

PLAN

| | |
|--|-----------|
| PLAN | 1 |
| INTRODUCTION- GENERALITES | 6 |
| MATERIELS ET METHODES | 10 |
| I. Type de l'étude | 11 |
| II. Critères d'inclusion | 11 |
| III. Recueil des données | 11 |
| 1. Les données civiles | 11 |
| 2. Les données cliniques | 11 |
| 3. Les données radiologiques | 11 |
| 4. Les paramètres biologiques | 12 |
| 5. Les données histologiques | 12 |
| 6. Les traitements reçus | 12 |
| 7. Les suites opératoires | 12 |
| 8. Le traitement adjuvant | 12 |
| IV. Analyse statistique | 12 |
| RESULTATS | 13 |
| I. Les caractéristiques épidémiologiques | 14 |
| 1. La fréquence | 14 |
| 2. L'âge | 14 |
| 3. Le sexe | 15 |
| 4. Les antécédents | 15 |
| II. Les caractéristiques cliniques | 16 |
| 1. Date de début | 16 |
| 2. Circonstances de découverte | 16 |
| 3. Examen clinique | 18 |
| III. Bilan radiologique | 21 |

| | |
|---|-----------|
| 1. Radiographie du thorax (face/profil)..... | 21 |
| 2. TDM thoracique | 23 |
| 3. Autres examens | 26 |
| IV. Préparation préopératoire | 27 |
| V. Prise en charge chirurgicale..... | 28 |
| 1. La chirurgie à visé diagnostique..... | 28 |
| 2. La chirurgie à visé curative | 28 |
| 3. Type de résection en fonction de stade de Masaoka..... | 32 |
| VI. Les caractéristiques anatomopathologiques | 33 |
| VII. Evolution | 34 |
| 1. Les suites opératoires | 34 |
| 2. Mortalité | 34 |
| 3. Séjour en réanimation | 35 |
| VIII. La radiothérapie | 36 |
| IX. La chimiothérapie | 37 |
| DISCUSSION | 39 |
| I. Caractéristiques épidémiologiques | 40 |
| 1. Fréquence- incidence | 40 |
| 2. Age-sexe | 40 |
| II. Caractéristiques cliniques | 41 |
| 1. Motif de consultation | 41 |
| 2. Syndrome paranéoplasique | 42 |
| III. Les données para cliniques | 44 |
| 1. La radiographie thoracique | 44 |
| 2. Scanner thoracique..... | 45 |
| 3. Imagerie par résonance magnétique | 47 |

| | |
|---|------------|
| IV. Caractéristiques anatomopathologiques | 48 |
| 1. Moyens de prélèvements | 50 |
| 2. Histologie | 50 |
| V. Bilan d'extension et pré-thérapeutique | 57 |
| VI. Le stade d'extension | 58 |
| 1. Voies de dissémination..... | 58 |
| 2. Classification en stades | 58 |
| VII. Pronostic et facteurs pronostiques | 59 |
| 1. Les facteurs pronostiques | 59 |
| 1.1. Les caractéristiques cliniques | 59 |
| 1.2. Les syndromes d'accompagnement | 60 |
| 1.3. Le type histologique | 60 |
| 1.4. Le stade anatomo-clinique | 61 |
| 1.5. Le type de résection | 61 |
| 2. Le pronostic | 63 |
| VIII. la prise en charge | 64 |
| 1. Les moyens thérapeutiques | 64 |
| 1.1. La chirurgie | 64 |
| 1.2. Radiothérapie postopératoire | 79 |
| 1.3. Chimiothérapie | 82 |
| 1.4. Thérapies ciblées | 84 |
| IX. La surveillance | 86 |
| CONCLUSION | 88 |
| RÉSUMÉS..... | 90 |
| ANNEXES | 96 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 105 |

Liste des Abréviations

| | |
|---------------------|--|
| TET | : tumeur épithéliales du thymus |
| IRM | : imagerie par résonance magnétique |
| VATS | : video assisted thoracic surgery |
| AFP | : alpha foetoprotéine |
| Ac anti RAch | : anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine |
| TSH us | : thyroïdeostimuline ultra-sensible |
| RCP | : réunion de concertation pluridisciplinaire |
| OMS | : organisation mondiale de la santé |
| TDM | : tomodensitométrie |
| EFR | : exploration fonctionnelle respiratoire |
| CVF | : capacité vitale forcée |
| NFS | : numération de la formule sanguine |
| CAP | : cisplatine adriamycine cyclophosphamide |
| EMG | : l'électromyogramme |
| ITMIG | : international thymic malignancy interest group |
| ACTH | : hormone corticotrope |
| IASLC | : international association for the study of lung cancer |
| RYTHMIC | : réseau tumeurs thymiques et cancer |
| FNCLCC | : fédération nationale des centres de lutte contre le cancer |
| EIC | : espace intercostal |
| EGFR | : récepteur de l'EGF (epidermal growth factor) |
| NCCN | : national comprehensive network |

INTRODUCTION- GENERALITES

Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) sont rares, mais elles sont, cependant, l'étiologie la plus fréquente des tumeurs du médiastin antérieur de l'adulte. Ces tumeurs dérivées des cellules épithéliales thymiques peuvent être schématiquement classées en thymomes invasifs (dépassant la capsule thymique) ou non, et carcinomes thymiques, sur la base des constatations anatomopathologiques. Un développement lent, dans une région anatomique compliante, explique que la maladie soit fréquemment découverte à un stade avancé. Le seul mode de présentation qui puisse conduire au diagnostic d'une TET de petite taille est la découverte de la maladie par la survenue d'un des syndromes paranéoplasiques associés, avec au premier plan de figure : la myasthénie, dont l'étiopathogénie implique depuis longtemps la glande thymique.

Les circonstances du diagnostic sont très variables mais peuvent être schématiquement réparties en parts égales en découverte fortuite radiologique chez des patients asymptomatiques, syndromes paranéoplasiques qui recouvrent en fait un très large spectre de maladies auto-immunes ou d'endocrinopathies et présence de symptômes en rapport avec l'atteinte des structures médiastinales de voisinage.

La tomодensitométrie thoracique est l'examen clé des TET. La tumeur n'a pas de rapport avec la thyroïde, ce qui élimine un goitre plongeant. En cas de thymome, même volumineuse, la tumeur est volontiers bien limitée et de densité tissulaire homogène. Des calcifications sont présentes dans environ 15 % des cas et plus rarement des zones kystiques. L'existence de signes d'invasion médiastinale (englobement et/ou envahissement vasculaire, paralysie phrénique, épanchement pleuropéricardique) ou la présence de métastases viscérales orientent plutôt vers un autre type de TET. L'IRM est en revanche particulièrement performante pour apprécier un éventuel envahissement vasculaire ou cardiaque. (1)

La prise en charge diagnostique des tumeurs thymiques intègre les éléments de diagnostic positif et de diagnostic différentiel face à une masse médiastinale antérieure, et la résécabilité de la tumeur.

Ainsi, une tumeur intra thymique parfaitement encapsulée est habituellement réséquée d'emblée ; en revanche, en cas de tumeur intra thymique a priori non résécable, une preuve histologique doit être apportée par une biopsie de taille suffisante afin d'engager un traitement d'induction. (2)

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 pleuropéricardiques, notamment au niveau des culs-de-sac costodiaphragmatiques.

Plus récemment, afin de minimiser l'impact chirurgical, la technique VATS (SVATS) a été décrite. Cette approche peut offrir plusieurs avantages lors d'une thymectomie, y compris : la possibilité d'accéder aux deux côtés du thorax avec une seule incision, et de réduire la douleur post-opératoire (3).

Ces constatations peropératoires, associées à l'examen histopathologique des pièces de résection, constituent la base de la classification de Masaoka. (2)

Lorsque la capsule est franchie microscopiquement ou macroscopiquement une radiothérapie adjuvante est indiquée selon le type histologique 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.

MATERIELS ET METHODES

I. Type de l'étude :

C'est une étude rétrospective réalisée entre Janvier 2009 et Décembre 2017 sur 31 dossiers de malades suivis pour tumeurs épithéliales thymiques au service de chirurgie thoracique du CHU HASSAN II de Fès.

II. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient présentant 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 de chirurgie thoracique du CHU Hassan II de Fès.

III. 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, l'âge, le sexe, et la situation familiale.

2. Les données cliniques :

Les antécédents personnels de maladies auto-immunes (notamment la myasthénie, l'hypogammaglobulinémie, l'érythroblastopénie), de néoplasie, les antécédents familiaux de néoplasie, 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 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, la classification de MASAOKA a été établie et rapportée.

4. Les paramètres biologiques :

Le taux de B-hCG, AFP, Ac anti RAch, Ac anti ADN, TSH us, et des réticulocytes, ainsi que le dosage pondéral des immunoglobulines.

5. Les données histologiques :

Les moyens de prélèvements, et le type histologique.

6. Les traitements reçus :

- Traitement néo adjuvant
- Préparation préopératoire
- Chirurgie curative

7. Les suites opératoires :

Les complications post chirurgie, séjour en réanimation, évaluation de la myasthénie, et mortalité.

8. Le traitement adjuvant :

Décision RCP, type, dose, protocole, durée, et résultat.

IV. Analyse statistique :

- L'analyse statistique est faite par Microsoft office Excel 2013.

RESULTATS

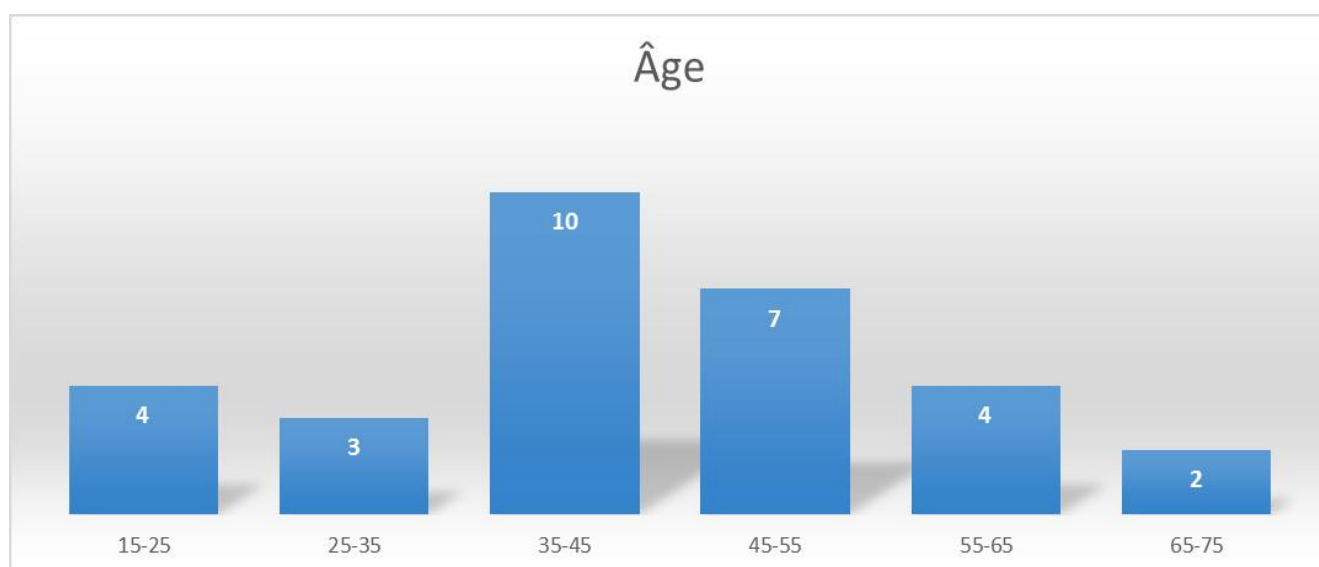
I. Les caractéristiques épidémiologiques :

1. La fréquence :

Durant la période de l'étude, 31 patients ont été suivis et pris en charge pour tumeur épithéliale du thymus au service de chirurgie thoracique du CHU Hassan II de FES.

2. L'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 43,6 ans avec des extrêmes de 15



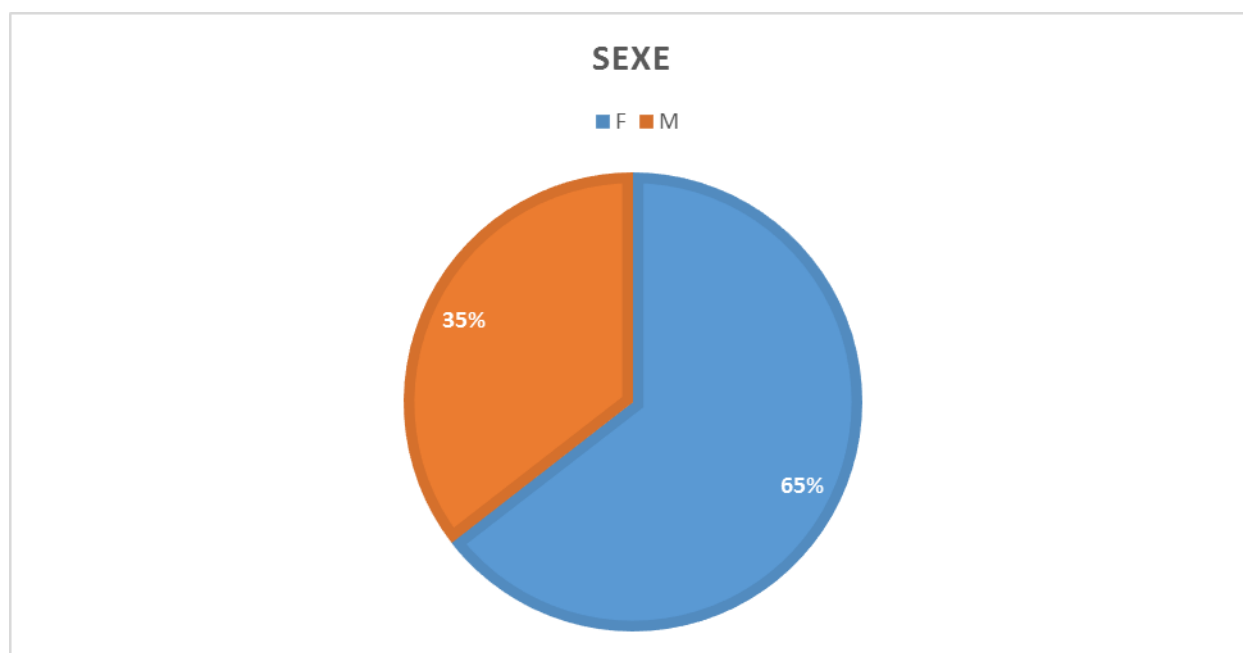
Graphique 1 : Répartition en fonction d'âge

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

| TYPE HISTOLOGIQUE | AGE MOYEN | EXTREMES |
|--------------------|-----------|-----------|
| Thymome | 43,9 | 15-75 ans |
| Carcinome thymique | 40 ans | 35-45 ans |

3. Le sexe :

Dans cette série, on note une prédominance féminine.



Graphique 2 : Répartition de la population selon le sexe.

4. Les antécédents :

- Les antécédents personnels :

• Antécédents médicaux :

La myasthénie généralisée a été retrouvée chez 18 patients (58,06% des cas), un patient était suivi pour un syndrome d'activation macrophagique et un autre pour maladie de Parkinson. Trois patients avaient un antécédent de chirurgie pour maladie thyroïdienne (non auto-immune), Il s'agissait de 2 cas de goitre bénin et un cas de nodule thyroïdien.

• Antécédents toxiques : Le tabagisme chronique a été retrouvé chez 2 patients (6,45% des cas). L'exposition totale des patients était d'une moyenne de 2 paquets-année.

- Les antécédents familiaux :

Pas de notion de néoplasie familiale dans notre série.

