



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
"TOR VERGATA"**

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN
TECNOLOGIE E TERAPIE AVANZATE IN CHIRURGIA

XXI CICLO

Trattamento multimodale del timoma invasivo stadio IVA

Ottavio Rena

A.A. 2008/2009

Docente Guida/Tutor: Prof. Tommaso Claudio MINEO

Coordinatore: Prof. Tommaso Claudio MINEO

Indice

Introduzione	<i>p. 4</i>
<i>Aspetti clinico-patologici</i>	<i>p. 5</i>
<i>Procedure diagnostiche</i>	<i>p. 7</i>
<i>Stadiazione dei tumori del timo</i>	<i>p. 9</i>
<i>Classificazione anatomo-patologica</i>	<i>p.10</i>
<i>Aspetti prognostici e fattori condizionanti la sopravvivenza dei pazienti affetti da timoma</i>	<i>p.11</i>
<i>Razionale del trattamento chirurgico</i>	<i>p.12</i>
<i>Razionale del trattamento chemioterapico</i>	<i>p.14</i>
<i>Razionale del trattamento radioterapico</i>	<i>p.15</i>
<i>Razionale del trattamento integrato chemioterapia- chirurgia e radioterapia</i>	<i>p.16</i>
<i>Scopo del presente studio</i>	<i>p.17</i>
Materiali e metodi	<i>p.18</i>
<i>Valutazione iniziale di inserimento in protocollo e trattamento poli-chemioterapico neoadjuvante</i>	<i>p.19</i>
<i>Valutazione chirurgica preoperatoria</i>	<i>p.22</i>
<i>Tipologia di intervento chirurgico</i>	<i>p.23</i>
<i>Classificazione patologica</i>	<i>p.26</i>
<i>Radioterapia adjuvante</i>	<i>p.26</i>
<i>Follow-up e analisi statistica</i>	<i>p.27</i>

Risultati	p.28
<i>Dati demografici, clinici e patologici</i>	p.28
<i>Chemioterapia neoadjuvante, effetti collaterali e risposta</i>	p.29
<i>Interventi chirurgici, estensione e radicalità di exeresi</i>	p.30
<i>Radioterapia adjuvante, effetti collaterali</i>	p.32
<i>Sindromi auto-immuni timo-correlate e loro evoluzione</i>	p.32
<i>Sopravvivenza globale, malattia correlata e libera da malattia a lungo termine</i>	p.32
Conclusioni	p.35
Figure	p.40
Tabelle	p.46
Bibliografia	p.53

Introduzione

Il timo, situato nel mediastino anteriore superiore, è un organo complesso costituito di elementi epiteliali e linfoidi (timociti) e rappresenta la sede principale di maturazione delle cellule-T. Esso si sviluppa dalla terza tasca branchiale e viene successivamente popolato da cellule progenitrici linfoidi che originano dal midollo osseo. La funzione principale del timo sembra essere pertanto quella di organo linfatico centrale [1-3]. L'organo sia dal punto di vista macroscopico che microscopico è chiaramente costituito da unità lobulari. Dal punto di vista istologico, la regione periferica dei lobuli, la corteccia, è costituita da cellule-T immature stipate fra di loro frammiste a relativamente poche cellule epiteliali. Le cellule-T in più avanzato stato di maturazione sono tipiche della zona centrale, la midollare, ove sono frammiste a parecchie cellule epiteliali e a cellule-B. Le cellule epiteliali della corteccia sono caratterizzate da processi citoplasmatici allungati che uniti a quelle delle cellule limitrofe formano un contesto reticolare che circonda i linfociti corticali [4]. Le cellule epiteliali della zona midollare hanno un numero inferiore di processi citoplasmatici e sono caratterizzate da un processo di cheratinizzazione terminale che dà luogo a strutture concentriche cheratinizzate detti corpuscoli di Hassall che possono facilmente andare incontro spontaneamente o a seguito di stimoli flogistici a degenerazione cistica o calcificazione. Il timo si sviluppa durante l'infanzia raggiungendo le massime dimensioni e peso (circa 35 grammi) alla pubertà dopo la quale va incontro ad una lenta, progressiva involuzione. Il processo involutivo è dovuto prevalentemente alla riduzione della componente linfoide con una relativa conservazione delle cellule epiteliali, risultando in piccole isole di cellule epiteliali prevalentemente ad aspetto fusato con sparsi linfociti in un contesto di tessuto fibro-adiposo [1].

Le neoplasie del timo rappresentano complessivamente il 0.2-1.5% di tutti i tumori e sono considerate pertanto tumori rari con una incidenza di circa 0.15 casi per 100.000 persone [5].

I tumori del timo sono i tumori di più frequente riscontro a livello del mediastino, rappresentando il 20% dei tumori mediastinici e il 50% di quelli localizzati a livello del mediastino anteriore [6]. Oltre il 90% dei tumori del timo ha sede nel mediastino anteriore, mentre i rimanenti sono situati nel collo o in altri compartimenti del mediastino [7]. I tumori del timo sono comunemente classificati dal punto di vista anatomopatologico in timomi e carcinomi del timo.

Aspetti clinico-patologici

Il termine "timoma" si riferisce a tumori che derivano dalle cellule epiteliali del timo [5] e rappresentano le più frequenti neoplasie del timo della età adulta. La distribuzione dei timomi tra i due sessi è praticamente simile [8,9]. Lo spettro di età di insorgenza è molto ampio (tra 1 e 90 anni) , con un picco intorno alla quarta decade di vita per i soggetti con miastenia gravis e uno intorno alla settima per quelli senza miastenia gravis (prevalentemente femmine) [9,10]. Approssimativamente il 30-50% dei pazienti a seconda delle casistiche sono asintomatici, e la diagnosi è successiva al riscontro occasionale di una lesione del mediastino anteriore evidenziata con una radiografia di routine del torace [10,11].

Il 40% dei soggetti sintomatici alla diagnosi lamenta sintomi loco-regionali correlati alla presenza di una massa intratoracica: il dolore toracico e la dispnea sono i sintomi più comuni; la sindrome della vena cava superiore e la perdita di peso sono correlati con i tumori più aggressivi [12]. La restante parte di soggetti sintomatici lamenta sintomi generalizzati come la febbre, la sudorazione notturna o l'affaticamento, più tipici per

neoplasie linfatiche [13]. Il 50% circa dei soggetti sintomatici presenta sintomi di natura paraneoplastica (sindromi paratimiche) [12]. Sono stati riferiti parecchi disordini di natura immunitaria, non-immunitaria o endocrina correlati con timomi [13].

La sindrome più comunemente associata al timoma è la miastenia gravis. Questa è caratterizzata dallo sviluppo di auto-anticorpi per il recettore della acetil-colina situato a livello post-sinaptico nella placca neuro-muscolare. I sintomi alla presentazione includono diplopia, disfagia ed esauribilità muscolare. Circa il 30% dei pazienti con timoma sviluppano nell'arco della vita la miastenia, mentre solo il 10-20% dei pazienti con miastenia gravis sviluppa un timoma [14]. La aplasia pura della serie rossa è la seconda sindrome paraneoplastica più frequentemente associata al timoma [7], si manifesta nel 5-10% dei pazienti con timoma, e si pensa sia dovuta ad una soppressione immuno-mediata della eritropoiesi [15]. La ipogammaglobulinemia si manifesta in associazione con un timoma nel 3-6% dei casi. Questa è dovuta ad un deficit combinato di B- e T-linfociti che porta ad un aumentato rischio di infezioni [16]. Altre condizioni paraneoplastiche riportate in letteratura in associazione con i timomi sono: la polimiosite, il LES, l'encefalite limbica, la neuropatia motorio-sensitiva, l'artrite reumatoide, la tiroidite, la colite ulcerosa, la pericardite acuta, la miocardite, l'anemia emolitica, la malattia di Addison e la sindrome di Cushing [7,13,17].

Fattori immunologici sono considerati di importanza fondamentale nella patogenesi delle sindromi neurologiche paraneoplastiche. L'esatto meccanismo attraverso il quale queste sindromi si manifestano non è chiaro, ma la scoperta di anticorpi antineuronali ha portato alla ipotesi che queste sindromi siano dovute alla espressione aberrante di antigeni onconeuronali a livello delle cellule neoplastiche. Nei pazienti con timoma sono stati identificati parecchi anticorpi sierici tra cui quelli per i recettori

dell'acetilcolina, per la titina, la miosina, il recettore della rianodina, i canali del potassio [18].

Procedure diagnostiche

I piccoli tumori del mediastino anteriore che non modificano la silhouette radiologica del mediastino non possono essere individuati alla radiografia standard del torace, mentre le masse di una certa dimensione del mediastino anteriore che alterano il profilo del mediastino retrosternale superiore sono suggestive. In parecchi casi, la diagnosi di massa mediastinica è fatta in primo luogo con la tomografia computerizzata (TC) del torace mentre la risonanza magnetica nucleare (RMN) è spesso usata perché ancora ritenuta più accurata della TC nel definire i caratteri di invasività locale delle masse mediastiniche o per valutare la presenza di malattia metastatica toracica [19].

Nella diagnosi dei tumori del mediastino è da preferirsi la TC con mezzo di contrasto, per migliore definizione della eventuale invasione vascolare e delle componenti cistiche e aree necrotiche. Attualmente la TC multidetettore con la possibilità della ricostruzione multiplanare aiuta nella definizione della invasività locale comprese la invasione diaframmatica e dei vasi, di fondamentale importanza nella pianificazione pre-chirurgica. Tipicamente i timomi capsulati dimostrano margini ben definiti all'interno di una capsula fibrosa. La sede tipica è il mediastino anteriore superiore davanti all'arco aortico, ma questi tumori possono essere localizzati dal collo all'angolo cardio-frenico [20].

I timomi possono variare mediamente nel loro diametro tra i 5 e i 10 cm, solitamente originano da uno dei due lobi del timo e si estendono al lato omolaterale del mediastino, sono spesso radiologicamente omogenei, ma sono stati descritti tumori

radiologicamente non omogenei con aree di emorragia, degenerazione necrotica e aree cistiche [20].

L'atteggiamento di invasività locale di un timoma non è sempre facilmente dimostrabile ma quando vi è una interfaccia irregolare con i vasi mediastinici, dell'ilo del polmone o con il polmone adiacente, il sospetto di trovarsi di fronte ad un tumore localmente invasivo è più forte. I timomi localmente molto avanzati possono dimostrare oltre alla invasione dei vasi o del pericardio, anche un interessamento pleurico con aspetti che vanno da piccole localizzazioni a "goccia di cera" fino a vere e proprie ciotte con intrappolamento concentrico del sottostante polmone con aspetti "simil-mesoteliomatosi". In caso di interessamento pleurico esteso, soprattutto se evidenziato a livello del diaframma, deve essere effettuata una TC o RMN dell'addome superiore per escludere o confermare la eventuale invasione trans-diaframmatica [20]. Come nel mesotelioma pleurico, la RMN può essere veramente utile in questi casi. L'uso di questa metodica nella diagnosi e stadiazione clinica della malattia è stato ridimensionato parecchio dalla TC multidetettore perché il timoma non ha immagine RMN tipica, ovvero nelle sequenze T1 ha un segnale simile al muscolo ed in quelle T2-pesate ha un aspetto simile al grasso il che impedisce una chiara differenziazione del tumore dal grasso peritimico. Rimangono alcuni aspetti di superiorità della RMN sulla TC quando si deve valutare l'aspetto dubbio della infiltrazione del pericardio, del cuore o del diaframma [20].

Così come per altre neoplasie molto più frequenti, ultimamente si è indagata l'efficacia della tomografia ad emissione di positroni (PET) nella diagnosi e stadiazione clinica dei timomi, purtroppo con risultati ancora scarsi e contrastanti [20]. Alcuni autori hanno riferito di captazioni di ¹⁸fluoro-desossi-glucosio (FDG) significativamente più elevate nei timomi invasivi rispetto a quelli capsulati [21], e sembra che il livello di captazione

medio standardizzato (SUV) vada incrementando dai timomi a così detta minor aggressività istologica (tipo A, AB e B1) fino ai carcinomi del timo (tipo C) [22].

In parecchie situazioni la diagnosi di tumore del timo è essenzialmente clinico-radiologica, ad esempio nel caso di una massa del mediastino anteriore con caratteristiche radiologiche tipiche associata a sindrome paratimica o nel caso di un piccolo tumore radiologicamente inserito nella compagine di un timo normale [13]. In questi soggetti è ragionevole optare per una resezione chirurgica piuttosto che per un agoaspirato con ago sottile o una biopsia chirurgica prima dell'intervento di exeresi. Nei casi in cui il tumore sia particolarmente esteso da non essere considerato chirurgico in prima istanza, quando non vi siano sindromi paratimiche associate o in pazienti nei quali possa essere presa in considerazione la diagnosi differenziale con altri tumori del mediastino anteriore (linfomi) o nei casi in cui il paziente non possa essere sottoposto ad asportazione chirurgica per altri motivi indipendenti dal tumore del mediastino, pare appropriata una conferma citologica con agoaspirato trans-toracico radioguidato o istologica con ago tranciante o biopsia chirurgica a cielo aperto [13]. La accuratezza diagnostica nei tumori del timo è intorno al 60% per la citologia con ago sottile e sale al 90% per la istologia con biopsia chirurgica [9,23].

