

TIMO E TIMOMA

TIMO: CENNI ANATOMICI

Il timo è un organo impari situato nel mediastino superiore che raggiunge in basso il pericardio fibroso ed in alto si estende talvolta sino alla tiroide.

È un organo transitorio che va incontro ad involuzione di grado variabile individuale, di natura linfoepiteliale, e costituisce il microambiente dove i progenitori linfoidi derivati dal midollo osseo si differenziano in linfociti T maturi.

È accolto nella loggia timica, raccolta tra la fascia cervicale media posteriormente, che aderisce alle vene della base del cuore, e la fascia endotoracica anteriormente, addossata allo sterno. È costituito da due formazioni simmetriche, i lobi timici, che col grado di involuzione e l'età del paziente subiscono una infiltrazione adiposa e diventano giallastri. I due lobi sono fusi al centro mediante un ponte parenchimale che rende al viscere una forma grossolanamente ad "H"; l'apice presenta due prolungamenti, i corni timici.

La faccia posteriore del timo ricopre nel collo la trachea, mentre all'altezza dello stretto toracico superiore questa faccia è attraversata dal tronco brachiocefalico di sinistra; nel mediastino si trova invece anteriormente al pericardio e ai grandi vasi.

Ognuno dei due lobi è formato da numerosi lobuli: nei lobi si trova una struttura parenchimale disposta a mo' di cordone centrale di sostanza midollare che si espande in una serie di lobuli ognuno dei quali ha una zona corticale periferica.

È riccamente vascolarizzato da:

- arterie timiche provenienti dalla toracica interna (direttamente o tramite i rami mediastini anteriori o pericardiofrenici)
- arterie tiroidee inferiori, per l'irrorazione della porzione cervicale
- arteria timica posteriore: proveniente dal tronco brachiocefalico o dall'aorta o a. carotide comune di sinistra

Il drenaggio venoso è assicurato da:

- vena timica posteriore: voluminoso ramo drenante nella vena anonima sinistra (talvolta in vena cava sup.) che raccoglie le vene emergenti dalla superficie posteriore e superiore del timo
- rami che affluiscono alle vene toraciche interne, tiroidee, pericardiche, freniche.¹

TIMO E MIASTENIA GRAVIS (MG)

La MG è una malattia della giunzione neuromuscolare, caratterizzata da abnorme faticabilità muscolare, dovuta ad un blocco della trasmissione post sinaptica a livello della *placca motrice*.

Va premesso che nel 90% dei malati di MG sono presenti anomalie del timo come il l'iperplasia timica (70%) o il timoma (20%), e che nel timo sono presenti cellule staminali in grado di trasformarsi in cellule muscolari, se opportunamente stimolate; il timo inoltre è in grado di produrre anticorpi anti acetilcolinesterasi.

La patogenesi di questa malattia è autoimmunitaria. Si ritiene che un agente patogeno (es. virus) sia in grado di promuovere la differenziazione delle cellule staminali timiche in cellule muscolari con recettori per l'acetilcolina; i linfociti timici producono anticorpi diretti contro i recettori per l'Ach, sia localmente che perifericamente, provocando la loro distruzione. Si genera così un blocco post-sinaptico della trasmissione neuromuscolare.

Clinicamente si osserva progressivo aumento della faticabilità tipicamente progressivo dalla mattina alla sera, a carico di alcuni gruppi muscolari: muscoli oculari, muscoli deputati alla fonazione, alla deglutizione, alla respirazione. Le paralisi respiratorie sono la causa più frequente di morte.

La terapia medica è con farmaci anti-colinesterasici (Prostigmina, Mestinon) o corticosteroidi o la plasmaferesi (eliminazione degli autoanticorpi dal sangue); la terapia chirurgica è la timectomia. Il ruolo della timectomia fu visto la prima volta da Balock nel 1939 che rimosse una cisti timica benigna in una ragazza miastenia con un repentino miglioramento della sintomatologia miastenia².

