattia.

Nella popolazione considerata per questo studio, dei 36 pazienti con recidiva pleurica di malattia, 23 sono stati sottoposti a trattamento locale e 7 di questi hanno poi presentato progressione pleurica di malattia. Per gli altri casi, l'associazione di chirurgia e radioterapia oppure l'utilizzo di uno solo di questi approcci è risultato sufficiente per arrestare l'evoluzione del processo neoplastico in questa sede. La

radioterapia in particolare, si conferma essere un valido approccio, dal momento che il 70% dei pazienti in cui è stato utilizzato ha dimostrato un beneficio a lungo termine.

Alla luce di tutti questi aspetti finora analizzati e del fatto che non si possa agire né a livello di prevenzione primaria per mancanza di comprovati fattori di rischio né di prevenzione secondaria per assenza di marker precoci di patologia, si evince come sia importante impostare una corretta terapia sin dalla diagnosi, cercando di discernere dalle caratteristiche del paziente e della neoplasia stessa il livello di aggressività necessario per garantire una sopravvivenza totale e libera da malattia quanto più lunga possibile, limitando al contempo l'esposizione del paziente agli effetti collaterali del trattamento quando non necessario.

Al giorno d'oggi, per fare questo tipo di valutazione si utilizzano parametri come lo stadio alla diagnosi e l'istotipo della neoplasia, i quali sono stati utilizzati nel presente studio per costruire delle curve di sopravvivenza di modo da valutare il comportamento della neoplasia nelle diverse categorie di pazienti. Per quanto riguarda lo stadio alla diagnosi, si conferma la sostanziale diminuzione dei periodi di sopravvivenza globale e libera da malattia nelle neoplasie in fase avanzata. Anche per i carcinomi timici e i tumori neuroendocrini si osserva questa riduzione. Per i timomi, in generale la mediana di sopravvivenza globale è 20 anni, mentre la mediana della sopravvivenza libera da malattia è di circa 8 anni. Discriminando i pazienti sulla base del sottotipo di timoma, invece, si osserva come i timomi B, in particolare B3, presentino un comportamento più aggressivo, rispetto ai timomi di tipo A o B1, i quali si confermano avere un andamento più indolente.

Questi parametri però non sempre bastano per stabilire in maniera efficace il livello di aggressività di trattamento necessario, e questo trova conferma nel fatto che il 50% dei pazienti trattati con intento radicale sia andato incontro a recidiva di malattia entro 6 anni dal trattamento.

Con l'obiettivo di individuare nuovi potenziali marcatori di aggressività, negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi articoli indaganti la genetica delle neoplasie epiteliali timiche, per ricercare mutazioni o alterazioni cromosomiche che permettessero da una parte di prevedere il comportamento della lesione e dall'altra di individuare possibili target terapeutici, che al momento non sono disponibili. Per

questo motivo, per quanto riguarda il trattamento sistemico ad intento palliativo, il presente studio ha evidenziato, conformemente a quanto riportato nelle linee guida, come i principali schemi utilizzati siano basati sulla somministrazione di Sali di platino associati a varie classi di farmaci. Questi hanno dimostrato efficacia variabile, portando in alcuni casi al controllo della patologia, mentre in altri non si è riusciti ad ottenere l'arresto della progressione di malattia.

In conclusione, quando viene posta diagnosi di neoplasia epiteliale timica, è preferibile ricercare un approccio ad intendo radicale e valutare tramite discussione multidisciplinare la necessità di associazione con terapia sistemica o radioterapica, il tutto per cercare di arrestare la progressione della patologia prima della sua diffusione a livello sistemico, anche se questo non è sempre possibile a causa del decorso spesso asintomatico di queste patologie. Nel presente studio, data la scarsa numerosità di pazienti sottoposti a trattamento esclusivamente radioterapico o chemio-radioterapico concomitante, non è stato possibile un confronto statisticamente significativo tra questi approcci e l'intervento chirurgico nell'impatto sulla sopravvivenza totale e in quella libera da malattia.

Anche quando viene raggiunta la radicalità completa (R0), alla luce della significativa probabilità di recidiva che caratterizza queste neoplasie, è comunque necessario impostare uno stretto follow-up clinico e radiologico, per cercare di individuare precocemente eventuali riprese di malattia, sia in sede mediastinica che a distanza.

