



HAL
open science

**Radiothérapie adjuvante dans les tumeurs épithéliales
thymiques : à propos d'une étude de cohorte
rétrospective de 134 patients traités à l'Institut Gustave
Roussy de Villejuif entre 1990 et 2011**

Farid Belkhir

► **To cite this version:**

Farid Belkhir. Radiothérapie adjuvante dans les tumeurs épithéliales thymiques : à propos d'une étude de cohorte rétrospective de 134 patients traités à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif entre 1990 et 2011. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01291914

HAL Id: dumas-01291914

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01291914>

Submitted on 22 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Picardie Jules Verne
Unité de Formation et de Recherche et de Médecine
Amiens

THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Mention Spécialité
Oncologie-Radiothérapie**

n° de thèse : 2015 – 153

Année 2014-2015

Par

Monsieur Farid BELKHIR

Né le 23/01/1982 à Ouaguenoun
(Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 07/10/2015

**RADIOTHERAPIE ADJUVANTE DANS LES TUMEURS
EPITHELIALES THYMIQUES:**

**A PROPOS D'UNE ETUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE DE 134
PATIENTS TRAITES A L'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY DE VILLEJUIF
ENTRE 1990 ET 2011.**

Le Président de Jury,

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH

Les Juges,

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Monsieur le Professeur Pascal BERNA

Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE

La directrice de thèse,

Madame le Docteur Cécile LEPECHOUX

Table des matières

Remerciements	5
Résumé	6
Introduction	8
<i>L'objectif</i>	8
1. Epidémiologie :.....	8
2. Anatomie, embryologie et fonction du thymus :.....	8
3. Classification histologique.....	10
4. Diagnostics différentiels :.....	16
5. La classification de Masaoka-Koga	17
6. Manifestations cliniques et circonstances de découverte :	17
7. Le bilan pré-thérapeutique :.....	20
8. Le traitement des TET.....	21
8.1. Chirurgie.....	21
8.2. Radiothérapie.....	22
9. La chimiothérapie.....	26
10. Les thérapeutiques ciblées :	27
Matériels et méthodes	27
1. Critères d'inclusion.....	27
2. Critères d'exclusion	27
3. Recueil de données	27

4. Statistiques	28
Résultats	28
1. Caractéristiques des patients.....	28
1.1. Age et le sexe	28
1.2. Performans Status selon l’OMS (PS)	28
1.3. Circonstances de découverte.....	28
2. Les caractéristiques de la maladie.....	29
2.1. La classification selon Masaoka-Koga.....	29
2.2. Histologie des tumeurs et classification OMS 2004.....	30
2.3. Syndromes paranéoplasiques.....	30
3. Traitements	32
3.1. Chimiothérapie d’induction	32
3.2. Chirurgie tumorale	32
3.3. Radiothérapie.....	33
3.4. Chimiothérapie adjuvante.....	34
3.5. Effets secondaires et complications de la radiothérapie.....	35
3.5.1. Toxicités aiguës :.....	35
3.5.2. Toxicités tardives :.....	35
4. Evolution de la maladie.....	35
4.1. Rechutes locorégionales et métastatiques.....	35
4.1.1. Rechutes locorégionales (tableau9) :.....	36
4.2. Rechutes métastatiques.....	41
4.3. Traitement des rechutes	43
4.3.1. <i>Traitement des rechutes locorégionales</i>	43

4.4. Survie	43
4.3.1. Survie globale.....	43
4.3.2. Survie spécifique.....	45
4.3.3. Survie sans progression.....	46
Discussion	47
1. Discussion des résultats.....	47
1.1. Survie et facteurs pronostiques.....	48
1.1.1. <i>Survie globale et facteurs pronostiques</i>	48
1.1.2. Survie sans progression et les facteurs pronostiques:.....	49
2. La réponse après chimiothérapie néo-adjuvante :.....	50
3. Discussion de la méthodologie.....	50
Conclusion	51
References:	52

Remerciements et dédicaces

Je tiens à remercier les membres du jury qui ont eu l'amabilité de juger et de lire mon travail :

- Monsieur le Professeur Claude KRZISCH
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Cancérologie, radiothérapie). Oncopôle

- Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Oncologie médicale)
Responsable du service d'Oncologie médicale. Oncopôle

- Monsieur le Professeur Pascal BERNA
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Responsable du service de chirurgie thoracique
Pôle "Cœur Thorax - Vaisseaux"

- Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE
Praticien Hospitalier Contractuel
Service d'Oncologie-Radiothérapie
CHU Sud AMIENS

- Madame le Docteur Cécile LEPECHOUX
Praticien Hospitalier
Service de radiothérapie
Institut Gustave Roussy de Villejuif

Je remercie particulièrement le **Dr Antonin Lévy** qui m'a beaucoup aidé et orienté durant toute la période qu'a duré ce travail. Il a été une aide précieuse pour moi avec ses remarques et ses conseils et surtout pour la réalisation des statistiques !

Je dédie ce travail et ma thèse à **Ma fille Meriem Tiziri** (13 mois) qui illumine mes journées et nuits avec sa lumière !

A ma **femme Sara** qui m'a aidé et soutenu durant toutes mes années passées en médecine !!!!!

A tous mes amis (du collège, lycée et université).

A mouloud khouas (cousin) et sa femme Kenza !!

A mon ami Salem ouabas (notre grand artiste)

A mohamed YOUNSI, CHEHIMI, ALKAZEMI

A amer OMEIRI (un futur grand médecin)

A Ilan DARMON à qui je dis félicitation pour sa thèse soutenue le 21/09/2015

Aux différentes équipes de physique, dosimétrie et manipulatrices des différents hôpitaux que j'ai fréquenté notamment Amiens et St Quentin

A ma grande famille mes parents, mes grands-parents, mes frères et sœurs ainsi que mes neveux et nièces qui ont cru en moi malgré les difficultés

A tous celles et ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail et que je n'ai pas cités !

Résumé

RADIOTHERAPIE ADJUVANTE DANS LES TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES: A PROPOS D'UNE COHORTE RETROSPECTIVE DE 134 PATIENTS TRAITES A L'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY DE VILLEJUIF ENTRE 1990 ET 2011.

Introduction.- Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) sont des tumeurs rares avec une incidence de 250 nouveaux cas par an en France. Elles se développent à partir des cellules épithéliales du thymus et jamais à partir des cellules lymphocytaires. L'âge moyen de la survenue de ces tumeurs est de 50 ans mais elles peuvent se voir à tous les âges de la vie. Il n'existe pas de facteur de risque identifié à nos jours. Sur le plan histologique, elles sont classées actuellement selon la classification de l'OMS et leur extension se définit selon les stades de Masaoka-koga.

Le traitement principal des TET est la chirurgie. L'intérêt de la radiothérapie est discuté en fonction des stades Masaoka-Koga de la maladie.

Objectifs de l'étude.- L'objectif principal de notre étude est de comparer les survies globale et spécifique et le contrôle local, régional et métastatique des patients ayant une TET et traités à l'institut Gustave Roussy (IGR) avec les données de la littérature.

Patients et méthodes.- Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique de type cohorte. Tous les patients inclus avaient une TET et ont été traités par radiothérapie adjuvante à l'IGR entre 1990 et 2011.

Résultats.- Cent-trente-quatre patients dont 74 hommes et 60 femmes (ratio H/F=1,23) ont été inclus. L'âge médian au diagnostic était de 53 ans [16-83]. Quatre-vingt-huit pour cent des patients avaient un Performans Status (PS) selon l'OMS à 0 et 12% à 1. La maladie a été révélée par un syndrome paranéoplasique chez 38% des patients dont 27,6% des patients avaient une myasthénie, des signes cardiorespiratoires chez 41% et découverte fortuite chez 10,4%. Parmi ces 134 patients, 52 (38,8%) patients avaient une TET de stade I/II de Masaoka-Koga, 37 (27,6%) patients avaient une maladie de stade III et 45 (33,6%) autres avaient une maladie de stade IV. Cent un (75,4%) patients avaient une TET de type thymome malin selon la classification OMS, 28 (20,9%) avaient une TET de type carcinome thymique et 5 (3,7%) avaient des TET non classées. Soixante-deux (46,3%) patients avaient développé un syndrome paranéoplasique dont 46 (34,3%) myasthénies.

Le suivi médian dans notre cohorte était de 8,8 ans (1,1-24,9 ans).

Concernant le traitement, 100% des patients avaient eu un traitement chirurgical de leur tumeur ainsi qu'une radiothérapie adjuvante dont 71 (53%) patients avaient eu une irradiation ganglionnaire prophylactique. Vingt et un (15,7%) patients avaient eu une chimiothérapie première et 13 (9,7%) patients avaient eu une chimiothérapie adjuvante. Cent (74,6%) patients avaient une chirurgie complète (R0), 29 (21,6%) patients avaient une chirurgie R1 et 5 (3,8%) autres patients avaient eu une chirurgie macroscopiquement incomplète (R2).

Concernant le contrôle de la maladie, cinquante (37,3%) patients avaient eu une rechute locorégionale dont 26 patients avaient eu au moins une rechute locale et 42 patients avaient eu au moins une rechute régionale. Parmi les 26 rechutes locales, 12 (46,2%) étaient des rechutes pleurales, 7 (26,9%) étaient médiastinales, 4 (15,4%) étaient pleuro-médiastinales et 3 (12%) étaient pleuropéricardiques. Parmi les 42 rechutes régionales, il y avait 36 (85,7%) récurrences pleuro-diaphragmatiques, 2 (4,8%) récurrences ganglionnaires, 3 (7,1%) récurrences

pulmonaires et une (2,4%) récurrence au niveau latéro-vertébral; Le taux de contrôle locorégional à 5 ans était de: 67% (IC 95%: 59-76%), à 10 ans: 49% (IC 95%: 49-68%).

Douze (9%) patients avaient eu une progression métastatique de leur maladie ; Le taux de contrôle métastatique était de: 91% (IC 95%: 86-96%) à 5 ans, de 91% (IC 95%: 86-96%) à 10 ans. La survie spécifique à 5 ans était de 86% (IC 95%: 80-92%) et à 10 ans était de 72% (IC 95%: 63-82%). La survie globale à 5 ans était de 82% (IC 95%: 75-88%) et à 10 ans de 63% (IC 95%: 54-73%). Parmi les facteurs analysés pouvant influencer la survie globale seuls le Performans Status ≥ 1 avec HR : 2,6 IC95% (1,2-5,5) avec $p=0,01$ et un stade IV de Masaoka-Koga avec un HR : 2,1 IC 95% (1,1-4) avec $p=0,02$ étaient sortis comme facteurs de mauvais pronostic en analyse multivariée. La survie sans progression à 5 ans était de 61% (IC 95%: 53-70%) et à 10 ans de 53% (IC 95%: 44-62%). La survie moyenne sans progression était de 13,2 ans (IC 95%: 11,2-15,2 ans) et la survie médiane sans progression était de 11,8 ans (IC 95%: 5,2-non atteint).

Conclusion.- notre étude conclut comme rapporté dans la littérature que la classification de Masaoka-Koga reste le seul outil pronostique des tumeurs épithéliales thymiques après un traitement chirurgical bien conduit. La radiothérapie adjuvante reste un traitement indiscutable pour les stades III et IV par ailleurs pour les stades II avec résection complète (R0) son indication doit tenir compte de la taille tumorale, de son type histologique et sa validation doit être faite par un comité d'experts selon les recommandations du réseau RYTHIC.

Par ailleurs, des études prospectives doivent être menées afin de mieux poser les indications des différentes modalités thérapeutiques, compte tenu de la complexité de ces tumeurs.

Introduction

Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) sont des tumeurs rares pouvant se voir à tous les âges de la vie (6 mois -90 ans) avec un âge moyen au diagnostic de 53 ans (1)(2). Elles regroupent les thymomes malins (TM) et les carcinomes thymiques (CT) selon la définition de l'OMS 2004(3). Compte tenu de leur rareté, leur prise en charge doit se faire dans des centres spécialisés afin de garantir une prise en charge optimale au patient. La prise en charge doit être multidisciplinaire (chirurgien, radiothérapeute, oncologue médical et anatomopathologiste) et se baser sur les recommandations du réseau national (RYTHMIC) ou internationales (ITMIG).

L'institut Gustave Roussy de Villejuif (IGR) est l'un des centres experts de France dans la prise en charge et le traitement des TET.

L'objectif principal était d'étudier la survie globale et la survie spécifique et les contrôles local, régional et métastatique des patients ayant une TET et traités à L'institut Gustave Roussy (IGR) comparés aux données de la littérature et cela en fonction des différents facteurs (Stade de Masaoka-Koga, classification histologique de l'OMS, la qualité de la résection (R0, R1 ou R2), les doses de radiothérapie).

1. Epidémiologie :

Les TET sont des tumeurs rares, représentant environ 0.07% des 350 000 nouveaux cancers par an en France(4). L'incidence est d'environ 250 nouveaux cas/an en France soit un taux d'incidence de 0.4 pour 100 000 habitants(5). Aux USA, le taux d'incidence des TET est de 0.13 à 0.15 pour 100 000 habitants(6). Par ailleurs la prévalence réelle de ces tumeurs dans la population générale reste sous-estimée compte tenu de l'évolution longtems asymptomatique de ces tumeurs (découverte fortuite le plus souvent).

Les TET font partie des tumeurs médiastinales. Elles représentent 20% de toutes les tumeurs médiastinales et 50% des tumeurs du médiastin antérieur(5)(7). La localisation des TET est médiastinale dans 90% des cas, avec un développement à partir de la loge thymique. Il existe toutefois des formes ectopiques dues à la présence d'ilots thymiques ectopiques, notamment au niveau cervical(8)(9).

2. Anatomie, embryologie et fonction du thymus

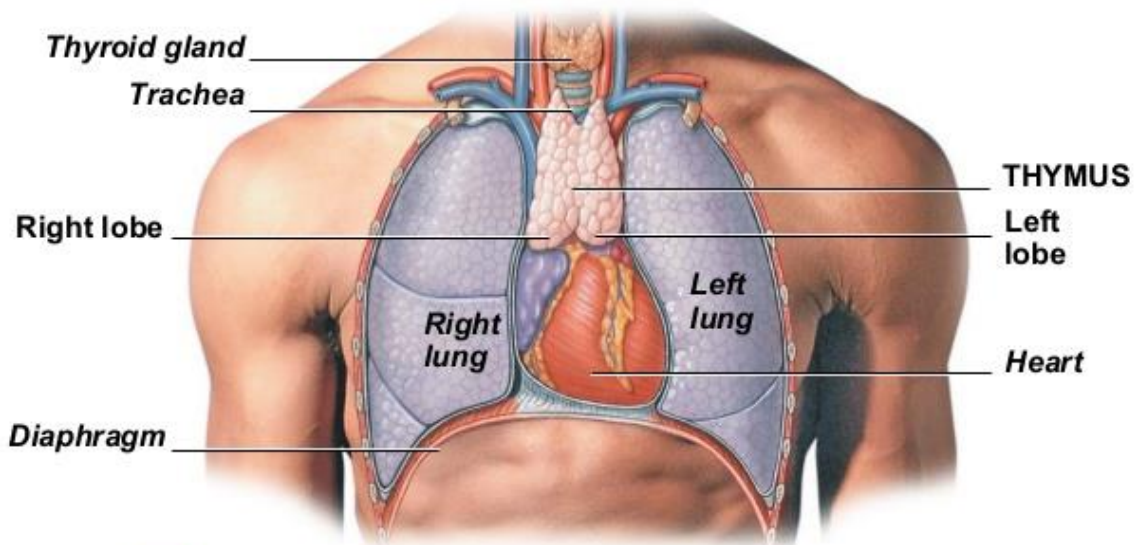
Le thymus est une glande située dans le médiastin antéro-supérieure (figure 1). Il est constitué de deux lobes, subdivisés en plusieurs lobules par une capsule conjonctive. Il est formé de deux contingents cellulaires qui sont les cellules épithéliales thymiques et les lymphocytes. On y distingue deux structures différentes : la corticale et la médullaire qui contient les corpuscules de Hassal (figure 2). Le thymus fait partie des organes lymphoïdes secondaires et joue un rôle important dans l'immunité et aussi dans la tolérance du soi. Il est le centre de maturation et d'éducation des lymphocytes T immatures ou prothymocytes(10)(11). En effet, le thymus participe à la prolifération, la différenciation et la sélection des lymphocytes T immatures qui proviennent de la moelle osseuse. Les

lymphocytes T dirigés contre les antigènes du soi sont éliminés ou réprimés dans le thymus et n'arriveront pas à maturation afin d'éviter les différentes maladies auto-immunes(10)(11).

Sur le plan embryologique, le thymus dérive à la fois de l'ectoderme et l'endoderme. La partie provenant de l'ectoderme forme la corticale et la partie provenant de l'endoderme la médullaire(10).

Figure 1 : situation de la loge thymique et ses rapports anatomiques

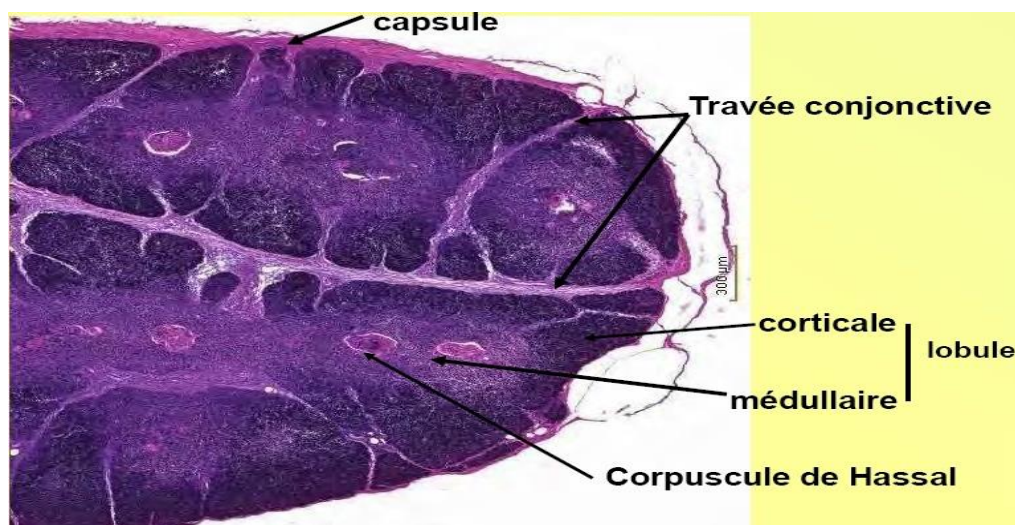
Figure 23.16a Anatomy and Histological Organization of the Thymus



a The location of the thymus on gross dissection; note the relationship to other organs in the chest

© 2012 Pearson Education, Inc.

