



# **REFERENTIEL DE PRISE EN CHARGE DES TUMEURS THYMIQUES**

**2022**



Ce référentiel a été développé à partir du référentiel Rhône-Alpes sur les tumeurs thymiques en 2010. Il a été actualisé de façon annuelle jusqu'en 2016 par le comité de relecture des référentiels Auvergne Rhône Alpes et les membres du réseau RYTHMIC.

---

L'actualisation 2022 de ce référentiel a été conduite par les équipes multidisciplinaires de praticiens des centres labellisés du réseau RYTHMIC. Le coordonnateur du réseau est le Professeur Benjamin Besse (Institut Gustave Roussy, Villejuif).

Les deux coordinateurs du référentiel sont le Professeur Nicolas GIRARD (Institut Curie, Paris) et le Professeur Pierre FOURNEL (Institut de Cancérologie de la Loire, St Priest en Jarez).

---

En partenariat avec l'association ARISTOT, ce document a été présenté et discuté lors de la séance d'actualisation des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Cancérologie Thoracique le 17 novembre 2021.





## EXIGENCES DE QUALITE POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, du performance status, de ses comorbidités, du stade TNM, du type histologique, des caractéristiques moléculaires, 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 ses proches.
- 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, ainsi que de soins de support.
- Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
- Le patient et ses proches 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'oncogénétique sera proposée.
- Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie



## SOMMAIRE

Exigences de qualité dans la prise en charge des cancers.....	5
Sommaire.....	7
Introduction – épidémiologie.....	9
Diagnostic histopathologique des tumeurs épithéliales du thymus.....	11
Quelle classification utiliser pour la stadification des tumeurs épithéliales du thymus ?.....	16
Quels sont les facteurs pronostiques ?.....	20
Manifestations auto-immunes associées aux tumeurs épithéliales thymiques.....	21
Éléments du diagnostic positif et différentiel d'une tumeur épithéliale thymique.....	26
Bilan pré-thérapeutique.....	28
Modalités thérapeutiques.....	29
1. Chirurgie des tumeurs épithéliales thymiques.....	29
2. Radiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus.....	32
3. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus.....	36
4. Thérapies ciblées.....	39
5. Immunothérapie.....	40
Synthèse des indications thérapeutiques.....	44
Surveillance.....	46
Références.....	47



## INTRODUCTION – EPIDEMIOLOGIE

**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 2011 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 octobre 2021, plus de 3600 patients avaient été présentés pour discussion au réseau.

Le site internet du réseau est [www.rythmic.org](http://www.rythmic.org).

Les tumeurs épithéliales du thymus, incluant thymomes et carcinomes thymiques, sont des tumeurs rares. En France, les données déclaratives collectées dans le cadre du réseau RYTHMIC rapportent une incidence de 3,4 par millions d'habitants, soit entre 200 et 250 nouveaux cas chaque année [1]. Ces tumeurs représentent environ 20 % des tumeurs médiastinales et environ 50 % des tumeurs du médiastin antérieur.

L'âge moyen au diagnostic des tumeurs épithéliales thymiques est compris entre 50 et 60 ans, mais ces tumeurs peuvent être observées à tout âge, et en particulier chez les enfants. Il n'y a pas de prédisposition liée au sexe, même si une tendance à une prépondérance féminine a été rapportée pour les sous-types A, AB, et B1, et une prépondérance masculine pour les carcinomes [2, 3, 5-8].

Aucun facteur favorisant le développement des tumeurs épithéliales thymiques, en particulier environnemental ou infectieux, n'a été identifié à ce jour. Les données rapportant la survenue de thymome après exposition à des radiations ionisantes, chez les individus immunodéprimés, y compris le contexte d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou après transplantation d'organe solide, sont d'interprétation difficile, en particulier dans le contexte du diagnostic différentiel avec une hyperplasie thymique rebond, fréquente dans ces situations.

Certaines maladies génétiques, comme la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1), sont associées à une incidence plus élevée de tumeurs thymiques, thymomes et carcinoïdes thymiques, dans un contexte familial et d'association à des syndromes de susceptibilité au cancer [9]. En outre, les patients aux antécédents de tumeur épithéliale thymique ont un risque accru de développer des cancers extra-thymiques, hématopoïétiques, - lymphomes diffus à grandes cellules B et leucémies -, et solides – cancers gastriques, colorectaux, pancréatiques, thyroïdiens - [10] ; ces associations pourraient correspondre autant à l'existence de facteurs étiologiques communs ou à un déficit des mécanismes de l'immunité anti-tumorale, qu'à des effets indésirables des traitements mis en œuvre ou à des biais de surveillance.

Près d'un tiers des patients atteints de tumeur épithéliale thymique sont asymptomatiques au diagnostic, situation plus fréquente en cas de tumeur de stade précoce [11]. Environ un tiers des patients présentent des symptômes locaux liés à la compression médiastinale, comme des douleurs thoraciques, une toux et une dyspnée; environ la moitié de ces patients présentent également des signes systémiques. Près de 30% des patients présentent une maladie auto-immune associée au diagnostic. Plus rarement, un syndrome cave supérieur, une dysphonie, ou des hémoptysies peuvent être observés, en fonction du potentiel d'invasion de la tumeur [11]. Les signes généraux sont plus rares (moins de 10% des patients), et plus fréquents en cas de carcinome thymique.

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.

## 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, 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. La classification de Masaoka est remplacée par la stadification TNM.

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 et révisée en 2015 [12].

**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 (adénocarcinomes, basaloïdes...)
- Tumeurs neuro-endocrines bien différenciées : tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques
- Tumeurs neuro-endocrines peu différenciées : NE à grandes cellules, C à petites cellules

L'ITMIG a proposé des recommandations pour l'analyse anatomo-pathologique des tumeurs thymiques [11].

### 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, ou d'un prélèvement en totalité si la tumeur est de petite taille. 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.

- Le repérage des blocs avec leur correspondance anatomique doivent être notifiés.
- 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

Une marge antérieure ou postérieure peut être notée envahie et la résection malgré tout considérée comme complète en situation de limite anatomique.

- 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 [12].

#### **- 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 nid, 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 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 de 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 combiné 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.

Le diagnostic différentiel entre carcinome thymique et carcinome épidermoïde broncho-pulmonaire primitif peut être complexe sur le plan clinique, même si certaines caractéristiques – statut non fumeur, présentation médiastinale – peuvent orienter vers une origine thymique primitive. Les marqueurs CD5 et CD117 sont exprimés par plus de 80% des carcinomes thymiques. Dans une série du réseau RYTHMIC, la co-expression de CD117 et CD5 n'était observée que dans 2 cas sur 251 patients atteints de cancer bronchiques analysés [13].

	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%)

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 (avec réarrangement BRD4-NUT), non thymique, et d'un sarcome médiastinal (avec inactivation de SMARCA4). Des essais cliniques avec inhibiteurs de bromodomains (protéine BET) sont en cours, en situation de carcinome avec réarrangement de BRD4-NUT.

**Dans le cadre du réseau RYTHMIC, une double lecture systématique par un panel d'expert pathologistes est organisée pour tous les dossiers présentés en réunion de concertation pluri-disciplinaire nationale. L'analyse des résultats de la relecture montre un taux de discordance de près de 40%, avec une potentielle modification de la stratégie thérapeutique dans 7% des cas [14].**

## Marqueurs immunohistochimiques 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>• Focalemement 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>
<b>GLUT1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cellules épithéliales thymiques corticales et médullaires</li><li>• 80% des carcinomes thymiques (marquage diffus) et thymomes B3 ( marquage zonal)</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>

## QUELLE CLASSIFICATION UTILISER POUR LA STADIFICATION DES TUMEURS EPITHELIALES DU THYMUS ?

Pour les thymomes, la classification la plus communément utilisée est celle de Masaoka [15]. L'ITMIG a proposé en 2011 un consensus pour chaque critère défini dans la classification de Masaoka [16].

### 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. 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.</li></ul>
<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 [17].

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
Type A	11,5% (3%-26%)	8-88 (64)	1 :1,4	0-33% (17%)	60%	31%	8%	0,5%	0,5%
Type AB	27,5% (15%-43%)	11-89 (57)	1 :1,4	6-42% (18%)	67%	26%	6%	1%	-
Type B1	17,5% (6%-53%)	6-83 (50)	1 :1,6	7-70% (44%)	50%	37%	9%	3%	1%
Type B2	26,0% (8%-41%)	4-83 (49)	1 :1	24-71% (54%)	32%	29%	28%	8%	3%
Type B3	16,0% (3,4%-35,1)	8-87 (55)	1 :0,8	25-65% (50%)	19%	36%	27%	15%	3%
Micronodulaire	1,0%	41-80 (65)	1,5 :1	Rare	62%	36%	-	2%	-
Métaplasique	<1,0%	28-71 (50)	1 :1	Très rare	75%	17%	8%	-	-

### CLASSIFICATION TNM 8<sup>ème</sup> édition

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 10 808 patients pris en charge entre 2000 et 2012 [12]. Cette proposition a été adoptée par l'UICC/AJCC comme nouvelle stadification des tumeurs thymiques à partir de janvier 2018. 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 développées à partir des données de la littérature, et selon cette nouvelle classification.

