

# Studio clinicopatologico di 12 tumori neuroendocrini che originano dal timo\*

Olivier Tiffet MD; Andrew G. Nicholson DM; George Ladas MD;  
Mary N. Sheppard MD; Peter Goldstraw MB ChB

**Oggetto dello studio:** Determinare se il nuovo sistema di classificazione per i carcinoidi timici/carcinomi neuroendocrini fornisca dei dati prognostici e studiare l'insorgenza, la diagnosi, il trattamento e i fattori prognostici di questi rari tumori.

**Modello:** Analisi retrospettiva.

**Luogo:** Royal Brompton Hospital, Londra, UK.

**Risultati:** Otto uomini e quattro donne con una età media di 58 anni. In nove pazienti è stata possibile una exeresi radicale. La stadiazione postoperatoria ha rivelato due tumori in I stadio, due in II stadio, tre in III stadio, uno in stadio IVA e quattro tumori in stadio IVB. Tutti i tumori presentavano le caratteristiche istopatologiche dei tumori neuroendocrini, che sono state confermate dalla colorazione immunohistochimica per la cromogranina A in 11 su 12 tumori e per CD56 in 12 su 12 tumori, e la presenza all'analisi ultrastrutturale di una parte centrale di granuli densi in nove su nove tumori. Tutti i tumori erano negativi alla colorazione per i recettori della somatostatina. Tre tumori erano di grado I, sei casi di grado 2, e tre casi di grado 3. Tutti i pazienti hanno avuto un follow-up. Un paziente è deceduto ad un mese dall'intervento. In 9 pazienti sono comparse metastasi a distanza (82%). In 6 pazienti si è evidenziata una recidiva locale, 5 di questi non avevano ricevuto una radioterapia postoperatoria. Sette pazienti sono deceduti per le metastasi a distanza (22-83 mesi dopo chirurgia). Due pazienti sono vivi e liberi da malattia (a 67-81 mesi) e 2 sono vivi con presenza di malattia (a 60 e 86 mesi).

**Conclusioni:** Né il grado di tumore neuroendocrino, né alcun parametro individuale istologico ha dimostrato una associazione significativa con la prognosi. Un trattamento iniziale aggressivo, inclusa una exeresi chirurgica radicale e una terapia adiuvante, sembrano offrire la migliore speranza per una sopravvivenza prolungata. La terapia adiuvante deve essere considerata anche per l'alta incidenza di metastasi a distanza. (CHEST Edizione Italiana 2003; 3:61-66)

**Parole chiave:** mediastino; carcinoma neuroendocrino; tumore carcinoide timico

**Abbreviazioni:** CA = carcinoide atipico; ACTH = ormone adrenocorticotropo; LCNEC = carcinoma neuroendocrino a grandi cellule; MEN-1 = neoplasia endocrina multipla, tipo 1; SCC = carcinoma a piccole cellule; RS = recettori per la somatostatina; CT = carcinoide tipico

I tumori neuroendocrini che originano nel timo sono estremamente rari. Nel 1972, Rosai e Higa<sup>1</sup> li hanno differenziati da altri tumori quali i timomi e i tumori della ghiandola paratiroide ectopica. In seguito, ci sono stati pochi studi<sup>2-5</sup> che riportano un

numero sostanziale di casi, gran parte dei quali concludono che questi tumori si comportano in modo maligno e hanno caratteristiche istopatologiche di malignità quando valutati con i criteri utilizzati per valutare i tumori neuroendocrini primitivi polmonari. Molte serie hanno utilizzato il termine *carcinoide* per descrivere questi tumori, notando, quando presenti, delle caratteristiche atipiche, nonostante De Montpreville et al.<sup>3</sup> abbiano suggerito che dovrebbero essere trattati tutti come appartenenti allo spettro dei carcinomi neuroendocrini. Ci sono anche state relazioni occasionali di carcinomi a piccole cellule (SCC)<sup>6-8</sup> e, più recentemente, carcinomi neuroendocrini a grandi cellule (LCNEC),<sup>9</sup> originanti in questa sede. A causa della apparente differenza nell'atteggiamento e nella prognosi dei tumori timici neuroendocrini e quelli che originano nel polmone,

\*Dai Departments of Thoracic Surgery (Dr. Tiffet, Ladas e Goldstraw) and Histopathology (Dr. Nicholson e Sheppard), Royal Brompton Hospital, London, UK.