Le metodiche di medicina nucleare sono state dimostrate utili nell'identificazione dei tumori del timo. In particolare la TC-PET integrata è stata dimostrata avere un valore diagnostico nella differenziazione dei sottotipi dei tumori timici epiteliali, oltre alla utilità nella stadiazione di malattia [24].

Stadiazione dei tumori del timo

Molti sono i sistemi di stadiazione dei tumori del timo che stati proposti negli anni passati; tra gli altri si è tentato di utilizzare la classificazione TNM peraltro senza

successo [13,25-29]. La sola classificazione che abbia raggiunto una diffusione estesa e abbia superato la prova del tempo è quella proposta da Masoka e colleghi nel 1981 [25], e successivamente modificata nel 1994 [28]. Si tratta di una classificazione basata sulla evidenza di invasione micro- o macroscopica da parte del tumore della capsula e dell'adiacente grasso mediastinico e delle strutture anatomiche circostanti. Le basi teoriche che hanno supportato lo sviluppo di questa classificazione sono state la dimostrazione che la aggressività locale in termini di invasione della capsula e degli organi circostanti possa determinare delle differenze nel decorso clinico di questi pazienti (tabella 1).

La disseminazione metastatica è molto meno frequente che in altri tumori ed è predominante a livello del pericardio e della pleura e occasionalmente al polmone. La disseminazione extratoracica e la metastatizzazione per via linfatica sono possibili, ma comunque infrequenti all'atto della presentazione della malattia.

Classificazione anatomo-patologica

I timomi sono genericamente tumori capsulati che hanno un aspetto macroscopico lobulato. Sebbene molti tumori siano solidi, alcuni possono contenere cavità cistiche. La invasione della capsula da parte del tumore, condizione che determina una stadiazione più elevata, può essere suggerita dalla estensione di un tumore non capsulato oltre i confini della massa principale; il patologo dovrebbe sempre campionare tali aree allo scopo di dare la corretta stadiazione di malattia.

Così come alla valutazione macroscopica, si apprezza una architettura lobulare anche alla valutazione microscopica che tra l'altro aiuta nel distinguere i timomi dalle altre neoplasie. Le cellule neoplastiche del timoma esprimono marcatori di membrana tipicamente associati ai tumori epiteliali come le citocheratine e altri antigeni di

membrana epiteliali. Quasi tutti i timomi contengono linfociti non neoplastici che dimostrano le caratteristiche istologiche e immunofenotipiche delle cellule-T timiche (timociti) normali. Il sistema di classificazione più diffusamente accettato ed usato è quello proposto dalla World Health Organization (WHO), introdotto la prima volta nel 1999 e rivisto nel 2004 [30-32] (tabella 2). La classificazione della WHO si basa sulla valutazione istologica della morfologia delle cellule epiteliali neoplastiche e della componente linfocitaria non-neoplastica associata [31].

Altri sistemi di classificazione sono in uso, compresi la classificazione di Suster e Moran, che comprende i timomi tipici, i timomi atipici e i carcinomi timici [31]. La classificazione della WHO è stata dimostrata correlare fortemente con la prognosi a distanza [33]. La versione della classificazione WHO del 2004 include anche rarissime entità istologiche come il timoma micronodulare e il timoma bifasico metaplastico [31].

Aspetti prognostici e fattori condizionanti la sopravvivenza dei pazienti affetti da timoma

I fattori prognostici maggiormente rilevanti nel timoma sono lo stadio di malattia, il tipo istologico sulla base della classificazione WHO, la completezza della resezione chirurgica e la recidiva di malattia [9,33-38]. Così, il tipo A ed il tipo AB agli stadi I e II spesso dimostrano un atteggiamento clinico indolente, e anche a stadi più avanzati raramente sono fatali a causa di una crescita lentamente progressiva. Il tipo B1 ha un potenziale basso di malignità, sebbene siano state dimostrate recidive locali e metastasi anche dopo 20 anni dal primo intervento di asportazione del tumore. I tipi B2, B3 e C sono tumori con aspetto biologico francamente maligno. Il comportamento dei tumori con aspetti combinati è probabilmente determinato dalla componente più aggressiva tra quelle rappresentate [33-38].

Razionale del trattamento chirurgico

L'asportazione chirurgica è ad oggi considerata la procedura più efficace nella terapia dei tumori del timo; l'intervento di solito è effettuato per via sternotomica mediana longitudinale e l'intero timo, il grasso mediastinico peritimico e tutte le strutture anatomiche invase dal tumore potenzialmente asportabili dovrebbero essere resecati. La mortalità operatoria non supera il 2% in molte delle casistiche più recenti sebbene debba essere correlata con l'estensione della resezione delle strutture interessate dal timoma stesso [39-43]. Nello stadio I di Masaoka la resecabilità chirurgica completa, micro e macroscopica è del 100% [13]. Circa il 40% dei timomi sono invasivi e la resezione chirurgica completa è spesso influenzata dalla infiltrazione locale estesa o dalla disseminazione extra-mediastinica. La abilità nel garantire la asportazione completa è la chiave di volta del trattamento e dovrebbe essere considerata il gold-standard del trattamento, specialmente nelle lesioni ad uno stadio avanzato. Per questa ragione le asportazioni incomplete e gli interventi di debulking sono considerate un fallimento, anche perché sono state dimostrate non offrire sostanziali vantaggi in confronto alla semplice biopsia [44-47]. La possibilità di effettuare una resezione macroscopicamente e microscopicamente radicale dipende dallo stadio del tumore e dalla capacità del singolo chirurgo nell'effettuare una asportazione estesa comprendendo anche le strutture anatomiche peritimiche eventualmente interessate dalla neoplasia. Il tasso di successo della chirurgia precipita quando si considerino stadi più avanzati della malattia ad una media del 47% (0-89%) per lo stadio III e al 26% (0-78%) per lo stadio IV [13].

La sola chirurgia è una risposta terapeutica curativa nei tumori completamente capsulati. Questo gruppo di lesioni comprende timomi allo stadio I che hanno una sopravvivenza di circa il 90% a 5 anni e del 80% a 10 anni, sebbene siano state dimostrate sporadiche

recidive locali di malattia [36,39,46,48,49,36]. Per i tumori a questo stadio non sono state riportate asportazioni incomplete e i trattamenti loco-regionali postoperatori (radioterapia) non sono stati dimostrati in grado di influenzare la prognosi [50].

La chirurgia gioca un ruolo predominante anche nella malattia localmente avanzata. I timomi localmente invasivi sono rappresentati da malattia allo stadio II e III. La resezione chirurgica completa è il principale fattore prognostico a lungo termine anche in questi casi di malattia extracapsulare [44,48,49]. E' stato anche descritto che le dimensioni del tumore possono indirizzare sul giudizio di reseccabilità e le probabilità di recidiva locale. Anche l'istologia del timoma può aiutare nel predire la reseccabilità dello stesso: il tipo A della classificazione WHO è solitamente un tumore non invasivo e quindi le resezioni complete sono quasi sempre possibili. I tipi B della WHO sono spesso invasivi e quindi possono essere non reseccabili all'atto della presentazione [31].

Nei pazienti affetti da timoma invasivo allo stadio II di Masaoka il tumore può spesso essere asportato in modo completo; comunque, nonostante la completezza di exeresi e l'utilizzo di eventuali terapie postoperatorie (radioterapia) si possono verificare recidive loco-regionali e metastasi a distanza [39]. I tumori di tipo B2 e B3 hanno un'alta incidenza di recidive. I timomi allo stadio III (invasione diretta del polmone, della VCS, della vena anonima, del pericardio, dei grossi vasi) richiedono procedure chirurgiche più estese con la resezione in blocco del tumore e delle strutture anatomiche contigue invase dallo stesso. In questo gruppo di pazienti, in media solo il 50% dei tumori è passibile di asportazione completa; comunque tra le casistiche in letteratura internazionale vi è grossa variabilità (0-89%) che può essere giustificata dalla differente filosofia di trattamento, giudizio e abilità del chirurgo [13]. Questa è certamente una delle chiavi del successo terapeutico, comunque, la sopravvivenza media dei pazienti è poco soddisfacente anche dopo asportazione completa (sopravvivenza media a 10 anni

dal 35-55% dopo chirurgia e radioterapia adjuvante) [51]. Pertanto, circa il 50% dei pazienti affetti da questo stadio di malattia indipendentemente se sottoposti a asportazione completa o meno, dimostra una recidiva entro i 5 anni anche dopo radioterapia postoperatoria, essendo la maggior parte delle recidive a carico della pleura e del polmone [39,51,52].

Anche lo stadio IVA, sebbene si tratti di malattia disseminata a livello pleurico o pericardico, essendo ancora malattia localizzata a livello del torace può essere passibile di asportazioni chirurgiche che possono essere anche complete. La chirurgia da sola però, trattandosi di malattia disseminata, non può essere considerata la sola opzione terapeutica attuabile. Nel lavoro originale di Masaoka, i pazienti con malattia allo stadio IVA e IVB avevano una sopravvivenza a 5 e 10 anni dello 50% e 0% rispettivamente [25]. Da allora in letteratura internazionale sono stati riportati tassi di sopravvivenza a 5 anni per tale stadio di malattia che oscillano tra il 40 ed il 78% [25,48,53,54]. Anche a questo stadio, il peculiare andamento clinico di questa malattia ha lasciato spazio a interventi anche molto aggressivi come la pleuro-pneumonectomia che si sono dimostrati utili nell'aumentare le aspettative prognostiche dei pazienti quando inserite in un contesto terapeutico multidisciplinare.

Razionale del trattamento chemioterapico

L'efficacia della chemioterapia è stata in origine dimostrata nei timomi non passibili di asportazione chirurgica. Sebbene singoli farmaci abbiano dimostrato una relativa efficacia nella malattia recidiva, metastatica e localmente avanzata, trattamenti che prevedono la combinazione di differenti principi attivi hanno generalmente dimostrato un più alto tasso di risposte e certamente contribuito a creare le basi per il trattamento multimodale.

Alcuni “case reports” e casistiche istituzionali, sebbene siano retrospettive e con pochi pazienti arruolati, hanno dimostrato che il timoma è un tumore relativamente sensibile a parecchi farmaci antitumorali. Questi hanno inequivocabilmente dimostrato che la chemioterapia può ridurre il tumore e palliare i sintomi correlati con un tasso di risposta che raggiunge per i trattamenti combinati in fase 2 il 70% [55,56]. Il cisplatino è la base di questi protocolli. In una “review” della letteratura internazionale si evince che con regimi di trattamento che contengono questo farmaco si è raggiunto un tasso di risposte globale del 84% [57]; comunque sono state dimostrati tassi di risposta consistenti e duraturi (da alcuni mesi a 10 anni e più) anche in pazienti trattati con protocolli che non includevano i derivati del platino [58-60].

Attualmente i migliori risultati in studi di fase 2 sono stati ottenuti con i protocolli PAC (cisplatino, doxorubicina e ciclofosfamide) ed ADOC (cisplatino, doxorubicina, vincristina e ciclofosfamide), messi in atto da un gruppo italiano, con un più alto tasso di risposta per questo ultimo protocollo (92% vs 50%) e una mediana della durata di risposta paragonabile [61].

Anche l’associazione di cisplatino ed etoposide ha dimostrato una sopravvivenza globale incoraggiante per stadi avanzati di malattia. L’isofosfamide come agente singolo aveva dato buoni risultati, ma l’utilizzo di questo farmaco in protocolli comprendenti platino non ha dato gli effetti sperati comunque migliori dei vecchi regimi di trattamento [51].

Razionale del trattamento radioterapico

Il ruolo della radioterapia nel trattamento dei timomi non è mai stato valutato con studi prospettici randomizzati; comunque questa tipologia di trattamento è sempre stata considerata efficace come terapia adjuvante nel caso di timomi localmente invasivi

poiché questi tumori sono solitamente radiosensibili [62]. Parecchi studi retrospettivi hanno dimostrato in miglioramento nel controllo locale di malattia e nella sopravvivenza con radioterapia adjuvante dopo chirurgia nel timoma invasivo [25,46,63,64].

In letteratura sono riportati svariati schemi di dose e frazionamento, ma generalmente la dose totale postoperatoria raccomandata è di 45-55 Gy anche se non è riportata una chiara relazione dose-risposta a causa della scarsità del numero di casi trattati e l'assenza di trattamenti randomizzati. Dosi maggiori (60 Gy) sono state proposte per pazienti affetti da malattia bulky, mentre dosi inferiori non esercitano vantaggio sulla prognosi a distanza [65].

La radioterapia esclusiva come trattamento definitivo è stata presa in considerazione dai primi anni 1990 in pazienti non candidati a chirurgia o in pazienti con malattia non resecabile o nella malattia in stadio avanzato (stadio III e IVA). I risultati sono discordanti e non paragonabili, con una sopravvivenza a 5 anni che superava l'85% in un ristretto gruppo di pazienti affetti da stadio IVA di malattia trattati con sola radioterapia [66].

