



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

## Prise en charge des tumeurs épithéliales du thymus

**Docteur SANI ZAKARI Mamane Rabiou**

**Né le 28-02-1982 à Mirriah (NIGER)**

**Pour l'obtention du**

**Diplôme Médical de Spécialité**

**Option : Chirurgie thoracique**

Sous la direction des Professeurs **Mohamed SMAHI**

**Session de mai 2018**

## Sommaire

|             |   |                |
|-------------|---|----------------|
| <b>I.</b>   | <b>Introduction.....</b>                                      | <b>page 1</b>  |
| <b>II.</b>  | <b>Méthodologie.....</b>                                      | <b>page 2</b>  |
| <b>III.</b> | <b>Résultats.....</b>   | <b>page 2</b>  |
|             | 1. Données démographiques.....                                | page 2         |
|             | 2. Données cliniques.....                                     | page 2         |
|             | 3. Données radiologiques.....                                 | page 4         |
|             | 4. Gestion préopératoire des patients.....                    | page 6         |
|             | 5. Prise en charge chirurgicale.....                          | page 6         |
|             | 6. Diagnostic histologique .....                              | page 9         |
|             | 7. Radiothérapie.....   | page 10        |
|             | 8. Chimiothérapie .....                                       | page 10        |
|             | 9. Evolution.....   | page 12        |
| <b>IV</b>   | <b>Discussion.....</b>  | <b>page 14</b> |
|             | 1. Epidémiologie et aspects généraux.....                     | page 14        |
|             | 2. Aspect diagnostic et préparation à la prise en charge..... | page 14        |
|             | 3. Classification clinique et anatomopathologique.....        | page 16        |
|             | 4. Chirurgie des tumeurs épithéliales thymiques.....          | page 19        |
|             | 5. Radiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus.....      | page 20        |
|             | 6. Indication de la radiothérapie post-opératoire.....        | page 22        |
|             | 7. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus.....     | page 22        |
|             | 8. Traitements des syndromes paranéoplasiques. ....           | page 25        |
|             | 9. Surveillance.....  | page 25        |
| <b>V</b>    | <b>Conclusion .....</b>                                       | <b>page 27</b> |
| <b>VI</b>   | <b>Références bibliographiques.....</b>                       | <b>page 28</b> |

## **Résumé**

**Introduction :** Les TET (thymome et carcinome thymique) sont rares, mais les plus fréquentes des tumeurs du médiastin antérieur, touchant des patients d'âge moyenne de 48 ans. Dans les pays émergents, ces tumeurs posent un problème réel de stratégie diagnostique et ou thérapeutique nécessitant une approche pluridisciplinaire.

**Objectif :** Partageant un intérêt commun avec les oncologues, pneumologues, radiologues et radiothérapeutes, pour l'étude de ces tumeurs, nous avons décidé localement de créer un comité d'oncologie thoracique au CHU Hassan de Fès. Ainsi, le but de notre étude était, d'évaluer nos résultats dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des tumeurs épithéliales thymiques dans notre contexte.

**Méthodologie :** Nous avons réalisé une étude monocentrique, rétrospective, portant sur les patients pris en charge pour TET entre janvier 2009 et janvier 2017. Nous avons revu rétrospectivement les dossiers de 28 patients hospitalisés dans le cadre de prise en charge diagnostique et ou thérapeutique des TET.

**Résultats :** Il s'agissait de 18 femmes et 11 hommes âgées de 15 à 75 ans parmi lesquels 42,85% avait un âge inférieur à 40 ans. Une myasthénie généralisée, séropositive était associée dans 18 cas (12 femmes et 6 hommes), avec un bloc neuromusculaire chez 8 patients. Le score myasthéniques préopératoire était compris entre 47 et 100 avec un score moyen de 80,7. Le traitement anticholinergique était la règle chez tous ces patients, associé à une corticothérapie dans 5 cas. La tomodensitométrie thoracique avait permis de découvrir une tumeur d'emblée résécable dans 18 cas, une tumeur invasive chez 10 patients, et kystique dans 1 cas. L'ensemble de ces patients avaient bénéficié d'un bilan fonctionnel préopératoire avec une CVF moyenne de 83,12%. La chirurgie à visée curative avait concerné 23 patients parmi lesquels 6 avaient subi un traitement néo adjuvant. La voie d'abord était une sternotomie dans 19 cas et une thoracotomie dans 3 cas. Un abord par hémi Clamshell gauche était nécessaire chez une jeune patiente qui avait une énorme tumeur thymique, diagnostiquée initialement par médiastinotomie antérieure gauche. Le geste avait consisté à une thymectomie totale emportant la graisse médiastinale dans tous les cas. Cette thymectomie était associée à une résection pulmonaire dans 2 cas, élargie au péricarde dans 3 cas, à la plèvre dans 5 cas et une résection de nerf phrénique de nécessité chez un patient. Chez 6 patients la chirurgie avait un but diagnostic par médiastinotomie avec biopsie. Dans le groupe de chirurgie curative, la classification de Masaoka avait été utilisée pour définir le stade anatomoclinique. Il y'avait 9 patients stade I, 8 stade II, 2 stade III et 1 stade IV. Sur le plan histologique, la classification de

l'OMS avait permis de trouver 25 thymomes, de type A (n=1), AB (n=2), B1 (n=10), B2 (n=7), B3 (n=4) et 4 carcinomes thymiques. Les suites post opératoires étaient simples dans 17 cas. Nous avons noté 2 cas de crises myasthéniques post opératoires, 1 cas d'hémothorax post opératoires repris par thoracoscopie. Dans le cadre de suivi myasthéniques, nous avons noté une amélioration chez 11 patients alors que le pronostic reste inchangé chez 2 patients avec aggravation des signes myasthéniques chez 2 autres. La mortalité globale dans notre étude était de 10,71 %(n=3).

**Conclusion** : Le caractère complet de l'exérèse reste le principal facteur pronostique. Par ailleurs, la myasthénie peut évoluer dans son propre compte quel que soit la qualité de l'exérèse.

## **I. Introduction**

Les tumeurs épithéliales du thymus, regroupant les thymomes et les carcinomes thymiques, sont des tumeurs rares, représentant néanmoins 50 % des tumeurs du médiastin antérieur [1]. De découverte souvent fortuite, les thymomes ont la particularité de s'associer à des maladies auto-immunes, en particulier à la myasthénie [2,3]. Leur prise en charge thérapeutique dépend d'une part du type histologique (classification de l'OMS 2004), et du stade d'invasion de Masaoka, définissant le stade I, encapsulé au stade IV d'emblée métastatique. La pierre angulaire du traitement est l'exérèse chirurgicale [4], qui peut être complétée secondairement par la radiothérapie voire la chimiothérapie adjuvante selon l'histologie et le degré d'invasion [5,6]. Les facteurs pronostiques principaux sont la qualité de l'exérèse chirurgicale et le stade d'invasion [7]. À l'heure actuelle, en l'absence de cible génétique identifiée, il n'existe pas encore de thérapeutique ciblée particulière [6,8,9]. Les carcinomes thymiques sont quant à eux des tumeurs généralement agressives, symptomatiques, car souvent d'emblée métastatiques, relevant d'un traitement multimodal, souvent par chimiothérapie seule, selon leur stade d'invasion [1,10]. Dans les pays émergents, ces tumeurs posent un problème réel de stratégie diagnostique et ou thérapeutique nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire. Partageant un intérêt commun avec les oncologues, pneumologues, radiologues et radiothérapeutes, pour l'étude des tumeurs épithéliales du thymus, nous avons décidé localement de créer un comité d'oncologie thoracique au CHU Hassan de Fès. Ainsi, afin d'évaluer nos résultats dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des tumeurs épithéliales du thymus, nous avons revu rétrospectivement les dossiers de 29 patients.

## **II. Méthodologie**

Entre janvier 2009 et janvier 2017, nous avons réalisé une étude mono centrique, rétrospective, portant sur les patients pris en charge pour tumeurs épithéliales du thymus (thymomes et carcinomes thymiques, chirurgie diagnostique et ou thérapeutique). Les patients étaient sélectionnés grâce à l'étude des dossiers cliniques mais aussi en se référant aux registre de diagnostic anatomopathologique. L'analyse rétrospective de ces dossiers avait inclut les caractéristiques démographiques des patients, leurs comorbidités, les modalités de découverte de la tumeur, l'association à une manifestation auto-immune, les caractéristiques de la tumeur sur le plan tomodensitométrique. Le type anatomopathologique selon la classification de l'OMS 2004 en thymome A, AB, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> et carcinome thymique, comme admis dans la plupart des travaux [11,12]. Nous nous sommes également intéressés au stade d'invasion selon Masaoka (défini non seulement par l'analyse tomodensitométrique, les constatations opératoires et les résultats de l'étude histologique), les modalités de prise en charge diagnostique et ou thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie), l'évolution après traitement (les complications liées au traitement, évolution de la myasthénie, décès ou récurrence de la tumeur). L'ensemble de ces données ont été intégrées dans une fiche préalablement établie, et analysées grâce au logiciel Excel du Pac office 2016 pour Mac.

## **III. Résultats**

### **1. Données démographiques**

Il s'agissait de 18 femmes et 11 hommes âgées de 15 à 75 ans avec un âge moyen de 45 ans.

Parmi ces patients, 42,85% avaient un âge inférieur à 40 ans.

### **2. Données cliniques**

- **Antécédents**

Parmi les antécédents des patients, nous avons noté une notion de tabagisme actif au-delà de 10 paquets-années chez 2 patients tous de sexe masculin. Un patient était suivi pour un syndrome d'activation macrophagique et un autre pour maladie de Parkinson. Trois patients avaient un antécédent de chirurgie pour maladie thyroïdienne. Il s'agissait de 2 cas de goitre bénin et 1 cas de nodule thyroïdien.

- **Les signes cliniques à l'admission**

En dehors de syndrome myasthéniques chez les patients qui avaient une myasthénie généralisée, la dyspnée était le signe clinique le plus fréquent chez 14 patients. **Le tableau N°1** résume l'ensemble des signes cliniques présents à l'admission.

