



# PLAN

---

LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION-GENERALITES.....	7
MATERIELS ET METHODES .....	11
A. Type de l'étude.....	12
B. Critères d'inclusion.....	12
C. Recueil des données.....	12
1. Les données civiles .....	12
2. Les données cliniques .....	12
3. Les données histologiques .....	13
4. Les données radiologiques .....	13
5. Les paramètres biologiques .....	13
6. Les traitements reçus .....	13
7. La réponse au traitement .....	14
8. Le suivi .....	14
D. Analyse statistique .....	15
RESULTATS .....	16
A. Caractéristiques épidémiologiques.....	17
1. La fréquence .....	17
2. L'âge.....	18
3. Le sexe .....	18
4. Les antécédents .....	18
B. Caractéristiques cliniques .....	19
1. Date de début .....	19
2. Circonstances de découverte .....	19
3. Examen clinique.....	22
C. Bilan radiologique .....	23

---

1. Radiographie du thorax (face/profil) .....	23
2. TDM thoracique et abdomino-pelvienne .....	25
3. Autres examens .....	28
D. Caractéristiques anatomopathologiques .....	29
E. Classification pronostique .....	33
F. données thérapeutiques .....	34
1. La chirurgie .....	34
2. La radiothérapie .....	34
3. La chimiothérapie.....	35
a. Protocoles de chimiothérapie .....	35
b. Tolérance à la chimiothérapie .....	36
4. Les soins de support .....	36
G. Résultats thérapeutiques et évolution .....	37
a. Les résultats de la chirurgie .....	37
b. Les résultats de la chimiothérapie .....	37
1. La réponse .....	37
2. La stabilité .....	37
3. La progression .....	37
4. Évolution et survie .....	38
H. Tableau récapitulatif .....	39
DISCUSSION .....	41
1. Caractéristiques épidémiologiques .....	42
a. Fréquence-incidence .....	42
b. Age-sexe .....	42
c. Facteurs de risque .....	43
2. Caractéristiques cliniques .....	43

---

a. Motif de consultation .....	43
b. Syndrome paranéoplasique .....	44
3. Données para cliniques .....	46
a. La radiographie thoracique .....	46
b. Scanner thoracique .....	47
c. Imagerie par résonances magnétique .....	51
d. Tomographie par émission de positon au 18-FDG .....	52
e. Endoscopie .....	52
4. Caractéristiques anatomopathologiques .....	53
a. Moyens de prélèvements .....	53
b. Histologie .....	54
i. Histologie des thymomes .....	54
ii. Histologie des carcinomes thymiques .....	59
iii. L'étude immuno-histologique .....	61
5. Bilan d'extension et pré-thérapeutique .....	64
a. Scanner thoraco-abdomino-pelvien(TAP) avec injection de produit de contraste.....	64
b. IRM .....	65
c. TEP-scancer .....	65
d. Autres examens dans le but d'un bilan d'extension .....	65
6. Le stade d'extension .....	67
a. Voies de dissémination .....	67
b. Classification en stades .....	67
7. Pronostic et facteurs pronostiques .....	69
A. Les facteurs pronostiques.....	69
a. Les caractéristiques cliniques .....	69
b. Les syndromes d'accompagnement .....	70

---

c. Le type histologique .....	70
d. Le stade anatomo-clinique .....	71
e. Le type de résection .....	72
B. Le pronostic .....	73
8. La prise en charge .....	74
A. Les moyens thérapeutiques .....	74
a. La chirurgie .....	74
b. La radiothérapie .....	76
i. La radiothérapie adjuvante .....	77
ii. La radiothérapie définitive (patient non opérable) .....	78
c. La chimiothérapie .....	79
c.1. Objectifs .....	79
c.2. Drogues et protocoles de la chimiothérapie .....	79
c.3. Modalités de la chimiothérapie .....	84
d. Thérapies ciblées .....	85
e. Les soins de support .....	86
B. Les indications thérapeutiques .....	88
9. La surveillance .....	90
CONCLUSION .....	92
RESUMES .....	95
ANNEXES .....	102
REFERENCES .....	118

## LISTE DES ABREVIATIONS

Ac-AC	: Anticorps anti-acetylcholine
ECG	: Electrocardiogramme
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
NFS	: Numération Formule Sanguine
PBTP	: Ponction biopsie transpariétale
R-ACh	: Récepteur de l'Acétylcholine
SG	: Survie Globale
SSM	: Survie Sans Maladie
SSP	: Survie Sans Progression
T	: Paclitaxel
TDM	: Tomodensitométrie
TEP-TDM	: Tomographie par Emission de Positons - Tomo-Densito-Métrie
TET	: Tumeur Épithéliales Thymique
TP	: Taux de Prothrombine

# INTRODUCTION- GENERALITES



Les thymomes ou tumeurs épithéliales thymiques font partie des tumeurs du médiastin antérieur les plus fréquentes et représentent 50% de l'ensemble de ces tumeurs. Ces tumeurs dérivées des cellules épithéliales thymiques peuvent être schématiquement classées en thymomes, invasifs (dépassant la capsule thymique) ou non, et carcinomes thymiques, cette définition exclut donc les tumeurs germinales de la loge thymique, la maladie d'hodgkin thymique, les autres lymphomes malins du thymus et enfin les tumeurs neuro-endocrines.

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 tumeurs épithéliales thymiques peuvent également se développer à partir du tissu thymique de siège ectopique, le plus souvent au niveau du cou, du tissu adipeux, de la trachée, du hile ou du parenchyme pulmonaire et de la plèvre. Ceci est à l'origine d'un tableau clinique fortement varié.

Les tumeurs épithéliales thymiques sont rares représentant 0,2 à 1,5% des néoplasies. La fréquence annuelle des thymomes est de 0,15 cas par 100000 personnes, ce qui explique la rareté de ces tumeurs, encore plus pour les carcinomes thymiques qui représentent moins de 1% de toutes les tumeurs du thymus.

Bien que tous les groupes d'âge puissent être touchés, la fréquence des thymomes culmine entre l'âge de 50 et 60 ans cependant des cas exceptionnels chez l'enfant ont été observés.

Parmi l'ensemble des patients présentant une tumeur thymique, la moitié est asymptomatique, et la tumeur est alors découverte fortuitement à l'occasion d'un examen radiologique fait systématiquement pour une autre raison. Les autres

patients présentent des symptômes locaux tels qu'une pression ou des douleurs, mais également de toux ou de dyspnée. Si la tumeur atteint une taille critique, la compression des structures vasculaires peut être à l'origine d'un syndrome de la veine cave supérieure. Les parésies du nerf phrénique ou du nerf laryngé récurrent, une pleurésie ou une péricardite indiquent plutôt une infiltration par une tumeur thymique maligne.

Les tumeurs épithéliales thymiques sont fréquemment découvertes dans le cadre du bilan d'un syndrome parathymique, avec au premier plan de figure : la myasthénie, dont l'étiopathogénie implique depuis longtemps la glande thymique. Plus rarement, les thymomes peuvent être associés à une leucémie aiguë lymphoblastique ou à une hypogammaglobulinémie.

Le diagnostic de ces tumeurs peut être obtenu par de simples techniques. L'examen diagnostique standard est la TDM avec produit de contraste. Les thymomes y apparaissent typiquement comme une masse de forme sphérique ou ovale. Ils peuvent avoir une taille allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres. En règle générale, ils sont homogènes avec des bords parfois lobulés.

Le diagnostic doit d'abord être confirmé histologiquement pour faire la distinction entre un thymome, et une hyperplasie thymique, mais également avec d'autres tumeurs du médiastin antérieur, telles que les lymphomes ou les tumeurs germinales.

Le potentiel évolutif et malin des tumeurs thymiques est reconnu, et les facteurs pronostiques les plus discriminants semblent être le stade d'extension, le type histologique et la qualité de l'exérèse ce qui a donné naissance à de nombreuses classifications pronostiques en vue d'améliorer la prise en charge.

Le traitement de référence des tumeurs épithéliales thymiques est la chirurgie. La résection complète doit être toujours réalisée surtout en cas de tumeur bien encapsulée. Lorsque la capsule est franchie microscopiquement ou à fortiori macroscopiquement une radiothérapie adjuvante est indiquée tandis que la chimiothérapie adjuvante pourrait être discutée dans les carcinomes thymiques.

Cependant les thymomes localement avancés devrait bénéficier d'un traitement multimodal comprenant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie utilisées en induction et /ou en adjuvant à la chirurgie. Les résultats en termes de survie et de survie sans récurrence sont alors directement fonction du caractère complet ou non de la résection.

Pour faire ce travail nous avons mené une étude rétrospective s'étendant d'Octobre 2010 jusqu'à Mai 2017 incluant tous les patients pris en charge pour thymome et carcinome thymique au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de FES.

Nous avons comme objectifs :

- ✓ Évaluer les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de thymomes et carcinomes thymiques dans notre service.
- ✓ Comparer nos résultats à ceux de la littérature.
- ✓ Proposer des actions qui pourraient conduire à l'évaluation de la prise en charge et du pronostic.

# MATERIELS

# ET METHODES

## A. Type de l'étude :

C'est une étude rétrospective réalisée entre Octobre 2010 et Mai 2017 sur 17 dossiers de malades suivis pour thymomes ou carcinomes thymiques au service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de Fès.

## B. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient ayant plus de 18 ans, qui présente un thymome ou un carcinome thymique et dont le diagnostic histologique a été porté sur une biopsie scanno-guidée ou une pièce d'exérèse chirurgicale. Tous les patients ont été pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

## C. Recueil des données :

Les différents paramètres sont issus des dossiers sources des patients; soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net.

Une fiche d'exploitation (annexe 1) a été constituée comportant :

### 1. Les données civiles :

Le nom, le prénom, l'adresse, le numéro de téléphone, l'âge, le sexe, et la situation familiale.

### 2. Les données cliniques :

Les antécédents personnels toxiques de tabagisme, d'alcoolisme, de maladies auto-immunes (notamment la myasthénie, l'hypogammaglobulinémie, l'érythroblastopénie), les antécédents familiaux de néoplasie, le statut de performance (OMS), la présence d'une masse basi-cervicale ou thoracique, les

signes de compression (la dysphagie, la dyspnée, la paralysie récurrentielle, le syndrome cave supérieur, l'œdème des membres inférieurs), et le ganglion de troisier.

### 3. Les données histologiques :

Les moyens de prélèvements, et le type histologique.

### 4. Les données radiologiques :

La taille, le contour et la densité tumorales, la présence de calcification, l'envahissement de la graisse péri-thymique, l'atteinte des organes adjacents, l'atteinte métastatique pulmonaire pleurale, hépatique ou osseuse, et le nombre de sites métastatiques. Au terme de ce bilan, les classifications TNM et de MASAOKA-KOGA ont été établies et rapportées.

### 5. Les paramètres biologiques :

Les taux d'hémoglobine, de leucocytes (neutrophiles et leucocytes), de plaquettes, ainsi que l'urée et la créatinine sanguines.

### 6. Les traitements reçus :

Le nombre et le type des drogues reçues :

-Une trithérapie (Cyclophosphamide -Doxorubicine -Cisplatine)

-Une bithérapie (Paclitaxel-Carboplatine)

-Une monothérapie (5FU, Gemcitabine, Paclitaxel)

-L'association ou non aux agents modulateurs de l'os (acide zoledronique ou Dénosumab).

-Les complications post chimiothérapie.

### 7. La réponse au traitement :

Nous avons déterminé le type de réponse: Stabilité, réponse partielle, complète ou progression de la maladie en se basant sur les critères RECIST V1.1.

(Annexe2)

- Le taux de réponse objective est défini par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).
- Le taux de contrôle de la maladie est défini par la somme des réponses partielles, complètes et des stabilités.

### 8. Le suivi :

La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.

- La survie sans maladie (SSM) est calculée à partir de la date de début du traitement à la date de la rechute ou du décès (dans les formes localisées).
- La survie sans progression (SSP) est calculée à partir de la date du début de traitement à la date de progression ou du décès (dans les formes avancées).
- La survie globale (SG) est calculée à partir de la date du diagnostic à la date de décès ou de dernières nouvelles.

## D. Analyse statistique :

-L'analyse statistique est faite par Microsoft office Excel 2007. Deux types d'analyse ont été effectués :

- L'analyse descriptive : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).
- L' étude analytique : calcul de suivi médian, la SSM (dans les formes localisées), le SSP (dans les formes avancées) et la SG.



# RESULTATS

## A. Les caractéristiques épidémiologiques :

### 1. La fréquence :

Dans notre série, nous avons colligé seulement 17 cas de tumeurs thymiques sur une période de 7 ans. Leur fréquence annuelle est ainsi de 2,42 nouveaux cas par an.

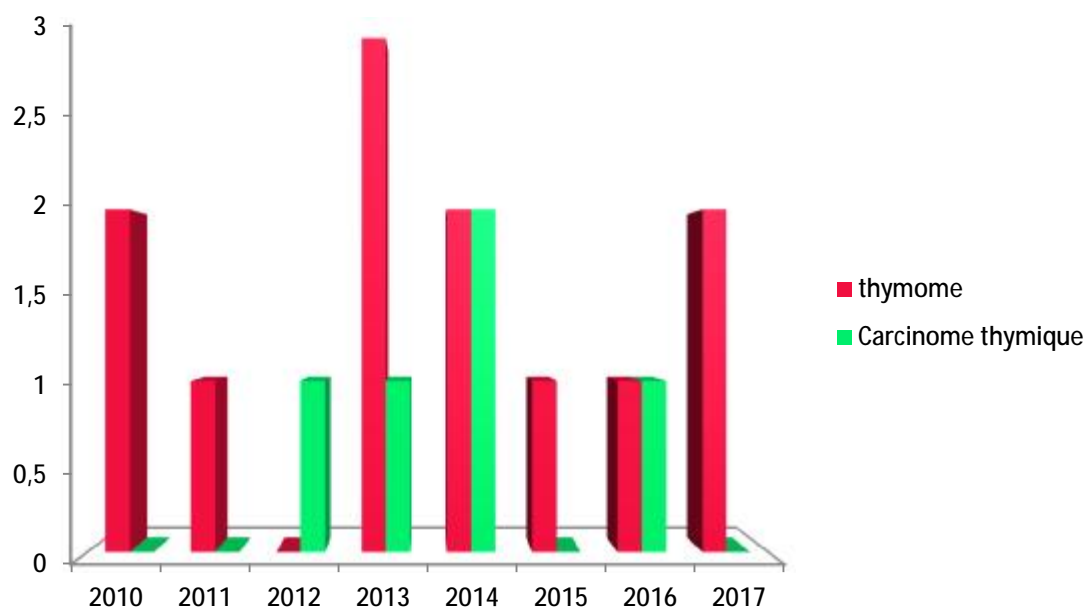


Figure N°1 : Répartition des cas diagnostiqués par année selon les deux grands groupes histologiques.

## 2. L'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 49,64 ans avec des extrêmes de 22 ans et 81 ans. L'âge en fonction du type histologique est représenté dans le tableau N°1.

Tableau N°1: Age en fonction du type histologique.

TYPE HISTOLOGIQUE	AGE MOYEN	EXTREMES
Thymome	53,5 ans	22 -81 ans
Carcinome thymique	40,4 ans	22 - 75 ans

## 3. Le sexe :

Dans cette série, on note une prédominance masculine (70,58% des cas).

## 4. Les antécédents :

-Les antécédents personnels :

\*Antécédents médicaux: Les comorbidités rapportées chez nos patients étaient : la myasthénie retrouvée chez 2 patients (11,76%des cas), la polyarthrite rhumatoïde retrouvée chez un patient (5,8% des cas),

\*Antécédents toxiques : Le tabagisme chronique a été retrouvé chez 5 patients (29,4% des cas). L'exposition totale des patients était d'une moyenne de 12 paquets-année avec notion de sevrage chez tous les malades.

-Les antécédents familiaux :

Le traitement d'une tumeur cérébrale chez un frère d'un patient était le seul antécédent familial retrouvé dans notre série.

## B. Les caractéristiques cliniques :

### 1. Date de début :

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation était de 8,6 mois avec des extrêmes de 2 mois et 18 mois.

### 2. Circonstances de découverte :

\* 15 malades de notre série (88,2%) présentaient une ou plusieurs symptomatologies évocatrices d'une atteinte médiastinale :

- Les douleurs thoraciques ont été notées chez 11 patients (11/15 ; 73,3% des cas), variables en siège et en intensité.

- La dyspnée a été notée chez 9 patients (9/15 ; 60%)

- La dysphonie a été retrouvée chez un patient (6,66%)

- Le syndrome cave supérieur a été noté chez 7 patients (43,75%)

- La toux avec expectorations muqueuses ont été notées chez 3 patients (20%)

\* La découverte d'une masse basi-cervicale a été révélatrice de la tumeur thymique chez un patient (5,8% des cas) tandis que la maladie a été découverte lors du bilan étiologique de myasthénie chez un seul patient (5,8% des cas).

- Signes d'atteinte médiastinale
- Masse basi cervicale
- Bilan étiologique de myasthénie

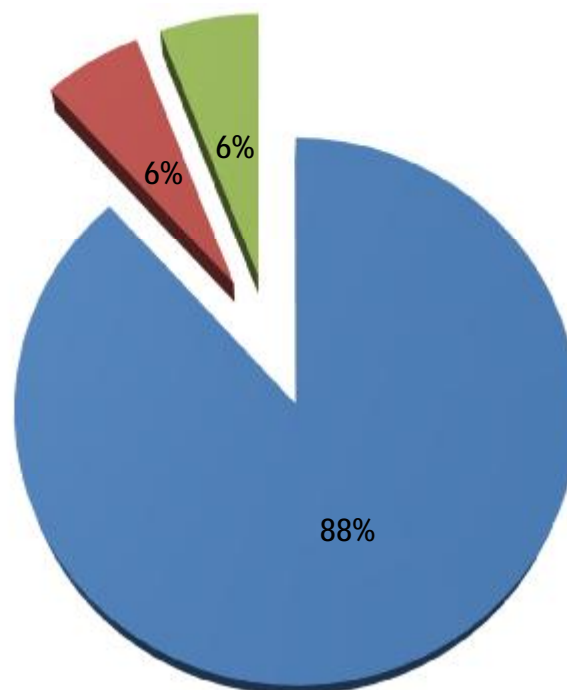


Figure N°2 : Circonstances de découverte de la tumeur thymique dans notre série.

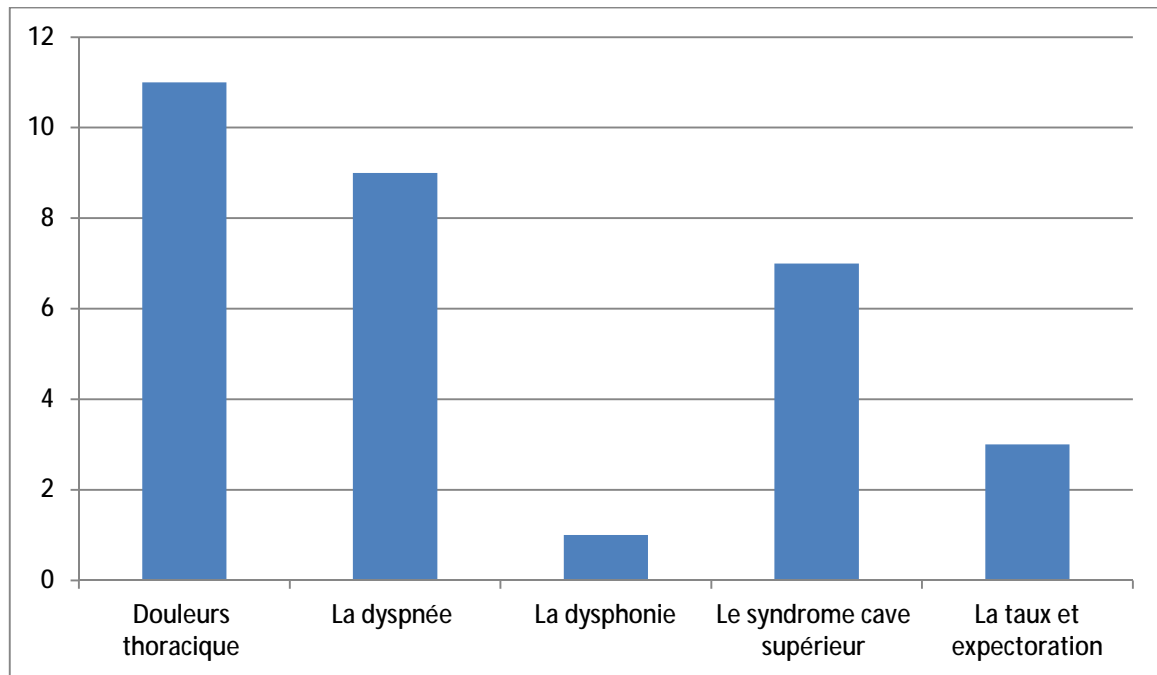


Figure N°3: Signes d'atteinte médiastinale retrouvées chez nos patients.

### 3. Examen clinique :

#### - L'état général :

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

La majorité des patients (94,1% des cas; N=16) ont gardé un état général assez conservé (OMS 0 à 1). La distribution de l'état général selon l'échelle de l'OMS est présentée dans la figure N°4.