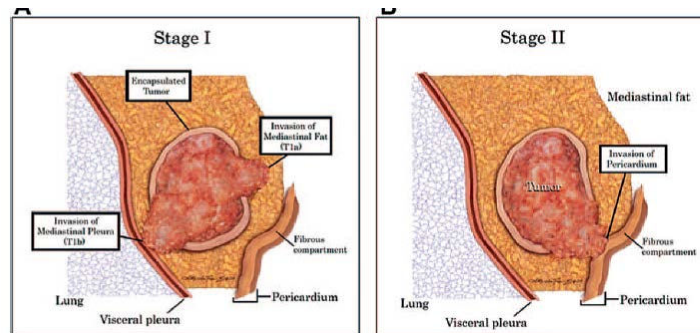
<b>T1</b>	<b>T1a</b>	Encapsulé ou non, extension limitée au médiastin, avec ou sans extension à la graisse médiastinale
	<b>T1b</b>	Extension à la plèvre médiastinale
<b>T2</b>		Invasion du péricarde (partielle ou complète)
<b>T3</b>		Invasion d'au moins une des structures suivantes: poumon, veine brachio-céphalique, 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**

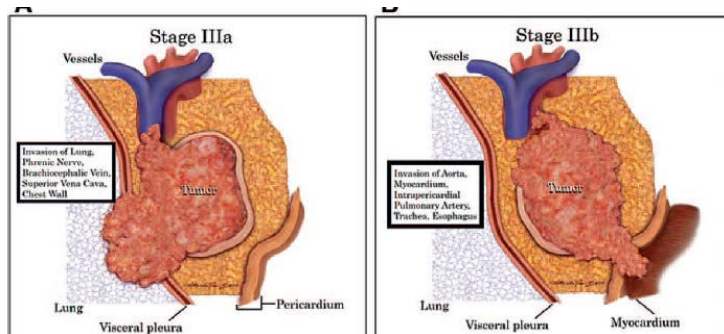
**Masaoka-Koga-ITMIG**

<b>I</b>	T1N0M0	I, IIA, IIB, III
<b>II</b>	T2N0M0	III
<b>IIIa</b>	T3N0M0	III
<b>IIIb</b>	T4N0M0	III
<b>Va</b>	T1-4 N0,1 M0,1a	IVA, IVB
<b>IVb</b>	T1-4 N0-2 M0-1b	IVB

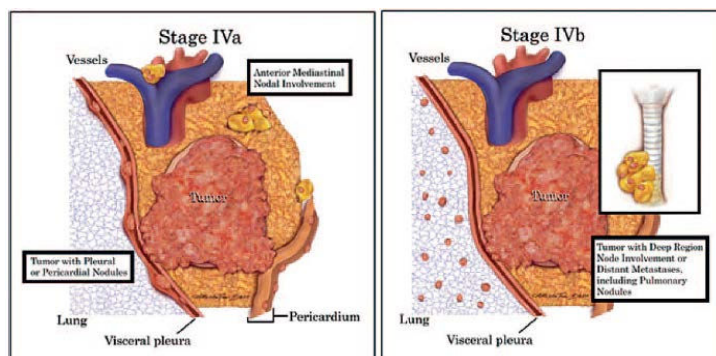
**Stades I et II**



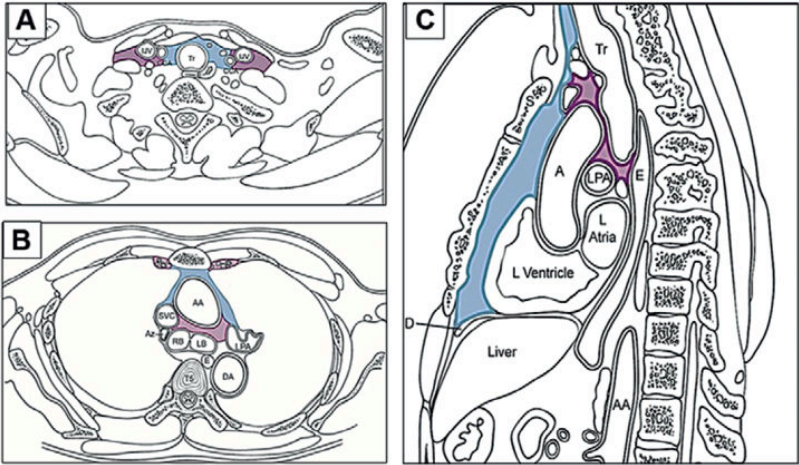
**Stades III**



**Stades IV**



Statut N dans la classification TNM : 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 histologique de l'OMS 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 [19].

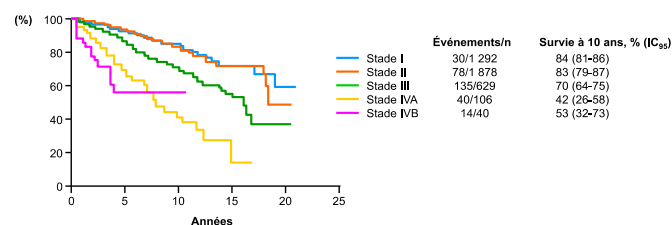
La valeur pronostique de la classification de Masaoka-Koga a été évaluée chez plus de 2000 patients inclus dans la cohorte de l'*European Society of Thoracic Surgery* [20]. L'invasion microscopique de la capsule n'apparaissait pas comme un facteur pronostique défavorable dans l'analyse de la base de l'ITMIG, ce qui a conduit à ne pas la considérer dans le système de stadification TNM.

Dans la cohorte de 10808 patients colligés par l'ITMIG [21], 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 récidives pour les thymomes de stade I-II était de 8% à 10 ans.

Données basées sur la classification de Masaoka-Koga

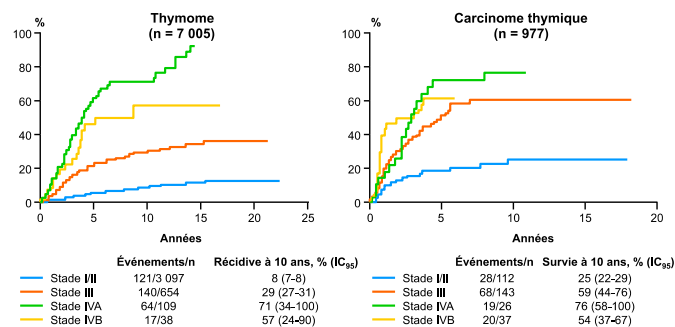
### Base internationale de données rétrospectives ITMIG

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



### Base internationale de données rétrospectives ITMIG

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



## MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES ASSOCIEES AUX TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES

Des manifestations auto-immunes sont mises en évidence chez près d'un tiers des patients au diagnostic [22, 23]. Ces syndromes « para-thymiques » sont liés à la fois à une dérégulation de la différenciation des lymphocytes T par les cellules épithéliales thymiques médullaires tumorales, et à l'expression aberrante d'antigènes par la tumeur. Un des mécanismes conduisant au développement de manifestations auto-immunes chez les patients porteurs de thymome, est l'inactivation du facteur de transcription Auto-Immune REgulator (AIRE), responsable de la transcription des gènes encodant les antigènes tissulaires du soi [24]. Ces manifestations ne sont donc pas de syndromes paranéoplasiques à proprement parler.

La myasthénie est le syndrome para-thymique le plus fréquent [25], retrouvée chez près d'un tiers des patients; à l'inverse, seuls 10-15% des patients porteurs d'une myasthénie sont porteurs d'un thymome, dont le diagnostic différentiel avec une simple hyperplasie thymique, fréquente dans ce contexte, requiert parfois une biopsie chirurgicale. La recherche d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine est systématique, en particulier avant tout geste chirurgical, du fait du risque de myasthénies pauci-symptomatiques pouvant s'exacerber dans un contexte spécifique. Les myasthénies observées en association aux thymomes sont exceptionnellement séronégatives, et l'électromyogramme n'est pas nécessaire en cas de positivité des anticorps; il n'est recommandé qu'en situation de discordance entre dosage et manifestations cliniques. A l'inverse, on retrouve en moyenne 15-20 % de thymomes chez les patients myasthéniques. La myasthénie, comme les autres syndromes para-thymiques, peuvent survenir de façon précoce, synchrone, ou métachrone.

Une exacerbation de la myasthénie doit inciter à rechercher une rechute tumorale thymique locale et/ou à distance et notamment pleurale.

