

COORDINATEURS : P. FOURNEL, N. GIRARD

COMITE DE RÉDACTION : D. ARPIN, A. AUBERT, M. AUBERT, A. BELLIERE, C. BERTOCCHI, PY. BRICHON, P. BRUN, J.B. CHALDEYRAS, B. CAILLET, ML. CHAMBONNIERE, O. CHAPET, M. COUDURIER, S. COURAUD, MH. DAUNAT, B. DE BARI, C. DECROISSETTE, E. DE LA ROCHE, M. DEVOUASSOUX, S. DIAB, L. FALCHERO, E. FAUCHON, P. FOURNERET, N. FREYMOND, L. GERINIERE, V. GRANGEON-VINCENT, B. GUIBERT, S. ISAAC, H. JANICOT, G. JEANNIN, E. KEMENI, D. KAZMAREK, L. KIAKOUMA, S. KOUZAN, S. LANTUEJOUL, S. LARIVE, I. MARTEL LAFAY, B. MASTROIANNI, P. MERLE, D. MORO-SIBILOT, P. MULSANT, H. NAGYMIGNOTTE, A. NAAMEE B. PELONI, A. PENET, M. PEROL, R. RIOU, PJ. SOUQUET, M. TABUTIN B. TAVIOT, F. THIVOLET, F. TRONC, M. ZOUAI.

COMITE DE RELECTURE du RESEAU RYTHMIC: F. BARLESI, J. BENNOUNA, B. BESSE, S. BOTA, L. CHALABREYSSE, C. CLEMENT-DUCHENE, E. DANSIN, B. GODEAU, H. LENA, C. LE PECHOUX, G. MASSARD, J. MAZIERES, B. MILLERON, T. MOLINA, V. de MONTPREVILLE, E. PICHON, X. QUANTIN, PA. THOMAS, V. WESTEEL, G. ZALCMAN.

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 ses co-morbidités, 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 palliatifs 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.

-Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.

-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.

METHODES DE «COTATION»

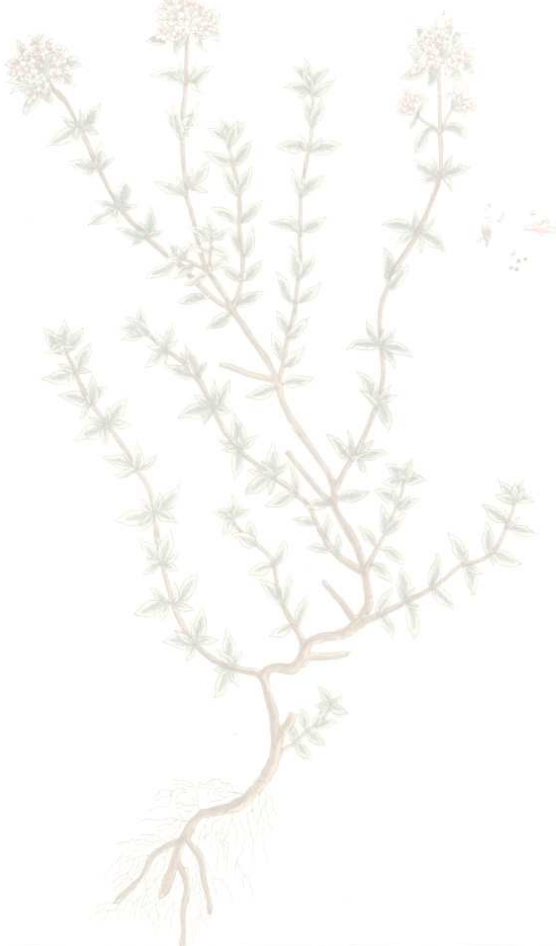
Evidence	Bénéfice Substantiel	Bénéfice modéré	Bénéfice minime	Pas de bénéfice
Bonne	A	B	C	D
Modeste	B	B	C	D
Faible	C	C	C	D

ABREVIATIONS

AUC	Aire sous la Courbe
FCH	Facteurs de Croissance Hématopoïétique
ICP	Irradiation Cérébrale Prophylactique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineux
J	Jour
PS	Performance Status
RC	Réponse Complète
RP	Réponse Partielle
TDM	Tomodensitométrie
TNM	Tumor – Nodes – Metastasis

SOMMAIRE

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS	2
METHODES DE «COTATION»	2
ABREVIATIONS	2
SOMMAIRE	3
INTRODUCTION – EPIDEMIOLOGIE	4
DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS EPITHELIALES DU THYMUS.	5
QUELLE CLASSIFICATION UTILISER POUR LE STAGING DES TUMEURS EPITHELIALES DU THYMUS ?..	8
QUELS SONT LES FACTEURS PRONOSTIQUES ?.....	11
MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES ASSOCIEES AUX TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES	11
ELEMENTS DU DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL D'UNE TUMEUR EPITHELIALE THYMIQUE....	12
BILAN PRETHERAPEUTIQUE.....	13
MODALITES THERAPEUTIQUES	14
1. Chirurgie des tumeurs épithéliales thymiques.	14
2. Radiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus	14
3. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus	17
4. Thérapies ciblées	18
5. Traitements des syndromes paranéoplasiques.	19
SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES	20
SURVEILLANCE.	21
ANNEXE 1 : ARBRE DECISIONNEL –STADES I A IIIA	22
ANNEXE 2 : ARBRE DECISIONNEL –STADES IIIB	23
ANNEXE 3 : ARBRE DECISIONNEL –STADES I A IIIA	24
REFERENCES	25



Thymus { 1. Herbe
2. Feucht
3. Saure } *Thymian.*

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 maladies dites orphelines. L'incidence dans le registre de l'Isère est de 0,14 pour 105 personnes par an¹. 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 femmes².

Les thymomes représentent environ 20 % des tumeurs médiastinales et environ 50 % des tumeurs du médiastin antérieur³.

Les tumeurs épithéliales du thymus surviennent essentiellement chez l'adulte entre 40 et 50 ans, avec une moyenne de 47,7 ans dans l'étude multicentrique française portant sur 500 patients atteints de thymomes⁴. Des cas exceptionnels ont été décrits chez l'enfant⁵. Il existe une légère prédominance féminine.

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 sa situation anatomique et sa fréquence, ce cancer pose des problèmes bien particuliers, de diagnostic par l'anatomopathologie et de stratégie thérapeutique : il s'agit d'une localisation nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire.



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 Dahan M, Gaillard J, Mary H, et al. Long-term survival of surgically treated lympho-epithelial thymomas. *Rev Mal Respir* 1988; 5: 159-65.

⁵ Spigland N, Di Lorenzo M, Youssef S, et al. Malignant thymoma in children: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 1143-6.

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^{6,7,8}, le plus souvent au niveau du cou, du tissu adipeux, de la trachée, du hile ou du parenchyme pulmonaire et de la plèvre.

En 1976, Rosai et Levine⁹ ont défini les thymomes comme des tumeurs épithéliales du thymus, le caractère encapsulé ou invasif se traduisant par thymome bénin ou malin.

Dans les tumeurs thymiques, on retrouve un double contingent lymphocytaire et épithélial. Seul le contingent épithélial est tumoral.

L'appréciation de la malignité est basée sur les caractères histologiques et sur le stade d'extension.

A la place de thymome bénin ou malin, la dénomination de tumeur encapsulée (65 % des cas) et de tumeur invasive (35 % des cas) doit être préférée. Même s'il s'agit d'une tumeur à croissance lente, elle doit être considérée comme potentiellement invasive, donc maligne, et être classée comme tumeur épithéliale du thymus¹⁰. Ce terme plus général permet d'inclure les carcinomes thymiques et d'exclure de façon implicite les kystes thymiques épithéliaux bénins, les tumeurs épithéliales germinales comme les tératomes ou les carcinomes embryonnaires ainsi que les tumeurs parathyroïdiennes intrathymiques. L'existence de formes combinées suggère un passage entre le thymome malin et le carcinome du thymus¹¹ et a amené plus récemment à un regroupement des carcinomes du thymus avec les tumeurs épithéliales du thymus.

