

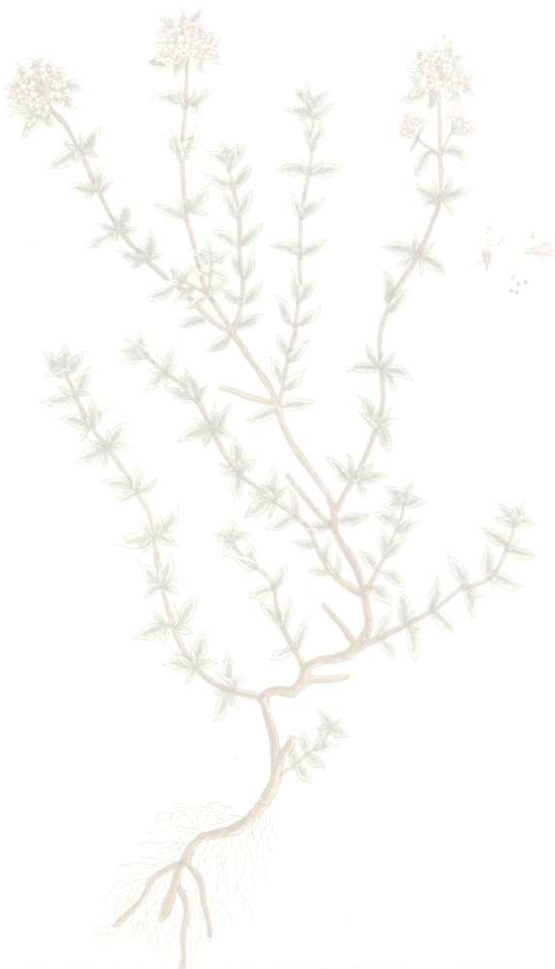


Mise à jour
2009
Octobre



Référentiel en oncologie | Tumeurs épithéliales
Rhône-Alpes-Auvergne | thymiques

REDACTEURS : D. ARPIN, A. AUBERT, M. AUBERT, A. BELLIERE, M. BERTOCCHI, PY. BRICHON, P. BRUN, B. CAILLET, ML CHAMBONNIERE, O. CHAPET, M COUDURIER, MH DAUNAT, E. DE LA ROCHE, M DEVOUASSOUX, S. DIAB, L. FALCHERO, E. FAUCHON, P. FOURNEL (coordonnateur), P. FOURNERET, N. FREYMOND, L. GERINIERE, N GIRARD, B. GUIBERT, S ISAAC, G JANNIN, D KAZMAREK, S LANTUEJOUL, S. LARIVE, I. MARTEL-LAFAY, B. MASTROIANNI, P. MERLE, D. MORO-SIBILOT, P. MULSANT, H. NAGY-MIGNOTTE, A. NAMEE, A PENET, M. PEROL, R. RIOU, PJ. SOUQUET, B. TAVIOT, F THIVOLET, F. TRONC, M. ZOUAI.



Thymus { 1. Mathe
3. French
4. Sature } *St. Thymian.*

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, de ses co-morbidités, du stade TNM et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
- Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à sa famille.
- Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.

- Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.
- Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.
- Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'onco-génétique sera proposée. Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique.

METHODES DE «COTATION»

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

ABREVIATIONS

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

SOMMAIRE

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES 2

METHODES DE «COTATION» 2

ABREVIATIONS 2

SOMMAIRE 3

INTRODUCTION – EPIDEMIOLOGIE 4

DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS EPITHELIALES DU THYMUS. 5

QUELLE CLASSIFICATION UTILISER POUR LE STAGING DES TUMEURS EPITHELIALES DU THYMUS ?.. 7

QUELS SONT LES FACTEURS PRONOSTIQUES ?..... 7

MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES ASSOCIEES AUX TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES 8

ELEMENTS DU DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL D'UNE TUMEUR EPITHELIALE THYMIQUE 9

BILAN PRETHERAPEUTIQUE 9

MODALITES THERAPEUTIQUES 10

 1. Chirurgie des tumeurs épithéliales thymiques. 10

 2. Radiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus 10

 3. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus 11

 4 Thérapies ciblées 11

 5 Traitements des syndromes paranéoplasiques..... 11

SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES 12

SURVEILLANCE. 13

ANNEXE 1 : ARBRE DECISIONNEL –STADES I A IIIA 14

ANNEXE 2 : ARBRE DECISIONNEL –STADES IIIB 15

ANNEXE 3 : ARBRE DECISIONNEL –STADES I A IIIA 16

REFERENCES 17

REFERENTIELS CONSULTES POUR LA REDACTION DE CE DOCUMENT 18



Thymus { 1. M. M. 2. M. M. 3. M. M. 4. M. M. } *Thymian.*

INTRODUCTION – EPIDEMIOLOGIE

Les tumeurs épithéliales du thymus, incluant thymomes et carcinomes thymiques, sont des tumeurs rares (250 nouveaux cas par an en France) : elles appartiennent au groupe des maladies dites orphelines. L'incidence dans le registre de l'Isère est de 0,14 pour 105 personnes par an¹. Des données canadiennes font état, dans la province de l'Ontario, d'une incidence annuelle de 0,18 pour 105 hommes et 0,10 pour 105 femmes².

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

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

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

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



¹ Exbrayat C, Colonnat M, Menegoz F, Sarrazin, Vrousos, Vincent, editors. Descriptive epidemiology of thymoma. Basel: Karger, 1989

² Tomiak EM, Evans WK. The role of chemotherapy in invasive thymoma: a review of the literature and considerations for future clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 15: 113-24.

³ Davis RD, Jr., Oldham HN, Jr., Sabiston DC, Jr. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 229-37.

⁴ - Dahan M, Gaillard J, Mary H, Renella-Coll J, Berjaud J. Long-term survival of surgically treated lympho-epithelial thymomas. *Rev Mal Respir* 1988; 5: 159-65.

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

DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS EPITHELIALES DU THYMUS.