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

**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.**

Plus de 25 autres syndromes para-thymiques ont été décrits, les plus fréquents étant l'érythroblastopénie (10% des cas) et l'hypogammaglobulinémie (5-10% des cas). La myasthénie est souvent associée à ces autres affections auto-immunes (15% à 20% des cas), responsables du décès du patient dans 25% des cas dans certaines séries. Des myosites peuvent s'y associer. La thymectomie ne les améliore que de façon très inconstante, ces affections auto-immunes ne correspondant pas à des syndromes paranéoplasiques.

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 bilan biologique minimal recommandé en cas de suspicion de tumeur thymique est le suivant :

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

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

<b>Neuromuscular disorders:</b> <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>	<b>Immune deficiency disorders:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypogammaglobulinaemia (Good syndrome)</li><li>• T-cell deficiency syndrome</li></ul>
<b>Haematological disorders:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Red cell aplasia</li><li>• Pernicious anaemia</li><li>• Pancytopenia</li><li>• Haemolytic anaemia</li></ul>	<b>Endocrine disorders:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Autoimmune polyglandular syndrome</li><li>• Addison syndrome</li><li>• Thyroiditis</li></ul>
<b>Collagen and autoimmune disorders:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Systemic lupus erythematosis</li><li>• Rheumatoid arthritis</li><li>• Sjögren syndrome</li><li>• Scleroderma</li><li>• Interstitial pneumonitis</li></ul>	<b>Dermatological disorders:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pemphigus</li><li>• Lichen planus</li><li>• Chronic mucocutaneous candidiasis</li><li>• Alopecia areata</li></ul>
	<b>Miscellaneous disorders:</b> <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>

## Médicaments et myasthénie

CLASSE	MOLECULES CONTRE-INDIQUEES	REFERENCES	MOLECULES A UTILISER AVEC PRECAUTION*	REFERENCES
Anti-infectieux	AMINOSIDES IV : TOUS	- Liu C., HU F., 2005. - Harnett MT, Chen W., Smith SM., 2009. - Wittbrodt E., 1997. - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997	AMINOSIDES ET POLYMINES EN APPLICATION LOCALE : TOUS	- MGFA, 2009.
	POLYMYXINES : Colistine	- Decker DA., Fincham RW., 1971. - Wittbrodt E., 1997. - Barrons R., 1997.	FLUOROQUINOLONES : TOUS IV et po	- Wang SH. <i>et al</i> , 2013. - Vial T. <i>et al</i> , 1995. - Jones C. <i>et al</i> , 2011. - Sieb JP., 1998. - Gunduz <i>et al</i> , 2006. - Wittbrodt E., 1997. - Barrons R., 1997. ; - MGFA, 2009. - Gutierrez <i>et al</i> , 2013.
	CYCLINE INJECTABLE : doxycycline	- Wittbrodt E., 1997 - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997.	LINCOSANIDES : Lincomycine, Clindamycine	- Wittbrodt E., 1997. - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997.
	MACROLIDES : Téli-thromycine	- Liu CN., Somps CJ., 2010. - Perrot X. <i>et al</i> , 2006. - Prescire international, 2010, 2007. - Wittbrodt E., 1997. - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997.	MACROLIDES : Erythromycine, Azithromycine	- Cadisch R. <i>et al</i> . 1996. - May EF, Calvert PC., 1990. - Wittbrodt E., 1997. - Barrons R., 1997.
	ANTIPALUDEENS : Quinine, Chloroquine, Halofantrine, Méfloquine	- Schumm F. <i>et al</i> , 1981. - Jörn P. Sieb, <i>et al</i> , 1996. - Wittbrodt E., 1997. - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997. - Tranchant C., 2009.	BETA-LACTAMINES : Pénicillines, imipénem/cilastatine, aztreonam	- Wittbrodt E., 1997 - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997.
			SULFAMIDES : TOUS	- MGFA, 2009.
			INTERFERON ALPHA	- Congeni JP., Kirkpatrick RB., 2013. - Perez A. <i>et al</i> , 1995. - Wittbrodt E., 1997.
Médicaments cardio-vasculaires	ANTIARYTHMIQUES : Quinidine	- Wittbrodt E., 1997. - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997.	ANTIARYTHMIQUES : Lidocaïne IV	- Wittbrodt E., 1997 - Haroutiunian S. <i>et al</i> , 2009.
	BETABLOQUANTS : TOUS	- Komar J. <i>et al</i> , 1987. - Jonkers I. <i>et al</i> , 1996. - Wittbrodt E., 1997. - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997.	INHIBITEURS CALCIQUES : Verapamil IV et po	- Jonkers I. <i>et al</i> , 1996. - Swash M., Ingram DA., 1992. - Lee ST., Ho ST., 1987. - Barrons R., 1997.
			STATINES : TOUS	- Oh SJ. <i>Et al</i> , 2008. - De sousa E., Howard J., 2008. - Baker SK, Tarnopolsky MA, 2006.
Anesthésiques	<b>PAS DE CONTRE-INDICATION ABSOLUE</b>			
	CURARES NON DEPOLARISANTS : Atracurium, Cisatracurium, vécuronium, mivacurium  <i>Sensibilité augmentée : réduction de la posologie attendue, monitoring instrumental de la curarisation indispensable</i>	- Lammens <i>et al</i> , 2011 - Santeularia MT. <i>et al</i> .1998. - De Lemos JM. <i>et al</i> , 1999. - Fiacchino F. <i>et al</i> , 1990. - Stillwell R. <i>et al</i> , 1993. - Wittbrodt E., 1997 - MGFA, 2009.	CURARES DEPOLARISANTS : Suxaméthonium  <i>Sensibilité réduite : augmentation posologique attendue, monitoring instrumental de la curarisation indispensable. Risque accru de bloc neuromusculaire de phase II en cas d'injections itératives.</i>	- Lammens <i>et al</i> , 2011 - De Lumos JM. <i>et al</i> , 1999. - Wittbrodt E., 1997 - MGFA, 2009.
	ANESTHESIQUES LOCAUX : Lidocaïne en application locale	- Wittbrodt E., 1997 - Haroutiunian S. <i>et al</i> , 2009.	ANESTHESIQUES GENERAUX : Kétamine	- Riegler L. <i>et al</i> , 1983.
	ANESTHESIQUES VOLATILS	- Wittbrodt E., 1997		

CLASSE	MOLECULES CONTRE-INDIQUEES	REFERENCES	MOLECULES A UTILISER AVEC PRECAUTION*	REFERENCES
		- MGFA, 2009.		
<b>Médicaments du SNC</b>	<b>ANTICONVULSIVANTS :</b> Phénytoïne, Fosphénytoïne	- Kwan SY <i>et al</i> , 2000. - Wittbrodt E., 1997 - MGFA, 2009.	<b>ANTICONVULSIVANTS :</b> Barbituriques IM ou IV (Phénobarbital), Carbamazépine, Gabapentine, Prégabaline	- Wittbrodt E., 1997 ; MGFA, 2009. - Rasmussen M., 2004. - Kurian MA, 2003. - Sheen VL. <i>Et al.</i> , 2010. - Scheschonka A., Beuche W., 2003. - Boneva N. <i>et al</i> , 2000. - Haroutiunian S. <i>et al</i> , 2009.
	<b>ANTISPASTIQUES :</b> Dantrolène	- Atsumi M. <i>et al</i> , 2003.	<b>NEUROLEPTIQUES :</b> Chlorpromazine, Phénothiazines	- Mcquillen MP <i>et al</i> , 1963. - Wittbrodt E., 1997 - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997.
			<b>THYMOREGULATEURS :</b> Lithium	- Lipton ID, 1987. - Alevizos B. <i>et al</i> , 2006. - Wittbrodt E., 1997 - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997.
			<b>ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES :</b> TOUS	- Haroutiunian S. <i>et al</i> , 2009.
			<b>BZD ET HYPNOTIQUES APPARENTES :</b> TOUS, zolpidem, zopiclone	- Haroutiunian S. <i>et al</i> , 2009.
			<b>OPIACES :</b> TOUS	- Haroutiunian S. <i>et al</i> , 2009. - Lammens S. <i>et al</i>
<b>Immunité</b>	<b>DERIVES SULFYDRILES :</b> D-pénicillamine, Tropicionine	- Poulas K. <i>et al</i> , 2012. - Zivkovic SA, Medsger TA Jr., 2007. - Drosos AA. <i>et al</i> , 1993. - Frey RA. <i>et al</i> , 1994. - Bonnet M. <i>et al</i> , 1995.	<b>CORTICOÏDES :</b> En début de traitement ( <i>risque partiellement contrôlé par une augmentation progressive de la dose</i> )	- Wittbrodt E., 1997 - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997.
	<b>VACCINS VIVANTS (si ttt par corticoïdes ou immunosuppresseur) :</b> Rougeole, Oreillons, Rubéole, Varicelle, Fièvre jaune, Rotavirus, BCG	- Tranchant C., 2009.	<b>MEDICAMENTS DE LA SEP :</b> Riluzole, Acétate de Glatiramère	- MGFA, 2009.
<b>Autres</b>	<b>MAGNESIUM IV</b>	- Haroutiunian S. <i>et al</i> , 2009. - Catanzarite VA. <i>et al</i> , 1984. - Mueksch JN, Stevens WA., 2007. - Cohen BA. <i>et al</i> , 1976.	<b>MAGNESIUM po. :</b> TOUS dont Maalox®, Berocca®, MagnéB6®, Rennie®	- Tranchant C., 2009. - Lammens S. <i>et al</i> , 2010.
	<b>ANTISPASMODIQUES ANTICHOLINERGIQUES :</b> Oxybutinine	- Tranchant C. , 2009.	<b>PATCH NICOTINIQUE</b>	- Moreau T. <i>et al</i> - Lammens S. <i>et al</i> , 2010. - Tranchant C., 2009. - Wittbrodt E., 1997
	<b>COLLYRES BETABLOQUANTS :</b> TOUS	- Wittbrodt E., 1997 - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997.	<b>PRODUITS DE CONTRASTE IODES :</b> TOUS	- Somashekar DK. <i>et al</i> , 2013. - Frank JH. <i>et al</i> , 1987. - Bonmarchand G. <i>et al</i> , 1987. - Chagnac Y. <i>et al</i> , 1985. - MGFA, 2009. - Barrons R., 1997.
	<b>TOXINE BOTULIQUE</b>	- Dressler D., 2010. - Iwase T., Iwase C., 2006. - Farooq S. <i>et al</i> , 2009. - MGFA, 2009.	<b>CYTOTOXIQUES :</b> Fludarabine, Cisplatine, Interleukine 2	- MGFA, 2009.

