



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

Direttore: Prof. Federico Rea

U.O.C. Chirurgia Toracica

Direttore: Prof. Federico Rea

**TESI DI LAUREA**

**La timectomia robotica per neoplasia timica:  
risultati e fattori prognostici**

**Relatore: Prof. Marco SCHIAVON**

**Correlatore: Dott. Giovanni Maria COMACCHIO**

**Laureanda: Sara MARIOTTO**

**Anno Accademico 2021-2022**



## **INDICE**

### **Riassunto**

### **Abstract**

## **1. INTRODUZIONE**

1.1 Timo: generalità

1.2 Anatomia del timo

1.3 Embriologia e fisiologia del timo

1.4 Neoplasie del timo

1.5 Classificazione istopatologica WHO dei tumori del timo:

1.5.1 I timomi

1.5.2 I carcinomi del timo

1.5.3 I tumori neuroendocrini del timo

1.6 Clinica dei tumori timici

1.6.1 Timomi

1.6.1.1 Miastenia Gravis

1.6.2 Carcinomi timici

1.6.3 Carcinoidi

1.6.4 Carcinomi neuroendocrini

1.7 Diagnosi differenziale delle masse del mediastino anteriore

1.8 Stadiazione Masaoka-Koga

1.9 Stadiazione TNM

1.10 Trattamento dei tumori epiteliali del timo

1.10.1 Timectomia robotica

1.10.2 Terapie mediche

1.11 Prognosi dei tumori epiteliali del timo

## **2. SCOPO DELLO STUDIO**

## **3. MATERIALI E METODI**

## **4. RISULTATI**

## **5. DISCUSSIONE**

## **6. CONCLUSIONI**

## **7. BIBLIOGRAFIA**



## RIASSUNTO

**Presupposti dello studio:** i tumori che originano nel timo sono rari ma comunque rappresentano le più frequenti neoplasie del mediastino anteriore. I più rappresentati sono quelli di origine epiteliale, come i timomi, i carcinomi e i tumori neuroendocrini. La maggior parte dei timomi ha una crescita lenta e viene spesso diagnosticata in stadio precoce, per cui viene facilmente resecata in modo radicale. I carcinomi e i tumori neuroendocrini sono meno frequenti ma più aggressivi e spesso invadono gli organi circostanti o metastatizzano. Nonostante nei tumori resecabili l'approccio chirurgico standard per la timectomia rimanga la sternotomia mediana, la chirurgica mininvasiva, e in particolare l'approccio robotico con il Sistema Da Vinci, si è dimostrata una valida alternativa.

**Scopo dello studio:** con questo studio vogliamo valutare gli esiti chirurgici ed oncologici della timectomia nel trattamento dei pazienti con tumori epiteliali del timo e come l'introduzione dell'approccio robotico abbia influito sulle indicazioni chirurgiche in questi pazienti.

**Materiali e metodi:** è uno studio osservazionale retrospettivo condotto su 342 pazienti con tumore epiteliale del timo sottoposti a timectomia con approccio mininvasivo robotico oppure con altro approccio mininvasivo o open tra il gennaio 2002 e il maggio 2021 nell'Unità di Chirurgia Toracica dell'Università di Padova. Per la valutazione degli outcome chirurgici precoci abbiamo analizzato i dati relativi all'intervento e al ricovero, mentre per i risultati oncologici ci siamo basati sulle visite ambulatoriali o sui colloqui telefonici per individuare i pazienti che hanno avuto una recidiva di malattia o che sono deceduti e per quale causa.

**Risultati:** gli outcome chirurgici sono stati i seguenti: complicanze intraoperatorie 9,0%; necessità di conversione 9,8%; tasso di recidiva 2,5% in un follow-up mediano di 57 (RIQ 31-84); sopravvivenza a 5 anni dall'intervento superiore al 95%; sopravvivenza complessiva del 92,2%.

**Conclusioni:** con il nostro studio abbiamo dimostrato che l'andamento nel tempo il numero degli interventi robotici è aumentato in modo molto evidente per quel che riguarda i TET in stadio I e II Masaka-Koga, mentre l'approccio sternotomico mediano si è progressivamente ridotto nel tempo. Non è lo stesso per il trattamento dei TET in stadio III o IV di Masaoka-Koga. Per quanto riguarda i risultati chirurgici del nostro studio essi sono in linea con quelli di altri studi, mentre per quanto riguarda i risultati oncologici, il nostro studio è uno di quelli con follow up più lungo e ha mostrato un tasso di recidiva simile se non migliore rispetto ad altri studi.

## ABSTRACT

**Background:** thymic tumors are rare but the most frequent neoplasms of anterior mediastinum. The most represented are those with epithelial origin, such as thymomas, carcinomas and neuroendocrine tumors. Most thymomas have a slow growth and are often diagnosed in early stage, so they can be easily resected in a radical way. Carcinomas and neuroendocrine tumors are less frequent but more aggressive and usually invade the surrounding structures or metastatize. Although in resectable tumors the surgical standard approach for thymectomy is median sternotomy, mininvasive surgery, and in particular the robotic approach with Da Vinci System, proved itself to be a valid alternative.

**Objective:** with this study we want to evaluate surgical and oncological outcomes of thymectomy in the treatment of patients with thymic epithelial tumors and how the introduction of the robotic approach has influenced on surgical indications in these patients.

**Materials and methods:** it is an observational retrospective study conducted on 342 patients with thymic epithelial tumor who underwent to thymectomy with robotic mininvasive approach or to other mininvasive approach or to open one between January 2002 to May 2021 in the Thoracic Surgery Unit of Padua University. To evaluate the surgical outcomes we analyzed the data about the surgery and the recover, whereas for oncologic results we based on ambulatorial visits or on telephonic interview to individuate the patients who had a recidive or died and for what reason.



**Results:** surgical outcomes were: intraoperative complications 9,0%; conversion necessity 9,8%; recidive rate 2,5% in a median follow-up of 57 (RQI 31-84); 5-year survival more than 95%; overall survival of 92,2%.

**Conclusions:** with our study we demonstrated that the number of robotic operations has grown in an evident way for TET in I-II of Masaoka-Koga stage, whereas the open approach is reduced during the time. This was not observed for III-IV stage of Masaoka-Koga. Surgical outcomes were similar to other studies, while for oncologic results our study has the longer follow-up and showed a similar or better recidive rate of other studies.

## **INTRODUZIONE**

### **1.1 Timo: generalità**

Il timo è un organo che per la sua collocazione anatomica in prossimità del cuore nell'antichità veniva considerato la sede dell'anima, ma la sua importanza funzionale non era mai stata compresa prima della seconda metà del 1900.<sup>1,2</sup>

Nel 1961 l'immunologo Jacques Miller pubblicò un articolo nel quale dimostrava che dopo la timestomia su topi neonati si avevano due conseguenze: la prima era un deficit immunitario, che aumentava la suscettibilità alle infezioni; la seconda era l'incapacità di sviluppare il rigetto della cute trapiantata da altri topi. La timestomia su esemplari adulti, invece, non comportava delle alterazioni immunitarie altrettanto significative e questo dimostrava un collegamento tra la presenza del timo nel periodo neonatale e l'attività del sistema immunitario.<sup>3,4</sup>

Grazie agli studi successivi il timo oggi viene caratterizzato come un organo linfoepiteliale: la componente linfoide è data da linfociti T in proliferazione e maturazione, motivo per cui il timo è considerato un organo linfoide primario, mentre la componente epiteliale crea il microambiente necessario per tale processo.<sup>5</sup> Il timo è infine anche una ghiandola endocrina poiché la componente epiteliale può produrre degli ormoni che stimolano la linfocitopoiesi, come la timosina.<sup>6</sup>

### **1.2 Anatomia del timo**

Il timo è un organo a forma piramidale: l'apice è rappresentato dai due corni timici superiori, mentre la base da quelli inferiori; è composto da due lobi (uno destro e uno sinistro) e ha una superficie lobulare.

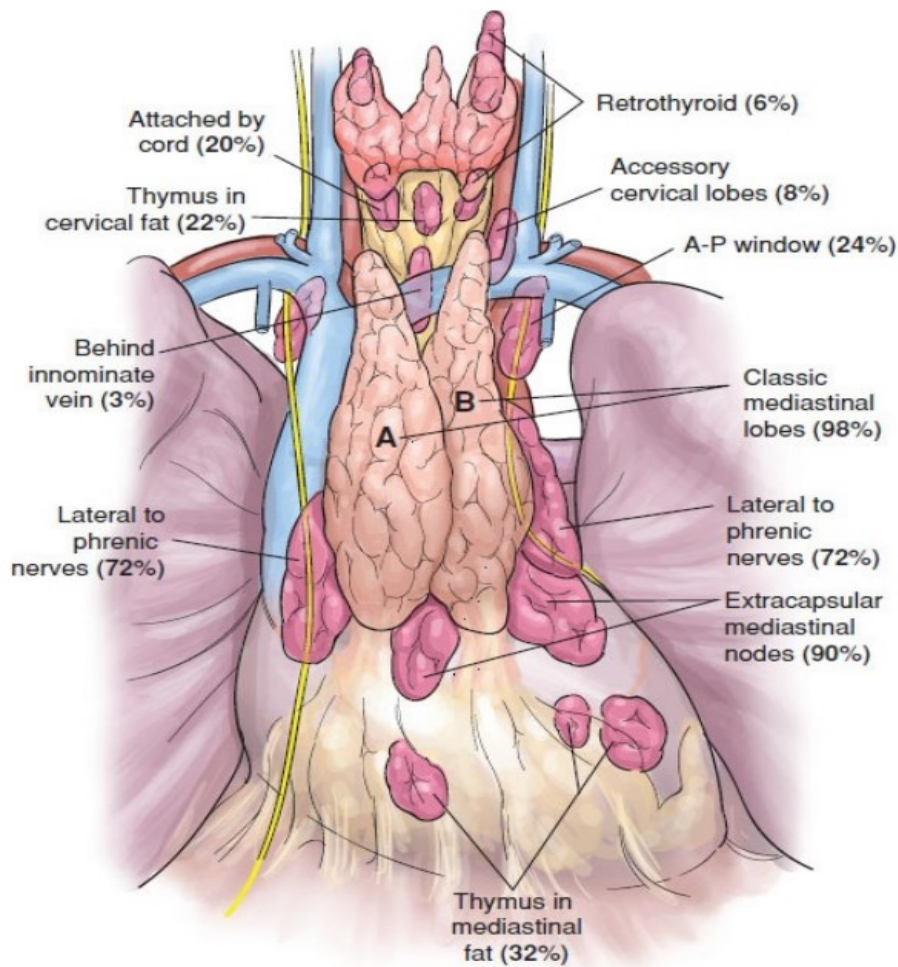
Il timo si trova nel mediastino anteriore, all'interno della loggia timica: anteriormente esso è in rapporto con la fascia cervicale media, i muscoli sottoioidei, lo sterno, i vasi toracici interni, le estremità sternali dei primi 4-6 spazi intercostali,

i seni pleurali costomediastinici e i margini anteriori dei polmoni. Posteriormente al timo si trovano, a livello cervicale, la trachea e le arterie carotidi comuni; all'apertura superiore del mediastino, il tronco venoso brachiocefalico di sinistra; nel mediastino, la vena cava superiore, il segmento ascendente dell'arco aortico e, con l'interposizione del pericardio, l'origine dell'aorta e del tronco polmonare. I margini laterali del timo sono in rapporto con le vene giugulari interne, con la pleura mediastinica e con i polmoni. Lungo il margine sinistro del timo decorrono il nervo frenico e i vasi pericardiofrenici. L'aderenza del timo alle pareti della loggia timica è lassa, e i mezzi di fissità sono rappresentati dalla tiroide, dal pericardio (posteriormente) e dalla fascia endotoracica (anteriormente).

Il timo è riccamente vascolarizzato dalle arterie timiche, che provengono dall'arteria toracica interna, mentre la porzione cervicale è irrorata da alcuni rami delle arterie tiroidee inferiori. Il deflusso venoso è composto da vasi venosi che affluiscono alle vene toraciche interne, tiroidee, pericardiche e freniche, mentre la vena timica posteriore si immette nel tronco venoso brachiocefalico di sinistra.<sup>7</sup>

Le possibili variazioni anatomiche sono caratterizzate da noduli di tessuto timico ectopico a livello cervicale e/o intra-toracico (Figura 1).<sup>8</sup>

Nell'essere umano il timo è molto voluminoso nel feto e nei primi anni di vita, mentre a partire dalla pubertà esso subisce un'involuzione adiposa, con atrofia e deplezione linfocitaria.<sup>7</sup>

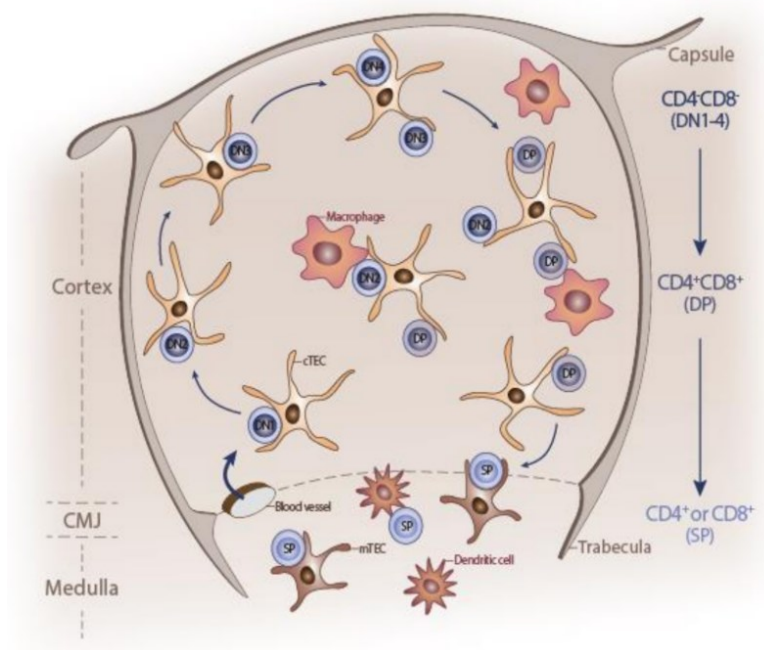


**Figura 1.** Anatomia composta del timo. Quest'immagine rappresenta il timo nella sua sede classica (A, B) e la frequenza con cui il tessuto timico ectopico si può localizzare nelle varie sedi.<sup>8</sup> Fonte: Shields' TW: General thoracic surgery, 4th edition, 1994.<sup>8</sup>

### 1.3 Embriologia e fisiologia del timo

Il timo origina dalla terza tasca faringea dell'endoderma. Entro l'ottava settimana di gestazione l'abbozzo del timo si posiziona nella sua sede definitiva,<sup>9</sup> ovvero nel mediastino anteriore, anche se i due corni timici superiori possono localizzarsi nel collo fino a raggiungere la ghiandola tiroide.<sup>7</sup> Dopo l'ottava settimana l'abbozzo timico, composto da un reticolo di cellule epiteliali, viene circondato da un tessuto mesenchimale che andrà a formare la capsula del timo e i setti interlobulari, che individueranno i lobuli timici.<sup>9</sup> Dalla decima settimana di gestazione le cellule T

linfoidi immature che derivano dal fegato e dal midollo osseo migrano nei lobuli timici, dove inizia la differenziazione tra la zona corticale e quella midollare. Nella corticale avviene la selezione positiva dei linfociti T, che consiste nel processo che porta alla sopravvivenza solo dei timociti che esprimono un T cell receptor (TcR) che si adatta correttamente al Complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), mentre nella midollare avviene la selezione negativa, dove i timociti auto-reattivi vanno in apoptosi o diventano anergici.<sup>10</sup> Queste selezioni avvengono all'interno di un microambiente creato da cellule epiteliali, macrofagi e cellule dendritiche all'interno del timo (Figura 2). Queste cellule, infatti, producono dei fattori solubili che stimolano la proliferazione e il differenziamento dei linfociti T (ovvero il riarrangiamento dei geni per il TcR), rendendo possibile la selezione positiva e negativa dei linfociti T, e lo sviluppo di altre linee di linfociti T, come i linfociti T regolatori, deputati alla modulazione della risposta immunitaria stessa.<sup>7</sup>



**Figura 2.** Immagine che mostra il microambiente cellulare all'interno di un lobulo timico. I linfociti T maturano interagendo con macrofagi, cellule epiteliali e cellule dendritiche. Fonte: Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(16): 5765.

#### 1.4 Neoplasie del timo

## **Epidemiologia e fattori di rischio**

Il 50% delle masse mediastiniche si trova nel mediastino anteriore; di queste il 60% sono maligne e le più frequenti originano nel timo.<sup>11</sup>

I tumori del timo più frequenti originano dalla sua componente epiteliale e sono i cosiddetti tumori epiteliali del timo (TET). Essi sono rappresentati dai timomi nel 75-85% dei casi, dai carcinomi nel 14-22% e dalle neoplasie neuroendocrine in meno del 5%.<sup>12</sup> I tumori epiteliali del timo sono tumori rari e hanno un'incidenza di 0,13-0,32 nuovi casi ogni 100.000 persone all'anno. Tra essi i più frequenti sono i timomi, che colpiscono soprattutto i soggetti tra i 40 e i 60 anni, con un range di età che va dai 6 agli 83 anni ed un'età media di 58 anni. I timomi A, AB e B1 sono poco più frequenti nel sesso femminile, i timomi B2 hanno la stessa frequenza nei due sessi, mentre i timomi B3 sono un po' più frequenti nel sesso maschile.<sup>13,14</sup> I carcinomi timici, invece, colpiscono maggiormente i soggetti di sesso maschile nell'età compresa tra i 50 e i 60 anni e l'incidenza è di 0.03-0.06 nuovi casi ogni 100.000 abitanti all'anno.<sup>15</sup> Per quanto riguarda i carcinoidi del timo, l'età media alla diagnosi è di 49 anni per il carcinoide tipico, di 48-55 anni per l'atipico.<sup>16</sup> L'età media alla diagnosi dei carcinomi neuroendocrini a grandi cellule è 57 anni ed è poco più frequente nel sesso maschile. L'età media alla diagnosi di carcinoma a piccole cellule è di 58 anni e colpisce uomini e donne con la stessa frequenza.<sup>17</sup>

Dalla componente linfoide del timo originano alcuni linfomi, come ad esempio il linfoma mediastinico a grandi cellule B, il linfoma MALT del mediastino, il linfoma/leucemia a cellule T linfoblastiche ed il linfoma di Hodgkin del mediastino. Nel timo possono originare anche tumori a cellule germinali, tumori mesenchimali, altri tumori rari del mediastino<sup>12</sup> oppure possono localizzarsi delle lesioni metastatiche che derivano da un carcinoma della mammella, del polmone, dello stomaco, della laringe,<sup>18</sup> della tiroide,<sup>19</sup> della prostata,<sup>20</sup> dell'ovaio,<sup>21</sup> del colon-retto<sup>22</sup> o il teratoma maligno del testicolo<sup>23</sup>.

Per le neoplasie del timo non sono stati individuati fattori di rischio ambientale, genetico o immunologico<sup>13, 24</sup>. Esistono però dei rari casi di timoma familiare<sup>25</sup> o di TET correlato a sindromi ad alto rischio neoplastico, come ad esempio la Sindrome di Lynch<sup>26</sup> o la MEN1 (multiple endocrine neoplasia type 1).<sup>27</sup>

## 1.5 Classificazione istopatologica WHO dei tumori del timo

La quinta edizione della classificazione WHO (World Health Organization) del 2021 include tra i TET i timomi, i carcinomi timici e i tumori neuroendocrini del timo. Essa non include più i timomi microscopici, che sono invece considerati iperplasia epiteliale nodulare, poiché manca l'evidenza della loro capacità di infiltrare i tessuti circostanti e di metastatizzare; i timomi sclerosanti sono invece definiti come timomi con aspetti regressivi e non fanno più parte di un gruppo distinto.<sup>28</sup>

### 1.5.1 I timomi

La classificazione WHO 2021 per i timomi conferma l'esistenza dei sottotipi istopatologici A, AB, B1, B2 e B3 (Tabella I) già presenti nelle precedenti edizioni ed ha individuato due nuovi tipi di timoma, ovvero il timoma micronodulare con stroma linfoide e il timoma metaplastico.

Tipo di timoma:	Frequenza relativa media alla diagnosi
A	11,5%
AB	25,0%
B1	17,5%
B2	26,0%
B3	16,0%
Micronodulare	1,0%
Metaplastico	<1,0%

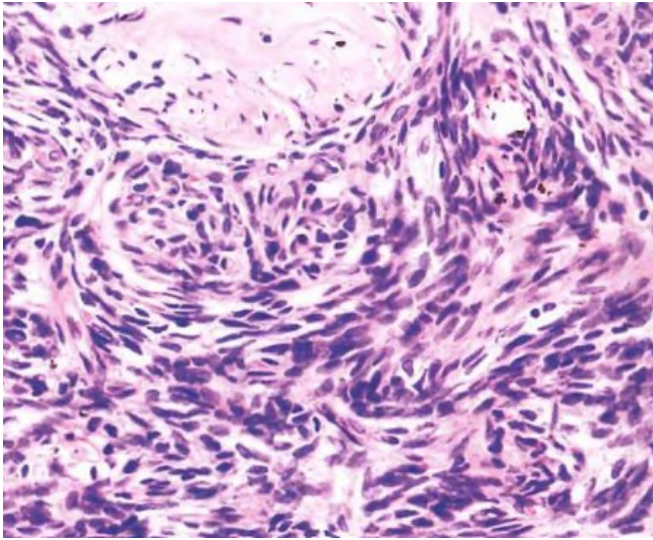
**Tabella I.** Riproduzione della tabella che riporta le frequenze relative medie per ciascun tipo di timoma alla diagnosi. Fonte: Chan JKC, Detterbeck F, Marom EM, Rajan A, Ströbel

P; Thymoma: introduction. In: Board E, ed. WHO Classification of Tumors Editorial Board Thoracic Tumors. 5th ed, Lyon (France), International Agency for Research on Cancer (IARC); 2021, p 320.