De nombreuses classifications histologiques ont été proposées, on retiendra en pratique la classification histopathologique OMS 2004¹².

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 avec la capsule thymique.

⁶ 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.

⁷ Moran CA, Suster S, Fishback NF, Koss MN. Primary intrapulmonary thymoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 304-12.

⁸ 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.

⁹ Rosai J, Levine G. Tumors of the Thymus. 2nd serie rev. ed. Institute of Pathology, 1976.

¹⁰ Arriagada R, Bretel JJ, Caillaud JM, et al. Invasive carcinoma of the thymus. A multicenter retrospective review of 56 cases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 69-74.

¹¹ Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of thymoma and thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1469-80.

¹² Strobel P, Marx A, Zettl A, Muller-Hermelink HK. Thymoma and Thymic Carcinoma: An Update of the WHO Classification 2004. *Surg Today* 2005; 35: 805-11.

L'examen microscopique précise le type histologique de la tumeur selon la Classification OMS 2004.

- Thymome A : à cellules épithéliales fusiformes et prédominance épithéliale
- Thymome AB : à cellules épithéliales fusiformes et mixtes
- Thymome B1 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance lymphocytaire
- Thymome B2 : à cellules épithéliales polygonales et mixtes
- Thymome B3 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance épithéliale
- Thymomes de types rares : thymomes micronodulaires, thymomes à stroma sarcomatoïde
- Thymomes de types combinés
- Carcinome thymique : malpighien et autres
- Tumeurs endocrines : carcinoïde et autres

L'*International Thymic Malignancies Interest Group* (ITMIG) a récemment proposé des recommandations pour l'analyse histo-pathologique des tumeurs thymiques¹³.

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 ordonnées de façon sérielle. Un minimum de 5 sections doit être examiné, quelque soit le diamètre tumoral. Des sections du thymus non tumoral doivent être examinées.
- Des échantillons de tissu tumoral devraient être si possible congelés sans compromettre le diagnostic de routine.

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, un minimum de 3 sections supplémentaires doit être examiné.

Evaluation de l'invasion tumorale

Le pathologiste doit préciser si le thymome est :

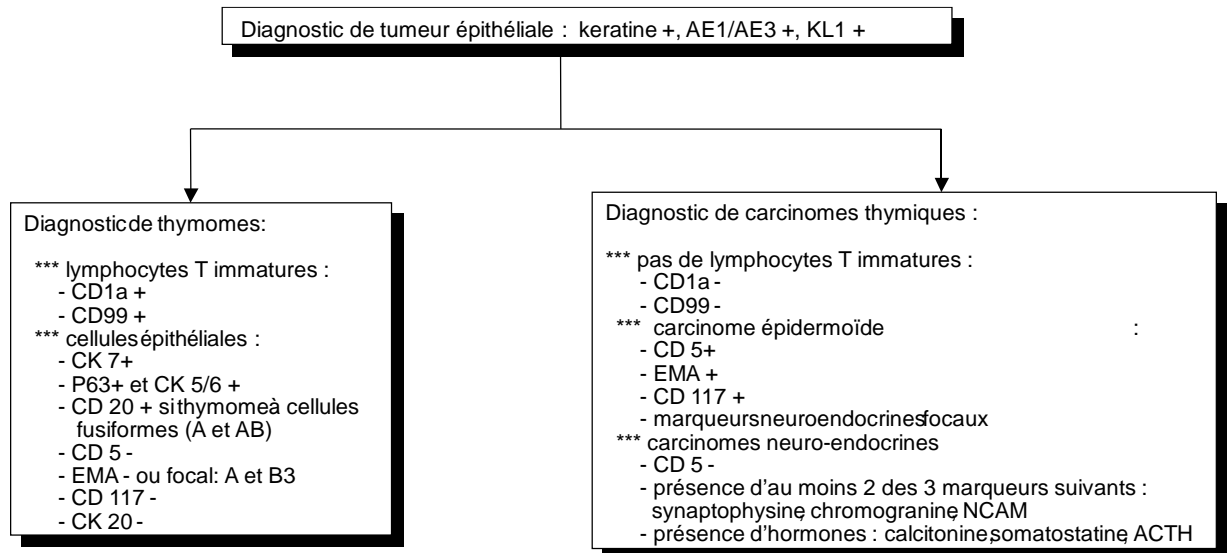
- complètement encapsulé, ou
- avec invasion minime (jusqu'à 2 mm), ou
- avec invasion franche, ou
- avec implants (pleuro et/ou péricardiques),
- avec extension pulmonaire,
- avec métastases ganglionnaires (dont la situation sera précisée), ou
- avec métastases à distance (dont les sites seront précisés)

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'immunohistochimie peut contribuer au diagnostic des tumeurs épithéliales du thymus.



Recommandations :

- Pas d'attitude standard.
- Les particularités évolutives des tumeurs thymiques doivent être prises en compte dans la terminologie employée :
 - la notion de tumeur encapsulée (65 % des cas) ou invasive (35 % des cas) doit être préférée à celle de thymome bénin ou malin,
 - le terme de tumeur épithéliale du thymus doit être préféré à celui de thymome. Il recouvre les thymomes et les carcinomes thymiques dans un même ensemble et exclut de façon implicite les kystes thymiques épithéliaux bénins, les tumeurs épithéliales germinales comme les tératomes ou les carcinomes embryonnaires ainsi que les tumeurs parathyroïdiennes intrathymiques.

¹³ Dettterbeck 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.

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

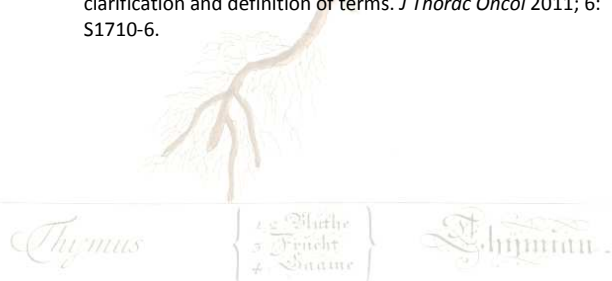
Pour les thymomes, deux classifications existent^{14,15} mais la plus communément utilisée est celle de Masaoka¹⁵. L'International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) a récemment proposé un consensus pour chaque critère défini dans la classification de Masaoka¹⁶.

Masaoka	Critères diagnostiques et consensus ITMIG
Stade I	<p>- Tumeur complètement encapsulée. - Pas d'extension à la graisse médiastinale <i>Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion de - mais pas au-delà - de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques.</i></p>
Stade IIa Stade IIb	<p>- Invasion microscopique trans-capsulaire ($\leq 3\text{mm}$, confirmation histo-pathologique) - Extension macroscopique à la graisse médiastinale péri-thymique - Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde. <i>Ces adhérences rendent nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation histo-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>
Stade III	<p>- Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon) <i>Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen histo-pathologique : (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, ou (4) une invasion des gros vaisseaux.</i> <i>Ce groupe inclut les tumeurs avec adhérences macroscopiques ET invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou du péricarde.</i></p>
Stade IVa	<p>- Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques <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>
Stade IVb	<p>- Métastases ganglionnaires: médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extra-thoraciques - Métastases hématogènes <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>