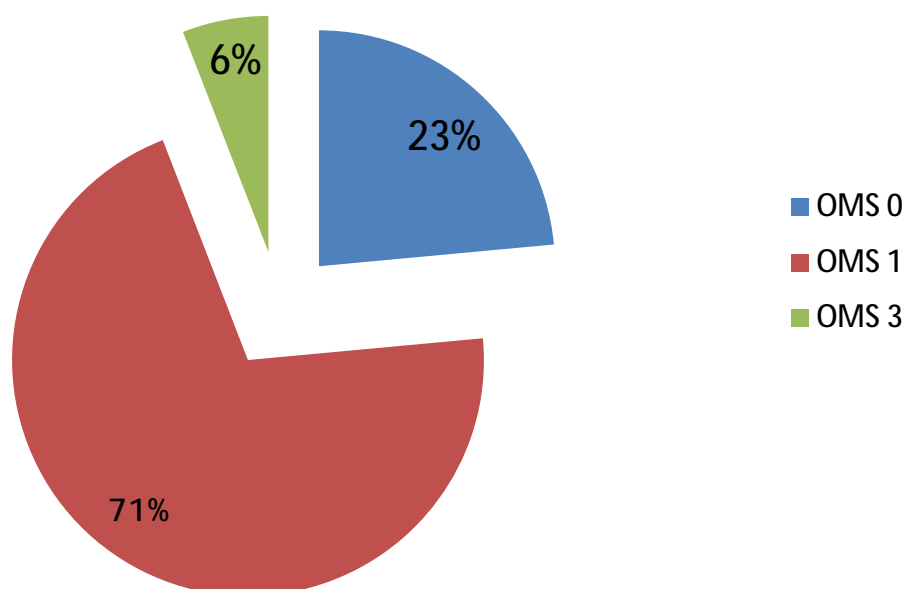


Figure N°4 :L'échelle de performance selon l'OMS chez les patients de notre série.

#### - L'examen physique :

L'examen physique a révélé des signes d'extension locale (masse pariétale rétrosternale chez un patient ; 5,8% des cas), d'extension régionale (adénopathies cervicales chez 3 patients ; 17,6% des cas) ou des signes de compression (œdème du visage lié à un syndrome cave supérieur chez 7 patients; 41,1% des cas).

## C .Bilan radiologique :

Les explorations d'imagerie se basent essentiellement, dans notre étude, sur la radiographie thoracique et la TDM TAP.

### 1. Radiographie du thorax (face/profil):

La radiographie thoracique a permis d'objectiver une opacité médiastinale gauche chez 81,8% des cas, une opacité droite chez 17,65% des cas, un élargissement médiastinal chez 63,6%, tandis qu'elle n'a révélé aucune anomalie chez 9% des cas. Les figures 4 et 5 illustrent des aspects de radiographies thoraciques de deux de nos patients.





Figure N°5 : Radio de face montre un élargissement du médiastin moyen et antérieur.

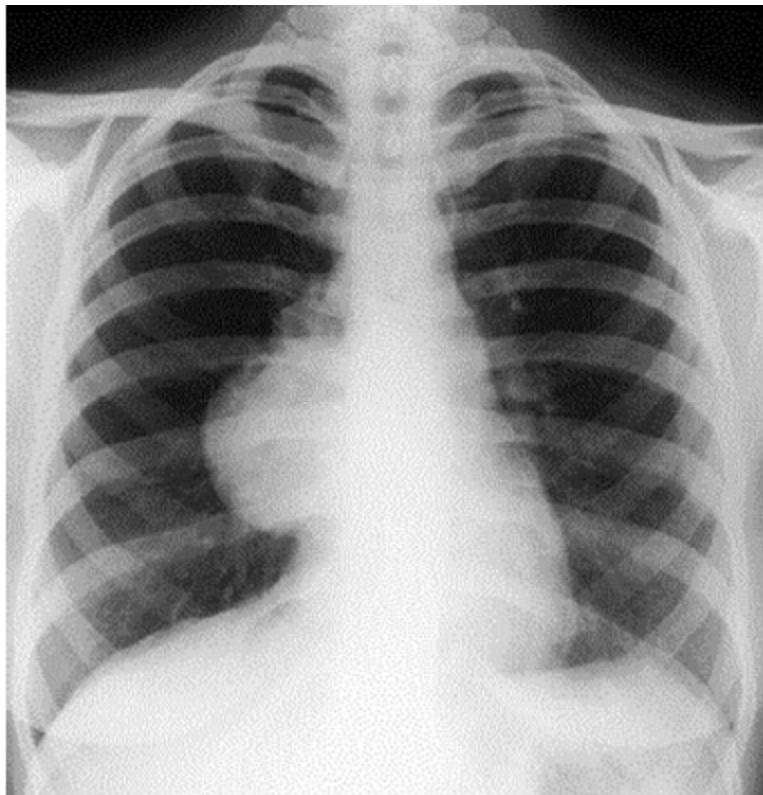


Figure N°6 : Radio de face montre une opacité droite avec contours clairs au dépend du médiastin antérieur.

## 2. TDM thoracique et abdomino-pelvienne:

La TDM a été utilisée en préopératoire chez tous les patients de la série. C'est l'examen clé aussi bien pour évoquer le diagnostic des tumeurs thymiques que pour guider la biopsie tumorale. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a permis également une étude précise de la taille, la localisation et de l'extension tumorales.

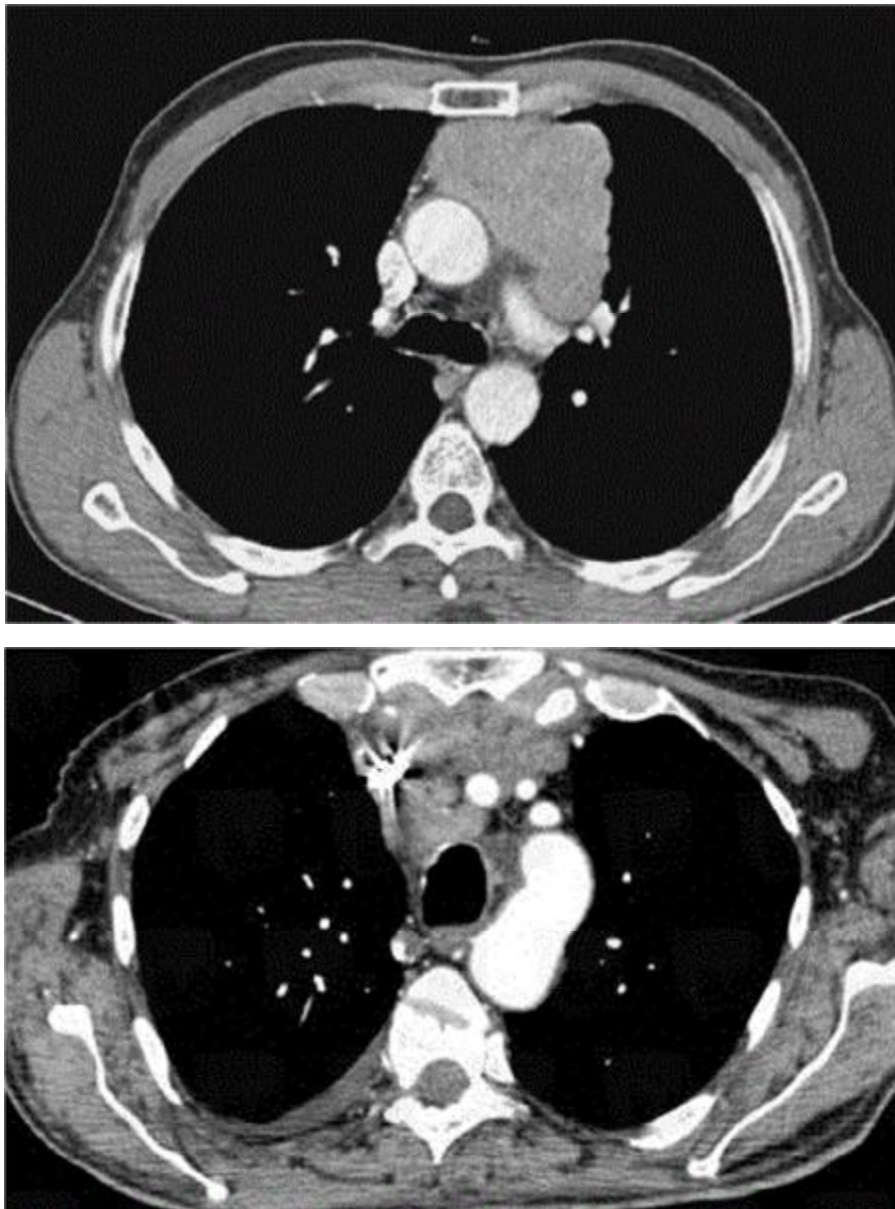


Figure N°7 : Coupes densitométrique du thorax d'un thymome envahissant le poumon gauche, la veine cave supérieure, la trachée et le bouton aortique.

▼ La taille:

La taille tumorale moyenne était de 67,7mm avec un minimum de 60 mm et un maximum de 145 mm.

▼ La densité :

Elle est tissulaire dans tous les cas, homogène dans 4 cas (23,5% des cas) et hétérogène dans 13 cas (76,4% des cas).

▼ La capsule:

Un seul patient a présenté un thymome encapsulé tandis que la majorité des cas la tumeur était extensive.

▼ L'extension tumorale:

La majorité de nos patients (64,7%) avaient une atteinte ganglionnaire médiastinale. Les autres signes d'extension intra-thoracique sont représentés dans la figure N°8.

29,4% de nos patients avaient une extension extra-thoracique représentées essentiellement par des localisations osseuses (4 patients) et hépatiques (1 patient) (figure N°9).

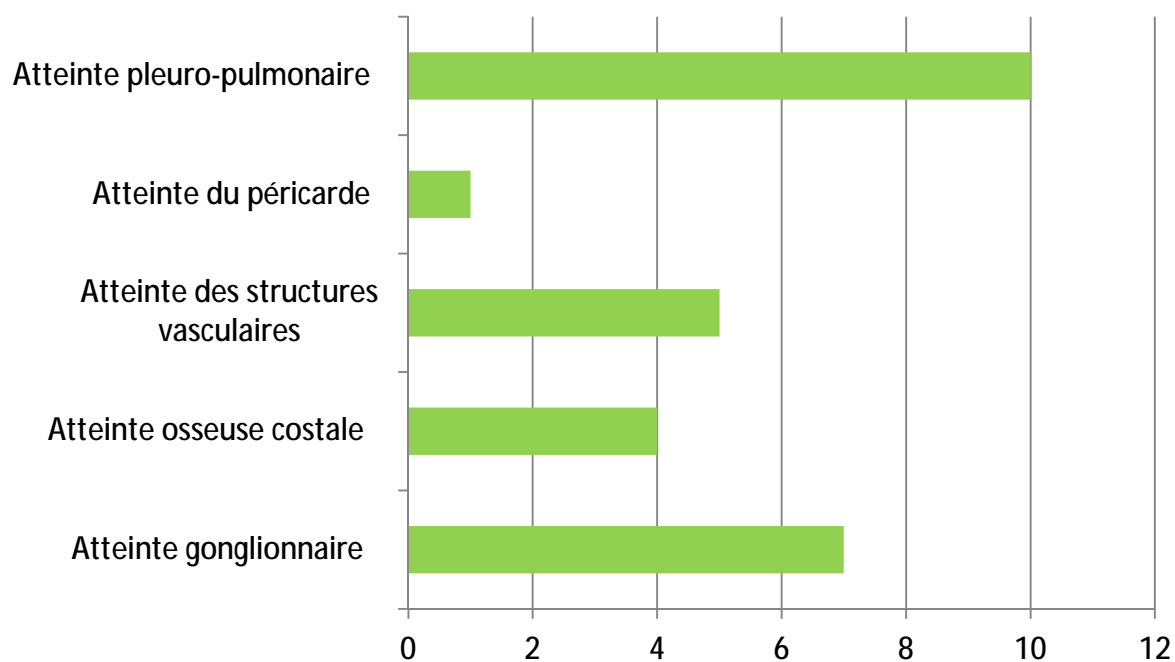


Figure N°8 : Les signes d'extension intra-thoracique des tumeurs thymiques de notre série.

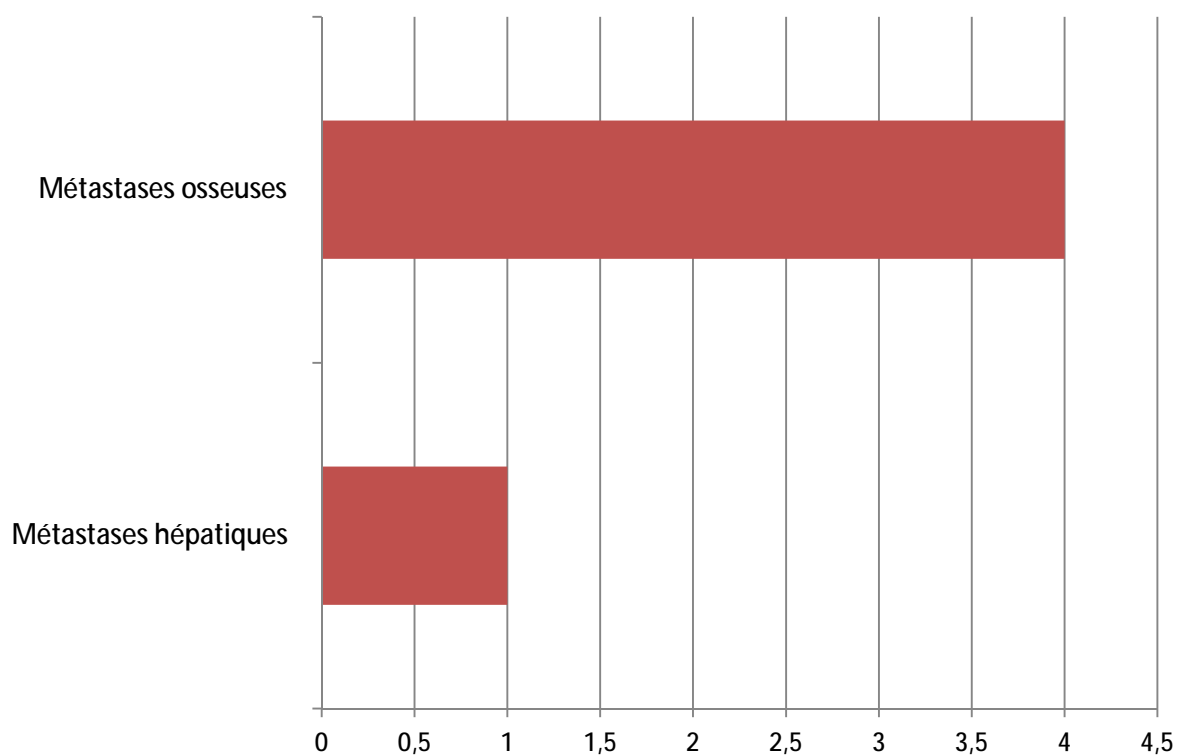


Figure N°9 : Les signes d'extension extra-thoracique des tumeurs thymiques de notre série.

### 3. Autres examens:

- L'IRM a été réalisée chez un patient vu le doute du diagnostic sur le scanner thoracique et a permis de confirmer le caractère invasif de la tumeur.
- La fibroscopie bronchique a été réalisée chez 4 patients à la recherche d'un envahissement bronchique, elle a objectivé un aspect de compression extrinsèque sur la Nelson chez un patient.
- L'échographie abdominale a été réalisée chez 6 patients pour mieux caractériser des lésions hépatiques, elle a permis d'objectiver une métastase hépatique chez un seul malade.
- La scintigraphie a été réalisée chez 4 patients dans le cadre du bilan d'extension. Elle a objectivé des métastases osseuses dans les 4 cas.
- L'EMG et le dosage des anticorps anti-acétylcholine ont confirmé la myasthénie chez deux malades tandis que les marqueurs ( $\beta$ HCG,  $\alpha$ FP, LDH) n'ont été réalisés en aucun cas.

## D. Les caractéristiques anatomopathologiques:

Le diagnostic histologique a été fait après exérèse chirurgicale chez un patient (5,8 % des cas). Pour les autres patients une biopsie a été effectuée vue la non résecabilité tumorale pour permettre une chimiothérapie d'induction dans les stades localement avancés ou la chimiothérapie palliative dans les cas métastatiques. Ainsi, une ponction biopsie scannoguidée a été faite chez 15 patients (88,23% des cas) tandis qu'un patient a bénéficié d'une biopsie chirurgicale sous thoracoscopie (5,8% des cas).

Les deux types histologiques prédominants chez nos patients étaient le thymome B2 (N=6 ; 35,2% des cas) et le carcinome thymique (N=5 ; 29,4% des cas). La répartition des cas selon les types histologiques est représentée dans le tableau N°2.

Tableau N°2 : Répartition des cas selon le type histologique.

Type histologique		Nombre	Fréquence
Thymome	Thymome A	1	5,8%
	B1	3	17,6%
	B2	6	35,2%
	B3	2	11,7%
Carcinome thymique		5	29,4%

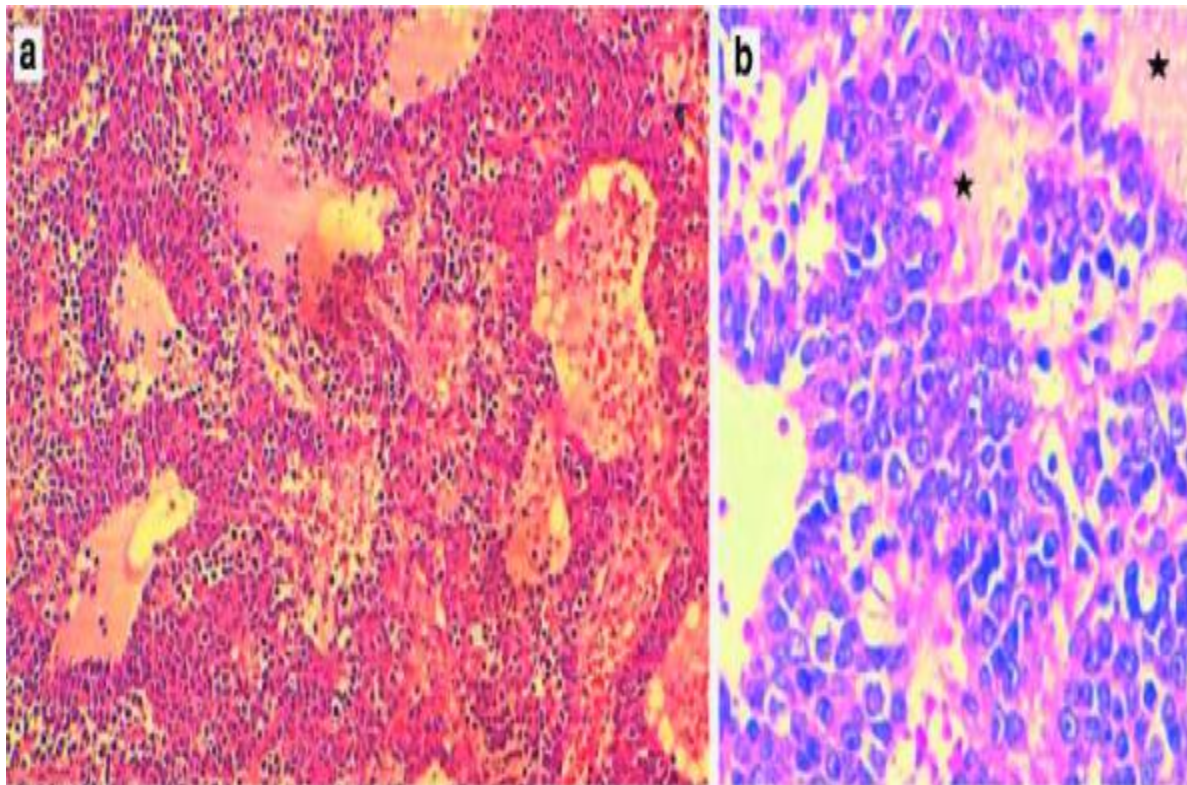


Figure N°10 : Aspect anatomopathologique d'un carcinome thymique diagnostiqué au service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès

a: prolifération tumorale disposée en travées et en massifs, comportant un stroma vasculaire. b: les cellules tumorales sont de grande taille et munies des noyaux arrondis nucléolés. Des zones de nécrose tumorale sont notées (étoiles).

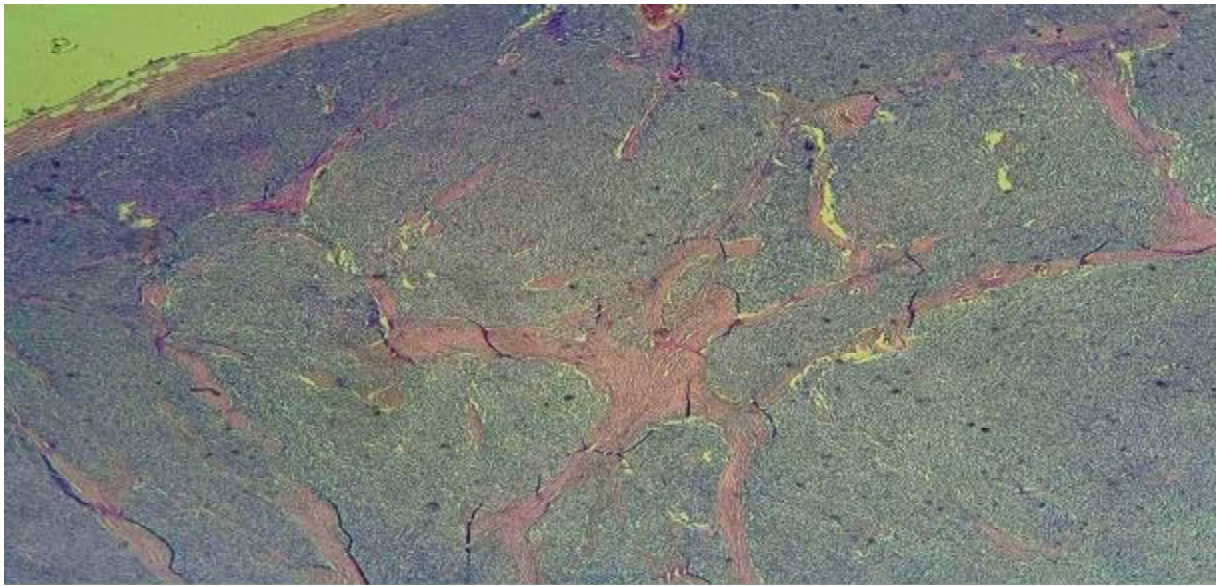


Figure N°11 : Aspect anatomopathologique d'un thymome AB diagnostiqué au service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès

Prolifération tumorale, bien limitée, comportant des cellules tumorales formant des lobules séparés par des septas fibreux.



