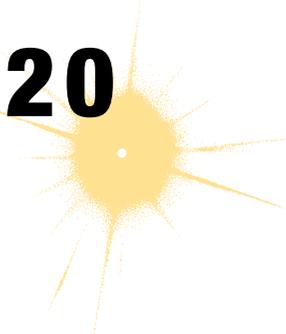


# CHAPITRE e20

## Thymome

Dan L. Longo



Le thymus est un organe dérivé des troisième et quatrième poches branchiales et localisé dans le médiastin antérieur. Il est composé de cellules épithéliales et stromales provenant des poches branchiales et de précurseurs lymphoïdes d'origine mésodermique. C'est dans cet organe que migrent les précurseurs hématopoïétiques engagés dans une différenciation lymphocytaire T pour les étapes finales de leur différenciation. Comme de nombreux organes, il est le siège d'une différenciation fonctionnelle entre une zone corticale et une zone médullaire. Le cortex thymique est composé d'environ 85 p. 100 de cellules lymphoïdes, tandis que la médullaire en renferme à peu près 15 p. 100. Les progéniteurs issus de la moelle osseuse pénètrent dans le thymus au niveau des jonctions corticomédullaires et migrent d'abord à travers le cortex vers sa périphérie, puis reviennent vers la médullaire parallèlement à leur maturation. Les thymocytes médullaires expriment le même phénotype que ceux du sang et des zones T des ganglions lymphatiques.

Autant les erreurs pouvant survenir au sein des processus intra thymiques sont fréquentes, autant les dysplasies thymiques sont rares. Un défaut de développement embryonnaire du thymus peut engendrer un déficit immunitaire cellulaire sévère portant sur les lymphocytes T (syndrome de DiGeorge, voir Chapitre 316). La transformation néoplasique des cellules lymphoïdes au sein du thymus aboutit à la constitution d'un lymphome (voir Chapitre 110). La majorité des lymphomes à développement thymique dérivent de précurseurs T et ont pour expression clinique un lymphome lymphoblastique à précurseurs T (voir Chapitre 110). Le lymphome de Hodgkin, en particulier dans sa forme scléronodulaire, a souvent pour siège le médiastin antérieur. Certaines formes de lymphomes extranodaux de la zone marginale (lymphomes de type MALT) se développant dans le contexte d'une maladie de Gougerot-Sjögren ou d'autres affections auto-immunes peuvent affecter le thymus, les cellules lymphoïdes malignes exprimant alors à leur surface plutôt des IgA que des IgM. Peuvent aussi avoir un développement intrathymique la maladie de Castleman, les tumeurs à cellules germinales et les tumeurs carcinoïdes. Les thymomes résultent de la prolifération tumorale des cellules épithéliales thymiques.

### ■ MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le thymome est la plus fréquente des tumeurs du médiastin antérieur chez l'adulte, dont il représente environ 40 p. 100 de l'ensemble. Les autres causes de masse médiastinale antérieure sont les lymphomes, les tumeurs à cellules germinales et les tumeurs thyroïdiennes ectopiques. Les tumeurs carcinoïdes, les lipomes, les kystes thymiques peuvent aussi se révéler radiologiquement par une masse médiastinale. Une hyperplasie thymique réactionnelle peut se développer chez les adolescents et jeunes adultes au décours d'une chimiothérapie pour une maladie maligne. Les maladies granulomateuses, notamment la sarcoidose et la tuberculose peuvent être associées à une augmentation du volume thymique. Les thymomes ont un pic d'incidence dans les cinquième et sixième décennies, sont très rares chez l'enfant, et affectent à égalité les deux sexes.