¹ Anatomia e Pearson

² Baker vol. 1

TIMOMA

Premessa

La classificazione di tumori timici ha sempre generato numerosi dibattiti fino al 1999 quando *Rosai* ha proposto la sua classificazione, attualmente ancora accettata (**classificazione WHO**). Storicamente infatti esistono due elementi di confusione: il primo è nella distinzione tra il *timoma* e il *carcinoma timico*, la seconda nella classificazione del timoma in *benigno* e *maligno*. Inizialmente il timoma ed il carcinoma timico erano considerati indistintamente come neoplasie epiteliali fino al 1970. Successivamente Levine e Rosai (1978) hanno distinto il timoma in *circoscritto* (benigno) e *maligno*, questo ultimo ulteriormente diviso in timoma *tipo 1* (invasivo, con o senza minime atipie) e *tipo 2* (istologicamente maligno, carcinoma timico); per molto tempo il carcinoma timico fu chiamato perciò timoma tipo 2.

Nel 1982 con Wick e nel 1987 con Levine avviene finalmente la definitiva separazione delle neoplasie epiteliali timiche in timoma e carcinoma: questa classificazione elimina i termine benigno e maligno in favore dei termini descrittivi *capsulato* ed *invasivo*.

Sfortunatamente ancora oggi in letteratura si utilizza il termine di timoma benigno e maligno.³

Classificazione WHO sec. Rosai 1999 ⁴
TUMORI EPITELIALI
<ul style="list-style-type: none">• Timoma• Carcinoma timico
TUMORI NEUROENDOCRINI
<ul style="list-style-type: none">• Carcinoide• Carcinoma a piccole cellule• Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
TUMORI A CELLULE GERMINALI
LINFOMI

³ Pearson

⁴ Pearson

TUMORI STROMALI
<ul style="list-style-type: none"> • Timolipoma • Timoliposarcoma • Tumore Fibroso Solitario • Rabdosarcoma
<ul style="list-style-type: none"> • Iperplasia timica vera • Iperplasia linfoide • Cisti timiche multiloculate • Istiocitosi a cellule di Langherans
ALTRI

Il timoma è la neoplasia del mediastino anteriore più comune, ed è la più comune lesione mediastinica dell'adulto (il 20% delle lesioni mediastiniche). L'età media è tra 40-60 anni, senza significativa differenza tra maschi e femmine.

Si tratta di una neoplasia a lenta crescita, dotata di invasività e tendenza alla recidiva locale, ma con scarsa tendenza alla metastatizzazione per via ematogena e linfatica, con prognosi buona se riconosciuta nelle fasi iniziali, quando è ancora capsulato e non invasivo localmente.

Il termine *timoma* va ristretto alle neoplasie timiche epiteliali con alcune specifiche citologiche: il timoma infatti contiene anche una componente di linfociti: questi non sono cellule neoplastiche, ma si trovano in uno stadio di differenziazione immaturo e rispecchiano la popolazione normalmente presente nel timo. Questo aspetto lo differenzia dagli altri tumori solidi in cui i linfociti sono più maturi e derivano dal compartimento periferico. Ciò induce a credere che le cellule neoplastiche epiteliali mantengano la loro funzione di indurre lo sviluppo dei T linfociti.

Anche sulla differenziazione in sottotipi del timoma esiste confusione.

Bernatz et al (1961) hanno suddiviso i timomi in base al rapporto tra cellule epiteliali e linfociti in: timoma *linfocitico*, *epiteliale*, *misto* e *a cellule fusiformi* (varietà dell'epiteliale). La varietà epiteliale, secondo alcuni autori, è quella più aggressiva e con prognosi peggiore (forse perché si presenta in fase più avanzata).

Nel 1985 Marino e Muller-Hermelink hanno proposto una nuova classificazione basata sulla somiglianza delle cellule neoplastiche con le cellule presenti nelle diverse zone del lobulo timico: timoma *corticale*, *midollare* e *misto*. Nel timoma

corticale le cellule sono grandi, tonde o poligonali con un nucleo evidente e numerosi nucleoli con citoplasma mal definito: questa forma tende ad essere la più invasiva. Il timoma midollare ha cellule fusiformi, piccole con nucleo poco visibile non si vedono nucleoli. Questa varietà tende a rimanere capsulata e meno aggressiva, di solito non supera lo stadio II di Masaoka.