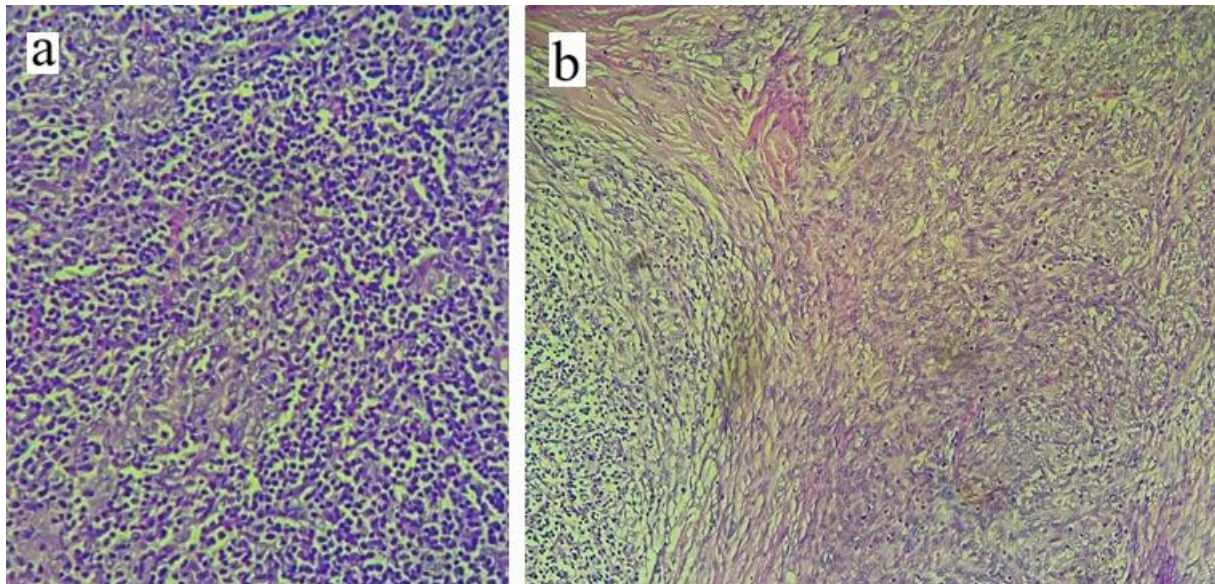


Figure N°12 : Aspect anatomopathologique d'un thymome AB diagnostiqué au service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès

La tumeur comporte un double contingent :

a: Un contingent tumoral formé des cellules aux noyaux ovales disposés au sein d'un stroma lymphoïde dense (contingent B).

b: un contingent tumoral formé des cellules fusiformes aux noyaux allongés, disposés en nappe et parfois en faisceaux (contingent A).

## E. Classification pronostique :

La classification communément utilisée chez nos patients était celle de Masaoka.

Les stades localement avancés et métastatiques étaient majoritaires dans notre série (82,3% des cas). La répartition des cas selon la classification de Masaoka est représentée dans la figure N°13.

Le type histologique a été corrélé au stade de la maladie chez nos patients. Ainsi, les thymomes étaient majoritairement des stades III (41,6% des cas.) et IV b (33,3% des cas). Les carcinomes thymiques étaient majoritairement métastatiques (80% des cas).

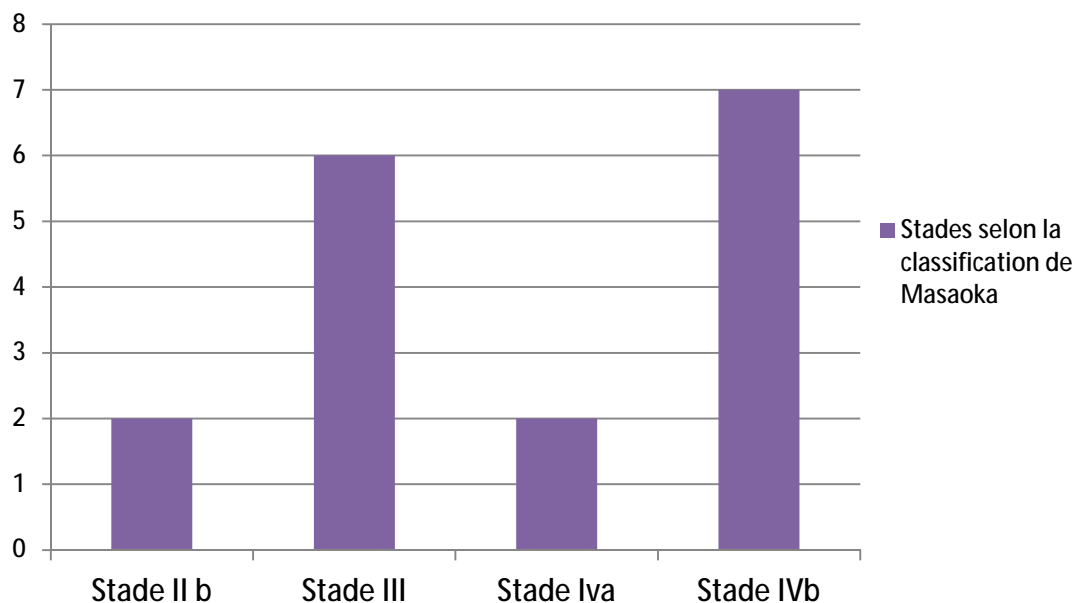


Figure N°13: Répartition des cas selon la classification de Masaoka.

## F. Les données thérapeutiques :

▼ Les modalités thérapeutiques :

### 1. la chirurgie :

Au terme des données cliniques, des examens complémentaires, et des résultats anatomopathologiques, deux malades ont été jugés résécables d'emblée, Cependant, un seulement a été opéré vue la non opérabilité du 2ème patient.

Deux patients ayant une maladie initialement non résécable , ont pu bénéficier d'une conversion en maladie résécable suite à la chimiothérapie néo-adjuvante. Seulement un patient a été opéré, alors que le traitement chirurgical est en cours de discussion pour l'autre patient.

Les deux patients opérés ont bénéficié d'une thoracotomie antérieure avec thymectomie totale emportant la tumeur, le thymus ainsi que toute la graisse périthymique et les organes de voisinage envahis.

Les suites opératoires de ces patients ont été simples.

### 2. La radiothérapie :

Deux patients ont reçu une radiothérapie adjuvante à la chirurgie ou après chimiothérapie néo-adjuvante. Dans les deux cas, la dose totale était de 60Gy répartie en fractions de 1,8Gy à raison de 5 fractions par semaine. La radiothérapie a été bien tolérée sans toxicité de grade III ou IV de l'OMS.

### 3. la chimiothérapie :

#### a- Protocoles de chimiothérapie :

##### Néo-adjuvante :

La chimiothérapie d'induction dans l'objectif d'obtenir une réponse tumorale et une résection chirurgicale secondaire a été effectuée chez 6 patients (6/17 ; 35,29% des cas). Le protocole effectué dans 5 cas se basait tous les 21 jours sur une trithérapie (CAP) comprenant :

- Cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>),
- Adriamycine (50 mg/m<sup>2</sup>),
- Cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>)

Un seul patient âgé a reçu tous les 21 jours une bithérapie comprenant :

- Carboplatine (AUC5)
- Paclitaxel hebdomadaire 80mg/m<sup>2</sup>/semaine

Le nombre de cures était de 4.6 en moyenne (extrêmes : 2-8cures).

La chimiothérapie adjuvante : n'a été effectuée en aucun cas.

##### La chimiothérapie palliative :

Le traitement de première ligne métastatique a consisté en une trithérapie à base du protocole CAP chez tous les patients dont l'état général le permettait (N=5 ; 5/17 ; 29,41% des cas). Par ailleurs deux patients ont reçu une bithérapie à base de Carboplatine et Paclitaxel. Le nombre de cures était 4,3 en moyenne (extrêmes : 3\_10).

Quatre patients (4/17 ; 23,52% des cas) ont pu recevoir une chimiothérapie de deuxième et troisième ligne.

Cette chimiothérapie a consisté en monothérapie à base de :

Paclitaxel chez 3 patients (75% des cas)

Gemcitabine chez 2 patients (50% des cas)

5FU chez une patiente (25%).

**b- Tolérance à la chimiothérapie :**

La tolérance a été marquée par la survenue de :

- Neutropénies fébriles chez 46,1% des cas
- Vomissements chimio-induits de grade 2 chez 23% des cas
- Alopécie chez tous les patients
- Insuffisance rénale fonctionnelle chez 15,3 % des cas.
- Aucun cas de toxicité neurologique, cardiaque ou auditive n'a été rapporté.
- Aucune réduction de dose n'a été effectuée chez tous les patients.

**4. Les soins de support :**

Les agents modulateurs de l'os notamment l'acide zolédronique ont été reçus chez les 3patients présentant des métastases osseuses.

## G. Les Résultats thérapeutiques et évolution :

### ▼ Résultats thérapeutiques

#### a. Résultats de la chirurgie :

Dans les 2 cas opérés, la chirurgie a été carcinologique sans aucun résidu microscopique. Aucun des patients n'a rechuté et sont tous en vie lors de la collecte des résultats.

#### b. Résultats de la chimiothérapie (figure N°14) :

##### 1. La réponse :

- Réponse partielle : une réponse partielle a été notée chez 3 patients (3/13 ; 23% des cas) dont deux ont reçu une chimiothérapie néo adjuvante. Une chirurgie secondaire a été faite chez un seul patient.

- Aucun cas de réponse complète n'a été noté.

##### 2. La stabilité :

La stabilité a été maintenue chez 5 patients (5/13; 38,46% des cas).

##### 3. la progression :

La progression radiologique a été notée chez 5 patients. Il s'agissait d'une augmentation en taille de la masse tumorale de plus de 20% dans deux cas et l'apparition de nouvelles lésions (adénopathies axillaires et métastases pulmonaires et osseuses) dans 3 cas.

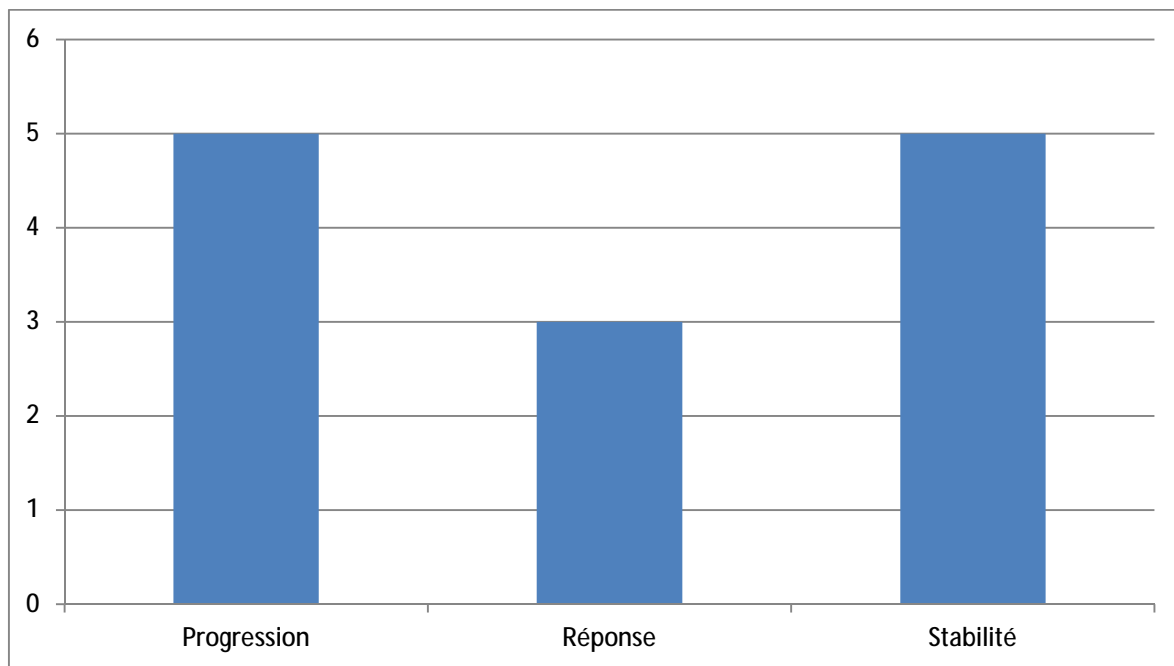


Figure N°14 : Les résultats thérapeutiques.

#### 4. Évolution et survie :

Après un suivi médian de 19 mois [3 – 27 mois], nous avons noté :

- Une Survie Sans Maladie médiane chez les patients ayant reçu un traitement curatif de 25mois [8-27mois]
- Une Survie Sans Progression médiane chez les patients ayant reçu un traitement palliatif de 6 mois [3 – 13 mois]
- Une survie globale médiane de tous stades confondus de 9 mois [3- 27 mois]

**H. Tableau récapitulatif :**

N	Sexe	Age	Présentation clinique	État général (OMS)	Type histologi-que	Stade MASAOKA	Traitement reçu	Évolution
1	M	22	Dl thoracique Dyspnée Sd cave sup	1	B1	III	Chimio Néoadjuvante 3 CAP (chirurgie non reçue)	- Progression: Oui - SSP : 3mois - Décès : Oui - SG : 9mois
2	M	57	Dl thoracique Dyspnée Sd cave sup	1	B1	IVb	Chimio palliative : 4 CAP	- Progression: Oui - SSP : 6mois - Décès : Oui - SG : 10mois
3	F	63	Dl thoracique	1	B2	IVb	Chimio palliative : 10 CAP	- Progression: non - SSP : 13mois - Décès : Non - SG : 13mois
4	M	28	Myasthénie	0	Carcinome thymique	III	Chimio néoadjuvante 8 CAP puis chirurgie puis RTE 60 gy	- Rechute: Non - SSM : 27mois - Décès : non - SG : 27mois
5	M	37	Dyspnée Sd cave sup	1	B2	IVb	Chimio palliative 3 CAP	- Progression: Oui - SSP : 6 mois - Décès : Oui - SG : 3mois
6	M	81	Dl thoracique Dyspnée Dysphonie	1	B3	Ib (Non opérable)..	Chimio neo-adjuvante 2 Carbo-pacli puis RTE 60 Gy	- Rechute : non - SSM: 8mois - Décès : non - SG : 8mois
7	F	22	Dl thoracique Masse basicervicale Sd cave sup	0	Carcinome thymique	IVb	Chimio palliative L1 : 3 CAP L2 : 10 du 5FU L3 : 3 Pacli hebdo et zometa	- Progression: Oui - SSP : 6mois - Décès : Oui - SG : 18mois
8	F	43	Dl thoracique dyspnée	1	B2	III	Chimio néoadjuvante 8 CAP. Discussion de la chirurgie en cours	- Progression: Non - SSM : ND - Décès : Non - SG : 9mois



9	M	40	Dyspnée Sd cave sup	1	B3	III	Chimio neo-adjuvante CAP 3 cures+RDV de RTE	-Progression : Oui - SSP : 3mois - Décès : Non - SG : 6mois
10	M	70	DI thoracique Toux+ expectorations	1	B2	IVb	Aucun (décédé avant de débuter le traitement)	- Décès : Oui - SG : 4mois
11	M	24	DI thoracique Dyspnée Sd cave	1	Carcinomethymique	IVb	Chimio palliative L1: 6 Carbo-Pacli L2: 3 Gem L3: 3 Pacli hebdo+ zometa	-Progression : Oui - SSP : 6mois - Décès : Oui - SG : 15mois
12	M	53	DI thoracique Dyspnée Sd cave sup	1	Carcinome thymique	IVa	Chimio palliative L1: 6 Carbo-Pacli	-Progression : Non - SSP : 6mois - Décès: Non - SG : 6mois
13	F	53	Toux + expectorations	1	B2	IVa	Chimio palliative : L1 : 3 CAP L2 : 10 Gemcitabine L3 : 7 Paclihebdo+ zometa	-Progression : Oui - SSP : 3 mois - Décès : non - SG : 22mois
14	F	61	Dyspnée	0	B1	IIb	Chirurgie seule	Rechute : Non SSM : 25mois Décès : Non SG : 25mois
15	M	75	DI thoracique	3	Carcinome thymique	IVb	Soins palliatifs	Décès : Oui SG: 3mois
16	M	56	DI thoracique Myasthenie	1	B2	III	Chimio néo-adjuvante4 CAP puis perdu de vue	-Progression : Non -SSP : 6mois - Décès : ND -SG : 6mois
17	M	59	Toux+ expectorations	0	A	III	Aucun (patient perdu de vue)	- Progression : ND - SSP : 3mois - Décès : ND - SG : 3mois

Légende : M : Masculin ; F : Féminin ; DI : Douleur; Sd: Syndrome; RTE: Radiothérapie ; ND : Non déterminé ; SSM : Survie sans maladie ; SSP : Survie sans progression; SG: Survie globale.

# DISCUSSION

## 1. Caractéristiques épidémiologiques :

### a. Fréquence- incidence :

Dans notre série, les tumeurs thymiques ont représenté moins de 0,1 % des cancers suivis au service d'oncologie du CHU HASSAN II le long de la période étendue entre Octobre 2010 et Mai 2017.

Le fait que nous avons colligé seulement 17 cas de tumeurs thymiques sur une période de 7 ans, témoigne de la rareté de cette tumeur également rapportée dans la littérature.

Nos résultats sont semblables à ceux d'Agrawal (1) qui a estimé que la fréquence des tumeurs thymiques est de 0,1 à 0,2% de l'ensemble des cancers. L'incidence est estimée à 100 nouveaux cas chaque année au Canada (2) et 250 en France (3). Le registre de l'Isère rapporte une incidence de 0,14 nouveaux cas par an et par 100000 habitants (4). Selon des données récentes, cette incidence est de 0,18 dans la province d'Ontario (5).

### b. Age-sexe :

D'après une étude multicentrique française, réalisée par Dahan en 1988, portant sur 500 cas de thymomes, la moyenne d'âge des patients était de 47,7 ans. La tranche d'âge 40-50 ans est la plus touchée (6). Il est certain qu'il s'agit d'une pathologie de l'adulte jeune, cependant des cas exceptionnels chez l'enfant ont été observés (7). Ces données ont été confirmées dans notre série puisque la moyenne d'âge de nos patients était de 49,64 ans.

Dans une étude récente (2-5) faite sur 35 patients comportant 20 hommes et 15 femmes, l'incidence chez les hommes a été plus importante. Dans notre série, on a noté une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,4.

### c. Facteurs de risque :

Il n'a pas été rapporté de facteurs de risque héréditaires ni environnementaux des tumeurs thymiques. Certains auteurs notent la relation possible avec une irradiation de la partie supérieure du thorax, association qui n'a pas été confirmée (8).

## 2. Caractéristiques cliniques :

En général, les paramètres cliniques des patients de notre série ne sont pas différents de ceux rapportés par la littérature.

### a. Motif de consultation :

Le diagnostic est fait le plus souvent à un stade tardif car l'évolution est essentiellement locorégionale, et c'est à un stade déjà avancé que le syndrome de masse intra-thoracique va entraîner une compression ou un envahissement des organes de voisinage se manifestant par : un syndrome cave supérieur, une paralysie d'une coupole diaphragmatique ou récurrentielle gauche (par compression du nerf phrénique ou récurrent gauche), un trouble de ventilation (par compression d'une bronche), ou une lymphangite rétrograde (par obstacle au retour lymphatique) (9).

Notre série a été marquée par un retard de diagnostic avec un délai moyen entre l'apparition des symptômes et la consultation de 8,6 mois. De ce fait, la majorité de nos patients soient 52,94% des cas ont consulté au stade d'envahissement locorégional fait de syndrome cave supérieur, de dyspnée ou de dysphonie.

### b. Syndrome paranéoplasique :

De nombreux syndromes paranéoplasiques peuvent accompagner ou révéler une tumeur thymique. Il s'agit le plus souvent de maladies auto-immunes, endocrines ou d'autres affections (annexe 3).

Ces syndromes auto-immuns sont souvent associés entre eux et peuvent être responsables du décès du patient (10). La thymectomie ne les améliore que de façon très inconstante.

La myasthénie représente le syndrome paranéoplasique le plus fréquent, dont la fréquence varie de 10 à 75% selon les séries (Tableau N°3).

Tableau N°3 : Fréquence de la myasthénie chez les patients opérés de tumeurs thymiques.

Auteurs	Les cas de thymomes	Patients avec myasthénie	Taux
LEWIS (11)	283	130	46%
NAKAHARA(12)	141	81	57%
MAGGI(13)	241	180	75%
WILKINS(14)	85	32	38%
BLUMBERG(15)	118	12	10%
REGNARD(16)	307	196	64%
Total	1175	631	54%

Cette myasthénie se caractérise par une faiblesse musculaire anormale localisée ou généralisée variable dans son intensité dans la journée et d'un jour à l'autre avec une tendance à la récupération de la force musculaire après une période de repos. Les premiers signes sont oculaires dans la moitié des cas. Le ptôsis peut être uni- ou bilatéral et dans ce cas souvent asymétrique.

Sur un plan physiopatologique, la myasthénie détermine une réduction des récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh) au niveau de la jonction neuro-musculaire par

synthèse auto-immune d'anticorps anti-récepteurs. Le diagnostic de la myasthénie repose sur :

- La variabilité importante du déficit musculaire et l'absence de tout autre signe neurologique.
- Le test pharmacologique avec amélioration importante et objective après injection d'un anti-cholinestérasique d'action rapide (Tensilon® intraveineux ou Prostigmine® intramusculaire). Toutefois, une réponse négative ne permet pas d'éliminer le diagnostic.
- L'examen électrophysiologique (EMG) qui permet de mettre en évidence le bloc neuromusculaire post synaptique.
- Le dosage des anticorps anti-RACH apporte la confirmation du diagnostic dans 85 à 90 % des cas.

