

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Traitement chirurgical des tumeurs épithéliales thymiques
localement avancées et métastatiques: l'expérience lilloise.**

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2021 à 18h
au Pôle Formation
par **Antoine SION**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas VENISSAC

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Monsieur le Docteur Eric DANSIN

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste FAIVRE

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Ecaterina SURMEI-PINTILIE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

18TEP-FDG	Tomographie par Émission de Positons ave injection de 18-fluorodeoxy-glucose
AJCC	American Joint Committee on Cancer
COL	Centre Oscar Lambret
CT	Carcinome thymique
ESMO	European Society for Medical Oncology
IASLC	The International Association for the Study of Lung Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITMIG	International Thymic Malignancy Interest Group
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RYTHMIC	Réseau Tumeurs Thymiques et Cancer
SUV_{max}	maximum Standardized Uptake Value
TDM	Tomodensitométrie
TET	Tumeurs Epithéliales Thymiques
TNM	Tumor Node Metastasis
TVI	Tronc Veineux Innominé
UICC	Union for International Cancer Control
VCS	Veine Cave Supérieure
WHO	World Health Organization (voir OMS)

Sommaire

RESUME	6
INTRODUCTION.....	7
GENERALITES.....	7
HISTOLOGIE	7
DIAGNOSTIC.....	8
RYTHMIC	10
CLASSIFICATION	10
TRAITEMENTS	12
OBJECTIFS DE L'ETUDE	16
MATERIEL ET METHODES.....	17
RECUEIL DE DONNEES	17
CRITERES D'INCLUSIONS	17
CRITERES D'EXCLUSIONS	17
DESCRIPTIF DES PATIENTS.....	18
TRAITEMENT NEOADJUVANT.....	18
CHIRURGIE.....	18
SUIVI DES PATIENTS	19
TRAITEMENT ADJUVANT	19
DEPUIS LA CREATION DE RYTHMIC.....	19
ANALYSE STATISTIQUE	20
RESULTATS.....	21
DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	21
DIAGNOSTIC.....	22
BIOPSIE TUMORALE.....	23
HISTOLOGIE PRE-THERAPEUTIQUE	24
TRAITEMENT NEOADJUVANT.....	24
PARTICULARITES MEDICALES PREOPERATOIRES	25
CHIRURGIE.....	26
<i>Voies d'abord</i>	<i>26</i>
<i>Types d'exérèses.....</i>	<i>26</i>
<i>Pièces opératoires et comptes rendus opératoires</i>	<i>28</i>
<i>Suites post-opératoires</i>	<i>28</i>
HISTOLOGIES POST-OPERATOIRES	29

<i>Discordances</i>	29
<i>Histologies composites</i>	30
<i>Qualité de résection</i>	30
CLASSIFICATION	30
SUIVI.....	31
TRAITEMENT ADJUVANT	31
ETUDE DES RECIDIVES.....	32
<i>Première récurrence</i>	32
<i>Deuxième récurrence</i>	33
SURVIE.....	34
EVOLUTION DEPUIS RYTHMIC	35
DISCUSSION	36
PRINCIPAUX RESULTATS	36
CLINIQUE	36
IMAGERIE ET DIAGNOSTIC	37
BIOPSIE PRE-THERAPEUTIQUE	38
TRAITEMENT NEOADJUVANT.....	39
CHIRURGIE.....	40
<i>Voies d'abord</i>	40
<i>Etendue de l'exérèse</i>	40
<i>Curage</i>	41
ANATOMOPATHOLOGIES	42
<i>Discordance</i>	42
<i>Pièce opératoire</i>	42
TRAITEMENT ADJUVANT	44
SURVIE.....	44
RECIDIVE ET PRISE EN CHARGE	45
SUIVI.....	46
LIMITES DE L'ETUDE	47
PERSPECTIVES.....	47
CONCLUSION.....	49
REFERENCES.....	50

RESUME

Introduction : Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) sont des tumeurs rares. La création du Réseau Tumeurs Thymiques et Cancer (RYTHMIC) a modifié, depuis 2011, la prise en charge de cette pathologie. Les TET localement avancées ou métastatiques relèvent d'un traitement multimodal où la chirurgie a une place importante.

Objectifs : L'objectif principal est de comparer les résultats de notre série de patients opérés de TET localement avancées et métastatiques à ceux de la littérature en analysant la survie globale à 5 et 10 ans, la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et la qualité de la résection. L'objectif secondaire est d'analyser l'évolution de notre prise en charge globale de ces patients après intégration au réseau RYTHMIC.

Matériel et méthodes : Une étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée au sein du service de chirurgie Thoracique de l'hôpital Albert Calmette au CHU de Lille. L'ensemble des patients ayant bénéficié d'une thymectomie ou d'une exérèse de masse médiastinale antérieure de janvier 2007 à novembre 2020 a été étudié.

Résultats : Au total, 34 patients ont été inclus. Dans cette série, la survie globale était de 67% à 5 ans et de 56 % à 10 ans. Pour les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, la réponse était partielle dans 60% des cas et stable dans 40% des cas. Le taux de résection complète était obtenu dans 58% des cas. Aucun patient n'a récidivé localement et 12 ont récidivé à distance ou au niveau pleural avec un intervalle libre moyen de 16 mois.

Nous avons constaté une homogénéisation des pratiques depuis l'intégration au réseau RYTHMIC.

Conclusion : La prise en charge de TET de stades III et IV demeure un véritable challenge tant sur le plan médical que chirurgical ; du diagnostic initial à la prise en charge thérapeutique et du suivi.

INTRODUCTION

Généralités

Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) sont des tumeurs rares d'évolution et de pronostic variables avec une incidence de 3,4 par millions d'habitants soit 250 à 300 nouveaux cas par an en France. [1]

Elles appartiennent au groupe des tumeurs orphelines et représentent environ 35% des tumeurs du médiastin antérieur. [2]

Le pic d'incidence est, chez l'adulte, de 40 à 60 ans. Il n'y a pas de prédisposition liée au sexe même si une tendance à une prépondérance féminine a été rapportée pour les thymomes et masculine pour les carcinomes. [3]

Histologie

D'un point de vue histologique, la classification histopathologique de l'OMS (révisée en 2015) sépare deux principaux types tumoraux: les thymomes et les carcinomes thymiques (CT).

Les thymomes sont composés d'un double contingent lymphocytaire et épithélial mais seul le contingent épithélial est tumoral. Ils peuvent être dissociés en cinq sous-types en fonction de du degré d'atypie des cellules épithéliales tumorales, de la proportion de lymphocytes présents et de la ressemblance avec l'architecture du thymus normal. Les thymomes A ou médullaires ont des cellules fusiformes sans atypie et peu de lymphocytes T immatures. Les thymomes B ou corticaux ont un nombre de cellules atypiques croissant avec le sous-type (B1, 2 ou 3) et des lymphocytes immatures dont le taux diminue avec le sous type. Les thymomes AB sont dits mixtes.

Quant aux CT, ils sont plus rares que les thymomes et ont des morphologies semblables à ceux développés dans d'autres localisations. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome épidermoïde. Ils sont le plus souvent d'emblée invasifs avec une extension aux structures adjacentes dans plus de 80 % des cas (Figure 1). [4]

Classification histopathologique des tumeurs épithéliales thymiques.

Type	Classification OMS	Invasion (%)	Survie sans progression à 10 ans (%)
A	Cellules fusiformes ou polygonales, sans atypie Architecture organoïde reproduisant les zones médullaires Rares lymphocytes T immatures	10-40	100
AB	Thymome mixte associant zones de thymome de type A (pauvre en lymphocytes) et de type B (riche en lymphocytes) Présence de lymphocytes matures et immatures	30-40	100
B1	Architecture organoïde reproduisant les zones corticales Ratio de cellules épithéliales/lymphocytes et degré d'atypie croissant des sous-types B1 à B3 Lymphocytes immatures	45-50	85
B2		65-70	
B3		85-90	35
	Carcinome thymique : -cellules épithéliales atypiques -infiltration -absence de lymphocytes T immatures -expression fréquente de CD117/KIT et CD5	90-95	15

OMS : Organisation mondiale de la santé.

Figure 1 : Classification OMS histopathologique des TET (Source: Girard et coll. EMC 2016)[5]

Diagnostic

Cliniquement, trois scénarios sont classiquement décrits : dans 30% des cas, la tumeur est découverte de manière fortuite chez un patient asymptomatique ; dans 40% des cas, les patients présentent des symptômes médiastinaux de compression, d'envahissement ou de douleur dus au volume tumoral ; enfin, environ 30% des patients présentent une myasthénie auto-immune révélant la tumeur dans le bilan de la maladie. [6]

La tomodensitométrie (TDM) avec injection de produit de contraste est le gold standard pour le diagnostic des TET. Elle permet la description détaillée de la lésion avec ses limites, sa taille, la densité, les rapports avec les organes de voisinages (vaisseaux, poumon, paroi...), les

caractéristiques des adénopathies médiastinales, l'identification d'éventuelles lésions secondaires pleurales ou pulmonaires.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) reste, historiquement, une option complémentaire dans la description d'un envahissement vasculaire ou de la paroi cardiaque. Elle précise en outre le caractère kystique des lésions. En opposition de phase, elle est utilisée de plus en plus pour le diagnostic des tumeurs thymiques. [7]

La tomographie par émission de positons avec injection de 18-fluorodeoxyglucose (18TEP-FDG) est devenue un examen diagnostique important dans la prise en charge des tumeurs du médiastin antérieur. Non obligatoire dans le bilan des formes localisées, elle est recommandée pour les formes localement avancées et métastatiques. Certaines études suggèrent qu'un diagnostic histologique doit être obtenu pour certaines valeurs seuils de SUVmax avant d'envisager un traitement. [8]

La TEP DOTA-TOC (injection de gallium) peut être réalisée en cas de suspicion de tumeur thymique neuroendocrine.