IV : intraveineux ; IM : intramusculaire ; po : per os ; ttt : traitement

\* Molécules à utiliser avec précaution : molécules employées en milieu hospitalier, justifiant une surveillance particulière pendant le traitement (monitoring spécifique) et l'avis d'un neurologue.

**Médicaments pouvant être utilisés chez le patient myasthénique :**

**Antalgiques :** paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, Triptans (Haroutiunian S. *et al*, 2009).

**Antiépileptiques :** topiramate (Haroutiunian S. *et al*, 2009)

**ISRS :** fluoxétine, duloxétine (Achiron A. *et al*, 1999 ; Haroutiunian S. *et al*, 2009)

**Vaccin :** vaccin anti grippal (Auriel *et al*, 2011), Diphtérie, Tétanos, Polio injectable, Coqueluche

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

### PRINCIPES

- La prise en charge diagnostique doit intégrer les éléments de diagnostic positif et de diagnostic différentiel face à une masse médiastinale antérieure. A noter que, dans le cadre du diagnostic différentiel des tumeurs médiastinales, le dosage de l'alpha-foeto-protéine et de l'hCG totale est recommandé chez l'homme.
- 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 [26]. 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.

#### Définition de la résecabilité

**L'évaluation de la résecabilité représente ainsi la première étape de la prise en charge d'une tumeur thymique ; en effet, la résection complète représente le facteur pronostique le plus constant et le plus significatif sur la survie sans progression et la survie globale des patients [5-8, 30].**

**L'évaluation de la résecabilité des tumeurs thymiques est principalement basée sur l'expertise du chirurgien; il est recommandé de discuter des indications opératoires dans le cadre d'une réunion de concertation pluri-disciplinaire oncologique, possiblement de recours, comme celle mise en place par le réseau RYTHMIC.**

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

## DIAGNOSTIC POSITIF [27]

- 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. Bien que construite sur l'analyse de pièces opératoires, la classification anatomo-pathologique de l'OMS est applicable aux prélèvements de petite taille, avec toutefois une représentativité faible ne permettant pas un sous-typage précis des thymomes, compte tenu de la fréquente hétérogénéité tumorale observée en cas de lésion volumineuse; des discordances sur le sous-type histologique sont ainsi habituelles entre l'analyse d'une biopsie pré-thérapeutique et celle d'une pièce opératoire, ce d'autant qu'une influence des traitements pré-opératoires, corticoïdes ou chimiothérapie, est possible. Ces petites biopsies sont en revanche suffisantes pour distinguer un thymome ou un carcinome thymique, d'un lymphome ou d'une autre tumeur solide.
- 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 thymiques, le diagnostic doit éliminer une métastase d'un carcinome extra-thymique. Outre l'immunohistochimie, la réalisation d'un bilan d'extension complet est nécessaire.
- **Le diagnostic différentiel avec une hyperplasie thymique, vraie ou lymphoïde**, ou avec un thymus non-hyperplasique non-involué, peut être difficile. Une hyperplasie thymique vraie, « rebond » doit être envisagée après un stress, des brûlures, l'administration d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie, d'un traitement anti-hormona, ou la grossesse. Une hyperplasie lymphoïde thymique est fréquemment observée chez les patients atteints de vascularite, de connectivite, mais aussi d'hyperthyroïdie ou de myasthénie. Les caractéristiques tomodensitométriques des hyperplasies sont spécifiques, avec la mise en évidence d'une lésion médiastinale antérieure, respectant la forme bi-pyramidale triangulaire, symétrique du thymus normal, avec une densité homogène, et une densité mixte, grasseuse de faible atténuation [28]. L'imagerie par résonance magnétique, utilisant des séquences en contraste de phase (DIXON), peut permettre une meilleure identification de cette infiltration grasseuse microscopique typique des hyperplasies, et non observée en cas de lésion tumorale.

## BILAN PRETHERAPEUTIQUE

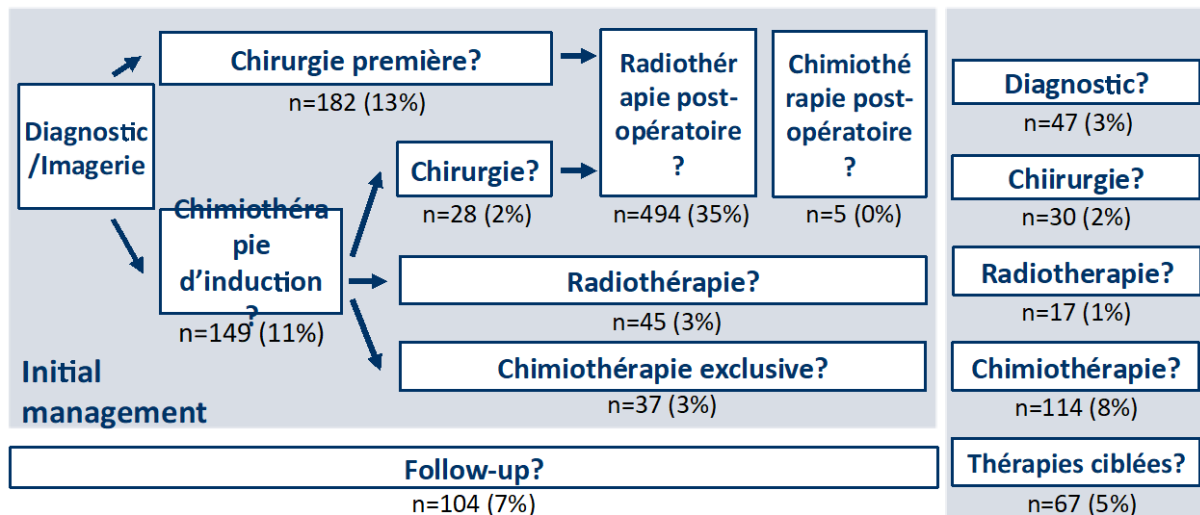
- Radiographie thoracique (existence d'une paralysie phrénique)
- Tomodensitométrie thoracique avec coupes abdominales hautes
- **IRM thoracique** : deux indications : 1/pour différencier une tumeur épithéliale d'une hyperplasie (nécessité d'une imagerie en contraste de phase –DIXON - dans ce contexte : l'hyposignal en opposition de phase est observé en cas d'hyperplasie), en cas de tumeur kystique ; 2/ pour évaluer l'invasion médiastinale en situation de tumeur avancée avec option chirurgicale
- TEP-Scan : recommandé uniquement pour les tumeurs invasives ou récidivantes ; optionnel pour les autres cas ; le TEP-scan peut avoir un intérêt dans le diagnostic différentiel d'une masse médiastinale antérieure.
- Exploration fonctionnelles respiratoires
- Systématique : 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
- 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 [29].

VARIABLE	CRITERES
Taille (cm)	X-axe, Y-axe, Z-axe (cranio-caudal)
Contour	Limité Lobulé
Densité interne	Homogène Hétérogène Kystique
Calcification	
Infiltration de la graisse péri-thymique	
Invasion de plus de 50% de la surface des structures médiastinales	
Invasion endoluminale directe	
Invasion pulmonaire	
Invasion pleurale	Unilatérale/Bilatérale/Nombre de nodules
Invasion ganglionnaire médiastinale (petit axe > 1 cm)	
Invasion phrénique	
Métastases extra-thoraciques	

## 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. L'adresse du site internet du réseau est [www.rythmic.org](http://www.rythmic.org) Entre janvier 2012 et aout 2015, 1000 patients ont été discuté dans ce cadre, posant 825 questions spécifiques lors des réunions de concertation pluridisciplinaire [30].