Eccezionalmente i timomi primitivi possono essere ectopici a livello pleurico, pericardio, cervicale o polmonare.

Clinica e diagnosi

Una discreta parte dei timomi sono asintomatici e vengono scoperti incidentalmente. Quando presenti i sintomi sono dovuti per lo più all'effetto "massa occupante spazio" intra-mediastinica: dolore toracico, tosse, dispnea; le forme più aggressive si presentano con paralisi neurologiche o sindromi da ostruzione venosa. Oltre a questi sintomi di interessamento locale, ne esistono altri sistemici, legati spesso a disordini immunologici. La **miastenia gravis** si associa nel 40% ai timomi (viceversa solo il 21% dei miastenici è portatore di timoma), ma possono essere presenti altri disordini ematologici o immunologici: Sindrome di Lambert-Eaton, miosite, distrofia miotonica, mieloma multiplo, pancitopenia, aplasia delle cellule rosse, LES, sindrome di Sjogren, tiroidite di Hashimoto, miocardite ecc.

È a tutt'oggi in dubbio se la presenza di MG sia un fattore prognostico negativo nei pazienti con timoma. I primi studi infatti avevano dato una sopravvivenza pressoché doppia nei pazienti senza MG, ma si è poi visto che la mortalità nei pazienti con MG è elevata per cause non oncologiche, ma di solito per crisi miasteniche fatali. A conferma di ciò studi più recenti hanno dimostrato che la presenza di MG può essere considerato un fattore prognostico favorevole, nel senso che consente diagnosi più precoci e quindi chirurgia con intento curativo in stadio precoce.

Radiologicamente la maggior parte dei timomi possono essere individuati già alla **radiografia** standard, che in proiezione postero-anteriore evidenzia una tumefazione liscia radiopaca nel mediastino anteriore superiore, spesso lungo la linea mediana. Nella proiezione laterale si osserva una opacità tra sterno e pericardio. La **TC** è considerata la tecnica d'elezione per la diagnosi e la stadiazione: la TC infatti indica le dimensioni e l'estensione del tumore, la

presenza di invasione locale e la eventuale presenza di metastasi. La **MRI** ha un significato accessorio e tranne in alcune circostanze non sostituisce la TC. Dal momento che la malignità dei timomi non è legata alle caratteristiche istologiche, ma alla presentazione clinica, la **FDG-PET** non è di grande aiuto nel determinare la malignità del timoma; inoltre non consente la diagnosi differenziale tra il timoma ed altre neoplasie timiche, anche se alcuni studi dimostrano che i carcinomi timici e i timomi altamente invasivi sono molto avidi di FDG.

Staging

Masaoka e coll hanno proposto nel 1981 una stadiazione del timoma fino ad oggi ancora accettata, basata sul significato prognostico della infiltrazione capsulare. I tumori ben capsulati sono clinicamente benigni, ma la tendenza ad avere invasività macroscopica o microscopica capsulare peggiora la prognosi: questi tumori infatti sono localmente aggressivi e infiltrano le strutture mediastiniche ed i polmoni; hanno tardiva tendenza alla metastatizzazione pleurica e pericardica, o per via ematogena ai pomoni. Per via linfatica le metastasi sono inusuali.

Stadiazione dei timomi secondo Masaoka (1981)	
I	- Macroscopicamente completamente capsulato - Microscopicamente assenza di invasione capsulare
II	- Macroscopica invasione nel tessuto adiposo circostante o nella pleura mediastinica - Microscopica invasione capsulare
III	Macroscopica invasione agli organi contigui (pericardio, grossi vasi, polmone)
IV A	Disseminazione pleurica o pericardica
IV B	Metastasi ematogene o linfatiche

Terapia

La terapia del timoma è chirurgica: l'exeresi completa è il fondamento della terapia, che è curativa nelle forma capsulate, ma che anche nelle forme invasive è l'elemento determinante la sopravvivenza allungo termine. In alcune forme invasive può essere d'ausilio la radioterapia post chirugica. In alcuni casi avanzati è valida la chemioterapia neoadiuvante.

