

# Tumeurs thoraciques rares : tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires et tumeurs thymiques

*Rare thoracic tumors: lung carcinoids  
and thymic malignancies*

T. Walter\*, N. Girard\*\*

Les tumeurs thoraciques rares sont définies comme des tumeurs d'histopathologie inhabituelle dans le parenchyme pulmonaire, la plèvre, le médiastin ou le cœur (1, 2). Ces tumeurs doivent être distinguées des cancers bronchopulmonaires primitifs et des métastases pulmonaires de cancers extrathoraciques, qui représentent près de 99 % de l'ensemble des tumeurs thoraciques malignes (1, 2). Si les tumeurs thoraciques rares représentent ainsi dans leur ensemble moins de 1 % des tumeurs thoraciques malignes, elles regroupent de nombreuses entités histologiques, cliniques, radiologiques et évolutives différentes. Plus de 110 sous-types histopathologiques différents de tumeur thoracique rare ont ainsi été décrits, avec une grande disparité dans la prévalence. Les tumeurs rares les plus fréquentes, hors lymphomes, sont les tumeurs carcinoïdes au niveau pulmonaire, et les tumeurs thymiques dans le médiastin. Sur le plan clinique, la rareté d'une tumeur se caractérise, outre sa faible incidence, par des données cliniques ou évolutives limitées, par le faible nombre de spécialistes pour chaque sous-type tumoral,

et par l'absence de données thérapeutiques spécifiques de haut niveau de preuve.

Nous envisagerons ici 2 exemples de tumeurs pulmonaires rares illustrant des problématiques spécifiques et pour lesquelles l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) contribue à certains aspects de recherche clinique : les tumeurs carcinoïdes avancées, pour lesquelles des essais randomisés ont été conduits en situation avancée, et les tumeurs thymiques, pour lesquelles la multidisciplinarité est au cœur de la prise en charge à tous les stades de la maladie.

## Tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires avancées

Les tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires représentent 25 % des tumeurs neuroendocrines (TNE). La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) différencie les tumeurs carcinoïdes typiques, qui représentent 80 à 90 % des cas, des tumeurs carcinoïdes atypiques (tableau I). Cette mise au point s'appuie largement sur les recom-

**Tableau I.** Classification anatomopathologique OMS 2015 des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires (21).

	Morphologie	Grade	Index mitotique/2 mm <sup>2</sup>	Nécrose
Carcinoïde typique	Bien différencié	1	< 2	Non
Carcinoïde atypique	Bien différencié	2	2-10	Rare
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	Peu différencié	3	> 10 (médiane: 70)	Fréquente
Carcinome bronchique à petites cellules	Peu différencié	3	> 10 (médiane: 80)	Fréquente



T. Walter



N. Girard

\* Service d'oncologie médicale, hôpital Édouard-Herriot, Institut du cancer, Hospices civils de Lyon; Unité INSERM UMR 1052, CNRS UMR 5286, Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL), équipe 1, faculté de médecine RTH Laennec, Lyon.

\*\* Université Lyon 1; Institut du thorax Curie-Montsouris, Institut Curie, Paris.

## Mots-clés

Carcinoïde

Typique

Atypique

Tumeur  
neuroendocrine

Poumon

## Points forts<sup>++</sup>

» Les tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires (typiques ou atypiques) représentent 25 % des tumeurs neuroendocrines bien différenciées.

» Les principaux traitements de la maladie métastatique sont interventionnels (radiofréquence, embolisation hépatique, voire chirurgie de cytoréduction tumorale) ou systémiques (analogues de la somatostatine, chimiothérapie cytotoxique à base de témozolomide ou d'oxaliplatine, évérolimus, et radiothérapie interne vectorisée).

» Une recherche clinique active se développe dans cette pathologie avec des études randomisées (RADIANT-4, Luna, Spinet, MGMT-NET).

### Summary

*Lung neuroendocrine tumors, typical and atypical carcinoids tumors, represent 25% of neuroendocrine tumors. The therapeutic management of metastatic carcinoid tumors has many similarities with digestive neuroendocrine tumors, with interventional (radiofrequency ablation, liver embolization, cytoreductive surgery) or systemic treatments (somatostatin analogs, everolimus, temozolomide or oxaliplatin-based chemotherapy, peptide receptor radionuclide treatment). The strategy depends on the initial characterization of the tumor including: presence of hormonal secretion (carcinoid or Cushing syndrome), stage, uptake on somatostatin receptor scintigraphy, and prognostic factors (grade, tumor burden, tumor slope). Clinical trials are now available for this localization (RADIANT-4, Luna, Spinet, MGMT-NET).*

### Keywords

Carcinoid

Typical

Atypical

Neuroendocrine tumor

Lung

mandations européennes de l'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) [3] et celles du référentiel régional Auvergne-Rhône-Alpes.

### Incidence et épidémiologie

Selon la base de données américaine SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), ce groupe constitue 1 à 2 % des tumeurs bronchopulmonaires malignes primitives de l'adulte, avec une incidence de 0,2 à 2 cas pour 100 000 habitants (3, 4). On observe une croissance importante de l'incidence de ces tumeurs sur les 30 dernières années, avec une augmentation moyenne de 6 % par an. Le pic d'incidence se situe entre 45 et 50 ans, mais de nombreux cas sont également décrits chez l'enfant. Aucun agent carcinogène n'a vraiment pu être identifié comme facteur de risque potentiel. Dans les séries chirurgicales, la survie globale (SG) à 5 ans des patients atteints de tumeurs carcinoïdes typiques avoisine les 90-100 % et est supérieure à celle des malades ayant une tumeur carcinoïde atypique (environ 80 % de survie à 5 ans) [5]. La survie des patients atteints de ces tumeurs carcinoïdes est très différente de celle observée en cas de carcinomes neuroendocrines peu différenciés, qu'ils soient à grandes cellules (30 % de survie à 5 ans) ou à petites cellules (10 % de survie à 5 ans) [4, 5]. En raison d'un taux d'évolution locorégionale et/ou métastatique plus fréquent dans les tumeurs carcinoïdes atypiques, leur prévalence au stade évolué est plus importante que celle des tumeurs carcinoïdes typiques non résécables : 50 à 69 % des tumeurs carcinoïdes métastatiques sont atypiques (6-8).