## 5. CONCLUSIONI

La presente analisi retrospettiva si è dimostrata in linea con quanto riportato dalla letteratura, facendo emergere come, anche nel campione considerato, le neoplasie epiteliali timiche dimostrino un comportamento clinico estremamente variabile tra i diversi pazienti, con casi di ottimale gestione del tumore primitivo mediante chirurgia contrapposti a casi in cui la mancanza di sintomi porta ad una diagnosi tardiva e presentazione metastatica. Per questi casi il presente studio conferma le limitate opzioni in termini di chemioterapici efficaci nel contenimento della neoplasia e la necessità in futuro di ricercare nuovi potenziali target terapeutici.

Per quanto riguarda le recidive di malattia, è stata confermata l'importanza della corretta programmazione del follow-up clinico-radiologico a seguito del trattamento radicale, per permettere una diagnosi quanto più precoce di queste ultime, dato che, per la popolazione considerata, la metà dei pazienti andati incontro a recidiva di malattia presentavano disseminazione sistemica. Dato il frequente interessamento pleurico, si conferma il potenziale beneficio di una riduzione del carico di malattia attraverso il trattamento localizzato in questa sede.

**BIBLIOGRAFIA**

- (1) Xiong Y, Bosselut R. CD4–CD8 differentiation in the thymus: connecting circuits and building memories. *Curr Opin Immunol* (2012) 24:139–45.
- (2) Jonathan Soboloff, Dietmar J. Kappes: Signaling Mechanisms Regulating T Cell Diversity and Function. Boca Raton, CRC Press Taylor & Francis Group, 2017 pp 67-85.
- (3) Woolf E, Xiao C, Fainaru O, Lotem J, Rosen D, Negreanu V, Bernstein Y, Goldenberg D, Brenner O, Berke G, Levanon D, Groner Y. Runx3 and Runx1 are required for CD8 T cell development during thymopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jun 24;100(13):7731-6.
- (4) Benlaribi R, Gou Q, Takaba H. Thymic self-antigen expression for immune tolerance and surveillance. *Inflamm Regen*. 2022 Sep 3;42(1):28.
- (5) Marx A, Hohenberger P, Hoffmann H et al. The autoimmune regulator AIRE in thymoma biology: autoimmunity and beyond. *J Thorac Oncol* 2010; 5(Suppl 4): S266–S272.
- (6) Marx A, Chan JKC, Chalabreysse L, Dacic S, Detterbeck F, French CA, Hornick JL, Inagaki H, Jain D, Lazar AJ, Marino M, Marom EM, Moreira AL, Nicholson AG, Noguchi M, Nonaka D, Papotti MG, Porubsky S, Sholl LM, Tateyama H, Thomas de Montpréville V, Travis WD, Rajan A, Roden AC, Ströbel P. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Thymus and Mediastinum: What Is New in Thymic Epithelial, Germ Cell, and Mesenchymal Tumors? *J Thorac Oncol*. 2022 Feb;17(2):200-213.

- (7) Radovich M, Pickering CR, Felau I, Ha G, Zhang H, Jo H, Hoadley KA, Anur P, Zhang J, McLellan M, Bowlby R, Matthew T, Danilova L, Hegde AM, Kim J, Leiserson MDM, Sethi G, Lu C, Ryan M, Su X, Cherniack AD, Robertson G, Akbani R, Spellman P, Weinstein JN, Hayes DN, Raphael B, Lichtenberg T, Leraas K, Zenklusen JC; Cancer Genome Atlas Network; Fujimoto J, Scapulatempo-Neto C, Moreira AL, Hwang D, Huang J, Marino M, Korst R, Giaccone G, Gokmen-Polar Y, Badve S, Rajan A, Ströbel P, Girard N, Tsao MS, Marx A, Tsao AS, Loehrer PJ. The Integrated Genomic Landscape of Thymic Epithelial Tumors. *Cancer Cell*. 2018 Feb 12;33(2):244-258.e10.
- (8) Weis CA, Yao X, Deng Y, Detterbeck FC, Marino M, Nicholson AG, Huang J, Ströbel P, Antonicelli A, Marx A; Contributors to the ITMIG Retrospective Database. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol*. 2015 Feb;10(2):367-72.
- (9) Radovich M, Solzak JP, Hancock BA, Conces ML, Atale R, Porter RF, Zhu J, Glasscock J, Kesler KA, Badve SS, Schneider BP, Loehrer PJ. A large microRNA cluster on chromosome 19 is a transcriptional hallmark of WHO type A and AB thymomas. *Br J Cancer*. 2016 Feb 16;114(4):477-84.
- (10) Gökmen-Polar Y, Cook RW, Goswami CP, Wilkinson J, Maetzold D, Stone JF, Oelschläger KM, Vladislav IT, Shirar KL, Kesler KA, Loehrer PJ Sr, Badve S. A gene signature to determine metastatic behavior in thymomas. *PLoS One*. 2013 Jul 24;8(7):e66047.
- (11) Su Y, Chen Y, Tian Z, Lu C, Chen L, Ma X. lncRNAs classifier to accurately predict the recurrence of thymic epithelial tumors. *Thorac Cancer*. 2020 Jul;11(7):1773-1783.

