

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS ÉPITHÉLIALES THYMIQUES

A. PAULUS (1), A. SIBILLE (2), M. BOURHABA (3), M. MARTIN (2), R. LOUIS (4), B. DUYSINX (2-5)

RÉSUMÉ : Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) sont des tumeurs rares. Leur prise en charge optimale est encore mal définie du fait de leur rareté et, donc, de la difficulté de réaliser des essais cliniques portant sur de larges cohortes. Cette revue de la littérature présente les données cliniques et thérapeutiques actuelles, en insistant sur la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire des TET de stade avancé. Trois situations cliniques peuvent se rencontrer : les tumeurs encapsulées, relevant d'une chirurgie radicale, les tumeurs associées à une invasion capsulaire qui justifient une radiothérapie postopératoire et les TET de stade avancé qui nécessitent un traitement multimodal par chimiothérapie, éventuellement complétée par une chirurgie et radiothérapie adjuvante. À côté des traitements systémiques de chimiothérapie, l'apport des nouvelles thérapeutiques, comme les analogues de la somatostatine et les traitements ciblés, mérite d'être précisé. La prise en charge des TET de stade avancé doit reposer sur une concertation multidisciplinaire, idéalement par une équipe de référence.

MOTS-CLÉS : *Thymome - Traitement - Chimiothérapie*

INTRODUCTION

Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) comprennent les thymomes et les carcinomes thymiques. Elles représentent 20 % des tumeurs du médiastin et 50 % des tumeurs du médiastin pré-vasculaire (médiastin antérieur selon l'ancienne classification) (1, 2); elles sont donc plus fréquentes que les autres tumeurs possibles de cette localisation (lymphomes, tumeurs germinales et d'autres histologies, plus rares). Les TET touchent surtout l'adulte entre 40 et 50 ans, sans prédominance de sexe (1-3). Elles peuvent parfois être associées à des syndromes paranéoplasiques, notamment des maladies auto-immunes, la plus commune étant la myasthénie. Ce sont des maladies rares dont l'incidence, aux USA par exemple, est de 750 nouveaux cas par an, soit, dans le monde, 2,5-3,2/1.000.000 personnes x année (4). L'évolution est très lente, avec des rechutes à plus de 10 ans justifiant un suivi à long terme

(1) Chef de Clinique Adjoint, (2) Chef de Clinique, (4) Professeur, Université de Liège. Chef de Service, (5) Professeur de Clinique, Service de Pneumologie, CHU de Liège.
(3) Chef de Clinique, Service d'Oncologie, CHU de Liège.

MANAGEMENT OF THYMIC EPITHELIAL TUMORS

SUMMARY : Thymic epithelial tumors (TET) are rare. Their optimal care is still poorly defined because of their rarity and of the resulting difficulty to conceive large clinical trials. This review of the literature presents the current clinical and therapeutic data on this form of tumors and underlines the need for a multidisciplinary approach to advanced stage TET. Three clinical situations can be encountered: encapsulated tumors lead to radical surgery; tumors associated with capsular invasion justify a postoperative radiotherapy; advanced stages require a multimodal treatment by chemotherapy, possibly completed by surgery and adjuvant radiotherapy. Besides systemic chemotherapies, the place of new therapeutic strategies, such as somatostatin analogues and targeted treatments, requires to be defined. Treatment of late stage TET is based upon a multidisciplinary dialogue, ideally by a reference team.

KEYWORDS : *Thymoma - Treatment - Chemotherapy*

Comme pour beaucoup d'affections malignes rares, la réalisation de grands essais cliniques est très difficile, voire impossible. Aussi, les recommandations cliniques sont-elles basées sur des études prospectives de phases I et II dans 80 % des cas ainsi que sur des études rétrospectives, des descriptions de cas ou l'expérience clinique d'experts.

La résection chirurgicale est le traitement de référence pour les tumeurs localisées encapsulées, la résection complète restant le facteur pronostique principal (9). Pour les tumeurs opérées, mais où il existe un envahissement capsulaire, une radiothérapie post-opératoire doit se discuter (9, 10). Pour les tumeurs non résécables d'emblée, un traitement multimodal est proposé comportant une chimiothérapie d'induction (ces tumeurs sont très chimiosensibles), suivie, quand c'est possible, par une chirurgie et, dans un second temps, par une radiothérapie postopératoire (11).