**Tableau N°1** : Les signes cliniques à l'admission.

| <b>Signe clinique</b>    | <b>Fréquence(%)</b> |
|--------------------------|---------------------|
| Syndrome myasthéniques   | 62,06 %             |
| Dyspnée                  | 48,27 %             |
| Toux irritative          | 20,68 %             |
| Douleur thoracique       | 17,24 %             |
| Syndrome cave supérieure | 6,89 %              |

- **Les maladies auto-immunes (la myasthénie)**

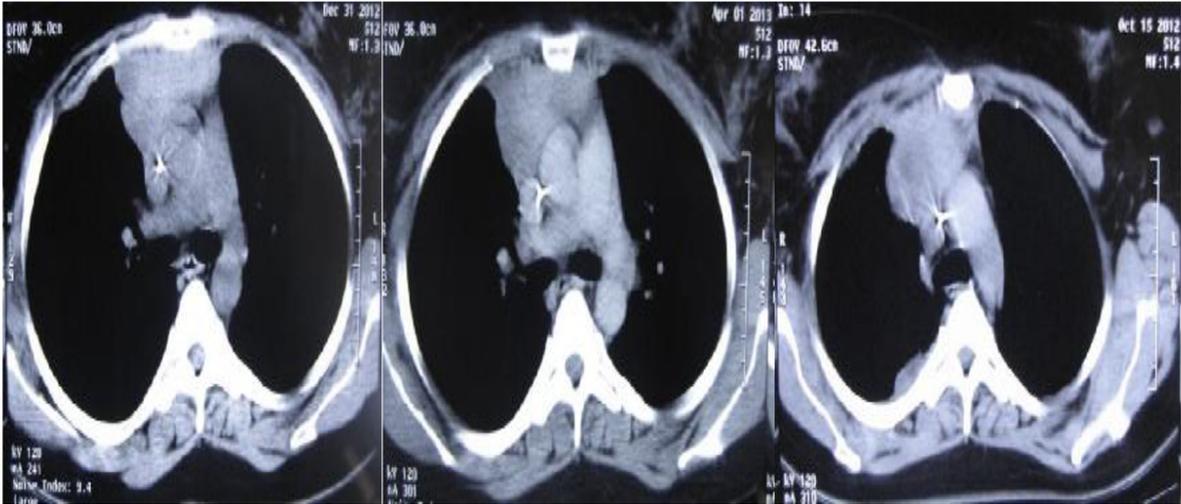
Parmi les maladies auto-immunes, seule une myasthénie généralisée, séropositive était associée dans 18 cas (12 femmes et 6 hommes). L'électromyogramme avait trouvé un bloc neuromusculaire chez 8 patients. Le score myasthéniques préopératoire était compris entre 47 et 100 avec un score moyen de 80,7. Le traitement anti-cholinestérasique était la règle chez tous ces patients, associé à une corticothérapie dans 5 cas. **Le tableau °2** donne la répartition des patients selon la prise des anti-cholinestérasique seule ou associé à une corticothérapie.

**Tableau N°2 :** Répartition des patients selon la prise des anti-cholinestérasique seules ou associé à une corticothérapie

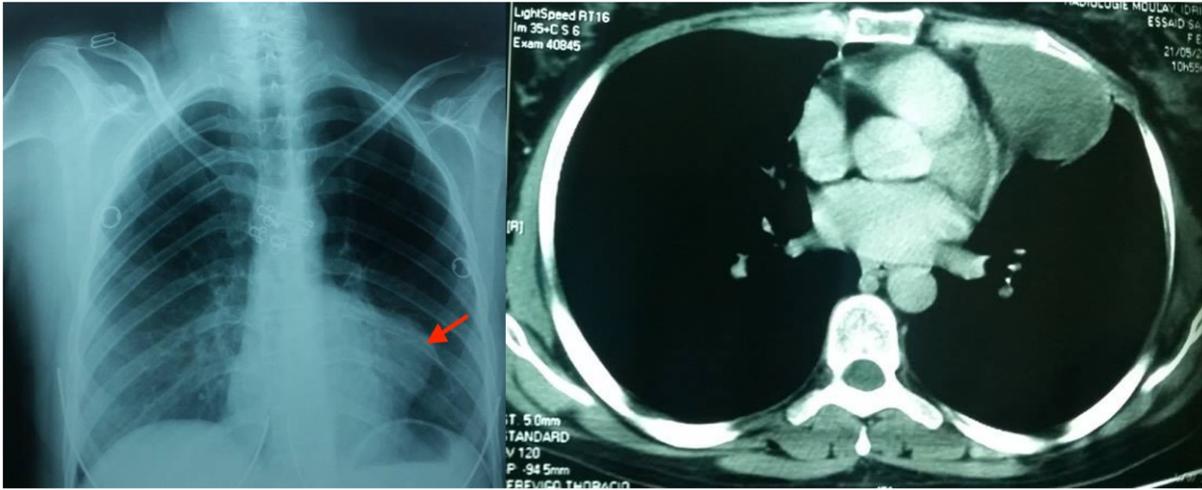
| Type de traitement   | Nombre des patients  |
|--|--|
| 2 Cp de Mestinon uniquement  | 1 patients   |
| 3 Cp de Mestinon uniquement  | 6 patients   |
| 4 Cp de Mestinon <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seul</li> <li>• Association avec corticoïde</li> </ul> | 5 patients au total <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 patients</li> <li>• 2 patients</li> </ul> |
| 5 Cp de Mestinon <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seul</li> <li>• Association avec corticoïde</li> </ul> | 4 patients au total <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 patients</li> <li>• 2 patients</li> </ul> |
| 6 Cp de Mestinon associés à des corticoïde   | 2  |

### 3. Données radiologiques

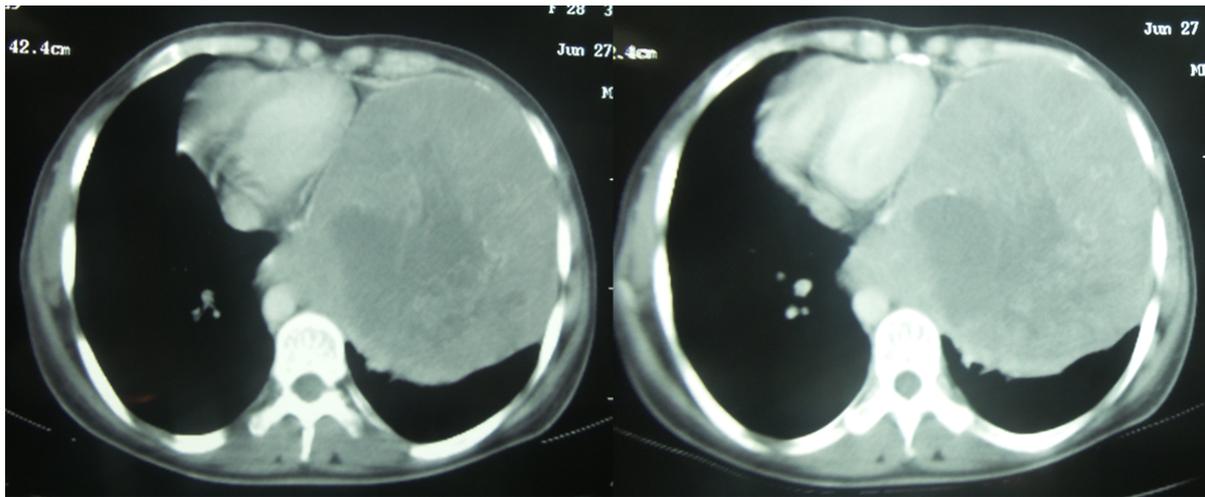
Tous les patients avaient bénéficié d'une tomodensitométrie thoracique avec injection de produit de contraste iodé. Elle avait permis de découvrir une tumeur d'emblée résécable dans 18 cas, soit 62,06 % (**Figure 2**). Une patiente avait une tumeur bien encapsulée, d'allure kystique (**Figure 3**). Chez 10 patients, la tumeur était invasive et présentait un franc contact avec les organes médiastinaux (**Figure 4**). Un envahissement ou et une thrombose des gros vaisseaux était noté chez 5 patients. Le poumon était envahi par contiguïté dans 6 cas. Deux patients présentaient une atteinte pleurale (nodule pleuraux et pleurésie dans un cas chacun). Nous avons également noté une atteinte péricardique par contiguïté (2 patients) et sous forme d'un épanchement péricardique chez un autre patient. Enfin, chez 2 patients il y'avait la présence des nodules parenchymateux pulmonaires. La tumeur du thymus était associée à une adénopathie médiastinale dans un cas.



**Figure 2 :** TDM thoracique en coupe axiale, après chimiothérapie montrant une masse médiastinale antérieure résécable (Archives, chirurgie thoracique, CHU Hassan II)



**Figure 3 :** Radiographie standard montrant une masse paracardique gauche d'allure liquidienne. La TDM thoracique en coupe axiale en fenêtre médiastinale confirme la nature kystique de la masse qui reste résécable (Archives, chirurgie thoracique, CHU Hassan II)



**Figure 4 :** Enorme masse médiastinale antérieure invasive non résecable d'emblée (Archives, chirurgie thoracique, CHU Hassan II)

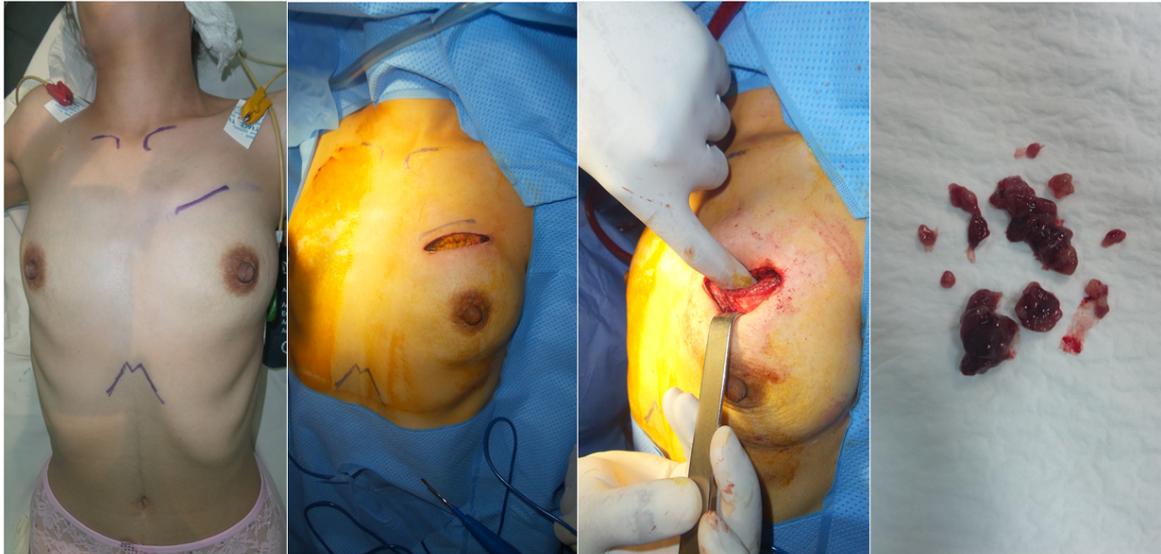
#### **4. Gestion préopératoire des patients**

Dans le cadre d'une préparation optimale, pour tous les patients myasthéniques, un avis du médecin neurologue était la règle. Le traitement anti-cholinestérasique et/ou la corticothérapie étaient pris la veille de l'intervention aux doses habituelles, pour éviter la survenue d'une éventuelle crise myasthénique post opératoire immédiate. L'ensemble des patients avaient bénéficié d'un bilan fonctionnel préopératoire avec une CVF moyenne de 83,12% et des extrêmes allant de 60 à 115 %. Le bilan biologique consistait en une numération formule sanguine avec taux de réticulocyte et un ionogramme complet. Le dosage des anticorps anti récepteur de l'acétylcholine concernait uniquement les patients myasthéniques.