### 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.**

Pour les tumeurs de stade I-II, la procédure habituellement pratiquée est une thymo-thymectomie en bloc élargie à la graisse péri-thymique et médiastinale antérieure et emportant les plèvres médiastines [31, 32]. Les tumeurs de stade III et IV – *le stade ne limitant pas à lui seul une approche chirurgicale à visée curative* - nécessitent une résection en bloc de la tumeur et des structures adjacentes envahies (poumon -habituellement avec une résection limitée -, plèvre, péricarde, gros vaisseaux). La résection de structures vasculaires veineuses (veine innominée/tronc veineux brachiocéphalique gauche et veine cave supérieure) peut être partielle avec suture, ou complète avec reconstruction prothétique. Les zones de résection incertaines doivent être repérées avec des clips afin de guider une radiothérapie post-opératoire ultérieure, et repérées sur la pièce d'exérèse.

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

La préservation des nerfs phréniques est particulièrement cruciale chez les patients atteints de myasthénie, mais augmente le risque de récurrence locale, sans modifier la survie des patients [33]. En

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

L'interprétation des tranches de sections tumorales, réalisées de façon extemporanée, doit être circonspecte, avec un risque élevé de faux-positifs et de faux-négatifs [11].

**La réalisation d'un curage ganglionnaire systématique, outre la résection de toute adénopathie suspecte d'envahissement tumoral est recommandée, bien qu'en fait rarement rapportée dans les séries chirurgicales ;** le développement du système de stadification TNM engage à réaliser ce curage, à la fois des ganglions médiastinaux et cervicaux antérieurs [18]. Un échantillonnage des autres régions (région para-trachéale, fenêtré aorto-pulmonaire, région sous-carinaire) est proposé en cas de tumeur de stade III ou IV. Un curage complet est recommandé en cas de carcinome thymique, en raison du taux élevé de propagation lymphatique (20% contre 3% dans les thymomes) [34].

L'approche opératoire dépend de la localisation et de l'étendue de la tumeur. La sternotomie médiane est la voie d'abord historique.

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.

Les approches à thorax fermé sont aujourd'hui souvent proposées en cas de tumeur de moins de 4 cm, sans signes d'invasion [35]. 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, et d'équipements (chirurgie vidéo-assistée, chirurgie robotique). Des recommandations pour la chirurgie mini-invasive des tumeurs thymiques ont été proposées.

**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.

#### Principes de la chirurgie à thorax fermé des tumeurs thymiques

- La chirurgie à **thorax fermé** signifie utilisation d'une voie d'abord minimale, que celle-ci soit cervicale, thoracique uni ou bilatérale, abdominale et qu'elle soit ou non robot-assistée.
  - Ces abordos sont validés pour les stades I, discutés pour les stades II et non validés pour les stades III et IV.
- 
- L'objectif doit être la résection tumorale complète, incluant la tumeur, le thymus non-tumoral résiduel, et la graisse péri-thymique, notamment médiastinale antérieure.
  - La conversion vers une voie d'abord ouverte est nécessaire en cas de risque de résection non carcinologique (envahissement tumoral de la capsule, résection incomplète, rupture tumorale) ou de difficulté de dissection faisant courir un risque opératoire. La conversion n'est pas considérée comme une complication de la chirurgie mini-invasive.
  - L'incision réalisée pour extraire la pièce opératoire doit être suffisamment large pour éviter la fragmentation de la tumeur. L'extraction de la pièce doit être protégée.
  - 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 limite est suspectée.

### **Option**

La chirurgie de réduction tumorale peut être discutée pour faciliter la réalisation d'une radiothérapie, en cas de thymome. Son intérêt en termes de survie semble limité [36].

**Option pour les stades IVA :** Une possibilité est la réalisation d'une chimiothérapie hyperthermie intrapleurale après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire [37]. Les protocoles de chimio-hyperthermie sont variables, et peuvent inclure la mitomycine, le cisplatine, ou l'adriamycine. Certains patients, après évaluation extensive, peuvent également bénéficier d'une chirurgie de type pleuro-pneumonectomie.

L'ITMIG a récemment proposé des recommandations pour la préparation de la pièce opératoire par le chirurgien [11].

### **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 limite 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.

### **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 (péricardophrénique, médiastinale, cervicale)
- indiquer l'utilisation de matériel hémostatique
- décrire les raisons d'une éventuelle conversion

**Exemple de schéma utilisé pour l'orientation de la pièce opératoire (D. Gossot, Institut Mutualiste Montsouris) [38]**



## **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 [34, 39-43]:

- 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, mais un bénéfice de survie pour les patients opérés de thymome de stade II/III en résection complète, retrouvé dans les analyses de cohorte récemment publiées;
- 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, mais un bénéfice de survie globale avec la radiothérapie ;
- 3) un bénéfice de survie sans récurrence et de survie globale avec la radiothérapie postopératoire après résection d'un carcinome thymique.

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 en situation de risque élevé 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) [44]. Le développement du système TNM 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 [45]).

## TRAITEMENT POST-OPERATOIRE

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) :

- **Résection complète** : au moins 45-50 Gy dans l'ensemble du volume-cible
- **Résection incomplète** : au moins 56 Gy + surimpression de la 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 [46].

La radiothérapie post-opératoire n'est pas systématiquement proposée 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. 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) [47-50].

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

### *Carcinomes thymiques*

Après résection complète d'un carcinome thymique, la radiothérapie post-opératoire est une option pour les tumeurs de stade I, doit être proposée pour les tumeurs de stade II, et est recommandée pour les tumeurs de stade III.

**La proposition de stratégie pour la radiothérapie post-opératoire, à valider en réunion de concertation pluri-disciplinaire, est la suivante [51]**

**- En cas de résection complète :**

**- Stades I TNM**

**- 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 (stades III Masaoka-Koga-ITMIG) : radiothérapie post-opératoire**

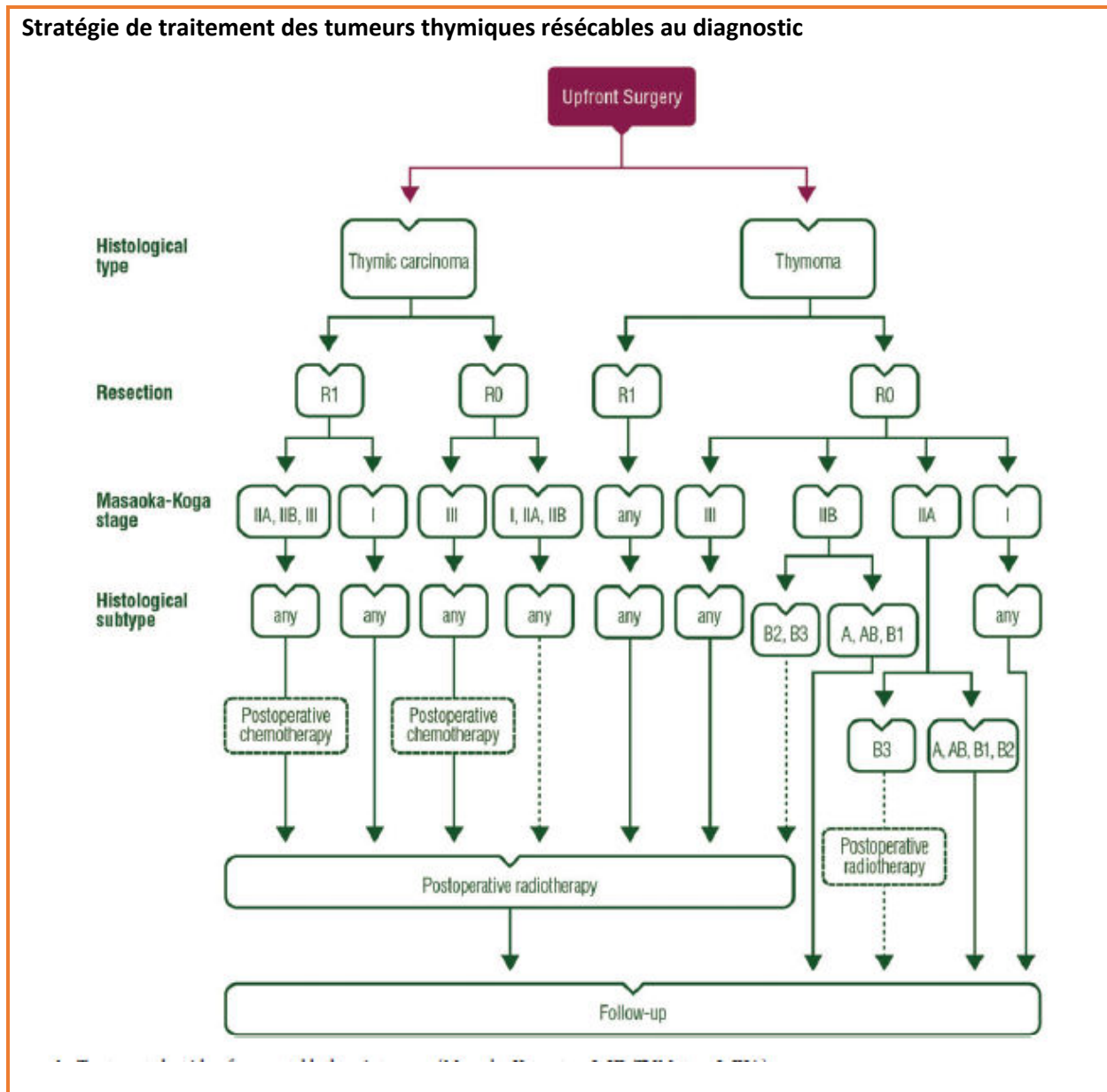
**- En cas de résection R1 : - radiothérapie post-opératoire**