La classificazione A-B3 si basa sulla morfologia delle cellule epiteliali neoplastiche e sulla numerosità dei linfociti.<sup>29</sup> Questa classificazione è stata inoltre supportata da delle scoperte molecolari,<sup>24,30,31</sup> che hanno raggruppato i timomi in quattro cluster molecolari: il primo ha la mutazione di GTF2I e comprende soprattutto i timomi A e AB; il secondo è ricco di geni per il signaling dei linfociti T ed è composto da alcuni timomi AB, B1 e B2; il terzo presenta stabilità cromosomica e comprende alcuni B2; il quarto presenta instabilità cromosomica ed è composto dai timomi B2, B3 e dai carcinomi timici. Questa suddivisione dimostra che ciascun tipo di timoma e i carcinomi timici sono entità biologiche distinte e non un continuum di un'unica malattia; essa ha inoltre un significato predittivo e prognostico<sup>30</sup> (si rimanda al capitolo “Prognosi e follow-up dei tumori epiteliali del timo”).

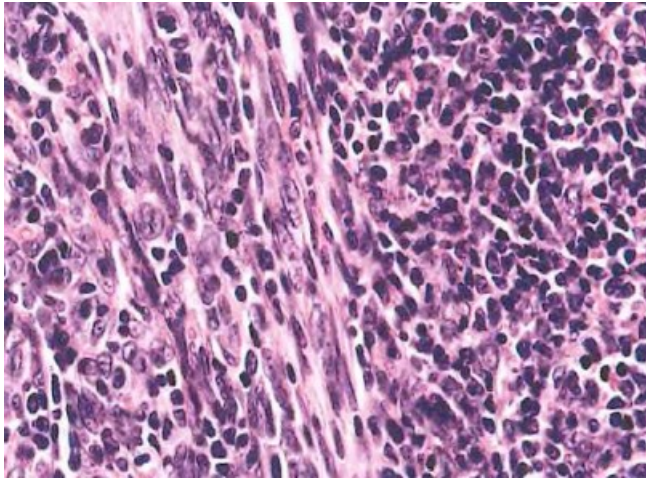
I timomi di tipo A sono caratterizzati da cellule epiteliali tumorali ovali o fusate e possono presentare qualche linfocita immaturo (Figura 3)<sup>32</sup>. Le cellule neoplastiche presentano marker midollari.<sup>33</sup> Di solito questi timomi sono circoscritti e possono essere delimitati da una capsula fibrosa. La necrosi è assente e l'indice mitotico è basso. I timomi A atipici invece possono avere una più elevata conta mitotica e necrosi ma comunque non hanno una maggiore aggressività rispetto ai timomi A classici.<sup>34</sup>





**Figura 3.** Timoma A caratterizzato da fasci di cellule fusate con nuclei allungati.<sup>32</sup> Fonte: Ströbel P, Badve S, Chan JKC, Girard N, Matsuno Y, Nonaka D: Type A thymoma. In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Lyon, France, 2021, p 326.

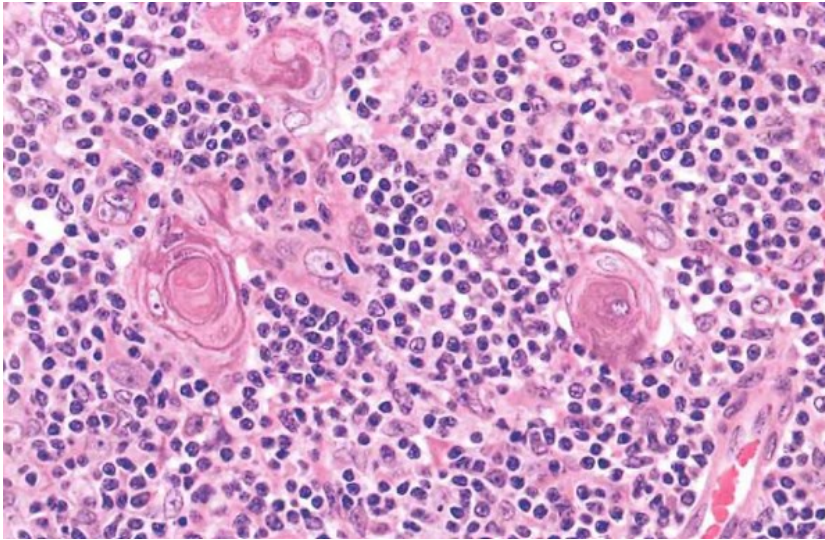
I timomi AB sono solitamente capsulati e hanno un pattern di crescita lobulato con una componente di tipo A povera di linfociti T immaturi, e una componente di tipo B ricca di linfociti T immaturi. Le cellule neoplastiche della componente A sono fusate ed esprimono marker midollari, mentre quelle della componente B hanno una forma poligonale ed esprimono marker corticali (Figura 4).<sup>35</sup> Queste ultime sono inoltre più piccole e più pallide di quelle presenti nei timomi di tipo B.<sup>12, 36</sup>



**Figura 4.** Timoma AB con una componente con scarsi linfociti (a sinistra) e una ricca di linfociti (a destra). Fonte: Ströbel P, Badve S, Chan JKC, Girard N, Matsuno Y, Nonaka D: Type AB thymoma. In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Lyon, France, 2021, p 329.

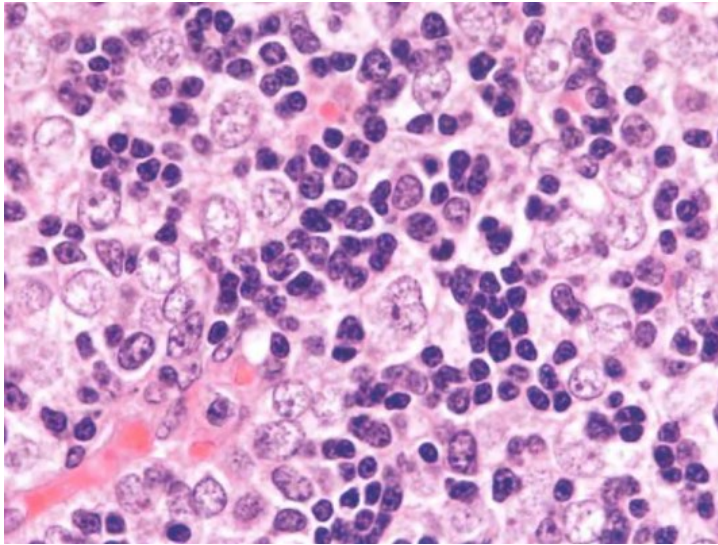
I timomi di tipo B presentano cellule epiteliali neoplastiche di forma rotondeggiante o epitelioidi con un abbondante citoplasma. Essi si suddividono nei sottotipi B1, B2 e B3, con progressivo aumento dell'atipia, del numero di linfociti e dell'aggressività.<sup>35</sup>

I timomi di tipo B1 presentano cellule neoplastiche disperse e molti linfociti. La loro architettura è molto simile a quella del tessuto timico normale. Sono sempre presenti delle isole a differenziazione midollare, dove possono essere presenti dei corpuscoli di Hassal (Figura 5). Anche questi timomi sono ben circoscritti e possono essere delimitati da una capsula fibrosa.<sup>12,36</sup>



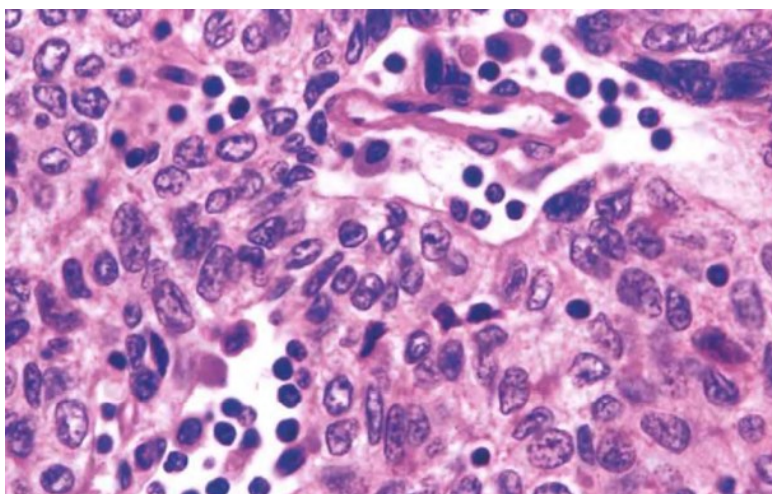
**Figura 5.** Timoma B1 con isole midollari ricche di linfociti e corpuscoli di Hassal. Fonte: Marx A, Jain D, Marchevisky AM, Marino M, Nicholson AG, Yang WI: Type B1 thymoma. In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Luon, France, 2021, p 333.

I timomi di tipo B2 presentano grandi cellule epiteliali neoplastiche di forma poligonale o ovale che sono organizzate in gruppi di almeno tre cellule epiteliali contingue (Figura 6). L'architettura è lobulare ed il numero di linfociti è molto elevato.<sup>12</sup>



**Figura 6.** Timoma B2 con cellule epiteliali organizzate in cluster e circondate da linfociti; esse presentano nuclei ovali o rotondi, nucleoli evidenti e cromatina vescicolare. Fonte: Marx A, Jain D, Marchevsky AM, Marino M, Nicholson AG, Yang WI: Type B2 thymoma. In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Lyon, France, 2021, p 337.

I timomi di tipo B3 sono caratterizzati da cellule poligonali di media taglia che possono essere lievemente o moderatamente atipiche (Figura 7). I linfociti sono molto meno numerosi rispetto ai timomi B2. In passato i timomi B3 venivano denominati “carcinomi timici ben differenziati”; in realtà essi fanno parte dei timomi ma possono evolvere a carcinoma. Questo fatto è supportato dalla presenza di alterazioni genetiche sovrapponibili tra i timomi B3 e i carcinomi timici di tipo squamoso.<sup>12</sup>



**Figura 7.** Timoma B3 con cellule neoplastiche poligonali, lieve atipia nucleare, nucleoli poco evidenti e citoplasma dai contorni sfumati. Fonte: Marx A, Jain D, Marchevsky AM, Marino M, Nicholson AG, Yang WI: Type B3 thymoma. In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Luon, France, 2021, p 341.

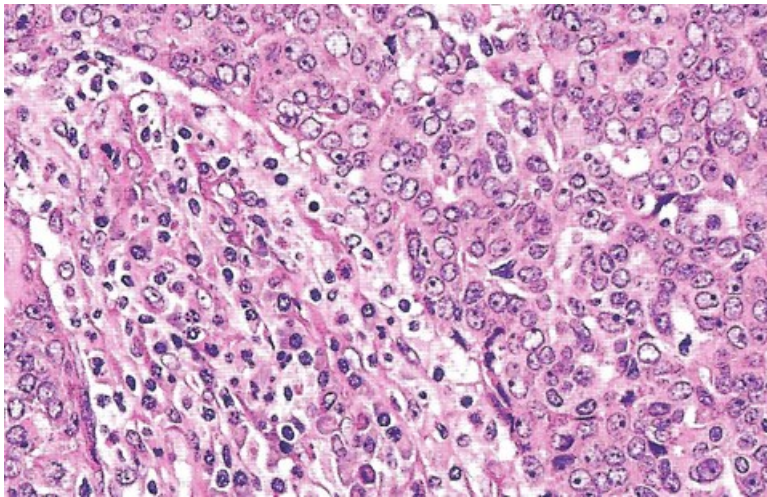
La combinazione di più sottotipi di timoma secondo WHO è comune, mentre quella tra un timoma e un carcinoma o una neoplasia neuroendocrina del timo è rara.<sup>37</sup>

### 1.5.2 I carcinomi del timo

I carcinomi timici rappresentano il 14-22% dei tumori epiteliali del timo.<sup>37</sup>

A livello istologico (Figura 8) sono presenti atipia nucleare, pleomorfismo e necrosi. Tra i carcinomi timici esistono vari sottotipi secondo la classificazione WHO: il carcinoma squamoso (70-80%), il carcinoma basaloide, il carcinoma linfoepiteliale, il carcinoma NUT (Nuclear protein of testis) del torace, il carcinoma a cellule chiare, l'adenocarcinoma papillare di basso grado, il carcinoma mucoepidermoide, il carcinoma timico con caratteristiche simili al carcinoma adenoido-cistico, l'adenocarcinoma di tipo intestinale, l'adenocarcinoma NOS, il carcinoma adenosquamoso, il carcinoma sarcomatoide, il carcinoma indifferenziato

ed il carcinoma NOS (Not Otherwise Specified).<sup>12</sup> Quando per la sua localizzazione risulta difficile distinguere tra un carcinoma timico e uno polmonare si ricerca la positività per i seguenti marcatori delle cellule epiteliali timiche: CD5, CD117 (o c-KIT), FOXN1 e CD205.<sup>38</sup>



**Figura 8.** Carcinoma timico a cellule squamose con cellule neoplastiche scarsamente differenziate, pleomorfismo nucleare e nucleoli prominenti. Fonte: Chan JKC, ChenG, Molina TJ, Ströbel P: Squamous cell carcinoma of the thymus. In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Lyon, France, 2021, p 355.

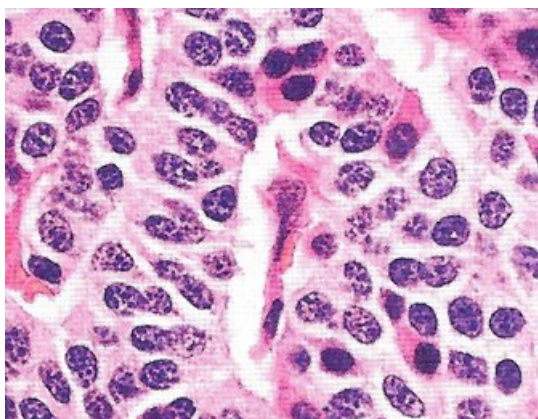
### 1.5.3 I tumori neuroendocrini del timo

Le neoplasie neuroendocrine timiche rappresentano il 2-5% dei tumori del timo. Esse sono classificate in carcinoidi, tipici o atipici, e in carcinomi neuroendocrini, a grandi cellule o a piccole cellule.<sup>12</sup>

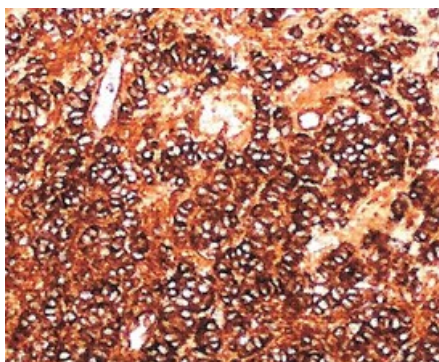
#### I carcinoidi

I carcinoidi, siano essi tipici o atipici, spesso non sono capsulati. Le cellule neoplastiche sono poligonali e hanno dei nuclei rotondi con cromatina finemente

granulare (Figura 9) e il citoplasma lievemente eosinofilo. I pattern di crescita più frequenti sono quello trabecolare e quello a rosette. All'immunoistochimica sono caratteristicamente presenti i marcatori neuroendocrini, come la cromogranina (Figura 10) e la sinaptofisina.<sup>39</sup>



**Figura 9.** Carcinoide atipico con i nuclei a cromatina “sale e pepe”.<sup>12</sup> Fonte: Ströbel P, Marchevky AM, Nicholson AG, Osamura RY: Carcinoid/neuroendocrine tumor of the thymus. In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Luon, France, 2021, p 393.



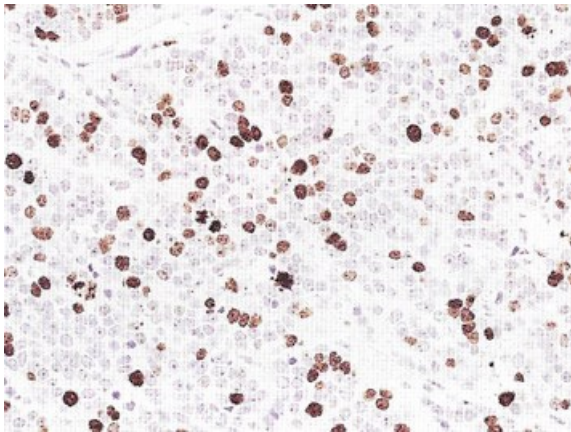
**Figura 10.** Carcinoide tipico con elevata espressione del marcatore cromogranina.<sup>12</sup> Fonte: Ströbel P, Marchevky AM, Nicholson AG, Osamura RY: Carcinoid/neuroendocrine tumor of the thymus. In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Luon, France, 2021, p 392.

La distinzione tra carcinoidi tipici e atipici è che i primi sono neoplasie di basso grado, prive di necrosi e con meno di due mitosi ogni 2 mm<sup>2</sup>; i secondi sono

neoplasie di grado intermedio e presentano necrosi e/o da due a dieci mitosi ogni 2 mm<sup>2</sup>.<sup>40</sup>

### I carcinomi neuroendocrini

I carcinomi neuroendocrini a grandi cellule (LNEC) rappresentano il 14-26% delle neoplasie neuroendocrine del timo. Si tratta di tumori maligni di alto grado che non presentano cellule di piccola taglia e hanno più di dieci mitosi ogni 2 mm<sup>2</sup> (Figura 11).<sup>40</sup> Questi tumori non hanno la capsula e infiltrano gli organi adiacenti. Essi possono presentare necrosi e calcificazioni e devono esprimere almeno un marcatore neuroendocrino tra sinaptofisina, cromogranina e CD56.<sup>41</sup>

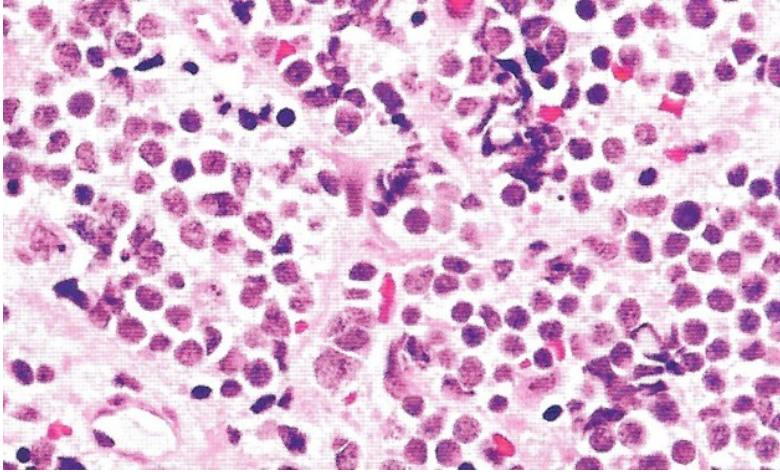


**Figura 11.** Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule con Ki-67 > 40%. Ki-67 è un indice mitotico e nel carcinoma neuroendocrino a grandi cellule solitamente è del 40-80%.<sup>12</sup> Fonte: Nicholson AG, Marchevky AM, Osamura RY, Ströbel P: Large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Lyon, France, 2021, p 398.

I carcinomi neuroendocrini a piccole cellule (SmCC) rappresentano il 10% delle neoplasie neuroendocrine del timo.<sup>42</sup> Questi tumori maligni di alto grado sono caratterizzati dalla presenza di cellule di piccola taglia (il loro diametro è tre volte più piccolo di quello di un linfocita) e di più di dieci mitosi ogni 2 mm<sup>2</sup>.<sup>40</sup> Le cellule



neoplastiche hanno poco citoplasma e dei nuclei rotondi, ovali o fusati con una cromatina granulare finemente dispersa (Figura 12). Possono essere presenti, inoltre, estese aree necrotiche ed emorragiche.<sup>12</sup> La gran parte di questi carcinomi esprime i marcatori neuroendocrini, come la cromogranina, la sinaptofisina, l'enzolasi neurono-specifica e CD56.<sup>39</sup>



**Figura 12.** Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule. Le cellule neoplastiche hanno uno citoplasma scarso e una cromatina finemente dispersa; frequenti mitosi.<sup>12</sup> Fonte: Travis WD, Marchevky AM, Nicholson AG, Ströbel P: Small cell carcinoma carcinoma of the thymus. In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Luon, France, 2021, p 395.

