

# Guida pratica alla valutazione delle neoformazioni timiche

**Marco Reda, Nour Chres,  
Serena Conforti, Luca Pogliani,  
Arash Astaneh, Massimo D. Torre**

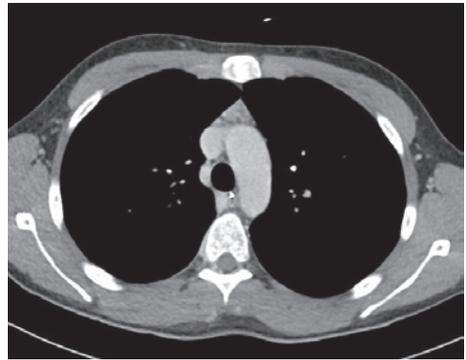
Il timo è un organo linfoepiteliale, localizzato nel mediastino anteriore, che appare notevolmente sviluppato nel feto e nei primi anni della vita postnatale, mentre va incontro a involuzione dopo la pubertà, con un notevole grado di variabilità individuale.

Le lesioni del mediastino anteriore possono essere classificate in base alla loro natura (benigna o maligna) e alla loro origine (timica o non timica). Le neoformazioni del timo sono per la maggior parte neoplasie primitive e si classificano in benigne e maligne.

Rare sono le neoformazioni metastatiche che coinvolgono il timo con primitività da altre sedi.

## Neoformazioni benigne del timo

- ▶ **Iperplasia timica.** L'iperplasia timica vera è definita come incremento dimensionale del timo in presenza di una normale architettura istologica che all'*imaging* si presenta come un ingrandimento simmetrico della ghiandola di forma triangolare (Figura 1).
- ▶ **Timolipoma.** Si presenta con ugual incidenza in entrambi i sessi e si può sviluppare a qualsiasi età, consiste in una



**Figura 1.** Iperplasia timica alla TC-Scan.

formazione capsulata, a margini lobulati, costituita da tessuto adiposo maturo e da tessuto timico linfoepiteliale.

- ▶ **Cisti timiche.** Sono lesioni benigne, ben circoscritte, a contenuto liquido che possono essere congenite, ossia derivanti dai residui del dotto timo-faringeo fetale, oppure acquisite, cioè dovute a infiammazione o associate a patologie neoplastiche quali il linfoma di Hodgkin, il seminoma o il carcinoma timico.

## Patologia neoplastica maligna del timo

La patologia neoplastica maligna del timo è rappresentata dal timoma, dal carcinoma timico e dal carcinoide timico. Più rari sono il tumore a cellule germinali del

timo (seminoma e teratoma) e il linfoma timico primitivo (Hodgkin e non-Hodgkin).

I tumori epiteliali del timo (TET) sono delle neoplasie rare, con incidenza che varia tra 1,3 e 3,2 casi/milione di abitanti per i timomi e tra 0,2 e 0,4 casi/milione di abitanti per i carcinomi timici. La sopravvivenza globale attesa a 5 anni è intorno al 90% per i pazienti affetti da timoma e 55% per quelli affetti da carcinoma timico<sup>1</sup>.

I pazienti con TET si presentano spesso asintomatici (30%) con riscontro occasionale durante accertamenti eseguiti per altra patologia, altri si presentano invece con sintomatologia da effetto massa e/o da sindromi paraneoplastiche associate.

Recentemente si è assistito a un incremento di diagnosi incidentali ai controlli strumentali, in parte correlata al monitoraggio dopo infezione polmonare da SARS-CoV-2.

I timomi sono spesso associati a malattie autoimmuni. La più comune è la miastenia gravis (30%) che si caratterizza per la presenza di autoanticorpi contro i recettori dell'acetilcolina (anti-AchR); questi sono in grado di alterare la normale trasmissione a livello della placca neuromuscolare e causare a livello della muscolatura volontaria la caratteristica ipostenia fluttuante di questa patologia.