#### **5. Prise en charge chirurgicale**

- **La chirurgie à visé diagnostique (Figure 5)**

Chez 6 patients la chirurgie avait un but diagnostique. La procédure utilisée était la médiastinotomie antérieure dans tous les cas. Cette technique nous a permis de réaliser des macro-biopsie nécessaire à une analyse histologique conséquente. Chez tous les patients le diagnostic histologique était concluant sur des fragments biopsiques obtenus en une seule séance opératoire. Aucune complication ni aucun décès n'a été noté dans ce groupe.



**Figure 5 :** Les différentes étapes d'une médiastinotomie antérieure permettant de faire le diagnostic des masses médiastinales antérieures, au moyen d'une biopsie ramenant des macros fragments (Archives, chirurgie thoracique, CHU Hassan II)

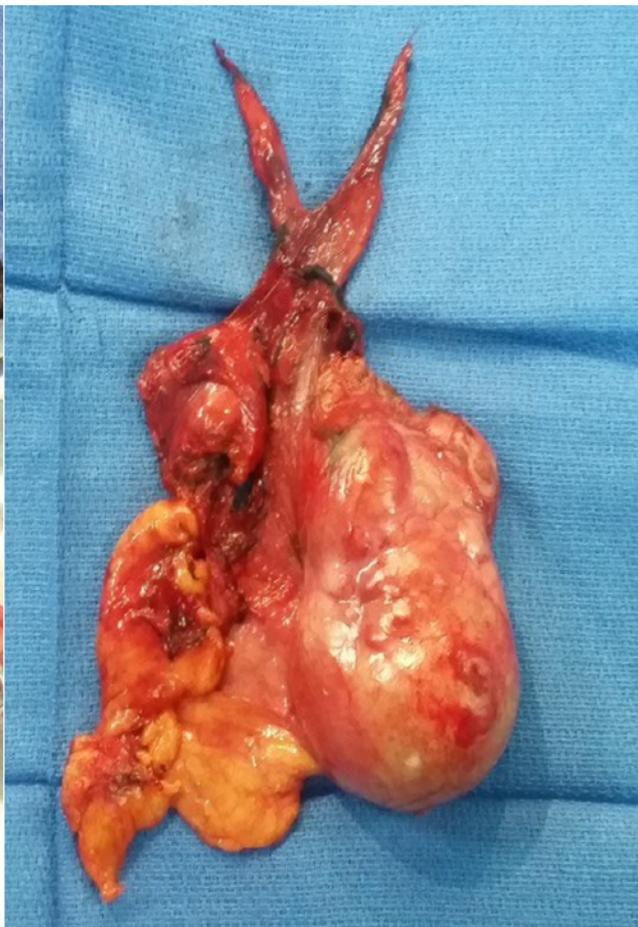
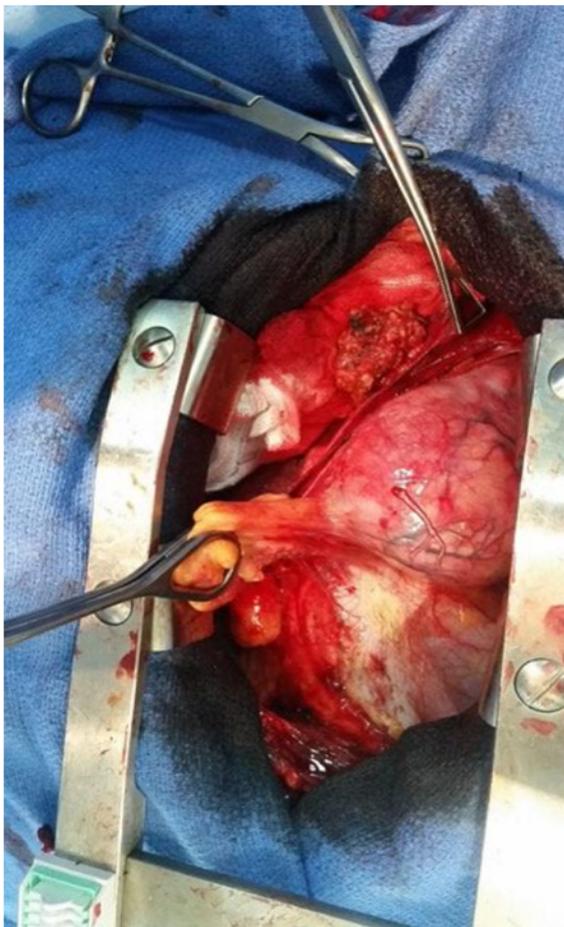
- **La chirurgie à visée curative (Figure 6)**

La chirurgie à visée curative avait concerné 23 patients parmi lesquels 6 avaient subi un traitement néo adjuvant après confirmation de diagnostic de leurs tumeurs thymique. La voie d'abord était une sternotomie totale verticale dans 19 cas. Chez 3 patients avec des tumeurs bien encapsulées et latéralisée, une thoracotomie (postérolatérale droite dans 2 cas, antérieure dans 1 cas) était suffisante. Un abord par héli Clamshell gauche était nécessaire chez une jeune patiente qui avait une énorme tumeurs thymique, diagnostiquée initialement par médiastinotomie antérieure gauche. Le geste avait consisté à une thymectomie totale emportant la graisse médiastinale dans tous les cas. Cette thymectomie était associée à une

résection pulmonaire dans 2 cas, élargie au péricarde dans 3 cas, à la plèvre dans 5 cas et une résection de nerf phrénique de nécessité chez 2 patients. Dans ce groupe de chirurgie curative, la classification de Masaoka avait été utilisée pour définir le stade anatomo-clinique (**Tableau N°3**).

**Le tableau N°3** : Répartition des patients en fonction de stades de Masaoka.

| Stade de Masaoka | Patients Myasthéniques | Patients Non Myasthéniques |
|------------------|------------------------|----------------------------|
| Stade I          | 9 patients             |                            |
| Stade II         | 7 patients             | 2 patients                 |
| Stade III        | 1 patient              | 1 patient                  |
| Stade IV         | 2 patients             | 1 patient                  |



**Figure 6 :** Vue opératoire montrant la résection monobloc d'un thymome kystique avec la graisse péri thymique (Archives, chirurgie thoracique, CHU Hassan II)

- **Type de résection en fonction de stade de Masaoka**

Dans le **tableau N° 4**, nous avons croisé le type de résection en fonction de stade de Masaoka. Nous avons remarqué que les patients qui ont eu une résection chirurgicale R<sub>0</sub>, 17 sont de stade I ou II de Masaoka et sont tous myasthénique.

**Tableau N° 4:** Type de résection en fonction de stade de Masaoka

| <b>Masaoka</b>   | <b>Résection ( R<sub>0</sub> )</b> | <b>Résection ( R<sub>1</sub> )</b> | <b>Résection ( R<sub>2</sub> )</b> |
|------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Stade I</b>   | 9 patients                         |                                    |                                    |
| <b>Stade II</b>  | 8 patients                         | 1 patient                          |                                    |
| <b>Stade III</b> | 1 patient                          | 1 patient                          |                                    |
| <b>Stade IV</b>  | 1 patient                          | 1 patient                          |                                    |

## 6. Diagnostic histologique

Sur le plan histologique, la classification de l'OMS présentée sur **le tableau N°5** avait permis de trouver 25 thymomes et 4 carcinomes thymiques.

**Tableau N° 5 :** Répartition des patients selon la classification OMS (2004)

| <b>Classification OMS</b>    | <b>Patients Myasthéniques</b> | <b>Patients Non Myasthéniques</b> |
|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Thymome A</b>             | -----                         | 1 patient                         |
| <b>Thymome AB</b>            | 1 patient                     | 1 patient                         |
| <b>Thymome B<sub>1</sub></b> | 7 patients                    | 3 patients                        |
| <b>Thymome B<sub>2</sub></b> | 6 patients                    | 1 patient                         |
| <b>Thymome B<sub>3</sub></b> | 1 patient                     | 3 patients                        |
| <b>Carcinome Thymique</b>    | 2 patients                    | 2 patients                        |

## 7. Radiothérapie

Dans tous les cas, la radiothérapie était indiquée en adjuvant à la chirurgie d'exérèse. L'indication était toujours en accord avec les propositions de prise en charge discuté en RCP.

**Le tableau N°6** résume les différentes indications de la radiothérapie chez nos patients. La dose était comprise entre 45 et 60 Gray en fractionné. Nous avons noté un cas d'une radiodermite associée à une œsophagite grade I dans les suites d'une radiothérapie chez un patient opéré pour un thymome B2, stade IIa avec infiltration capsulaire.

**Tableau N°6** : Les différentes indications de la radiothérapie selon le type histologique et le stade

| <b>Les indications de la radiothérapie</b>  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 Carcinome thymique de Stade IIb</li><li>• 1 Thymome B<sub>2</sub> de Stade IIa avec infiltration capsulaire</li><li>• 1 Thymome B<sub>2</sub> de Stade I avec infiltration capsulaire</li><li>• 1 Thymome B<sub>1</sub> de Stade I avec un doute sur les marges d'exérèses</li><li>• 1 Thymome B<sub>2</sub> de Stade IIa</li><li>• 1 Thymomes B<sub>3</sub> avec effraction capsulaire</li></ul> |

## 8. Chimiothérapie

6 patients avaient eu un geste d'exérèse après chimiothérapie d'indiction :

- Une patiente avait un thymome B3 confirmé par médiastinotomie antérieure droite

dont la décision de la RCP était une chimiothérapie première avec un protocole CAP (Cyclophosphamide, Adriamycine, Cisplatine) puis chirurgie.