S'il existe un doute sur la résecabilité ou si un diagnostic différentiel tel qu'un lymphome ou une tumeur germinale est suspecté, une biopsie est nécessaire. La biopsie doit être réalisée de préférence par ponction sous scanner afin de minimiser le risque de dissémination tumorale sur le trajet de la biopsie ou dans la cavité pleurale.

RYTHMIC

Créé en 2011, le Réseau tumeurs THYMIques et Cancer (RYTHMIC) est un réseau national de centres experts nationaux (2 centres) et régionaux (15 centres), dédié à la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales thymiques. Un référentiel de prise en charge y a été développé sur lequel se base les décisions prises en réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP). [9]

Classification

La classification des TET la plus utilisée est celle de Masaoka-Koga [10,11]. Elle prend en compte les données anatomiques macroscopiques peropératoires et histopathologiques microscopiques, et ne peut donc en théorie être utilisée avant la chirurgie. Ce système de classification est moins adapté aux CT étant donné leur profil plus agressif avec des métastases ganglionnaires et systémiques d'emblée présentes au diagnostic. [12]

CLASSIFICATION DE MASAOKA-KOGA

Masaoka	Critères diagnostiques et consensus ITMIG
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement - Pas d'extension à la graisse médiastinale <p><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></p>
Stade IIa	<ul style="list-style-type: none"> - Invasion microscopique trans-capsulaire ($\leq 3\text{mm}$, confirmation anatomo-pathologique)
Stade IIb	<ul style="list-style-type: none"> - Invasion macroscopique dans la graisse péri-thymique - Invasion macroscopique dans le thymus normal ou la graisse péri-thymique, confirmée à l'examen anatomo-pathologique - Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde. <p><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 péri-thymique, et de l'absence d'invasion de - ou au-delà de - la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde.</i></p>
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> - Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon) <p><i>Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen anatomo-pathologique : (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, confirmée à l'examen anatomo-pathologique (une adhérence n'est pas suffisante), ou (4) une invasion des gros vaisseaux, confirmée à l'examen anatomo-pathologique</i></p>
Stade IVa	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques <p><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>
Stade IVb	<ul style="list-style-type: none"> - Métastases ganglionnaires : médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extra-thoraciques - Métastases hématoogènes <p><i>Ce groupe inclut les métastases extra-thoraciques ET extérieures à la région péri-thymique, dont les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé.</i></p>

Figure 2 : Classification de Masaoka-Koga (Source: *Référentiel RYTHMIC 2020*)

The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) et l'International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) ont ainsi proposé un système de stadification type TNM commun aux thymomes et aux carcinomes. Cette proposition a été adoptée par l'Union for International Cancer Control (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) comme nouvelle classification des tumeurs thymiques à partir de janvier 2018. [12]

Proposition TNM, ITMIG/IASLC 2015		
T1	T1a T1b	Encapsulé ou non, extension limitée au médiastin, avec ou sans extension à la graisse médiastinale Extension à la plèvre médiastinale
T2		Invasion du péricarde (partielle ou complète)
T3		Invasion d'au moins une des structures suivantes: poumon, veine brachiocéphalique, veine cave supérieure, paroi, nerf phrénique, hile extrapéricardique, veines pulmonaires
T4		Invasion d'au moins une des structures suivantes: aorte, trachée, œsophage, artère pulmonaire, artères supra-aortiques, myocarde
N0		Absence d'adénopathie
N1		Adénopathies antérieures périthymiques
N2		Adénopathies profondes ou cervicales (régions 2, 4, 5, 7, 10) ou cervicales
M0		Absence de métastase pleurale, péricardique ou systémique
M1	M1a M1b	Implant pleural ou péricardique 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

TNM: tumeur, *node*, métastase.

Figure 3 : Classification TNM établie par l'ITMIG (Source: Girard et coll. EMC 2016)[5]

Le réseau RYTHMIC propose de les classer selon le système de Masaoka-Koga-ITMIG sur la base duquel les décisions thérapeutiques sont établies.

Selon cette classification, le stade III est défini par une extension tumorale macroscopique aux organes adjacents (cœur, gros vaisseaux, poumon, plèvre, trachée, œsophage) ; le stade IVa correspond à une localisation métastatique pleurale ou péricardique ; quant au IVb, il correspond à une localisation métastatique ganglionnaire ou systémique.

Traitements

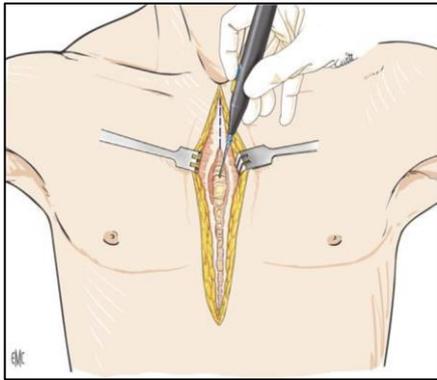
La chirurgie est la pierre angulaire du traitement des TET.

Les tumeurs de stade I ou II sont le plus souvent d'emblée résecuées et de bon pronostic. Celles de stade III et IVa font souvent l'objet d'une prise en charge multimodale associant chimiothérapie pré-opératoire, chirurgie puis radiothérapie postopératoire. Le traitement post opératoire est adapté au stade, à la qualité de résection et à l'histologie. Le caractère incomplet

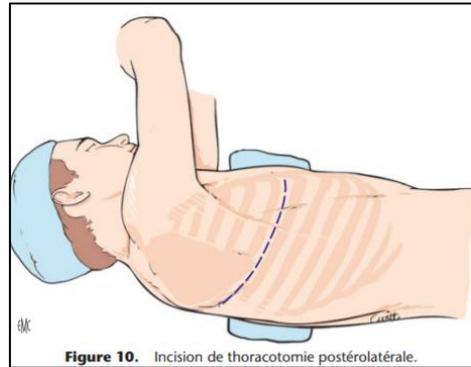
de la résection est liée à un taux de récurrences plus élevés et par conséquent à un pronostic plus défavorable.

La chimiothérapie néoadjuvante peut être envisagée si la tumeur est jugée non résecable d'emblée (afin de réduire le volume tumoral) ou dans le cas d'un stade métastatique pleural opérable. [13]

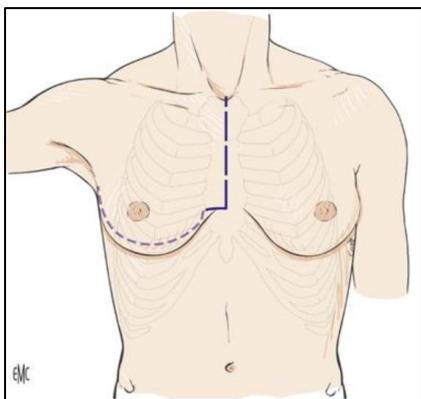
Sur le plan chirurgical, la voie d'abord de référence pour les stades III et IV est la sternotomie associée à des voies d'abord complémentaires type Masaoka, thoracotomie postéro-latérale, Clamshell, thoracoscopie. Ces abordements permettent des résections élargies aux structures anatomiques de voisinage. Malgré les progrès enregistrés dans la pratique de la chirurgie mini-invasive, elle n'est pas recommandée pour les tumeurs localement avancées.



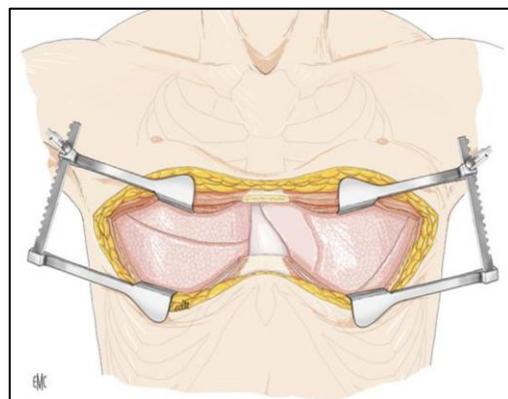
Sternotomie



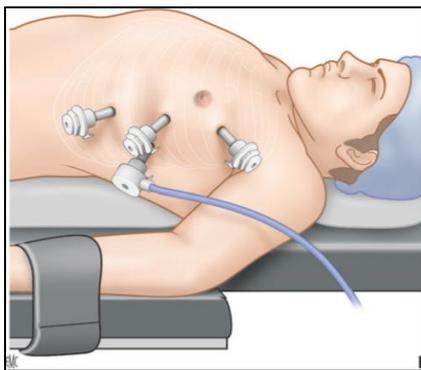
Thoracotomie postéro-latérale



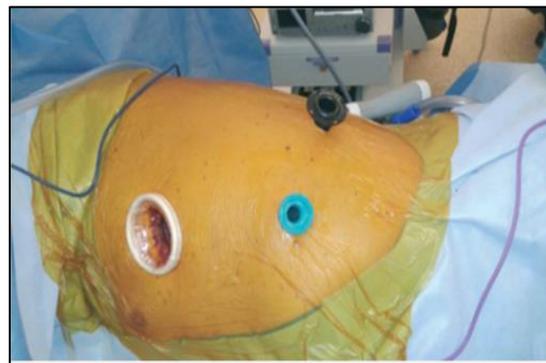
Voie de Masaoka
(Sterno-thoracotomie)



Sternothoracotomie bilatérale ou
«Clamshell»



Installation pour chirurgie du
thymus robot assistée



Installation pour une
vidéothoroscopie

Figure 4 : Voies d'abord du thorax Source : *Voies d'abord chirurgicales antérieure du thorax. Jougon et coll EMC 2014 – Thoracotomie latérales et postérolatérales. Fourdrain et coll. 2020 – Voies d'abord mini-invasives en chirurgie thoracique. Assouad et coll. 2018*

Pour les tumeurs résecables, la radiothérapie postopératoire est adaptée en fonction de la qualité de la résection, l'histologie et du stade tumoral.