**- En cas de carcinome thymique : - radiothérapie post-opératoire**

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

L'essai RADIO-RYTHMIC est en cours, et randomise, en situation de thymome de stade IIb/III de Masaoka-Koga après résection complète, la radiothérapie vs. une surveillance. La recommandation est d'inclure les patients éligibles dans cette étude.

## Stratégie de traitement des tumeurs thymiques résecables au diagnostic



### TRAITEMENT EXCLUSIF (TUMEUR NON OPEREE)

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.

### 3. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus

En cas de tumeur épithéliale thymique, la chimiothérapie est indiquée dans 3 situations cliniques différentes.

#### TUMEURS OPEREES

**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 être discutée en cas de carcinome thymique, à partir des stades II, III, et IV, en particulier en l'absence de chimiothérapie d'induction.**

#### TUMEURS LOCALEMENT AVANCEES

- En cas de tumeur localement avancée, la chimiothérapie d'induction a pour objectif 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), 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% (**Tableau 1**) [53, 54]. 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.

- **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-etoposide associé à une irradiation à la dose de 60 Gy.

#### TUMEURS METASTATIQUES OU RECIDIVANTES

- En cas de tumeur métastatique ou récidivante, non résécable, 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**) [53].

Le **protocole CAP** Cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>), Adriamycine (50 mg/m<sup>2</sup>), Cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>) **est le protocole le plus utilisé et donne probablement les meilleurs taux de réponse. Les associations de carboplatine et paclitaxel et de cisplatine etoposide et vincristine sont les alternatives les plus utilisées après le CAP [53-56]**, en particulier en cas de carcinome thymique.

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

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

**La prise en charge des récurrences** de tumeur épithéliale thymique repose sur une stratégie identique à celle conduite lors du traitement initial. Les récurrences, observées plus fréquemment en cas de tumeur avancée au diagnostic, de résection chirurgicale incomplète, ou chez les patients non opérés, surviennent le plus souvent dans les 5 années suivant le diagnostic. Près de 75% des récurrences surviennent au niveau pleural. Une nouvelle résection complète des lésions récurrentes représente le facteur pronostique le plus significatif dans cette situation [57], et la chirurgie est ainsi recommandée en cas de lésion récurrente résectable.

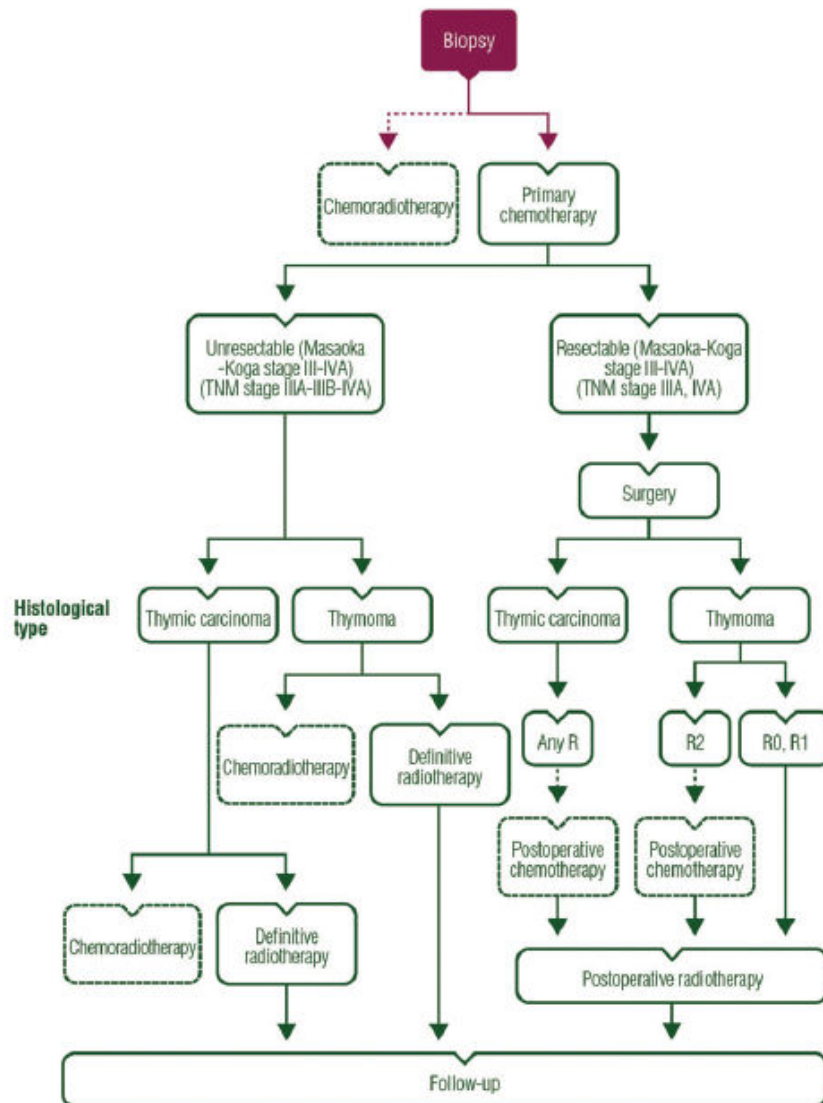
En cas de récurrence non résectable, plusieurs lignes consécutives de chimiothérapie peuvent être administrées. La ré-administration d'un agent cytotoxique précédemment efficace doit être envisagée, en particulier en cas de réponse antérieure, d'un délai prolongé avant la survenue de la récurrence, et, pour les anthracyclines, un état général conservé et des doses antérieurement reçues autorisant l'administration de 3 cycles supplémentaires, ce d'autant que la toxicité cardiaque peut être exacerbée chez les patients ayant antérieurement reçu une irradiation médiastinale [58]. La participation aux essais cliniques est recommandée.

Les protocoles habituellement proposés en situation de récurrence systémique sont les associations de carboplatine et paclitaxel, de platine et d'étoposide; la combinaison de capécitabine et gemcitabine est une option thérapeutique (Tableau 5). Ces protocoles ont été évalués dans des essais de phase II dédiés. Dans la cohorte RYTHMIC de 236 patients atteints de tumeurs épithéliales thymiques avancées, un traitement systémique en situation de première, seconde, troisième voire quatrième récurrence avait été délivré à 114, 81, 51 et 27 patients. Avec l'avancement dans les lignes successives, la chimiothérapie était moins utilisée, avec l'administration de sunitinib ou d'évérolimus pour près de la moitié des patients ; les taux de réponse étaient compris entre 11 et 25% ; les survies sans progression étaient de 7,7, 6,2, 5,9, et 6,5 mois, respectivement [53].

Les options pour les lignes thérapeutiques suivantes comportent le pemetrexed et l'étoposide par voie orale. En cas d'hypermétabolisme à l'océtréoscan, observé dans près de la moitié des cas de thymome, la somatostatine seule ou associée à la prednisone peut représenter une option, en particulier en l'absence d'éligibilité à l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique [59].

Les critères RECIST sont habituellement utilisés pour évaluer la réponse à la chimiothérapie ; une proposition est, pour les lésions pleurales, de prendre en compte le diamètre de l'axe le plus court, pour une mesure uni-dimensionnelle de deux sites tumoraux, à trois niveaux différents [60].

## Stratégie de traitement des tumeurs thymiques non résecables au diagnostic



#### 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 pluridisciplinaire nationale. Les médicaments discutés dans ce chapitre n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché en cas de tumeur thymique avancée.

##### Ciblage de KIT

La recherche de mutations de *KIT*, observées dans 9 à 10% des carcinomes thymiques, est une option afin de proposer, après échec d'une chimiothérapie de première ligne, un inhibiteur spécifique [61-65]. 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 de 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.

