

MedWiki-DZ (<https://www.medwiki-dz.com/>)

Les tumeurs thymiques

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35

MedWiki-DZ :

Les tumeurs thymiques

https://www.medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:les_tumeurs_thymiques

Dernière mise à jour : **2019/04/16 13:35** - Imprimé le : **2026/01/22 02:50**



Table des matières

Les tumeurs thymiques	1
Les tumeurs thymiques	3
1. Introduction - Épidémiologie	3
2. Diagnostic histopathologique	3
3. Classification	4
4. Facteurs pronostiques	5
5. Manifestations auto-immunes associées	5
6. Diagnostic	6
7. Bilan pré-thérapeutique	7
8. Traitements	7
8.1. Chirurgie	7
8.2. Radiothérapie	8
8.2.1. Radiothérapie post-opératoire	8
8.2.2. Radiothérapie définitive	9
8.3. Chimiothérapie	9
8.3.1. Tumeur localement avancée	9
8.3.2. Tumeur métastatique ou récidivante, non résécable	9
8.4. Traitement des syndromes para-néoplasiques	9
8.5. Synthèse des indications thérapeutiques	10
8.6. Surveillance	11

Les tumeurs thymiques

1. Introduction - Épidémiologie

- Tumeurs épithéliales du thymus = thymomes et carcinomes thymiques
- Tumeurs rares (tumeurs orphelines)
- Représentent 20% des tumeurs médiastinales, 50% dans le médiastin antérieur
- Survient surtout chez l'adulte entre 40 et 50 ans, légère prédominance féminine
- En l'absence de maladie auto-immune : 65% de découverte fortuite, 35% signes +/- spécifique de compression ou d'envahissement (douleur, toux, dyspnée, dysphonie, dysphagie), 10% syndrome cave supérieur

2. Diagnostic histopathologique

- On retrouve un double contingent lymphocytaire et épithélial, seul l'épithélial est tumoral
- Ce sont des tumeurs malignes (le terme thymome bénin est à proscrire au profit de *tumeur encapsulée* (stades I, 65% des cas) vs. *tumeur invasive* (stades II à IV, 35% des cas))
- Plusieurs classifications ont été proposées, on retient la **classification de l'OMS de 1999, modifiée en 2004, validée comme standard en 2011 par l'ITMIG¹⁾** (même si la reproductibilité est actuellement imparfaite, en cause : existence de formes frontières entre les sous-types et les cas de tumeurs hétérogènes (25% des cas))

Classification histologique OMS 2004-2014 :

- Thymome A : cellules épithéliales fusiforme, prédominance épithéliale
- Thymome AB : zone de thymome A, et zones riches en lymphocytes
- Thymome B1 : cellules épithéliales polygonaux, prédominance lymphocytaire
- Thymome B2 : cellules épithéliales polygonaux, mixte
- Thymome B3 : cellules épithéliales polygonaux, prédominance épithéliale
- Thymomes de types rares : thymome micronodulaire, thymome métaplasique
- Carcinome thymique : malpighie, neuro-endocrine, autres
- Tumeurs neuro-endocrines bien différenciées : carcinoïdes

Il existe pour chaque sous-type histologique des critères spécifiques

3. Classification

- Classification la plus commune = **classification de Masaoka-Koga**, dont l'ITMIG a proposé en 2011 un consensus pour les critères définissant chaque classe de Masaoka
- À noter qu'il s'agit d'une classification beaucoup plus post-opératoire

Masaoka-Koga	Critères diagnostic et consensus ITMIG
Stade I	- Tumeur entièrement encapsulée (macro et microscopie) - Pas d'extension à la graisse médiastinale - Inclut aussi : invasion dans (pas au delà) de la capsule ; sans capsule, sans invasion des tissus périphériques
Stade IIa	- Invasion microscopique trans-capsulaire (≤ 3 mm, confirmation anapath)
Stade IIb	- Invasion macroscopique de la graisse péri-thymique et/ou du thymus normal (confirmation anapath) - Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde (ces adhérences peuvent rendre nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie)
Stade III	- Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumons) - Ou, invasion microscopique (confirmation anapath) de : (1) plèvre médiastinale, viscérale ou péricarde (2) invasion directe du parenchyme pulmonaire (3) invasion du nerf phrénique ou du vague (adhérence n'est pas suffisante) (4) invasion des gros vaisseaux
Stade IVa	- Implants pleuraux ou péricardiques (nodules tumoraux distincts invasifs)
Stade IVb	- Métastases ganglionnaires (médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures ou extra-thoraciques) - Métastases hématogènes (métastases extra-thoraciques OU extension péri-thymique, dont métastases pulmonaires sans implant pleural associé)