Nonostante sia la patologia paraneoplastica più associata ai timomi solo il 30% circa dei pazienti affetti da timoma presenta la miastenia gravis e solo il 10-15% dei pazienti con timoma è affetta da miastenia.

Le neoplasie non di origine timica sono invece:

- ▶ i tumori a cellule germinali, che possono originarsi nel mediastino anteriore e includere teratomi e tumori embrionali;
- ▶ i linfomi, che possono coinvolgere il timo in contesti di malattia sistemica.

## Iter diagnostico

### 1. Anamnesi ed esame obiettivo

Il primo passo nell'approccio diagnostico è una dettagliata anamnesi clinica, che dovrebbe includere la ricerca di sintomi respiratori, segni di patologie autoimmuni, storia di esposizione a radiazioni e precedenti neoplasie. Un esame obiettivo approfondito è fondamentale per identificare segni associati a patologie mediastiniche.

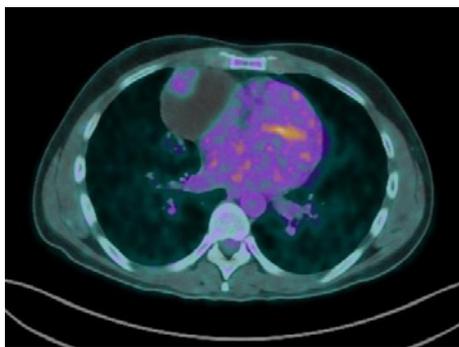
### 2. Imaging

La tomografia computerizzata (TC) del torace con mezzo di contrasto è l'esame di *imaging* iniziale più utilizzato, permette di valutare la morfologia della lesione, la sua dimensione, la densità e le relazioni con le strutture circostanti<sup>2</sup>. Alcuni aspetti da considerare includono:

- ▶ dimensione e contorni. Le lesioni benigne tendono ad avere contorni regolari e ben definiti, mentre le lesioni maligne possono presentare margini irregolari;
- ▶ composizione. Le cisti appaiono come aree ipodense, mentre i tumori solidi possono essere iso- o iperdensi. Nonostante i timomi siano composti da tessuto molle a bassa densità, in circa il 15% di essi, si possono rilevare delle calcificazioni; inoltre, una piccola percentuale di essi può presentarsi come cistico;
- ▶ infiltrazione. La presenza di invasione nelle strutture adiacenti può suggerire un comportamento maligno.

Negli ultimi anni diversi studi hanno messo in luce l'importanza diagnostica della PET con 18F-FDG. In particolare, è stato evidenziato un possibile ruolo nella diagnosi differenziale tra tumori timici e iperplasia timica. In questi casi, non è lo *standardized uptake value* (SUV) a guidare la diagnosi differenziale, quanto la distribuzione delle aree di captazione: i timomi

presentano aree di captazioni selezionate e limitate (Figura 2), mentre l'iperplasia timica presenta un *pattern* di captazione diffuso. Inoltre, questo esame risulta particolarmente utile per la stadiazione del timoma e in particolar modo per l'identificazione delle metastasi ematiche e soprattutto linfatiche<sup>3</sup>.



**Figura 2.** Timoma alla PET-TC.

### 3. Valutazione con risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) non è un'indagine di routine, ma può essere richiesta in situazioni in cui è necessaria una valutazione più dettagliata dei tessuti molli o per differenziare le lesioni mediastiniche da quelle polmonari. Può inoltre essere utile per la valutazione del coinvolgimento delle strutture vascolari e cardiache prima dell'intervento chirurgico.

### 4. Esami di laboratorio

Oltre alle indagini radiologiche l'inquadramento diagnostico viene completato con esami di laboratorio: esami ematici standard (anche per lo studio di eventuali sindromi paraneoplastiche, come l'aplasia della linea rossa), dosaggio di alcuni *marker* neoplastici quali la gonadotropina corionica (b-HCG) e l'alfafetoproteina (AFP), per l'esclusione delle patologie germinali.