- Une patiente était suivie en oncologie pour thymome B3, elle a bénéficié de 9 cures de chimiothérapie CAP puis chirurgie par sternotomie totale verticale.
- Un patient avait un carcinome thymique basaloïde confirmé par médiastinotomie antérieure, il a bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante avec un protocole CAP et une réponse locale puis chirurgie par sternotomie totale verticale.
- Une patiente avait un thymome A, confirmé par médiastinotomie antérieure, elle a bénéficié de 3 cures de chimiothérapie néo adjuvante avec un protocole CAP puis chirurgie par sternotomie totale verticale.
- Un patient suivi pour thymome B3, confirmé par médiastinotomie antérieure, il a bénéficié de 3 cures de chimiothérapie néo adjuvante avec un protocole CAP puis chirurgie par sternotomie totale verticale.
- Une patiente qui avait un carcinome neuroendocrine du thymus diagnostiqué par médiastinotomie antérieure avait bénéficié de 3 cures de CAP avec non régression de la tumeur. Après discussion en RCP la décision d'une résection chirurgicale avait été retenue. Elle avait bénéficié d'une exérèse par un hémi Clamshell.

Les indications de la chimiothérapie post opératoire étaient repartis entre les patients ayant bénéficié d'une chirurgie en sandwich (chimiothérapie néoadjuvante - chirurgie - chimiothérapie adjuvante) et ceux ayant bénéficié d'une chimiothérapie exclusive après une chirurgie diagnostique dont le but était la confirmation histologique. **Le tableau N°7** donne les indications de la chimiothérapie post opératoire

**Tableau N°7** : les indications de la chimiothérapie post opératoire

| <b>Chimiothérapie post opératoire</b>  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 Carcinome thymique de Stade IV</li><li>• 1 Carcinome thymique invasif</li><li>• 2 Thymomes B<sub>3</sub> invasifs</li><li>• 1 Thymome B<sub>2</sub> de Stade III</li><li>• 2 Thymomes B<sub>1</sub> invasifs</li></ul> |

## **9. Evolution**

- **Les suites post opératoires**

La durée moyenne d'hospitalisation dans notre série était de 5,3 jours. 12 malades avaient séjourné en réanimation dont 10 pour simple surveillance post opératoire d'une thymectomie et les 2 autres pour crise myasthénique post opératoire. Comme complication post opératoires, nous avons noté 1 cas d'hémothorax post opératoires repris par thoracoscopie, 2 cas d'atélectasie post opératoires jugulée par des séances de kinésithérapie active avec la ventilation non invasive. Un patient opéré pour carcinome thymique avec greffe pleurale avait présenté un syndrome d'épanchement pleurale pendant son séjour en réanimation. Une 2ème patiente opérée pour un carcinome neuroendocrine avait été hospitalisée pour une pleurésie qu'elle a présentée à 4 jours après sa sortie de l'hôpital.

- **Evolution de la myasthénie après chirurgie**

Dans le cadre de suivi myasthéniques post opératoire, Nous avons utilisé le score de la **MGFA (Myasthenia Gravis Fondation of America)**. Nous avons noté une amélioration chez 11 patients alors que le pronostic reste inchangé chez 2 patients avec aggravation des signes myasthéniques chez 2 autres. **Le tableau N°8** donne le résultat évolutif des patients myasthéniques après chirurgie.

**Tableau N° 8:** Evolution de la rémission post opératoire selon le score **MGFA**

| <b>Résultat</b> | <b>Définition</b>  | <b>Nombre des patients</b> |
|-----------------|--|----------------------------|
| <b>Amélioré</b> | Diminution significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses        | 11 patients                |
| <b>Inchangé</b> | Pas de diminution significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses | 2 patients                 |
| <b>Aggravé</b>  | Augmentation significative de la symptomatologie ou des doses médicamenteuses      | 2 patient                  |

- **La mortalité**

La mortalité globale dans notre série était de 10,71 %(n=3). Il s'agissait d'un décès survenu à J+17 postopératoire (thymome avec myasthénie) suite à une crise myasthénique ayant nécessité une trachéotomie en milieu de réanimation. Une patiente opérée pour thymome invasif avait développé une myopathie et était décédée à J+44 du postopératoire en réanimation suite à une difficulté de sevrage. Un autre patient avait un thymome B3 ayant bénéficié de 6 cures de chimiothérapie néo-adjuvant puis une thymectomie avait présenté une détresse respiratoire avec épanchement pleural bilatéral, puis décédé à J+10 du postopératoire par choc septique suite à une infection nosocomiale.

- **Suivi lointain des patients**

Le recul moyen dans notre série était de 19, 34 mois avec un minimum de 6 mois et un maximum de 3 ans. Nous avons noté 6 patients perdus de vue. Aucun cas de récurrence tumorale n'a été noté pour les autres patients.

## **IV Discussion**

### **1. Épidémiologie et aspects généraux**

Les tumeurs épithéliales du thymus, incluant thymomes et carcinomes thymiques, sont des tumeurs rares (250 nouveaux cas par an en France) : elles appartiennent au groupe des tumeurs orphelines. L'incidence dans le registre de l'Isère est de 0,14 pour 105 personnes par an [1]. Des données canadiennes font état, dans la province de l'Ontario, d'une incidence annuelle de 0,18 pour 105 hommes et 0,10 pour 105 femmes. Ces tumeurs représentent environ 20 % des tumeurs médiastinales et environ 50 % des tumeurs du médiastin antérieur. Les tumeurs épithéliales du thymus surviennent essentiellement chez l'adulte entre 40 et 50 ans, avec une moyenne de 48 ans dans l'étude multicentrique française portant sur 500 patients atteints de thymomes. Des cas exceptionnels ont été décrits chez l'enfant. Il existe une légère prédominance féminine [13, 14, 15, 16]. Les circonstances de découverte sont variables. En l'absence de maladie auto-immune, 65 % des cas sont découverts de façon fortuite et 35 % des cas par des signes plus ou moins spécifiques de compression ou d'envahissement des organes médiastinaux : douleur, toux, dyspnée, dysphonie, dysphagie ou syndrome de compression cave supérieure dans 10 % des cas.

Sur le plan embryologique, la glande thymique provient d'un double bourgeon, apparu dès la sixième semaine, issu préférentiellement de la troisième poche branchiale et migrant vers sa situation du médiastin antérieur au cours du développement fœtal. Compte tenu de ce type de déplacement, les thymomes peuvent également se développer à partir du tissu thymique de siège ectopique [17, 18,19] le plus souvent au niveau du cou, du tissu adipeux, de la trachée, du hile ou du parenchyme pulmonaire et de la plèvre. Dans les tumeurs thymiques, on retrouve un double contingent lymphocytaire et épithélial. Seul le contingent épithélial est tumoral.

### **2. Aspect diagnostique et préparation à la prise en charge**

Les tumeurs épithéliales thymiques sont des tumeurs malignes, et le terme de thymome bénin doit être proscrit ; la dénomination de tumeur encapsulée (stade I dans la classification de Masaoka (cf. ci-dessous), 65 % des cas), ou de tumeur invasive (stades II-IV dans la

classification de Masaoka, 35 % des cas) doit être préférée [20]. La prise en charge de ces tumeurs doit intégrer les éléments de diagnostic positif et de diagnostic différentiel face à un patient qui se présente avec une masse médiastinale antérieure. Dans tous les cas, une tumeur intrathymique parfaitement encapsulée est habituellement réséquée d'emblée. En cas de tumeur intrathymique de résécabilité douteuse, une preuve histologique doit être apportée par une biopsie de taille suffisante. La méthode de biopsie doit alors respecter l'espace pleural afin d'éviter un ensemencement tumoral iatrogénique. La ponction-biopsie transpariétale (Tru-Cut) constitue une alternative à la médiastinotomie antérieure. La médiastinoscopie n'est pas recommandée car elle ne permet pas un abord satisfaisant de la loge antérieure. La cytoponction à l'aiguille n'est pas recommandée, compte tenu de la difficulté du diagnostic sur cytologie. Pour les formes indifférenciées ou à population lymphocytaire presque exclusive, le diagnostic différentiel doit éliminer la possibilité d'un lymphome non hodgkinien, d'une maladie de Hodgkin classique ou d'une tumeur germinale. Un dosage des LDH est recommandé. Pour les carcinomes du thymus, le diagnostic doit éliminer une métastase d'un carcinome extrathymique. Outre l'immunohistochimie, la réalisation d'un bilan d'extension complet est nécessaire. A noter que, dans le cadre du diagnostic différentiel des tumeurs médiastinales, le dosage de l'alphafoeto-protéine et de la bêta-hCG est recommandé chez l'homme. Ainsi le Bilan pré thérapeutique doit au minimum comporter une radiographie thoracique, une tomodensitométrie thoracique avec coupes abdominales hautes [21], une IRM thoracique : pour différencier une tumeur épithéliale d'une hyperplasie (nécessité d'une imagerie en contraste de phase dans ce contexte), en cas de tumeur kystique, ou si les données de la tomodensitométrie mettent en doute la résécabilité de la tumeur, un TEP-Scan (recommandé pour les tumeurs invasives ou récidivantes ; optionnel pour les autres cas), une Epreuves fonctionnelles respiratoires. En cas de suspicion de myasthénie, il faut rechercher les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine. L'EMG n'est pas nécessaire en cas de positivité des anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine ; il est recommandé dans les très rares cas où la présentation clinique évoque une myasthénie alors que la recherche d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine est négative, en particulier avant tout geste chirurgical. Une recherche d'anticorps anti-Musk peut être proposée. Il faut aussi réaliser des examens biologiques à la recherche d'un syndrome auto-immun : hémogramme avec taux de réticulocytes, électrophorèse des protéines sériques avec dosage pondéral des immunoglobulines, dosage des anticorps anti-nucléaires, dosage de la TSH. En cas de suspicion d'atteinte ou de compression vasculaire : tomodensitométrie avec reconstruction vasculaire. En cas de suspicion d'atteinte bronchique, une endoscopie bronchique est toujours

souhaitée.