- Une classification TNM a été proposée en 2015 (ITMIG/IASLC²⁾) :

T1a	Encapsulée ou non, extension limitée au médiastin, avec ou sans extension à la graisse médiastinale
T1b	Extension à la plèvre médiastinale
T2	Invasion du péricarde (partielle ou complète)
T3	Invasion : poumon, veine brachio-céphalique, veine cave supérieure, paroi, nerf phrénique, hile extra-péricardique, veines pulmonaires
T4	Invasion : aorte, trachée, œsophage, artère pulmonaire, artères supra-aortiques, myocarde
-	
N0	Absence d'adénopathie
N1	Adénopathies antérieure pré-thymiques

N2	Adénopathies profondes ou cervicales (2, 4, 5, 7, 10)	
-		
M0	Absence de métastases pleurale, péricardique ou systémique	
M1a	Implant pleural ou péricardique	
M1b	Métastase pulmonaire ou systémique	
Groupe ITMIG-IASLC 2015		Masaoka-Koga-ITMIG
I	T1N0M0	I, IIa, IIb, III
II	T2N0M0	III
IIIa	T3N0M0	III
IIIb	T4N0M0	III
IVa	T1-4 N0-1 M0-1a	IVa, IVb
IVb	T1-4 N0-2 M0-1b	IVb

4. Facteurs pronostiques

- Difficiles à définir (tumeurs rares, classifications multiples, longue évolution)
- Les facteurs les plus significatifs semblent être : caractère encapsulé ou invasif, résection complète ou non
- Le stade a également une valeur pronostic : stades I et II (souvent de type A, AB ou B1) ont une meilleure survie que les stades III et IV (souvent de type B2, B3 ou carcinomes)
- L'invasion de la capsule ne semble pas être un élément pronostic défavorable
- La survie des stades I et II n'est pas statistiquement différente (récidive cumulée de 8% à 10 ans)

5. Manifestations auto-immunes associées

- De nombreux syndrome para-néoplasiques sont associés aux tumeurs épithéliales thymiques, le plus fréquent = myasthénie (puis d'autres maladies auto-immunes)
- Bilan biologique minimal :
 - Hémogramme + réticulocytes
 - EPP, dosage pondéral des Ig
 - FAN
 - Ac anti-acétylcholine (si positif, pas d'EMG)
 - TSH

1. **Myasthénie** : dans 10 à 75% des cas (selon les séries) ; on retrouve 20% de thymomes chez les myasthéniques
 - Souvent associée à d'autres affections auto-immunes
 - Anticorps anti-R-acétylcholine toujours positifs ; pas d'indication de suivi de ces anticorps, mais en post opératoire oui (afin d'organiser le suivi neurologique)

- Exceptionnellement, on observe des myasthénies à anticorps anti-MusK (résistance aux traitements spécifiques plus fréquente)

2. Autres : dans 2 à 3% des cas, souvent associés entre eux

- Hypogammaglobulinémie
- Anémie érythroblastopénique
- Lupus érythémateux disséminé
- La thymomectomie n'améliore qu'inconstamment ces affections

Affections auto-immunes et paranéoplasiques associées avec le thymome :

- Affections neuromusculaires : myasthénie, encéphalopathie limbique, neuropathie périphérique, neuromyotonie, syndrome de Stiff person, polymyosite
- Affections hématologiques : aplasie érythrocytaire, pémicieux anaemia, pancytopénie, anémie hémolytique
- Connectivites : LED, PR, syndrome de Gougerot Sjögren, sclérodermie, PID
- Déficits immunitaires : hypogammaglobulinémie (syndrome de Good), déficit cellulaire T
- Affections endocriniennes : syndrome polyglandulaire autoimmun, syndrome d'Addison, thyroïdite
- Affections dermatologiques : pemphigus, lichen plan, candidose cutanéomuqueuse chronique, alopecie areata
- Autres : myocardite à cellules géantes, glomérulonéphrite, syndrome néphrotique, colite ulcéreuse, ostéoarthropathie hypertrophique

6. Diagnostic

1. Diagnostic positif :

- Tumeur intra-thymique parfaitement encapsulée ⇒ chirurgie d'emblée
- Résécabilité douteuse ⇒ preuve histologique (en respectant l'espace pleural pour éviter l'ensemencement tumoral iatrogène)

2. Diagnostic différentiel : masse médiastinale antérieure

- Lymphome (Hodgkinien et non Hodgkinien) : surtout devant une forme histologique indifférenciée à population lymphocytaire quasi exclusive
- Tumeurs germinales (dosage AFP, B-HCG et LDH)
- Métastase d'un carcinome extra-thymique (dans le cas d'un carcinome thymique) ⇒ rôle de l'immunohistochimie +++