### Aspects cliniques

Les 5 principaux modes de révélation des tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires métastatiques sont les suivants :

- découverte fortuite sur une imagerie ;
- symptômes bronchopulmonaires liés à la tumeur primitive (toux, pneumopathies à répétition, hémoptysie, dyspnée) ;
- syndrome sécrétoire (le plus souvent de type carcinoïde) ;

➤ symptômes liés à la maladie métastatique (altération de l'état général, hépatomégalie métastatique, etc.) ;

➤ bilan dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1).

Moins de la moitié des tumeurs métastatiques sont fonctionnelles, et le principal syndrome hormonal retrouvé est le syndrome carcinoïde, dans 40-45 % des cas au stade métastatique, alors qu'il n'est que de 5 % tous stades confondus (6, 9). Contrairement aux TNE intestinales, le syndrome carcinoïde peut apparaître en l'absence de métastases hépatiques, notamment en cas de masses médiastinales volumineuses. On observe d'autres syndromes sécrétoires rares mais classiques dans les tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires : syndrome de Cushing (sécrétion d'adrénocorticotrophine [ACTH]), acromégalie (IGF-1 et GH-RH), hypercalcémie (PTH-Rp) ou hypercalcitonémie.

Les métastases des tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires sont synchrones dans 55 % des cas, et métachrones dans 45 % des cas. Les principaux sites métastatiques sont le foie (75-90 %), l'os (39-56 %) et le poumon (10-39 %) [6, 9], mais elles peuvent également être cérébrales (5-18 %), surrenaliennes et cutanées (6, 8, 9).

Les tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires peuvent survenir dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique, tel que la NEM1. Les bilans systématiques pratiqués chez les patients porteurs d'une mutation du gène NEM1 révèlent un carcinoïde bronchopulmonaire dans environ 5 % des cas. A contrario, des signes cliniques évocateurs de NEM1 doivent systématiquement être recherchés lors de la découverte d'une tumeur carcinoïde.

### Diagnostic et caractérisation de la maladie

Le bilan diagnostique préthérapeutique est résumé dans le **tableau II**. L'analyse anatomopathologique pourra être réalisée sur biopsie de la tumeur primitive (fibroscopie bronchique et/ou biopsie transthoracique ou transbronchique) ou sur les métastases (biopsie hépatique, le plus souvent). Une relecture par les experts du réseau

**Tableau II.** Bilan diagnostique et caractérisation préthérapeutique d'une tumeur carcinoïde bronchopulmonaire.

<b>Histologie (évaluation de l'index mitotique avec ou sans Ki-67, nécrose)</b>	Fibroscopie bronchique + biopsie Biopsie transbronchique ou transpariétale Biopsie hépatique ou de la métastase la plus accessible
<b>Diagnostic d'un syndrome sécrétoire associé selon la clinique</b>	5-HIAA urinaire des 24 heures (syndrome carcinoïde) Cortisolémie, ACTH (syndrome de Cushing) Calcium ionisé, phosphore, PTH (hypercalcémie par PTHrp)
<b>Recherche d'une NEM1</b>	Calcium ionisé, PTH (hyperplasie parathyroïde primaire) ± Analyse génétique (mutation sur le gène de la ménine) et autres hormones IGF-1, prolactine, etc.
<b>Bilan biologique (pour le suivi)</b>	Chromogranine A, NSE
<b>Imageries conventionnelles</b>	Scanner thoracoabdominopelvien avec contraste multiphasique Évaluer la pente évolutive avec 2 examens identiques espacés de 3-6 mois ± IRM vertébrale si doute sur des métastases osseuses ± IRM hépatique plus sensible pour les métastases du foie ± Scanner ou IRM cérébrale si points d'appels cliniques
<b>Imageries en médecine nucléaire</b>	Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®) ou <sup>68</sup> Ga-DOTA-octréotate TEP ± TEP-FDG pour les tumeurs "agressives" ± Scintigraphie osseuse si points d'appels cliniques
<b>Autres bilans préthérapeutiques</b>	± Exploration fonctionnelle respiratoire (surtout si chirurgie prévue) ± Échographie cardiaque et NT-pro-BNP si syndrome carcinoïde

NEM1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ; 5-HIAA : acide 5-hydroxyindolacétique ; ACTH : adénocorticotrophine ; PTH : hormone parathyroïdienne ; IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1 ; NSE : Neuron Specific Enolase ; DOTA : acide tétra-azacyclo-dodécane-tétra-acétique ; TEP : tomographie par émission de positons ; FDG : fluorodésoxyglucose ; BNP : Brain Natriuretic Peptide.

TENpath est recommandée. Comme toute TNE, les tumeurs carcinoïdes sont caractérisées par l'expression de marqueurs immunohistochimiques de différenciation neuroendocrine (chromogranine A, synaptophysine, CD56). Elles sont classées selon la morphologie des cellules, le nombre de mitoses et la présence ou non de nécrose (*tableau I, p. 51*).

Le Ki-67 n'est pas requis dans la classification des tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires. Cependant, il est actuellement démontré que le Ki-67 a aussi une valeur pronostique dans ces tumeurs et pourrait aider à optimiser leur classification, surtout en cas de matériels histologiques de faible taille. S.Z. Liu et al. ont ainsi proposé un seuil de Ki-67 à 7 % pour différencier les tumeurs carcinoïdes typiques des atypiques, et un seuil à 50 % pour différencier les tumeurs carcinoïdes atypiques des carcinomes neuroendocrines peu différenciés à grandes cellules (10).