À côté des chimiothérapies dites classiques, s'est également développée l'aire des thérapies ciblées qui obtiennent des résultats intéressants chez des patients correctement sélectionnés; les observations rapportées à ce jour concernent cependant toujours de petits nombres.

CLASSIFICATION

Il existe deux classifications des TET, l'une basée sur les caractéristiques architecturales

(OMS 2004) (5, 6) (Tableau I); l'autre, basée sur le caractère invasif ou non de la tumeur (classification de Masaoka-Koga) (7, 12) (Tableau II).

La classification OMS 2004 est basée sur le ratio lymphocytes/cellules épithéliales, sur la morphologie de ces cellules épithéliales et sur la présence d'atypies cellulaires et du nombre de mitoses. Du point de vue anatomopathologique, il est admis que les cellules épithéliales représentent le contingent tumoral des TET tandis que l'infiltrat lymphocytaire d'accompagnement, généralement de type T, doit être considéré comme bénin.

Il est difficile d'émettre des considérations pronostiques sur ces tumeurs vu leur rareté et leur croissance lente qui nécessiterait un long recul d'observation. Le déterminant pronostique principal reste l'obtention d'une résection complète, dépendante du stade de la maladie et de la notion de tumeur encapsulée ou invasive (9).

La classification de l'OMS est corrélée à la survie et au risque de récurrence (Tableau I). Ainsi, en 2004, par exemple, une série de 100 patients (13) montrait que les types A et AB avaient un taux de survie à 10 ans de 100 % sans signe de récurrence. Les types B1 montraient un taux de récurrence de 15 % et une survie à 10 ans de 83 %; la survie était similaire pour le type B2. Par contre, pour les B3, le taux de survie diminuait à 36 % avec un taux de récurrence de 36 %; les chiffres s'aggravaient encore en cas de carcinome thymique dont le taux de récurrence était de 47 %, avec un taux de survie à 10 ans de 28 %.

A côté de cette classification anatomopathologique existe une classification reposant sur l'invasivité de la tumeur. La classification de Masaoka est post-chirurgicale par essence, le point crucial étant la présence ou non d'une invasion capsulaire microscopique ou macroscopique. En termes de fréquence, chez environ 45 à 50 % des cas, les TET sont découvertes au stade I, 20 à 30 % aux stades II et III, et les formes de stade IV représentent environ 5 à 10 % des cas (7, 14, 15). Pour les thymomes, la classification utilisée est celle de Masaoka revue par Koga (7, 12). Cette classification doit préciser si la tumeur est ou non encapsulée, si elle présente ou non une invasion minimale (< 3 mm) et s'il existe des implants pleuropéricardiques ou des métastases à distance. Pour les carcinomes thymiques dont l'histoire naturelle est plus proche des carcinomes classiques, on utilise préférentiellement la classification TNM de l'OMS (16).

TABLEAU I. CLASSIFICATION DES TET, OMS, 2004

Type	Aspect cellulaire	Dénomination	IHC
A	Fusiforme	Médullaire	CD5- CD117- (=ckit)
AB	Lympho-épithélial	Mixte	
B1	Riche en lymphocytes	A prédominance corticale	
B2	Épithélial	Cortical	
B3	Atypies cellulaires	Carcinome thymique bien différencié	CD5+ CD117+
C		Carcinome thymique	
IHC : immunohistochimie			

TABLEAU II. CLASSIFICATION DE MASAOKA-KOGA DES NÉOPLASIES THYMIQUES

Masaoka	Critères diagnostiques et consensus ITMIG
Stade I	Tumeur complètement encapsulée, pas d'extension à la graisse médiastinale
Stade IIa	Invasion microscopique transcapsulaire (< 3 mm, confirmée par histopathologie)
stade IIb	Extension macroscopique à la graisse médiastinale péri-thymique; adhérences macroscopiques, sans invasion à la plèvre médiastinale ou au péricarde.
Stade III	Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon)
Stade IVa	Tumeurs avec implants pleuraux ou péricardiques
Stade IVb	Métastases ganglionnaires, métastases hématogènes

Il faut néanmoins signaler que, vu l'hétérogénéité des critères d'inclusion dans les études et le manque de détails sur les patients, un consensus de classification plus aisée et plus universelle sur base du TNM s'élabore désormais pour aider les professionnels de la santé à une meilleure prise en charge. Cette nouvelle classification, conçue par l'International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG), l'Union for International Cancer Control (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), devrait paraître en 2017 (37).

PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

La prise en charge chirurgicale est la pierre angulaire de la pathologie thymique. En effet, si, sur base du scanner, la tumeur paraît complètement encapsulée, il n'est pas nécessaire d'obtenir une biopsie diagnostique et la tumeur est abordée, en général, par sternotomie médiane, ce qui permet une exploration complète de la cavité pleurale et du médiastin. L'importance

de la résection dépend essentiellement du degré de l'invasion tumorale. Les stades I et II requièrent une thymectomie totale associée à l'ablation de la graisse périthymique tandis que les tumeurs de stade III et IV nécessitent une résection en bloc de la tumeur et des structures adjacentes envahies. Il est recommandé de réséquer toute adénopathie suspecte d'envahissement tumoral (17-19).

Plusieurs équipes utilisent des chirurgies mini-invasives, notamment la thoracoscopie vidéo-assistée (VATS), essentiellement pour des tumeurs de petit volume ou bien encapsulées (19).

RADIOTHÉRAPIE POSTOPÉRATOIRE

Compte tenu de la rareté de ces tumeurs et de leur développement généralement lent, il n'existe pas d'étude randomisée prospective comparant les différents régimes de radiothérapie.

Les indications et les modalités de la radiothérapie postopératoire ont été posées essentiellement sur des séries rétrospectives reprenant des patients depuis les années 70 jusqu'aux années 2000 (20, 21), mais ne permettant pas une homogénéité de la classification, ni des traitements reçus.

Il a été démontré qu'une radiothérapie postopératoire dans les stades I n'était pas bénéfique; en effet, la récurrence de ces stades est relativement rare (20, 21) et, dès lors, le ratio bénéfice/risque n'est pas favorable.

Les stades II restent sujets à controverse. En effet, les stades IIa montrent des taux de récurrence de l'ordre de 10 % contre 15 à 29 % pour les stades IIb. Certaines études décrivent une amélioration de la survie chez les patients de stade IIb ayant eu une radiothérapie postopératoire. Cependant, d'autres séries démontrent également une amélioration de la survie qu'il y ait ou pas de radiothérapie adjuvante (22, 23). L'interprétation de ces données rétrospectives est sujette à caution. Les cas doivent être impérativement discutés en comité oncologique multidisciplinaire (COM) et l'analyse OMS peut également être déterminante dans la prise de décision, essentiellement lorsqu'il s'agit de thymome B2 ou B3.

Par contre, concernant les stades III, les résections incomplètes (R1= marges envahies) ou les carcinomes thymiques, il est important d'administrer au patient une radiothérapie postopératoire qui permette de diminuer le risque

de récurrence locale. Le risque de rechute est très faible après chirurgie complète suivie de radiothérapie postopératoire, avec des taux de survie à 15 ans pouvant approcher 95 % (8). La dose totale à atteindre est de 40 à 55 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy. Il faut être très attentif à la dosimétrie et aux volumes irradiés, afin de réduire au maximum les risques de complications aiguës et, surtout tardives (fibrose pulmonaire, péricardite radique constrictive, myélite radique), compte tenu qu'il s'agit d'un traitement adjuvant proposé à des malades présentant un bon pronostic (23). Ainsi, la zone irradiée est-elle généralement réduite au lit d'exercice tumorale, sans élargir aux aires de drainage lymphatique, les métastases ganglionnaires étant rares dans l'histoire naturelle des TET.

CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiosensibilité des tumeurs thymiques est connue depuis les années 70. En fonction des études et des protocoles, le taux de réponse oscille entre 24 et 100 %, ce qui ne permet pas de connaître avec exactitude la proportion des maladies chimio-sensibles. Malheureusement, vu le faible nombre de cas, il ne s'agit que d'observations cliniques isolées, voire d'études de phase I ou II sans que l'on dispose d'essai prospectif randomisé comparant les différents protocoles de chimiothérapie.

Cette chimiosensibilité a amené l'ère de la chimiothérapie néoadjuvante, notamment pour les tumeurs qui ne peuvent être opérables d'emblée.

Parmi les protocoles les plus évalués, l'association la plus utilisée est celle de cisplatine, adriamycine et cyclophosphamide (CAP), à laquelle on peut parfois ajouter de la vincristine (ADOC) ou des corticoïdes (24-26). Les meilleures médianes de survie sont obtenues avec l'association CAP. Cependant, il faut rappeler l'absence d'étude randomisée comparant, entre eux, ces différents régimes de chimiothérapie.

