



## **Definizioni e Raccomandazioni**

**Kit istituzionale con Schede Specialità-specifiche**

## **Introduzione al Documento Istituzionale di Definizioni e Raccomandazioni del ITMIG**

Le neoplasie del timo sono relativamente poco frequenti, il che rende necessaria la raccolta di dati provenienti da diverse Istituzioni. Ciò richiede una definizione precisa della terminologia, la standardizzazione della pratica clinica di base e una linea guida di riferimento per gli outcome. Il Gruppo Internazionale di Interesse sulle Neoplasie Timiche (ITMIG) ha creato un documento consensuale con definizioni che sono state approvate da esperti mondiali in patologia timica. La serie completa delle pubblicazioni è disponibile sotto forma di diversi articoli sul Journal of Thoracic Oncology, 2011, Volume 7, Numero 3 ([http://www.itmig.org/?page\\_id=315](http://www.itmig.org/?page_id=315)).

Affinché gli argomenti principali siano facilmente accessibili quando necessari, ITMIG ha sviluppato una serie di schede, specificatamente orientate verso diverse specialità. I documenti sono impostati per esser stampati fronte retro. Sarebbe auspicabile che gli aspetti più rilevanti siano distribuiti tra i rispettivi specialisti all'interno dello stesso Istituto in modo da facilitare la comunicazione tra professionisti dello stesso Istituto e a livello internazionale. In alternativa, le varie componenti possono essere scaricate individualmente, se desiderato.

ITMIG ha anche sviluppato dei fogli plastificati sui quali il chirurgo può poggiare la porzione resecata, accompagnata dal corrispondente disegno su carta, in modo da facilitare la comunicazione con il patologo. Le istruzioni presenti nel kit del chirurgo e del patologo forniscono un supporto per il corretto utilizzo e per la comunicazione dei risultati per coloro che non hanno familiarità con questo dispositivo.

Un kit istituzionale completo con 10 fogli plastificati è disponibile sulla pagina dell'ITMIG ([www.itmig.org](http://www.itmig.org), contattando Pam Bruce a [pbruce@thymic.org](mailto:pbruce@thymic.org)). Il nostro intento è di anticipare le necessità di un Istituto di medie dimensioni nell'arco di un anno. Confezioni di fogli plastificati sono disponibili anche separatamente facendone richiesta a ITMIG. Ci auguriamo che li possiate trovare utili, e crediamo che possano favorire lo sviluppo scientifico e portare a cure migliori per i pazienti con neoplasie timiche.

Un cordiale saluto,

Jess Schwartz and Frank Detterbeck

## **Panoramica sui Kit Istituzionali dell'ITMIG: Definizioni e Raccomandazioni**

Copertina

Kit di stadiazione ITMIG

Kit ITMIG per il Chirurgo

Diagramma mediastinico (in carta)

*Diagramma mediastinico (foglio plastificato)*

Kit ITMIG per il Patologo

Kit ITMIG per le immagini TC

Kit ITMIG per l'Oncologo radioterapista

Kit ITMIG per l'Oncologo

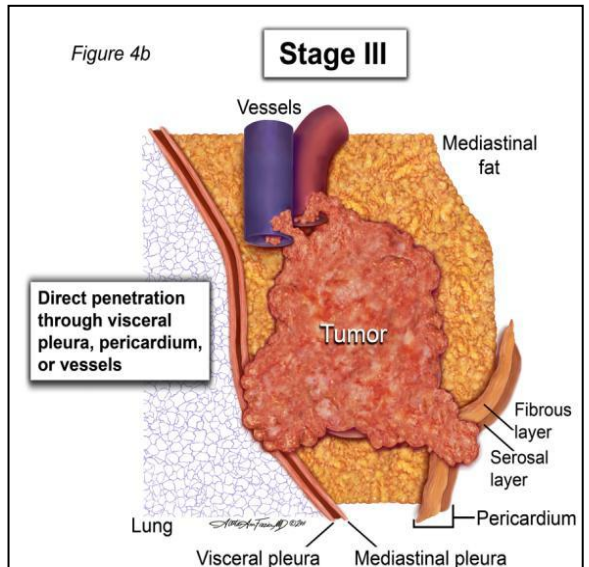
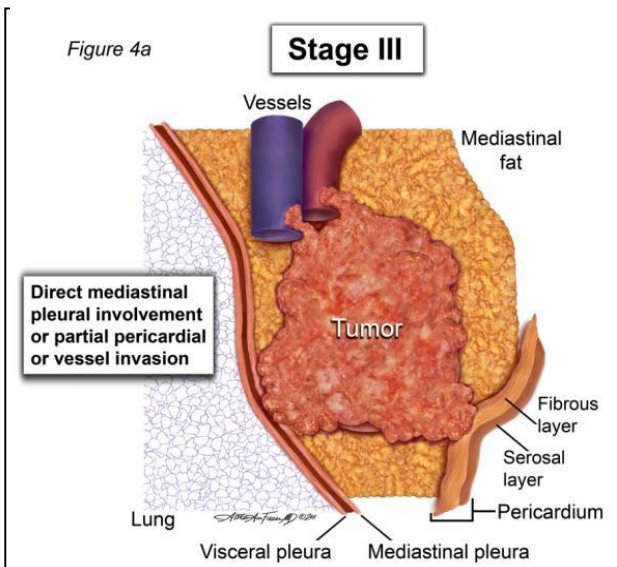
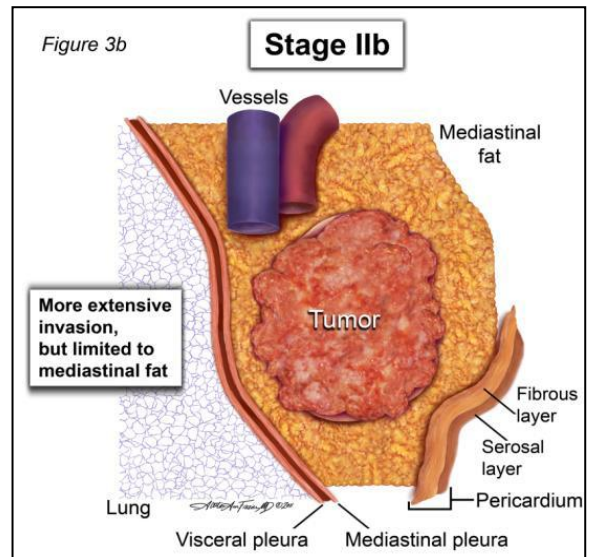
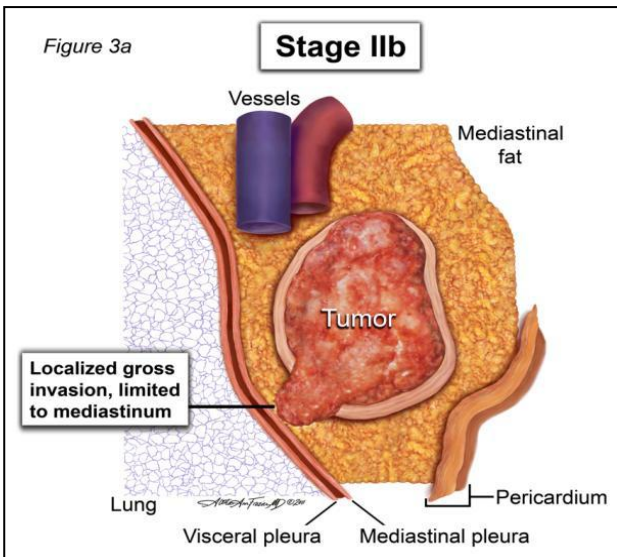
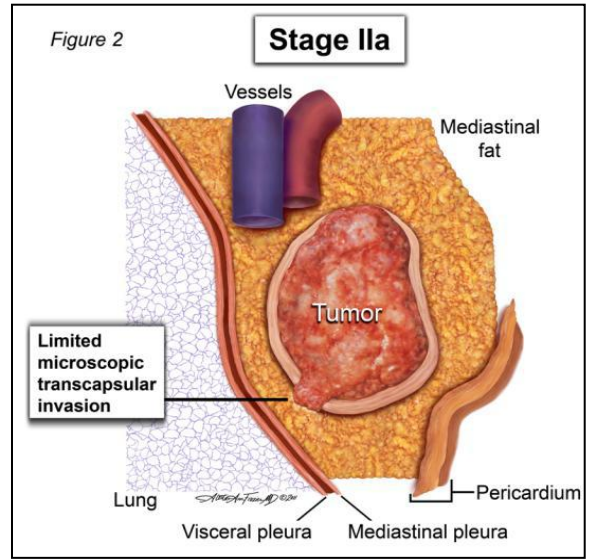
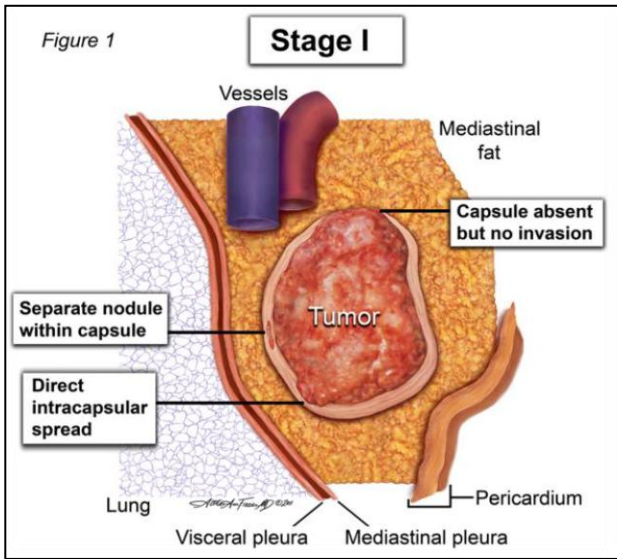