Figure 2 : histologie du thymus



3. Classification histologique de l'OMS(3)(5)(8) :

Les TET se développent à partir des cellules épithéliales du thymus. Le terme « tumeur épithéliale thymique » inclut les thymomes malins et les carcinomes thymiques. Les carcinomes thymiques regroupent les carcinomes épidermoïdes et les tumeurs neuroendocrines thymiques. Les thymomes malins représentent environ 80% des TET, les carcinomes épidermoïdes 15% et les carcinomes neuroendocrines 5%(5)(12).

Les TET affectent préférentiellement l'adulte, avec un âge moyen au diagnostic de 53 ans. Cependant, ces tumeurs peuvent survenir à tous les âges de la vie [6 mois-90 ans])(1)(13). Les TET atteignent de façon équivalente l'homme et la femme avec un ratio H/F voisin de 1(5).

Historiquement de nombreuses classifications histo-pathologiques des TET ont été utilisées. Les plus utilisées sont celles de Marino et Muller-Hermelink(14)(15)(16)(17), Verley et Hollman(18), Lewis et al(19), Bernartz et al(20), Levine et Rosai(21).

Actuellement, la classification histologique des TET proposée par l'OMS est la plus utilisée et remplace ainsi les classifications sus-citées. Cette classification a été proposée pour la première fois en 1999(22) et a été actualisée en 2004(3) afin d'optimiser et d'harmoniser les pratiques. C'est une classification qui se base sur la morphologie des cellules épithéliales et le ratio lymphocytes/cellules épithéliales. Cette classification a défini 3 types tumoraux et utilise un système de lettres (A, B et C) et de chiffres (1, 2 et 3)(22)(3).

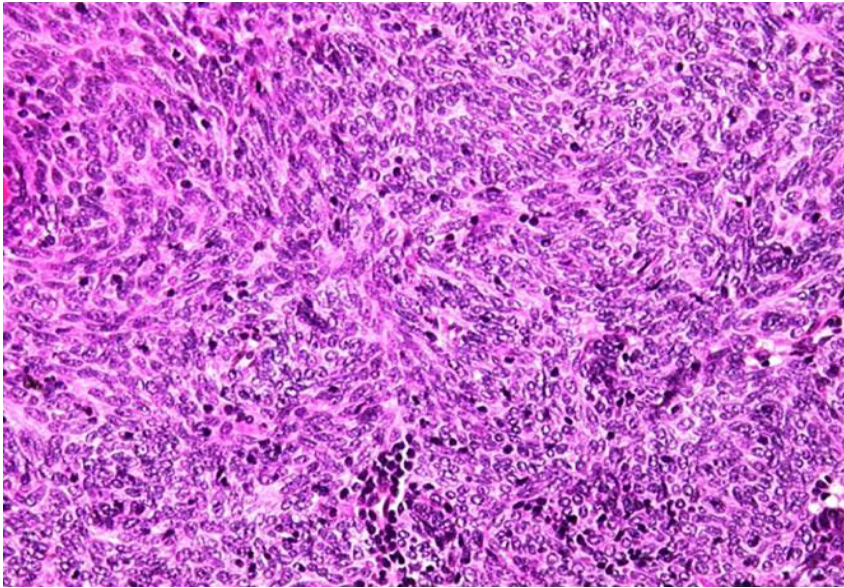
Les lettres font référence à la morphologie des cellules épithéliales. La lettre **A** correspond à « Atrophic » et la lettre **B** à « Bio-active ». Les chiffres 1, 2 et 3 correspondent au degré des atypies retrouvées et le ratio cellules tumorales / cellules lymphocytaires(23).

Cette classification peut être un outil pronostique comme l'a démontré Kondo dans son étude portant sur 100 patients traités pour une TET entre 1973 et 2001. La survie sans progression (PFS) et la survie globale à 10 ans étaient différentes selon les types histologiques. La PFS à 10 ans était de 100% pour les types A et AB, de 83% pour les types B1 et B2, de 36% pour le type B3 et de 26% pour les carcinomes thymiques. La différence est significative pour la PFS entre le groupe A/AB et le groupe B1/B2 (P=0.046) et entre le groupe B3 et carcinomes thymiques avec un p=0,042.

La survie globale à 10 ans était de 100% pour les types A et AB, de 94% pour les types B1 et B2, de 92 % pour les types B3 et 58% pour les carcinomes thymiques(24).

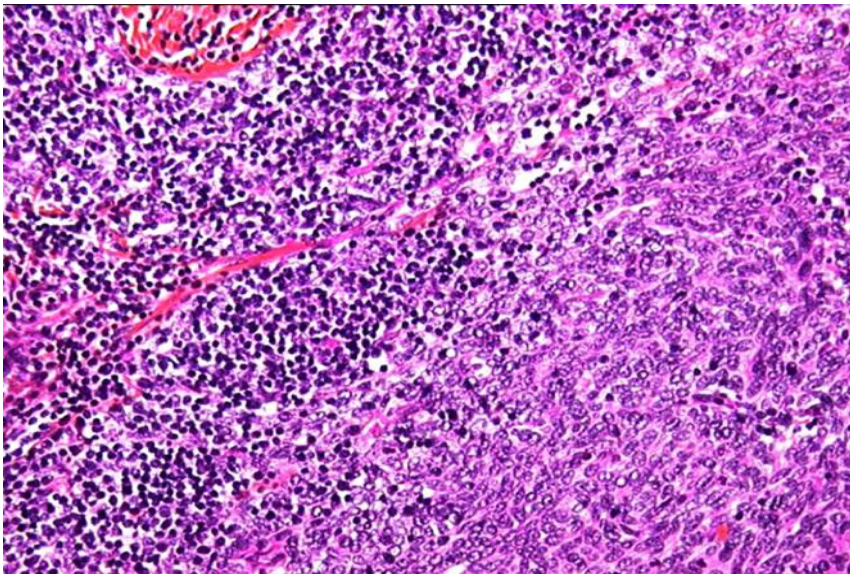
Les tumeurs thymiques de type A (figure3) : Elles représentent environ 4% à 7% de toutes les TET(12) et elles sont composées de cellules épithéliales fusiformes ou polygonales avec absence d'atypie cellulaire et correspondraient aux « thymomes bénins » bien encapsulés. La présence de lymphocytes est rare, ils sont souvent matures et co-expriment les cytokératines et focalement le CD-20. Les diagnostics différentiels avec le type A sont les thymomes de type B3 et les tumeurs neuroendocrines.

Figure 3: Thymome type A (X100). D'après THOMAS et al(8)



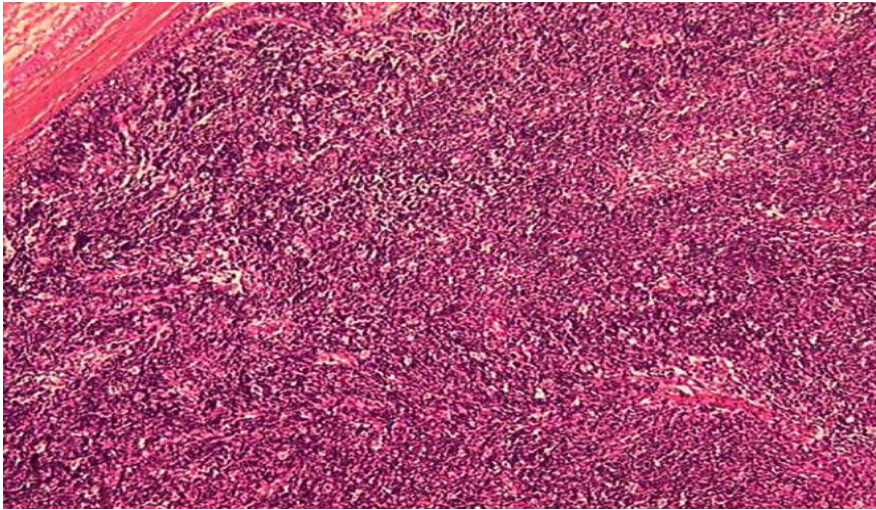
Les tumeurs thymiques de type AB (figure 4) : Elles constituent entre 28% à 34% des TET(12). Elles sont constituées de zones de type A et de zones de type B ou anciennement appelées tumeurs mixtes. Elles sont composées à 50% de cellules lymphocytaires. Les cellules épithéliales les composant sont de petites tailles ainsi que leurs noyaux qui sont pales.

Figure 4: Thymome type AB (X100) D'après THOMAS et al(8)



Les tumeurs thymiques de type B1 (figure 5) : leur fréquence est de 9% à 20% de toutes les TET(12) et sont constituées de zones dites sombres (corticales) où on retrouve des cellules épithéliales qui sont rares, polygonales avec un noyau pale et un petit nucléole et des cellules lymphocytaires normales les entourant. Des zones claires (médullaires) où on peut trouver des corpuscules de Hassal. Les diagnostics différentiels à évoquer sont les thymomes de type B2, l'hyperplasie thymique et les lymphomes lymphoblastiques T.

Figure 5: Thymome type B1 OMS (x100). D'après THOMAS et al(8)



Les tumeurs thymiques de type B2 (figure 6 et 7) : Ce sont des tumeurs à prédominance lymphocytaire et représentent environ 20% à 36% de toutes les TET(12). Elles sont constituées de grandes cellules épithéliales polygonales avec de gros noyaux à chromatine dense et des nucléoles proéminents. Ces cellules épithéliales sont clairsemées au sein de cellules lymphocytaires très abondantes formant ainsi des structures en réseau lâches mais peuvent également rarement former des formations organoïdes. Les espaces péri-vasculaires sont fréquents. Un marquage par un marqueur épithélial à l'immunohistochimie montre cette structure en réseau (figure 7). Les diagnostics différentiels sont le thymome type B1 ou lymphome lymphoblastique T.

Figure 6: Thymome type B2 en coloration standard HES (x100). D'après THOMAS et al(8)

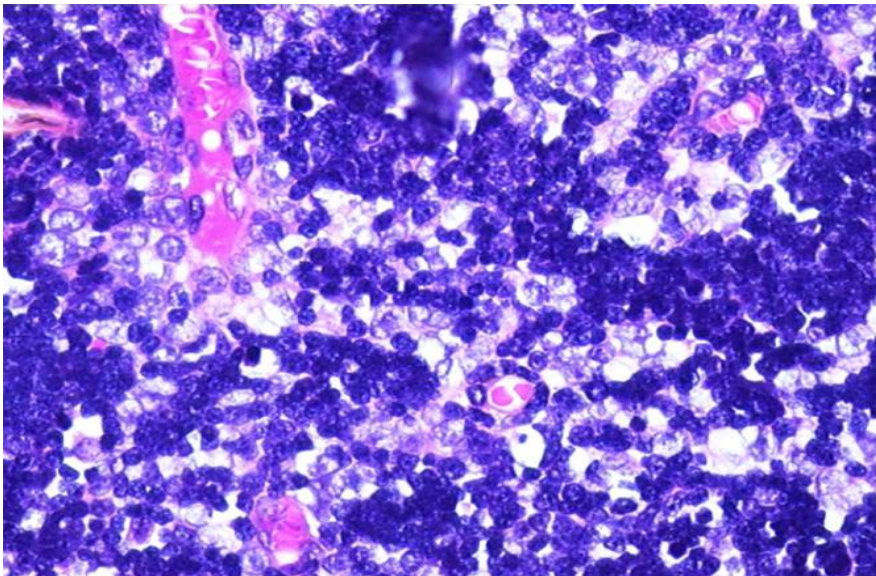
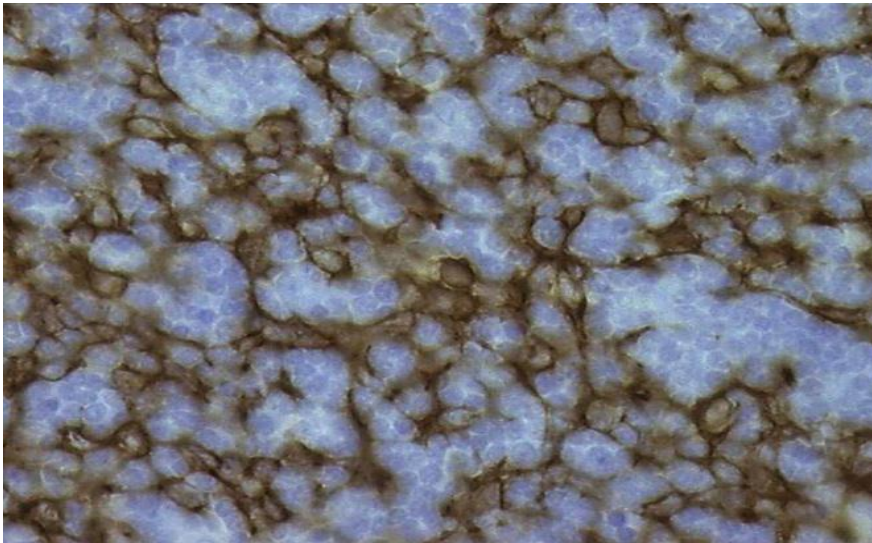
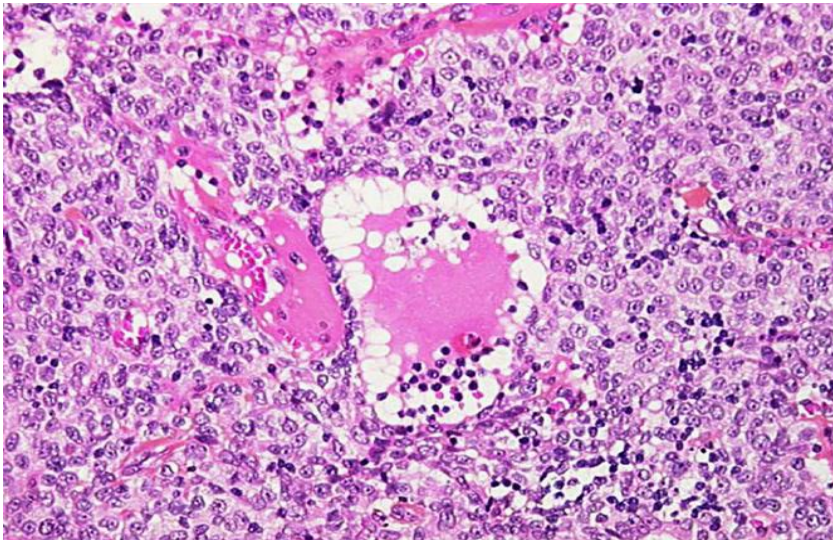


Figure 7 : Thymome type B2 immunohistochimie au marqueur épithélial KI1 (X200). D'après THOMAS et al(8)



Les tumeurs thymiques de type B3 (figure 8) : Elles représentent entre 10% à 14% des TET(12) et sont formées de lobules à prédominance de cellules épithéliales polygonales ou rondes avec des noyaux irréguliers et nucléolés. La présence de lymphocytes est rare, souvent immatures. Ces tumeurs renferment assez souvent des espaces péri-vasculaires. Les diagnostics différentiels avec ce type de thymome et le type A ou le carcinome thymique.

Figure 8: Thymome type B3 OMS (X200). D'après THOMAS et al(8)



Il existe deux autres types de tumeurs épithéliales thymiques non inclus dans cette classification qui sont les thymomes micronodulaires à stroma lymphoïde B hyperplasique et les thymomes à stroma pseudo sarcomateux ou thymomes sarcomatoïdes.

Les tumeurs de type C (figure 9, 11) : Ces tumeurs sont regroupées sous le terme de carcinomes thymiques dans la classification OMS 2004(3) , elles incluent les carcinomes épidermoïdes et les tumeurs neuroendocrines. Elles représentent environ 20% de toutes les TET(12).

- **Les carcinomes épidermoïdes :**

Ils sont caractérisés par l'absence de lobule et la présence d'importantes atypies cellulaires. Macroscopiquement, ils sont très infiltrants contrairement aux thymomes (figure 9 et 10). Microscopiquement, ils sont constitués de prolifération de cellules épithéliales malignes comportant de très importantes atypies renfermées dans un stroma fibreux, siège de réactions inflammatoires où on peut constater l'absence de lobule (figure11). Le diagnostic différentiel peut se poser avec une métastase thymique d'un carcinome bronchique ou d'autres organes.

Les carcinomes épidermoïdes sont subdivisés en tumeurs de bas grade de malignité (incluant les carcinomes épidermoïdes bien différenciés, les carcinomes basaloïdes et les carcinomes mucoépidermoïdes bien différenciés) et en tumeurs de moyen à haut grade de malignité (regroupant les tumeurs à cellules claires et les carcinomes indifférenciés).

