

Tumeurs épithéliales thymiques (TET): proposition d'algorithme de prise en charge

L. Bigay-Gamé
Unité d'oncologie cervico-thoracique
Hôpital Larrey, Toulouse

Introduction

- TET: Thymomes + Carcinomes thymiques
- 20% des tumeurs médiastinales et 50% des tumeurs du médiastin antérieur
- Tumeurs malignes les plus fréquentes du médiastin antérieur
- Incidence (France): 250 nouveaux cas/an*
- Pic: adulte de 40 à 60 ans
- Carcinome thymique: < 1% des tumeurs thymiques

* Ruffie, *Bull Cancer* 1999

Circonstances de découverte

- Fortuite (65%): Radiographie thoracique
- Signes de compression:
 - Douleur thoracique
 - Toux
 - Dyspnée
 - Syndrome cave supérieur
 - Paralysie phrénique
 - Pleurésie, péricardite

Circonstances de découverte: syndromes auto-immuns

- **Myasthénie +++ (35-45%)**
 - Femme jeune (< 40 ans)
 - EMG: bloc neuro-musculaire
 - Ac anti R de l'Acétylcholine +
 - 20% de thymomes chez les patients myasthéniques
- **Hypogammaglobulinémie (10%)**
- **Erythroblastopénie (5%)**
- Pancytopénie
- Anémie hémolytique
- Anémie de Biermer
- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome de Goujerot-Sjögren
- Thyroïdite d'hashimoto
- Syndrome de Raynaud
- Sclérodémie
- Polymyosites
- Dermatomyosites
- Maladie de Crohn
- Rectocolite nulkérohémorragique
- Sarcoïdose
- Hypercalcémie (Carcinomes thymiques)

Caractéristiques des thymomes et carcinomes thymiques

Comparatif des principales tumeurs du thymus.

	Thymome	Carcinome thymique	Tumeur germinale maligne	Lymphome
Sexe (H/F)	50/50	60/40	95/5	50/50
Âge (années)	50 (> 30)	50	15-35	20-40
Fréquence	+++	+	+	+
Altération de l'état général	±	++	+++	+
Compression médiastinale	0	+++	+++	+
MAI	++	±	0	0
Asymptomatiques	++	0	0	0
Tomodensitométrie	Masse homogène bien encapsulée Calcifications ++	Masse hétérogène irrégulière et invasive	Volumineuse masse hétérogène	Masse polylobée (> 10 cm) hétérogène
Métastases	Tardives Greffes pleurales et péricardiques	Précoces Locales et à distances	Tardives pour séminomes Précoces pour TGNS (osseuses ++)	Tardives

H : homme; F : femme ; MAI: maladie auto-immune ; TGNS : tumeurs germinales non séminomateuses.