7. Bilan pré-thérapeutique

- Radiographie + TDM avec coupes abdominales hautes
- IRM : si on doute sur le caractère tumoral (hyperplasie?), en cas de tumeur kystique, ou si doute sur la résécabilité à la TDM
- TEP-Scan : pour les tumeurs invasives ou récidivantes
- EFRs
- Suspicion de myasthénie ⇒ recherche d'Ac anti-acétylcholine
- EMG : pas nécessaire si Ac positifs ; si clinique évocatrice et Ac négatifs ⇒ EMG (surtout en pré-opératoire +++) ; recherche d'Ac anti-MusK peut être proposée
- Bilan minimal à la recherche d'atteintes auto-immunes (voir supra)
- Suspicion de compression vasculaire ⇒ angio-TDM
- Suspicion d'atteinte bronchique ⇒ endoscopie

Critères d'interprétation de l'imagerie des tumeurs thymiques

(ITMIG) : Taille, contour (limité, lobulé), densité interne (homogène, hétérogène, kystique), calcification, infiltration de la graisse péri-thymique, invasion de plus de 50% de la surface des structures médiastinales, invasion endo-luminale directe, invasion pulmonaire, invasion pleurale (uni- ou bilatérale, nombre de nodules), invasion ganglionnaire médiastinale (> 1 cm), invasion du nerf phrénique, métastases extra-thoraciques

8. Traitements

8.1. Chirurgie

- Exérèse complète monobloc = souci permanent ⇒ garantie d'un bon pronostic à long terme
- Thymomectomie complète + graisse péri-thymique, sans ouverture de l'interface tumorale + ablation des ganglions suspects
- On peut se limiter à une chirurgie de réduction seulement pour faciliter la radiothérapie (intérêt sur la survie semble limité)
- Des exérèses itératives en cas de récurrence sont possibles (semble prolonger la survie)
- La chirurgie vidéo-assistée est une option, de même que la "mini-invasive" pour les tumeurs stade I et II

8.2. Radiothérapie

- La radiothérapie systématique en post-op est remise en cause :
 - Absence de bénéfice de survie pour les stades I et II quelque soit la complétion de la résection, et pour les stades III et IV complètement réséqués
 - Absence de différence en terme de taux de récidives après résection complète
 - Bénéfice de survie sans récidive et de survie globale pour les carcinomes thymiques
- Critères décisionnels les plus pertinents : stade, résection ; l'histologie (agressivité) est également à prendre en compte

8.2.1. Radiothérapie post-opératoire

- Modalités exactes restent à définir précisément, les recommandations reposent sur l'accord d'experts
- Elle est à débiter dans les 3 mois suivants la chirurgie
- **Volumes cibles :**
 - Totalité de la loge thymique + extensions tumorales éventuelles
 - Limites : défilé cervico-thoracique en haut, médiastin moyen en bas (sauf tumeurs ectopiques)
 - Irradiation des creux sus-claviculaires non recommandée
- **Doses :**
 - Résection complète : au moins 45-50 Gy
 - Résection incomplète : au moins 56 Gy + surimpression des zones à risque, repérée si possible par des clips³⁾
- **Modalités :** 9 à 10 Gy hebdomadaires en 5 séances

Indications des la radiothérapie post-opératoire :

Situation	TNM	Masaoka	Histologie	Radiothérapie
Résection complète	I	I	-	non
		IIa	A-B2	non
			B3	à discuter
		IIb	A-B1	non
			B2-B3	à discuter
	II, IIIa, IIIb	III	-	oui
Résection incomplète				oui
Carcinome thymique				oui

Ces propositions doivent toujours être discutée en RCP

8.2.2. Radiothérapie définitive

- Si la tumeur est inopérable, ou en cas de résection R2 ou de chirurgie de débulking
- Radiothérapie séquentielle ou concomitante à la chimiothérapie (60 Gy ou plus dans ce contexte)

8.3. Chimiothérapie

- Protocoles les plus utilisés :
 - **CAP** : Cisplatine 50 mg/m², Adriamycine 50 mg/m², Cyclophosphamide 500 mg/m² (meilleur taux de réponse)
 - **Alternative** : Carboplatine, Paclitaxel, VIP (surtout en cas de carcinome thymique)
- Aucune donnée précise sur la 2e ligne
- 2 indications :