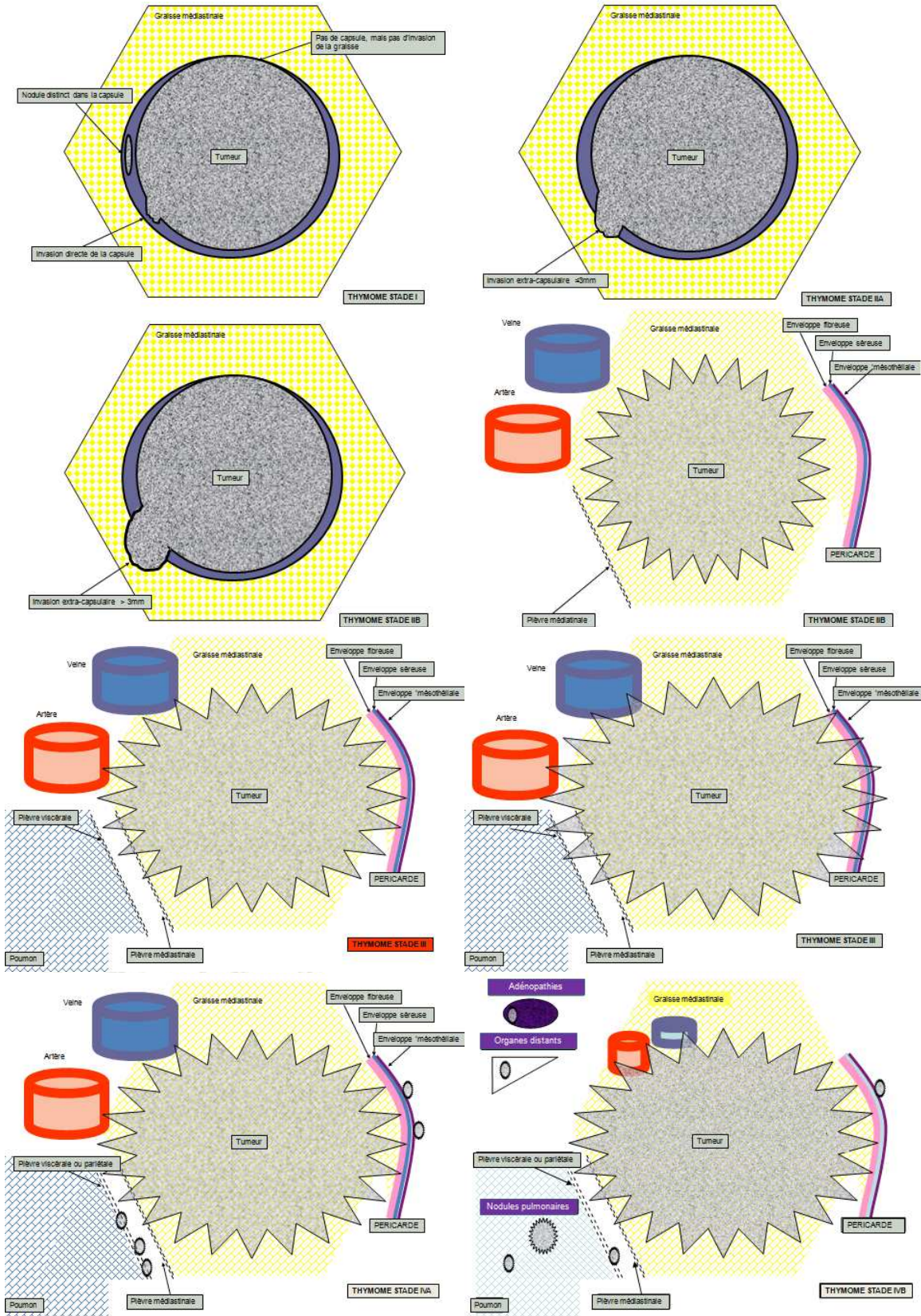
¹⁴ Bretel JJ, Sarrazin M, Vrousos A, Vincent A. Staging and preliminary results of the Thymic Tumour Study Group - in: 7th cancer research workshop. Basel: Karger, 1989.

¹⁵ 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.

¹⁶ Dettnerbeck F, Nicholson AG, Kondo K, et al. The Masaoka-Koga Stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011; 6: S1710-6.



Tumeurs épithéliales thymiques



Thymus { 1. Platte
2. Frucht
3. Saure } *Thymian*

Tumeurs épithéliales thymiques

Pour les carcinomes thymiques, la recommandation est d'utiliser la classification TNM proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ¹⁷:

TNM	Critères diagnostiques OMS		
Facteur T			
T1	- Tumeur complètement encapsulée		
T2	- Invasion du tissu conjonctif péri-capsulaire		
T3	- Invasion des structures de voisinage : péricarde, plèvre médiastinale, paroi thoracique, gros vaisseaux, poumon		
T4	- Dissémination pleurale ou péricardique		
Facteur N			
N0	- Pas d'adénopathie tumorale		
N1	- Adénopathies médiastinales antérieures		
N2	- Adénopathies intra-thoraciques, en dehors de la région médiastinale antérieure		
N3	- Adénopathies scalènes et/ou supra-claviculaires		
Facteur M			
M0	- Absence de métastase à distance		
M1	- Présence de métastase à distance		
Stade	Critères TNM		
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
Stade IV	T4	N0-3	M0
	T1-4	N2-3	M0
	T1-4	N0-3	M1

¹⁷ World Health Organization, WHO histological classification of tumours of the lung, WB Travis, A Brambilla, HK Muller-Hermelinck, CC Harris, Editors, World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC Press, Lyon, France (2004).

QUELS SONT LES FACTEURS PRONOSTIQUES ?

Les facteurs pronostiques sont difficiles à définir compte tenu de la rareté de ces tumeurs, de la multiplicité des classifications histologiques, peu reproductibles, et de la longueur d'évolution de ces tumeurs nécessitant un long recul (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 importants. Toutefois, l'invasion microscopique de la capsule n'apparaît pas comme un facteur pronostique défavorable dans la méta-analyse de R.Gupta¹⁸. La classification OMS 2004 associée au stade de la tumeur a une valeur pronostique. Ainsi les tumeurs A, AB et B1 ont un potentiel malin nul (stades I et II) à faible (stade III). Les tumeurs B2 et B3 ont un potentiel malin faible (stade I) à modéré (stades II et III). Enfin les carcinomes thymiques (malpighiens, basaloïdes, mucoépidermoïdes et carcinoïdes) ont un potentiel malin modéré (stades I et II) à élevé (stade III). Les autres types histologiques de carcinome ont un potentiel malin élevé.

MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES ASSOCIEES AUX TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES

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

Manifestations auto-immunes	Manifestations immuno-hématologiques
Myasthénie (50%) Lupus érythémateux disséminé Syndrome de Gougerot-Sjögren Polymyosite Dermatomyosite Maladie de Crohn Kératoconjonctivite Myocardite Polyarthrite rhumatoïde Rectocolite hémorragique Thyroïdite d'Hashimoto Pemphigus Syndrome de Raynaud Maladie d'Addison Méga œsophage	Hypogammaglobulinémie (5%) Anémie érythroblastopénique (5%) Anémie de Biermer Anémie hémolytique Pancytopénie

La myasthénie est le syndrome paranéoplasique le plus souvent rencontré. Sa fréquence varie de 10 à 75 %, selon l'origine des 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 Levasseur¹⁹), le pronostic étant alors souvent lié à l'évolution de la maladie auto-immune associée.

Parmi ces maladies auto-immunes, les plus fréquentes (2 à 3 %) sont l'hypogammaglobulinémie²⁰, l'anémie érythroblastopénique²¹ et le lupus érythémateux disséminé²². Ces syndromes auto-immuns sont souvent associés entre eux et peuvent être responsables du décès du patient (25 % des cas dans certaines séries)²³. La thymectomie ne les améliore que de façon très inconstante.

L'avis d'un interniste référent doit être sollicité en cas de manifestations para-thymiques inhabituelles.

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
- Dosage des anticorps anti-nucléaires
- Dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine
- Dosage de la TSH

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.

DIAGNOSTIC POSITIF

- Une tumeur intrathymique parfaitement encapsulée est habituellement réséquée d'emblée.
- En cas de tumeur intrathymique *a priori* non encapsulée, 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.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Pour les formes indifférenciées ou à population lymphocytaire presque exclusive, le diagnostic différentiel doit éliminer la possibilité d'un lymphome hodgkinien, d'une maladie de Hodgkin ou une tumeur germinale.
- Pour les carcinomes du thymus, le diagnostic doit éliminer une métastase d'un carcinome à petites cellules.
- A noter que, dans le cadre du diagnostic différentiel des tumeurs médiastinales, le dosage de l'alpha-foeto-protéine et de la beta-hCG est recommandé chez l'homme.