## 1.6 Clinica dei tumori timici

### 1.6.1 Timomi

La maggior parte dei timomi sono neoplasie solide e capsulate, anche se alcuni possono essere privi di capsula.<sup>43</sup> Il timoma è generalmente un tumore a lenta crescita e alla diagnosi la gran parte dei casi è in stadio iniziale; quando è in stadio localmente avanzato invade le strutture circostanti, come ad esempio il pericardio,

la pleura, i grossi vasi o il parenchima polmonare, mentre le metastasi a distanza sono rare.<sup>44</sup> Nonostante il nome faccia pensare ad un tumore benigno, tutti i timomi sono neoplasie maligne perché hanno un potenziale metastatico. La probabilità di metastatizzare varia in base al sottotipo secondo la classificazione WHO.<sup>45</sup> Nello specifico, i casi diagnosticati in stadio I secondo TNM per ciascun timoma A, AB, B1, B2 e B3 sono rispettivamente il 90%, il 90%, l'80-90%, il 60-65%, il 43-55%; quelli in stadio metastatico invece sono rispettivamente l'1%, l'1%, il 4%, l'11-15%, il 17-20%.<sup>36</sup>

Il timoma nel 30% dei casi è asintomatico, mentre nel 40% presenta sintomi locali da compressione come dolore toracico, dispnea, tosse, sindrome della vena cava superiore e disfagia.<sup>46, 48</sup> Raramente si può avere una compressione del ventricolo destro del cuore che determina tachicardia ed eventuale sincope.<sup>47</sup>

In caso di infiltrazione di strutture nervose si ha disfonia, insufficienza respiratoria oppure la sindrome di Horner nel caso di interessamento del ganglio stellato.<sup>46, 48</sup>

Il 30-50% dei pazienti presenta una o più sindromi paraneoplastiche autoimmuni. Tra esse la più frequente è la Miastenia Gravis (30-44% dei casi).<sup>49</sup>

L'ipogammaglobulinemia invece (10%) determina un aumentato rischio infettivo e spesso si associa all'Artrite Reumatoide, alla Rettocolite Ulcerosa, a citopenie e a neoplasie maligne extratimiche. L'aplasia pura della serie rossa (5%)<sup>50</sup> è una patologia rara caratterizzata da deficit midollare dei precursori eritroidi e conseguente anemia normocitica normocromica.<sup>51</sup> Altre malattie autoimmuni che si associano al timoma sono il lupus eritematoso sistemico (2%), la polimiosite (1-5%) e la miocardite (< 1%).<sup>49, 52</sup>

Nel 20% dei casi è presente anche un tumore extratimico (sincrono o metacrono rispetto alla diagnosi di timoma), spesso rappresentato da un linfoma o da un cancro al polmone o alla ghiandola tiroide. In questi pazienti, infatti, il rischio di sviluppare un'altra neoplasia maligna è aumentato di tre o quattro volte rispetto ai controlli.<sup>53</sup>

### 1.6.1.1 Miastenia Gravis

#### Epidemiologia

La Miastenia Gravis (MG) è una malattia neurologica autoimmune caratterizzata da stanchezza e debolezza dei muscoli scheletrici.<sup>59, 73, 74</sup>

La prevalenza è di 20-70 casi su 100.000 abitanti.<sup>60</sup> L'incidenza media è di 7.4 nuovi casi ogni 1.000.000 persone all'anno ed ha un andamento bimodale, con un picco tra i 20 e i 30 anni, che colpisce soprattutto le donne (è la cosiddetta "MG early onset"), e uno tra i 50 e i 70 anni, che colpisce maggiormente gli uomini ("MG late-onset").<sup>61</sup> Inoltre esistono la MG iatrogena, quella congenita e quella neonatale transitoria.<sup>59</sup>

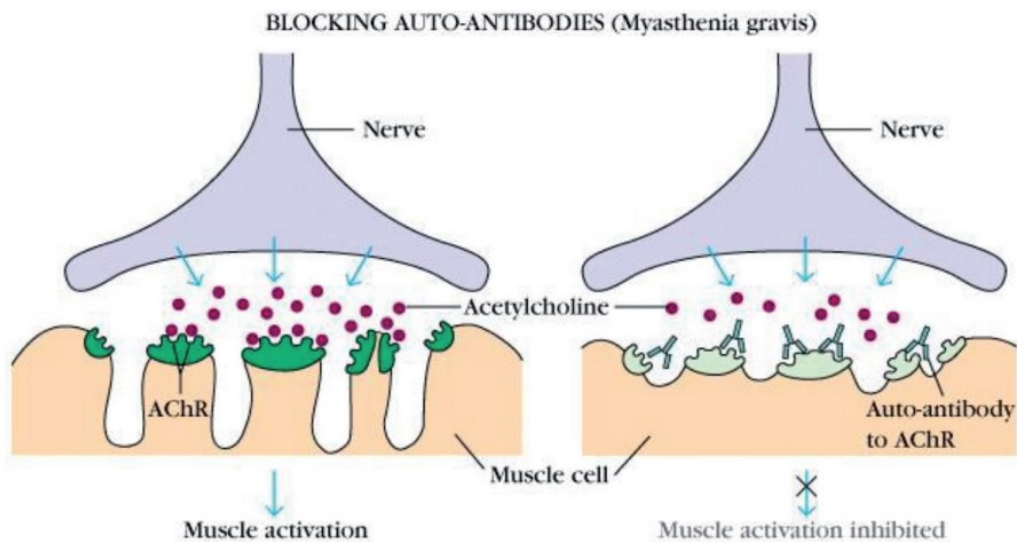
Nella tabella sottostante si può vedere la frequenza di MG per ciascun tipo di timoma (Tabella II):

Tipo di timoma:	Frequenza media di MG alla diagnosi
A	17%
AB	18%
B1	44%
B2	54%
B3	50%
Micronodulare	Raro
Metaplastico	Molto raro

**Tabella II.** Frequenza di presentazione della MG per ciascun tipo di timoma. Tabella ricreata a partire dalla seguente fonte: Chan JKC, Detterbeck F, Marom EM, Rajan A, Ströbel P; Thymoma: introduction. In: Board E, ed. WHO Classification of Tumors Editorial Board Thoracic Tumors. 5th ed, Lyon (France), International Agency for Research on Cancer (IARC); 2021, p 320.

#### Patogenesi

La patogenesi della MG dipende dalla presenza di autoanticorpi contro il recettore nicotinico post-sinaptico dell'acetilcolina (AChR) che danneggiano la membrana postsinaptica della giunzione neuromuscolare, inficiandone la funzionalità (Figura 13). La presenza di suddetti auto-anticorpi comporta un'aumentata endocitosi e degradazione dell'AChR e ne impedisce il legame con l'acetilcolina; inoltre determina una lisi complemento-mediata della giunzione neuromuscolare.<sup>59</sup>



**Figura 13.** Immagine che mostra come gli auto-anticorpi impediscano il legame tra AChR e acetilcolina. Fonte: AL-Zwaini IJ, AL-Mayahi A: Introductory Chapter: Myasthenia Gravis - An Overview. In: Selected topics in Myasthenia Gravis. AL-Zwaini IJ and AL-Mayahi A eds, IntechOpen Publ, 2019 p 3.

La gravità dei sintomi della MG non è data dalla concentrazione degli auto-anticorpi nel siero, ma dalla loro efficacia, nella giunzione neuromuscolare, di ridurre la densità dei recettori post-sinaptici per l'acetilcolina. In base all'effettiva rilevazione degli auto-anticorpi anti-AChR nel siero la MG viene definita sieropositiva (80-90% dei casi) o sieronegativa (10-20%).<sup>59</sup>

L'alterazione del timo più frequente (> 50%) nei pazienti con MG è l'iperplasia, mentre nel 13% dei casi essa si associa al timoma.<sup>62</sup> Nei pazienti con timoma la MG è la sindrome paraneoplastica più frequente ed è presente nel 17-26% dei timomi

A, nel 18-35% degli AB, nel 40% dei B1, nel 50% dei B2 e nel 40-50% dei B3. Gli altri TET invece non si associano alla MG, se non il carcinoma in pochi rari casi.<sup>12</sup>

È stato dimostrato che nei pazienti con timoma la trasformazione neoplastica della componente epiteliale innesca una perdita di tolleranza verso il recettore nicotinico post-sinaptico dell'acetilcolina (AChR).<sup>63</sup> A livello molecolare durante questo processo si ha una down-regolazione dell'espressione dei fattori di trascrizione AIRE (Autoimmune Regulator) e Fezf2 (Forebrain-expressed zinc finger 2), i quali regolano la tolleranza verso gli antigeni self. Questo comporta due conseguenze nel timo: la prima è un deficit nella selezione negativa dei linfociti T autoreattivi contro l'AChR, che sopravvivono e determinano l'attivazione dei linfociti B che riconoscono lo stesso antigene e ciò comporta la formazione di auto-anticorpi contro tale recettore;<sup>64</sup> la seconda è un deficit nella selezione positiva, che determina una carenza di linfociti T regolatori.<sup>65</sup> Queste sono le alterazioni alla base dello sviluppo dell'autoimmunità che possono verificarsi nel paziente con timoma.

## **Clinica**

I pazienti con MG lamentano debolezza e rapida affaticabilità muscolare.

Nel 60% dei casi la patologia esordisce con debolezza dell'elevatore della palpebra superiore e dei muscoli estrinseci dell'occhio e successivamente coinvolge anche i muscoli prossimali degli arti, quelli facciali, gli oro-faringei e i muscoli estensori del collo. Nel 10% dei casi essa rimane limitata al distretto oculare (MG oculare).

La sintomatologia consiste in ptosi palpebrale, diplopia, limitata mimica facciale, debolezza degli arti, disfagia e dispnea. Quest'ultima può aggravarsi fino alla crisi miastenica, caratterizzata da un'insufficienza respiratoria potenzialmente fatale. Durante la giornata i sintomi peggiorano verso sera, mentre al mattino sono lievi o persino assenti. La MG, infatti, è una patologia che ha un andamento fluttuante nel tempo e il suo decorso presenta ricadute e remissioni con il passare dei mesi e degli anni.<sup>59</sup>

La severità della Miastenia Gravis viene classificata con il sistema MGFA (Medical Scientific Advisory Board of the MG Foundation of America) sulla base della valutazione clinica neurologica. Questa classificazione suddivide i pazienti in cinque classi: nella classe I si hanno solo ptosi e diplopia; nelle classi II, III e IV si ha una debolezza al tronco e/o agli altri con un'intensità che è rispettivamente lieve, moderata o severa; in aggiunta, nei sottogruppi IIa, IIIa e IVa si può avere un coinvolgimento dei muscoli orofaringei e respiratori che è sempre inferiore a quello degli arti e/o del tronco; invece, nei sottogruppi IIb, IIIb e IVb coinvolgimento dei muscoli orofaringei e respiratori è uguale o superiore a quello degli arti e/o del tronco; nella classe V si ha un'insufficienza respiratoria grave che necessita di intubazione.<sup>66</sup>

## **Diagnosi**

La diagnosi di MG in un paziente con sintomi miastenici si avvale di approfondimenti sierologici ed elettrofisiologici.

Il gold standard per la diagnosi di MG è il test che rileva gli auto-anticorpi anti-AChR nel siero. Esso è positivo nell'80-85% dei pazienti con MG generalizzata (stadi II-V secondo MGFA) e nel 60-70% di quelli con MG oculare (stadio I secondo MGFA) ed individua i pazienti con MG sieropositiva (80-90%). Nei casi rimanenti (10-20%) gli auto-anticorpi anti-AChR non vengono individuati e quindi la MG è detta sieronegativa.<sup>67, 72</sup> Il test per gli auto-anticorpi anti-MuSK (Muscle-Specific tyrosine Kinase) nel siero risulta positivo nel 35-50% dei pazienti con MG sieronegativa;<sup>68</sup> anche il test per gli auto-anticorpi anti-LRP4 (anti-low density lipoprotein receptor-related proteina 4) è utile per diagnosticare alcuni casi di MG sieronegativa.<sup>69</sup> MuSK e LRP4 sono due proteine che si trovano nella giunzione neuromuscolare e sono anch'esse target dell'autoimmunità nei pazienti con MG.<sup>70</sup>

I test elettrofisiologici consistono nella stimolazione nervosa ripetitiva (SNR) e nell'elettromiografia di singola fibra (SFEMG). Il primo ha una sensibilità del 75% e per risultare positivo deve presentare una riduzione dell'ampiezza del potenziale

d'azione composto del muscolo di almeno il 10% tra la prima e la quarta stimolazione (le stimolazioni vengono ripetute con una frequenza di 3 Hz). Il secondo test invece ha una sensibilità superiore al 95% e consiste nella stimolazione di un singolo motoneurone per valutare la variabilità media tra i potenziali d'azione di due fibre muscolari della stessa unità motoria. Se tale differenza supera i 100 µsec. il test è considerato positivo.<sup>71</sup>

## **Trattamento**

Il trattamento cronico dei sintomi della MG di lieve intensità si basa sugli inibitori dell'acetilcolinesterasi, come ad esempio la piridostigmina; essi aumentano la concentrazione dell'acetilcolina nello spazio sinaptico delle giunzioni neuromuscolari. Nella MG moderata o severa o non responsiva agli inibitori dell'acetilcolinesterasi, invece, si usano il prednisone, l'azatioprina, la ciclosporina o altri immunosoppressori; questi farmaci riducono l'attività del sistema immunitario e quindi la produzione di auto-anticorpi anti-AChR e anti-MuSK.<sup>59,76</sup>

L'opzione chirurgica, ovvero la timectomia, a differenza dei farmaci sopracitati, è un trattamento anche curativo oltre che sintomatologico. Essa è utile anche quando la MG non è associata al timoma. Il problema è che non tutti i pazienti sono candidabili alla chirurgia e poi che l'intervento chirurgico può essere complesso per la necessità di asportare anche i foci di tessuto timico ectopico, che, se rimangono in sede determinano la persistenza dei sintomi nonostante la timectomia.<sup>77</sup>

### **1.6.2 Carcinomi timici**

L'esordio dei carcinomi timici è spesso caratterizzato da tosse, dispnea, dolore toracico, stanchezza e perdita di peso. Essi solo raramente presentano sindromi paraneoplastiche associate. Al momento della diagnosi presentano già metastasi linfonodali e a distanza più frequentemente rispetto ai timomi. Alla TC i carcinomi timici sono tipicamente molto eterogenei e infiltrano le strutture circostanti.<sup>12</sup>

### **1.6.3 Carcinoidi**

Il 40-50% dei carcinoidi invade gli organi adiacenti o le cavità pleurica o pericardica (10%). Infatti, nel 50% dei casi i carcinoidi esordiscono con dolore toracico, tosse, dispnea e sindrome della vena cava superiore. Inoltre, il 40-50% dei carcinoidi al momento della diagnosi ha metastasi linfonodali a livello mediastinico, cervicale o sovraclaveare; le altre possibili sedi di metastatizzazione sono il polmone, l'encefalo, il rachide lombare, le ossa, il fegato, i reni, i surreni, la cute e i tessuti molli. Le sindromi paraneoplastiche sono la Sindrome di Cushing, che colpisce il 17-30% dei casi, l'ipercalcemia con ipofosfatemia, l'acromegalia e la sindrome da inappropriata produzione di ADH (Anti-Diuretic Hormone) o di ANP (Atrial Natriuretic Peptide).<sup>12, 16</sup>

### **1.6.4 Carcinomi neuroendocrini**

I pazienti con carcinoma neuroendocrino a grandi cellule alla diagnosi sono asintomatici nel 50% dei casi, mentre nel rimanente 50% lamentano dolore toracico, dispnea e sindrome della vena cava superiore.<sup>54</sup> La sindrome di Cushing può essere presente ma in questo contesto è rara.<sup>55</sup> La metà dei casi alla diagnosi presenta già metastasi a distanza.<sup>56</sup>

Per quanto riguarda i carcinomi neuroendocrini a piccole cellule, la sintomatologia clinica all'esordio è simile a quella dei carcinomi neuroendocrini a grandi cellule e, in aggiunta, i sintomi includono anche la perdita di peso e la sudorazione.<sup>57</sup> Spesso alla diagnosi lo stadio è localmente avanzato o metastatico.<sup>58</sup>

## **1.7 Diagnosi differenziale delle masse del mediastino anteriore**

L'esame gold standard per la diagnosi delle masse mediastiniche è rappresentato dalla TC (Tomografia Computerizzata) con mezzo di contrasto iodato



somministrato per via endovenosa, quando possibile.<sup>48, 83</sup> Tramite questo esame di imaging si riesce a caratterizzare la massa ed a valutarne i rapporti con le strutture circostanti. Le caratteristiche importanti da valutare della massa sono l'omogeneità, la dimensione, la localizzazione e se è ben delimitata o se è infiltrante. Infatti, mentre i timomi sono in genere delle masse lobulate, solide, omogenee e ben delimitate,<sup>82</sup> il carcinoma è più spesso eterogeneo ed infiltra gli organi adiacenti<sup>12</sup>; il teratoma benigno invece è eterogeneo ma ben circoscritto. Un'alternativa alla TC con mezzo di contrasto è la RM (Risonanza Magnetica), utile quando la TC non è sufficientemente informativa o quando al paziente non può essere somministrato il mezzo di contrasto.<sup>11, 48, 79</sup>

Per distinguere i TET dalle altre masse del mediastino anteriore però, oltre alle caratteristiche della massa all'imaging, è necessario considerare l'anamnesi, l'esame obiettivo ed eventualmente eseguire altri esami.

Nel timoma, infatti, la presenza di una o più sindromi paraneoplastiche autoimmuni è suggestiva,<sup>52</sup> mentre i carcinoidi del timo possono ad esempio essere accompagnati dalla sindrome di Cushing.<sup>16, 85</sup> Il quadro clinico tipico del linfoma invece è la presenza di sintomi B, quali febbre, sudorazione e calo di peso, linfadenomegalie e/o elevati livelli dell'enzima lattato deidrogenasi.<sup>84</sup>

In alcuni casi è utile dosare alcuni marcatori nel sangue, come l' $\alpha$ -fetoproteina, la  $\beta$ -gonadotropina corionica e la fosfatasi alcalina placentare, che possono essere elevate in alcuni tumori maligni a cellule germinali.<sup>89</sup>

In caso di tumore paratiroideo o di carcinoide timico il paziente può presentare un aumento dell'ormone paratiroideo, che provoca un'aumentata diuresi, alterazioni elettrocardiografiche, ipercalcemia.<sup>86, 87</sup>

Il gozzo tiroideo, oltre a provocare la compressione di strutture mediastiniche, se tossico si accompagna ad un quadro clinico di ipertiroidismo, che viene confermato tramite il dosaggio nel sangue degli ormoni tiroidei.<sup>88</sup>

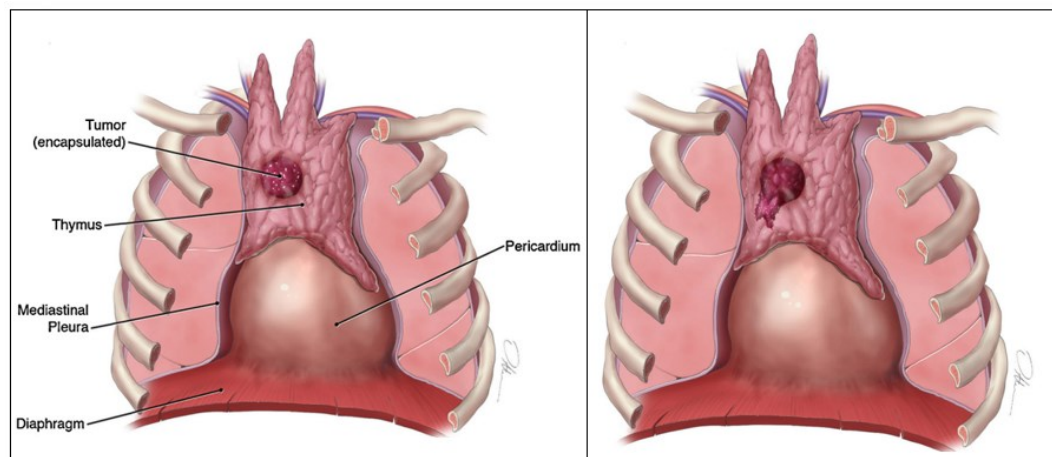
La diagnosi differenziale delle masse del mediastino anteriore nei casi dubbi può necessitare anche della biopsia, perchè mentre quasi tutte le masse maligne del

mediastino anteriore, se resecabili, vengono asportate chirurgicamente, alter, come i linfomi ed i tumori maligni a cellule germinali non seminomatosi, hanno un trattamento medico.<sup>11, 79, 81</sup>

### 1.8 Stadiazione Masaoka-Koga

La stadiazione Masaoka-Koga la più diffusa stadiazione clinica delle neoplasie timiche. Essa deriva dalla stadiazione Masaoka del 1994 successivamente modificata negli anni. I particolari della nuova suddivisione dei TET nei quattro stadi sono stati ridefiniti dall'International Thymic Malignancy Interest group (ITMIG) nel 2011 come segue.