Pour des patients présentant une contre-indication cardiaque aux anthracyclines, l'association de cisplatine et étoposide demeure une des alternatives valables (27).

Une étude a évalué l'association de carboplatine et paclitaxel chez des patients atteints de carcinomes thymiques avancés ou de thymomes principalement de stade IVb. La survie médiane y était moins bonne que celle obtenue avec les anthracyclines (28). Cependant, cette étude, plus récente, sélectionnait mieux les

patients et comptabilisait plus de carcinomes thymiques, ce qui peut influencer les résultats inférieurs à ceux obtenus avec les anthracyclines. Une étude, parue en 2015, centrée sur les carcinomes thymiques, confirme que l'association de carboplatine et paclitaxel est une bonne option pour ce type histologique et rapporte des résultats prometteurs par rapport aux antracyclines (29). Dès lors, cette combinaison peut tout à fait être préconisée pour des patients qui ont une contre-indication aux anthracyclines ou au cisplatine.

A côté des chimiothérapies classiques, d'autres traitements ont été testés, notamment l'interleukine-2, dans une étude de phase II réalisée par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sur des patients avec une maladie thymique récidivante ou réfractaire, étude ne montrant aucune réponse objective (30).

Un autre traitement qui peut être proposé aux patients avec une tumeur hypermétabolique à l'octréoscan est l'octréotide. Loerher et coll. ont montré, dans une étude de phase II, un taux de réponse de l'ordre de 30 %. Le mécanisme d'action n'est pas totalement connu, mais le postulat est que l'octréotide a une activité antiproliférative associée à l'Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) et à l'Epidermal Growth Factor (EGF). On peut considérer que l'octréotide représente une alternative pour les tumeurs thymiques récidivant après une première ligne de traitement quand la tumeur montre une augmentation de la captation à l'octréoscan, surtout chez les patients qui ont une pathologie cardiaque concomitante (31).

Les figures 1, 2 et 3 résument l'approche thérapeutique selon les stades des TET et précisent l'algorithme de prise en charge de ces tumeurs.

THÉRAPIES CIBLÉES

Depuis quelques années, les anomalies moléculaires sont au cœur de la recherche oncologique et les TET ne font pas exception. On retrouve une surexpression de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) en immunohistochimie (IHC) dans 50 à 70 % des thymomes, essentiellement dans les types B3, et cette anomalie est souvent associée à un stade plus avancé et à une invasion capsulaire (32).

La mutation activatrice de l'EGFR est extrêmement rare et l'efficacité du géfitinib n'a

pas été démontrée dans une étude de phase II menée chez 26 patients (33).

La surexpression de c-KIT (tyrosine protéine kinase), en immunohistochimie, malgré sa fréquence élevée (73 à 86 % des carcinomes thymiques), ne s'accompagne que d'un taux de mutations de 7 à 9 %. Des études de phase II ont été conduites sur un petit nombre de patients (7 et 11) avec l'imatinib sans montrer de réponse objective. Il faut cependant signaler que ces essais ont été menés sans sélection préalable des patients sur la présence ou non de mutations activatrices de c-KIT (34, 35). Il existe 4 mutations essentielles de c-KIT et les analyses génomiques démontrent actuellement que la délétion V560 et la substitution L576p (exon 11) sont sensibles à l'imatinib (Glivec®), la mutation D820E (exon 17) au nilotinib (Tasigna®) et la mutation H6974 (exon 14) au sorafénib (Nexavar®).

Le sunitinib (Sutent®), testé chez 4 patients avec carcinome thymique et ayant une mutation c-KIT, montre un taux de 75 % de réponse partielle perdurant 2 à 18 mois et 25 % de maladie stable à 22 mois (36). Ceci a motivé d'autres études de phases I et II qui montrent que le sunitinib a une activité dans les carcinomes thymiques et que les mutations c-KIT dans ce contexte ne prédisent pas la réponse au traitement.

CONCLUSION

La chirurgie, lorsqu'elle est possible, reste le traitement de référence. Pour les patients que l'on ne peut opérer d'emblée, les TET sont des tumeurs très chimiosensibles et on peut, dès lors, proposer une chimiothérapie néoadjuvante. En raison de la rareté et de la complexité de ces tumeurs, la décision de traitement doit impérativement être discutée en comité oncologique pluridisciplinaire. L'approche est souvent multimodale.