Bilan devant une tumeur du médiastin antérieur

- Radiographie thoracique

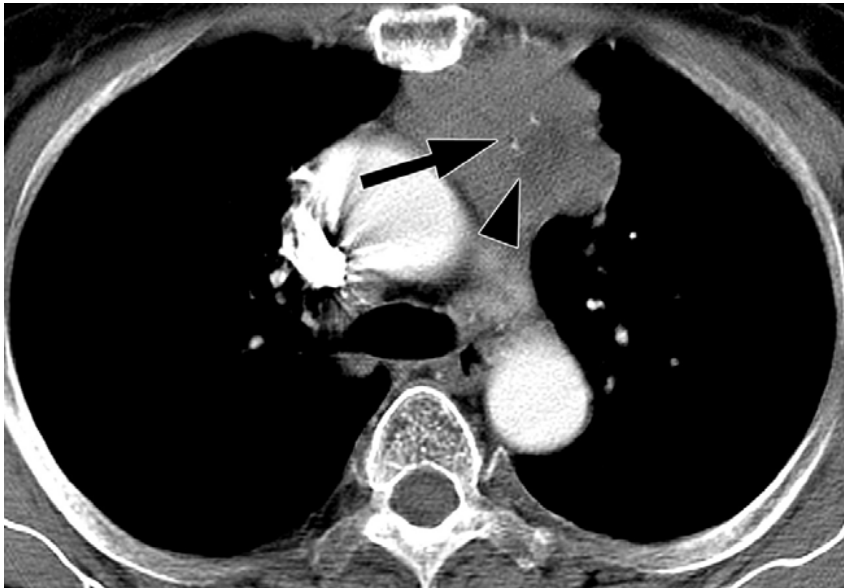


- Biologie

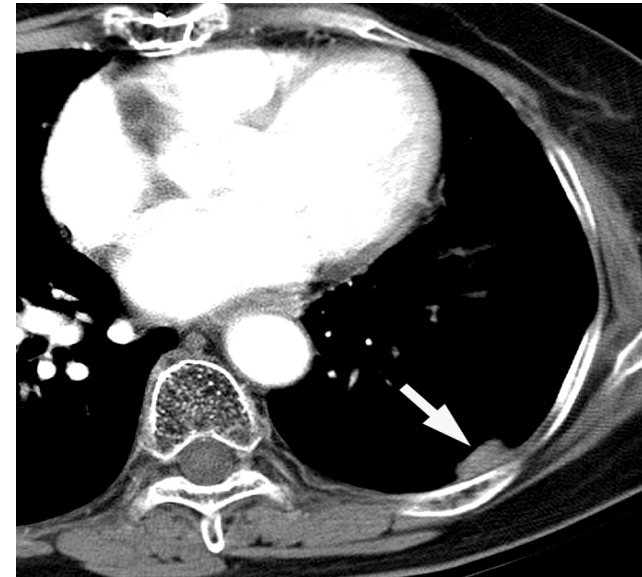
- β .HCG > 5000 kUI/l —————> Tumeur d'origine trophoblastique
- et/ou α FP > 1000 kUI/l —————> Tumeur vitelline
- LDH
- Ac anti R de l'Acétylcholine

Bilan devant une tumeur du médiastin antérieur

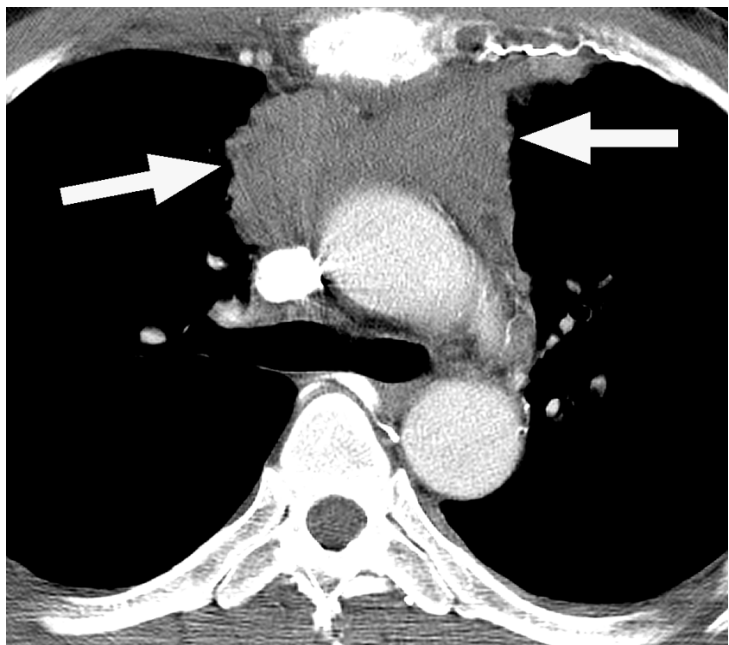
- Scanner thoraco-abdominal +++ (standard)
 - Taille, densité (composante kystique 30%)
 - Calcifications (10%)
 - Extension loco-régionale, résecabilité
 - Greffes pleurales et /ou péricardiques
 - Dissémination métastatique