Figure 9 : Image macroscopique d'un Carcinome thymique. Daprès THOMAS et al(8)

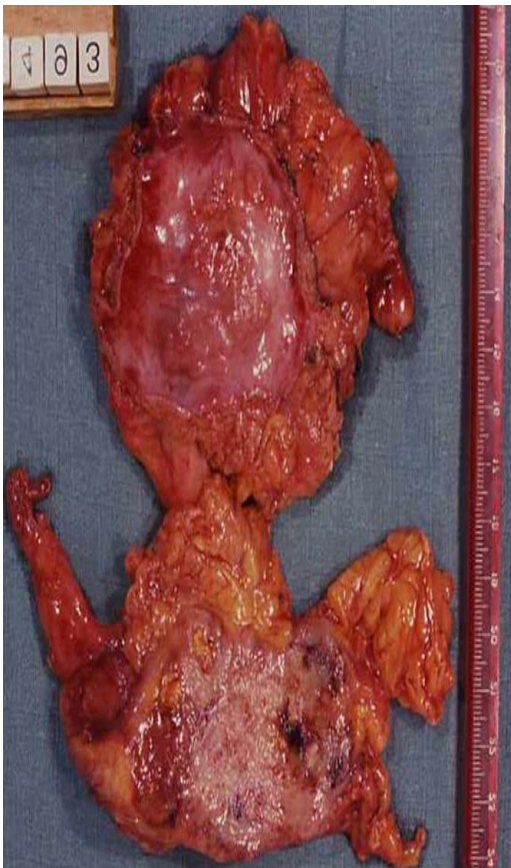


Figure 10 : Image d'un thymome. D'après THOMAS et al(8)

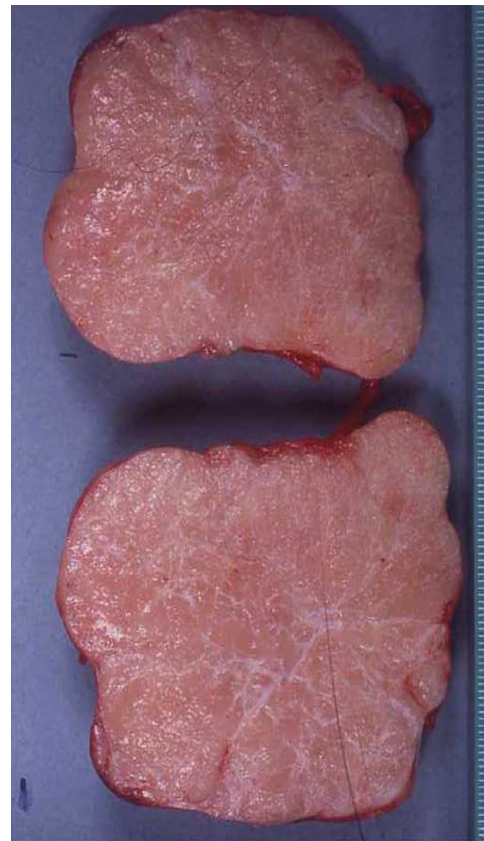
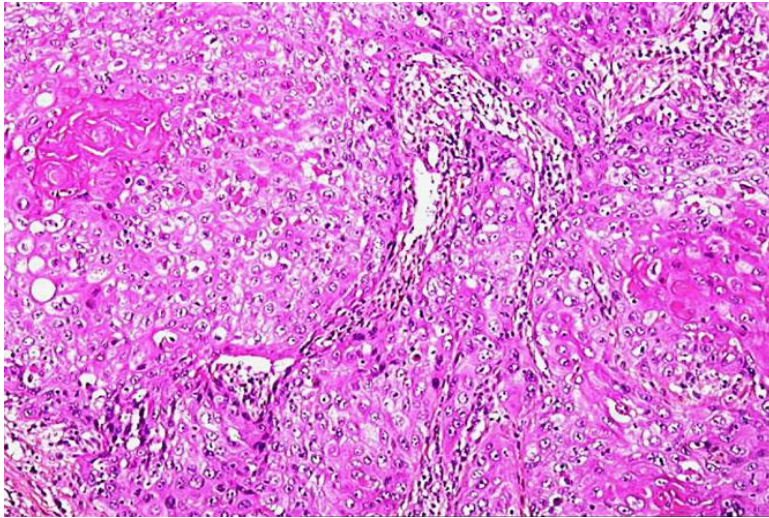


Figure 11 : Carcinome thymique (aspect histologique d'une tumeur malpighienne bien différenciée) (X400). D'après THOMAS et al.(8)

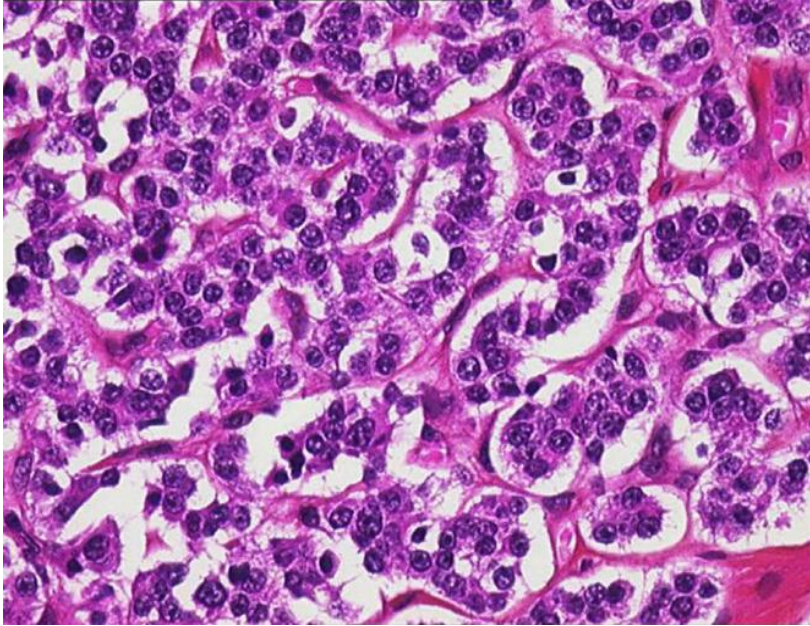


Les tumeurs thymiques neuroendocrines (NE) figure 12 : Elles représentent environ 5% de toutes les TET(12) et sont séparées en deux groupes dans la classification de l'OMS de 2004 : les carcinomes neuroendocrines bien différenciés, représentés par les carcinoïdes typiques et atypiques, et les carcinomes neuroendocrines peu différenciés, représentés par les carcinomes neuroendocrines à petites et à grandes cellules. Macroscopiquement, ces tumeurs sont d'aspect homogène couleur beige-chamois et leur taille peut atteindre jusqu'à 20 cm. Microscopiquement, les carcinoïdes sont caractérisés par leur aspect endocrinoïde constitués de travées, cordons, nids et rosettes séparés par des tractus conjonctivo-vasculaires. L'index mitotique (inférieur ou supérieurs ou égal à 2 pour dix champs) et la présence ou non de nécrose classent ces tumeurs soit en typiques ou atypiques (figure 12). Sur le plan immuno-histochimique, ces tumeurs sont positives aux marqueurs des tumeurs neuroendocrines (chromogranine, synaptophysine et CD56) et elles sont également positives à la cytokératine.

Comme diagnostic différentiel de ces tumeurs, on peut évoquer une métastase thymique d'une tumeur neuroendocrine d'un autre site (poumon), le paragangliome médiastinal et le thymome de type A.

Les tumeurs endocriniennes thymiques peuvent se voir dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiple de type 1 (NEM1).

Figure 12 : Tumeur carcinoïde (x400). D'après Thomas et al(8)



Cependant, il existe des formes frontières entre les différents types ce qui représente environ 15% des TET. Vingt-cinq pour cent des TET ont une histologie hétérogène comportant plusieurs types à la fois(3)(5).

Parmi les autres classifications, on peut citer celle de Marino et Muller-Hermelink qui est une classification beaucoup utilisée avant la généralisation de la classification OMS. C'est une classification dite histo-fonctionnelle(14). Elle classe les TET en 6 groupes en fonction de la ressemblance entre la différenciation des cellules épithéliales tumorales et celle des cellules corticales ou médullaires normales. On a donc pu définir :

- les tumeurs médullaires,
- les tumeurs corticales,
- les tumeurs à prédominance corticale,
- les tumeurs mixtes,
- les carcinomes bien différenciés et
- les carcinomes de haut grade

4. Diagnostics différentiels :

Les deux principaux diagnostics différentiels des TET par ordre de fréquence sont les lymphomes et les tumeurs germinales.

- **Les lymphomes** : Ils posent un problème diagnostique avec certaines TET compte tenu de leur localisation cervico-médiastinale et de la richesse de certaines TET en cellules lymphocytaires. C'est le cas des formes indifférenciées ou à population Lymphocytaire presque exclusive (les thymomes B1 et B2).
- **Les tumeurs germinales** : Elles font partie des diagnostics à évoquer devant toute tumeur médiastinale. Leur élimination est rendue plus facile avec les nouvelles techniques d'immunohistochimie et les marqueurs tumoraux spécifiques (B-HCG et AFP).

5. La classification de Masaoka-Koga

La classification de Masaoka-Koga est une classification anatomo-clinique, se basant sur les résultats de la pièce opératoire et non sur la biopsie (classification post opératoire). Elle a été proposée pour la première fois en 1981 par Masaoka et al(1) puis révisée en 1994 par Koga et al(25). Cette classification a un intérêt pronostique, car plusieurs études avaient démontré la relation entre les différents stades et la survie(26). Elle classe les tumeurs thymiques en quatre stades de I à IV en fonction de l'atteinte des différentes structures médiastinales (Tableau 1).

Tableau 1 : Proposition ITMIG de 2011 des critères principaux pour la classification Masaoka Koga(5)(26).

Stades de Masaoka	Critères diagnostiques et consensus ITMIG
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement - Pas d'extension à la graisse médiastinale <p>Ce groupe inclut les tumeurs invasives ne franchissant pas la capsule et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques</p>
Stade IIA	<ul style="list-style-type: none"> - Invasion microscopique trans-capsulaire ($\leq 3\text{mm}$, confirmation anatomopathologique)
Stade IIB	<ul style="list-style-type: none"> - Infiltration macroscopique dans la graisse péri-thymique - Invasion macroscopique du thymus normal ou de la graisse péri-thymique confirmée à l'anatomopathologie - Adhérences macroscopiques -mais sans invasion- à la plèvre médiastinale ou au péricarde
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> - Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux et les poumons) <p>Sont incluses dans ce stade les tumeurs avec invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale, du péricarde, invasion directe du parenchyme pulmonaire, invasion du nerf phrénique ou du nerf vague ou des gros vaisseaux et cela à l'examen anatomo-pathologique</p>
Stade IVA	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs avec greffes pleurales et ou péricardiques différentes de la tumeur principale
Stade IVB	<ul style="list-style-type: none"> - Métastases ganglionnaires médiastinales, cervicales ou extra-thoraciques - Métastases hématogènes (parenchyme pulmonaire) et extra-thoraciques

6. Manifestations cliniques et circonstances de découverte

L'évolution des TET est lente et souvent asymptomatique. Leur diagnostic se fait chez un tiers des patients fortuitement lors de réalisation d'examen d'imagerie tels qu'une radiographie thoracique ou un scanner thoracique pour d'autres indications(27)(28). Seulement 35% des cas sont révélés par des signes cliniques locaux notamment douleur thoracique, dyspnée, toux et syndrome cave supérieur(28). Les manifestations paranéoplasiques révèlent environ 30% des TET avec pour les tumeurs la myasthénie, erythroblastopénie, hypo-gammaglobulinémie ou syndrome de good et hypercalcémie pour les carcinomes thymiques ou les NEM1 pour les tumeurs NE(27)(28).

a. Les syndromes paranéoplasiques et TET

Les TET sont connues pour être associées à des syndromes paranéoplasiques. Les manifestations paranéoplasiques sont différentes en fonction du type tumoral. Concernant les thymomes, les syndromes paranéoplasiques souvent rencontrés sont la myasthénie, l'érythroblastopénie (EBP), hypo-gammaglobulinémie (syndrome de good) et d'autres syndromes plus rares (tableau2)(28)(5)(29).

Pour les carcinomes épidermoïdes thymiques, le syndrome paranéoplasique le plus fréquent est l'hypercalcémie par hypersécrétion de PTH-rp(28).

Pour les carcinomes neuroendocrines, ils sont souvent associés à des troubles endocriniens dans environ 30% des cas(28)(30) tels que le syndrome de cushing, les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) qui se caractérisent par l'association chez un même patient d'au moins 2 des 5 atteintes suivantes : hyperparathyroïdie, tumeur endocrine du duodénum ou du pancréas, tumeur de l'hypophyse, atteinte des glandes surrénales, tumeur endocrine du thymus ou des bronches(30).

- La myasthénie :

Environ 30% à 50% des thymomes sont associés à une myasthénie(29)(28). La myasthénie est associée dans 50% des cas à une hyperplasie thymique et dans 15% à 20% des cas à une TET. Les TET souvent associées à la myasthénie sont de type B1 ou B2, survenant chez des patients âgés de plus de 40 ans(31)(32).

La myasthénie peut révéler une TET ou elle peut survenir dans un certain nombre de cas après le traitement de la TET. Dans 5% des cas de TET avec myasthénie on retrouve un ou plusieurs autres syndromes paranéoplasiques associés(28).

La myasthénie est une maladie auto-immune, neuromusculaire qui engendre une fatigabilité musculaire. Elle est due à la synthèse d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (anti RACH) bloquant ainsi la transmission du flux nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire(33).

Le diagnostic de myasthénie est basé sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques : Sur le plan clinique, l'atteinte des muscles oculomoteurs est la plus fréquente se traduisant par une diplopie et un ptosis.

D'autres atteintes musculaires sont à rechercher notamment une fatigabilité des membres et des muscles du cou, une atteinte bulbaire (voix nasonnée, fausses routes, trouble de la motricité linguale).

Devant toute suspicion de myasthénie, un dosage des anticorps anti-RACH est légitime.

La positivité de ces anticorps et la présence de signes cliniques confirment le diagnostic.

Si les anticorps reviennent négatifs en présence de signes cliniques évocateurs un électromyogramme (EMG) peut affirmer ou infirmer le diagnostic. Le signe recherché sur l'EMG est la présence de décrement. (5)(33).

Si la myasthénie est confirmée, sa prise en charge doit être faite par un médecin référent (neurologue, interniste) pour stabiliser la myasthénie et anticiper ainsi une éventuelle décompensation (crise myasthénique sévère) lors du traitement chirurgical de la TET(5).

Tableau 2 : les différentes manifestations paranéoplasique rencontrées dans les TET(5)(28)(29)

Les différents syndromes paranéoplasiques

Manifestations hématologiques :

- Erythroblastopénie
- Thrombopénie
- Pancytopénie
- Anémie hémolytique auto-immune
- Myélome multiple

Troubles neuro-musculaires :

- Myasthénie
- Syndrome de Lambert-Eaton
- Syndrome de Morvan
- Encéphalite limbique
- Atteinte neuronale périphérique
- Syndrome de l'homme rigide

Maladies de système auto-immunes

- Lupus érythémateux disséminé
- Syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL)
- Syndrome de Sjogren
- Polyarthrite rhumatoïde (PR)
- Polymyosite et myosite
- Sarcoïdose
- Myocardite non infectieuse
- Sclérodermie
- MICI (maladies inflammatoires intestinales)

Troubles endocriniens :

- Syndrome de Cushing
- Maladie d'Addison
- Thyroïdite d'Hashimoto
- Hyperparathyroïdie

Déficit immunitaire :

- Hypogammaglobulinémie (Syndrome de Good)

Pathologies rénales :

- Syndrome néphrotique

Maladie dermatologiques :

- Pemphigus
- Candidose cutanéomuqueuse chronique

Second cancer :

- Cancers solides (poumon, sein, colon, thyroïde, glioblastome)
- Hémopathies malignes (lymphomes, myélomes multiples)
- Cutanés (sarcome de Kaposi)

- L'hypogammaglobulinémie ou le syndrome de Good :

C'est l'association d'une hypogammaglobulinémie (déficit immunitaire) et d'infections broncho-pulmonaires ou de la sphère ORL sévères et récurrentes dans le cadre d'une tumeur thymique. Il représente environ 7 à 13% des hypo-gammaglobulinémies acquises et touche souvent l'adulte entre 40 ans et 70 ans(34)(35).

Le diagnostic est souvent fait de façon concomitante à la tumeur thymique (80% des cas). Le syndrome peut également survenir jusqu'à 5 ans après le traitement d'une tumeur thymique d'où l'intérêt d'une surveillance attentive chez tout patient traité pour une TET(35).

Le diagnostic se base sur des éléments clinico-biologiques. Outre le contexte sus cité, l'électrophorèse des protéines sériques retrouve une hypo-gammaglobulinémie avec un myélogramme normal (éliminer un myélome).

Le traitement du syndrome de Good est basé sur le traitement de la tumeur thymique et d'une éventuelle infection par une antibiothérapie et des injections d'immunoglobulines tant que persiste l'hypo-gammaglobulinémie(34).

7. Le bilan pré-thérapeutique :

a- L'examen clinique :

L'examen clinique est un élément essentiel dans la prise en charge de tout patient. Il comporte l'interrogatoire et l'examen physique. A l'interrogatoire, le médecin doit rechercher une altération de l'état général, des signes cliniques pouvant évoquer un syndrome paranéoplasique (signe myasthéniques, épisode infectieux), les antécédents personnels et familiaux afin de mieux cerner le terrain.

L'examen physique recherchera des signes liés à la tumeur elle-même (dyspnée, épanchement pleural, syndrome cave supérieur et des adénopathies sus-claviculaires et cervicales) et également des signes pouvant être en relation avec un syndrome paranéoplasique associé.

b- Le bilan biologique :

Le bilan biologique doit comporter un bilan préopératoire (ionogramme sanguin, groupe sanguin, RAI, et TP, TCA), un bilan à la recherche d'un syndrome paranéoplasique: anticorps antiRACH (myasthénie), électrophorèse des protéines avec dosage pondéral des immunoglobulines (syndrome de Good et myélome multiple), numération formule sanguine avec réticulocytes (érythroblastopénie), anticorps antinucléaires, la TSH et enfin un dosage de l'alpha foetoprotéine, B-HCG afin d'éliminer une tumeur germinale.

Si le patient est en âge de procréer une cryoconservation du sperme ou d'ovules est indispensable, surtout si une chimiothérapie est envisageable(5).

c- Les examens d'imagerie :

Le scanner thoracique injecté avec des coupes abdominales hautes est l'examen de référence dans le bilan pré-thérapeutique des TET, qui permet d'apprécier la taille tumorale, son extension aux structures voisines, la présence d'adénopathies médiastinales ou des lésions du parenchyme pulmonaire(5).

L'IRM thoracique est rarement utile sauf lors d'une suspicion d'atteinte cardiaque ou des gros vaisseaux(36) ou doute sur une hyperplasie thymique(5).

Le TEP scan est de plus en plus utilisé surtout lorsque la tumeur est invasive ou en cas de récurrence(5). Il permet de mieux apprécier l'atteinte ganglionnaire quand persiste un doute au scanner et également il constitue une aide appréciable au radiothérapeute pour mieux guider le traitement de radiothérapie (fusion des imageries).

d- Les biopsies tumorales :

La pratique de biopsies pour avoir une preuve histologique devant la suspicion d'une tumeur thymique est abandonnée. Les progrès en imagerie permettent en effet le plus souvent de poser le diagnostic de tumeur thymique. La biopsie reste cependant indispensable quand subsiste un doute sur la nature de la tumeur médiastinale (doute sur un lymphome) ou lorsque la tumeur est inopérable d'emblée(27).

e- Autres examens :

En cas de suspicion d'atteinte bronchique la fibroscopie bronchique est justifiée. Les explorations respiratoires fonctionnelles sont réalisées avant le traitement afin d'estimer la fonction respiratoire(5)

8. Le traitement des TET

Le réseau RYTHMIC a mis en place des réunions de concertation pluri-disciplinaires régionales et nationales où les modalités thérapeutiques de chaque patient présentant une tumeur épithéliale thymiques sont discutées.

8.1. Chirurgie

La chirurgie est le traitement principal des TET, elle doit être réalisée chez tous les patients présentant une TET en absence de contre-indication chirurgicale. L'abord de la cavité médiastinale par voie trans-sternale médiane est la voie d'abord de première intention(37)(38). D'autres voies d'abord peuvent être privilégiées quand la tumeur présente une extension très importante. Par exemple, réalisation d'une thoracotomie antérieure bilatérale avec sternotomie transverse ou longitudinale partielle avec extension antérolatérale quand la tumeur présente une atteinte pleurale ou lorsqu'une exérèse pulmonaire est prévue(5). La chirurgie mini-invasive vidéo assistée peut être réalisée dans le cas où la tumeur est de petite taille et bien encapsulée. Dans ce cas, la pièce opératoire est extraite via un sac protecteur à travers un orifice bien adapté à la taille du sac afin de ne pas fragmenter la pièce opératoire(38).