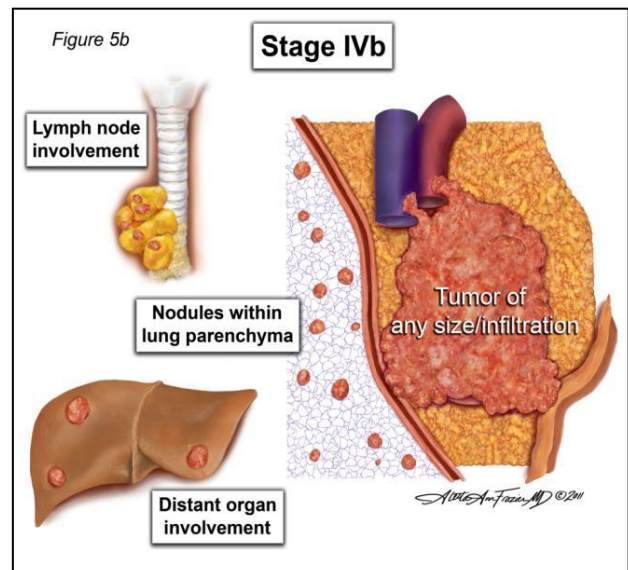
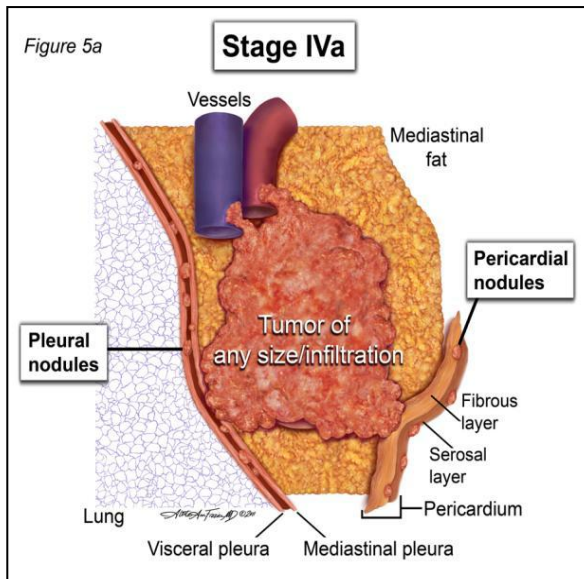
**Kit di stadiazione ITMIG:    Sistema di stadiazione sec. Masaoka-Koga**  
(con definizione dei dettagli ad opera di ITMIG)

<b>Stadio</b>	<b>Definizione</b>
<b>I</b>	<b>Tumore completamente incapsulato sia macro che microscopicamente</b> <i>Sono inclusi i tumori che invadono la capsula senza attraversarla, oppure I tumori in cui la capsula è assente, ma non vi è invasione delle strutture circostanti</i>
<b>II a</b>	<b>Invasione transcapsulare microscopica</b> <i>Invasione transcapsulare microscopica (non apprezzabile macroscopicamente)</i>
<b>b</b>	<b>Invasione macroscopica del tessuto timico o del tessuto adiposo circostante, oppure tumore fortemente adeso, ma non infiltrante la pleura mediastinica o il pericardio</b> <i>Estensione tumorale visibile all'interno del timo o del tessuto adiposo peritimico adiacente al timoma (con conferma microscopica), oppure Tumore adeso alla pleura o al pericardio, il che rende la rimozione di queste strutture necessaria durante la resezione, con conferma microscopica di invasione peritimica (ma senza estensione microscopica all'interno o attraverso la pleura mediastinica o nello strato fibroso del pericardio).</i>
<b>III</b>	<b>Invasione macroscopica delle strutture adiacenti (p.es. pericardio, grossi vasi, polmone)</b> <i>Sono inclusi i tumori primari che si estendono ad una delle seguenti strutture: Invasione microscopica della pleura mediastinica (sia parziale che penetrante lo strato di elastina); oppure Invasione microscopica del pericardio (sia parziale nello strato fibroso che penetrante attraverso lo strato sieroso); oppure Penetrazione diretta, microscopicamente confermata, nello strato esterno di elastina della pleura viscerale o nel parenchima polmonare; oppure Invasione dei nervi frenico o vago (microscopicamente confermata, la semplice aderenza non è sufficiente); oppure Invasione o penetrazione attraverso strutture vascolari maggiori (microscopicamente confermata); Aderenza (p.es. sinechia fibrosa) al polmone o agli organi adiacenti solo in presenza di invasione della pleura mediastinica o del pericardio (microscopicamente confermata).</i>
<b>IV a</b>	<b>Metastasi pleuriche o pericardiche</b> <i>Noduli confermati microscopicamente, separati dal tumore primario, coinvolgenti le superfici pleuriche viscerali o parietali, o le superfici pericardiche od epicardiche.</i>
<b>b</b>	<b>Metastasi per via linfatica od ematica</b> <i>Qualsiasi coinvolgimento linfonodale (p.es. linfonodi mediastinici anteriori, intratoracici, cervicali bassi/anteriori, o qualsiasi linfonodo extratoracico) Metastasi a distanza (p.es. extratoraciche e al di fuori della regione peritimica cervicale) o noduli polmonari parenchimali (non disseminazione pleurica).</i>