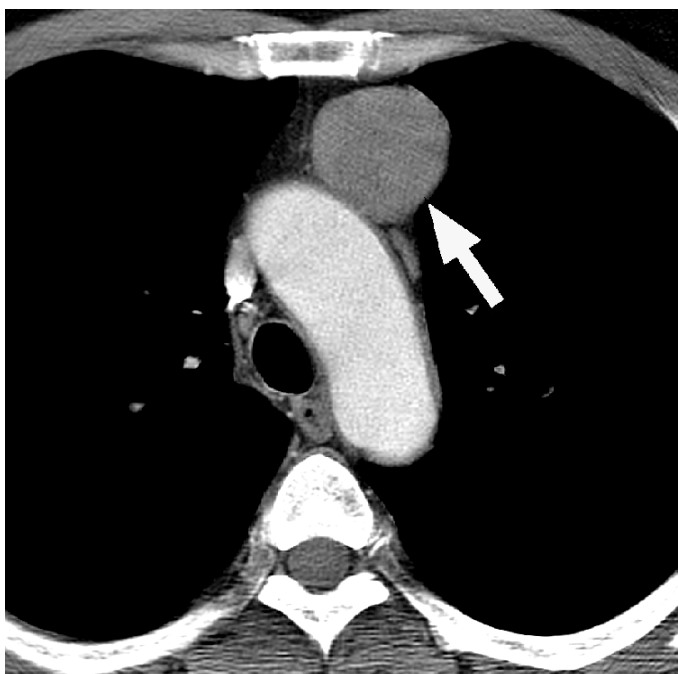
Thymome B3, 1 Mois



34 Mois

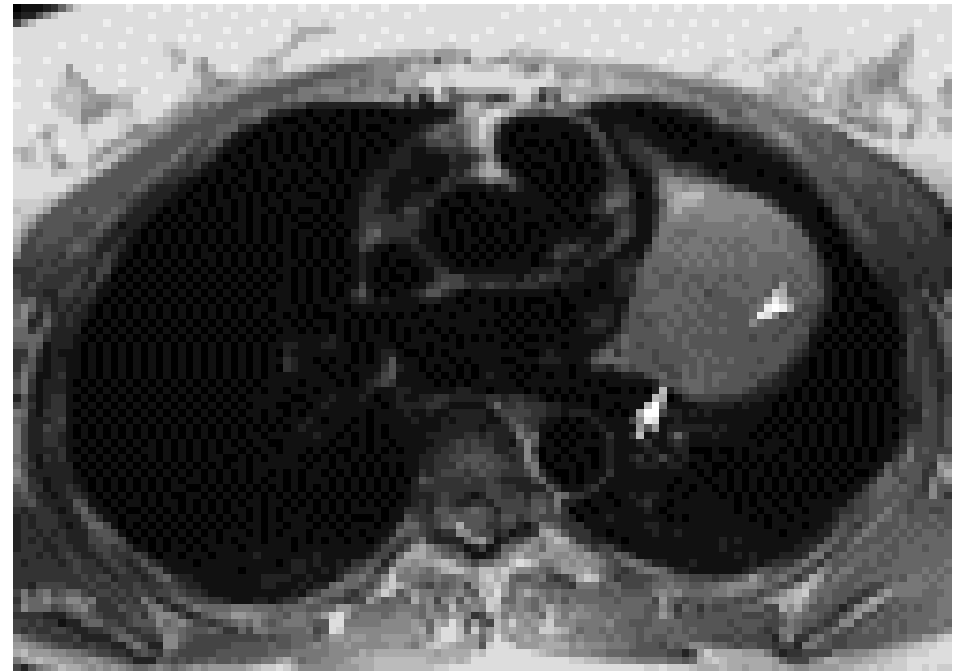


Carcinome
thymique

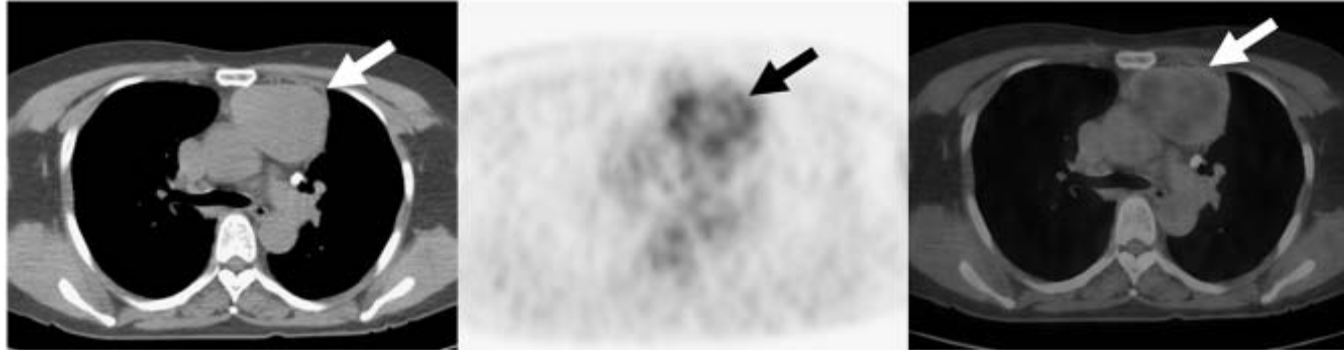


Thymome AB

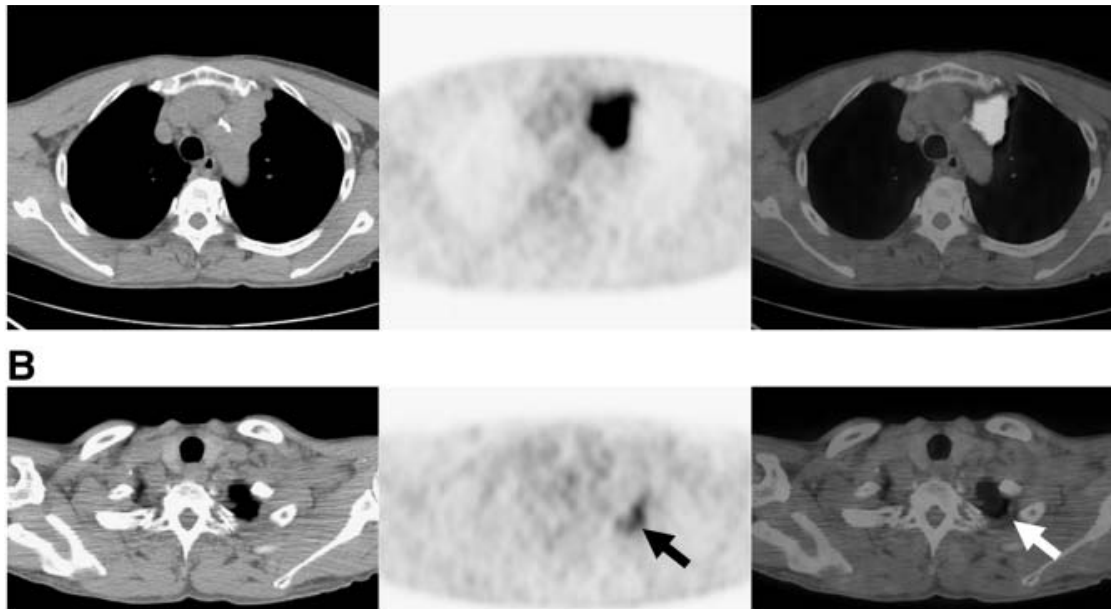
IRM



TEP scanner

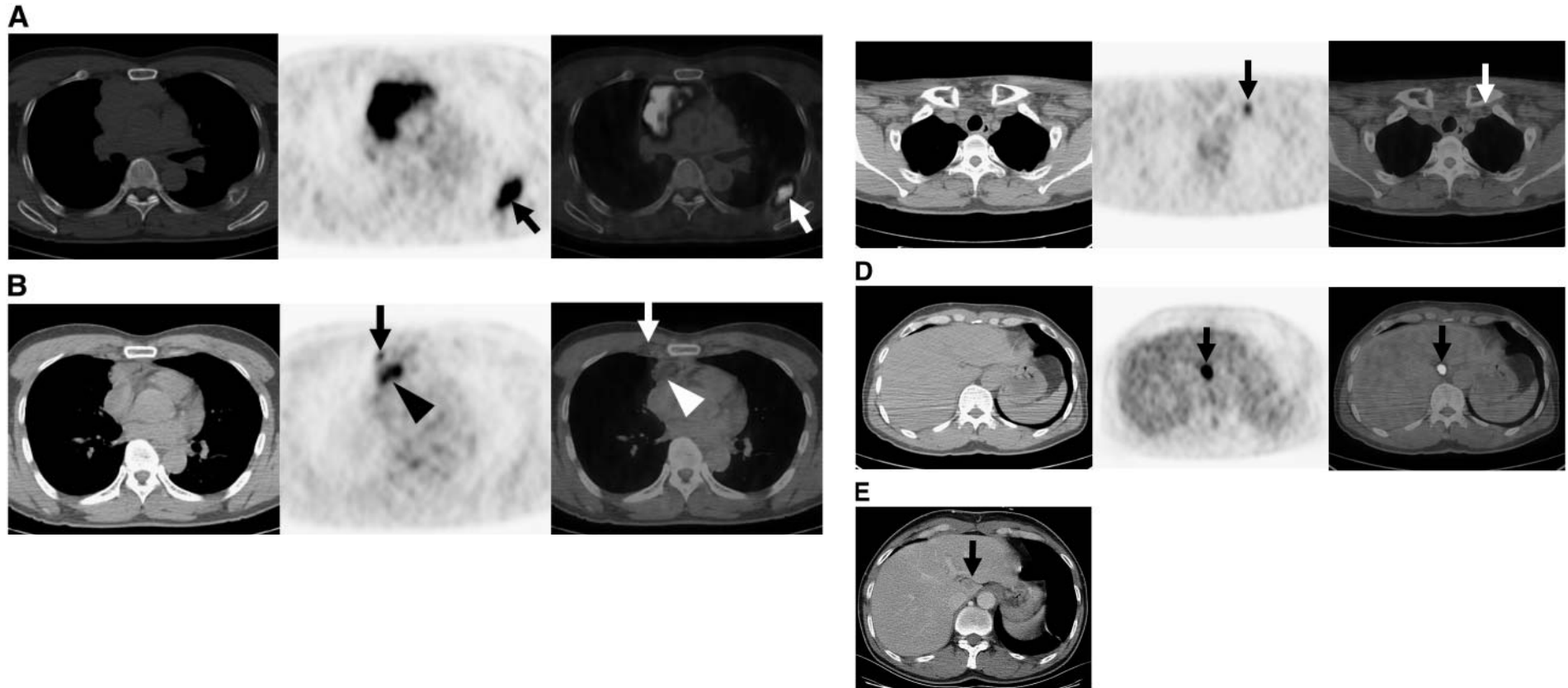


Thymome AB (bas risque), fixation TEP inhomogène, SUV max 3.6



Carcinome thymique, fixation TEP homogène, SUV max 10.5

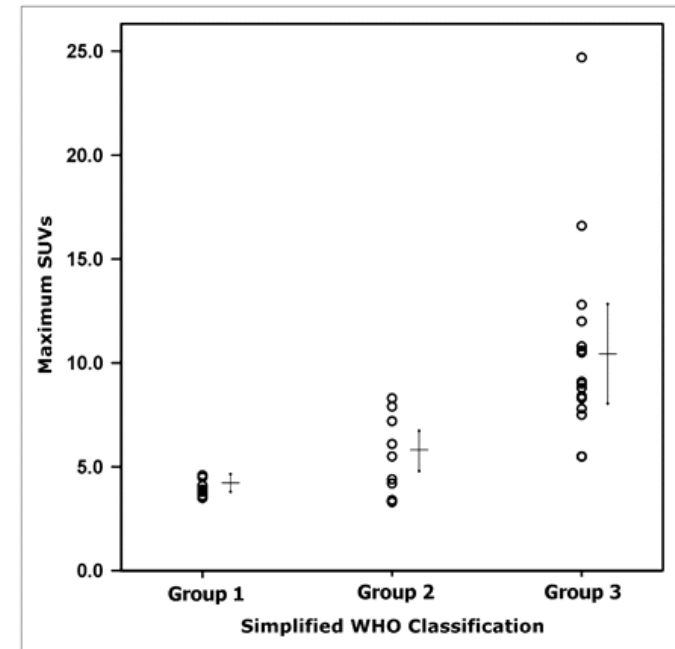
TEP scanner



Carcinome thymique, fixation TEP homogène, SUV max 16.1

TEP scanner

- Differentiation du grade de malignité des TET
 - Groupe 1: bas risque (types A, AB, B1)
 - Groupe 2: haut risque (types B2 et B3)
 - Groupe 3: Carcinomes thymiques
- Intérêt du TEP dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire et métastatique.