La première étape dans la chirurgie des TET est l'inspection de tout le médiastin et les cavités pleurales par le chirurgien. Le chirurgien évalue ensuite l'aspect macroscopique de la loge thymique, la présence ou non d'une invasion de la capsule thymique, de la graisse médiastinale et la présence ou non d'adhérences avec les différentes structures médiastinales (la plèvre, le péricarde, les poumons, le cœur, les nerfs phréniques, les gros vaisseaux et les ganglions). Tout ceci doit être noté dans le compte rendu opératoire afin de classer la tumeur selon les stades de Masaoka-Koga et guider la radiothérapie adjuvante. La chirurgie doit consister en une thymectomie et thymomectomie en un seul bloc sans effraction de l'interface tumorale(39). La chirurgie doit être la plus complète possible et cela en faisant des résections élargie aux organes atteints notamment à la plèvre, au péricarde, au parenchyme pulmonaire et sacrifice d'un nerf récurrent(40). Si la tumeur présente un envahissement des structures voisines, une chirurgie en bloc est de mise selon les recommandations ITMIG(38). Si le chirurgien n'est pas sûr d'obtenir une résection complète à un endroit donné, un marquage par des clips est nécessaire afin d'optimiser le traitement de cette zone par la radiothérapie(28)(38).

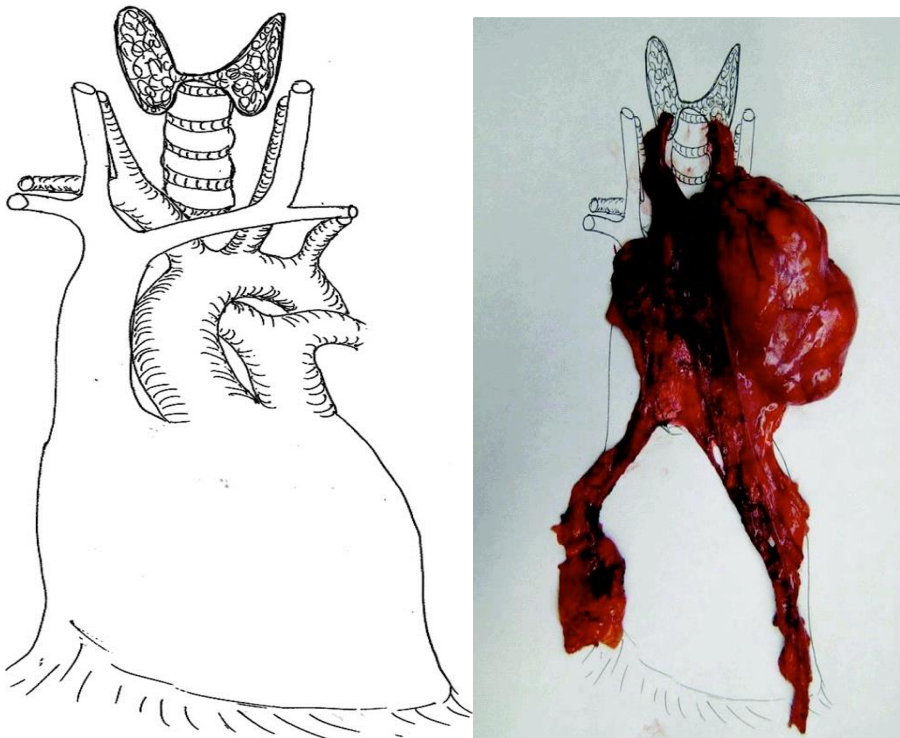
Pour les thymomes malins, le curage ganglionnaire n'est recommandé que pour les stades III et IV de Masaoka-Koga et ne doit concerner que le médiastin antérieur. Le taux d'atteinte ganglionnaire de ces tumeurs reste faible : environ 2%, avec moins de 1% pour les Stades I à 6% pour les stades III(41). Par ailleurs, un curage ganglionnaire étendu (médiastin antérieur, les autres sites intra-thoraciques, l'aire sus-claviculaire et la base du cou) est recommandé pour les carcinomes thymiques qui donnent assez souvent des atteintes ganglionnaires diffuses(37).

La résection complète est obtenue dans 100% des stades I, environ 85% des stades II, 47% pour les stades III et 26% pour les stades IV(27).

La mortalité post opératoire est d'environ 2,5% avec un intervalle allant de 0,7% à 4,9%(27). Les autres complications post opératoires sont estimées à 20%(42).

La chirurgie peut être réalisée dans un but de réduction tumorale ou « débulking » afin d'optimiser un traitement par radiothérapie.

Figure 13 et 14 : Orientation d'une pièce opératoire par le chirurgien. D'après THOMAS et al(8)



8.2. Radiothérapie

- Indications

La radiothérapie est l'un des principaux traitements des TET. Elle est soit réalisée en adjuvant après un traitement chirurgical bien conduit comme elle peut aussi, plus rarement, être réalisée en première intention (néo-adjuvant ou exclusive) ou à titre palliatif. La radiothérapie préopératoire a en général pour objectif principal une réduction tumorale afin d'obtenir un traitement chirurgical optimal.

a- Radiothérapie adjuvante ou radiothérapie post opératoire :

Après un traitement chirurgical bien conduit, la radiothérapie a pour objectif d'améliorer le contrôle local, de la survie sans progression et donc de la survie globale en réduisant le risque de récurrence locorégionale. L'indication de la radiothérapie adjuvante dépend du stade Masaoka-Koga, des limites de résection (complète ou non) et du type histologique selon l'OMS (thymomes vs carcinomes thymique). Dans tous les cas, la radiothérapie doit être réalisée dans les 3 mois suivants le traitement chirurgical(5)(37)(28).

Jusqu'à dans les années quatre-vingt, la radiothérapie adjuvante était réalisée chez tous les patients traités pour une tumeur thymique, indépendamment de son stade ou des limites de sa résection (complète ou non complète). Cette attitude a été remise en question par des travaux récents.

Pour les stades I de Masaoka-Koga, La radiothérapie adjuvante n'est plus indiquée. En effet Zhang et al avaient démontré dans une étude prospective randomisée de 29 patients traités pour une TET de stade I de Masaoka-Koga l'absence de bénéfice de la radiothérapie adjuvante. La survie globale à 10 ans était de 88% pour le bras radiothérapie adjuvante contre 92% pour le bras chirurgie seule avec $P > 0.05$ (43). Le taux de récurrence locorégionale de ces tumeurs de stade I était faible : entre 2 à 3% à 10 ans(44)(45)(2). Forquet et al n'avaient pas retrouvé de bénéfice à la radiothérapie adjuvante pour les stades I. La survie globale à 5 ans était de 91% pour les patients traités par radiothérapie adjuvante contre 98% pour les patients traités par chirurgie seule(45).

L'intérêt de la radiothérapie post opératoire chez les patients traités pour des tumeurs de stade II et III de Masaoka-Koga en résection complète après un traitement chirurgical a été remis en cause.

Le taux de récurrence tumorale pour les tumeurs de stade II est estimé entre 5 à 15%, celui des tumeurs de stade III entre 20% à 40% et celui des stades IV entre 25% et 50%(5).

Les indications de la radiothérapie adjuvante selon le dernier référentiel RYTHMIC ont été définies en fonction de la qualité de la résection (R0 ou R1/R2), du stade Masaoka-Koga, et du type histologique selon la classification de l'OMS(5).

Les indications de la radiothérapie sont les suivantes :

- si la résection est complète, la radiothérapie n'est pas retenue chez les patients ayant une maladie de stade I de Masaoka-Koga, de stade IIA de type A à B2 et de stade IIB de type A à B1. En revanche, la radiothérapie est indiquée chez les patients avec une tumeur thymique de stade IIA de type histologique B3, de stade IIB de type histologique B2 et B3, de stade III et IV quel que soit le type histologique et les carcinomes thymiques quel que soit leur stade de Masaoka-Koga(5)(46).
- Si la résection est incomplète (R1), la radiothérapie est indiquée chez tous les patients. Si la résection est R2 ou dite de débulking, la radiothérapie dans ce cas est souvent associée à une chimiothérapie(5)(46). Ces indications ont été justifiées après les résultats de plusieurs études de larges effectifs (bases de données américaines et japonaises)(45)(47)(48).

En effet, Forquet et al avaient analysé 626 patients de la base de données américaine (SEER), traités pour une tumeur épithéliale thymique de stade II ou III de Masaoka-Koga par

chirurgie et radiothérapie adjuvante. Ils avaient démontré l'existence d'un bénéfice en faveur de la radiothérapie adjuvante pour les stades II et III avec une survie globale à 5 ans de 76% pour les patients traités par radiothérapie adjuvante contre 66% pour les patients traités par chirurgie seule avec un $p=0,01$. En analyse de sous-groupes (résection complète versus résection incomplète), le bénéfice de la radiothérapie adjuvante n'était retrouvé que chez les patients ayant eu une résection incomplète (R1 ou R2) de leur tumeur. En d'autres termes, la radiothérapie adjuvante pour les stades II et III en résection complète dans cette analyse n'avait pas de bénéfice en terme de survie sans progression ni en survie globale(45). Omasa et al dans leur étude comprenant 1265 patients de la base de données japonaise des tumeurs thymiques (JART) et traités pour une TET entre 1991 et 2010 au Japon, avaient retrouvé un bénéfice de la radiothérapie adjuvante dans les carcinomes thymiques et pas pour les thymomes de stade II et III(47). Dans cette étude, il y avait 155 carcinomes thymiques de stade II et III et 1110 thymomes de stade II et III dont 895 de stade II et 370 de stade III. Quatre cent trois (31,9%) des 1265 patients avaient eu une radiothérapie adjuvante dont 80 patients avaient un carcinome thymique, 200 patients avaient un thymome de stade II et 123 patients avaient un thymome de stade III. La survie sans progression à 5 ans était de 78% pour les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie post opératoire contre 83,5% pour les patients ayant été traités par chirurgie seule. Ces résultats tendent à démontrer un effet délétère de la radiothérapie avec un $p=0,056$. En analyse ajustée sur les différents facteurs (le type histologique, le stade Masaoka de la maladie et la qualité de la résection), il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de patients (radiothérapie post opératoire versus chirurgie seule) avec un HR : 0,76 IC 96% (0,58-1,01) et un $p=0,116$. Pour les carcinomes thymiques, il y avait 52 patients de stade II dont 25 avaient bénéficié d'une radiothérapie adjuvante et 27 autres patients traités par chirurgie seule. La survie sans progression à 5 ans chez ces 2 groupes de patients respectivement était de 91,3% contre 68,1%. Pour les 95 patients de stade III, 55 patients avaient eu une radiothérapie adjuvante contre 41 patients étaient traités par chirurgie seule. La survie sans récurrence était de 50,5% chez les patients traités par radiothérapie adjuvante contre 26,1% chez les patients opérés sans radiothérapie. Le HR de la PFS en analyse ajustée sur le stade de Masaoka-Koga et la qualité de la résection était HR : 0,48 IC 95% (0,3-0,78) avec un $p=0,003$. Pour les patients ayant un thymome, la survie sans progression (PFS) à 5 ans pour les stades II et III était de 93,4% pour les patients traités par radiothérapie adjuvante contre 92,3% pour les patients traités par chirurgie seule. En analyse ajustée sur le stade de Masaoka-Koga et la qualité de la résection (R0 ou R1) le HR de la PFS était à 0,98 IC 95% (0,7-1,37) avec un $p=0,905$ (47). Berman et al avaient rapporté un taux de récurrence de 0% chez les patients ayant eu de la radiothérapie adjuvante contre 8% chez les patients traités par chirurgie seule ($p=0,15$) et une mortalité globale de 3,2% avec un décès dans chaque bras. Cette étude avait été menée de 1990 à 2008 et portée sur 62 patients traités pour une tumeur thymique par chirurgie complète dont 37 patients avaient bénéficié d'une radiothérapie adjuvante et 25 autres avaient eu un traitement chirurgical seul(49).

b- Radiothérapie définitive en cas de tumeurs non opérées :

La radiothérapie peut être exclusive dans le cas où la tumeur est non opérable ou en cas contre-indications médicales à la chirurgie. Dans ce cas, la radiothérapie est souvent associée à une chimiothérapie soit concomitamment soit d'une façon séquentielle(5).

c- Dose de radiothérapie

Les doses de radiothérapie doivent être déterminées en fonction de la qualité de résection de la tumeur (R0, R1 ou R2). Le réseau RYTHMIC préconise en cas de résection complète (R0) une dose entre 45 Gy et 50 Gy sur la totalité du volume cible. Si la résection est incomplète (R1 ou R2) la dose doit être d'au moins 56 Gy avec éventuellement un complément au niveau des zones à haut risque préalablement repérées par des clips (pendant l'acte chirurgical). Le fractionnement doit être un fractionnement classique avec une dose par séance comprise entre 1,8 Gy et 2 Gy et un nombre de 5 séances par semaine(5)(46).

d- Quels champs d'irradiation

Afin de définir les volumes cibles de radiothérapie post opératoire, le radiothérapeute doit s'aider de l'imagerie initiale afin d'estimer la taille tumorale initiale (scanner, TEP scan), le compte rendu opératoire afin d'évaluer la vraie extension de la tumeur et ses rapports avec les structures médiastinales et le compte rendu anatomopathologique afin de savoir si la résection était complète ou non.

Les volumes cibles optimaux pour la radiothérapie adjuvante ne sont pas définitivement établis. La définition de ces volumes repose sur l'accord des experts. Il est donc recommandé d'inclure la globalité de la loge thymique ainsi que les éventuelles extensions de la tumeur aux structures voisines (le péricarde, la plèvre, le parenchyme pulmonaire et les gros vaisseaux)(5).

Si le patient a bénéficié d'une chimiothérapie première, le volume cible doit être défini avec l'aide de l'imagerie post chimiothérapie(5).

Les limites supérieures des champs d'irradiation sont situées au niveau du défilé costo-diaphragmatique et les limites inférieures au niveau du médiastin moyen. L'irradiation des creux sus-claviculaire n'est pas recommandée par les experts car il n'y avait pas d'étude démontrant son efficacité(5).

Dans la littérature, les pratiques sont différentes en fonction des écoles et des centres. Certains centres pratiquent une irradiation médiastinales totale même si la résection est complète (R0), d'autres appliquent une irradiation du lit opératoire avec des marges de sécurité et d'autres encore suggèrent une irradiation hémi-thoracique afin de réduire les récives pleurales (basales). Ogawa et al avaient démontré qu'une irradiation à hauteur de 40 Gy de la totalité du médiastin prévenait les récives médiastinales chez les patients avec des tumeurs complètement réséquées. Par contre cette irradiation serait insuffisante quand une atteinte pleurale est documentée(50). Sugie et al suggèrent qu'une dose de 30 à 40 Gy au niveau médiastinal pour des tumeurs de Stade II complètement réséquées soit suffisante et une dose de 50 Gy à 55 Gy pour les stade III et une irradiation hémi-thoracique à hauteur soit de 11,2 Gy en 7 fractions ou de 15 à 16 Gy en 10 fractions quand une atteinte pleurale initiale est présente(51). L'élargissement des champs d'irradiation n'était pas sorti comme facteur améliorant la survie à 5 ans(52).

8.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie est l'une des modalités thérapeutiques des TET parmi les autres modalités. Elle peut être réalisée soit en néo-adjuvant (chimiothérapie première) quand la tumeur est localement avancée (TET de stade III ou IVA) et non accessible à un traitement chirurgical en première intention et cela dans le but de la rendre opérable. Soit elle peut être réalisée comme traitement définitif quand la chirurgie est définitivement écartée. Dans ce cas, la chimiothérapie est administrée de façon séquentielle avec la radiothérapie. Enfin elle peut être réalisée à visée palliative en cas de TET métastatique ou récidivante non opérable. Dans ce cas, la chimiothérapie exclusive est le standard(5). Le taux de réponse globale à la chimiothérapie néo-adjuvante est d'environ 70% à 80%(37)(53) et le taux de réponse en cas de chimiothérapie palliative ou de tumeur récidivante est variable allant de 20% à 60%(5).

La chimiothérapie post opératoire (adjuvante) lorsque la résection est complète (R0) ou microscopiquement incomplète (R1) n'est pas recommandée(37). Pour les tumeurs avec un résidu macroscopique (R2), ce cas est considéré comme une tumeur en place pour laquelle la combinaison de la radio-chimiothérapie est le traitement de choix(5)(46) et la chirurgie dans ce cas n'est pas considérée comme le traitement principal surtout lorsqu'il s'agit d'un carcinome thymique(46). La chimiothérapie peut être administrée soit de façon séquentielle avec la radiothérapie, soit de façon concomitante. La dose de la radiothérapie doit être d'au moins 60 Gy dans ce cas(5).

Le type de chimiothérapie de choix est une association de sels de platine (Cisplatine ou carboplatine) et d'anthracyclines (Adriamycine) et pour les carcinomes neuroendocrines les sels de platine (Cisplatine ou carboplatine) et Etoposide (VP16)(5)(54)(55).

Pour la chimiothérapie néo-adjuvante, dont le but est de rendre les tumeurs opérables, un bilan de réévaluation doit être fait après deux à quatre cures(37). Le taux de réponse post chimiothérapie première est compris entre 70% et 80% [40-100](37) et l'obtention d'une résection complète est de 50 %(37)(53). Si la tumeur demeure inopérable pour des raisons médicales ou chirurgicales, un traitement par radiothérapie ou radio-chimiothérapie définitive est indiqué. Environ 10 à 15% des patients ayant eu une chimiothérapie première ne bénéficieront pas de traitement radical (chirurgie et/ou radiothérapie)(37).

La chimiothérapie est également utilisée lors des récidives ou lors des progressions métastatiques (chimiothérapie palliative) et dans ce cas les molécules utilisées sont à base d'Anthracycline (Adriamycine), sels de platine (Cisplatine ou Carboplatine), Ifosfamide et Etoposide (VP16). Le nombre de cures recommandé avant une réévaluation est entre 4 à 6 cures. Le taux de réponse dans ces cas ne dépasse pas les 40% avec un intervalle de survie globale compris entre 37 et 72 mois(37). En deuxième ligne de chimiothérapie les molécules utilisées sont le paclitaxel et le pemetrexed.

8.4. Les thérapeutiques ciblées :

Environ 2 % des thymomes et 80% des carcinomes thymiques ont une surexpression du facteur KIT (facteur de croissance transmembranaire)(37)(56). Pour cela plusieurs molécules ont été testées et utilisées chez des patients comme Imatinib, Sunitinib ou Sorafénib. Les anti EGFR et VEGF tels que Bévécizumab n'ont pas démontré une efficacité suffisante justifiant leur utilisation(37)(53).

Matériels et méthodes

Notre étude est une étude rétrospective, monocentrique de type cohorte ayant inclus des patients traités à l'IGR par radiothérapie adjuvante entre 1990 et 2011 pour une tumeur épithéliale thymique (TET). Les patients ont été choisis à partir de la base de données du comité « pathologies thoraciques ».

