

**Mise à jour 2016**



**Référentiel du  
r é s e a u  
R Y T H M I C**

**Tumeurs  
Epithéliales  
Thymiques**

**COORDONNATEURS : Nicolas Girard (Lyon) et Pierre Fournel (St Etienne)**

**COMITE DE RELECTURE du RESEAU RYTHMIC 2016** : B. BESSE (coordonnateur du réseau RYTHMIC), F. BARLESI, J. BENNOUNA, L. CHALABREYSSE, E. DANSIN, O. LAMBOTTE, H. LENA, C. LE PECHOUX, J. MAZIERES, T. MOLINA, E. PICHON, X. QUANTIN, PA. THOMAS, V. THOMAS de MONTPREVILLE, G. ZALCMAN.

**COMITE DE RELECTURE RHONE ALPES AUVERGNE 2016**

François Arbib (Grenoble), Dominique Arpin (Macon), Axel Aubert (Grenoble), Clarisse Audigier Valette (Toulon), Stéphanie Audras-Luciani (Bourgoin Jallieu), Virginie Avrillon (Lyon), Fabrice Barlési (Marseille), Mariette Baud (Paris), Sophie Bayle (St Etienne), Hamid Belhadj (Moulins), Aurélie Bellière (Clermont-Ferrand), Henri Bérard (Toulon), Michelle Bertocchi (Annecy), Anne Sophie Blanchet Legens (Lyon), Pierre Bombaron (Lyon), Karima Bouledrak (Lyon), Marie Brevet (Lyon), Philippe Brun (Valence), Olivier Bylicki (Lyon), Jacques Cadranel (Paris), Bruno Caillet (Lyon), Jean-Baptiste Chadeyras (Clermont-Ferrand), Lara Chalabreysse (Lyon), René Chumbi-Flores (Lyon), Cyrille Confavreux (Lyon), Marie Coudurier (Chambery), Sébastien Couraud (Lyon), Chantal Decroisette (Annecy), Eric Delaroche (Lyon), Jean Marc Dot (Lyon), Philippe Duband (Moulins), Pascale Dubray-Longeras (Clermont-Ferrand), Isabelle Dumas (Grenoble), Michaël Duruisseaux (Grenoble), Lionel Falchero (Villefranche Sur Saône), Eric Fauchon (St Julien en Genevois), Clara Fontaine-Delaruelle (Lyon) Pierre Fournel (St Etienne), Philippe Fournieret (Chambery), Violaine Frappat (Chambery), Béatrice Gentil-Le Pecq (Bourgoin), Laurence Gérinière (Lyon), Matteo Giaj Levra (Grenoble), Nicolas Girard (Lyon), Valérie Grangeon (Roanne), Laurent Greillier (Marseille), Renaud Grima (Lyon), Aurélie Grouet (Chalon sur Saône) Cyril Guibert (St Etienne), Yacine Hamou (Lyon), Stéphane Hominal (Annecy), Henri Janicot (Clermont-Ferrand), Gaëlle Jeannin (Clermont-Ferrand), Lize Kiakouama (Lyon), Lisa Laffay (Lyon), Sylvie Lantuejoul (Lyon), Sébastien Larivé (Macon), Jacques Le Treut (Aix En Provence), Myriam Locatelli-Sanchez (Lyon), Catherine Marichy (Vienne), Isabelle Martel-Lafay (Lyon), Céline Mascaux (Marseille), Bénédicte Mastroianni (Lyon), Jean Michel Maury (Lyon), Patrick Merle (Clermont-Ferrand), Denis Moro-Sibilot (Grenoble), Isabelle Moulet (Lyon), Pierre Muller (Valence), Pierre Mulsant (Lyon), Luc Odier (Villefranche sur Saône), Jean Michel Pelsoni (Lyon), Maurice Pérol (Lyon), Marielle Perrichon (Bourg en Bresse), Emilie Perrot (Lyon), Anne-Claire Ravel (Bourgoin), Linda Sakhri (Grenoble), Christian Sanson (Annonay), Pierre-Jean Souquet (Lyon), Mayeul Tabutin (Lyon), Ronan Tanguy (Lyon), Bruno Taviot (Lyon), Régis Teyssandier (Moulins), Lise Thibonnier (Clermont-Ferrand), Yoann Thibout (Montpellier), Anne-Claire Toffart (Grenoble), François Tronc (Lyon), Julie Villa (Grenoble), Sylvie Vuillermoz-Blas (Lyon), Ghyslaine Watchueng (Vienne), Virginie Westeel (Besancon), Virginie Zarza (Lyon).

*Internes : Marie Bernardi, Maxime Boussageon, Louis Chauvelot, Jade Cueilleron, Sarah Demir, Marine Desseigne, Claire Du Vignaux, Leonie Ferrer, Cécilia Gibelin, Marilyse Ginoux, Mathilde Jouan, Victor Margelidon, Patrick Mas, Julien Pinsolle, Judith Provoost, Aurelie Swalduz, Claire Tissot, Martin Veaudor.*



## EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS

---

-Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, de son PS, de ses comorbidités, du stade TNM et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.

-Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à sa famille.

-Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.

-Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.

-Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.

-Le patient peut bénéficier de soins de support par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile.

-Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.

-Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.

-En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'onco-génétique sera proposée.

Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique.



## SOMMAIRE

---

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS.....	3
SOMMAIRE .....	4
INTRODUCTION – EPIDEMIOLOGIE.....	5
DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS EPITHELIALES DU THYMUS.....	6
QUELLE CLASSIFICATION UTILISER POUR LE STAGING DES TUMEURS EPITHELIALES DU THYMUS ?	10
MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES ASSOCIEES AUX TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES .....	16
ELEMENTS DU DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL D'UNE TUMEUR EPITHELIALE THYMIQUE ...	18
BILAN PRETHERAPEUTIQUE .....	19
MODALITES THERAPEUTIQUES .....	20
1. Chirurgie des tumeurs épithéliales thymiques. ....	20
2. Radiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus .....	22
2.1 <i>Traitement post-opératoire</i> .....	23
2.2 <i>Traitement définitif (tumeur non opérée)</i> .....	24
3. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus .....	26
3.1 <i>En cas de tumeur localement avancée</i> .....	26
3.2 <i>En cas de tumeur métastatique ou récidivante, non résécable</i> .....	27
4. Thérapies ciblées .....	28
5. Traitements des syndromes paranéoplasiques. ....	32
SYNTHESE DES INDICATIONSTHERAPEUTIQUES .....	33
SURVEILLANCE .....	34
REFERENCES.....	35

## INTRODUCTION – EPIDEMIOLOGIE

---

Les tumeurs épithéliales du thymus, incluant thymomes et carcinomes thymiques, sont des tumeurs rares (250 nouveaux cas par an en France) : elles appartiennent au groupe des tumeurs orphelines. L'incidence dans le registre de l'Isère est de 0,14 pour 105 personnes par an<sup>1-4</sup>. Des données canadiennes font état, dans la province de l'Ontario, d'une incidence annuelle de 0,18 pour 105 hommes et 0,10 pour 105 femmes. Ces tumeurs représentent environ 20 % des tumeurs médiastinales et environ 50 % des tumeurs du médiastin antérieur.

Les tumeurs épithéliales du thymus surviennent essentiellement chez l'adulte entre 40 et 50 ans, avec une moyenne de 48 ans dans l'étude multicentrique française portant sur 500 patients atteints de thymomes. Des cas exceptionnels ont été décrits chez l'enfant. Il existe une légère prédominance féminine<sup>1-4</sup>.

Les circonstances de découverte sont variables. En l'absence de maladie auto-immune, 65 % des cas sont découverts de façon fortuite et 35 % des cas par des signes plus ou moins spécifiques de compression ou d'envahissement des organes médiastinaux : douleur, toux, dyspnée, dysphonie, dysphagie ou syndrome de compression cave supérieure dans 10 % des cas.

De 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.

Le réseau RYTHMIC (Réseau tumeurs THYMiques et Cancer) est un réseau national de centres experts nationaux et régionaux, dédié à la prise en charge des tumeurs thymiques, mis en place en 2012 à la suite d'un appel d'offre de l'Institut National du Cancer. Des réunions de concertation pluridisciplinaires de recours nationales sont organisées de façon bimensuelle par web-conférence, permettant une discussion multidisciplinaire de la prise en charge des patients porteurs de tumeurs thymiques. Les décisions sont basées sur ce référentiel. Une base de données prospective est mise en place avec le support de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. En aout 2015, 1000 patients avaient été présentés pour discussion au réseau.

## DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS EPITHELIALES DU THYMUS

Sur le plan embryologique, la glande thymique provient d'un double bourgeon, apparu dès la sixième semaine, issu préférentiellement de la troisième poche branchiale et migrant vers sa situation du médiastin antérieur au cours du développement fœtal. Compte tenu de ce type de déplacement, les thymomes peuvent également se développer à partir du tissu thymique de siège ectopique<sup>5-7</sup>, le plus souvent au niveau du cou, du tissu adipeux, de la trachée, du hile ou du parenchyme pulmonaire et de la plèvre.

Dans les tumeurs thymiques, on retrouve un double contingent lymphocytaire et épithélial. Seul le contingent épithélial est tumoral. Les tumeurs épithéliales thymiques sont des tumeurs malignes, et le terme de thymome bénin doit être proscrit ; la dénomination de tumeur encapsulée (stade I dans la classification de Masaoka (cf. ci-dessous), 65 % des cas), ou de tumeur invasive (stades II-IV dans la classification de Masaoka, 35 % des cas) doit être préférée<sup>8</sup>.

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<sup>8</sup>. Lors de la réunion de consensus de l'*International Thymic Malignancy Interest Group* (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<sup>8-10</sup>. Ces critères sont intégrés dans la classification OMS 2014. 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 :

- Thymome A : à cellules épithéliales fusiformes et à prédominance épithéliale
- Thymome AB : zones de thymome A et zones riches en lymphocytes
- Thymome B1 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance lymphocytaire
- Thymome B2 : à cellules épithéliales polygonales, et mixte
- Thymome B3 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance épithéliale
- Thymomes de types rares : thymomes micronodulaires, thymomes métaplasique
- Carcinome thymique : malpighiens, neuro-endocrines et autres
- Tumeurs neuro-endocrines bien différenciées : carcinoïdes

L'ITMIG a proposé des recommandations pour l'analyse anatomo-pathologique des tumeurs thymiques<sup>11</sup>.

### Macroscopie

- La communication directe et immédiate avec le chirurgien est cruciale pour identifier les régions pour lesquelles une invasion tumorale est suspectée. Ces régions doivent être repérées avant la dissection.
- L'orientation de la pièce opératoire en utilisant des fils ou des marquages à l'encre est indispensable.
- La pièce opératoire doit faire l'objet d'au moins une section par centimètre. Les sections tumorales doivent être repérées. Un minimum de 5 blocs doit être examiné, quelque soit le diamètre tumoral. Des blocs du thymus non tumoral doivent être examinés, si possible.
- Des échantillons de tissu tumoral doivent être congelés si la taille tumorale est suffisante.

