

# Actualités dans la prise en charge des thymomes et des carcinomes thymiques

*Management of thymic tumors: an update*

N. Girard<sup>1,2,3</sup>, B. Besse<sup>1,4</sup>, RYTHMIC<sup>1</sup>

Les tumeurs épithéliales thymiques sont des tumeurs rares, d'évolution et de pronostic variables (1). Leur incidence est estimée à 300 cas annuels en France. La prise en charge de ces tumeurs repose sur un faible nombre d'études, la plupart rétrospectives et au niveau de preuve limité (1). Un référentiel national de prise en charge a été développé dans le cadre de la coordination – soutenue par l'Institut national du cancer (INCa) – de centres experts dédiés à la prise en charge de ces tumeurs. Ce référentiel inclut les recommandations internationales les plus récentes, en particulier celles proposées en 2011 par l'*International Thymic Malignancy Interest Group* (ITMIG) [2-6]. L'objectif de cet article est de présenter les principaux éléments de ce référentiel, implémenté et validé par l'ensemble des centres experts.

## Manifestations associées

Les tumeurs thymiques s'associent à des manifestations auto-immunes dans plus de 20 % des cas au diagnostic (7). Ces syndromes "parathymiques" sont liés à la fois à une dérégulation de la différenciation des lymphocytes T par les thymocytes tumoraux et à l'expression aberrante d'antigènes par la tumeur (8). Le syndrome parathymique le plus fréquent est la myasthénie, maladie auto-immune liée au développement d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs postsynaptiques à l'acétylcholine. Une myasthénie est retrouvée dans près d'un tiers des cas de thymome, mais seuls 10 à 15 % des patients porteurs d'une myasthénie ont un thymome, dont le diagnostic différentiel avec une simple hyperplasie thymique – fréquente dans ce contexte – requiert

parfois une biopsie chirurgicale (9). Plus de 25 autres syndromes parathymiques ont été décrits, les plus fréquents étant l'érythroblastopénie (10 % des cas) et l'hypogammaglobulinémie (5 à 10 % des cas). La myasthénie est souvent associée à ces autres affections auto-immunes (15 à 20 % des cas) [10, 11], responsables du décès du patient dans 25 % des cas dans certaines séries (12, 13). La thymectomie ne les améliore que de façon très inconstante.

Ainsi, le bilan biologique minimal recommandé en cas de suspicion de manifestations auto-immunes associées aux tumeurs thymiques est le suivant : hémogramme avec taux de réticulocytes, électrophorèse protéines sériques, dosage des anticorps antinucléaires et des antirécepteurs à l'acétylcholine, dosage de la thyroestimuline (TSH).

## Classification histopathologique

De nombreuses classifications histopathologiques ont été successivement développées pour les tumeurs épithéliales thymiques ; la classification retenue au niveau international est celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), proposée en 2004 (*tableau 1, p. 112*) [14]. Cette classification sépare les thymomes des carcinomes thymiques ; la distinction entre les différents types de thymomes repose sur la ressemblance du tissu tumoral avec les différentes zones anatomiques du thymus normal (aspect médullaire dans les thymomes de type A, aspect cortical dans les thymomes de type B), sur le degré d'atypie des cellules épithéliales tumorales (qui va croissant, des thymomes de type A aux thymomes de type B et aux carcinomes thymiques), et sur la

<sup>1</sup> Centre expert national pour la prise en charge des thymomes et carcinomes thymiques, RYTHMIC réseau tumeurs thymiques et cancer ([www.rythmic.org](http://www.rythmic.org)).

<sup>2</sup> Service de pneumologie, hôpital Louis-Pradel, hospices civils de Lyon.

<sup>3</sup> UMR 754, université Claude-Bernard - Lyon-I, université de Lyon.

<sup>4</sup> Département de médecine, institut Gustave-Roussy, Villejuif.

# Résumé

## Mots-clés

Thymomes  
Carcinomes  
thymiques  
Traitement

Les tumeurs thymiques sont des tumeurs médiastinales rares. Les thymomes sont des tumeurs mixtes épithéliales et lymphocytaires de classification histologique complexe, qui peuvent être associées à des manifestations auto-immunes. Le bilan préthérapeutique et la stadification tumorale permettent de décider du traitement. La résection chirurgicale en est la pierre angulaire. L'absence d'envahissement des marges de résection représente un facteur pronostic essentiel. La radiothérapie postopératoire est habituellement réalisée en cas de résection incomplète, de tumeur invasive et agressive sur le plan histologique (carcinome). La chimiothérapie préopératoire repose sur l'association de platine et d'anthracyclines. Les tumeurs thymiques sont prises en charge par un réseau de centres experts, avec une coordination pluridisciplinaire et le soutien de l'INCa (réseau RYTHMIC, [www.rythmic.org](http://www.rythmic.org)).