Sur le plan embryologique, la glande thymique provient d'un double bourgeon, apparu dès la sixième semaine, issu préférentiellement de la troisième poche branchiale et migrant vers sa situation du médiastin antérieur au cours du développement fœtal. Compte tenu de ce type de déplacement, les thymomes peuvent également se développer à partir du tissu thymique de siège ectopique^{6,7,8}, le plus souvent au niveau du cou, du tissu adipeux, de la trachée, du hile ou du parenchyme pulmonaire et de la plèvre.

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

L'appréciation de la malignité est plus liée aux caractères de l'extension tumorale qu'aux caractères cytologiques et c'est l'examen macroscopique de la pièce opératoire qui doit guider la conduite thérapeutique plus que l'examen microscopique.

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

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

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

L'examen macroscopique de la pièce d'exérèse doit préciser le nombre des fragments ainsi que leur dimension (cm), la taille du nodule tumoral (cm), la couleur et l'aspect de la tumeur, son hétérogénéité, la présence de zones kystiques, enfin le contact ou non de la tumeur avec la capsule thymique.

⁶ Fukai I, Funato Y, Mizuno T, Hashimoto T, Masaoka A. Distribution of thymic tissue in the mediastinal adipose tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 1099-102.

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

⁸ Moran CA, Travis WD, Rosado-de-Christenson M, Koss MN, Rosai J. Thymomas presenting as pleural tumors. Report of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 138-44.

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

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

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

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

Tumeurs épithéliales thymiques

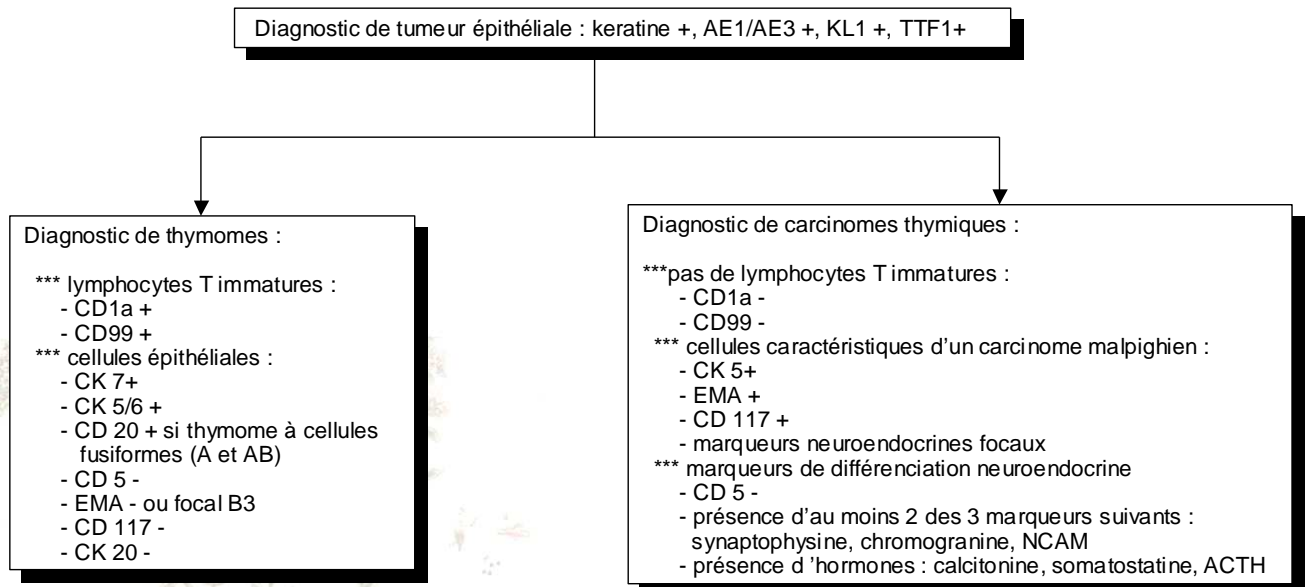
L'examen microscopique précise le type histologique de la tumeur selon la Classification OMS 2004.

- Thymome A : à cellules épithéliales fusiformes et prédominance épithéliale
- Thymome AB : à cellules épithéliales fusiformes et mixtes
- Thymome B1 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance lymphocytaire
- Thymome B2 : à cellules épithéliales polygonales et mixtes
- Thymome B3 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance épithéliale
- Carcinome thymique : malpighien et autres
- Tumeurs endocrines : carcinoïde et autres

Dans la conclusion, le pathologiste doit préciser si le thymome est :

- complètement encapsulé ou
- avec invasion minime ou
- avec invasion franche ou
- avec implants (pleuro et/ou péricardiques) ou
- avec métastases ganglionnaires ou
- avec métastases à distance

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



Recommandations :

Pas d'attitude standard.

Les particularités évolutives des tumeurs thymiques doivent être prises en compte dans la terminologie employée :

- la notion de tumeur encapsulée (65 % des cas) ou invasive (35 % des cas) doit être préférée à celle de thymome bénin ou malin,
- le terme de tumeur épithéliale du thymus doit être préféré à celui de thymome. Il recouvre les thymomes et les carcinomes thymiques dans un même ensemble et exclut de façon implicite les kystes thymiques épithéliaux bénins, les tumeurs épithéliales germinales comme les tératomes ou les carcinomes embryonnaires ainsi que les tumeurs parathyroïdiennes intrathymiques.

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

Deux classifications existent^{13,14} mais la plus communément utilisée est celle de Masaoka¹⁴.

Masaoka	Critères diagnostiques
Stade I	Tumeur complètement encapsulée. Pas d'extension à la graisse médiastinale
Stade IIa Stade IIb	Invasion microscopique de la capsule Extension macroscopique à la graisse médiastinale ou à la plèvre médiastinale
Stade III	Extension macroscopique aux organes adjacents
Stade IVa Stade IVb	Tumeur avec greffes pleurales ou péricardiques Métastases ganglionnaires Métastases hématogènes

QUELS SONT LES FACTEURS PRONOSTIQUES ?