**Evaluation des marges de résection**

- Définition des marges négatives :
  - présence de tissu normal entourant la totalité de la tumeur, ou
  - présence de tissu sain autour des structures envahies par la tumeur (plèvre ou péricarde), ou
  - capsule ou surface de la pièce opératoire marquée à l'encre indemne d'invasion tumorale
- Définition des marges positives :
  - extension tumorale à une marge marquée à l'encre
  - la distance par rapport à la marge de résection doit être précisée. En cas de marge inférieure à 1mm, une vérification de l'absence d'envahissement sur 3 niveaux supplémentaires doit être effectuée.

**Evaluation des tumeurs réséquées après traitement néo-adjuvant**

- Le pourcentage de cellules tumorales viables doit être précisé par incréments de 10%, sur un minimum de 5 sections représentatives de la tumeur.

L'ITMIG a développé des critères spécifiques pour définir les principaux sous-types histologiques<sup>12</sup>.

**- 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 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

- Atypie des cellules épithéliales
- Absence de lymphocytes immatures TdT(+)
- Nids de cellules épithéliales polygonales
- Stroma desmoplastique avec des lymphocytes et des plasmocytes
- Pas d'espaces péri-vasculaires
- Ponts intercellulaires
- Le sous-type le plus fréquent est épidermoïde, kératinisant ou non
- CD5-CD117-Glut 1 + dans 70 à 80% des cas
- Expression focale marqueurs neuroendocrines 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 combinée 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.

Les caractéristiques de l'expression des marqueurs utilisés pour le diagnostic en immunohistochimie sont présentées dans les tableaux ci-après (source : OMS 2015). Dans le cadre des relectures anatomopathologiques du réseau RYTHMIC, les anticorps utilisés sont : AE1/AE3, p63, TdT, CD20, CD5, CD117, et Glut 1.

En cas de carcinome indifférencié médiastinal, outre la recherche de marqueurs neuroendocrines, une recherche des réarrangements de NUT et d'inactivation de SMARCA4 peut être utile afin de différencier un carcinome thymique, respectivement d'un carcinome de la ligne médiane (NUT réarrangé), non thymique, et d'un sarcome médiastinal (avec inactivation de SMARCA4).

## Marqueurs

## Réactivité

## Marqueurs immunohistochimique de routine

<b>Cytokératines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules épithéliales thymiques corticales et médullaires</li> </ul>
<b>CK19</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules épithéliales thymiques corticales et médullaires</li> </ul>
<b>CK10</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules épithéliales thymiques médullaires matures. Corpuscules de Hassall et cellules épithéliales épidermoïdes</li> <li>Focalement positif dans les thymomes de type B et les carcinomes épidermoïdes thymiques</li> <li>Négatif dans les thymomes A et AB</li> </ul>
<b>CK20</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Négatif dans les cellules thymiques épithéliales saines et néoplasiques</li> <li>Peut être positif dans les adénocarcinomes thymiques rares (diagnostic différentiel : métastases du médiastin)</li> </ul>
<b>p63</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules épithéliales thymiques corticales et médullaires</li> <li>Réactions croisées avec les cellules tumorales des lymphomes B à grandes cellules primitifs du médiastin [424]</li> </ul>
<b>CD5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules T</li> <li>Cellules épithéliales dans ~70% des carcinomes épidermoïdes thymiques</li> <li>Positif de façon variable dans les carcinomes thymiques (et autres carcinomes)</li> </ul>
<b>CD20</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules B</li> <li>Cellules épithéliales dans ~50% des thymomes de type A et AB</li> </ul>
<b>CD117</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules épithéliales dans ~80% des carcinomes épidermoïdes thymiques</li> </ul>
<b>PAX8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Positif dans les thymomes et la plupart des carcinomes thymiques [2845]</li> </ul>
<b>Terminal déoxynucléotidyl transférase (TdT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules T immatures dans le thymus et les thymomes</li> <li>Lymphomes lymphoblastiques T</li> </ul>
<b>Desmine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules myoïdes de la zone médullaire thymique, thymomes de type B1, thymomes rares B2 et B3 et carcinomes thymiques</li> </ul>
<b>Ki-67</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toutes cellules en prolifération (cellules T immatures dans la zone corticale normale du thymus, plupart des thymomes, lymphome lymphoblastiques T, etc.)</li> </ul>

## Cibles d'anticorps spécifiques de compartiments

<b>Beta5t {2489}</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules thymiques épithéliales de différenciation corticale (thymus et thymomes)</li> </ul>
<b>PRSS16</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules thymiques épithéliales de différenciation corticale (thymus et thymomes)</li> </ul>
<b>Cathepsine V</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules thymiques épithéliales de différenciation corticale (thymus et thymomes)</li> </ul>
<b>Claudine 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sous classe des cellules épithéliales thymiques de différenciation médullaire</li> </ul>
<b>CD40</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sous classe des cellules épithéliales thymiques de différenciation médullaire</li> </ul>
<b>Régulateur Auto-immun</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sous classe des cellules épithéliales thymiques de différenciation médullaire</li> </ul>
<b>Involucrine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comme CK10 mais positif focalement dans les thymomes de type AB</li> </ul>

	Proportion des cas présentant un marquage positif			
	CD5	CD117	GLUT1	MUC1
<b>Carcinomes thymiques</b>	113/181 (62%)	124/160 (78%)	24/29 (83%)	20/29 (69%)
Carcinomes épidermoïdes	90/121 (74%)	99/118(84%)	16/18 (89%)	7/8 (88%)
Autres	11/34 (32%)	6/17 (35%)	-	9/9 (100%)
<b>Thymomes</b>	7/246 (3%)	5/164 (3%)	8/17 (47% des thymomes B3)	0/38 (0%)

## QUELLE CLASSIFICATION UTILISER POUR LE STAGING DES TUMEURS EPITHELIALES DU THYMUS ?

Pour les thymomes, plusieurs classifications existent<sup>13-15</sup> mais la plus communément utilisée est celle de Masaoka<sup>13</sup>. L'ITMIG a proposé 2011 un consensus pour chaque critère défini dans la classification de Masaoka<sup>14</sup>.

### CLASSIFICATION DE MASAOKA-KOGA

Masaoka	Critères diagnostiques et consensus ITMIG
<b>Stade I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement</li> <li>- Pas d'extension à la graisse médiastinale</li> </ul> <p><i>Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion dans - mais pas au-delà - de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques.</i></p>
<b>Stade IIa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasion microscopique trans-capsulaire (<math>\leq 3\text{mm}</math>, confirmation anatomo-pathologique)</li> </ul>
<b>Stade IIb</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasion macroscopique dans la graisse péri-thymique</li> <li>- Invasion macroscopique dans le thymus normal ou la graisse péri-thymique, confirmée à l'examen anatomo-pathologique</li> <li>- Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde.</li> </ul> <p><i>Ces adhérences peuvent rendre nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation anatomo-pathologique de l'invasion de la graisse péri-thymique, et de l'absence d'invasion de - ou au-delà de - la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde.</i></p>
<b>Stade III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon)</li> </ul> <p><i>Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen anatomo-pathologique : (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, confirmée à l'examen anatomo-pathologique (une adhérence n'est pas suffisante), ou (4) une invasion des gros vaisseaux, confirmée à l'examen anatomo-pathologique</i></p>
<b>Stade IVa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques</li> </ul> <p><i>Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distinct de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde.</i></p>
<b>Stade IVb</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Métastases ganglionnaires : médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extra-thoraciques</li> <li>- Métastases hématogènes</li> </ul> <p><i>Ce groupe inclut les métastases extra-thoraciques ET extérieures à la région péri-thymique, dont les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé.</i></p>

Une caractéristique des thymomes est la corrélation entre sous-type histologique et stade au diagnostic<sup>12</sup>

Type	Fréquence relative (intervalle)	Classes d'âge (années) (moyenne)	Ratio homme /femme	Proportion présentant une myasthénie (moyenne)	Stade de Masoka				
					I	II	III	IVa	IVb
<b>Type A</b>	11,5% (3%-26%)	8-88 (64)	1 :1,4	0-33% (17%)	60%	31%	8%	0,5%	0,5%
<b>Type AB</b>	27,5% (15%-43%)	11-89 (57)	1 :1,4	6-42% (18%)	67%	26%	6%	1%	-
<b>Type B1</b>	17,5% (6%-53%)	6-83 (50)	1 :1,6	7-70% (44%)	50%	37%	9%	3%	1%
<b>Type B2</b>	26,0% (8%-41%)	4-83 (49)	1 :1	24-71% (54%)	32%	29%	28%	8%	3%
<b>Type B3</b>	16,0% (3,4%-35,1)	8-87 (55)	1 :0,8	25-65% (50%)	19%	36%	27%	15%	3%
<b>Micronodulaire</b>	1,0%	41-80 (65)	1,5 :1	Rare	62%	36%	-	2%	-
<b>Métaplasique</b>	<1,0%	28-71 (50)	1 :1	Très rare	75%	17%	8%	-	-

**CLASSIFICATION TNM ITMIG/IASLC 2015**

Une proposition de classification TNM, 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 anatomo-cliniques et évolutives de 10808 patients pris en charge entre 2000 et 2012<sup>15</sup>.

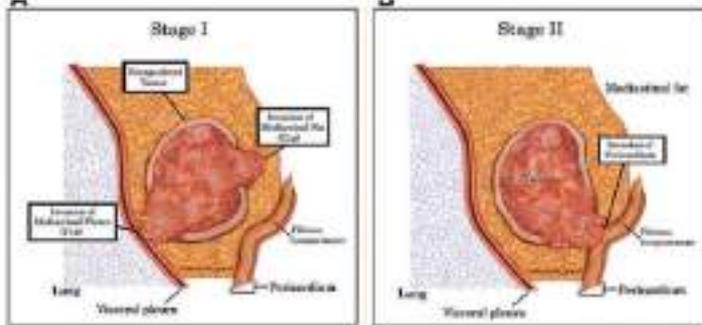
Dans le cadre du réseau RYTHMIC, la proposition est de stadifier à la fois selon le système de Masaoka-Koga-ITMIG, sur la base duquel nos décisions thérapeutiques sont établies, et selon cette nouvelle classification