Manoscritto ricevuto il 15 gennaio 2002; revisione accettata il 24 gennaio 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Peter Goldstraw, MB ChB, Department of Thoracic Surgery, Royal Brompton Hospital, Sydney St, London, SW3 6NP, United Kingdom; e-mail: p.goldstraw@rbh.nthames.nhs.uk

(CHEST 2003; 124:141-146)

è stato proposto un sistema di classificazione alternativo di carcinoma neuroendocrino ben differenziato, moderatamente e scarsamente differenziato basato sul conto mitotico, quantità di necrosi, preservazione dell'architettura neuroendocrina, e grado di atipia citologica,<sup>10</sup> che è stato riportato come correlato con il comportamento biologico.<sup>11</sup> Quindi abbiamo revisionato retrospettivamente una serie di 12 pazienti, alcuni dei quali erano stati riportati in passato,<sup>6</sup> per determinare se questo sistema di classificazione fornisca dati prognostici, e per osservare l'insorgenza, la diagnosi e il trattamento di questi rari tumori.

## MATERIALI E METODI

Sono stati studiati i dati di 12 casi di tumori timici neuroendocrini diagnosticati tra il 1977 e il 1994. Due pazienti provenivano dall'Hospital Nord di Saint-Etienne, 10 provenivano dal Royal Brompton Hospital di Londra, dove durante lo stesso periodo sono stati resecati 135 tumori timici epiteliali. I tumori timici neuroendocrini rappresentavano il 7,4% del numero totale dei tumori. I dati clinici e il follow-up sono stati ottenuti dalle cartelle dei pazienti, dai medici di riferimento, o dai pazienti e dalle loro famiglie. Per la stadiazione postoperatoria è stata utilizzata la classificazione di Masaoka et al<sup>12</sup> (Tabella 1).

Sono stati revisionati i vetrini di tutti e 12 i pazienti ed è stata effettuata l'immunoistochimica usando MNF116 (diluizione 1:80; Dako; Cambridge, UK), enolasi neurone-specifica (diluizione 1:1.000; Dako), cromogranina (diluizione 1:20; Dako), sinaptofisina (diluizione 1:200; Dako), CD56 (diluizione 1:200; Novocastra; Newcastle upon Tyne, UK), somatostatina (diluizione 1:400; Dako), proteina p53 usando l'anticorpo DO7 (diluizione 1:500; Dako); e Ki67 (diluizione 1:100; Dako) usando un colorante immunoistochimico (Horizon; Dako). I vetrini colorati per la proteina p53, Ki67 e CD56 sono stati pretrattati mediante cottura a pressione, ed i vetrini colorati per MNF116 sono stati pretrattati con tripsinizzazione per facilitare il prelievo degli epitopi. Gli studi ultrastrutturali sono stati effettuati utilizzando un microscopio a trasmissione elettronica (modello 7000; Hitachi; Tokyo, Japan), come descritto precedentemente.<sup>6</sup> Sono state valutate le seguenti caratteristiche istopatologiche, così come l'immunofenotipo: tasso mitotico (numero per 2 mm quadri), presenza o assenza di necrosi, architettura, presenza di invasione locale, caratteristiche di differenziazione timica (linfociti di accompagna-

**Tabella 1—Stadiazione postchirurgica dei timomi\***

Stadio	Definizione
I	Macroscopicamente, completamente incapsulato; microscopicamente, assenza di infiltrazione capsulare
IIA	Macroscopicamente infiltrazione del tessuto lasso circostante o della pleura mediastinica
IIB	Infiltrazione microscopica della capsula
III	Infiltrazione macroscopica degli organi circostanti (es. pericardio, grossi vasi, polmone)
IVA	Disseminazione pleurica o pericardica
IVB	Metastasi linfatiche o ematogene