¹⁸ 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.

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 Saegesser F, Zoupanos G. [Thymoma and acquired immunologic deficiency in immunoglobulins]. *Ann Chir Thorac Cardiovasc* 1968;7:535-41.

²¹ Fujimura S, Kondo T, Yamauchi A, et al. Experience with surgery for thymoma associated with pure red blood cell aplasia. Report of three cases. *Chest* 1985;88:221-5.

²² Simeone JF, McCloud T, Putman CE, Marsh J. Thymoma and systemic lupus erythematosus. *Thorax* 1975;30:697-700.

²³ Regnard JF, Magdaleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:376-84

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

- Radiographie thoracique
- Tomodensitométrie thoracique avec coupes abdominales hautes
- PET-Scan
- Epreuves fonctionnelles respiratoires
- En cas de suspicion de myasthénie : électromyogramme et recherche d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, anti-thymus, anti-muscle strié.
- Examens biologiques à la recherche d'un syndrome auto-immun : hémogramme avec taux de réticulocytes, électrophorèse des protéines sériques, dosage des anticorps anti-nucléaires, dosage des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, dosage de la TSH
- En cas de suspicion d'atteinte ou de compression vasculaire : tomodensitométrie avec reconstruction vasculaire ou cavographie.
- En cas de suspicion d'atteinte bronchique, endoscopie bronchique.

L'*International Thymic Malignancies Interest Group* (ITMIG) a récemment proposé des critères d'interprétation de l'imagerie des tumeurs thymiques²⁴.

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

²⁴ 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 Thorac Oncol* 2011; 6:S1717-23.

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.

1. Chirurgie des tumeurs épithéliales thymiques.

L'objectif de la chirurgie est de faire un bilan intrathoracique précis et d'établir le stade anatomo-chirurgical pour chaque patient. L'exérèse complète 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 périthymique²⁵ sans ouverture de l'interface tumorale. Le curage ganglionnaire est recommandé pour les tumeurs invasives. Des exérèses itératives en cas de récurrences peuvent apporter des survies prolongées²⁶. L'approche opératoire dépend de la localisation et de l'étendue de la tumeur. Une sternotomie médiane est la voie d'abord élective²⁷. 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 thoracotomie postéro-latérale est réservée au thymome ectopique.

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 encapsulées²⁶. 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 IV A : possibilité d'une chimiothérapie hyperthermie intra-pleurale après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

L'*International Thymic Malignancies Interest Group* (ITMIG) a récemment proposé des recommandations pour la préparation de la pièce opératoire par le chirurgien¹³.

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'invasion tumorale est recommandée. Pour les tumeurs de stade I et II, la résection des adénopathies adjacentes à la tumeur et de la région médiastinale antérieure est conseillée. Pour les tumeurs de stade III, la résection des adénopathies de la région médiastinale antérieure et l'échantillonnage des autres régions (région para-trachéale, fenêtre aorto-pulmonaire, région sous-carinaire) sont recommandés. Pour les carcinomes thymiques, l'échantillonnage ou le curage systématique doit inclure les régions médiastinales antérieures, sus-claviculaires, cervicales basses.



Examen extemporané

- L'interprétation des sections tumorales congelées, réalisées de façon extemporanée, doit être circonspecte.
- L'interprétation des marges de résection est difficile sur sections congelées, avec un risque élevé de faux-positifs et de faux-négatifs.

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. Le terme de chirurgie mini-invasive regroupe une variété de techniques, de voies d'abord (trans-cervicale, manubriectomie, ...), et d'équipements (chirurgie vidéo-assistée, chirurgie robotique). Des recommandations pour la chirurgie mini-invasive des tumeurs thymiques ont été proposées²⁸.

Principes de la chirurgie mini-invasive des tumeurs thymiques

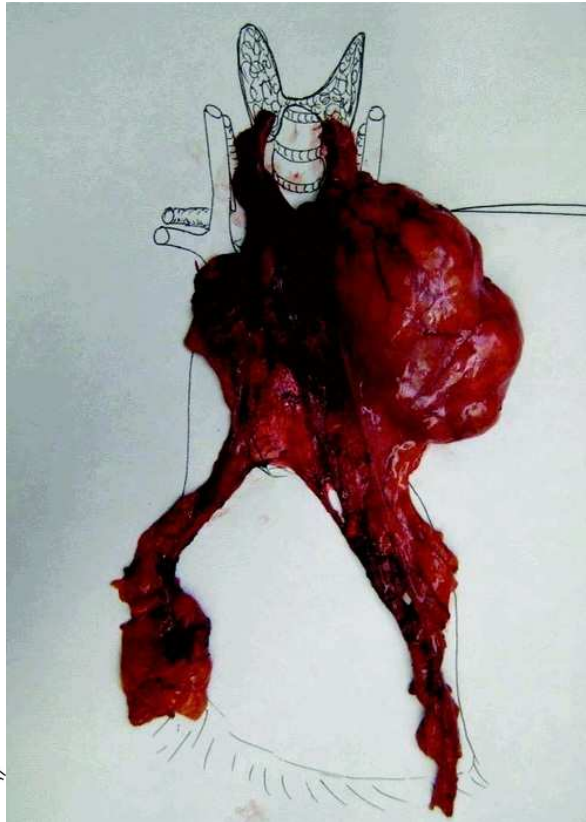
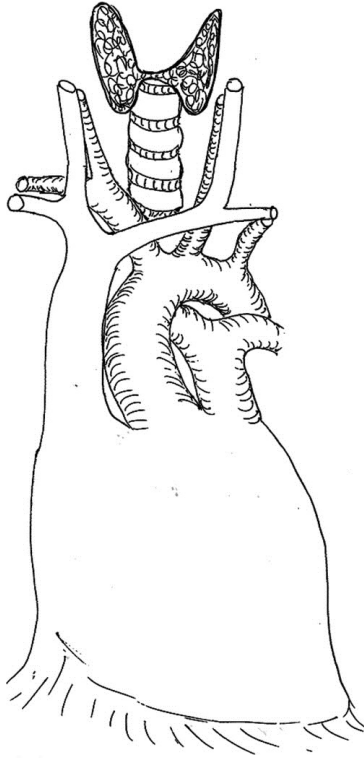
- La chirurgie mini-invasive implique l'absence d'écartement costal ou de sternotomie.
- L'objectif doit être la résection tumorale complète, incluant la tumeur, le thymus non-tumoral résiduel, et la graisse péri-thymique, notamment médiastinale antérieure.
- La conversion vers une voie d'abord ouverte 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