Sur le plan biologique, le principal marqueur plasmatique validé est la chromogranine A. La suspicion clinique d'un syndrome fonctionnel doit être confirmée par les dosages adéquats : syndrome carcinoïde et dosage des 5-HIAA urinaires ; syndrome de Cushing et dosages de l'ACTH et du cortisol ou d'autres syndromes hormonaux (GH-RH, calcitonine, PTHrp).

Sur le plan morphologique, la pierre angulaire du bilan d'extension est la réalisation d'un scanner thoracoabdominopelvien, avec un temps artériel

précoce et tardif sur le foie. En cas de suspicion de lésions osseuses, l'IRM vertébrale est à ce jour l'examen le plus sensible pour détecter les métastases osseuses. De même, l'IRM hépatique est l'examen le plus approprié pour détecter les métastases hépatiques et devra être proposé systématiquement avant tout traitement chirurgical ou par radiofréquence des lésions hépatiques. La scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS) permet de détecter les récepteurs SST2 exprimés par les tumeurs carcinoïdes. Le marqueur le plus fréquemment utilisé est l'octréotide marqué à l'indium 111, mais il devrait rapidement être remplacé en France par le <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC TEP. Les tumeurs carcinoïdes sont documentées comme étant moins hypermétaboliques au TEP-FDG que les autres carcinomes bronchopulmonaires, mais elles sont plus souvent positives que les TNE digestives. La sensibilité est d'environ 69-90 % et est d'autant plus fréquente que l'index de prolifération est élevé (carcinoïde atypique) [6, 9]. Une fixation intense à la SRS est un facteur de bon pronostic et permettra de proposer au patient une radiothérapie interne vectorisée. À l'inverse, une fixation intense au TEP-FDG est signe de mauvais pronostic.

Cette caractérisation initiale de la tumeur carcinoïde pulmonaire doit être synthétisée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée du réseau RENATEN (Réseau National de prise en charge des

Tumeurs neuro-ENdocrines malignes rares sporadiques et héréditaires) afin de discuter la stratégie thérapeutique optimale pour chaque patient.

### Pronostic et prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires localisées n'est pas détaillée ici. Elle repose sur une chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire. Aucun traitement adjuvant n'est validé dans cette indication, même si certaines équipes le discutent au cas par cas pour les carcinoïdes atypiques N2. Le suivi post-thérapeutique des tumeurs carcinoïdes localisées traitées de manière curative nécessite une surveillance clinique, biologique (chromogranine A) et morphologique (scanner thoracoabdominopelvien). Les rechutes ganglionnaires, notamment médiastinales, hépatiques et osseuses, sont les plus fréquentes. Cette surveillance doit être prolongée (sur 10-20 ans au moins), car l'évolution métastatique peut être très tardive et se déclarer plusieurs années après la prise en charge du cancer primitif. Le rythme de surveillance est fonction des critères pronostiques identifiés (tumeurs carcinoïdes typiques ou atypiques, stade TNM). Pour les tumeurs carcinoïdes atypiques, par exemple, on pourra proposer une imagerie à 4 mois, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuelle en l'absence de récurrence. L'intérêt du suivi par scintigraphie (Octréoscan® ou PET-FDG) n'est pas validé. La SG médiane des tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires métastatiques va de 5 à 10 ans. Une étude française l'évalue à 6,6 ans (IC<sub>95</sub>: 5,3-7,9) [6]. Le pronostic dépend essentiellement du stade de la maladie, du volume tumoral et des données histologiques (grade tumoral, Ki-67). Souvent non disponible à la première consultation, la pente évolutive spontanée de la tumeur est probablement le critère pronostique le plus pertinent. Du fait de la rareté de ces tumeurs, les études prospectives et même rétrospectives centrées sur les tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires métastatiques sont rares (11-13). Les recommandations reposent en partie sur l'extrapolation faite à partir de la stratégie de prise en charge des TNE digestives. La prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires repose sur 3 principes (figure 1) :

- prise en charge prioritaire du syndrome sécrétoire lorsqu'il est présent ;
- gestion des complications locorégionales de la tumeur primitive en cas de métastases synchrones ;
- traitement antitumoral visant à éviter une toxicité

séquellaire qui contre-indiquerait un traitement ultérieur et visant à altérer le moins possible la qualité de vie des patients dont l'espérance de vie spontanée est de plusieurs années.

### Contrôle du syndrome sécrétoire

Le contrôle du syndrome sécrétoire est prioritaire. Il repose sur les analogues de la somatostatine (octréotide et lanréotide). Il convient également de prévenir une crise carcinoïde aiguë avec des doses plus importantes avant tout stress thérapeutique, notamment chirurgie ou embolisation hépatique. En cas d'échec des analogues, l'embolisation tumorale hépatique ou la chirurgie cytoréductrice seront à discuter. Essentiellement décrit dans les tumeurs du grêle, l'interféron est de moins en moins utilisé au profit de thérapeutiques plus récentes et mieux documentées, mais il peut avoir une efficacité de par son effet antisécrétoire en cas d'échec de toutes les autres possibilités. Après échec des analogues et de l'embolisation, la radiothérapie interne vectorisée est probablement le traitement le plus efficace pour contrôler un syndrome carcinoïde sécrétoire réfractaire. La gestion d'un syndrome de Cushing se fera avec l'aide des endocrinologues, pouvant conduire à une surrénalectomie bilatérale. Ces patients, du fait d'une sécrétion accrue de cortisol au long cours, sont à très haut risque de sepsis, qui représente une cause majeure de décès dans ce syndrome.