- (12) Wang J, Huang H, Zhang X, Ma H. LOXL1-AS1 promotes thymoma and thymic carcinoma progression by regulating miR-525-5p-*HSPA9*. *Oncol Rep*. 2021 Jun;45(6):117.
- (13) Hu B, Niu L, Jiang Z, Xu S, Hu Y, Cao K. LncRNA XLOC\_003810 promotes T cell activation and inhibits PD-1/PD-L1 expression in patients with myasthenia gravis-related thymoma. *Scand J Immunol*. 2020 Jul;92(1):e12886.
- (14) Liu W, Yang HS, Zheng SY, Weng JH, Luo HH, Lei YY, Feng YF. Thymic epithelial tumors: examining the GTF2I mutation and developing a novel prognostic signature with LncRNA pairs to predict tumor recurrence. *BMC Genomics*. 2022 Sep 16;23(1):656.
- (15) Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol*. 2010 Oct;5(10 Suppl 4):S260-5.
- (16) Mann RB, Wu TC, MacMahon EM, et al. In situ localization of Epstein-Barr virus in thymic carcinoma. *Mod Pathol* 1992;5:363–366.
- (17) Wu TC, Kuo TT. Study of Epstein-Barr virus early RNA 1 (EBER1) expression by in situ hybridization in thymic epithelial tumors of Chinese patients in Taiwan. *Hum Pathol* 1993;24:235–238.
- (18) Chen PC, Pan CC, Yang AH, et al. Detection of Epstein-Barr virus genome within thymic epithelial tumours in Taiwanese patients by nested PCR, PCR in situ hybridization, and RNA in situ hybridization. *J Pathol* 2002;197:684 – 688.

- (19) Engel PJ. Absence of latent Epstein-Barr virus in thymic epithelial tumors as demonstrated by Epstein-Barr-encoded RNA(EBER) in situ hybridization. *APMIS* 2000;108:393–397.
- (20) Welsh JS, Wilkins KB, Green R, et al. Association between thymoma and second neoplasms. *JAMA* 2000;283:1142–1143.
- (21) Souadjian JV, Silverstein MN, Titus JL. Thymoma and cancer. *Cancer* 1968;22:1221–1225.
- (22) Pan C, Chen PC, Wang L, et al. Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy. *Cancer* 2001;92:2406 –2411.
- (23) Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Thymectomy and malignancy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:251–253.
- (24) Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 1989;321:1281–1284.
- (25) Hempelmann LH, Hall WJ, Phillips M, et al. Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy: fourth survey in 20 years. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:519 –530.
- (26) Engels EA, Cerhan JR, Linet MS, et al. Immune-related conditions and immune-modulating medications as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2005;162:1153–1161.

- (27) Blum TG, Misch D, Kollmeier J, Thiel S, Bauer TT. Autoimmune disorders and paraneoplastic syndromes in thymoma. *J Thorac Dis.* 2020 Dec;12(12):7571-7590.
- (28) Zhao J, Bhatnagar V, Ding L, et al. A systematic review of paraneoplastic syndromes associated with thymoma: Treatment modalities, recurrence, and outcomes in resected cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;160:306- 14.e14.
- (29) Marx A, Ströbel P, Weis CA. The pathology of the thymus in myasthenia gravis. *Mediastinum* 2018;2:66.
- (30) Romi F, Hong Y, Gilhus NE. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. *Curr Opin Immunol* 2017;49:9-13.
- (31) Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-8.
- (32) Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:20783-8.
- (33) Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012;259:427-35.