La gravité de la myasthénie est évaluée en différents stades selon la classification d'Oserman (Annexe4).

La myasthénie secondaire à une tumeur thymique disparaît après une thymectomie et sa réapparition fait craindre une rechute.

Parmi les autres autres syndromes paranéoplasiques, l'hypogammaglobulinémie (17), l'anémie erythroblastopenique (18) et le lupus érythémateux disséminé (19) sont les plus fréquentes. Certaines de ces affections mettent en jeu le pronostic vital des malades (20).

Dans ce travail, le syndrome paranéoplasique prédominant était la myasthénie retrouvait dans 11,76% des cas ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Blumberg ayant inclus 118 patients (tableau N°3).A noter que la myasthénie n'était pas le seul syndrome paranéoplasique retrouvé puisque un patient était porteur de polyarthrite rhumatoïde.

### 3. Les données para cliniques :

Nous discuterons ici les examens complémentaires dans le cadre du diagnostic des tumeurs thymiques. Leur place dans la détermination du bilan d'extension sera discutée dans le chapitre N°5.

#### a. La radiographie thoracique :

De réalisation facile, la radiographie de thorax de face et de profil est souvent le premier examen demandé devant une symptomatologie thoracique.

Elle permet de montrer une opacité d'origine médiastinale antérieure et supérieur. Elle permet également de montrer les anomalies thoraciques associées comme une pleurésie ou cardiomégalie.

Une radiographie thoracique normale n'élimine pas le diagnostic de tumeur thymique.

##### ▼ Sur l'incidence de face :

La tumeur, quand elle n'est pas trop petite, se présente sous forme d'une opacité de densité hydrique, homogène, arrondie ou ovalaire, à limite externe nette et continue (les limites floues font supposer une infiltration) convexe vers le poumon, se raccordant en pente douce avec le médiastin, à limite interne invisible car noyée dans le médiastin, se projette généralement en regard de la partie supérieure du sternum, de façon uni ou bilatérale.

##### ▼ Sur l'incidence de Profil :

Cette incidence est capitale car elle peut, parfois seule révéler une tumeur non visible de face. Elle permet d'une part de préciser le siège de la tumeur et d'autre part d'éviter l'écran osseux formé par le rachis et le sternum. Plusieurs aspects sont classiquement décrits, en "virgule", en "bâton de cloche" ou encore en "banane".

Les calcifications sont décrites dans plus de 40% des thymomes surtout dans les formes invasives, et peuvent survenir au centre ou à la périphérie de la tumeur. Elles sont habituellement inégales ou amorphes. Elles peuvent être curvilignes, linéaires périphériques, sous forme de ponctuations.

Dans notre travail la radiographie standard malgré sa disponibilité et son faible coût, n'est pas faite chez tous nos malades vu que certains présentaient d'emblée des signes d'envahissement nécessitant un examen plus performant. Toutefois elle garde une place importante dans le diagnostic des thymomes notamment dans cette série où 91% des patients ont présenté sur la radiographie standard des masses médiastinales antérieures évocatrices de tumeur thymique.

#### b.Scanner thoracique :(21, 22,23)

La tomodensitométrie représente l'examen de référence dans l'étude radiologique des tumeurs du médiastin, elle permet ainsi de préciser la densité, l'homogénéité, la taille et le siège exact des tumeurs thymiques. Les méthodes d'opacification vasculaire permettent : d'étudier le caractère vasculaire de la tumeur. Le scanner permet de détecter des tumeurs invisibles (<2cm) sur les radiographies standards.

L'utilisation de produit de contraste est systématique au niveau du médiastin. L'injection peut se faire soit par perfusion soit mieux par bolus répétés à chaque niveau de coupe.



▼ Les résultats :

Thymus normal de l'adulte : La visualisation du thymus est possible en TDM chez 90% des sujets de moins de 25 ans. A 40 ans il n'est perçu que dans 60% des cas et après 50ans le chiffre tombe aux alentours de 15%.

Thymomes encapsulés : se présentent typiquement sous la forme d'une masse tissulaire sphérique ou ovalaire, de densité homogène à limites bien définies ou lobulées avec rehaussement après injection du produit du contraste. Par ailleurs, ils peuvent être hétérogènes avec des hypodensités en rapport avec des foyers de nécrose, d'hémorragie ou parfois contenir des images kystiques ou des calcifications.

Thymomes invasifs : les signes qui orientent vers une invasion capsulaire sont : les marges irrégulières de la tumeur, la présence d'une interface irrégulière avec le poumon adjacent, l'accrochage et le contact large avec les vaisseaux, sans individualisation d'un plan net de clivage, ainsi que l'engainement d'une structure médiastinale. L'épanchement pleural est inhabituel. L'ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) a récemment proposé des critères d'interprétation de l'imagerie des tumeurs thymiques (24).

Tableau N°4 : Critères d'interprétation de l'imagerie des tumeurs thymiques  
proposés par ITMIG.

Variable	Critères
Taille (cm)	X-axe Y-axe Z-axe (cranio-caudal)
Contour	Limité Lobulé
Densité interne	Homogène Hétérogène Cystique
Calcification	Oui Non
Infiltration de la graisse péri-thymique	Oui Non
Invasion de plus de 50% de la surface des structures médiastinales	Oui Non
Invasion endoluminale directe	Oui Non
Invasion pulmonaire	Oui Non
Invasion pleurale	Oui : unilatéral /bilatérale /nombre de nodule Non
Invasion ganglionnaire médiastinale (petit axe > 1cm)	Oui Non
Invasion phrénique	Oui Non
Métastases extra-thoracique	Oui Non

Dans ce travail, le scanner a été très sensible et très spécifique. Il était l'examen capital ayant permis de rattacher une image médiastinale au thymus dans tous les cas de la série (sans puis avec injection de contraste avec des coupes millimétriques dans tous les cas). Il a permis l'étude de la topographie, la taille exacte des lésions, la densités précises (tissulaire dans tous les cas) ainsi il a permis d'objectiver le caractère malin de la tumeur thymique en montrant des limites irrégulières et une densification de la graisse périthymique, et des signes d'envahissement vasculaire, ou trachéo-bronchique.

### c.Imagerie par résonance magnétique : (25,26)

L'IRM a trois grands avantages par rapport au scanner : elle est non irradiante, elle permet de faire des coupes dans tous les plans de l'espace, permet une visibilité spontanée des gros vaisseaux donc bien étudier leurs rapports avec la tumeur. Cependant, un des éléments qui limite son utilisation est son coût qui est presque 3 fois celui d'un scanner. Les indications de l'IRM sont représentées essentiellement comme complément aux données tomodensitométriques pour différencier une tumeur épithéliale d'une hyperplasie (nécessité d'une imagerie en contraste de phase dans ce contexte) et en cas de tumeur kystique.

L'IRM se pratique en séquence T1 : qui donne un contraste entre la graisse médiastinale de signal élevé, et la tumeur de signal intermédiaire, puis en séquence T2 : qui permet d'analyser la structure de la tumeur. Les thymomes encapsulés, apparaissent sous la forme d'une masse ovale, arrondie ou lobulée homogène bien limitée par la graisse dans tous les plans avec un signal d'intensité intermédiaire à la séquence T1 et un hypersignal en T2 proche de celui de la graisse environnante. Le réhaussement après injection de Gadolinium est souvent homogène. Parfois des foyers d'hémorragie, de nécrose ou de dégénérescence kystique sont à l'origine d'un aspect hétérogène.

Le caractère malin des thymomes peut être affirmé sur : l'infiltration des éléments vasculaires et péri-vasculaires, la disparition de la graisse médiastinale, le déplacement ou déformation de structure vasculaire et la limite irrégulière avec les poumons.

#### d. Tomographie par émission de positon au 18-FDG :

Le TEP au 18-FDG est un examen de médecine nucléaire. Elle présente un intérêt essentiellement dans le bilan d'extension des tumeurs thymiques. Néanmoins, de récentes données suggèrent que la valeur du SUV (standard uptake value) pourrait permettre de différencier le grade de malignité des tumeurs épithéliales thymiques. Ainsi, on distingue un groupe de bas risque (thymomes A, AB, B1), un groupe de haut risque (thymomes B2 et B3), et les carcinomes thymiques qui ont un SUV significativement supérieur aux thymomes avec une fixation du FDG plus fréquemment homogène (27).

Par ailleurs, le TEP-FDG permet aussi la reconnaissance de tumeur thymique ectopique essentiellement chez les patients myasthéniques. Un autre avantage est celui de la détection précoce et le diagnostic exact de la récurrence tumorale.

Finalement, le TEP-FDG est très sensible et a une spécificité élevée pour différencier entre une lésion résiduelle, récidivante ou encore une lésion de fibrose postopératoire surtout si localisée dans le site initial de la tumeur ou du médiastin antérieur. Dans notre série aucun patient n'a eu le PET scanner dans le cadre du bilan initial.

#### e. Endoscopie:

La médiastinoscopie représentait l'une des techniques les plus efficaces pour permettre le diagnostic d'une tumeur thymique. Or, devant le développement actuel et le progrès observés dans le domaine de l'imagerie, l'utilisation de cette technique est devenue rarissime.

#### 4. Caractéristiques anatomopathologiques :

Le diagnostic positif d'une tumeur thymique repose sur l'examen histologique d'une pièce d'exérèse si la tumeur est bien limitée, encapsulée, non infiltrante, de petite taille et qui s'apprêtent à une résection complète selon les données de l'imagerie, ces tumeurs doivent être réséquées sans diagnostic préalable.

L'exploration chirurgicale par thoracotomie permet d'évaluer avec précision le stade anatomo-chirurgical, d'apporter la certitude histologique et des éléments pronostiques (extension macroscopique). En revanche, dans les lésions plus volumineuses, ou lorsque le diagnostic n'est pas évident ou si le bilan radiologique conclut à une lésion inextirpable ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie première, (27) un diagnostic histologique s'avère nécessaire.

La difficulté diagnostique consiste en l'affirmation de l'origine thymique impliquant d'exclure toute autre tumeur épithéliale chez le patient, ou la possibilité d'un lymphome Hodgkinien, d'une maladie de Hodgkin ou d'une tumeur germinale.

##### a. Moyens de prélèvements :

La biopsie des tumeurs du médiastin antérieur peut être réalisée par ponction-biopsie transpariétale scannoguidée ou par des techniques plus invasives : la médiastinotomie antérieure, la médiastinoscopie axiale cervicale ou la vidéo thoracoscopie.

Dans cette série, il y a eu recours à une biopsie pour confirmation histologique et pouvoir commencer une chimiothérapie (néo-adjuvante ou palliative) chez 16 patients. La biopsie a été transpariétale scanno-guidée dans 15 cas, tandis qu'un cas a eu une biopsie sous thoracoscopie.

**b. Histologie :**

De nombreuses classifications histologiques ont été proposées, on retient en pratique la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 1999 modifiée en 2004 (27). Lors de la réunion de consensus de 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 (28,29,30). Ces critères sont intégrés dans la classification OMS 2014.

**i. Histologie des thymomes :**

Les thymomes sont des tumeurs généralement lobulées par des cloisons fibreuses. Ces cloisons contiennent parfois des calcifications visibles radiologiquement. Certains thymomes sont kystiques.

Le typage des thymomes est basé sur la forme des cellules épithéliales et sur la propagation des lymphocytes associés (Tableau N°6).

Tableau N°5 : Classification des thymomes (OMS 2004-2014).

Type	Cellules épithéliales	Lymphocytes associés
A (médullaire ou à cellules fusiformes)	Fusiformes ou ovoïdes Pas d'atypie cytonucléaire	Rares
AB (mixte)		Rares ou nombreux selon les zones
B1(à prédominance lymphocytaire)	Grandes avec noyau nucléolé	Très nombreux
B2 (cortical)	Pas ou peu d'atypies cytonucléaires	À peine plus nombreux que les cellules épithéliales
B3 (prédominance épithéliale avec atypies)	Atypies cytonucléaires nettes	Peu nombreux

Les thymomes A sont formés par des cellules épithéliales fusiformes ou ovoïdes ne présentant pas d'atypie et associés à de rares lymphocytes (Figure 15). L'aspect ressemble à du thymus atrophique.

Les thymomes AB associent des zones de type A avec des zones riches en lymphocytes (Figure 16).

Les thymomes de type B sont formés par des cellules épithéliales de grande taille avec un noyau nucléolé. Du type B1 au type B3, la proportion des lymphocytes associés diminue alors que l'importance des atypies cellulaires augmente. La présence de corpuscules de Hassal s'observe dans des thymomes B1. Le type B2 est le plus fréquent dans l'ensemble des thymomes. On y observe les classiques espaces périvasculaires contenant des lymphocytes.



Il n'est pas rare que des thymomes associent plusieurs types. On parle alors de thymome de type combiné, par exemple A-B2 ou B1-B3. Des types rares ne sont pas intégrés dans la classification. Le thymome micronodulaire avec hyperplasie lymphoïde B peut être rapproché d'un thymome AB. Le thymome à stroma pseudo-sarcomateux ou métaplasique peut être rapproché d'un thymome A.

L'intérêt du typage des thymomes vient de ce qu'il est corrélé aux données cliniques (31, 32,33).

Les types A et AB sont en effet beaucoup plus rarement associés à la myasthénie, et aux autres syndromes auto-immuns, que les types B. Le stade d'extension et le risque de récurrence après exérèse augmentent aussi statistiquement entre les types A/AB, B1, B2 et B3.

Une classification américaine regroupe les types A, AB, B1 et B2 sous le terme de thymome et qualifie le type B3 de thymome atypique. Les nombreuses anciennes classifications peuvent être oubliées.

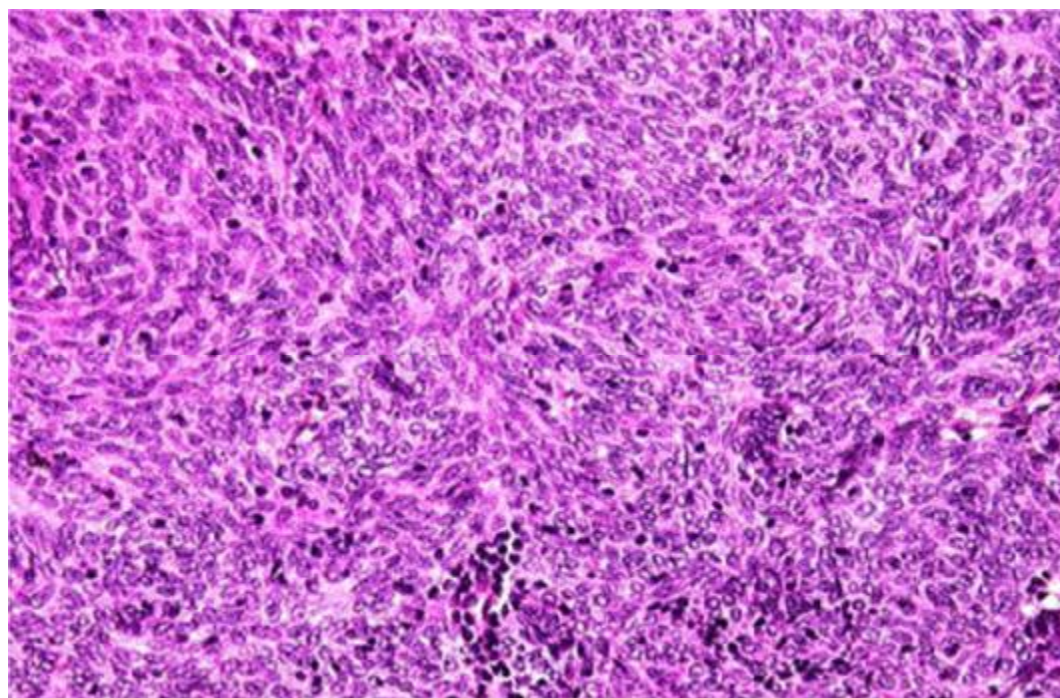


Figure N°15 : Aspect histologique d'un thymome A (cellules épithéliales ovoïdes et régulières avec rares lymphocytes).

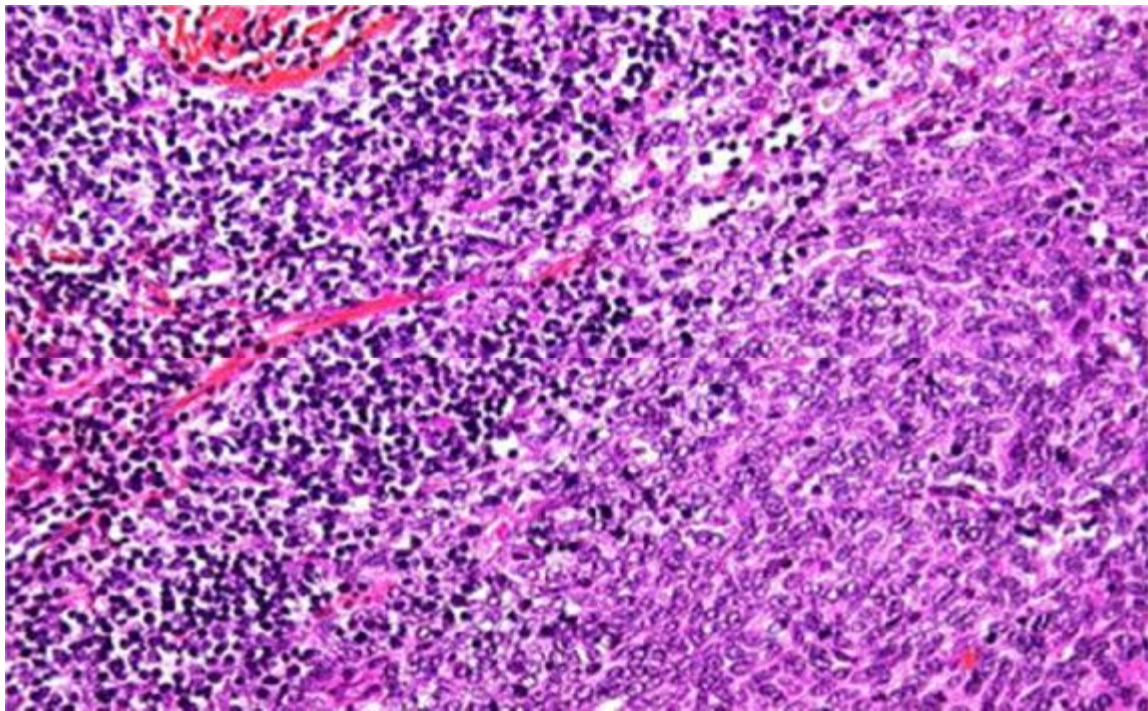


Figure N°16 : Aspect histologique d'un thymome AB (association à une zone lymphocytaire).

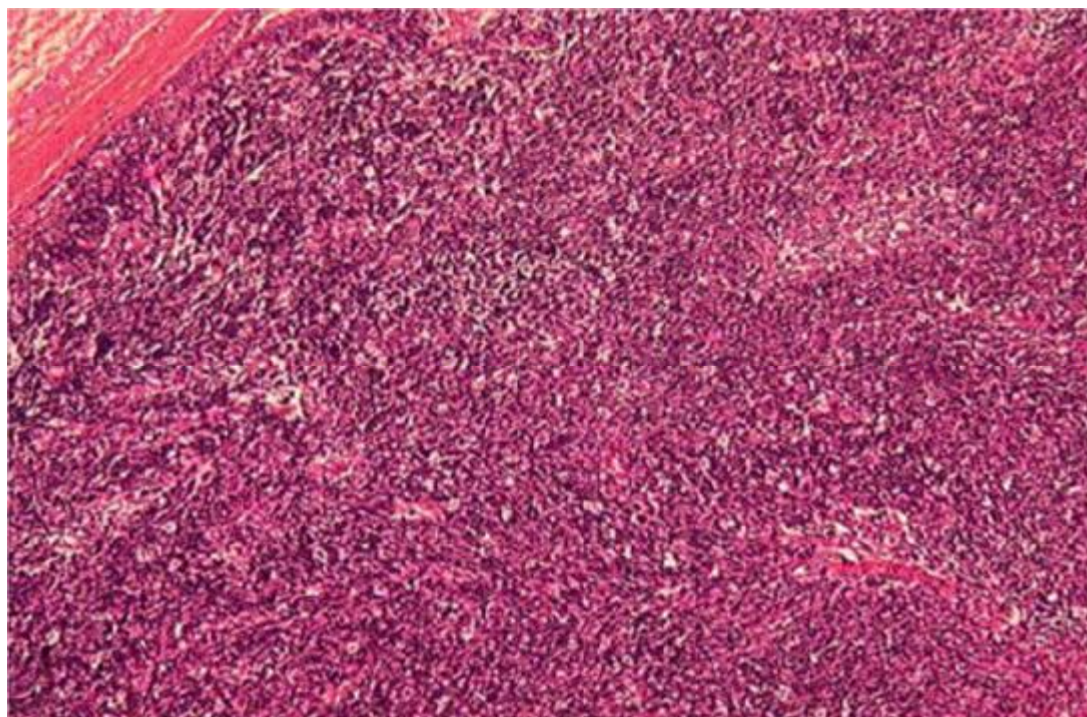


Figure N°17 : Aspect histologique d'un thymome B1 (très nombreux lymphocytes et à gauche un corpuscule de Hassal).