Sung YM, *J Nucl Med* 2006
Choi JJ, *Clin Nucl Med* 2008
Endo M, *Lung Cancer* 2008

Diagnostic

- Lésion encapsulée, bien limitée:
 - Chirurgie
 - ✓ But: exérèse complète
 - ✓ Evaluation de l'extension loco-régionale
 - ✓ Diagnostic histologique, immunohistochimie
(Carcinome thymique: TTF1 -, CD5 +)
- Lésion diffuse, suspicion de lymphome ou de tumeur germinale, traitement néo-adjuvant ?:
 - Biopsie
 - ✓ Chirurgicale (médiastinotomie antérieure)
 - ✓ Ponction biopsie sous guidage tomodensitométrique

Quantité et qualité du matériel prélevé !

Anatomopathologie

Classification OMS (2004)

Thymome

- A : Thymome médullaire
- AB : Thymome mixte
- B1 : Thymome à prédominance corticale
- B2 : Thymome cortical
- B3 : Carcinome thymique bien différencié

Carcinome thymique (C)

- Carcinome épidermoïde kératinisant
- Carcinome épidermoïde non kératinisant
- Carcinome basaloïde
- Carcinome *lymphoepithelioma-like*
- Carcinome sarcomatoïde
- Carcinome à cellules claires
- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome papillaire
- Carcinome indifférencié

Facteurs pronostiques

- Invasion tumorale
- Caractère complet de l'exérèse chirurgicale

Classification de Masaoka

Stade	Critères diagnostiques
I	Tumeur encapsulée sans envahissement de la capsule
II	Atteinte de la capsule, de la graisse médiastinale et/ou plèvre médiastinale
III	Atteinte des organes de voisinage (péricarde, gros vaisseaux, poumon)
IVA	Dissémination pleurale et/ou péricardique
IVB	Dissémination par voie lymphatique ou hématogène

Classification du GETT

Stade	Critères diagnostiques
I	Tumeur encapsulée complètement réséquée IA : sans adhérences IB : avec adhérences
II	Tumeur invasive complètement réséquée
III	Tumeur invasive IIIA : résection incomplète IIIB : biopsie
IV	Dissémination
IVA	Adénopathie sus-claviculaire ou greffe pleurale
IVB	Métastases à distance

Traitement

- Chirurgie
 - Traitement de référence
 - But:
 - Bilan intra-thoracique précis
 - Résection complète
 - Indications:
 - Tumeurs localisées, encapsulées: diagnostic et thérapeutique
 - Tumeurs localement avancées (traitement multi-modal)
 - Récidives tumorales

Traitements

- Radiothérapie
 - Adjuvante
 - Aucune étude randomisée
 - Indications:
 - Stades I (Masaoka): Non
 - Stades II * ????
 - Néo-adjuvante
 - Formes localement avancées: traitement multi-modal