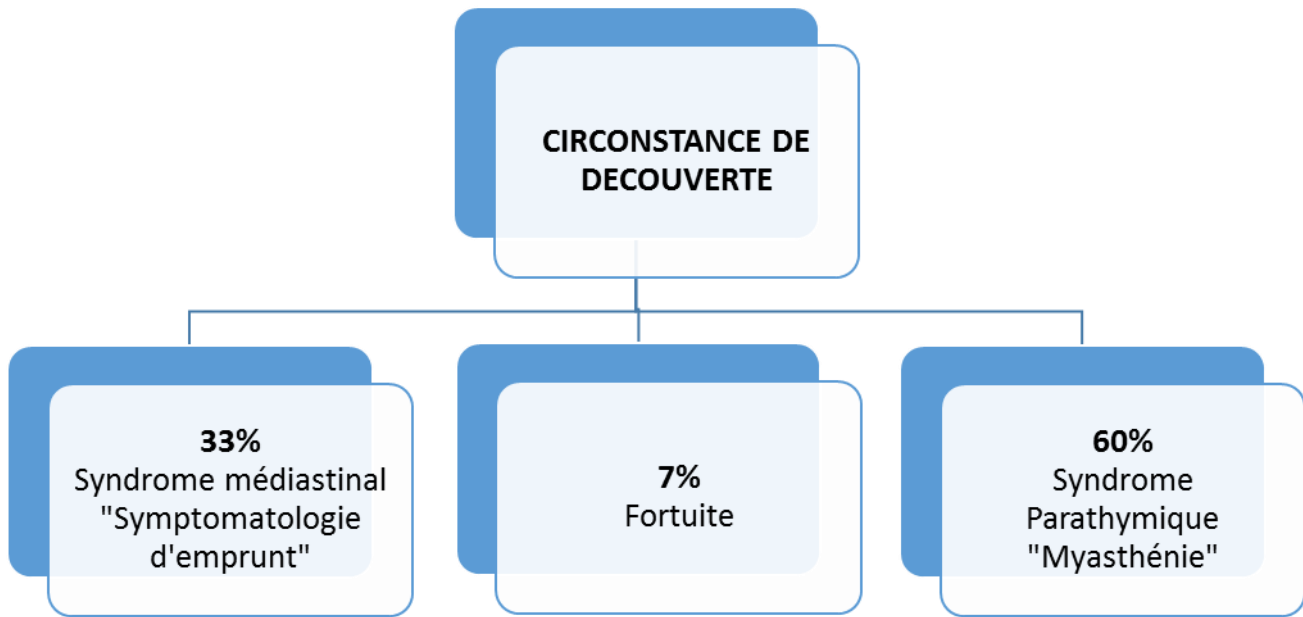
II. Les caractéristiques cliniques :

1. Date de début :

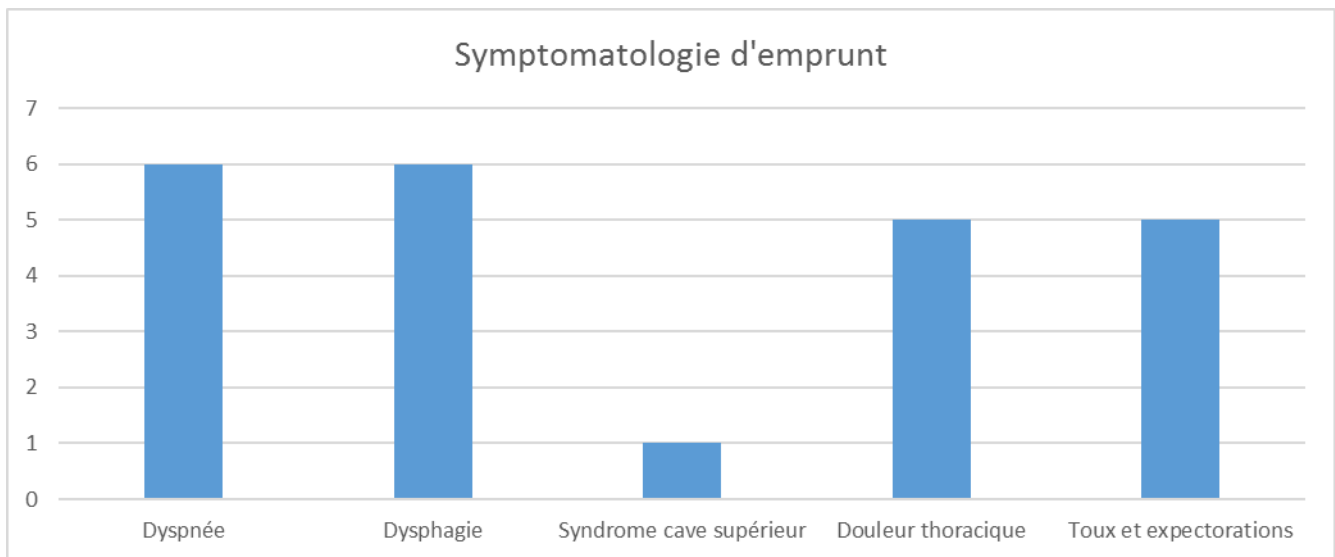
Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation était de 8,6 mois avec des extrêmes de 2 mois et 18 mois.

2. Circonstances de découverte :

- 10 malades de notre série (33%) présentaient une ou plusieurs symptômes d'emprunt :
 - Les douleurs thoraciques rétrosternales ont été notées chez 5 patients (5/10 ; 50% des cas).
 - La dyspnée a été notée chez 6 patients (6/10 ; 60%)
 - La dysphagie a été retrouvée chez 6 patients (6/10 ; 60%)
 - Le syndrome cave supérieur a été noté chez un patient (10%)
 - La toux avec expectorations muqueuses ont été notées chez 5 patients (50%)
- la maladie a été découverte lors du bilan étiologique de la myasthénie chez 18 patients (60%)
- Une découverte fortuite a été noté chez deux patients (7%)



Graphique 3 : Circonstances de découverte de la tumeur thymique.



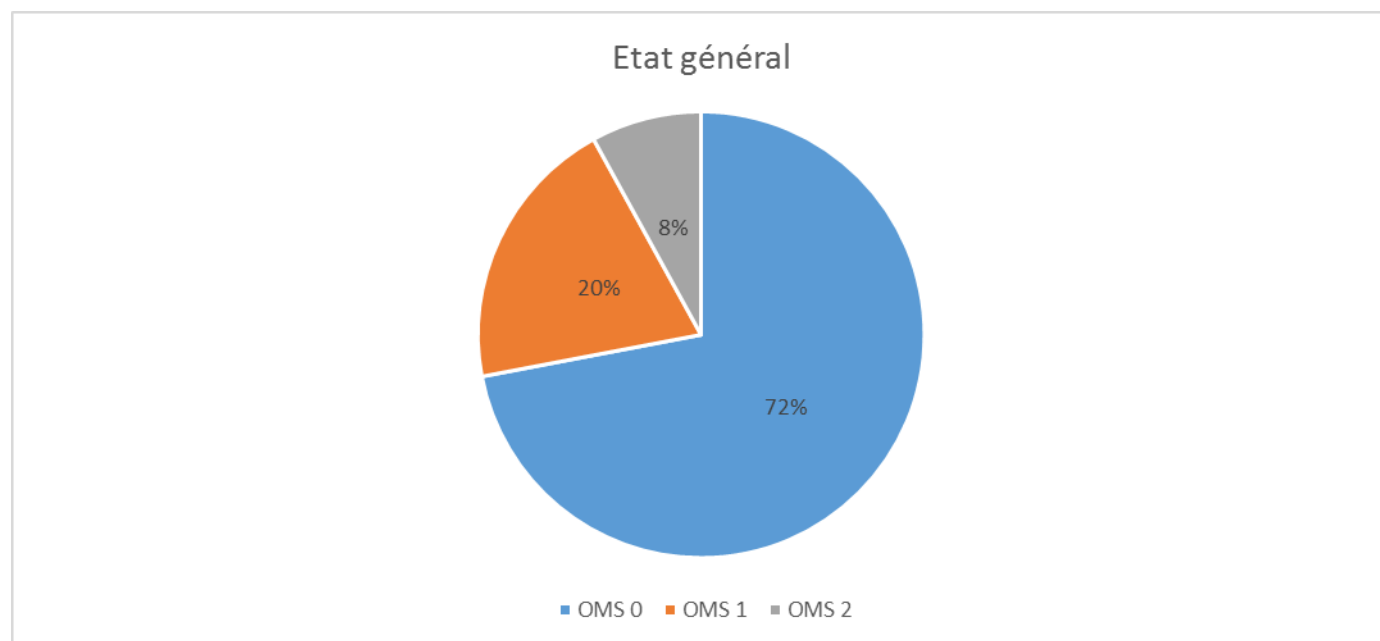
Graphique 4 : Signes d'attente médiastinale chez nos patients

3. Examen clinique :

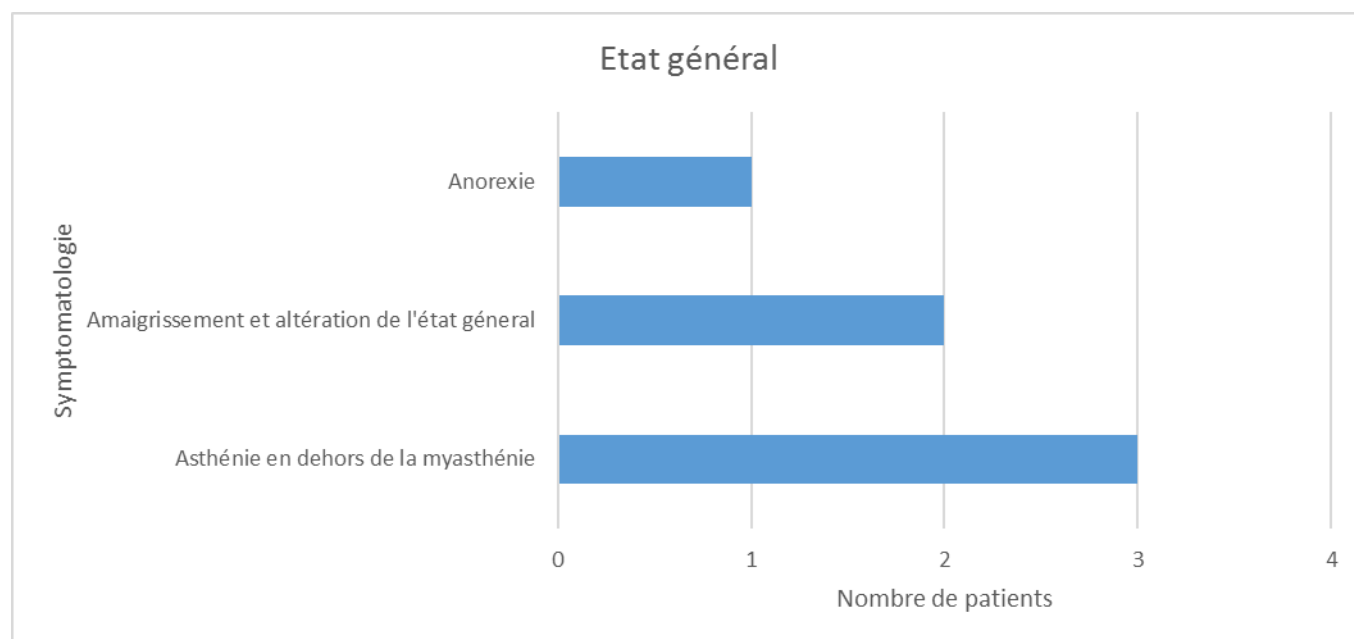
- L'état général :

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 (92% des cas) 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 le graphique N°5.



Graphique 5 : L'échelle de performance selon l'OMS chez les patients de notre série.



Graphique 6 : Signes généraux chez nos patients

- Syndrome myasthénique :

Une myasthénie généralisée, séropositive était associée dans 18 cas (12 femmes et 6 hommes). L'électromyogramme avait trouvé un bloc neuromusculaire chez 8 patients. Le score myasthéniques préopératoire était compris entre 47 et 100 avec un score moyen de 80,7. Le traitement anti-cholinestérasique était la règle chez tous ces patients, associé à une corticothérapie dans 6 cas. **Le tableau N° 2** donne la répartition des patients selon la prise des anti-cholinestérasique seule ou associé à une corticothérapie (dose inférieure à 20mg).

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

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

III. Bilan radiologique :

Les explorations d'imagerie se basent essentiellement, dans notre étude, sur la radiographie thoracique et la TDM thoracique C -/+.

1. Radiographie du thorax (face/profil):

La radiographie thoracique a permis d'objectiver une opacité médiastinale antérieure chez **43,48%** des cas, une opacité paracardiaque gauche chez **8,70%** des cas, une opacité paracardiaque droite chez **8,70%** des cas, une pleurésie chez **4,35%** des cas, un poumon blanc chez **4,35%** des cas, tandis qu'elle n'a révélé aucune anomalie chez **30,43%** des cas.

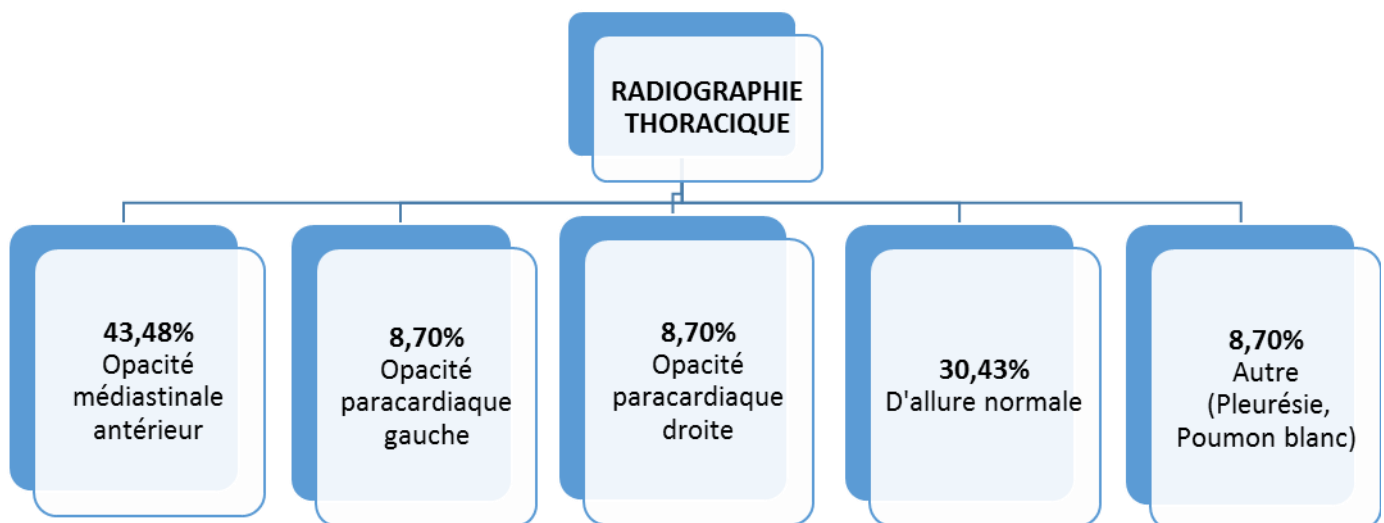




Image 1 : Radiographie thoracique de face montrait initialement une opacitémédiastino-pulmonaire droite avec cardiomégalie. Après 08 cures de chimiothériapiela radiographie thoracique était d'allure normale.

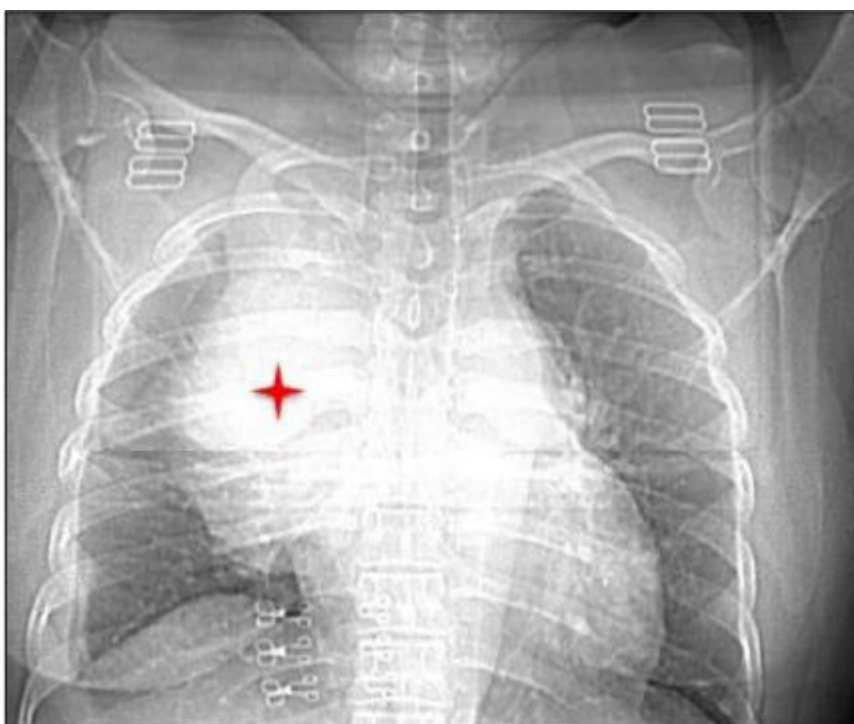


Image 2 : Radiographie thoracique de face montrant une masse du médiastin antérieur supérieur (étoile rouge) (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès)



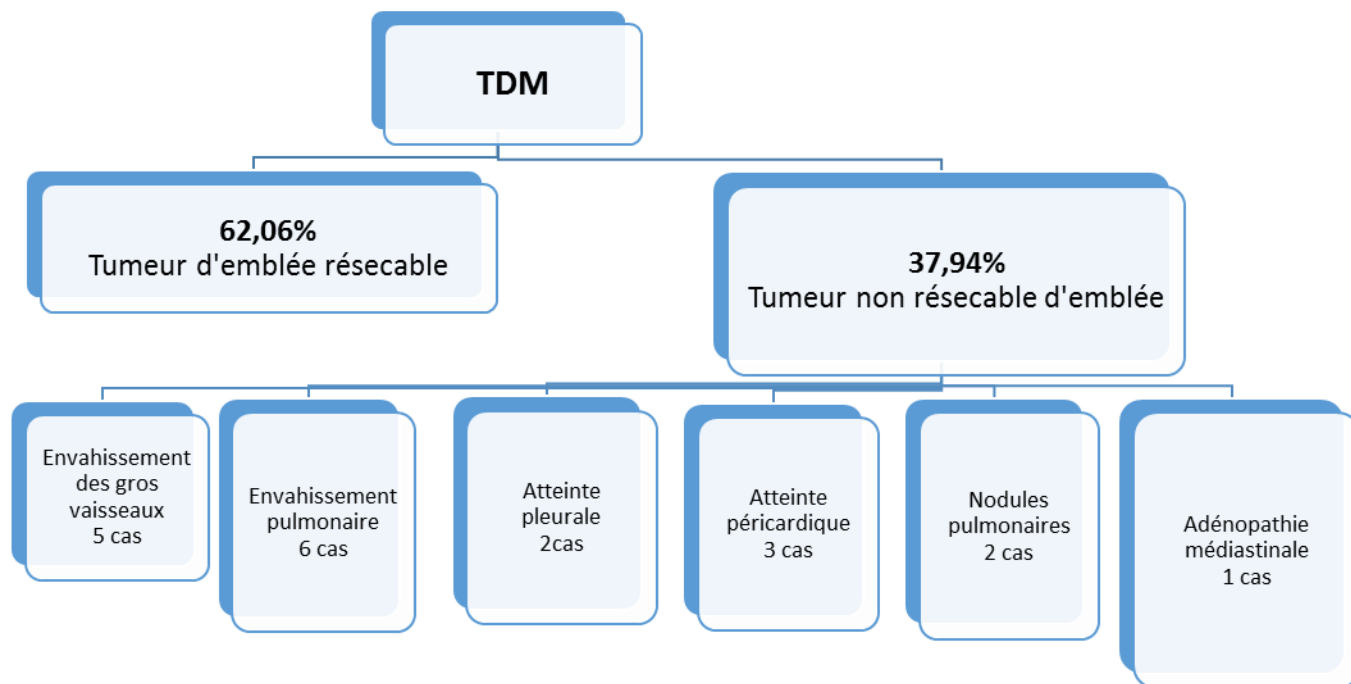
Image 3 : Radiographie thoracique de face montrait initialement une opacit m diastino-pulmonaire droite avec cardiomégalie. Après 08 cures de chimiothérapie la radiographie thoracique était d'allure normale (Service de chirurgie thoracique, CHU Hassan II, FES).