La radioterapia neoadjuvante è stata usata raramente probabilmente per il timore di una maggiore incidenza di complicanze respiratorie nel postoperatorio e di maggiori rischi di complicanze sternali dopo chirurgia [67]. Attualmente la radioterapia neoadjuvante in questi tumori ha perso di interesse.

Razionale del trattamento integrato chemioterapia- chirurgia e radioterapia.

Il trattamento ottimale dei pazienti affetti da tumore del timo dovrebbe garantire se non la guarigione un lungo periodo libero da malattia. Come già detto in precedenza, comunque, è stato comprovato che la chirurgia da sola, a parte nello stadio I di malattia,

non è in grado di portare a questo risultato in tutti i pazienti. Quindi, considerata la relativa sensibilità dimostrata dei timomi alla chemioterapia e radioterapia, si ritiene si possano associare prima o dopo chirurgia dei trattamenti addizionali allo scopo, relativamente alle terapie preoperatorie, di aumentare il tasso di resezioni complete nei casi di tumore localmente avanzato. Trattamenti pre- e postoperatori dovrebbero migliorare il controllo di malattia in quei pazienti sottoposti a resezione non completa, in quelli con malattia localmente avanzata o disseminata (stadio III e IVA) ed in quelli affetti da tumori con istotipo e dimensioni fortemente predittivi per alto tasso di recidive locoregionali.

In questi pazienti particolari, la chirurgia potrebbe quindi essere integrata dalla chemioterapia e dalla radioterapia. Il razionale della somministrazione di terapie neoadjuvanti ed adjuvanti è basato sulle esperienze maturate in ambito oncologico medico su casi di timoma allo stadio avanzato.

Scopo del presente studio

Nel contesto dei timomi localmente avanzati, esiste un sottogruppo di pazienti affetti da malattia localmente disseminata alle sierose toraciche (stadio IVA). Tale stadio di malattia seppure parecchio avanzato, è caratterizzato dalla presenza di lesioni patologiche a livello del mediastino anteriore e del cavo pleurico e del pericardio, pertanto sedi potenzialmente ancora aggredibili dal punto di vista chirurgico con intento di asportazione completa. La potenzialità della asportazione completa sta nel fatto che quando non vi siano particolari limiti posti alla chirurgia nella asportazione della componente mediastinica della malattia (sede primitiva in senso oncologico stretto), è possibile con una certa maggior facilità, anche se proponendo a volte interventi

particolarmente aggressivi e demolitivi, il controllo della malattia disseminata a livello delle sierose.

L'assunto di malattia anche se ancora intratoracica, comunque disseminata, fa sì che si sia ritenuto utile sottoporre i pazienti ad un trattamento di polichemioterapia a base di cisplatino prima dell'intervento a scopo di aumentare la reseccabilità della componente patologica a livello del mediastino e ridurre l'estensione se possibile del coinvolgimento delle sierose prima della chirurgia. Segue l'atto chirurgico con intento radicale macroscopico. Essendo tutti tumori extracapsulari per definizione a livello mediastinico (dimostre le disseminazioni pleuriche), i pazienti sono stati sottoposti a radioterapia postoperatoria di completamento quando il tumore sia stato asportato completamente e a radioterapia con aumento di dose se il tumore sia stato asportato in modo incompleto.

Materiali e metodi.

Dal 1990 ad oggi, presso il nostro centro, i pazienti affetti da timoma invasivo (stadio III e IVA di Masaoka) sono sottoposti a un trattamento multimodale che prevede l'impiego di poli-chemioterapia pre-operatoria (detta anche neoadjuvante), eventuale intervento chirurgico in caso di stabilità o controllo parziale o completo di malattia dopo poli-chemioterapia e successiva radioterapia post-operatoria (detta anche adjuvante). Nel lasso di tempo dal gennaio 1990 al dicembre 2007, sono stati trattati con questo protocollo 72 pazienti. Scopo del presente studio è valutare l'applicabilità e l'efficacia di un trattamento multimodale (chemioterapia, chirurgia, radioterapia adjuvante) nei pazienti affetti da timoma invasivo allo stadio IVA di Masaoka all'esordio (3 casi trattati tra il 1990 ed il 1995 e 24 tra il 1996 ed il 2007).

La diagnosi di timoma sui pregressi pezzi operatori è stata ricontrollata e rivista sulla base dei criteri indicati dalla più recente classificazione dei tumori del timo della World Health Organization (WHO) del 2004, e a questa stessa ci si rifà nelle pagine a seguire.

I dati clinici, radiologici e patologici dei pazienti sono stati raccolti dalle cartelle cliniche dei ricoveri ospedalieri e dai cartellini ambulatoriali dei Servizi di Radioterapia e Oncologia Medica presso i quali i pazienti sono stati seguiti, mentre il follow-up degli stessi è stato effettuato a mezzo di controllo diretto ambulatoriale durante le visite periodiche programmate o di contatti telefonici.

Valutazione iniziale di inserimento in protocollo e trattamento polichemioterapico neoadjuvante.

Ogni paziente affetto da massa del mediastino anteriore con disseminazione pleurica con diagnosi di timoma invasivo sulla base dell'esito di una biopsia chirurgica incisionale in corso di mediastinotomia anteriore parasternale o di una agobiopsia con ago tranciante TC-guidata è stato riferito allo specialista Oncologo per valutarne l'eventuale inserimento nel protocollo di trattamento.

All'atto della prima visita oncologica i pazienti sono stati sottoposti ad accurata anamnesi, esame obiettivo ed esami ematochimici, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma, prove di funzionalità respiratoria, TC del torace e dell'addome con mezzo di contrasto, RMN del torace e dell'addome, CT-PET total-body (dopo il 2000 di routine) e scintigrafia ossea ove richiesto, per una attenta valutazione generale del soggetto e stadiazione di malattia.

Indipendentemente da un eventuale giudizio di operabilità posto in precedenza da un chirurgo toracico, sulla base della diagnosi, stadiazione e status generale, ove non vi

fossero controindicazioni assolute, il paziente a seguito di consenso informato è stato avviato a trattamento chemioterapico neoadjuvante.

I criteri di inclusione alla chemioterapia neoadjuvante utilizzati furono i seguenti:

- diagnosi istologica confermata di timoma (ottenuta con agobiopsia percutanea con ago tranciante TC-guidata o mediante biopsia chirurgica incisionale in corso di mediastinotomia parasternale);
- stadiazione clinico-radiologica di timoma invasivo allo stadio IVA secondo la classificazione di Masaoka;
- anamnesi negativa per pregresse neoplasie (e pertanto anamnesi negativa per trattamenti antitumorali precedenti come chemioterapia o radioterapia);
- performance status di 0-2 secondo la scala ECOG;
- adeguata riserva midollare (conta leucocitaria su sangue periferico $> 3.500/\text{mm}^3$, conta piastrinica su sangue periferico $> 100.000/\text{mm}^3$), così come normale funzione renale (creatinina sierica $< 1.5 \text{ mg/dl}$) ed epatica (bilirubina totale $< 1.5 \text{ mg/dl}$).

I criteri di esclusione dalla chemioterapia neoadjuvante furono:

- precedente chirurgia di asportazione del timo per neoplasia o sindromi autoimmuni timo-correlate;
- pazienti sottoposti in precedenza a chemioterapia o radioterapia per timoma o affetti da malattia metastatica sistemica (stadio IVB di Masaoka);

I pazienti sottoposti a trattamento neoadjuvante per carcinoide o carcinoma del timo (tumore tipo C della classificazione WHO attualmente in vigore [32]) non sono stati considerati nel presente studio.

Sulla base dei detti criteri di inclusione, 27 pazienti (14 maschi e 13 femmine), sono stati sottoposti ad un regime poli-chemioterapico basato sull'utilizzo dei derivati del

platino. Due differenti schemi poli-chemioterapici sono stati utilizzati nel lasso di tempo considerato:

- schema ADOC: somministrazione endovenosa di adriamicina (40 mg/m^2) e cisplatino (50 mg/m^2) in giornata 1, vincristina (0.6 mg/m^2) in giornata 2 e ciclofosfamide (700 mg/m^2) in giornata 4, ogni 3 settimane; utilizzato su 18 pazienti;

- schema CDDP + VP16: somministrazione endovenosa di cisplatino (100 mg/m^2) in giornata 1 ed etoposide (100 mg/m^2) in giornata 1 e 3, ogni 3 settimane; utilizzato su 9 pazienti .

Ogni paziente, indipendentemente dal tipo di schema usato, è stato sottoposto a 4 cicli completi di trattamento sulla base dello stato ematologico ed in assenza di complicanze cardiologiche e generali. Tre settimane dopo il termine del 4° ciclo di poli-chemioterapia si è provveduto alla ristadiazione clinico-radiologica di malattia.

Le risposte al trattamento poli-chemioterapico sono state valutate mediante la ripetizione degli esami eseguiti precedentemente il trattamento a scopo stadiativo (TC torace ed addome con mezzo di contrasto, RMN del torace ed addome, CT-PET total-body dal 2000 in poi) e le entità delle stesse sono state espresse secondo i criteri della WHO.

Si è inteso per remissione completa (RC) la completa scomparsa di tutte le evidenze radiologiche e cliniche di malattia; remissione parziale (RP) la riduzione del 50% o più delle lesioni considerando la somma dei prodotti dei loro diametri maggiori e delle perpendicolari; malattia stabile (MS) la assenza di modificazione delle dimensioni delle lesioni note a termine del periodo di trattamento; progressione di malattia (MP) lo sviluppo di nuove lesioni in corso di trattamento o aumento superiore al 25% dei diametri misurati di quelle note precedentemente il trattamento.

Valutazione chirurgica preoperatoria

Tutti i pazienti affetti da timoma invasivo allo stadio IVA di Masaoka, che a termine di trattamento neoadjuvante sono risultati essere affetti, dopo accurata ristadiatione clinico-radiologica, da malattia stabile, malattia in risposta parziale o completa sono stati sottoposti a valutazione chirurgica allo scopo di asportazione macroscopicamente radicale del tumore. Tale processo di valutazione ha visto eseguire:

- esami ematochimici (emocromo, coagulazione, funzionalità epatica, funzionalità renale quadro proteico);
- valutazione della funzionalità respiratoria in pletismografia (Fev1, FVC, RV, TLC, TICO, emogasanalisi arteriosa); eventualmente nei soggetti candidati a resezione parenchimale polmonare, quando la funzione polmonare prevista post-operatoria fosse al limite, scintigrafia polmonare perfusionale con valutazione quantitativa;
- valutazione della funzionalità cardiaca con ECG basale ed ecocardiogramma e, quando indicato per fattori di rischio cardiologici preesistenti, con test ergometrico, scintigrafia miocardica da stress, Holter cardiaco dinamico, coronarografia, test del consumo di O₂, a seconda del singolo caso e della estensione dell'exeresi programmata;

Sulla base dei risultati degli esami di rivalutazione chirurgica e di ristadiatione di malattia dopo poli-chemioterapia neoadjuvante, sono stati sottoposti a intervento chirurgico con intento macroscopicamente radicale 25 pazienti (2 su 27 sono stati esclusi per progressione di malattia in corso di chemioterapia e sono stati avviati a radioterapia mediastinica esclusiva).

Tipologia di intervento chirurgico.

L'intervento chirurgico è stato programmato, in ogni singolo caso, allo scopo di provvedere alla asportazione macroscopica radicale di malattia. Considerando che si tratta di una neoplasia del mediastino anteriore con disseminazione al cavo pleurico, l'atto della programmazione dell'intervento ha sempre previsto la asportazione dei residui di timo non patologici se presenti "en bloc" con il timoma e tutti gli organi invasi dallo stesso potenzialmente asportabili. Pertanto è stata pianificata ed è stata attuata in alcuni casi la asportazione di:

- nervo frenico così come di importanti segmenti vascolari mediastinici per invasione diretta degli stessi da parte del tumore ed eventuale sostituzione protesica;
- superficie più o meno ampia di sierosa pleurica interessata dalla disseminazione metastatica del timoma (da pochi gettoni tumorali sulla pleura parietale a vere e proprie cottenne pleuriche patologiche necessitanti la pleurectomia completa);
- superficie più o meno ampia di pericardio parietale interessata dalla disseminazione metastatica del timoma ed eventuale sostituzione protesica;
- volumi di polmone più o meno grandi (dalla resezione atipica anche multipla per presenza di gettoni neoplastici ad impianto sulla pleura viscerale alla asportazione lobare o polmonare completa per interessamento esteso da parte della malattia della superficie del polmone o delle strutture vascolari dell'ilo dell'organo stesso);
- diaframma in parte o in toto sostituito in questi casi da protesi;
- tratti della parete toracica propria.

Va da sé che interventi particolarmente demolitivi sono stati pianificati ed attuati in pazienti nei quali, nonostante l'impatto degli stessi, fosse possibile garantire, dal punto

di vista macroscopico per lo meno, il controllo completo di malattia. In questa ottica ci si è spinti in alcuni casi a eseguire pneumonectomie, asportazioni di pericardio o diaframma complete con sostituzione protesica degli stessi, asportazioni di grossi vasi venosi (vena cava superiore) con sostituzione protesica degli stessi.