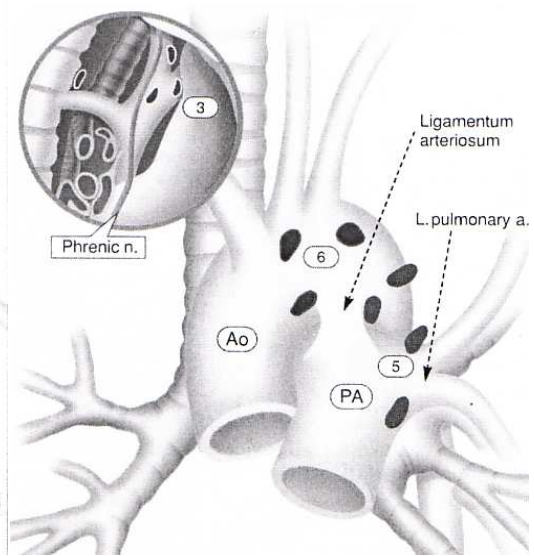
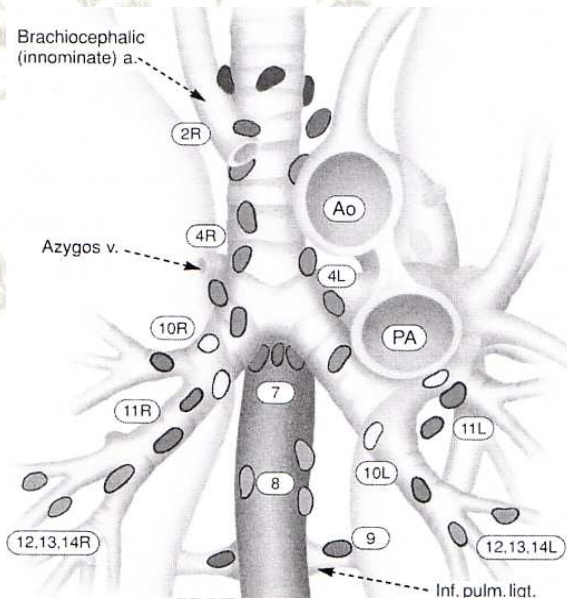
- Le compte-rendu opératoire doit :
 - indiquer le nombre, la position et la taille des incisions.
 - indiquer la résection éventuelle de la xyphoïde ou de cartilage costal
 - lister les structures médiastinales visualisées, envahies par la tumeur et/ou réséquées (nerfs phréniques, tronc veineux innominé, 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



Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux



- 2 R- 4R** chaîne paratrachéale droite
- 2L-4L** chaîne paratrachéale gauche
- 5** ganglions sous-aortiques
- 6** ganglions para-aortiques
- 7** ganglions intertrachéobronchiques

- 8** ganglions latéro-oesophagiens
- 9** ganglions du ligament triangulaire
- 10-11** ganglions intrapulmonaires et extra-lobaires
- 12-13-14** ganglions intra-lobaires

2. Radiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus

Les modalités optimales de la radiothérapie (doses et volumes) sont encore à définir. Les recommandations reposent sur l'accord d'experts. Il est recommandé de conduire ce traitement selon une technique conformationnelle avec étude des histogrammes dose-volume concernant le PTV (Planning Target Volume) et également les organes critiques, en particulier le parenchyme pulmonaire, le coeur et la moelle épinière. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité peut être considérée plus particulièrement chez les patients ayant une tumeur avec extension au péricarde.

- Volumes-cibles :

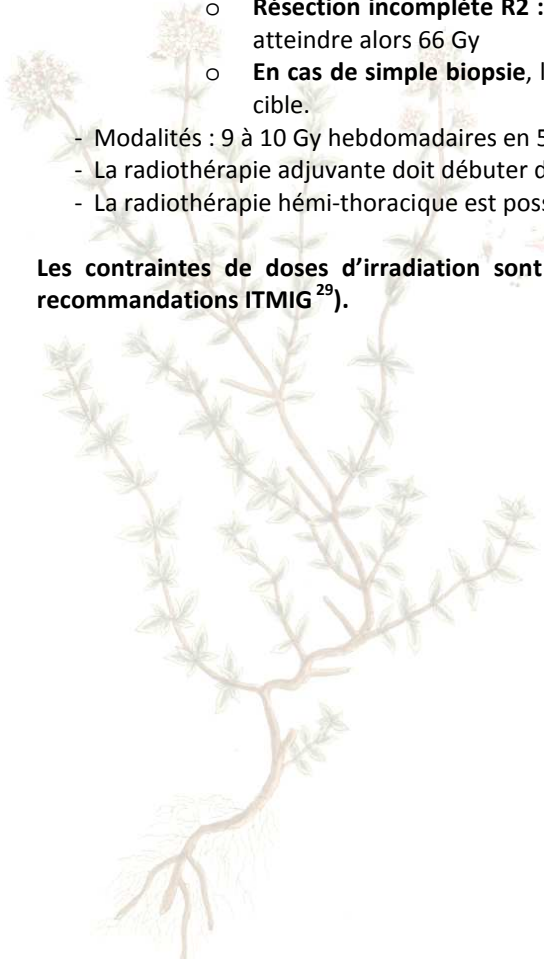
- Il est recommandé d'irradier la totalité de la loge thymique ainsi que les éventuelles extensions tumorales (péricarde, gros vaisseaux, plèvre, parenchyme pulmonaire, etc.). Les volumes sont à définir à l'aide de l'imagerie pré- et post-opératoire et également à l'aide de la description per-opératoire, ce qui peut être facilité par la mise en place de clips radio-opaques.
- 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 :

- **Résection complète R0** : 45-50 Gy (parfois jusqu'à 56 Gy) dans l'ensemble du volume-cible, fractionnement standard (1,8 à 2 Gy par séance)
- **Résection R1** : 45-50Gy en fractionnement classique (1,8 à 2 Gy par séance) dans l'ensemble du volume-cible puis surimpression jusqu'à 54-60Gy au niveau des éventuels clips laissés en place lors de l'intervention pour baliser une zone jugée douteuse par le chirurgien
- **Résection incomplète R2** : La surimpression au niveau de la zone à risque de rechute peut atteindre alors 66 Gy
- **En cas de simple biopsie**, la dose de 66 Gy est recommandée pour l'ensemble du volume-cible.

- Modalités : 9 à 10 Gy hebdomadaires en 5 séances.
- La radiothérapie adjuvante doit débuter dans les 3 mois suivant la chirurgie.
- La radiothérapie hémi-thoracique est possible.

Les contraintes de doses d'irradiation sont celles de la radiothérapie thoracique externes (d'après les recommandations ITMIG²⁹).



3. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus

La chimiothérapie est indiquée pour les formes métastatiques d'emblée (10 %) et chez les patients présentant des récives locales ou métastatiques, déjà traités par radiothérapie. Les résultats obtenus par des études prospectives non comparatives ou études rétrospectives avec des polychimiothérapies sont le plus souvent supérieurs à ceux obtenus avec des monochimiothérapies. Le **protocole CAP** Cisplatine (50 mg/m²), Adriamycine (50 mg/m²), Cyclophosphamide (500 mg/m²)³⁰ **est le protocole le plus utilisé et donne probablement les meilleurs taux de réponse. L'association VIP semble donner de moins bons résultats**³¹. Pour les tumeurs neuro-endocrines hors carcinoïdes thymiques, le protocole par cisplatine et étoposide est habituellement utilisé.

Options :

Cisplatine VP 16, Cisplatine 80 mg/m² Adriamycine 50 mg/m² et VP16 100 mg/2/j x3 j. Plusieurs essais de phase II ont montré une efficacité de la chimiothérapie préopératoire dans les tumeurs macroscopiquement invasives. Cette attitude n'est cependant pas validée en routine et il est souhaitable si possible d'inclure ces patients dans des essais thérapeutiques de manière à étayer cette hypothèse. L'indication d'une chimiothérapie néoadjuvante devrait être systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours (RCP).