I principi della terapia chirurgica sono:

- Accesso mediante sternotomia mediana;
- Ampia apertura di entrambe le pleure;
- Timectomia totale (compresa l'exeresi del normale tessuto timico);
- Per le forme avanzate (stadio III) eseguire *resezione en bloc* (pericardio, polmone, v. cava superiore o v. brachiocefalica);
- Exeresi di tutti i foci pleurici (stadio IVa) e delle metastasi polmonari;

Anche nelle forme apparentemente ben capsulate, resezioni minori non sono indicate.

In merito all'accesso chirurgico va detto che la sternotomia mediana è l'approccio standard che consente ampia esposizione del mediastino e di entrambi gli spazi pleurici e dei nervi frenici. La cervicotomia che in altre circostanze consente una buona esposizione del timo, non è indicata nei timomi; associare una sternotomia parziale (idonea in caso di timectomia per MG) non è sufficiente in quanto non consente di valutare l'estensione posterolaterale del tumore, l'eventuale infiltrazione pleurica o del nervo frenico. L'accesso *posterolaterale* nasconde all'esplorazione un intero lobo, mentre la toracotomia *clamshell* consente una completa esposizione dell'intero mediastino e degli spazi pleurici ma di solito è utilizzata nei reinterventi o per i timomi sconfinanti nel mediastino posteriore.

La timectomia toracoscopica per timoma è tecnicamente fattibile (Landrenau 1992 Ann Thorac surg 54:142, 1992), ed offre indiscutibili vantaggi estetici: tuttavia pone dubbi sul raggiungimento di una resezione curativa. Infatti anche se la l'approccio toracoscopico consente un'eccellente esposizione del mediastino, il limitato accesso potrebbe non fare apprezzare i piccoli segni di invasione locale e di eseguire una completa dissezione del mediastino anteriore.

Dal punto di vista chirurgico l'obiettivo da raggiungere è la resezione completa estesa anche alle strutture contigue coinvolte dalle metastasi, con exeresi chirurgica di pleura, polmone, pericardio, vena brachiocefalica e cava superiore con loro ricostruzione. Anche il nervo frenico va sacrificato se coinvolto, e se la sua exeresi porta ad una resezione radicale; essa è tuttavia controindicata nei pazienti con una modesta riserva funzionale e nei pazienti con MG; se entrambi i nervi frenici sono coinvolti o anche se ne è coinvolto solo uno, ma non è sacrificabile, è opportuno limitarsi ad un debulking.

Risultati

La mortalità perioperatoria è bassa (<3% per gli stadi III e IV); la degenza in assenza di MG è di 3-4giorni. La sopravvivenza a 10 anni è del 80-90% per lo stadio I, e del 70-80% per lo stadio II. Per gli stadi III e IV la resezione completa è difficile e anche con debulking seguito da radioterapia la sopravvivenza è stimata del 40-60% a 5 anni e del 30-40% a 10 anni. Tuttavia è accertato che anche nelle forme invasive la resezione completa è il più importante fattore prognostico indipendentemente dallo stadio della malattia.

I timomi sono radiosensibili e la radioterapia è indicata per quei casi non resecabili o con residuo di malattia post chirurgica (stadio III o IV). Secondo alcuni studi la sopravvivenza a 5 anni in pazienti in stadio II o IV è del 67% in quelli sottoposti a radioterapia postchirurgica contro il 24% di dei non trattati. Alcuni autori hanno eseguito anche una radioterapia neoadiuvante per facilitare l'exeresi tumorale, tuttavia si è visto che la chemioterapia è più efficace della radioterapia come neoadiuvante. Sembrerebbe anche che la radioterapia possa dare risultati anche nei pazienti in stadio II o II di timoma invasivo, ma completamente resecato, mentre per lo stadio I capsulato non ci sono ancora evidenze certe, anche perché la sola chirurgia è associata ad una eccellente prognosi. Alcuni autori infine suggeriscono in protocollo multimodale per lo stadio I dei timomi corticale, che prevedere chemio e radioterapia postoperatoria.