### 3. Classification clinique et anatomopathologique

Pour les thymomes, plusieurs classifications existent [22, 23,24] mais la plus communément utilisée est celle de Masaoka [22] (**Figure 7**). L'ITMIG a proposé en 2011 un consensus pour chaque critère défini dans la classification de Masaoka [23]. Une proposition de classification TNM, commune aux thymomes et aux carcinomes thymiques, a été développée par l'ITMIG et l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) avec les données d'une base internationale rétrospective ayant collecté les caractéristiques anatomo-cliniques et évolutives de 10808 patients pris en charge entre 2000 et 2012 [24] (**Figure 9**). Dans le cadre du réseau RYTHMIC, la proposition est de stadifier à la fois selon le système de Masaoka-Koga- ITMIG, sur la base duquel nos décisions thérapeutiques sont établies, et selon cette nouvelle classification.

**Tableau 9:** Classification de Masaoka-Koga pour les tumeurs thymique

| <b>Masaoka</b>   | <b>Critères diagnostiques et consensus ITMIG</b>  |
|------------------|---|
| <b>Stade I</b>   | - Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement<br>- Pas d'extension à la graisse médiastinale<br><i>Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion dans - mais pas au-delà - de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques.</i>  |
| <b>Stade IIa</b> | -Invasion microscopique trans-capsulaire ( $\leq 3\text{mm}$ , confirmation anatomo-pathologique)   |
| <b>Stade IIb</b> | - Invasion macroscopique dans la graisse péri-thymique<br>- Invasion macroscopique dans le thymus normal ou la graisse péri-thymique, confirmée à l'examen anatomo-pathologique<br>- Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde.<br><i>Ces adhérences peuvent rendre nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation anatomo-pathologique de l'invasion de la graisse périthymique, et de l'absence d'invasion de - ou au-delà de - la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde.</i> |

|   |   |
|---|---|
| <p style="text-align: center;"><b>Stade III</b></p> | <p>- <b>Extension macroscopique aux organes adjacents</b> (péricarde, gros vaisseaux, poumon)<br/> <i>Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen anatomo-pathologique :</i><br/> (1) <i>une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale ou du péricarde, ou</i><br/> (2) <i>une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou</i> (3) <i>une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, confirmée à l'examen anatomo-pathologique (une adhérence n'est pas suffisante), ou</i><br/> (4) <i>une invasion des gros vaisseaux, confirmée à l'examen anatomopathologique</i></p> |
| <p style="text-align: center;"><b>Stade IVa</b></p> | <p>- <b>Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques</b><br/> <i>Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distinct de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde.</i></p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>Stade IVb</b></p> | <p>- <b>Métastases ganglionnaires:</b> médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extra-thoraciques<br/> - <b>Métastases hématogènes</b><br/> <i>Ce groupe inclut les métastases extra-thoraciques ET extérieures à la région périthymique, dont les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé.</i></p>   |

**Tableau 10** : Classification TNM des tumeurs thymiques selon ITMIG-IASLC

| Proposition ITMIG/IASLC 2014   |                 |   |
|--------------------------------|-----------------|---|
| <b>T</b>                       |                 |   |
| <b>T1</b>                      | <b>T1a</b>      | Encapsulé ou non, extension limitée au médiastin, avec ou sans extension à la graisse médiastinale  |
|                                | <b>T1b</b>      | Extension à la plèvre médiastinale  |
| <b>T2</b>                      |                 | Invasion du péricarde (partielle ou complète)   |
| <b>T3</b>                      |                 | Invasion d'au moins une des structures suivantes: poumon, veine brachio-céphalique, veine cave supérieure, paroi, nerf phrénique, hile extra-péricardique, veines pulmonaires |
| <b>T4</b>                      |                 | Invasion d'au moins une des structures suivantes: aorte, trachée, œsophage, artère pulmonaire, artères supra-aortiques, myocarde  |
|                                |                 |   |
| <b>N</b>                       |                 |   |
| <b>N0</b>                      |                 | Absence d'adénopathie   |
| <b>N1</b>                      |                 | Adénopathies antérieures périthymiques  |
| <b>N2</b>                      |                 | Adénopathies profondes ou cervicales (régions 2, 4, 5, 7, 10) ou cervicales   |
|                                |                 |   |
| <b>M</b>                       |                 |   |
| <b>M0</b>                      |                 | Absence de métastase pleurale, péricardique, ou systémique  |
| <b>M1</b>                      | <b>M1a</b>      | Implant pleural ou péricardique   |
|                                | <b>M1b</b>      | Métastase pulmonaire ou systémique  |
| <b>Groupe ITMIG-IASLC 2015</b> |                 | <b>Masaoka-Koga-ITMIG</b>   |
| <b>I</b>                       | T1N0M0          | I, IIA, IIB, III  |
| <b>II</b>                      | T2N0M0          | III   |
| <b>IIIa</b>                    | T3N0M0          | III   |
| <b>IIIb</b>                    | T4N0M0          | III   |
| <b>IVa</b>                     | T1-4 N0,1 M0,1a | IVA, IVB  |
| <b>IVb</b>                     | T1-4 N0-2 M0-1b | IVB   |

De nombreuses classifications histologiques ont été proposées, on retient en pratique la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 1999 modifié en 2004[20]. Lors de la réunion de consensus de l'International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) en 2011, cette classification a été validée comme le standard, avec l'objectif de définir des critères diagnostiques majeurs pour en améliorer la reproductibilité, actuellement imparfaite [20, 25,26]. Ces critères sont intégrés dans la classification OMS 2014. L'existence de formes frontières entre les sous-types histologiques (15% des cas), et de tumeurs hétérogènes combinant plusieurs sous-types (25% des cas), explique ces difficultés diagnostiques. L'examen macroscopique de la pièce d'exérèse doit préciser le nombre des fragments ainsi que leur dimension (cm), la taille du nodule tumoral (cm), la couleur et l'aspect de la tumeur, son hétérogénéité, la présence de zones kystiques, enfin le contact ou non de la tumeur d'éventuelles structures adjacentes. L'examen microscopique précise le type histologique de la tumeur selon la Classification OMS 2004-2014 :

- Thymome A : à cellules épithéliales fusiformes et à prédominance épithéliale
- Thymome AB : zones de thymome A et zones riches en lymphocytes
- Thymome B1 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance lymphocytaire
- Thymome B2 : à cellules épithéliales polygonales, et mixte
- Thymome B3 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance épithéliale
- Thymomes de types rares : thymomes micronodulaires, thymomes métaplasiques
- Carcinome thymique : malpighiens, neuro-endocrines et autres
- Tumeurs neuro-endocrines bien différenciées : carcinoïdes

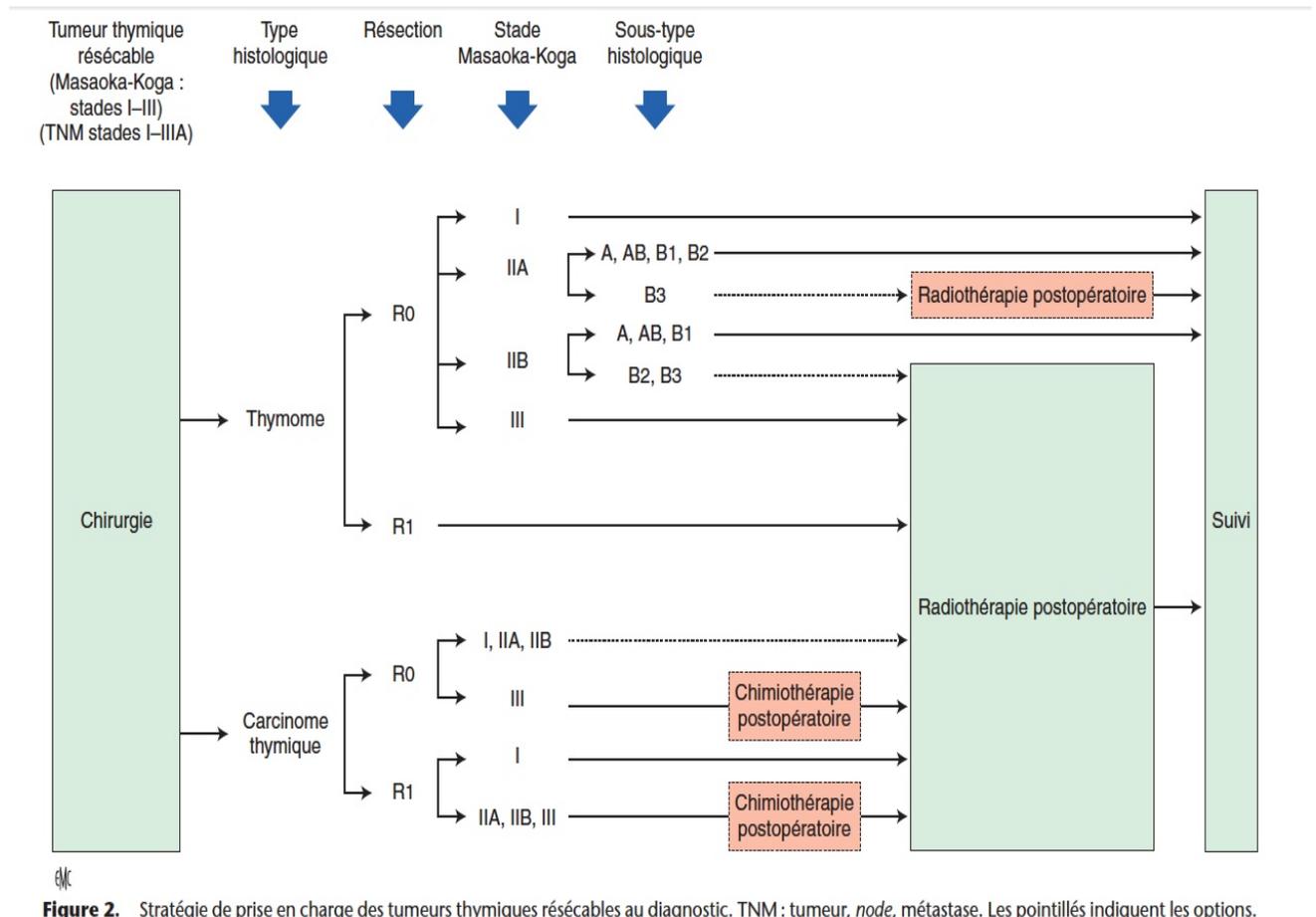
#### **4. Chirurgie des tumeurs épithéliales thymiques**