2. TDM thoracique :

La TDM avec injection de produit de contraste iodé 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 prise en charge thérapeutique. La TDM thoracique a permis également une étude précise de la taille, et l'extension locorégionale.

Elle avait permis de découvrir une tumeur d'emblée résécable dans 20 cas, soit **64,51 % (Figure 1)**. Une patiente avait une tumeur bien encapsulée, d'allure kystique (**Figure 2**). Chez 10 patients, la tumeur était invasive et présentait un franc contact avec les organes médiastinaux (**Figure 3**). Un envahissement ou une thrombose des gros vaisseaux était noté chez 5 patients. Le poumon était envahi par contiguité dans 6 cas. Deux patients présentaient une atteinte pleurale (nodule pleuraux et pleurésie dans un cas chacun). Nous avons également noté une atteinte péricardique par contiguité (2 patients) et sous forme d'un épanchement péricardique chez un autre patient. Enfin, chez 2 patients il y'avait la présence des

nodules parenchymateux pulmonaires. La tumeur du thymus était associée à une adénopathie médiastinale dans un cas.



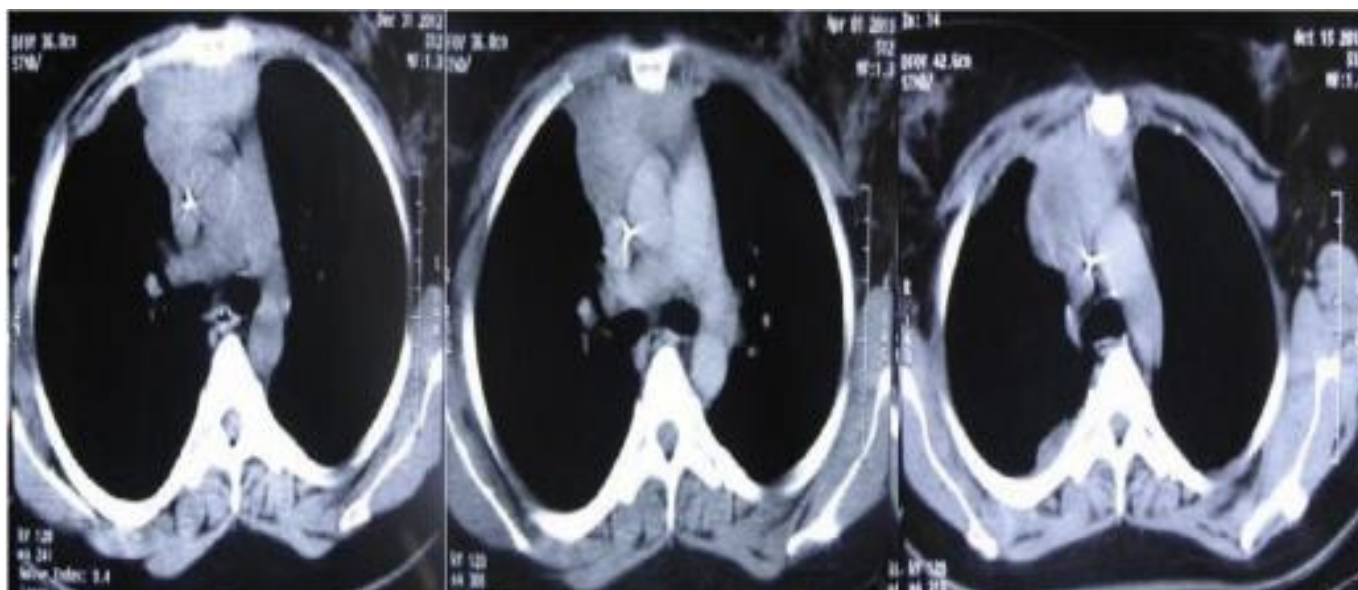


Figure 1 : TDM thoracique en coupe axiale, après chimiothérapie montrant une masse médiastinale antérieure résécable (Service de chirurgie thoracique, CHU Hassan II).



Figure 2 : Radiographie standard montrant une masse paracardiacque gauche. La TDM thoracique en coupe axiale en fenêtre médiastinale confirme la nature kystique de la masse qui reste résécable (Service de chirurgie thoracique, CHU Hassan II).

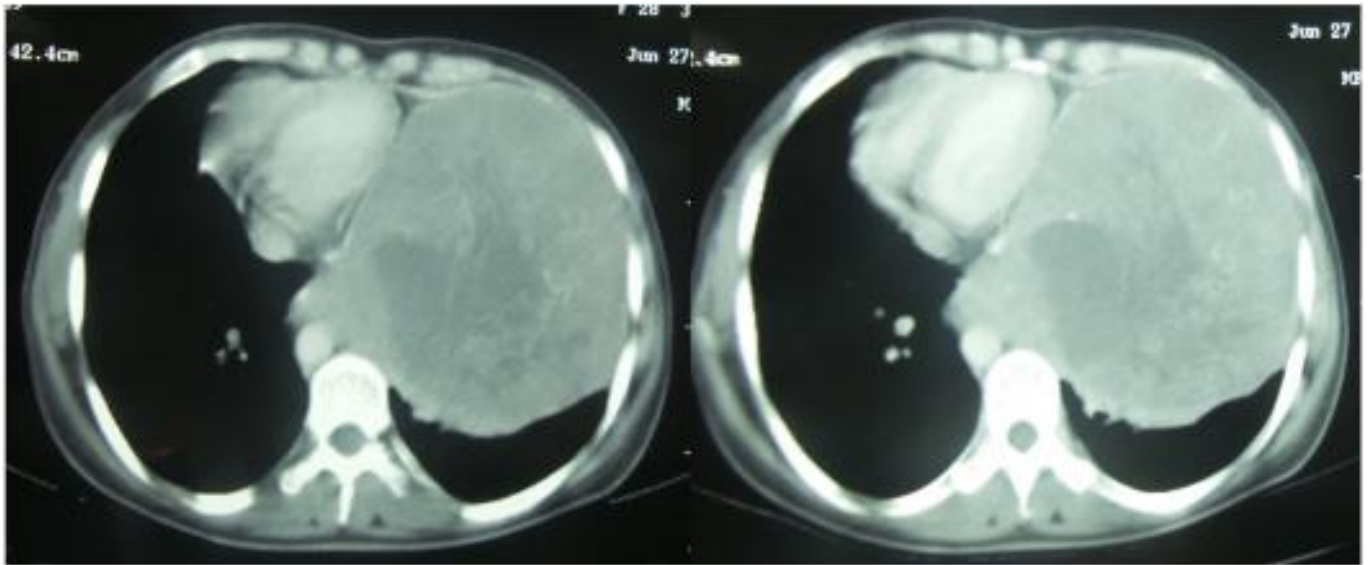


Figure 3 : TDM thoracique révélant une énorme masse médiastinale antérieure invasive non résécable d'emblée (service de chirurgie thoracique, CHU Hassan II)

3. Autres examens :

- TDM abdomino-pelvienne et cérébrale chez 2 patients.
- L'IRM n'a été réalisée chez aucun cas de notre série.

IV. Préparation préopératoire :

Dans le cadre d'une préparation optimale, pour tous les patients myasthéniques, un avis du médecin neurologue était la règle. Le traitement anti-cholinestérasique et/ou la corticothérapie étaient pris la veille et la matinée de l'intervention aux doses habituelles, pour éviter la survenue d'une éventuelle crise myasthénique post opératoire immédiate. Trois patients myasthéniques ont bénéficié d'une préparation par TEGELINE (3/18 ; **16,7%**).

La consultation d'anesthésie était réalisée quelques jours avant l'intervention chez tous nos patients avec réévaluation la veille de l'intervention par visite préanesthésique et en concertation avec l'équipe de réanimation anesthésie, les patients sont programmés selon la disponibilité des places en réanimation.

En plus de l'évaluation classique de la fonction cardiovasculaire et respiratoire, l'ensemble des patients avaient bénéficié d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) avec une CVF moyenne de 83,12% et des extrêmes allant de 60 à 115 %.

Le bilan biologique préopératoire (NFS, hémostase, ionogramme sanguin) n'avait montré aucune anomalie chez tous nos patients. Le dosage des anticorps anti récepteur de l'acétylcholine concernait uniquement les patients myasthéniques.

V. Prise en charge chirurgicale

1. La chirurgie à visé diagnostique (Figure 4)

Chez 11 patients la chirurgie avait un but diagnostique. La procédure utilisée était la médiastinotomie antérieure dans tous les cas. Cette technique nous a permis de réaliser des macro-biopsies nécessaires à une analyse histologique conséquente. Chez tous les patients le diagnostic histologique était concluant sur des fragments biopsiques obtenus en une seule séance opératoire. Aucune complication ni décès n'a été noté dans ce groupe.



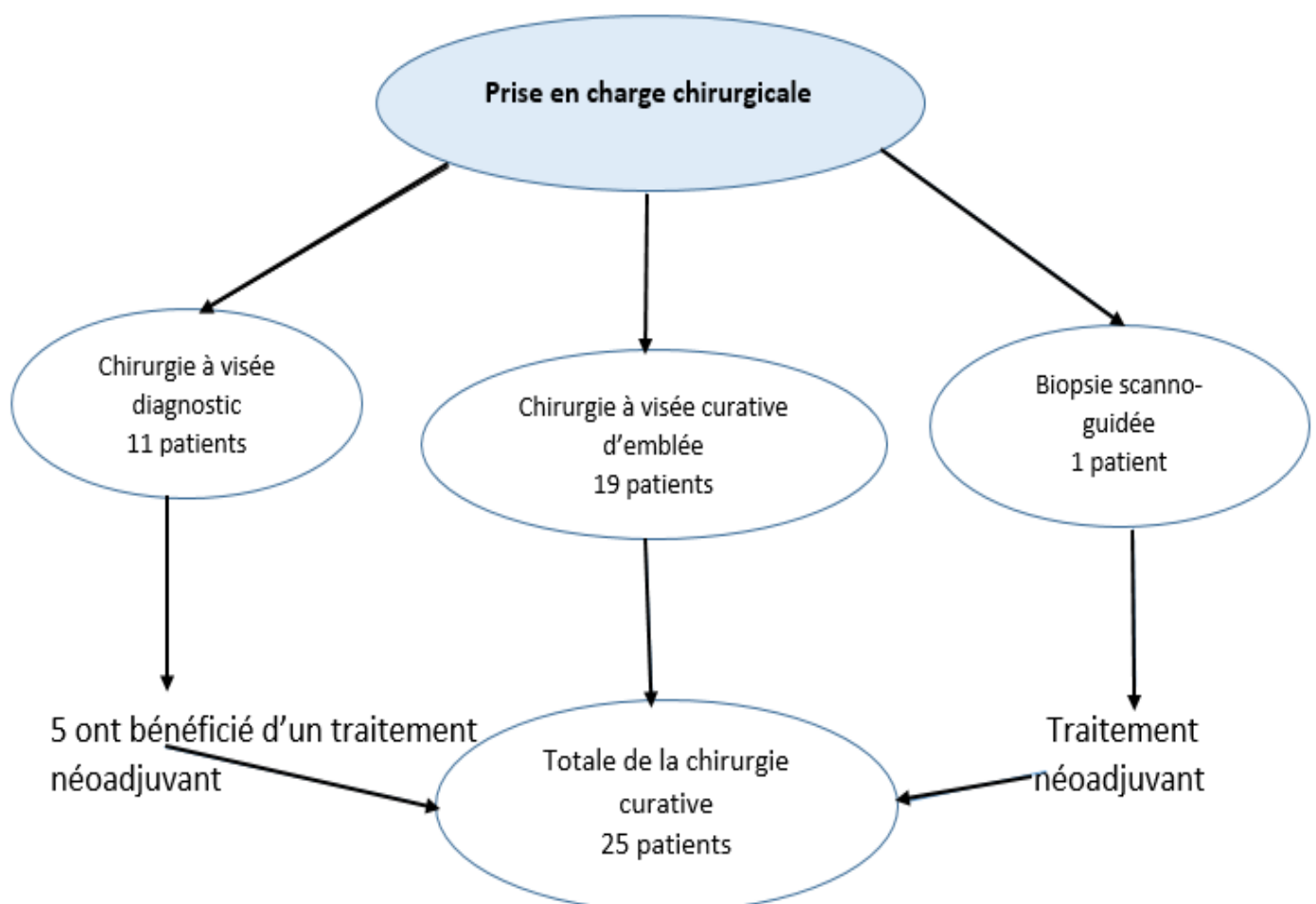
Figure 4 : Les différentes étapes d'une médiastinotomie antérieure permettant de faire le diagnostic des masses médiastinales antérieures, au moyen d'une biopsie ramenant des macros fragments (Service de chirurgie thoracique, CHU Hassan II)

2. La chirurgie à visé curative (Figure 5)

Chez 25 patients la chirurgie avait un but curatif, 6 parmi eux avaient subi un traitement néo adjuvant après confirmation de diagnostic de leurs tumeurs thymique. La voie d'abord était une sternotomie totale verticale chez 19 cas. Chez 3 patients avec des tumeurs bien encapsulées et latéralisée, une thoracotomie (postérolatérale droite dans 2 cas, antérieure dans 1 cas) était suffisante.

Deux patientes ont bénéficié d'une VATS bilatérale. Un abord par hémiclamshell gauche était nécessaire chez une jeune patiente qui avait une énorme tumeur thymique, diagnostiquée initialement par médiastinotomie antérieure gauche.

Le geste avait consisté à une thymectomie totale emportant la graisse médiastinale dans tous les cas. Cette thymectomie était associée à une résection pulmonaire dans 2 cas, élargie au péricarde dans 3 cas, à la plèvre dans 5 cas et une résection de nerf phrénique de nécessité chez 2 patients. Dans ce groupe de chirurgie curative, la classification de Masaoka avait été utilisée pour définir le stade anatomo-clinique (Tableau N°3).