Proposition ITMIG/IASLC 2014		
<b>T1</b>	<b>T1a</b>	Encapsulé ou non, extension limitée au médiastin, avec ou sans extension à la graisse médiastinale
	<b>T1b</b>	Extension à la plèvre médiastinale
<b>T2</b>		Invasion du péricarde (partielle ou complète)
<b>T3</b>		Invasion d'au moins une des structures suivantes: poumon, veine brachio-céphalique, veine cave supérieure, paroi, nerf phrénique, hile extra-péricardique, veines pulmonaires
<b>T4</b>		Invasion d'au moins une des structures suivantes: aorte, trachée, œsophage, artère pulmonaire, artères supra-aortiques, myocarde
<b>N0</b>		Absence d'adénopathie
<b>N1</b>		Adénopathies antérieures périthymiques
<b>N2</b>		Adénopathies profondes ou cervicales (régions 2, 4, 5, 7, 10) ou cervicales
<b>M0</b>		Absence de métastase pleurale, péricardique, ou systémique
<b>M1</b>	<b>M1a</b>	Implant pleural ou péricardique
	<b>M1b</b>	Métastase pulmonaire ou systémique
Groupe ITMIG-IASLC 2015		Masaoka-Koga-ITMIG
<b>I</b>	T1N0M0	I, IIA, IIB, III
<b>II</b>	T2N0M0	III
<b>IIIa</b>	T3N0M0	III
<b>IIIb</b>	T4N0M0	III
<b>IVa</b>	T1-4 N0,1 M0,1a	IVA, IVB
<b>IVb</b>	T1-4 N0-2 M0-1b	IVB

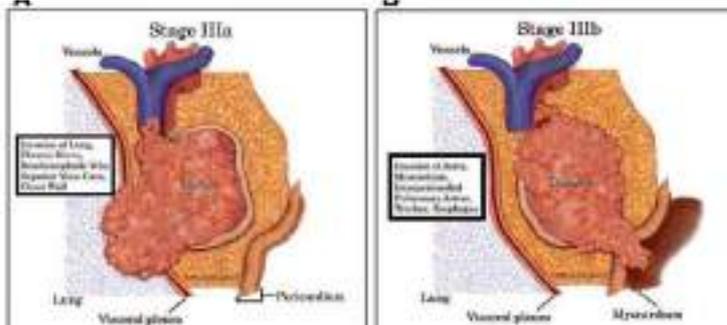


Proposition de stadification ITMIG/IASLC

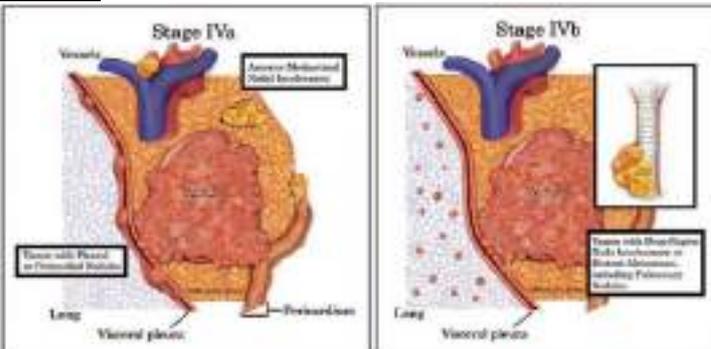
**Stades I et II**



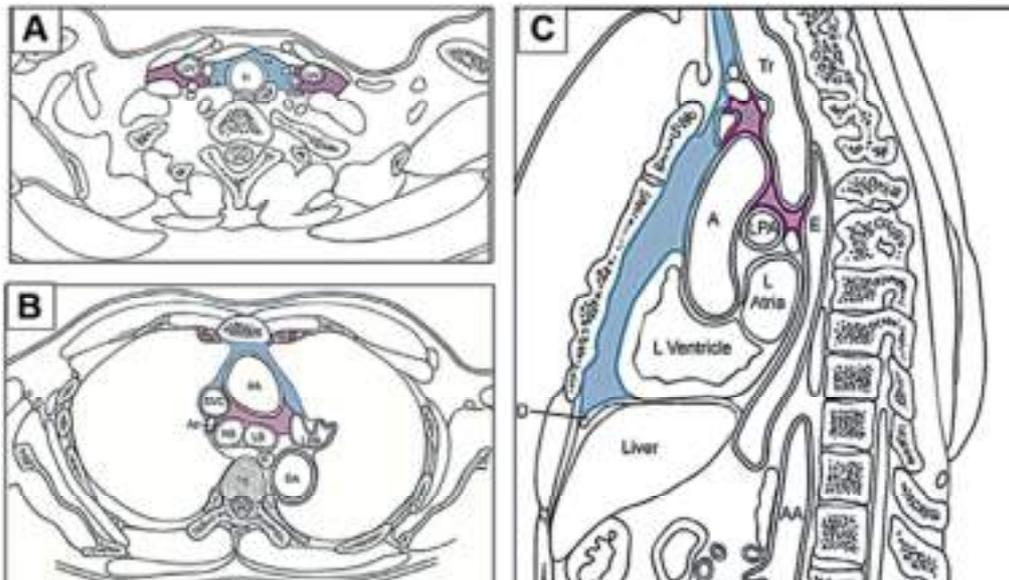
**Stades III**



**Stades IV**



Proposition de stadification ITMIG/IASLC : tableau anatomique des adénopathies N1 (en bleu) et N2 (en violet)



## QUELS SONT LES FACTEURS PRONOSTIQUES ?

Les facteurs pronostiques sur la survie globale des patients sont difficiles à définir compte tenu de la rareté de ces tumeurs, de la multiplicité des classifications histologiques, peu reproductibles, et de la longue évolution de ces tumeurs nécessitant un recul prolongé (jusqu'à 15 ans). La notion de tumeur encapsulée ou invasive ainsi que le caractère complet ou incomplet de la résection chirurgicale sont les facteurs pronostiques les plus significatifs.

La classification OMS 2004 associée au stade de la tumeur a également une valeur pronostique. La survie des patients atteints de tumeur de stade I-II, plus souvent de type A, AB, ou B1, est supérieure à celle des patients atteints de tumeur de stade III-IV, plus souvent de type B2, B3, ou carcinome thymique<sup>15</sup>.

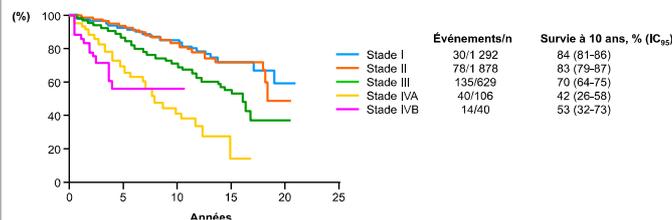
La valeur pronostique de la classification de Masaoka-Koga a été évaluée chez plus de 2000 patients inclus dans la cohorte de l'*European Society of Thoracic Surgery*<sup>16</sup>. L'invasion microscopique de la capsule n'apparaissait pas comme un facteur pronostique défavorable dans l'analyse poolée de données anatomo-pathologiques de R.Gupta<sup>17</sup>.

Dans la cohorte de 10808 patients colligés par l'ITMIG<sup>18</sup>, essentiellement porteurs de tumeurs de stade précoce du fait du recrutement chirurgical de cette base de données, la survie globale des tumeurs de stade I et II n'était pas statistiquement différente (respectivement 84% et 83% à 10 ans) ; l'incidence cumulée des récurrences pour les thymomes de stade I-II était de 8% à 10 ans.

Données basées sur la clai

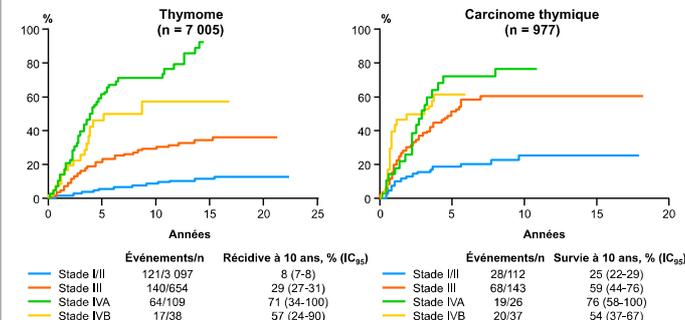
### Base internationale de données rétrospectives ITMIG

Survie globale des patients par stade (n = 8 145)



### Base internationale de données rétrospectives ITMIG

Incidence cumulée des récurrences en fonction du stade de Masaoka-Koga



Données basées sur la classification ITMIG-IASLC 2015

Figure e2: Outcomes of Thymoma Patients by Proposed Stage Groups

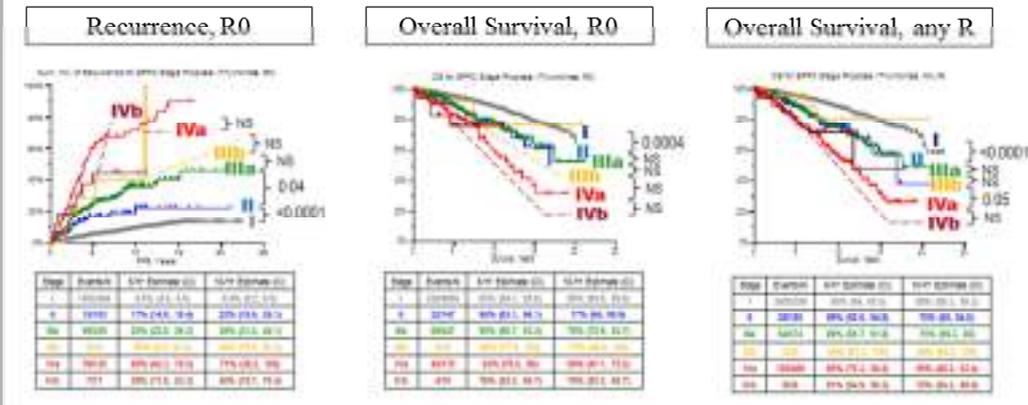


Figure e3: Outcomes of Thymic Carcinoma Patients by Proposed Stage Groups



Outcomes of All Patients by Proposed N and M Categories



## MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES ASSOCIEES AUX TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES

De nombreux syndromes paranéoplasiques, telles que la myasthénie et d'autres maladies auto-immunes, sont associés aux tumeurs épithéliales thymiques.

**Table 3.02** Selected autoimmune and paraneoplastic disorders associated with thymoma {1282,1596}

<p><b>Neuromuscular disorders:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myasthenia gravis</li> <li>• Limbic encephalopathy</li> <li>• Peripheral neuropathy</li> <li>• Neuromyotonia</li> <li>• Stiff person syndrome</li> <li>• Polymyositis</li> </ul> <p><b>Haematological disorders:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Red cell aplasia</li> <li>• Pernicious anaemia</li> <li>• Pancytopenia</li> <li>• Haemolytic anaemia</li> </ul> <p><b>Collagen and autoimmune disorders:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemic lupus erythaematosus</li> <li>• Rheumatoid arthritis</li> <li>• Sjögren syndrome</li> <li>• Scleroderma</li> <li>• Interstitial pneumonitis</li> </ul>	<p><b>Immune deficiency disorders:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypogammaglobulinaemia (Good syndrome)</li> <li>• T-cell deficiency syndrome</li> </ul> <p><b>Endocrine disorders:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmune polyglandular syndrome</li> <li>• Addison syndrome</li> <li>• Thyroiditis</li> </ul> <p><b>Dermatological disorders:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemphigus</li> <li>• Lichen planus</li> <li>• Chronic mucocutaneous candidiasis</li> <li>• Alopecia areata</li> </ul> <p><b>Miscellaneous disorders:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Giant cell myocarditis</li> <li>• Glomerulonephritis/nephrotic syndrome</li> <li>• Ulcerative colitis</li> <li>• Hypertrophic osteoarthropathy</li> </ul>
---	--

La myasthénie est le syndrome paranéoplasique le plus souvent rencontré. Sa fréquence varie de 10 à 75 %, selon les séries. A l'inverse, on retrouve en moyenne 20 % de thymomes chez les patients myasthéniques. La myasthénie touche plus souvent des patients jeunes (< 40 ans) et de sexe féminin (60 à 70 % des cas). La myasthénie est souvent associée à d'autres affections auto-immunes (17 % dans la série de 194 patients de Levasseur<sup>19</sup>), le pronostic étant alors souvent lié à l'évolution de la maladie auto-immune associée. La myasthénie, comme les autres syndrome para-thymiques, peuvent survenir de façon précessive, synchrone, ou métachrone.