### Prise en charge locale de la tumeur primitive

En cas de tumeur symptomatique sur une obstruction proximale (atélectasie, pneumopathie d'aval, toux, etc.) dans le cadre d'une maladie métastatique non résecable ou localement avancée, une désobstruction endobronchique par laser sera privilégiée, car moins morbide et le plus souvent efficace contre les symptômes. K. Neyman et al. ont ainsi rapporté un succès chez 16 des 25 patients traités par laser, les 9 autres ayant finalement recouru à la chirurgie (14). La chirurgie associée au curage ganglionnaire de la tumeur primitive, non symptomatique en cas de tumeur métastatique, n'est pas recommandée, au moins initialement, mais une chirurgie palliative pourra être discutée dans les formes lentement évolutives afin de réduire le volume tumoral ganglionnaire médiastinal, surtout en cas de syndrome sécrétoire non contrôlé associé.

## Traitements antitumoraux

Les analogues de la somatostatine sont systématiquement prescrits en première intention en cas de syndrome carcinoïde (*figure 1*). De la même manière que dans les TNE digestives, ils ont probablement aussi une activité antiproliférative avec peu de réponses objectives (moins de 5 %) mais une stabilisation prolongée de la maladie (survie sans progression de 11-17 mois) [7, 15]. Une étude de phase III (SPINET) randomisant des patients atteints d'une tumeur carcinoïde bronchopulmonaire exprimant les récepteurs de sa somatostatine entre un bras lanréotide et un bras placebo a été ouverte en France. Cette étude est le pendant de l'étude CLARINET, qui a permis au lanréotide d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour son effet antitumoral contre les TNE gastroentéropancréatiques. Dans l'attente des résultats de l'étude SPINET, les analogues de la somatostatine sont préconisés en traitement de première ligne pour les tumeurs carcinoïdes métastatiques de bon pronostic (3). On recommandera aussi une surveillance seule rapprochée pour les maladies stables (*figure 1*).

En cas de maladie métastatique prédominante au niveau du foie, il conviendra de discuter un traitement locorégional. La radiofréquence et la chirurgie hépatique seront plutôt réservées aux patients pour lesquels une attitude curative est préconisée. Lorsque les lésions ne sont pas résécables et en cas d'échec des traitements par analogues de la somatostatine,

d'autant plus en cas de syndrome carcinoïde réfractaire, la (chimio-)embolisation hépatique sera de préférence proposée. Selon les séries, elle permet d'obtenir 33 à 73 % de réponses objectives (3). Une chirurgie de cytoréduction tumorale pourra aussi être discutée dans des cas très sélectionnés. Une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence de radiologues interventionnels et de chirurgiens hépatiques est fortement conseillée.

La chimiosensibilité des tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires, bien que nettement moins importante que celle des autres carcinomes bronchopulmonaires, est documentée (taux de réponses objectives d'environ 10-30 %). Avec uniquement des études rétrospectives de faible effectif (*tableau III, p. 56*), la littérature ne permet pas de définir un protocole de chimiothérapie standard. L'ENETS propose la chimiothérapie cytotoxique comme traitement standard des tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires métastatiques identifiées comme agressives, documentées, clairement progressives à l'imagerie, ou en cas d'atteinte synchrone de plusieurs sites métastatiques (dont osseux) ou de fort volume tumoral métastatique, notamment hépatique. L'association cisplatine + étoposide est à réserver aux carcinomes neuroendocrines peu différenciés, en raison de sa toxicité mais aussi de son inefficacité fréquente dans les TNE bien différenciées. Le témozolomide (9, 11, 16, 17) et l'oxaliplatine (13) représentent les meilleures options de chimiothérapie en matière de bénéfice/risque, avec 10 à 30 % de réponses objectives. Du fait d'un meilleur pronostic des tumeurs carcinoïdes

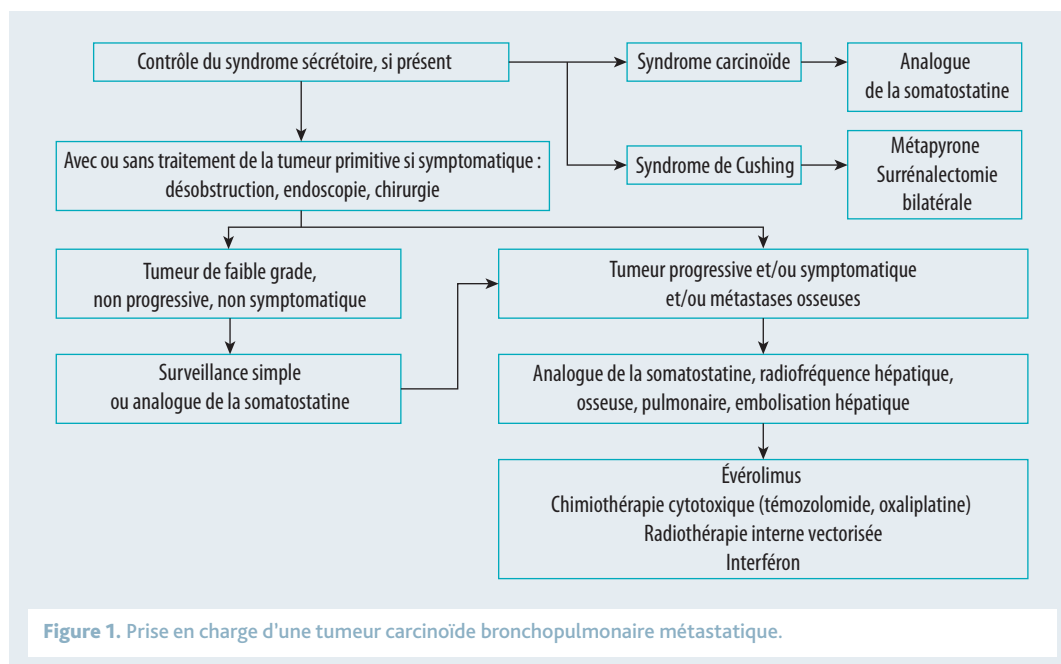


Figure 1. Prise en charge d'une tumeur carcinoïde bronchopulmonaire métastatique.