##### 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	++	++

##### Ciblage de l'angiogénèse

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 du 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 [65, 66]. **Le sunitinib représente ainsi une option dès la seconde ligne thérapeutique, indépendamment du type histologique ou du statut KIT.** Le lenvatinib – à la dose de 24mg - représente

également une option, pour les carcinomes thymiques, sur la base des résultats d'un essai de phase II [66b].

### Ciblage de mTOR

L'expérience de plusieurs équipes suggère l'intérêt des inhibiteurs de mTOR, avec des taux de contrôle de la maladie de 70-80%, et des survies sans progression de 10 à 12 mois [67]. L'everolimus (10mg/j) peut être discuté pour le traitement des tumeurs réfractaires, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours.

### Autres options

L'inclusion des patients atteints de tumeurs thymiques réfractaires dans des essais de phase précoce est proposée en situation avancée. Un séquençage avec panel de type NGS peut être proposé ; en effet, sur le plan moléculaire, des altérations oncogéniques pouvant rendre le patient potentiellement éligible à des essais thérapeutiques évaluant des thérapies ciblées, peuvent être identifiées. Dans une cohorte de 90 thymomes et 174 carcinomes thymiques, les altérations génomiques retrouvées chez plus de 10% des patients intéressaient les gènes CDKN2A/B, KIT, PTEN/MTOR/PI3K, ou HER2.

## 5. Immunothérapie

Les carcinomes thymiques expriment fréquemment PD-L1, ce qui représente un rationnel pour l'évaluation d'inhibiteurs de ce point de contrôle. Cette expression de PD-L1 est toutefois constitutive des cellules épithéliales thymiques et des lymphocytes immatures. De même, la charge mutationnelle est exceptionnellement élevée, même en cas de carcinome thymique – moins de 6% d'entre eux ont une >10 mutations/Mb [68].

	Techniques Antibody	Thymoma		Thymic carcinoma	
		(n)	PD-L1 positive (n, %)	(n)	PD-L1 positive (n, %)
National Cancer Center Tokyo	TMA clone E1L3 (H-score, 1% cut-off)	101	22 (23%)	38	26 (70%)
Stanford University	TMA, clone 5H1 (intensity high)	65	44 (68%)	4	3 (75%)
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	Slides, clone E1L3 (25% of tumour cells cut-off)	12	11 (94%)	12	4 (34%)
Kurume University	EPR1161 (H-score, 20% cut-off)	82	44 (54%)	25	20 (80%)
MD Anderson Cancer Center	Slides, clone E1L3 (5% of tumour cells cut- off)	74	47 (64%)	26	14 (54%)
Cedars-Sinai Medical Center	Clone SP142 (1% of tumour cells cut- off)	38	35 (92%)	8	4 (50%)

Après la publication de plusieurs rapports de cas cliniques, quatre essais ont été menés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs PD-1/PD-L1 chez des patients atteints de tumeurs épithéliales

thymiques avancées. La preuve principale provient d'une étude de phase II avec le pembrolizumab, chez des patients atteints de carcinomes thymiques [69]. Dans cette étude, tout antécédent de maladie auto-immune nécessitant un traitement était un critère d'exclusion. Chez les 41 patients inclus, 6 (15 %) ont développé des troubles auto-immuns graves : 2 cas de polymyosite et de myocardite, avec récupération complète avec stéroïdes, mais nécessité de mise en place d'un stimulateur cardiaque pour bloc auriculo-ventriculaire complet ; un cas de pancréatite, hépatite et diabète sucré de type 1 ; un cas de pemphigoïde bulleuse, récupération avec stéroïdes ; 1 cas de polymyosite et hépatite ; et 1 cas d'hépatite; trois patients ont dû cesser le traitement après ces manifestations indésirables. Le taux de réponse était de 23 % : il y a eu 1 réponse complète, 8 réponses partielles et 21 (53 %) patients présentant une maladie stable ; la durée médiane de réponse était de 23 mois. La survie médiane sans progression et la survie globale étaient respectivement de 4,2 et 24,9 mois. L'expression PD-L1 - par immunohistochimie avec l'anticorps DAKO 22C3 - était observée pour au moins 50% des cellules tumorales chez 10 patients, dont 6 ont répondu au pembrolizumab ; seuls 3 patients sur les 27 patients avec expression PD-L1 plus faible de cellules tumorales, ont répondu.

Un essai similaire a été mené en Corée [70]. Sur 33 patients inclus, 26 présentaient un carcinome thymique et sept un thymome. Sur ces 7 thymomes, deux (29 %) ont présenté une réponse partielle et cinq (72 %) avaient une maladie stable. Sur 26 carcinomes thymiques, cinq (19 %) avaient une réponse partielle et 14 (54 %) avaient une maladie stable. La survie médiane sans progression était de 6,1 mois pour les deux groupes. Cinq (71 %) des sept patients atteints d'un thymome et quatre (15 %) des 26 patients atteints d'un carcinome thymique ont signalé des effets indésirables de grade  $\geq 3$  de type auto-immun.

Une étude de phase II avec le nivolumab, un IgG4 Ab ciblant le récepteur PD-1, a été menée au Japon chez des patients atteints d'un carcinome thymique [71] ; 15 patients ont été recrutés dans la première phase. Onze patients présentaient une maladie stable, dont cinq patients avec un contrôle tumoral durable pendant 24 semaines ou plus. Le quatrième essai est un essai de phase I avec l'avelumab [72]. Dans cet essai, des données sur 8 patients ont été rapportées : 7 avec un thymome (2 de type B3, 1 de type B2/B3, 2 de type B2 et 1 de type B1) et 1 avec un carcinome thymique ; 2 patients avec un thymome avaient une réponse partielle confirmée, 2 des réponses non confirmées, 2 (incluant le patient avec un carcinome thymique) avaient une maladie stable et 1 avait une maladie progressive. Il est intéressant de noter que 3 patients ont réagi après l'administration d'une seule dose d'avelumab. Les effets indésirables liés au traitement étaient là encore des effets immunitaires potentiels, y compris une myosite, chez cinq patients, qui ont empêché la poursuite du traitement par l'avelumab.

Les données de l'essai NIVOTHYM rapportées lors du congrès de l'ESMO montrent, chez 55 patients atteints d'un thymome de type B3 ou d'un carcinome thymique, après exposition à une chimiothérapie à base de platine, puis traités par nivolumab, un taux de contrôle de 63%, avec une survie sans progression de 52% à 6 mois, avec profil de tolérance marqué par 2 patients ayant présenté une myocardite, et 1 patient une hépatite ; la sélection comportait un bilan auto-immun extensif et une surveillance cardiologique. La deuxième cohorte de l'essai est actuellement en cours pour évaluer l'association de nivolumab plus ipilimumab.

**En pratique, les conclusions concernant l'immunothérapie sont les suivantes : 1) l'immunothérapie avec des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ciblant PD-1 ou PD-L1 a montré une efficacité prometteuse dans les tumeurs épithéliales thymiques, avec des taux de réponse et une durée de réponse similaires aux études rapportées dans d'autres tumeurs solides ; 2) la toxicité est une préoccupation majeure, en dépit d'un bilan préalable systématique de l'auto-immunité, avec la survenue fréquente d'événements indésirables auto-immuns graves, principalement la myocardite, la myosite et l'hépatite, peut-être favorisée par des traitements antérieurs aux anthracyclines et la radiothérapie ; 3) l'immunothérapie ne constitue donc pas un traitement standard en situation de carcinome thymique, et ne devrait pas être pratiquée hors essais thérapeutiques. L'essai ETOP-EORTC**

**NIVOTHYM qui évalue l'association nivolumab et ipilimumab en situation de thymome B3 ou de carcinome thymique avancé réfractaire, est en cours d'ouverture en France.**

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

Légende: T: Thymome; TC: Carcinome thymique; Retrosp: Rétrospective. CODE: cisplatine (25mg/m2/semaine), vincristine (1mg/m2/semaine), adriamycine (40mg/m2/semaine), etoposide (80mg/m2x3days/semaine); CEE: cisplatine (75mg/m2/3 semaines), epirubicine (100mg/m2/3 semaines), etoposide (120mg/m2x3days/ 3semaines);CAPP: Cap et prednisone; CAMP: cisplatine (20mg/m2 x4d/3 semaines), adriamycine (40mg/m2/3 semaines), methylprednisolone (1000mg/m2x4days, 500mg/m2x2d/3 semaines)

Auteur	Protocole	n	Tumeur		Schéma	Taux de réponse (%)	Subsequent treatment			
			Type	Stade			Chirurgie (%)	Radiothérapie (%)	Aucun (%)	
								Résection complète		
<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	Retrosp	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	Retrosp	66	100	?	?	?
Bretti et al. 2004	ADOC / PE	25	T/TC	III-IVA	Retrosp	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	Retrosp	67	69	78	19	3
Jacot et al. 2005	CAP	5	T/TC	III-IVA	Retrosp	75	38	25	50	12
Yokoi et al. 2007	CAMP	14	T/TC	III, IV	Retrosp	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	Retrosp	40	100	80	0	0