Per eseguire trattamenti chirurgici pianificati molto demolitivi, si è provveduto ad accessi toracici differenti a seconda delle sedi di malattia da controllare, tenendo sempre presente la necessità di una buona esposizione della componente neoplastica mediastinica e della localizzazione ed estensione delle lesioni ripetitive a livello della sierosa pleurica e degli organi alla stessa viciniori.

Si sono pertanto attuati accessi anteriori tipo emi-clam-shell (con discreta esposizione del mediastino “omolaterale” e del cavo pleurico), emi-clam-shell associata a sternotomia per una migliore visione mediastinica completa, toracotomie laterali (con buona visione del cavo pleurico e delle strutture in esse contenute nel caso di timoma prevalentemente aggettante verso il cavo pleurico stesso) e toracotomie laterali associate a sternotomie (con ottimo controllo della componente mediastinica di malattia e successivo controllo completo del cavo e strutture limitanti).

In caso di asportazione di un tratto di un grosso vaso mediastinico (vena cava superiore) si proceduto al clampaggio dello stesso con eparinazione sistemica intraoperatoria del paziente, asportazione del tratto della vaso interessato dalla neoplasia e sostituzione con anastomosi termino-terminale dello stesso con tubo di poli-tetra-fluoro-etilene (PTFE) calibro 18-20. In altri casi, l’invasione da parte del tumore della vena anonima ha richiesto la legatura e sezione della stessa in territorio sano.

In caso di interessamento di uno solo dei due nervi frenici da parte del tumore, si è provveduto a sacrificio dello stesso mediante sezione solo in caso in cui fosse possibile la asportazione macroscopicamente completa del tumore o nel caso di paralisi

diaframmatica preesistente. In caso di interessamento bilaterale dei nervi frenici, si è perseguita la conservazione di almeno uno dei due quando funzionante.

In caso di multiple ma piccole disseminazioni pleuriche parietali, non trattandosi di malattia primitiva della sierosa, si è provveduto ad asportazioni pleuriche parziali su margini macroscopicamente indenni; nel caso di ciotte neoplastiche con interessamento esteso della superficie pleurica parietale si è programmata la asportazione pleurica estesa fino alla pleurectomia totale.

Nel caso di interessamento non esteso della parete toracica propria da parte della neoplasia si è proceduto a toracectomia.

In caso di lesioni ad impianto a livello della pleura viscerale si è proceduto anche a multiple resezioni atipiche del parenchima polmonare sottostante. Quando interessati vasi dell'ilo del polmone o estese superfici della pleura viscerale si è proceduto a lobectomie, pneumonectomie e pneumonectomia extrapleurica per esteso coinvolgimento dell'ilo del polmone e del cavo pleurico omolaterale compreso diaframma e pericardio.

In caso di lesioni ad impianto diaframmatico di scarsa entità si è proceduto a asportazioni di opercoli di diaframma con riparazione diretta dello stesso, mentre nel caso di interessamento diaframmatico esteso si è provveduto ad asportazione di un emidiaframma con sostituzione con protesi in poli-tetra-fluoro-etilene (PTFE).

Quando si è asportato parte del pericardio parietale, i difetti dello stesso sono stati riparati con rete di polipropilene allo scopo di evitare eventuali erniazioni dell'organo o torsioni sul peduncolo (tabella 3).

Tutti i pazienti sottoposti a chirurgia per via toracotomica anteriore (emi-clam-shell) associata o no a sternotomia sono stati trattati nel perioperatorio dal punto di vista analgico dal 1999 in poi con infusione di anestetico locale e oppioide a mezzo di un

catetere peridurale toracico. Quelli sottoposti a sola sternotomia longitudinale mediana e comunque tutti quelli operati prima del 1999 hanno ricevuto una analgesia postoperatoria a base di oppioidi e FANS in infusione endovenosa continua con pompa elastomerica.

Ogni paziente ha ricevuto un drenaggio mediastinico ed un drenaggio pleurico, rimossi quando fosse terminato il gemizio ematico e nel caso del drenaggio pleurico in cavo abitato da parenchima residuo, quando fosse esaurita la eventuale perdita aerea.

Classificazione patologica

I pezzi operatori di ogni singolo paziente sono stati rivisti da un anatomo-patologo sulla base della recente classificazione dei tumori epiteliali del timo WHO del 2004 [32]. La completezza macroscopica della resezione chirurgica è stata determinata dall'esame dei pezzi operatori e dagli atti operatori: lo stato R0 (assenza di interessamento macro e microscopico dei margini di resezione) ed R1 (interessamento microscopico dei margini di resezione) sono stati considerati come asportazione macroscopica completa. La resezione incompleta è stata definita sulla base di un residuo macroscopico di malattia a qualunque livello (resezione R2).

Radioterapia adiuvante

I pazienti sottoposti ad intervento chirurgico sono quindi stati inviati a radioterapia adiuvante.

La radioterapia postoperatoria è stata somministrata ad un volume target che includeva il volume tumorale ampliato con un margine di circa 2-3 centimetri nelle dimensioni cranio-caudale e latero-laterale. Tutti i pazienti sono stati trattati con acceleratore lineare a 10MeV. In caso di precedente resezione completa macroscopica, la dose totale

somministrata è stata di 45 Gy con un frazionamento di dose giornaliero di 1.8 – 2.0 Gy in frazionamento convenzionale di 5 giorni la settimana. Nella maggior parte dei casi si sono utilizzati campi opposti paralleli con 2/3 di dose attraverso la porta anteriore e 1/3 di dose attraverso la porta posteriore. Dosi booster (10-16Gy) sono state somministrate a quei pazienti con malattia residua macroscopica dopo la chirurgia sul territorio segnalato da clip metalliche chirurgiche lasciate in sede.

Follow-up e analisi statistica

Ogni paziente sottoposto al trattamento multimodale descritto è stato sottoposto ad un controllo clinico-radiologico stretto. Ogni 6 mesi dopo il termine del protocollo di trattamento i pazienti sono stati sottoposti a TC total-body e visita collegiale (oncologica-chirurgica-radioterapica).

La recidiva di malattia è stata intesa come comparsa di nuova malattia confermata dal punto di vista radiologico ed istologico in un soggetto dove prima si era ottenuto un controllo macroscopico completo della stessa. In quei casi in cui ciò non sia stato possibile, non si parla di recidiva ma di malattia persistente e non entrano nel novero dei pazienti considerati liberi da malattia nel follow-up. La datazione della recidiva di malattia è quella del primo reperto radiologico disponibile che ne ha comprovata la esistenza.

Si intende per libero da malattia il paziente che all'ultimo controllo effettuato non ha dimostrato segni clinici o radiologici di ripresa loco-regionale o sistemica della stessa. Si intende per intervallo libero da malattia il lasso di tempo intercorso tra l'intervento chirurgico con asportazione macroscopica completa di malattia e l'ultimo controllo disponibile che dimostra l'assenza della stessa. Si intende per morte malattia-correlata la

morte dovuta alla malattia o a complicanze intercorse durante i trattamenti posti in essere per la cura della stessa, escludendo quindi i decessi dovuti ad altre cause..

Le analisi di sopravvivenza a lungo termine sono state effettuate con il metodo di Kaplan-Meier e calcolate dalla data dell'intervento a quella della morte o dell'ultimo controllo di follow-up.

La sopravvivenza globale è intesa come la sopravvivenza dei pazienti sottoposti al trattamento, indipendentemente dalla causa delle morti intercorse. Per sopravvivenza malattia-correlata si intende il lasso di tempo intercorso tra l'intervento chirurgico e la morte malattia-correlata. Per sopravvivenza libera da malattia si intende il periodo di tempo intercorso tra l'intervento chirurgico che aveva consentito un controllo macroscopico completo della malattia e la dimostrazione di una ripresa di malattia, escludendo ovviamente i casi in cui vi era malattia residua R2 al termine dell'intervento (persistenza di malattia).

Risultati

Dati demografici, clinici e patologici

Durante il periodo compreso tra il gennaio 1990 ed il dicembre 2007, sono stati individuati 27 pazienti, 14 maschi e 13 femmine, inseriti nel protocollo multimodale descritto.

La età media alla diagnosi era di 48.5 anni, con un intervallo di 29-68. La età media dei maschi era simile a quella delle femmine (50.5 anni vs 47.5).

Diciannove pazienti erano sintomatici all'atto della diagnosi: 10 presentavano dolore toracico aspecifico, 7 dispnea, 2 tosse, 2 sindrome cavale superiore, 8 pazienti erano completamente asintomatici.

In 6 casi vi era una sindrome autoimmune timo-correlata: 4 casi di MG, 1 di aplasia della serie rossa e 1 lupus eritematosus sistemicus.

Comorbilità associate furono molto rare: 1 caso di diabete non-insulino dipendente, 3 casi di ipertensione arteriosa essenziale.

La diagnosi istologica precedente l'inizio dei trattamenti è stata ottenuta in 23 casi mediante biopsia chirurgica incisionale in corso di mediastinotomia anteriore parasternale ed in 4 casi mediante agobiopsia percutanea TC-guidata con ago tranciante. La diagnosi pre-trattamento (rivista alla luce della classificazione WHO del 2004) era di timoma tipo AB in 1 caso, timoma tipo B1 in 3 casi, timoma B2 in 5 casi, timoma B3 in 8 casi, timoma misto B1-B2 in 4 casi, timoma misto B1-B3 in 3 casi e timoma misto B2-B3 in 3 casi.

A seguito della conferma istologica e radiologica di neoplasia del mediastino anteriore invasiva con disseminazione pleurica (stadio IVA di Masaoka), i pazienti dopo avere firmato consenso informato a poli-chemioterapia ed eventuale successivo trattamento multimodale, sono stati sottoposti a chemioterapia neoadjuvante.

Chemioterapia neoadjuvante, effetti collaterali e risposta.

I 27 pazienti arruolati nell'arco di tempo precedentemente detto (3 tra il 1990 ed il 1995 e 24 tra il 1996 ed il 2007), sono stati sottoposti in 18 casi allo schema ADOC e in 9 allo schema CDDP + VP16.

Sono stati somministrati complessivamente 108 cicli di poli-chemioterapia. Considerando la tossicità ematologica, la mediana dei nadir della conta dei granulociti neutrofili, delle piastrine e della emoglobina è stata di 702/mm³, 129.000/mm³ e 10,1 gr/dl, rispettivamente. Si sono registrati 29/108 casi di febbre da neutropenia. Le tossicità non ematologiche più frequenti sono state la alopecia, la nausea o il vomito, la

stomatite, tutte solitamente lievi o moderate (tabella 4). Tutti i pazienti hanno terminato i 4 cicli di trattamento previsti.

Dopo circa 3 settimane dal termine del trattamento poli-chemioterapico si è provveduto alla ristadiatione di malattia per ogni singolo soggetto. Sulla base dei criteri della WHO precedentemente descritti, si sono osservati 2 casi di progressione di malattia (2/27) in corso di trattamento (7%), 6 casi di malattia stabile (22%), 17 casi di risposta parziale più o meno importante (63%), 2 casi di risposta completa (7%). Se si considera il criterio oncologico stretto di risposta clinica a un trattamento chemioterapico per cui anche la malattia stabile è da considerarsi una risposta parziale in quanto non-crescita in corso di trattamento, il tasso di risposta è stato del 93%. Se nel caso del timoma, malattia a lento accrescimento, si vuole essere più rigidi (le modificazioni volumetriche di un timoma in 12 settimane, tempo che intercorre tra il 1° ed il 4° ciclo, possono essere scarsamente rilevanti) e considerare come risposta reale solo i casi di risposta parziale e completa, il tasso di risposta è stato comunque del 71%.

I due casi con progressione di malattia hanno continuato con un trattamento poli-chemioterapico con altre associazioni di farmaci e radioterapico esclusivo ma sono stati esclusi dalla valutazione chirurgica e dal presente studio.

I 25 casi affetti da malattia stabile o comunque che avessero dimostrato una risposta più o meno evidente, sono stati valutati allo scopo di exeresi chirurgica.

Interventi chirurgici, estensione e radicalità di exeresi.

I 25 pazienti candidati a chirurgia sono stati sottoposti a 8 emi-clam-shell, 9 sternotomie + emi-clam-shell, 3 toracotomie laterali e 5 sternotomie + toracotomie laterali. Sulla base degli atti operatori e dei referti patologici, sono state dimostrate 9 resezioni incomplete e 16 resezioni macroscopicamente complete. In particolare si sono avute 3

resezioni incomplete in 6 (50%) casi di malattia stabile dopo poli-chemioterapia e 6 resezioni incomplete in 17 (30%) casi di risposta parziale dopo poli-chemioterapia.

I 16 pazienti sottoposti ad exeresi completa (16/25, 64%) hanno ricevuto la asportazione del timo e del timoma associato a pneumonectomia extrapleurica con sostituzione protesica di pericardio e diaframma (1 caso), pneumonectomia (1 caso), lobectomia del polmone (3 casi), resezione atipica polmonare multipla (7 casi), pleurectomia parietale totale (5 casi), pleurectomia parietale parziale estesa (5 casi), pleurectomia parietale parziale contenuta (6 casi), pericardiectomia (12 casi - 9 con sostituzione protesica), resezione della vena anonima (2 casi) e della vena cava superiore (3 casi - 3 con sostituzione protesica), resezione del diaframma (5 casi - 2 con sostituzione protesica) e toracectomia limitata (2 casi), sezione del nervo frenico (2 casi) (tabella 3).