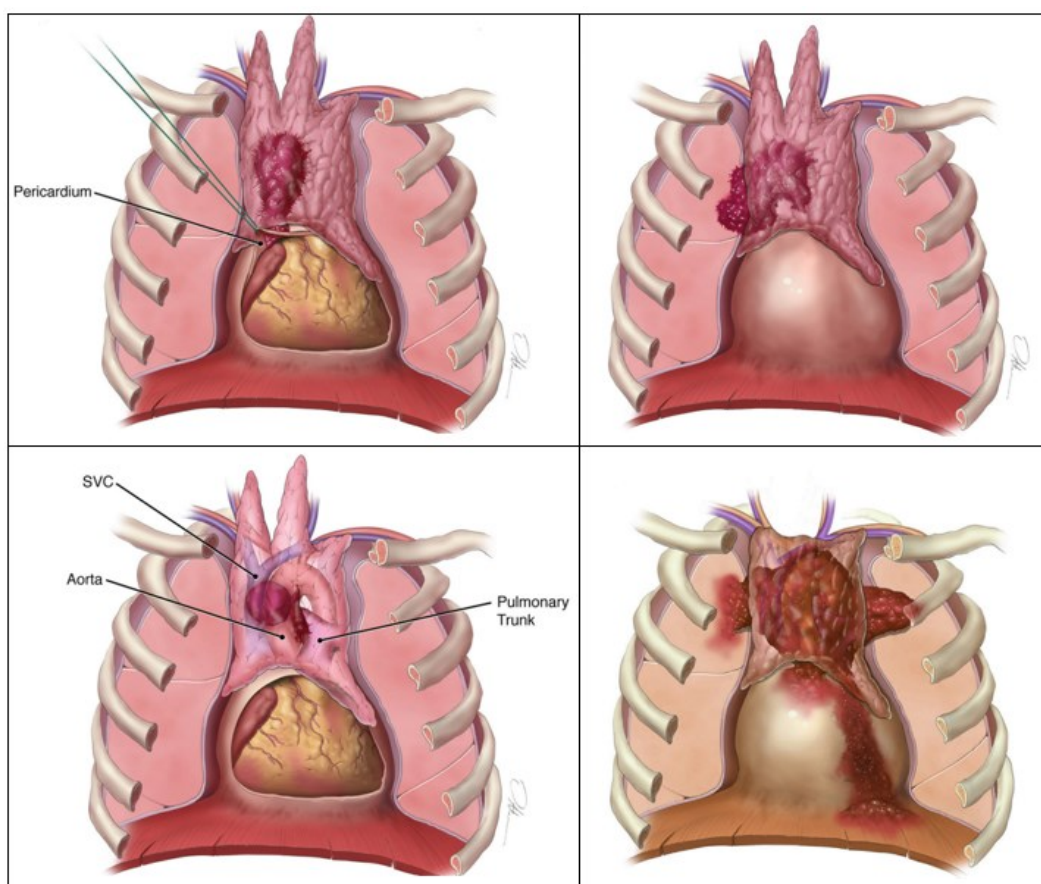
Nel I stadio Masaoka-Koga (Figura 14) il TET è circondato da una capsula che deriva da una reazione desmoplastica del tessuto timico sano per arginare la neoplasia. La capsula può essere infiltrata ma non a tutto spessore. Può capitare che la capsula sia discontinua oppure assente. In questi casi il tumore è sempre in stadio I, purchè sia circoscritto e quindi non invada le strutture circostanti.<sup>90</sup>



**Figura 14.** L'immagine a sinistra rappresenta un TET in stadio I di Masaoka-Koga, completamente capsulato. L'immagine a destra invece ne rappresenta uno in stadio IIb. Fonte: Weissferdt A, Moran CA: Staging of thymic epithelial neoplasms: Thymoma and thymic carcinoma. Pathology-Research and Practice 2014.

Nel II stadio Masaoka-Koga il TET infiltra la capsula a tutto spessore. L'invasione transcapsulare nello stadio IIa è microscopica, cioè non infiltra i tessuti circostanti per più di 3 mm, mentre nello stadio IIb è macroscopica (Figura 14). Inoltre, nello stadio Iib l'invasione microscopicamente confermata può coinvolgere il tessuto timico sano o il tessuto adiposo peritimico, oppure può esserci un'aderenza alla pleura mediastinica o al pericardio senza che però ci sia infiltrazione di tali strutture.

Nel III stadio Masaoka-Koga (Figura 15) il TET infiltra microscopicamente la pleura mediastinica, il pericardio, la pleura viscerale o il parenchima polmonare. Oppure può esserci invasione microscopicamente confermata del nervo vago o di quello frenico o dei grossi vasi. Rientrano in questo stadio anche i casi di aderenza al polmone o ad organi adiacenti solo se c'è un'invasione microscopicamente confermata della pleura mediastinica o del pericardio.<sup>90</sup>



**Figura 15.** Tumori epiteliali timici di stadio III secondo Masaoka-Koga. In alto a sinistra il tumore invade il pericardio, in alto a destra la pleura mediastinica e il polmone, in basso

a sinistra i grossi vasi e in basso a destra, oltre alle strutture precedentemente citate, esso infiltra anche il diaframma. Fonte: Weissferdt A, Moran CA: Staging of thymic epithelial neoplasms: Thymoma and thymic carcinoma. Pathology-Research and Practice 2014.

Nel IV stadio Masaoka-Koga sono presenti metastasi: nel IVa sono presenti noduli metastatici microscopicamente confermati a livello delle superfici pleurica (viscerale o parietale), pericardica o epicardica. Nel IVb rientrano i casi di metastasi linfonodali di qualunque tipo, e di metastasi a distanza incluse quelle a carico del parenchima polmonare.<sup>90</sup>

## **1.9 Stadiazione TNM**

L'ottava e ultima edizione della stadiazione TNM risale al 2017 (Tabella III e IV). Essa suddivide i TET in quattro stadi in base alle combinazioni dei parametri T, N ed M. T descrive l'estensione del tumore primitivo, N indica il coinvolgimento linfonodale (assente in N0) ed M rappresenta le metastasi a distanza (assenti in M0).<sup>91</sup>

Stadio TNM			Stadio Masaoka-Koga	Criteri
T	N	M		
1a	0	0	I	Tumore completamente capsulato
1a	0	0	IIa	Invasione microscopica transcapsulare
1a	0	0	IIb	Invasione macroscopica nel tessuto timico, o nel tessuto adiposo circostante o aderente ma non infiltrante a livello della pleura mediastinica o del pericardio
			III	Invasione macroscopica negli organi circostanti o della pleura mediastinica
1b	0	0		-pleura mediastinica
2	0	0		-pericardio
3	0	0		-polmone, vena brachiocefalica, vena cava superiore, nervo frenico, parete toracica, vena o arteria polmonare extra-pericardica
4	0	0		Aorta, vasi dell'arco aortico, arteria polmonare intrapericardica, miocardio, trachea, esofago
1-4	0	0	IVa	Metastasi pleuriche o pericardiche
			IVb	Metastasi linfatiche o ematogene
1-4	1	0-1b		-coinvolgimento dei linfonodi peritimici
1-4	2	0-1b		-coinvolgimento dei linfonodi profondi cervicali o toracici
1-4	0-2	1b		-metastasi nel parenchima polmonare o a distanza

**Tabella III.** Riproduzione della rappresentazione della suddivisione in stadi secondo TNM e Masaoka-Koga. Fonte: Marx A, Detterbeck F, Marom EM, Rajan A, Ströbel P: Thymoma: introduction. In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Lyon, France, 2021, p 322.

T/M	Sottocategoria	N0	N1	N2
T1	1a	I	IVa	IVb
	1b	I	IVa	IVb
T2		II	IVa	IVb
T3		IIIa	IVa	IVb
T4		IIIb	IVa	IVb
M1	a	IVa	IVa	IVb
	b	IVb	IVb	IVb

**Tabella IV.** Riproduzione delle combinazioni di ciascun parametro T, N e M nei vari stadi TNM. Fonte: Ahmad U: The eighth edition TNM stage classification for thymic tumors: what do I need to know; The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery; 2021; 161: 1525.

Lo stadio I TNM comprende le neoplasie stadiate come  $T_1N_0M_0$ .  $T_1$  include i TET descritti negli stadi I e II di Masaoka-Koga e nello stadio III di Masaoka-Koga, ma solo quando c'è il coinvolgimento della pleura mediastinica.

Nello stadio II TNM si ha  $T_2N_0M_0$ .  $T_2$  comprende i TET con infiltrazione macroscopica del pericardio.

Nello stadio III TNM si ha  $T_3N_0M_0$  oppure  $T_4N_0M_0$ .  $T_3$  comprende l'infiltrazione di polmone, della vena brachiocefalica, del nervo frenico, della parete toracica, della vena o dell'arteria polmonare extra-pericardica;  $T_4$  comprende l'infiltrazione dell'aorta, dei vasi dell'arco aortico, dell'arteria polmonare intrapericardica, del miocardio della trachea, dell'esofago.

Nello stadio IV TNM si hanno metastasi a distanza ( $T_xN_0M_1$ ), comprese quelle del parenchima polmonare, e/o coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali, ( $T_xN_1M_0$ ) a prescindere dal parametro T.<sup>91</sup>

### **1.10 Trattamento dei tumori epiteliali del timo**

Il trattamento dei TET dipende dallo stadio, dalle caratteristiche della neoplasia, dalla radicalità dell'intervento e dalle comorbidità del paziente.

Per i tumori in stadio I-IVa l'approccio di prima scelta è chirurgico e può eventualmente associarsi ad una terapia medica neoadiuvante e/o adiuvante. Per lo stadio IVb, invece, l'approccio è quasi esclusivamente medico (Tabella V).<sup>8, 92, 93</sup>

<b>Stadiazione IASLC/ITMIG TNM</b>	<b>Trattamento proposto</b>
Stadio I • T1a N0 senza estensione al grasso mediastinico	Biopsia preoperatoria non necessaria Chirurgia radicale (approccio mini-invasivo VATS/RATS)
Stadio I • T1a N0 con estensione al grasso mediastinico	Biopsia preoperatoria non necessaria Chirurgia radicale (approccio mini-invasivo VATS/RATS)
Stadio I • T1b N0	Biopsia preoperatoria non necessaria Chirurgia radicale (approccio mini-invasivo VATS/RATS)
Stadio II • T2 N0	Biopsia preoperatoria non necessaria Chirurgia radicale (approccio mini-invasivo VATS/RATS)
Stadio IIIA – IIIB • T3 N0 • T4 N0 Malattia resecabile	Biopsia preoperatoria a discrezione del chirurgo. Chirurgia radicale allargata alle strutture interessate (approccio sternotomico).
Stadio IIIA – IIIB • T3 N0 • T4 N0 Malattia non resecabile	Biopsia preoperatoria indicata. Trattamento preoperatorio (Chemioterapia di induzione) Chirurgia radicale allargata alle strutture interessate (approccio sternotomico).
Stadio IVA • Qualunque T N0-1 M0-1a	Biopsia preoperatoria indicata. Trattamento preoperatorio (Chemioterapia di induzione) Chirurgia radicale allargata alle strutture interessate (approccio sternotomico).
Stadio IVB • Qualunque T N0-2 M0-1b	Chirurgia non indicata, se non in casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare.

**Tabella V.** Trattamento proposto per i timomi suddiviso per ciascuno stadio TNM. Fonte: Marino M, Di Tommaso L, Pelosi G, Barberis M, Conforti F, De Pas T, Zucali P, Petrini I, Spaggiari L, Ruffini E, Filosso P, Alloisio M, Vitolo V, Scorsetti M, Orecchia R, Mantegazza R, Abatedaga L: Raccomandazioni 2020 tumori epiteliali del timo (TET). Gruppo di Lavoro AIOM eds, 2020, p 19.

Per i TET resecabili il trattamento fondamentale è chirurgico e ha lo scopo di ottenere la radicalità oncologica.

A prescindere dal tipo di accesso chirurgico, per ottenere una resezione radicale (R0), risulta fondamentale resecare la massa tumorale en bloc assieme al resto della ghiandola timica e al grasso peritimico, ottenere dei margini sufficientemente ampi e liberi da malattia ed evitare la rottura intraoperatoria della capsula tumorale.<sup>8,92,93</sup>

La timectomia può essere eseguita per via transsternale, toracotomica,<sup>96</sup> transcervicale (cervicotomia),<sup>75, 80, 94</sup> videoscopica (VATS o RATS),<sup>95</sup> tramite combinazioni dei vari approcci. L'accesso chirurgico che rimane ancora oggi il gold standard per i TET è la sternotomia mediana; tuttavia, si sta assistendo ad un utilizzo

sempre più frequente della toracosopia video-assistita, con l'eventuale aggiunta della tecnologia robotica. La VATS (video-assisted thoracic surgery) è una tecnica mininvasiva che, in quanto tale, rispetto alla sternotomia o alla toracotomia, provoca un trauma chirurgico minore, permettendo così di ridurre le perdite ematiche durante l'intervento, le complicanze chirurgiche intraoperatorie e postoperatorie, il dolore post-operatorio e i tempi dell'ospedalizzazione.<sup>97</sup>

La RATS (robotic-assisted thoracic surgery) e la VATS sono preferibili alla sternotomia mediana soprattutto nei tumori in stadio precoce (stadio I e II di Masaoka-Koga).<sup>98</sup>

Per i TET che alla TC preoperatoria risultano in stadio localmente avanzato (III di Masaoka-Koga) o IVa di Masaoka-Koga l'accesso chirurgico più frequente è in sternotomia mediana, però in alcuni studi anche la chirurgia mininvasiva ha avuto successo.<sup>98,99</sup>

### **1.10.1 Timectomia robotica**

Nel 2001 Yoshino fu il primo chirurgo ad utilizzare l'approccio robotico nel trattamento di una neoplasia timica.<sup>100</sup>

Negli anni successivi altri chirurghi hanno iniziato a pubblicare i primi risultati sulla RATS in pazienti con MG; in particolare il gruppo di Ashton,<sup>101</sup> che usava un doppio approccio, destro e sinistro, e quello padovano del Prof. Rea,<sup>102</sup> che invece utilizzava solo l'approccio sinistro. Dal 2006 invece sono stati pubblicati diversi studi su gruppi di pazienti con neoplasia timica.<sup>103</sup> Nella Tabella VI ne sono riportati alcuni, di cui l'ultimo è multicentrico.



**Table 1** Review of the published studies on thoracoscopic and robotic thymectomy for thymoma

Author	Patients (N)	SA	Masaoka stage I/II	TS (cm)	5-year survival (%)	FU (months)	RR (%)	OC (%)	OT (min)	POS (days)
Roviaro <i>et al.</i> (2)	22	uVATS	22	–	–	–	4.5	4.5	75*	6*
Cheng <i>et al.</i> (7)	44	uVATS	27/17	7.7*	100	34.6*	0	0	194*	7.6*
Odaka <i>et al.</i> (8)	22	uVATS	–	–	–	21.6*	0	0	194*	4.6*
Agasthian <i>et al.</i> (9)	50	uVATS	25/25	5*	100	58*	2	0	150*	5*
Pennathur <i>et al.</i> (20)	18	bVATS	5/13	3.5*	100	27**	0	0	–	2.9*
Takeo <i>et al.</i> (21)	34	bVATS	15/19	5.2*	100	65*	2.8	0	219*	10.5*
Kimura <i>et al.</i> (22)	45	uVATS	41/4	4.8*	100	–	6.7	0	197*	14*
Liu <i>et al.</i> (23)	76	uVATS	57/19	9.2*	100	61.9*	2.6	1.3	141.7*	7.1*
Ye <i>et al.</i> (24)	125	uVATS	80/45	3.2*	–	41**	0.8	3.2	170**	8**
Sakamaki <i>et al.</i> (25)	71	uVATS	40/31	3.5**	97	48**	1.4	5.6	–	–
Mussi <i>et al.</i> (26)	13	robotic	7/6	3.3*	100	14.5**	0	7.7	139*	4*
Marulli <i>et al.</i> (27)	79	robotic	30/49	3.7*	90	51.7*	1.3	1.3	165*	4.4*
Ye <i>et al.</i> (28)	23	robotic	21/2	2.9*	100	16.9*	0	0	97*	3.7*
Keijzers <i>et al.</i> (29)	37	robotic	20/13	5.1*	100	36**	2.7	13.5	149*	3**
Present series	134	robotic	46/71	4.4*	97	48*	0.7	8.9	146*	4**

SA, surgical access; bVATS, bilateral video-assisted thoracic surgery; uVATS, unilateral video-assisted thoracic surgery; TS, tumor size; FU, median follow-up; RR, recurrence rate; OC, open conversion; OT, operative time; POS, post-operative length of stay. \*, mean value; \*\*, median value.

**Tabella VI.** Vengono qui riportati vari studi sul confronto tra toracoscopia e tecnica robotica. Fonte: Marulli G, Maessen J, Melfi F, Schmid A, Keijzers M, Fanucchi O, Augustin F, Comacchio GM, Mussi A, Hochstenbag M, Rea F: Multi-institutional European experience of robotic thymectomy for thymoma. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 2016; 5: p 22.

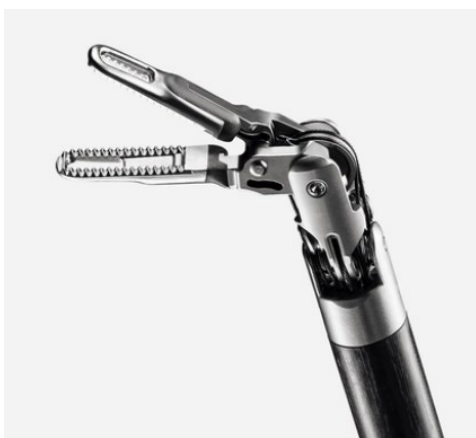
Soprattutto nel gruppo di Marulli e di Ye la tecnica robotica ha avuto degli *outcome* chirurgici simili e talvolta migliori rispetto alla VATS. Quest'ultima, infatti, ha alcune limitazioni tecniche che la rendono complessa e non molto accurata dal punto di vista oncologico; le principali sono il tremore delle mani del chirurgo, gli strumenti non articolati e la visualizzazione in 2D. La tecnologia robotica invece supera questi limiti permettendo una resezione più precisa, rapida e in maggiore sicurezza.<sup>121</sup>

Tra i sistemi robotici il più diffuso è il Sistema Da Vinci (Figura 16); esso è composto da una console computerizzata collegata ad uno schermo (che permette al personale della sala operatoria di vedere l'intervento) e ad un carrello (a fianco del paziente) che supporta i bracci robotici (Figura 18). Questi ultimi possono essere tre o quattro: quello centrale è un cilindro di 12 mm che contiene due ottiche, ciascuna di 5 mm e composta da tre microcamere connesse alla console; quello sinistro è connesso ad una pinza (endoWrist) atraumatica (Figura 17); quello destro

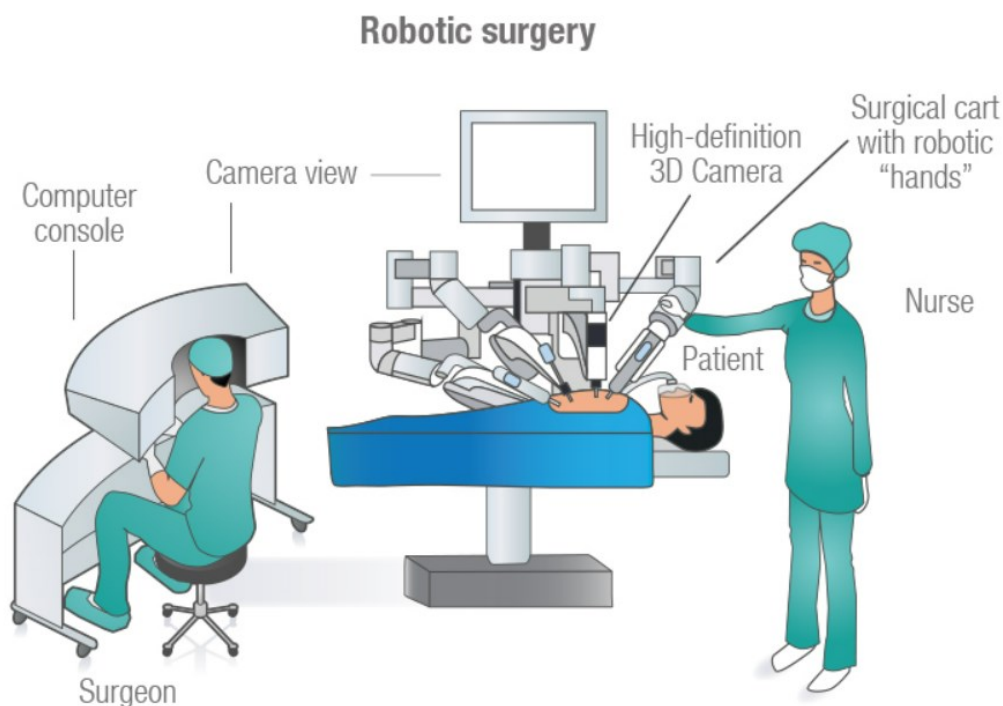
all'elettrocauterizzatore (che ha capacità di tagliare e coagulare contemporaneamente). Gli strumenti chirurgici presentano delle articolazioni con sette gradi di libertà e una capacità di rotazione di 360°.<sup>104</sup>



**Figura 16.** Da Vinci Xi: il sistema robotico più avanzato. Fonte: Intuitive: <https://www.intuitive.com/en-us/products-and-services/da-vinci/systems>



**Figura 17.** EndoWrist o pinza atraumatica. Fonte: Intuitive: <https://www.intuitive.com/en-us/products-and-services/da-vinci/instruments/force-bipolar>



**Figura 18.** Disposizione del paziente, della console, del chirurgo e del side cart nella sala operatoria. Fonte: Mater Private Network: <https://www.materprivate.ie/our-services/robotic-surgery>.