8.3.1. Tumeur localement avancée

- Stades III à IVa de Masaoka, IIIa/T3, IIIb/T4 ou IVa TNM
- L'objectif est une réduction tumorale permettant une exérèse, ou au moins une radiothérapie
- Chimiothérapie d'induction (3 à 4 cures), chirurgie, radiothérapie (dans cet ordre = meilleur séquence thérapeutique)
- Taux de réponse entre 70 et 80%
- Résection complète possible après chimiothérapie dans 30% à 50% des cas
- 20 à 30% restent non résécables après chimiothérapie (⇒ radiothérapie)
- 10% reste non éligibles à un traitement focal après chimiothérapie
- Option : surtout pour les carcinomes thymiques à résécabilité incertaine avec réponse limitée à la chimiothérapie : association chimio-radiothérapie (Platine + Vepeside + 60 Gy)
- La chimiothérapie post-op, R0 ou R1, n'est pas recommandée (aucune donnée en faveur) ; se discute exceptionnellement pour les carcinomes thymiques, stades II, III et IV, surtout en l'absence de chimiothérapie d'induction

8.3.2. Tumeur métastatique ou récidivante, non résécable

- Chimiothérapie exclusive
- Taux de réponse plus faible qu'en pré-op (20-60%)

8.4. Traitement des syndromes para-néoplasiques

- Doivent être pris en charge parallèlement au traitement du thymome, en collaboration avec les spécialistes concernés
- Myasthénie :
 - La thymomectomie n'est pas toujours efficace ; elle peut évoluer pour son propre compte
 - Le traitement repose sur les anti-cholinéstatiques et les immunosuppresseurs en cas de forme sévère
 - Médicaments contre-indiqués :
 - Absolue : D-pénicillamine, curares, aminosides, bêta-bloquants même locaux, phénytoïne, triméthadione, quinine, quinidine, chloroquine...
 - Relative : phénotiazine, carbamazépine, benzodiazépine, neuroleptiques, vérapamil, lithium, progestérone

8.5. Synthèse des indications thérapeutiques

Masaoka	Thymome	Carcinome
I	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique R0 ⇒ pas de radiothérapie R1 ⇒ radiothérapie (50-54 Gy)	Idem thymome, sauf que a radiothérapie es proposée en option si R0 (45-50 Gy)
Ila	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique R0 : - A-B2 ⇒ pas de radiothérapie - B3 ⇒ radiothérapie en option (45-50 Gy) R1 ⇒ radiothérapie (50-54 Gy)	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique R0 ⇒ radiothérapie en option (45-50 Gy) R1 ⇒ radiothérapie (50-54 Gy) (chimiothérapie en option)
Ilb	Idem Ila, sauf que la radiothérapie en option est proposée à partir du stade histologique B2	Idem Ila
III-IVa	Tumeur résécable (TNM I-IIIa = T3) - Chirurgie - Radiothérapie (45-50 Gy), avec boost	Idem thymome, + chimiothérapie en option
III-IVa	Tumeur non résécable (TNM IIIa-b = T3, T4, IVa) - Biopsie - Chimiothérapie d'induction (à base d'anthracycline) - Si elle devient résécable : chirurgie + radiothérapie (45-50 Gy), avec boost - Si elle reste non résécable, ou R2 : radiothérapie (60 Gy) (option : chimio-radiothérapie) - Option : chimio-radiothérapie concomitante (platine, étoposide, 60 Gy)	Idem thymome, sauf que la chimiothérapie est également proposée en option en post-opératoire
IVb	Chimiothérapie exclusive - Si elle devient résécable : options chirurgie + radiothérapie, ou radiothérapie	Chimiothérapie exclusive

8.6. Surveillance

- Pas de données objectives ⇒ rythme de surveillance ne peut être défini avec certitude ⇒ adapté à l'agressivité de la tumeur
- Elle est indispensable car les récurrences sont souvent accessibles à un traitement curatif
- On propose (sur la base de données rétrospectives) :
 - Première TDM 3 à 4 mois après résection
 - Stade I ou II, R0 : TDM annuelle pendant 5 ans, puis bisannuelles
 - Stade III ou IV, carcinome ou R1/R2 : TDM chaque 6 mois pendant 2 ans, puis annuelles
 - Suivi durant 10 à 15 ans
- Réapparition des signes de syndrome auto-immun, en particulier de myasthénie ⇒ recherche précoce de récurrence
- Une crise myasthénique peut survenir à distance de la prise en charge initiale, chez un patient en rémission, sans récurrence, spontanément ou suite à une prise médicamenteuse, une infection, un stress ; la persistance des Ac anti-R-acétylcholine = facteur prédictif de ce risque

— Résumé basé sur le Référentiel du réseau RYTHMIC - Tumeurs épithéliales thymiques (mise à jour 2016)

¹⁾

International Thymus Malignancy Interest Group

²⁾

International Association for the Study of Lung Cancer

³⁾

clips radio-opaques fixés par le chirurgien