Traitements

- Chimiothérapie

- A base de Cisplatine

- CAP: Cisplatine, Doxorubicine, Cyclophosphamide
 - ADOC: Cisplatine, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine
 - VIP: Etoposide, Ifosfamide, Cisplatine

- Indications:

- Lésions localement avancées: chimiothérapie néo-adjuvante
 - Thymomes métastatiques (10%)
 - Récidives non chirurgicales

TET Stades III et IVA: traitement multimodal

	n	Stades	Chimio	RO (%)	chirurgie	RT (Gy)	Survie à 5 ans (%)	Survie à 7 ans (%)	Survie à 10 ans (%)
Shin 1998	12	III (4); IV (8)	CAP+Pr	92	n=11 RC=82%	60		100	
Berruti 1999	16	III; IV A	ADOC	81,2	n=9 RC=56,2%	non			
Venuta 2003	15	III	PAC ou CDDP- VP16- Epirubicine		RC=13%				78
Kim 2004	22	III (11); IV A (10) IV B (1)	CAP+ Pr 3 cycles	77	n= 21 RC=76%		77	77	
Lucchi 2005	36		CDDP- VP16- Epirubicine		RC=28%	45 à 60	78 (48 si chir 1 ^{ère})		48 (III) 45,7 (IV)
Huang 2007	18	IV A			RC=67%		78		65

CAP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Cisplatine)

ADOC (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Cisplatine, Vincristine)

TET Stades III et IVA: traitement multimodal

- Problème:
 - Peu de patients
 - Population hétérogène
 - Absence d'études randomisées
- **Chimio sensibilité ++**
 - Réponses objectives: 67 à 100%
 - Réponse complète: 7 à 57%
 - Réponses histologiques: 7 à 31%
 - Réponse inférieure pour les carcinomes thymiques:
67 à 72%

Thymomes non résecables

- Chimiothérapie :
 - Réponses objectives: 30 à 90%
 - Réponses complètes: 0 à 40%
 - Durée médiane de réponse: 12 à 39 mois
- Intérêt de la corticothérapie
- Thymomes réfractaires: analogues de la Somatostatine + corticoïdes
 - Tumeur fixante à l'octréo-scan
 - Pas d'indication pour les carcinomes thymiques