## Summary

*Thymic malignancies are rare tumors of the anterior mediastinum. Thymomas are mixed tumors, combining epithelial tumor cells with lymphocytes, for which further histologic subclassification is complex. Thymomas may be associated with autoimmune disorders. Therapeutic decisions are based on pretreatment workup and assessment of staging. Surgical resection is the cornerstone of the treatment. Absence of invasion of resection margins represents a major prognostic factor. Post-operative radiotherapy is usually administered in case of incomplete resection, or of invasive and/or histologically-aggressive tumor. Pre-operative chemotherapy based on the combination of platinum and anthracyclins is a standard for unresectable tumors. In France, the National Cancer Institute has promoted the establishment of a network of expert centres, with multidisciplinary coordination (RYTHMIC, [www.rythmic.org](http://www.rythmic.org)).*

## Keywords

Thymoma  
Thymic carcinoma  
Management

**Tableau I.** Classification histopathologique des thymomes (d'après [1, 14]).

Type	Caractéristiques histopathologiques	Invasivité (%)	Survie sans récurrence (10 ans) [%]
A	Thymome à cellules épithéliales fusiformes ou thymome médullaire	10-40	97
AB	Thymome à cellules épithéliales fusiformes et mixtes	30-40	95
B1	Thymome à cellules épithéliales polygonales ou thymome lymphocortical	45-50	90
B2	Du type B1 au type B3 – augmentation du rapport cellules épithéliales/lymphocytes	65-70	78
B3	– augmentation du degré d'atypie cellulaire	85-90	63
<b>Carcinome thymique</b>	Cellules carcinomateuses anaplasiques – de bas grade : basaloïde, épidermoïde, muco-épidermoïde – de haut grade : adénocarcinome, sarcomatoïde, lympho-épithélial	90-95	15

proportion relative du contingent lymphoïde associé (allant décroissant, des thymomes de type B1 aux thymomes de type B3). Les tumeurs neuro-endocrines du thymus ont été individualisées en 2004 et ne sont pas abordées dans ce chapitre, leur prise en charge étant similaire à celle des autres tumeurs neuro-endocrines (discutées dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires régionales et nationales du réseau national RENATEN). L'ITMIG a proposé des recommandations pour l'analyse histopathologique des tumeurs thymiques (3). Lors de l'examen macroscopique, la communication directe et immédiate avec le chirurgien est cruciale afin d'identifier les régions pour lesquelles une invasion tumorale est suspectée. Ces régions doivent être repérées avant la dissection. L'orientation de la pièce opératoire en utilisant des fils ou des marquages à l'encre est indispensable. La pièce opératoire doit faire l'objet d'au moins une section par centimètre. Les sections tumorales doivent être ordonnées de façon sérielle. Un minimum de 5 sections doit être examiné, quel que soit le diamètre tumoral. Des sections du thymus non tumoral doivent être examinées. Des échantillons de tissu tumoral devraient être, si possible, congelés, sans compromettre le diagnostic de routine, pour des études moléculaires ultérieures. L'évaluation des marges de résection a également fait l'objet d'une recommandation de l'ITMIG : une marge de résection négative est définie par la présence de tissu non tumoral entourant la totalité de la tumeur, par la présence de tissu sain autour des structures

envahies par la tumeur (plèvre ou péricarde), ou par l'identification d'une capsule à la surface de la pièce opératoire marquée à l'encre, et indemne d'invasion tumorale ; la marge de résection est considérée comme positive en cas d'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 1 mm, un minimum de 3 sections supplémentaires doit être examiné. En cas de 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. Enfin, l'examen histopathologique précise le niveau d'invasion tumorale.