Les stratégies recommandées de prise en charge des TET sont résumées dans la figure 5.

Stratégie de prise en charge des thymomes et carcinomes thymiques.		
Stade de Masaoka-Koga	Thymome	Carcinome thymique
Stade I	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique En cas de résection complète (R0) : pas de radiothérapie postopératoire En cas de résection incomplète (R1) : radiothérapie postopératoire (50-54 Gy)	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection complète (R0) : option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1) : radiothérapie postopératoire (50-54 Gy)
Stade IIA	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection complète (R0) : -type A-B2 : pas de radiothérapie postopératoire -type B3 : option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1) : radiothérapie postopératoire(50-54 Gy)	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection complète (R0) : option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1) : -radiothérapie postopératoire (50-54 Gy) -option de chimiothérapie postopératoire
Stade IIB	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection complète (R0) : -type A-B1 : pas de radiothérapie postopératoire -type B2-B3 : option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1) : radiothérapie postopératoire(50-54 Gy)	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection complète (R0) : option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1) : -radiothérapie postopératoire(50-54 Gy) -option de chimiothérapie postopératoire
Stade III-IVA	Tumeur résecable (TNM I-IIIa, c'est-à-dire T3) : -chirurgie -radiothérapie postopératoire (45-50 Gy), avec boost Tumeur non résecable (TNM IIIA-B, c'est-à-dire T3-T4, IVA) : -biopsie -chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines) Si la tumeur devient résecable : -chirurgie -radiothérapie postopératoire (45-50 Gy), avec boost Si la tumeur reste non résecable ou R2 : -radiothérapie (60 Gy) -option : chimio-radio-thérapie -option : chimio-radio-thérapie concomitante (platine et étoposide, 60 Gy)	Tumeur résecable (TNM I-IIIa, c'est-à-dire T3) : -chirurgie -radiothérapie postopératoire (45-50 Gy), avec boost -option : chimiothérapie postopératoire Tumeur non résecable (TNM IIIA-B, c'est-à-dire T3-T4, IVA) : -biopsie -chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines) Si la tumeur devient résecable : -chirurgie -radiothérapie postopératoire (45-50 Gy), avec boost -option de chimiothérapie postopératoire Si la tumeur reste non résecable ou R2 : -radiothérapie (60 Gy) -option : chimio-radio-thérapie -option : chimio-radio-thérapie concomitante (platine et étoposide, 60 Gy)
Stade IVB	Chimiothérapie exclusive Si la tumeur devient résecable : -option de chirurgie et radiothérapie postopératoire -option de radiothérapie	Chimiothérapie exclusive

Figure 5 : Stratégies de prise en charge des TET (Source: Girard et coll EMC 2016)[5]

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est de comparer les résultats de notre série de patients opérés de TET localement avancées et métastatiques, à ceux de la littérature en analysant la survie globale à 5 et 10 ans, la réponse à la chimiothérapie adjuvante, et la qualité de la résection.

L'objectif secondaire est d'analyser l'évolution de notre prise en charge globale de ces patients après intégration au réseau RYTHMIC.

MATERIEL ET METHODES

Recueil de données

Une étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée au sein du service de chirurgie Thoracique de l'hôpital Albert Calmette au CHU de Lille.

L'ensemble des patients ayant bénéficié d'une thymectomie ou d'une exérèse de masse médiastinale antérieure de janvier 2007 à novembre 2020 a été étudié.

La sélection des patients a été réalisée en croisant les données du logiciel SICOL® utilisées au Centre Oscar Lambret et des logiciels HM Bloc®, CORA Recueil®, Sillage® employés au CHU de Lille.

Critères d'inclusions

Ont été inclus les patients présentant une TET localement avancée ou métastatique (classée stade III ou IV du système de Masaoka-Koga-ITMIG) qu'ils aient reçu un traitement néoadjuvant ou non.

Critères d'exclusions

Les critères d'exclusions étaient :

- Une anatomopathologie tumorale ne faisant pas partie de la classe des TET.
- Des tumeurs classées stade I ou II du système de Masaoka-Koga-ITMIG.

Descriptif des patients

Les données cliniques et paracliniques des patients ont été recueillies : les antécédents, le sexe, l'âge, l'IMC, le mode d'entrée dans la maladie, la réalisation ou non d'une biopsie, les caractéristiques tomодensitométriques de la tumeur et les données de la 18TEP-FDG.

Traitement néoadjuvant

En ce qui concerne les traitements préopératoires :

- Les différents protocoles de chimiothérapies utilisés et le nombre de cures administrées.
- La réponse à la chimiothérapie sur l'imagerie de réévaluation selon les critères RECIST.

Chirurgie

De manière exhaustive, ont été répertoriés :

- Le type d'abord chirurgical : sternotomie, thoracotomie, sterno-thoracotomie, chirurgie mini-invasive (thoracoscopie, robot), les abords couplés.
- Le geste réalisé, à savoir l'exérèse de la masse médiastinale antérieure plus ou moins élargie au péricarde, aux gros vaisseaux, au parenchyme pulmonaire, au nerf phrénique, à la plèvre...
- Les durées de drainage et d'hospitalisation.
- La mortalité post-opératoire à 30 et 90 jours.
- L'anatomopathologie finale et sa concordance avec l'anatomopathologie préopératoire.
Les anatomopathologies douteuses et complexes ont bénéficié d'une relecture dans des centres de références.

La qualité de la résection était définie comme : R0 pour une résection complète, R1 pour une exérèse avec atteinte microscopique des berges de résection et R2 pour une exérèse macroscopiquement incomplète.

Suivi des patients

Les patients étaient suivis selon les recommandations RYTHMIC.

L'ensemble des patients a bénéficié de consultations médicales et chirurgicales post opératoires.

Les dossiers ont tous été rediscutés en RCP afin de statuer sur un éventuel traitement adjuvant.

Traitement adjuvant

Le cas échéant, les traitements post opératoire tels qu'une radiothérapie postopératoire, une chimiothérapie postopératoire ou une reprise chirurgicale ont été décrits.

Depuis la création de RYTHMIC

Nous avons noté l'évolution :

- Des méthodes diagnostics
- Des voies d'abord chirurgicales
- De la collaboration entre chirurgiens et anatomopathologistes
- De la classification des tumeurs
- Du suivi des patients

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en terme de fréquences et de pourcentages.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La survie globale a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

Description de la population

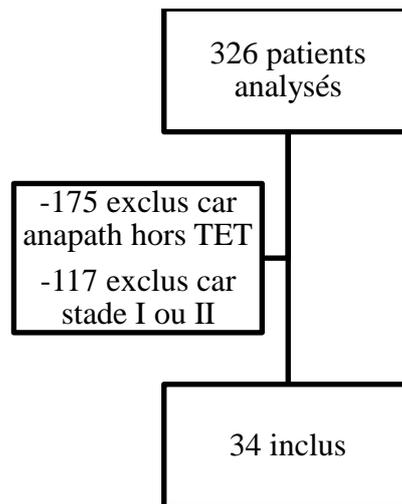


Figure 6 : Diagramme de flux

Durant la période d'étude, 326 dossiers ont été analysés, et finalement 34 patients ont été inclus dont 16 femmes (47,1%) et 18 hommes (52,9%) avec un âge moyen de 56 ans et un IMC moyen de 26,4 kg/m².

Comme principales comorbidités, on notait 17 patients tabagiques (50%), 12 patients hypertendus (35,3%), 6 patients diabétiques (17,6%), 3 patients avaient un antécédent de cancer. Nous avons relevé 3 types de syndromes para-thymiques : une myasthénie chez 8 malades (23,5%), une anémie chronique pour 1 malade et une thrombopénie auto-immune pour 1 malade également.

Tableau 1 : Résumé des comorbidités

Comorbidités	N	%
Tabac	17	50
HTA	12	35,3
Dyslipidémie	7	20,6
Diabète	6	17,6
Antécédent de cancer	3	8,8
Myasthénie	8	23,5
Anémie chronique	1	2,9
Thrombopénie auto-immune	1	2,9

Du point de vue clinique, l'entrée dans la maladie s'est faite pour :

- dix malades par un syndrome para-thymique (29.3%),
- six patients par des douleurs thoraciques (17,6%),
- deux patients présentaient un syndrome cave supérieur (5.9%),
- quatre présentaient des symptômes généraux (11.7%),
- et enfin 12 patients (35.3%) étaient asymptomatiques.

Diagnostic

Le scanner thoracique portant le diagnostic objectivait une masse médiastinale antérieure avec une moyenne de 7,5 cm [2-14]. Cette masse était associée à une diffusion pleurale dans 26,5%

des cas, à un contact avec les vaisseaux médiastinaux pour 14,7%, et à la présence d'une adénomégalie dans 8,8%.

Une IRM thoracique avec injection de Gadolinium était réalisée pour 8 de nos patients. Ces IRM retrouvaient sensiblement les mêmes dimensions de tumeurs que celles du scanner et objectivaient des masses médiastinales tissulaires, hétérogènes, se réhaussant plus ou moins (en fonction de la quantité de nécrose) après injection de produit de contraste.

Dans un cas, elle infirmait une suspicion scannographique d'atteinte myocardique.

Tous les patients ont bénéficié d'une TEP-FDG en préopératoire, permettant de confirmer le caractère métastatique ou localisé, et d'exclure d'autres localisations à distance. Le SUVmax moyen était de 7,7. Aucune corrélation entre une valeur seuil de SUV et la réalisation d'une biopsie pré-thérapeutique n'a pu être établie.