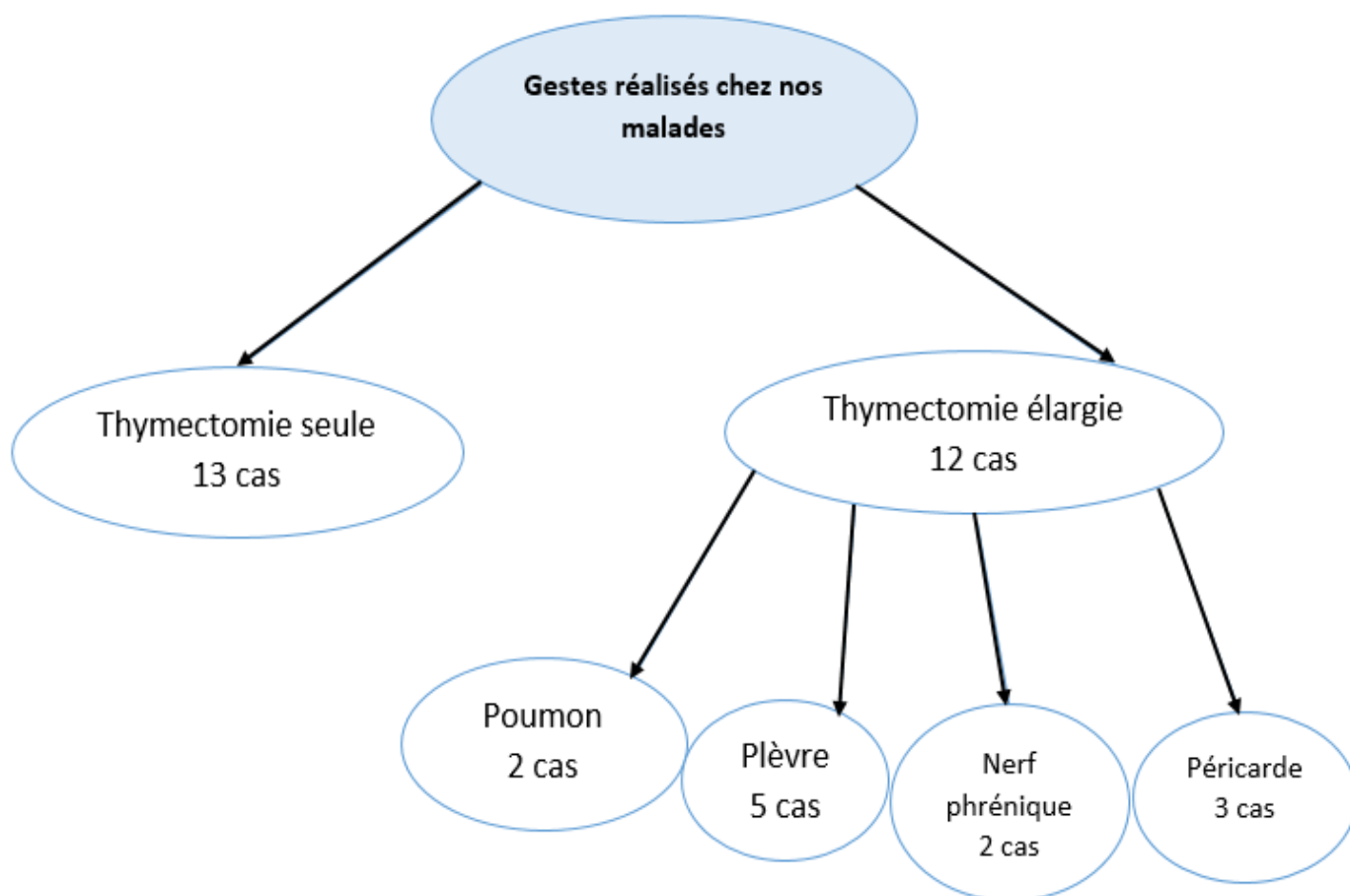
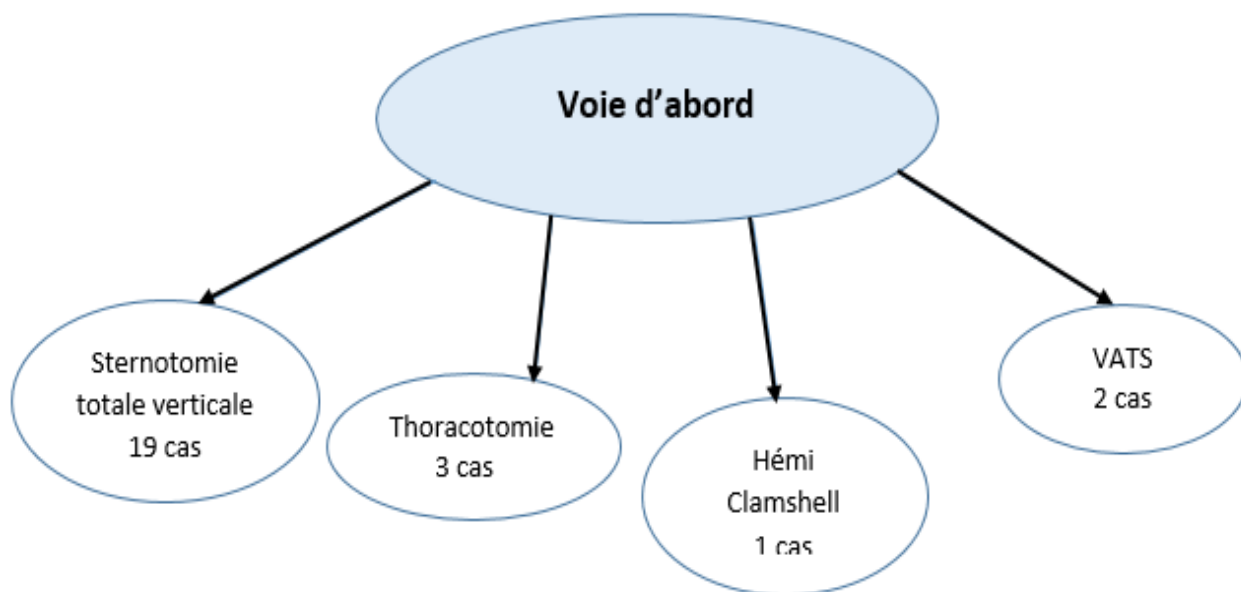


Tableau N°3 : Répartition des patients en fonction de stades de Masaoka.

| Stade de Masaoka | Patients Myasthéniques | Patients Non Myasthéniques |
|------------------|------------------------|----------------------------|
| Stade I | 11 patients | |
| Stade II | 7 patients | 2 patients |
| Stade III | 1 patient | 1 patient |
| Stade IV | 2 patients | 1 patient |

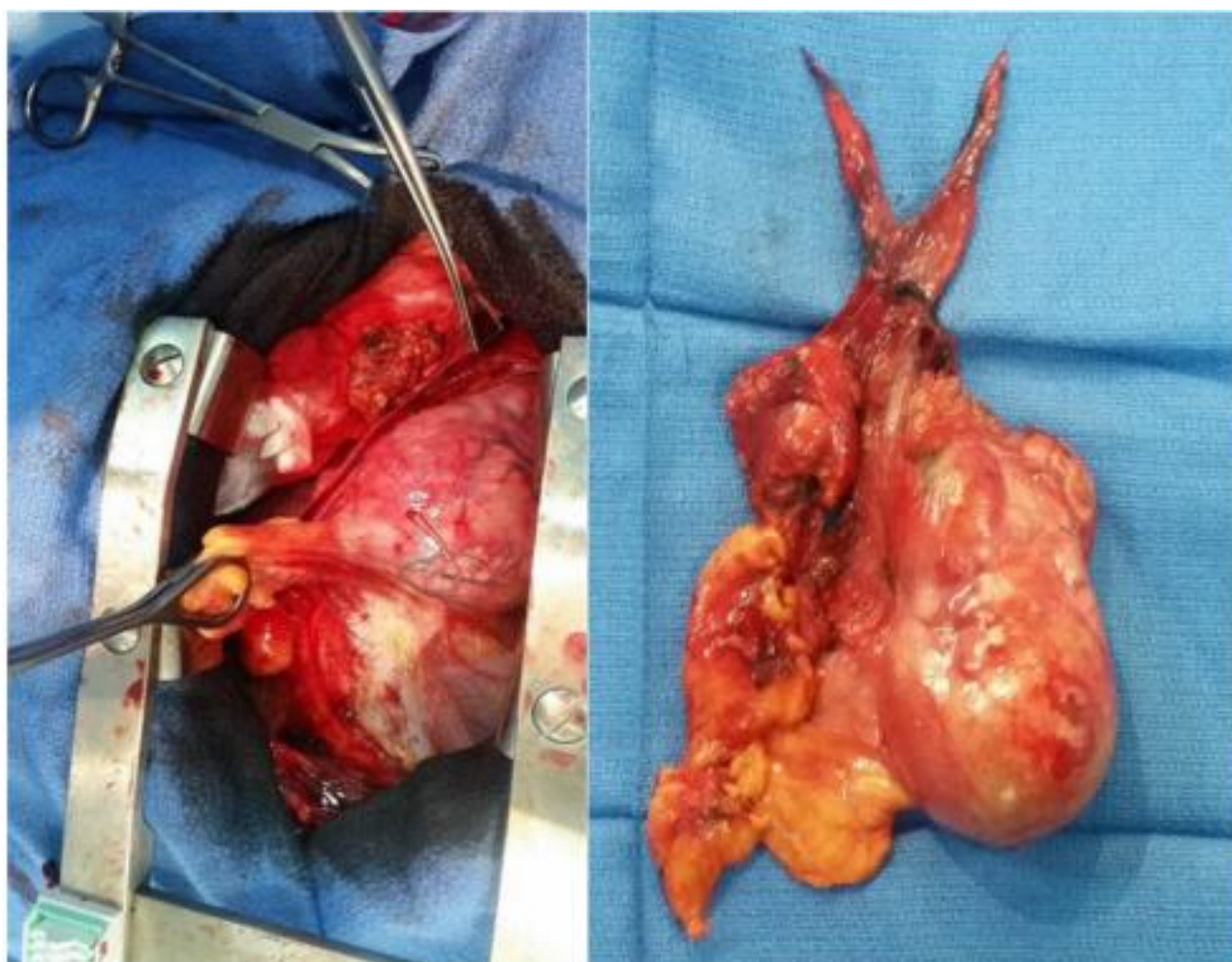


Figure 5 : Vue opératoire montrant la résection monobloc d'un thymome avec la graisse péri thymique (Service de chirurgie thoracique, CHU Hassan II)

3. Type de résection en fonction de stade de Masaoka

Dans le **tableau N° 4**, nous avons croisé le type de résection en fonction de stade de Masaoka.

Nous avons remarqué que les patients qui ont eu une résection chirurgicale R0, 19 sont de stade I ou II de Masaoka (18 sont myasthéniques).

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

| Masaoka | Résection (R0) | Résection (R1) | Résection (R2) |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| Stade I | 11 patients | | |
| Stade II | 8 patients | 1 patient | |
| Stade III | 1 patient | 1 patient | |
| Stade IV | 1 patient | 1 patient | |

VI. Les caractéristiques anatomopathologiques :

La répartition des cas selon le type histologique est représentée dans le tableau N°5.

On note 26 thymomes et 4 carcinomes thymiques.

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

| Classification OMS | Patients Myasthéniques | Patients Non Myasthéniques |
|--------------------|------------------------|----------------------------|
| Thymome A | ----- | 1 patient |
| Thymome AB | 1 patient | 1 patient |
| Thymome B1 | 9 patients | 3 patients |
| Thymome B2 | 6 patients | 1 patient |
| Thymome B3 | 1 patient | 3 patients |
| Carcinome Thymique | 2 patients | 2 patients |

VII. Evolution :

1. Les suites opératoires :

- Chirurgie à visée diagnostique :
 - Aucune complication post chirurgie à visée diagnostique Ø
- Chirurgie à visée thérapeutique :
 - Un patient a présenté un hémothorax et a bénéficié d'un décaillotage par vidéothoracoscopie.
 - 2 cas d'atélectasie post opératoires conséquence de la résection du nerf phrénique jugulée par des séances de kinésithérapie active avec la ventilation non invasive.
 - Un patient opéré pour carcinome thymique avec greffe pleurale avait présenté un syndrome d'épanchement pleural pendant son séjour en réanimation.
 - Une 2^{ème} patiente opérée pour un carcinome neuroendocrine a été hospitalisée pour une pleurésie qu'elle a présentée à 4 jours après sa sortie de l'hôpital.
- Evolution de la myasthénie après chirurgie :

Dans le cadre de suivi myasthéniques post opératoire, Nous avons utilisé le score de la MGFA (Myasthenia Gravis Fondation of America). Nous avons noté une amélioration chez 14 patients alors que le pronostic reste inchangé chez 2 patients avec aggravation des signes myasthéniques chez 2 autres.

2. Mortalité :

La mortalité globale dans notre série était de 9,67 %(n=3)

- Une patiente est décédée à j+17 du postopératoire suite à une extubation accidentelle, elle a été opérée pour thymome B2 associé à une

myasthénie, la patiente a présenté une crise myasthénique au service à J+3, ayant nécessité son transfert en réanimation, elle a été intubée ventilée puis trachéotomisée.

- Une patiente opérée pour thymome invasif avait développé une myopathie et était décédée à J+44 du postopératoire en réanimation suite à une difficulté de sevrage.
- Un patient avait un thymome B3 ayant bénéficié de 6 cures de chimiothérapie néo adjuvante puis une thymectomie. Il a présenté une détresse respiratoire avec épanchement pleural bilatéral, il est décédé à j+10 du postopératoire par choc septique suite à une infection nosocomiale.

3. Séjour en réanimation :

- 12 malades ont séjourné en réanimation pour la surveillance post opératoire d'une thymectomie tous myasthéniques.
- Une patiente pour crise myasthénique.
- Un patient pour choc septique.
- Une patiente pour myopathie.

VIII. La radiothérapie :

La radiothérapie a été indiquée en adjuvant à la chirurgie d'exérèse chez 6 patients. La dose était comprise entre 45 et 60 Gray en fractions de 1,8Gy à raison de 5 fractions par semaine. Nous avons noté un cas d'une radiodermite associée à une œsophagite grade I dans les suites d'une radiothérapie chez un patient opéré pour un thymome B2, stade IIa avec infiltration capsulaire.

Tableau N°6 résume les différentes indications de la radiothérapie chez nos patients.

| Les indications de la radiothérapie |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• 1 Carcinome thymique de stade IIB• 3 Thymome B2 de stade IIa avec infiltration capsulaire• 1 Thymome B1 de stade I avec un doute sur les marges d'exérèses• 1 Thymome B3 stade IIb avec effraction capsulaire |

IX. La chimiothérapie :

❖ Néoadjuvante :

La chimiothérapie d'induction dans l'objectif d'obtenir une réponse tumorale et une résection chirurgicale secondaire a été effectuée chez 6 patients :

- Une patiente avait un thymome B3 confirmé par médiastinotomie antérieure droite dont la décision de la RCP était une chimiothérapie première avec un protocole CAP (Cyclophosphamide, Adriamycine, Cisplatine) puis chirurgie.
- Une patiente était suivie en oncologie pour thymome B3, elle a bénéficié de 9 cures de chimiothérapie CAP puis chirurgie par sternotomie totale verticale.
- Un patient avait un carcinome thymique basaloïde confirmé par médiastinotomie antérieure, il a bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante avec un protocole CAP et une réponse locale puis chirurgie par sternotomie totale verticale.
- Une patiente avait un thymome A, confirmé par médiastinotomie antérieure, elle a bénéficié de 3 cures de chimiothérapie néo adjuvante avec un protocole CAP puis chirurgie par sternotomie totale verticale.
- Un patient suivi pour thymome B3, confirmé par biopsie scanno-guidée, il a bénéficié de 6 cures de chimiothérapie néo adjuvante avec un protocole CAP puis chirurgie par sternotomie totale verticale.
- Une patiente qui avait un carcinome neuroendocrine du thymus diagnostiqué par médiastinotomie antérieure avait bénéficié de 3 cures de CAP avec non régression de la tumeur. Après discussion en RCP la décision d'une résection chirurgicale avait été retenue. Elle avait bénéficié d'une exérèse par un hémi Clamshell.

❖ La chimiothérapie adjuvante :

Les indications de la chimiothérapie post opératoire étaient repartis entre les patients ayant bénéficié d'une chirurgie en sandwich (chimiothérapie néoadjuvante – chirurgie – chimiothérapie adjuvante) et ceux ayant bénéficié d'une chimiothérapie exclusive.

Toute fois un patient avec un stade IV n'a pas (après concertation en RCP) bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante car la résection était R0. Le tableau N°7 donne les indications de la chimiothérapie post opératoire.

Tableau N°7 : les indications de la chimiothérapie.

| Chimiothérapie en sandwich | Chimiothérapie exclusive |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 2 carcinomes thymiques stade IV • 1 Thymome B2 stade IV | <ul style="list-style-type: none"> • 1 carcinome thymique invasif stade III • 2 thymomes B3 invasifs • 1 thymome B2 stade III • 2 thymomes B1 invasifs |

❖ Suivi lointain des patients :

Le recul moyen dans notre série était de 19,34 mois avec un minimum de 6 mois et un maximum de 8 ans (Patient stade IV toujours sous contrôle par une chimiothérapie de maintenance). Nous avons noté 6 patients perdus de vue. Aucun cas de récurrence tumorale n'a été noté pour les autres patients.

DISCUSSION

I. Caractéristiques épidémiologiques :

1. Fréquence- incidence :

Dans notre série, les tumeurs thymiques ont représenté moins de 0,1 % des cancers suivis au service de chirurgie thoracique du CHU HASSAN II le long de la période étendue entre 2009 et 2017.

Le fait que nous avons colligé seulement 31 cas de tumeurs thymiques sur une période de 8 ans, témoigne de la rareté de cette tumeur également rapportée dans la littérature.

Leur incidence est estimée à 300 cas annuels en France (2), Maurizio I a trouvé en l'an 2017 une incidence de 0,15 cas par 100 000 personnes /an (4). L'incidence aux états unis d'après Engels EA en l'an 2003 était de 0,15 par 100 000 personnes/ an (5).

2. Age-sexe :

D'après une étude portant sur 1470 cas de thymomes, la moyenne d'âge des patients était de 54,8 ans (6). Il est certains 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 43,6 ans.

Dans l'étude multicentrique française portant sur 500 patients les tumeurs épithéliales du thymus surviennent essentiellement chez l'adulte entre 40 et 50 ans, avec une moyenne de 48 ans (8).

Dans une étude récente (5-9), Il existe une légère prédominance féminine. Dans notre série, on a noté une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,6.

3. 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 (4).

II. Caractéristiques cliniques :

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

1. Motif de consultation :

Les TET sont généralement longtemps asymptomatiques, découvertes lors d'un bilan systématique (10). Les signes d'appel cliniques sont variés (11), principalement respiratoires (gêne respiratoire, toux, dyspnée, douleurs thoraciques, atteinte du nerf phrénique) ou compressifs (syndrome cave supérieur). Ils sont souvent l'apanage des tumeurs de stades avancés et des carcinomes thymiques (12). Une pleurésie ou une péricardite par extension tumorale peuvent également révéler la maladie.

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.

2. Syndrome paranéoplasique :

Les thymomes sont fréquemment découverts dans le cadre du bilan d'un syndrome paranéoplasique (13-14), au premier plan desquels figure la myasthénie. Environ 15 à 20% des patients atteints de myasthénie présentent des anomalies thymiques et au moins un tiers des patients pris en charge pour un thymome présentent une myasthénie associée (15). Cette association semble beaucoup plus rare avec les carcinomes thymiques, pour lesquels sont plutôt rapportés des cas d'hypercalcémie paranéoplasique par sécrétion de PTHrp (16, 17). De même, toute anomalie clinique ou biologique constatée lors de la découverte d'une tumeur thymique doit faire rechercher un, ou des syndromes paranéoplasiques (18).

La myasthénie représente le syndrome paranéoplasique le plus fréquent, dont la fréquence varie de 10 à 75% selon les séries (Tableau N°8).