## Stadification tumorale

En effet, contrairement à d'autres cancers, le système de stadification tumorale des tumeurs thymiques prend en compte à la fois des données anatomiques macroscopiques et histopathologiques microscopiques, et le stade ne peut donc pas être déterminé avant la résection chirurgicale. Pour les thymomes, la classification la plus communément utilisée est celle de Masaoka, revue par Koga (15, 16). L'ITMIG a proposé un consensus d'experts pour chaque critère défini dans cette classification (**tableau II, figure 1**) [2]. Ainsi, l'examen histopathologique doit préciser si le thymome est complètement encapsulé, avec invasion minimale ( $\leq 3$  mm) ou franche, avec

Tableau II. Système de stadification des thymomes (d'après [2]).

Masaoka	Critères diagnostiques
<b>Stade I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Tumeur complètement encapsulée</li> <li>▶ Pas d'extension à la graisse médiastinale</li> </ul> Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion – mais pas au-delà – de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques
<b>Stade IIA</b>	Invasion microscopique transcapsulaire ( $\leq 3$ mm, confirmation histopathologique)
<b>Stade IIB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Extension macroscopique à la graisse médiastinale périthymique</li> <li>▶ Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde</li> </ul> Ces adhérences rendent nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation histopathologique de l'invasion de la graisse périthymique, et de l'absence d'invasion de – ou au-delà de – la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde
<b>Stade III</b>	<b>Extension macroscopique aux organes adjacents</b> (péricarde, gros vaisseaux, poumon) Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen histopathologique, (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, ou (4) une invasion des gros vaisseaux. Il inclut les tumeurs avec adhérences macroscopiques et invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou du péricarde
<b>Stade IVA</b>	<b>Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques</b> Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distincts de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde
<b>Stade IVB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Métastases ganglionnaires : médiastinales antérieures, intrathoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extrathoraciques</li> <li>▶ Métastases hématogènes</li> </ul> Ce groupe inclut les métastases extrathoraciques et extérieures à la région périthymique, parmi lesquelles les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé

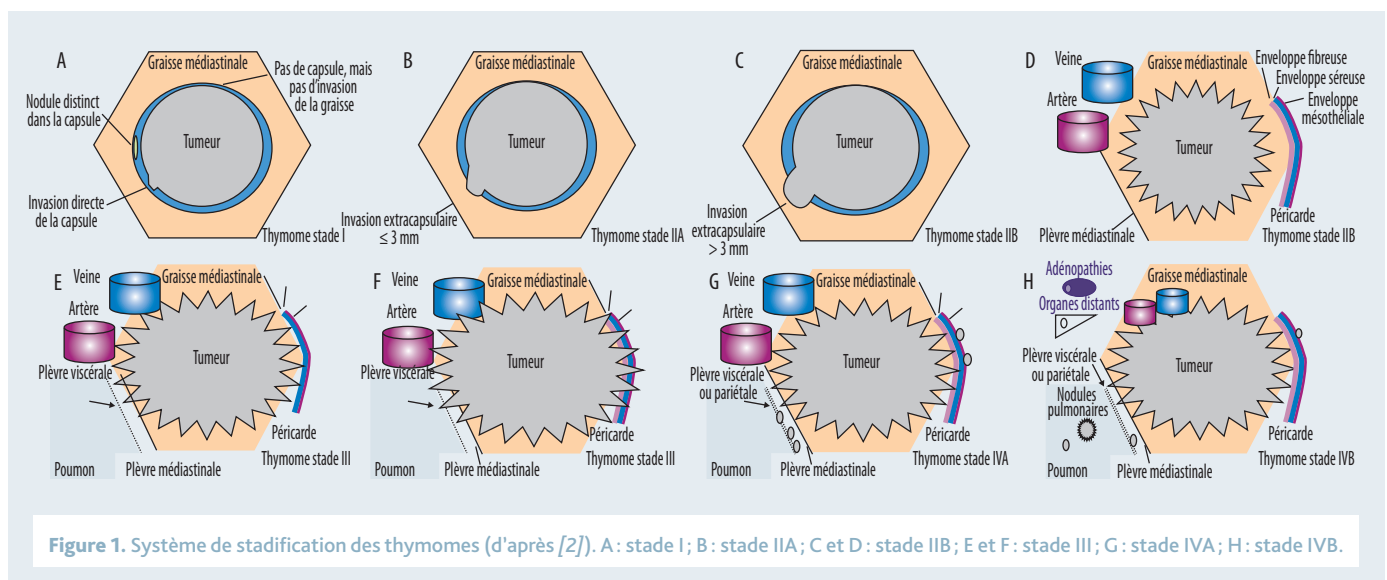


Figure 1. Système de stadification des thymomes (d'après [2]). A : stade I ; B : stade IIA ; C et D : stade IIB ; E et F : stade III ; G : stade IVA ; H : stade IVB.

implants (pleuraux et/ou péricardiques), avec extension pulmonaire, avec métastases ganglionnaires (dont la situation sera précisée) ou avec métastases à distance (dont les sites seront précisés). La stadification de Masaoka est moins adaptée au profil évolutif des carcinomes thymiques, caractérisé par de fréquentes métastases ganglionnaires médiastinales et systémiques au diagnostic. Une alternative, dans cette situation clinique, est ainsi l'utilisation du système TNM de l'OMS (14).