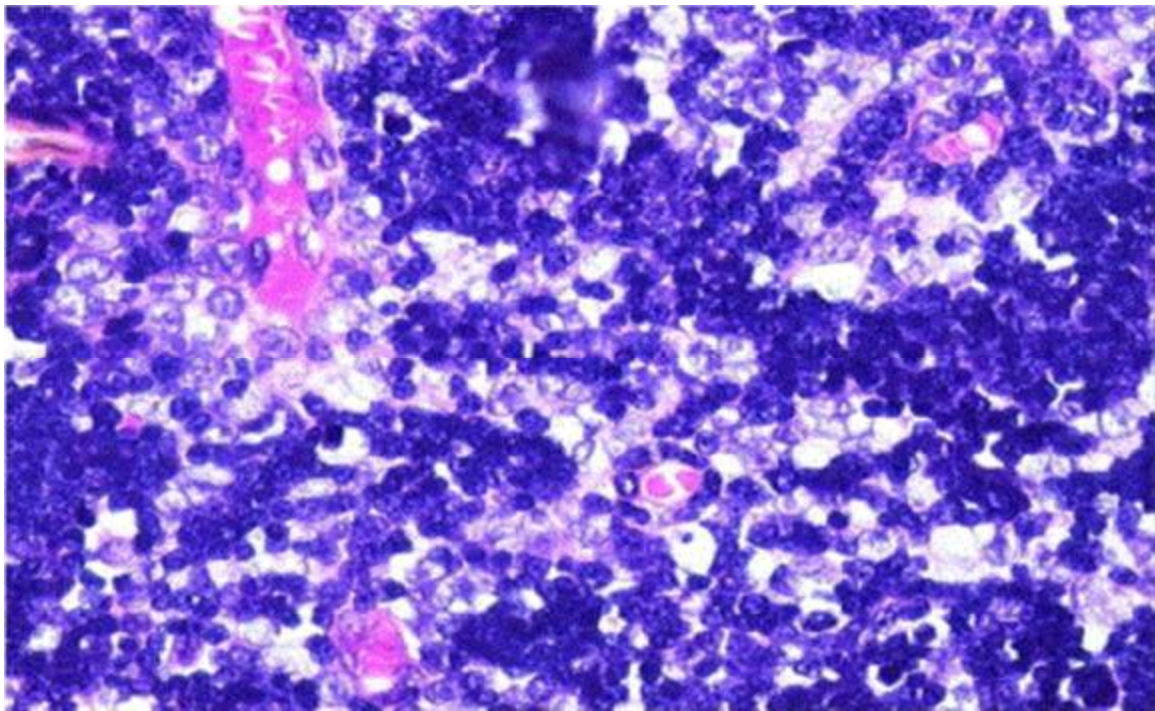


Figure N°18 : Aspect histologique d'un thymome B2 (autant de lymphocytes que de cellules épithéliales).

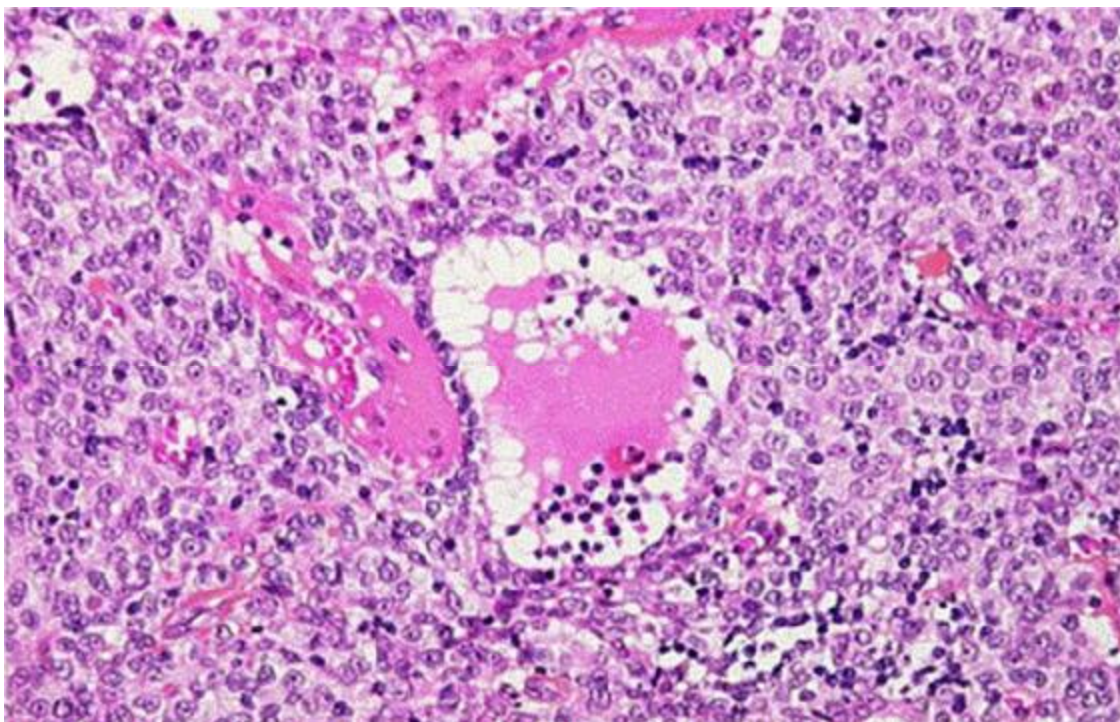


Figure N°19 : Aspect histologique d'un thymome B3 (cellules épithéliales atypiques et lymphocytes péri vasculaires).

## ii .Histologie des carcinomes thymiques :

Les carcinomes thymiques sont en grande majorité des carcinomes épidermoïdes, plus ou moins bien différenciés (Figure 20).

Les carcinomes neuroendocrines sont classés comme dans le poumon en tumeurs bien différenciées (carcinoïde typique ou atypique) ou peu différenciées (à petites ou à grandes cellules). Il s'agit en pratique principalement de carcinoïdes atypiques qui sont beaucoup plus agressifs que dans le poumon. Ces carcinoïdes sont parfois associés à un syndrome néoplasie endocrinienne multiple type 1 et parfois à l'origine d'un syndrome de Cushing par sécrétion d'ACTH.

À l'exception du carcinome épidermoïde, les autres types de carcinomes sont variés mais très rares : basaloïde, mucoépidermoïde, type lymphoépithéliome, sarcomatoïde, à cellules claires, ou adénocarcinome. La division en carcinomes de bas grade (épidermoïde bien différencié, mucoépidermoïde et basaloïde) et carcinome de haut grade (autres types) a dans certaines séries une valeur pronostique. Le terme de carcinome thymique bien différencié, qui a été appliqué autrefois aux thymomes B3, doit être abandonné.

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 (annexe5).

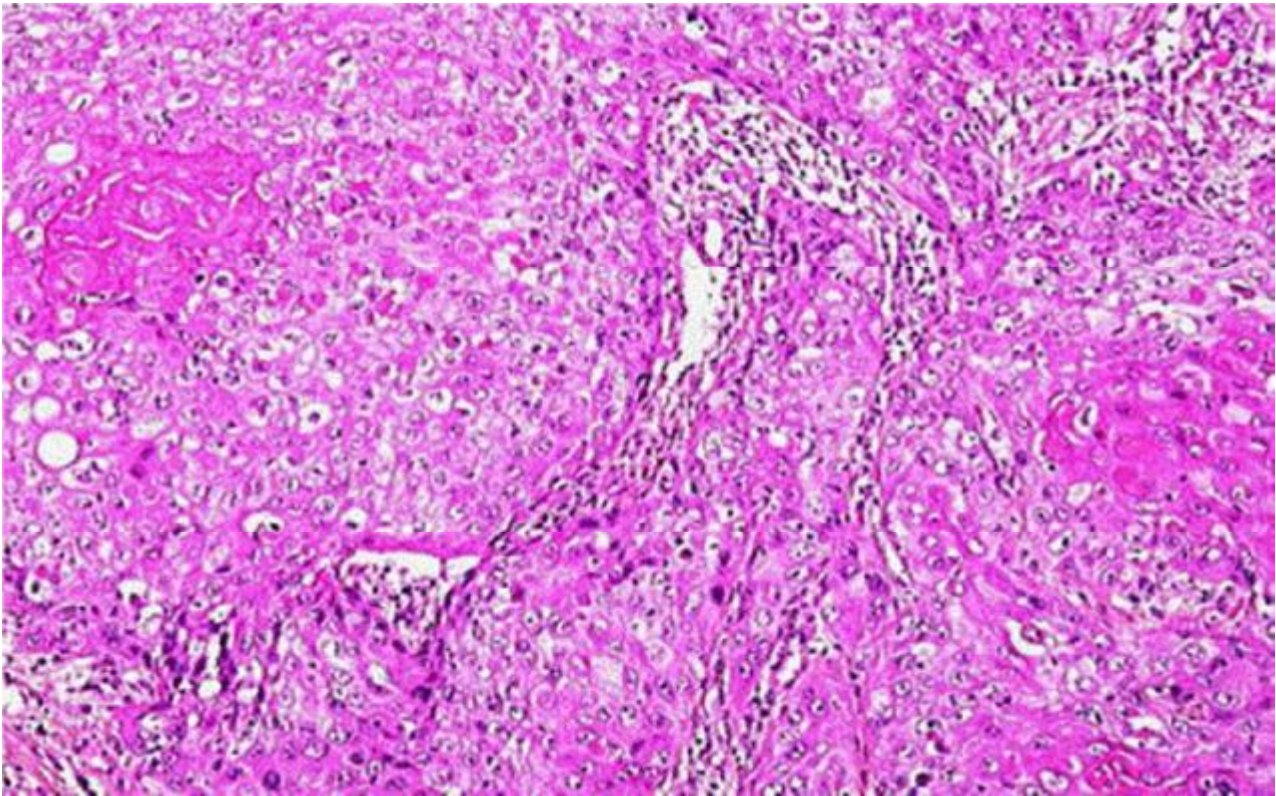


Figure N°20 : Aspect histologique d'un carcinome thymique.

## iii .L'étude immuno-histochimique :

Quelques marqueurs peuvent être utiles en particulier sur des prélèvements biopsiques.

Tableau N°6 : Principaux marqueurs immuno-histochimiques et principaux diagnostics différentiels des tumeurs épithéliales thymiques.

Tumeurs épithéliales thymiques	Marqueurs immuno-histochimiques	Diagnostic différentiels
Thymome A	◀ Cytokératines	Tumeurs conjonctives
Thymomes A	Chromogranine ▶	Carcinoïdes
Thymomes B1 et B2	◀ Cytokératines	Lymphomes
Thymomes B3	CD5, CD117 ▶ (cellules épithéliales) ◀ TdT, CD1a et CD99 (lymphocytes T immatures)	Carcinomes thymiques
Carcinomes thymiques	◀ CD5 et CD 117	Carcinomes métastatiques
Tumeurs épithéliales thymiques	Phosphatase alcaline ▶ placentaire	Séminome, carcinome embryonnaire
Thymomes B1	Pas de marqueur	Hyperplasie thymique

Légende : Les flèches indiquent vers quel diagnostic oriente la positivité

Les cellules épithéliales tumorales expriment les cytokératines. Les lymphocytes présents dans un thymome expriment, comme le thymus normal, les marqueurs des lymphocytes T immatures.

Les carcinomes thymiques expriment souvent l'antigène CD5 (marqueur lymphocytaire T) et l'antigène CD117 (Figure 21). À la différence des tumeurs stromales digestives, cette dernière expression n'est pas liée à une mutation du gène *cKit*.

Dans les thymomes AB, des cellules épithéliales expriment souvent l'antigène CD20 (marqueur lymphocytaire B). (Figure 21)

L'établissement d'un index de prolifération avec l'antigène Ki67 est très difficile dans les thymomes en raison du caractère très proliférant des lymphocytes T immatures associés aux cellules épithéliales tumorales.

Pour l'ensemble des tumeurs épithéliales thymiques, l'étude de cibles de thérapies moléculaires (en particulier EGFR et IGFR, mais pas Her2) est prometteuse (34).

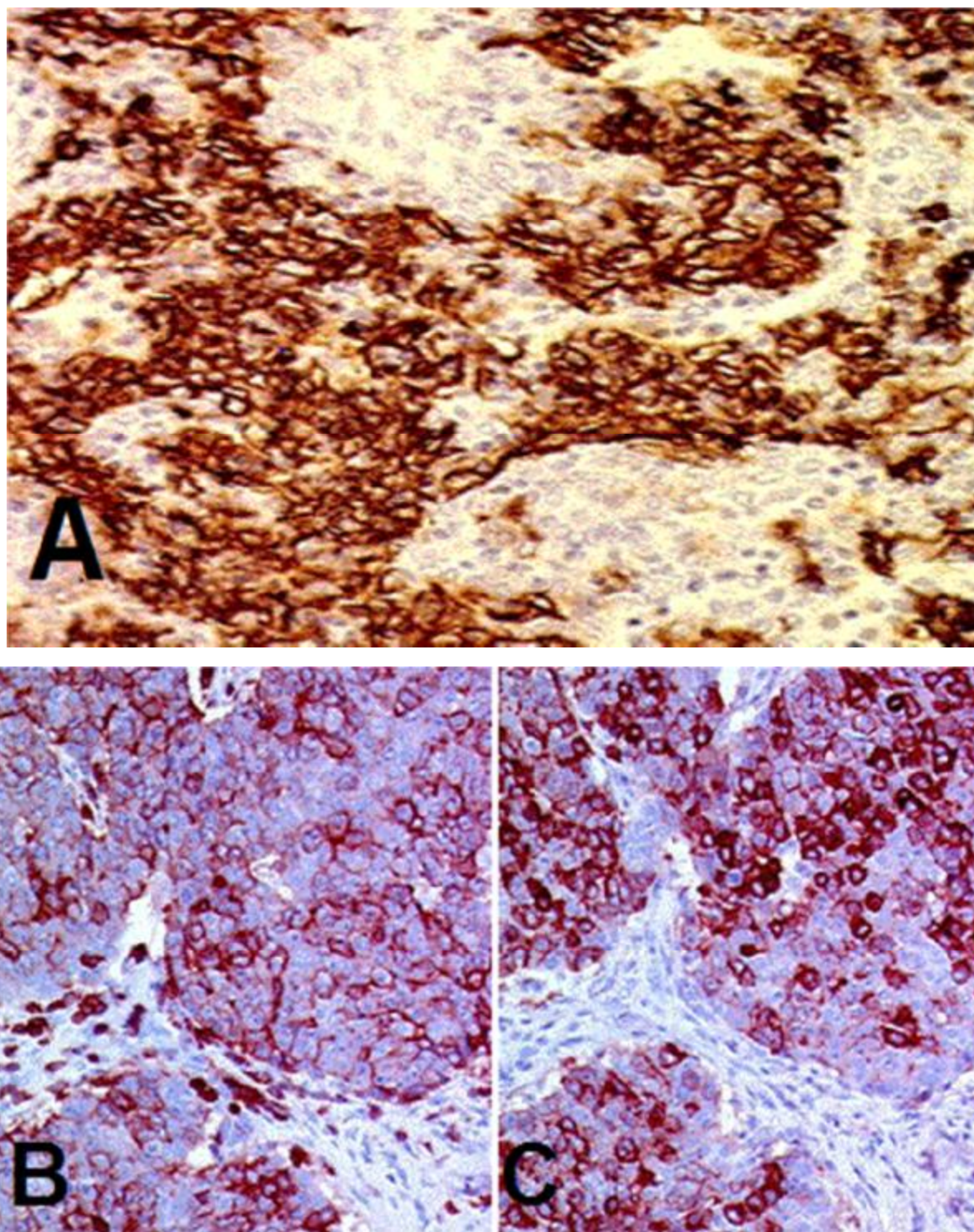


Figure 21: Immunomarquage des cellules épithéliales d'un thymome AB par un anticorps anti-CD20 (A), expression immuno-histochimique des antigènes CD5(B) et CD117 d'un carcinome thymique épidermoïde moyennement différencié (C).



## 5. Bilan d'extension et pré-thérapeutique :

L'imagerie fait partie intégrante du bilan d'extension locorégional et général des tumeurs thymiques.

### a. Scanner thoraco-abdomino-pelvien(TAP) avec injection de produit de contraste :

C'est l'examen de référence dans le bilan d'extension des tumeurs du médiastin, demandé en première intention pour le thymome et le carcinome thymique.

Cet examen permet de préciser la pénétration nette de la tumeur dans la graisse médiastinale, l'enserrement majeur des vaisseaux du médiastin ou de la carène, l'épaississement péricardique localisé, la présence d'un bourgeon endoluminal ou la déformation nette de la paroi aortique ou cardiaque, la destruction osseuse ou l'effraction de la tumeur dans les parties molles qui sont les deux seuls signes permettant d'affirmer l'envahissement de la paroi. Le scanner dépiste précocement les métastases ganglionnaires médiastinales et parenchymateuses pulmonaires, mais aussi les autres cancers synchrones fréquents dans cette population.

En plus il garde un grand intérêt sur le plan thérapeutique ; il apporte des contre indications éventuelles pour le traitement chirurgical, permet de calculer le volume cible et de localiser le champ d'irradiation et évalue également l'efficacité du traitement (chimiothérapie ou radiothérapie) lors des contrôles.

**b. IRM :**

L'imagerie par résonance magnétique est plus performante que la tomodensitométrie pour analyser les rapports d'une tumeur avec le canal rachidien et son contenu. Les coupes frontales en pondération T2, donnent un aspect myélographique qui facilite la détection d'une compression médullaire ou d'un petit envahissement rachidien. Elle détecte beaucoup plus mal les calcifications.

**c. Tep-scanner :**

L'utilisation du tep scanner dans le bilan d'extension des tumeurs thymiques est optionnelle. Elle permet le diagnostic de localisations thoraciques (notamment pleurales) ou extra thoraciques méconnues au scanner. Son apport dans l'évaluation de la réponse thérapeutique sous chimiothérapie est en cours d'évaluation. Aucun de nos patients n'a eu le pet scanner.

**d. Autres examens dans le but d'un bilan d'extension :**

Ces examens radiologiques peuvent être demandés en fonction de la symptomatologie et du siège de la tumeur et qui chercheront l'envahissement des organes de voisinage :

- une échographie cardiaque peut être demandée devant la suspicion d'atteinte péricardique.
- un transit (ou endoscopie) œsophagien (ne) est également demandé devant un envahissement œsophagien.
- Une tomodensitométrie avec reconstruction vasculaire en cas de suspicion d'atteinte ou de compression vasculaire.
- Une endoscopie bronchique en cas de suspicion d'atteinte bronchique,

- La scintigraphie osseuse permet de confirmer une suspicion Métastases osseuses.
- Les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent être demandées devant une atteinte respiratoire
- L'électromyogramme est demandé si le malade présente une myasthénie associée.
- La recherche d'anticorps anti récepteurs à l'acétylcholine, anti thymus, anti muscle strié peut être faite en cas de suspicion de myasthénie.
- Des examens biologiques peuvent être pratiqués pour rechercher 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.
- Le dosage des marqueurs tumoraux ( $\beta$ HCG,  $\alpha$ FP) sont demandés pour éliminer une tumeur germinale (35).

L'ensemble des cas inclus dans cette étude ont bénéficié d'un bilan d'extension complet conformément aux recommandations internationales.

## 6. Le stade d'extension :

### a. Voies de dissémination

Les carcinomes thymiques et certains thymomes n'ont pas de capsule.

Les thymomes, après avoir envahi la plèvre ou le péricarde, ont la particularité d'avoir tendance à y disséminer sous la forme de nodules satellites.

Les thymomes, à la différence des carcinomes thymiques, disséminent exceptionnellement par voie lymphatique ou sanguine. Par définition, l'envahissement par contiguïté d'un ganglion n'est pas considéré comme une métastase.

### b. Classification en stades

La classification française du groupe d'étude des tumeurs thymiques combine l'extension tumorale au caractère complet ou non de l'exérèse : tumeur encapsulée et exérèse complète (I), tumeur invasive réséquée totalement (II), partiellement (IIIA) ou simplement biopsiée (IIIB), avec métastases sus-claviculaires ou pleurales (IVA) ou à distance (IVB).

Il n'y a pas de classification TNM officielle. Une proposition 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 (36) : tumeur complètement encapsulée (T1), envahissant le tissu conjonctif (T2), envahissant des structures adjacentes (T3), avec dissémination pleurale ou péricardique (T4), métastase ganglionnaire médiastinale antérieure (N1), autre

intrathoracique (N2), scalène ou supraclaviculaire (N3) et métastase à distance (M1). Cette classification TNM pourrait être plus adaptée aux carcinomes (Annexe8).

Dans le cadre du réseau RYTHMIC, la proposition est de stadifier à la fois selon le système de Masaoka-Koga/TMIG, sur la base duquel nos décisions thérapeutiques sont établies (annexe 7).

## 7. Pronostic et facteurs pronostiques :

### A. Les facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques sont difficiles à définir compte tenu de la rareté de ces tumeurs et de la multiplicité des classifications histologiques, peu reproductibles. Neuf études ont étudié la valeur des facteurs pronostiques en analyse multi variée. Après analyse critique des données, huit études ont été retenues. Le nombre de patients inclus dans ces études varie de 83 à 307, soit 1 297 patients au total. Les paramètres étudiés étaient soit cliniques (âge, sexe, présence de symptômes, compression médiastinale, myasthénie), soit histopathologiques.

#### a. Les caractéristiques cliniques :

Les valeurs pronostiques du sexe et de l'âge ont été prises en compte dans sept études. Aucune de ces études n'a identifié le sexe comme facteur pronostique indépendant pour la survie globale.

Concernant l'âge, les résultats sont hétérogènes. Deux études, celle de la Mayo Clinic (37,38) et celle de la FNCLCC (39,40), trouvent en analyse multivariée un pronostic défavorable associé à un âge inférieur à 30 ans. Ces deux mêmes séries retrouvent d'ailleurs un pronostic défavorable lié à l'existence de symptômes cliniques et, en particulier, de compression médiastinale. Les cinq autres études n'ont pas identifié l'âge comme facteur pronostique indépendant.