\*Adattato da Masaoka e coll.<sup>12</sup>

**Tabella 2—Comparazione dei vari termini proposti per i tumori neuroendocrini timici\***

Rosai e Sobin <sup>13</sup>	Klemm e Moran <sup>10</sup>
CT	Carcinoma neuroendocrino ben differenziato (basso grado)
CA	Carcinoma neuroendocrino moderatamente differenziato (grado intermedio)
Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule	Carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato (alto grado)
Carcinoma a piccole cellule	Carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato (alto grado)

\*Adattato da Klemm e Moran<sup>10</sup> e Rosai e Sobin.<sup>13</sup>

mento e lacune perivascolari). Quindi i tumori sono stati classificati inizialmente in carcinoidi tipici (CT), carcinoidi atipici (CA), SCC, o LCNEC, secondo i criteri della World Health Organization per i tumori timici neuroendocrini,<sup>13</sup> e in seguito secondo il sistema di classificazione proposto da Klemm e Moran<sup>10</sup> (Tabella 2).

## RISULTATI

Le caratteristiche cliniche sono riassunte nella Tabella 3. L'età media era di 58 anni (intervallo 35-78 anni). Otto dei 12 pazienti (66,6%) erano uomini. Quattro pazienti erano asintomatici e hanno avuto un riscontro occasionale del loro tumore ad una radiografia del torace di routine. Sette pazienti presentavano dei sintomi locali dovuti alla massa mediastinica che andavano dalla tosse e dolore toracico alla sindrome della vena cava e disfonia. Un paziente (caso 8) si è presentato con letargia, perdita di peso e poliuria dovuta alla secrezione ectopica di ormone adrenocorticotropo (ACTH), che è stata diagnosticata per via della presenza di elevati livelli di cortisolo urinario nelle 24 ore, elevati livelli di cortisolo nel sangue e elevati livelli di ACTH nel siero (livello di cortisolo nelle urine, 32.000 nmol per 24 ore [livello normale, 110-440 nmol per 24 ore]; livello di cortisolo nel siero, 1.700 nmol/L [livello normale, 165-660 nmol/L alle 8.00]; e livello di ACTH 242 pg/mL [livello normale, 9-52 pg/mL alle 8.00]). I riscontri dell'ipofisi alla RM e la TC delle ghiandole surrenali in questi pazienti erano normali. La cortisolemia che era stata notata nel periodo preoperatorio, si è risolta con la completa exeresi chirurgica del tumore. Due casi erano associati con una neoplasia endocrina, tipo 1 (MEN-1) [16,6%]. Il caso 3, una donna di 78 anni, aveva un iperparatiroidismo asintomatico (livello di ormone paratiroideo, 92 ng/L [livello normale, 10-68 ng/L]). Il caso 2 era un membro malato di una famiglia affetta da MEN-1 del Bangladesh. Uno dei fratelli aveva un iperparati-

**Tabella 3—Presentazione, Trattamento e Follow-up\***

Caso N°	Età; anni/sexso;	Presentazione;	Stadio (Istologia);	Chirurgia;	Dimensioni del tumore;	Terapia Adjuvante;	Recidiva (mesi);	Terapia per la recidiva;	Stato di sopravvivenza (mesi)
1	58/M	A	I (LC)	R0	10 x 7 x 6	N	RL (46)	C x XRT	VLM (81)
2	35/F	SL x MEN-1	I (AC)	R0	7 x 5 x 3	N	RL + MD (40)	CT + XRT	DMC (83)
3	78/F	SL + MEN-1	II (AC)	R0	9 x 7 x 5	N	N		DMN (1)
4	60/M	SL	II (AC)	R1	8 x 6 x 6	N	RL + MD (37)	CT + XRT	DMC (76)
5	75/M	A	III (LCNEC)	R0	17 x 13 x 7	RT	N		VLM (67)
6	67/M	SL	III (TC)	R0	4,5 x 3	N	MD (63)	CT	VCM (86)
7	56/M	A	III (AC)	R0	9 x 7 x 7	RT	MD (28)	CT	DMC (58)
8	43/M	Cushing	IVA (TC)	R0	13 x 8 x 5	N	RL + MD (13)	CT	DMC (27)
9	68/M	SL	IVB (AC)	R0	7 x 7 x 2	N	RL + MD (7)	CT + XRT	DMC (22)
10	49/F	A	IVB (TC)	R0	7 x 7 x 4	RT	MD (27)	CT + XRT	DMC (52)
11	35/M	SL	IVB (AC)	R1	18 x 15 x 5	RT + CT	RL + MD (29)	CT + XRT	VCM (60)
12	62/F	SL	IVB (SC)	R2 (Bx)		CT	EL + MD	CT	DMC (26)