Il chirurgo si siede alla console (Figura 18 e 19) e aziona delle manopole che controllano i bracci robotici nelle tre dimensioni dello spazio. I movimenti delle dita del chirurgo vengono riprodotti dagli strumenti chirurgici all'interno del paziente in modo preciso ed istantaneo. Il chirurgo vede il campo operatorio tramite un binocolo posizionato sulla console e regola l'angolazione dell'ottica (da 0° a 30°), la luminosità della e il contrasto dell'immagine e sceglie tra la visione in 2D e quella in 3D; egli può inoltre azionare dei pedali per attivare l'elettrocauterizzazione e mettere a fuoco la telecamera. Dalla console è anche possibile attivare il rilascio di CO<sub>2</sub> e regolare la pressione intracavitaria.<sup>104</sup>



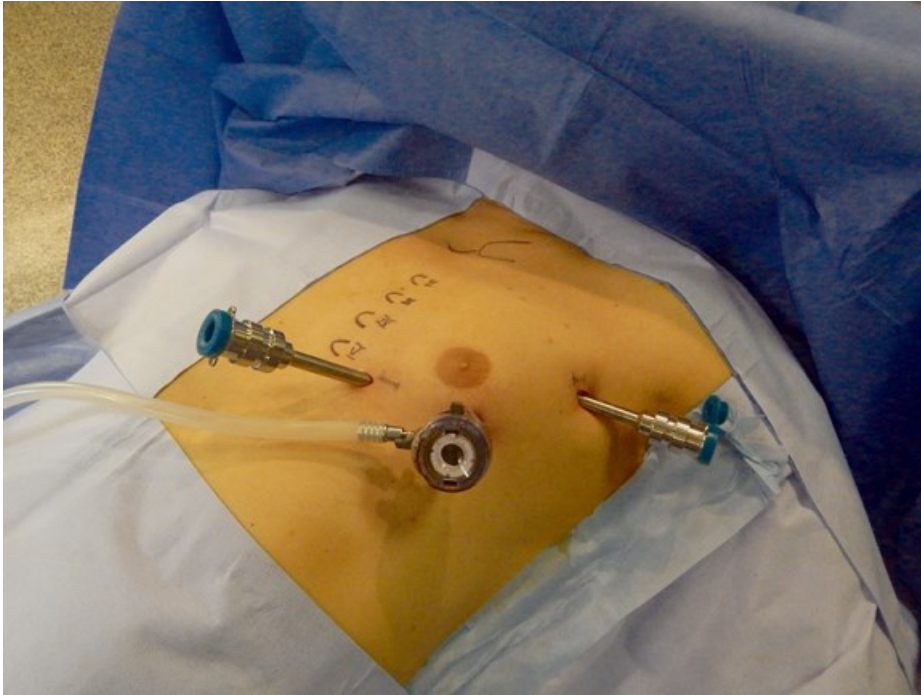
**Figura 19.** “Surgeon console”. Foto della console del chirurgo. Fonte: <https://www.intuitive.com/en-us/products-and-services/da-vinci/systems>

Il paziente viene operato in anestesia generale con un tubo endotracheale a due lumi per poter ventilare un solo polmone se durante l'intervento risulta necessario.

Durante la preparazione in sala operatoria il paziente viene messo in posizione supina con il lato di accesso (destro o sinistro) ruotato verso l'alto di 30°. Se l'accesso è in toracosopia sinistra, il braccio destro viene messo lungo il corpo mentre il sinistro parallelamente al letto operatorio. Il carrello con i bracci robotici viene messo alla destra del paziente con un'angolazione di 45°.

Un'incisione di 15 mm viene eseguita nel quinto spazio intercostale anteriormente alla linea ascellare media; essa permette il posizionamento di un port per l'accesso della telecamera endoscopica con visione in 3D. Successivamente vengono fatte altre due incisioni di 5 mm: una nel quinto spazio intercostale sulla linea emiclaveare e una nel terzo spazio intercostale anteriormente alla linea ascellare media (Figura 20). Entrambe servono per posizionare i port ed inserire gli strumenti chirurgici. Tramite il port per la telecamera è possibile insufflare CO<sub>2</sub>

nell'emitorace sinistro per ottenere un ampliamento del campo operatorio e una più facile manovrabilità.<sup>104</sup>



**Figura 20.** Foto che rappresenta i tre port. Da sinistra verso destra si ha quello nel quinto spazio intercostale sulla linea emiclaveare, quello nel quinto spazio intercostale davanti alla linea ascellare media e quello in terzo spazio davanti alla linea ascellare media. Fonte: Marulli G, Comacchio GM, Rea F: Robotic thymectomy: technical tips. Video-assist Thorac Surg 2017; 2: p3.

All'inizio dell'intervento è necessario esplorare lo spazio pleurico mediastinico: successivamente il tessuto adiposo e la ghiandola timica, localizzati tra i due nervi frenici, vengono dissecati assieme partendo dall'angolo pericardiofrenico sinistro in basso, procedendo verso l'alto. Nella parte superiore del mediastino tra i vasi mammari anteriormente e il nervo frenico posteriormente, la pleura viene incisa e la massa viene sollevata verso l'alto per separarla dai grossi vasi presenti nella finestra aorto-polmonare. La dissezione procede verso il corno timico inferiore destro; vengono così isolati i due corni timici superiori a livello dei legamenti tirotimici del collo e si continua portando la massa verso il basso ed esponendo la

vena anonima per individuare le vene timiche (di Keynes), che vengono legate e sezionate.

Quando il tumore aderisce tenacemente ad una struttura, come il polmone, il pericardio, o un nervo frenico, essa può venir resecata *en bloc* assieme alla neoplasia stessa.<sup>104</sup> Nel caso il nervo frenico sia infiltrato viene resecato e poiché questo determina la paralisi di un'emidiaframma bisogna prestare particolare attenzione ai pazienti con MG perché hanno un maggiore rischio di insufficienza respiratoria nel post-operatorio.<sup>8</sup>

Alla fine dell'intervento la massa (che comprende en bloc la neoplasia timica, la ghiandola timica e il grasso mediastinico e cervicale) viene raccolta in un sacchetto di plastica (EndoBag) che viene estratto tramite una piccola incisione.

Alla fine dell'intervento viene posizionato un tubo di drenaggio 28F tramite l'incisione nel quinto spazio intercostale e il polmone viene reinsufflato sotto visione; le altre incisioni vengono suturate a strati. L'estubazione del paziente avviene nella sala operatoria; egli viene tenuto in osservazione per poi essere portato in reparto o in terapia intensiva se è necessario un più stretto monitoraggio.

Il drenaggio toracico viene rimosso in genere dopo 24 ore dal suo posizionamento e il paziente se non sviluppa complicanze e ha un buono stato neurologico può essere dimesso dopo 48-72 ore dall'intervento.<sup>104</sup>

## **1.10.2 Terapie mediche**

### **Chemioterapia**

La chemioterapia può essere utilizzata nel trattamento dei TET in un setting neoadiuvante, adiuvante o come terapia definitiva nei pazienti non candidati ad intervento chirurgico.<sup>105</sup>

In neoadiuvante essa aumenta la probabilità di ottenere una resezione radicale con l'intervento chirurgico nei TET potenzialmente resecabili in stadio III o IVa di Masaoka-Koga.<sup>98</sup>

Nel postoperatorio la chemioterapia è indicata soprattutto nel carcinoma timico in stadio II-IVa di Masaoka-Koga dopo la resezione non radicale in aggiunta alla radioterapia.

Il trattamento chemioterapico intraoperatorio (“Hypertermic intrapleural chemotherapy” o HIPEC) si è dimostrato utile nei timomi in stadio IVa di Masaoka-Koga per trattare le metastasi pleuriche (evitando così di eseguire una toracotomia) o in aggiunta alla resezione delle stesse (riducendo così il rischio di recidiva di malattia).

Se il paziente non è operabile o il tumore non è resecabile (sia esso in stadio III o IV di Masaoka-Koga), dopo aver eseguito una biopsia della massa, la terapia di prima linea è una combinazione di chemioterapici e/o radioterapia; in caso di fallimento sono disponibili altre terapie sistemiche, come la target therapy o l'immunoterapia.

Gli schemi chemioterapici più frequentemente utilizzati in prima linea sono Cisplatino, Doxorubicina e Ciclofosfamide (PAC), oppure Cisplatino, Doxorubicina, Ciclofosfamide e Vincristina (ADOC), o Cisplatino ed Etoposide (PE), mentre in caso di chemioterapia adiuvante si usa un solo farmaco, come il Pemetrexed o l'Ifosfamide.<sup>106, 107, 108, 109</sup>

## **Radioterapia**

Nel trattamento dei TET la radioterapia viene tipicamente utilizzata o nel postoperatorio (PORT), per ridurre il rischio di recidiva locale, oppure nel paziente non candidabile alla chirurgia, a scopo palliativo.

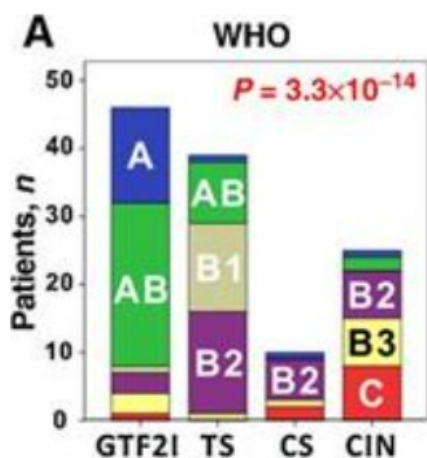
La PORT (postoperative radiotherapy) fa parte del trattamento standard nei seguenti casi: in qualunque stadio quando la resezione non è radicale;<sup>110</sup> in TET di stadio localmente avanzato (III e IVa di Masaoka-Koga) dopo resezione radicale;<sup>111</sup> dopo resezione radicale dei timomi B2 o B3 in stadio II di Masaoka-Koga e dei carcinomi in stadio I-II.<sup>112, 113, 114</sup> Per i timomi in stadio I di Masaoka-Koga con resezione radicale la PORT non fornisce alcun vantaggio né sul rischio di recidiva né sulla sopravvivenza complessiva.<sup>115, 116</sup>

La PORT in genere ha una durata di cinque settimane e la dose di radiazioni assorbita dal paziente è di 1,8-2.0 Gy (Gray) al giorno (per un totale di 45-50 Gy se R<sub>0</sub>, 54 Gy se R<sub>1</sub> e 60-70 se R<sub>2</sub>).<sup>110</sup> Gli effetti avversi più frequenti di questo trattamento sono l'esofagite, la pericardite, la pericardite costrittiva, la fibrosi valvolare cardiaca, la polmonite e la fibrosi polmonare.<sup>116</sup>

### **Target therapy**

La *target therapy* è un'opzione per i pazienti con TET che non rispondono alla chemioterapia. Alcuni farmaci a bersaglio molecolare fanno parte delle linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network), mentre in Europa non sono ancora state approvate ufficialmente, ma possono essere somministrate off-label. Le più recenti scoperte molecolari suddividono i timomi e i carcinomi timici in quattro cluster molecolari, che hanno un significato sia predittivo che prognostico. Il primo cluster ha la mutazione di GTF2I, il secondo un'aumentata espressione di fattori di co-inibizione e co-stimolazione dei linfociti T, il terzo stabilità cromosomica e il quarto instabilità cromosomica (Figura 21).<sup>30, 119</sup>





**Figura 21.** Grafico che mostra la distribuzione dei timomi A, AB, B1, B2 e B3 e dei carcinomi timici nei quattro sottotipi molecolari. Fonte: Lee HS, Jang HJ, Shah R, et al: Genomic analysis of thymic epithelial tumors identifies novel subtypes associated with distinct clinical features. Clin Cancer Res. 2017; 15;23(16):4859.

Il primo cluster non si associa a nessuna terapia target; il secondo ha un' aumentata probabilità di risposta agli immunoterapici, il terzo agli inibitori di mTOR e il quarto agli inibitori tirosin chinasi.<sup>30</sup> Oltre a queste esistono anche altre terapie target, come gli inibitori di EGFR o di IGF-1.

L'Everolimus è un inibitore della via di mTOR (mammalian Target of Rapamycin). Quest'ultima regola la proliferazione, il metabolismo cellulare e l'angiogenesi e quando è alterata può diventare un bersaglio terapeutico. Alcuni studi sostengono che questo farmaco può essere usato per trattare timomi, carcinomi timici e carcinoidi non operabili.<sup>117, 118</sup> Esso deve essere però somministrato solo a pazienti selezionati a causa dei suoi importanti effetti avversi.<sup>118</sup> In particolare, si ritiene che i tumori che possono beneficiare maggiormente dagli inibitori di mTOR siano quelli del cluster molecolare con stabilità cromosomica, che è composto soprattutto da timomi B2.<sup>30</sup>

Il Sunitinib e l'Imatinib sono inibitori delle tirosin chinasi. L'Imatinib può essere usato nei carcinomi timici ma solo quando KIT è mutato.<sup>105</sup> KIT è un proto-oncogene che codifica per il recettore tirosin chinasi c-KIT, che regola l'angiogenesi, la proliferazione e la sopravvivenza cellulare.<sup>119</sup> Tra i carcinomi solo

il 9% presenta la mutazione, nonostante l'80% lo overesprime. Il Sunitinib invece inibisce, oltre a c-KIT, le chinasi di VEGFR e di PDGFR, motivo per cui è efficace anche nei TET con KIT *wild-type*.<sup>120</sup> I TET che hanno una maggior probabilità di risposta al Sunitinib sono soprattutto quelli del cluster con instabilità cromosomica (Figura).<sup>30</sup>

### Immunoterapia

L'immunoterapia ha lo scopo di stimolare la risposta immunitaria contro il tumore stesso. Nei TET il suo uso è molto limitato sia per l'elevata frequenza di eventi avversi<sup>105</sup> sia perché nonostante nei timomi e nei carcinomi timici ci sia un'importante espressione di PD-1 e PD-L1, questo ha uno scarso valore predittivo per la risposta all'immunoterapia.<sup>123</sup> Recentemente però sono stati individuati i TET che hanno una maggiore probabilità di rispondere all'immunoterapia: sono quelli del cluster "*T cell signaling gene profile subgroup*", rappresentati soprattutto da timomi AB, B1 e B2.<sup>30, 145</sup> Anche i carcinomi timici, grazie al loro maggior tumor mutational burden rispetto ai timomi, possono beneficiare dell'immunoterapia.<sup>24,105</sup>

### 1.11 Prognosi dei tumori epiteliali del timo

La radicalità dell'intervento e la stadiazione Masaoka-Koga (o TNM) sono i più importanti fattori prognostici sia per la sopravvivenza libera da malattia sia per quella complessiva dei TET.<sup>44, 127, 128, 138</sup>

Per quanto riguarda il tipo WHO, di seguito viene riportata una tabella sulla sopravvivenza complessiva dei TET in base al tipo WHO (Tabella VII):

Tipo istopatologico WHO	Sopravvivenza complessiva a 10 anni dopo R0
Timomi A, AB, B1	80-100% <sup>36</sup>

Timomi B2 e B3	60-80% <sup>36</sup>
Carcinoma timico e Tumori neuroendocrini	40% <sup>122</sup>

**Tabella VII.** In questa tabella viene riportata la sopravvivenza complessiva a 10 anni dopo intervento radicale per i TET.

Nei timomi il tipo WHO però non è un fattore prognostico indipendente perchè esso è influenzato anche da fattori epidemiologici e dalla diversa proporzione con cui ciascun tipo di timoma si associa ai vari stadi Masaoka-Koga (o TNM).<sup>128</sup>

La classificazione WHO è un fattore prognostico indipendente solo per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia ed esclusivamente negli stadi I e II, dove si ha un rischio di recidiva maggiore nei timomi B rispetto ai timomi AB (Tabella VIII).<sup>36</sup>

Stadio I TNM	Rischio recidiva a 10 anni dopo R0
Timoma A	5-10%
AB	Raro
B1	10%
B2	32%
B3	29%

**Tabella VIII.** Rischio di recidiva a 10 anni dopo intervento radicale in timomi in stadio I TNM. Fonte: nota 36 in Bibliografia.

Per i carcinomi timici e per i tumori neuroendocrini, invece, il tasso di recidiva a 5 anni dall'intervento è rispettivamente del 35% e del 39%.<sup>131</sup>

Per i TET esistono anche alcuni cluster molecolari prognostici (già citati nella sezione "Target therapy"): il gruppo con mutazione di GTF2I ha una prognosi migliore, mentre quello con instabilità cromosomica la peggiore; il gruppo con elevato T cell signaling e quello con instabilità cromosomica hanno una prognosi intermedia.<sup>30</sup>

La presenza della MG nei timomi si associa a timomi WHO più aggressivi e a stadio più avanzato, ma non è un fattore prognostico negative; secondo alcuni studi essa

può essere persino un fattore prognostico positivo perchè permette una diagnosi più precoce rispetto agli altri. <sup>48, 132</sup>

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Nonostante, ad oggi, nei tumori del timo resecabili l'approccio chirurgico standard rimanga la sternotomia mediana, l'approccio robotico con il Sistema Da Vinci si è dimostrato una valida alternativa.

Con questo studio vogliamo valutare gli esiti chirurgici ed oncologici della timectomia robotica nel trattamento dei pazienti con tumori epiteliali del timo e come l'introduzione dell'approccio robotico abbia influito sulle indicazioni chirurgiche in questi pazienti.

## MATERIALI E METODI

Questo è uno studio retrospettivo che ha preso in considerazione una popolazione di 391 soggetti con neoplasia epiteliale timica sottoposti a timectomia dal 2002, anno di introduzione della tecnologia robotica nel nostro centro, al 2021.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti: interventi svoltisi al di fuori dell'Unità di Chirurgia Toracica dell'Università di Padova, interventi su pazienti già trattati chirurgicamente, resezioni non radicali e quadro istologico non ben classificabile (ad esempio per l'estesa necrosi).

I pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati 342; ciascuno di essi è stato sottoposto all'intervento nell'Unità di Chirurgia Toracica dell'Università di Padova nel periodo tra il gennaio 2002 e il maggio 2021. Di questi 194 pazienti sono stati operati con approccio *open*, 122 in toracosopia video-assistita con ausilio della tecnologia robotica e 26 in toracosopia video-assistita con eventuale sternotomia o cervicotomia.

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: data di nascita, data dell'intervento, tipo di accesso chirurgico, classificazione secondo WHO, stadiazione secondo Masaoka-Koga e secondo TNM e dimensione del diametro maggiore del tumore.

Per definire le caratteristiche dei pazienti, dell'intervento e gli esiti chirurgici precoci nel gruppo sottoposto a RATS abbiamo preso in considerazione i seguenti dati:

- sesso
- se erano affetti da MG e, nello specifico, sono state considerate la durata della malattia dalla diagnosi all'intervento (in mesi) e la severità nel preoperatorio secondo la classificazione MGFA
- presenza di altre sindromi paraneoplastiche al momento dell'intervento

- la lateralità dell'accesso toracoscopico robotico
- se ci sono state resezioni associate specificando quali
- l'eventuale presenza di complicanze intra-operatorie
- se c'è stata necessità di conversione
- l'eventuale insorgenza di complicanze post-operatorie, con specificazione del grado massimo di complicanza secondo Clavien-Dindo
- giornata di rimozione dei drenaggi toracici
- durata dell'ospedalizzazione (in giorni)
- la durata dell'intervento (in minuti)
- la necessità di chemioterapia o radioterapia neoadiuvanti o adiuvanti.

Per studiare gli esiti oncologici abbiamo organizzato un follow-up clinico e telefonico per individuare le recidive di malattia e i decessi. Il follow-up oncologico prevedeva una visita clinica ed una TC del torace con mezzo di contrasto ogni sei mesi per i primi due anni e successivamente ogni anno per almeno dieci anni, anche se noi continuiamo il follow-up per tutta la vita se il paziente è d'accordo. Durante il colloquio telefonico abbiamo chiesto ai pazienti informazioni sul loro stato di salute globale, se avevano continuato il follow-up, se soffrivano di MG e se assumevano farmaci. Se il paziente non era contattabile abbiamo inviato una lettera alla sua residenza per poterci informare se era in vita.

### **Analisi statistica**

L'analisi statistica è stata eseguita con il software SAS (versione 9.3).

Le variabili continue sono state espresse con media e deviazione standard se la distribuzione (testata tramite lo Shapiro-Wilk test) era approssimativamente normale. In questo caso esse sono state confrontate con il test t-Student, altrimenti

sono state espresse con la mediana e il range interquartile e confrontate con il test di Wilcoxon.

Le variabili qualitative sono state confrontate con il test chi-quadrato e, se necessario, con il test esatto di Fisher.

Infine, abbiamo stimato la sopravvivenza con le curve di Kaplan-Meier.

I risultati sono stati considerati statisticamente significativi con un p value inferiore o uguale a 0,05.

## RISULTATI

Tra i pazienti inclusi nel nostro studio quelli sottoposti a timectomia robotica sono stati 122 (35,7%), quelli *open* (in sternotomia mediana o in toracotomia destra o sinistra) 194 (56,7%) e quelli con altro accesso mininvasivo (cervicotomia, VATS) sono stati 26 (7,6%). Abbiamo raggruppato assieme i dati dei pazienti con approccio *open* o con altro accesso, per un totale di 220 pazienti (64,3%) per confrontarli con quelli del gruppo robotico.

### Dati demografici

L'età mediana dei pazienti nel gruppo robotico era di 57 anni, con un range interquartile (IQR) di 48-66 anni, mentre quella del gruppo non robotico era di 59 anni (IQR 50-68). L'età dei pazienti nel gruppo con approccio robotico era inferiore, ma tale differenza non era statisticamente significativa ( $p = 0,2$ ).