Un ruolo fondamentale assume il do-

saggio quantitativo degli anticorpi anti recettore-acetilcolina e degli anticorpi anti-MUSK, nei casi di sospetta o accertata sindrome miastenica.

Generalmente la diagnosi di timoma è una diagnosi clinico-radiologica, anche in considerazione del fatto che l'esecuzione di una biopsia tissutale espone il paziente a un elevato rischio di insemenzamento e pertanto viene riservata ai casi in cui la lesione infilti gli organi circostanti e/o si presenti come chirurgicamente non resecabile *d'emblée*.

In questi casi ove possibile è da preferire l'approccio mininvasivo con agobiopsia transparietale TC guidata, rispetto a quello chirurgico per via mediastinoscopica o mediastinotomica anteriore.

Risulta pertanto fondamentale un approccio multidisciplinare che coinvolga varie figure tra cui il chirurgo toracico, il radiologo e il neurologo per l'identificazione del miglior approccio diagnostico-terapeutico (Figura 3).

### Trattamento

Il *gold standard* nel trattamento dei TET resecabili a oggi è la timectomia radicale, intesa come rimozione del timoma, del timo fino ai corni timici e del grasso mediastinico (in cui possono essere presenti cellule timiche ectopiche).

L'approccio mininvasivo (videotoroscopia – VATS o toracosopia robot-assistita – RATS) è raccomandato, rispetto a quello *open* tradizionale (sternotomia mediana), anche nei timomi di dimensioni maggiori (5-6 cm).

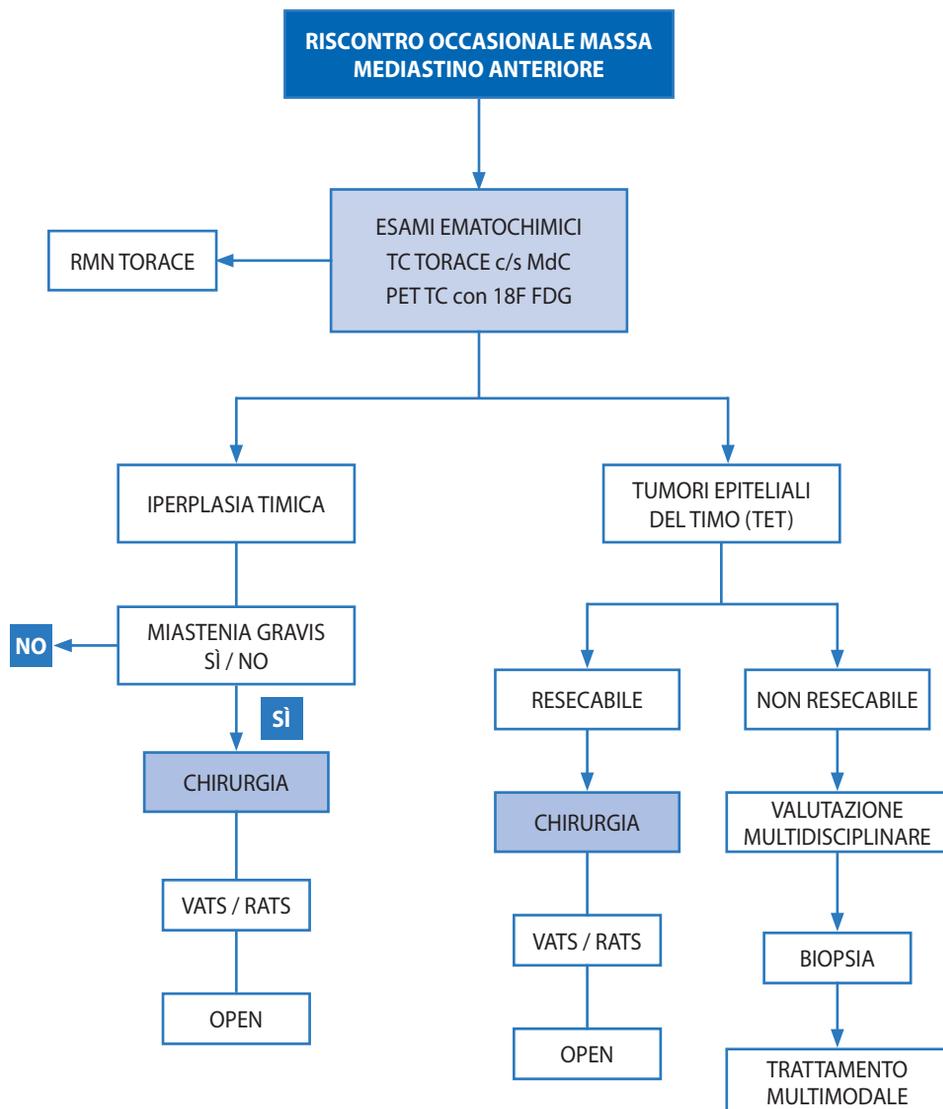
La VATS ha il vantaggio di avere meno complicanze perioperatorie rispetto alla chirurgia *open* (ridotte perdite ematiche intraoperatorie, minor degenza ospedalie-

