

Groupe de travail SFCTCV Tumeurs épithéliale thymique/Thymome

31 juillet 2023

Synthèse du groupe de travail

Mathieu GLORION, Geoffrey BRIOUDE, Ecaterina SURMEI, Jean Michel MAURY, Laurent BROUCHET, Dominique GOSSOT, Jean Marc BASTE, Ludovic FOURNEL, Jennifer ARRONDEAU, Agathe SEGUIN, Alessio MARIOLO, François THILLAYS, Nicolas VENISSAC, Matilde PRIETO, Alessio MARIOLO, Sacha MUSSOT, Benjamin BESSE, Nicolas GIRARD, Bertrand RICHARD de LATOUR

geoffrey.brioude@ap-hm.fr; jean-michel.maury@chu-lyon.fr; l.bouchet@sfctcv.org; ludovic.fournel@aphp.fr; m.glorion@sfctcv.org; madalina.grigoriu@aphp.fr; christian.perigaud@chu-nantes.fr; jennifer.arrondeau@aphp.fr; ecaterina.surmei@chru-lille.fr; agathe.seguin-givelet@sfctcv.org; nicolas.girard2@curie.fr; benjamin.besse@gustaveroussy.fr; alessio.mariolo@imm.fr; jean-marc.baste@sfctcv.org; francois.thillays@ico.unicancer.fr; dominique.gossot@sfctcv.org; d.mitilian@sfctcv.org; c.clementduchene@nancy.unicancer.fr; mathilde.prieto@aphp.fr; sacha.mussotmd@gmail.com; jremon@hnhospitales.com; n.venissac@sfctcv.org; bertrand.delatour@chu-rennes.fr; assistant@sfctcv.org

Introduction :

1-Stratégie diagnostique masse thymique isolé :

La prise en charge diagnostique doit intégrer les éléments de diagnostic positif et de diagnostic différentiel face à une masse médiastinale antérieure. A noter que, dans le cadre du diagnostic différentiel des tumeurs médiastinales, le dosage de l'alpha-foeto-protéine et de l'hCG totale est recommandé chez l'homme et la femme. L'imagerie doit compléter ce bilan avec un IRM en contraste de Phase et un TEP scanner avec évaluation du SUV.

2-Définition de la résequabilité :

-L'évaluation de la résequabilité représente ainsi la première étape de la prise en charge d'une tumeur thymique ; en effet, la résection radicale et complète représente le facteur pronostique le plus constant et le plus significatif sur la survie sans progression et la survie globale des patients.

-L'évaluation de la résequabilité des tumeurs thymiques est principalement basée sur l'expertise du chirurgien ; il est recommandé de discuter des indications opératoires dans le cadre d'une réunion de concertation pluri-disciplinaire oncologique, possiblement de recours quand les dossiers sont simples, et en Rythmic des que la lésion est volumineuse >5 cm ou invasive .Tous les dossiers doivent être enregistrés et adressés à Rythmic, mais les dossiers simples peuvent être simplement enregistrés sans être nécessairement présentés.

-La classification TNM aide à formaliser la définition de la résectabilité des tumeurs thymiques: les structures classées T1-3 étant accessibles à une résection, alors que les structures T4 étant classiquement non résectable.

-On rappelle que la classification de Masaoka est histologique et qu'il n'existe pas de cTNM pour les lésions thymiques en théorie. En pratique nous utilisons un équivalent de cTNM pour discuter des dossiers L'appréciation entre les différents stades est donc très théorique en préopératoire et repose plutôt sur la notion de résectabilité en fonction de l'évaluation des limites de la lésion sur l'imagerie.

-L'IRM cervico thoracique, le scanner injecté cervico-thoracique et le TEP scanner sont les trois examens morphologiques préopératoire qui permettent cette appréciation.

3-Quand doit-on faire une biopsie en préopératoire ?

-Une tumeur intra-thymique parfaitement encapsulée (sous réserve des données d'imagerie IRM) est habituellement résectée d'emblée d'autant plus si elle est accessible à une chirurgie mini-invasive à visée diagnostique et thérapeutique.

-En cas de tumeur intra-thymique de résectabilité douteuse ou imposant un geste d'élargissement de la résection, une preuve histologique doit être apportée par une biopsie de taille suffisante (recommandation d'expert). La méthode de biopsie doit alors respecter l'espace pleural afin d'éviter un ensemencement tumoral iatrogénique. ***Une histologie preop est souhaitable au-delà de 5 cm, mais non obligatoire lorsque la résectabilité est douteuse, mais la négativité ne peut pas orienter la stratégie thérapeutique .***

4-Quelle technique de biopsie peut être utilisée ?

-La ponction-biopsie transpariétale (Tru-Cut) réalisée au travers d'un dispositif coaxiale respectant l'espace pleural est la technique de première intention.