Les myasthénies associées aux tumeurs thymiques sont séropositives pour les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine. Quelle que soit l'évolution de la myasthénie ou de la tumeur thymique, ces anticorps restent détectables. Il n'y a pas d'indication de suivi de ces anticorps de façon systématique pour les patients pris en charge pour une tumeur thymique associée à une myasthénie.

Exceptionnellement des myasthénies à anticorps anti-MusK peuvent être observées en cas de thymome ; ces myasthénies sont plus fréquemment résistantes aux traitements spécifiques mis en œuvre.

Outre la myasthénie, parmi ces maladies auto-immunes, les plus fréquentes (2 à 3 %) sont l'hypogammaglobulinémie, l'anémie érythroblastopénique et le lupus érythémateux disséminé. Ces syndromes auto-immuns sont souvent associés entre eux et peuvent être responsables du décès du patient (25% des cas dans certaines séries)<sup>20</sup>. La thymectomie ne les améliore que de façon très inconsistante.

L'avis d'un interniste référent doit être sollicité en cas de manifestations para-thymiques inhabituelles. En cas de myasthénie, un avis d'un neurologue référent doit être obtenu, en particulier dans le cadre de la préparation à un traitement chirurgical ; des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes, voire des séances de

plasmaphérèse, peuvent être réalisées en pré-opératoire. L'existence d'infections graves, répétées et/ou inhabituelles associées à une hypogammaglobulinémie définit un syndrome de Good et implique un avis interniste et une supplémentation régulière en immunoglobulines.

Le dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine doit être répété en post-opératoire, afin d'organiser le suivi neurologique

Le bilan biologique minimal recommandé en cas de suspicion de manifestations auto-immunes associées aux tumeurs thymiques est le suivant :

- Hémogramme avec taux de réticulocytes
- Electrophorèse des protéines sériques, avec dosage pondéral des immunoglobulines
- Dosage des anticorps anti-nucléaires
- Dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (si positif, pas d'indication d'EMG)
- Dosage de la TSH

D'autres manifestations neurologiques associées aux thymomes ont été décrites <sup>20</sup>:

Paraneoplastic Condition	Findings	Autoantibodies	Other Diagnostics	Treatments
MG	Fatigable weakness with variable extension (from ocular to generalized)	AchR-MuSK (very rare)	EMG	Steroids, pyridostigmine, immunosuppressants, IVIG, plasmapheresis
Lambert Eaton syndrome (very rare)	Fatigable weakness, autonomic symptoms	VGCC	EMG	3,4-diaminopyridine Steroids, IVIG, plasmapheresis
Myositis	Muscle pain, weakness elevated creatine kinase		EMG	Steroids
Acquired autonomic neuropathy	Diffuse fasciculations, cramps, hyperhidrosis	Caspr2 (and potentially other members of the VGKC complex)	EMG/NCS	Sodium channel blockers (phenytoin), IVIG, plasmapheresis, steroids
Encephalitis	Memory impairment, behavioral changes, hallucinations, seizures, altered level of consciousness	Caspr2 (most common in thymoma patients) AMPA CV2/CMRP5 Others unknown	CSF analysis, brain MRI, EEG	Steroids, IVIG, rituximab, cyclophosphamide
Morvan's syndrome	Neuromyotonia and encephalitis, often with sleep disorder	Caspr2 (and potentially other members of the VGKC complex)	CSF analysis, brain MRI, EEG, EMG	Steroids, IVIG, rituximab, cyclophosphamide
Autoimmune autonomic neuropathy	Orthostatic hypotension, dry mouth, impaired pupillary responses, sexual dysfunction, urinary retention	Ganglionic AChR ( $\alpha 3\beta 4$ )	Autonomic testing	Pyridostigmine, symptomatic therapies, IVIG, plasmapheresis, steroids, immunosuppression
Paraneoplastic cerebellar degeneration (very rare)	Nystagmus, vertigo, dysarthria, ataxia	Hu, Yo, Tr (DNER), mGluR1	CSF analysis; brain MRI	Steroids, IVIG, rituximab, cyclophosphamide
Stiff Person syndrome and variants (*very rare)	Progressive muscle stiffness and spasms, exaggerated startle in some patients	GAD65, glycine receptor, amphipysin	CSF analysis; brain MRI, spinal cord MRI	Benzodiazepines, baclofen, steroids, IVIG, rituximab

## ELEMENTS DU DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL D'UNE TUMEUR EPITHELIALE THYMIQUE

---

- La prise en charge diagnostique doit intégrer les éléments de diagnostic positif et de diagnostic différentiel face à une masse médiastinale antérieure.
- Il n'y a pas à ce jour de classification cTNM pour les tumeurs thymiques.
- Dans l'étude de dépistage du cancer broncho-pulmonaire ELCAP, parmi les 41 lésions médiastinales antérieures asymptomatiques identifiées, les 5 tumeurs mesurant plus de 3 cm étaient des thymomes ou des carcinomes thymiques<sup>21</sup>. Pour les 25 lésions rondes de moins de 3 cm évaluables, le suivi à un an montrait une stabilité dans 75% des cas, et une augmentation de taille pour 25% des cas.

### DIAGNOSTIC POSITIF

- Une tumeur intra-thymique parfaitement encapsulée est habituellement réséquée d'emblée.
- En cas de tumeur intra-thymique *de résécabilité douteuse*, une preuve histologique doit être apportée par une biopsie de taille suffisante. La méthode de biopsie doit alors respecter l'espace pleural afin d'éviter un ensemencement tumoral iatrogénique.
- La ponction-biopsie transpariétale (*Tru-Cut*) constitue une alternative à la médiastinotomie antérieure.
- La médiastinoscopie n'est pas recommandée car elle ne permet pas un abord satisfaisant de la loge antérieure.
- La cytoponction à l'aiguille n'est pas recommandée, compte tenu de la difficulté du diagnostic sur cytologie.

### DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Pour les formes indifférenciées ou à population lymphocytaire presque exclusive, le diagnostic différentiel doit éliminer la possibilité d'un lymphome non hodgkinien, d'une maladie de Hodgkin classique ou d'une tumeur germinale. Un dosage des LDH est recommandé.
- Pour les carcinomes du thymus, le diagnostic doit éliminer une métastase d'un carcinome extra-thymique. Outre l'immunohistochimie, la réalisation d'un bilan d'extension complet est nécessaire.
- A noter que, dans le cadre du diagnostic différentiel des tumeurs médiastinales, le dosage de l'alpha-foeto-protéine et de l'hCG est recommandé chez l'homme.

## BILAN PRETHERAPEUTIQUE

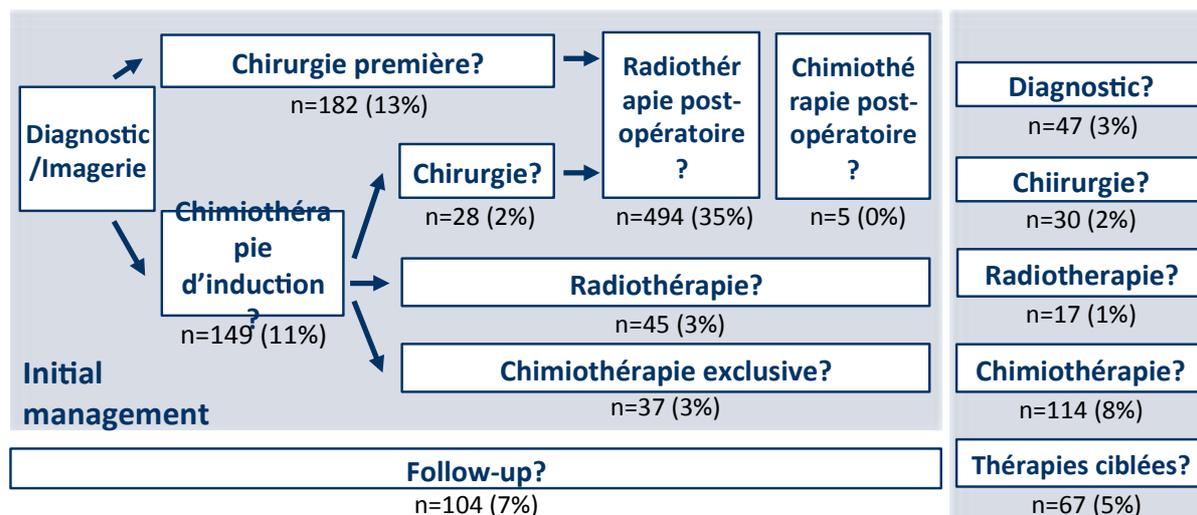
- Radiographie thoracique
- Tomodensitométrie thoracique avec coupes abdominales hautes<sup>22</sup>
- IRM thoracique : pour différencier une tumeur épithéliale d'une hyperplasie (nécessité d'une imagerie en contraste de phase dans ce contexte), en cas de tumeur kystique, ou si les données de la tomodensitométrie mettent en doute la résectabilité 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 ou de compression vasculaire : tomodensitométrie avec reconstruction vasculaire
- En cas de suspicion d'atteinte bronchique, endoscopie bronchique

L'ITMIG a récemment proposé des critères d'interprétation de l'imagerie des tumeurs thymiques<sup>23</sup>.

VARIABLE	CRITERES
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: Unilatérale/Bilatérale/Nombre de nodules Non
Invasion ganglionnaire médiastinale (petit axe > 1 cm)	Oui Non
Invasion phrénique	Oui Non
Métastases extra-thoraciques	Oui Non

## MODALITES THERAPEUTIQUES

Les modalités thérapeutiques des tumeurs thymiques sont discutées dans le cadre des réunions de concertation pluri-disciplinaire régionales et nationales mises en place par le réseau RYTHMIC, labellisé par l'Institut National du Cancer en 2011. L'adresse du site est [www.rythmic.org](http://www.rythmic.org) Entre janvier 2012 et août 2015, 1000 patients ont été discutés dans ce cadre, posant 825 questions spécifiques lors des réunions de concertation pluridisciplinaire<sup>24</sup>.



### 1. Chirurgie des tumeurs épithéliales thymiques.

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 intra-thoracique précis et d'établir le stade anatomo-chirurgical pour chaque patient. L'exérèse complète monobloc doit être le souci permanent dans les tumeurs invasives ou non, garantissant à elle seule un bon pronostic à long terme.