ra e ridotta incidenza di complicanze infettive quali polmonite) con mortalità a 30 giorni e *outcome* oncologici comparabili<sup>4</sup>.

La timecomia robotica presenta ulteriori vantaggi rispetto alla VATS in termini di riduzione del decorso postoperatorio e complicanze postoperatorie a parità di

tempo chirurgico effettivo<sup>5</sup>.

Per quanto riguarda i TET non resecabili *d'emblée* o con quadro d'esordio sistemico, la chemioterapia e la radioterapia hanno ruoli distinti e a volte complementari, a seconda delle caratteristiche del tumore e delle condizioni del paziente.



**Figura 3.** Flow-chart diagnostico-terapeutica delle lesioni del mediastino anteriore.

In molti casi, la chemioterapia e la radioterapia possono essere utilizzate in combinazione per massimizzare l'efficacia del trattamento. La scelta delle modalità terapeutiche deve sempre essere personalizzata, tenendo conto delle caratteristiche del tumore, della risposta del paziente e della presenza di eventuali comorbidità. Un *team* multidisciplinare di specialisti è fondamentale per ottimizzare il piano terapeutico.

### Conclusioni

Le lesioni del mediastino anteriore possono rappresentare una sfida diagnostica significativa.

L'identificazione precoce e la diagnosi differenziale di queste lesioni è cruciale, poiché le neoplasie del mediastino anteriore possono variare notevolmente in termini di comportamento biologico e prognosi.

È importante riferire i pazienti con so-

spetta neoplasia timica a centri ad alto volume, che garantiscano la multidisciplinarietà della gestione dell'*iter* diagnostico-terapeutico e che offrano le più moderne tecniche e tecnologie chirurgiche.

### Bibliografia

- 1) GIRARD N, RUFFINI E, MARX A, ET AL.; ESMO Guidelines Committee. *Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v40-55.
- 2) GENTILI F, PELINI V, LUCII G, ET AL. *Update in diagnostic imaging of the thymus and anterior mediastinal masses*. Gland Surg 2019;8(Suppl 3):S188-207.
- 3) LOCOCO F, CHIAPPETTA M, TRIUMBARI EKA, ET AL. *Current roles of PET/CT in thymic epithelial tumours: which evidences and which prospects? A pictorial review*. Carcers (Basel) 2021;13:6091.
- 4) XIE A, TIAHJONO R, PHAN K, YAN TD. *Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review*. Ann Cardiothorac Surg 2015;4:495-508.
- 5) SHEN C, LI J, LI J, CHE G. *Robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery for treatment of patients with thymoma: a systematic review and meta-analysis*. Thorac Cancer 2022;13:151-61.