Biopsie tumorale

Pour 28 patients, un diagnostic pré-thérapeutique était établi ; 15 par médiastinotomie antérieure (44,1%), 11 par ponction scanno-guidée (32,4%) et 3 par thoracoscopie (5,9%).

Lors des premières années de recueil, l'abord chirurgical prédominait pour le diagnostic préopératoire.

Histologie pré-thérapeutique

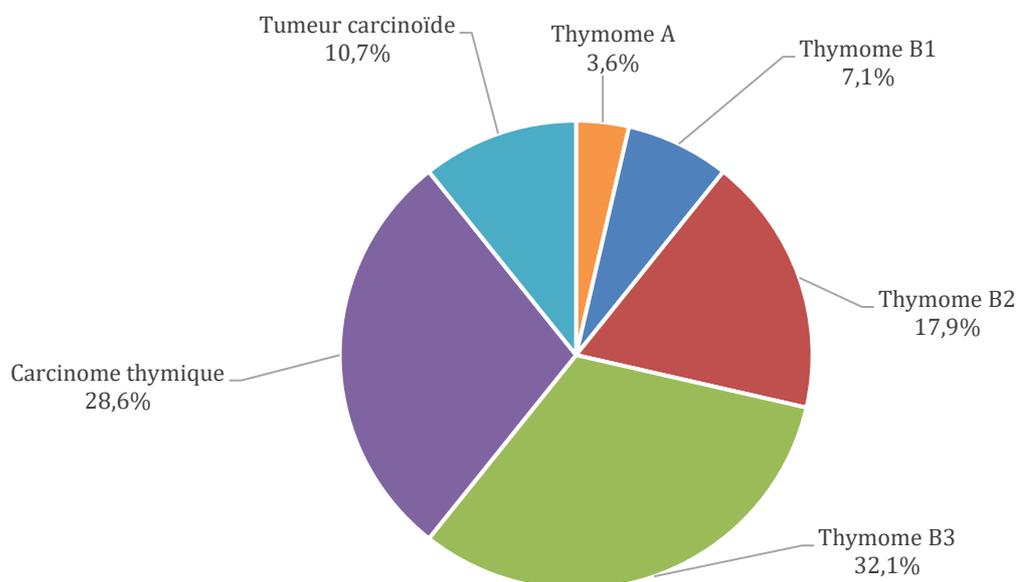


Figure 6: Répartition des anatomopathologies pré thérapeutiques

Les biopsies pré-thérapeutiques diagnostiquaient majoritairement des Thymomes B2, B3 et des CT.

Traitement néoadjuvant

Sur décision de la RCP, 20 patients bénéficiaient de chimiothérapie néoadjuvante et 14 patients étaient opérés d'emblée.

A partir de 2013, les protocoles de chimiothérapie étaient établis selon les recommandations du référentiel RYTHMIC. Soixante-dix pour cent des patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire ont reçu un protocole CAP (Cisplatine - Doxorubine -

Cyclophosphamide) dispensé en général en 3 cures. Les autres protocoles utilisés comportaient soit l'association de Carboplatine - Paclitaxel, soit Cisplatine - Etoposide - Ifosfamide ou encore de Cisplatine - Etoposide pour les tumeurs carcinoïdes.

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie se basait sur un nouveau scanner thoracique injecté et/ou une 18TEP-FDG, et selon les critères de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), 60% des patients présentaient une réponse partielle et 40 % des patients une maladie stable. Il n'était pas constaté de changement majeur de résecabilité ou de downstaging tumoral postopératoire après la chimiothérapie.

Particularités médicales préopératoires

Après discussion avec l'équipe de neurologie référente concernant nos patients myasthéniques, des cures d'immunoglobulines préopératoires étaient systématiquement administrées au patient dans le but de diminuer le risque de décompensation myasthénique postopératoire. Le délai entre l'administration des immunoglobulines et la chirurgie variait entre 14 et 21 jours.

Les patients chez lesquels était envisagée une autre voie d'abord que la sternotomie (thoracotomie, par exemple), bénéficiaient systématiquement d'une pose de péridurale thoracique.

Chirurgie

Voies d'abord

Pour plus de 80% des patients, une sternotomie était réalisée pour ces tumeurs localement avancées ou métastatiques et nécessitait souvent une extension de l'abord latéralement, et parfois une chirurgie avec double abord. Les abords latéraux uniques étaient abandonnés depuis 2013.

Tableau 2 : Résumé des différentes voies d'abord utilisées

Voies d'abord	N	%
Sternotomie	11	32.4
Sternotomie et thoracotomie postéro-latérale	7	20.6
Sternotomie et thoracoscopie	3	8.8
Masaoka	7	20.6
Thoracotomie postéro-latérale	3	8.8
Clamshell	1	2.9
Robot	2	5.9

Types d'exérèses

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un abord chirurgical. Pour 2 d'entre eux, la tumeur principale n'était pas extirpable et un sujet est décédé en per-opératoire en raison d'une plaie aortique.

31 patients ont pu bénéficier de l'exérèse de la tumeur et le tableau 3 résume l'élargissement du geste initial aux structures locales ou loco-régionales.

Tableau 3 : Structures auxquelles le geste initial était étendu

Structures	N	%
Péricarde	19	55.9
Poumon	20	58.8
Plèvre	13	38.2
Phrénique	14	41.2
VCS-TVI	9	26.5
Aorte	1	2.9
Paroi	1	2.9

Lorsqu'une résection péricardique large était nécessaire, le péricarde était reconstruit par des plaques de VICRYL afin d'éviter une luxation cardiaque.

De plus, 5 patients de la série dont 2 avec une intervention sous CEC ont bénéficié de remplacement vasculaire à savoir :

- 2 renforcements de la paroi antéro-latérale aortique avec patch de Teflon®.
- 2 pontages veineux : un simple entre la VCS et le TVI, et un bifurqué entre les confluents jugulo-sous-claviers droit et gauche et la VCS.
- 1 suture latérale de VCS avec un patch de de Teflon®.

En peropératoire, les zones de résection douteuses étaient repérées par des clips métalliques afin de faciliter le ciblage d'une radiothérapie complémentaire postopératoire.

La pièce opératoire était orientée par le chirurgien en détaillant les documents transmis au service d'anatomo-pathologie.

Par ailleurs, en dehors de l'exérèse systématique de la graisse médiastinale où il pouvait être retrouvé des ganglions, 29.5% des patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire orienté hilair ou médiastinal.

Pièces opératoires et comptes rendus opératoires

Ces dernières années, était réalisés systématiquement une orientation de la pièce opératoire, des photos et un compte rendu opératoire plus détaillé.

Suites post-opératoires

Les patients étaient drainés en moyenne 4.7 jours et la durée moyenne de séjour était de 18 jours.

Les principales complications recensées étaient :

- Une paralysie du nerf phrénique dans 41,2% des cas, dont un patient ayant nécessité une trachéotomie.
- Une paralysie de corde vocale dans 20,6% des cas.
- Une pneumopathie, une infection urinaire, une fibrillation atriale, un syndrome cave supérieur.

Un patient est décédé en per opératoire d'une plaie non contrôlable aortique.

Un patient a présenté une décompensation de sa myasthénie, et deux autres ont dû être transférés en réanimation pour défaillance respiratoire : l'un avec une paralysie phrénique bilatérale et l'autre après pleuro-pneumonectomie gauche.

La mortalité à 30 et 90 jours était de de 3%.

Histologies post-opératoires

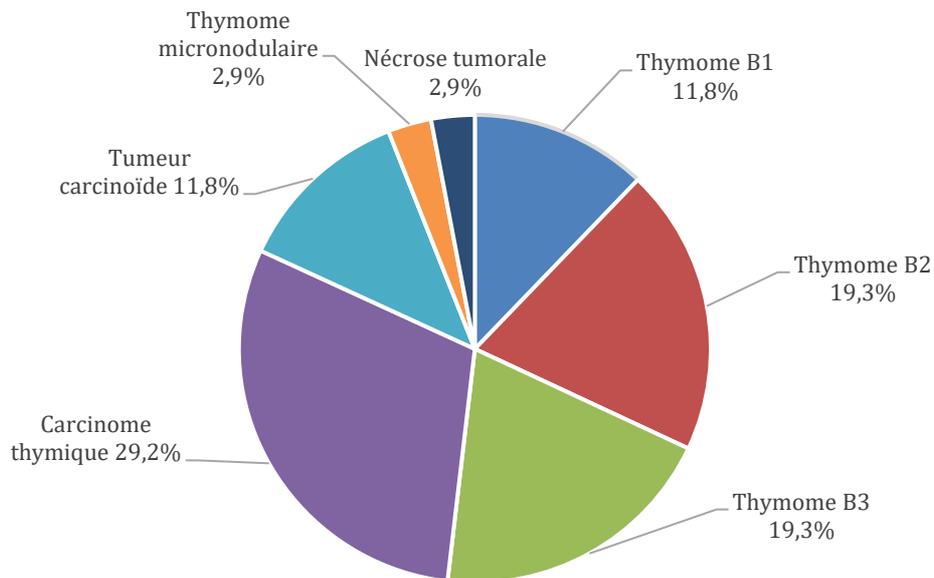


Figure 7 : Répartition des types histologiques post-opératoires

Une majorité de CT (29,2%) et de Thymome B2 (19,3%) et B3 (19,3%) était retrouvée en post opératoire. Les 4 tumeurs carcinoïdes recensées sur la série étaient toutes atypiques avec des Ki67 entre 1 et 15%.

L'évaluation de la réponse tumorale au traitement d'induction sur la pièce opératoire n'était pas recensée en raison de l'absence de données (pas de quantification systématique de la nécrose tumorale).