**Tableau III.** Résultats des principaux traitements systémiques (chimiothérapies, thérapies ciblées et radiothérapie interne vectorisée) dans les tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires métastatiques.

	Type d'étude	Patients (n)	Réponse objective, n (%)*	Survie sans progression (mois)
<b>Chimiothérapie de type cisplatine-étoposide</b>				
Platine + étoposide (9)	Rétrospective	13	3 (23)	7
Cisplatine + étoposide (34)	Rétrospective	8	2 (25)	4
<b>Chimiothérapie à base de témozolomide</b>				
Témzolomide (16)	Phase II	13	4 (31)	7
Témzolomide (11)	Rétrospective	31	3 (14)	5,3
Témzolomide (17)	Rétrospective	34	3 (9)	6
Témzolomide-base (9)	Rétrospective	14	2 (14)	10
<b>Chimiothérapie à base d'oxaliplatine</b>				
Tous (GEMOX + FOLFOX) [13]		45	9 (20)	15
GEMOX (13)	Rétrospective	24	6 (25)	16
FOLFOX (13)		21	3 (14)	13
<b>Évérolimus</b>				
Évérolimus-octréotide (35)	Phase III	33	0 (0)	13,6
Placebo-octréotide (35)		11	0 (0)	5,7
Évérolimus (19)	Phase III	63	2% **	9,2***
Placebo (19)		27	1%	3,6
Pasiréotide (8)		41	1 (2)	8,5
Évérolimus (8)	Phase IIR	42	1 (2)	12,5
Pasiréotide + évérolimus (8)		41	1 (2)	11,8
<b>Radiothérapie interne vectorisée</b>				
<sup>177</sup> Lutétium (12)	Rétrospective	114	26%	28

\* Avec les critères RECIST.

\*\* Données sur toutes la population, y compris sur les tumeurs neuroendocrines digestives.

\*\*\* D'après la relecture centralisée.

bronchopulmonaires et de stabilisations longues, voire de réponses possibles à l'arrêt de la chimiothérapie, il est impératif d'arrêter le traitement après au maximum 8 cycles d'oxaliplatine pour éviter toute neurotoxicité séquelle. Aucune étude randomisée n'a été publiée à ce jour qui permettrait de comparer la chimiothérapie à base de témozolomide ou à base d'oxaliplatine. Le statut tumoral MGMT pourrait départager les 2 options, puisqu'un statut "déficient" de MGMT, qui est une enzyme réparatrice de l'ADN, est un marqueur de bonne réponse au témozolomide, mais ne semble pas avoir d'influence sur l'efficacité des chimiothérapies à base d'oxaliplatine. Le statut MGMT déficient est rare dans les tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires (18). Une étude MGMT-NET randomise actuellement en France la chimiothérapie (à base de témozolomide ou d'oxaliplatine) en fonction du statut MGMT de TNE bronchopulmonaires et pancréatiques.

La place des thérapies ciblées dans les tumeurs carcinoïdes vient de connaître une avancée majeure. L'évérolimus, inhibiteur de mTOR, a obtenu une AMM en 2016 dans les carcinoïdes bronchopulmonaires à la suite de l'étude RADIANT-4 (19). Dans cette étude, 302 patients dont 90 porteurs d'une tumeur bronchopulmonaire, ont été randomisés entre un bras évérolimus et un bras placebo (tableau III). Ce traitement permet peu de réponses objectives (moins de 5%) et présente des effets indésirables fréquents mais de grade 1-2 pour la plupart (fatigue, aphtes, diarrhée, hyperlipidémie, diabète). Concernant l'immunothérapie, un essai de phase II testant un anti-PD-1 (PDR001) a inclus une cohorte de 30 patients porteurs d'un carcinoïde bronchopulmonaire métastatique. Cependant, le rationnel est plus important pour les tumeurs plus agressives, comme les carcinomes neuroendocrines à grandes

cellules; l'essai IFCT-FFCD-GERCOR NIPINEC, qui doit débuter en 2018 pour cette population, se propose d'évaluer le nivolumab associé ou non à l'ipilimumab. Enfin, la radiothérapie interne vectorisée, utilisant les analogues de la somatostatine comme vecteurs de radio-isotopes ( $^{177}\text{Lu}$ tétium et  $^{90}\text{Y}$ ttrium), se discute aussi dans les tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires, même si son niveau de preuve dans ce type tumoral n'est pas similaire à celui des tumeurs intestinales (phase III positive). Elle s'adresse aux patients atteints d'une tumeur carcinoïde bronchopulmonaire présentant une fixation intense (grade 3-4 de l'échelle de Krenning) à l'octroéscan, réfractaire aux traitements antérieurs, et avec une fonction rénale relativement conservée (clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/mn). Une équipe italienne a rapporté son expérience sur 114 patients présentant une tumeur carcinoïde bronchopulmonaire traitée entre 1997 et 2012, avec du  $^{90}\text{Y}$ ttrium ou du  $^{177}\text{Lu}$ tétium ou la combinaison des 2 radio-isotopes (**tableau III**). Le taux de réponses objectives était de 26 % (38 % chez les patients ayant reçu  $^{177}\text{Lu}$ tétium +  $^{90}\text{Y}$ ttrium), avec une survie sans progression de 28 mois et une SG de 59 mois (12). L'ENETS propose ce traitement comme option thérapeutique (3), même si sa place dans l'arsenal thérapeutique reste à préciser.