-la médiastinotomie antérieure est une alternative de dernier recours pour les diagnostics urgents, histologique difficile et doit respecter l'espace pleural, l'ensemencement de la voie de biopsie est un risque théorique et faible.

-La biopsie par thoracoscopie n'est pas recommandée car elle risque l'ensemencement de la cavité pleurale.

-La cytoponction à l'aiguille n'est pas recommandée, compte tenu de la difficulté du diagnostic sur cytologie.

Quelles sont les voies d'abord en mini invasif d'exérèse du thymus et du thymome ? existe-il une préférence ? que faut-il éviter ? Jusqu'à quelle taille de tumeur peut-on faire du mini invasif ? quelle place pour la Vidéoarthroscopie et la robotique ? quelle recommandation sur un seul côté ? deux cotés ? voie sous xiphœidienne ?

5-Quelles est la stratégie chirurgicale ?

Pour les tumeurs de stade I-II, la procédure habituellement pratiquée est une thymo-thymectomie en bloc élargie à la graisse péri-thymique et médiastinale antérieure et emportant les plèvres médiastines.

L'étendue de la graisse à enlever va de l'étage cervical sous thyroïdien à la xyphoïde, au nerf phrénique et au diaphragme, en mono-bloque.

Les tumeurs de stade III et IV – le stade ne limitant pas à lui seul une approche chirurgicale à visée curative - nécessitent une résection en bloc de la tumeur et des structures adjacentes envahies (poumon -habituellement avec une résection limitée -, plèvre, péricarde, gros vaisseaux). La résection de structures vasculaires veineuses (veine innominée/tronc veineux brachiocéphalique gauche et veine cave supérieure) peut être partielle avec suture, ou complète avec reconstruction prothétique. Les zones de résection incertaines doivent être repérées avec des clips afin de guider une radiothérapie post-opératoire ultérieure, et repérées sur la pièce d'exérèse.

La thymectomie simple n'est pas recommandée (1-2), de même que la thymectomie partielle et/ou unilatérale. Ces chirurgies sont considérées non conformes au standard de prise en charge. Une discussion en RCP est recommandée si un tel geste est envisagé en cas d'antécédent de chirurgie thoracique ou chez un patient âgé.

La préservation des nerfs phréniques est particulièrement cruciale chez les patients atteints de myasthénie, mais augmente le risque de récurrence locale, sans modifier la survie des patients. La résection du nerf phrénique n'est envisageable qu'en cas de certitude de pouvoir préserver le nerf controlatérale, même s'il est envahi (3). La tentative de neurolyse doit être privilégiée, le sacrifice du nerf phrénique est réalisé si la fonction pulmonaire le permet et si il est envahi.

En cas d'atteinte parenchymateuse pulmonaire (10% des cas), les résections atypiques sont préférées aux lobectomies ou pneumonectomies.

6-Comment choisir la voie d'abord chirurgicale ?

L'approche opératoire dépend de la localisation et de l'étendue de la tumeur.

- L'approche mini-invasive à thorax fermé est doit être privilégié pour les lésions de stade I de moins de 5 cm.

Cette limite de taille peut être discuté au cas par cas en RCP en prenant en compte notamment la morphologie du patient, la situation anatomique de la lésion, les conditions locale et l'expérience de l'équipe (volume de patient). Dans certain cas particulier, validé en RCP RHYTMIC, l'exérèse entre 5 et 7 cm peut être proposer en voie mini invasive, mais un taux de conversion carcinologique en sternotomie est plus important (4-5).

Principes de la chirurgie à thorax fermé des tumeurs thymiques :