Près de 40 à 50 p. 100 des patients sont totalement asymptomatiques, la masse thymique étant découverte fortuitement sur un cliché thoracique. Ailleurs, les symptômes pouvant en traduire la présence sont la toux, des douleurs thoraciques, une dyspnée avec expectoration siffilante, un état fébrile, des sueurs nocturnes, une asthénie, une anorexie et une perte de poids. Parfois, le thymome comprime la veine cave supérieure. Dans près de 40 p. 100 des cas, le thymome est associé à une maladie auto-immune sys-

témique. Trente pour cent des patients porteurs d'un thymome ont aussi une myasthénie, 5 à 8 p. 100 une érythroblastopénie, et près de 5 p. 100 hypogammaglobulinémie. Cette dernière association est décrite sous le nom de syndrome de Good. Inversement, 10 à 15 p. 100 des patients atteints de myasthénie sont porteurs d'un thymome. Plus rarement, le thymome peut être associé à une polymyosite, un lupus érythémateux systémique, une thyroïdite, un syndrome de Gougerot-Sjögren, une de rectocolite hémorragique, une maladie de Biermer, une insuffisance surrénalienne, une sclérodémie, ou un pan-hypopituitarisme. Une série de patients atteints de thymome relate une maladie systémique associée chez 70 p. 100 d'entre eux.

### ■ DIAGNOSTIC ET STADIFICATION

En présence d'une masse médiastinale, le diagnostic ne peut être établi que par abord direct de la lésion. Une médiastinoscopie ou une thoracotomie a minima peuvent suffire pour obtenir un fragment tissulaire convenable. Le matériel prélevé par aspiration à l'aiguille fine ne permet généralement pas de distinguer formellement un lymphome d'un thymome, mais peut être concluant dans le cas d'une tumeur à cellules germinales ou d'un carcinome métastatique. La distinction entre lymphome et thymome requiert l'obtention d'un fragment suffisant pour une étude de l'architecture tumorale et le recueil d'informations pronostiques.

Le diagnostic de thymome étant établi, l'extension en est précisée lors du temps opératoire. Cependant, un examen thoracique par tomодensitométrie peut parfois fournir des indications sur l'extension locale. L'imagerie par résonance magnétique explore avec précision les masses médiastinales postérieures, mais il n'est pas clair qu'elle apporte plus d'informations que la tomодensitométrie pour les masses à localisation antérieure. Une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine utilisant des analogues de somatostatine marqués à l'indium peut avoir un intérêt. Si ces examens non-invasifs ne décèlent pas d'extension locale, une résection chirurgicale de la totalité de la masse doit être envisagée. Une chimiothérapie néoadjuvante est justifiée en cas d'invasion décelable avant chirurgie (voir « Traitement » plus loin).

Près de 90 p. 100 des thymomes siègent dans le médiastin antérieur, mais ils peuvent être plus rarement localisés dans d'autres secteurs médiastinaux, voire dans la région cervicale par migration aberrante des tissus thymiques lors de leur développement embryonnaire.

Un système de stadification des thymomes a été élaboré par Masaoka et al. (Tableau e20-I). Il est fondé sur des considérations anatomiques, le stade augmentant selon le degré d'invasion. La survie à 5 ans des patients, selon le stade est la suivante : 96 p. 100 dans le stade I, 86 p. 100 pour le stade II, 69 p. 100 au stade III, 50 p. 100 au stade IV. Le groupe français d'étude des tumeurs thymiques (GETT) a proposé des modifications de ce schéma tenant compte de l'étendue de la résection, considérant que celle-ci a une influence sur le pronostic. Ces modifications distinguent les tumeurs de stade I en stades IA et IB selon l'absence ou la présence d'une adhésion tumorale aux tissus avoisinants ; les tumeurs de stade III sont classées IIIA ou IIIB selon que le thymome est réséqué en totalité ou seulement biopsié. La concordance entre ces deux systèmes de classification est élevée.