Les facteurs pronostiques sont difficiles à définir compte tenu de la rareté de ces tumeurs, de la multiplicité des classifications histologiques, peu reproductibles, et de la longueur d'évolution de ces tumeurs nécessitant un long recul (jusqu'à 15 ans). La notion de tumeur encapsulée ou invasive ainsi que le caractère complet ou incomplet de la résection chirurgicale sont les facteurs pronostiques les plus importants. Toutefois, l'invasion microscopique de la capsule n'apparaît pas comme un facteur pronostique défavorable dans la méta-analyse de R.Gupta¹⁵. La classification OMS 2004 associée au stade de la tumeur a une valeur pronostique. Ainsi les tumeurs A, AB et B1 ont un potentiel malin nul (stades I et II) à faible (stade III). Les tumeurs B2 et B3 ont un potentiel malin faible (stade I) à modéré (stades II et III). Enfin les carcinomes thymiques (malpighiens, basaloïdes, mucoépidermoïdes et carcinoïdes) ont un potentiel malin modéré (stades I et II) à élevé (stade III). Les autres types histologiques de carcinome ont un potentiel malin élevé.

¹³ Bretel JJ, Sarrazin, Vrousos, Vincent, editors. Staging and preliminary results of the Thymic Tumour Study Group - in: 7th cancer research workshop. Basel: Karger, 1989.

¹⁴ Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48 (11): 2485 – 92.

¹⁵ Gupta R, Marchevsky AM, McKenna RJ, Wick M, Moran C, Zakowski MF, Suster S. Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas. Transcapsular invasion is not a significant prognostic feature. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 926 - 30

MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES ASSOCIEES AUX TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES

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

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

La myasthénie est le syndrome paranéoplasique le plus souvent rencontré. Sa fréquence varie de 10 à 75 %, selon l'origine des séries. A l'inverse, on retrouve en moyenne 20 % de thymomes chez les patients myasthéniques. La myasthénie touche plus souvent des patients jeunes (< 40 ans) et de sexe féminin (60 à 70 % des cas). La myasthénie est souvent associée à d'autres affections auto-immunes (17 % dans la série de 194 patients de Levasseur¹⁶), le pronostic étant alors souvent lié à l'évolution de la maladie auto-immune associée. Parmi ces maladies auto-immunes, les plus fréquentes (2 à 3 %) sont l'hypogammaglobulinémie¹⁷, l'anémie érythroblastopénique¹⁸ et le lupus érythémateux disséminé¹⁹. Ces syndromes auto-immuns sont souvent associés entre eux et peuvent être responsables du décès du patient (25 % des cas dans certaines séries)²⁰. La thymectomie ne les améliore que de façon très inconstante.

¹⁶ Levasseur P, Magdaleinat P, Dromer C. Résultats et facteurs pronostiques des thymomes opérés (349 cas) - 4e Journées de Pathologie Thoracique, Hôpital Marie-Lannelongue. 1992.

¹⁷ Saegesser F, Zoupanos G. [Thymoma and acquired immunologic deficiency in immunoglobulins]. Ann Chir Thorac Cardiovasc 1968;7:535-41.

¹⁸ Fujimura S, Kondo T, Yamauchi A, Handa M, Nakada T. Experience with surgery for thymoma associated with pure red blood cell aplasia. Report of three cases. Chest 1985;88:221-5.

¹⁹ Simeone JF, McCloud T, Putman CE, Marsh J. Thymoma and systemic lupus erythematosus. Thorax 1975;30:697-700.

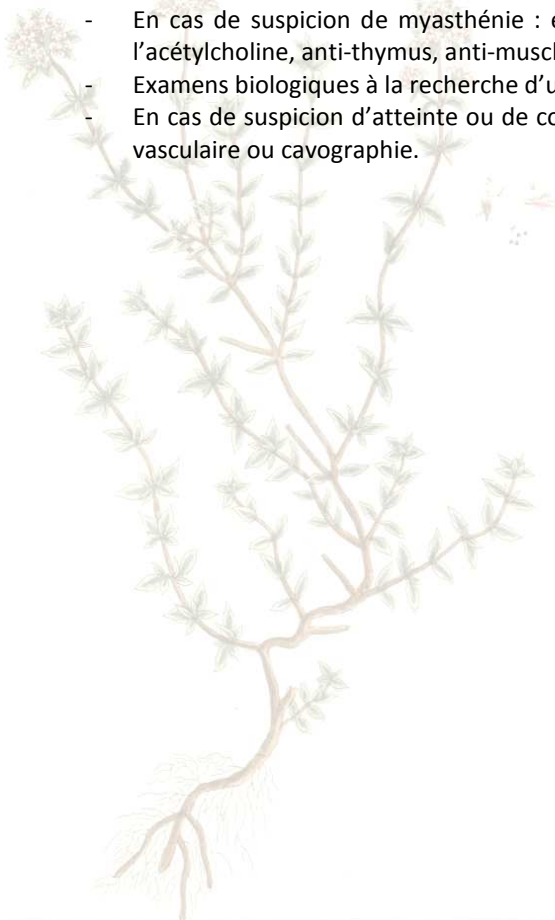
²⁰ Regnard JF, Magdaleinat P, Dromer C, Dulmet E, de Montpreville V, Levi JF, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:376-84.

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

- Le diagnostic positif d'une tumeur épithéliale du thymus repose sur l'examen histologique d'une biopsie par médiastinotomie antérieure, sauf en cas de tumeur encapsulée.
- La ponction-biopsie transpariétale constitue une alternative à la médiastinotomie antérieure.
- Une tumeur intrathymique parfaitement encapsulée est habituellement réséquée d'emblée. En cas de tumeur intrathymique non parfaitement encapsulée, une preuve histologique doit être apportée par une biopsie par médiastinotomie antérieure.
- La médiastinoscopie n'est pas recommandée car elle ne permet pas un abord satisfaisant de la loge antérieure.
- Pour les formes indifférenciées ou à population lymphocytaire presque exclusive, le diagnostic différentiel doit éliminer la possibilité d'un lymphome hodgkinien, d'une maladie de Hodgkin ou une tumeur germinale.
- Pour les carcinomes du thymus, le diagnostic doit éliminer une métastase d'un carcinome à petites cellules.

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

- Radiographie thoracique.
- Fibroscopie bronchique.
- Tomodensitométrie thoracique avec coupes abdominales hautes.
- PET-Scan : à discuter.
- Epreuves fonctionnelles respiratoires.
- En cas de suspicion de myasthénie : électromyogramme et recherche d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, anti-thymus, anti-muscle strié.
- Examens biologiques à la recherche d'un syndrome auto-immun : NFS, immuno-électrophorèse.
- En cas de suspicion d'atteinte ou de compression vasculaire : tomodensitométrie avec reconstruction vasculaire ou cavographie.