Les recommandations chirurgicales sont une thymectomie totale emportant le thymome avec tout le thymus ainsi que toute la graisse périthymique<sup>25</sup>, sans ouverture de l'interface tumorale.

L'ablation des ganglions suspects d'envahissement est nécessaire.

L'approche opératoire dépend de la localisation et de l'étendue de la tumeur. La sternotomie médiane est la voie d'abord élective<sup>26</sup>.

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.

La chirurgie de réduction tumorale peut être discutée pour faciliter la réalisation d'une radiothérapie. Son intérêt en termes de survie semble limité<sup>27</sup>.

Des exérèses itératives en cas de récurrences peuvent apporter des survies prolongées.

**Option :** La chirurgie vidéo-assistée permettant d'utiliser des voies d'abord plus réduites, peut être utilisée pour des tumeurs de petit volume et paraissant bien encapsulées<sup>28</sup>. Dans ce cas, l'extraction de la pièce opératoire doit être faite au travers d'un sac protecteur. L'orifice d'extraction doit être élargi suffisamment pour ne pas endommager ou fractionner la pièce opératoire.

**Option pour les stades IVA :** Une possibilité est la réalisation d'une chimiothérapie hyperthermie intra-pleurale après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

L'ITMIG a récemment proposé des recommandations pour la préparation de la pièce opératoire par le chirurgien<sup>11</sup>.

#### Marquage de la pièce opératoire

- Le repérage de la pièce opératoire doit être réalisé dès la dissection de la tumeur. La mise en place de fils de repérage sur la pièce opératoire est recommandée, afin de repérer la surface de la plèvre médiastinale, du péricarde, la veine cave supérieure, et le tronc veineux innominé.

#### Orientation de la pièce opératoire

- Le chirurgien est impliqué dans l'orientation de la pièce opératoire. L'utilisation d'un schéma, comme celui reproduit page suivante, ou d'un diagramme permettant la communication avec le pathologiste est recommandée, de même que la réalisation d'une photographie de la pièce opératoire et des structures adjacentes, orientées sur un schéma.

#### Adénopathies

- La résection de toute adénopathie suspecte d'envahissement tumoral est recommandée.

#### Compte-rendu opératoire

- Le compte-rendu opératoire doit mentionner le caractère complet de la résection chirurgicale, l'étendue de la résection, la présence et la localisation d'adhérences macroscopiques, lister les structures envahies et réséquées, les régions pour lesquelles une invasion tumorale avec résection limitée est suspectée, avec la mise en place de marqueurs sur la pièce opératoire, et indiquer les aires ganglionnaires explorées, biopsiées et réséquées. Le résultat de l'exploration pleurale et péricardique doit être mentionné.

Plusieurs équipes ont décrit la faisabilité de la chirurgie « mini-invasive » pour le traitement des tumeurs thymiques de stade I et II. Le terme de chirurgie mini-invasive regroupe une variété de techniques, de voies d'abord (trans-cervicale, manubriotomie, ...), et d'équipements (chirurgie vidéo-assistée, chirurgie robotique). Des recommandations pour la chirurgie mini-invasive des tumeurs thymiques ont été proposées<sup>29,30</sup>.

#### Principes de la chirurgie mini-invasive des tumeurs thymiques

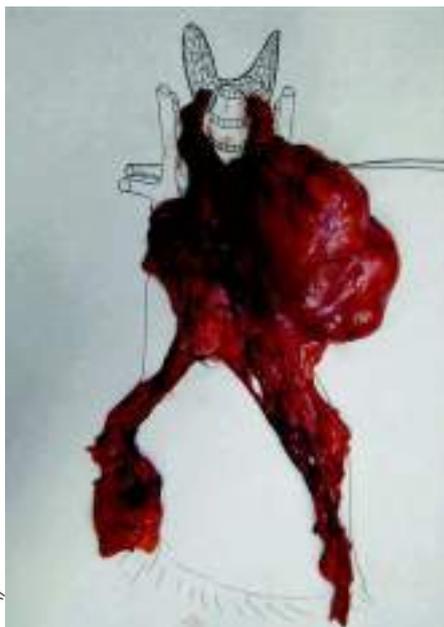
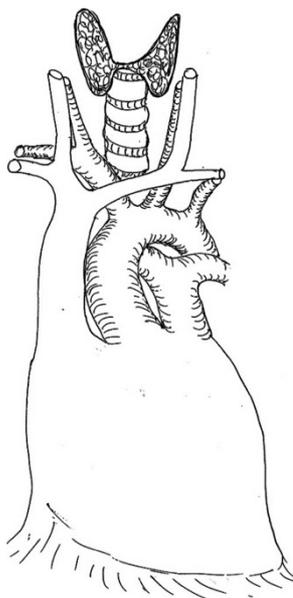
- La chirurgie mini-invasive implique l'absence d'écartement costal ou de sternotomie.
- L'objectif doit être la résection tumorale complète, incluant la tumeur, le thymus non-tumoral résiduel, et la graisse péri-thymique, notamment médiastinale antérieure.
- La conversion vers une voie d'abord ouverte 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.
- 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 réalisée en utilisant un sac adapté.
- L'exploration de l'ensemble de la plèvre est nécessaire en cas d'envahissement de la plèvre médiastinale.
- L'examen macroscopique immédiat de la pièce opératoire est recommandé afin de vérifier le caractère complet de la résection.
- 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 recommandée, 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 limitée est suspectée.

#### Éléments du compte-rendu opératoire

- Le compte-rendu opératoire doit :
  - indiquer le nombre, la position et la taille des incisions.
  - indiquer la résection éventuelle de la xyphoïde ou de cartilage costal



- lister les structures médiastinales visualisées, envahies par la tumeur et/ou réséquées (nerfs phréniques, tronc veineux innominé, plèvre médiastinale droite et gauche, péricarde, gros vaisseaux, fenêtre aorto-pulmonaire)
- indiquer si la tumeur a été réséquée en bloc, et si la surface de la tumeur a été exposée
- lister les aires ganglionnaires visualisées, envahies et/ou réséquées (sampling ou curage)
- indiquer la résection éventuelle de graisse médiastinale (péricadiophrénique, médiastinale, cervicale)
- indiquer l'utilisation de matériel hémostatique
- décrire les raisons d'une éventuelle conversion vers une voie d'abord ouverte



Exemple de schéma utilisé pour l'orientation de la pièce opératoire

## 2. Radiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus

Les pratiques actuelles concernant la radiothérapie médiastinale post-opératoire des tumeurs thymiques sont très variables, compte tenu de l'absence d'étude randomisée, multicentrique ou même prospective. Les données récentes, issues d'analyses poolées, 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 post-opératoire après résection d'une tumeur épithéliale thymique, en ne la réservant qu'aux patients à haut risque.

Ces données suggèrent en effet :

- 1) l'absence de bénéfice de survie avec la radiothérapie pour les patients opérés de thymome de stade I, quelque soit la complétion de la résection, et pour les patients opérés de thymome de stade III/IV en résection complète<sup>16, 31, 32</sup> ;
- 2) 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<sup>33</sup> ;
- 3) un bénéfice de survie sans récurrence et de survie globale avec la radiothérapie postopératoire après résection d'un carcinome thymique<sup>16, 34-36</sup> .

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 post-opératoire ; l'histologie, témoin du grade et de l'agressivité tumorale, doit également être prise en compte. Il faut cependant prendre en compte le risque de biais des données actuellement disponibles, la radiothérapie post-opératoire ayant probablement été administrée, dans les études rétrospectives, chez les patients à haut risque, avec une résection incomplète ou une tumeur de stade ou d'histologie plus avancés ; l'absence de bénéfice de survie de

l'irradiation rapporté dans certaines séries peut alors suggérer au contraire l'intérêt de la radiothérapie pour réduire le risque de récurrence.

Un dernier point à prendre en compte dans l'analyse des données disponibles est le fait que les tumeurs thymiques récidivent principalement sur des sites anatomiques extra-médiastinaux (plus de 60% des cas)<sup>37</sup>. Le développement du système TNM IASLC/ITMIG conduit enfin à redéfinir les groupes de patients, en particulier sur le stade T, avec la nécessité d'évaluer le rôle de la radiothérapie dans des séries utilisant ce système, en particulier du fait du regroupement des stades de Masaoka-Koga I, IIA, IIB, et certaines tumeurs de stade III dans une catégorie T1 unique.

Un préalable à la réalisation d'une radiothérapie est l'obtention du compte-rendu opératoire, -si la tumeur a été opérée-, et du compte-rendu anatomo-pathologique. **Les contraintes de doses d'irradiation sont celles de la radiothérapie thoracique externe** (d'après les recommandations ITMIG<sup>38</sup>).

### 2.1 Traitement post-opératoire

Les modalités optimales de la radiothérapie (doses et volumes) sont encore à définir. Les recommandations reposent sur l'accord d'experts.

#### - Volumes-cibles :

- Il est recommandé d'irradier 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 post-opératoire et également à l'aide de la description per-opératoire, ce qui peut être facilité par la mise en place de clips radio-opaques.
- En cas de chimiothérapie initiale, le volume cible est plutôt défini à partir de l'imagerie post-thérapeutique
- La limite supérieure se situe au niveau du défilé cervico-thoracique et la limite inférieure au niveau du médiastin moyen, sauf pour les formes ectopiques.
- L'irradiation des creux sus-claviculaires n'est pas recommandée en l'absence d'études démontrant son utilité.

#### - Doses (données indicatives, pas de consensus<sup>38-40</sup>) :

- **Résection complète** : au moins 45-50 Gy dans l'ensemble du volume-cible
- **Résection incomplète** : au moins 56 Gy + surimpression zone à risque repérée si possible par clips

- Modalités : 9 à 10 Gy hebdomadaires en 5 séances.

- La radiothérapie adjuvante doit débuter dans les 3 mois suivant la chirurgie.

### Indications de la radiothérapie post-opératoire

#### -Thymomes

La radiothérapie médiastinale post-opératoire n'est pas indiquée après résection complète d'un thymome de stade I dans la classification de Masaoka-Koga. Une étude randomisée ayant inclus 29 patients a en effet comparé la radiothérapie post-opératoire à la chirurgie seule dans cette situation, et n'a pas démontré de différence significative dans les deux groupes<sup>41</sup>.

La radiothérapie post-opératoire n'est pas recommandée après résection complète d'un thymome de stade II. Dans la base de données de ITMIG, l'incidence cumulative des récurrences médiastinales ou extra-médiastinales était de seulement 8% à 10 ans dans cette situation<sup>18</sup>. La radiothérapie post-opératoire peut être discutée comme option uniquement en cas d'histologie agressive (type B2, B3) ou d'invasion extensive de la capsule (stade IIB de Masaoka-Koga)<sup>42-44</sup>.

La radiothérapie post-opératoire est recommandée après résection complète d'un thymome de stade III / IVA avec pour objectif de prolonger la survie sans récurrence et la survie globale<sup>45</sup>.