### ■ ANATOMOPATHOLOGIQUE ET ÉTIOLOGIE

Les thymomes sont des tumeurs épithéliales, tous ayant un potentiel de transformation maligne. Il n'y a guère d'intérêt à établir une distinction entre bénignité et malignité, car le pronostic est surtout lié à leur caractère invasif ou non. Près de 65 p. 100 des thymomes sont encapsulés et non invasifs, 35 p. 100 sont invasifs. Le pourcentage des lymphocytes présents dans ces tumeurs est très variable, mais les études génotypiques suggèrent leur caractère polyclonal. Le composant épithélial de ces tumeurs est principalement constitué de cellules rondes ou ovales en majorité dérivées du cortex thymique ou de cellules fusoriales issues de la médullaire, voire d'une combinaison de ces deux types cellulaires (Tableau e20-II). Ces aspects cytologiques ne permettent pas de prédire de façon fiable le com-

**TABLEAU e20-I** Système de stadification des thymomes de Masaoka.

Stade	Critères diagnostiques		
I	Tumeur complètement encapsulée macroscopiquement et microscopiquement ; pas d'invasion de la capsule		
II			
IIA	Franchissement microscopique de la capsule		
IIB	Invasion macroscopique de la graisse environnante ou adhérences pleurales ou péricardiques importantes		
III			
IIIA	Invasion macroscopique des organes de voisinage, plevre ou péricarde, mais pas des gros vaisseaux		
IIIB	Invasion macroscopique des organes de voisinage, en particulier des gros vaisseaux		
IV			
IVA	Dissémination pleurale ou péricardique		
IVB	Métastases lymphatiques ou hémotogènes		
	Répartition des stades (p. 100)	Survivants à 5 ans (p. 100)	Survivants à 10 ans (p. 100)
I	36	95-100	86-100
II	26	70-100	50-100
III	22	68-89	47-60
IV	10	47-69	0-11

Sources : d'après Masaoka A et al. Cancer, 1981, 48 : 2485. Actualisé d'après Tomaszek S et al. Ann Thorac Surg, 2009, 87 : 1973 ; Falkson CB et al. J Thorac Oncol, 2009, 4 : 911.

**TABLEAU e20-II** Classification histologique des tumeurs thymiques selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS/WHO).

Type	Description histologique	
A	Thymome médullaire	
AB	Thymome mixte	
B1	Thymome à prédominance corticale	
B2	Thymome cortical	
B3	Carcinome thymique bien différencié	
C	Carcinome thymique	
Type	Répartition (p. 100)	Pronostic (survivants sans maladie à 10 ans) (p. 100)
A	8	100
AB	26	90-100
B1	15	78-94
B2	28	83
B3	15	36
C	8	0-35

Source : d'après Tomaszek S et al. Ann Thorac Surg, 2009, 87 : 1973.

portement biologique de ces tumeurs. Près de 90 p. 100 des tumeurs de types A, AB et B1 sont localisées. Seule une très faible proportion de cas exprime des caractéristiques histologiques d'agressivité à type de carcinome. Ces carcinomes thymiques sont très invasifs et ont un mauvais pronostic.

On dispose de peu de données génétiques concernant les thymomes. Certaines d'entre elles suggèrent l'intégration du virus d'Epstein-Barr au sein de ces tumeurs. Dans quelques cas, on peut déceler la surexpression de la protéine p21 produite par le gène *ras*. Cependant, la pathogénie moléculaire des thymomes reste inexpliquée. Un gène de susceptibilité (*Trs1*) favorisant le développement des thymomes a été localisé chez le rat sur le chromosome 7, mais la relation entre ce locus morbide et les thymomes humains n'a pas été étudiée.

## TRAITEMENT Thymome

Le traitement dépend du stade de la maladie. Dans le cas de tumeurs encapsulées et de stade I, la résection complète procure une guérison chez 96 p. 100 des patients. Dans le cas d'une maladie au stade II, la résection totale peut être complétée par une irradiation post-opératoire de 30 à 60 Gy délivrés dans le volume tumoral. Toutefois, le bénéfice de cette irradiation dans ce contexte ne pas été établi. Les principaux critères augurant d'une survie à long terme sont le stade de Masaoka et le caractère complet de la résection. Dans les cas de stade III et IV, d'excellents résultats en termes de survie ont été obtenus par une chimiothérapie néo-adjuvante suivie par une chirurgie radicale, complétées ou non par une irradiation, puis par une chimiothérapie adjuvante. Les associations chimiothérapiques les plus efficaces sont basées sur les sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et les anthracyclines. L'adjonction du cyclophosphamide, de la vincristine, de la prednisone semble augmenter le taux des réponses. Plusieurs études portant toutes sur des effectifs de moins de 40 patients font état de taux de réponses globales allant de 50 à 93 p. 100. Ces études ne permettent pas de définir un régime chimiothérapique s'imposant face aux autres. Dans les cas où le traitement chirurgical après chimiothérapie néo-adjuvante ne permet pas de pratiquer une résection complète, une irradiation de 50 à 60 Gy peut réduire le pourcentage des récurrences.