\*A = asintomatico; SL = sintomi locali; Cushing = sindrome di Cushing; R0 = exeresi radicale; R1 = residuo microscopico di malattia; R2 = residuo macroscopico di malattia; Bx = biopsia; N = nessuna; C = chirurgia; RT = radioterapia; CT = chemioterapia; RL = recidiva locale, MD = metastasi a distanza; EL = evoluzione locale; VLM = vivo libero da malattia; VCM = vivo con malattia; DMN = deceduto malattia non-correlata; DMC = deceduto malattia correlata; SC = piccole cellule; M = maschio; F = femmina.

roidismo ed un tumore secernente prolattina, e un parente di primo grado aveva un iperparatiroidismo e un carcinoma del surrene. La TC del torace (9 scansioni) mostrava una massa del mediastino anteriore che appariva essere omogenea in 5 pazienti e eterogenea con necrosi centrale e degenerazione cistica in 4 pazienti. Soltanto 3 tumori erano ben circoscritti, con gli altri 9 tumori che mostravano infiltrazione del tessuto circostante. Nessun tumore presentava calcificazioni. In 8 pazienti è stata effettuata una broncoscopia con riscontro normale in 7 pazienti. Nel caso 5 la broncoscopia aveva mostrato la compressione estrinseca del bronco principale di sinistra. Nel caso 11, utilizzando <sup>123</sup>I-MIBG, si osservava una localizzazione densa di captazione del tumore primitivo.

Le biopsie dei pezzi (nel caso 3 e 11) erano risultate tumori carcinoidi del timo, mentre un agoaspirato della lesione (caso 8) aveva inizialmente posto diagnosi di timoma. Tre delle quattro biopsie chirurgiche, ottenute mediante mediastinotomia anteriore (nei casi 4, 6, 10 e 12), avevano mostrato un tumore neuroendocrino, mentre il caso 7 era stato inizialmente identificato come un timoma.

Per ottenere una completa pulizia macroscopica, in 4 casi è stato resecato parte del pericardio, e in 3 casi è stata resecata la vena anonima (uno con ricostruzione). In 5 pazienti è stata necessaria una resezione del parenchima polmonare, mediante una resezione atipica in 3 casi e una lobectomia in 2 casi. La resezione è stata microscopicamente incompleta

**Tabella 4—Dati istopatologici e immunoistochimici vs prognosi nei carcinoidi timici\***

Caso N.	Architettura	MR/2 mm <sup>2</sup>	Necrosi	Grado*	Ki67,†	Sopravvivenza
1	Solido	11,0	Ind	3 (LCNEC)	9	100 VLM
2	Solido	3,4	None	2 (AC)	4	60 VCM
3	Misto	1,0	Ind	2 (AC)	7	1-2 DMN
4	Misto	1,0	Isl	2 (AC)	2	100 DMC
5	Organoide	17,0	Ind	3 (LCNEC)	7	100 VLM
6	Organoide	0,2	None	1 (TC)	1	10-20 VCM
7	Organoide	3,8	Isl	2 (AC)	6	40-50 DMC
8	Solido	1,0	None	1 (TC)	1	100 DMC
9	Organoide/fusato	2,5	Isl	2 (AC)	7	100 DMC
10	Nastriforme	0,2	None	1 (TC)	1	100 DMC
11	Solido	5,1	Ind	2 (AC)	7	100 VCM
12	A lastre	28,7	Geo	3 (SCC)	52	100 DMC

\*Differenziazione secondo Klemm e Moran<sup>10</sup> con i termini tra parentesi che indicano la classificazione secondo i criteri della World Health Organization per i tumori timici neuroendocrini.<sup>13</sup> MR/2 mm = tasso di mitosi per 2 mm; Ind = cellule individuali; Isl = isole; Geo = geografiche. Vedi la Tabella 3 per altre abbreviazioni non utilizzate nel testo.

†I valori sono riportati come percentuale di cellule tumorali colorate positivamente.