Discordances

Chez 9 patients (32%), l'anatomopathologie de la pièce d'exérèse différait de l'anatomopathologie de celle de la biopsie préopératoire avec principalement un changement de sous-type de thymome (exemple : B3 en B2)

De ces 9 patients, 4 avaient bénéficié d'un diagnostic préopératoire par ponction sous scanner et 5 par médiastinotomie antérieure (biopsie de Chamberlain).

Histologies composites

La tumeur était composite dans 22% des cas. La tumeur était classée en fonction du type tumoral le plus péjoratif.

Selon les recommandations du référentiel RYTHMIC, un contingent même minoritaire de CT faisait considérer la tumeur comme un CT combiné (le traitement et le pronostic étaient donc ceux d'un CT).

De toutes ces tumeurs composites, deux patients avaient plus de deux sous types histologiques : l'un cumulait du thymome B1, B2, B3 et un foyer de carcinome thymique (forme agressive, patiente myasthénique décédée des suites de sa maladie), l'autre patient présentait du thymome B1, B2 et B3 et également une myasthénie.

Qualité de résection

Sur l'ensemble de la série, les résections étaient jugées R0, R1, R2 pour respectivement 58%, 32%, 10% des patients.

Classification

Les tumeurs du début de notre période d'inclusion n'étaient pas systématiquement classées, contrairement à ces dernières années où le compte rendu anatomopathologique mentionnait le stade selon les classifications Masaoka-Koga et TNM.

Tous les dossiers étaient rediscutés en RCP et selon le système de classification Masaoka-Koga-ITMIG : 48,4% patients étaient classés stade III, 32,2% stade IVa et 12,9% stade IVb.

La tumeur n'a pu être classée pour 2 patients en raison d'une nécrose tumorale importante et

d'une description imprécise de l'envahissement tumoral. Ces 2 patients avaient bénéficié de chimiothérapie néoadjuvante.

Suivi

L'ensemble des patients a bénéficié de consultations médicales et chirurgicales post opératoires.

Les dossiers ont tous été rediscutés en RCP afin de statuer sur un éventuel traitement adjuvant. Depuis la création de RYTHMIC, ce suivi était programmé pour 10 à 15 ans avec une consultation et une imagerie semestrielles pendant 3 à 5 ans, puis annuelles.

Traitement adjuvant

La décision thérapeutique prise suite à cette RCP était pour, 26,4% des patients une surveillance simple, pour 61,8% des patients un traitement adjuvant par radiothérapie et pour 2,9% de la chimiothérapie, une reprise chirurgicale ou l'association d'une reprise chirurgicale avec de la radiothérapie.

Etude des récurrences

Première récurrence

Tableau 4 : Détail de la qualité des résections et des anatomopathologies en fonction de la localisation de la première récurrence.

12 patients récidivants	Récurrences distances +/- pleurales: 7 patients	Récurrences pleurales isolées: 5 patients
<u>Résection antérieure (R)</u>		
R0	4	0
R1	2	4
R2	1	1
<u>Anatomopathologie</u>		
CT	3	1
B2	1	2
B3	1	2
Carcinoïdes	2	
<u>Traitement récurrence</u>		
Chirurgie	2	3
Radiothérapie		1
Chirurgie + Radiothérapie		1
TTT local et systémique	1	
TTT systémique	4	

Douze patients (35,2%) présentaient une première récurrence et ceci dans les 5 ans suivant la chirurgie. Huit de ces patients (61%) avaient bénéficié de chimiothérapie pré-opératoire.

Aucun n'a présenté de récurrence médiastinale.

De ces 12 patients récidivants, 7 récidivaient à distance (associé ou non à une récurrence pleurale) et 5 récidivaient uniquement en pleural.

Pour les 7 récurrences à distance, 4 avaient eu une résection complète et 3 une résection incomplète.

Les histologies étaient : 2 tumeurs carcinoïdes atypiques, 3 carcinomes thymiques, 1 thymome B2 et 1 B3.

Les 5 patients ayant une récurrence pleurale uniquement (5 patients) tous étaient en résection incomplète et les histologies comptaient 1 CT, 2 thymomes B2 et 2 thymomes B3.

Pour ces premières récurrences, l'intervalle libre sans maladie moyen était de 16 mois [2-48]. La récurrence à 2 mois était secondaire à une résection R2.

Deuxième récurrence

De ces 12 récurrences, 8 patients récidivaient une seconde fois, 4 avec une localisation pleurale et 4 à distance.

Les deuxièmes récurrences à distance ont majoritairement bénéficié d'un traitement systémique.

Les récurrences pleurales isolées ont dans tous les cas au moins bénéficié d'un traitement local.

Pour ces deuxièmes récurrences, l'intervalle libre sans maladie était de 25 mois [6-58].

Tableau 5 : Détail des anatomopathologies et traitement des deuxièmes récurrences

Deuxièmes récurrences : 8 patients	Récurrences à distances : 4 patients	Récurrences pleurales isolées : 4 patients
<u>Anatomopathologie</u>		
CT	1	1
B2		1
B3	1	2
Carcinoïdes	1	
Nécrose	1	
<u>Traitement (TTT)</u>		
Chirurgie		2
Radiothérapie		1
TTT local et systémique		1
TTT systémique	3	
Soins palliatif	1	

Survie

La survie globale, toutes anatomopathologies et tous stades confondus, était à 5 ans de 67 %, et à 10 ans de 56 % avec un intervalle de confiance à 95% (Figure 8).

La survie globale sans récurrence était de 90% à 10 ans. Elle était de 50% à 10 ans pour les patients ayant présenté une récurrence (Figure 9).

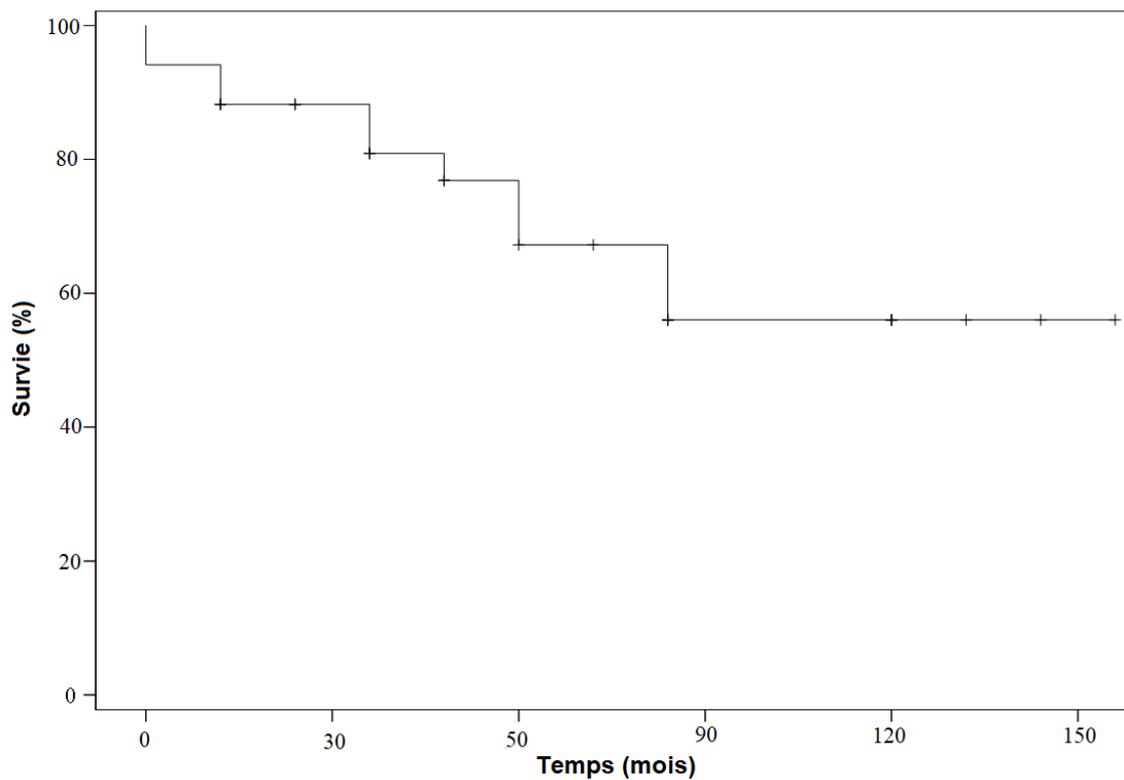


Figure 8 : courbe de survie globale

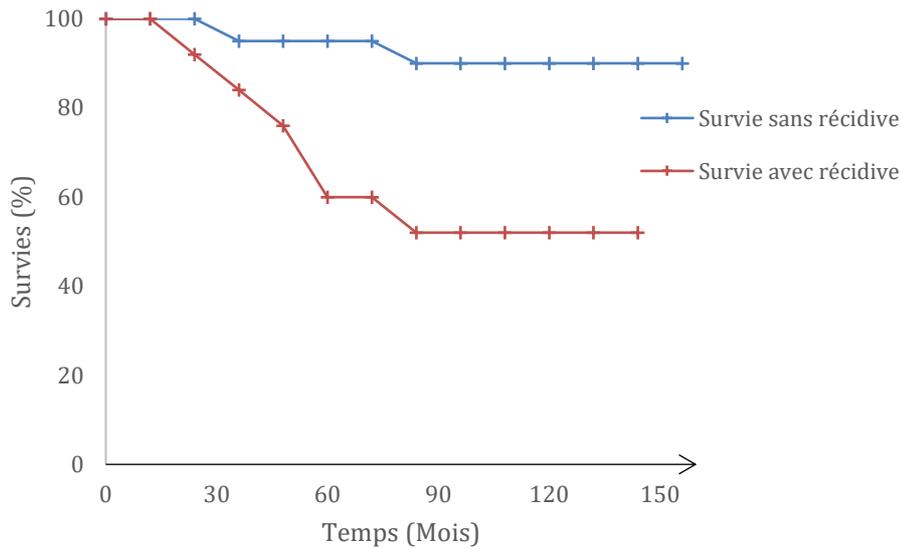


Figure 9: Courbes de survie sans et avec récurrence

En s'intéressant à la survie selon le stade, la survie à 10 ans était de 73,3 % pour les stades III, de 90 % pour les stades IVa et de 75% pour les IVb.