Cette approche thérapeutique combinant plusieurs modalités procure des résultats supérieurs à ceux obtenus après chirurgie suivie par irradiation seule, où la survie à 5 ans est inférieure ou égale à 50 p. 100 chez les patients ayant une maladie à un stade avancé.

Certains carcinomes thymiques expriment *c-kit*, et une réponse spectaculaire a été observée sous traitement par imatinib chez un patient porteur d'une mutation au locus *c-kit*. De nombreux cas de thymomes expriment aussi les récepteurs du facteur de croissance épidermique, mais les traitements utilisant des anticorps dirigés contre ces récepteurs ou des inhibiteurs des kinases qui y sont associées n'ont pas été évalués de façon systématique. L'association d'octréotide et de prednisone peut procurer une réponse chez près du tiers des patients.

## ■ EFFET DE LA THYMECTOMIE SUR LES MALADIES ASSOCIÉES

Près de 80 p. 100 des patients atteints de myasthénie sont porteurs d'anomalies thymiques, mais un thymome vrai n'est présent que chez 10 à 15 p. 100 d'entre eux. Le thymus favoriserait une rupture de tolérance du soi avec une production de cellules T reconnaissant le récepteur synaptique de l'acétylcholine comme un antigène étranger. Une rémission de la myasthénie après thymectomie et moins assurée chez des patients ayant un thymome que dans les cas d'une anomalie thymique autre qu'un thymome. Cependant, l'évolution de la myasthénie n'est pas significativement différente chez les patients selon qu'ils sont ou pas porteurs d'un thymome.

La thymectomie procure au moins une amélioration symptomatique chez près de 65 p. 100 des passions myasthéniques. Dans une série incluant un nombre important de cas, les patients ayant un thymome associé à une myasthénie ont une meilleure survie à long terme après résection du thymome que ceux n'ayant pas de myasthénie associée.

Un thymome est présent chez 30 à 50 p. 100 des patients atteints d'érythroblastopénie. La thymectomie fait disparaître ce trouble médullaire chez près de 30 p. 100 d'entre eux. Dix pour cent des cas d'hypogammaglobulinémie sont associés à un thymome, mais la thymectomie ne corrige que rarement le déficit en immunoglobulines.

#### LECTURES COMPLÉMENTAIRES

- BRIL V et al. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology*, 1998, 51 : 1198.
- CHEN YD et al. Role of adjuvant radiotherapy for stage II thymoma after complete tumor resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78 : 1400.
- FALKSON CB et al. The management of thymoma : a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*, 2009, 4 : 911.
- KELESIDIS T, YANG O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years : a systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol*, 2010, 135 : 347.
- MARGARITORA S et al. Thirty-five-year follow-up analysis of clinical and pathologic outcomes of thymoma surgery. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89 : 245.
- OKEREKE IC et al. Prognostic indicators after surgery for thymoma. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89 : 1071.
- RAJAN A, GIACCONE G. Treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*, 2008, 9 : 277.
- SHELLY S et al. Thymoma and autoimmunity. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8 : 199.
- SHIN DM et al. A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med*, 1998, 129 : 100.
- SOUADJIAN JV et al. The spectrum of diseases associated with thymoma. *Arch Intern Med*, 1974, 134 : 374.
- WRIGHT CD. Management of thymomas. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 65 : 109.