# Sistema di stadiazione di Masaoka-Koga





Referenze: Detterbeck F, Nicholson A, Kondo K et al. The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms. J Thorac Oncol 2011;6(7,Suppl 3):S1710-6

Disponibile per il download al sito: [http://www.itmig.org/?page\\_id=315](http://www.itmig.org/?page_id=315)

## **Kit ITMIG per il Chirurgo**

### **Procedure Intraoperatorie per il Chirurgo durante la Resezione:**

#### **Marcatura**

Marcare le aree di interesse subito dopo la dissezione, sia sul pezzo operatorio che sul paziente.  
Marcare routinariamente un'area adiacente al pericardio e alla vena anonima (o marcare queste strutture nel pezzo operatorio, se resecate).  
Marcare routinariamente le superfici pleuriche mediastiniche destra/sinistra (se resecate).  
Marcare l'area adiacente alla VCS, se il tumore si trova nelle vicinanze.  
Posizionare i punti di sutura sia nel tessuto superficiale che in quello più profondo in modo da prevenire il frammentarsi del pezzo operatorio.

#### **Orientamento**

Il chirurgo deve essere coinvolto nell'orientamento del pezzo operatorio.  
Il chirurgo può orientare il pezzo operatorio insieme al patologo oppure può utilizzare un sistema per comunicare al patologo l'orientamento del pezzo operatorio.  
Si consiglia di orientare il pezzo operatorio disteso su un diagramma o tavola mediastinica.  
Si raccomanda di scattare una foto digitale del pezzo operatorio sulla tavola sopraccitata.  
Si consiglia di realizzare uno schizzo del pezzo operatorio con le strutture adiacenti ed i punti di reperi.

#### **Linfonodi**

In tutti i pazienti con timoma, ogni linfonodo sospetto deve essere rimosso.  
Per gli stadi I e II, si consiglia la rimozione dei linfonodi adiacenti al timoma e dei mediastinici anteriori.  
Per lo stadio III, si raccomandano la dissezione sistematica dei linfonodi mediastinici anteriori e un campionamento sistematico delle stazioni intratoraciche (p.es. paratracheali, finestra aorto-polmonare, subcarinali, ecc.).  
In presenza di carcinoma timico, si raccomanda un campionamento sistematico delle stazioni mediastiniche anteriori, intratoraciche, sopraclavicolari e cervicali inferiori (se la diagnosi di carcinoma è sospetta o nota).

#### **Esame istologico intraoperatorio**

L'esame istologico intraoperatorio deve essere interpretato con cautela e va limitato ai casi con caratteristiche inattese o in cui si sospetti una neoplasia non timica (p.es. linfoma, tumore a cellule germinali). La diagnosi clinica di timoma è tanto affidabile quanto un esame intraoperatorio.  
La valutazione dei margini di resezione all'esame istologico intraoperatorio è estremamente complessa (alto tasso di falsi negativi e falsi positivi); l'aspetto clinico deve essere considerato con attenzione così come quello microscopico.

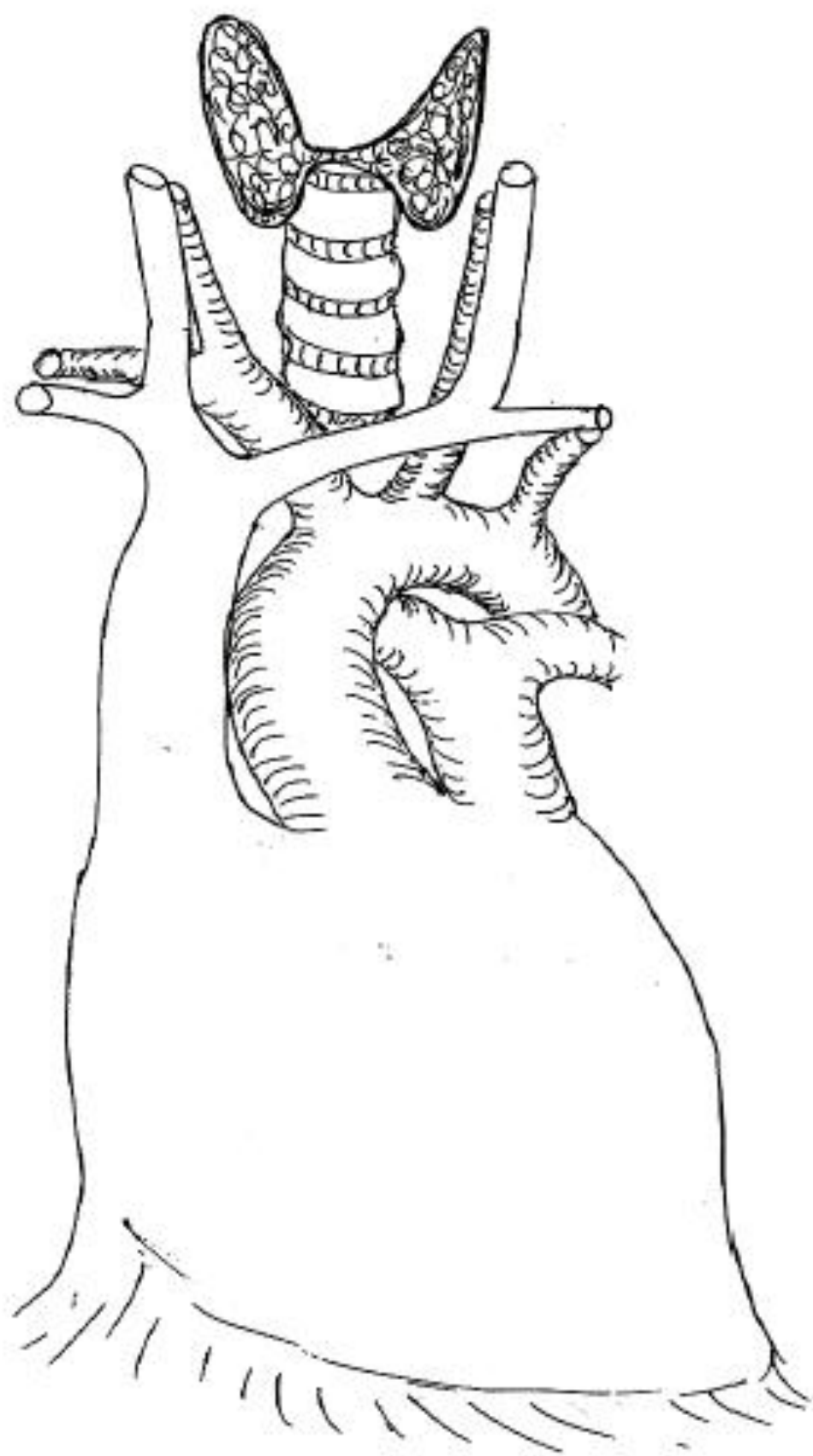
#### **Report operatorio**

il report operatorio deve contenere le seguenti informazioni:

- Estensione della resezione effettuata (p.es. timectomia completa);
- Eventuale presenza di tessuto tumorale in sede;
- Presenza e localizzazione di aderenze eventualmente lisate (non sospette di infiltrazione), di strutture (p.es. pleura mediastinica, pericardio, nervo frenico, vena anonima) o organi (p.es. polmoni) rimossi oltre al timoma;
- Indicazione della modalità di marcatura sul pezzo operatorio e nel paziente, quali stazioni linfonodali sono state esaminate e l'estensione della resezione (p.es. campionamento vs dissezione completa)
- Controllo degli spazi pleurici e pericardici per rilevare la presenza di metastasi.