Evolution depuis RYTHMIC

Depuis l'intégration du réseau RYTHMIC, nous avons remarqué :

- Une prédominance des ponctions sous scanner comme moyen diagnostique.
- Un abandon des voies d'abord latérales uniques.
- L'orientation systématique des pièces opératoires.
- Une standardisation des comptes rendus opératoires
- Des comptes rendus anatomopathologiques plus précis et classant systématiquement la lésion.

DISCUSSION

Principaux résultats

Les principaux résultats de notre étude sont :

- Des survies globales à 5 et 10 ans respectivement de 67 % et de 56 %.
- Une réponse partielle à la chimiothérapie dans 60% des cas et une stabilité de la maladie dans 40%.
- Une résection complète chez 58% des patients et incomplète dans 42%.

Clinique

Un syndrome para-thymique était retrouvé chez 1/3 de nos patients avec une prédominance de myasthéniques, moins de 1/3 étaient asymptomatiques, 1/3 présentaient des signes d'envahissement locaux et environ 10% des signes généraux. Cette proportion de patients symptomatiques est faible et correspond à la même répartition que celle retrouvée dans notre revue de la littérature, mais tous stades confondus (I à IV). Cette différence s'explique par le faible nombre de malades de notre série. [6,14]

Aucun syndrome para-thymique n'était retrouvé avec un CT, tumeur de nature épithéliale, ce qui correspond aux données de la littérature.

Imagerie et diagnostic

Ces tumeurs doivent bénéficier d'une analyse scannographique avec injection de produit de contraste afin de juger du caractère résécable ou non de la lésion.

La taille de la tumeur n'est pas un critère des classifications de Masaoka-Koga et de l'ITMIG/IASLC. Seuls le caractère encapsulé, l'envahissement aux structures adjacentes et la présence de métastase ganglionnaire ou systémique modifient le stade.

L'IRM thoracique était demandée dans le bilan de la maladie, principalement pour préciser les rapports entre la lésion et les vaisseaux. Cependant, le référentiel RYTHMIC recommande en cas de suspicion d'atteinte ou de compression vasculaire, la réalisation d'une tomodensitométrie avec reconstruction vasculaire. [9,15]. En effet, les IRM chez nos patients n'apportaient pas plus d'informations que le scanner sur l'envahissement vasculaire. En revanche, une IRM avec Gating cardiaque a permis d'éliminer un envahissement de la paroi cardiaque.

Par ailleurs, l'IRM est indiquée pour différencier une TET d'une hyperplasie et pour étudier l'envahissement médiastinal en cas de tumeurs avancées. [9]

La TEP scanner est recommandée pour les tumeurs invasives ou récidivantes. Son interprétation doit être faite avec précaution car le SUVmax est variable selon le dispositif d'acquisition utilisé. Certains auteurs suggèrent qu'un diagnostic anatomopathologique devrait être obtenu avant toute prise en charge si le SUVmax est supérieur ou égal à 7,5. [8] Dans notre série, le SUVmax moyen était de 7,7 et nous n'avons pas pu établir de corrélation entre une valeur seuil de SUV et la réalisation d'une biopsie pré thérapeutique en raison du faible effectif et du caractère invasif des tumeurs.

Pour certains patients, la TEP a permis d'orienter la biopsie tumorale et/ou le curage ganglionnaire.

Biopsie pré-thérapeutique

Pour les tumeurs métastatiques en pleural et celles dont la résecabilité est douteuse, un diagnostic histologique doit être obtenu en essayant de respecter au maximum l'espace pleural afin d'éviter sa dissémination. La ponction biopsie sous scanner est la meilleure alternative aux biopsies chirurgicales. [9]

Nous avons pu remarquer une modification de nos pratiques depuis 2015, qui tend vers la réalisation de ponctions scanno-guidées. Celles-ci prédominent sur la réalisation des médiastinotomies antérieures. Cette biopsie chirurgicale a été remplacée progressivement par des ponctions sous scanner, moins morbides et avec un risque moindre de dissémination tumorale.

Les séquelles post médiastinotomie compliquaient la résection complète de la tumeur primitive. Le diagnostic par abord chirurgical demeure indispensable dans les rares cas d'échecs de la ponction scanno-guidée. La valeur de la ponction per cutanée vs biopsie chirurgicale semble confirmée par un taux de discordance anatomopathologique identique quelque soit le moyen diagnostique utilisé.

Six patients de notre série n'ont pas bénéficié de diagnostic pré-opératoire. Il s'agissait de tumeurs qui semblaient d'emblée résecables mais avec des résultats anatomopathologiques classant la tumeur comme étant plus agressive.

Traitement néoadjuvant

Lors des RCP, la résécabilité des tumeurs est basée sur l'expertise chirurgicale.

Si la tumeur est localement avancée, métastatique ou jugée non résécable d'emblée au diagnostic, un traitement par chimiothérapie d'induction est administré dans l'objectif d'obtenir une réduction du volume tumoral laissant espérer une résection complète secondairement, ou une irradiation si le patient est contre indiqué à la chirurgie.

Pour les CT même résécables d'emblée, une chimiothérapie pré-opératoire est administrée pour un meilleur contrôle local et à distance de la maladie.

Dans notre série de 34 patients, 58,8% bénéficiaient d'une chimiothérapie néoadjuvante.

En concordance avec la littérature [16,17], le protocole le plus utilisé était le protocole CAP.

Sur l'ensemble des sujets ayant reçu de la chimiothérapie et selon les critères RECIST [18] 60% de réponses partielles étaient obtenues et dans 40% des cas, la maladie restait stable. Ce taux de réponse est un peu moins bon que celui retrouvé dans la littérature. La méta-analyse de Girard et coll. [19] observait un taux de réponse de 70 à 80% et la cohorte RYTHMIC [16] objectivait un taux de réponse de 83% pour les thymomes et 75% pour les carcinomes thymiques.

Le faible nombre de malade de notre série est la principale explication de cette différence par rapport aux résultats de la littérature.

Très peu de données anatomopathologiques étaient disponibles pour statuer sur la réponse de la chimiothérapie en fonction des constatations histologiques. Cette réponse n'était donc évaluée que sur des données d'imagerie.

Chirurgie

Voies d'abord

La sternotomie reste la voie d'abord chirurgicale de référence [9] et peut être complétée ou étendue par une thoracotomie si la tumeur est volumineuse, avec ou sans extension pleurale, ou qu'une exérèse pulmonaire est envisagée.

Plus de 80% de nos abordages chirurgicaux reposent sur une sternotomie avec un abandon à partir de 2013 des voies thoraciques latérales uniques, en raison du mauvais contrôle des 2 nerfs phréniques et des vaisseaux, et d'un accès difficile aux cornes thymiques.

La chirurgie « mini-invasive » vidéo ou robot assistée peut être utilisée pour des tumeurs d'une petite taille, de petit volume et bien encapsulée [15]. Elle n'a donc théoriquement pas sa place dans la prise en charge de ces tumeurs. Dans notre série, 2 patients opérés, par voie robot assistée, ont nécessité une conversion en sternotomie en raison d'un envahissement péricardique sous-estimé sur l'imagerie initiale.

Pour les mêmes arguments que l'abandon des voies latérales, à terme, seule la chirurgie robotisée pourra être discutée dans ces formes invasives.

Etendue de l'exérèse

En fonction de l'envahissement local ou de la localisation des métastases, l'exérèse de la masse médiastinale était élargie au péricarde, au poumon, aux gros vaisseaux, au nerf phrénique ou encore la paroi respectivement dans 55.9 %, 58.8 %, 29.4 %, 41.2 %, 2.9 % des cas sensiblement comme dans la série de Yamada et coll. de 310 cas de TET de stade III.[20] Cet élargissement aux structures de voisinage doit être prévu et anticipé pour ne proposer que des résections complètes.

La préservation du nerf phrénique en cas d'envahissement est une question qui se pose notamment en cas de patient myasthénique, ou avec une fonction respiratoire précaire. Le nerf doit être sacrifié en cas d'envahissement. L'étude d'Hamdi et coll.[21] nous montre qu'épargner le nerf phrénique influence certes la récurrence, mais pas la survie à long terme. En cas d'envahissement bilatéral, ils tentaient une résection en sacrifiant un des deux nerfs et en préservant l'autre. Il paraît donc raisonnable de proposer une chirurgie R1 sur l'un des phréniques plutôt que de renoncer à une chirurgie d'exérèse.

Dans notre série, 41.2 % des gestes étaient élargis au nerf phrénique avec sacrifice, même si le patient était myasthénique. Par ailleurs, un sujet n'a pu bénéficier que d'une exploration chirurgicale au vu d'un envahissement phrénique bilatéral. Si la tumeur était au contact du nerf sans l'envahir, celui-ci était préservé.

Curage

La réalisation d'un curage ganglionnaire est recommandée par certains auteurs, d'autant plus depuis la création de la classification TNM et comme le montre Hwang et coll. [22,23]

En dehors de l'exérèse de la graisse péri-thymique systématique, environ 30% de nos patients ont bénéficié d'un curage orienté médiastinal et/ou hilair en fonction des découvertes peropératoires. De plus, il était facilité par des exérèses pulmonaires ou une pleurectomie associées et surtout par l'utilisation d'une voie d'abord thoracique latérale, les aires ganglionnaires médiastinales (notamment l'aire sous carinaire) étant difficiles d'accès par voie antérieure.