#### -Carcinomes thymiques

Après résection complète d'un carcinome thymique, la radiothérapie post-opératoire est une option pour les tumeurs de stade I, devrait être proposée pour les tumeurs de stade II, et est recommandée pour les tumeurs de stade III / IVA<sup>34-36</sup>.

La proposition de stratégie pour la radiothérapie post-opératoire, à valider en réunion de concertation pluridisciplinaire, est la suivante<sup>46</sup>

- En cas de résection complète :

##### - Stades I TNM 2015

- stade I Masaoka-Koga-ITMIG : pas de radiothérapie post-opératoire
- stade IIa Masaoka-Koga-ITMIG : - types A-B2 : pas de radiothérapie post-opératoire  
- type B3 : discuter une radiothérapie post-opératoire
- stade IIb Masaoka-Koga-ITMIG : - types A-B1 : pas de radiothérapie post-opératoire  
- types B2-B3 : discuter une radiothérapie post-opératoire

##### - Stades II, IIIA, IIIB TNM 2015 (stades III Masaoka-Koga-ITMIG): radiothérapie post-opératoire

- En cas de résection R1 : - radiothérapie post-opératoire
- En cas de carcinome thymique : - radiothérapie post-opératoire

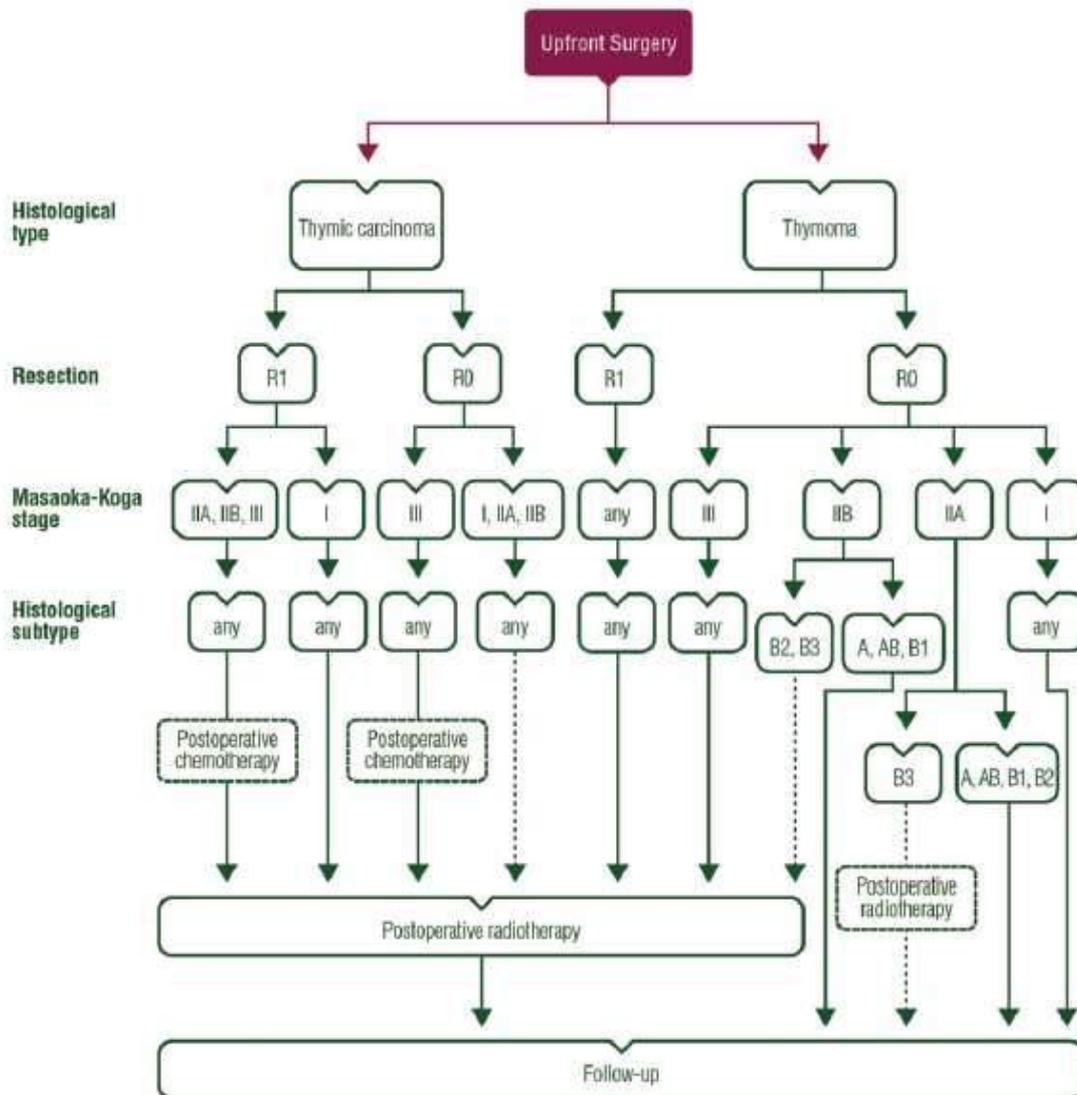
Ces propositions doivent faire l'objet systématique d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, en prenant en compte le contexte clinique et les données disponibles sur les risques de récurrence en fonction du stade.

### 2.2 Traitement définitif (tumeur non opérée)

La radiothérapie est souvent associée de façon séquentielle ou concomitante à la chimiothérapie ; des doses supérieures à 60 Gy sont habituellement délivrées dans ce contexte. Il en est de même en cas de résection R2 ou de débulking. Une chimiothérapie - souvent de type platine et etoposide - peut alors être associée à la radiothérapie, de façon séquentielle ou concomitante. Ces stratégies ont particulièrement été rapportées pour les carcinomes thymiques.



**Stratégie de traitement des tumeurs thymiques résécables au diagnostic (clinical practice guidelines ESMO 201546) : stades I/II et certains stades III de la classification de Masaoka-Koga, et stades I, II, IIIA/T3 dans le système TNM ITMIG-IASLC 2015**





### 3. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus

En cas de tumeur épithéliale thymique, la chimiothérapie est indiquée dans deux situations cliniques différentes.

#### 3.1 En cas de tumeur localement avancée

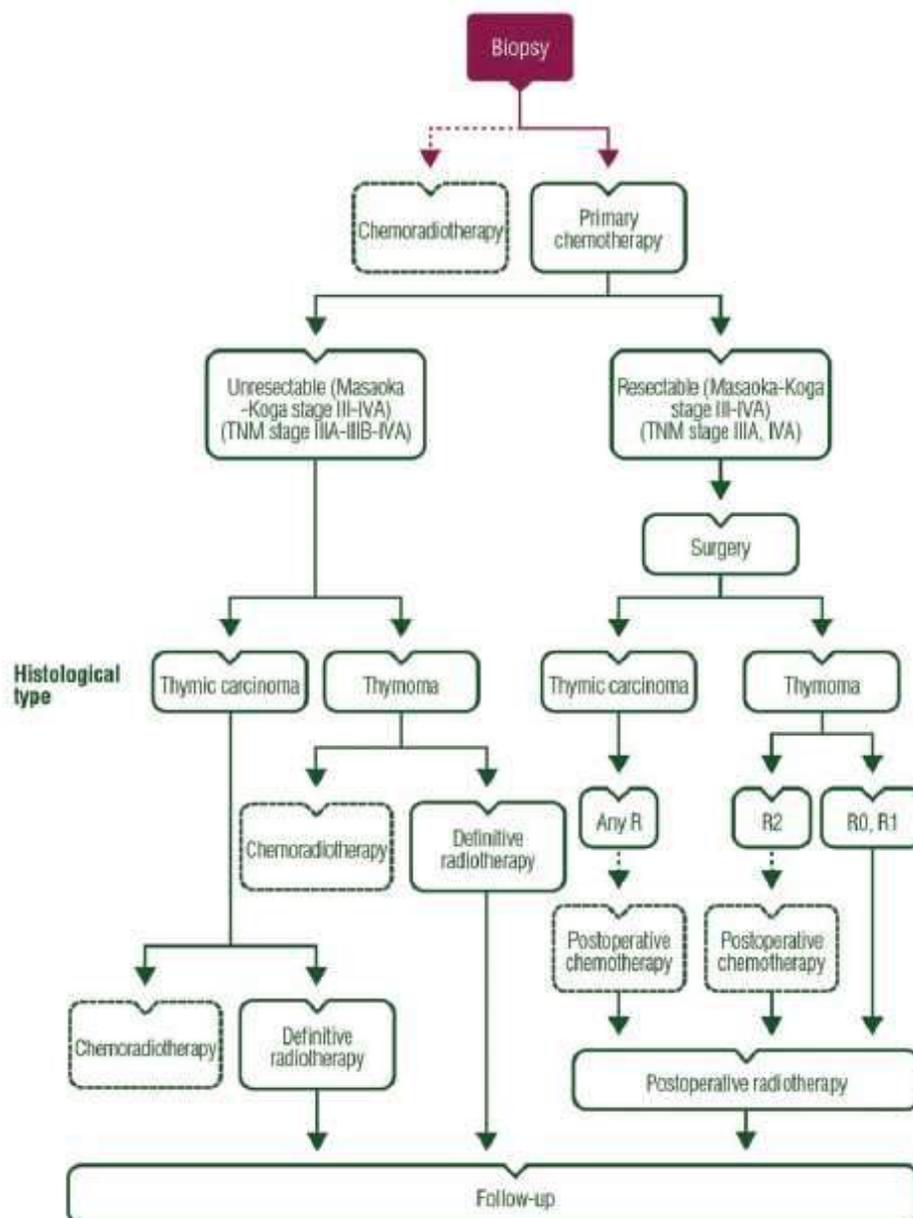
La chimiothérapie d'induction a pour objectifs l'obtention d'une réponse tumorale permettant une résection chirurgicale secondaire, ou, en l'absence de résécabilité, une radiothérapie séquentielle. En traitement d'induction des tumeurs localement avancées non résécables au diagnostic (stades III à IVA 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%<sup>47</sup> (**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.

**Stratégie de traitement des tumeurs thymiques non résecables au diagnostic (clinical practice guidelines ESMO 201546) : stades III à IVA dans la classification de Masaoka-Koga, ou stades IIIA/T3, IIIB/T4, ou IVA dans la classification TNM ITMIG-IASLC 2015**



### 3.2 En cas de tumeur métastatique ou récidivante, non résecable

La chimiothérapie exclusive est le traitement standard. Les taux de réponse à la chimiothérapie sont plus faibles qu'en situation pré-opératoire, compris entre 20% et 60% (**Tableau 2**).

Le **protocole CAP** Cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>), Adriamycine (50 mg/m<sup>2</sup>), Cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>)<sup>48</sup> est le **protocole le plus utilisé et donne probablement les meilleurs taux de réponse. Les associations de carboplatine et paclitaxel et de VIP sont les alternatives les plus utilisées après le CAP<sup>49, 50</sup>, en particulier en cas de carcinome thymique.**

**Options :** Les autres protocoles de chimiothérapie possibles sont les associations cisplatine et VP 16, Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> Adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup> et VP16 100 mg/2/j x3 j.