### Caratteristiche patologiche nei due gruppi

Le caratteristiche patologiche che abbiamo considerato in entrambi i gruppi sono state la stadiazione Masaoka-Koga, la stadiazione TNM, la classificazione istopatologica WHO e la misura del diametro maggiore del tumore (Tabella IX).

	<b>Robot</b> N = 122	<b>Altro</b> N = 220	<b>p-value</b>
<b>Età</b>	57 (48, 66)	59 (50, 68)	0.2
<b>Classificazione WHO</b>			0.086
A	12 (9.8%)	23 (10.5%)	
AB	28 (23.0%)	51 (23.2%)	
B1	30 (24.6%)	44 (20.0%)	
B2	31 (25.4%)	48 (21.8%)	



	<b>Robot</b> N = 122	<b>Altro</b> N = 220	<b>p-value</b>
B3	16 (13.1%)	26 (11.8%)	
Carcinomi timici	2 (1.6%)	23 (10.5%)	
Tumori neuroendocrini	3 (2.5%)	5 (2.3%)	
<b>Classificazione Masaoka-Koga</b>			<b>&lt;0.001</b>
I	20 (16.4%)	32 (14.5%)	
IIa	51 (41.8%)	65 (29.5%)	
IIb	42 (34.4%)	35 (15.9%)	
III	8 (6.6%)	51 (23.2%)	
IVa	1 (0.8%)	19 (8.6%)	
IVb	0 (0.0%)	18 (8.2%)	
<b>Classificazione TNM</b>			<b>&lt;0.001</b>
I	112 (91.8%)	134 (60.9%)	
II	3 (2.5%)	8 (3.6%)	
III	6 (4.9%)	41 (18.6%)	
IVa	1 (0.8%)	19 (8.6%)	
IVb	0 (0.0%)	18 (8.2%)	
<b>Dimensioni TET</b>	4.5 (3.0, 5.7)	7.0 (5.3, 9.5)	<b>&lt;0.001</b>
Unknown	1	12	

**Tabella IX.** Tabella con mediana e range interquartile dell'età e delle dimensioni del TET, e suddivisione in stadi Masaoka-Koga e TNM nei due gruppi.

La differenza nella distribuzione dei TET in base alla classificazione WHO nei due gruppi non era statisticamente significativa ( $p = 0,086$ ), sebbene nel gruppo

robotico i timomi B1, B2 e tumori neuroendocrini fossero maggiormente rappresentati rispetto al gruppo non robotico, dove invece erano più frequenti i timomi A e AB e i carcinomi timici.

La differenza nella suddivisione in stadi Masaoka-Koga era statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Nel gruppo robotico gli stadi I e II erano maggiormente rappresentati rispetto al gruppo non robotico, mentre nel gruppo non robotico gli stadi III e IV erano maggiormente rappresentati rispetto al gruppo robotico.

Anche differenza nella suddivisione in stadi TNM era statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ); lo stadio I era più rappresentato nel gruppo robotico rispetto a quello non robotico.

Per quanto riguarda la dimensione del tumore, nel gruppo robotico il diametro maggiore variava da un minimo di 1,2 cm ad un massimo di 10 cm; la mediana era di 4,5 cm, con un range interquartile di 2,7 cm. La misura del diametro maggiore nel gruppo con altro accesso variava da un massimo di 19,0 cm ad un minimo di 2 cm, con una mediana di 7,0 cm e un range interquartile di 4,2 cm. La differenza tra la mediana nei due gruppi è risultata statisticamente significativa ( $p = < 0,001$ ).

### **Dati demografici e patologici relativi esclusivamente al gruppo robotico**

Nella tabella sottostante (Tabella X) sono raccolti i dati demografici e patologici dei pazienti del gruppo robotico:

<b>Caratteristiche</b>	<b>N = 122</b>
<b>Sesso</b>	
M	51 (41,8%)
F	71 (58,2%)
<b>Miastenia Gravis</b>	62 (50,8%)
<b>Durata MG (mesi), mediana (IQR)</b>	5.0 (3.0, 8.0)

<b>Caratteristiche</b>	<b>N = 122</b>
<b>Classificazione MGFA</b>	
I	20 (32,3%)
Ila	10 (16,1%)
Ilb	17 (27,4%)
III	13 (21,0%)
IV	2 (3,2%)
<b>Altre Sindromi Paraneoplastiche</b>	1 (0,8%)

**Tabella X.** Dati su sesso, MG e altre sindromi paraneoplastiche nel gruppo robotico.

Il gruppo robotico era composto da 71 donne (58,2%) e 51 uomini (41,8%).

I pazienti miastenici erano 62 (50,8%). L'intervallo di tempo tra la diagnosi della MG e l'intervento variava da 1 mese a 35 mesi, con una mediana di 5 mesi ed un range interquartile di 3-8 mesi. La distribuzione della Miastenia Gravis secondo la classificazione MGFA è stata la seguente: 20 pazienti in stadio I (32,3%), 10 in stadio Ila (16,1%), 17 in stadio Ilb (27,4%), 13 in stadio III (21,0%), 2 in stadio IV (3,2%) e nessuno in stadio V (0%). Solo un paziente (0,8%) aveva una sindrome paraneoplastica diversa dalla Miastenia Gravis, e consisteva nell'ipogammaglobulinemia.

### **Caratteristiche dell'intervento nel gruppo robotico**

Le seguenti sono le caratteristiche dell'intervento nel gruppo robotico (Tabella XI):

<b>Caratteristiche</b>	
<b>Pazienti con resezioni associate</b>	16 (13,1%)

<b>Caratteristiche</b>	
<b>Numero di resezioni associate</b>	19
Polmone	8 (42%)
Pericardio	6 (32%)
Nervo frenico	3 (16%)
Pleura	2 (10%)
<b>Lato di accesso sinistro</b>	105 (86.0%)
<b>Lato di accesso destro</b>	17 (14.0%)
<b>Durata intervento (min)</b>	135 (110, 170)
<b>Linfoadenectomia</b>	2 (1.6%)
<b>Radicalità R0</b>	122 (100%)
<b>Pazienti con complicanze intraoperatorie</b>	5 (4.1%)
<b>Complicanze intraoperatorie</b>	5
Lesioni vascolari	2 (40%)
Lesioni nervose	1 (20%)

<b>Caratteristiche</b>	
Rottura della capsula del tumore	1 (20%)
Lacerazione del diaframma	1 (20%)
<b>Conversione</b>	12 (9.8%)
<b>Mortalità intraoperatoria</b>	0 (0%)
<b>Durata Ricovero</b>	4 (3, 5)
<b>Pazienti con complicanze postoperatorie</b>	11 (9,0%)
<b>Complicanze postoperatorie</b>	12
Complicanze mediche:	7 (58,3%)
- Crisi allergica	1 (14,3%)
- Frattura del bacino	1 (14,3%)
- Ipertensione endocranica, coma e speech arrest	1 (14,3%)
- Ematuria	1 (14,3%)
- Alterazioni cognitive e allucinazioni	1 (14,3%)

<b>Caratteristiche</b>	
- Crisi miasteniche	2 (28,5%)
<b>Complicanze chirurgiche</b>	5 (41,7%)
- Emotorace	2 (40%)
- Versamento pleurico	1 (20%)
- Pneumotorace	1 (20%)
- Enfisema sottocutaneo	1 (20%)
<b>Giornata rimozione drenaggio</b>	2 (1, 2)
<b>Terapia neoadiuvante</b>	0 (0%)
<b>Terapia adiuvante</b>	50 (41%)
Radioterapia adiuvante	49 (98%)
Chemioradioterapia adiuvante	1 (2%)
<sup>1</sup> n (%); Median (IQR)	

**Tabella XI.** Dati sull'intervento e sulla terapie mediche neoadiuvanti e adiuvanti.

Nessun paziente è stato sottoposto a trattamento neoadiuvante.

Il lato di accesso più frequente è stato quello sinistro, che è stato eseguito in 105 pazienti (86,0%), mentre quello destro in 17 (14,0%).

La durata dell'intervento variava da un massimo di 290 minuti ad un minimo di 60, con una mediana di 135 minuti ed un range interquartile di 110-170 minuti.

Il tipo di resezione è stato la timectomia radicale per 121 pazienti (99,2%), mentre per un solo paziente (0,8%) è stata eseguita una timomectomia.

Le resezioni associate sono state necessarie in 16 pazienti (13,1%). Complessivamente sono state 19. Tra questi 3 pazienti hanno avuto due resezioni associate (pericardio e lesioni pleuriche in 1 paziente; pericardio e polmone negli altri 2), mentre gli altri 13 pazienti solo una. La più frequente è stata quella del polmone, che ha interessato 8 pazienti (42% dei casi), seguita da quella del pericardio in 6 pazienti (32%), del nervo frenico in 3 (16%), della pleura in 2 (10%).

La linfadenectomia è stata eseguita solo in 2 pazienti (1,6%).

La radicalità oncologica (R0) è stata raggiunta in tutti i pazienti del gruppo robotico.

Le complicanze intraoperatorie si sono verificate in 5 pazienti (4,1%), di cui 2 hanno sviluppato delle lesioni vascolari, 1 una lesione nervosa, 1 la rottura della capsula del tumore e 1 una lacerazione del diaframma.

La conversione in sternotomia mediana è stata necessaria in 12 pazienti (9,8%). I motivi della conversione riguardavano o le complicanze intraoperatorie e quindi emergenziale (in 2 pazienti) o per motivi tecnici per garantire una resezione radicale (in 10 pazienti).

Nessun paziente è deceduto durante l'intervento o nel postoperatorio.

### **Esiti postoperatori precoci nel gruppo robotico**

Nel nostro studio la durata del ricovero postoperatorio aveva mediana di 4 giorni e un range interquartile di 3-5 giorni. Altri studi hanno riportato una mediana di 2 giorni (range interquartile di 1-20 giorni).<sup>138</sup>

Abbiamo analizzato le complicanze postoperatorie, la giornata di rimozione del drenaggio toracico e la durata dell'ospedalizzazione.

La durata di permanenza del drenaggio toracico è variata da un minimo di 1 giorno ad un massimo di 9 giorni, con una mediana di 2 giorni e un range interquartile di 1-2 giorni.

La durata del ricovero postoperatorio è variata da un minimo di 2 giorni ad un massimo di 36 giorni, con una mediana di 4 giorni e un range interquartile di 2 giorni.

Si sono verificate 12 complicanze postoperatorie in 11 pazienti (9,0%). Le più frequenti sono state le complicanze mediche, che hanno interessato 7 pazienti sono state: 1 crisi allergica, 1 riscontro di fratture al bacino, 1 ipertensione endocranica, coma e speech arrest, 1 ematuria, 1 alterazioni cognitive e allucinazioni e 2 crisi miasteniche. Le complicanze chirurgiche sono state 2 emotoraci, 1 versamento pleurico, 1 pneumotorace ed 1 enfisema sottocutaneo. Tra questi pazienti 1 ha sviluppato sia una crisi miastenica sia un emotorace.

In 8 pazienti è stato possibile determinare il massimo grado secondo Clavien-Dindo, il quale è stato di grado I in 5 pazienti, III in 1 e IV in 2. Per 3 pazienti invece non è stato possibile reperire questa informazione.

La terapia adiuvante è stata eseguita in 50 pazienti (41,0%). Di questi 49 (98,0%) è stato sottoposto a PORT (Tabella), mentre 1 solo paziente (2,0%) a chemioradioterapia.

Suddivisione dei pazienti che sono stati trattati con PORT (Tabella XII):



<b>Caratteristiche</b>	<b>N = 49<sup>1</sup></b>	<b>suddivisione in base al totale di ciascuno stadio</b>
<b>Masaoka-Koga</b>		
I	0 (0%)	0%
Ila	13 (27%)	25%
Ilb	28 (57%)	67%
III	7 (14%)	88%
IVa	1 (2.0%)	100%
Ivb	0 (0%)	0%
n (%)		

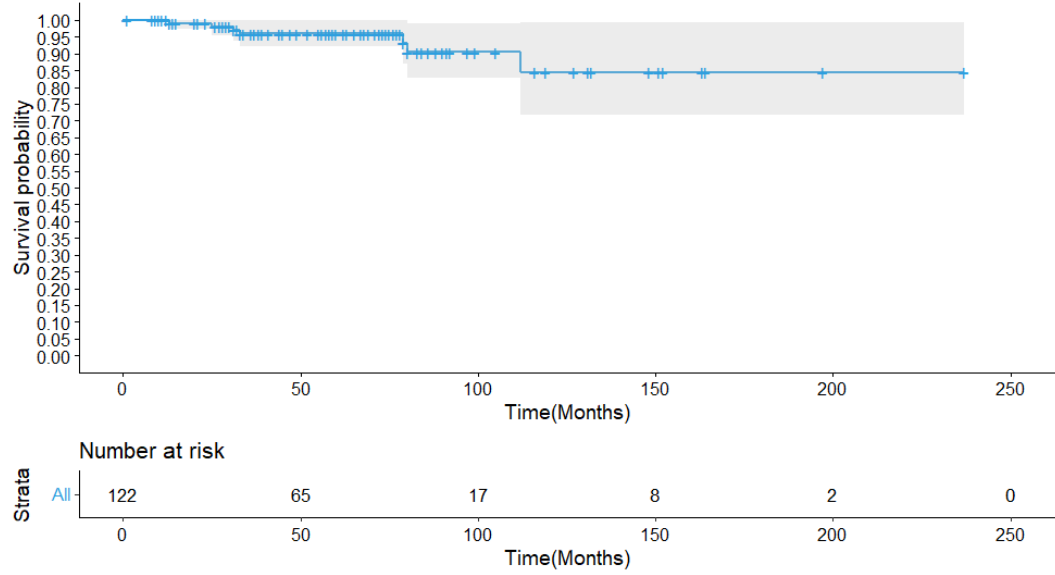
**Tabella XII.** Viene riportata la suddivisione in stadi Masaoka-Koga dei pazienti che hanno ricevuto la PORT.

I pazienti trattati con PORT suddivisi per stadio Masaoka-Koga sono stati 13 nel Ila, 28 nel Ilb, 7 nel III e 1 nel IVa.

Il follow-up mediano è stato di 57 mesi con un range interquartile di 31-84 mesi.

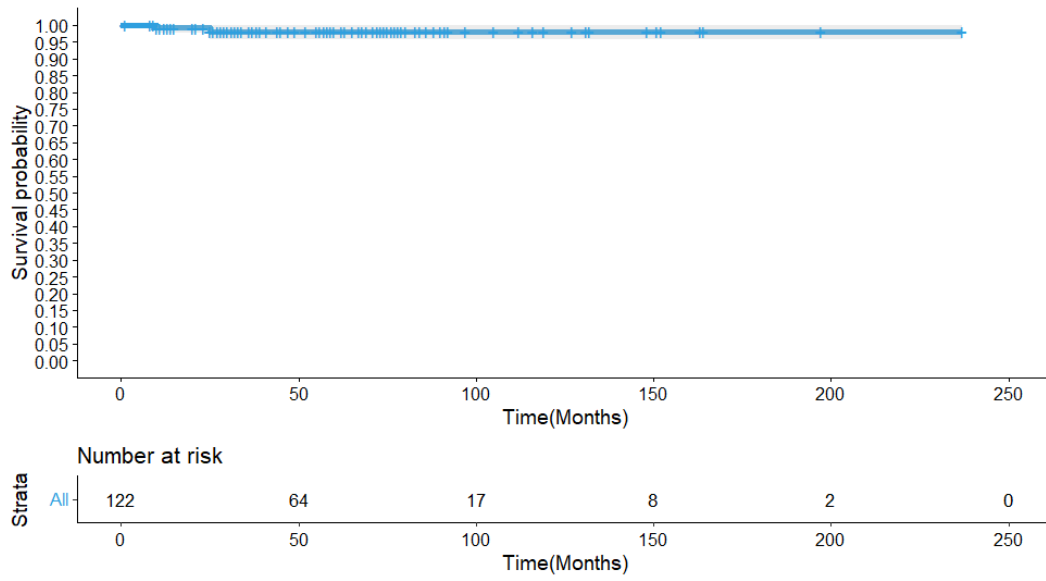
Durante tale follow-up, 7 (5,7%) pazienti sono deceduti, tutti per cause diverse dalla patologia timica (Figura). 3 (0,9%) pazienti hanno sviluppato una recidiva di malattia. Le recidive sono state tutte regionali (nessuna locale e nessuna a distanza). Di questi 2 avevano timoma B1 (1 in stadio Ila e 1 in stadio III secondo Masaoka-Koga) e 1 aveva un carcinoma timico in stadio Ilb di Masaoka-Koga. Di questi pazienti attualmente due sono vivi con evidenza di malattia, mentre l'ultimo risulta attualmente libero da malattia dopo asportazione chirurgica della recidiva.

Grafico con la sopravvivenza complessiva nel tempo (Figura 22):



**Figura 22.** Sopravvivenza complessiva dei pazienti del gruppo robotico.

La sopravvivenza libera da malattia è stata superiore al 95% per tutta la durata del follow-up (Figura 23):



**Figura 21.** Grafico della probabilità di sopravvivenza nel tempo.

## DISCUSSIONE

Il trattamento standard dei TET resecabili ad oggi rappresentato è rappresentato dalla timectomia in sternotomia mediana. Questo approccio è sicuro, semplice, affidabile e permette di operare in sicurezza, con una buona visualizzazione delle strutture anatomiche e rispettando i criteri della radicalità oncologica.<sup>44, 133, 137</sup> Al contempo però è gravata da importati svantaggi postoperatori, come dolore, prolungata permanenza dei drenaggi, rischio di complicanze a livello del sito chirurgico (deiscenza, instabilità sternale).

Negli anni la chirurgia mininvasiva si è sviluppata progressivamente, anche per il trattamento dei TE. Il principale approccio è la toracosopia video-assistita (VATS), la quale provoca sicuramente un minor trauma chirurgico rispetto alla tecnica *open*, e di conseguenza fornisce dei vantaggi in termini sia intraoperatori che postoperatori. Questi consistono nella riduzione della perdita ematica intraoperatoria, del dolore postoperatorio, della durata della permanenza del drenaggio toracico e della durata dell'ospedalizzazione e in un più rapido recupero della funzione polmonare postoperatoria.<sup>134, 135, 136</sup>

La VATS però, nonostante apporti i vantaggi della chirurgia mininvasiva, ha anche alcune limitazioni sia tecniche sia oncologiche che la rendono poco utilizzata nel trattamento delle neoplasie del mediastino anteriore. La timectomia in toracosopia non è altrettanto sicura ed affidabile come l'approccio *open* per i seguenti motivi: il mediastino anteriore è difficile da raggiungere, la visualizzazione è in sole due dimensioni e gli strumenti chirurgici non sono articolati e trasmettono nel campo operatorio il tremore delle mani del chirurgo, amplificandolo. Questo ha un impatto negativo sulla precisione dei movimenti e quindi anche sulla radicalità oncologica. Per il rischio non trascurabile di resezione incompleta la VATS non è stata molto utilizzata per la timectomia.<sup>134, 135, 140</sup>

Per superare i limiti della VATS, mantenendone i vantaggi, è stata introdotta la tecnologia robotica. La prima timectomia robotica risale al 2001 e fu eseguita da

Yoshino.<sup>100</sup> Negli anni essa si è dimostrata una tecnica sicura e in grado di dare dei risultati chirurgici ed oncologici non inferiori agli altri approcci (Tabella).

Anche la timectomia robotica si associa ad un minor tasso di complicanze, durata dell'ospedalizzazione e migliore qualità della vita nel posoperatorio.<sup>97</sup> Un recente studio<sup>142</sup> ha confrontato la timectomia mininvasiva (con o senza assistenza della tecnologia robotica) rispetto all'approccio open per i timomi in stadio I-III e ha concluso che le tecniche mininvasive determinavano una minor durata dell'ospedalizzazione e degli esiti sovrapponibili alla open per quanto riguarda la radicalità, la mortalità a 30 e a 90 giorni dall'intervento.

Al contempo, la tecnica robotica ha permesso di superare alcuni limiti della VATS.<sup>78</sup> Ciò è stato possibile perchè essa ha delle caratteristiche tecniche che la rendono in grado di garantire una più accurata dissezione degli elementi anatomici in una regione difficilmente accessibile come il mediastino anteriore garantendo una radicalità sovrapponibile all'approccio *open*.<sup>124, 125</sup>

I primi TET che venivano trattati con approccio mininvasivo erano timomi in stadio iniziale e non superavano i 3 cm perchè per dimensioni maggiori tale approccio non era considerato sicuro.<sup>121, 126</sup> Successivamente, altri studi hanno dimostrato che con l'approccio VATS il rischio di rottura della capsula tumorale è maggiore quando il tumore supera i 5 cm.<sup>129</sup> Studi successivi hanno definito sicuro ed efficace l'approccio robotico anche in caso di neoplasie fino ai 9,5 cm<sup>78</sup>, altri fino a 10 cm.<sup>130</sup> Un altro studio ha trattato tumori fino ai 15,5 cm<sup>141</sup> e ha concluso che nè l'approccio chirurgico nè la dimensione del tumore correlavano con la radicalità.