Une seconde spécificité des tumeurs thymiques est la corrélation entre le type histologique et le stade tumoral au diagnostic : ainsi, les thymomes de type A ou AB sont plus fréquemment de stade I ou II au diagnostic, alors que les thymomes B3 et les carcinomes thymiques sont plus fréquemment de stade III ou IV (tableau I) [17, 18]. Toutefois, le facteur pronostique favorable le plus significatif en cas de tumeur épithéliale thymique reste le caractère complet de la résection chirurgicale (19, 20).

## Prise en charge diagnostique

La prise en charge diagnostique des tumeurs thymiques intègre les éléments de diagnostic positif et de diagnostic différentiel face à une masse médiastinale antérieure, et la résecabilité de la tumeur. Ainsi, une tumeur intrathymique parfaitement encapsulée est habituellement réséquée d'emblée ; en revanche, en cas de tumeur intrathymique a priori non encapsulée, une preuve histologique doit être apportée par une biopsie de taille suffisante afin d'engager un traitement d'induction. La méthode de biopsie doit alors respecter l'espace pleural afin d'éviter un ensemencement tumoral iatrogénique : ponction-biopsie transpariétale (Tru-Cut) ou 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 non plus recommandée.

Pour les tumeurs indifférenciées ou à population lymphocytaire presque exclusive, le diagnostic différentiel doit éliminer un lymphome malin non hodgkinien, une maladie de Hodgkin ou une tumeur germinale. Pour les carcinomes thymiques, le diagnostic doit éliminer une métastase d'un carcinome bronchique primitif. Enfin, dans le cadre du diagnostic des tumeurs germinales médiastinales primitives, le dosage de l'alpha-fœtoprotéine et de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine est recommandé chez l'homme.

## Prise en charge chirurgicale

La résection chirurgicale est le principal traitement des tumeurs thymiques. L'abord chirurgical recommandé est la sternotomie médiane, qui permet une exploration complète du médiastin et des cavités pleurales, l'évaluation de l'importance de l'envahissement de la capsule, de la graisse périthymique et des structures médiastinales adjacentes, et la recherche d'implants tumoraux pleuropéricardiques, notamment au niveau des culs-de-sac costodiaphragmatiques (1, 3, 21). Ces constatations peropératoires, associées à l'examen histopathologique des pièces de résection, constituent la base de la classification de Masaoka.

L'importance de la résection dépend directement du niveau d'invasion tumorale. Si les tumeurs de stade I-II ne requièrent qu'une thymectomie totale emportant la graisse périthymique, les tumeurs de stades III et IV nécessitent une résection en bloc de la tumeur et des structures adjacentes envahies

(plèvre, péricarde, gros vaisseaux). La préservation des nerfs phréniques est particulièrement cruciale chez les patients atteints de myasthénie, et le positionnement de clips chirurgicaux permet le ciblage d'une surdose de radiothérapie adjuvante (3, 5). En cas d'atteinte parenchymateuse pulmonaire (10 % des cas), les résections atypiques sont préférées aux lobectomies ou pneumonectomies.

La résection de toute adénopathie suspecte d'envahissement tumoral est recommandée. Pour les tumeurs de stades I et II, la résection des adénopathies adjacentes à la tumeur et de la région médiastinale antérieure est conseillée. Pour les tumeurs de stade III, la résection des adénopathies de la région médiastinale antérieure et l'échantillonnage des autres régions (région paratrachéale, fenêtre aortopulmonaire, région sous-carinaire) sont recommandés. Pour les carcinomes thymiques, l'échantillonnage ou le curage systématique doit inclure les régions médiastinales antérieures, sus-claviculaires et cervicales basses (2).

L'interprétation des sections tumorales congelées, réalisées de façon extemporanée, doit être circonspecte, en particulier pour les marges de résection, avec un risque élevé de faux positifs et de faux négatifs.