Pour les tumeurs neuro-endocrines hors carcinoïdes thymiques, le protocole par cisplatine et étoposide est habituellement utilisé. La prise en charge peut être discutée avec le réseau RENATEN.

En seconde ligne, plusieurs options de chimiothérapie sont ainsi possibles : association carboplatine et paclitaxel (thymomes et carcinomes thymiques), pemetrexed (thymomes). La reprise de la chimiothérapie de première ligne est une option. Aucune donnée spécifique n'a été publiée dans la littérature.

L'octréotide peut être utilisé en cas de tumeur hypermétabolique à l'octréo-scan<sup>51-53</sup>.

Les critères RECIST sont habituellement utilisés pour évaluer la réponse à la chimiothérapie ; une proposition est, pour les lésion pleurales, de prendre en compte le diamètre de l'axe le plus court, pour une mesure unidimensionnelle de deux sites tumoraux, à trois niveaux différents<sup>54</sup>.

#### 4. Thérapies ciblées

L'utilisation des thérapies ciblées n'est pas un standard, car d'autres options sont souvent disponibles, comme décrit ci-dessus ; ces décisions doivent faire l'objet de validation en réunion de concertation pluri-disciplinaire nationale.

La recherche de mutations de *KIT* est une option en cas de carcinome thymique, afin de proposer, après échec d'une chimiothérapie de première ligne, un inhibiteur spécifique<sup>55-59</sup>. Ces inhibiteurs, utilisés en cas de carcinome thymique réfractaire, pourraient, sur la base d'observations isolées, stabiliser la maladie. Le sunitinib et le sorafenib ont été rapportés dans des observations isolées comme étant efficaces en termes de taux de stabilisation et de réponse tumorale, non seulement pour les carcinomes thymiques avec mutation de *KIT*, mais aussi dans des cas de tumeurs –carcinomes et thymomes B3- sans mutation de *KIT*. L'activité anti-angiogénique, des ces agents, pourrait expliquer l'effet anti-tumoral observé dans ces situations. La sensibilité aux différents inhibiteurs de *KIT*, conférée par les différentes mutations décrites, est rapportée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau3- Effet inhibiteur de la croissance tumorale de différents inhibiteurs ciblés en fonction du type de mutation de *KIT* dans les carcinomes thymiques.**

Légende: 0: résistance; +: sensibilité faible; ++: sensibilité intermédiaire; +++: sensibilité élevée; NE: non évalué

	Exon	Imatinib	Sunitinib	Dasatinib	Nilotinib
E490K	9	++	+++	NE	NE
Y553N	11	+++	NE	NE	NE
W557R	11	+++	+++	NE	NE
V559A	11	+++	+++	NE	NE
V560del	11	+++	+++	+++	+++
L576P	11	+	++	++	+
P577-D579del	11	NE	NE	NE	NE
D579del	11	+++	NE	NE	NE
H697Y	14	+	+++	NE	NE
D820E	17	0	0	++	++

Ces inhibiteurs de la tyrosine kinase de *KIT* actuellement disponibles, ont en outre une activité de ciblage de l'angiogénèse, par le ciblage des VEGFRs. Un essai de phase II a récemment démontré l'efficacité de sunitinib, en termes de taux de réponse et de contrôle de la maladie, chez des patients porteurs de carcinome thymique et, dans une moindre mesure, de thymomes en situation de récurrence<sup>60, 61</sup>. Le sunitinib représente ainsi une option dès la seconde ligne thérapeutique, indépendamment du type histologique ou du statut *KIT*. Il n'y a pas de données cliniques suffisantes sur l'efficacité d'autres anti-angiogéniques, comme l'aflibercept ou le bevacizumab.

Une recommandation est l'inclusion des patients porteurs de tumeurs thymiques réfractaires dans les essais de phase I ; l'expérience de plusieurs équipes suggère l'intérêt des inhibiteurs de mTOR évalués dans ce cadre, avec des taux de réponse de 69%, et des survies sans progression de 11,3 mois<sup>62</sup>. L'everolimus (10mg/j) peut être discuté pour le traitement des tumeurs réfractaires, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours.

**Tableau 1 - Protocoles de chimiothérapie évalués dans les tumeurs épithéliales thymiques localement avancées**

Légende: T: Thymome; TC: Carcinome thymique; Retrospective: Rétrospective. CODE: cisplatine (25mg/m<sup>2</sup>/semaine), vincristine (1mg/m<sup>2</sup>/semaine), adriamycine (40mg/m<sup>2</sup>/semaine), etoposide (80mg/m<sup>2</sup>x3days/semaine); CEE: cisplatine (75mg/m<sup>2</sup>/3 semaines), epirubicine (100mg/m<sup>2</sup>/3 semaines), etoposide (120mg/m<sup>2</sup>x3days/3semaines);CAPP: Cap et prednisone; CAMP: cisplatine (20mg/m<sup>2</sup> x4d/3 semaines), adriamycine (40mg/m<sup>2</sup>/3 semaines), methylprednisolone (1000mg/m<sup>2</sup>x4days, 500mg/m<sup>2</sup>x2d/3 semaines)

Auteur	Protocole	n	Tumeur		Schéma	Taux de réponse (%)	Subsequent treatment			
			Type	Stade			Chirurgie (%)	Réséction complète	Radiothérapie (%)	Aucun (%)
<b>Chemotherapy</b>										
Macchiarini et al. 1991	CEE	7	T/TC	III	Phase II	100	100	57	0	0
Berruti et al. 1993	ADOC	6	T	III-IVA	Phase II	83	?	17	?	?
Rea et al. 1993	ADOC	16	T	III-IVA	Retrospective	100	100	69	0	0
Berruti et al. 1999	ADOC	16	T	III-IVA	Phase II	81	56	56	31	13
Venuta et al. 2003	CEE	15	T/TC	III	Retrospective	66	100	?	?	?
Bretti et al. 2004	ADOC / PE	25	T/TC	III-IVA	Retrospective	72	68	44	?	?
Kim et al. 2004	CAPP	22	T		Phase II	77	100	72	0	0
Lucchi et al. 2005	CEE	36	T/TC	III-IVA	Retrospective	67	69	78	19	3
Jacot et al. 2005	CAP	5	T/TC	III-IVA	Retrospective	75	38	25	50	12
Yokoi et al. 2007	CAMP	14	T/TC	III, IV	Retrospective	93	64	14	14	21
Kunitoh et al. 2009	CODE	21	T	III	Phase II	62	62	43	24	14
Park et al. 2012	DDP-Docetaxel	27	T/TC	III/IV	Phase II	63	70	63	4	25
<b>Chemoradiation</b>										
Loehrer et al. 1997	CAP/54Gy	23	T/TC	III-IVA	Phase II	70	0	0	0	100
Wright et al. 2008	PE, ADOC, CAP, CEE/45-60Gy	10	T/TC	III-IVA	Retrospective	40	100	80	0	0



**Tableau2- Protocoles de chimiothérapie évalués dans les tumeurs épithéliales thymiques avancées.** T : Thymome ; TC : Carcinome ; Rétrosp. : Rétrospective ; s : semaine ;

Auteur	n	Type	Méthode	Protocole	Agents	Doses	Taux de réponse (%)
Bonomi et al. 1993	21	T/TC	Phase II		Cisplatine	50mg/m <sup>2</sup> / 3 s	10-62
Highley et al. 1999	15	T/TC	Rétrosp.		Ifosfamide	1.5g/m <sup>2</sup> x 5 j / 3 s	46-54
Loehrer et al. 2006	27	T/TC	Phase II		Pemetrexed	500mg/m <sup>2</sup> /3 s	17
Fornasiero et al. 1990	32	T	Rétrosp.	ADOC	Adriamycine Cisplatine Vincristine Cyclophosphamide	40 mg/m <sup>2</sup> / 3 s 50 mg/m <sup>2</sup> / 3 s 0.6 mg/m <sup>2</sup> / 3 s 700 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	85-92
Loehrer et al. 1994	30	T/TC	Phase II	CAP	Cisplatine Adriamycine Cyclophosphamide	50 mg/m <sup>2</sup> / 3 s 50 mg/m <sup>2</sup> / 3 s 500 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	51
Giaccone et al. 1996	16	T	Phase II	PE	Cisplatine Etoposide	60 mg/m <sup>2</sup> / 3 s 120 mg/m <sup>2</sup> x 3j / 3 s	56-60
Loehrer et al. 2001	34	T/TC	Phase II	VIP	Etoposide Ifosfamide Cisplatine	75 mg/m <sup>2</sup> x 4j / 3 s 1.2 g/m <sup>2</sup> x 4j / 3 s 20mg/m <sup>2</sup> x4j/3s	32
Lemma et al. 2008	46	T/TC	Phase II	Carbo-Px	Carboplatine Paclitaxel	AUC 5 / 3 s 225 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	43
Palmieri et al. 2011	15	T/TC	Phase II	CAP-GEM	Capecitabine	650mg/m <sup>2</sup> bidx14d/3 s	40
Bueborna et al. 2014	30				Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup> x2/3 s	
Okuma et al. 2011	9	TC	Retrosp		Cisplatin Irinotecan	80 mg/m <sup>2</sup> / 4 s 60 mg/m <sup>2</sup> x3/4 s	56
Takeda et al. 2013	39	TC	Phase II	Carbo-Px	Carboplatine Taxol	AUC 6 / 3 s 200 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	36



Les récurrences de tumeurs thymiques opérées sont majoritairement locorégionales, médiastinale ou pleuro-péricardique, suggérant un mode de dissémination non hématogène. Une chirurgie itérative, chaque fois qu'elle laisse présager d'une résection complète, doit être envisagée, en particulier lorsque le patient a préalablement eu une radiothérapie adjuvante lors du traitement initial de sa maladie, car elle semble influencer favorablement la survie<sup>63, 64</sup>.

En l'absence de radiothérapie préalable ou en cas de récurrence hors-champ, la radiothérapie exclusive est le traitement de référence des formes non résecables<sup>65</sup>.

### 5. Traitements des syndromes paranéoplasiques.

Les manifestations associées aux tumeurs thymiques doivent être prises en charge parallèlement au traitement anti-néoplasique. Dans le cas d'une myasthénie associée à une tumeur épithéliale du thymus, la thymectomie n'est pas toujours efficace et la myasthénie peut évoluer pour son propre compte. Dès lors qu'une myasthénie est suspectée, un avis auprès du neurologue référent est conseillé. Le traitement repose sur l'utilisation d'agents anticholinérasiques et d'immunosuppresseurs dans les formes les plus sévères.

Pour rappel, tous les médicaments susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire, doivent être utilisés avec précaution au cours de la myasthénie. Ces drogues sont classées selon leur mode d'action.