Tableau N°8 : Fréquence de la myasthénie chez les patients opérés de tumeurs thymiques.

| Auteurs | Les cas de thymomes | Patients avec myasthénie | Taux |
|--------------------|---------------------|--------------------------|---------------|
| LEWIS (19) | 283 | 130 | 46% |
| NAKAHARA (20) | 141 | 81 | 57% |
| MAGGI (21) | 241 | 180 | 75% |
| WILKINS (22) | 85 | 32 | 38% |
| BLUMBERG (23) | 118 | 12 | 10% |
| REGNARD (24) | 307 | 196 | 64% |
| Total | 1175 | 631 | 54% |
| Notre série | 31 | 18 | 58,06% |

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 physiopathologique, la myasthénie détermine une réduction des récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh) au niveau de la jonction neuromusculaire 45 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 (Annexe 2).

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

Dans ce travail, le syndrome paranéoplasique prédominant était la myasthénie retrouvait dans **58,06%** des cas ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Nakahara ayant inclus 141 patients (tableau N°3).

III. Les données para cliniques :

1. 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 tonalité 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 a été faite chez tous nos malades où 69,57% d'entre eux ont présenté sur la radiographie standard des opacités évocatrices de tumeur thymique.

2. Scanner thoracique : (24, 25, 26)

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 ovale, 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 (27)

Tableau N°9 : 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.

3. Imagerie par résonance magnétique : (28,29)

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 rehaussement 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.

IV. 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'apprête 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 anatomochirurgical, 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, (30) 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.

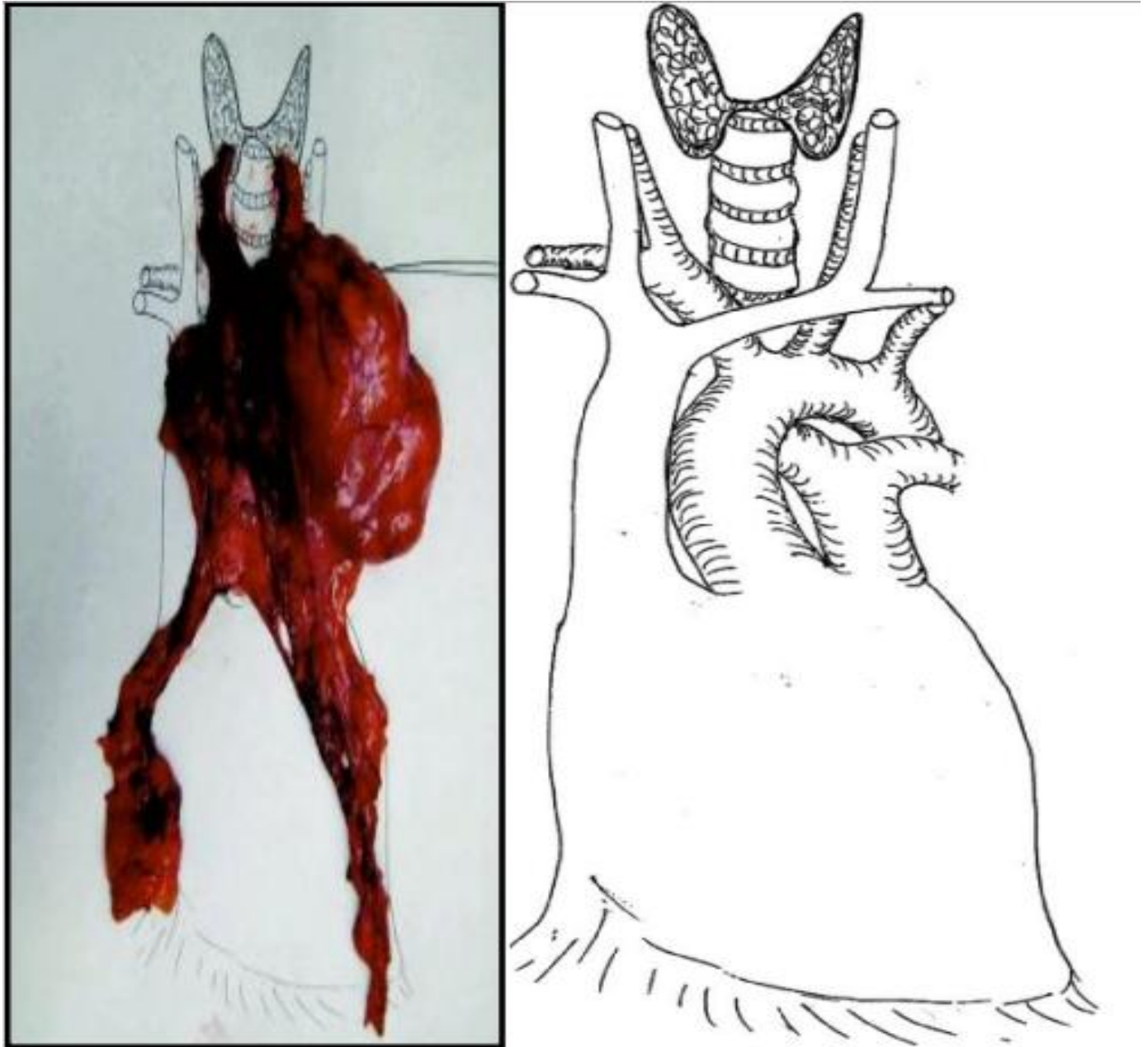


Figure 6 : Orientation de la pièce opératoire

1. 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 chez 11 patients (9 patients par médiastinotomie antérieure, un par thoracoscopie, et un par biopsie scanno-guidée).

2. 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 (30). 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 (31, 32,33). Ces critères sont intégrés dans la classification OMS 2014.

➤ **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°10).

Tableau N°10 : Classification des thymomes (OMS 2004–2014).

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

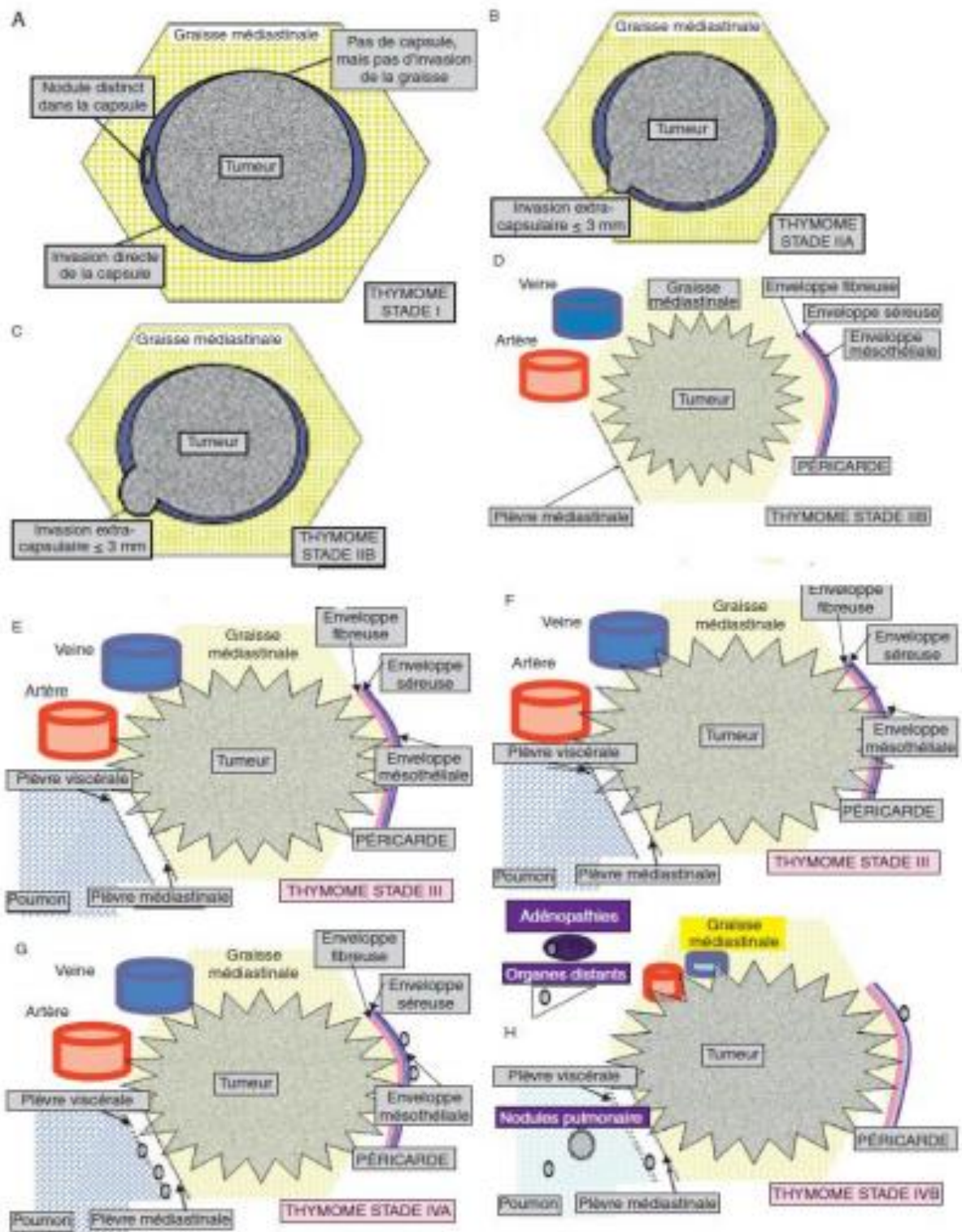


Figure 7 : Système de stadification des thymomes, d'après (89).

(A) : stade I ; (B) stade IIA ; (C, D) stade IIB ; (E, F) stade III ; (G) stade IVA ; (H) stade IVB

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

Les thymomes AB associent des zones de type A avec des zones riches en lymphocytes.

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 pseudosarcomateux 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 (34, 35, 36).

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.

➤ **Histologie des carcinomes thymiques :**

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

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. (30)

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 (Annexe 3).

➤ **L'étude immuno-histochimique :**

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

Tableau N°11 (88) : Principaux marqueurs immuno-histochimiques et principaux diagnostics différentiels des tumeurs épithéliales thymiques.

| Tumeurs épithéliales thymiques | Marqueurs immuno-histochimiques | Diagnostic différentiel |
|--------------------------------|--|----------------------------------|
| Thymomes 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 CD117 | 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).

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 thérapeutiques moléculaires (en particulier EGFR et IGFR, mais pas Her2) est prometteuse (37).

V. Bilan d'extension et pré-thérapeutique :

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

- Tomodensitométrie thoracique avec coupes abdominales hautes²²
- IRM thoracique : pour différencier une tumeur épithéliale d'une hyperplasie (nécessité d'une imagerie en contraste de phase dans ce contexte), en cas de tumeur kystique, ou si les données de la tomodensitométrie mettent en doute la résécabilité de la tumeur.
- TEP-Scan : recommandé pour les tumeurs invasives ou récidivantes ; optionnel pour les autres cas.
- Epreuves fonctionnelles respiratoires.
- En cas de suspicion de myasthénie : recherche d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine.
- L'EMG n'est pas nécessaire en cas de positivité des anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine ; il est recommandé dans les très rares cas où la présentation clinique évoque une myasthénie alors que la recherche d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine est négative, en particulier avant tout geste chirurgical. Une recherche d'anticorps anti-Musk peut être proposée.
- Examens biologiques à la recherche d'un syndrome auto-immun : hémogramme avec taux de réticulocytes, électrophorèse des protéines sériques avec dosage pondéral des immunoglobulines, dosage des anticorps anti-nucléaires, dosage de la TSH.
- En cas de suspicion d'atteinte bronchique : endoscopie bronchique.
- Le dosage des marqueurs tumoraux (β HCG, α FP) sont demandés pour éliminer une tumeur germinale (38).

Dans notre pratique, le bilan d'extension est basé sur la TDM thoracique avec coupes abdominales hautes si la tumeur est d'emblée résécable, un complément cérébrale et abdomino-pelvien en cas de tumeur invasive ou non résécable d'emblée.

VI. Le stade d'extension :

1. 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.

2. 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 anatomocliniques et évolutives de 10808 patients pris en charge entre 2000 et 2012 (39) :

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 (Annexe 5). 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 et selon la nouvelle classification (annexe 4).

VII. Pronostic et facteurs pronostiques :

1. 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 1297 patients au total. Les paramètres étudiés étaient soit cliniques (âge, sexe, présence de symptômes, compression médiastinale, myasthénie), soit histopathologiques.

1.1. 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 (39,40) et celle de la FNCLCC (41,42), 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.

1.2. 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(43). 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 (44), 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.

Dans notre étude et celle de l'équipe de rabat, on a constaté que la myasthénie est associée à un stade précoce des TET avec dans la majorité des cas une possibilité de résection R0 par rapport aux malades n'ayant pas de syndrome myasthénique.

1.3. 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.

1.4. 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 (45, 46, 47, 48, 49,50). 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 (45,50). 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 carcinomes du thymus, le stade (classification de Masaoka) ne paraît pas être un facteur pronostique (série de 43 patients) (52). Seul l'envahissement des vaisseaux innominés est retrouvé comme étant un facteur pronostique en analyse multivariée.

1.5. 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 néoadjuvant.

Tableau N°12 : survie en fonction de stade

| Etude | Nombre | % de résection complète | Survie à 5ans | | | | Survie à 10ans | | | |
|-----------------|--------|-------------------------|---------------|----|-----|-----|----------------|----|-----|----|
| | | | I | II | III | IV | I | II | III | IV |
| Kondo K(48) | 924 | 92 | 100 | 98 | 89 | 71 | 100 | 98 | 78 | 47 |
| Regnard JF (49) | 307 | 85 | 89 | 87 | 68 | 66 | 80 | 78 | 47 | 30 |
| Blumberg D (50) | 118 | 73 | 95 | 70 | 50 | 100 | 86 | 54 | 26 | - |
| Rea F (51) | 132 | 81,8 | 93 | 93 | 60 | 36 | 84 | 82 | 51 | 0 |
| Maggi G (52) | 241 | 88 | 89 | 71 | 72 | 59 | 87 | 60 | 64 | 40 |

2. 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 20 cas de thymomes).

Tableau N°13 : Le pronostic des thymomes d'après Angelillo et al.

| | A | AB | B1 | B2 | B3 | C |
|-------------------------|---|---------|---------|---------|--------|-----|
| Survie à 10ans OMS 2004 | 100% | 80à100% | 90à100% | 50à100% | 50à70% | 30% |
| Stade I Masaoka | Favorable | | | | | |
| Stade II Masaoka | 95% à 10ans, 80% à 20% | | | | | |
| Stade III Masaoka | Intermédiaire 90% à 10ans, 65% à 20ans | | | | | |
| Stade IV Masaoka | Défavorable 50% à 10ans, 0% à 20ans | | | | | |

VIII. 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.

1. Les moyens thérapeutiques :

1.1. 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 pleuropéricardiques, notamment au niveau des culs-de-sac costodiaphragmatiques (54.55.56).

Le patient doit être évalué opéré par un chirurgien qualifié en chirurgie thoracique. En cas de myasthénie associée, le contrôle des manifestations cliniques doit être optimisé. L'objectif de la chirurgie est de faire un bilan intrathoracique précis et d'établir le stade anatomochirurgical pour chaque patient.

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 (57,58). 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 (54). 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.

Plusieurs équipes ont décrit la faisabilité de la chirurgie "mini-invasive" pour le traitement des tumeurs thymiques (55). 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 (54,59). 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 (54, 57, 59). Ce qui est très semblable avec les résultats de notre série.

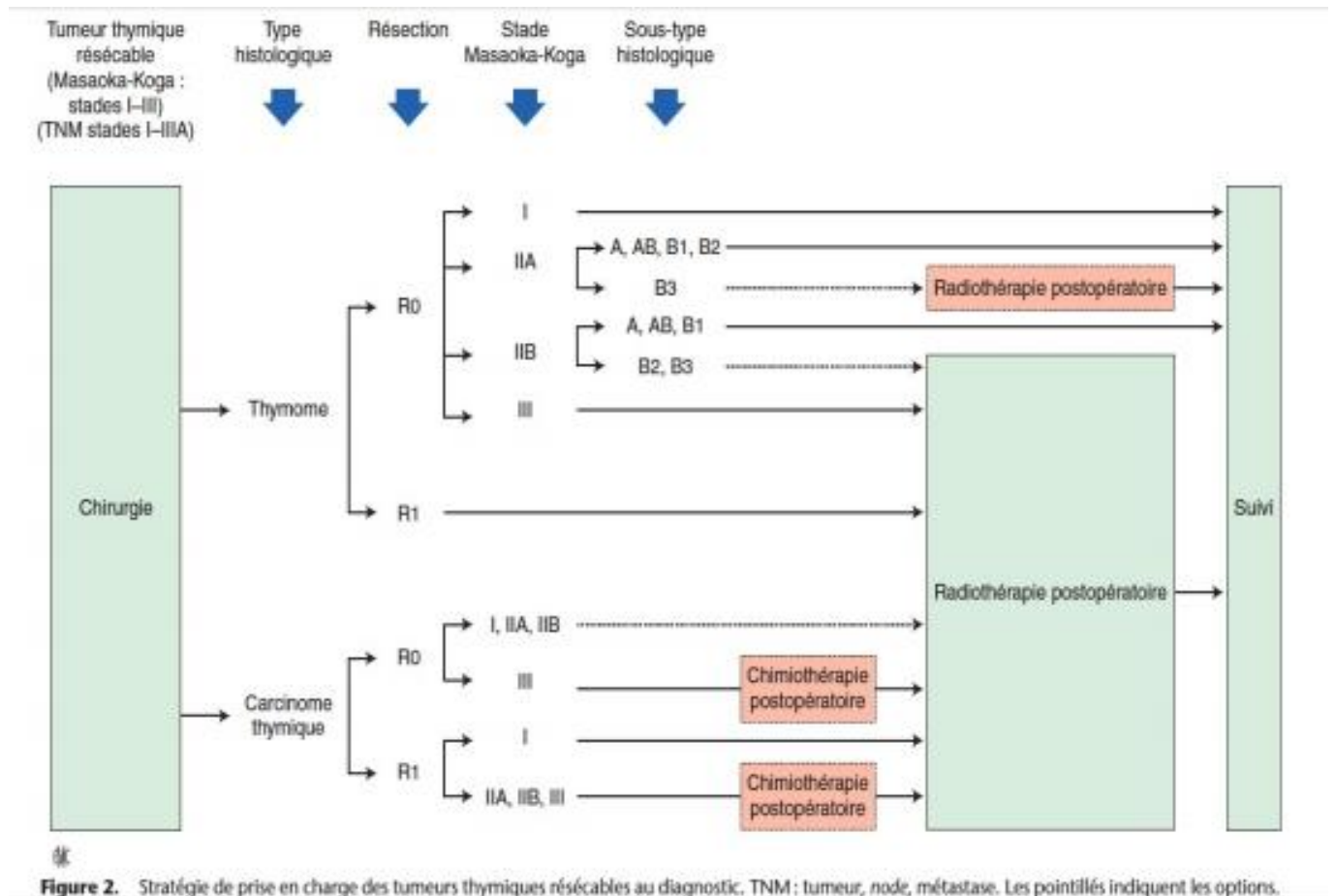


Figure 8 : Stratégie de prise en charge des tumeurs épithéliales du thymus résecable au diagnostic. (2)

➤ Techniques chirurgicales :

Thymectomie transcervicale :

Le patient est installé en décubitus dorsal, en hyper extension cervicale. L'incision horizontale est pratiquée deux travers de doigt au-dessus du manubrium sternal et dépasse si nécessaire le bord antérieur des muscles sternocléidomastoïdiens latéralement.