I 9 pazienti sottoposti ad exeresi incompleta hanno ricevuto la asportazione del timo e del timoma associato a resezione atipica polmonare multipla (5 casi), pleurectomia parietale totale (1 caso), pleurectomia parietale parziale estesa (6 casi), pleurectomia parietale parziale contenuta (2 casi), pericardiectomia (6 casi - 2 con sostituzione protesica), toracectomia limitata (1 caso). Nei pazienti in questione si è proceduto a resezione incompleta con residuo macroscopico (R2) di malattia sul nervo frenico e grossi vasi in 7 casi su 9 e per residuo di malattia sui grossi vasi in 2 casi su 9 (tabella 3).

Non vi sono stati decessi nei primi 30 giorni post-operatori. La durata media del ricovero ospedaliero dopo l'intervento è stata di 7 giorni (range 5-12). Si sono verificate complicanze postoperatorie in 6 dei 25 pazienti operati (24%): in particolare si sono registrati 2 episodi bronco-pneumonici, 2 episodi di fibrillazione atriale, 1 infarto miocardico ed 1 episodio di embolia polmonare tutti trattati e risolti con terapie

mediche, ed 1 episodio di sanguinamento post-operatorio autolimitatosi (circa 1200 ml totali) che ha richiesto emotrasfusioni ma non il reintervento.

Radioterapia adjuvante, effetti collaterali.

Tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico hanno ricevuto un trattamento di RT adjuvante sul mediastino e letto del tumore. I 16 pazienti con resezione completa macroscopica hanno ricevuto 45 Gy frazionati in dosi di 1.8-2.0 Gy/die per 5 die/settimana; i 9 con resezione incompleta hanno ricevuto dosi booster aggiuntive sui residui di malattia macroscopica per una media complessiva di 57 Gy (range 55-61 Gy) a paziente. La tossicità di questi trattamenti è risultata essere del 12% (3/25) e si è trattato di 2 casi di pericardite grado 3 e 1 caso di esofagite grado 3 della scala WHO di tossicità.

Sindromi auto-immuni timo-correlate e loro evoluzione

I pazienti affetti da sindromi auto-immuni timo-correlate hanno visto un controllo parziale con miglioramento sintomatologico delle stesse in 2 casi (2 casi di miastenia gravis), una stabilità delle stesse in 3 casi (1 aplasia pura della serie rossa, 1 LES ed 1 miastenia gravis) ed un peggioramento sintomatologico in 1 caso di miastenia gravis (dati raccolti a 12 mesi dal termine dei trattamenti).

Sopravvivenza globale, malattia correlata e libera da malattia a lungo termine.

Tra i 16 pazienti che hanno ricevuto una exeresi completa dal punto di vista macroscopico del tumore, si sono registrate 8 recidive in pazienti sottoposti a pleurectomie parietali parziali o estese. In sei casi si è dimostrata recidiva pleurica e in 2 pleurica e mediastinica. Tali recidive si sono verificate 24, 30, 47, 53, 68, 78, 87 e 98

mesi rispettivamente dopo il termine del primo ciclo di trattamento. In questi soggetti si è provveduto a reintervento ove possibile seguito da polichemioterapia (in 4 casi), e a sola poli-chemioterapia in 4 casi. Tre dei 4 pazienti rioperati hanno subito due reinterventi nel corso della storia di malattia, uno è stato rioperato una sola volta. Tutti i pazienti con recidiva, rioperati o no, sono stati trattati con polichemioterapia. Degli otto pazienti con recidiva di malattia, 3 sono morti per il timoma 67, 99 e 147 mesi rispettivamente dopo il primo ciclo di trattamento (31, 37 e 49 mesi dopo il riscontro di recidiva e secondo trattamento chirurgico e poli-chemioterapico). Un paziente con recidiva di malattia è morto in un incidente stradale 60 mesi dopo la diagnosi di recidiva di malattia. Quattro pazienti con recidiva di malattia sono vivi a 36, 42, 56 e 64 mesi di distanza dal riscontro della recidiva (uno è stato rioperato e sottoposto a poli-chemioterapia e 3 hanno subito poli-chemioterapia).

Al momento dell'ultimo follow-up, 9 pazienti su 25 trattati erano morti a 58, 71, 79, 87, 99, 126, 138 e 147 mesi dal primo trattamento. Sei pazienti su 25 sono sopravvissuti più di 10 anni, e 3 di essi sono vivi e liberi da malattia dopo tale lasso di tempo.

La sopravvivenza globale dei pazienti trattati è stata del 95% e 64% a 5 e 10 anni, rispettivamente (figura 1). La mediana di follow-up è stata di 87 mesi (range 29-147).

La sopravvivenza globale dei pazienti sottoposti ad exeresi completa è stata del 100% e 86% a 5 e 10 anni, mentre quella dei pazienti sottoposti ad exeresi incompleta è stata del 86% e 36% a 5 e 10 anni, rispettivamente (log-rank: $p=0.0036$) (figura 2).

La sopravvivenza malattia-correlata dei pazienti trattati è stata del 100% e del 68% a 5 e 10 anni, rispettivamente (figura 3). La sopravvivenza malattia-correlata dei pazienti sottoposti ad exeresi completa è stata del 100% e del 80% a 5 e 10 anni, mentre quella dei pazienti sottoposti ad exeresi incompleta è stata del 100% ed 41% a 5 e 10 anni rispettivamente (log-rank: $p=0.03$) (figura 4).

La sopravvivenza libera da malattia nei pazienti sottoposti ad exeresi completa è stata del 80% e 39% a 5 e 10 anni, rispettivamente (figura 5). La mediana di sopravvivenza libera da malattia è stata 76 mesi (range 24-136).

Considerando gli istotipi di malattia tra i pazienti operati, 1 paziente era affetto da timoma AB, 3 da timoma B1, 4 da timoma B1-B2, 2 da timoma B1-B3, 5 da timoma B2, 3 da timoma B2-B3, 7 da timoma B3. Resezione completa è stata possibile in tutti gli istotipi AB e B1, in 3 su 4 B1-B2 (75%), in tutti i B1-B3, in 2 su 5 B2 (40%), in 2 su 3 B2-B3 (67%), in 3 su 7 B3 (43%). Considerando gli istotipi privi di componente B3 (non-B3) ed i B3, resezione completa è stata possibile in 9 su 13 (69%) timomi non-B3 ed in 7 su 12 (58%) timomi B3.

Si sono osservate riprese di malattia in 1 timoma B1-B2 su 3, in 1 timoma B1-B3 su 2, in 1 timoma B2 su 2, in 2 timomi B2-B3 su 2, in 3 timomi B3 su 3 asportati chirurgicamente. Considerando gli istotipi non-B3 e i B3, si sono osservate 2 recidive su 9 (22%) resezioni complete nei timomi non B3 e 6 recidive su 7 (86%) resezioni complete nei timomi B3.

La sopravvivenza libera da malattia nei soggetti completamente resecati in base al tipo istologico è stata di 87% e 66% a 5 e 8 anni per i timomi non-B3 e del 58% e 19% a 5 e 8 anni per i timomi B3 (log-rank:p=0.016) (figura 6).

Conclusioni

Ad oggi, la letteratura internazionale riporta scarsi studi che si riferiscono al trattamento del timoma allo stadio IVA. Il trattamento ottimale dei timomi con metastasi intratoraciche rimane pertanto indefinito.

Le casistiche più datate tra quelle presenti in letteratura spesso non fanno riferimento alla classificazione WHO dei tumori del timo attualmente accettata per ovvie ragioni cronologiche e frequentemente i tumori del timo allo stadio III e IVA di Masaoka sono considerati insieme facenti parte della grossa famiglia di tumori del timo localmente avanzati.

Le casistiche che considerano solo i tumori del timo allo stadio IVA, a causa della rarità della malattia di per se stessa e della bassa percentuale di stadi IVA alla prima diagnosi, spesso abbracciano lunghi periodi temporali per cui frequentemente vi sono modificazioni dell'approccio terapeutico nel corso dello studio inficiando i risultati finali. Frequentemente sono raggruppati casi di timomi allo stadio IVA allo esordio con casi di recidiva pleurica dopo pregresso trattamento per malattia localizzata mediastinica.

La chirurgia rimane sempre l'elemento focale del trattamento del timoma, ma le casistiche in letteratura raramente entrano nel dettaglio del timoma con disseminazione pleurica.

Nel lavoro originale di Masaoka e colleghi del 1981, i pazienti affetti da malattia al IV stadio (considerando congiuntamente il IVA e il IVB) avevano una sopravvivenza a 5 anni e a 10 anni rispettivamente del 50% e dello 0% [25].

Dall'epoca di quel primo lavoro sono molte le casistiche pubblicate che riferiscono del trattamento dei tumori del timo: gli ambiti di variabilità in termini di sopravvivenza a lungo termine del timoma operato allo stadio IVA sono ampi (tabella 5).

La analisi di casistiche riferite al trattamento di timomi invasivi (stadio III e IVA) indipendentemente dalla scarsa uniformità dei trattamenti applicati e dal fatto di avere spesso considerato i due stadi avanzati insieme, ha portato a concludere che due fattori di primaria importanza nel garantire una buona prognosi a distanza sono la completezza della resezione e un approccio di tipo multimodale.

La resezione chirurgica completa può essere difficile da ottenere quando si sta trattando un grosso tumore mediastinico associato a disseminazione pleurica. Il tasso di resecabilità di timomi allo stadio IVA riportato nella passata letteratura varia dallo 0% al 42%, in assenza di trattamenti preoperatori [25,48,71]. Parecchi autori in passato hanno pertanto suggerito ed attuato l'utilizzo di trattamenti di induzione cui sottoporre i pazienti affetti da timoma allo stadio avanzato III e IVA con buoni tassi di risposta clinica e un aumento del tasso di resecabilità fino al 70% [48,51].

Nella nostra casistica abbiamo utilizzato due regimi di chemioterapia pre-operatoria, comunque entrambi basati sull'utilizzo dei derivati del platino. Solo due pazienti non hanno dimostrato una risposta al trattamento pre-operatorio e il tasso di risposta registrato è stato del 92% (considerando anche la malattia stabile in corso di trattamento come risposta al trattamento, secondo i criteri oncologici). Se nel caso del timoma, ben noto per essere una malattia a lento accrescimento, si vuole restringere il concetto di risposta clinico-radiologica ai casi che hanno effettivamente dimostrato una riduzione volumetrica della neoplasia in corso di trattamento (risposta completa e risposta parziale), il tasso di risposta si attesta comunque sul 71%. Una recente casistica del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York ha dimostrato una risposta ai derivati del platino del 67% [54]. Questi dati confermano la sensibilità dei tumori del timo a questa classe di chemioterapici.

La terapia di induzione è stata portata a termine da tutti i pazienti arruolati, con una incidenza ed intensità di eventi collaterali molto tollerabile. Questo può essere in parte spiegato dal fatto che i pazienti affetti da timoma sono spesso pazienti che hanno una età media di circa un decennio inferiore a quella dei malati di cancro del polmone (per fare un paragone con un grosso gruppo di pazienti che viene routinariamente trattato con derivati del platino) e che pertanto sono gravati da meno co-morbilità associate rispetto a questi ultimi.

L'utilizzo della terapia di induzione ci ha consentito di raggiungere un tasso di resezioni complete dal punto di vista macroscopico del 64% tra i pazienti portati ad intervento; con particolare riguardo al tipo di risposta ottenuto mediante la terapia di induzione, abbiamo registrato il 50% di resezioni complete tra i casi di malattia stabile ed il 68% tra i pazienti con malattia con risposta più o meno completa.

Kim e colleghi ha riportato un tasso di resezioni complete del 76% dopo terapia di induzione con platino e prednisone, mentre Huang e colleghi hanno riferito un tasso del 67% dopo terapia di induzione con soli derivati del platino [54,72].

Nonostante si tratti di tumori localmente avanzati con interessamento pleurico che li fa attribuire allo stadio IVA, la nostra esperienza ha dimostrato che l'aspetto della malattia che più influenza la possibilità di una asportazione macroscopica completa della stessa è quasi sempre l'estensione e l'invasione a livello mediastinico più che la componente a livello pleurico.

Nella nostra esperienza le resezioni non complete con residuo macroscopico di malattia sono state tali a causa dello interessamento non gestibile dal punto di vista chirurgico di grossi vasi o dei nervi frenici. L'interessamento pleurico di per sé non ha mai limitato la possibilità di una asportazione completa della malattia dal punto di vista macroscopico. Per ciò che riguarda l'interessamento pleurico, la nostra esperienza suggerisce che

localizzazioni di malattia limitate a rari foci neoplastici possono essere trattate mediante la asportazione delle singole lesioni associate a concomitante resezione polmonare se necessaria. Non vi sono dati precedenti in letteratura circa l'uso "routinario" della pleurectomia parietale completa in questi pazienti. Al contrario rispetto al mesotelioma pleurico maligno, nel quale la malattia per definizione interessa l'intera superficie pleurica, il timoma metastatico alla pleura può essere considerato una malattia ad estensione limitata. Nella maggior parte di questi malati, l'approccio chirurgico più utile è la incisione ad emi-clamshell che permette una buona esposizione del mediastino e del cavo pleurico omolaterale.