Thymus { 1. Mathe
3. Frucht
4. Sinaur } *Thymian.*

MODALITES THERAPEUTIQUES

1. Chirurgie des tumeurs épithéliales thymiques.

L'objectif de la chirurgie est de faire un bilan intrathoracique précis et d'établir le stade anatomo-chirurgical pour chaque patient. L'exérèse complète doit être le souci permanent dans les TET invasives ou non, garantissant à elle seule un bon pronostic à long terme. Les recommandations chirurgicales sont une thymectomie totale emportant le thymome avec tout le thymus ainsi que toute la graisse périthymique²¹. Des exérèses itératives en cas de récurrences peuvent apporter des survies prolongées²². L'approche opératoire dépend de la localisation et de l'étendue de la tumeur. Une sternotomie médiane est la voie d'abord élective²³. La thoracotomie antérieure bilatérale avec sternotomie transverse peut être préconisée pour de très volumineuses tumeurs ou lorsqu'il existe une extension pleurale ou qu'une exérèse pulmonaire, notamment une exérèse réglée, semble prévisible. La thoracotomie postéro-latérale est réservée au thymome ectopique.

Option : La chirurgie vidéo-assistée permettant d'utiliser des voies d'abord plus réduites, peut être utilisée pour des tumeurs de petit volume et paraissant bien encapsulées²².

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

2. Radiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus

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

- Volumes-cibles :

- Il est recommandé d'irradier la totalité de la loge thymique ainsi que les éventuelles extensions tumorales (péricarde, gros vaisseaux, plèvre, parenchyme pulmonaire, etc.). Les volumes sont à définir à l'aide de l'imagerie pré- et post-opératoire et également à l'aide de la description per-opératoire, ce qui peut être facilité par la mise en place de clips radio-opaques.
- La limite supérieure se situe au niveau du défilé cervico-thoracique et la limite inférieure au niveau du médiastin moyen, sauf pour les formes ectopiques.
- L'irradiation des creux sus-claviculaires n'est pas recommandée en l'absence d'études démontrant son utilité.

- Doses :

- **Résection complète :** 50 à 55 Gy en fonction de la masse tumorale initiale, de la structure médiastinale envahie et de la dose reçue par les tissus sains.
- **Résection incomplète :** Traitement à conduire selon une technique conformationnelle avec étude des histogrammes dose-volume concernant le Planned Target Volume et également les organes critiques, en particulier le parenchyme pulmonaire et la moelle épinière, en l'absence d'approche néoadjuvante, 50-55 Gy dans l'ensemble du volume-cible puis surimpression jusqu'à 60-65 Gy au niveau du résidu tumoral identifié par le compte-rendu opératoire et les clips laissés en place lors de l'intervention.
- En cas de simple biopsie, la dose de 65 Gy est recommandée pour l'ensemble du volume-cible.

- Modalités 9 à 10 Gy hebdomadaires en 5 séances.

²¹ Wilkins EW. Thymoma: surgical management. In: Wood DE, Thomas CR, editors. Mediastinal Tumors:Update 1995. New York: Springer-Verlag, 1995; 11-8.

²² Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of Thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86 (2): 673 – 84.

²³ Levasseur P, Khalil A, Menestrier M, Gaud C, Reignard J, Rojas-Miranda A, Sarrazin R, Vrousos C, Vincent J, editors. First intensive radical exeresis surgery in invasive thymomas- results from a serie of 284 operated thymomas. Basel: Karger, 1989.

3. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus

La chimiothérapie est indiquée pour les formes métastatiques d'emblée (10 %) et chez les patients présentant des récurrences locales ou métastatiques, déjà traités par radiothérapie. Les résultats obtenus par des études prospectives non comparatives ou études rétrospectives avec des polychimiothérapies sont le plus souvent supérieurs à ceux obtenus avec des monochimiothérapies. Le **protocole CAP** Cisplatine (50 mg/m²), Adriamycine (50 mg/m²), Cyclophosphamide (500 mg/m²)²⁴ est le protocole le plus utilisé.

Options :

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

4 Thérapies ciblées

La recherche de mutations de cKIT est recommandée en cas de carcinome thymique, afin de proposer un inhibiteur spécifique [strobil *NEJM* 2005 ; bisagni *JTO* 2009 ; Yoh *Lung cancer* 2008 ; Tsuchida *Lung cancer* 2008 ; Girard *Clin Cancer Res* 2009].

5 Traitements des syndromes paranéoplasiques.

Seul le phénomène myasthénique d'origine auto-immune causé par un bloc de transmission de type post-synaptique sera envisagé dans ce référentiel. L'origine de la réaction auto-immune reste inconnue. Il est toutefois vraisemblable que l'immunogène soit proche des récepteurs d'acétylcholine humains. Il pourrait s'agir d'un récepteur légèrement modifié (par infection virale par exemple) ou d'un antigène étranger, viral ou bactérien, ayant une réactivité croisée avec le récepteur d'acétylcholine.

La responsabilité du thymus est importante. Les récepteurs d'acétylcholine des cellules myoïdes du thymus entraîneraient la stimulation d'anticorps contre les récepteurs d'acétylcholine de la jonction neuromusculaire. Le thymus serait une source de lymphocytes T "helper" stimulant la production de ces anticorps par les lymphocytes B.

Dans le cas d'une myasthénie associée à une tumeur épithéliale du thymus, la thymectomie est efficace, en particulier chez le sujet jeune.

- Le traitement symptomatique utilise les substances anticholinestérasiques : Pyridostigmine (Mestinon®), Ambenonium (Mytelase®). Le risque d'une crise cholinergique doit faire surveiller le surdosage. Les spironolactones ont parfois un effet symptomatique.
- Si nécessaire, un traitement immunosuppresseur est institué : corticothérapie et/ou immunosuppresseurs cytolytiques (Azathioprine surtout, Chlorambucil ou Cyclophosphamide). La Ciclosporine a été efficace dans des cas résistants aux autres traitements mais sa toxicité en limite l'emploi.
- Les échanges plasmatiques sont utilisés surtout en période aiguë ou pour passer un cap difficile.
- Un essai contrôlé récent montre que les immunoglobulines par voie veineuse sont aussi efficaces que les échanges plasmatiques avec une meilleure tolérance.
- Tous les médicaments, susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire, sont contre-indiqués au cours de la myasthénie. Ces drogues sont classées selon leur mode d'action.
 - o pré-synaptique : corticoïdes, benzodiazépines.