Referenze: Detterbeck F, Moran C, Huang J et al. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. J Thorac Oncol 2011;6(7,Suppl 3):S1730-8  
Disponibile per il download al sito: [http://www.itmig.org/?page\\_id=315](http://www.itmig.org/?page_id=315)



## Principi Generali per la Resezione mini-invasiva

In generale, il tipo di resezione prevista o portata a termine non deve essere determinata o compromessa in alcun modo solo al fine di realizzare tale resezione in chirurgia mini-invasiva. La conversione a chirurgia open non deve essere vista come una complicanza, ma come una risorsa da utilizzare ogniqualvolta vi sia una variazione inattesa nella procedura.

- 1- La resezione mini-invasiva di una neoplasia timica non prevede l'utilizzo del divaricatore costale, né l'esecuzione della sternotomia. L'obiettivo è di effettuare una resezione completa e una gran parte di questa dovrebbe esser svolta utilizzando un monitor video.
- 2- La resezione deve coinvolgere il timoma, il timo e il grasso mediastinico.
- 3- Devono esser svolte la dissezione e la visualizzazione della vena anonima e di entrambi i nervi frenici.
- 4- La conversione a chirurgia open è richiesta se i principi oncologici di radicalità sono compromessi o violati; ad esempio in presenza di perforazione della capsula, resezione incompleta, se la resezione non può avvenire en bloc o vi è un danno ai tessuti con esposizione della neoplasia.
- 5- L'incisione di servizio per asportare la neoplasia deve esser grande abbastanza da non danneggiare il pezzo operatorio durante l'estrazione.
- 6- Se il timoma invade la pleura mediastinica, è indicato un controllo approfondito della pleura.
- 7- Il pezzo operatorio va asportato usando un'endo-bag.
- 8- È necessario esaminare il pezzo operatorio per accertarsi che la resezione sia stata completa.
- 9- La comunicazione con il patologo sulle aree sospette è essenziale. I parametri più importanti sono l'orientamento del pezzo operatorio, la marcatura di numerose aree di routine sia sul pezzo operatorio che nel paziente, e l'identificazione di aree in cui il tessuto è danneggiato e che non sono state chiuse durante la dissezione.

## Dettagli del report operatorio nella chirurgia mini-invasiva

1. Numero, localizzazione e dimensione delle incisioni (p.es. incisione cervicale).
2. È stato utilizzato un sollevatore sternale?
3. È stato rimosso il processo xifoideo o una cartilagine costale?
4. È stato utilizzato un divaricatore costale, è stato sezionato lo sterno o è stata effettuata una costotomia?
5. Vi è invasione degli organi adiacenti? Se sì, citarlo nell'atto operatorio.
6. Quali strutture mediastiniche sono state visualizzate (p.es. nervo frenico destro/sinistro, vena anonima, pleura mediastinica destra/sinistra, pericardio, VCS, grossi vasi, finestra aorto-polmonare)?
7. Estensione dell'indagine: sono state esaminate visivamente le cavità pericardiche destra e sinistra?
8. Dettagli del pezzo resecato (p.es. timo con strutture adiacenti adese, tessuto adiposo, linfonodi).
9. La neoplasia timica è stata resecata en-bloc? La superficie tumorale è stata esposta?
10. Quali stazioni linfonodali sono state esaminate? È stata effettuata una linfoadenectomia o un sampling sistematico?
11. La resezione del tessuto adiposo (p.es. pericardiofrenico, mediastinico, cervicale) è stata effettuata en-bloc o separata del tumore?
12. Indicare le aree sospette in prossimità della neoplasia e se queste siano state marcate o meno (sul pezzo operatorio e nel paziente, nel momento in cui sono state identificate durante la resezione).
13. Indicare il materiale emostatico impiegato (tipologia, quantità e dove è stato posizionato).
14. Motivi per i quali si è effettuata la conversione a chirurgia open.

Referenze: Toker S, Sonett J, Zielinski M et al. Standard Terms, Definitions, and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma. J Thorac Oncol 2011;6(7,Suppl 3):S1730-8

Disponibile per il download al sito: [http://www.itmig.org/?page\\_id=315](http://www.itmig.org/?page_id=315)

## ***Indicazioni per le biopsie chirurgiche delle lesioni mediastiniche***

### Aspetti tecnici delle biopsie chirurgiche

L'esame intraoperatorio è utile per stabilire se il campione sia rappresentativo

La diagnosi su esame estemporaneo deve essere interpretata con cautela

È necessario ottenere del tessuto aggiuntivo che non venga utilizzato per l'esame estemporaneo

Si raccomanda l'esecuzione di biopsie multiple vista l'eterogeneità dei tumori mediastinici

Si consiglia di eseguire biopsie più profonde che ampie

Referenze: Marchevsky A, Marx A, Ströbel P et al. Policies and Reporting Guidelines for Small Biopsy Specimens of Mediastinal Masses. J Thorac Oncol 2011;6(7,Suppl 3):S1724-9

Disponibile per il download al sito: [http://www.itmig.org/?page\\_id=315](http://www.itmig.org/?page_id=315)

## **Sistema di stadiazione sec. Masaoka-Koga (con definizione dei dettagli ad opera di ITMIG)**

<b>Stadio</b>	<b>Definizione</b>
<b>I</b>	<b>Tumore completamente incapsulato sia macro che microscopicamente</b> <i>Sono inclusi i tumori che invadono la capsula senza attraversarla, oppure I tumori in cui la capsula è assente, ma non vi è invasione delle strutture circostanti</i>
<b>II a</b>	<b>Invasione transcapsulare microscopica</b> <i>Invasione transcapsulare microscopica (non apprezzabile macroscopicamente)</i>
<b>b</b>	<b>Invasione macroscopica del tessuto timico o del tessuto adiposo circostante, oppure tumore fortemente adeso, ma non infiltrante la pleura mediastinica o il pericardio</b> <i>Estensione tumorale visibile all'interno del timo o del tessuto adiposo peritimico adiacente al timoma (con conferma microscopica), oppure Tumore adeso alla pleura o al pericardio, il che rende la rimozione di queste strutture necessaria durante la resezione, con conferma microscopica di invasione peritimica (ma senza estensione microscopica all'interno o attraverso la pleura mediastinica o nello strato fibroso del pericardio).</i>
<b>III</b>	<b>Invasione macroscopica delle strutture adiacenti (p.es. pericardio, grossi vasi, polmone)</b> <i>Sono inclusi i tumori primari che si estendono ad una delle seguenti strutture: Invasione microscopica della pleura mediastinica (sia parziale che penetrante lo strato di elastina); oppure Invasione microscopica del pericardio (sia parziale nello strato fibroso che penetrante attraverso lo strato sieroso); oppure Penetrazione diretta, microscopicamente confermata, nello strato esterno di elastina della pleura viscerale o nel parenchima polmonare; oppure Invasione dei nervi frenico o vago (microscopicamente confermata, la semplice aderenza non è sufficiente); oppure Invasione o penetrazione attraverso strutture vascolari maggiori (microscopicamente confermata); Aderenza (p.es. sinechia fibrosa) al polmone o agli organi adiacenti solo in presenza di invasione della pleura mediastinica o del pericardio (microscopicamente confermata).</i>