**Tabella 5—Evidenza di Differenziazione Neuroendocrina nei Carcinoidi Timici\***

Caso N.	NSE	CD56	Cromogranina A	Sinaptofisina	Somatostatina	EM
1	+	++	+	+	–	DCG
2	+	+	+	+	–	DCG
3	+	+++	+	+	–	ND
4	+	+	+	+	–	DCG
5	+	+++	+	+	–	ND
6	+	++	±	+	–	ND
7	+	++f	–	–	–	DCG
8	+	+	+	+	–	DCG
9	+	+++	+	+	–	DCG
10	+	+++	+	+	–	DCG
11	+	+++	+	+	–	DCG
12	+	+++	+	+	–	DCG

\*f = focale; ME = microscopio elettronico; NE = non effettuato; GDC = granuli densi centrali; ENS = enolasi neurone-specifica; + = intensità di colorazione modesta; ++ = intensità di colorazione moderata; +++ = intensità di colorazione marcata; – = nessuna colorazione.

in 2 casi. Un paziente (caso 12) non è stato sottoposto a chirurgia perché l'estensione locale ha escluso completamente l'exeresi del tumore.

### Istopatologia

Tutti e 12 i tumori mostravano caratteristiche citologiche e architetturiche di differenziazione neuroendocrina (Tabelle 4 e 5), supportate dalla positività per CD56 (12 su 12 tumori), cromogranina (11 su 12 tumori) e sinaptofisina (10 su 12 tumori) [Tabella 5]. La colorazione era solitamente diffusa e di forte intensità, nonostante il tumore del caso 7 mostrasse solo una focale colorazione per il CD56. L'analisi ultrastrutturale confermava la presenza di granuli densi centrali in nove su nove tumori. Solo due tumori erano masse singole con una capsula riconoscibile al microscopio, e solo una di queste non mostrava evidenza di infiltrazione capsulare. Quattro tumori non mostravano evidenza di necrosi, quattro tumori avevano una necrosi cellulare individuale, tre tumori mostravano isole discrete di necrosi, e un tumore aveva delle aree geografiche di necrosi. Al di là del tumore con aree geografiche di necrosi, non c'era correlazione con il tasso mitotico. I numeri di linfociti non erano evidenti in associazione con le cellule del tumore, e tutti i tumori ad eccezione di uno mancavano delle caratteristiche lacune perivascolari viste nei timomi. La colorazione con Ki67 mostrava una correlazione approssimativa tra la percentuale di cellule positive e il tasso mitotico. La colorazione con p53 mostrava un'ampia variazione di entrambe le colorazioni nucleari e citoplasmatiche, indipendenti dagli altri parametri (Tabella 4). Secondo quello sopra riportato, tre tumori sono stati classificati come carcinomi neuroendocrini di grado 1 (*ie*, CT), sei tumori sono stati classificati come tumo-

ri neuroendocrini di grado 2 (*ie*, CA) e tre tumori sono stati classificati come tumori neuroendocrini di grado 3 (due LCNEC e uno SCC). La valutazione di tutti i parametri istopatologici e la classificazione generale del grado e del sottotipo di tumore neuroendocrino non hanno mostrato associazione con la sopravvivenza.

Il follow-up è stato disponibile per tutti i pazienti. Una paziente (caso 3) è morta un mese dopo l'intervento per emopericardio. La paziente, prima di essere sottoposta a semplice timectomia, era in trattamento con anticoagulanti orali per fibrillazione atriale e aritmia, e una alterazione dell'emostasi può aver contribuito alla sua morte. In 9 dei rimanenti 11 pazienti (82%) si sono sviluppate metastasi (polmone e pleura, 6 pazienti; ossa, 5 pazienti; fegato 4 pazienti; cervello, 1 paziente). Una TC del paziente 8 mostrava metastasi polmonari bilaterali a 13 mesi, ma il reperto della scintigrafia con octreotide era negativo. In 6 pazienti si è verificata una recidiva locale, cinque dei quali non avevano effettuato radioterapia postoperatoria (Fig. 1). Il trattamento della recidiva includeva chemioterapia e radioterapia, eccetto per il paziente del caso 1, che è stato sottoposto a chirurgia di completamento più radioterapia. Questo paziente era ancora vivo e libero da malattia 35 mesi dopo la chirurgia di completamento. Nell'arco del periodo di raccolta dati di 18 anni, sono state utilizzate diverse combinazioni di chemioterapia, con progressione di malattia vista in alcuni pazienti nonostante il trattamento (es., cisplatino-etoposide, isofosfamide, ciclofosfamide-adriamicina-vincristina-prednisone e interferone- $\alpha$ ) e risposta parziale vista in altri (es., terapia con infusione continua di 5-fluorouracile, 5-fluorouracile-cisplatino, o cisplatino-VP16). Sette pazienti sono morti per metastasi a distanza (so-