Protocoles de chimiothérapie évalués dans les tumeurs épithéliales thymiques avancées³²

Auteur	n	Type	Méthode	Protocole	Agents	Doses	Taux de réponse (%)
Mono-chimiothérapie							
Bonomi et al. 1993	21	T/TC	Phase II	Cisplatine		50mg/m ² / 3 s	10-62
Highley et al. 1999	15	T/TC	Rétrosps	Ifosfamide		1.5g/m ² x 5 j / 3 s	46-54
Loehrer et al. 2006	27	T/TC	Phase II	Pemetrexed		500mg/m ² /3 s	17
Poly-chimiothérapie							
Fornasiero et al. 1990	32	T	Rétrosop.	ADOC	Adriamycine Cisplatine Vincristine Cyclophosphamide	40 mg/m ² / 3 s 50 mg/m ² / 3 s 0.6 mg/m ² / 3 s 700 mg/m ² / 3 s	85-92
Loehrer et al. 1994	30	T/TC	Phase II	CAP	Cisplatine Adriamycine Cyclophosphamide	50 mg/m ² / 3 s 50 mg/m ² / 3 s 500 mg/m ² / 3 s	51
Giaccone et al. 1996	16	T	Phase II	PE	Cisplatine Etoposide	60 mg/m ² / 3 s 120 mg/m ² x 3j / 3 s	56-60
Loehrer et al. 2001	34	T/TC	Phase II	VIP	Etoposide Ifosfamide Cisplatine	75 mg/m ² x 4j / 3 s 1.2 g/m ² x 4j / 3 s 20mg/m ² x4j/3w	32
Lemma et al. 2008	46	T/TC	Phase II	Carbo-Px	Carboplatine Paclitaxel	AUC 5 / 3 s 225 mg/m ² / 3 s	33

T : Thymome ; TC : Carcinome thymique ; Rétrosop. : Rétrospective ; s : semaine ; j : jour

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

4. Thérapies ciblées

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 spécifique³³⁻³⁷. Ces inhibiteurs, utilisés en cas de carcinome thymique réfractaire, pourraient, sur la base d'observations isolées, stabiliser la maladie. Le sorafenib a été rapporté dans des observations isolées comme étant efficace, à la fois en présence de mutation de *KIT* dans le tissu tumoral, mais aussi en l'absence de telles mutations. Son activité anti-angiogénique, par inhibition du VEGFR, pourrait expliquer l'effet anti-tumoral observé.

L'octréotide peut être utilisé en cas de tumeur hypermétabolique à l'octréo-scan³⁸.

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 est efficace, en particulier chez le sujet jeune. Le traitement symptomatique utilise les substances anticholinestérasiques, comme le pyridostigmine (Mestinon®).

Tous les médicaments, susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire, sont contre-indiqués au cours de la myasthénie. 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; béta-bloquants même locaux; Phénytoïne, Diphényl-hydantoïne; Triméthadione; Dantrolène; Quinine, Quinidine, Chloroquine; Procaïnamide. D'autres médicaments représentent des **contre-indications relatives** et peuvent être utilisés avec prudence si nécessaire : phénotiazines; carbamazépine; benzodiazépines ; neuroleptiques; vérapamil; lithium; progestérone.

²⁵ Wilkins EW. Thymoma: surgical management. In: Wood DE, Thomas CR, editors. Mediastinal Tumors: Update 1995. New York: Springer-Verlag, 1995; 11-8.

²⁶ Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of Thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 673 - 84.

²⁷ 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.

²⁸ Toker A, Sonett J, Zielinski M, et al. Standard Terms, Definitions and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6 : S1739-42.

²⁹ Gomez D, Komaki R, Yu, J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6: S1743-8.

³⁰ Loehrer PJ, 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.

³¹ 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.

³² Girard M, Lal R, Wakelee H, et al. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6: S1749-55.

³³ Ströbel P, Hartmann M, Jakob A, et al. Thymic carcinoma with overexpression of mutated *KIT* and the response to imatinib. *N Engl J Med* 2004;350:2625-6.

³⁴ 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.

³⁵ Tsuchida M, Umezu H, Hashimoto T, et al. Absence of gene mutations in *KIT*-positive thymic epithelial tumors. *Lung Cancer* 2008;62:321-5.

³⁶ 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.

³⁷ 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.

³⁸ 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.

SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES (LOGIGRAMMES : ANNEXES 1 A 3)

La stratégie thérapeutique est décidée en fonction du stade de la maladie et du caractère complet ou non de la résection, l'objectif étant une exérèse complète comportant la tumeur avec tout le thymus et la graisse péri-thymique. Elle peut être formulée de la façon suivante :

- stade I (tumeur encapsulée, sans envahissement de la capsule) : réséquée complètement : pas de traitement complémentaire.
- stade II A (tumeur encapsulée mais avec adhérences et/ou suspicion d'envahissement macroscopique de la capsule) : réséquée complètement : La réalisation d'une radiothérapie complémentaire en cas d'envahissement microscopique de la capsule est actuellement très controversée en raison du très faible risque de récurrence locale (moins de 10% des cas dans les séries récentes) et doit être discutée au cas par cas en RCP, en évaluant au mieux le rapport bénéfice/risques. Il semble qu'il faille la réserver aux patients présentant une tumeur potentiellement agressive de type B3 ou de carcinome thymique. La dose recommandée est de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy chacune³⁹⁻⁴⁶.
- stade II B (tumeur peu invasive - capsule, plèvre médiastinale, graisse sous-pleurale) : réséquée complètement : de même que pour les stades IIA, des données récentes de la littérature font discuter la réalisation systématique d'une radiothérapie postopératoire lorsque l'exérèse est complète car le risque de récurrence locale en l'absence de radiothérapie reste faible (moins de 15% des cas). L'indication de radiothérapie doit être discutée au cas par cas en RCP en évaluant au mieux le rapport bénéfice/risques. Toutefois la radiothérapie est recommandée pour les tumeurs présentant un potentiel agressif, de type B2, B3 ou de carcinome thymique. La dose recommandée dans cette indication est de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy chacune³⁹⁻⁴⁶.

³⁹ 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.

⁴⁰ Srirajaskanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME. A review of thymic tumours. *Lung Cancer* 2008; 60: 4 – 13.

⁴¹ Tomaszek S, Wigle DA, Kevashjee F, Fischer S. Thymomas: review of current clinical practice. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1973 -80.

⁴² Girard N, Mornex F, Van Houtte P, et al. Thymoma. A focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 119 - 26.

⁴³ 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.

⁴⁴ Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009; 115: 5413-20.

⁴⁵ Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. The role of radiation therapy in malignant thymoma: A surveillance, epidemiology and end results database analysis. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1454-60.

⁴⁶ 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.

⁴⁷ 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

⁴⁸ Urgesi A, Monetti U, Rossi G, et al. Aggressive treatment of intrathoracic recurrences of thymoma. *Radiother Oncol* 1992;24:221-5

- stade III (tumeur très invasive, poumon, veine cave supérieure, péricarde), population hétérogène:
 - *tumeur résécable d'emblée* : chirurgie et radiothérapie postopératoire à 50 Gy même en cas de résection complète sur l'ensemble du volume initial + 10-15 Gy sur un éventuel reliquat repéré en per-opératoire.
 - *tumeur non résécable d'emblée* : chimiothérapie néo-adjuvante 3 cycles de CAP suivie d'une résection et/ou de radiothérapie (si R0 : 50 Gy ; si R1 : 54-60Gy ; Si R2 : 66 Gy)
- stade IV, population hétérogène :
 - stade IV A
 - Tumeur avec greffes pleurales et résection macroscopiquement complète : radiothérapie postopératoire médiastinale et pleurale, centrée sur les clips peropératoires à la dose de 50-54 Gy (parfois jusqu'à 60 Gy)
 - Thymome avec greffes pleurales et résection d'emblée impossible : chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie -si possible- +/- de radiothérapie.
 - Tumeur avec greffes pleurales incomplètement réséquée ou métastases à distance : chimiothérapie puis réévaluation chirurgicale et/ou radiothérapie ultérieure.
 - stade IV B tumeurs métastatiques : chimiothérapie puis réévaluation chirurgicale et/ou radiothérapie ultérieure.

SURVEILLANCE

En l'absence de données objectives, le rythme de surveillance ne peut être défini avec certitude.

Le consensus pour les tumeurs invasives (à partir du stade II) est une surveillance par tomodensitométrie thoracique annuelle. La surveillance doit être prolongée sur au moins quinze ans en raison de rechutes possibles très tardives.