1. Critères d'inclusion

- Patients traités à l'institut Gustave Roussy pour une TET ;
- Patients ayant été traités initialement par chirurgie radicale puis radiothérapie ou radio-chimiothérapie adjuvante ;
- Les patients peuvent également recevoir un traitement par chimiothérapie soit en néo adjuvant ou en adjuvant ;
- Aucune limite d'âge

2. Critères d'exclusion

- Patients traités pour une TET mais n'ayant pas eu de radiothérapie adjuvante, ou ayant eu une radiothérapie ou radio-chimiothérapie seule sans chirurgie ;
- Patients avec des métastases viscérales d'emblée ;
- suivi inférieur à 3 ans.

3. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué courant 2015 en remplissant une fiche d'informations contenant les items suivants :

- **Caractéristiques des patients et circonstance de découverte de la maladie:** âge au diagnostic, le sexe, le Performans Status selon l'OMS (PS).
- **Circonstance de découverte de la maladie :** syndrome paranéoplasique (myasthénie, lupus etc..), douleur thoracique, dyspnée ou découverte fortuite.
- **Caractéristiques de la maladie :** histologie et classification OMS, stade de la maladie selon Masaoka-Koga, les structures envahies.
- **Traitements :** type de traitements (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie), qualité de la chirurgie (R0, R1 ou R2), type de la radiothérapie (3D, IMRT), champs de la radiothérapie (lit opératoire ou lit opératoire avec irradiation ganglionnaire prophylactique) la dose délivrée, son fractionnement, type de la chimiothérapie et nombre de cures réalisées.
- **Complications de la radiothérapie (aigues et tardives) :** pulmonaires, cardiaques, œsophagiennes et fibrose.
- **Evolution de la maladie :** récurrences (locales, régionales et métastatiques), temps jusqu'à progression, traitements de la première récurrence, état des patients au moment du recueil (vivants ou décédés), cause du décès si le patient est décédé.

4. Statistiques

Les résultats sont exprimés en médiane pour les variables continues et en nombre absolu et en pourcentages pour les variables qualitatives.

Le suivi a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier inversée. Les analyses de survie globale (SG), survie sans progression (PFS), survie spécifique (SS), le contrôle locorégional (CLR) et le contrôle métastatique (CM) ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier. Les taux de survie ont été définis comme le temps entre le début du traitement jusqu'au premier événement. Les événements considérés étaient le décès de toute cause pour la SG, la mort ou la progression tumorale pour la PFS et la mort liée au cancer traité pour la SS. Pour les taux de CLR et de CM, la mort sans rechute et les rechutes ultérieures ont été censurées. Les courbes de survie ont été comparées en utilisant le test du log-rank pour l'analyse univariée et par le modèle de Cox à risque proportionnel pour l'analyse multivariée. Dans le modèle de Cox, les variables avec $p < 0,2$ ont été utilisées et les variables continues ont été dichotomisées. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS, version 19 (SPSS Inc, États-Unis). Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

Résultats

Parmi les patients traités à l'institut Gustave Roussy entre 1990 et 2011 pour une TET, 134 patients qui correspondaient aux critères d'inclusion avaient été retenus et inclus dans notre cohorte pour analyse.

1. Caractéristiques des patients

Elles sont résumées dans le tableau 3.

1.1. L'âge et le sexe

L'âge médian des patients était de 53 ans [16-83], et la moyenne d'âge était de 50 ans. Parmi les patients, il y avait 74 (55,2%) hommes et 60 (44,8%) femmes soit un sex ratio H/F de 1,23. L'âge moyen au diagnostic pour les hommes était de 48 ans contre 52 ans pour les femmes.

1.2. Le Performans Status selon l'OMS (PS)

Au moment du diagnostic, 118 (88,1%) patients avaient un score OMS à 0 et 16 (11,9%) patients avaient un score OMS à 1. Aucun patient n'avait un score OMS supérieur à 1 au moment du diagnostic.

1.3. Les circonstances de découvertes

La circonstance de découverte principale était une symptomatologie cardiorespiratoire. Parmi les autres signes cliniques ayant conduit au diagnostic de la maladie dans notre cohorte il y avait une symptomatologie cardiorespiratoire telle que la dyspnée, la douleur thoracique, la toux ou la péricardite chez 55 (41%) patients (tableau1). La tumeur thymique a été révélée par un syndrome paranéoplasique chez 51 (38,1%) patients dont 37 (27,5%) des patients avaient eu une myasthénie révélatrice et 14 (10,5%) autres patients avaient d'autres syndromes paranéoplasiques (tableau 1). Chez quatorze (10,5%) patients, leur TET était de découverte fortuite et 14 (10,5%) autres patients il n'y avait pas d'information sur les circonstances de découverte de leur maladie.

2. Les caractéristiques de la maladie (tableau 3 et 4)

Tableau 3. Caractéristiques des patients (134 patients)

Caractéristiques	Patients N(%)
Sexe	
Homme	74 (55,2)
Femme	60 (44,8)
	Sex ratio H/F=1,23
Âge (années)	
Médiane	53 [16-83]
moyenne	50 ans
Performans Status (PS)	
0	118 (88,1)
1	16 (11,9)
2	0
Circonstances de découverte	
Myasthénie	37 (27,6)
Autre syndrome paranéoplasique	14 (10,4)
Signes cardio-respiratoires	55 (41)
Fortuite	14 (10,5)
Non mentionnée	14 (10,5)
Stade de la maladie selon Masaoka Koga	
Stade I	3 (2,2)
Stade IIA	20 (15)
Stade IIB	29 (21,6)
Stade III	37 (27,6)
Stade IVA	34 (25,4)
Stade IVB	11 (8,2)
Classification OMS	
Type A	4 (3)
Type AB	9 (6,7)
Type B1	24 (18)
TYPE B2	46 (34,3)
Type B3	18 (13,4)
Type Carcinome épithélial	15 (12,2)
Type neuroendocrine	13 (9,7)
Non classés	5 (3,7)

2.1. La classification selon Masaoka-Koga

La classification de la maladie selon les stades de Masaoka-Koga a été faite à partir du compte rendu anatomopathologique définitif.

Trois (2,2%) patients avaient une maladie classée de stade I, 49 (36,6%) patients avaient une maladie classée stade II dont 20 (15%) patients de stade IIA et 29 (21,6%) de stade IIB, 37 (27,6%) avaient une maladie de stade III et 45 (33,6%) patients étaient classés en stade IV dont 34 (25,4%) patients de stade IVA et les 11 (8,2%) autres avaient une maladie de stade IVB.

2.2. Histologie des tumeurs et classification OMS 2004

La classification OMS a été mise en place à partir de 1999. Pour cela, les patients traités avant cette date, leur maladie a été classée initialement selon d'autres classifications. Pour pouvoir reclasser ces patients selon la classification internationale (OMS), le Professeur De Montpreville (médecin anatomopathologiste référent des tumeurs épithéliales thymique) du Centre Chirurgical Marie Lannelongue (CCML) nous a fourni une grille de lecture qui nous a permis d'obtenir une équivalence OMS de ces tumeurs.

Il y avait 47 (35%) patients traités avant 1999 qui sont concernés par la reclassification histologique.

Dans notre cohorte, il y avait 4 (3%) patients classés type OMS A, 88 (65,7%) patients avaient un type B dont 24 (18%) patients de type B1, 46 (34,3%) de type B2 et 18 (13,4%) de type B3, 9 (6,7%) AB, 28 (20,9) patients avaient un carcinome thymique dont 15 (11,2%) carcinomes épidermoïdes et 13 (9,7%) carcinomes neuroendocrines et 5 (3,7%) patients avaient une tumeur non classée.

Tableau 4 : Stade de la maladie en fonction de la classification OMS

	I	IIA	IIB	III	IVA	IVB	Somme
A	1	1	0	1	0	1	4
B1	0	3	5	7	8	1	24
B2	1	7	11	12	10	5	46
B3	0	2	4	7	3	2	18
AB	0	4	3	2	0	0	9
CE	1	0	1	5	6	2	15
NE	0	1	4	2	4	2	13
Autres	0	2	1	1	1	0	5
somme	3	20	29	37	32	13	134

2.3. Les syndromes paranéoplasiques (Tableau 5)

Soixante-deux (46,3%) patients avaient au moins un syndrome paranéoplasique. Parmi les syndromes paranéoplasiques, la myasthénie était présente chez 46 (34,3%) patients et représente 74,2% de tous les syndromes paranéoplasiques. Les autres syndromes paranéoplasiques rencontrés sont : 3 (2,2) myosites, 2(1,5%) syndrome de Good, 2 (1,5%) érythroblastopénies, 3 (2,2%) lupus et SAPL, 5 (3,7%) syndromes de cushing, un patient avait une maladie de basedow, un autre avait une urticaire, une neuropathie périphérique chez un autre patient , une fièvre récurrente chez un autre patient, une diarrhée chronique chez un autre patient et un autre patient avait une hémophilie par la présence d'anticorps anti-facteur VIII.

Parmi les patients ayant développé des syndromes paranéoplasiques, 5 (8%) patients avaient deux syndromes paranéoplasiques associés. Les cinq patients avaient la myasthénie avec un autre syndrome paranéoplasique : une érythroblastopénie, un syndrome de Good, une diarrhée chronique, une urticaire et une maladie de basedow.

Tableau 5 : Les syndromes paranéoplasiques

Syndrome paranéoplasique	Patients N(%)
Myasthénie	46 (34 ,3)
Myosite et polymyosite	3 (2,2)
Lupus et SAPL	3 (2,2)
Syndrome de cushing	5 (3,7)
Syndrome de Good	2 (1,5)
Erythroblastopénie	2 (1,5)
Maladie de basedow	1
Neuropathie périphérique	1
Anticorps anti facteur VIII	1
Fièvre récurrente	1
Urticaire récidivante	1
Diarrhée chronique	1

SAPL : syndrome anticorps anti-phospholipides

- **Les syndromes paranéoplasiques en fonction de l'âge et du sexe** (tableau 6):

La répartition des syndromes paranéoplasiques était équitable selon le sexe avec 34 (54,8%) femmes et 28 (45,2%) d'hommes.

La répartition des syndromes paranéoplasiques selon les âges était la suivante : quatre (3%) patients étaient âgés de moins de 30 ans, 10 (7,5%) autres patients étaient âgés entre 30 et 39 ans, 19 (114,2%) patients étaient âgés entre 40 et 49 ans, 20 (15%) patients avaient entre 50 et 59 ans et 9 (6,7%) patients étaient âgés de plus de 60 ans. Trente-neuf (62,9%) patients ayant eu un syndrome paranéoplasique avaient un âge compris entre 40 et 60 ans au moment du diagnostic de leur TET.

- **La répartition des syndromes paranéoplasiques en fonction de la classification OMS** (tableau 6) :

Cinquante et un (82,3%) patients avec un syndrome paranéoplasique avaient une tumeur de type B dont 12 (19,4%) de type B1, 32 (51,6%) de type B2 et 7 (11,3%) de type B3. Il y'avait 3 (4,8%) tumeurs de type AB, 5 (8,1%) carcinomes neuroendocrines et 3 (4,8%) patients avaient des tumeurs non classées histologiquement.

Il n'y avait pas de syndrome paranéoplasique pour les carcinomes épidermoïdes ni pour le type A. Les carcinomes neuroendocrines sont accompagnés de syndrome de cushing chez 5 (3,7%) patients.

- **La répartition des syndromes paranéoplasiques en fonction des stades de Masaoka Koga** (tableau 6) :

Vingt-huit (45,2%) patients des 62 patients ayant un syndrome paranéoplasique étaient de stade II de Masaoka-Koga dont 12 (19,4%) patients étaient de stade IIA et 16 (25,8%) patients de stade IIB. Trente-quatre (54,8%) patients avaient une maladie localement avancée dont 15 (24,2%) patients étaient de stade III, 18 (29%) patients de stade IVA et un patient était de stade IVB.

Tableau 6 : les syndromes paranéoplasiques en fonction de l'âge, sexe et types OMS

Caractéristique	Patients avec syndrome paranéoplasique N(%)
Age	
< 30 ans	4(3)
30 -39 ans	10 (7,5)
40 -49 ans	19 (14,2)
50 -59 ans	20 (15)
> 60 ans	9 (6,7)
Sexe :	
Homme	28(45,2)
femme	34 (54,4)
Classification OMS	
Type A	0
Type AB	3(4,8)
Type B1	12 (19,4)
Type B2	32 (51,6)
Type B3	7 (11,3)
Carcinome épidermoïde	0
Carcinome neuroendocrine	5 (8,1)
autres	3 (4,8)
Stade Masaoka Koga	
Stade I	0
Stade IIA	12 (19,4)
Stade IIB	16 (25,8)
Stade III	15 (24,2)
Stade IVA	18 (29)
Stade IVB	1 (1,6)

3. Traitements

Cent pour cent des patients ont été traités à visée curative.

Les traitements sont résumés dans le **tableau 7**.

3.1. Chimiothérapie d'induction

Vingt et un (15,7%) patients avaient eu une chimiothérapie première avant la chirurgie. Cent pour cent des chimiothérapies néo-adjuvantes avaient été à base de sel de platine. Treize patients avaient eu une chimiothérapie par VIP (Vincristine, Ifosfamide et Cisplatine), 6 autres patients avaient eu un protocole CAP (Endoxan, Adiamycine et Cisplatine), un patient avait eu un PAVI, un autre avait eu du Cisplatine et de l'Etoposide. Le nombre moyen des cures était de 4 [2-6].

Pour le taux de réponse de la chimiothérapie néo-adjuvante, se référer au chapitre chirurgie tumorale partie limites de résection.

3.2. Chirurgie tumorale

Cent pour cent des patients avaient eu une chirurgie de leur TET avant leur traitement de radiothérapie. Cent treize (84,3%) patients avaient eu une chirurgie première et 21 (15,7%) un traitement chirurgical après une chimiothérapie néo-adjuvante.

Cent-trente (97%) patients avaient été opérés en France dont 85 (63,4%) patients étaient opérés au centre chirurgical Marie Lannelongue (CCML), 23 (17,2%) patients étaient opérés à l'institut mutualiste Montsouris (IMM), 22 (16,4%) autres avaient été opérés dans d'autres centres français et 4 (3%) patients avaient eu leur traitement chirurgical à l'étranger.

- **Les marges de résection :**

Cent (74,6%) patients avaient eu une exérèse microscopiquement complète ou R0 de leur tumeur, 29 (21,6%) patients avaient eu une exérèse microscopiquement incomplète ou R1 et 5 (3,8%) autres patients avaient une exérèse macroscopiquement incomplète ou R2. Vingt et un (15,7%) patients avaient eu une chimiothérapie néo-adjuvante. Parmi ces patients, 13 (61,9%) avaient eu une résection complète de leur tumeur (R0), 7 (33,3%) avaient une résection R1 et 1 (4,8%) patient avait une résection R2.

- **Les complications post opératoires :**

Quinze (11,2%) patients avaient eu des complications post opératoires plus ou moins sévères. Parmi ces complications, il y avait 6 (4,5%) péricardites, 7(5,2%) épanchements pleuraux avec des détresses respiratoires, 2 décompensations myasthéniques sévères et une embolie pulmonaire massive.

Les patients décédés après chirurgie n'étaient pas inclus dans notre étude.

3.3. Radiothérapie

Cent pour cent des patients avaient eu une radiothérapie adjuvante pour leur TET à l'institut Gustave Roussy. La dose moyenne reçue était de 54 Gy [42-66]. Cependant 56 (41,8%) patients avaient reçu une dose de 50 Gy, 47 (35,1%) patients avaient reçu une dose comprise entre 51 et 59 Gy, 29 (21,6%) patients avaient reçu une dose supérieure à 60 Gy et deux patients avaient reçu une dose inférieure à 50 Gy (42 et 46 Gy). Le fractionnement de la radiothérapie était classique avec 125 (93,3%) patients avaient eu un fractionnement de 2 Gy par séance, 3 (2,2%) patients avaient eu un fractionnement de 1,8 Gy par séance et 6 (4,5%) autres patients avaient eu un fractionnement de 2.5Gy par séance.

- **Radiothérapie et marges de résection :** (Tableau 8)

Si on considère les doses de radiothérapie en fonction des marges de résection (R0, R1 ou R2), il y avait parmi les 100 patients considérés comme R0, 48 (35,8%) patients avaient reçu une dose de 50 Gy, 32 (23,8%) patients avaient reçu une dose comprise entre 51 et 59 Gy et 18 (13,4%) patients avaient reçu une dose d'au moins 60 Gy. Il y avait 2 patients seulement avec des marges R0 ayant reçu des doses inférieures à 50 Gy (42 et 46 Gy). Pour les 29 patients ayant des marges de résection R1, il y avait 8 (6%) patients qui avaient reçu une dose de 50 Gy, 11 (8,2%) patients avaient reçu une dose comprise entre 51 et 59 Gy et 10 (7,5%) patients avaient reçu une dose d'au moins 60 Gy. Parmi les 5 patients ayant eu des marges de résection R2 quatre (3%) patients avaient reçu une dose comprise entre 51 et 59 Gy et un patient avait reçu 66 Gy.

- **Radiothérapie ganglionnaire prophylactique (IPG) :**

Soixante et onze (53%) patients avaient eu une irradiation ganglionnaire prophylactique, qui consistait à irradier le médiastin moyen, supérieur en incluant les aires ganglionnaires sus claviculaires chez certains patients à hauteur de 40 à 45 Gy. Dans notre étude, on remarquera que cette pratique à l'IGR était quasi systématique jusqu'à la fin des années 1990. Parmi les 71 patients ayant bénéficié d'une irradiation ganglionnaire prophylactique, 55 (77,5%) patients avaient une tumeur de type thymome dont 3 (4,2%) de type A, 13 (18,3%) de type B1, 27 (38%) de type B2, 9 (12,7%) de type B3 et 3 (4,2%) de type AB. Treize (18,3%) patients avaient une tumeur de type carcinome thymique dont 7 (9,9%) carcinomes

épidermoïdes, 6 (8,4%) carcinomes neuroendocrines et 3 (4,2%) patients avaient une tumeur dont le type histologique n'était pas disponible.

L'irradiation ganglionnaire prophylactique en fonction du stade de Masaoka-Koga avait été réalisée comme suit : deux (2,8%) patients avaient une tumeur de stade I de Masaoka, 24 (33,8%) patients avaient une tumeur de stade II dont 11 (15,5%) de stade IIA et 13 (18,3) de stade IIB. Seize (22,5) patients avaient une maladie de stade III et 29 (40,8%) patients avaient une maladie de stade IV dont 20 (28,2%) de stade IVA et 9 (12,8%) de stade IVB.

- Irradiation ganglionnaire prophylactique et marges de résection :

Parmi les 71 patients ayant bénéficié d'une IPG, 51 (71,8%) patients avaient eu des marges de résections complètes (R0), 16 (22,5%) patients une résection R1 et 4 (5,6%) autres patients avaient une résection R2.