**IV a**

**Metastasi pleuriche o pericardiche**

*Noduli confermati microscopicamente, separati dal tumore primario, coinvolgenti le superfici pleuriche viscerali o parietali, o le superfici pericardiche od epicardiche.*

**b**

**Metastasi per via linfatica od ematica**

*Qualsiasi coinvolgimento linfonodale (p.es. linfonodi mediastinici anteriori, intratoracici, cervicali bassi/anteriori, o qualsiasi linfonodo extratoracico)*

*Metastasi a distanza (p.es. extratoraciche e al di fuori della regione peritornacica cervicale) o noduli polmonari parenchimali (non disseminazione pleurica).*



## **Kit ITMIG per il Patologo**

### **Raccomandazioni per la preparazione del pezzo chirurgico ad opera del chirurgo:**

#### **Marcatura**

- Marcare le aree di interesse subito dopo la dissezione, sia sul pezzo operatorio che sul paziente.
- Marcare routinariamente un'area adiacente al pericardio e alla vena anonima (o marcare queste strutture nel pezzo operatorio, se resecate).
- Marcare routinariamente le superfici pleuriche mediastiniche destra/sinistra (se resecate).
- Marcare l'area adiacente alla VCS, se il tumore si trova nelle vicinanze.
- Posizionare i punti di sutura sia nel tessuto superficiale che in quello più profondo in modo da prevenire il frammentarsi del pezzo operatorio.

#### **Orientamento**

- Il chirurgo deve essere coinvolto nell'orientamento del pezzo operatorio.
- Il chirurgo può orientare il pezzo operatorio insieme al patologo oppure può utilizzare un sistema per comunicare al patologo l'orientamento del pezzo operatorio.
- Si consiglia di orientare il pezzo operatorio disteso su un diagramma o tavola mediastinica.
- Si raccomanda di scattare una foto digitale del pezzo operatorio sulla tavola sopraccitata.
- Si consiglia di realizzare uno schizzo del pezzo operatorio con le strutture adiacenti ed i punti di reperi.

### **Raccomandazioni per la preparazione del pezzo chirurgico ad opera del patologo:**

#### **Preparazione macroscopica del pezzo operatorio**

- Al momento della resezione, chiarire eventuali dubbi attraverso il dialogo tra lo staff chirurgico e quello anatomopatologico
- Identificare le aree di interesse prima di sezionare il pezzo
- Identificare le aree in cui il tessuto è stato danneggiato a seguito della manipolazione
- Contrassegnare accuratamente le superfici anteriore, posteriore, destra e sinistra (p.es. inchiostrare con chine di diverso colore o stabilire un codice di lettura)
- Ottenere sezioni di tutto il pezzo operatorio (p.es. da craniale a caudale) mantenendo l'ordine di sezione
- E' necessario almeno un blocchetto contenente la neoplasia per ogni centimetro della stessa
- Indipendentemente dal diametro del tumore, si devono ottenere almeno 5 sezioni rappresentative
- È indicato effettuare sezioni random del restante tessuto timico sano
- È consigliato conservare più tessuto possibile senza però compromettere il processo diagnostico; è indicato ottenere sezioni in paraffina del tessuto adiacente, per poterle confrontare.





## **Raccomandazioni circa gli aspetti microscopici**

### **Raccomandazioni per la descrizione dei margini**

#### Integrità capsulare e invasione

Timoma localizzato (incapsulato, sebbene la capsula possa essere parzialmente assente)

Timoma minimamente invasivo (penetrazione minimale attraverso la capsula nel tessuto adiposo adiacente,  $\leq 3\text{mm}$ )

Timoma invasivo (con infiltrazione delle strutture adiacenti, compreso il grasso mediastinico)

#### Margini

##### Negativi

Tessuto sano intatto che circonda il tumore, oppure

Invasione di strutture che delimitano uno spazio (p.es. pleura o pericardio), oppure

La superficie colorata più esterna del pezzo corrisponde alla capsula integra, oppure

Tumore che si estende fino al margine inchiostro in un'area in cui il tessuto è danneggiato, ma che non è stata identificata come preoccupante in sede intraoperatoria (si aggiunga del testo identificante questa situazione)

Positivi (il tumore si estende fino ad un margine inchiostro)

#### Distanza dal margine più prossimo

Riportare la distanza in mm ogniqualvolta sia minore di 3 mm

Se  $\leq 1\text{mm}$  ( $0 \leq 1\text{ hpf}$ ) devono essere esaminati almeno altri 3 livelli

### **Procedimento per l'elaborazione e la comunicazione dei risultati dopo terapia neoadiuvante**

La preparazione macroscopica deve seguire gli stessi principi utilizzati per la resezione della neoplasia in assenza di terapia neoadiuvante

Indipendentemente dal diametro del tumore, si devono ottenere almeno 5 sezioni rappresentative

E' necessario almeno un blocchetto contenente la neoplasia per ogni centimetro della stessa

Deve esser effettuato un campionamento scrupoloso del pezzo operatorio seguendo il procedimento definito per la neoplasia primaria (senza trattamento di induzione) prima che si possa stabilire se vi sia stata una risposta patologica completa

La percentuale di tumore vitale (in incrementi del 10%) deve essere riportata basandosi su multiple sezioni rappresentative del tumore resecato.

Referenze: Detterbeck F, Moran C, Huang J et al. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. J Thorac Oncol 2011;6(7,Suppl 3):S1730-8  
Disponibile per il download al sito: [http://www.itmig.org/?page\\_id=315](http://www.itmig.org/?page_id=315)

## **Procedimento per le Biopsie FNA delle lesioni mediastiniche**

### Aspetti tecnici delle biopsie FNA (Fine Needle Aspiration)

Ago 22 Gauge (o più grosso)

Valutare l' idoneità del campione sul posto oppure effettuare almeno 3 prelievi

Valutare l' idoneità del campione sul posto oppure effettuare 6 strisci (2 strisci per prelievo) e raccogliere il materiale nel liquido di conservazione CYTORICH® rosso o simili

Si consiglia la preparazione di un cell block

Se si sospetta un linfoma, si raccomanda la raccolta di un campione per la citometria a flusso

### Interpretazione e Refertazione delle biopsie FNA

L' interpretazione dovrebbe esser correlata con gli aspetti clinici e radiologici

Deve esser riportata l' adeguatezza del campione biotico\*

L' immunohistochimica dovrebbe essere utilizzata come suggerito dalla diagnosi differenziali

È raccomandata la consulenza con un secondo patologo esperto ogni volta che ci sia una difficoltà diagnostica

\*Non vi sono criteri generali, ma essi dovrebbero esser stabiliti in relazione alle possibili diagnosi differenziali suggerite dalla clinica

## **Procedimento per le Core Biopsy delle lesioni mediastiniche**

### Aspetti tecnici delle Core needle Biopsy

Ago 19 Gauge (o più grosso)