Thérapeutiques ciblées

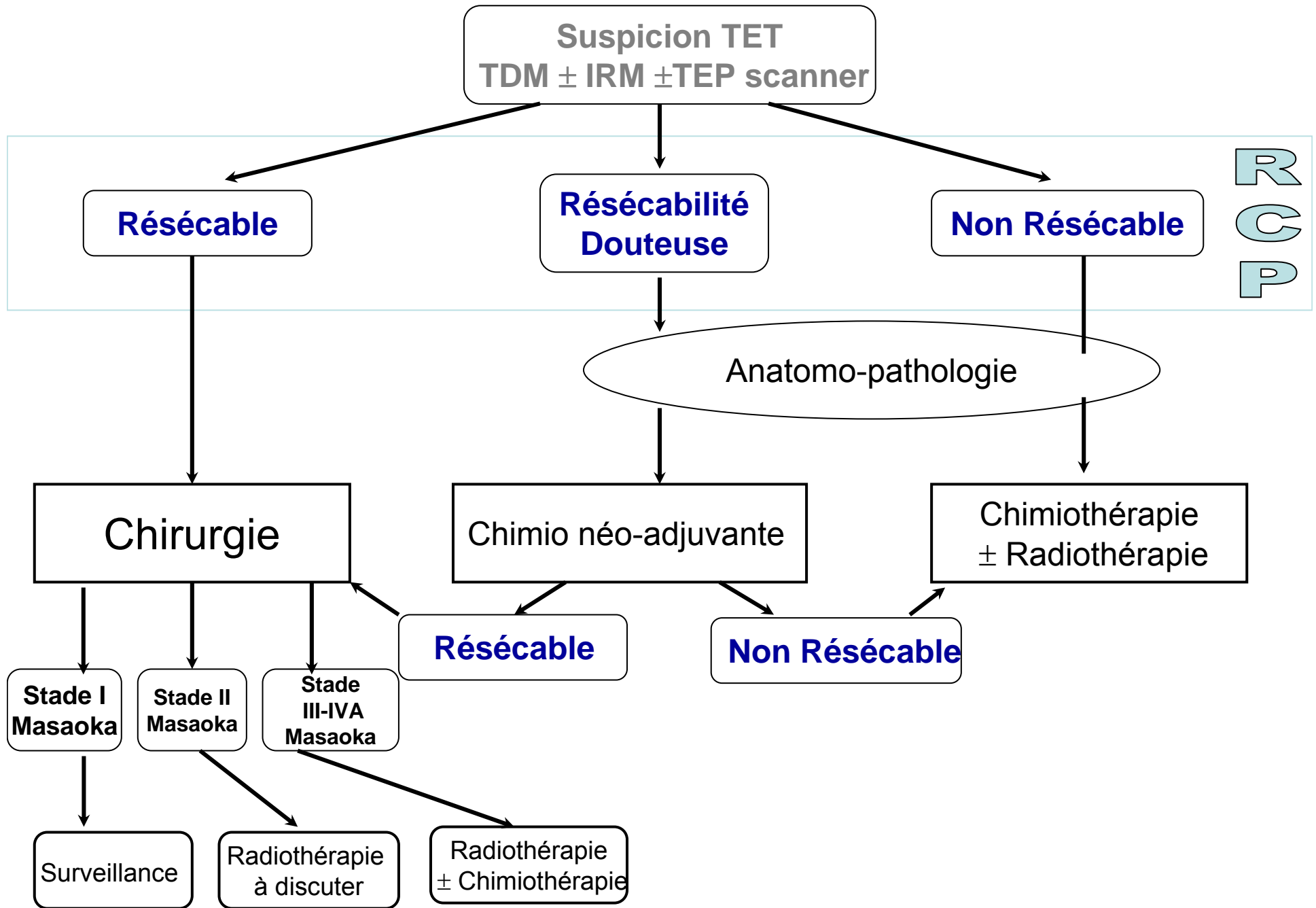
- Mutations et expression de l'EGFR et c-kit:
 - Mutations rares
 - Expression d' EGFR:
 - ✓ fréquente (46% à 85%)
 - ✓ TET B et C
 - Surexpression de c-kit:
 - ✓ Fréquentes (80% à 100%)
 - ✓ TET B3 et C

Yoh K, *Lung cancer* 2008
Suzuki E, *Jpn J Clin Oncol* 2006
Meister M, *Cancer Lett* 2007

Thérapeutiques ciblées

- Inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR
 - Gefitinib phase II
 - 26 patients pré-traités
 - Survie sans progression: 4 mois
 - Erlotinib
 - 1 patient thymome stade IV
 - EGFR + en IHC Réponse et stabilisation pendant 1 an
- Inhibiteur de c-kit: 2 cas de réponse partielle
- Ac monoclonal anti-EGFR: Cetuximab®
 - 3 patients
 - Thymomes métastatiques, pré-traités
 - EGFR + en IHC
 - RP et stabilisation 1 an

Kurup A, *J Clin Oncol* 2005
Christodoulou C, *Ann Oncol* 2008
Strobel P, *N Engl J Med* 2004
Heinrich MC, *JCO* 2003
Farina G, *Lancet Oncol* 2007
Palmieri G, 2007



Conclusion

- Chirurgie: traitement de référence
- Chimio sensibilité ++
- Discussions collégiales en RCP
- Stades III, IV: intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire, multimodale
- Perspectives
 - Nécessité d'études prospectives pour définir le traitement multimodal optimal
 - Recherche de l'expression de marqueurs: cibles thérapeutiques ?