Le patient doit être évalué opéré par un chirurgien qualifié en chirurgie thoracique. En cas de myasthénie associée, le contrôle des manifestations cliniques doit être optimisé. L'objectif de la chirurgie est de faire un bilan intrathoracique précis et d'établir le stade anatomo-chirurgical pour chaque patient. L'exérèse complète monobloc doit être le souci permanent dans les tumeurs invasives ou non, garantissant à elle seule un bon pronostic à long terme. Les recommandations chirurgicales sont une thymectomie totale emportant le thymome avec tout le thymus ainsi que toute la graisse périthymique [27], sans ouverture de l'interface tumorale. L'ablation des ganglions suspects d'envahissement est nécessaire. L'approche opératoire dépend de la localisation et de l'étendue de la tumeur. La sternotomie médiane est la voie d'abord élective [28]. La thoracotomie antérieure bilatérale avec sternotomie transverse ou la sternotomie longitudinale partielle avec extension antérolatérale en thoracotomie peuvent être préconisées pour de très volumineuses tumeurs ou lorsqu'il existe une extension pleurale ou qu'une exérèse pulmonaire, notamment une exérèse réglée, semble prévisible. La chirurgie de réduction tumorale peut être discutée pour faciliter la réalisation d'une radiothérapie. Son intérêt en termes de survie semble limité [29]. Des exérèses itératives en cas de récurrences peuvent apporter des survies prolongées. La chirurgie vidéo-assistée permettant d'utiliser des voies d'abord plus réduites, peut être utilisée pour des tumeurs de petit volume et paraissant bien encapsulées [30]. Dans ce cas, l'extraction de la pièce opératoire doit être faite au travers d'un sac protecteur. L'orifice d'extraction doit être élargi suffisamment pour ne pas endommager ou fractionner la pièce opératoire.

Pour les stades Iva, une possibilité est la réalisation d'une chimiothérapie hyperthermie intrapleurale après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. Plusieurs équipes ont décrit la faisabilité de la chirurgie « mini-invasive » pour le traitement des tumeurs thymiques

de stade I et II. Le terme de chirurgie mini-invasive regroupe une variété de techniques, de voies d'abord (trans-cervicale, manubriotomie, ...), et d'équipements (chirurgie vidéo-assistée, chirurgie robotique). Des recommandations pour la chirurgie mini-invasive des tumeurs thymiques ont été proposées [31,32].

**Figure 10 :** Stratégie de prise en charge des tumeurs épithéliales du thymus résécable au diagnostic.



**Figure 2.** Stratégie de prise en charge des tumeurs thymiques résécables au diagnostic. TNM : tumeur, *node*, métastase. Les pointillés indiquent les options.

## 5. Radiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus

Les pratiques actuelles concernant la radiothérapie médiastinale post-opératoire des tumeurs thymiques sont très variables, compte tenu de l'absence d'étude randomisée, multicentrique ou même prospective. Les données récentes, issues d'analyses poolées, d'études rétrospectives, et de bases de données de grand effectif conduisent à une remise en cause d'une administration systématique d'une irradiation médiastinale postopératoire après résection d'une tumeur épithéliale thymique, en ne la réservant qu'aux patients à haut risque. Ces données suggèrent en effet :

- l'absence de bénéfice de survie avec la radiothérapie pour les patients opérés de thymome de

stade I, quel que soit la complétion de la résection, et pour les patients opérés de thymome de stade III/IV en résection complète [33, 34];

- l'absence de différence en termes de taux de récurrence après résection complète de thymome, que les patients aient reçu ou non une radiothérapie post-opératoire [35];

- un bénéfice de survie sans récurrence et de survie globale de bénéficier du système d'exploitation avec la radiothérapie postopératoire après résection d'un carcinome thymique [36, 37,38].

Le stade tumoral, selon Masaoka-Koga, et la complétion de la résection chirurgicale sont ainsi les critères décisionnels les plus pertinents pour définir les indications de radiothérapie post-opératoire ; l'histologie, témoin du grade et de l'agressivité tumorale, doit également être prise en compte. Un dernier point à prendre en compte dans l'analyse des données disponibles est le fait que les tumeurs thymiques récidivent principalement sur des sites anatomiques extra-médiastinaux (plus de 60% des cas) [39]. Le développement du système TNM IASLC/ITMIG conduit enfin à redéfinir les groupes de patients, en particulier sur le stade T, avec la nécessité d'évaluer le rôle de la radiothérapie dans des séries utilisant ce système, en particulier du fait du regroupement des stades de Masaoka-Koga I, IIA, IIB, et certaines tumeurs de stade III dans une catégorie T1 unique. Un préalable à la réalisation d'une radiothérapie est l'obtention du compte-rendu opératoire, -si la tumeur a été opérée-, et du compte-rendu anatomo-pathologique. Les contraintes de doses d'irradiation sont celles de la radiothérapie thoracique externe (d'après les recommandations ITMIG [40]).

#### TRAITEMENT POST-OPERATOIRE

Les modalités optimales de la radiothérapie (doses et volumes) sont encore à définir. Les recommandations reposent sur l'accord d'experts.

##### - **Volumes-cibles :**

o Il est recommandé d'irradier la totalité de la loge thymique ainsi que les éventuelles extensions tumorales (péricarde, gros vaisseaux, plèvre, parenchyme pulmonaire, etc.). Les volumes sont à définir à l'aide de l'imagerie pré - et post-opératoire et également à l'aide de la description per-opératoire, ce qui peut être facilité par la mise en place de clips radioopaques.

o En cas de chimiothérapie initiale, le volume cible est plutôt défini à partir de l'imagerie postthérapeutique

o La limite supérieure se situe au niveau du défilé cervico-thoracique et la limite inférieure au niveau du médiastin moyen, sauf pour les formes ectopiques.

o L'irradiation des creux sus -claviculaires n'est pas recommandée en l'absence d'études

démontrant son utilité.

- **Doses (données indicatives, pas de consensus [40, 41,42]) :**

o Résection complète : au moins 45-50 Gy dans l'ensemble du volume -cible

o Résection incomplète : au moins 56 Gy + surimpression zone à risque repérée si possible par clips

- Modalités : 9 à 10 Gy hebdomadaires en 5 séances.

- La radiothérapie adjuvante doit débuter dans les 3 mois suivant la chirurgie.

## **6. Indication de la radiothérapie post-opératoire**

### Thymomes

La radiothérapie médiastinale post-opératoire n'est pas indiquée après résection complète d'un thymome de stade I dans la classification de Masaoka-Koga. Une étude randomisée ayant inclus 29 patients a en effet comparé la radiothérapie post-opératoire à la chirurgie seule dans cette situation, et n'a pas démontré de différence significative dans les deux groupes [43]. La radiothérapie post-opératoire n'est pas recommandée après résection complète d'un thymome de stade II. Dans la base de données de ITMIG, l'incidence cumulative des récurrences médiastinales ou extra-médiastinales était de seulement 8% à 10 ans dans cette situation. La radiothérapie post-opératoire peut être discutée comme option uniquement en cas d'histologie agressive (type B2, B3) ou d'invasion extensive de la capsule (stade IIB de Masaoka-Koga) [44, 45,46]. La radiothérapie post-opératoire est recommandée après résection complète d'un thymome de stade III / IVA avec pour objectif de prolonger la survie sans récurrence et la survie globale [47].

### Carcinomes thymiques

Après résection complète d'un carcinome thymique, la radiothérapie post -opératoire est une option pour les tumeurs de stade I, devrait être proposée pour les tumeurs de stade II, et est recommandée pour les tumeurs de stade III / IVA [48, 49,50].

## **7. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus**

En cas de tumeur épithéliale thymique, la chimiothérapie est indiquée dans deux situations cliniques différentes.

- En cas de tumeur localement avancée, la chimiothérapie d'induction a pour objectifs l'obtention d'une réponse tumorale permettant une résection chirurgicale secondaire, ou, en l'absence de résectabilité, une radiothérapie séquentielle. En traitement d'induction des

tumeurs localement avancées non résecables au diagnostic (stades III à IVA de la classification de Masaoka-Koga, ou stades IIIA/T3, IIIB/T4, ou IVA dans la classification TNM ITMIG-IASLC 2015), la séquence thérapeutique optimale est ainsi multimodale, et comporte une chimiothérapie d'induction (3 à 4 cures), une résection chirurgicale, et une radiothérapie post-opératoire. Les taux de réponse à la chimiothérapie sont compris entre 70% et 80%, avec un taux de résection chirurgicale complète compris entre 30% et 50% (Tableau 1). Près de 20% à 30% des patients ne sont pas éligibles à la chirurgie après chimiothérapie d'induction, et reçoivent une irradiation séquentielle. Dans les séries publiées, seuls 10% des patients ne sont pas éligibles à un traitement focal après chimiothérapie d'induction. L'indication d'une chimiothérapie première doit être systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours. Une option, en particulier pour les carcinomes thymiques de résecabilité incertaine, et chez les patients à haut risque, ou avec une réponse limitée à la chimiothérapie, est une chimio-radiothérapie première, par platine vepeside associé à une irradiation à la dose de 60 Gy. L'utilisation de la chimiothérapie en situation post-opératoire, après résection R0 ou R1, ne repose sur aucune donnée de la littérature, et n'est donc pas recommandée. Une chimiothérapie post-opératoire peut exceptionnellement être discutée en cas de carcinome thymique, à partir des stades II, III, et IV, en particulier en l'absence de chimiothérapie d'induction.

- En cas de tumeur métastatique ou récidivante, non résecable, la chimiothérapie exclusive est le traitement standard. Les taux de réponse à la chimiothérapie sont plus faibles qu'en situation pré-opératoire, compris entre 20% et 60% (Tableau 2).

Le protocole CAP Cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>), Adriamycine (50 mg/m<sup>2</sup>), Cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>) est le protocole le plus utilisé et donne probablement les meilleurs taux de réponse. Les associations de carboplatine et paclitaxel et de VIP sont les alternatives les plus utilisées après le CAP[51, 52], en particulier en cas de carcinome thymique.