Con l'aumentare dell'esperienza, l'uso della robotica si è esteso anche ai TET in stadio localmente avanzato e di maggiori dimensioni.<sup>99</sup>

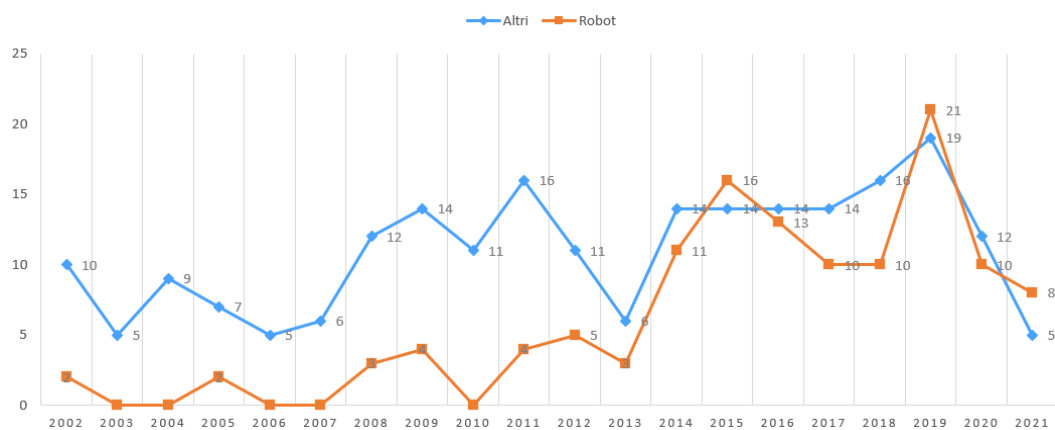
Nonostante ciò, i TET in stadio avanzato (III di Masaoka-Koga o IVa di Masaoka-Koga) e con maggiori dimensioni vengono ancora trattati preferibilmente con l'approccio open.<sup>98, 99</sup>

Tumori di grosse dimensioni difatti, per quanto come detto precedentemente non rappresentino una controindicazione assoluta all'intervento, possono rendere la

resezione difficoltosa e quindi aumentare il rischio di lesioni accidentali o rottura del tumore. Relativamente agli stadi avanzati, mentre la resezione di alcune strutture è possibile con la tecnica robotica (pericardio, polmone, nervo frenico) la resezione/ricostruzione vascolare non è mai stata descritta.

A conferma di ciò, anche nel nostro studio possiamo notare che i due gruppi presentavano una differenza statisticamente significativa sia per quanto riguarda la dimensione del tumore sia per lo stadio Masaoka-Koga e TNM. Le tecniche mininvasive sono preferibili alla sternotomia mediana soprattutto per i tumori in stadio precoce (stadio I e II di Masaoka-Koga).<sup>98</sup>

Abbiamo suddiviso gli interventi dei due gruppi anno per anno, per osservarne l'andamento complessivo nel tempo (Figura):

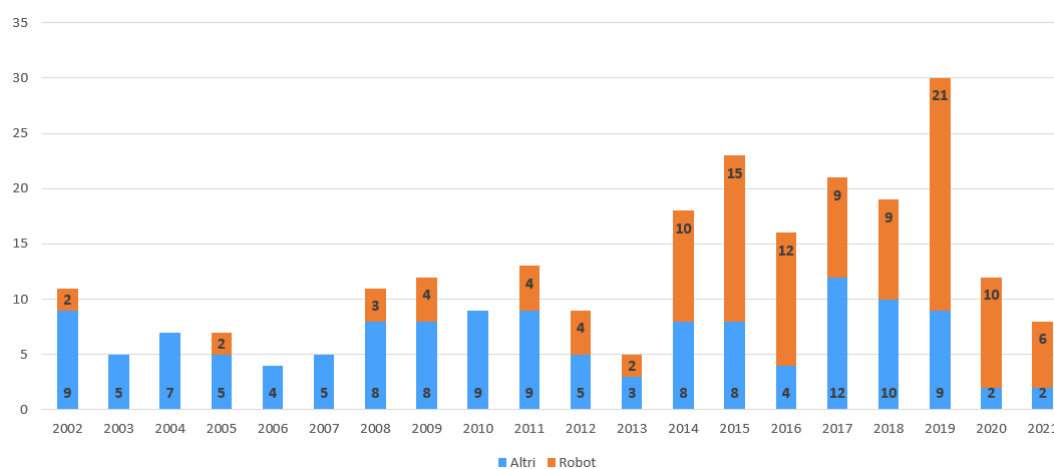


**Figure 1.** Grafico che mostra il numero assoluto di interventi robotici e non robotici anno per anno.

In questo grafico vediamo come l'approccio robotico sia aumentato progressivamente, nel tempo, soprattutto da dopo il 2013, con un picco massimo nel 2019 e poi una diminuzione nel 2020 e 2021. Questo calo è presente anche negli

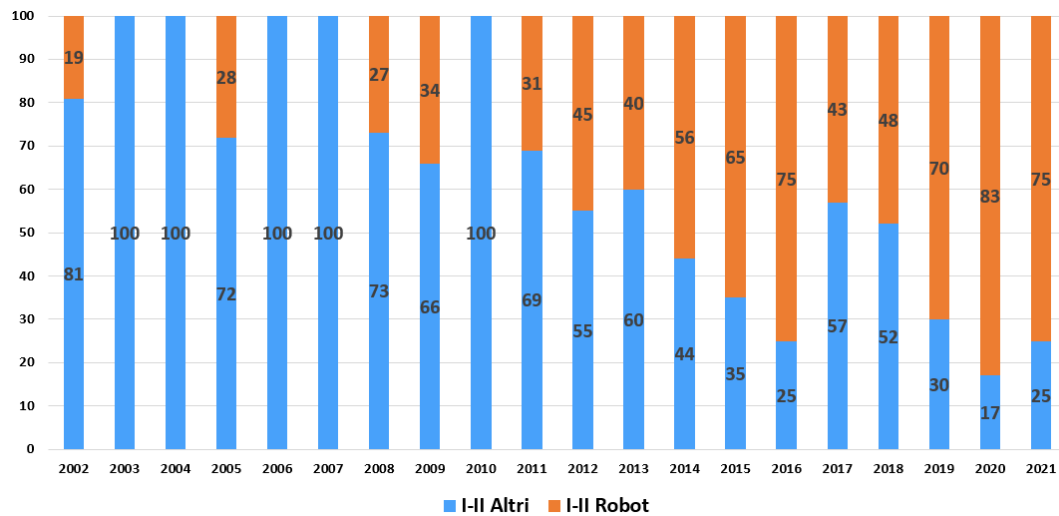
altri approcci ed è da considerarsi strettamente associato all'emergenza sanitaria COVID-19, che ha determinato la chiusura delle sale operatorie e un rallentamento nella programmazione di tutti gli interventi. Negli anni 2015, 2019 e 2021 gli interventi robotici hanno superato in numeri assoluti quelli con altro accesso. Da tenere in considerazione che comunque gli interventi dell'anno 2021 si riferiscono al periodo da gennaio a maggio, quindi non sono complessivi di tutto l'anno.

Considerando solo gli stadi Masaoka-Koga I e II per ciascun gruppo abbiamo potuto osservare che il numero di timectomie con approccio robotico sono aumentate e hanno superato quelle con approccio non robotico, mentre queste ultime sono diminuite (Figura).



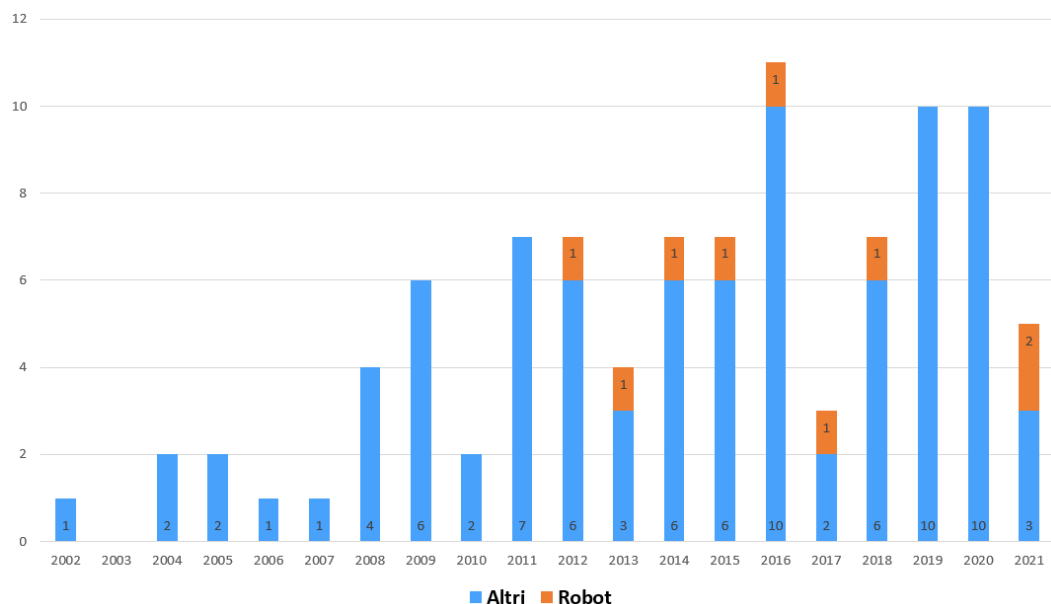
**Figure 2.** Grafico con il numero di pazienti in stadio I-II di Masaoka-Koga per ciascun anno nei gruppi robotico e non robotico.

Nel successivo grafico si ha anno per anno la % tra approccio robotico e non robotico complessivamente negli stadi I e II Masaoka-Koga, raggruppati assieme:



Si può quindi che negli stadi I e II Masaoka-Koga la % di pazienti trattati con approccio robotico è aumentata in modo consistente da circa un 30% negli anni 2002-2009 fino ad oltre il 70% negli anni 2019-2021.

Abbiamo poi fatto lo stesso per gli stadi III e IV:



In questo caso invece vediamo che quasi la totalità degli interventi è stata fatta con approccio non robotico e questo andamento è costante nel tempo. I pochi casi operati in stadio III e IV si riferiscono a pazienti in cui è stata eseguita una resezione



di un tratto pericardico o del parenchima polmonare e un paziente a cui è stata asportata una singola lesione pleurica.

Da un punto di vista chirurgico, abbiamo utilizzato un approccio da sinistra nella maggior parte dei casi, riservando un approccio da destra a casi di timoma con maggior predominanza da tale lato. In letteratura sono descritti entrambi gli approcci, senza chiari benefici da un lato rispetto all'altro, ma spesso al scelta si basa sulla preferenza/esperienza del singolo chirurgo.

Abbiamo descritto 5 complicanze intraoperatorie (4,1%), gestite in maniera mininvasiva in 2 casi (40%).

La conversione ad un approccio open è stata necessaria in 12 pazienti (9,8%), valore comparabile con quelli presenti in letteratura. Come si vede nella Tabella VI (nell'Introduzione alla sezione "Timectomia robotica"), questo risultato è simile a quello ottenuto dallo studio che più era simile al nostro per numero di pazienti e per dimensione del tumore.<sup>130</sup>

I motivi della conversione riguardavano o le complicanze intraoperatorie (1 per rottura della capsula tumorale e 2 per lesione vascolare) o per garantire al paziente una resezione oncologicamente radicale (in 9 pazienti). Solo nei due casi di lesione vascolare la conversione può essere considerata come un'emergenza intraoperatoria. Da notare come la dimensione mediana dei tumori con necessità di conversione era di 6 cm e in 5 (41%) casi sono stati stadiati come III stadio di Masaoka.

Difatti, la mediana delle dimensioni del tumore nel nostro studio era di 4,5 cm (con range interquartile di 3,1-6,3 cm). Generalmente nel nostro centro viene usato un cut-off di 5cm per determinare se una neoplasia timica è suscettibile di un approccio chirurgico. Come detto in precedenza, dimensioni maggiori non sono una controindicazione, ma possono aumentare il rischio di conversione. Difatti, i pazienti operati con tecnica open dimostrano delle dimensioni del tumore significativamente maggiori.

## ESITI POST-OPERATORI

Riguardo agli outcome post-operatori nel nostro studio, la mediana della durata della degenza postoperatoria era 3 giorni (range interquartile 2-5) e le complicanze postoperatorie si sono verificate in 11 pazienti (9,0%). Le complicanze mediche si sono verificate nel 4,1 % (sospetta crisi allergica, fratture al bacino, ipertensione endocranica con coma e speech arrest, ematuria e alterazioni cognitive e allucinazioni), la crisi miastenica nell'1,6% e quelle chirurgiche nel 4,1% dei pazienti (emotorace, versamento pleurico, pneumotorace ed enfisema sottocutaneo).

Marulli nel 2013 assieme ai suoi colleghi ha riportato un tasso di complicanze postoperatorie del 6% su 100 pazienti con miastenia gravis, mentre nel 2018 del 4% su pazienti con timoma in stadio precoce e consistevano in crisi miastenica ed emotorace.<sup>143</sup>

Graci et al del 9,5% su 213 pazienti (di cui il 39% aveva una neoplasia maligna del timo).

Kang e colleghi (2021) in uno studio di 158 pazienti hanno riportato un tasso di complicanze postoperatorie del 4,4%, che comprendeva fibrillazione atriale, paralisi delle corde vocali, polmonite e anche un episodio di chilotorace che ha necessitato dell'embolizzazione del dotto toracico.<sup>138</sup>

Soder et al (2021) hanno riportato un tasso di complicanze postoperatorie chirurgiche (versamento pleurico) del 6,8% (e sono risultate statisticamente meno frequenti in confronto al gruppo open sulla base di un propensity score matching); le complicanze mediche (insufficienza cardiaca, esacerbazione di BPCO o MG) nel gruppo robotico erano dell'1,7% ma in questo caso non c'è stata una differenza significativa con il gruppo open.<sup>144</sup>

Come in altri studi non c'è stata mortalità post-operatoria.<sup>138</sup>

## **RECIDIVE**

### **Risultati oncologici**

Nel nostro studio 3 pazienti hanno recidivato (2,5%) (mediana follow-up di 57 mesi e range interquartile di 31-84 mesi).

Kang e colleghi nel 2016 avevano confrontato l'approccio robotico con quello open e avevano descritto 3 recidive (2,6%) su 117 pazienti a 3 anni nel gruppo robotico e nessuna nel gruppo open ma questa differenza non è risultata statisticamente significativa,<sup>97</sup> Balduik et al invece (2011) nel loro studio avevano osservato 1 recidiva nel gruppo con sternotomia e nessuna nel gruppo robotico in un follow-up con mediana di 44 mesi.<sup>139</sup>

Kang et al nel 2021 hanno valutato 158 pazienti con TET sottoposti timectomia robotica e hanno riscontrato 9 (5,7%) recidive (di cui 8 regionali e 1 a distanza) in un follow-up con una mediana di 40 mesi. Tali recidive erano risultate significativamente associate al carcinoma timico e alle resezioni non radicali (con R1 dell'1,9%).

Romano et al nel 2021 hanno eseguito timectomia con tecnologia robotica su pazienti con timoma associato a MG e hanno riscontrato un tasso di recidiva neoplastica del 7,5% in follow up medio di 36 mesi.<sup>137</sup>

Travis e colleghi nel 2021 timectomia robotica su 213 pazienti, 58 dei quali con timoma. In questo sottogruppo hanno osservato 1 sola recidiva (1,8%) in un follow-up con mediana di 32 mesi (RIQ 1-98 mesi). Il tasso di resezioni radicali in questo sottogruppo era stato del 98%.

Un grande studio multicentrico su 134 pazienti con timoma ha riportato una recidiva (0,7%) durante un follow-up con mediana di 42 mesi.

Considerando questi studi e la Tabella VI (nell'Introduzione alla sezione "Timectomia robotica"), il nostro risultato è in linea con gli altri, nonostante abbiamo avuto una mediana del follow-up maggiore rispetto ad essi.

### **SOPRAVVIVENZA LIBERA DA MALATTIA**

La sopravvivenza libera da malattia ha avuto un andamento stabile nel tempo ed è stata superiore al 95% per tutta la durata del follow-up. A 5 anni dall'intervento la sopravvivenza libera da malattia è superiore al 95%.

Kang e colleghi nel 2016 avevano confrontato l'approccio robotico con quello open e avevano riscontrato una differenza non significativa sulla sopravvivenza libera da recidiva, che era del 92% per il primo e 99% per il secondo.

In uno studio di Kang e colleghi (2021) la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni dall'intervento era del 93,9% nei timomi e del 79,4% nel carcinoma timico. In questo studio però il tasso di resezioni R0 era del 98,1% e il rimanente 1,9% con resezione R1.<sup>138</sup>

Romano et al hanno osservato una sopravvivenza libera da malattia del 96% in follow up medio di 36 mesi.<sup>137</sup>

### **SOPRAVVIVENZA COMPLESSIVA**

Nel follow-up da noi considerato, cioè con mediana di 57 mesi con un range interquartile di 31-84 mesi. I pazienti vivi alla fine dello studio erano 107 (87,7%); quelli vivi con malattia 2 (1,6%); quelli persi nel follow-up 6 (4,9%); quelli deceduti

7 (5,7%). Questi ultimi erano senza evidenza di malattia e il decesso è avvenuto per altra causa. Di conseguenza la sopravvivenza complessiva alla fine del nostro studio è stata del 92,2%.

Kang e colleghi nel 2016 avevano confrontato l'approccio robotico con quello open e avevano concluso che la sopravvivenza complessiva a 3 anni era del 100% in entrambi i casi.<sup>97</sup>

Yang et al (2019) hanno fatto un'analisi nazionale confrontando l'approccio mininvasivo toracoscopico o robotico con quello open per trattare timomi in stadio I, II e III; facendo un'analisi propensity-score matched hanno riscontrato una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente dell'89,4% per approccio mininvasivo e del 81,6% per quello open e un tasso rispettivamente di R0 di 67,7% e 72,2%, ma tali differenze non sono risultate statisticamente significative.

Il nostro studio ha avuto un esito simile a quello di Yang.

## CONCLUSIONI

Abbiamo confrontato i nostri risultati con quelli di altri studi che hanno utilizzato la tecnologia robotica per timestomia su pazienti con TET. Nonostante la sternotomia mediana sia ancora oggi il gold standard nel trattamento dei tumori epiteliali del timo, la timestomia robotica si è dimostrata una valida alternativa. Infatti, la tecnologia robotica non solo permette di ottenere un tasso di radicalità oncologica non inferiore all'approccio open, ma apporta anche molti vantaggi sulla durata dell'intervento, sulle perdite ematiche intraoperatorie, sul numero dei drenaggi, sulla durata dell'ospedalizzazione, sulle complicanze post operatorie, sulla ripresa della funzionalità polmonare post-operatoria.

Con il nostro studio abbiamo dimostrato che l'andamento nel tempo del numero degli interventi robotici è aumentato in modo molto evidente per quel che riguarda i TET in stadio I e II Masaoka-Koga, mentre l'approccio sternotomico mediano si è progressivamente ridotto nel tempo. Non è lo stesso per il trattamento dei TET in stadio III o IV di Masaoka-Koga. Infatti, per le caratteristiche intrinseche della chirurgia mininvasiva, essa risulta complessa tanto più il tumore è localmente avanzato e di dimensioni maggiori. Infatti, in questi casi aumenta il rischio di conversione e di rottura della capsula tumorale e vi è una più difficile manovrabilità della massa, per cui si preferisce l'approccio open.