Après incision du muscle platysma, le plan dermo-hypodermique superficiel (en haut et ne bas) est décollé puis la ligne blanche médiane ouverte (entre les muscles sous-hyoïdiens qui sont écartés latéralement) pour dégager la trachée, depuis le cartilage thyroïde jusqu'au manubrium sternal, on expose la face antérieure de la trachée au niveau de sa pénétration médiastinale. L'extrémité

supérieure des reliquats thymiques est située sous le pôle inférieur de la thyroïde vers le médiastin, dans le prolongement des ligaments thyro-thymiques. Le bord supérieur des << cornes thymiques >> apparaît comme des formations jaunes, plus claires et plus denses que la graisse pré-trachéale environnante, situées en arrière du bord supérieur du sternum et des articulations sternoclaviculaires, accolées à la face antérolatérale de la trachée. Les deux nerfs récurrents représentent les limites latérales et postérieures de l'espace au sein duquel se trouvent les reliquats thymiques.

Le bord supérieur des coulées thymiques est souvent visibles mais il faut parfois aller les chercher profondément << à l'aveugle >> dans le médiastin, en prenant garde de ne pas blesser le tronc artériel brachio-céphalique. A l'aide d'une pince de Kelly ou Christophe, leur dissection se fait par traction progressive et douce, par des mouvements d'asynclitisme à partir de leur extrémité cervicale (60). L'environnement cellulo-graisseux est progressivement refoulé et les différents vaisseaux sont progressivement électrocoagulés ou liés au contact, en particulier un éventuel pédicule inférieur qui pourrait, après s'être rétracté, saigner dans le médiastin. Il faut aussi régulièrement contrôler que le nerf récurrent homolatéral, souvent proche dans sa partie cervicale basse, n'est pas attiré lors de ces manœuvres. Il est nécessaire d'en réaliser une exérèse complète afin de ne pas laisser en place dans le médiastin un éventuel adénome.

Après vérification de l'hémostase, renforcée éventuellement par une manœuvre de Valsalva, l'hyper extension cervicale est supprimée. Le drainage de la loge thymique n'est pas nécessaire. Les muscles sous-hyoïdiens sont rapprochés par un surjet de Vicryl 3/0. Le muscle platysma est fermé par un surjet de fil lentement résorbable 5/0 sans tension. La peau est refermée par des agrafes de Michel, par un surjet intradermique de fil monofilament résorbable ou de la colle

biologique.

C'est une des techniques les moins invasives ayant un léger coût esthétique.

Par ailleurs, la dissection en pratique n'est pas toujours aussi complète que celle décrite. (61). Et elle ne permet pas une résection des feuillets médiastinaux pleuraux.

Cette technique a pour risque la lésion des nerfs récurrents du fait de la dissection cervicale.

La seule contre-indication relative à cette technique est la présence d'une trachéotomie pour éviter le risque septique. Un antécédent de sternotomie n'est pas une contre-indication absolue. C'est une voie d'abord inadaptée pour toute pathologie nécessitant un accès médiastinal plus large.

Ses inconvénients découlent de ses avantages. Il s'agit d'une voie d'abord qui laisse peu de séquelles fonctionnelles, notamment respiratoires. Cet avantage est en partie un de ses inconvénients car le champ d'action ouvert par cette voie est limité à la région cervicomédiastinale avec un accès latéral limité.

Les complications sont exceptionnelles : La pseudarthrose sternale est théoriquement évitée par la section incomplète du sternum et l'ostéite est rare.

Thymectomie trans-sternale :

La référence pour la majorité des équipes reste la sternotomie (totale ou partielle) médiane, offrant une exposition à l'ensemble du médiastin, mais avec un lourd tribut esthétique.

Le malade est en décubitus dorsal, avec un coussin sous les omoplates de manière à dégager la fourchette sternale au prix d'une extension modérée du cou.

L'incision cutanée médiane commence 1 à 2cm sous la fourchette sternal (afin de ne pas apparaître à la base du cou) et descend en regard ou 1cm sous l'appendice xiphoïde. En cas de trachéotomie, une incision plus courte vers le haut,

avec une branche horizontale en T, diminue le risque d'infection. Une incision sous les seins avec décollement rétro mammaire évite, chez la femme, la disgrâce de la cicatrice verticale. Après section du plan fibro-musculaire et du périoste, on effondre, à la base du cou, l'aponévrose cervicale superficielle pour vérifier la liberté de l'espace d'Allan Burns qui peut être comblé par un thymome. L'ostéotomie sternale se fait au ciseau frappé de Lebsche ou à la scie oscillante. Si on ne possède pas les instruments précédents, on peut se servir avec précaution, sous la protection d'une cuillère glissée derrière le sternum, d'un ciseau droit à frapper.

L'ostéotomie est refermée par des points transfixiants de fil d'acier. Elle permet une résection étendue du thymus, de la graisse thymique médiastinale, des feuillets pleuraux médiastinaux si nécessaire ; et de la graisse de la fenêtre aorto-pulmonaire et une dissection jusqu'au pôle inférieur de la thyroïde.

Par contre, elle n'expose pas à une lésion récurrentielle. Il est démontré que la technique de sternotomie standard permet une exérèse de deux fois plus de tissu thymique que la technique transcervicale (10)

La thymectomie trans-sernale expose à des séquelles esthétiques sans permettre une résection du tissu graisseux cervical ; avec risque d'atteinte des vaisseaux mammaires internes, alors inutilisables pour un pontage cardiaque.

Cette technique peut entraîner une altération de la fonction respiratoire (62).

Les deux principales complications de la sternotomie, pouvant conduire à une médiastinite, sont la pseudarthrose et l'ostéite sternale.

Dans notre série 19 patients (61,29%) ont bénéficié d'une sternotomie totale verticale.

On ne déplore aucune complication type pseudarthrose ou ostéite.

Thymectomie trans–sternale et transcervicale :

Appelée aussi thymectomie cervico–médiastinale étendue, elle associe les modalités de la sternotomie totale et de la cervicotomie.

Le groupe du Columbia–Presbyterian Medical Center a préconisé une thymectomie « maximale » qui associe d'une part sternotomie médiane avec incision cervicale permettant une thymectomie en bloc et d'autre part une résection médiastinale antérieure qui inclut la plèvre médiastinale à partir du défilé cervicothoracique jusqu'au diaphragme, la graisse péricardique et toute la graisse médiastinale. Cependant, en dépit de cette approche radicale, les résultats en termes d'amélioration clinique ne semblaient pas être significativement différents par rapport à la sternotomie seul ou aux approches transcervicales. Cette technique permet une résection de la totalité de la glande thymique, de la graisse médiastinale et de la graisse cervicale avec risque de lésion des nerfs récurrents lors de la dissection cervicale.

Thymectomie vidéo assistée :**Thoracoscopie bilatérale (video assisted thoracoscopic surgery) :**

Cette procédure se passe sous anesthésie générale et nécessite une intubation sélective de manière à exclure le poumon permettant aux chirurgiens thoraciques de travailler en toute liberté dans une cavité pleurale libre, disposant ainsi d'un espace de travail suffisant (60).

Le patient est placé en décubitus dorsale avec une rétroversion de 30 degrés.

Le bras homolatéral est placé sur la tête du patient dans un support.



Figure 9 : Position des trocarts pour thymectomie par VATS (Image service de chirurgie thoracique hôpital militaire de Meknès).

Des précautions doivent être prises pour ne pas trop étendre l'épaule, et éviter ainsi une lésion du plexus brachial. Le chirurgien et l'assistant se tiennent du côté homolatéral du patient tandis que l'instrumentiste se tient sur le site opposé. Un plateau de sternotomie est toujours prêt dans la salle d'opération pour une conversion potentielle.

Elle repose sur le principe de trois trocarts en triangulation, le trocart inférieur étant utilisé pour l'optique et le trocart latéral utilisé pour introduire les instruments endoscopiques spécifiques.

Emplacement des trocars :

On commence toujours l'intervention du côté gauche, les trocars (2 de 5 mm et 1 de 10 mm) sont disposés le long de la bordure latérale du sein. Un premier trocart de 10 mm est mis au niveau de la ligne axillaire moyenne au niveau du 5ème espace intercostal (EIC), ou on introduit une caméra (0 degré). Après une exploration endothoracique, mise en place et sous contrôle de la caméra du deuxième trocart (5 mm) au niveau de la ligne axillaire antérieure et au niveau du 3ème EIC, et après le 3ème trocart (5 mm) et mis au niveau du 6ème ou 7ème EIC sur la ligne medio claviculaire (Figure 9).

La procédure chirurgicale se fait uniquement sur l'écran de contrôle placé en face du chirurgien. Il est recommandé d'avoir un deuxième écran de contrôle de l'autre côté de la table pour l'assistant selon les habitudes de chacun et les chirurgiens et aides peuvent être du même côté, deux orifices sont seulement nécessaires.

Le tissu thymique est disséqué du diaphragme inférieurement, du sternum antérieurement et du péricarde postérieurement jusqu'à ce que le poumon droit soit visualisé. Après, on libère le thymus en longeant le nerf phrénique gauche jusqu'à visualisation de la veine brachio-céphalique gauche. La dissection est ensuite poursuivie latéralement jusqu'au côté inférieur de la veine brachio-céphalique gauche. Une grande branche veineuse drainant le thymus est habituellement rencontrée à cet endroit elle peut être clippée et sectionnée ou simplement coagulée par pince bipolaire. La dissection cervicale et résection de la corne thymique supérieure constitue la dernière de la dissection à gauche (Figure 10).

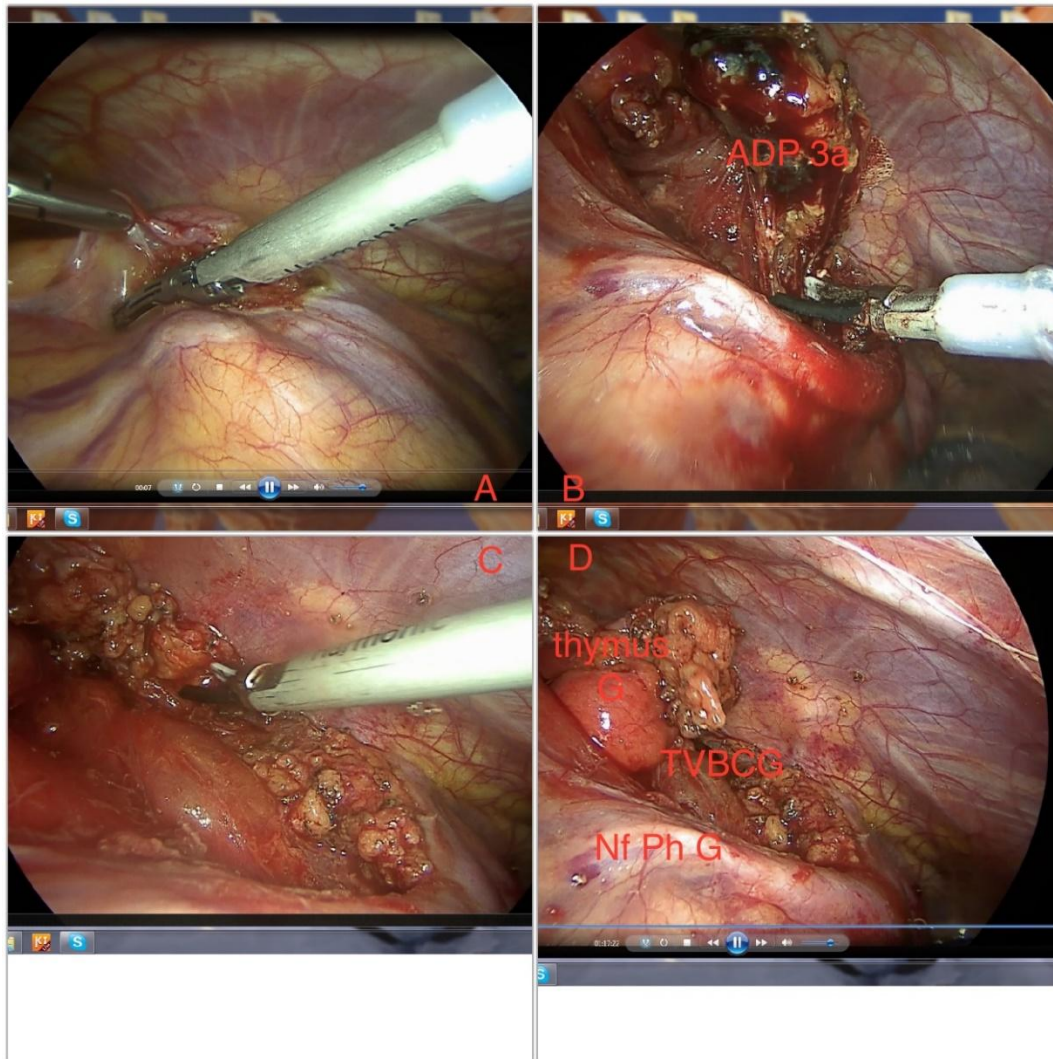


Figure 10 : Prise peropératoire d'une thymectomie par VATS (Image service de chirurgie thoracique hôpital militaire de Meknès).

Après la mise en place d'un drain et repositionnement de la patiente du côté droit, l'emplacement des trocars est réalisé de la même manière déjà décrite. Du côté droit les étapes opératoires restent similaires que celles décrites du côté gauche. Après élargissement de l'un des orifices de trocars, la pièce opératoire est par la suite placée dans un sac (Endobag) et retirée de la cavité thoracique (figure11).



Figure 11 : Pièce opératoire avant l'orientation pour l'analyse histologique.

Les patients ayant eu une thymectomie par voie thoracoscopique ont des besoins anesthésiques significativement moindres et des durées d'hospitalisation plus courtes que les patients qui ont subi une thymectomie transternale. Par ailleurs la TVA a un meilleur résultat esthétique, surtout chez les femmes jeunes. La fonction pulmonaire est significativement mieux préservée dans la période qui suit immédiatement la TVA en comparaison avec une sternotomie médiane (62). Par rapport à l'approche conventionnelle par cervicotomie, la TVA offre une meilleure visualisation et permet une manipulation plus aisée des instruments. La dissection de la graisse péri-thymique droite et du tissu grasseux cervical reste difficile avec cette technique.

- Pennathur et al. ont publié la plus grande série à ce jour, dans laquelle ils ont comparé les résultats de la résection thoracoscopique minimalement invasive du thymome avec ceux d'une technique chirurgicale ouverte, et ont rapporté que la résection du thymus avec VATS pour le traitement du thymome précoce était associée à un séjour hospitalier plus court et un taux de morbidité plus faible. (63)
- Une méta-analyse récente comparant la chirurgie mini-invasive (MIS) à l'approche ouverte pour les malignités thymiques a montré que le groupe MIS avait significativement moins de perte de sang et une durée de séjour plus courte (64).

Notre étude démontre également que l'approche VATS pourrait obtenir des résultats encore meilleurs en termes de perte de sang, temps opératoire, temps de drainage postopératoire et hospitalisation postopératoire avec une approche plus minimalement invasive. Nos patients ont été bien traités et libérés sans complications sévères ni décès périopératoire. Sur la base de ces données, VATS est une approche sûre pour les tumeurs de petites tailles bien encapsulées.