- pré-synaptique : corticoïdes, benzodiazépines.
- post-synaptique : tétracyclines, phénothiazines, morphine, triméthaphan, triméthadone.
- effet à la fois pré et post-synaptique : hydantoïnes, polymyxine et ses dérivés, aminosides, lidocaïne, procaïnamide, quinidine, bêta-bloquants, sels de lithium, chloroquine, lactate de sodium, antagonistes calciques

En pratique, on peut distinguer des médicaments considérés comme des contre-indications absolues : D-pénicillamine; curarisants; antibiotiques du groupe des aminosides; colimycine, bacitracine, polymyxine et cycline injectable; bêta-bloquants même locaux; phénytoïne, diphényl-hydantoïne; triméthadone; dantrolène; quinine, quinidine, chloroquine, procaïnamid. D'autres médicaments représentent des contre-indications relatives et peuvent être utilisés avec prudence si nécessaire : phénothiazines; carbamazépine; benzodiazépines; neuroleptiques; vérapamil; lithium; progestérone.



## SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Stade Masaoka- Koga	Thymome	Carcinome thymique
<b>Stade I</b>	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique En cas de résection complète (R0): pas de radiothérapie post-opératoire En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire (50-54 Gy)	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique En cas de résection complète (R0): option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire (50-54 Gy)
<b>Stade IIA</b>	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique En cas de résection complète (R0): - Type A-B2: pas de radiothérapie post-opératoire - Type B3: option de radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire(50-54 Gy)	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique En cas de résection complète (R0): option de radiothérapie postopératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1): - radiothérapie post-opératoire (50-54 Gy) - option de chimiothérapie post-opératoire
<b>Stade IIB</b>	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique En cas de résection complète (R0): - Type A-B1: pas de radiothérapie post-opératoire - Type B2-B3: option de radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1): radiothérapie post-opératoire(50-54 Gy)	Chirurgie Pas de biopsie pré-thérapeutique En cas de résection complète (R0): option de radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy) En cas de résection incomplète (R1): - radiothérapie post-opératoire(50-54 Gy) - option de chimiothérapie post-opératoire
<b>Stade III-IVA</b>	Tumeur résécable (TNM I-IIIa, i.e. T3): - Chirurgie - Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost	Tumeur résécable (TNM I-IIIa, i.e. T3): - Chirurgie - Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost - Option : chimiothérapie post-opératoire
<b>Stade III-IVA</b>	Tumeur non résécable (TNM IIIa-B, i.e. T3-T4, IVA): - Biopsie - Chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines) - Si la tumeur devient résécable: - Chirurgie - Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost - Si la tumeur reste non résécable ou R2: - radiothérapie (60 Gy) - option : chimio-radiothérapie - Option: Chimio-radiothérapie concomitante (platine et étoposide, 60 Gy)	Tumeur non résécable (TNM IIIa-B, i.e. T3-T4, IVA): - Biopsie - Chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines) - Si la tumeur devient résécable: - Chirurgie - Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost - option de chimiothérapie post-opératoire - Si la tumeur reste non résécable ou R2: - radiothérapie (60 Gy) - option : chimio-radiothérapie - Option: Chimio-radiothérapie concomitante (platine et étoposide, 60 Gy)
<b>Stade IVB</b>	Chimiothérapie exclusive - Si la tumeur devient résécable: - option de chirurgie et radiothérapie post-opératoire - option de radiothérapie	Chimiothérapie exclusive



## 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 est la suivante<sup>46</sup>:

- (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 bisannuelle ;
- (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.

## REFERENCES

- 1- Exbrayat C, Colonnat M, Menegoz F, et al. Descriptive epidemiology of thymoma. Basel: Karger, 1989.
- 2- Tomiak EM, Evans WK. The role of chemotherapy in invasive thymoma: a review of the literature and considerations for future clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 15: 113-24.
- 3- Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 229-37.
- 4- 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.
- 5- Fukai I, Funato Y, Mizuno T, et al. Distribution of thymic tissue in the mediastinal adipose tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 1099-102.
- 6- den Bakker MA, Roden AC, Marx A, Marino M. Histologic Classification of Thymoma: A Practical Guide for Routine Cases. *J Thorac Oncol*. 2014;9:S125-30
- 7- Moran CA, Travis WD, Rosado-de-Christenson M, et al. Thymomas presenting as pleural tumors. Report of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 138-44.
- 8- 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.
- 9- 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.
- 10- 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
- 11- Detterbeck FC, Moran C, Huang J, et al. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. *J Thoracic Oncol* 2011;6:S1730-8.
- 12- Travis WB, Brambilla A, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (eds): World Health Organization Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press, 2015
- 13- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-92.
- 14- Detterbeck F, Nicholson AG, Kondo K, et al. The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms. *J Thoracic Oncol* 2011; 6:S1710-6.
- 15- 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.
- 16- Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al. Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:361-8.
- 17- Gupta R, Marchevsky AM, McKenna RJ, et al. Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas. Transcapsular invasion is not a significant prognostic feature. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 926-30.
- 18- Detterbeck F. MS16.2 Towards a tnm-based prognostic classification for thymic tumours. *J Thorac Oncol* 2013 ;8 :S68
- 19- Levasseur P, Magdaleinat P, Dromer C. Résultats et facteurs pronostiques des thymomes opérés (349 cas) - 4e Journées de Pathologie Thoracique, Hôpital Marie-Lannelongue. 1992.
- 20- Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic Disorders in Thymoma Patients. *J Thorac Oncol* 2014;9:S143-7
- 21- Henschke CI, Lee JJ, Wu N, et al. CT screening for lung cancer: prevalence and incidence of mediastinal masses. *Radiology* 2006;239:586-90.
- 22- Carter B, Okumura M, Detterbeck F, et al. Approaching the Patient with an Anterior Mediastinal Mass: A Guide for Radiologists. *J Thorac Oncol* 2014; S110-8.
- 23- 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.

- 24- Girard N , Dansin E, Lena H, et al. MINI25.08  
Systemic Treatment in Advanced Thymic Epithelial Tumors. InsightsFrom a Prospective Cohort of 888 Patients Enrolled in RYTHMIC. J Thorac Oncol 2015;10:S353
- 25- Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of Thymoma: a systematic review. Ann Thorac Surg 2008; 86: 673-84.
- 26- Levasseur P, Khalil A, Menestrier M, et al. First intensive radical exeresis surgery in invasive thymomas- results from a serie of 284 operated thymomas. Basel: Karger, 1989.
- 27-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.
- 28- Toker A, Sonett J, Zielinski M, et al. Standard Terms, Definitions and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma. J Thoracic Oncol 2011;6:S1739-42.
- 29-Marulli G, Rea F, Melfi F, et al.Robot-aided thoracoscopic thymectomy for early-stage thymoma: A multicenter European study.J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:1125-32.
- 30-Mussi A, Fanucchi O, Davini F, et al.Robotic extended thymectomy for early-stage thymomas.Eur J Cardiothorac Surg 2012;41:e43-6.
- 31-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 Physics 2010; 76: 440-5.
- 32-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.
- 33-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.
- 34-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
- 35- 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.
- 36- 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 surgeons database. J Thorac Oncol 2014;9:541-8.
- 37-Rimner A, Gomez DR, Wu AJ, et al. Failure patterns relative to radiation treatment fields for stage II-IV thymoma. J Thorac Oncol 2014;9:403-9.
- 38- Gomez D, Komaki R, Yu, J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. J Thorac Oncol 2011;6: S1743-8.
- 39-Fuller CD, Ramahi EH, Aherne N, et al. Radiotherapy for thymic neoplasms. J Thorac Oncol 2010;5:S327-35.
- 40- Zhu G, He S, Fu X, et al.Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1113-9.
- 41-Zhang H, Lu N, Wang M, et al. Postoperative radiotherapy for stage I thymoma: a prospective randomized trial in 29 cases. Chin Med J (Engl) 1999 Feb;112:136-8.
- 42- Gao L, Wang C, Fang W, et al. Outcome of multimodality treatment for 188 cases of type B3 thymoma. J Thorac Oncol 2013;8:1329-34.
- 43- Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. Cancer 2009;115:5413-5420.
- 44- Chen YD, Feng QF, Lu HZ, et al. Role of adjuvant radiotherapy for stage II thymoma after complete tumor resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:1400-1406.
- 45- Weksler B, Shende M, Nason KS, et al. The role of adjuvant radiation therapy for resected stage III thymoma: a population-based study. Ann Thorac Surg 2012;93:1822-1828.
- 46- Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S; ESMO Guidelines Committee.Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†.Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v40-v55.
- 47- Girard M, Lal R, Wakelee H, et al. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. J Thorac Oncol 2011;6: S1749-55.



- 48- 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: 1164-8.
- 49- Grassin F, Paleiron N, André M, et al. Combined etoposide, ifosfamide and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: a French experience. *J Thorac Oncol* 2010; 5 : 893-7.
- 50- Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K, et al; West Japan Oncology Group. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: WJOG4207L. *Ann Oncol* 2015;26:363-8.
- 51- Loehrer PJ, Wang W, Johnson DH, et al; 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;22:293-9.
- 52- Longo F, De Filippis L, Zivi A, et al. Efficacy and tolerability of long-acting octreotide in the treatment of thymic tumors: results of a pilot trial. *Am J Clin Oncol* 2012;35:105-9.
- 53- Palmieri G, Montella L, Martignetti A, et al. Somatostatin analogs and prednisone in advanced refractory thymic tumors. *Cancer* 2002;94:1414-20.
- 54- 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.
- 55- Bisagni G, Rossi G, Cavazza A, et al. Long lasting response to the multikinase inhibitor bay 43-9006 (Sorafenib) in a heavily pretreated metastatic thymic carcinoma. *J Thorac Oncol* 2009;4:773-5.
- 56- Yoh K, Nishiwaki Y, Ishii G, et al. Mutational status of EGFR and KIT in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2008;62:316-20.
- 57- Girard N, Shen R, Guo T, et al. Comprehensive genomic analysis reveals clinically relevant molecular distinctions between thymic carcinomas and thymomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:6790-9.
- 58- Ströbel P, Bargou R, Wolff A, et al. Sunitinib in metastatic thymic carcinomas: laboratory findings and initial clinical experience. *Br J Cancer* 2010;103:196-200.
- 59- Ströbel P, Hartmann M, et al. Thymic carcinoma with overexpression of mutated KIT and the response to imatinib. *N Engl J Med* 2004;350:2625-6.
- 60- Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:177-86
- 61- Remon J, Girard N, Mazières J, et al. P2.08-030 Sunitinib in Patients with Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. Retrospective Analysis from RYTHMIC Database. *J Thorac Oncol* 2015;10:S636
- 62- Zucali PA, de Pas TM, Palmieri G, et al. Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014;2:5s (suppl; abstr 7527)
- 63- Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. *J Thorac Oncol* 2009; 4 :911-9.
- 64- Lucchi M, Davini F, Ricciardi R, et al. Management of pleural recurrence after curative resection of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1185-9.
- 65- Urgesi A, Monetti U, Rossi G, et al. Aggressive treatment of intrathoracic recurrences of thymoma. *Radiother Oncol* 1992;24:221-5.