Pour les tumeurs de stade IVA, l'intérêt de la chimiothérapie-hyperthermie intrapleurale est en cours d'évaluation.

Plusieurs équipes ont décrit la faisabilité de la chirurgie "mini-invasive" pour le traitement des tumeurs thymiques (4). Le terme de chirurgie mini-invasive regroupe une variété de techniques, de voies d'abord (voie d'abord transcervicale, manubriotomie, etc.) et d'équipements (chirurgie vidéo-assistée, chirurgie robotique). La chirurgie vidéo-assistée, permettant d'utiliser des voies d'abord plus réduites, est utilisée par certaines équipes pour des tumeurs de petit volume et paraissant bien encapsulées (4, 21). Dans ce cas, l'orifice d'extraction doit être élargi suffisamment pour ne pas endommager ou fractionner la pièce opératoire ; l'extraction de la pièce doit être faite au travers d'un sac protecteur. La conversion vers une voie d'abord ouverte traditionnelle est nécessaire en cas de risque de résection non carcinologique (envahissement tumoral de la capsule, résection incomplète, rupture tumorale). La conversion n'est pas considérée comme une complication de la chirurgie mini-invasive. Les réserves concernant cette voie d'abord tiennent à l'ouverture systématique de la plèvre (qui peut être évitée par sternotomie médiane), avec risque de dissémination, et à la courbe d'apprentissage de

cette technique, c'est-à-dire au risque encouru de dissémination tumorale lorsque l'intervention est réalisée par une équipe débutante plutôt que par une équipe experte.

Dans les séries récentes, la mortalité opératoire ne dépasse pas 3 % (3). Le taux de résection complète dépend du stade de la maladie ; il est d'environ 100 % pour les stades I et II, de 85 % pour les stades III et de 42 % pour les stades 4 (2, 3, 21), et représente, après le stade tumoral, le facteur pronostique le plus significatif pour la survie globale et la survie sans récurrence (12, 19).

## Radiothérapie postopératoire

Les indications et les modalités optimales de la radiothérapie postopératoire (doses et volumes) sont encore à définir. Les recommandations reposent sur l'accord d'experts, compte tenu de l'absence, dans la littérature, d'études prospectives d'efficacité suffisante. Il est recommandé de conduire ce traitement selon une technique conformationnelle, avec étude des histogrammes dose-volume concernant les volumes cibles et les organes critiques, en particulier le parenchyme pulmonaire, le cœur et la moelle épinière. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité peut être plus particulièrement considérée chez les patients ayant une tumeur avec extension au péricarde. Les contraintes de doses d'irradiation sont celles de la radiothérapie thoracique externe (5). Le fractionnement standard est recommandé (9 à 10 Gy hebdomadaires en 5 séances). La radiothérapie adjuvante doit commencer dans les 2 à 3 mois suivant la chirurgie.

Le volume cible comporte 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 postopératoire et, également, à l'aide de la description peropératoire, ce qui peut être facilité par la mise en place de clips radio-opaques. La limite supérieure du champ d'irradiation 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 (5).

Les doses d'irradiation dans le cadre de la radiothérapie postopératoire des tumeurs thymiques sont très discutées. Après résection complète R0, la dose délivrée est habituellement comprise entre

45 et 50 Gy (elle va parfois jusqu'à 56 Gy) dans l'ensemble du volume cible, en fractionnement standard (1,8 à 2 Gy par séance). En cas de résection R1, une surimpression jusqu'à 54-60 Gy au niveau des éventuels clips laissés en place lors de l'intervention permet de contrôler une zone jugée douteuse par le chirurgien. Enfin, en cas de résection incomplète R2, la surimpression au niveau de la zone à risque de rechute peut atteindre 66 Gy. En cas de simple biopsie, la dose de 66 Gy est recommandée pour l'ensemble du volume cible.

Les indications de la radiothérapie postopératoire après résection chirurgicale complète sont fondées sur des séries et des analyses rétrospectives (19, 22, 23). Dans les tumeurs de stade I à IIA, le risque de récurrence locale est inférieur à 10 %, et aucun traitement complémentaire n'est habituellement recommandé. Pour les tumeurs de stade IIA, la radiothérapie complémentaire peut être discutée en cas de tumeur potentiellement agressive, de type B3 ou carcinome thymique (1, 22, 23). En cas de tumeur de stade IIB, la radiothérapie est en revanche plus systématiquement recommandée pour les tumeurs présentant un potentiel agressif, de type B2, B3 ou carcinome thymique. Pour les tumeurs de stade III, la radiothérapie postopératoire est recommandée.