- (34) Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014;52:139-45.
- (35) Gasperi C, Melms A, Schoser B, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014;82:1976-83.
- (36) Zhang B, Shen C, Bealmear B, et al. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *PLoS One* 2014;9:e91816.
- (37) Souto EB, Lima B, Campos JR, et al. Myasthenia gravis: State of the art and new therapeutic strategies. *J Neuroimmunol* 2019;337:577080.
- (38) Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015;14:1023-36.
- (39) Xi J, Wang L, Yan C, Song J, Song Y, Chen J, Zhu Y, Chen Z, Jin C, Ding J, Zhao C. The Cancer Genome Atlas dataset-based analysis of aberrantly expressed genes by GeneAnalytics in thymoma associated myasthenia gravis: focusing on T cells. *J Thorac Dis.* 2019 Jun;11(6):2315-2323.
- (40) Bodkin C, Pascuzzi RM. Update in the Management of Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin.* 2021 Feb;39(1):133-146.

- (41) Dean S, McCracken J, Kosmider S, Herath D. Lambert-Eaton myasthenic syndrome developing post-diagnosis of small-cell lung cancer. *Intern Med J.* 2018 Dec;48(12):1541-1542.
- (42) Moriyama S, Yano M, Haneda H, et al. Pure red cell aplasia associated with thymoma: a report of a single center experience. *J Thorac Dis* 2018;10:5066-72.
- (43) Balasubramanian SK, Sadaps M, Thota S, et al. Rational management approach to pure red cell aplasia. *Haematologica* 2018;103:221-30.
- (44) Teramura K, Kato T, Nishikawa J, et al. Oral lichen planus and lichen planopilaris complicated with thymoma. *J Dermatol* 2019;46:e237-9.
- (45) Rana SS, Ramanathan RS, Small G, et al. Paraneoplastic Isaacs' syndrome: a case series and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;13:228-33.
- (46) Vale TC, Pedroso JL, Dutra LA, et al. Morvan syndrome as a paraneoplastic disorder of thymoma with anti-CASPR2 antibodies. *Lancet* 2017;389:1367-8.
- (47) Yang HK, Woo SJ, Park WY, et al. Paraneoplastic neuromyelitis optica associated with ANNA-1 antibodies in invasive thymoma. *BMC Ophthalmol* 2014;14:106.

- (48) Morise S, Nakamura M, Morita JI, et al. Thymoma-associated Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus (PERM) with Myasthenia Gravis. *Intern Med* 2017;56:1733-7.
- (49) Lim JM, Lee SE, Seo J, et al. Paraneoplastic Pemphigus Associated with a Malignant Thymoma: A Case of Persistent and Refractory Oral Ulcerations Following Thymectomy. *Ann Dermatol* 2017;29:219-22.
- (50) Maruta CW, Miyamoto D, Aoki V, et al. Paraneoplastic pemphigus: a clinical, laboratorial, and therapeutic overview. *An Bras Dermatol* 2019;94:388-98.
- (51) Tamburello A, Castelnovo L, Faggioli P, Bompane D, Brando B, Gatti A, Roncoroni L, Marco BD, Mazzone A. Good's syndrome, a rare form of acquired immunodeficiency associated with thymomas. *Clin Pract*. 2019 Jun 5;9(2):1112.
- (52) Wadhwa A, Maverakis E, Mitsiades N, et al. Thymoma associated multiorgan autoimmunity: a graft-versus-hostlike disease. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:6
- (53) Hung CT, Tsai TF, Chen JS, et al. Thymoma associated multiorgan autoimmunity. *BMJ Case Rep* 2019;12:e229163.
- (54) Jubelt B, Mihai C, Li TM, et al. Rhombencephalitis / brainstem encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:543-52.

- (55) Seki S, Koyama H, Ohno Y et al. Diffusion-weighted MR imaging vs. multi-detector row CT: direct comparison of capability for assessment of management needs for anterior mediastinal solitary tumors. *Eur J Radiol* 2014; 83: 835–842.
- (56) Ackman JB, Verzosa S, Kovach AE et al. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? *Eur J Radiol* 2015; 84: 524–533.
- (57) Ito T, Suzuki H, Sakairi Y, Wada H, Nakajima T, Yoshino I. 18F-FDG-PET/CT predicts grade of malignancy and invasive potential of thymic epithelial tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Feb;69(2):274-281.
- (58) Carter BW, Marom EM, Detterbeck FC. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for clinicians. *J Thorac Oncol* 2014; 9(Suppl 2): S102–S109.
- (59) Evans AG, French CA, Cameron MJ et al. Pathologic characteristics of NUT midline carcinoma arising in the mediastinum. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1222–1227.
- (60) Marx A, Ströbel P, Badve SS et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 596–611.