Nei pazienti con un interessamento più esteso della sierosa pleurica e con caratteristiche confluenti, può essere necessaria allo scopo di una asportazione completa la pleurectomia completa, talvolta la pneumonectomia o la pneumonectomia extrapleurica. In questi casi l'approccio ideale è rappresentato da una sternotomia associata ad una toracotomia postero-laterale. Nella recente letteratura sono comparsi due lavori che riferiscono rispettivamente di 3 e 5 pneumonectomie extrapleuriche per timoma allo stadio avanzato con tassi di morbilità e mortalità postoperatori decisamente migliori rispetto a quelli riportati per il mesotelioma [53,54,73]. Questo tipo di risultati è anche esso in relazione a nostro avviso con la età generalmente più bassa e il migliore stato generale dei pazienti affetti da timoma rispetto a quelli affetti da mesotelioma pleurico maligno.

In generale il tasso di complicanze post-operatorio è relativamente basso e assolutamente accettabile.

A seguito del trattamento chirurgico, facendo scorta del fatto che la componente pleurica di malattia è sempre stata asportata con radicalità macroscopica, che la componente mediastinica di malattia era sempre importante dal punto di vista

dimensionale e che non si sarebbe comunque potuto utilizzare una irradiazione efficace dell'emitorace in toto per la tossicità polmonare in tutti i pazienti tranne due, abbiamo sempre perseguito l'utilizzo della radioterapia adjuvante sul mediastino allo scopo di ridurre la recidività locale. La tossicità correlata con il trattamento radioterapico è stata bassa e quasi trascurabile.

I dati di sopravvivenza a lungo termine sono incoraggianti. Abbiamo preferito esporli in termini di sopravvivenza malattia correlata e di sopravvivenza libera da malattia per una maggiore chiarezza. Trattandosi infatti il timoma di una malattia a lenta progressione riteniamo che esprimere i risultati in termini di sola sopravvivenza globale non avendo a disposizione periodi di follow-up molto lunghi potrebbe essere fuorviante, meglio dunque la sopravvivenza malattia correlata e quella libera da malattia che danno a nostro avviso un quadro più realistico della efficacia dei trattamenti posti in essere.

I dati relativi alla sopravvivenza malattia correlata (100% e 80%) e libera da malattia (68% e 39%) a lungo termine (5 e 10 anni rispettivamente) concordano con quelli esposti dalla letteratura recente [54].

In particolare ancora una volta si è dimostrato il grosso impatto della resezione chirurgica completa sulla sopravvivenza a lungo termine, così come è confermato che l'istotipo più aggressivo secondo la recente classificazione – il tipo B3 - è quello con peggior prognosi a distanza rispetto a tutti gli altri.

Concludendo, un trattamento multimodale per il timoma allo stadio IVA che consideri anche la possibilità di resezioni chirurgiche estese è attuabile con basse co-morbilità e mortalità associate e sembra garantire un buon controllo di malattia a lungo termine.

Figura 1. Sopravvivenza globale pazienti operati (Kaplan-Meier).

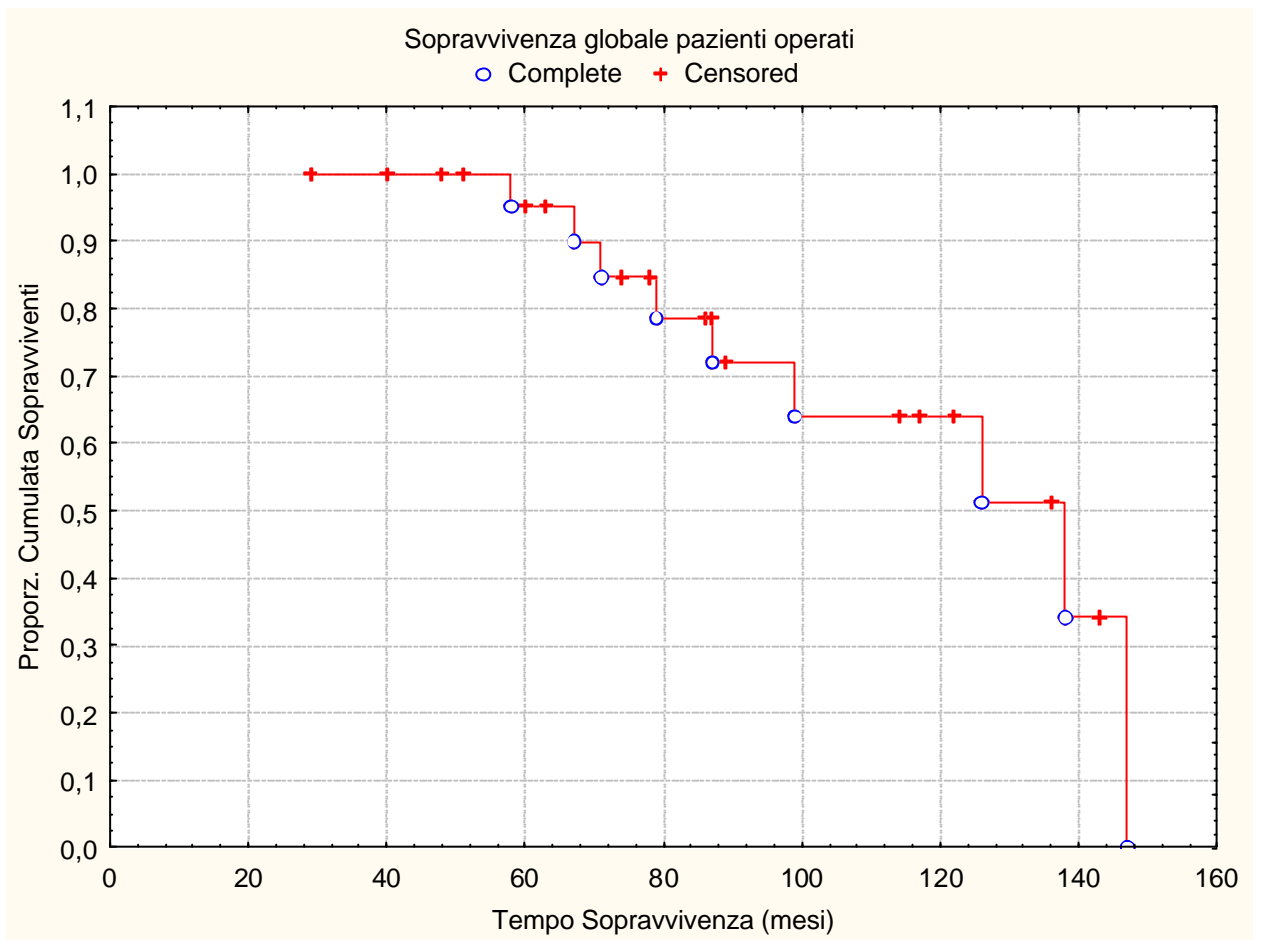


Figura 2. Sopravvivenza globale in base alla completezza di resezione macroscopica (Kaplan-Meier).

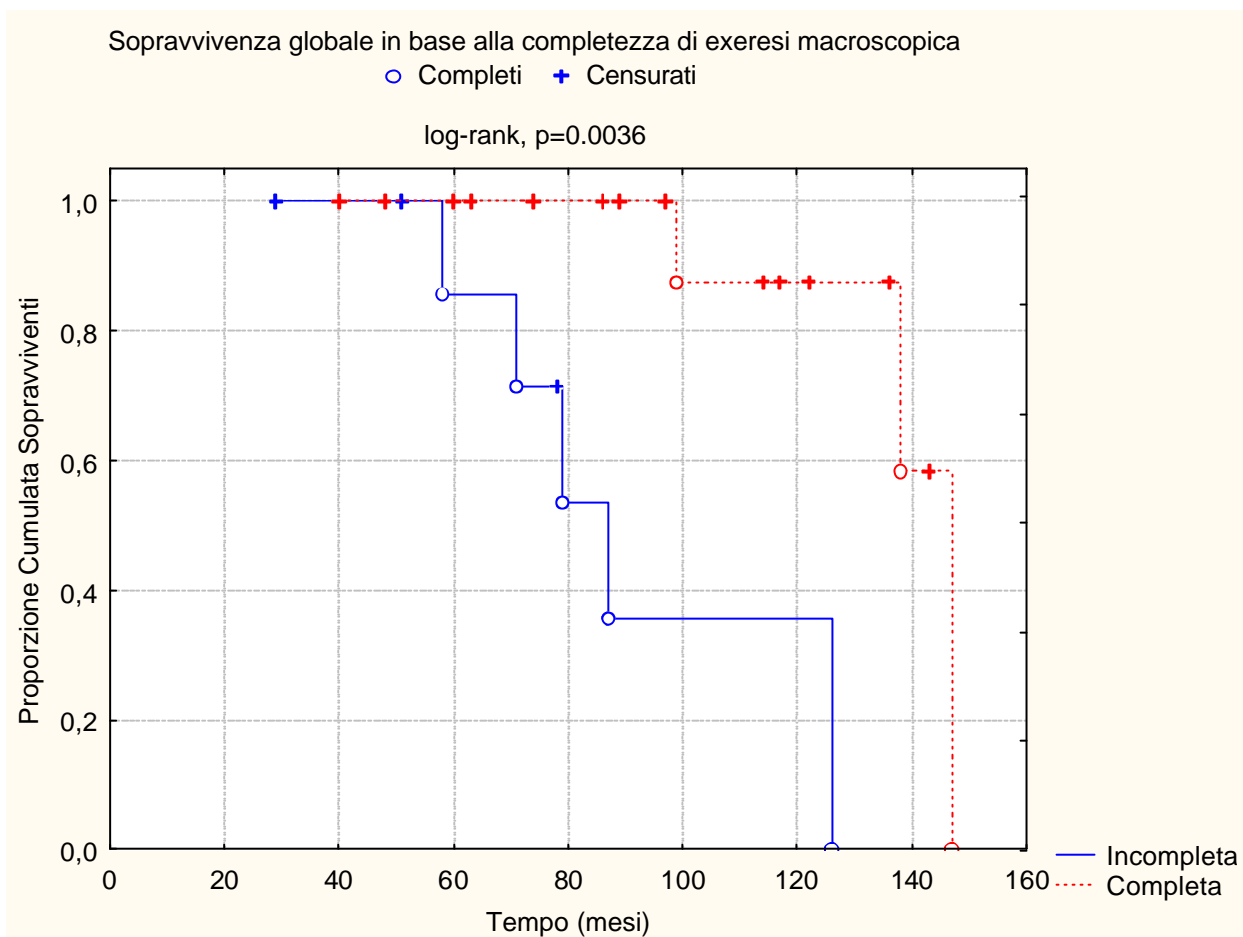


Figura 3. Sopravvivenza malattia-correlata pazienti operati (Kaplan-Meier).

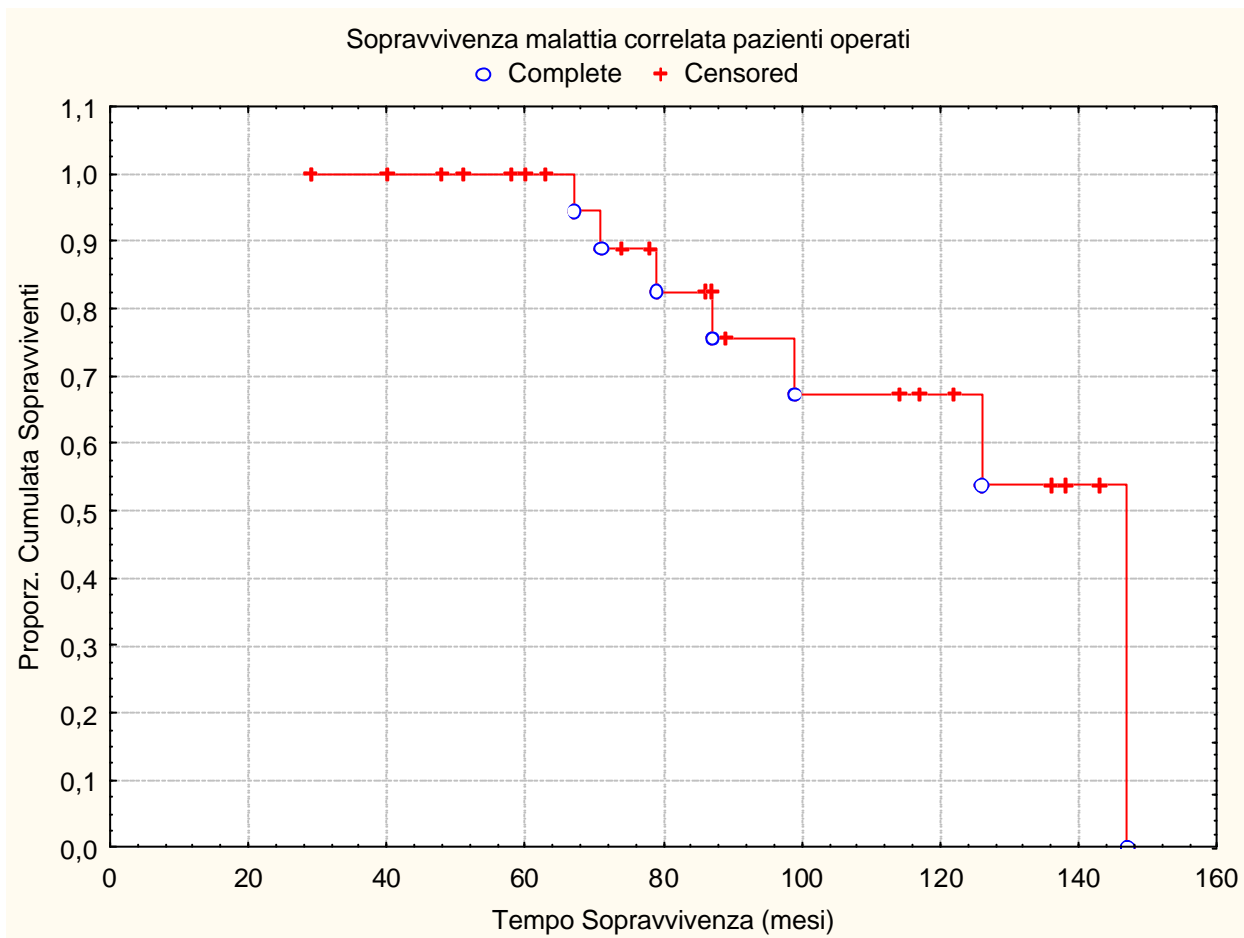


Figura 4. Sopravvivenza malattia-correlata in base alla completezza della resezione (Kaplan-Meier).