Anatomopathologies

Caractéristiques cliniques et anatomiques, stadification, des tumeurs épithéliales thymiques, en fonction du type histopathologique.

	Fréquence relative (%)	Classes d'âge (années) (moyenne)	Ratio homme/femme	Fréquence de la myasthénie (%)	Stade de Masaoka (%)				
					I	II	III	IVA	IVB
Type A	12 (3-26)	8-88 (64)	1/1,4	15 (0-35)	60	31	8	<1	<1
Type AB	28 (15-43)	11-89 (57)	1/1,4	20 (5-42)	67	26	6	1	1
Type B1	18 (6-53)	6-83 (50)	1/1,6	40 (5-69)	50	37	9	3	1
Type B2	26 (8-41)	4-83 (49)	1/1	50 (23-73)	32	29	28	8	3
Type B3	16 (3-35)	8-87 (55)	1/0,8	50 (25-65)	19	36	27	15	3
Carcinome	18 (1-28)	28-71 (50)	1/1	<5	10	10	45	15	20

Figure 9: Stadification tumorale en fonction du type histologique (Source: Girard et coll. EMC 2016)[5]

Nous avons obtenu une prépondérance de CT (29,2%) et de Thymomes B2 (19,3%) et B3 (19,3%) pour ces stades III et IV. Cette répartition, retrouvant essentiellement des formes agressives, est en concordance avec la littérature. [4,24]

Discordance

Une discordance avec l'histologie pré-opératoire était constatée dans 32% des cas. Cet événement fréquent rapporté par Marx et coll [24] est due à l'hétérogénéité des TET et à la chimiothérapie susceptible de modifier la composition de la tumeur.

Elle survenait plus fréquemment après une biopsie chirurgicale superficielle qu'avec une ponction scanno-guidée réalisant des biopsies orientée plus précises, profondes et multiples.

Pièce opératoire

Une collaboration étroite entre le chirurgien et l'anatomopathologiste est indispensable pour faciliter les analyses et donc la classification des tumeurs. L'ITMIG recommande au chirurgien d'utiliser ce type de support (cf ci-après) afin d'orienter précisément la pièce opératoire et d'aider le pathologiste. [11]

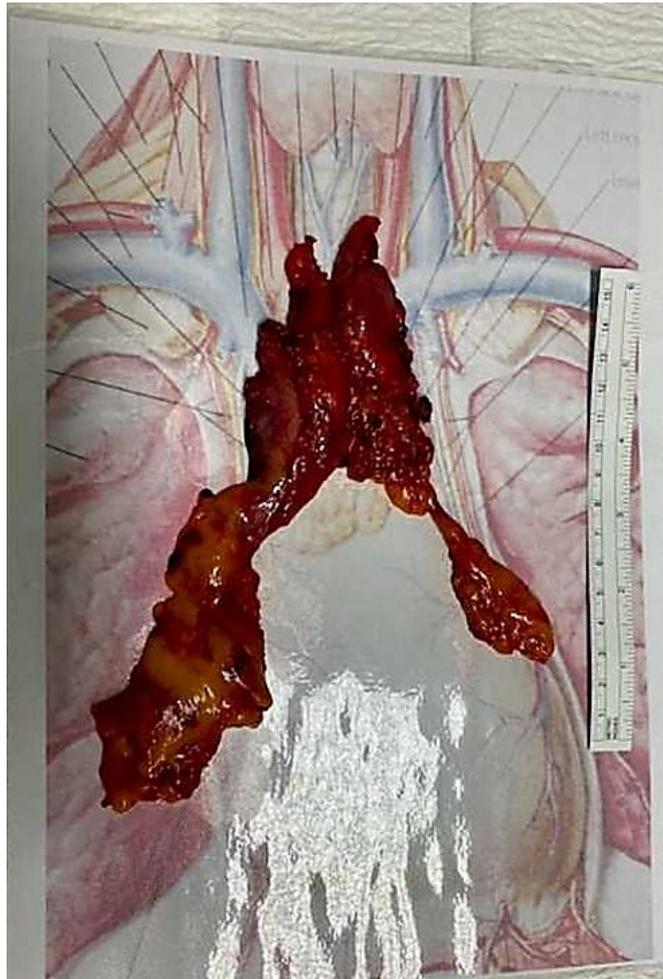


Figure 10: Exemple de pièce opératoire orientée avant envoi en anatomopathologie

Un compte rendu opératoire incomplet, sans orientation de la pièce opératoire sera responsable d'un compte rendu anatomopathologique peu informatif et compromettra le choix d'éventuels traitements adjuvants.

Il est recommandé de réaliser des photos et de les inclure au compte rendu opératoire dans lequel le geste chirurgical doit être détaillé.

Ces pratiques ont grandement facilité les échanges entre praticiens ainsi que les prises de décisions en RCP.

Traitement adjuvant

En ce qui concerne les traitements adjuvants, la réalisation d'une radiothérapie post-opératoire systématique est remise en cause ces dernières années.

Sous réserve d'une validation en RCP, RYTHMIC la recommande en cas de TET de stade III et IV. [3,9]

Cette radiothérapie adjuvante a été effectuée pour 60% de nos patients. L'absence de radiothérapie était justifiée chez des patients ayant des comorbidités.

La chimiothérapie post-opératoire n'est pas recommandée en cas de thymomes et est à considérer en cas de CT, surtout en l'absence de traitement néoadjuvant. Les 2 CT sans traitement néoadjuvant de notre série n'ont pas bénéficié de chimiothérapie adjuvante mais d'une radiothérapie.

Survie

Notre taux de survie à 10 ans était comparable pour les stades III avec 73,3 % à celui de la cohorte de l'ITMIG (Figure 11). En revanche, pour les stades IVa notre survie était de 90 % à 10 ans.

Base internationale de données rétrospectives ITMIG

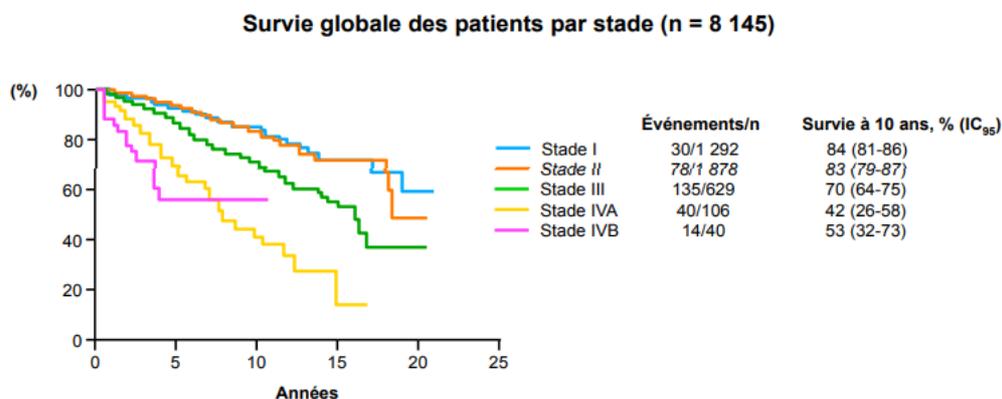


Figure 11 : Survie globale des patients par stade sur la base de données ITMIG (Source : Référentiel RYTHMIC)[9]

Pour ces patients métastatiques en pleural (IVa), une attitude radicale était adoptée pour les récurrences avec des chirurgies itératives expliquant probablement la survie globale.

Les facteurs pronostics sur la survie sont encore difficiles à déterminer aujourd'hui étant données la rareté et l'hétérogénéité de ces tumeurs. Seuls sont admis l'histologie, le caractère encapsulé et le caractère complet de la résection.

Récidive et prise en charge

La littérature fait état de 10-15 % de récurrences tous stades confondus.

Elle survient dans 60-70% des cas en pleural dans les 5 ans [5,20,25,26], et pour des stades III et IV majoritairement [12].

Ces études prennent en compte tous les stades tumoraux, alors que notre étude ne traite que des stades III et IV. Nous avons observé des récurrences à distance (essentiellement pulmonaires et pleurales). Aucun malade n'a récidivé sur le médiastin.

Les CT et les tumeurs carcinoïdes récidivaient plus que les thymomes.

Ces récurrences survenaient avec une moyenne de 15,9 mois, et toutes dans les 5 premières années de suivi.

Les patients en résection complète récidivaient plutôt sous forme de métastases à distance alors que les patients R1 récidivaient plus fréquemment sous forme pleurale.

Un traitement systémique était décidé pour les récurrences à distance hormis 1 récurrence ganglionnaire de tumeur carcinoïde traitée chirurgicalement.

Sur les 5 récurrences pleurales, une a été irradiée en raison de comorbidité mais les 4 autres ont été réopérées avec des résections R0.

Deux de ces 4 patients ont été réopérés plusieurs fois et sont actuellement suivis sans récurrence.

La chirurgie est à envisager pour toutes ces récurrences avec des métastases pleurales accessibles à un traitement curatif (pour des patients médicalement opérables). [5]

Nous avons remarqué dans notre pratique, pour ces malades métastatiques, une volonté de les « ré-opérer » à plusieurs reprises avec comme principal objectif une résection complète des lésions et l'espoir d'une survie acceptable.

Suivi

Comme ces éventuelles récurrences de TET sont accessibles à un traitement curatif, les patients bénéficiaient d'un suivi rapproché en post-opératoire par les équipes médico-chirurgicales référentes.

Pour le suivi des patients, RYTHMIC recommande [9]: une TDM 3 à 4 mois après la résection chirurgicale. 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 3 ans à 5 ans, puis annuelle.