- (61) Marchevisky A, Marx A, Ströbel P et al. Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl 3): S1724–S1729.
- (62) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thymic malignancies. V.1.2015.
- (63) Kamata S, Ishida I, Suzuki Y, Oura H. Single-center evaluation of prognostic factors for thymoma treated by surgery: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16:8.
- (64) Hishida T, Asamura H, Yoshida K, Tsuboi M, Yokoi K, Toyooka S, et al. Clinical features and prognostic impact of coexisting autoimmune disease other than myasthenia gravis in resected thymomas: analysis of a Japanese multi-institutional retrospective database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59:641–9.
- (65) Alothaimeen HS, Memon MA. Treatment outcome and prognostic factors of malignant thymoma - a single institution experience. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21:653–61.
- (66) Rea F, Marulli G, Girardi R, Bortolotti L, Favaretto A, Galligioni A, et al. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:412–8.
- (67) Ríos A, Torres J, Galindo PJ, Roca MJ, Rodríguez JM, Sola J, Parrilla P. Prognostic factors in thymic epithelial neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb;21(2):307-13.

- (68) Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48: 2485–2492.
- (69) Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int* 1994;44:359 –367.
- (70) Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. [The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies clarification and definition of terms]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2014 Feb;17(2):75-81.
- (71) 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, Van Schil P; Staging and Prognostic Factors Committee; Members of the Advisory Boards; Participating Institutions of the Thymic Domain. 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*. 2014 Sep;9(9 Suppl 2):S65-72.
- (72) 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, Van Schil P; Staging and Prognostic Factors Committee; Members of the Advisory Boards; Participating Institutions of the Thymic Domain. 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.* 2014 Sep;9(9 Suppl 2):S73-80.

- (73) 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, Ruffini E; Staging and Prognostic Factors Committee; Members of the Advisory Boards; Participating Institutions of the Thymic Domain. 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.* 2014 Sep;9(9 Suppl 2):S81-7.
- (74) 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, Van Schil P; Staging and Prognostic Factors Committee; Advisory Boards. 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.* 2014 Sep;9(9 Suppl 2):S88-96.
- (75) Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 673–684.
- (76) Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v40-55.

- (77) Nakagawa K, Asamura H, Sakurai H, Watanabe S, Tsuta K. Does the mode of surgical resection affect the prognosis/recurrence in patients with thymoma? *J Surg Oncol*. 2014 Mar;109(3):179-83.
- (78) Toker A, Sonett J, Zielinski M, Rea F, Tomulescu V, Detterbeck FC. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(7 Suppl 3):S1739-42.
- (79) Wang H, Gu Z, Ding J, Tan L, Fu J, Shen Y, et al. Perioperative outcomes and long-term survival in clinically early-stage thymic malignancies: video-assisted thoracoscopic thymectomy versus open approaches. *J Thorac Dis*. 2016;8(4):673-9
- (80) Tseng YC, Hsieh CC, Huang HY, Huang CS, Hsu WH, Huang BS, Huang MH, Hsu HS. Is thymectomy necessary in nonmyasthenic patients with early thymoma? *J Thorac Oncol*. 2013 Jul;8(7):952-8.
- (81) Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L, Wick M. Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol*. 2011 Jul;6(7 Suppl 3):S1730-8.
- (82) Viti A, Bertolaccini L, Terzi A. 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*. 2014;19:1054-8.

- (83) Hamaji M, Shah RM, Ali SO, Bettenhausen A, Lee HS, Burt BM. A Meta-Analysis of Postoperative Radiotherapy for Thymic Carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(5):1668–1675.
- (84) Okuma Y, Saito M, Hosomi Y, Sakuyama T, Okamura T. Key components of chemotherapy for thymic malignancies: a systematic review and pooled analysis for anthracycline-, carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Feb;141(2):323-31.
- (85) Zucali PA, De Pas T, Palmieri G, Favaretto A, Chella A, Tiseo M, Caruso M, Simonelli M, Perrino M, De Vincenzo F, Toffalorio F, Damiano V, Pasello G, Garbella E, Ali M, Conforti F, Ottaviano M, Cioffi A, De Placido S, Giordano L, Bertossi M, Destro A, Di Tommaso L, Santoro A. Phase II Study of Everolimus in Patients With Thymoma and Thymic Carcinoma Previously Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 1;36(4):342-349.
- (86) Muto Y, Okuma Y. Therapeutic options in thymomas and thymic carcinomas. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022 Apr;22(4):401-413.
- (87) Rajan A, Heery CR, Thomas A, Mammen AL, Perry S, O'Sullivan Coyne G, Guha U, Berman A, Szabo E, Madan RA, Ballester LY, Pittaluga S, Donahue RN, Tsai YT, Lepone LM, Chin K, Ginty F, Sood A, Hewitt SM, Schlom J, Hassan R, Gulley JL. Efficacy and tolerability of anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody (Avelumab) treatment in advanced thymoma. *J Immunother Cancer*. 2019 Oct 21;7(1):269.