Les perspectives d'avenir pour les tumeurs récidivantes pourraient être les thérapies ciblées.

Enfin, au vu de l'hétérogénéité des critères d'inclusion dans les études et de la faible caractérisation des patients, l'ITMIG, l'UICC et l'AJCC tentent de développer un consensus de classification plus aisée et plus universelle, sur base du TNM, pour aider à une meilleure prise en charge (37).

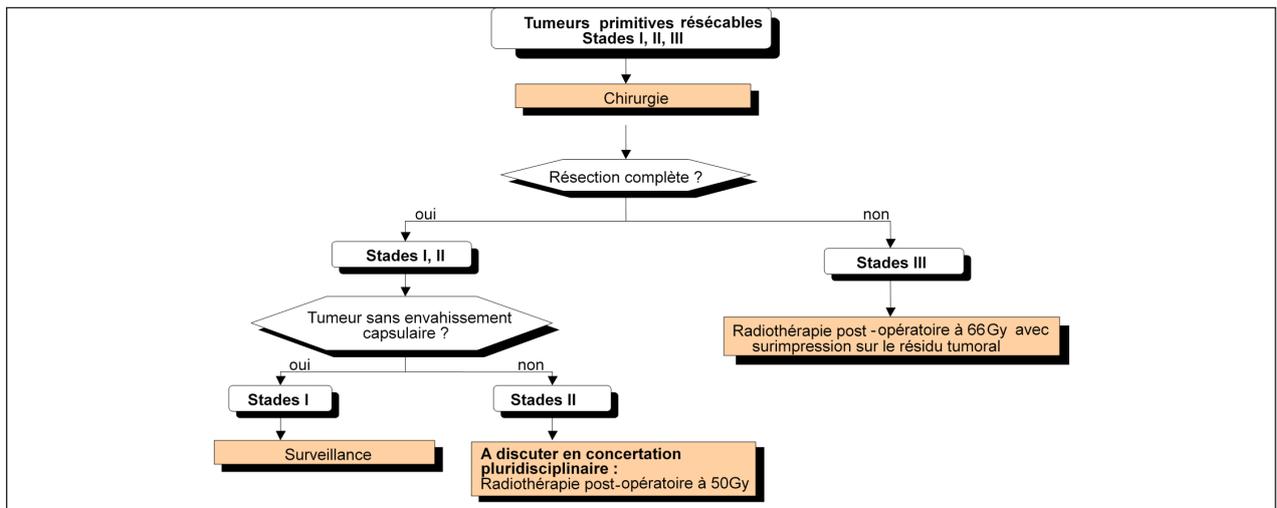


Figure 1. Approche thérapeutique des TET primitives, résecables, stades I, II, et III.