²⁴ Loehrer PJ, Sr, Kim K, Aisner SC, Livingston R, Einhorn LH, Johnson D, 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.

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

En pratique, on peut distinguer des médicaments considérés comme des **contre-indications absolues** : D-pénicillamine; curarisants; antibiotiques du groupe des aminosides; Colimycine, Bacitracine, Polymyxine et Cycline injectable; bêta-bloquants même locaux; Phénytoïne, Diphényl-hydantoïne; Triméthadione; Dantrolène; Quinine, Quinidine, Chloroquine; Procaïnamide.

D'autres médicaments représentent des **contre-indications relatives** et peuvent être utilisés avec prudence si nécessaire : phénothiazines; carbamazépine; benzodiazépines ; neuroleptiques; vérapamil; lithium; progestérone.

SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES (LOGIGRAMMES : ANNEXES 1 A 3)^{25,26,27,28}

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

- stade I (tumeur encapsulée, sans envahissement de la capsule) : réséquée complètement : pas de traitement complémentaire.
- stade II A (tumeur encapsulée mais avec adhérences et/ou suspicion d'envahissement macroscopique de la capsule) : réséquée complètement : La réalisation d'une radiothérapie complémentaire en cas d'envahissement microscopique de la capsule est actuellement très controversée en raison du très faible risque de récurrence locale et doit être discutée au cas par cas en RCP, en évaluant au mieux le rapport bénéfice/risques. Il semble qu'il faille la réserver aux patients présentant une tumeur potentiellement agressive de type B3 ou C. La dose recommandée est de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy chacune^{29,30,31}.

²⁵ Falkson CB, Bezjak A, Darling G, Gregg R, Malthaner R, Maziak DE, Yu E, Smith CA, McNair S, Ung YC, Evans WK. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (7): 911-9

²⁶ Srirajaskanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME. A review of thymic tumours. *Lung Cancer* 2008; 60: 4 – 13.

²⁷ Tomaszek S, Wigle DA, Kevashjee F, Fischer S. Thymomas: review of current clinical practice. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1973 – 80.

²⁸ Girard N, Mornex F, Van Houtte P, Cordier JF, Van Schil P. Thymoma. A focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 119 – 26.

²⁹ 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 (5): 1641 – 7.

³⁰ Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, Matsumura A, Maeda H, Ohta M, Yoshioka Y, Koizumi M, Inoue T, Okumura M. Post-operative radiation after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009, in press.

³¹ Berman AT, Singhal S, Su S, Kucharczuk JC, Cooper JD, Shrager J, Kaiser LR, Friedberg JS, Faerber J, Evans TL, Stevenson JP, Langer CJ, Metz JM, Glatstein E, Hahn SM, Rengan R. Adjuvant radiotherapy for completely resected stage II Thymoma. WCLC 2009: Abstract P3.197.

- stade II B (tumeur peu invasive - capsule, plèvre médiastinale, graisse sous-pleurale) : réséquée complètement : de même que pour les stades IIA, des données récentes de la littérature font discuter la réalisation systématique d'une radiothérapie postopératoire lorsque l'exérèse est complète car le risque de récurrence locale en l'absence de radiothérapie reste faible. L'indication de radiothérapie doit être discutée au cas par cas en RCP en évaluant au mieux le rapport bénéfice/risques. Toutefois la radiothérapie est recommandée pour les tumeurs présentant un potentiel agressif, de type B2, B3 ou C. La dose recommandée dans cette indication est de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy chacune²⁹⁻³¹.
- stade III A (tumeur très invasive, poumon, veine cave supérieure, péricarde) : radiothérapie postopératoire à 50 Gy sur l'ensemble du volume initial + 15 Gy sur le reliquat repéré en peropératoire.
- stade III B (tumeur jugée marginalement résécable (biopsie seule)) : chimiothérapie néo-adjuvante 3 cycles suivie d'une résection et/ou de radiothérapie (60 à 65 Gy).
- stade IV population hétérogène :
 - o stade IV A
 - Tumeur avec greffes pleurales et résection macroscopiquement complète : radiothérapie postopératoire médiastinale et pleurale, centrée sur les clips peropératoires à la dose de 60 Gy,
 - Thymome avec greffes pleurales et résection d'emblée impossible : chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie et de radiothérapie.
 - Tumeur avec greffes pleurales incomplètement réséquée ou métastases à distance : chimiothérapie puis réévaluation chirurgicale et/ou radiothérapie ultérieure.
 - o stade IV B tumeurs métastatiques : chimiothérapie puis réévaluation chirurgicale et/ou radiothérapie ultérieure.