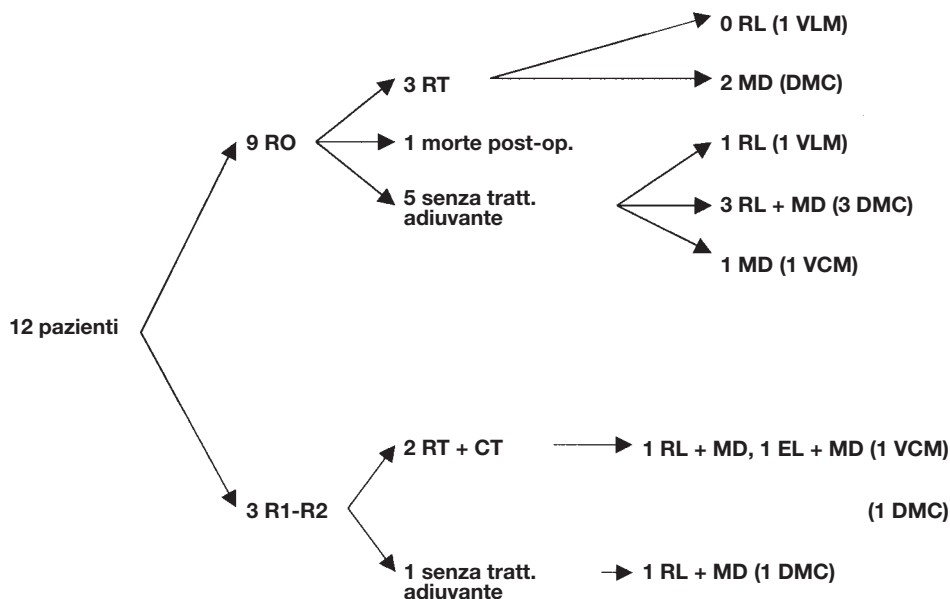


FIGURA 1. Risultati del trattamento. Adjuv = adiuvante; post-op = postoperatorio; trat = trattamento. Vedere la Tabella 3 per altre abbreviazioni non usate nel testo.

pravvivenza media 52 mesi; intervallo 22-83 mesi), 2 pazienti sono vivi e liberi da malattia (a 67 e 81 mesi), e due pazienti sono vivi con presenza di malattia (a 60 e 86 mesi). La sopravvivenza media è stata di 82 mesi per i pazienti con malattia in stadio I (due pazienti), 76 mesi per i pazienti con malattia in stadio II (due pazienti), 67 mesi per i pazienti con malattia in stadio III (tre pazienti), 27 mesi per i pazienti con malattia in stadio IV-A (un paziente) e 39 mesi per pazienti con stadio IV-B (quattro pazienti) [p = 0,015].

## DISCUSSIONE

I carcinomi primitivi neuroendocrini del timo (in precedenza chiamati CT) sono rari tra tutti i tumori del mediastino anteriore, rappresentando il 7,4% dei tumori trovati nel nostro studio. Wick et al.<sup>14</sup> nel 1980 identificarono 7 tumori neuroendocrini primitivi del timo tra 173 tumori primitivi del mediastino anteriore (4%). Una ricerca della letteratura ha indicato che ad oggi sono stati riportati approssimativamente 200 casi di tumori neuroendocrini del timo, e molti di questi sono *case reports*. L'età media alla diagnosi variava tra 40 e 58 anni, e gli uomini predominavano in tutte le serie (67-91%).<sup>2-6,14</sup> C'è una associazione frequente con i disordini endocrini. Primo esiste una associazione con la sindrome di Cushing dovuta alla produzione ectopica di ACTH, che è stata riportata in 20-35% dei pazienti,<sup>5</sup> nonostante sia stata trovata soltanto nell'8,3% dei pazienti del nostro studio. Secondo, la sindrome MEN-1 è stata