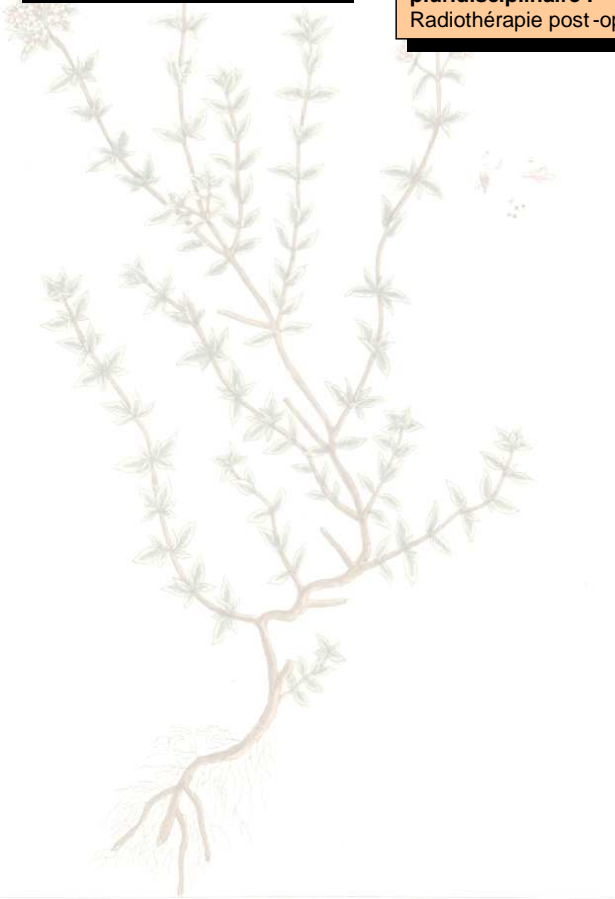
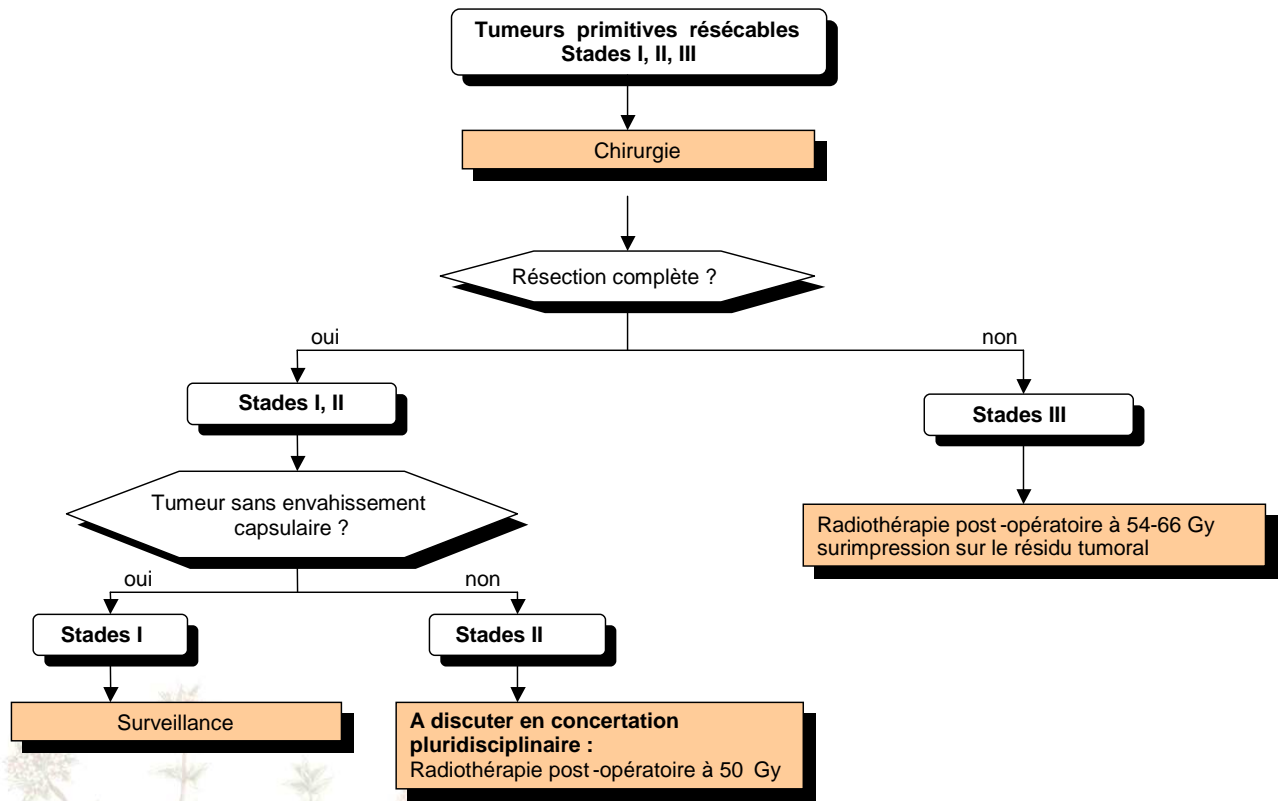
La réapparition de signes de syndrome auto-immun, en particulier de myasthénie, doit conduire à une recherche précoce de récurrence.

TRAITEMENT DES RÉCIDIVES

Les récurrences de TET opérées sont majoritairement locorégionales, médiastinale ou pleuropéricardique, 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 survie⁴⁷.

En l'absence de radiothérapie préalable ou en cas de récurrence hors-champ, une radiothérapie exclusive est le traitement de référence des formes non résécables⁴⁸.

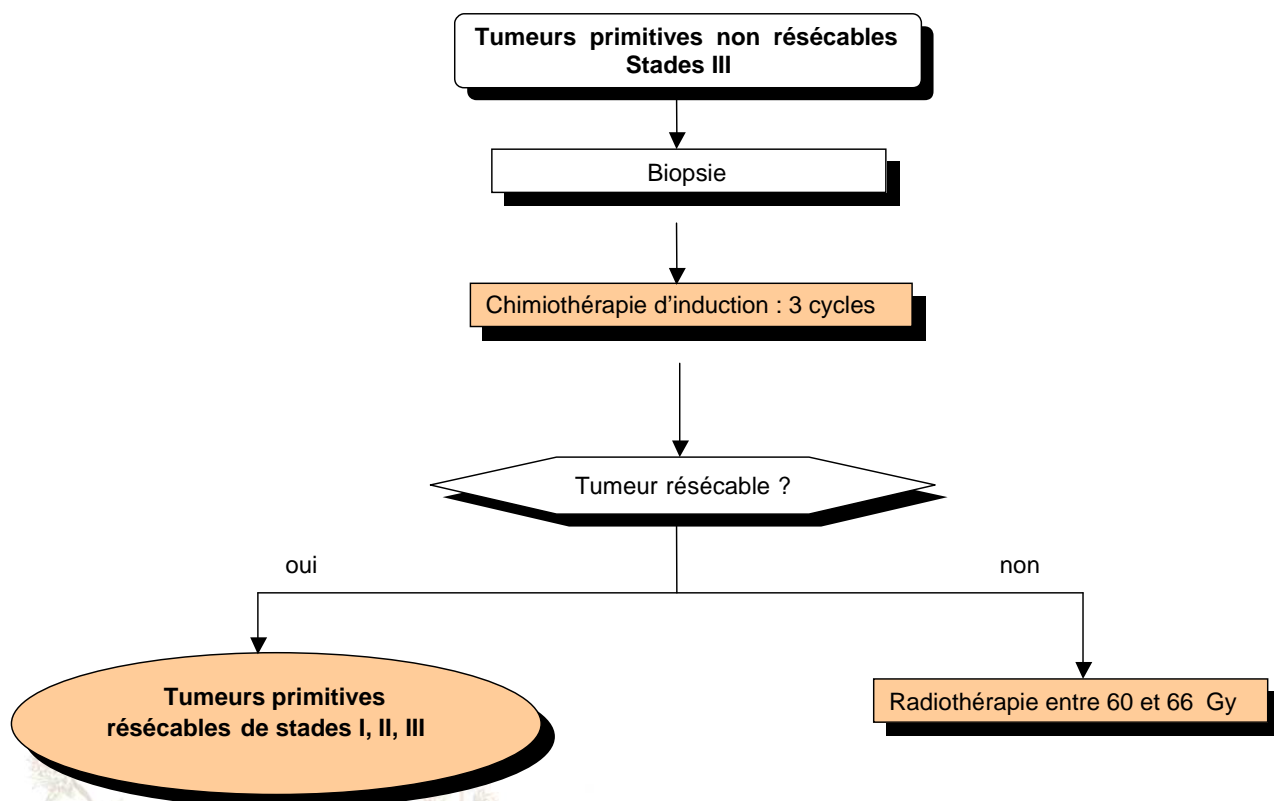
ANNEXE 1 : ARBRE DECISIONNEL –STADES I A IIIA