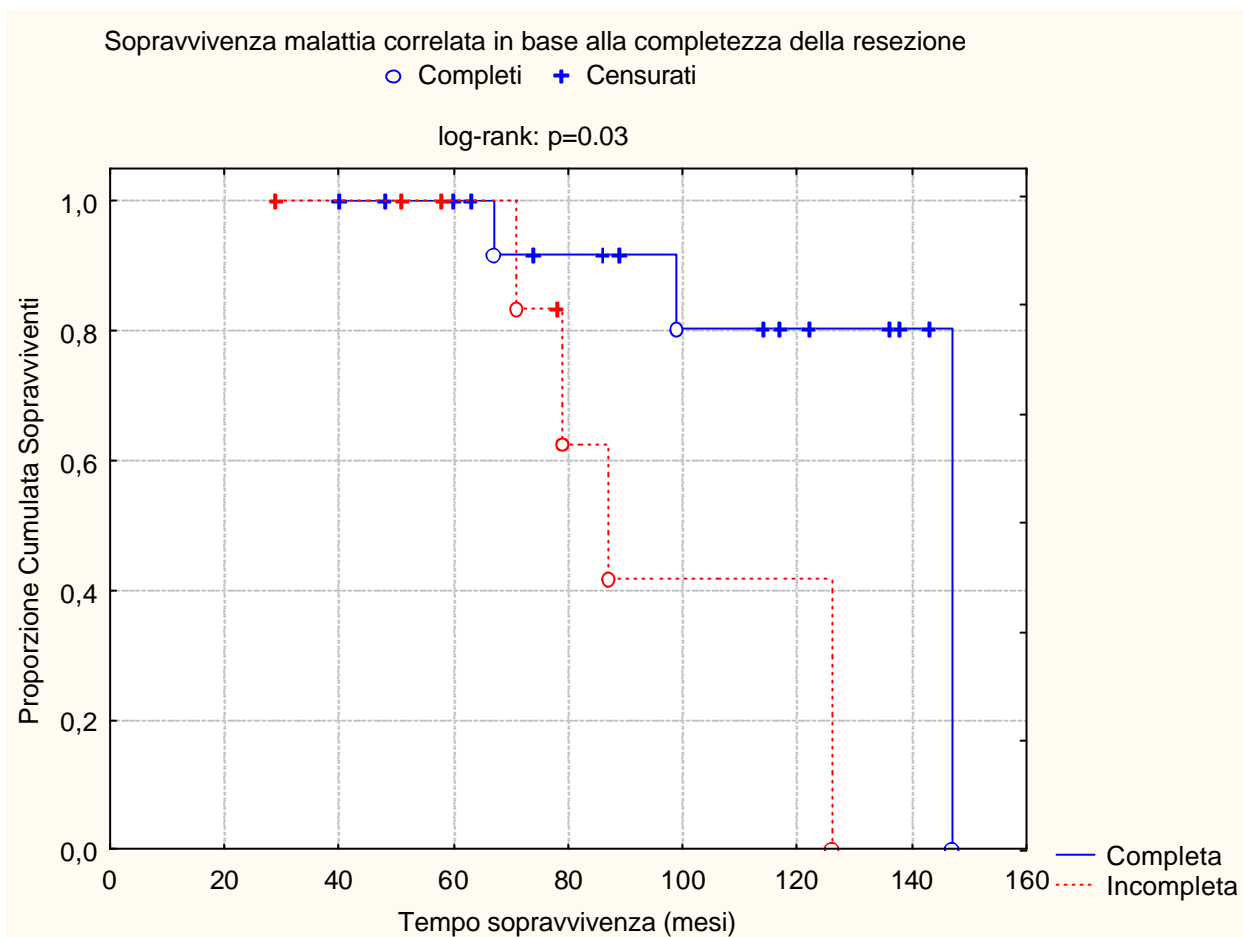


Figura 5. Sopravvivenza libera da malattia (resezione completa) (Kaplan-Meier).

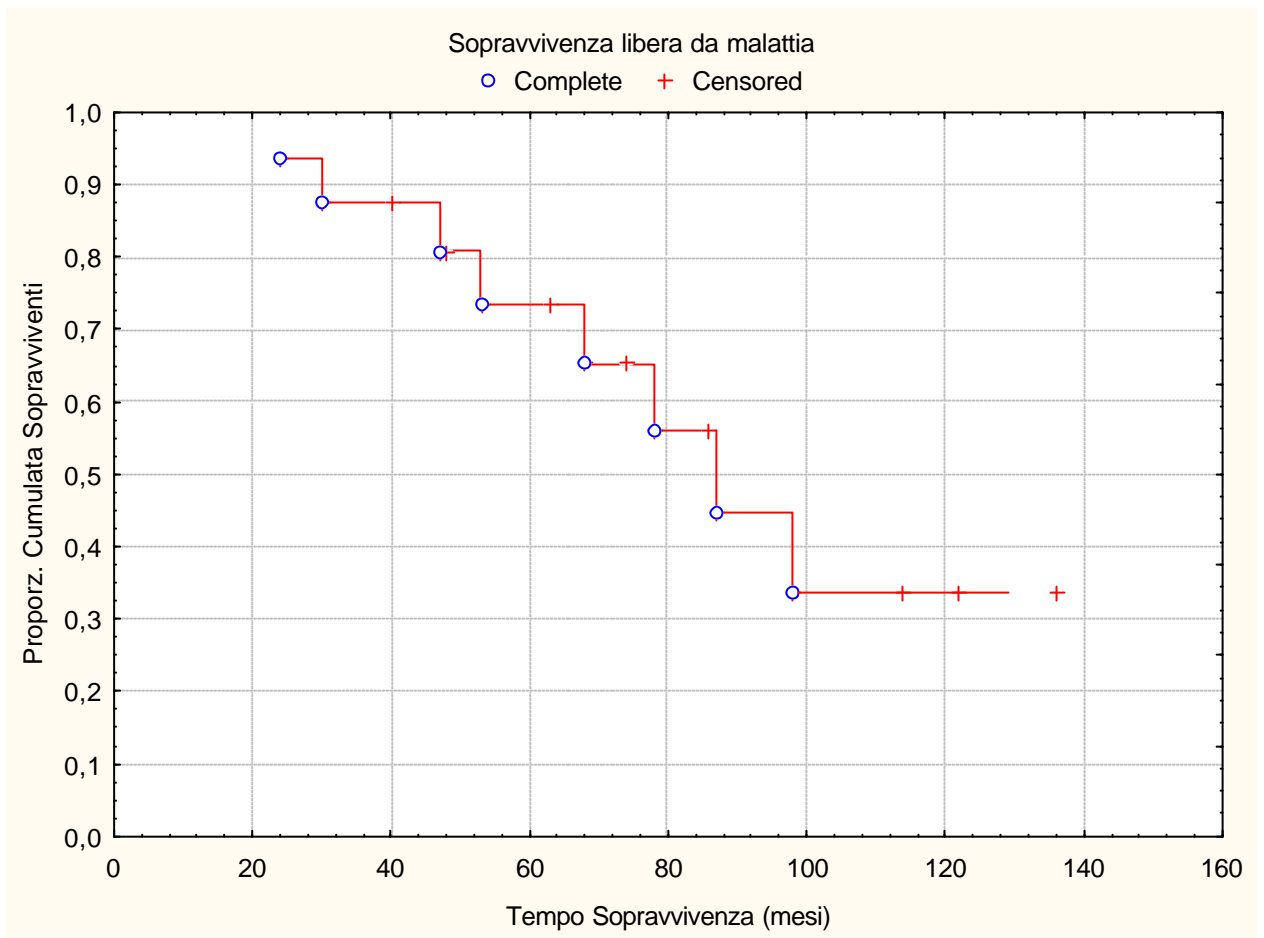


Figura 6. Sopravvivenza libera da malattia in base allo istotipo dopo resezione completa (Kaplan-Meier).

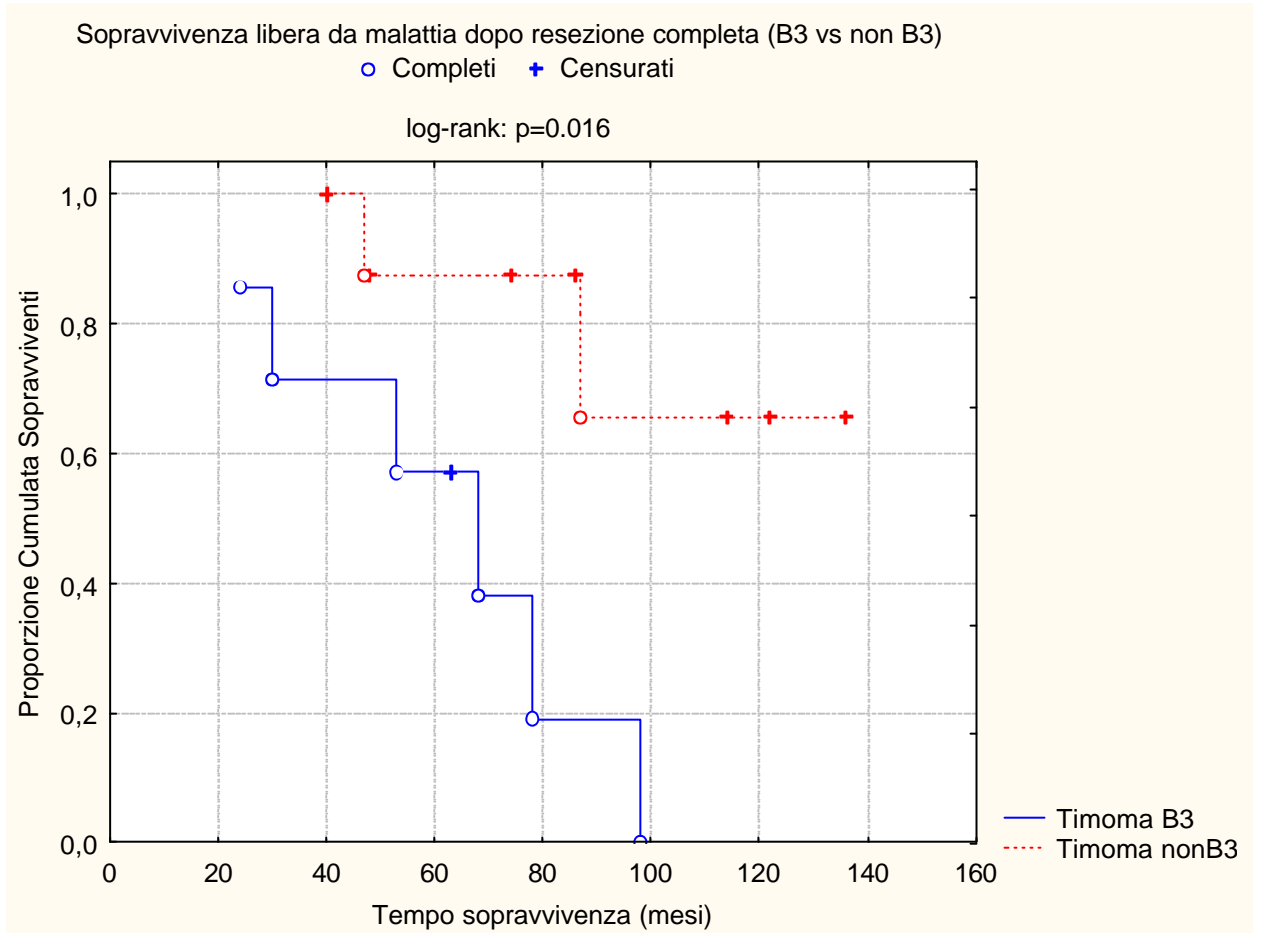


Tabella 1. Stadiazione clinico-patologica di Masoka [25].