- La chirurgie à thorax fermé signifie utilisation d'une voie d'abord minimale, que celle-ci soit cervicale, thoracique uni ou bilatérale, abdominale et qu'elle soit ou non robot-assistée.
- la Manubriotomie est acceptable, mais pas recommandée car difficile pour satisfaire aux exigences de qualités d'exérèse de ces tumeurs. Une voie cervicale pure est inacceptable.
- Ces abordos sont validés pour les stades I, discutés pour les stades II et non validés pour les stades III et IV.
- L'objectif doit être la résection tumorale complète, incluant la tumeur, le thymus non-tumoral résiduel, et la graisse péri-thymique, notamment médiastinale antérieure, les plèvres médiastinales (une thymectomie radicale avec résection complète de la tumeur). L'étendue de la graisse à enlever va de l'étage cervical sous thyroïdien à la xyphoïde, au nerf phrénique et au diaphragme, en mono-bloque.
- lorsque la lésion est au contact étroit du péricarde une résection partielle de celui-ci permet d'être certain de la qualité d'exérèse à ce niveau.
- La conversion vers une voie d'abord ouverte est nécessaire **en cas de risque de résection non carcinologique (envahissement tumoral de la capsule, résection incomplète, rupture tumorale)** ou de difficulté de dissection faisant courir un risque opératoire. La conversion n'est pas considérée comme une complication de la chirurgie mini-invasive.
- L'incision réalisée pour extraire la pièce opératoire doit être suffisamment large pour éviter la fragmentation de la tumeur. L'extraction de la pièce doit être protégée (sac plastique et endobag).
- L'exploration de l'ensemble de la plèvre est nécessaire en cas d'envahissement de la plèvre médiastinale et doit être apporté dans le compte rendu opératoire(cro).
- L'examen macroscopique immédiat de la pièce opératoire est recommandé afin de vérifier le caractère complet de la résection (photo demandée et schéma).
- Le chirurgien est impliqué dans l'orientation de la pièce opératoire. L'utilisation d'un schéma ou d'un diagramme permettant la communication avec le pathologiste est **obligatoire**, de même que la réalisation d'une photographie de la pièce opératoire et des structures adjacentes, orientées sur un schéma.
- Des marqueurs doivent être mis en place sur les régions pour lesquelles une invasion tumorale avec résection limite est suspectée.

7-Pour les lésions jugées ne relevant pas de la chirurgie minimalement invasive :

La sternotomie médiane est la voie d'abord historique de référence.

La thoracotomie antérieure bilatérale avec sternotomie transverse ou la sternotomie longitudinale partielle avec extension antérolatérale en thoracotomie peuvent être préconisées pour de très volumineuses tumeurs ou lorsqu'il existe une extension pleurale ou qu'une exérèse pulmonaire, notamment une exérèse réglée, semble prévisible.

Concernant les centres experts et le volume :

Il est recommandé de pratiquer régulièrement cette chirurgie du thymus, surtout pour les techniques mini-invasives. La participation régulière à la RCP RYTHMIC est **nécessaire**, pour avoir une stratégie acceptable et en accord avec le référentiel.

8 - Pour le curage ganglionnaire

Alors que dans le CBNPC, le curage ganglionnaire bénéficie d'un cadre clair et est pratiqué de manière systématique, dans la chirurgie des tumeurs thymiques les indications du curage ganglionnaire ne sont pas tout à fait formelles. La difficulté de cette pathologie se situe dans le comportement des tumeurs selon l'histologie, mais aussi dans le faible nombre de cas rapportés à la population générale (6).

La littérature met à disposition plusieurs publications concernant la lymphadénectomie dans les tumeurs thymiques. De larges séries sont analysées et les résultats semblent tout au moins consensuels. Néanmoins, il s'agit d'études rétrospectives, sauf une, multicentrique, provenant de sources très hétérogènes.

La réalisation d'un curage ganglionnaire systématique, outre la résection de toute adénopathie suspecte d'envahissement tumoral, est recommandée bien qu'en fait rarement rapportée dans les séries chirurgicales ; le développement du système de stadification TNM engage à réaliser ce curage, à la fois des ganglions médiastinaux et cervicaux antérieurs [6].

Un échantillonnage des autres régions (région para-trachéale, fenêtre aorto-pulmonaire, région sous-carinaire) est proposé en cas de tumeur de stade III ou IV. Un curage complet est recommandé en cas de carcinome thymique en raison du taux élevé de propagation lymphatique (20% contre 3% dans les thymomes).

Les manquements de publications, pour la plupart rétrospectives, dérivent d'une grande hétérogénéité des pratiques et aussi un nombre globalement faible de patients pour cette pathologie.

Le pronostic des tumeurs thymiques N+ reste moins favorable par rapport aux N-.

La chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs thymiques N+ n'est pas encore standardisée.

Carte ganglionnaire ITMIG

Antérieur (N1), ganglions médiastinaux antérieurs (prevascular, para-aortique, aorte ascendante, ganglions phréniques supérieurs et inférieurs) et les cervicaux antérieurs. Profond (N2), médiastin moyen (internal mammary, upper and lower paratracheal, subaortique, subcarinal and hilar) and the deep cervical (lower jugular and supraclaviculaire).

Comment conduire la décision de curage ganglionnaire en préopératoire

La suspicion clinique ne semble pas suffisante car l'on trouve un pourcentage élevé d'adénopathies positives sans signe pathologique à l'imagerie.

La TEP reste un examen orientatif. Il y a été défini des seuils pour les différentes histologies mais sans caractère formel. Il n'y a pas de véritable cut-off qui peut orienter le curage en fonction de l'histologie. La taille tumorale ne semble pas être un facteur pronostic N, mais plutôt l'histologie et le stade.