## Chimiothérapie

En cas de tumeur épithéliale thymique, la chimiothérapie est indiquée dans 2 situations cliniques différentes. 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 cas de tumeur métastatique ou récidivante, non résécable, la chimiothérapie exclusive est le traitement standard. Parmi les différents protocoles évalués dans des études prospectives, l'association la plus utilisée est la combinaison de cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>), d'adriamycine (50 mg/m<sup>2</sup>) et de cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>) [tableau III, p. 116] (6).

En traitement d'induction des tumeurs localement avancées non résécables au diagnostic (stade III à IVA), la séquence thérapeutique optimale est ainsi multimodale, et comporte une chimiothérapie d'induction (3 ou 4 cures), une résection chirurgicale et une radiothérapie postopératoire. Les taux de réponse à la chimiothérapie sont compris entre 70 et 80 %, avec un taux de résection chirurgicale



Tableau III. Principaux protocoles de chimiothérapie évalués de façon prospective dans les tumeurs thymiques de stade avancé.

Auteur	n	Type	Méthode	Protocole	Agents	Doses	Taux de réponse (%)
<b>Monochimiothérapie</b>							
Bonomi et al., 1993	21	T/TC	Phase II	Cisplatine		50 mg/m <sup>2</sup> /3 sem.	10-62
Highley et al., 1999	15	T/TC	Rétrospective	Ifosfamide		1,5 g/m <sup>2</sup> × 5 j/3 sem.	46-54
Loehrer et al., 2006	27	T/TC	Phase II	Pémétrexed		500 mg/m <sup>2</sup> /3 sem.	17
<b>Polychimiothérapie</b>							
Fornasiero et al., 1990	32	T	Rétrospective	ADOC	Adriamycine Cisplatine Vincristine Cyclophosphamide	40 mg/m <sup>2</sup> /3 sem. 50 mg/m <sup>2</sup> /3 sem. 0,6 mg/m <sup>2</sup> /3 sem. 700 mg/m <sup>2</sup> /3 sem.	85-92
Loehrer et al., 1994	30	T/TC	Phase II	CAP	Cisplatine Adriamycine Cyclophosphamide	50 mg/m <sup>2</sup> /3 sem. 50 mg/m <sup>2</sup> /3 sem. 500 mg/m <sup>2</sup> /3 sem.	51
Giaccone et al., 1996	16	T	Phase II	PE	Cisplatine Étoposide	60 mg/m <sup>2</sup> /3 sem. 120 mg/m <sup>2</sup> × 3 j/3 sem.	56-60
Loehrer et al., 2001	34	T/TC	Phase II	VIP	Étoposide Ifosfamide Cisplatine	75 mg/m <sup>2</sup> × 4 j/3 sem. 1,2 g/m <sup>2</sup> × 4 j/3 sem. 20 mg/m <sup>2</sup> × 4 j/3 sem.	32
Lemma et al., 2008	46	T/TC	Phase II	Carboplatine- Paclitaxel	Carboplatine Paclitaxel	ASC 5/3 sem. 225 mg/m <sup>2</sup> /3 sem.	33

T : thymome. TC : carcinome thymique.

complète compris entre 30 et 50 % (24). Vingt 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. En cas de tumeur métastatique, non résécable, les

taux de réponse à la chimiothérapie sont plus faibles, compris entre 20 et 60 % (tableau III). L'octréotide peut être utilisé en cas de tumeur hypermétabolique à l'Octreoscan™ (25).

### Thérapies ciblées

Des mutations activatrices de KIT, prédictives de la réponse à des inhibiteurs de la tyrosine kinase de KIT, ont été identifiées dans environ 9 % des carcinomes thymiques. La recherche de mutations de KIT est ainsi une option en cas de carcinome thymique, afin de proposer, après échec d'une chimiothérapie de première ligne, un inhibiteur spécifique (25, 26). L'efficacité du sorafénib (Nexavar®, Bayer, Leverkusen, Allemagne) pour stabiliser la maladie, à la fois en présence de mutations de KIT dans le tissu tumoral et en l'absence de telles mutations, a été rapportée dans des observations isolées de patients atteints de thymome ou de carcinome thymique. Son activité antiangiogénique, par inhibition du Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR), pourrait expliquer l'effet antitumoral observé (26).