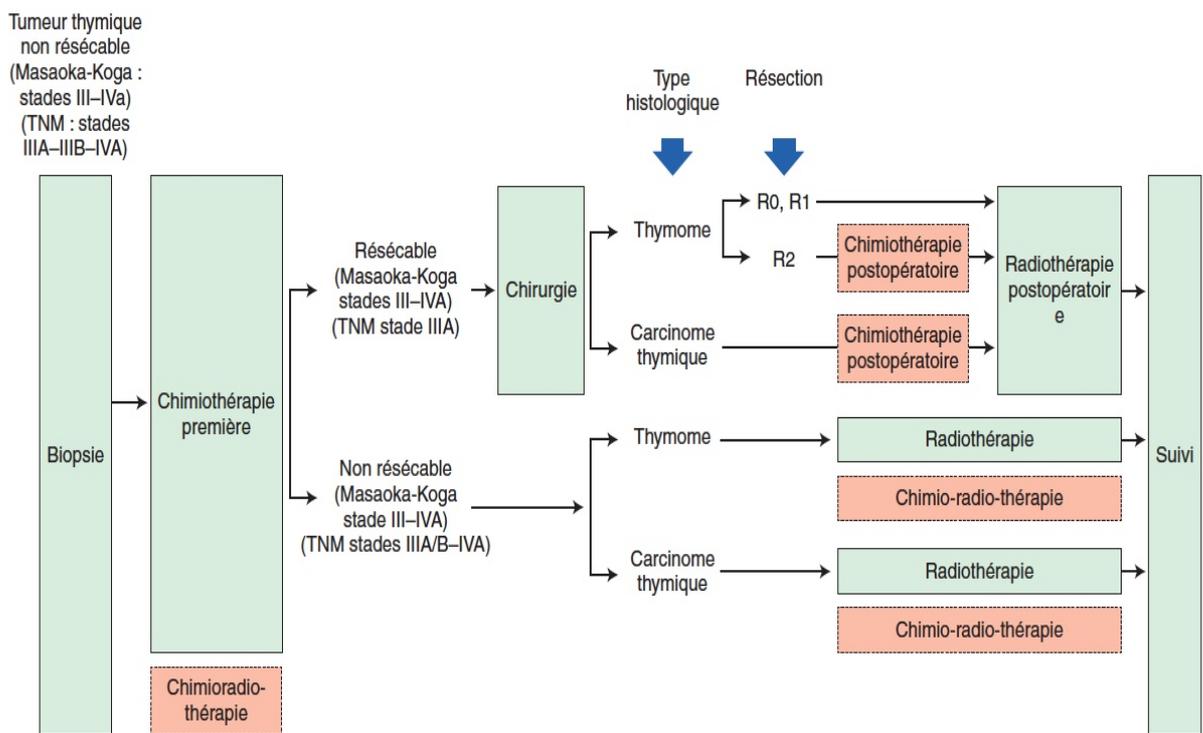
Options : Les autres protocoles de chimiothérapie possibles sont les associations cisplatine et VP, Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> Adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup> et VP16 100 mg/2/j x3 j.

Pour les tumeurs neuro-endocrines hors carcinoïdes thymiques, le protocole par cisplatine et étoposide est habituellement utilisé. La prise en charge peut être discutée avec le réseau RENATEN.

En seconde ligne, plusieurs options de chimiothérapie sont ainsi possibles : association carboplatine et paclitaxel (thymomes et carcinomes thymiques), pemetrexed (thymomes). La reprise de la chimiothérapie de première ligne est une option. Aucune donnée spécifique n'a été publiée dans la littérature. L'octréotide peut être utilisé en cas de tumeur

hypermétabolique à l'octréon -scan [53,54,55] . Les critères RECIST sont habituellement utilisés pour évaluer la réponse à la chimiothérapie ; une proposition est, pour les lésions pleurales, de prendre en compte le diamètre de l'axe le plus court, pour une mesure unidimensionnelle de deux sites tumoraux, à trois niveaux différents [56].

**Figure 11:** Stratégie de prise en charge des tumeurs épithéliales du thymus non résecable au diagnostic.



**Figure 4.** Stratégie de prise en charge des tumeurs thymiques non résecables au diagnostic. TNM: tumeur, *node*, métastase. Les pointillés indiquent les options.

### Thérapies ciblées

L'utilisation des thérapies ciblées n'est pas un standard, car d'autres options sont souvent disponibles, comme décrit ci-dessus ; ces décisions doivent faire l'objet de validation en réunion de concertation pluri-disciplinaire nationale.

La recherche de mutations de KIT est une option en cas de carcinome thymique, afin de proposer, après échec d'une chimiothérapie de première ligne, un inhibiteur spécifique [57, 58, 59, 60,61]. Ces inhibiteurs, utilisés en cas de carcinome thymique réfractaire, pourraient, sur la base d'observations isolées, stabiliser la maladie. Le sunitinib et le sorafenib ont été rapportés dans des observations isolées comme étant efficaces en termes de taux de stabilisation et de réponse tumorale, non seulement pour les carcinomes thymiques avec

mutation de KIT, mais aussi dans des cas de tumeurs – carcinomes et thymomes B3- sans mutation de KIT. L'activité antiangiogénique, de ces agents, pourrait expliquer l'effet anti-tumoral observé dans ces situations.

## **8. Traitements des syndromes paranéoplasiques.**

Les manifestations associées aux tumeurs thymiques doivent être prises en charge parallèlement au traitement anti-néoplasique. Dans le cas d'une myasthénie associée à une tumeur épithéliale du thymus, la thymectomie n'est pas toujours efficace et la myasthénie peut évoluer pour son propre compte. Dès lors qu'une myasthénie est suspectée, un avis auprès du neurologue référent est conseillé. Le traitement repose sur l'utilisation d'agents anticholinéserasiques et d'immunosuppresseurs dans les formes les plus sévères. Pour rappel, tous les médicaments susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire, doivent être utilisés avec précaution au cours de la myasthénie. Ces drogues sont classées selon leur mode d'action.

- pré-synaptique : corticoïdes, benzodiazépines.
- post-synaptique : tétracyclines, phénothiazines, morphine, triméthaphan, triméthadone.
- effet à la fois pré et post-synaptique : hydantoïnes, polymyxine et ses dérivés, aminosides, lidocaïne, procaïnamide, quinidine, béta-bloquants, sels de lithium, chloroquine, lactate de sodium, antagonistes calciques. En pratique, on peut distinguer des médicaments considérés comme des contre-indications absolues : Dpénicillamine; curarisants; antibiotiques du groupe des aminosides; colimycine, bacitracine, polymyxine et cycline injectable; béta-bloquants même locaux; phénytoïne, diphényl-hydantoïne; triméthadone; dantrolène; quinine, quinidine, chloroquine, procaïnamid. D'autres médicaments représentent des contre-indications relatives et peuvent être utilisés avec prudence si nécessaire : phénothiazines; carbamazépine; benzodiazépines; neuroleptiques; vérapamil; lithium; progestérone.

## **9. Surveillance**

En l'absence de données objectives, le rythme de surveillance ne peut être défini avec certitude et doit être adapté à l'agressivité de la tumeur. Les modalités de suivi oncologique des patients atteints de tumeur épithéliale thymique après le traitement initial sont basées sur le consensus d'expert, du fait de l'absence de cohorte prospective disponible pour construire un algorithme précis. Le suivi oncologique des patients après prise en charge initiale d'une

tumeur épithéliale thymique est indispensable, du fait de la possibilité d'un traitement curatif des récurrences éventuelles. Sur la base des données rétrospectives disponibles, une proposition de suivi est la suivante [62]:

- (1) première tomodensitométrie thoracique 3 à 4 mois après la résection chirurgicale ;
- (2) en cas de thymome de stade I ou II, après résection complète : tomodensitométrie thoracique annuelle pendant 5 ans, puis bisannuelle ;
- (3) en cas de thymome de stade III ou IV, de carcinome thymique, ou après résection R1 ou R2 : tomodensitométrie thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuelle ;
- (4) poursuite du suivi pendant 10 à 15 années.

La réapparition de signes de syndrome auto-immun, en particulier de myasthénie, doit conduire à une recherche précoce de récurrence. Une attention particulière doit être portée aux patients porteurs d'une affection auto-immune, en particulier d'une myasthénie. En effet, une crise myasthénique peut survenir à distance de la prise en charge initiale, chez des patients en rémission de la maladie neurologique et en l'absence de récurrence de la tumeur thymique, de façon spontanée ou déclenchée par une prise médicamenteuse, une infection, ou un stress. La persistance des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine est un facteur prédictif de ce risque.

**Tableau N°11** : synthèse des indications thérapeutiques pour les thymomes et carcinomes thymiques

| <b>Masaoka</b>   | <b>Thymome</b>  | <b>Carcinome</b>   |
|------------------|---|--|
| <b>Stade I</b>   | Chirurgie<br>Pas de biopsie pré-thérapeutique<br>En cas de résection complète (R0): pas de radiothérapie post-opératoire<br>En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire (50-54 Gy)   | Chirurgie<br>Pas de biopsie pré-thérapeutique<br>En cas de résection complète (R0): option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy)<br>En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire (50-54 Gy)   |
| <b>Stade IIa</b> | Chirurgie<br>Pas de biopsie pré-thérapeutique<br>En cas de résection complète (R0):<br>- Type A-B2: pas de radiothérapie post-opératoire<br>- Type B3: option de radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy)<br>En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire(50-54 Gy) | Chirurgie<br>Pas de biopsie pré-thérapeutique<br>En cas de résection complète (R0): option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy)<br>En cas de résection incomplète (R1): - radiothérapie post-opératoire (50-54 Gy)<br>- option de chimiothérapie post-opératoire |
| <b>Stade IIb</b> | Chirurgie<br>Pas de biopsie pré-thérapeutique<br>En cas de résection complète (R0):<br>- Type A-B1: pas de radiothérapie post-opératoire<br>- Type B2-B3: option de radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy)<br>En cas de résection incomplète (R1):                                      | Chirurgie<br>Pas de biopsie pré-thérapeutique<br>En cas de résection complète (R0): option de radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy)<br>En cas de résection incomplète (R1): - radiothérapie post-opératoire(50-54 Gy)<br>- option de chimiothérapie post-opératoire |

|                      |   |   |
|----------------------|---|---|
|                      | radiothérapie post-opératoire(50-54 Gy)   |   |
| <b>Stade III-IVa</b> | Tumeur résécable (TNM I-IIIa, i.e. T3):<br>- Chirurgie<br>- Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost  | Tumeur résécable (TNM I-IIIa, i.e. T3):<br>- Chirurgie<br>- Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost<br>- Option : chimiothérapie post-opératoire   |
| <b>Stade III-IVa</b> | Tumeur non résécable (TNM IIIa-B, i.e. T3-T4, IVa):<br>- Biopsie<br>- Chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines)<br>- Si la tumeur devient résécable:<br>- Chirurgie<br>- Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost<br>- Si la tumeur reste non résécable ou R2: - radiothérapie (60 Gy)<br>- option : chimio-radiothérapie<br>- Option: Chimio-radiothérapie concomitante (platine et étoposide, 60 Gy) | Tumeur non résécable (TNM IIIa-B, i.e. T3-T4, IVa):<br>- Biopsie<br>- Chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines)<br>- Si la tumeur devient résécable:<br>- Chirurgie<br>- Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost<br>- option de chimiothérapie post-opératoire<br>- Si la tumeur reste non résécable ou R2: - radiothérapie (60 Gy)<br>- option : chimio-radiothérapie<br>- Option: Chimio-radiothérapie concomitante (platine et étoposide, 60 Gy) |
| <b>Stade IVb</b>     | chimiothérapie exclusive<br>- Si la tumeur devient résécable:<br>- option de chirurgie et radiothérapie post-opératoire<br>- option de radiothérapie  | Chimiothérapie exclusive  |