Au total , Il semblerait qu'un curage radical pour les thymomes A, AB, B1 ne soit pas nécessaire. Dans le reste des cas un curage orienté ou complet peut-être proposé, surtout après une taille de 5 cm ; et lorsque nous ne connaissons pas l'histologie initiale et dans les stades II (12).

9-Pour la Chimiothérapie :

Une CHIT(7,8,10,11) peut se discuter en RYTHMIC pour les stades métastatiques touchant la plèvre pulmonaire pariétale et ou viscérale. Les stades IV de novo doivent être traités en 2 temps. Le délai entre les deux temps de la chirurgie peut-être de 1 à 3 mois. La preuve du bénéfice de la CHIT pour les TET est en évaluation (11) .

Une évaluation cardio-respiratoire doit être compatible avec l'acte.

Faut-il faire des CHIT dans le même temps qu'une résection parenchymateuse majeure ?Selon le groupe d'expert la réalisation de CHIT et d'une pneumonectomie : n'est pas recommandé ; la réalisation de CHIT.

BIBLIOGRAPHIE :

1. -Guerrera F, Falcoz PE, Moser B, van Raemdonck D, Bille' A, Toker A, Spaggiari L, Ampollini L, Filippini C, Thomas PA, Verdonck B, Mendogni P, Aigner C, Voltolini L, Novoa N, Patella M, Mantovani S, Bravio IG, Zisis C, Guirao A, Londero F, Congregado M, Rocco G, Du Pont B, Martucci N, Esch M, Brunelli A, Detterbeck FC, Venuta F, Weder W, Ruffini E; European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) Thymic Working Group Participating Centers; Klepetko W, Olland A, Du Pont B, Nonaka D, Ozkan B, Lo Iacono G, Braggio C, Filosso PL, Brioude G, van Schil P, Nosotti M, Valdivia D, Bongiolatti S, Inci I, Dimitra R, Sánchez D, Grossi W, Moreno-Merino S, Teschner M. Thymomectomy plus total thymectomy versus simple thymomectomy for early-stage thymoma without myasthenia gravis: a European Society of Thoracic Surgeons Thymic Working Group Study. **Eur J Cardiothorac Surg. 2021 Oct 22;60(4):881-887.**
- 2-Marco Lucchi and Vittorio Aprile -Surgery for thymomas: is less worthwhile? A clear answer from the European experience- **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 60 (2021) 888–889**
3. Hamdi S, Mercier O, Fadel E, Mussot S, Fabre D, Ghigna MR, de Montpreville V, Besse B, Le Pechoux C, Ladurie FL, Le Chevalier T, Dartevelle P. Is sacrificing the phrenic nerve during thymoma resection worthwhile? **Eur J Cardiothorac Surg. 2014 May;45(5):e151-5.**
4. Clermidy H, Maury JM, Collaud S, Drevet G, Ginoux M, Chalabreysse L, Mornex F, Girard N, Tronc F. Lymph Node Dissection in Thymoma: Is it worth it? *Lung Cancer.* 2021 Jul;157:156-162.
5. Ried M, Potzger T, Braune N. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Apr;43(4):801-7
6. Maury JM, Girard N, Tabutin M. Intra-Thoracic Chemo-Hyperthermia for pleural recurrence of thymoma. *Lung Cancer.* 2017 Jun; 108:1–6

7. Zhou H, Wu W, Tang X. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) on the malignant pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(1):e5532.
8. Kerscher C, Ried M, Hofmann HS. Anaesthetic management of cytoreductive surgery followed by hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Jul 25;9:125
9. Yang CJ, Hurd J, Shah SA, Liou D, Wang H, Backhus LM, Lui NS, D'Amico TA, Shrager JB, Berry MF. A national analysis of open versus minimally invasive thymectomy for stage I to III thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Aug;160(2):555-567
10. Shen C, Li J, Li J, Che G. Robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery for treatment of patients with thymoma: A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2022 Jan;13(2):151-161.
- 11-Vandaele T, Van Slambrouck J, Proesmans V, Clement P, Lambrecht M, Naftoux P, Van Raemdonck D, Ceulemans LJ. **Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC) for Pleural Disseminated Thymoma: A Systematic Literature Review.** *Ann Surg Oncol*. 2023 Jan;30(1):543-560.
- 12- Hwang Y, Kang CH, Park S, Lee HJ, Park IK, Kim YT, Lee GD, Kim HR, Choi SH, Kim YH, Kim DK, Park SI, Shin S, Cho JH, Kim HK, Choi YS, Kim J, Zo JI, Shim YM, Lee CY, Lee JG, Kim DJ, Paik HC, Chung KY. Impact of Lymph Node Dissection on Thymic Malignancies: Multi-Institutional Propensity Score Matched Analysis. *J Thorac Oncol*. 2018 Dec;13(12):1949-1957.