3 o più prelievi

### Interpretazione e Refertazione delle Core needle Biopsy

L' interpretazione dovrebbe esser correlata con gli aspetti clinici e radiologici

L' immunohistochimica dovrebbe essere utilizzata come suggerito dalla diagnosi differenziali

È raccomandata la consulenza con un secondo patologo esperto ogni volta che ci sia una difficoltà diagnostica

## **Procedimento per le Biopsie Chirurgiche delle lesioni mediastiniche**

### Aspetti tecnici delle Biopsie Chirurgiche

L' esame estemporaneo è utile per stabilire se il tessuto è rappresentativo

La diagnosi su esame estemporaneo deve esser interpretata con cautela

È necessario ottenere del tessuto aggiuntivo, non utilizzato per l' esame estemporaneo

Si raccomanda l' esecuzione di biopsie multiple vista l' eterogeneità dei tumori mediastinici

Si consiglia di eseguire biopsie più profonde che ampie

### Procedimento nell' Interpretazione e Refertazione delle Biopsie Chirurgiche

L' interpretazione dovrebbe esser correlata con gli aspetti clinici e radiologici

È raccomandata la consulenza con un secondo patologo esperto ogni volta che ci sia una difficoltà diagnostica

L' immunohistochimica può essere utile per tipizzare le differenti neoplasie timiche e distinguerle da altri tumori del mediastino

Referenze: Marchevsky A, Marx A, Ströbel P et al. Policies and Reporting Guidelines for Small Biopsy Specimens of Mediastinal Masses. J Thorac Oncol 2011;6(7,Suppl 3):S1724-9

Disponibile per il download al sito: [http://www.itmig.org/?page\\_id=315](http://www.itmig.org/?page_id=315)

## Principali Marker Immunoistochimici utilizzati nella Diagnosi Differenziale delle Lesioni Mediastiniche

	Marker epiteliali	Marker di Carcinoma Timico	Marker Neuroendocrini	Marker dei tumori a Cellule Germinali	Marker di origine polmonare	Marker linfoidi di cellule T mature	Marker linfoidi di cellule T immature	Marker linfoidi: CD20	
	Cito-cheratina	CD117, CD5*, CD70, EMA*	Sinaptofisina, cromogranina, CD56	Oct 3/4, $\alpha$ fetoproteina, CD30, PLAP	TTF-1, napsina, apoproteina del surfattante	CD3, CD45	CD99, Tdt, CD1a	CL	CE
Timoma	+	-	-	-	-	+	+	-	-/+
Iperplasia timica	+	-	-	-	-	+	+	+	-
Carcinoma timico	+	+	+/-	-	-	+	-	-	-
Tumore timico neuroendocrino	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Linfoma	-	-	-	+ (CD30°)	-	+	+	+	-
Tumore a cellule germinali	+/-	-	-	+	-	-	-	-	-
Metastasi	+/-	-*	+/-	-	+	-	-	-	-

**Legenda:** tra i numerosi anticorpi (Ab) utili nella valutazione delle masse del mediastino anteriore, bisogna ricordare che alcuni marker servono per valutare la componente di cellule epiteliali (CE) o germinali, mentre altri sono utili nella valutazione della componente a cellule linfoidi (CL). Inoltre, alcuni Ab originariamente usati per caratterizzare le cellule ematolinfoidi (CD5, CD20, CD117), hanno dimostrato di essere utili nella diagnosi di tumori epiteliali timici, perché espressi in modo aberrante in alcuni sottotipi di timoma o in carcinomi timici. I criteri morfologici e il pannello di Ab dovrebbero esser utilizzati in casi selezionati per stabilire la diagnosi. <sup>27-32</sup>

CD30°: nei linfomi mediastinici, CD30 è espresso (in situazioni differenti) nel linfoma di Hodgkin e, a volte, nel linfoma primario a cellule B del mediastino.

\*L'adenocarcinoma di origine extratimica spesso esprime immunoreattività a CD5 ed EMA.

## **Kit ITMIG per le immagini TC**

### **Documentazione per la caratterizzazione del tumore primitivo**

<b>VARIABILE</b>	<b>OPZIONI</b>
Dimensioni (cm)	Asse X (dimensione maggiore nell'asse assiale) Asse Y (perpendicolare alla dimensione maggiore) Asse Z (dimensione cranio-caudale)
Margini	Lisci Lobulati
Densità interna	Omogenea Eterogenea Cistica
Calcificazioni	Sì No
Infiltrazione del tessuto adiposo circostante	Sì No
Protrusione $\geq 50\%$ su una struttura mediastinica con perdita del piano del tessuto adiposo	Sì (indicare le strutture coinvolte) No
Protrusione in altre strutture mediastiniche	Sì (indicare le strutture) No
Invasione vascolare endoluminale diretta	Sì (indicare il nome del vaso) No

### **Documentazione del coinvolgimento delle strutture adiacenti**

<b>VARIABILE</b>	<b>OPZIONI</b>
Anomalie nel parenchima polmonare adiacente	Sì No
Presenza di versamento pleurico	Unilaterale Bilaterale No
Presenza di noduli pleurici	No Unilaterale/Bilaterale 1 2/5 >5/diffusi
Ingrossamento dei linfonodi mediastinici (>1 cm nell'asse minore misurato su un'immagine assiale)	Sì (indicare la sede in accordo con la mappa linfonodale <sup>26</sup> ) No
Protrusione nella zona di pertinenza del nervo frenico	Sì No
Sollevamento dell'emidiaframma	Sì No
Presenza di un nodulo polmonare	Sì No
Sospette metastasi extratoraciche	Sì (indicare la sede) No

Referenze: Marom E, Rosado-de-Christenson M, Bruzzi J et al. Standard Report Terms for Chest Computed Tomography Reports of Anterior Mediastinal Masses Suspicious for Thymoma. J Thorac Oncol 2011;6(7,Suppl 3):S1717-23

Disponibile per il download al sito: [http://www.itmig.org/?page\\_id=315](http://www.itmig.org/?page_id=315)

## **Kit ITMIG per l'Oncologo radioterapista**

### **Linee Guida per le Neoplasie Timiche trattate con Radioterapia**

#### **Intento:**

Curativo – trattamento definitivo della malattia, cioè per il controllo a lungo termine

Palliativo – miglioramento dei sintomi e/o riduzione delle dimensioni della neoplasia, senza però eradicare il tumore

#### **Contesto clinico:**

Preoperatorio – RT da sola oppure accompagnata o seguita da chemioterapia

Postoperatorio – indicare se la RT viene effettuata dopo resezione completa (R0), con malattia residua microscopica (R1) o macroscopica (R2), e se è stata somministrata chemioterapia adiuvante (simultanea o successiva)

RT definitiva (in assenza di chirurgia) – RT da sola o chemioradioterapia somministrate con intento curativo

RT per recidiva – l'area di recidiva deve essere specificata così come il tipo di RT utilizzata (RT esterna, brachiterapia endobronchiale, RT intraoperatoria)

#### **Area trattata:**

Tumore macroscopico con margini – tumore primitivo o linfonodi

Letto tumorale con margini – delimitato con le tecniche di imaging pre- e postoperatorie e dai reperti chirurgici, incluse le clip chirurgiche

Aree selezionate oltre a quelle inizialmente coinvolte dalla neoplasia – (p.es. mediastino, linfonodi)

Sedi di metastasi pleuriche – RT postoperatoria, definitiva (con intento curativo) o palliativa

Intero emitorace (destro o sinistro)

#### **Dose di Radiazioni:**

Data di inizio e fine della RT

Dose di radiazioni, Volume Iniziale (Gy)

Frazionamento della dose di radiazioni, Volume Iniziale (Gy)

Somministrazione di dosi extra: Sì/No

Modalità di somministrazione: Sequenziale/Simultaneo

Dose di radiazioni extra somministrate (Gy)

Frazionamento della dose extra (Gy)

#### **Tecnica di irradiazione:**

Ad esempio con piani di trattamento in 2D, RT Conformazionale 3D, IMRT (RT ad intensità modulata), RT con protoni, altro.