## V Conclusion

Les tumeurs du thymus regroupent un vaste ensemble de tumeurs dont le mode de présentation et le pronostic diffèrent. Elles posent souvent un problème diagnostique et thérapeutique. La démarche diagnostique doit aboutir à la topographie et à la nature de la lésion pour mieux adapter le traitement. Il semble nécessaire que la prise en charge de ces tumeurs puisse être discutée de façon collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire, surtout s'il s'agit d'un stade localement avancé où un traitement multimodal est discuté. Pour la plupart des auteurs, le traitement de choix des tumeurs thymiques encapsulées, résécables est l'exérèse chirurgicale complète. Dans les stades localement avancés (III ou IV), un traitement multimodal associant chimiothérapie néo-adjuvante, chirurgie, radiothérapie complétée parfois par une chimiothérapie adjuvante est la règle. Les tumeurs d'emblée non résécables bénéficieront d'une chimiothérapie parfois associée à la radiothérapie.

## VI. Références bibliographiques

1. [http://www.rythmic.org/01/images/rythmic/doc/referentiel\\_rythmic](http://www.rythmic.org/01/images/rythmic/doc/referentiel_rythmic) 2011.
2. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest* 2005;128:2893-909.
3. Srirajaskanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, et al. A review of thymic tumours. *Lung Cancer* 2008;60:4-13.
4. Girard N, Mornex F, Van Houtte P, et al. Thymoma: a focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 2009;4:119-26.
5. Fuller CD, Ramahi EH, Aherne N, et al. Radiotherapy for thymic neoplasms. *J Thorac Oncol* 2010;5:S327-35.
6. Girard N. Chemotherapy and targeted agents for thymic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:685-95.
7. Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, et al. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1698-704.
8. Girard N. Thymic tumors: relevant molecular data in the clinic. *J Thorac Oncol* 2010;5:S291-5.
9. Strobel P, Hohenberger P, Marx A. Thymoma and thymic carcinoma: molecular pathology and targeted therapy. *J Thorac Oncol* 2010;5:S286-90.
10. Ogawa K, Toita T, Uno T, et al. Treatment and prognosis of thymic carcinoma: a retrospective analysis of 40 cases. *Cancer* 2002;94:3115-9.
11. Rena O, Papalia E, Maggi G, et al. World Health Organization histologic classification: an independent prognostic factor in resected thymomas. *Lung Cancer* 2005;50:59-66.
12. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002;94:624-32.
13. Exbrayat C, Colonnat M, Menegoz F, et al. Descriptive epidemiology of thymoma. Basel: Karger, 1989.
14. Tomiak EM, Evans WK. The role of chemotherapy in invasive thymoma: a review of the literature and considerations for future clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 15: 113-24.
15. Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 229-37.

16. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003;105:546-51.
17. Fukai I, Funato Y, Mizuno T, et al. Distribution of thymic tissue in the mediastinal adipose tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 1099-102.
18. den Bakker MA, Roden AC, Marx A, Marino M. Histologic Classification of Thymoma: A Practical Guide for Routine Cases. *J Thorac Oncol.* 2014;9:S125-30
19. Moran CA, Travis WD, Rosado-de-Christenson M, et al. Thymomas presenting as pleural tumors. Report of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 138-44.
20. Rieker RJ, Muley T, Klein C, et al. An institutional study on thymomas and thymic carcinomas: experience in 77 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:143-7.
21. Carter B, Okumura M, Detterbeck F, et al. Approaching the Patient with an Anterior Mediastinal Mass: A Guide for Radiologists. *J Thorac Oncol* 2014; S110-8.
22. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-92.
23. Detterbeck F, Nicholson AG, Kondo K, et al. The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms. *J Thoracic Oncol* 2011; 6:S1710-6.
24. Detterbeck FC, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for an Evidence-Based Stage Classification System for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9(9 Suppl 2):S65-S72.
25. Verghese ET, den Bakker MA, Campbell A, et al. Interobserver variation in the classification of thymic tumours--a multicentre study using the WHO classification system. *Histopathology* 2008;53:218-23.
26. Marx et al. ITMIG Guidelines about the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Histological Criteria, Definitions and Reporting Strategies. *J Thorac Oncol* 2014;9:596-611
27. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of Thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 673-84.
28. Levasseur P, Khalil A, Menestrier M, et al. First intensive radical exeresis surgery in invasive thymomas- results from a serie of 284 operated thymomas. Basel: Karger, 1989.
29. Attaran S, Acharya M, Anderson JR, et al. Does surgical debulking for advanced stages of thymoma improve survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:494-7.

30. Toker A, Sonett J, Zielinski M, et al. Standard Terms, Definitions and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma. *J Thoracic Oncol* 2011;6:S1739-42.
31. Marulli G, Rea F, Melfi F, et al. Robot-aided thoracoscopic thymectomy for early-stage thymoma: A multicenter European study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1125-32.
32. Mussi A, Fanucchi O, Davini F, et al. Robotic extended thymectomy for early-stage thymomas. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:e43-6.
33. Forquer JA, Rong N, Fakiris A, et al. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma. differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2010; 76: 440-5.
34. Patel S, Macdonald OK, Nagda S, et al. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1797-801.
35. Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ, Mandal S. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1641 - 7.
36. Omasa M, Date H, Sozu T, et al; for the Japanese Association for Research on the Thymus. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: The Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. *Cancer* 2015 ;121:1008-16
37. Ahmad U, Yao X, Detterbeck F, et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:95-100.
38. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al; European Society of Thoracic Surgeons Thymic Working Group. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European society of thoracic surgeon's database. *J Thorac Oncol* 2014;9:541-8.
39. Rimner A, Gomez DR, Wu AJ, et al. Failure patterns relative to radiation treatment fields for stage II-IV thymoma. *J Thorac Oncol* 2014;9:403-9.
40. Gomez D, Komaki R, Yu, J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6: S1743-8.
41. Fuller CD, Ramahi EH, Aherne N, et al. Radiotherapy for thymic neoplasms. *J Thorac Oncol* 2010;5:S327-35.
42. Zhu G, He S, Fu X, et al. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1113-9.
43. Zhang H, Lu N, Wang M, et al. Postoperative radiotherapy for stage I thymoma: a prospective randomized trial in 29 cases. *Chin Med J (Engl)* 1999 Feb;112:136-8.
44. Gao L, Wang C, Fang W, et al. Outcome of multimodality treatment for 188 cases of type B3 thymoma. *J Thorac Oncol* 2013;8:1329-34.

45. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009;115:5413-5420.
46. Chen YD, Feng QF, Lu HZ, et al. Role of adjuvant radiotherapy for stage II thymoma after complete tumor resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1400-1406.
47. Weksler B, Shende M, Nason KS, et al. The role of adjuvant radiation therapy for resected stage III thymoma: a population-based study. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1822-1828.
48. Omasa M, Date H, Sozu T, et al; for the Japanese Association for Research on the Thymus. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: The Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. *Cancer* 2015 ;121:1008-16
49. Ahmad U, Yao X, Detterbeck F, et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:95-100.
50. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al; European Society of Thoracic Surgeons Thymic Working Group. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European society of thoracic surgeon's database. *J Thorac Oncol* 2014; 9:541-8.
51. Grassin F, Paleiron N, André M, et al. Combined etoposide, ifosfamide and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: a French experience. *J Thorac Oncol* 2010; 5 : 893-7.
52. Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K, et al; West Japan Oncology Group. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: WJOG4207L. *Ann Oncol* 2015;26:363-8.
53. Loehrer PJ, Wang W, Johnson DH, et al; Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:293-9.
54. Longo F, De Filippis L, Zivi A, et al. Efficacy and tolerability of long-acting octreotide in the treatment of thymic tumors: results of a pilot trial. *Am J Clin Oncol* 2012;35:105-9.
55. Palmieri G, Montella L, Martignetti A, et al. Somatostatin analogs and prednisone in advanced refractory thymic tumors. *Cancer* 2002;94:1414-20.
56. Benveniste MF, Korst RJ, Rajan A, et al. A practical guide from the International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) regarding the radiographic assessment of treatment response of thymic epithelial tumors using modified RECIST criteria. *J Thorac Oncol* 2014;9:S119-24.

57. Bisagni G, Rossi G, Cavazza A, et al. Long lasting response to the multikinase inhibitor bay 43-9006 (Sorafenib) in a heavily pretreated metastatic thymic carcinoma. *J Thorac Oncol* 2009;4:773-5.
58. Yoh K, Nishiwaki Y, Ishii G, et al. Mutational status of EGFR and KIT in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2008;62:316-20.
59. Girard N, Shen R, Guo T, et al. Comprehensive genomic analysis reveals clinically relevant molecular distinctions between thymic carcinomas and thymomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:6790-9.
60. Ströbel P, Bargou R, Wolff A, et al. Sunitinib in metastatic thymic carcinomas: laboratory findings and initial clinical experience. *Br J Cancer* 2010;103:196-200.
61. Ströbel P, Hartmann M, et al. Thymic carcinoma with overexpression of mutated KIT and the response to imatinib. *N Engl J Med* 2004; 350:2625-6.
62. Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:177-86