## Tumeurs thymiques

### Épidémiologie et classification

Les tumeurs épithéliales thymiques sont rares, d'évolution et de pronostic variables (20). L'incidence de ces tumeurs est estimée à 300 cas annuels en France. La classification histopathologique de l'OMS, actualisée en 2015, distingue 2 principaux types tumoraux : les thymomes, qui reproduisent l'architecture du thymus normal, associant des cellules épithéliales thymiques tumorales et des lymphocytes non tumoraux – caractéristique unique de ces tumeurs –, et les carcinomes thymiques, similaires aux carcinomes observés dans d'autres localisations anatomiques (21). Cinq sous-types de thymomes sont décrits, sur la base de la ressemblance du tissu tumoral avec les différentes zones anatomiques du thymus normal, du degré d'atypie des cellules épithéliales tumorales, et de la proportion relative du contingent de lymphocytes : types A (médullaires), AB (mixtes) et B1, B2, B3 (corticaux) [21]. Les carcinomes thymiques ont une morphologie similaire à celle de leurs homologues développés

dans d'autres localisations anatomiques et sont plus rares que les thymomes. Le sous-type le plus fréquent dans le thymus est le carcinome épidermoïde ; les carcinomes thymiques doivent être distingués des tumeurs primitives extrathymiques de localisation médiastinale ou thymique, en premier lieu pulmonaires, qui représentent la cause la plus fréquente de carcinomes du médiastin antérieur ; en immunohistochimie, les carcinomes thymiques expriment le CD5 et le CD117/KIT. Contrairement aux thymomes, les carcinomes thymiques sont d'emblée invasifs dans la majorité des cas, avec une extension aux structures médiastinales adjacentes dans 80 % des cas au diagnostic.

### Aspects cliniques

L'âge moyen au diagnostic des tumeurs épithéliales thymiques est compris entre 50 et 60 ans, mais ces tumeurs peuvent être observées à tout âge, en particulier chez les enfants (22). Des manifestations auto-immunes sont mises en évidence chez près d'un tiers des patients au diagnostic (23). La myasthénie est le syndrome parathymique le plus fréquent, retrouvée chez près d'un tiers des patients. La recherche d'un anticorps antirécepteur de l'acétylcholine sera systématique, en particulier avant tout geste chirurgical, du fait du risque de myasthénies pauci-symptomatiques pouvant s'exacerber dans un contexte spécifique. Plus de 25 autres syndromes parathymiques ont été décrits, les plus fréquents étant l'érythroblastopénie (10 % des cas) et l'hypogammaglobulinémie (entre 5 et 10 % des cas). La myasthénie est souvent associée à ces autres affections auto-immunes (15 à 20 % des cas), responsables de décès dans 25 % des cas selon certaines séries (24). La thymectomie ne les améliore que de façon très inconstante, ces affections auto-immunes ne correspondant pas à des syndromes paranéoplasiques.

### Prise en charge diagnostique

La première étape face à une lésion médiastinale suspecte de tumeur épithéliale thymique consiste en l'établissement du diagnostic différentiel avec les autres tumeurs du médiastin antérieur et les lésions thymiques non malignes (24). La nécessité d'une biopsie préthérapeutique dépend en outre de la résecabilité de la tumeur. Le diagnostic différentiel avec une hyperplasie thymique, vraie ou

lymphoïde, ou avec un thymus non hyperplasique non involué, peut être difficile. L'IRM, utilisant des séquences en contraste de phase, peut permettre une meilleure identification de cette infiltration graisseuse microscopique typique des hyperplasies, et non observée en cas de lésion tumorale (25). La TEP au 18-fluorodésoxyglucose n'est généralement pas recommandée pour l'évaluation des tumeurs épithéliales thymiques.

Le système de stadification tumorale des tumeurs épithéliales thymiques prend en compte à la fois les données anatomiques macroscopiques, peropéra-

toires, et histopathologiques microscopiques ; en théorie, le stade tumoral ne peut donc pas être déterminé avant la résection chirurgicale. Pour les thymomes, la classification la plus communément utilisée est celle de Masaoka, revue par Koga (26, 27) ; l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) Staging and Prognostic Factors Committee et l'ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) ont récemment proposé un système de stadification des tumeurs épithéliales thymiques de type TNM, fondé sur l'analyse de la SG d'une cohorte internationale rétrospective

Tableau IV. Stratégie de prise en charge des thymomes et carcinomes thymiques.

Stade Masaoka-Koga	Thymome	Carcinome thymique
<b>Stade I</b>	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection complète (R0) : pas de radiothérapie postopératoire En cas de résection incomplète (R1) : radiothérapie postopératoire (50-54 Gy)	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection complète (R0) : option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1) : radiothérapie postopératoire (50-54 Gy)
<b>Stade IIA</b>	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection complète (R0) : - type A-B2 : pas de radiothérapie postopératoire ; - type B3 : option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1) : radiothérapie postopératoire (50-54 Gy)	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection complète (R0) : option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1) : - radiothérapie postopératoire (50-54 Gy) ; - option de chimiothérapie postopératoire
<b>Stade IIB</b>	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection complète (R0) : - type A-B1 : pas de radiothérapie postopératoire ; - type B2-B3 : option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1) : radiothérapie postopératoire (50-54 Gy)	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection complète (R0) : option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1) : - radiothérapie postopératoire (50-54 Gy) ; - option de chimiothérapie postopératoire
<b>Stade III-IVA</b>	Tumeur résécable (TNM I-IIIa, soit T3) : - chirurgie ; - radiothérapie postopératoire (45-50 Gy), avec <i>boost</i> Tumeur non résécable (TNM IIIa-B, soit T3-T4, IVA) : - biopsie ; - chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines) ; - si la tumeur devient résécable • chirurgie, • radiothérapie postopératoire (45-50 Gy), avec <i>boost</i> ; - si la tumeur reste non résécable ou R2 • radiothérapie (60 Gy), • option : radiochimiothérapie ; - option : radiochimiothérapie concomitante (platine + étoposide, 60 Gy)	Tumeur résécable (TNM I-IIIa, soit T3) : - chirurgie ; - radiothérapie postopératoire (45-50 Gy), avec <i>boost</i> ; - option de chimiothérapie postopératoire Tumeur non résécable (TNM IIIa-B, soit T3-T4, IVA) : - biopsie ; - chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines) ; - si la tumeur devient résécable • chirurgie, • radiothérapie postopératoire (45-50 Gy), avec <i>boost</i> ; • option de chimiothérapie postopératoire ; - si la tumeur reste non résécable ou R2 • radiothérapie (60 Gy), • option de radiochimiothérapie ; - option de radiochimiothérapie concomitante (platine et étoposide, 60 Gy)
<b>Stade IVB</b>	Chimiothérapie exclusive Si la tumeur devient résécable - option de chirurgie et radiothérapie postopératoire ; - option de radiothérapie	Chimiothérapie exclusive