riportata nel 25% dei tumori neuroendocrini timici,<sup>15</sup> con 2 dei nostri 12 pazienti con una storia di malattia delle paratiroidi. È interessante che MEN-1 e sindrome di Cushing siano state viste associate solo con CT e CA e non con tumori di grado maggiore. Tuttavia questo studio enfatizza l'importanza dello screening per questi disordini una volta che è stata fatta la diagnosi di carcinoma neuroendocrino timico.

Da un punto di vista istopatologico, i tumori comprendono uno spettro che va dal carcinoma neuroendocrino ben differenziato allo scarsamente differenziato (*ie*, CT a SCC), in base al sistema di classificazione che viene usato. Tuttavia, nessun sistema ha mostrato una associazione con lo stadio della malattia al momento dell'exeresi o con la sopravvivenza. Questo è in contrasto con la serie più ampia di Moran e Suster,<sup>11</sup> che hanno dimostrato una correlazione inversa tra la sopravvivenza e la differenziazione del tumore. Inoltre, nessuno dei parametri individuali macroscopici (*ie*, dimensioni del tumore), o parametri microscopici (*ie*, tasso mitotico, la presenza di necrosi, la colorazione con Ki67 o con p53) sono stati di potenziale valore riguardo la prognosi e l'associazione con la sopravvivenza, che è consistente con i riscontri degli altri gruppi che hanno analizzato i tassi di proliferazione in questi tumori.<sup>16</sup>

Abbiamo riscontrato che la sopravvivenza media è stata 82 mesi per i pazienti con malattia in stadio I, 76 mesi per i pazienti con malattia in stadio II, 67 mesi per i pazienti con malattia in stadio III, 27 mesi per i pazienti con malattia in stadio IVA e 39 mesi

## BIBLIOGRAFIA

per i pazienti con stadio IVB, il che suggerisce che lo stadio può essere importante per la sopravvivenza. Gal et al,<sup>17</sup> rivedendo i loro casi e alcuni pubblicati precedentemente, hanno mostrato che la non reseccabilità e lo stadio clinico avanzato erano fattori prognostici indipendenti statisticamente significativi associati con uno scarso risultato. In letteratura,<sup>2,3,17</sup> il tasso complessivo di sopravvivenza a 5 anni varia da 31 a 82% paragonato al 50% del nostro studio. Dai nostri risultati, il fattore prognostico maggiore rimane la radicalità della exeresi. L'unico paziente vivo e libero da malattia a 5 anni è stato sottoposto ad una resezione radicale indipendentemente dallo stadio, alcune volte richiedendo anche l'exeresi di una recidiva locale.<sup>2</sup> Inoltre, la radioterapia adiuvante sembra prevenire la recidiva locale dopo exeresi radicale. In 6 degli 11 pazienti sottoposti a chirurgia si è verificata una recidiva locale. Cinque di questi 6 pazienti non hanno ricevuto una radioterapia postoperatoria e il sesto paziente presentava un residuo microscopico di malattia dopo chirurgia, mentre 3 pazienti che erano stati sottoposti ad exeresi radicale e radioterapia postoperatoria non hanno avuto recidive locali. L'alta percentuale di metastasi a distanza (82%; 9 su 11 pazienti) suggerisce che anche la chemioterapia deve essere considerata, ma le modalità rimangono ancora da definire.

Visto che numerosi Autori hanno sottolineato l'accuratezza della scintigrafia con indio-111-dietilene-triamine pentaacetico acido-D-Phel-octreotide per l'evidenziazione del tumore neuroendocrino timico,<sup>18-21</sup> abbiamo valutato i nostri pazienti anche per la presenza di recettori per la somatostatina (SR). Questo è stato fatto per determinare se lo stato SR possa fornire dati utili, sia per la stadiazione utilizzando la scintigrafia con octreotide, sia come trattamento adiuvante per selezionare quei pazienti che possano beneficiare del trattamento con octreotide. Tuttavia, in un caso con una metastasi polmonare più grande di 1,5 cm, l'octreotide ha fallito nel dimostrare ogni recidiva. Inoltre, nessuno dei tumori si colorava positivamente per la somatostatina. Quindi, questo studio non fornisce evidenza che lo studio per SR possa aiutare nella stadiazione preoperatoria dei tumori neuroendocrini del timo.