Ce suivi était prévu sur 10 à 15 ans depuis la mise en place de RYTHMIC.

En cas de suspicion de récurrences scannographiques, les patients bénéficiaient d'une 18TEP-FDG et reprenaient un schéma initial de prise en charge.

Une attention particulière était apportée aux patients myasthéniques bénéficiant également d'un suivi neurologique et pour lesquels une décompensation myasthénique faisait suspecter une récurrence.

Limites de l'étude

Les limites de notre étude sont, premièrement, son caractère rétrospectif et monocentrique. Deuxièmement, la rareté de cette pathologie avec peu de malades sur 13 ans et une période courte d'évaluation pour ces tumeurs que l'on sait d'évolution lente limitant également l'interprétation de nos résultats.

Le caractère rétrospectif de l'étude ne permettait pas non plus une étude de la morbidité de qualité, et nous avons alors préféré ne rapporter que la mortalité à 90 jours.

Enfin, l'arrivée de RYTHMIC a modifié certaines de nos pratiques rendant la série hétérogène.

Perspectives

La prise en charge des TET a nettement évolué depuis la création du réseau RYTHMIC avec une standardisation des pratiques et une homogénéité des prises en charge. La tendance est à la centralisation des dossiers avec des prises en charge dans des centres référents à gros volume (qui prenaient déjà en charge la majeure partie de ces cancers). La chirurgie n'échappe pas à cet effort de centralisation pour lequel les chirurgiens devront justifier d'un certain nombre de résections thymiques pour être accrédités.

Les stades IVa avec extension pleurale attirent notre attention sur la possibilité de réaliser de la chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique (CHIT) comme l'ont montré Maury et coll. [27] avec une survie globale et un intervalle libre de maladie intéressants pour ces tumeurs que l'on sait lentement évolutives et souvent récidivantes.

La radiothérapie adjuvante systématique pour les tumeurs localement avancées ou métastatiques est encore débattue aujourd'hui et l'essai national prospectif « RadioRHYTHMIC » va bientôt débiter afin d'évaluer ce traitement.

CONCLUSION

La prise en charge de TET de stade III et IV demeure un véritable challenge tant sur le plan médical que chirurgical ; du diagnostic initial à la prise en charge thérapeutique et enfin lors du suivi.

Le réseau RYTHMIC permet, depuis 2011, une standardisation de la prise en charge de ces tumeurs rares.

Nos résultats vont dans le sens d'une prise en charge chirurgicale agressive multimodale qui semble permettre des survies prolongées dans une stratégie grevée d'une mortalité acceptable.

La RCP dédiée du réseau RYTHMIC en est la pierre angulaire.

Références

- [1] Bluthgen M, Dansin E, Kerjouan M, Mazieres J, Pichon E, Thillays F, et al. P2.04-006 Updated Incidence of Thymic Epithelial Tumors (TET) in France and Clinical Presentation at Diagnosis. *J Thorac Oncol* 2017;12:S1000. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.1386>.
- [2] Carter BW, Marom EM, Detterbeck FC. Approaching the Patient with an Anterior Mediastinal Mass: A Guide for Clinicians. *J Thorac Oncol* 2014;9:S102–9. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000294>.
- [3] Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v40–55. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv277>.
- [4] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol* 2015;10:1240–2. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000663>.
- [5] Girard N, Maury JM, Chalabreysse L, Besse B. Tumeurs thymiques. EMC 2016.
- [6] Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1860–9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.10.001>.
- [7] Seki S, Koyama H, Ohno Y, Nishio M, Takenaka D, Maniwa Y, et al. Diffusion-weighted MR imaging vs. multi-detector row CT: Direct comparison of capability for assessment of management needs for anterior mediastinal solitary tumors. *Eur J Radiol* 2014;83:835–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.01.005>.
- [8] Watanabe T, Shimomura H, Mutoh T, Saito R, Goto R, Yamada T, et al. Positron emission tomography/computed tomography as a clinical diagnostic tool for anterior mediastinal tumors. *Surg Today* 2019;49:143–9. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1712-1>.
- [9] Besse B, Girard N, Fournel P. Référentiel RYTHMIC 2020.
- [10] Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, et al. A review of 79 thymomas: Modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int* 2008;44:359–67. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1994.tb02936.x>.
- [11] Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1710–6. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31821e8cff>.
- [12] Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, 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:S65–72. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000290>.
- [13] Wright CD. Extended Resections for Thymic Malignancies. *J Thorac Oncol* 2010;5:S344–7. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f20eb3>.

- [14] 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. <https://doi.org/10.1002/ijc.11099>.
- [15] Toker A, Sonett J, Zielinski M, Rea F, Tomulescu V, Detterbeck FC. Standard Terms, Definitions, and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1739–42. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31821ea553>.
- [16] Merveilleux du Vignaux C, Dansin E, Mhanna L, Greillier L, Pichon E, Kerjouan M, et al. Systemic Therapy in Advanced Thymic Epithelial Tumors: Insights from the RYTHMIC Prospective Cohort. *J Thorac Oncol* 2018;13:1762–70. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.005>.
- [17] Turna A, Sarbay İ. Multimodality approach in treatment of thymic tumors. *J Thorac Dis* 2020;12:7626–34. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-818>.
- [18] Benveniste MF, Korst RJ, Rajan A, Detterbeck FC, Marom EM. 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. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000296>.
- [19] Girard N, Lal R, Wakelee H, Riely GJ, Loehrer PJ. Chemotherapy Definitions and Policies for Thymic Malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1749–55. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31821ea5f7>.
- [20] Yamada Y, Yoshino I, Nakajima J, Miyoshi S, Ohnuki T, Suzuki M, et al. Surgical Outcomes of Patients With Stage III Thymoma in the Japanese Nationwide Database. *Ann Thorac Surg* 2015;100:961–7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.04.059>.
- [21] Hamdi S, Mercier O, Fadel E, Mussot S, Fabre D, Ghigna MR, et al. Is sacrificing the phrenic nerve during thymoma resection worthwhile? *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:e151–5. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu025>.
- [22] Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W, et al. Thymic Carcinoma: A Cohort Study of Patients from the European Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Oncol* 2014;9:541–8. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000128>.
- [23] Hwang Y, Park IK, Park S, Kim ER, Kang CH, Kim YT. Lymph Node Dissection in Thymic Malignancies: Implication of the ITMIG Lymph Node Map, TNM Stage Classification, and Recommendations. *J Thorac Oncol* 2016;11:108–14. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.001>.
- [24] Marx A, Ströbel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JKC, Chen G, et al. ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological Criteria, and Reporting. *J Thorac Oncol* 2014;9:596–611. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000154>.
- [25] Sandri A, Cusumano G, Lococo F, Alifano M, Granone P, Margaritora S, et al. Long-Term Results after Treatment for Recurrent Thymoma: A Multicenter Analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9:1796–804. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000370>.
- [26] Mizuno T, Okumura M, Asamura H, Yoshida K, Niwa H, Kondo K, et al. Surgical management of recurrent thymic epithelial tumors: a retrospective analysis based on the Japanese nationwide database. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2015;10:199–205. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000378>.

- [27] Maury JM, Girard N, Tabutin M, Grima R, Chalabreysse L, Pavlakovic I, et al. Intra-Thoracic Chemo-Hyperthermia for pleural recurrence of thymoma. *Lung Cancer* 2017;108:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.02.014>.

AUTEUR: Antoine SION

Date de soutenance : 22 octobre 2021

Titre de la thèse : Traitement chirurgical des tumeurs épithéliales thymiques localement avancées et métastatiques : l'expérience lilloise

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Chirurgie Thoracique

DES + spécialité : Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

Mots-clés : Tumeurs épithéliales thymiques, Réseau Tumeurs Thymiques et Cancer

Résumé :

Introduction : Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) sont des tumeurs rares. La création du Réseau Tumeurs Thymiques et Cancer (RYTHMIC) a modifié depuis 2011 la prise en charge de cette pathologie. Les TET localement avancées ou métastatiques relèvent d'un traitement multimodal où la chirurgie a une place importante.

Objectifs : L'objectif principal est de comparer les résultats de notre série de patients opérés de TET localement avancées et métastatiques à ceux de la littérature en analysant la survie globale à 5 et 10 ans, la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et la qualité de la résection. L'objectif secondaire est d'analyser l'évolution de notre prise en charge globale de ces patients après intégration au réseau RYTHMIC.

Matériel et méthodes : Une étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée au sein du service de chirurgie Thoracique de l'hôpital Albert Calmette au CHU de Lille. L'ensemble des patients ayant bénéficié d'une thymectomie ou d'une exérèse de masse médiastinale antérieure de janvier 2007 à novembre 2020 a été étudié.

Résultats : Au total, 34 patients ont été inclus. Dans cette série, la survie globale était de 67% à 5 ans et de 56 % à 10 ans. Pour les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, la réponse était partielle dans 60% des cas et stable dans 40% des cas. Le taux de résection complète était obtenu dans 58% des cas. Aucun patient n'a récidivé localement et 12 ont récidivés à distance ou au niveau pleural avec un intervalle libre moyen de 16 mois. Nous avons constaté une homogénéisation des pratiques depuis l'intégration au réseau RYTHMIC.

Conclusion : La prise en charge de TET de stade III et IV demeure un véritable challenge tant sur le plan médical que chirurgical ; du diagnostic initial à la prise en charge thérapeutique et du suivi.

Composition du Jury :

Président : Professeur Nicolas VENISSAC

Assesseurs : Professeur Alexis CORTOT, Docteur Eric DANSIN, Docteur Jean-Baptiste FAIVRE

Directrice de thèse : Docteur Ecaterina SURMEI-PINTILIE