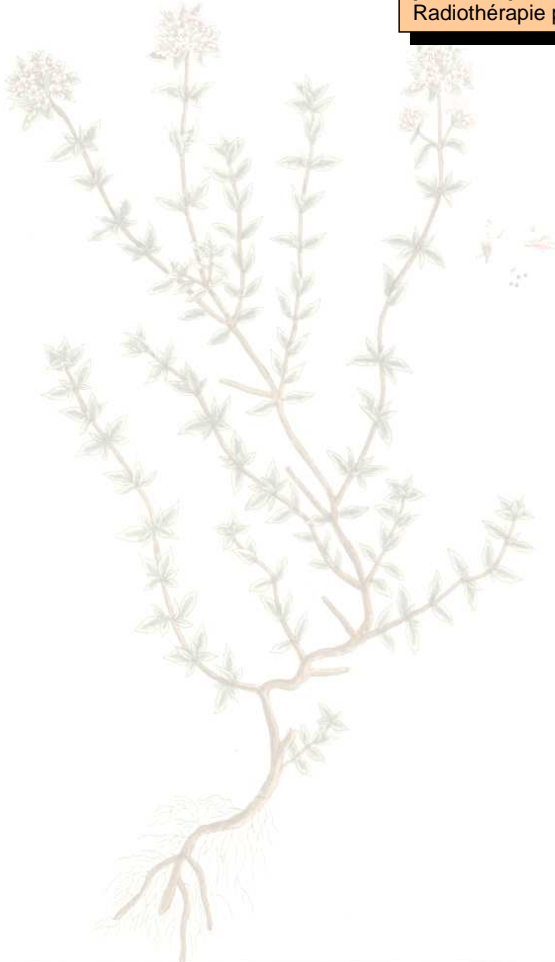
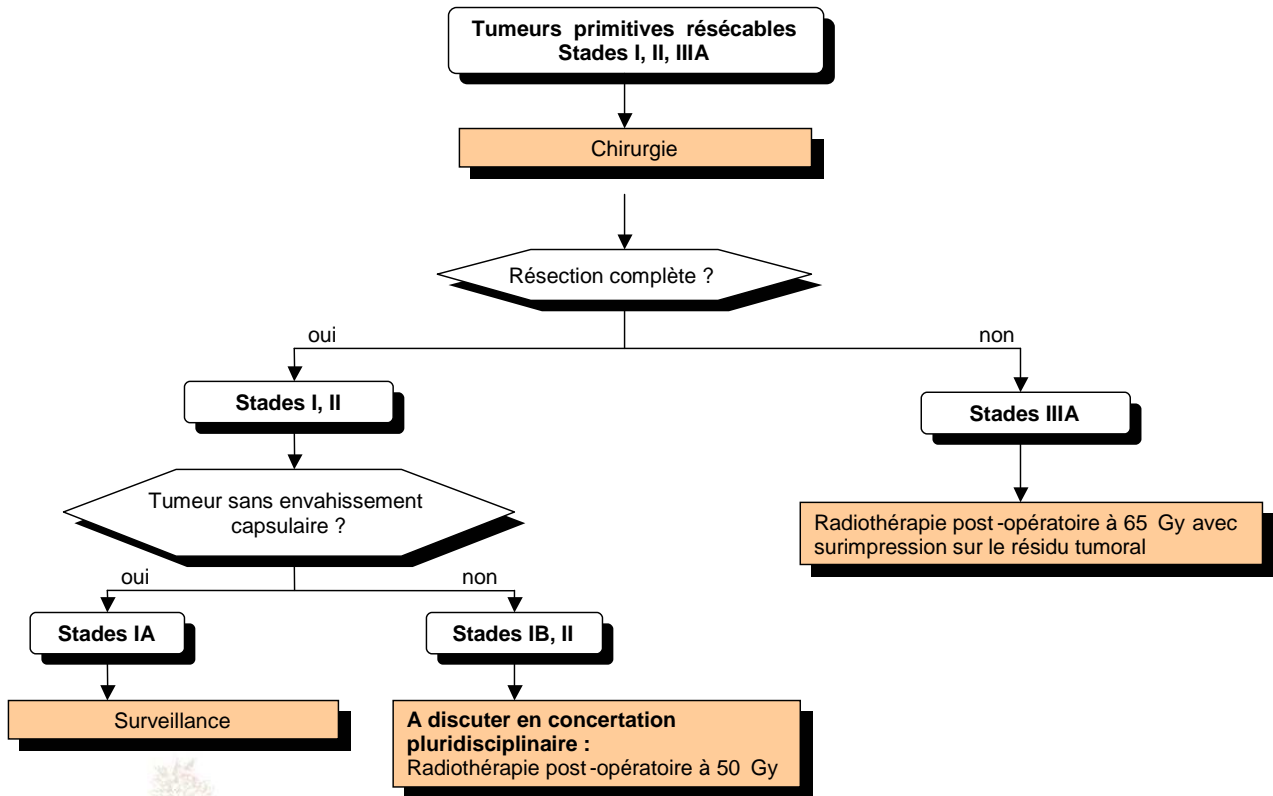
SURVEILLANCE.

En l'absence de données objectives, le rythme de surveillance ne peut être défini avec certitude. Cependant, la surveillance doit être prolongée sur au moins quinze ans en raison de rechutes possibles très tardives.