Concludendo, i tumori neuroendocrini del timo presentano un cattiva prognosi e non sembrano avere in questa piccola serie una relazione prognostica con la dimensione del tumore o il grado istologico. La migliore possibilità per una cura sembra essere la rimozione chirurgica completa più la radioterapia adiuvante. Deve essere considerata anche la chemioterapia adiuvante in considerazione dell'alta incidenza di metastasi a distanza.

- 1 Rosai J, Higa H. Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin, related to carcinoid tumor: clinicopathologic study of 8 cases. *Cancer* 1972; 29:1061-1074
- 2 Fukai I, Masaoka A, Fujii Y, et al. Thymic neuroendocrine tumor (thymic carcinoid): a clinicopathologic study in 15 patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:208-211
- 3 De Montpreville VT, Macchiarini P, Dulmet E. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): a clinicopathologic study of fourteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:134-141
- 4 Economopoulos GC, Lewis JW, Lee MW, et al. Carcinoid tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:58-61
- 5 Wang DY, Chang DB, Kuo SH, et al. Carcinoid tumours of the thymus. *Thorax* 1994; 49:357-360
- 6 Valli M, Fabris GA, Dewar A, et al. Atypical carcinoid tumour of the thymus: a study of eight cases. *Histopathology* 1994; 24:371-375
- 7 Rosai J, Levine G, Weber WR, et al. Carcinoid tumors and oat cell carcinomas of the thymus. *Pathol Annu* 1976; 11:201-226
- 8 Wick MR, Scheithauer BW. Oat-cell carcinoma of the thymus. *Cancer* 1982; 49:1652-1657
- 9 Chetty R, Batitang S, Govender D. Large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Histopathology* 1997; 31:274-276
- 10 Klemm KM, Moran CA. Primary neuroendocrine carcinomas of the thymus. *Semin Diagn Pathol* 1999; 16:32-41
- 11 Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus: a clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000; 114:100-110
- 12 Masaoka A, Yasumasa M, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special references to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48:2485-2492
- 13 Rosai J, Sobin LH. World Health Organisation histological classification of tumors: histological typing of tumors of the thymus. In: 2nd ed. Berlin, Germany: Springer Verlag, 1999: 15-18
- 14 Wick MR, Scott RE, Li CY, et al. Carcinoid tumor of the thymus: a clinicopathologic report of seven cases with a review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:246-254
- 15 Teh BT, Zedenius J, Kytola S, et al. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 1998; 228:99-105
- 16 Goto K, Kodama T, Matsuno Y, et al. Clinicopathologic and DNA cytometric analysis of carcinoid tumors of the thymus. *Mod Pathol*, 2001; 14:985-994
- 17 Gal A, Kornstein M, Cohen C, et al. Neuroendocrine tumors of the thymus: a clinicopathological and prognostic study. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1179-1182
- 18 Silva F, Vazquez-Selle J, Aguilo F, et al. Recurrent ectopic adrenocorticotrophic hormone producing thymic carcinoid detected with octreotide imaging. *Clin Nucl Med* 1999; 24:109-110
- 19 Lastoria S, Vergara E, Palmieri G, et al. In vivo detection of malignant thymic masses by indium-111-DTPA-D-Phel-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 1998; 39:634-639
- 20 Satta J, Ahonen A, Parkkila S, et al. Multiple endocrine neoplastic-associated thymic carcinoid tumour in close relatives: octreotide scan as a new diagnostic and follow-up modality; two case reports. *Scand Cardiovasc J* 1999; 33: 49-53
- 21 Nilsson O, Kolby L, Wangberg B, et al. Comparative studies on the expression of somatostatin receptor subtypes, outcome of octreotide scintigraphy and response to octreotide treatment in patients with carcinoid tumours. *Br J Cancer* 1998; 77:632-637