### **Linee Guida suggerite per i Parametri di Trattamento**

#### **Margini**

Margine dal GTV al CTV: 0,5-1,0 cm

Margine dal CTV al PTV, senza simulazione TC in 4D (o equivalente) e senza calcolo per immagini giornaliero dei kV: 1,0-1,5 cm

Margine dall'ITV al PTV, con simulazione TC 4D (o equivalente), ma senza calcolo per immagini giornaliero dei kV: 0,5-1,0 cm

Margine dall'ITV al PTV, con simulazione TC 4D e calcolo per immagini giornaliero dei kV: 0,5 cm

#### **Definizione dei limiti per stabilire il momento in cui iniziare la RT postoperatoria e il suo dosaggio**

Il trattamento dovrebbe iniziare entro 3 mesi (se la RT sequenziale è somministrata dopo la chemioterapia, quest'ultima dovrebbe essere iniziata entro 3 mesi dalla chirurgia)

Differenziare la RT postoperatoria pianificata, dalla RT per progressione di malattia

Somministrare almeno 40Gy (in frazioni da 1,8-2Gy) per resezioni R0 e R1, e  $\geq 54$ Gy per le resezioni R2

Disponibile per il download al sito: [http://www.itmig.org/?page\\_id=315](http://www.itmig.org/?page_id=315)

## Definizione di Recidiva

La ripresa della crescita tumorale dopo RT palliativa dovrebbe esser classificata come progressione di malattia.

Recidiva a distanza – al di fuori del torace o noduli polmonari intraparenchimali

Recidiva regionale – intratoracica, ma non contigua al tumore primitivo o al timo (sono inclusi i noduli pleurici e pericardici)

Recidiva locale – nel sito del tumore primitivo (sono inclusi gli impianti pleurici trattati con intento curativo), o nel letto timico inclusi i linfonodi adiacenti. Tutto ciò andrebbe ulteriormente classificato in accordo con il campo di trattamento della RT

Recidiva fuori dal campo – al di fuori del campo di irradiazione della RT; p.es il centro giace fuori dal 50% della curva di isodose

Perdita marginale – il centro della recidiva giace in un'area che ha ricevuto il 50-100% della dose prescritta

## Definizione di Tossicità

La definizione di tossicità viene stabilita in accordo con CTCAE v4.02 (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, disponibile su [www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE\\_4.02\\_2009-09-15\\_QuickReference...](http://www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference...) · PDF file)

Dovrebbe includere almeno un grado 3-5 e le categorie Esofago, Apparato Respiratorio, Cardiaco e altre. Includere la tossicità massima, la durata della tossicità e se abbia rappresentato o meno una tossicità tale da limitare la dose.

## Limiti dosimetrici suggeriti per il Trattamento delle Neoplasie Timiche<sup>5</sup>

	RT isolata	Chemio e RT	Chemio e RT neoadiuvanti
Midollo spinale <sup>1</sup>	$D_{max} < 45\text{Gy}$	$D_{max} < 45\text{Gy}$	$D_{max} < 45\text{Gy}$
Polmone <sup>2</sup>	$DPM \leq 20\text{Gy}$ $V_{20} \leq 40\%$	$DPM \leq 20\text{Gy}$ $V_{20} \leq 35\%$ $V_{10} \leq 45\%$ $V_5 \leq 65\%$	$DPM \leq 20\text{Gy}$ $V_{20} \leq 30\%$ $V_{10} \leq 40\%$ $V_5 \leq 55\%$
Cuore	$V_{30} \leq 45\%$ Dose media < 26Gy	$V_{30} \leq 45\%$ Dose media < 26Gy	$V_{30} \leq 45\%$ Dose media < 26Gy
Esofago	$D_{max} \leq 80\text{Gy}$ $V_{70} < 20\%$ $V_{50} < 50\%$ Dose media < 34Gy	$D_{max} \leq 80\text{Gy}$ $V_{70} < 20\%$ $V_{50} < 50\%$ Dose media < 34Gy	$D_{max} \leq 80\text{Gy}$ $V_{70} < 20\%$ $V_{50} < 50\%$ Dose media < 34Gy
Rene <sup>3</sup>	20Gy < 32% di ambo i reni	20Gy < 32% di ambo i reni	20Gy < 32% di ambo i reni
Fegato	$V_{30} \leq 40\%$ Dose media < 30Gy	$V_{30} \leq 40\%$ Dose media < 30Gy	$V_{30} \leq 40\%$ Dose media < 30Gy

RT, radioterapia; Chemio, chemioterapia; DPM, dose polmonare media;  $D_{max}$ , dose massima

<sup>1</sup> Il volume di midollo spinale trattato dovrebbe esser tenuto in considerazione. Quando il PTV è vicino (<1cm) al midollo spinale, quest'ultimo potrebbe ricevere una dose più alta di quella raccomandata per mantenere una dose adeguata al volume target del GTV; tale dose dovrà comunque essere <60Gy, ed in un volume molto limitato, e ~ 40 Gy quando si utilizzano frazioni più grandi (p.es. 3Gy).

<sup>2</sup>  $V_{20}$  = volume polmonare effettivo (volume polmonare totale – volume del tumore) ricevente 20Gy o di più. Per i pazienti che subiscono una pneumonectomia prima della RT, si raccomanda una  $DPM < 8\text{Gy}$ , un  $V_{20} < 10\%$  e un  $V_5 < 60\%$ . Notare che nell'ambito di un trattamento postoperatorio in cui è stata raggiunta una resezione macroscopica

completa, non vi è GTV, quindi il limite di dose polmonare sarà rappresentato solamente dal volume polmonare totale, e non dal totale meno il CTV.

<sup>3</sup>Prendere in considerazione uno scan del rene se gran parte del volume di un rene è trattato con alte dosi di radiazioni.