### Mise en place de centres experts en France

À la suite d'un appel d'offres de l'INCa en 2010, une nouvelle organisation de la prise en charge

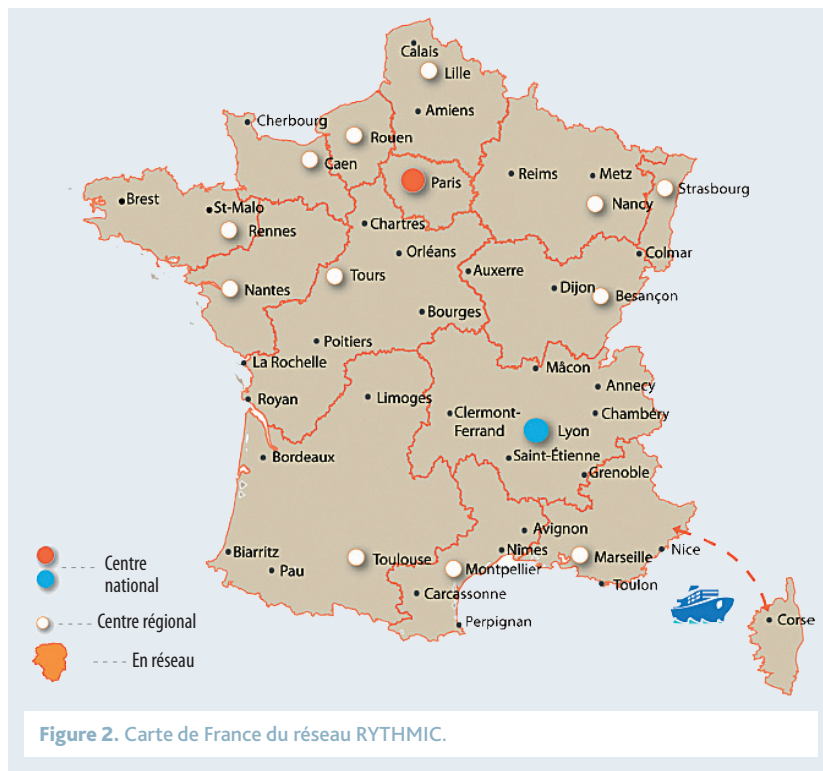


Figure 2. Carte de France du réseau RYTHMIC.

**Tableau IV.** Réseau RYTHMIC : référent par région.

Région	Site référent	Nom du Référent	Mail
Île-de-France*	Institut Gustave-Roussy	Dr Benjamin Besse	benjamin.besse@igr.fr
Rhône-Alpes*	CHU de Lyon	Dr Nicolas Girard	nicolas.girard@chu-lyon.fr
Alsace	CHU de Strasbourg	Pr Gilbert Massard	gilbert.massard@chru-strasbourg.fr
Bretagne	CHU de Rennes	Dr Hervé Lena	herve.lena@chu-rennes.fr
Centre	CHU de Tours	Dr Éric Pichon	e.pichon@chu-tours.fr
Franche-Comté	Réseau Oncolie	Pr Virginie Westeel	virginie.westeel@univ-fcomte.fr
Languedoc-Roussillon	CHU de Montpellier	Dr Xavier Quantin	x-quantin@chu-montpellier.fr
Lorraine	CHU de Nancy	Dr Christelle Clément-Duchêne	c.clement-duchene@chu-nancy.fr
Midi-Pyrénées	CHU de Toulouse	Pr Julien Mazières	mazieres.j@chu-toulouse.fr
Nord-Pas-de-Calais	Centre Oscar-Lambret	Dr Éric Dansin	e-dansin@o-lambret.fr
Basse-Normandie	CHU de Caen	Pr Gérard Zalcmán	zalcmán-g@chu-caen.fr
Haute-Normandie	CHU de Rouen	Pr Luc Thiberville	luc.thiberville@univ-rouen.fr
Pays de la Loire	CLCC de Nantes	Dr Jaafar Bennouna	j-bennouna@nantes.fnclcc.fr
Provence-Alpes-Côte d'Azur	CHU de Marseille	Pr Pascal Thomas	pascalalexandre.THOMAS@ap-hm.fr
Île-de-France*	Hôtel-Dieu (Réseau Anapath)	Pr Thierry Molina	thierry.molina@htd.aphp.fr

CLCC : Centre de lutte contre le cancer ; \* Centre national expert.