Per quanto riguarda i risultati oncologici, il nostro studio è uno di quelli con follow up più lungo e ha mostrato un tasso di recidiva simile se non migliore rispetto ad altri studi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Najib S., Shaf K.: Anatomy of the Thymus Gland. Thoracic Surgery Clinics 2011, pp 191-195
2. Liu D, Ellis H., The mystery of the thymus gland, Clinical Anatomy 2016
3. Miller J. F.A.P., The function of the thymus and its impact on modern medicine, Science 2020
4. Watts G., Jacques Miller: immunologist who discovered role of the thymus. The Lancet, Vol 378, 2011
5. Bohem T. Thymus development and function. Curr Opin Immunol. 2008; 20(2):178-184
6. Goldenstein AL, Asanuma Y, White A : The Thymus as an Endocrine Gland: Properties of Thymosin, a new thymus hormone. In: Proceedings of the 1969 Laurentian Hormone Conference. Astwood EB ed, Academic Press Publ, Bronx, New York 1970, pp 505-538
7. Anastasi G., Capitani S, Carnazza ML, et al: Trattato di Anatomia umana. Volume 1, ed. 2012, pp 505-510
8. Shields' TW: General thoracic surgery. Vol. 2. Fourth ed. Chicago, Illinois: William andWilkins 1994

9. Suster S, Rosai J, Histology of the normal thymus. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(3): 284-303
10. Dzhagalov I, Phee H, How to find your way through the thymus: a practical guide for aspiring T cells. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(5):663-682
11. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI: Tumors of the mediastinum. *Chest.* 2005; 128:2893-2909
12. Chan JKC, Lantuejoul S, Marx A: Tumors of the thymus. In: WHO Classification of tumors: Thoracic Tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board eds, IARC Publ, 5th edition, Lyon, France, 2021, pp 320-398
13. Engels EA, Epidemiology of Thymoma and Associated Malignancies, Vol. 5, *Journal of Thoracic Oncology* 2010; 10:S260-S265,
14. Detterbeck FC: Clinical value of the WHO classification system of thymoma. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81(6): 2328-2334
15. de Jong WK, Blaauwgeers JL, Schaapveld M, et al. Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. *Eur J Cancer* 2008;44(1):123–130
16. Soga J, Ykawa Y, Osaka M: Evaluation of 342 cases of mediastinal/thymic carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 5:285-92
17. Ströbel P, Zettl A, Shilo K, et al: Tumor genetics and survival of thymic neuroendocrine neoplasms: a multi-institutional clinicopathologic study. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014; 53:738-49



18. G. Middleton: Involvement of the thymus of the thymus by metastatic neoplasms. *British Journal of Cancer*. From the Department of Pathology, University of Queensland, Brisbane, Australia. 1965; XX:41-46
19. Nam MS, Chu YC, Choe WS, Kim SJ, Hong SB, Kim YJ, Kim YS: Metastatic follicular thyroid carcinoma to the thymus in a 35-year-old woman. *Yonsei Med J*. 2002 Oct; 43:665-9
20. Hayashi S, Hamanaka Y, Sueda T, Yonehara S, Matsuura Y: Thymic metastasis from prostatic carcinoma: report of a case. *Surg Today* 1993; 23:632-4
21. Omura A, Kimura K; Taniguchi S; Shintani Y: Thymic metastasis of ovarian cancer 33 years after primary surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2020
22. Lee M, Choi SJ, Yoon YH, Kim JT, Baek WK, Kim YSKorean: Metastatic Thymic Adenocarcinoma from Colorectal Cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 48:447-51.
23. Phillips CJ: Case report: metastatic malignant testicular teratoma of the thymus. *Br J Radiol* 1994 Feb; 67:203-4
24. Radovich M, Pickering CR, Felau I, et al: The integrated genomic landscape of thymic epithelial tumors. *Cancer Cell*. 2018; 33: 244-258
25. Zhang X, Wang T, Wang W, et al: Does familial breast cancer and thymoma suggest a cancer syndrome? A family perspective. *Gene*; 2015. 573: 333-7
26. Pande M, Wei C, Chen J, et al: Cancer spectrum in DNA mismatch repair gene mutation carriers: results from a hospital based Lynch syndrome registry. *Fam Cancer*. 2012; 11:441-7
27. Miller BS, Rusinko RY, Fowler L: Synchronous thymoma and thymic carcinoid neoplasia thype 1: case report and review. *Endocr Pract*. 2008; 14:713-6

28. Marx A, Chan JKC, Chalabreysse L, et al: The 2021 WHO Classification of Tumors of the Thymus and Mediastinum: What Is New in Thymic Epithelial, Germ Cell, and Mesenchymal Tumors? *Journal of Thoracic Oncology*. 2021; 17:200-213
29. 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
30. Lee HS, Jang HJ, Shah R, et al: Genomic analysis of thymic epithelial tumors identifies novel subtypes associated with distinct clinical features. *Clin Cancer Res*. 2017; 15;23(16):4855-4864
31. Radovich M, Solzak JP, Hancock BA, et al: A large microRNA cluster on chromosome 19 is a transcriptional hallmark of WHO type A and B thymomas. *Br J Cancer*, 2016;16; 144(4):477-84
32. Ströbel P, Badve S, Chan JKC, Girard N, Matsuno Y, Nonaka D: Type A thymoma (including atypical subtype). In: WHO classification of tumors: Thoracic tumors. WHO Classification of tumors Editorial Board ed, IARC Publ, 5th edition, Lyon, France, 2021, pp 326-328
33. Ströbel P, Hartmann E, Rosenwald A, et al.: Corticomedullary differentiation and maturational arrest in thymomas. *Histopathology* 2014;64:557-566
34. Muller-Hermelink HK, Marx A (1999): Pathological aspects of malignant and benign thymic disorders. *Ann Med* 31 Suppl 2: 5-14
35. Rosai J: Histological typing of tumors of the thymus. In: Rosai J editor. World Health Organization International histological classification of tumors. 2nd edition. Berlin: Springer-Verlag; 1999

36. Weis CA, Yao X, Deng Y, et al: The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol.* 2015; 10:367-72
37. Chan JKC, Detterbeck F, Marino M, et al. Thymic carcinoma: introduction. In: Board E, ed. *WHO Classification of Tumors Editorial Board Thoracic Tumors.* 5. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2021:351-353
38. Nonaka D, Henley JD, Chiriboga L, et al: Diagnostic utility of thymic epithelial markers CD205 (DEC205) and Foxn1 in thymic epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31:1038–1044
39. Wick MR, Ritter JH: Neuroendocrine neoplasms: evolving concepts and terminology. *Curr Diagn Pathol* 2002; 8: 102-112
40. Ströbel P, Marchevsky AM, Marom EM, Pelosi G: Thymic neuroendocrine neoplasms: Introduction. In: *WHO Classification of Tumors: Thoracic tumors.* WHO Classification of Tumors Editorial Board, IARC publ, 2021, pp 389-390
41. Dinter H, Bohenenberger H, Beck J, et al: Molecular classification of the thymus. *J Thorac Oncol.* 2019; 14:1472-83
42. Gal AA, Kornstein MJ, Cohen C, et al: Neuroendocrine tumors of the thymus: a clinicopathological and prognostic study. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72:1179-82
43. Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV, Harper CMJr, Coles DT, Thymoma, *Mayo Clin Proc* 1993; 68 (11); 1110-1123
44. Regnard JF, Magdeleinar P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1996;112(2):376-384
45. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al.: Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. In: *World Health Organization classification of tumors.* Lyon: IARC Press; 2004

46. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernartz PE, Taylor WF, Thymoma: a clinicopathologic review, *Cancer* 1987; 60(11):2727-2743
47. Ben-Cherit E, Ben-Yehuda A, Ackerman Z, Burstein M: Thymoma-induced syncope. *N Eng J Med*; 1986. 314:1711
48. Ahmad U, Huang J: Tumors of the thymus. In: Shields' General thoracic surgery. LoCicero J III, Feins RH, Colson YL, Rocco G eds, Wolters Kluwer Publ., 8th edition, Vol. 1, Philadelphia, 2018
49. Marx A, Willcox M, Leite MI, Chuang W-Y, Schalke B, Nix W, Ströbel P: Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. 2010; 43:413-427
50. Cameron RB, Loehrer PJS. Neoplasms of the mediastinum. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 845-858
51. Rubin M, Straus B, Allen L: Clinical disorders associated with thymic tumors. *Arch Intern Med*. 1964; 114:389-398
52. Levy Y, Afek A, Sherer Y, et al. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28(2): 73-79
53. Souadjian JV, Silverstein MN, Titus JL: Thymoma and cancer. *Cancer* 1968; 22:1221-1225
54. Ahn D, Lee GJ, Ha SY, et al: Clinicopathological analysis of 21 thymic neuroendocrine tumors. *Korean J Pathol*. 2012; 46:221-5
55. Saito T, Kimoto M, Nakai S, et al: Ectopic ACTH syndrome associated with large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Intern Med*. 2011; 50:1471-5

56. Gaur P, Learcy C, Yao JC: Thymic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg.* 2010; 251:1117-21
57. Hekimgil M, Hamulu F, Cagirici U, et al: Small cell neuroendocrine carcinoma of the thymus complicated by Cushing's syndrome. Report of a 58-year-old woman with a 3-year history of hypertension. *Pathol Res Pract.* 2001; 197:129-33
58. Wick MR, Scheitauer BW: Oat-cell carcinoma of the thymus. *Cancer* 1982; 49:1652-7
59. Thanvi BR, Lo TCN: Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J.* 2004; 80:690-700
60. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, et al: The incidence and life of time prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain.* 2000; 123:665-76
61. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, et al: Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71:352-6
62. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE: Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol.* 2000; 247:369-75
63. Hara Y, Ueno S, Uemichi T, Takahashi N, Yoriguji S, Fujii Y, et al. Neoplastic epithelial cells express  $\alpha$ -subunit of muscle nicotinic acetylcholine receptor in thymomas from patients with miasthenia gravis. *FEBS Lett* 1991; 279:137-140
64. Marx A, Hohenberger P, Hoffmann H, et al: The autoimmune regulator AIRE in thymoma biology: autoimmunity and beyond. 2010; 5:S266-71
65. Ströbel P, Rosenwald A, Beyersdorf N, et al: Selective loss of regulatory T cells in thymomas. *Ann Neurol.* 2004. 56:901-4

66. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB: Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70:327-34
67. Vincent A, Newsom-Davis J: Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:1246-52
68. Hoch Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, SchalkeB, Melms A, Kröger S: Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *Journal of Neurology.* 2012; 259: 427–435
69. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, SchalkeB, Melms A, Kröger S: Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *Journal of Neurology.* 2012; 259: 427–435
70. Berrih-Akin, Le Panse Rozen: Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *Journal of autoimmunity* 2014; 52:90-100
71. Somnier FE, Trojaborg: Neurophysiological evaluation in myasthenia gravis. A comprehensive study of a complete patient population. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89:73-87
72. 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. *Nature Med.* 2001; 7:365-8
73. Drachman D: Myasthenia gravis. In: *The autoimmune diseases.* Rose N, Mackay I, eds, 3rd ed. San Diego: Academic Press, 1998:637-62

74. Tzartos SJ, Barkas T, Cung MT, et al: Anatomy of the antigenic structure of a large membrane autoantigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor. *Immunol Rev* 1998; 163:89-120
75. Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson FG, Humphey JD, Humphrey HE: An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 1988; 45:242-247
76. Johns TR: Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505:568-83
77. Younger DS: Myasthenia gravis. In: Shields' General thoracic surgery. LoCicero J III, Feins RH, Colson YL, Rocco G eds, Wolters Kluwer Publ., 8th edition, Vol. 1, Philadelphia, 2018
78. Kneuertz PJ, Kamel MK, Stiles BM, Lee BE, Rahouma M, Nasar A, Altorky NK, Port JL: Robotic thymectomy is feasible for large thymomas: a propensity-matched comparison. *Ann Thorac Surg* 2017; 104:1673-8
79. Silverman NA, Sabiston DC Jr.: Mediastinal masses. *Surg Clin North Am.* 1980; 60:757-777
80. Deeb ME, Brinster CJ, Kucharzu J, Shrager JB, Kaiser LR: Expanded indications for transcervical thymectomy in the management of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72:208-211
81. Lo W: Thymus and Mediastinal Tumors. In: The Mont Reid Surgical Handbook. Fischer DR, Brunett S, Kelly J eds, Elsevier/Mosby Publ, Philadelphia, Ohio, 2005, pp 736-741
82. Davis RD, Newland Oldham H, Sabiston DC: Primary cyst and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management and results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:229-237

83. Ried M, Hnevkosky S, Neu R, et al.: Impact of Surgical Evaluation of Advanced Thymoma with Infiltration of Adjacent Structures: The Thoracic Surgeon's View. *Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65: 244-9

84. Vaeth JM, Moskovitz SA, Green JP: Mediastinal Hodgkin's disease. *AJR Am Roentgenol* 1976; 126:123-126

85. Suster S, Moran CA: Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum. *Am J Clin. Pathol.* 2001; 115:S17-27

86. Yoshikawa T, Niguchi Y, Matsukawa H, et al: Thymus carcinoid producing parathyroid hormone (PTH)-related protein: report of a case. *Surg Today* 1994; 24:544-7

87. Clark O: Mediastinal parathyroid tumors. *Arch Surg* 1988; 123:1096-1100

88. Kathic M, Wang C, Grillo II: Substernal goiter. *Ann Thorac Surg* 1985; 39:391-399

89. Nichols CR: Mediastinal germ cell tumors: clinical features and biologic correlates. *Chest* 1991; 99:472-479

90. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Schil PV, Moran C: The Masaoka-Koga Stage: classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: S1710-S1716

91. Ahmad U: The eight edition TNM stage classification for thymic tumors: what do I need to know; *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 2021; 161: 1524-1529

92. Marino M, Di Tommaso L, Pelosi G, Barberis M, Conforti F, De Pas T, Zucali P, Petrini I, Spaggiari L, Ruffini E, Filosso P, Alloisio M, Vitolo V, Scorsetti M,



Orecchia R, Mantegazza R, Abatedaga L: Raccomandazioni 2020 tumori epiteliali del timo (TET). Gruppo di Lavoro AIOM eds, 2020, p 19.

93. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S, Committee EG. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v40-55.

94. Borasio P, Ardisson F: Conventional techniques: Cervicotomy. In: Lavini C, Moran CA, Morandi U, Schoenhuber R eds. *Thymus gland pathology*. Vol. 1, 1st edition Milan: Springer-Verlag; 2008

95. Gellert K, Koether S: Totally endoscopic techniques: Left-sided thoracoscopic thymectomy. In: *Thymus and gland pathology*. Lavini C, Moran CA, Morandi U, Shoenhuber R eds. Springer-Verlag Publ. Vol. 1, 1st ed. Milan; 2008

96. Mussi A, Lucchi M: Conventional techniques: Median sternotomy. In: *Thymus and gland pathology*. Lavini C, Moran CA, Morandi U, Shoenhuber R eds. Springer-Verlag Publ. Vol. 1, 1st ed. Milan; 2008

97. Kang CH, Hwang Y, Lee HJ, Park IK, Kim YT: Robotic thymectomy in anterior mediastinal mass: propensity score matching study with transsternal thymectomy. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 895-901

98. Meneshian AM, Giaccone GM, Kenneth R: Clinical presentation and management of thymoma and thymic carcinoma. *UpToDate*. 2015

99. Na KJ, Kang CH: Robotic thymectomy for advanced thymic epithelial tumor: indications and technical aspects. *J Thorac.* 2020; 12:63-69

100. Yoshino I, Hashizume M, Shimada M, et al.: Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci computer-enhanced surgical system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 122:783-785

101. Ashton RC, McGinnis KM, Connery CP, Swistel DG, Ewing DR, DeRose JJ: Totally endoscopic robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: 569-571
102. Rea F, Bortolotti L, Girardi R, Sartori F: Thoracoscopic thymectomy with the 'da Vinci' surgical system in patient with myasthenia gravis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2003; 2:70-72
103. Rea F, Marulli G, Bortolotti L, Feltracco P, Zuin A, Sartori F: Experience with the "da vinci" robotic system for thymectomy in patients with myasthenia gravis: Report of 33 cases. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81:455-459
104. Rea F, Marulli G: Robotic techniques. In: Lavini C, Moran CA, Morandi U, Schoenhuber R, eds. *Thymus gland pathology.* 1° ed., Milan: Springer-Verlag. 2008
105. Conforti F, Pala L, Giaccone G, De Pas T: Thymic epithelial tumors: from biology to treatment. *Cancer Treatment Reviews.* 2020; 86: 102014
106. Highley MS, Underhill CR, Parnis FX, et al: Treatment of invasive with thymoma with single-agent ifosfamide. *J Clin Oncol.* 1999; 17:2737-44
107. Loehrer Sr PJ, Kim K, Aisner SC, et al: Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: Final results of an intergroup trial-The Eastern Cooperative Oncology Group, Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1994; 12:1164-8
108. Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, et al: Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma: A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996; 14:814-20
109. Gbohalan OB, Porter RF, Salter JT, et al: A phase II study of pemetrexed in patients with recurrent thymoma and thymic carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2018

110. Gomez D, Komaki R, Yu J, et al: Radiation therapy and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011; 6:S1743-8
111. Weksler B, Shende M, Nason KS, et al: The role of adjuvant radiation therapy for resected stage III thymoma: a population-based study. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1822-1828
112. Chen YD, Feng QF, Lu HZ, et al: Role of adjuvant radiotherapy for stage II thymoma after complete tumor resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:1400-1406
113. Ahmad U, Yao X, Detterbeck F, et al: Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. *J Thorac Surg* 2015; 149:95-100
114. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raendock D et al: Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Oncol* 2014; 9:541-548
115. Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ, et al: Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:440-445
116. Eng TY, Diaz ZA, Luh JY: Radiotherapy in thymic neoplasms. In: Lavini C, Moran CA, Morandi U, Shoenhuber R, eds. *Thymus gland pathology*. 1st edition ed. Milan: Springer-Verlag; 2008
117. Lamberti G, Brighi N, Maggio I, Manuzzi L, Peterle C, Ambrosini V, Ricci C, Casadei R, Campana D: The Role of mTOR in Neuroendocrine Tumors: Future Cornerstone of a Winning Strategy? *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 747
118. Zucali PA, De Pas T, Palmieri G, Favaretto A, Chella A, Tiseo M, Caruso M, Simonelli M, Perrino M, De Vincenzo F, et al: Phase II Study of Everolimus in

Patients with Thymoma and Thymic Carcinoma Previously Treated with Cisplatin-Based Chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36: 342–349

119. Tateo V, Manuzzi L, Parisi C, De Giglio A, Campana D, Pantaleo MA, Lamberti G: An Overview on Molecular Characterization of Thymic Tumors: Old and New Targets for Clinical Advances. *Pharmaceuticals.* 2021; 14:316

120. Thomas, A.; Rajan, A.; Berman, A.; Tomita, Y.; Brzezniak, C.; Lee, M.-J.; Lee, S.; Ling, A.; Spittler, A.J.; A Carter, C.; et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: An open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015, 16, 177–186

121. Toker A, Erus S, Ozkan B, et al: Does a relationship exist between the number of thoracoscopic thymectomies performed and the learning curve for thoracoscopic resection of thymoma in patients with myasthenia gravis? *Interact Crdiovasc Thorac Surg* 2011; 12:152-5

122. Filosso PL, Yao X, Ruffini E, et al: Comparison of outcomes between neuroendocrine thymic tumors and other subtypes of thymic carcinomas: a joint analysis of the European Society of Thoracic Surgeons and the International Thymic Malignancy Interest Group. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 50:766-71

123. Rajan A, Heery CR, Thomas A, et al: Efficacy and tolerability of anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody (avelumab) treatment in advanced thymoma. *J Immunother Cancer.* 2019; 7:269

124. Comacchio G, Marulli G, Mammana M, Natale G, Schiavon M, Rea F: Surgical decision making thymoma and myasthenia gravis. *Thoracic Surg Clin* 2019; 29:203-13

125. Ruffini E, Filosso PL, Guerrera F, Lausi P, Oliaro A: Optimal surgical approach to thymic malignancies: new trends challenging old dogmas. *Lung Cancer* 2018; 118:161-70

126. Marulli G, Rea F, et al: Robot-aided thoracoscopic thymectomy for early-stage thymoma: a multi-center European study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144:1125-30
127. Detterbeck F, Zeeshan A: Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chin Med J (Eng)* 2013; 126:2186-2191
128. Roden A, Yi ESY, Jenkins SM, Edwards KK, Donovan JL, Cassivi SD, Marks RS, Graces YI, Aubry MC: Modified Masaoka stage and size are independent prognostic predictors in thymoma and modified Masaoka stage is superior to histopathologic classifications.
129. Kimura T, Inoue M, Kadota Y, et al. The oncological feasibility and limitations of video-assisted thoracoscopic thymectomy for early-stage thymomas. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013; 44:e214-8
130. Marulli G, Maessen J, Melfi F, et al: Multi-institutional European experience of robotic thymectomy for thymoma. *Ann Cardiothorac Surg* 2016; 5:18-25
131. Huang J, Ahmad U, Antonicelli A et al: International Thymic Malignancy Interest Group International Database Committee and Contributors. Development of the international thymic malignancy interest group international database: an unprecedented resource for the study of a rare group of tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9(10):1573-1578
132. 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; 160:306-314
133. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-92
134. Roviato G, Varoli F, Nucca O, et al: Video-thoracoscopic approach to primary mediastinal pathology. *Chest* 2000; 117:1179-83

135. Yim AP, Kay RL, Ho JK: Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Chest* 1995; 108:1440-3
136. Rückert JC, Walter M, Müller JM: Pulmonary function after thoracoscopic thymectomy versus median sternotomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1656-61
137. Romano G, Zirafa CC, Ceccarelli I, Melania G, Davini F, Maestri M, Morganti R, Ricciardi R, Key TH, Melfi F: Robotic thymectomy for thymoma in patients with myasthenia gravis: neurological and oncological outcomes. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2021; 60:890-895
138. Kang CH, Na KJ, Park S, Park IK, Kim YT: Long-term outcomes of robotic thymectomy in patients with thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2021; 112:430-5
139. Balduyc B, Hendricks JM, Lauwers P, Mercelis R, Ten Broecke P, Van Schil P: Quality of life after anterior mediastinal mass resection: a prospective study comparing open with robotic assisted thoracoscopic resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39:543-8
140. Manloy I, Whistance RN, Sreekumar R, Khawaja S, Horton JM, Khan AZ, et al: Early and mid-term outcome of trans-sternal and video-assisted thoracoscopic surgery for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45:e187-93
141. Burt BM, Yao X, Shrager J, et al: Determinants of complete resection for thymoma by minimally invasive and open thymectomy: analysis of an international registry. *J Thorac Oncol* 2017; 12:129-36
142. Yang CFJ, Hurd J, ShaH SA, Liou D, Wang HW, Backhus LM, Lui NSL, D'Amico TA, Shrager JB, Berry MF: A national analysis of open versus minimally invasive thymectomy for stage I to III thymoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2020; 160:555-567

143. Marulli G, Comacchio GM, Schiavon M, Rebusso A, Mammana M, Zampieri D, Perissinotto E, Rea F: Comparing robotic and transsternal thymectomy for early stage thymoma: a propensity score-matching study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2018; 0:1-6
144. Soder SA, Pollock C, Ferraro P, Lafontaine E, Martin J, Nasir B, Liberman M: Post-operative outcomes associated with open versus robotic thymectomy: a propensity matched analysis. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2021
145. Rajan A, Girard N, Marx A: State of art of genetic alterations in thymic epithelial tumors. *J Thorac Concol.* 2014; 9:S131-S136