Referenze: Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al: Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S10-9

## Kit ITMIG per l'Oncologo

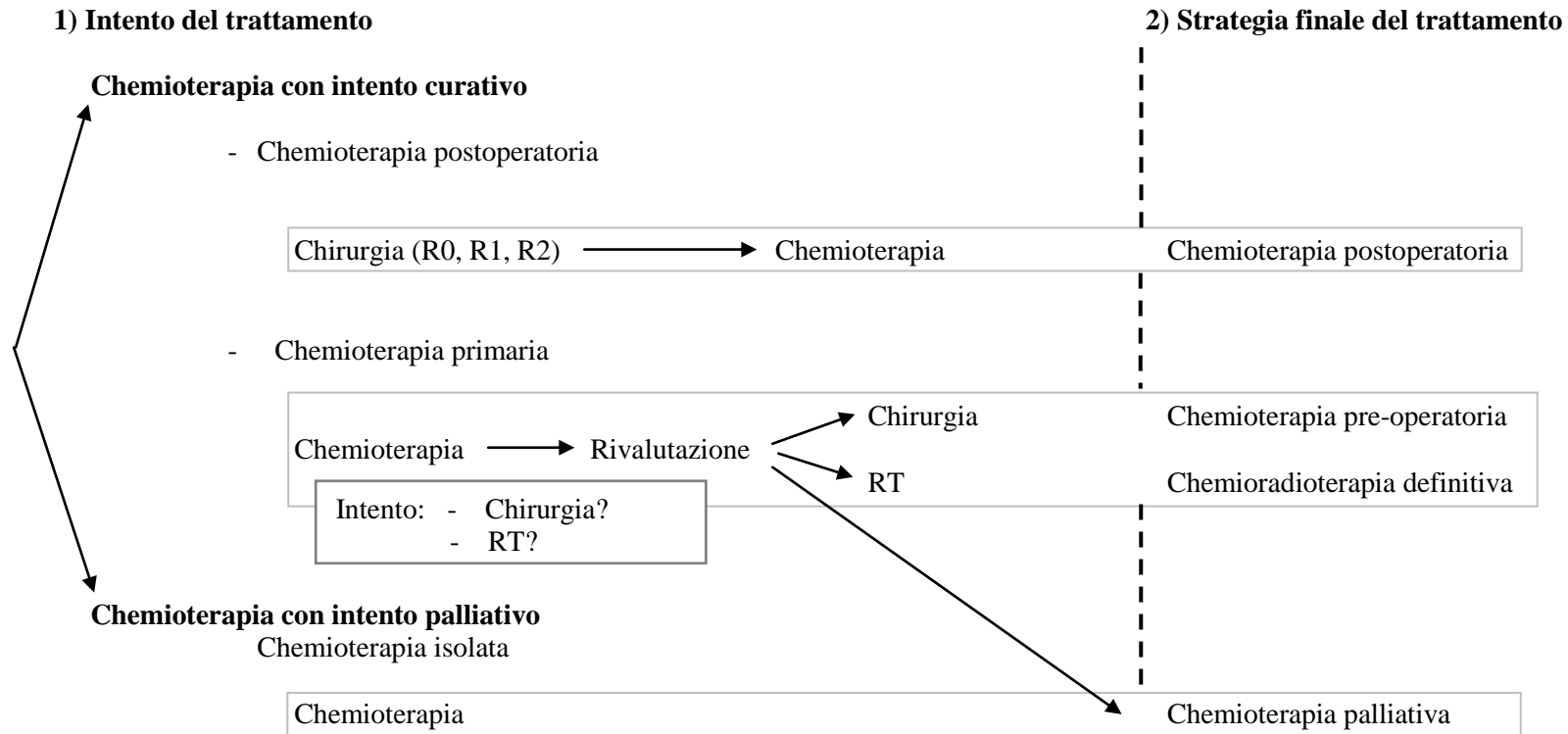
### Linee Guida per le Neoplasie Timiche trattate con Chemioterapia

<b>STRATEGIE PER LA CHEMIOTERAPIA</b>		
<b>Trattamento iniziale</b>		
<i>Intento Curativo</i>	Chemioterapia primaria	Chemioterapia somministrata precedente a un trattamento localizzato – chirurgia o RT L'intento del trattamento dovrebbe esser documentato, p.es. chemioterapia primaria precedente la chirurgia o RT La strategia finale deve essere indicata per tutti i pazienti: chemioterapia primaria preoperatoria o chemio-radioterapia primaria
	Chemioterapia postoperatoria	Chemioterapia somministrata dopo la chirurgia. Deve esser indicata la radicalità della resezione (R0, R1, o R2)
<i>Intento Palliativo</i>	Chemioterapia palliativa	Somministrazione di sola chemioterapia nei casi in cui non è possibile effettuare la chirurgia o la RT
<b>Chemioterapia per Recidiva</b>		Chemioterapia somministrata per recidiva tumorale comparsa dopo trattamento con intento curativo La chemioterapia per recidiva può avere un intento curativo (primaria preoperatoria/chemioradioterapia, postoperatoria) o palliativo (chemioterapia isolata) L'intento del trattamento e la strategia finale devono essere documentati, come per il trattamento iniziale.
<b>LINEE GUIDA PER LA CHEMIOTERAPIA</b>		
<b>Modalità</b>	Regime della chemioterapia Numero di cicli somministrati Intensità della dose: > o < 70% dell'intensità prevista dal piano di trattamento	
<b>Analisi</b>	Gli effetti del trattamento devono essere valutati separatamente per il timoma e il carcinoma timico	
<b>Tossicità</b>	I gradi 3-5 e le tossicità (acute e tardive) limitanti la dose devono essere riportati usando l'NCI-Common Toxicity Criteria Adverse Event (CTCAE) v4.02. Riportare sia le tossicità acute che quelle tardive (in particolare eventi tardivi come le tossicità cardiache)	
<b>Risposta</b>	Stabilire la risposta tumorale come indicato nel documento "Standard Outcome Measures for Thymic Malignancies". Annotare se il tumore contiene una componente linfocitica consistente. I risultati dell'Octreoscan dovrebbero essere riportati per i pazienti trattati con octreotide. Indicare gli effetti dei trattamenti antitumorali sulle manifestazioni paraneoplastiche associate. Indicare il dosaggio e la durata del trattamento con corticosteroidi (equivalenti a dosi di prednisone superiori a 0.5mg/kg/day).	
<b>Follow-up</b>	Dopo resezione R0 si raccomanda di eseguire almeno – TC annuale (con contrasto) per 5 anni, poi RX del torace annuale alternato a TC per 5 anni Dopo trattamento con intento curativo per gli stadi III, IVa – TC ogni 6 mesi per 3 anni, poi seguire lo schema sopraindicato.	



<b>Recidiva</b>	<p>La ricrescita tumorale dovrebbe essere classificata come progressione di malattia se il trattamento aveva intento palliativo.</p> <p>La recidiva può indicare una ricrescita dopo resezione completa o risposta radiografica completa ad una terapia con intento curativo.</p> <p>La recidiva viene stabilita nel momento in cui compare il sospetto clinico di recidiva, indipendentemente dall'esecuzione di una biopsia (a meno che non si dimostri successivamente che non si trattava di recidiva).</p> <p>L'iperplasia di ricrescita ("di rebound") deve essere considerata quando la ricrescita tumorale si presenta entro 15 mesi dalla fine del trattamento.</p> <p>Recidiva locale - nel sito del tumore primitivo, o nel letto timico inclusi i linfonodi adiacenti</p> <p>Recidiva regionale – intratoracica, ma non contigua al tumore primitivo o al timo (sono inclusi i noduli pleurici e pericardici)</p> <p>Recidiva a distanza – al di fuori del torace o noduli polmonari intraparenchimali</p>
-----------------	--

## Diagramma sulle Strategie di Trattamento con Chemioterapia nelle Neoplasie Timiche



Referenze: Girard N, Lal R, Wakelee H et al. Chemotherapy Definitions and Policies for Thymic Malignancies.. J Thorac Oncol 2011;6(7,Suppl 3):S1749-55  
 Disponibile per il download al sito: [http://www.itmig.org/?page\\_id=315](http://www.itmig.org/?page_id=315)