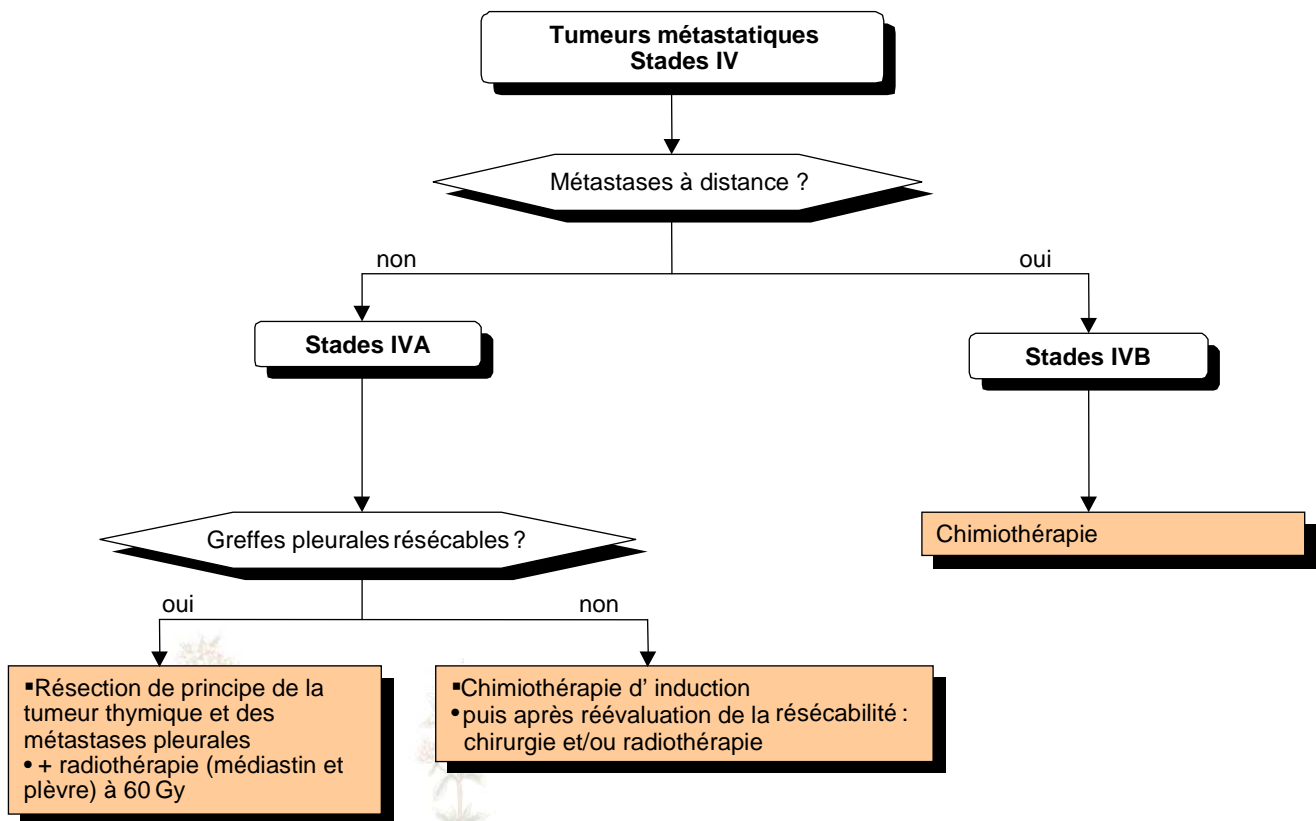
Thymus { 1. Plante
2. Fruit
3. Saumure } *Thymian.*



ANNEXE 2 : ARBRE DECISIONNEL –STADES IIIIB



ANNEXE 3 : ARBRE DECISIONNEL –STADES I A IIIA



Thymus { 1. Plante
2. Fruit
3. Saumure } *Thymian.*

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- Dahan M, Gaillard J, Mary H, et al. Long-term survival of surgically treated lympho-epithelial thymomas. *Rev Mal Respir* 1988; 5: 159-65.
- 5- Spigland N, Di Lorenzo M, Youssef S, et al. Malignant thymoma in children: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 1143-6.
- 6- 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.
- 7- Moran CA, Suster S, Fishback NF, Koss MN. Primary intrapulmonary thymoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 304-12.
- 8- 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.
- 9- Rosai J, Levine G. Tumors of the Thymus. 2nd serie rev. ed. Institute of Pathology, 1976.
- 10- Arriagada R, Bretel JJ, Caillaud JM, et al. Invasive carcinoma of the thymus. A multicenter retrospective review of 56 cases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 69-74.
- 11- Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of thymoma and thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1469-80.
- 12- Strobel P, Marx A, Zettl A, Muller-Hermelink HK. Thymoma and Thymic Carcinoma: An Update of the WHO Classification 2004. *Surg Today* 2005; 35: 805-11.
- 13 - 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.
- 14- Bretel JJ, Sarrazin M, Vrousos A, Vincent A. Staging and preliminary results of the Thymic Tumour Study Group - in: 7th cancer research workshop. Basel: Karger, 1989.
- 15- 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.
- 16- 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.
- 17- World Health Organization, WHO histological classification of tumours of the lung, WB Travis, A Brambilla, HK Muller-Hermelink, CC Harris, Editors , World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC Press, Lyon, France (2004).
- 18- 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.
- 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- Saegesser F, Zoupanos G. [Thymoma and acquired immunologic deficiency in immunoglobulins]. *Ann Chir Thorac Cardiovasc* 1968;7:535-41.
- 21- Fujimura S, Kondo T, Yamauchi A, et al. Experience with surgery for thymoma associated with pure red blood cell aplasia. Report of three cases. *Chest* 1985;88:221-5.
- 22- Simeone JF, McCloud T, Putman CE, Marsh J. Thymoma and systemic lupus erythematosus. *Thorax* 1975;30:697-700.
- 23- Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112 :376-84.
- 24- 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.
- 25- Wilkins EW. Thymoma: surgical management. In: Wood DE, Thomas CR, editors. *Mediastinal Tumors: Update 1995*. New York: Springer-Verlag, 1995; 11-8.

- 26- Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of Thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 673-84.
- 27- 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.
- 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- Gomez D, Komaki R, Yu, J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6: S1743-8.
- 30- 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.
- 31- 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.
- 32- Girard M, Lal R, Wakelee H, et al. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6: S1749-55.
- 33- 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.
- 34- 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.
- 35- Tsuchida M, Umezu H, Hashimoto T, et al. Absence of gene mutations in KIT-positive thymic epithelial tumors. *Lung Cancer* 2008;62:321-5.
- 36- 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.
- 37- 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.
- 38- 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.
- 39- 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
- 40- Srirajaskanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME. A review of thymic tumours. *Lung Cancer* 2008; 60: 4 - 13.
- 41- Tomaszek S, Wigle DA, Kevashjee F, Fischer S. Thymomas: review of current clinical practice. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1973-80.
- 42- Girard N, Mornex F, Van Houtte P, et al. Thymoma. A focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 119 - 26.
- 43- 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.
- 44- Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009; 115: 5413-20.
- 45- Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. The role of radiation therapy in malignant thymoma: A surveillance, epidemiology and end results database analysis. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1454-60.
- 46- 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.