**Tableau N°14 : Comparaison d'études sur le traitement chirurgical du thymome
selon différentes séries**

| Auteur | Stade Masaoka | Voie d'abord | Nbre de patients | Perte de sang (mL) | Tps d'Op (min) | Séjour Post-op |
|-------------------------|------------------|-----------------|---------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Ye et al. (65) | I, II | Sternotomie | 137 | 462.4±95.7 | 216±41.2 | 12.4±7.6 |
| | | VATS | 125 | 183.1±98.2 | 171.0±31.1 | 7.3±1.5 |
| Liu et al. (66) | I, II | Sternotomie | 44 | 159.7±109.6 | 149.9±33.3 | 9.1±3.8 |
| | | VATS | 76 | 105.1±142.2 | 141.7±62.8 | 7.1±3.6 |
| Chao et al. (67) | I, II | Sternotomie | 48 | 75±96 | 173±56 | 7±2.2 |
| | | VATS | 48 | 40±66 | 153±60 | 5.8±2 |
| Odaka et al. (68) | I, IV | Sternotomie | 52 | 260 | 210 | 13 |
| | | VATS | 88 | 100 | 233 | 4 |

Thymectomie robot-assistée :

Le robot Da Vinci II® Un outil « robotique » s'est développé au cours des 10 dernières années, représenté par le télémanipulateur da Vinci®, distribué par l'entreprise Intuitive Surgical (Sunnyvale, États-Unis). Il s'agit d'une plateforme chirurgicale autonome équipée de micro-instruments chirurgicaux manipulés par des bras articulés et pilotés à distance par le chirurgien à l'aide d'une console équipée d'une vision 3D haute définition. Cet outil original a permis le développement des abords mini-invasifs dans certaines spécialités, (69). Une étude rétrospective de cohorte allemande a été publiée par le Dr Rückert en mars 2011 : 74 cas de thoracosopies effectuées par le robot et 79 thymectomies par

thoracoscopie ont été pratiquées entre 1994 et 2006 : après un suivi de 42 mois, le taux de rémission est de 20 % dans la sternotomie contre 40% dans la thymectomie thoracoscopique par le robot.

Le robot travaille avec une précision supérieure à la main humaine, Il dispose d'un filtre pour les tremblements des mains, Le mouvement peut être démultiplié par 10 (1cm égal un mouvement de 1mm), Chaque instrument à 7 degrés de liberté de mouvement, Vision en 3 dimensions agrandie. Il nécessite que de petites incisions : 3 orifices (5 cm chacun) Ce système ne peut ni être programmé, ni prendre des décisions de manière autonome.

Le chirurgien opère depuis une console.

Les avantages du robot par rapport à la sternotomie :

- ✓ permettraient également une diminution des crises myasthéniques postopératoires par diminution de la réponse immune induite par le stress chirurgical [168].
- ✓ La technique robot assistée permettait une réduction significative de la durée d'hospitalisation, de la douleur à J1 ainsi que la durée de drainage.
- ✓ coût esthétique minime (trois cicatrices) de 15 mm, cachées sous le creux axillaire et le sillon sous mammaire).
- ✓ diminution du risque d'atélectasie et de pneumonies postopératoires.
- ✓ diminution du risque de lésions des vaisseaux mammaires internes.

Elle offre également des avantages supplémentaires à la thoracoscopie :

- ✓ une vision en 3 dimensions,
- ✓ 7 degrés de liberté,
- ✓ des mouvements beaucoup plus précis que la main humaine,
- ✓ une dissection dans l'espace cervical tout à fait réalisable,
- ✓ permet une dissection plus complète que la vidéothoracoscopie

- ✓ une intervention en position assise.
- ✓ Ø Inconvénients
- ✓ Le principal problème au développement de l'utilisation du robot Da Vinci réside dans son coût d'achat et son coût d'utilisation, mais très probablement contrebalancé par les durées d'hospitalisation moins longues (en moyenne 5 jours de moins qu'une sternotomie) (10).
- ✓ L'absence de retour de force
- ✓ Dissection difficile chez les malades obèses ou ayant bénéficié d'une longue corticothérapie préopératoire.
- ✓ Le robot n'est pas utilisé en cas de thymome de plus de 2 cm ; ces thymomes sont pour le moment réalisés par une chirurgie classique.

1.2. Radiothérapie postopératoire :

Les indications et les modalités optimales de la radiothérapie postopératoire (doses et volumes) sont encore à définir. Les recommandations reposent sur l'accord d'experts, compte tenu de l'absence, dans la littérature, d'études prospectives d'effectif suffisant. 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 (59).

Les données récentes, issues d'analyses poêlées, d'études rétrospectives, et de bases de données de grand effectif conduisent à une remise en cause d'une administration systématique d'une irradiation médiastinale postopératoire après résection d'une tumeur épithéliale thymique, en ne la réservant qu'aux patients à haut risque.

Ces données suggèrent en effet :

- l'absence de bénéfice de survie avec la radiothérapie pour les patients opérés de thymome de stade I, quel que soit la complétion de la résection, et pour les patients opérés de thymome de stade III/IV en résection complète [70, 71];
- l'absence de différence en termes de taux de récurrence après résection complète de thymome, que les patients aient reçu ou non une radiothérapie post-opératoire (87) ;
- un bénéfice de survie sans récurrence et de survie globale de bénéficier du système d'exploitation avec la radiothérapie postopératoire après résection d'un carcinome thymique [72, 73,74].

Le fractionnement standard est recommandé (9 à 10 Gy hebdomadaires en 5 séances). 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 peropératoire, 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 cervicothoracique, et la limite inférieure au niveau du médiastin moyen, sauf pour les formes ectopiques.

L'irradiation des creux susclaviculaires n'est pas recommandée, en l'absence d'études démontrant son utilité (59).

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. En cas de simple biopsie, la dose de 66 Gy est recommandée pour l'ensemble du volume cible.

Les indications de la radiothérapie postopératoire après résection chirurgicale complète sont fondées sur des séries et des analyses rétrospectives (56, 75, 76). Dans les tumeurs de stade I à IIA, le risque de récurrence locale est inférieur à 10 %, et aucun traitement complémentaire n'est habituellement recommandé. Pour les tumeurs de stade IIA, la radiothérapie complémentaire peut être discutée en cas de tumeur potentiellement agressive, de type B3 ou carcinome thymique (75, 76, 77). En cas de tumeur de stade IIB, la radiothérapie est en revanche plus systématiquement recommandée pour les tumeurs présentant un potentiel agressif, de type B2, B3 ou carcinome thymique. Pour les tumeurs de stade III, la radiothérapie postopératoire est recommandée.

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

1.3. Chimiothérapie :

En cas de tumeur épithéliale thymique, la chimiothérapie est indiquée dans 2 situations cliniques différentes. En cas de tumeur localement avancée, la chimiothérapie d'induction a pour objectif l'obtention d'une réponse tumorale permettant une résection chirurgicale secondaire, ou, en l'absence de résécabilité, une radiothérapie séquentielle. En traitement d'induction des tumeurs localement avancées non résécables au diagnostic (stades III à IVA de la classification de Masaoka-Koga, ou stades IIIA/T3, IIIB/T4, ou IVA dans la classification TNM ITMIG-IASLC 2015), la séquence thérapeutique optimale est ainsi multimodale, et comporte une chimiothérapie d'induction (3 à 4 cures), une résection chirurgicale, et une radiothérapie post-opératoire. Les taux de réponse à la chimiothérapie sont compris entre 70% et 80%, avec un taux de résection chirurgicale complète compris entre 30% et 50% (Tableau 1). Près de 20% à 30% des patients ne sont pas éligibles à la chirurgie après chimiothérapie d'induction, et reçoivent une irradiation séquentielle. Dans les séries publiées, seuls 10% des patients ne sont pas éligibles à un traitement focal après chimiothérapie d'induction. L'indication d'une chimiothérapie première doit être systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours. Une option, en particulier pour les carcinomes thymiques de 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. L'utilisation de la chimiothérapie en situation post-opératoire, après résection R0 ou R1, ne repose sur aucune donnée de la littérature, et n'est donc pas recommandée. Une chimiothérapie post-opératoire peut exceptionnellement être discutée en cas de carcinome thymique, à partir des stades II, III, et IV, en particulier en l'absence de chimiothérapie d'induction.

En cas de tumeur métastatique ou récidivante, non résécable, la chimiothérapie exclusive est le traitement standard. Parmi les différents protocoles évalués dans des études prospectives, l'association la plus utilisée est la combinaison de Cisplatine (50 mg/m²), d'Adriamycine (50 mg/m²) et de Cyclophosphamide (500 mg/m²) (78).

En traitement d'induction des tumeurs localement avancées non résécables au diagnostic (stade III à IVA), la séquence thérapeutique optimale est ainsi multimodale, et comporte une chimiothérapie d'induction (3 ou 4 cures), une résection chirurgicale et une radiothérapie postopératoire. Les taux de réponse à la chimiothérapie sont compris entre 70 et 80 %, avec un taux de résection chirurgicale complète compris entre 30 et 50 % (79). Vingt 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.

En cas de tumeur métastatique, non résécable, les taux de réponse à la chimiothérapie sont plus faibles, compris entre 20 et 60 %. L'octréotide peut être utilisé en cas de tumeur hypermétabolique à l'Octreoscan™ (80). Les critères RECIST sont habituellement utilisés pour évaluer la réponse à la chimiothérapie ; une proposition est, pour les lésions pleurales, de prendre en compte le diamètre de l'axe le plus court, pour une mesure uni dimensionnelle de deux sites tumoraux, à trois niveaux différents (81).

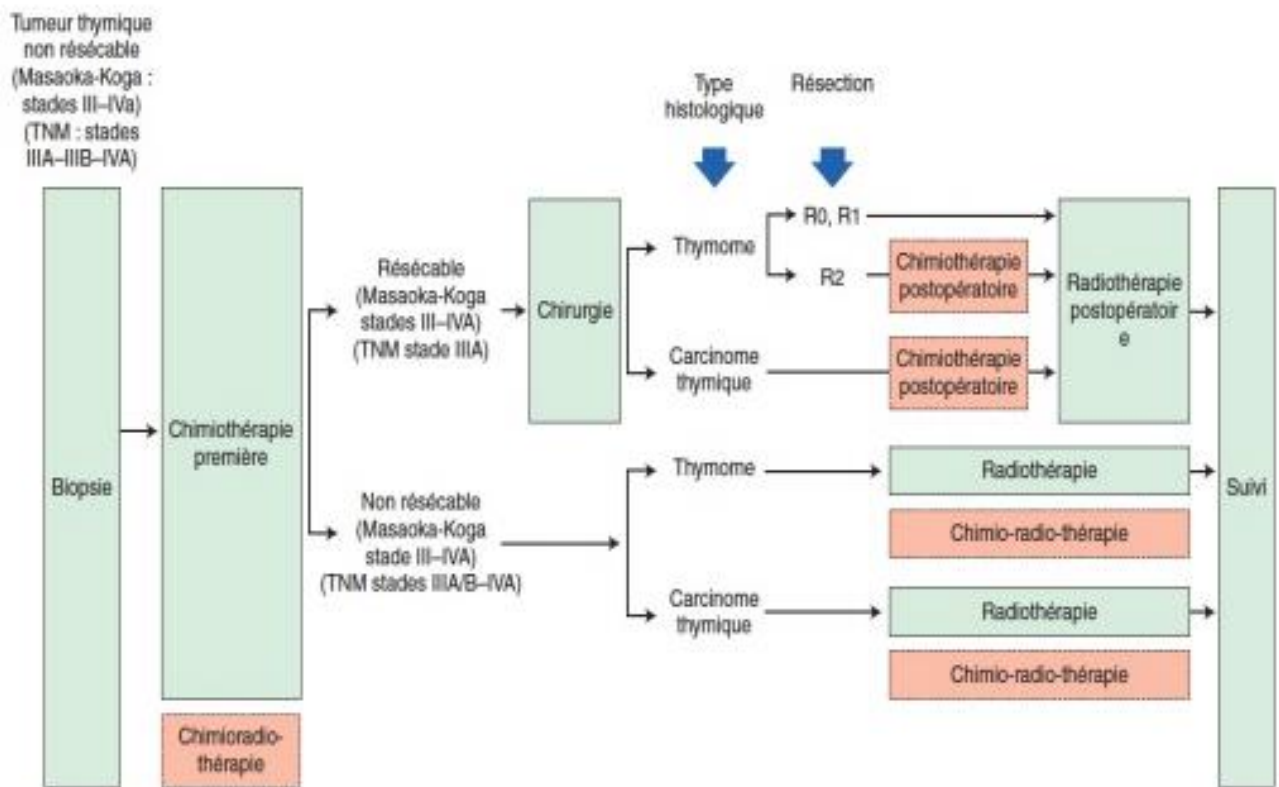


Figure 4. Stratégie de prise en charge des tumeurs thymiques non résécables au diagnostic. TNM: tumeur, nœud, métastase. Les pointillés indiquent les options.

Figure 12 : Stratégie de prise en charge des tumeurs épithéliales du thymus non résécable au diagnostic. (2)

1.4. Thérapies ciblées :

Récemment, la caractérisation moléculaire des tumeurs épithéliales thymiques a permis l'identification d'altérations moléculaires sur des voies de signalisation ciblées par des agents thérapeutiques spécifiques. Les principales voies de signalisation pour lesquelles des données thérapeutiques ont été rapportées sont les voies de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), de KIT /Stem Cell Factor Receptor (KIT/ SCFR), de l'Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R), et de la néoangiogénèse.

Une surexpression de l'EGFR est observée dans près de 50 % des thymomes et 70 % des carcinomes thymiques (84,85).

En immuno-histochimie, l'expression de KIT est spécifique des carcinomes thymiques, étant retrouvée dans seulement 2 % des thymomes et 80 % des carcinomes thymiques (84).

IGF-1R est surexprimé dans près de 30 % des thymomes et 80 % des carcinomes thymiques (85).

L'expression du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) -A, du VEGF Receptor (VEGFR) -1, et du VEGFR-2 est majorée dans les carcinomes thymiques et les thymomes de type B2-B3 (83,85).

IX. 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 (8) :

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

La réapparition de signes de syndrome auto-immun, en particulier de myasthénie, doit conduire à une recherche précoce de récurrence.

Une attention particulière doit être portée aux patients porteurs d'une affection auto-immune, en particulier d'une myasthénie. En effet, une crise myasthénique peut survenir à distance de la prise en charge initiale, chez des patients en rémission de la maladie neurologique et en l'absence de récurrence de la tumeur thymique, de façon spontanée ou déclenchée par une prise

médicamenteuse, une infection, ou un stress. La persistance des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine est un facteur prédictif de ce risque.

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. Ce qui était identique dans notre étude.

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.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

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 de chirurgie thoracique du CHU Hassan II de Fès durant une période de 8ans [2009–2017]. Les données épidémiologiques, cliniques, pathologiques ainsi que les résultats thérapeutiques ont été analysés par logiciel Excel. La survie globale et la survie sans maladie ont été calculées selon la méthode de Kaplan–Meier.

Résultats :

Les thymomes représentent une fréquence de moins de 0,1 % de l'ensemble des tumeurs thymiques pris en charge au service de chirurgie thoracique Hassan II Fès. L'âge médian de population étudiée est de 43,6 ans [15– 75ans] et le sex-ratio était de 0,6.

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.

La majorité des patients (92% des cas) ont gardé un état général assez conservé (OMS 0 à 1). Selon la classification de Masaoka 11 patients présentaient un stade I, 9 patients un stade II, 2 patients un stade III, et 3 patients un stade IV. La TDM thoracique est l'examen clé du diagnostic des TET chez tous les malades de notre série.

L'examen anatomopathologique a diagnostiqué 87,10% des thymomes et 12,90% carcinomes thymiques.

La chirurgie a été mise en œuvre chez tous nos patients, elle a été complète et sans résidu microscopique dans 24 cas.

6 patients ont reçu une radiothérapie adjuvante à la chirurgie d'exérèse. La chimiothérapie a été prescrite chez 9 malades avec le protocole de CAP.

Nous avons noté une amélioration de la myasthénie chez 14 patients alors que le pronostic reste inchangé chez 2 patients avec aggravation des signes myasthéniques chez 2 autres. 3 malades ont été décédés, 6 malades perdus de vue, Aucun cas de récurrence tumorale n'a été noté pour les autres patients.

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.

ABSTRACT

Introduction:

Thymic epithelial tumors are rare tumors of variable evolution and prognosis. They group thymomas and thymic carcinomas. The therapeutic strategy depends on the anatomo-clinical stage. However, important differences are observed in therapeutic response and survival. The aim of this study is to describe the epidemiological, clinical, biological and pathological characteristics, and especially 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 department of thoracic surgery of CHU Hassan II of Fez during a period of 8 years [2009–2017]. Epidemiological, clinical and pathological data as well as the therapeutic results were analyzed by Excel software. Overall survival and disease-free survival were calculated using the Kaplan–Meier method.

Results:

Thymomas represent a frequency of less than 0.1% of all the thymic tumors treated in the department of thoracic surgery Hassan II Fez. The median age of the population studied is 43.6 years [15–75 years] and the sex ratio was 0.6.

Dyspnea and chest pain were the most common telltale signs.

Myasthenia gravis represents the main paraneoplastic syndrome encountered in our series.

The majority of patients (92% of cases) kept a general state fairly conserved (WHO 0 to 1). According to the Masaoka classification, 11 patients presented with stage I, 9 patients with stage II, 2 patients with stage III, and 3 patients with stage IV.

Thoracic CT was the key examination of TET diagnosis in all patients in our series.

Pathological examination diagnosed 87.10% of thymomas and 12.90% of thymic carcinomas.

The surgery was indicated for all our patients, it was complete and without microscopic residue in 24 cases.

6 patients received adjuvant radiotherapy. Chemotherapy was prescribed for 9 patients with the CAP protocol.

We noted an improvement in myasthenia gravis in 14 patients while the prognosis remained unchanged in 2 patients with aggravation of myasthenic signs in 2 others. 3 patients were dead, 6 patients lost to follow-up, No case of tumor recurrence was noted for the other patients.