totalisant plus de 10 000 patients (28), adopté par l'UICC (Union for International Cancer Control's) et l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) comme classification des tumeurs thymiques pour la 8<sup>e</sup> édition des classifications TNM.

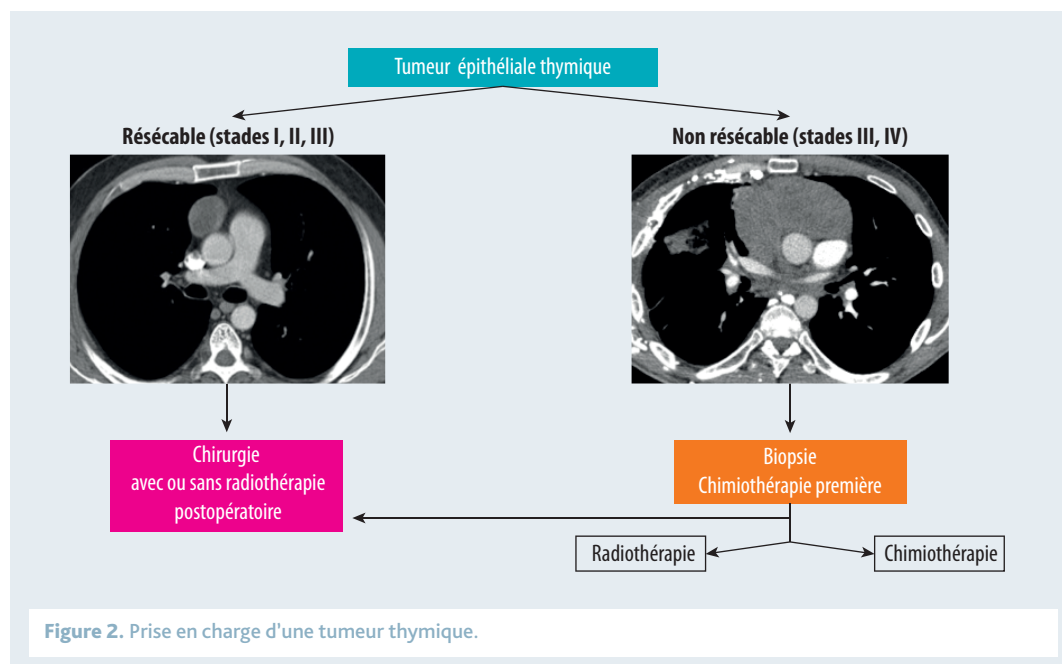
### Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique est fondée sur l'évaluation initiale de la résecabilité de la tumeur (**tableau IV et figure 2**). Si la résection complète semble possible d'emblée, comme c'est le cas pour les tumeurs dont le stade clinique évalué sur l'imagerie est, dans le système de Masaoka-Koga, I, II, voire III (classés stades I, II, IIIA / T3 dans le système TNM IASLC-ITMIG), la chirurgie représente la première étape du traitement, éventuellement complétée d'une radiothérapie postopératoire.

La résection chirurgicale est le principal traitement des tumeurs épithéliales thymiques. L'abord chirurgical recommandé est la sternotomie médiane, permettant 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 (29). Enfin, plusieurs équipes ont décrit la faisabilité de la chirurgie mini-invasive pour le traitement des tumeurs thymiques, avec un bénéfice poten-

tiel pour ce qui est de la morbidité postopératoire et de la durée de séjour hospitalier (30). Les pratiques actuelles concernant la radiothérapie médiastinale postopératoire des tumeurs thymiques sont très variables, compte tenu de l'absence d'études randomisées, multicentriques ou même prospectives. Les données récentes, issues d'analyses poolées d'études rétrospectives et de bases de données de grands effectifs conduisent à remettre en cause l'administration systématique d'une irradiation médiastinale postopératoire après résection d'une tumeur épithéliale thymique, pour la réserver aux seuls patients à haut risque (**tableau IV**). Le stade tumoral, selon Masaoka-Koga, et la complétion de la résection chirurgicale sont ainsi les critères décisionnels les plus pertinents pour définir les indications de radiothérapie postopératoire; l'histologie, témoin du grade et de l'agressivité de la tumeur, doit également être prise en compte (31).