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



ANNEXE 1 : ARBRE DECISIONNEL –STADES I A IIIA



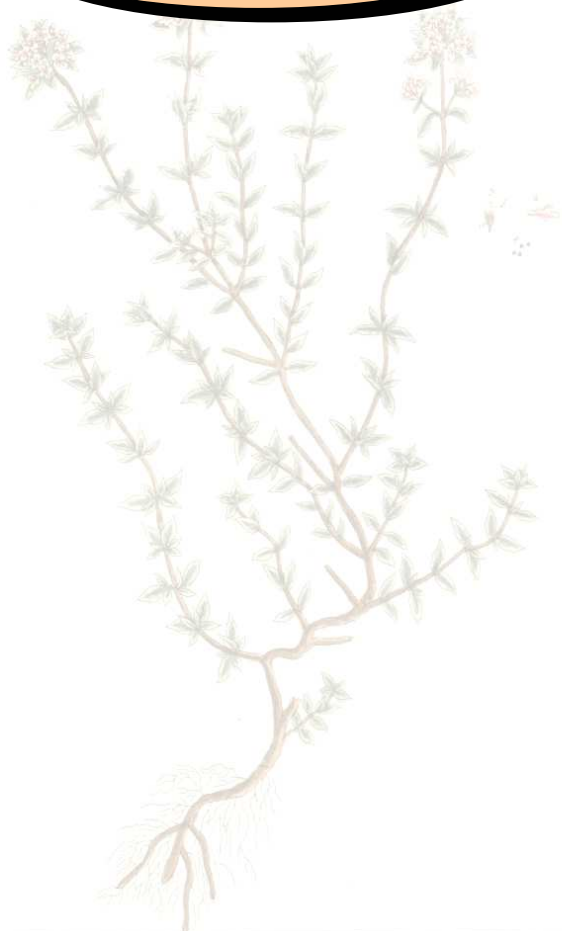
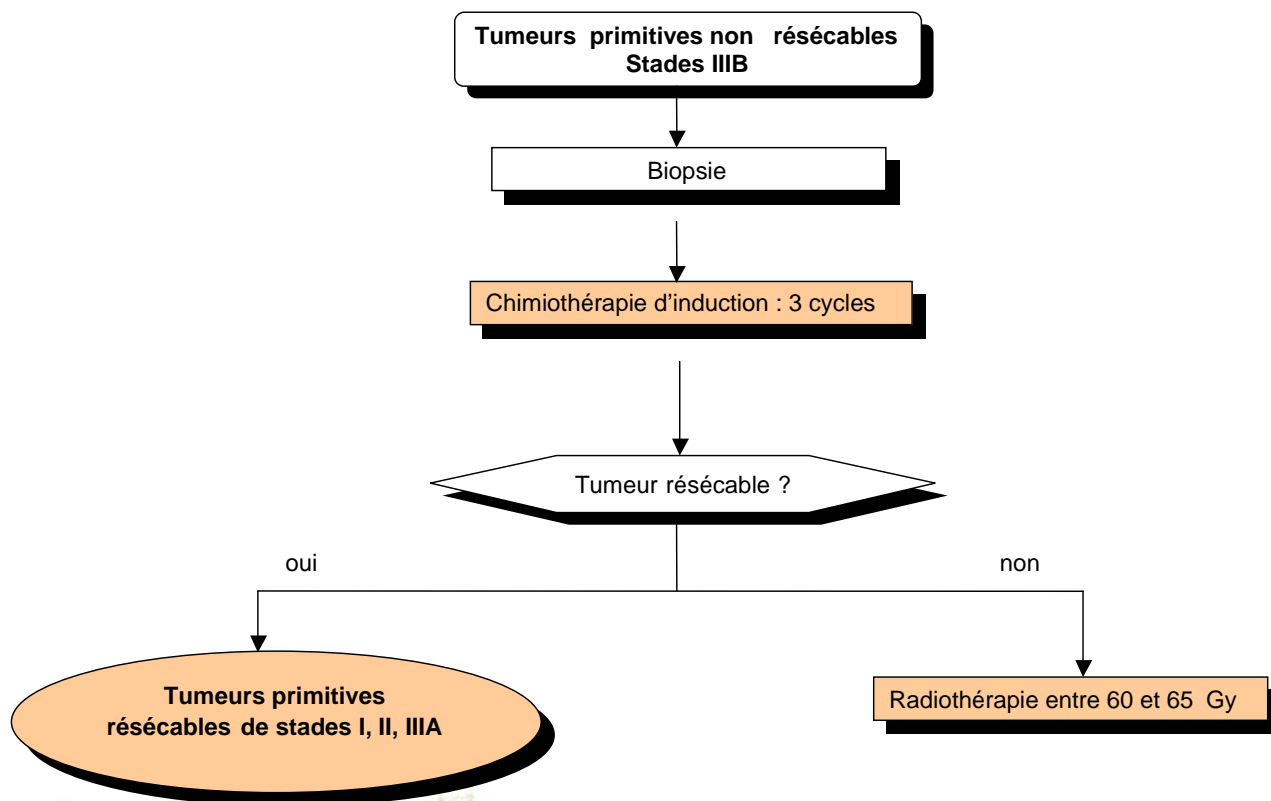
Thymus

1. Mache
3. Fenest.
4. Saum.

Thymian.