Conclusion:

Epithelial tumors of the thymus, including thymomas and carcinomas thymic, are rare tumors; they belong to the group of tumors orphans. By their anatomical situation and frequency, the epithelial tumors of the thymus pose specific problems, from anatomopathological diagnosis to therapeutic strategy; these tumors require multidisciplinary management.

ملخص

مقدمة:

الأورام الصغرية هي أورام نادرة، وتشمل السعريوم والسرطان السعري. الاستراتيجية العلاجية تعتمد على المرحلة السريرية والتشريحية. ومع ذلك، لوحظت اختلافات كبيرة من حيث الاستجابة للعلاج والبقاء على قيد الحياة. هذه الدراسة تهدف الى وصف الخصائص الوبائية، والنتائج السريرية والبيولوجية والتشريحية وخاصة العلاجية والتشخيص لأورام الغدة الصغرية.

اليات وطرق العمل :

لقد اعتمدنا على المنهج الاستقرائي في هذه الدراسة.

هذه دراسة لسلسلة من حالات السعريوم وسرطان السعري التي تم تجميعها في مصحة الجراحة الصدرية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس على مدى 8 سنوات (2009-2017). تمت مقارنة المعطيات الاحصائية والسريرية والتشريحية والعلاجية بواسطة EXCEL .

النتائج :

يمثل السعريوم تردد اقل من 0.1 % من جميع أورام الغدة الصغرية في قسم الجراحة الصدرية للمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس. وكان متوسط عمر الفئة المدروسة 43,6 و(15-75 سنة) ونسبة الجنس 0.6. كان ضيق التنفس وألم في الصدر العلامات الأكثر شيوعا، وتمثل المياستينيا اهم الاعراض المصاحبة للمرض السرطاني .

وفقا لتصنيف MASAOKA 11 مرضى كانوا في المرحلة I، 9 من المرضى في المرحلة II، واثنين من المرضى في المرحلة III وكان 3 مرضى في المرحلة IV .

وجد الفحص التشريحي % 87.10 من السعريوم و % 12.90 من سرطان السعري . تم تنفيذ الجراحة في جميع الحالات، كانت كاملة وبدون بقايا مجهرية في 24 حالة. تلقى ست مرضى العلاج الإشعاعي.

وقد وصف العلاج الكيماي لتسع مرضى اعتمادا على نظام CAP.

لاحظنا تحسن المياستينيا لدى 14 مريض بينما بقيت الحالة مستقرة لدى مريضين، و تدهورت حالة مريضين. توفي ثلاث مرضى بسبب المرض، وتغيب ست مرضى عن المتابعة، وبالنسبة للمرضى المتبقين ف لم يتكرر لديهم المرض.

خلاصة:

الأورام الصغرية، بما في ذلك السعريوم والسرطان السعري، هي أورام نادرة وتنتمي إلى مجموعة الأورام الأيتام . بسبب موضعها في الجسم تتميز بصعوبة من مرحلة التشخيص التشريحي الى الاستراتيجية العلاجية، هذه الأورام تتطلب رعاية متعددة التخصصات.

ANNEXES

Annexe 1 : fiche d'exploitation

Prise en charge des tumeurs épithéliales du thymus

I. Identité

Nom et prénom..... IP..... N° d'ordre

Age..... Sexe..... Provenance..... N° du
CRO.....

II. Antécédents

Néoplasie familiale : si oui préciser

Notion de tumeur thoracique ou extra thoracique : si oui décrire

Les médicaments en cours : préciser.....

Autres : HTA Diabète IAR

III. Circonstances de découverte

Découverte fortuite: préciser.....

Syndrome myasthénique: préciser la durée d'évolution.....

Syndrome médiastinal : préciser.....

Syndrome auto-immun : préciser.....

Autre : préciser.....

IV. Signes généraux

Fièvre Amaigrissement Anorexie Asthénie Anémie

Hippocratisme digital SCS Autres: a préciser.....

V. Signes fonctionnels

Douleur thoracique Toux Dyspnée Dysphagie Hémoptysie

Autres: a préciser.....

VI. Syndrome myasthénique

Myasthénie localisée :

préciser.....

Myasthénie généralisée : préciser.....

Score myasthénique préopératoire.....

EMG : décrire.....

Traitement:.....

VII. La radiographie standard (résultat)**VIII. TDM thoracique**

Localisation de la tumeur dans le médiastin.....

Taille de la tumeur Encapsulée : Oui Non

Rapport avec les éléments du médiastin : préciser.....

Présence d'une ADP médiastinale : si oui préciser.....

IX. IRM**X. Biologie**

B- hCG..... AFP..... THS us.....

Ac anti-RAch..... Taux de réticulocyte

Ac anti- ADN..... EPP: dosage pondéral des
immunoglobulines.....

Autres

XI. Autres**bilan.....****XII. Confirmation diagnostique**BSG BEG Thoracoscopie Médiastinotomie ant (coté.....)Chirurgie première à visée diagnostique et thérapeutique

NB :Décrire l'anapath : Macroscopie, microscopie,
IHC.....

XIII. Traitement Néo-adjvant

Type..... Dose..... Protocole.....
Durée.....

Résultat :

XIV. Préparation préopératoire:

Tégeline:

Corticoides:

Immunosuppresseur:

Malade: Externe réanimation neurologie

XV. Chirurgie Curative

Voie d'abord

Geste.....

Stadification de Masaoka.....

XVI. Suites opératoires

Extubation sur table oui non

Complication par rapport avec la chirurgie: Saignement Infection

Autres:.....

Séjour en réanimation.....

Aggravation de la myasthénie oui non

Traitement en réanimation ou en neurologie

Mortalité opératoire (30 jours).....

XVII. Résultat d' anatomopathologie définitif

Macroscopie type Histologique

Classification OMS.....

XVIII. Evaluation de la rémission post-op:**1- Myasthénie selon la classification de De Filipi (cocher la case)**

- Stade 1 : rémission complète , aucun traitement symptomatique nécessaire
- Stade 2 : asymptomatique , baisse de la posologie médicamenteuse
- Stade 3 : amélioration symptomatique, baisse de la posologie médicamenteuse
- Stade 4 : pas d'amélioration symptomatique, même posologie médicamenteuse
- Stade 5:aggravation des symptômes

2-Autre symptomatologie clinique:

- Amélioration
- Stagnation
- Aggravation

XIX. Traitement adjuvant

Décision RCP:

Type..... Dose..... Protocole.....

Durée.....

Résultat :

XX. Recul

Annexe 2 : Classification Oserman

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

Annexe 3 : 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 4 : Classification masaoka

| Masaoka | Critères diagnostiques |
|------------------|---|
| Stade I | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Tumeur complètement encapsulée ▶ Pas d'extension à la graisse médiastinale <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 (≤ 3 mm, confirmation histopathologique) |
| Stade IIB | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Extension macroscopique à la graisse médiastinale périthymique ▶ Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde <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"> ▶ Métastases ganglionnaires: médiastinales antérieures, intrathoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extrathoraciques ▶ Métastases hématogènes <p>Ce groupe inclut les métastases extrathoraciques et extérieures à la région périthymique, parmi lesquelles les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé</p> |

Annexe 5 : Classification TNM ITMIIG

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

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Thomas PA, Payan-Defais MJ. Tumeurs épithéliales thymiques. *Rev Pneumol Clin* 2010, 66 : 41–51.
- [2]. Girard N, Besse B, RYTHMIC. Actualités dans la prise en charge des thymomes et des carcinomes thymiques. *La lettre du pneumologue*, 2012, 15 n°4.
- [3]. Yano M, Moriyama S, Haneda H, et al. The Subxiphoid Approach Leads to Less Invasive Thoracoscopic Thymectomy Than the Lateral Approach. *World J Surg* 2017 ; 41:763–70.
- [4]. Maurizio I, Cristiano B, Riccardo G, et al. VATS thymectomy for early stage thymoma and myasthenia gravis: combined right-sided uniportal and left-sided three-portal approach. *J Vis Surg* 2017, 3:144.
- [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]. Weissferdt A, Kalhor N, Bishop Justin A, et al. THYMOMA: A clinicopathological correlation of 1470 cases, *Human Pathology* (2017), doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.018
- [7]. SPIGLAND, Spigland N, Di Lorenzo M, et al. Malignant thymoma in children: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 1990, 25 (11):1143–6.
- [8]. Dahan M, Gaillard J, Mary H, et al. Long-term survival of surgically treated lympho-epithelial thymomas. *Rev Mal Respir* 1988; 5: 159–65.
- [9]. Exbrayat C, Colonnat M, Menegoz F, et al. Descriptive epidemiology of thymoma. Basel: Karger, 1989.
- [10]. Matell G, Lebram G, Osterman PO, et al. Follow up comparison of suprasternal vs transsternal method for thymectomy in myasthenia gravis.

- Ann N Y Acad Sci 1981;377:844-5.
- [11]. Wang LS, Huang MH, Lin TS, et al. Malignant thymoma. *Cancer* 1992 ; 70 :443-50.
- [12]. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, et al. Thymic carcinoma: State of the art review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 654-64.
- [13]. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: State of the art. *J Clin Oncol* 1999 ; 17: 2280-9.
- [14]. Levasseur P, Menestrier M, Gaud C, et al. Thumomes et maladies associées. *Rev Mal Respir* 1988 ; 5 : 173-8.
- [15]. Jacot W, Quantin X, Pujol J-L. Traitement des tumeurs épithéliales thymiques. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 3S35-3S46.
- [16]. Negron-Soto JM, Cascade PN. Squamous cell carcinoma of the thymus with paraneoplastic hypercalcemia. *Clin Imaging* 1995 ; 19: 122-4.
- [17]. Suzuki K, Tanaka H, Shibusa T, et al. Parathyroid-hormone-related-protein-producing thymic carcinoma presenting as a giant extrathoracic mass. *Respiration* 1998; 65: 83-5.
- [18]. Evoli A, Lo Monaco M, Marra R, et al. Multiple paraneoplastic diseases associated with thymoma. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 601-3.
- [19]. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987; 60(11):2727-43.
- [20]. 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(6):1164-8.

- [21]. 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.
- [22]. Wilkins EW, Jr., Grillo HC, Scannell JG, et al. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1991; 51(6):888–92.
- [23]. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(4):908–13.
- [24]. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, 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.
- [25]. Molina P, Siegel, Siegel MJ, et al. Thymic masses on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1990 ; 155:495–500.
- [26]. IKEZOE J, TAKEUCHI N, JOHKOH T et al. MRI of anterior mediastinal tumors. *Radat Med* 1992 10 (5) 176–183.
- [27]. Yasuda S, Ide M, Fujii H et al. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer* 2000; 12:11–1607.
- [28]. 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.
- [29]. Liu RS, Yeh SH, Huang MH, et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of thymoma: a preliminary report. *Eur J Nucl Med* 1995 ; 22:7–1402.
- [30]. Sasaki M, Kuwabara Y, Ichiya Y, et al. Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of ¹¹Cmethionine PET and FDG PET. *J Nucl*

- Med 1999; 40:601–1595.
- [31]. Frank C, Detterbeck, MD, Alden M, et al. Thymic Tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 9–1860.
- [32]. 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.
- [33]. Verghese ET, den Bakker MA, Campbell A, et al. Interobserver variation in the classification of thymic tumours—a multicentre study using the WHO classification system. *Histopathology* 2008; 53:218–23.
- [34]. 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.
- [35]. Huang J., Rizk N.P., Travis W.D, et al. Comparison of patterns of relapse in thymic carcinoma and thymoma *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 26–31.
- [36]. Okumura M., Shiono H., Minami M, et al. Clinical and pathological aspects of thymic epithelial tumors *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 10–16.
- [37]. Venuta F., Anile M., Vitolo D., et al. Thymoma and thymic carcinoma *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 ; 37 : 13–25.
- [38]. Besse B., Taranchon E., Validire 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].
- [39]. 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.
- [40]. Moran CA, Suster S, Fishback NF, et al. Primary intrapulmonary thymoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19(3):304–12.
- [41]. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51(1): 152–6.
- [42]. Salyer WR, Eggleston JC. Thymoma: a clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer* 1976;37(1):229–49.
- [43]. Levasseur P, Menestrier M, Gaud C, et al. Thymomas and associated diseases. Apropos of a series of 255 surgically treated thymomas. *Rev Mal Respir* 1988;5(2):173–8.
- [44]. 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.
- [45]. Schneider PM, Fellbaum C, Fink U, et al. Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 46–56.
- [46]. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60(11):2727–43.
- [47]. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51(1): 152–6.
- [48]. Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, et al. Analysis of prognostic factors and clinicopathological staging of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1990;50(4):534–8.
- [49]. Quintanilla–Martinez L, Wilkins EW, Jr., Choi N, et al. Thymoma. Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer*

- 1994;74(2):606–17.
- [50]. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, 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.
- [51]. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995;60(4):908–13.
- [52]. 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.
- [53]. Kurap A, Loehrer PJ. Thymoma and thymic carcinoma: therapeutic approaches. *Clin Lung Cancer* 2004; 6: 28–32.
- [54]. Toker A, Sonett J, Zielinski M, et al. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1739–42.
- [55]. Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, et al. Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1691–7.
- [56]. 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
- [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]. 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.
- [59]. Gomez D, Komaki R, Yu J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):

- S1743–8.
- [60]. Munoz–Bongrand N, Bothereau H, Sarfati E. Localisation opératoire des glandes parathyroïdes et stratégies d'exérèse pour hyperparathyroïdie. *J Chir* 2004 ; 141(5.) : 299—302.
- [61]. Task Force of the medical scientific advisory board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Myasthenia gravis. Myasthenia gravis: recommandations for clinical research standards. *Neurology* 2000;55:16–23
- [62]. Ruckert JC, Walter M, Muller JM. Pulmonary function after thoracoscopic thymectomy versus median sternotomy for myasthenia gravis. *Ann thorac Surg* 2000;70:1656–61
- [63]. Pennathur A, Qureshi I, Schuchert MJ, Dhupar R, Ferson PF, Gooding WE, et al. Comparison of surgical techniques for early–stage thymoma: feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:694–701.
- [64]. Friedant AJ, Handorf EA, Su S, et al. Minimally Invasive versus Open Thymectomy for Thymic Malignancies: Systematic Review and Meta–Analysis. *J Thorac Oncol* 2016;11:30–8.
- [65]. Ye B, Tantai JC, Ge XX, et al. Surgical techniques for early–stage thymoma: video–assisted thoracoscopic thymectomy versus transsternal thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1599–603.
- [66]. Liu TJ, Lin MW, Hsieh MS, et al. Video–assisted thoracoscopic surgical thymectomy to treat early thymoma: a comparison with the conventional transsternal approach. *Ann Surg Oncol* 2014;21:322–8.
- [67]. Chao YK, Liu YH, Hsieh MJ, et al. Long–term outcomes after thoracoscopic resection of stage I and II thymoma: a propensity–matched study. *Ann*

- Surg Oncol 2015;22:1371–6.
- [68]. Odaka M, Shibasaki T, Kato D, et al. Comparison of oncological results for early- and advanced-stage thymomas: thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy. Surg Endosc 2017; 31:734–42.
- [69]. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2009;55:1037–63.
- [70]. Forquer JA, Rong N, Fakiris A, et al. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma. differing roles in localized and regional disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: 440–5.
- [71]. Patel S, Macdonald OK, Nagda S, et al. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1797–801.
- [72]. Omasa M, Date H, Sozu T, et al; for the Japanese Association for Research on the Thymus. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: The Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. Cancer 2015 ;121:1008–16
- [73]. Ahmad U, Yao X, Detterbeck F, et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2015;149:95–100.
- [74]. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al; European Society of Thoracic Surgeons Thymic Working Group. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European society of thoracic surgeon's database. J Thorac Oncol 2014;9:541–8.
- [75]. Girard N, Mornex F. The role of radiotherapy in the management of thymic

- tumors. *Thorac Surg Clin* 2011 ; 21(1) :99–105.
- [76]. 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.
- [77]. 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.
- [78]. Girard N, Lal R, Wakelee H, Riely GJ, Loehrer PJ. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1749–55.
- [79]. Girard N. Chemotherapy and targeted agents for thymic malignancies. *Exp Rev Anticancer Ther* 2012;12(5): 685–95.
- [80]. Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH, Aisner SC, Ettinger DS; 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(2):293–9.
- [81]. Benveniste MF, Korst RJ, Rajan A, et al. A practical guide from the International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) regarding the radiographic assessment of treatment response of thymic epithelial tumors using modified RECIST criteria. *J Thorac Oncol* 2014;9:S119–24.
- [82]. Girard N, Shen R, Guo T, Zakowski MF, Heguy A, Riely GJ, et al. Comprehensive genomic analysis reveals clinically relevant molecular distinctions between thymic carcinomas and thymomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:6790–9.

- [83]. Girard N. Thymic tumors: relevant molecular data in the clinic J Thorac Oncol 2010;5:S291–5.
- [84]. Travis WB, Brambilla A, Muller–Hermelinck HK, Harris CC. WHO histological classification of tumours of the thymus. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004. World Health Organization Classification of Tumours. p. 146
- [85]. Girard N. Chemotherapy and targeted agents for Thymic malignancies. Expert Rev Anticancer Ther 2012;12:685–95.
- [86]. Attaran S, Acharya M, Anderson JR, et al. Does surgical debulking for advanced stages of thymoma improve survival? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012;15:494–7.
- [87]. Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ, Mandal S. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta–analysis. Ann Thorac Surg 2009; 87: 1641 – 7.
- [88]. V. Thomas de montpréville. Thymomes et carcinomes thymiques. Rev Mal Respir 2010 ;27 : 1281–1287.
- [89]. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The MasaokaKoga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. J Thorac Oncol 2011; 6:1710–6.