- Irradiation ganglionnaire prophylactique et toxicité :

Dix-sept (23,9%) des 71 patients ayant une IPG avaient eu une toxicité aiguë d'au moins de grade II ce qui représente 60,7% de toutes les toxicités aiguës rencontrés dans la cohorte et 14 (19,7%) autres patients avaient une toxicité tardive soit 66,7% de toutes les toxicités tardives de notre cohorte.

Parmi les toxicités aiguës chez les patients ayant eu une IPG, il y avait 5 (29,4%) œsophagites aiguës, 9 (52,9%) pneumopathies. Pour les 21 toxicités tardives, il y avait 9 (64,3%) pneumopathies, 4 (28,6%) coronaropathies et 5 (35,7%) péricardites.

- Irradiation ganglionnaire prophylactique et rechutes locorégionales :

Parmi les 71 patients ayant bénéficié d'une IPG, 36 (50,7%) patients avaient eu une rechute locorégionale dont 18 (25,4%) rechutes locales et 30 (42,3%) rechute régionale et douze (16,9%) patients avaient eu des rechutes à la fois locales et régionales.

Tableau 7 : les caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une IPG (71 patients)

Caractéristiques	Patients N (%)
Stade Masaoka (nombre de patients)	
3. I (3)	2 (2,8)
4. II (49)	24 (33,8)
5. III (37)	16 (22,5)
6. IVA (45)	29 (40,8)
Classification OMS (nombre de patients)	
7. Type A/AB (15)	6 (8,4)
8. Type B (78)	49 (69)
9. Type CT (28)	113 (18,3)
10. Non classé (5)	3 (4,2)
Marges de résection (nombre de patients)	
11. R0 (100)	51 (71,8)
12. R1 (29)	16 (22,5)
13. R2 (5)	4 (5,6)

3.4. Chimiothérapie adjuvante

Treize (9,7%) patients avaient eu une chimiothérapie adjuvante. Dix (7,5%) patients avaient reçu une chimiothérapie à base de sel de platine dont 5 protocoles CAP (Endoxan, Doxorubicine et Cisplatine), 2 protocoles VIP (Etoposide, Ifosfamide et Cisplatine), 2 protocoles VP (Etoposide et Cisplatine) et un protocole PAVEP (Etoposide, doxorubicine,

Endoxan et Cisplatine). Le nombre moyen de cures de la chimiothérapie adjuvante par patient était de 3.7 [2-6]

Tableau 8 : Les différents Traitements

Type du traitement	Patients N (%)
Chimiothérapie induction	
- Oui	21 (15,7)
- Non	113 (4,3)
Chirurgie	
- R0	100 (74,6)
- R1	29 (21,6)
- R2	5 (3,8)
Radiothérapie	
• Dose :	
- < 50 Gy	2 (1,5)
- 50 gy	56 (41,8)
- 51 – 59 gy	47 (35,1)
- Au moins 60 gy	29 (21,6)
• IGP	
- Oui	71 (53)
- Non	63 (47)
Chimiothérapie adjuvante	
- Oui	13 (9,7)
- Non	131 (90,3)

IPG= irradiation ganglionnaire prophylactique

3.5. Effets secondaires et complications de la radiothérapie

3.5.1. Toxicités aiguës :

Vingt-huit (20,8%) patients avaient eu des toxicités aiguës post-radiques. La majorité de ces toxicités étaient de grade 2 et d'évolution favorable. Il y avait 10 (7,5%) patients ayant eu des œsophagites de grade 2 et 15 (11,2%) patients avaient eu des pneumopathies grade 2 d'évolution favorable sous traitement symptomatique (corticothérapie et antibiothérapie de courte durée).

Aucun décès n'a été attribué à la radiothérapie.

3.5.2. Toxicités tardives :

Vingt et un (15,7%) patients avaient eu des toxicités tardives après leurs traitements dont 11 pneumopathies, 9 péricardites et 6 patients ont eu des coronaropathies.

Aucun décès n'a été attribué à ces complications.

4. Evolution de la maladie

Le suivi médian dans notre cohorte était de 8,8 ans (1,1-24,9 ans)

4.1. Les rechutes locorégionales et métastatiques

Le délai médian jusqu'à progression était de 27 mois [5-141].

Nous avons rapporté ici que le premier évènement pour des raisons statistiques.

Cinquante-neuf (44%) patients avaient eu une rechute durant leur suivi dont 50 (37,3%) patients avaient eu des rechutes locorégionales et 12 (9%) patients avaient eu une progression métastatique comme premier évènement.

4.1.1. Les rechutes locorégionales (tableau9) :

Nous avons analysé les rechutes locorégionales en fonction de plusieurs facteurs : le stade de la maladie de Masaoka-Koga, la classification histologique de l'OMS, les marges de résection (R0, R1 ou R2), les modalités de la radiothérapie (champs d'irradiation, dose reçue).

Cinquante (37,3%) patients avaient développé comme premier évènement une rechute locorégionale dont 26 (19,4%) rechutes locales et 42 (31,3%) rechutes régionales et 18 (13,4%) patients avaient des rechutes locales et régionales.

Le taux de contrôle locorégional à 5 était de: 67% (IC 95%: 59-76%), à 10 ans: 49% (IC 95%: 49-68%).

a- Les rechutes locales

Le suivi médian jusqu'à la rechute locale était de 25 mois [5-74].

Parmi les 59 (44%) patients ayant eu une rechute, 26 (19,4%) patients avaient eu au moins une rechute locale dont 12 (46,2%) étaient des rechutes pleurales seules, 7 (26,9%) rechutes médiastinales seules, 4 (15,4%) rechutes pleuro-médiastinales, 2 (7,7%) rechutes pleuropéricardiques et une (3,8%) rechute péricardique seule.

Quatorze (53,8%) des 26 patients avaient leurs rechutes dans le champ d'irradiation et 12 (46,2%) en dehors du champ irradié.

Parmi les 26 patients ayant eu une récurrence locale, 18 (69,2%) patients avaient eu une résection complète (R0) dont 10 patients avaient eu des récurrences dans les champs irradiés et 8 autres patients avaient des récurrences en dehors des champs d'irradiation. Les doses de radiothérapie reçues par les 14 patients ayant récidivé dans le champ d'irradiation étaient de 50 Gy pour 8 (57,1%) patients, entre 51 Gy et 59 Gy pour 5 autres patients et 1 seul patient avait reçu plus de 60Gy.

Sept (25,9%) patients ayant une récurrence locale avaient une résection R1 dont 3 récurrences étaient dans le champ irradié et 4 en dehors du champ d'irradiation. Parmi ces 7 patients, 3 avaient reçu une dose de 50 Gy, et les quatre autres patients avaient reçu respectivement 54 Gy, 56 Gy, 58 et 60 Gy.

Un seul patient avait eu une résection R2 et sa récurrence était dans le champ d'irradiation et avait reçu une dose de 55 Gy.

Le taux de récurrence locale en fonction des doses reçues était de 19,6% chez les patients ayant reçu une dose de 50 Gy, de 21,3% pour les patients ayant reçu une dose comprise entre 51 et 59 Gy et de 17% chez les patients ayant reçu une dose d'au moins 60 Gy. La dose moyenne reçue par les patients ayant eu des rechutes locales était de 54,4 Gy (50-66).

Le taux de récurrence locale en fonction des marges de résection était de 18% pour les patients ayant eu une résection R0, 25,3% pour les R1 et 20% pour les R2.

Tableau 9 : Caractéristiques des rechutes locales (26 patients)

Caractéristiques	Patients N (%)
Localisation	
Pleurale	12 (46,2)
Médiastinale	7 (26,9)
Péricardique	1 (3,8)
Pleuro-médiastinale	4 (15,4)
Pleuro-péricardique	2 (7,4)
Site de la récurrence (in field)	
Oui	14 (53,8)
Non	12 (46,2)
Limites de résection	
R0	18 (69,2)
R1	7 (25,9)
R2	1 (3,8)

Tableau 10 : Site de la récurrence locale en fonction des limites de résection et de la dose reçue (26 patients)

Caractéristiques (N patients)	Dans le champ	En dehors du champ	Total N (%)
Résection			
R0 (100)	10 (10)	8 (8)	18 (18)
R1 (29)	3 (11,5)	4 (13,8)	7 (25,3)
R2 (5)	0	1 (20)	1 (20)
Dose reçue (Gy)			
50 (56)	8 (14,3)	3 (5,4)	11 (19,6)
51-59 (47)	5(7,7)	5 (3,8)	10 (21,3)
> 59 (29)	1(3,4)	4 (13,8)	5 (17,2)

b- Rechutes régionales (Tableau11)

Le suivi médian jusqu'à récurrence régionale était de 30 mois [5-141].

Quarante-deux (31,3%) patients avaient eu une récurrence régionale dont 36 (85,7%) récurrences pleuro-diaphragmatiques, 2 (4,8%) récurrences ganglionnaires, 3 (7,1%) récurrences pulmonaires et une (2,4%) récurrence au niveau latéro-vertébral.

Parmi les 36 récurrences pleuro-diaphragmatiques il y'avait 17 récurrences situées au niveau des culs de sac pleuraux et au niveau diaphragmatique et 19 au niveau pleural haut.

Parmi les 42 patients ayant eu des récurrences régionales, 14 (33,3%) patients avaient eu une irradiation limitée au lit tumoral et 28 (66,7%) patients avaient eu une irradiation élargie au médiastin supérieur et moyen soit une irradiation ganglionnaire prophylactique.

Parmi les 14 patients ayant eu une irradiation limitée au lit opératoire, 4 patients avaient eu une résection R1 et 10 autres patients avaient eu une résection R0. Parmi les 28 patients ayant eu une irradiation ganglionnaire prophylactique, 18 patients avaient eu une résection R0, 9 autres patients avaient une résection R1 et un seul patient avait une résection R2.

Le taux de récurrence régionale en fonction des limites de résection était de 28% chez les patients R0, de 44,8% chez les patients R1 et de 20% chez les patients R2.

Le taux de récurrence régionale en fonction de la dose reçue était de 30,4% chez les patients ayant reçu une dose de 50 Gy, de 29,8% chez ceux ayant reçu une dose comprise entre 51

Gy et 59 Gy et était de 37,9% chez les patients ayant reçu une dose d'au moins 60 Gy. La dose moyenne reçue par les patients ayant eu une récurrence régionale était de 54,7Gy (50-66).

Tableau 11 : Rechutes régionales en fonction des limites de résection, dose reçue

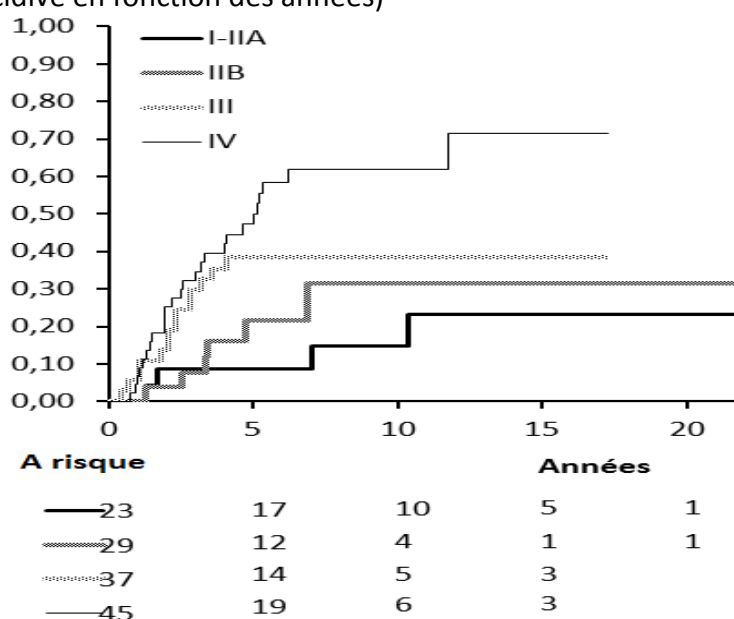
Caractéristiques	Patients N (%)
Localisation	
Pleurale	36 (85,7)
Médiastinale	2 (4,8)
Pulmonaire	3 (7,1)
autre	1 (2,4)
Dose reçue (Gy)	
50 (56)	17 (30,4)
51 à 59 (47)	14 (29,8)
60 Gy et plus (29)	11 (37,9)
Limites de résection	
R0 (100)	28 (28)
R1 (29)	13 (44,8)
R2 (5)	1 (20)

- **Les rechutes au niveau locorégional selon les stades de la maladie (Masaoka-Koga)**

Parmi les 50 (37,3%) patients ayant eu des récurrences au niveau locorégional, il y avait 10 (20%) patients avec des maladies classées en stade I ou II dont 1 patient était de stade I, 3 de stade IIA et 6 de stade IIB. Quarante (80%) patients avaient eu des maladies de stade III ou IV dont 14 (28%) de stade III de Masaoka-Koga, 21 (42%) patients de stade IVA et 5 (10%) de stade IVB (Tableau 8).

Le taux global des récurrence locorégionales en fonction du stade Masaoka-Koga était de 19,3% pour les stades I et II, 37,8% pour le stade III et de 57,8% pour les stades IV (Figure 11).

Figure 15 : Rechutes locorégionales en fonction des stades de Masaoka-Koga (taux de récurrence en fonction des années)



- **Les rechutes au niveau locorégional selon la classification OMS (Tableau 12) :**

Parmi les 50 patients ayant développé des récurrences locorégionales, il y avait 3 (6%) patients avec un type A, 10 (20%) patients avec des tumeurs de type B1, 15 (30%) de type B2, 7 (14%) de type B3, 6 (12%) patients avaient des tumeurs de type carcinome épidermoïde, 8 (16%) de type carcinome neuroendocrine et un seul patient avait histologie non connue.

Le taux global de récurrence au niveau locorégional en fonction de la classification OMS était de 34,7% pour les tumeurs de type A, B ou AB et de 40% pour les carcinomes épidermoïdes et 61,5% pour les carcinomes neuroendocrines.

- **Les rechutes locorégionales en fonction des marges de résection (R0, R1 ou R2) (Tableau 12)**

Parmi les 50 patients ayant eu une rechute locorégionale, 37 (74%) avaient des marges de résection R0, 12 (24%) patients avaient des marges de résection R1 et 1 (2%) seul patient avait une résection R2.

Le taux de rechute locorégionale en fonction des marges de résection est de 37% pour les patients R0, de 41,4% pour les patients R1 et 20% pour les patients R2.

- **Les rechutes locorégionales en fonction de la dose de radiothérapie (Tableau 12)**

Pour répartir les récurrences en fonction de la dose reçue, nous avons défini des paliers de dose. On a ainsi séparés les patients en trois groupes. Un groupe regroupant les patients ayant reçu une dose de 50Gy, un autre groupe regroupant les patients ayant reçu une dose comprise entre 51 Gy et 59 Gy, et le dernier groupe ce sont les patients ayant reçu une dose d'au moins 60 Gy.

Il y avait un seul patient ayant reçu une dose inférieure à 45 Gy et n'avait pas présenté de récurrence.

Parmi les 56 patients ayant reçu une dose 50 Gy, il y avait 20 (35,7%) récurrences locorégionales, parmi les 47 patients ayant reçu une dose comprise entre 51 et 59 Gy il y avait 17 (36,2%) récurrences locorégionales et parmi les 29 patients ayant reçu une dose supérieure d'au moins 60 Gy, il y avait 13 (44,8%) récurrences.

La dose moyenne reçue par les patients ayant eu des récurrences locorégionale était de 54,8 Gy (50-66).

Tableau 12 : les taux de rechutes au niveau locorégional en fonction du stade Masaoka-Koga, de la classification OMS et de la dose de radiothérapie (50 patients)

Caractéristiques	Patients N (%)
Stade Masaoka (nombre de patients)	
I (3)	1 (33,3)
II (49)	9 (18,4)
III (37)	14 (37,8)
IVA (45)	26 (57,8)
Classification OMS (nombre de patients)	
Type A/AB (15)	3 (20)
Type B (78)	32 (41)
Type CT (28)	14 (50)
Non classé (5)	1 (20)
Marges de résection (nombre de patients)	
R0 (100)	37 (37)
R1 (29)	12 (41,4)
R2 (5)	1 (20)
Dose des radiothérapies	
50Gy (56)	20 (35,7)
51Gy à 59Gy (47)	17 (36,2)
60 Gy et plus (29)	13 (44,8)

En analyse univariée des différents facteurs pouvant influencer les rechutes locorégionales (l'âge, le sexe, le stade de Masaoka-Koga, la classification OMS, la présence de myasthénie, l'irradiation ganglionnaire prophylactique), seuls l'irradiation ganglionnaire prophylactique et le stade \geq Stade IIB Masaoka-Koga sont sortis comme facteurs pronostiques de récurrence locorégionale.

En analyse multivariée on retrouve également l'irradiation ganglionnaire prophylactique comme facteur pronostiques de récurrence locorégionale avec HR : 2,3 IC (1,2-4,5) et $p=0,02$ et un stade supérieur ou égal à IIB de Masaoka avec un HR : 3,2 IC (1,1-9,1) avec $p=0,03$.

Une tendance pour les patients sans myasthénie en multivariée avec HR : 1,9 IC (1-3,3) avec un $p=0,06$ (Tableau 13).

Tableau 13 : Les facteurs pronostiques de rechute locorégionale

Variable	Univariée			Multivariée		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
IPG	2,1	1,1-3,7	0,02	2,3	1,2-4,5	0,02
≥ Stade IIB Masaoka	3,5	1,2-9,7	0,02	3,2	1,1-9,1	0,03
PS ≥ 1	1,8	0,8-4	0,2	1,7	0,8-4,1	0,2
Age ≤ 50	1,5	0,8-2,6	0,18	1,4	0,8-2,5	0,3
Dose RT ≥ 56 Gy	1,5	0,8-2,6	0,17	1,1	0,6-2	0,8
Pas de myasthénie	1,6	0,0-3,1	0,1	1,9	1-3,6	0,06

Remarque 1 : IPG= irradiation ganglionnaire prophylactique, PS= Performans Status , RT = Radiothérapie

Remarque 2 : sont négatifs en analyse univariée les facteurs suivants : le sexe, la classification histologique OMS, la résection R0 et le complément de radiothérapie.

4.2. Les rechutes métastatiques (Tableau 14) :

Le délai médian jusqu'à progression métastatique était de 70,5 mois [5-149].

Le taux de contrôle métastatique était de: 91% (IC 95%: 86-96%) à 5 ans, et de 91% (IC 95%: 86-96%) à 10 ans.

Douze (9%) patients avaient eu des progressions métastatiques comme premier évènement. Parmi ces 12 patients ayant eu une progression métastatique, 3 (25%) avaient un stade II de Masaoka-Koga et 9 (75%) avaient un stade III ou IV de Masaoka-Koga dont 4 (33,3%) de stade III et 5 (41,7%) de stade IV.