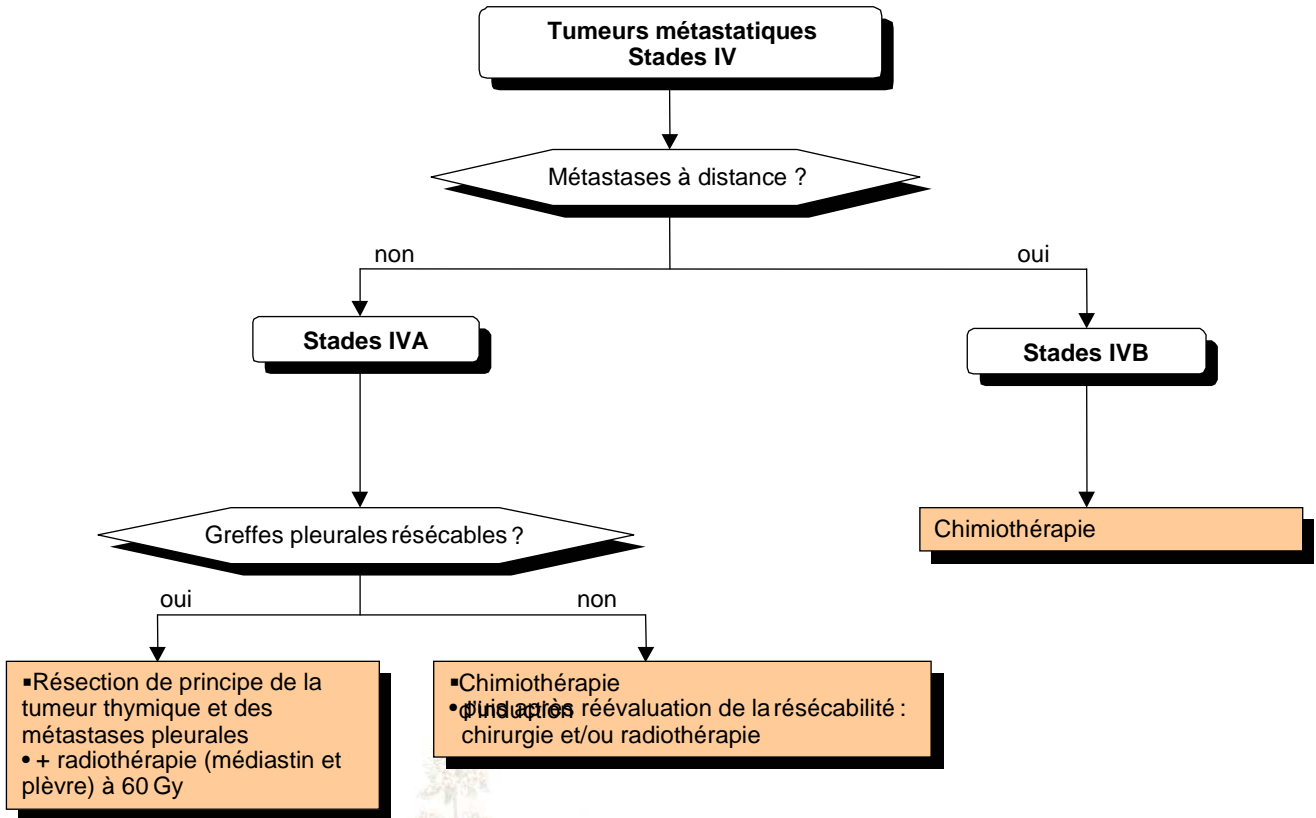


ANNEXE 2 : ARBRE DECISIONNEL –STADES IIIB



Thymus { 1. Mache
3. Fenich
4. Saumie } *Thymian.*

ANNEXE 3 : ARBRE DECISIONNEL –STADES I A IIIA



REFERENCES

- 1- Exbrayat C, Colonnat M, Menegoz F, Sarrazin, Vrousos, Vincent, editors. Descriptive epidemiology of thymoma. Basel: Karger, 1989.
- 2- Tomiak EM, Evans WK. The role of chemotherapy in invasive thymoma: a review of the literature and considerations for future clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 15: 113-24.
- 3- Davis RD, Jr., Oldham HN, Jr., Sabiston DC, Jr. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 229-37.
- 4- Dahan M, Gaillard J, Mary H, Renella-Coll J, Berjaud J. Long-term survival of surgically treated lympho-epithelial thymomas. *Rev Mal Respir* 1988; 5: 159-65.
- 5- Spigland N, Di Lorenzo M, Youssef S, Russo P, Brandt M. Malignant thymoma in children: a 20-year review. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 1143-6.
- 6- Fukai I, Funato Y, Mizuno T, Hashimoto T, Masaoka A. Distribution of thymic tissue in the mediastinal adipose tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 1099-102.
- 7- Moran CA, Suster S, Fishback NF, Koss MN. Primary intrapulmonary thymoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 304-12.
- 8- Moran CA, Travis WD, Rosado-de-Christenson M, Koss MN, Rosai J. Thymomas presenting as pleural tumors. Report of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 138-44.
- 9- Rosai J, Levine G. Tumors of the Thymus. 2nd serie rev. ed. Institute of Pathology, 1976.
- 10- Arriagada R, Bretel JJ, Caillaud JM, Garreta L, Guerin RA, Laugier A, et al. Invasive carcinoma of the thymus. A multicenter retrospective review of 56 cases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 69-74.
- 11- Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of thymoma and thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1469-80.
- 12- Strobel P, Marx A, Zettl A, Muller-Hermelink HK. Thymoma and Thymic Carcinoma: An Update of the WHO Classification 2004. *Surg Today*. 2005; 35: 805-11.
- 13- Bretel JJ, Sarrazin, Vrousos, Vincent, editors. Staging and preliminary results of the Thymic Tumour Study Group - in: 7th cancer research workshop. Basel: Karger, 1989.
- 14- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48 (11): 2485 – 92.
- 15 – Gupta R, Marchevsky AM, McKenna RJ, Wick M, Moran C, Zakowski MF, Suster S. Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas. Transcapsular invasion is not a significant prognostic feature. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 926 - 30
- 16 - Levasseur P, Magdaleinat P, Dromer C. Résultats et facteurs pronostiques des thymomes opérés (349 cas) - 4e Journées de Pathologie Thoracique, Hôpital Marie-Lannelongue. 1992.
- 17 - Saegesser F, Zoupanos G. [Thymoma and acquired immunologic deficiency in immunoglobulins]. *Ann Chir Thorac Cardiovasc* 1968;7:535-41.
- 18 - Fujimura S, Kondo T, Yamauchi A, Handa M, Nakada T. Experience with surgery for thymoma associated with pure red blood cell aplasia. Report of three cases. *Chest* 1985;88:221-5.
- 19 - Simeone JF, McCloud T, Putman CE, Marsh J. Thymoma and systemic lupus erythematosus. *Thorax* 1975;30:697-700.
- 20 - Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, de Montpreville V, Levi JF, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:376-84.
- 21 - Wilkins EW. Thymoma: surgical management. In: Wood DE, Thomas CR, editors. *Mediastinal Tumors: Update 1995*. New York: Springer-Verlag, 1995; 11-8.
- 22 – Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of Thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86 (2): 673 – 84.
- 23 - Levasseur P, Khalil A, Menestrier M, Gaud C, Reignard J, Rojas-Miranda A, Sarrazin R, Vrousos C, Vincent J, editors. First intensive radical exeresis surgery in invasive thymomas- results from a serie of 284 operated thymomas. Basel: Karger, 1989.
- 24 - Loehrer PJ, Sr, Kim K, Aisner SC, Livingston R, Einhorn LH, Johnson D, 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.
- 25 – Falkson CB, Bezjak A, Darling G, Gregg R, Malthaner R, Maziak DE, Yu E, Smith CA, McNair S, Ung YC, Evans WK. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (7): 911-9

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

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

28 – Girard N, Mornex F, Van Houtte P, Cordier JF, Van Schil P. Thymoma. A focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 119 – 26.

29 – 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 (5): 1641 – 7.

30 – Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, Matsumura A, Maeda H, Ohta M, Yoshioka Y, Koizumi M, Inoue T, Okumura M. Post-operative radiation after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009, in press.

31 – Berman AT, Singhal S, Su S, Kucharczuk JC, Cooper JD, Shrager J, Kaiser LR, Friedberg JS, Faerber J, Evans TL, Stevenson JP, Langer CJ, Metz JM, Glatstein E, Hahn SM, Rengan R. Adjuvant radiotherapy for completely resected stage II Thymoma. *WCLC* 2009: Abstract P3.197.

REFERENTIELS CONSULTES POUR LA REDACTION DE CE DOCUMENT

- Référentiel "tumeurs épithéliales du thymus" du réseau ONCOLOR (21 juin 2001).
- Référentiel "tumeurs épithéliales du thymus" du réseau ONCORA (9 juin 2005)
- Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales du thymus (FNCLCC mars 2000)



Thymus { 1. Mathe
3. French
4. S. name } *Thymian.*