**b. Les syndromes d'accompagnement :**

La valeur pronostique de la myasthénie a été prise en compte dans huit études. Sept de ces études n'ont pas identifié la myasthénie comme facteur indépendant pour la survie globale. Dans une d'entre elles, la myasthénie est un facteur pronostique indépendant favorable pour la survie globale(41). La valeur pronostique de la présence d'une maladie auto-immune a été prise en compte dans cinq des huit études. Pour trois d'entre elles (42), la présence d'une maladie auto-immune est associée à un pronostic aggravé. Les deux autres études n'ont pas identifié la présence de maladie auto-immune comme facteur pronostique indépendant pour la survie globale.

**c. Le type histologique :**

Les résultats concernant la valeur pronostique du type histologique sont hétérogènes, d'autant plus que plusieurs classifications histologiques, pas toujours compatibles, ont été utilisées. La valeur pronostique des types histologiques est souvent moins importante que le caractère invasif, même s'il existe pour certains une relation entre les deux. Verley et al. considèrent les thymomes à cellules fusiformes comme étant toujours bénins et les thymomes à prédominance épithéliale comme étant plus agressifs, surtout s'ils sont indifférenciés. Blumberg et al. retrouvent la valeur pronostique défavorable des formes indifférenciées ou carcinomes thymiques qui sont d'ailleurs exclus des autres études.

La série de Latz et al. retrouve après radiothérapie postopératoire une médiane de survie de 9,5 mois (n = 10) pour les carcinomes du thymus par rapport à une médiane de 50 mois pour les thymomes invasifs (n = 33).

d. Le stade anatomo-clinique :

Le stade tumoral a été pris en compte dans huit études. Toutes les études reconnaissent que l'existence d'une invasion tumorale au-delà de la capsule est un facteur de mauvais pronostic. Il existe une bonne corrélation entre le stade de Masaoka et la survie : la différence est observée entre les stades I et II et les stades III et IV (43, 44, 45, 46, 47,48). La valeur pronostique de la taille de la tumeur a été prise en compte dans trois des huit études. Dans deux d'entre elles, la taille tumorale est un facteur pronostique indépendant pour la survie globale (43,48). La survie à dix ans des tumeurs de taille inférieure à 5 cm est de 100 % et de 50 % pour les tumeurs de taille supérieure à 15 cm.

Pour les stades IV, il est difficile de donner des chiffres de survie. Elle varie entre les séries chirurgicales (moins de 10 % des patients) et les séries non chirurgicales (entre 23 % et 59 %). Les séries non chirurgicales ont observé essentiellement des patients à des stades IVA plutôt qu'à des stades IVB. Le pronostic semble plus péjoratif pour les stades IVB (37 % versus 24 %) dans la série de Wang et Taylor (49). Pour les carcinomes du thymus, le stade (classification de Masaoka) ne paraît pas être un facteur pronostique (série de 43 patients) (50). Seul l'envahissement des vaisseaux innominés est retrouvé comme étant un facteur pronostique en analyse multivariée.



e. Le type de résection :

La qualité de la résection a été étudiée dans six des huit études. Dans toutes ces études, la résection complète est retrouvée comme principal facteur pronostique en analyse multivariée.

Selon une large étude multicentrique sur 1320 patients réalisée par Kondo et Monden, la résection totale est le facteur pronostic le plus important pour la survie, les survies à 5ans pour les stades III et IV, ont été de 92,9% après résection complète, versus 64,4% après résection subtotale et de 35,6% pour les patients inopérables. Rea et Al., viennent confirmer ces résultats, puisqu'ils n'ont pas objectivé de différence statistiquement significative de survie entre les patients ayant bénéficié d'une résection incomplète et ceux ayant été uniquement biopsiés.(Tableau N° 7).

Dans notre série également, les survies les plus intéressantes ont été observées chez les patients ayant eu une résection complète même lorsqu'il s'agissait de tumeur initialement non résécable ayant pu être réséquée par la suite après traitement néo-adjuvant.

Tableau N°7 : survie en fonction de stade

Étude	Nombre	% de résection complète	Survie à 5 ans				Survie à 10 ans			
			I	II	III	IV	I	II	III	IV
Kondo K(51)	924	92	100	98	89	71	100	98	78	47
Regnard JF (52)	307	85	89	87	68	66	80	78	47	30
Blumberg D (53)	118	73	95	70	50	100	86	54	26	-
Rea F (54)	132	81,8	93	93	60	36	84	82	51	0
Maggi G (55)	241	88	89	71	72	59	87	60	64	40

**B. Le pronostic :**

On admet que le stade de la maladie, le type histologique et le caractère complet de la résection sont les seuls éléments à avoir une valeur pronostique indiscutable dans les tumeurs thymiques. La survie des patients en fonction du stade et du type histologique est représentée dans le tableau N 8.

Dans ce travail, nous n'avons pas pu déterminer les facteurs pronostiques par manque de puissance statistique (5 cas de carcinomes thymiques et 12 cas de thymomes).

Tableau N°8 : Le pronostic des thymomes d'après Angelillo et al.

	A	AB	B1	B2	B3	C
Survie à 10 ans OMS2004	100%	80à100%	90à100%	50à100%	50à70%	30%
Stade I Masaoka	Favorable					
Stade II Masaoka	95 % à 10 ans ,80% à 20 ans					
Stade III Masaoka	Intermédiaire 90% à 10 ans ,65% à20 ans					
Stade IV Masaoka	Défavorable 50% à 10 ans, 0% à20 ans					

## 8. la prise en charge :

Les plans de traitement sont conçus de façon à répondre aux besoins uniques de chaque personne atteinte de cancer. Classiquement, il est fondé sur la chirurgie et la radiothérapie utilisée soit seule soit diversement associées. La chimiothérapie a pris dernièrement une place importante dans le traitement des stades avancés et des métastases.

La décision thérapeutique nécessite une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) incluant: un chirurgien thoracique, un pneumologue, un radiologue, un anatomopathologiste, un oncologue et un radiothérapeute.

### A- Les moyens thérapeutiques :

#### a. La chirurgie :

La résection chirurgicale est le principal traitement des tumeurs thymiques. L'abord chirurgical recommandé est la sternotomie médiane, qui permet une exploration complète du médiastin et des cavités pleurales, l'évaluation de l'importance de l'envahissement de la capsule, de la graisse périthymique et des structures médiastinales adjacentes, et la recherche d'implants tumoraux pleuro-péricardiques, notamment au niveau des culs-de-sac costo-diaphragmatiques (60.61.62).

Ces constatations peropératoires, associées à l'examen histopathologique des pièces de résection, constituent la base de la classification de Masaoka. L'importance de la résection dépend directement du niveau d'invasion tumorale. Si les tumeurs de stade I-II ne requièrent qu'une thymectomie totale emportant la graisse périthymique, les tumeurs de stades III et IV nécessitent une résection en

bloc de la tumeur et des structures adjacentes envahies (plèvre, péricarde, gros vaisseaux).

La préservation des nerfs phréniques est particulièrement cruciale chez les patients atteints de myasthénie, et le positionnement de clips chirurgicaux permet le ciblage d'une surdose de radiothérapie adjuvante (57,59). En cas d'atteinte parenchymateuse pulmonaire (10 % des cas), les résections atypiques sont préférées aux lobectomies ou pneumonectomies.

La résection de toute adénopathie suspecte d'envahissement tumoral est recommandée. Pour les tumeurs de stades I et II, la résection des adénopathies adjacentes à la tumeur et de la région médiastinale antérieure est conseillée. Pour les tumeurs de stade III, la résection des adénopathies de la région médiastinale antérieure et l'échantillonnage des autres régions (région paratrachéale, fenêtre aortopulmonaire, région sous-carinaire) sont recommandés.

Pour les carcinomes thymiques, l'échantillonnage ou le curage systématique doit inclure les régions médiastinales antérieures, sus-claviculaires et cervicales basses (60). L'interprétation des sections tumorales congelées, réalisées de façon extemporanée, doit être circonspecte, en particulier pour les marges de résection, avec un risque élevé de faux positifs et de faux négatifs. Pour les tumeurs de stade IVa, l'intérêt de la chimiothérapie-hyperthermie intrapleurale est en cours d'évaluation.

Plusieurs équipes ont décrit la faisabilité de la chirurgie "mini-invasive" pour le traitement des tumeurs thymiques (61). Le terme de chirurgie mini-invasive regroupe une variété de techniques, de voies d'abord (voie d'abord transcervicale, manubriotomie, etc.) et d'équipements (chirurgie vidéo-assistée, chirurgie robotique).

La chirurgie vidéo-assistée, permettant d'utiliser des voies d'abord plus réduites, est utilisée par certaines équipes pour des tumeurs de petit volume et paraissant bien encapsulées (60,58). Dans ce cas, l'orifice d'extraction doit être élargi suffisamment pour ne pas endommager ou fractionner la pièce opératoire ; l'extraction de la pièce doit être faite au travers d'un sac protecteur. La conversion vers une voie d'abord ouverte traditionnelle est nécessaire en cas de risque de résection non carcinologique (envahissement tumoral de la capsule, résection incomplète, rupture tumorale). La conversion n'est pas considérée comme une complication de la chirurgie mini-invasive. Les réserves concernant cette voie d'abord tiennent à l'ouverture systématique de la plèvre (qui peut être évitée par sternotomie médiane), avec risque de dissémination, et à la courbe d'apprentissage de cette technique, c'est-à-dire au risque encouru de dissémination tumorale lorsque l'intervention est réalisée par une équipe débutante plutôt que par une équipe experte.

Dans les séries récentes, la mortalité opératoire ne dépasse pas 3 % (57). Le taux de résection complète dépend du stade de la maladie ; il est d'environ 100% pour les stades I et II, de 85 % pour les stades III et de 42 % pour les stades 4 (60,57,58).

#### b. La radiothérapie :

La radiothérapie constitue un excellent traitement adjuvant à la chirurgie mais peut également être exclusive dans les formes localisées inopérables. Il n'y a aucune donnée solide sur la place et l'intérêt d'une radiothérapie néoadjuvante isolée.

Il est recommandé de conduire ce traitement selon une technique conformationnelle, avec étude des histogrammes dose-volume concernant les volumes cibles et les organes critiques, en particulier le parenchyme pulmonaire, le cœur et la moelle épinière. La radiothérapie conformationnelle avec modulation

d'intensité peut être plus particulièrement considérée chez les patients ayant une tumeur avec extension au péricarde. Les contraintes de doses d'irradiation sont celles de la radiothérapie thoracique externe (62). Le fractionnement standard est recommandé (9 à 10 Gy hebdomadaires en 5 séances).

i. La radiothérapie adjuvante :

La radiothérapie adjuvante doit commencer dans les 2 à 3 mois suivant la chirurgie. Le volume cible comporte 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 postopératoire et, également, à l'aide de la description per-opératoire, ce qui peut être facilité par la mise en place de clips radio-opaques. La limite supérieure du champ d'irradiation se situe au niveau du défilé cervico-thoracique, et la limite inférieure au niveau du médiastin moyen, sauf pour les formes ectopiques. L'irradiation des creux sus-claviculaires n'est pas recommandée, en l'absence d'études démontrant son utilité (63).

Les doses d'irradiation dans le cadre de la radiothérapie postopératoire des tumeurs thymiques sont très discutées. Après résection complète R0, la dose délivrée est habituellement comprise entre 45 et 50 Gy (elle va parfois jusqu'à 56 Gy) dans l'ensemble du volume cible, en fractionnement standard (1,8 à 2 Gy par séance).

En cas de résection R1, une surimpression jusqu'à 54-60 Gy au niveau des éventuels clips laissés en place lors de l'intervention permet de contrôler une zone jugée douteuse par le chirurgien. Enfin, en cas de résection incomplète R2, la surimpression au niveau de la zone à risque de rechute peut atteindre 66 Gy. Les indications de la radiothérapie postopératoire après résection chirurgicale complète sont fondées sur des séries et des analyses rétrospectives (63, 64,65).

Une étude a été menée par Curran et al. (66) où ils décrivent un taux de récurrences de 5% (1/43) pour les patients ayant reçu une irradiation contre 28% (67,68) en l'absence d'irradiation, résultats obtenus à partir de huit séries de la littérature.

Dans cette série, aucune rechute n'a été diagnostiquée chez le patient ayant reçu une RTE adjuvante ce qui confirme le rôle de cette dernière pour prévenir les rechutes.

ii. La radiothérapie définitive (patient non opérable):

En cas de tumeur en place, la dose de 66 Gy est recommandée pour l'ensemble du volume cible. La radiothérapie est souvent associée dans ce cas de façon séquentielle ou concomitante à la chimiothérapie. Le type de chimiothérapie associée sera discuté au chapitre suivant.

L'association de la chimiothérapie à la radiothérapie a l'avantage d'améliorer la survie des patients par rapport à une radiothérapie exclusive. En effet, Venuta et Al. ont comparé de façon rétrospective la survie de deux groupes de patients traités soit par radiothérapie exclusive soit par l'approche combinée. Le taux de survie des patients de stade III et IVA ayant reçu de la radiothérapie et de la chimiothérapie est supérieur à celui des patients ayant reçu une radiothérapie exclusive (différence significative). Ces stratégies ont particulièrement été rapportées pour les carcinomes thymiques.

Dans notre série, la RT a été combinée à une chimiothérapie chez un seul patient inopérable et a permis un bon contrôle local et à distance pendant 8 mois.

c. La chimiothérapie :c.1. Objectifs :

La chimiothérapie est indiquée dans trois 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 résécabilité, une radiothérapie séquentielle.
- En cas de tumeur localisée réséquée, la chimiothérapie adjuvante permet de réduire le risque de récurrence tumorale. Elle se discute essentiellement dans le carcinome thymique.
- En situation métastatique, la chimiothérapie palliative a l'objectif d'améliorer la qualité de vie des patients et d'augmenter la survie des patients.

c.2. Drogues et protocoles de chimiothérapie :

-> Mécanismes d'action et tolérance

✓ Les agents alkylants : Ces agents possèdent un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles pouvant réagir avec les bases azotées de l'ADN. Ils créent des ponts intra- ou intercaténaux par l'intermédiaire de liaisons covalentes avec certaines bases de l'ADN. La transcription et la réplication sont de ce fait inhibées entraînant des lésions cellulaires létales. Les alkylants sont responsables par ailleurs de la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN. Les principales familles d'alkylants utilisées dans les tumeurs thymiques sont:

Les sels de platine : Cisplatine, Carboplatine

Les oxazophorines : Cyclophosphamide, Ifosfamide.



✓ Les inhibiteurs de topoisomérase II : Agissent par inhibition des topoisomérase II, enzymes chargées de réguler la structure dans l'espace de l'ADN en y provoquant des coupures qu'elle répare ensuite. En bloquant le complexe enzyme/ADN à un stade clivable, ces agents cytotoxiques entraînent des coupures de l'ADN qui sont responsables de la cytotoxicité. Ils provoquent également la formation de radicaux libres oxygénés toxiques dans certaines structures membranaires de la cellule. Les principaux inhibiteurs de la topoisomérase II utilisées dans les tumeurs thymiques sont : la doxorubicine, l'épirubicine et l'étoposide.

Outre la neutropénie, les nausées et vomissements, la mucite et l'alopécie, la doxorubicine et l'épirubicine peuvent engendrer une cardiotoxicité cumulative se manifestant par une insuffisance cardiaque congestive. L'étoposide lui est responsable essentiellement de myélosuppression.

✓ Les agents ciblant le fuseau mitotique : En se liant à la tubuline. Ces agents empêchent la formation et le maintien du cytosquelette. Ces agents sont phase M dépendants. Deux groupes de molécules existent avec des modes d'action opposés :

Les Taxanes (Paclitaxel) qui facilitent la polymérisation de la tubuline et en inhibent la dépolymérisation.

Les Alcaloïdes de la pervenche (Vincristine) qui empêchent la polymérisation du fuseau mitotique.

Les toxicités neurologiques (polynévrite sensitivo-motrice) et hématologiques sont les plus fréquemment rapportées sous traitement par les agents ciblant le fuseau.

▼ Les antimétabolites sont des molécules qui interviennent avec la synthèse des acides nucléiques en inhibant les enzymes clés ou en jouant le rôle de substrat piège. Les principaux antimétabolites utilisés dans les tumeurs thymiques sont : la gemcitabine, le 5FU et le pemetrexed. Leurs effets secondaires sont principalement d'ordre hématologique, digestif (diarrhée et mucite), cardiaque et cutané (syndrome main-pied).

-> Protocoles

Le protocole CAP Cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>), Adriamycine (50 mg/m<sup>2</sup>), Cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>) (70) administré tous les 21 est le protocole le plus utilisé et donne probablement les meilleurs taux de réponse. Loehrer a évalué en 1994 le protocole CAP chez 30 malades métastatiques et en récurrence. Le taux de réponse objective obtenu a été de 50% avec une médiane de survie de 12 mois

Les associations de carboplatine (AUC 5 à 6) et paclitaxel (150 à 200 mg/m<sup>2</sup>), ADOC (Cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>) au J1, Adriamycine (50 mg/m<sup>2</sup>) au J1, Vincristine (0,6 mg/m<sup>2</sup>) au J3 et Cyclophosphamide (700 mg/m<sup>2</sup>) au J4) ou de VIP (Etoposide 75mg/m<sup>2</sup> de J1 à J4, Ifosfamide 1,8g/m<sup>2</sup> de J1 à J4 et Cisplatine 20mg/m<sup>2</sup> de J1 à J4) tous les 21 jours sont les alternatives les plus utilisées après le CAP(71,72), en particulier en cas de carcinome thymique. Les autres protocoles de chimiothérapie possibles sont les associations PE (cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> J1 et VP 16 120 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J3), Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> Adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup> et VP16 100 mg/2/j x3 j. (Tableau N°10).

Dans une étude phase II menée par Lemma et al chez 46 cas de thymomes et carcinomes thymiques, le taux de réponse objective sous l'association Carboplatine et Paclitaxel variait de 21,7% pour les thymomes à 42,9% pour les carcinomes thymiques. (73)

Fornasiero a évalué en 1990 chez 37 malades le protocole ADOC dans une étude prospective, il a obtenu un taux de réponse de 92% avec 47% de rémission complète. La médiane de survie a été de 15 mois.

L'EORTC [European Organization On Research And Treatment Of Cancer] a publié en 1996 une étude sur 16 patients testant le protocole VP, il a obtenu un taux de réponse objective de 60% dont 30% de rémission complète et surtout une médiane de survie de 4,3 ans. Loehrer a présenté en 1998 ses résultats préliminaires à l'ASCO 1998 (American Society Of Clinical Oncology) concernant le protocole VIP chez 14 patients. Il a obtenu un taux de réponse objective de 43% chez des malades métastatiques et/ou récidivants.

Le protocole de chimiothérapie souvent associé à la RT est l'association de cisplatine et etoposide (VP) avec des taux de réponse variant de 40 à 70%.

En seconde ligne, plusieurs options de chimiothérapie sont ainsi possibles : Gemcitabine, Paclitaxel, 5FU, pemetrexed, Etoposide ou Ifosfamide. (74, 75,76).

Tableau N°9 : Principaux protocoles de chimiothérapie évalués de façon prospective dans les tumeurs thymiques de stade avancé

Auteur	protocole	N	Type tumeur	Stade	schéma	Taux de réponse %	Chirurgie		Traitement ultérieur	
							%	Résection complète	Radiothérapie (%)	Aucun (%)
<b>Chimiothérapie</b>										
Macchiarini et al.1991	CEE	7	T/CT	III	PhaseII	100	100	57	0	0
Berruti et al.1993	ADOC	6	T	III-IVA	Phase II	83	?	17	?	?
Rea et al.1993	ADOC	16	T	III-IVA	Retrosp	100	100	69	0	0
Berruti et al.1999	ADOC	16	T	III-IVA	Phase II	81	56	56	31	13
Venuta et al.2003	CEE	15	T/CT	III	retrosp	66	100	?	?	?
Bretti et al.2004	ADOC/ PE	25	T/CT	III-IVA	retrosp	72	68	44	?	?
Kim et al.2004	CAPP	22	T		PhaseII	77	100	72	0	0
Lucchi et al.2005	CEE	36	T/CT	III-IVA	retrosp	67	69	78	19	3
Jacot et al.2005	CAP	5	T/CT	III-IVA	Retrosp	75	38	25	50	12
Yakoi et al.2007	CAMP	14	T/CT	III,IV	Retrosp	93	64	14	14	21
Kunitoh et al.2009	CODE	21	T	III	PhaseII	62	62	43	24	14
Park et al.2012	DDP-Docetaxel	27	T/CT	III/IV	Phase II	63	70	63	4	25
<b>Radio chimiothérapie</b>										
Loehrer et al.1997	CAP/54 Gy	23	T/CT	III-IVA	Phase II	70	0	0	0	100
Wright et al.2008	PE , ADOC , CAP, CEE/45-60Gy	10	T/CT	III-IVA	retrosp	40	100	80	0	0

Légende: T: Thymome; CT: Carcinome thymique; Retrosp: Rétrospective. CODE: cisplatine (25mg/m<sup>2</sup>/semaine), vincristine (1mg/m<sup>2</sup>/semaine), adriamycine (40mg/m<sup>2</sup>/semaine), etoposide (80mg/m<sup>2</sup>x3days/semaine); CEE: cisplatine (75mg/m<sup>2</sup>/3 semaines), epirubicine (100mg/m<sup>2</sup>/3 semaines), etoposide (120mg/m<sup>2</sup>x3days/ 3semaines);CAPP: Cap et prednisone; CAMP: cisplatine (20mg/m<sup>2</sup> x4d/3 semaines), adriamycine (40mg/m<sup>2</sup>/3 semaines), methylprednisolone (1000mg/m<sup>2</sup>x4days, 500mg/m<sup>2</sup>x2d/3 semaines).