En cas de tumeur thymique non résecable au diagnostic, une biopsie préthérapeutique à visée diagnostique sera pratiquée. La stratégie de traitement repose sur une chimiothérapie d'induction, suivie d'une résection chirurgicale ou d'une irradiation dès lors qu'une réponse tumorale suffisante est obtenue, dans une stratégie à visée curative. Les patients restant non éligibles à un traitement focal recevront une chimiothérapie exclusive. La chimiothérapie d'induction repose sur des associations de cisplatine, doxorubicine et cyclophosphamide, et de platine et étoposide (31, 32). Après chimiothérapie d'induction, une résection chirurgicale, éventuel-



lement étendue, sera proposée aux patients pour lesquels une résection complète est jugée réalisable, avec un taux de résection complète compris entre 30 et 50 %. Près de 20 à 30 % des patients ne sont pas éligibles à la chirurgie après chimiothérapie d'induction et reçoivent donc une irradiation séquentielle. Dans les séries publiées, seuls 10 % des patients ne sont pas éligibles à un traitement focal, chirurgie ou radiothérapie, après chimiothérapie d'induction. La chimiothérapie exclusive est alors le traitement de choix, et les protocoles à base de sels de platine sont recommandés (31-33). Aucune étude randomisée comparant plusieurs protocoles de chimiothérapie n'a été menée, mais les associations à base d'anthracyclines semblent produire des taux de réponse supérieurs. En France, l'association cisplatine + doxorubicine et cyclophosphamide est la plus utilisée. L'association carboplatine + paclitaxel est une option de première ligne pour les carcinomes thymiques. La mise en évidence récente d'altérations moléculaires dans les voies de signalisation impliquant le gène KIT, VEGFR et cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR), peut conduire à considérer – hors des AMM –, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire oncologique de recours – en particulier celle mise en place par le réseau RYTHMIC –, l'utilisation d'agents ciblés pour le traitement de tumeurs réfractaires (33). Un essai de l'EORTC, NIVOTHYM, évalue le nivolumab en situation d'échec d'au moins 1 ligne de traitement à base de sels de platine, pour les thymomes B3 et carcinomes thymiques, sans manifestation auto-immune associée.

### Quels réseaux de soins ?

Suite à un appel d'offres de l'Institut national du Cancer (INCa) en 2010, un réseau de soins national de centres experts sur les thymomes et carcinomes thymiques a été mis en place en 2011 : le réseau RYTHMIC (Réseau tumeurs thymiques et cancer). Ce réseau s'articule autour de 14 centres experts, dont un centre national bi-site (institut Gustave-Roussy Cancer Campus – Grand Paris à Villejuif et hôpital Louis-Pradel à Lyon)

et 12 centres régionaux ou interrégionaux. Le coordonnateur est le Dr B. Besse (institut Gustave-Roussy). L'objectif du réseau est d'uniformiser la prise en charge des patients atteints de tumeur thymique, en particulier grâce à la rédaction du référentiel national et à la mise en œuvre de réunions de concertation de recours nationales (par web-conférence, 2 fois par mois) et régionales. La recommandation consiste à présenter tout nouveau dossier de tumeur thymique en réunion de recours régionale afin de valider l'attitude thérapeutique selon le référentiel national, et d'enregistrer le dossier dans la base de données nationale, hébergée par l'IFCT. Si le dossier présente des difficultés diagnostiques ou thérapeutiques, il est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours nationale. Une relecture anatomopathologique nationale, coordonnée par le Pr T. Molina (Hôtel-Dieu, Paris), est organisée pour tous les cas présentés en réunion de recours nationale. Le réseau permet également la mise en œuvre d'essais thérapeutiques (dont la promotion est assurée par l'IFCT) et de programmes de biologie moléculaire ainsi que la diffusion d'informations. Cette structuration existe aussi pour les TNE dans le cadre du réseau RENATEN.

Un réseau européen de référence, EURACAN, a été mis en place en 2017 sur le modèle de l'organisation des réseaux français dédiés à la prise en charge des tumeurs rares ; au sein de ce réseau, un groupe de 15 hôpitaux experts dans la prise en charge des tumeurs thoraciques rares est identifié. Les objectifs sont, outre la constitution de cohortes et la mise en place de protocoles de recherche clinique et translationnelle à l'échelle européenne, d'offrir une prise en charge multidisciplinaire optimale des patients atteints de tumeurs rares.

Ainsi, l'organisation de la prise en charge des tumeurs thoraciques rares est un modèle de coopération entre cliniciens, chirurgiens et pathologistes pour établir le diagnostic, organiser la stratégie thérapeutique et évaluer le pronostic. La mise en place d'études collaboratives et de réseaux de prise en charge dédiés est indispensable pour optimiser le traitement tout en développant des programmes de recherche clinique et translationnelle. ■

T. Walter déclare avoir des liens d'intérêts avec Ipsen, Novartis, Pfizer, Celgene et Keocyt (honoraires).

N. Girard déclare avoir des liens d'intérêts avec Pfizer, BMS et Novartis (honoraires).

### Références bibliographiques

1. Girard N, Barbareschi M, Cordier JF et al. What is a rare tumor and how to deal with it clinically? *Eur Respir Monograph* 2007;39:85-133.
2. Girard N, Cadranel J, Brambilla E, Cordier JF. Lymphoma, lymphoproliferative diseases, and other primary malignant tumors. In : Mason RJ, Broaddus VC, Martin TH et al. Murray and Nadel's textbook of Respiratory Medicine, chap. 54, Saunders, Elsevier (eds), Philadelphie, USA, 2010.
3. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015;26:1604-20.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72.
5. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006;24:70-6.
6. Walter TPD, Bouledrak K, Guigay J et al. Characterization and prognosis of patients with metastatic lung carcinoid tumours. 12th European NeuroEndocrine Tumour Society Conference, 11-13 march 2015, Barcelona, Spain.
7. Sullivan I, Le Teuff G, Guigay J et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. *Eur J Cancer* 2017;75:259-67.
8. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1652-64.



Retrouvez l'intégralité  
des références bibliographiques  
sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)