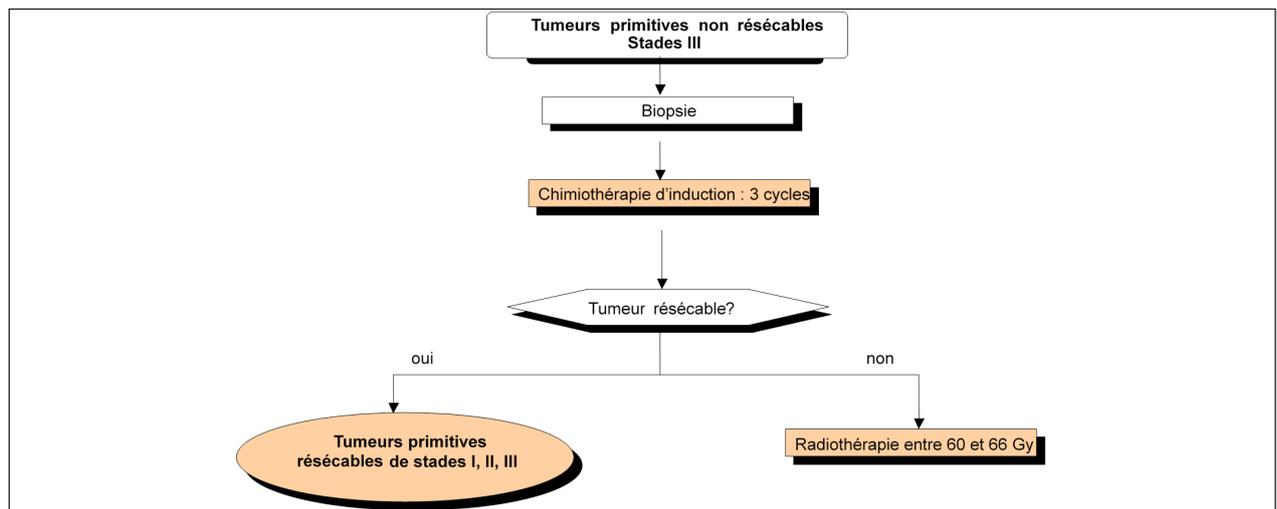


Figure 2. Approche thérapeutique des TET non résecables, stade III.