### c.3. Modalités de la chimiothérapie :

#### -> *Chimiothérapie d'induction*

Les taux de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante sont compris entre 70% et 80%, avec un taux de résection chirurgicale complète compris entre 30% et 50% (80).

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.

Une option, en particulier pour les carcinomes thymiques de résécabilité 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.

#### -> *Chimiothérapie adjuvante*

L'utilisation de la chimiothérapie en situation post-opératoire, 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.

#### -> *Chimiothérapie palliative*

En cas de tumeur métastatique ou récidivante, non résécable, 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%.

d. Thérapies ciblées :

L'utilisation des thérapies ciblées n'est pas un standard, car d'autres options sont souvent disponibles, comme décrit ci-dessus. Des inhibiteurs de tyrosine kinase, pourraient ainsi, sur la base d'observations isolées, stabiliser la maladie dans le carcinome thymique ne répondant pas à une première ligne de chimiothérapie.

Le sunitinib est un inhibiteur multikinase qui perturbe le fonctionnement des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) 1, 2 et 3, le récepteur du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR), du « stem cell factor » c-kit et du récepteur Fms-Like tyrosine kinase 3 (FLT3). L'inhibition de ces kinases entraîne un blocage de la transduction, et de nombreux processus intra-cellulaires comme la croissance cellulaire, la progression tumorale, le développement des métastases et l'angiogenèse. L'atteinte de la transmission du VEGF et du facteur FGF basique entraîne une diminution majeure de l'angiogenèse.

Un essai de phase II a récemment démontré l'efficacité de sunitinib, en termes de taux de réponse et de contrôle de la maladie, chez des patients porteurs de carcinome thymique et, dans une moindre mesure, de thymomes en situation de récurrence (77,78). Cette drogue représente ainsi une option dès la seconde ligne thérapeutique, indépendamment du type histologique ou du statut KIT. Le sunitinib a été administré oralement et quotidiennement (4 semaines de traitement suivies de 2 semaines d'arrêt) à la dose de 50mg. A noter que les effets secondaires liés au sunitinib sont essentiellement l'asthénie, les diarrhées, les nausées, les mucites, la modification de la couleur de la peau et des cheveux, la sécheresse cutanée, le syndrome main pied, la dystroïdie et l'insuffisance cardiaque.

Il n'y a pas de données cliniques suffisantes sur l'efficacité d'autres anti-angiogéniques, comme l'aflibercept ou le bevacizumab.

L'expérience de plusieurs équipes suggère l'intérêt des inhibiteurs de mTOR. L'évérolimus se lie à une protéine intracellulaire, la FKBP-12, pour former un complexe médicament-protéine qui, à son tour, se lie à la kinase mTOR afin de neutraliser son activité. La désactivation de cette voie par l'évérolimus provoque la mort cellulaire et inhibe la synthèse protéique, la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et la propagation des cellules cancéreuses. Le traitement quotidien par évérolimus à la dose de 10mg a été évalué dans le cadre des tumeurs thymiques et a montré des taux de réponse de 69%, et des survies sans progression de 11,3 mois (79). La tolérance à ce traitement peut être marquée par la survenue de pneumopathies, de mucites, de rashes cutanés, d'anémie, d'hyperglycémie ou d'hypercholestérolémie.

Une recommandation est l'inclusion des patients porteurs de tumeurs thymiques réfractaires dans les essais de phase I.

e. Soins de support :

\*Les médicaments antalgiques :

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une échelle d'emploi des analgésiques selon l'intensité de la douleur évaluée. L'International Association for the Study of Pain (IASP) préconise la prescription d'opioïdes, d'emblée, pour toute douleur par excès de nociception supérieure à 6 sur l'Échelle Visuelle Analogique (EVA).

Les analgésiques du palier I : paracétamol.

Les analgésiques du palier II : sont dits "centraux" ou "morphiniques faibles", car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral. Ils sont utilisés seuls (par exemple le tramadol), ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine-paracétamol, tramadol-paracétamol).

Les analgésiques du palier III : regroupent des agonistes morphiniques forts et des agonistes antagonistes (Morphine, Oxycodone, Hydromorphone, Fentanyl).

Dans certains cas, les analgésiques peuvent être associés à des médicaments dits "adjuvants" ou "coanalgésiques" (AINS, antispasmodiques, anxiolytiques, corticoïdes, myorelaxants). Ce sont des médicaments dont l'effet antalgique propre est relativement modeste, mais qui, associés à un autre analgésique, peut renforcer ou compléter l'action de celui-ci, voire limiter la prescription de médicament opioïde.

\*Les agents modulateurs de l'os :

Les biphosphonates (en chef de file : l'acide zolédronique) ; qui inhibe la résorption ostéoclastique osseuse.

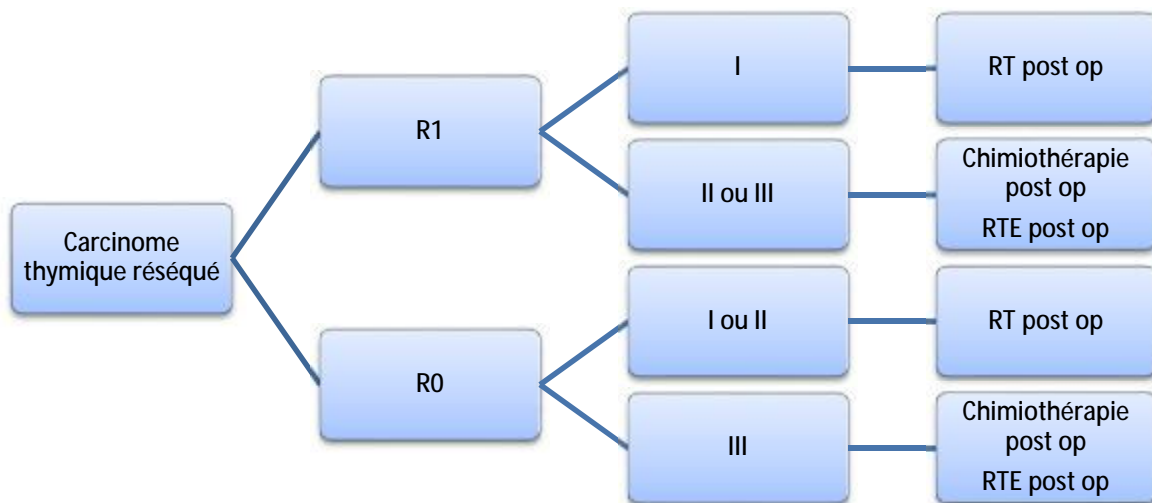
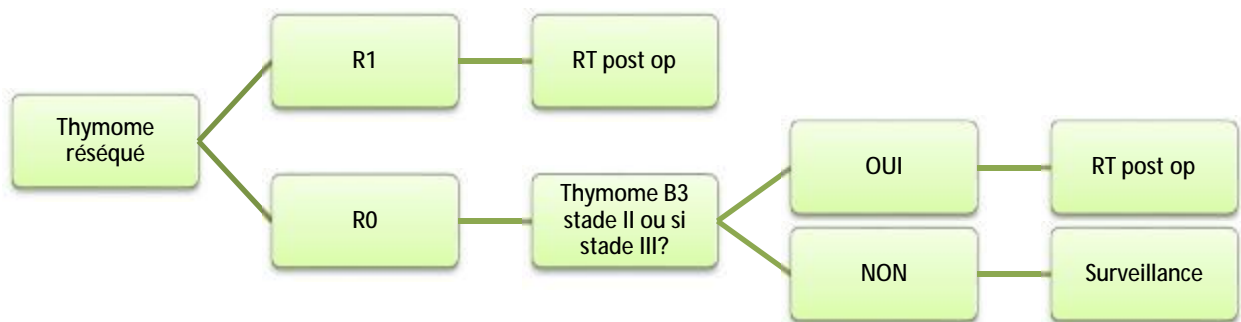
Le Denosumab : anticorps monoclonal qui inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse.

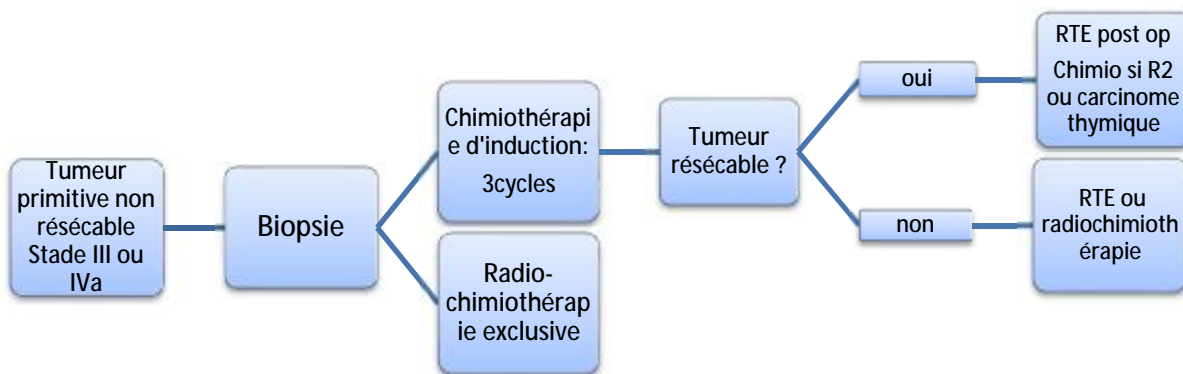
Ces agents modulateurs de l'os, et à un degré supérieur le Dénosumab, réduisent significativement le taux de complications liées aux métastases osseuses notamment l'hypercalcémie, la compression médullaire et la fracture osseuse pathologique.



**B- Les indications thérapeutiques**

La stratégie thérapeutique, est fonction du stade de la maladie et du caractère complet ou non de la résection. Nous présentons ci dessous la dernière version, établie en 2016, des recommandations de la Société Européenne d’Oncologie Médicale (ESMO) :





Selon les mêmes recommandations de l'ESMO, tous les patients présentant un thymome ou carcinome thymique devraient bénéficier d'une chimiothérapie palliative si l'état général le permet.

Les stratégies thérapeutiques adoptées chez tous les patients de notre série ont été prises en Réunions de Concertation Pluridisciplinaires. Elles ont toutes bien respecté les recommandations internationales présentées ci dessus.

## 9. La 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 recommandée par les guidelines de NCCN 2017 est la suivante :

(1) en cas de thymome de stade I ou II, après résection complète: tomographie thoracique avec contraste tous les 6 à 12 mois pendant 2 ans puis annuelle pendant 5 ans pour les carcinomes thymiques et 10 ans pour les thymomes.

(2) en cas de thymome de stade III ou IV, de carcinome thymique, ou après résection R1 ou R2: tomographie thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuelle pendant 5 ans pour les carcinomes thymiques et 10 ans pour les thymomes.

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.

# CONCLUSION

Les tumeurs thymiques sont des tumeurs médiastinales rares. Les thymomes sont des tumeurs mixtes épithéliales et lymphocytaires de classification histologique complexe, qui peuvent être associées à des manifestations auto-immunes.

Le bilan préthérapeutique et la stadification tumorale permettent de décider du traitement.

La résection chirurgicale en est la pierre angulaire dans les tumeurs thymiques résécables. L'absence d'envahissement des marges de résection représente un facteur pronostique essentiel. La radiothérapie postopératoire est habituellement réalisée en cas de résection incomplète, de tumeur invasive (stade III) et agressive sur le plan histologique (thymome B3 ou carcinome thymique). La chimiothérapie post-opératoire a peu de place. Elle trouve son intérêt essentiellement dans les carcinomes thymiques de stade III.

Dans les tumeurs thymiques non résécables, la stratégie thérapeutique est multimodale et repose sur la chimiothérapie préopératoire et puis en cas de réponse un traitement local (chirurgie ou radiothérapie).

En présence de métastases à distance, les traitements systémiques constituent le principal recours dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

A travers la littérature, on peut déduire que les tumeurs thymiques sont en général de bon pronostic. Cependant, dans notre étude un pronostic réservé a été documenté. Cette discordance est due à plusieurs facteurs :

- Le nombre limité de patients inclus dans l'étude en comparaison avec celui d'autres séries revues dans la littérature.
- Le retard de diagnostic lié à un retard de consultation.
- Le taux élevé des stades avancés et métastatiques dans notre série. Par conséquent, le traitement était principalement palliatif et le pronostic a été défavorable.

Finalement, pour améliorer les résultats thérapeutiques et pronostiques de ces patients, on propose d'établir des études prospectives des tumeurs thymiques et des prises en charges plus codifiées par un réseau de centres experts dans le cadre d'une coordination pluridisciplinaire.

# RESUMES



## Résumé

### Les tumeurs épithéliales thymiques :

### A propos de 17 cas

#### Introduction :

Les tumeurs épithéliales thymiques sont des tumeurs rares, d'évolution et de pronostic variables. Ils regroupent les thymomes et les carcinomes thymiques. La stratégie thérapeutique dépend du stade anatomo-clinique. Cependant d'importantes différences sont observées en matière de réponse thérapeutique et de survie. Cette étude a pour objectif de décrire les caractères épidémiologiques, cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques, et surtout les résultats thérapeutiques et le pronostic des thymomes et des carcinomes thymiques.

#### Matériels et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une série de cas de thymomes et carcinomes thymiques colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant une période de 7ans [Octobre 2010 et Mai 2017]. Les données épidémiologiques, cliniques, pathologiques ainsi que les résultats thérapeutiques ont été analysés par logiciel Excel. La survie globale et la survie sans maladie, la survie sans progression et la survie globale ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier.

#### Résultats :

Les thymomes représentent une fréquence de 2,42% de l'ensemble des tumeurs thymiques pris en charge au service d'oncologie Hassan II Fès. L'âge médian de population étudiée est de 49,64 ans [22-81 ans] et le sexe-ratio était de 2,4.

La dyspnée et la douleur thoracique ont été les signes révélateurs les plus fréquents.

La myasthénie représente l'essentiel du syndrome paranéoplasique rencontré dans notre série.

Les stades localement avancés et métastatiques étaient majoritaires dans notre série (82,3% des cas). Selon la classification de Masaoka 7 patients présentaient un stade IVb, 2 patients stade IVa, 6 patients stade III et 2 patients présentaient un stade IIb.

L'examen anatomopathologique a diagnostiqué 70,58% sont des thymomes et 29,41% carcinomes thymiques.

La chirurgie a été mis en œuvre dans 2 cas, elle été complète et sans résidu microscopique dans les deux cas.

Deux patients ont reçu une radiothérapie adjuvante à la chirurgie ou après chimiothérapie néo-adjuvante.

La chimiothérapie a été prescrite chez 13 malades dans la plupart des cas le traitement est palliatif vu l'envahissement locorégional et métastatique chez la majorité des cas avec le protocole de CAP.

Deux malades sont guéri, 8 malades ont été décédés des par maladie, 3 malades ont été perdus de vue, les malades restant sont en control locorégional et métastatique.

Conclusion :

Les tumeurs épithéliales du thymus, incluant thymomes et carcinomes thymiques, sont des tumeurs rares, elles appartiennent au groupe des tumeurs orphelines. Par leur situation anatomique et fréquence, les tumeurs épithéliales du thymus posent des problèmes spécifiques, du diagnostic anatomopathologique à la stratégie thérapeutique ; ces tumeurs nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

## Summary

### Thymic epithelial tumors: About 17 cases

#### Introduction:

Thymic epithelial tumors are rare tumors with variable prognosis and prognosis. They include thymomas and thymic carcinomas. The therapeutic strategy depends on the anatomic-clinical stage. However, significant differences are observed in therapeutic response and survival. The aim of this study is to describe the epidemiological, clinical, biological and pathological characteristics and, above all, the therapeutic results and the prognosis of thymomas and thymic carcinomas.

#### Materials and methods:

This is a retrospective study of a series of cases of thymomas and thymic carcinomas collected at the Medical Oncology Department of the Hassan II Hospital in Fez during a period of 7 years [October 2010 and May 2017]. Epidemiological, clinical, pathological and therapeutic results were analyzed by Excel. Overall survival and disease-free survival, progression-free survival and overall survival were calculated using the Kaplan-Meier method.

#### Results:

Thymomas represent a frequency of 2.42% of all thymic tumors in the Hassan II Fez oncology department. The median age of the study population was 49.64 years [22-81 years] and the sex ratio was 2.4.

Dyspnea and chest pain were the most common telling signs.

Myasthenia gravis represents the essential part of the paraneoplastic syndrome encountered in our series.

The locally advanced and metastatic stages were the majority in our series (82.3% of cases). According to the Masaoka classification, 7 patients had stage IVb, 2 stage IVa patients, 6 stage III patients and 2 patients had stage IIb.

The pathologic examination diagnosed 70.58% are thymomas and 29.41% thymic carcinomas.

The surgery was implemented in 2 cases, it was complete and without microscopic residue in both cases.

Two patients received radiotherapy adjuvant to surgery or after neoadjuvant chemotherapy.

Chemotherapy was prescribed in 13 patients in most cases the treatment is palliative given locoregional and metastatic invasion in the majority of cases with the CAP protocol.

Two patients were cured, 8 patients died from disease, 3 patients were lost from sight, the remaining patients were in locoregional and metastatic control.

#### Conclusion:

Thymus epithelial tumors, including thymomas and thymic carcinomas, are rare tumors and belong to the group of orphan tumors. The epithelial tumors of the thymus present specific problems, from anatomical pathology to therapeutic strategy, due to their anatomical and frequency. these tumors require multidisciplinary care.

مطبق

## الأورام اللمعية تيرية : بعض 17 حالة

مقدمة:

الأورام اللمعية تيرية هي أورام نادرة، وتشمل العروق ويوم والوطن السعالني تواتر يجد بالعلاج يةتعمد على المودلة البريوياليتشويدية. ومع ذلك، لوحظت تلاتلا فالكبيرة من حيثتجابهة للعلاج والبقاء على قيد الحياة ياتبهذه الورم تيهف الى وصف الخصائص بالذات نالجزيروياليتشويدية وخلصتالعلاج يةتشخيص لأورام الغدالعة تيرية.

البيك وطرق العمل:

لقد تم لنا عالمي نهج لاند تقواني فيها تيه الورم هذه تولد لدلة من حالاتالعروق ويوم وسوطن السعالني التي تم تجميعها في مصلحة كلوج بيلامد تشفي الجامعي حسبلثاني بفلن على مدى 7 سنوات (3 و 2010 ما يو 2017). تم مقارنتها معطيلالخصايدية الوالوياليتشويدية والعلاج ية بوسطة EXCEL. وتم حسب مدةالعلاج إجمال ية مدةالعيش بون مريض ومدةالعيش بون تظهير بقة Kaplan-Meier .

النتائج:

يمثل العروق يوم 2,42% مريض الأورام الغدالعة تيرية في الإقليم كلوج بيلامد تشفي الجامعي الحسبلثاني بفلن وكان متوسط علفوفة المروسة 64,49 سنة [22-81 سنة] نسبة الجنس 2,4 كانض يلقى تدف وألم في الصور العلاماتالهدوية والتمثيل تين ياهم الاعضامصاحبة للمرض السطاني . و فلقصد يف MASAKA، 7 مريض كانوا في المودلة IVb الذين من المرضي في المودلة IVa، 6 مريض في المودلة III أو كان 2 مريض في المودلة IIb .

وجد الفضل تشويحي أن 70,58% من العروق يوم و 29,41% من سوطن السعالني.

تنتج يذالوحادة خيال تين، كانكامل و بوبرقا ملبية في التظال تين.

تلقى تين من المرضي العلاج الإشعاعي بعد العلاج بالوحادة أو بعد العلاج يماي الأولي .

وقد وصف العلاج يماي ثلاثة عشر مريضاً في معظم الحالات العلاج هو مسكن نظراً لغزو السطاني في معظم

الحالات وقد تم ادنظام CAP.

تفظا تين من المرضي، توئفيان ية مريض بسبب المرض، وخبرثالفة مريض تابعة، والمرض يديين في

طولم تابعة.

الخلاصة:

الأورام الخبيثة، بما في ذلك الغدة الكظرية والوتمان المعوي، هي أورام نادرة تنتمي إلى مجموعة من أورام يتلم. بدب موضعها في الجسم يزبعبه في تشخيصها وتنشر إلى جدرانها، ويجب على العلاج، وهذه الأورام تطول عا ية م تعددة التخصصات.