- (88) Zhang Y, Li W, Hu X, Zhang J. A case report of advanced thymoma re-treated with PD-1 inhibitor after initial immune-related pneumonitis. *Ann Palliat Med.* 2021 Sep;10(9):10083-10090.
- (89) Cafaro A, Bongiovanni A, Di Iorio V, Oboldi D, Masini C, Ibrahim T. Pembrolizumab in a Patient With Heavily Pre-Treated Squamous Cell Thymic Carcinoma and Cardiac Impairment: A Case Report and Literature Review. *Front Oncol.* 2020 Aug 18;10:1478.
- (90) Proto C, Manglaviti S, Lo Russo G, Musca M, Galli G, Imbimbo M, Perrino M, Cordua N, Rulli E, Ballatore Z, Maso AD, Chella A, Sbrana A, Prelaj A, Ferrara R, Occhipinti M, Brambilla M, De Toma A, Mazzeo L, Beninato T, Signorelli D, Massa G, Greco FG, Calareso G, Miliziano D, Di Mauro RM, Mella G, Lucarelli A, Paggio A, Galli F, Torri V, de Braud FGM, Pasello G, Petrini I, Berardi R, Ganzinelli M, Garassino MC, Zucali PA. STYLE (NCT03449173): A Phase 2 Trial of Sunitinib in Patients With Type B3 Thymoma or Thymic Carcinoma in Second and Further Lines. *J Thorac Oncol.* 2023 Apr 23:S1556-0864(23)00513-0.
- (91) Ströbel P, Hartmann M, Jakob A, Mikesch K, Brink I, Dirnhofer S, Marx A. Thymic carcinoma with overexpression of mutated KIT and the response to imatinib. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2625-6.
- (92) Nakashima K, Azuma T, Ohta R, Fujii Y, Sato M, Igarashi K, Kadowaki M, Umeda Y, Waseda Y, Anzai M, Kobayashi M, Ishizuka T. Successful treatment with lenvatinib in a patient with thymic carcinoma presenting with cardiac tamponade: a case report and review of literature. *Anticancer Drugs.* 2022 Sep 1;33(8):761-764.

- (93) Sato J, Satouchi M, Itoh S, Okuma Y, Niho S, Mizugaki H, Murakami H, Fujisaka Y, Kozuki T, Nakamura K, Nagasaka Y, Kawasaki M, Yamada T, Machida R, Kuchiba A, Ohe Y, Yamamoto N. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):843-850.
- (94) Liu H, Gu Z, Qiu B, Detterbeck FC, Roden AC, Ruffini E, Okumura M, Girard N, Xiang Y, Liu Y, Du Z, Hao Y, Fu J, Zhang P, Pang L, Chen K, Wang Y, Yu Z, Mao T, Fang W; AME Thoracic Surgery Cooperative Group. A Recurrence Predictive Model for Thymic Tumors and Its Implication for Postoperative Management: a Chinese Alliance for Research in Thymomas Database Study. *J Thorac Oncol*. 2020 Mar;15(3):448-456.
- (95) Okazaki D, Shibamoto Y, Yanagi T, Ishikura S, Kondo T, Yamada Y, Niwa M. Local radiotherapy for pleural dissemination of thymic tumors after initial treatment. *J Radiat Res*. 2021 Jul 10;62(4):676-681.
- (96) Wang CL, Gao LT, Lyu CX, Wang JM, Liu J, Gu HL, Liu Y, Fu XL. Intensity Modulated Radiation Therapy for Pleural Recurrence of Thymoma: A Prospective Phase 2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Mar 1;109(3):775-782.