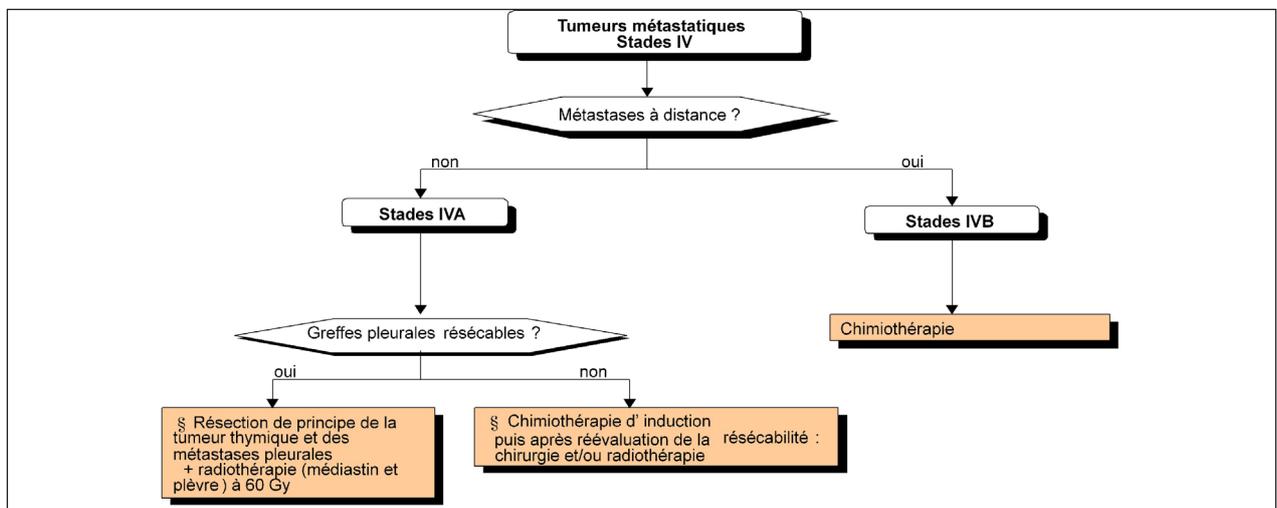


Figure 3. Approche thérapeutique des TET métastatiques, stade IV.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arpin D, Aubert A, Aubert M, et al.— Les Tumeurs Epithéliales Thymiques. Référentiel en oncologie Rhône-Alpes-Auvergne/RYTHMIC, 2011, 27.
2. Perrotin C, Régnard JF.— Tumeurs du thymus, EMC. *Pneumologie*, 2005, 2, 33-48.
3. Bezjak A, Meneshian A, Giaccone G.— Clinical presentation and management of thymoma and thymic carcinoma, www.UpToDate.com, (consultation du 03/12/2013).
4. Engels EA, Pfeiffer RM.— Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer*, 2003, 105, 546-551.
5. Rosai J.— Histological typing of tumours of the thymus. Springer-Verlag, New York, 2nd ed, 1999.
6. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al.— The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma : a clinical study of 273 patients. *Cancer*, 2002, 94, 624-632.
7. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T.— Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*, 1981, 48, 2485-2492.
8. Le Péchoux C, Mahé M, Bretel JJ, et al.— Thymic tumors. *Cancer Radiother*, 2005, 9, 351-357.
9. Ruffie P, Gory-Delabaere G, Fervers B, et al.— Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales du thymus. Groupe de travail SOR. *Bull Cancer*, 1999, 86, 365-384.
10. Curran WJ Jr, Kornstein MJ, Brooks JJ, et al.— Invasive thymoma: The role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol*, 1988, 6, 1722-1727.
11. Hejna M, Haberl I, Raderer M.— Non surgical management of malignant thymoma. *Cancer*, 1999, 85, 1871-1884.
12. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, et al.— A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int*, 1994, 44, 359-367.
13. Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, et al.— WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77, 1183-1188.
14. Jacot W, Quantin X, Pujol JL.— Traitement des tumeurs épithéliales thymiques. Vers une prise en charge pluridisciplinaire. *Rev Mal Respir*, 2006, 23, 3S35-3S46.
15. Kondo K, Monden Y.— Therapy for thymic epithelial tumors: A clinical study of 1.320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76, 878-884.
16. Marx A, Ströbel P, Badve SS, et al.— ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma : refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol*, 2014, 9, 596-611.
17. Girard N, Mornex F, Van Houtte P, et al.— Thymoma: a focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol*, 2009, 4, 119-126.
18. Davenport E1, Malthaner RA.— The role of surgery in the management of thymoma : a systematic review. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86, 673-684.
19. Toker A, Sonett J, Zielinski M, et al.— Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol*, 2011, 6, S1739-S1742.
20. Forquer JA1, Rong N, Fakiris AJ, et al.— Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma : differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76, 440-445.
21. Fernandes AT1, Shinohara ET, Guo M et al.— The role of radiation therapy in malignant thymoma : a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *J Thorac Oncol*, 2010, 5, 1454-1460.
22. Mangi AA, Wright CD, Allan JS, et al.— Adjuvant radiation therapy for stage II thymoma. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74, 1033-1037.
23. Moiseenko V, Craig T, Bezjak A, et al.— Dose-volume analysis of lung complications in the radiation treatment of malignant thymoma: a retrospective review. *Radiother Oncol*, 2003, 67, 265-274.
24. Loehrer PJ Sr1, Kim K, Aisner SC, et al.— Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma : final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1994, 12, 1164-1168.
25. Berruti A1, Borasio P, Gerbino A, et al.— Primary chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristine and cyclophosphamide in locally advanced thymomas : a single institution experience. *Br J Cancer*, 1999, 81, 841-845.
26. Loehrer PJ Sr1, Chen M, Kim K, et al.— Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol*, 1997, 15, 3093-3099.
27. Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, et al.— 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*, 1996, 14, 814-820.
28. Lemma GL, Lee JW, Aisner SC, et al.— Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. *J Clin Oncol*, 2011, 29, 2060-2065.
29. Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K, et al.— A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma : WJOG 4207 L. *Ann Oncol*, 2015, 26, 363-368.
30. Gordon MS1, Battiato LA, Gonin R, et al.— A phase II trial of subcutaneously administered recombinant human interleukin-2 in patients with relapsed/refractory thymoma. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*, 1995, 18, 179-184.
31. Loehrer PJ Sr1, Wang W, Johnson DH, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial.— Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma : an eastern cooperative oncology group phase II trial. *J Clin Oncol*, 2004, 22, 293-299.
32. Ronan Joseph Kelly MD, MBA.— *Systemic treatment of advanced thymic malignancies*. American Society of Clinical Oncology. Educational Book, 2014.
33. Kurup A, Burns M, Dropcho S, et al.— Phase II study of gefitinib treatment in advanced thymic malignancies. *J Clin Oncol*, 2005, 23, 165.
34. Giaccone G1, Rajan A, Ruijter R, et al.— Imatinib mesylate in patients with WHO B3 thymomas and thymic carcinomas. *J Thorac Oncol*, 2009, 4, 1270-1273.
35. Salter JT, Lewis D, Yiannoutsos C, et al.— Imatinib for the treatment of thymic carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26, 8116.
36. Ströbel P1, Bargou R, Wolff A, et al.— Sunitinib in metastatic thymic carcinomas : laboratory findings and initial clinical experience. *Br J Cancer*, 2010, 103, 196-200.
37. Detterbeck FC, Asamura H, Crowley J, et al.— The IASLC/ITMIG thymic malignancies staging project. Development of a stage classification of thymic malignancies. *JTO*, 2013, 8, 1467-1473.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr B. Duysinx, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Belgique.
E-mail : bduysinx@chu.ulg.ac.be