Aucun patient de stade I n'avait eu des métastases au cours de sa maladie.

Le taux de progression métastatique en fonction des stades de Masaoka-Koga était de 0% pour le stade I, de 6,1% pour les stades II, de 10,8% pour les stades III et 11,1% pour les stades IV.

Si on considère les progressions métastatiques en fonction de la classification histologique de l'OMS, il y avait 5 (41,7%) patients avec des tumeurs de type A, B ou AB dont 2 patients avaient une tumeur de type B2, un autre patient avait une tumeur de type B3 et un patient avait une tumeur de type AB. Six (50%) patients avaient des tumeurs de type carcinomes thymiques dont 4 (33,3%) de type carcinomes épidermoïdes et 2 de type carcinomes neuroendocrines. Un autre patient avait une histologie non classée.

Le taux de progression métastatique en fonction du type histologique selon la classification OMS était de 5% pour les tumeurs de type A, B ou AB et de 21,4% pour carcinomes thymiques. (Cf. tableau 14)

En analyse univariée et multivariée des différents facteurs pouvant influencer la progression métastatique (le sexe, l'âge des patients, les stades de Masaoka-Koga, la classification OMS, IPG, les limites de résection, la dose de radiothérapie, le complément de radiothérapie), aucun de ces derniers n'était sorti comme facteur prédictif de progression métastatique (Tableau 15).

Tableau 14 : Rechutes métastatiques en fonction des stades de Masaoka et classification OMS (12 patients)

Caractéristiques	Patients N (%)
Stade de Masaoka Koga	
I	0
IIA	0
IIB	3 (25)
III	4 (33,3)
IVA	3 (25)
IVB	2 (16,7)
Classification OMS	
Type A	0
Type B1	1 (8,3)
Type B2	2 (16,7)
Type B3	1(8,3)
Type AB	1 (8,3)
Type CE	4 (33,3)
Type NE	2 (16,7)
Non classé	1 (8,3)

Tableau 15 : facteurs pronostiques des rechutes métastatiques

Variable	Univariée			Multivariée		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
PS \geq 1	2,7	0,7-10	0,1	2,2	0,6-8,3	0,2
Carcinome thymique (OMS)	2,3	0,7-7,2	0,15	1,8	0,6-5,9	0,3
Age \geq 50	4	0,9-18,3	0,07	3,2	0,7-15,2	0,1

NB : PS= *performans Status*

Remarque : Les facteurs suivants sont négatifs en analyse univariée: sexe, Stade de Masaoka-Koga, la myasthénie, des marges de résection R0, les doses de radiothérapie, l'irradiation ganglionnaire prophylactique, complément de radiothérapie

4.5. Traitement des rechutes

4.5.1. Traitement des rechutes locorégionales

Les traitements des rechutes locorégionales chez les patients non métastatiques étaient à visée curative chez 47 (94%) patients des 50 patients ayant eu des rechutes locorégionales. Vingt-deux patients (44%) avaient eu un traitement chirurgical pour le traitement de leur première récurrence locorégionale dont 11 (22%) avaient eu une chirurgie seule, 4 (8%) patients avaient une chirurgie suivie d'une radiothérapie, 4 (8%) autres patients avaient eu une chirurgie suivie d'une chimiothérapie et trois (6%) patients avaient eu une chirurgie suivie d'une chimiothérapie puis d'une radiothérapie.

Dix-sept (34%) patients avaient eu de la radiothérapie lors de leur récurrence dont 4 (8%) patients avaient eu de la radiothérapie seule, 4 (8%) autres patients avaient eu une radiothérapie après un traitement chirurgical, 5 (10%) patients avaient eu de la radiothérapie après une chimiothérapie, 3 (6%) patients avaient eu une chirurgie suivie d'une chimiothérapie puis d'une radiothérapie et un seul patient avait eu une chimiothérapie puis de la radiothérapie.

Quinze (22%) patients avaient eu un traitement par chimiothérapie seule et 3 (6%) patients n'avaient pas eu de traitement pour leurs récurrences devant l'altération de leur état général.

4.6. La survie

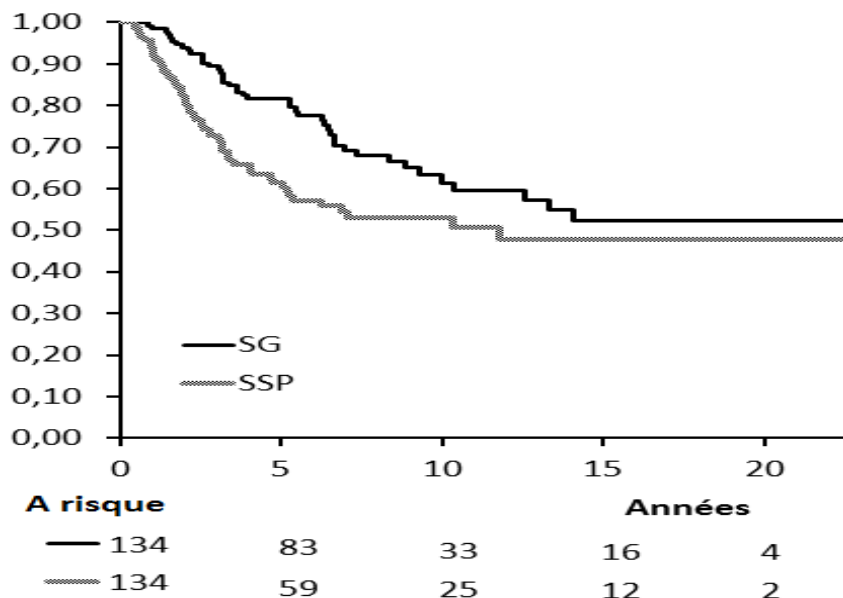
4.6.1. La survie globale

Le suivi médian des patients était de 8,8 ans [1,1-24,9 ans].

La mortalité globale était de 32,8 % soit 44 / 134 patients.

La survie globale à 5 ans était de 82% (IC 95%: 75-88%) et à 10 ans de 63% (IC 95%: 54-73%). (Figure 13)

Figure 16 : Survie globale et spécifique en fonction des années de tous les patients



a- La mortalité globale selon le stade Masaoka-Koga

Parmi les 44 décès de notre cohorte, il y avait 12 (27,3%) patients avec une maladie classée de stade II de Masaoka-Koga répartis équitablement entre le stade IIA et IIB, 9

(20,5%) patients avaient des maladie de stade III et 23 (52,3%) patients avaient des maladies de stade IV dont 17 patients de stade IVA et 6 de stade IVB.

Le taux de décès en fonction des différents stades de Masaoka-Koga était de 24,5% pour les stades II, 24,3% pour le stade III et 51,1% pour les stades IV.

Tableau 16 : survie globale à 5 ans et 10 ans en fonction des stades Masaoka-Koga.

Stades de Masaoka	OS à 5 ans (%) IC 95%	OS à 10 ans (%) IC 95%
Stades I-IIA	82,6 [67-98]	72,9 [54-91]
Stade IIB	92,8 [83-100]	70,7 [47,6-93]
Stade III	86,3 [75-97]	64,6 [40-88]
Stade IV	71,1 [57,9-84,4]	46,6 [30-63,2]

b- La mortalité globale en fonction de la classification histologique OMS

Parmi les 44 décès toutes causes confondues, il y avait 27 (61,4%) décès étaient liés à la progression de leurs tumeurs thymiques dont 2 patients avaient des tumeurs de type A, 12 patients avaient des tumeurs de type B1, 8 patients avaient des tumeurs de type B2, 4 patients avaient des tumeurs de type B3 et 3 patients avaient des tumeurs de type AB. Pour les carcinomes thymiques, il y avait 13 (29,5%) patients dont 7 avaient un carcinome épidermoïde et 6 un carcinome neuroendocrine.

Le taux de décès en fonction des types histologique de la classification OMS était de 28,7% pour les thymomes et de 46,4 % pour les carcinomes thymiques.

Tableau 17 : mortalité globale en fonction des stades de Masaoka-Koga et de la classification histologique de l'OMS (44 patients)

Caractéristiques	Patients N (%)
Stade de Masaoka Koga	
I	0
IIA	6 (13,6)
IIB	6 (13,6)
III	9 (24,3)
IVA	17 (38,6)
IVB	6 (13,6)
Classification OMS	
Type A	2 (4,5)
Type B1	12 (27,6)
Type B2	8 (18,2)
Type B3	4 (9,1)
Type AB	3 (6,8)
Type CE	7 (15,9)
Type NE	6 (13,6)
Non classé	2 (4,5)

c- Facteurs pronostiques de la survie globale :

Les différents facteurs pouvant influencer la survie globale ont été analysés (l'âge, le stade de Masaoka-Koga, le Performans Status, la dose de radiothérapie, l'irradiation ganglionnaire prophylactique, le sexe, la présence ou non de myasthénie, la classification histologique de l'OMS, la résection complète (R0) et le complément de radiothérapie).

En analyse univariée, un Performans Status ≥ 1 , un stade IV de Masaoka et une dose de radiothérapie > 50 Gy seraient des facteurs de mauvais pronostic (tableau 18) et en analyse multivariée seuls le Performans Status ≥ 1 avec HR : 2,6 IC95% (1,2-5,5) avec p=0,01 et un stade IV de Masaoka-Koga avec un HR : 2,1 IC 95% (1,1-4) avec p=0,02 étaient sortis comme facteurs de mauvais pronostic (tableau 13).

Tableau 18 : Facteurs pronostiques de survie globale diminuée

Variable	Univarié			Multivarié		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
PS ≥ 1	2,6	1,3-5,5	0,01	2,6	1,2-5,5	0,01
Stade IV Masaoka	2,3	1,2-4,1	0,01	2,1	1,1-4	0,02
Age ≥ 50	1,5	0,8-2,8	0,17	1,8	0,9-3,5	0,09
Dose RT > 50 Gy	2,4	1,2-5	0,01	1,5	0,7-3,3	0,3
IPG	2,1	1,5-4,2	0,04	1,9	0,9-4,2	0,1

4.6.2. La survie spécifique

La survie spécifique à 5 ans était de 86% (IC 95%: 80-92%) et à 10 ans était de 72% (IC 95%: 63-82%).

La mortalité spécifique (décès relatifs à la TET) était de 23,1% soit 31 patients décédés des suites de leurs tumeurs thymiques à la fin du recueil des données.

Quatorze des 31 patients décédés de leur tumeur étaient métastatiques.

a- La mortalité spécifique en fonction des stades de Masaoka-koga

Si on considère les 32 patients décédés de leurs tumeurs thymiques, il y avait aucun patient de stade I, 1 (3,1%) patient était de stade IIA, 4 (12,9%) patients étaient de stade IIB, 7 (22,6%) patients étaient de stade III, 14 (45,2%) patients étaient de stade IVA et 5 (6,1%) patients étaient de stade IVB.

Le taux de décès spécifique en fonction des stades de Masaoka-Koga était de 10,2 % pour les stades II, de 18,9% pour le stade III et de 42,2% pour les stades IV (tableau 19)

b- La mortalité spécifique en fonction de la classification histologique de l'OMS

Parmi les 31 patients décédés de leurs tumeurs thymiques, il y avait 2 (6,4%) patients avec des tumeurs de type A, 5 (16,1%) patients avaient des tumeurs de type B1, 6 (19,4%) patients avaient des tumeurs de type B2, 3 (9,7%) patients avaient des tumeurs de type B3, 1

(3,2%) patient avait une tumeur de type AB, 6 (19,4%) patients avaient des tumeurs de type carcinome épidermoïde, 6 (19,4%) patients avaient des tumeurs de type neuroendocrine et 2 (6,4%) patients leurs tumeurs n'étaient pas classées.

Le taux de décès spécifique en fonction des types histologiques de l'OMS était de 16,8% pour les thymomes et de 42,9% pour les carcinomes thymiques (tableau 19)

Tableau 19 : mortalité spécifique en fonction des stades de Masaoka-Koga et de la classification histologique de l'OMS (31 patients)

Caractéristiques	Patients N (%)
Stade Masaoka	
I	0
IIA	1 (3,1)
IIB	4 (12,9)
III	7 (22,6)
IVA	14 (45,2)
IVB	5 (16,1)
Classification OMS	
Type A	2 (6,4)
Type B1	5 (16,1)
Type B2	6 (19,4)
Type B3	3 (9,7)
Type AB	1 (3,2)
Type CE	6 (19,4)
Type NE	6 (19,4)
Non classé	2 (6,4)

Concernant les patients décédés d'autres causes autres que la maladie thymique, il y avait 2 suicides, 3 patients décédés des suites d'autres cancers (un glioblastome, un cancer colique et une leucémie), un patient décédé en post opératoire d'une récurrence pleurale, un patient décédé d'une pneumopathie infectieuse et un autre patient était décédé d'un problème cardiaque. Un patient était décédé d'une décompensation de sa myasthénie et 4 autres patients dont les causes du décès n'étaient pas mentionnées dans le dossier.

4.6.3. La survie sans progression

La survie sans progression à 5 ans était de 61% (IC 95%: 53-70%) et à 10 ans de 53% (IC 95%: 44-62%). La survie moyenne sans progression était de 13,2 ans (IC 95%: 11,2-15,2 ans) et la survie médiane sans progression était de 11,8 ans (IC 95%: 5,2-non atteint).

Tableau 20 : Survie sans progression à 5 ans et 10 ans en fonction des stades de Masaoka

Stades de Masaoka	PFS à 5 ans IC 95%	PFS à 10 ans IC 95%
Stades I-IIA	91,3 [79,8-100]	85 [69,5-100]
Stade IIB	67,3 [48,3-86,4]	58,9 [36,2-81,7]
Stade III	56,5 [40-72,5]	56,5 [40-72,5]
Stade IV	46,1 [31,4-60,9]	32,9 [18,5-47,3]

Discussion

1. Discussion des résultats

Notre étude a été réalisée dans le but d'évaluer l'effet de la radiothérapie adjuvante sur le devenir des patients traités initialement pour une TET par chirurgie radicale précédée ou non d'une chimiothérapie première. Notre étude est une étude de cohorte, analytique monocentrique. Nous avons analysé la survie globale, la survie spécifique, les rechutes locorégionales et métastatiques en fonction des différents paramètres pouvant les influencer comme les types histologie de l'OMS, les stades de Masaoka-Koga, les limites de résection (R0, R1 ou R2), les doses de radiothérapie, les champs d'irradiation.

En effet, dans la littérature et comme été déjà évoqué dans l'introduction, l'intérêt de la radiothérapie et son rôle dans les tumeurs épithéliales thymiques sont non clairs et les données sont contradictoires notamment pour les Stades II et III lorsque la résection est complète.

Pour les thymomes, les résultats des différentes études comportant un nombre important de patients semblent démontrer la nécessité de la radiothérapie dans les stades II et III lorsque la résection est incomplète. Patel et al avaient analysé 1254 patients traités pour un thymome malin (les carcinomes thymiques étaient exclus). Ils avaient comparé les patients traités par chirurgie seule avec les patients ayant eu une radiothérapie post opératoire tous stades confondus. La survie globale à 10 ans était de 41% pour les patients opérés contre 42% pour les patients opérés puis irradiés avec un $P=0,06$. Par ailleurs, ils avaient retrouvé une meilleure survie globale pour les patients de stade II et III ayant eu une irradiation adjuvante avec un $p=0,002$. Cette différence en survie globale était encore plus importante chez les patients de stade II et III avec une résection incomplète ayant bénéficié d'une radiothérapie post opératoire avec une survie globale à 10 ans de 63% pour les patients irradiés contre 43% pour les patients opérés seulement. Cette différence n'était pas retrouvée chez les patients ayant eu une résection complète de leur tumeur avec une survie globale à 5 ans et à 10 ans qui étaient respectivement dans ce cas de 75% et 53% pour les patients ayant eu une chirurgie plus radiothérapie contre 71% et 55% pour les patients opérés seulement avec $p=0,1(2)$.

Forquet dans son étude portant sur 901 patients traités pour une TET, avait rapporté les mêmes conclusions que Patel. Dans son étude, il y avait 275 patients de stade I et 626 patients de stade II ou III. Pour le stade I, la radiothérapie post opératoire était délétère avec une survie globale à 5 ans de 87% pour les patients opérés seulement contre 81% pour les patients ayant eu une radiothérapie post opératoire. La survie spécifique à 5 ans était significativement meilleure chez les patients traités par chirurgie seule par rapport aux patients ayant bénéficié de radiothérapie adjuvant (98% contre 91% avec $p=0,03$.)⁽⁴⁵⁾. Pour les patients avec une TET de stade II ou III, la survie était significativement améliorée avec la radiothérapie adjuvante avec une survie globale à 5 ans de 76% pour les patients traités par radiothérapie post opératoire contre 66% pour les patients traités par chirurgie seule avec $p=0,001$. Cette différence par contre n'était pas retrouvée chez les patients avec TET de stade II ou III ayant eu une chirurgie complète de leur tumeur avec une survie globale à 5 ans de 75% pour les patients traités par radiothérapie post opératoire contre 62% pour les patients opérés seulement avec un $p=0,12$ et la survie spécifique à 5 ans était de 94% pour les patients traités par radiothérapie adjuvante contre 85% pour les patients traités par chirurgie seule avec un $p=0,17$ ⁽⁴⁵⁾.

Pour les carcinomes thymiques, Chen et al avaient rapporté dans leur étude une meilleure survie pour les patients traités avec radiothérapie adjuvante par rapport aux patients traités

par chirurgie seule, avec une survie globale à 5 ans de 85,5% pour les patients ayant été traités par chirurgie puis radiothérapie contre 48,3% pour les patients ayant été traités par chirurgie seule avec $p < 0,007$ (57).

1.1. La survie et les facteurs pronostiques

La majorité des patients soit 131 (97%) patients dans notre étude avaient eu des tumeurs de stade II et plus. On peut donc conclure que les patients de stade I qui représentent en général jusqu'à 20% de toutes les TET ne bénéficient pas de radiothérapie adjuvante à l'IGR sauf cas particulier. Les trois patients de stade I traités étaient âgés de 32 ans, 57ans et 41 ans et avaient respectivement des types histologiques B2, carcinome épidermoïde et type A. Les trois patients étaient toujours vivants aux dernières nouvelles.

Dans notre cohorte, la survie globale était de 66,4% tous stades et types histologiques confondus et la survie spécifique était de 76,9%. La survie globale à 5 ans était de 83% et à 10 ans de 63% et la survie spécifique à 5 ans de 86% et à 10 ans de 72%.

1.1.1. La survie globale et les facteurs pronostiques

Dans notre étude, seul le stade IV de Masaoka-Koga était ressorti comme facteur de mauvais pronostic par rapport aux autres stades (II et III) en analyse univariée et multivariée et cela pour la survie globale et la survie sans progression (PFS).