Stadio	Caratteristiche di invasività loco-regionale o diffusione sistemica
Stadio I	tumore microscopicamente e macroscopicamente capsulato
Stadio IIA	invasione transcapsulare microscopica
Stadio IIB	invasione macroscopica del grasso mediastinico peritimico o aderente macroscopicamente alla pleura mediastinica
Stadio III	invasione degli organi circostanti
Stadio IVA	disseminazione pleurica o pericardica
Stadio IVB	metastasi a distanza linfatiche o ematiche

Tabella 2. WHO classificazione istologica dei tumori timici [30].

Classificazione WHO	Descrizione
A	Midollare; timoma a cellule fusate
AB	Misto
B1	Prevalentemente corticale; linfocitico, organoide
B2	Corticale
B3	Epitelliale, squamoso, timoma atipico, carcinoma timico ben differenziato
C	Carcinoma timico

Tabella 3. Pazienti, risposta trattamento neoadjuvante, completezza di exeresi, tipo di resezione, malattia residua e accesso chirurgico

N^	Risposta Chemio	Completezza	Tipo di resezione	Malattia residua	Accesso
1	RP I	No	T/T + Per + Pl par + WR	(NF)	EC
2	RP	Si	T/T + Per + Pl par + Diafr	no	St+Tor
3	RP	Si	T/T + Per + Pl par + VCS	no	St+EC
4	RP	Si	T/T + Per + Pl par + Diafr + Lobo	no	St+Tor
5	RC	Si	T/T + VA + Pl par	no	EC
6	MS	No	T/T + Per + Pl par +WR	(NF + GV)	EC
7	MS	Si	T/T + Pl par + VCS + Lobo	no	St+EC
8	RP	No	T/T + Pl par + PT + WR	(NF)	Tor
9	RP	Si	T/T + Per + Pl par + PT + WR	no	St+EC
10	RP	Si	T/T + Pl par + VCS + WR	no	St+EC
11	MS	No	T/T + Per + Pl par	(GV)	St+EC

12	RP	No	T/T + Pl par + WR	(GV)	St+EC
13	RP	Si	T/T + Per + Pl par + NF + Pneu	no	St+Tor
14	RP	Si	T/T + Per + Pl par + PT + Lobo	no	St+Tor
15	RP	No	T/T + Per + Pl par	(GV)	St+EC
16	MS	Si	T/T + Pl par + Diafr + WR	no	Tor
17	RP	Si	T/T + Per + Pl par + VA + WR	no	St+EC
18	RP	Si	T/T + Per + Pl par + Diafr	no	Tor
19	RP	No	T/T + Per + Pl par + WR	(NF + GV)	St+EC
20	RP	Si	T/T + EPP	no	St+Tor
21	RC	Si	T/T + Per + Pl par	no	EC
22	MS	No	T/T + Per + Pl par	(NF)	EC
23	MS	Si	T/T + Per + Pl par + WR	no	EC
24	RP	No	T/T + Per + Pl par + WR	(GV)	EC
25	RP	Si	T/T + Per + Pl par + WR	no	EC

Legenda tabella 3.

RP: risposta parziale; RC: risposta completa ; MS: malattia stabile; T/T: timo e timoma; Per: pericardio; Pl par: pleura parietale; Diafr: diaframma; WR: wedge-resection; Lobo: lobectomy; Pneu: pneumonectomy; EPP: pneumonectomy extrapleurica; NF: nervo frenico; GV: grosso vaso (aorta o arteria anonima o succlavia o carotide); PT: parete toracica propria;VA: vena anonima; VCS: vena cava superiore; St: sternotomia; Tor: toracotomia; EC: emiclamshell

Tabella 4. Dati di tossicità non ematologica correlata al trattamento poli-chemioterapico neoadjuvante correlati con il numero di cicli effettuati (n=108).

Scala WHO

Tossicità	0	1	2	3	4
Gastroenterica	89	13	6	-	-
Alopecia	6	9	68	25	-
Infettiva	104	2	2	-	-
Cardiaca	102	4	2	-	-
Nausea/Vomito	25	62	18	3	-

Tabella 5. Sopravvivenza dei pazienti affetti da timoma allo stadio IVA (dati della letteratura).

Autore	Ref.	Anno	n° casi	Sopravvivenza a 5 anni (%)	Sopravvivenza a 10 anni (%)
Maggi	[48]	1991	21	59	40
Blumberg	[9]	1995	9	100	0
Yagi	[68]	1996	5	67	33
Kondo	[69]	2003	67	70	47
Lucchi	[70]	2005	16	--	46
Wright	[53]	2006	5	75	50
Huang	[54]	2007	18	78	65

Bibliografia

- [1] Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, et al. The thymus: a comprehensive review. *Radiographics* 2006; 26: 335-48.
- [2] Miller JF. The discovery of thymus function and of thymus-derived lymphocytes. *Immunol Rev* 2002; 185: 7-14.
- [3] Miller JF. Events that led to the discovery of T-cell development and function – a personal recollection. *Tissue Antigens* 2004; 63: 509-17.
- [4] Bearman RM, Levine GD, Bensch KG. The ultrastructure of the normal thymus: a study of 36 cases. *Anat Rec* 1978; 190: 755-81.
- [5] Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003; 105: 546-51.
- [6] Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest* 2005; 128: 2893-909.
- [7] Riedel RF, Burfeind WR Jr. Thymoma: benign appearance, malignant potential. *Oncologist* 2006; 11: 887-94.
- [8] Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer* 1985; 55: 1074-86
- [9] Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 908-13
- [10] Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987; 60: 2727-43.
- [11] Wang LS, Huang MH, Lin TS, et al. Malignant thymoma. *Cancer* 1992; 70: 443-50.

- [12] Lopez-Cano M, Ponesti-Bosch JM, Espin-Basany E, et al. Clinical and pathologic predictors of outcome in thymoma-associated myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1643-9.
- [13] Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumours. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1860-9.
- [14] Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 23: 1797-810.
- [15] Mangan KF, Volkin R, Winkelstein A. Autoreactive erythroid progenitor-T suppressor cells in the pure red cell aplasia associated with thymoma and panhypogammaglobulinemia. *Am J Hematol* 1986; 23: 167-73.
- [16] Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003; 56: 12-6.
- [17] Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol* 2007; 254: 756-62.
- [18] deBeukelaar JW, Sillevius Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist* 2006; 11: 292-305.
- [19] Armstrong P. Mediastinal and hilar disorders in Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM (eds): *Imaging of Diseases of the Chest*, Mosby, London, UK, 2000, pp. 789-949.
- [20] Maher MM, Shepard JAO. Imaging of thymoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17: 12-19.
- [21] Kubota K, Yamada S, Kondo T, et al. Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of ¹¹C-methionine PET and FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40: 1595-1601
- [22] Endo M, Nagakawa K, Ohde Y, et al. Utility of FDG-PET for differentiating the grade of malignancy in thymic epithelial tumors. *Lung Cancer* 2008; 61: 350-55.

- [23] Shamji F, Pearson FG, Todd TRJ, et al. Results of surgical treatment for thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 43-7.
- [24] Sung YM, Lee KS, Kim BT, et al. 18F-FDG PET/CT of thymic epithelia tumour: usefulness for distinguishing and staging tumour subgroups. *J Nucl Med* 2006; 47: 1628-34.
- [25] Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-92.
- [26] Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, et al. A tentative tumor-node metastasis classification of thymoma. *Cancer* 1991; 68: 1984-7
- [27] International Union Against Cancer. TNM supplement. A commentary on uniform use; 3rd edition. New York: Wiley-Liss; 2003.
- [28] Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Masaoka A. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol In* 1994; 44: 359-67.
- [29] Bedini AV, Andreani SM, Tavecchio L, et al. Proposal of a novel system for the staging of thymic epithelial tumours. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1994-2000.
- [30] Rosai J. World Health Organization international histological classification of tumours. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1999.
- [31] Suster S. Diagnosis of thymoma. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1238-44.
- [32] Strobel P, Marx A, Zettl A, Muller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma: an update of the WHO Classification 2004. *Surg Today* 2005; 35: 805-11.
- [33] Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behaviour of thymoma: a study of 273 patients. *Cancer* 2002; 94:624-32.

- [34] Shimosato Y, Mukay K. Tumors of the mediastinum, in Rosai J Sobin LH (eds): Atlas of Tumor Pathology. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology 1997; pp 93-11.
- [35] Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW Jr, Choi N, et al: Thymoma. Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 1994; 74: 606-617.
- [36] Strobel P, Bauer A, Puppe B, et al: Tumour recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas:a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1501-9
- [37] Chen G, Marx A, Wen-Hu C, et al: New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumours: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Ancer* 2002; 95: 420-29.
- [38] Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1183-88.
- [39] Venuta F, Rendina EA, Pescarmona E, et al. Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1585-92
- [40] Moore KH, Mc Kenzie PR, Kennedy CW, et al. Thymoma: trends over time. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 203-7
- [41] Rea F, Marulli G, Gilardi R, et al. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 412-8
- [42] Cruciti F, Doglietto GB, Bellantone R, et al. Effects of surgical treatment in thymoma with myasthenia gravis: our experience with 103 patients. *J Surg Oncol* 1992; 50: 43-6
- [43] Wilkins EJ, Grillo HC, Scannell JG, et al. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 888-92.

- [44] Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 376-84.
- [45] Okumura M, Myoshi S, Takeuchi Y, et al. Results of surgical treatment of thymomas with special reference to the involved organs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 605-13
- [46] Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 1041-7
- [47] Wilkins KB, Sheikh E, Green R, et al. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 230: 562-74
- [48] Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 152-6
- [49] Ruffini E, Mancuso M, Oliaro A, et al. Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathological features, treatment, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 55-63.
- [50] Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI, et al. Comparison of stage I-II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1635-42.
- [51] Venuta F, Rendina EA, Longo F, et al. Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1866-72
- [52] Wright CD, Wain JC, Wong DR, et al. Predictors of recurrence in thymic tumors: importance of invasion, WHO histology and size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1413-21

- [53] Wright CD. Pleuropneumonecctmy for the treatment of Masaoka stage IVA thymoma. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1234-9
- [54] Huang J, Rizk NP, Travis WD, et al. Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IVA thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 49-52
- [55] Boston B. Chemotherapy of invasive thymoma. *Cancer* 1976; 38:49-52
- [56] Giaccone G. Treatment of malignant thymoma. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 140-6
- [57] Hu E, Levine J. Chemotherapy of malignant thymoma: case report and review of the literature. *Cancer* 1986; 57: 1101-4
- [58] Godel N, Boning L, Frederick A, et al. Chemotherapy of invasive thymoma: a retrospective study of 22 cases. *Cancer* 1989; 63: 1493-500
- [59] Butler WM, Diehl LF, Taylor HG, et al. Metastatic thymoma with myasthenia gravis. Complete remission with combination chemotherapy. *Cancer* 1982; 50: 419-22.
- [60] Kosmidis PA, Iliopoulos E, Penetea S. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, adriamycin, and vincristine in malignant thymoma and myasthenia gravis. *Cancer* 1988; 61: 1736-40.
- [61] Hernandez-Ilizaliturri FJ, Tan D, Cipolla D, et al. Multimodality therapy for thymic carcinoma (TCA): results of a 30-year single institution experience. *Am J Clin Oncol* 2004; 27:6872.
- [62] Ohara K, Tatsuraki H, Fuji H, et al. Radioresponse of thymomas verified with histologic response. *Acta Oncol* 1998; 37:471-4
- [63] Urgesi A, Monetti U, Rossi G, et al. Aggressive treatment of intrathoracic recurrences in thymoma. *Radiother Oncol* 1992; 24: 221-5.
- [64] Pollack A, Komaki R, Cox JC, et al. Thymoma: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 1037-43.

- [65] Kundel J, Yellin A, Popovitzer A, et al. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors. Treatment results and prognostic factors. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 389-94
- [66] Ichinose Y, Ohta M, Yano T, et al. Treatment of invasive thymoma with pleural dissemination. *J Surg Oncol* 1993; 54:180
- [67] Myojin M, Choi NC, Wright CD, et al. Stage III thymoma: patterns of failure after surgery and postoperative radiotherapy and its implications in future stuffy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 927-33
- [68] Yagi K, Hirata T, Fukuse T, et al. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 521-44.
- [69] Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:878-85.
- [70] Lucchi M, Ambrogi MC, Duranti L, et al. Advanced stage thymomas and thymic carcinomas: results of multimodality treatments. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1840-4.
- [71] Rea F, Sartori F, Loy M, et al. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 543-9.
- [72] Kim ES, Putnam JB, Komaki R, et al. Phase II study of multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 2004; 44: 369-79.
- [73] Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 138-46.