# ANNEXES

Annexe 1 .La fiche d'exploitation :

## IDENTITE:

N° Dossier :

Sexe : 1  Masculin 2  Féminin

Age(en nombre d'années):

Ville de résidence :

Profession :

Situation familiale :

## ATCD

Personnels :

Tabac: 1  Oui .....Paquets/année 2  Non 3  Sevré .....Alcool: 1  Oui 2  Non 3  SevréMyasthénie: 1  Oui 2  NonErythroblastopénie: 1  Oui 2  Nonhypogammaglobulinémie: 1  Oui 2  Non

Autres maladies auto-immunes :

- Polymyosite 1  Oui 2  Non
- lupus érythémateux 1  Oui 2  Non
- polyarthrite rhumatoïde 1  Oui 2  Non
- thyroïdite 1  Oui 2  Non
- syndrome de Sjögren 1  Oui 2  Non

Familiaux : 1  cas similaire 2  autres



## MOTIF DE CONSULTATION

Découverte fortuite : 1  Oui 2  Non

## Manifestations cliniques :

Douleur thoracique : 1  Oui 2  Non

Dyspnée : 1  Oui 2  Non

Syndrome cave supérieur : 1  Oui 2  Non

Syndrome médiastinal : 1  Oui ..... 2  Non

## Syndromes paranéoplasiques

Myasthénie: 1  Oui 2  Non

Autres: 1  Oui ..... 2  Non

Délai de consultation (en mois) : 1  < 6 2  6 \_ 12 3  > 12

## EXAMEN CLINIQUE

Conscience : GCS..... : bon  moyen  altéré

Amaigrissement : 1  Oui .....Kg/mois 2  Non

Masse basi cervicale : ant :  Droite :  gauche :

Taille : < 2cm  2-4 cm  >4 cm

Adénopathies : 1  Oui 2  Non

Douleur thoracique : 1  Oui 2  Non

Dyspnée : 1  Oui 2  Non

Stade : I  II  III  IV

Dysphagie: 1  Oui 2  Non

Paralysie récurrent elle : 1  Oui 2  Non  
Droite :  gauche :

Syndrome cave supérieur 1  Oui 2  Non

Ptosis :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Diplopie :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Fatigue musculaire :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Autres :	1 <input type="checkbox"/> Oui .....	2 <input type="checkbox"/> Non
OMI	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non

### MOYENS DIAGNOSTIQUES

#### IMAGERIE :

Radiographie thoracique : 1  Oui 2  Non

Radiographie thoracique normale 1  Oui 2  Non

Radiographie thoracique normale 1  Oui 2  Non

Opacité latéralisée : droite  gauche

Élargissement médiastinal  Oui 2  Non

#### Si Oui :

Le médiastin antérieur: étage sup  étage moy (hilaire)

Tout le médiastin antérieur

Les calcifications : 1  Oui 2  Non

Métastase : 1  Oui 2  Non

TDM thoracique : 1  Oui 2  Non

Le siège : médiastin antéro-supérieur

antéro-supérieur et moyen

Tout le médiastin antérieur

La taille (en mm) .....

La densité : tissulaire  homogène  hétérogène

Envahissement locorégional 1  Oui 2  Non

Structures vasculaire :  TVI  VCS  Ao  TSA

Péricarde 1  Oui 2  Non

Paroi thoracique 1  Oui 2  Non

Lyse costale 1  Oui 2  Non

Autres :

Écho thoracique 1  Oui 2  Non  
.....ETT 1  Oui 2  Non  
.....IRM : 1  Oui 2  Non  
.....Endoscopie 1  Oui 2  Non  
.....Échographie abdominale : 1  Oui 2  Non  
.....EMG + AC anti ACh : (malades myasthéniques ) : 1  Oui 2  NonLes marqueurs tumoraux ( $\beta$ HCG,  $\alpha$ FP, LDH) : 1  Oui 2  Non

## DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

Ponction biopsie scannoguidée : 1  Oui 2  NonBiopsie exérèse : 1  Oui 2  NonMédiastinoscopie : 1  Oui 2  Non

Date de diagnostic anatomopathologique :.....

Type histologique

Thymome B1  B2  B3  AB Métaplasique  Thymomes micronodulairesCarcinome thymique  Thymome sans préciser le type histologique Non concluant

**Stades**

IA       IIa       IIb       III

IVa       IVb

Resecabilité :     Oui    2  Non

**LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

**Chirurgie :**

1  Oui    2  Non

Date de chirurgie :

Exérèses complètes :                          1  Oui    2  Non

Exérèses incomplètes :                          1  Oui    2  Non

Voie d'abord :

Stéréotomie médiane :                          1  Oui    2  Non

Thoracotomie postéro-latérale :    1  Oui    2  Non

La thoracotomie antérieure :                  1  Oui    2  Non

Voie cervicomandibulaire :                  1  Oui    2  Non

Pièce opératoire : taille (mm) .....

Adhérente    1  Oui    2  Non

Invasion    1  Oui    2  Non

Graisse péri thymique        Plèvre        Poumon      
 nerf phrénique

Tronc Veineux Innominé     Veine Cave Supérieure résection   
 péricarde

Métastase extra thoracique 

Complications chirurgicales.....

## TNM

T	T0 <input type="checkbox"/>	T1 <input type="checkbox"/>	T2 <input type="checkbox"/>	T3 <input type="checkbox"/>	T4 <input type="checkbox"/>
N	N0 <input type="checkbox"/>	N1 <input type="checkbox"/>			
M	M0 <input type="checkbox"/>	M1 <input type="checkbox"/>			

## Radiothérapie

Adjuvante  exclusive  associée à la chimiothérapie 

Date de début :

Dose :

Étalement :

Fractionnement :

Complications : 1  Oui 2  Non

## Chimiothérapie

Adjuvante  néoAdjuvante  exclusive 

Protocol .....

Nombre de cures

Date de début :

Evaluation clinique  bonne  stabilité  altération

Evaluation radiologique :

Réponse  Partielle  complèteStabilité 1  Oui 2  NonProgression 1  Oui 2  Non



## Annexe 2. Critères de réponse au traitement :

### Lésions cibles :

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation  $\geq$  20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm. Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

### Lésions non-cibles

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

#### Réponse globale :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion	Réponse globale
RC	RC	Non	= RC
RC	Non RC/Non PD	Non	= RP
RC	Non évalué	Non	= RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	= RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	= SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	= Non-évaluable
PD	Indifférent	Oui ou non	= PD
Indifférent	PD	Oui ou non	= PD
Indifférent	Indifférent	Oui	= PD

### Annexe 3. Les syndromes parathymiques associés aux thymomes

Maladies auto-immunes	Maladies endocrines	Divers
- Myasthénie	- Hyperthyroïdie	- Candidose
- Anémie-érythroblastopénique	- Maladie d'Addison	chronique-
- Hypogammaglobulinémie	- Panhypopituitarisme	cutanéomuqueuse
- Anémie hémolytique		- Myocardite
- Polymyosite		- Pemphigus
- Lupus érythémateux		- Méga-œsophage
disséminé		
- Syndrome de Gougerot-Sjögren		
- Polyarthrite rhumatoïde		
- Thyroïdite d'Hashimoto		
- Anémie de Biermer		
- Rectocolite hémorragique		
- Syndrome de Raynaud		
- Sarcoïdose		
- Dermatomyosite		
- Sclérodémie		
- Syndrome de Takayasu		



## Annexe 4. Classification des myasthénies selon Osserman [1971]

STADE	GRAVITÉ	SIGNES CLINIQUES
<b>I</b>	Forme non progressive	Atteinte isolée d'un groupe musculaire
<b>IIA</b>	Forme limitée aux muscles du squelette	Myasthénie généralisée bénigne (pas de troubles de déglutition, de fausses routes, d'encombrement bronchique)
<b>IIB</b>	Forme avec atteinte bulbaire	Troubles de déglutition, fausses routes, encombrement bronchique
<b>III</b>	Forme généralisée de début aigu	Myasthénie grave aiguë Evolution en quelques semaines ou mois avec atteinte musculaire généralisée, troubles de la déglutition et ventilatoires
<b>IV</b>	Forme grave chronique	Evolution des stades IIA et IIB en quelques années, vers les troubles sévères de la déglutition et les troubles ventilatoires

## Annexe 5. Classification OMS modifiée 2014

### - Critères de diagnostic des thymomes de type A

- Tumeur encapsulée, lobulée
- Micro-kystes
- Cellules fusiformes sans atypies
- Cellules agencées en rosettes, glandes, structures gloméruloïdes, méningioma-like, fasciculées, storiformes
- Vascularisation hémangio-péricytaire
- Espaces périvasculaires (EPV) rares
- Peu de lymphocytes, ou zones modérées < 10%

### - Critères de diagnostic des thymomes de type AB

- Tumeur souvent bien limitée, lobulée
- Zones de type A, faisceaux de cellules fusiformes, et zones riches en lymphocytes en proportion variable, séparées ou mêlées
- Présence de cellules épithéliales isolées dans les zones riches en lymphocytes
- Critères de diagnostic des thymomes de type B1
- Architecture thymus-like - Grandes lobules
- Cellules épithéliales peu nombreuses, isolées, sans nids, au noyau ovalaire, avec petit nucléole
- Différenciation médullaire constante (cellules B et T matures, corpuscules de Hassall et cellules myoïdes)
- Espaces péri-vasculaires

### - Critères de diagnostic des thymomes de type B2

- Tumeur souvent bien limitée, lobulée
- Tumeur riche en lymphocytes (« bleue »)
- Cellules épithéliales en nids (plus de 3 éléments), avec un noyau rond, à chromatine vésiculeuse
- Espaces péri-vasculaires
- Peu différenciation médullaire

### - Critères de diagnostic des thymomes de type B3

- Tumeur souvent bien limitée, lobulée, présence de septas
- Tumeur avec peu de lymphocytes (« Rose »)
- Cellules polygonales avec atypies modérées
- « Pushing borders » sur le front d'invasion
- Espaces péri-vasculaires avec palissades
- Absence de ponts intercellulaires

- Critères de diagnostic des carcinomes thymiques (le plus souvent d'histologie épidermoïde)
- Nids de cellules épithéliales polygonales, ponts intercellulaires
- Atypie des cellules épithéliales
- Stroma desmoplastique avec des lymphocytes et des plasmocytes
- Absence d'espaces péri-vasculaires
- Absence de lymphocytes immatures TdT(+)
- Expression par les cellules épithéliales de CD5, CD117 (KIT), GLUT1, MUC1
- L'expression focale de marqueurs neuro-endocrines est possible.
- Exclusion du diagnostic de thymome avec atypie ou anaplasie
- Exclusion d'une métastase thymique, d'une tumeur germinale ou mésenchymateuse épithélioïde
- Il existe souvent différents sous-types histologiques dans une même tumeur.
- Le terme de thymome combiné n'est plus recommandé
- Il faut lister les composants présents en commençant par le plus abondant (par tranche de 10% selon l'OMS) ; en revanche, dès lors qu'il existe un contingent (même minoritaire) de carcinome thymique la tumeur prend le terme de carcinome thymique combiné soit avec 1 thymome ou 1 autre carcinome.

## Annexe 6. Classification Masaoka

Masaoka	Critères diagnostiques
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Tumeur complètement encapsulée</li> <li>▶ Pas d'extension à la graisse médiastinale</li> </ul> <p>Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion – mais pas au-delà – de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques</p>
Stade IIA	Invasion microscopique transcapsulaire (s 3 mm, confirmation histopathologique)
Stade IIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Extension macroscopique à la graisse médiastinale périthymique</li> <li>▶ Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde</li> </ul> <p>Ces adhérences rendent nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation histopathologique 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</p>
Stade III	<p>Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon)</p> <p>Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen histopathologique, (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, ou (4) une invasion des gros vaisseaux. Il inclut les tumeurs avec adhérences macroscopiques et invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou du péricarde</p>
Stade IVA	<p>Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques</p> <p>Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distincts de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde</p>
Stade IVB	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Métastases ganglionnaires : médiastinales antérieures, intrathoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extrathoraciques</li> <li>▶ Métastases hématogènes</li> </ul> <p>Ce groupe inclut les métastases extrathoraciques et extérieures à la région périthymique, parmi lesquelles les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé</p>

## Annexe 7. CLASSIFICATION TNM ITMIG/IASLC 2015

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
Groupe ITMIG-IASLC 2015		Masaoka-Koga-ITMIG
<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

# REFERENCES

- 1-Agrawal S, Datta NR, Mishra Sk, Kumar S, Tandon V, Ayyagari S, Agarwal A. Departement Of Radiotherapy, Sanjay Gandhi Postgraduate Of Medical Sciences, Lucknow, Utter Pradesh, India.
- 2- Exbrayat C, Colonnat M, Menegoz F, et al. Descriptive epidemiology of thymoma. Basel: Karger, 1989.
- 3- 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.
- 4- 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.
- 5- 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.
- 6 - DAHAN, Dahan M, Gaillard J, Mary H, Renella-Coll J, Berjaud J. Long-term survival of surgically treated lympho-epithelial thymomas. Rev Mal Respir 1988; 5 (2):159-65.
- 7- SPIGLAND, Spigland N, Di Lorenzo M, Youssef S, Russo P, Brandt M. Malignant thymoma in children: a 20-year review. J Pediatr Surg 1990; 25 (11):1143-6.
- 8- DAVIS, Davis RD, Jr., Oldham HN, Jr., Sabiston DC, Jr. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. Ann Thorac Surg 1987;44(3):229-37.

- 9 -Ruffié P,G. Gory-Delabaere, B. Fervers, M. Lehmann, J.F. Regnard, M. Resbeut, «  
SOR pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales du  
thymus » FNCLCC mars 2000]
- 10-Srirajakanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME: A review of thymic  
tumors. Lung Cancer 2008;60: 4-13
- 11-LEWIS, Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, TaylorWF. Thymoma. A  
clinicopathologic review. Cancer 1987;60(11):2727-43.
- 12- LOEHRER, Loehrer PJ, Sr, Kim K, Aisner SC, Livingston R, EinhornLH, Johnson D,  
et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or  
recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative  
Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study  
Group. J Clin Oncol 1994;12(6):1164-8
- 13- MAGGI, Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E.  
Thymoma: results of 241 operated cases. Ann Thorac Surg 1991; 51(1): 152-6.
- 14- WILKINS, Wilkins EW, Jr., Grillo HC, Scannell JG, Moncure AC,Mathisen DJ. J.  
Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Role of staging in prognosis and  
management of thymoma. Ann Thorac Surg  
1991;51(6):888-92.
- 15- BLUMBERG, Blumberg D, Port JL, Weksler B, Delgado R, Rosai J,Bains MS, et al.  
Thymoma:a multivariate analysis of factors predictingsurvival. Ann Thorac Surg  
1995;60(4):908-13.
- 16- REGNARD, Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, deMontpreville V,  
Levi JF, et al. Prognostic factors and long-term resultsafter thymoma resection:  
a series of 307 patients. J Thorac CardiovascSurg 1996;112(2):376-84.
- 17- SAEGESSER, Saegesser F, Zoupanos G. [Thymoma and acquired immunologic  
deficiency in immunoglobulins]. Ann Chir Thorac Cardiovasc 1968;7(4):535-41.



- 18- FUJIMURA, Fujimura S, Kondo T, Yamauchi A, Handa M, Nakada T. Experience with surgery for thymoma associated with pure red blood cell aplasia. Report of three cases. *Chest* 1985;88(2):221- 5.
- 19- SLATER, Slater G, Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Horowitz SH, Bender A. Thymomas in patients with myasthenia gravis. *Ann Surg* 1978;188(2):171-4.
- 20- REGNARD, Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, de Montpreville V, Levi JF, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(2):376-84.
- 21- Molina P, Siegel, Siegel MJ, Glazer HS. Thymic masses on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155:495-500.
- 22- IKEZOE J, TAKEUCHI N, JOHKOH T, KOHNON H, TAKASHIMA S, TOMIYAMA N, ARISAWA J, YAMAGAMI H, YOSHIOKA H, HIGASHIHARA T. MRI of anterior mediastinal tumors. *Radat Med* 1992 10 (5) 176-183.
- 23- Yasuda S, Ide M, Fujii H, Nakahara T, Mochizuki Y, Takahashi W, Shohtsu A. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer* 2000; 12:11-1607.
- 24- Marom EM, Rosado-de-Christenson ML, Bruzzi JF, et al. Standard Report Terms for Chest Computed Tomography Reports of Anterior Mediastinal Masses Suspicious for Thymoma. *J Thoracic Oncol* 2011;6:S1717-23.
- 25- Liu RS, Yeh SH, Huang MH, Wang LS, Chu LS, Chang CP, Chu YK, Wu LC. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of thymoma: a preliminary report. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:7-1402.
- 26- Sasaki M, Kuwabara Y, Ichiya Y, Akashi Y, Yoshida T, Nakagawa M, Murayama S, Masuda K. Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of 11C-methionine PET and FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40:601-1595.

- 27- Frank C, Detterbeck, MD, Alden M, Parsons. Thymic Tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 9-1860.
- 28-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.
- 29-Vergheze 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.
- 30- 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
- 31-Huang J., Rizk N.P., Travis W.D., Riely G.J., Park B.J., Bains M.S., et al. Comparison of patterns of relapse in thymic carcinoma and thymoma *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 ; 138 : 26-31
- 32-Okumura M., Shiono H., Minami M., Inoue M., Utsumi T., Kadota Y., et al. Clinical and pathological aspects of thymic epithelial tumors *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008 ; 56 : 10-16
- 33-Venuta F., Anile M., Vitolo D., Rendina E.A., De Giacomo T., Franciaoni F., et al. Thymoma and thymic carcinoma *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 ; 37 : 13-25
- 32-Shimizu N, Moriyama S, Aoe M, Nakata M, Ando A, Teramoto S. The surgical treatment of invasive thymoma. Resection with vascular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 20-414.
- 33-Bretel JJ, Staging and Preliminary results of the thymic tumor study group. Basel Karger; 1989.
- 34-Besse B., Taranchon E., Validire P., Brambilla E., Girard P., Darteville P., et al. VEGFR1-2, C-Kit, HER2 and CD20 immunostaining in thymic epithelial tumors staged according to the WHO *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : S505-S506[Abstract].

- 35- 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.
- 36- WICK, Wick MR. Assessing the prognosis of thymomas. *Ann Thorac Surg* 1990;50(4):521-2.
- 37-MORAN, Moran CA, Suster S, Fishback NF, Koss MN. Primary intrapulmonary thymoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19(3):304-12.
- 38- MAGGI, Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51(1): 152-6.
- 39- SALYER, Salyer WR, Eggleston JC. Thymoma: a clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer* 1976;37(1):229-49.
- 40 LEVASSEUR, Levasseur P, Menestrier M, Gaud C, Dartevelle P, Julia P, Rojas-Miranda A, et al. Thymomas and associated diseases. Apropos of a series of 255 surgically treated thymomas. *Rev Mal Respir* 1988;5(2):173-8.
- 41- BLUMBERG, Blumberg D, Burt ME, Bains MS, Downey RJ, Martini N, Rusch V, et al. Thymic carcinoma: current staging does not predict prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:303-8;discussion 308-9
- 42- Schneider PM, Fellbaum C, Fink U, Bollschweiler E, Prauer HW. Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 46-56.
- 43- LEWIS, Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60(11):2727-43.
- 44- MAGGI, Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51(1): 152-6.

- 45- PESCARMONA, Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, D'Arcangelo E, Pagani M, Ricci C, et al. Analysis of prognostic factors and clinicopathological staging of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1990;50(4):534-8
- 46- QUINTANILLAMART, Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW, Jr., Choi N, Efird J, Hug E, Harris NL. Thymoma. Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 1994;74(2):606-17.
- 47- REGNARD, Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, de Montpreville V, Levi JF, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(2):376-84.
- 48- BLUMBERG, Blumberg D, Port JL, Weksler B, Delgado R, Rosai J, Bains MS, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995;60(4):908-13.
- 59- WANG, Wang CI, Taylor JS. In vitro evidence that UV-induced frameshift and substitution mutations at T tracts are the result of misalignment-mediated replication past a specific thymine dimer. *Biochemistry* 1992;31(14):3671-81.
- 50- Kurap A, Loehrer PJ. Thymoma and thymic carcinoma: therapeutic approaches. *Clin Lung Cancer* 2004; 6: 28-32.
- 51- Srirajakanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME: A review of thymic tumors. *Lung Cancer* 2008; 60:4-13
- 52- W.Jacot, X.Quantin, J.L.Pujol. Traitement des tumeurs épithéliales thymiques. *Rev Mal Respir* 2006; 23:3S35-3S46
- 53- Kadota Y, Okumura M, Miyoshi S, Kitagawa-Sakakida S, Inoue M, Shiono H, et al. Altered T cell development in human thymoma related to impairment of MHC class II transactivator expression induced by interferongamma. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 59-68.

- 54- SUSTER S, ROSAI J. Histology of normal thymus. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(3):284-303
- 55 -Girard N, Mornex F, Van Houtte P, Cordier JF, van Schil P. Thymoma: a focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 2009;4(1):119-26
- 56- Detterbeck FC, Moran C, Huang J et al. Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl. 3): S1730-8.
- 57- Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008;86(2):673-84.
- 58-. Gomez D, Komaki R, Yu J, Ikushima H, Bezjak A. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3): S1743-8.
- 59-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(7 Suppl. 3):S1710-6.
- 60- 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(7 Suppl 3):S1739-42.
- 61-Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ Sr. Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1691-7.
- 62-Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76(3):878-84
- 63- Girard N, Mornex F. The role of radiotherapy in the management of thymic tumors. *Thorac Surg Clin* 2011;21(1):99- 105

- 64-Falkson CB, Bezjak A, Darling G et al.; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2009;4(7):911-9
- 65-Mornex F, Resbeut M, Richaud P, Jung GM, Mirabel X, Marchal C, et al. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas : a multicentric retrospective review of 90 cases. The FNCLCC trialists. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 32 : 651-9.
- 66-Gripp S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt G. Thymoma : prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer* 1998 ; 83 : 1495-503.
- 67- Pollack A, Komaki R, Cox JD, Ro JY, Oswald MJ, Shin DM, et al. Thymoma : treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 1037-43.
- 68- Ellis K, Austin JH, Jaretzki A. Radiologic detection of thymoma in patients with myasthenia gravis. *Am J Roentgenol* 1988; 151: 81-873.
- 69- Loehrer PJ, Sr, Kim K, Aisner SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1164-8.
- 70- 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.
- 71-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.

- 72-Girum L. Lemma, Ju-Whei Lee, Seena C. Aisner, Corey J. Langer, William J. Tester, David H. Johnson, and Patrick J. Loehrer, Sr. Phase II Study of Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011 May 20; 29(15): 2060–2065).
- 73- 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.
- 74-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.
- 75- Palmieri G, Montella L, Martignetti A, et al. Somatostatin analogs and prednisone in advanced refractory thymic tumors. *Cancer* 2002;94:1414-20.
- 76-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
- 77-Remon J, Girard N , Mazières J, et al. P2.08-030 Sunitinib in Patients with Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. Retrospective Analysis from RYTHMIC Database. *J Thorac Oncol* 2015;10:S636
- 78-Zucali PA, de Pas TM, Palmieri G, et al. Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014;2:5s (suppl; abstr 7527).