Les marges de résection n'étaient pas ressorties comme facteur pronostic car le nombre de patients ayant eu une résection R1 (29 patients) ou R2 (5 patients) était peu important par rapport à celui des patients ayant eu une résection R0 (100 patients).

Dans la littérature, les stades de Masaoka-Koga et la qualité de la résection (R0, R1 ou R2) sont les deux facteurs indépendants rapportés par la plupart des études publiées.

Masaoka et al. dans leur cohorte de 89 patients traités par chirurgie suivie de radiothérapie pour 72 (80%) patients, avaient rapporté une survie globale à 5 ans de 92% pour le stade I, de 85,7% pour les stades II, 69,9% pour le stade III et de 50% pour les stades IV avec un $P < 0,005$ (1).

Housman et al dans leur étude portant sur 559 patients traités entre 1988 et 2002 pour une tumeur thymique par chirurgie puis radiothérapie pour les stades supérieurs à I, avaient retrouvé une survie globale à 10 ans de 63% pour les stades II, de 41 % pour le stade III et de 29 % pour le stade IV (58). En moyenne, la survie globale à 5 ans pour les stades I, II, III et IV est respectivement de 92%, 82%, 68%, 61% et à 10 ans est respectivement de 88%, 70%, 57% et 38% (42).

Regnard et al avaient rapporté dans leur étude ayant analysé 307 patients traités pour une TET, que seule la qualité de la résection en analyse multivariée était un facteur pronostic de la survie.

En effet, parmi les 307 patients opérés, 260 avaient eu une résection R0, 30 patients avaient eu une résection incomplète et 17 patients avaient eu des biopsies. La survie globale des patients était de 76% pour ceux ayant eu une résection complète contre 28% pour les patients ayant eu une résection incomplète ou biopsie avec un $p < 0,0001$.

La radiothérapie adjuvante n'avait pas montré de différence chez les patients de stade II ou III ayant eu une résection complète. Sur 114 patients ayant eu une résection R0 avec des stades II ou III, 90 patients avaient eu une irradiation adjuvante contre 24 patients traités par chirurgie seule. Il n'y avait pas de différence de survie globale entre les deux bras (59).

Les résultats d'autres études sur la survie globale à 5 et 10 ans en fonction du stade de Masaoka-Koga sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 21 : la survie globale à 5 ans et 10 ans en fonction des stades Masaoka-Koga

Les études	N	Survie à 5 ans (%)				Survie à 10 ans (%)			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
Kondo et al.(41)	924	100	98	89	71	100	98	78	47
Regnard et al.(59)	307	89	87	68	66	80	78	47	30
Maggi et al.(60)	241	89	71	72	59	87	60	64	40
Nakahara et al.(61)	141	100	92	88	47	100	84	77	47
Pan et al.(62)	112	94	85	63	41	87	69	58	22
Notre étude	134		87	86	71		71	64	46

Remarque 1 : dans notre étude le nombre de patients de stade I est négligeable (3 patients) donc les analyses statistiques ne sont pas possible dans ce cas.

Remarque 2 : N= nombre de patients analysés dans chaque étude

1.1.2. La survie sans progression et les facteurs pronostiques:

La survie sans progression (PFS) ou sans rechute locale est le meilleur paramètre permettant d'évaluer l'efficacité réelle du traitement initial des TET (la chirurgie, la radiothérapie adjuvante avec ou sans la chimiothérapie), car les récurrences sont souvent locales et les patients bénéficieront de traitements de rattrapage (plusieurs chirurgies, réirradiation et chimiothérapie) qui peuvent ainsi fausser les résultats de la survie globale.

La survie sans progression dans notre étude était en fonction des stades II, III et IV à 10 ans de 72%, 56% et 32% respectivement. Dans notre cohorte les stades supérieurs à IIA de Masaoka-Koga et une irradiation ganglionnaire prophylactique sont associés à un taux de récurrences locorégionales statistiquement significatif par rapport aux autres patients.

Dans la littérature, plusieurs études avaient rapporté des résultats semblables. Dettterbeck et al avaient rapporté une PFS à 10 ans pour les stades II, III et IV de 87%, 60% et 35% respectivement(42) et Koppitz et al avaient rapporté une PFS à 10 ans de 88%, 56% et 33% pour les stades II, III et IV respectivement(63).

Les facteurs pouvant influencer la survie sans progression tels que les limites de résection, les doses de radiothérapie, les types histologiques de l'OMS, la présence ou non de myasthénie et le sexe étaient négatifs dans notre cohorte en analyse univariée et multivariée.

Dans la littérature, les stades de Masaoka-Koga et la qualité de la résection (R0,R1 ou R2) sont les deux facteurs indépendants de survie sans progression(59).

Korst dans sa revue de littérature regroupant 13 études ayant comparé l'impact de la radiothérapie sur les récurrences locorégionales chez les patients opérés et ayant une résection complète, avait démontré que la radiothérapie n'améliorait pas la survie sans rechute locorégionale quand la résection était complète et cela quel que soit le stade de la maladie. En effet, sur les 592 patients analysés et ayant eu une chirurgie première avec une résection complète, 342 patients avaient eu une chirurgie seule et 250 patients avaient eu une radiothérapie post opératoire. Parmi les 250 patients, il y avait 194 patients avec un stade II de Masaoka-Koga et 53 patients de stade III. Le taux de rechute chez les patients ayant eu un

traitement chirurgical seul avec résection complète par rapport aux patients ayant été opérés en résection complète puis ayant bénéficié d'un traitement par radiothérapie n'était pas différent avec OR de 1,05 IC 95% (0,63-1,75) avec un p=0,85. En analyse de sous-groupes en fonction des stades de Masaoka-Koga, il n'avait pas été retrouvé de différence entre des patients de stade II traités par chirurgie seule ou chirurgie plus radiothérapie (OR 0,87 ;IC 95% (0,44-1,71), p=0,67) ni pour les patients de stade III traités ou non par radiothérapie adjuvante (OR 0,87 IC 95% (0,18-4,13) avec p=0,85)(48).

2. La réponse après chimiothérapie néo-adjuvante

La réponse à la chimiothérapie d'induction dans notre étude était d'environ 80% avec une obtention d'une résection complète chez plus de la moitié des patients. Dans la littérature les résultats de la chimiothérapie néo-adjuvante seule sont de l'ordre de 70% pour les réponses objectives et un taux de résection complète de 50%. Korst et al dans leur étude ayant inclus 22 patients avec des TET localement avancées et qui avaient bénéficié d'une radio-chimiothérapie première, la résection complète a été obtenue chez 17 (77%) patients et 3 (14%) avaient eu une résection R1 et un (5%) patient avait eu une résection R2(64). Les résultats de cette étude sont un peu supérieurs, car les patients avaient bénéficié d'une radio-chimiothérapie contrairement aux patients de notre étude qui avaient bénéficié que d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

Les résultats d'autres études sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 22: Les taux de résection complète après chimiothérapie première

Les études	N	Protocoles de chimiothérapie	Le taux de résection complète (R0)
Bretti et al.(65)	25	Cisplatine-adriamycine-VP16	11/25 (44%)
Lucchi et al.(66)	25	Cisplatine-épirubicine-VP16	20/25 (80%)
Kim et al.(67)	22	Cisplatine-doxorubicine-endoxan	11/22 (50%)
Kunitoh et al.(68)	21	Cisplatine-vincristine-Doxo-VP16	9/21 (42,9%)
Notre étude	21	CAP ou VIP	13/21 (62%)

Remarque : vp16= Etoposide ; doxo= Doxorubicine ; CAP= Ciclofosfamide-Adriamycine-Cisplatine ; VIP= Vincristine-Ifosfamide-Cisplatine
N=Nombre de patients inclus

3. Discussion de la méthodologie

Notre étude est une étude rétrospective, monocentrique ayant inclus que des patients traités par radiothérapie adjuvante à l'Institut Gustave Roussy. Compte tenu de la rareté de la maladie (250 nouveaux cas/an en France) notre cohorte comporte l'un des effectifs les plus importants avec 134 patients inclus par rapport aux différentes études publiées où le nombre de patients dépasse rarement les 100 patients sauf lorsqu'il s'agit de méta-analyse, ce qui confère à notre étude une certaine puissance statistique malgré son caractère rétrospectif.

Par ailleurs, notre étude comme toutes les études rétrospectives, comporte un certain nombre de biais liés à la qualité des données recueillies (rétrospectives).

Le principal biais est le **biais de sélection**, car tous les patients inclus dans notre étude avaient été traités dans un seul centre (IGR) pour leur radiothérapie, ce qui ne représente pas la réalité des patients traités en France.

Le biais d'information : Les données dépendent directement de la qualité exhaustive ou non des observations faites par les différents médecins responsables des patients traités. De ce fait, l'information recueillie n'est pas toujours celle souhaitée. Dans notre étude, ce biais a été réduit autant que possible en utilisant les bases de données informatiques ainsi que les dossiers papiers des patients. Les données étaient recueillies par une seule personne (moi-même) afin d'éviter les variations inter-individuelles qui peuvent exister lors du recueil des données.

Toutefois, l'étude d'une maladie rare telle que les tumeurs épithéliales thymiques laisse peu de place à une autre méthodologie qu'observationnelle rétrospective avec ses biais inhérents.

Conclusion

Notre étude conclut comme rapporté dans la littérature que la classification de Masaoka-Koga reste le seul outil pronostique des tumeurs épithéliales thymiques après un traitement chirurgical bien conduit (résection complète). La radiothérapie adjuvante reste un traitement indiscutable pour les stades III et IV par ailleurs pour les stades II avec résection complète (R0) son indication doit tenir compte de la taille tumorale, de son type histologique et sa validation doit être faite par un comité d'experts selon les recommandations du réseau RYTHIC.

Par ailleurs, des études prospectives de grande envergure (Internationales) doivent être menées afin de mieux poser les indications des différentes modalités thérapeutiques, compte tenu de la complexité de ces tumeurs et de leur rareté.

References:

1. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981 Dec 1;48(11):2485–92.
2. Patel S, Macdonald OK, Nagda S, Bittner N, Suntharalingam M. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):1797–801.
3. www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/index1.php.
4. ©Les cancers en France en 2013.
5. http://www.rythmic.org/01/images/RYTHMIC/Doc/Referentiel_RYTHMIC_2015.pdf.
6. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: Demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer*. 2003 Jul 1;105(4):546–51.
7. Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV, Harper CM, Coles DT. Thymoma. *Mayo Clin Proc*. 1993 Nov;68(11):1110–23.
8. Thomas PA, Payan-Defais MJ. Tumeurs épithéliales thymiques. *Rev Pneumol Clin*. 2010 Feb;66(1):41–51.
9. Riedel RF, Burfeind WR. Thymoma: benign appearance, malignant potential. *Oncologist*. 2006 Sep;11(8):887–94.
10. <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie12/site/html/cours.pdf>.
11. http://allergo.lyon.inserm.fr/affiches/Cours_DC1.pdf.
12. <https://www.itmig.org/node/10>.
13. Omasa M, Date H, Sozu T, Sato T, Nagai K, Yokoi K, et al. 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: PORT for Thymic Carcinoma and Thymoma. *Cancer*. 2015 Apr 1;121(7):1008–16.
14. Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985;407(2):119–49.
15. Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G. Pathology of thymic epithelial tumors. *Curr Top Pathol Ergeb Pathol*. 1986;75:207–68.
16. Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G, Schumacher U, Kirchner T. Immunohistological evidences of cortical and medullary differentiation in thymoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985;408(2-3):143–61.

17. Müller-Hermelink HK, Wilisch A, Schultz A, Marx A. Characterization of the human thymic microenvironment: lymphoepithelial interaction in normal thymus and thymoma. *Arch Histol Cytol.* 1997 Mar;60(1):9–28.
18. Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer.* 1985 Mar 1;55(5):1074–86.
19. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer.* 1987 Dec 1;60(11):2727–43.
20. Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1961 Oct;42:424–44.
21. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Hum Pathol.* 1978 Sep;9(5):495–515.
22. Rosai J, Sobin L : Histological typing of tumours of the thymus. In:International histological classification of tumours.
23. Jacot W, Quantin X, Pujol J-L. [Treatment of epithelial thymic tumours: towards a multidisciplinary management]. *Rev Mal Respir.* 2006 Feb;23(1 Suppl):3S35–46.
24. Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, Kimura S, Sumitomo M, Morita J, et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg.* 2004 Apr;77(4):1183–8.
25. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, 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 May;44(5):359–67.
26. Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2011 Jul;6(7 Suppl 3):S1698–1704.
27. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg.* 2004 May;77(5):1860–9.
28. Ruffini E, Venuta F. Management of thymic tumors: a European perspective. *J Thorac Dis.* 2014 May;6 Suppl 2:S228–237.
29. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2014 Sep;9(9 Suppl 2):S143–147.
30. Ruffini E, Oliaro A, Novero D, Campisi P, Filosso PL. Neuroendocrine tumors of the thymus. *Thorac Surg Clin.* 2011 Feb;21(1):13–23, v.
31. Berrih-Aknin S, Le Panse R. [Myasthenia gravis and autoantibodies: Pathophysiology of the different subtypes]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2014 Jul;35(7):413–20.
32. Eymard B. [Myasthenia, from the internist's point of view]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2014 Jul;35(7):421–9.
33. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MyasthenieAcquise-FRfrPub667v01.pdf>.

34. Joven MH, Palalay MP, Sonido CY. Case report and literature review on Good's syndrome, a form of acquired immunodeficiency associated with thymomas. *Hawaii J Med Public Heal J Asia Pac Med Public Heal*. 2013 Feb;72(2):56–62.
35. Granel B, Gayet S, Christides C, Serratrice J, Rey J, Disdier P, et al. [Thymoma and hypogammaglobulinemia. Good's syndrome: apropos of a case and review of the literature]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne*. 1999 Apr;20(4):347–9.
36. Sadohara J, Fujimoto K, Müller NL, Kato S, Takamori S, Ohkuma K, et al. Thymic epithelial tumors: comparison of CT and MR imaging findings of low-risk thymomas, high-risk thymomas, and thymic carcinomas. *Eur J Radiol*. 2006 Oct;60(1):70–9.
37. Girard N. Thymic epithelial tumours: from basic principles to individualised treatment strategies. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2013 Mar 1;22(127):75–87.
38. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2011 Jul;6(7 Suppl 3):S1739–1742.
39. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2008 Aug;86(2):673–84.
40. Port JL, Ginsberg RJ. Surgery for thymoma. *Chest Surg Clin N Am*. 2001 May;11(2):421–37.
41. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg*. 2003 Sep;76(3):878–884; discussion 884–885.
42. Detterbeck FC, Parsons AM. Management of stage I and II thymoma. *Thorac Surg Clin*. 2011 Feb;21(1):59–67, vi–vii.
43. Zhang H, Lu N, Wang M, Gu X, Zhang D. Postoperative radiotherapy for stage I thymoma: a prospective randomized trial in 29 cases. *Chin Med J (Engl)*. 1999 Feb;112(2):136–8.
44. Fuller CD, Ramahi EH, Aherne N, Eng TY, Thomas CR. Radiotherapy for thymic neoplasms. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2010 Oct;5(10 Suppl 4):S327–335.
45. Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ, Loehrer PJ, Johnstone PAS. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1;76(2):440–5.
46. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
47. Omasa M, Date H, Sozu T, Sato T, Nagai K, Yokoi K, et al. 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: PORT for Thymic Carcinoma and Thymoma. *Cancer*. 2015 Apr 1;121(7):1008–16.
48. Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ, Mandal S. Adjuvant Radiotherapy for Thymic Epithelial Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2009 May;87(5):1641–7.
49. Berman AT, Litzky L, Livolsi V, Singhal S, Kucharczuk JC, Cooper JD, et al. Adjuvant radiotherapy for completely resected stage 2 thymoma. *Cancer*. 2011 Aug 1;117(15):3502–8.

50. Ogawa K, Uno T, Toita T, Onishi H, Yoshida H, Kakinohana Y, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: a multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer*. 2002 Mar 1;94(5):1405–13.
51. Sugie C, Shibamoto Y, Ikeya-Hashizume C, Ogino H, Ayakawa S, Tomita N, et al. Invasive thymoma: postoperative mediastinal irradiation, and low-dose entire hemithorax irradiation in patients with pleural dissemination. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2008 Jan;3(1):75–81.
52. Zhu G, He S, Fu X, Jiang G, Liu T. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: A retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol*. 2004 Nov;60(4):1113–9.
53. Riely GJ, Huang J. Induction therapy for locally advanced thymoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2010 Oct;5(10 Suppl 4):S323–326.
54. Loehrer PJ, Chen M, Kim K, Aisner SC, Einhorn LH, Livingston R, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997 Sep;15(9):3093–9.
55. Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, Clerico M, Sahmoud T, van Zandwijk N. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Mar;14(3):814–20.
56. Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ. [Standard outcome measures for thymic malignancies]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi Chin J Lung Cancer*. 2014 Feb;17(2):122–9.
57. Chen G, Marx A, Chen W-H, Yong J, Puppe B, Stroebel P, et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer*. 2002 Jul 15;95(2):420–9.
58. D. M. Housman, B. D. Smith, F. C. Detterbeck, L. D. Wilson. *The Role of Radiation Therapy in Malignant Thymomas: A Popul.*
59. 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 Aug;112(2):376–84.
60. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg*. 1991 Jan;51(1):152–6.
61. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Maeda H, Miyoshi S, Sakurai M, et al. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988 Jun;95(6):1041–7.
62. Pan CC, Wu HP, Yang CF, Chen WY, Chiang H. The clinicopathological correlation of epithelial subtyping in thymoma: a study of 112 consecutive cases. *Hum Pathol*. 1994 Sep;25(9):893–9.
63. Koppitz H, Rockstroh JK, Schüller H, Standop J, Skowasch D, Müller-Hermelink HK, et al. State-of-the-art classification and multimodality treatment of malignant thymoma. *Cancer Treat Rev*. 2012 Aug;38(5):540–8.

64. Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, Choi N, Fidas P, Liu G, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jan;147(1):36–44, 46.e1.
65. Bretti S, Berruti A, Loddo C, Sperone P, Casadio C, Tessa M, et al. Multimodal management of stages III-IVa malignant thymoma. *Lung Cancer Amst Neth*. 2004 Apr;44(1):69–77.
66. Lucchi M, Ambrogi MC, Duranti L, Basolo F, Fontanini G, Angeletti CA, et al. Advanced stage thymomas and thymic carcinomas: results of multimodality treatments. *Ann Thorac Surg*. 2005 Jun;79(6):1840–4.
67. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, Walsh GL, Ro JY, Shin HJ, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer Amst Neth*. 2004 Jun;44(3):369–79.
68. Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, Takeda K, Katakami N, Nakagawa K, et al. A phase II trial of dose-dense chemotherapy, followed by surgical resection and/or thoracic radiotherapy, in locally advanced thymoma: report of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9606). *Br J Cancer*. 2010 Jun 29;103(1):6–11.