des thymomes et des carcinomes thymiques a été mise en place en 2011 : RYTHMIC (Réseau tumeurs thymiques et cancer, [www.rythmic.org](http://www.rythmic.org)). Cette organisation s'articule sur 14 centres experts (figure 2, tableau IV), dont un centre expert national bi-site (institut Gustave-Roussy, Villejuif, et hôpital Louis-Pradel, Lyon) et 12 centres régionaux ou inter-régionaux. L'objectif de RYTHMIC est d'uniformiser la prise en charge des patients atteints de tumeurs thymiques, en particulier grâce à la rédaction du référentiel national et à la mise en œuvre de réunions de concertation de recours nationales (par webconférence, 2 fois par mois) et régionales. La recommandation est de présenter tout nouveau dossier de tumeur thymique en réunion de recours régionale afin de valider l'attitude thérapeutique selon le référen-

tiel national, et d'enregistrer le dossier dans la base de données nationale, hébergée par l'Inter groupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT). Un dossier qui présente des difficultés diagnostiques ou thérapeutiques est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours nationale. Une relecture anatomopathologique nationale, coordonnée par le Pr Thierry Molina (hôpital-Dieu, Paris), est organisée pour tous les cas présentés en réunion de recours nationale. RYTHMIC permettra également la mise en œuvre d'essais thérapeutiques (dont la promotion sera assurée par l'IFCT) et de programmes de biologie moléculaire, ainsi que la diffusion d'informations tant par le biais d'une formation médicale continue que par la mise en place d'un site Internet dédié aux patients. ■

## Références bibliographiques

1. Girard N, Mornex F, Van Houtte P, Cordier JF, van Schil P. Thymoma: a focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 2009;4(1):119-26.  
 2. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl. 3):S1710-6.  
 3. 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 Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl. 3):S1730-8.

4. Toker A, Sonett J, Zielinski M, Rea F, Tomulescu V, Detterbeck FC. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1739-42.  
 5. Gomez D, Komaki R, Yu J, Ikushima H, Bezjak A. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1743-8.  
 6. Girard N, Lal R, Wakelee H, Riely GJ, Loehrer PJ. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1749-55.

7. Kondo K, Monden Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1,089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2005;79(1):219-24.

8. Ströbel P, Preissshofen T, Helmreich M, Müller-Hermelink HK, Marx A. Pathomechanisms of paraneoplastic myasthenia gravis. *Clin Dev Immunol* 2003;10(1):7-12.



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

## Références bibliographiques

9. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996;62(3):853-9.
10. Wu KL, Mao JF, Chen GY, Fu XL, Qian H, Jiang GL. Prognostic predictors and long-term outcome of post-operative irradiation in thymoma: a study of 241 patients. *Cancer Invest* 2009;27(10):1008-15.
11. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(2):376-84.
12. Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ Sr. Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):S1691-7.
13. Detterbeck FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. *Ann Thorac Surg* 2006;81(6):2328-34.
14. WHO histological classification of tumours of the thymus. Dans: Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK et al. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press, 2004.
15. 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.
16. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int* 1994;44(5):359-67.
17. Okumura M, Shiono H, Inoue M et al. Outcome of surgical treatment for recurrent thymic epithelial tumors with reference to World Health Organization histologic classification system. *J Surg Oncol* 2007;95(1):40-4.
18. Chalabreysse L, Roy P, Cordier JF, Loire R, Gamondes JP, Thivolet-Bejui F. Correlation of the WHO schema for the classification of thymic epithelial neoplasms with prognosis: a retrospective study of 90 tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1605-11.
19. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76(3):878-84.
20. Rossi G, Costantini M, Tagliavini E, Barbieri F, Migaldi M, Casali C. Thymoma classification: does it matter? *Histopathology* 2008;53(4):483-4.
21. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008;86(2):673-84.
22. Girard N, Momex F. The role of radiotherapy in the management of thymic tumors. *Thorac Surg Clin* 2011;21(1):99-105.
23. Falkson CB, Bezjak A, Darling G et al.; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2009;4(7):911-9.
24. Girard N. Chemotherapy and targeted agents for thymic malignancies. *Exp Rev Anticancer Ther* 2012;12(5):685-95.
25. Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH, Aisner SC, Ettinger DS; 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(2):293-9.
26. Girard N. Thymic tumors: relevant molecular data in the clinic. *J Thorac Oncol* 2010;5(10 Suppl. 4):S291-5.