**Tableau 2 : 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	40 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	85-92
					Cisplatine	50 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	
					Vincristine	0.6 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	
					Cyclophosphamide	700 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	
Loehrer et al. 1994	30	T/TC	Phase II	CAP	Cisplatine	50 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	51
					Adriamycine	50 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	
					Cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	
Giaccone et al. 1996	16	T	Phase II	PE	Cisplatine	60 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	56-60
					Etoposide	120 mg/m <sup>2</sup> x 3j / 3 s	
Loehrer et al. 2001	34	T/TC	Phase II	VIP	Etoposide	75 mg/m <sup>2</sup> x 4j / 3 s	32
					Ifosfamide	1.2 g/m <sup>2</sup> x 4j / 3 s	
					Cisplatine	20mg/m <sup>2</sup> x4j/3s	
Lemma et al. 2008	46	T/TC	Phase II	Carbo-Px	Carboplatine	AUC 5 / 3 s	43
					Paclitaxel	225 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	
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	80 mg/m <sup>2</sup> / 4 s	
					Irinotecan	60 mg/m <sup>2</sup> x3/4 s	56
Takeda et al. 2013	39	TC	Phase II	Carbo-Px	Carboplatine	AUC 6 / 3 s	36
					Taxol	200 mg/m <sup>2</sup> / 3 s	

## 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-III A, i.e. T3): - Chirurgie - Radiothérapie post-opératoire (45-50 Gy), avec boost	Tumeur résécable (TNM I-III A, 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:	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)

**Stade IVB**

Chimiothérapie exclusive

- Si la tumeur devient résécable:
  - option de chirurgie et radiothérapie post-opératoire
  - option de radiothérapie

- 
- 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)
- 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 tomодensitométrie thoracique 3 à 4 mois après la résection chirurgicale ;**
- (2) en cas de thymome de stade I ou II, après résection complète : tomодensitométrie 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: tomодensitométrie thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans à 5 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.

La vaccination contre la COVID-19 est proposée avec les vaccins PFIZER et MODERNA, une étude ayant montré l'absence d'augmentation du risque d'événement indésirable, même en situation de maladie auto-immune [73].

## REFERENCES

- 1- Bluthgen M, Dansin E, Kerjouan M, et al. P2.04-006 Updated Incidence of Thymic Epithelial Tumors (TET) in France and Clinical Presentation at Diagnosis. *J Thorac Oncol* 2017;12:S1000
- 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 - Kriegsmann M, Muley T, Harms A, et al. Differential diagnostic value of CD5 and CD117 expression in thoracic tumors: A large scale study of 1465 non-small cell lung cancer cases. *Diagn Pathol* 2015; 10: 210.
- 14 - Molina T, Bluthgen MV, Chalabreysse L, et al. Pathological central review of 290 thymic epithelial tumors (TET): The national network RYTHMIC experience. *J Clin Oncol* 2016; 34:8568-8568
- 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 - Meurgey A, Girard N, Merveilleux du Vignaux C, et al. Assessment of the ITMIG Statement on the WHO Histological Classification and of the Eighth TNM Staging of Thymic Epithelial Tumors of a Series of 188 Thymic Epithelial Tumors. *J Thorac Oncol* 2017;12:1571-1581.
- 18 - Thymic tumors. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Oxford: Wiley et Sons; 2017
- 19 - 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.
- 20 - 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.
- 21 - Detterbeck F. MS16.2 Towards a tnm-based prognostic classification for thymic tumours. *J Thorac Oncol* 2013 ;8 :S68
- 22 - Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic Disorders in Thymoma Patients. *J Thorac Oncol* 2014;9:S143-7
- 23 - Girard N, Mornex F, Van Houtte P, Cordier JF. Thymoma: a focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol*. 2009; 4:119-126.

- 24 - Mathis D, Benoist C. *Aire*. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:287-312.
- 25 - Padda SK, Yao X, Antonicelli A, et al. Paraneoplastic Syndromes and Thymic Malignancies: An Examination of the International Thymic Malignancy Interest Group Retrospective Database. *J Thorac Oncol*. 2018;13:436-446.
- 26- Henschke CI, Lee IJ, Wu N, et al. CT screening for lung cancer: prevalence and incidence of mediastinal masses. *Radiology* 2006;239:586-90.
- 27- 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.
- 28 – Ackman JB, Verzosa S, Kovach AE, Louissaint A Jr, Lanuti M, Wright CD, et al. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? *Eur J Radiol* 2015; 84:524-33.
- 29- 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.
- 30 - Girard N , Dansin E, Lena H, et al. MINI25.08 Systemic Treatment in Advanced Thymic Epithelial Tumors. Insights From a Prospective Cohort of 888 Patients Enrolled in RYTHMIC. *J Thorac Oncol* 2015;10:S353
- 31- Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of Thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 673-84.
- 32- 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.
- 33 - Hamdi S, Mercier O, Fadel E, Mussot S, Fabre D, Ghigna MR, et al. Is sacrificing the phrenic nerve during thymoma resection worthwhile? *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45:e151-5.
- 34 - 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.
- 35- 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.
- 36 - 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.
- 37 - Maury JM, Girard N, Tabutin M, Grima R, Chalabreysse L, Pavlakovic I, et al. Intra-Thoracic Chemo-Hyperthermia for pleural recurrence of thymoma. *Lung Cancer* 2017;108:1-6.
- 38 – Image: Dominique Gossot, Institut Mutualiste Montsouris, Paris.
- 39 - 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.
- 40 - 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.
- 41 - 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
- 42 - Rimner A, Yao X, Huang J, et al. Postoperative Radiation Therapy is Associated with Longer Overall Survival in Completely Resected Stage II and III Thymoma – An Analysis of the International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) Retrospective Database. *J Thorac Oncol* 2016; XXX
- 43 - 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.
- 44 - 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.
- 45- Gomez D, Komaki R, Yu, J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6: S1743-8.
- 46 - 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.
- 47 - 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.

- 48 - 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.
- 49 - 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.
- 50 - 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.
- 51 - 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.
- 52 - Girard M, Lal R, Wakelee H, et al. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6: S1749-55.
- 53 - Merveilleux du Vignaux C, Dansin E, Mhanna L, Greillier L, Pichon E, Kerjouan M, et al. Systemic Therapy in Advanced Thymic Epithelial Tumors: Insights from the RYTHMIC Prospective Cohort. *J Thorac Oncol* 2018;13:1762-1770.
- 54 - 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.
- 55 - 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.
- 56 - 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.
- 57 - Sandri A, Cusumano G, Lococo F, Alifano M, Granone P, Margaritora S, et al. Long-term results after treatment for recurrent thymoma: a multicenter analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9:1796-804.
- 58 - Lara PN Jr, Bonomi PD, Faber LP. Retreatment of recurrent invasive thymoma with platinum, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Chest* 1996; 110:1115-1117.
- 59 - 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.
- 60 - 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.
- 61 - 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.
- 62 - 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.
- 63 - 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.
- 64 - Schirosi L, Nannini N, Nicoli D, et al. Activating c-KIT mutations in a subset of thymic carcinoma and response to different c-KIT inhibitors. *Ann Oncol* 2012;23:2409-14.
- 65 - 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
- 66 - Remon J, Girard N, Mazières J, et al. Sunitinib in patients with advanced thymic malignancies: Cohort from the French RYTHMIC network. *Lung Cancer* 2016;97:99-104
- 66b. Sato J, Satouchi M, Itoh S, et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):843-850
- 67 - 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)
- 68 - Ross JS, Vanden Borre P, Almog N, et al. Comprehensive Genomic Profiling (CGP) of Thymic Gland Carcinomas. *Ann Oncol* 2017; 28:mdx391.001,
- 69 - Giaccone G, Kim C, Thompson J, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:247-55.

- 70 - Cho J, Kim HS, Ku BM, et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018; :JCO2017773184
- 71 - Katsuya Y, Horinouchi H, Seto T, et al. Single-arm, multicentre, phase II trial of nivolumab for unresectable or recurrent thymic carcinoma: PRIMER study. *Eur J Cancer* 2019;113:78e86
- 72 - Rajan A, Heery CR, Mammen AL, Pittaluga S, Lepone ML, Donahue RN, et al. OA18.03: Safety and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C; Anti-PD-L1) in Patients with Advanced Thymic Epithelial Tumors (TETs). *J Thorac Oncol.* 2017;12:S130.
- 72b. Girard N, et al. LBA66 Efficacy and safety of nivolumab for patients with pre-treated type B3 thymoma and thymic carcinoma: Results from the EORTC-ETOP NIVOTHYM phase II trial. *ESMO* 2021.
73. Ballman M, Swift S, Mullenix C, et al. Tolerability of Coronavirus Disease 2019 Vaccines, BNT162b2 and mRNA-1273, in Patients With Thymic Epithelial Tumors. *JTO Clin Res Rep.* 2021 Oct;2(10):100229.