

Remarque 1 – Informations cliniques (non essentiel)

Justification/preuves

Il est utile de savoir si le patient souffre de myasthénie ou d'autres pathologies, y compris malignes, qui peuvent être associées aux thymomes. La connaissance de tout traitement néo-adjuvant est aussi importante, car cela peut expliquer la nécrose et la cicatrisation observées aux niveaux macroscopique et microscopique et permet au pathologiste de consigner des commentaires sur la réponse histologique au traitement.

Si des pathologies cliniques autres que celles énumérées sont fournies, elles doivent également être notées sous « Autres pathologies ».

↑ Retour

Remarque 2 – Protocole opératoire (non essentiel)

Justification/preuves

La documentation du protocole opératoire est utile, car la corrélation entre le type de procédure et le ou les échantillons reçus peut être importante tant pour le diagnostic pathologique que pour la sécurité des patients. De plus, le type d'intervention chirurgicale est capital pour déterminer l'évaluation des marges chirurgicales¹.

Le chirurgien doit informer le pathologiste du type d'opération ou de protocole.

Une thymectomie est une opération consistant à éliminer le thymus. Une thymectomie partielle est l'ablation d'une partie du thymus, mais pas de son intégralité. Une thymectomie totale (standard) est la résection de la glande du thymus sans les tissus adipeux qui l'entourent. Une thymectomie étendue est la résection de la glande du thymus, y compris les tissus adipeux du médiastin et du cou. Une thymectomie radicale (maximale) est l'ablation de la glande du thymus avec résection large de tissu adipeux du médiastin moyen et antérieur et du cou, du diaphragme à la glande thyroïde et entre les deux nerfs phréniques ; la technique inclut la visualisation des nerfs phréniques et laryngé récurrent et une large ouverture des deux espaces pleuraux.

↑ Retour

Remarque 3 – Spécimen(s) soumis (requis)

Justification/preuves

Le type de spécimen soumis doit être indiqué¹. Il varie selon le type d'opération.

Si le spécimen a été obtenu par thymectomie radicale, le type de spécimen est noté comme « thymus et tissus environnants ».

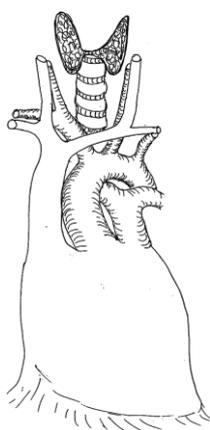
Les spécimens obtenus par résection combinée avec d'autres organes ou parties d'organes doivent être détaillés, par exemple : poumon, plèvre, péricarde, gros vaisseaux et myocarde. Les autres organes ou tissus sont signalés comme « autre » et les détails doivent être notés¹⁻³.

Les nodules tumoraux extrathymiques distincts doivent être consignés ; ils comprennent les ensemencements de la plèvre et du péricarde, les nodules pulmonaires intraparenchymateux et les métastases à distance. L'emplacement, le nombre et la taille des nodules extrathymiques sont décrits plus loin dans cet ensemble de données (voir la **Remarque 10, NODULES TUMORAUX EXTRATHYMIQUES DISTINCTS/MÉTASTASES**).

Les ganglions soumis doivent également être consignés^{4,5}. Comme ils peuvent être soumis séparément ou combinés au sein d'un échantillon médiastinal, un marquage ou une discussion

avec le chirurgien peut être nécessaire. Des détails supplémentaires sur les ganglions lymphatiques sont indiqués plus tard dans l'ensemble de données (voir la **Remarque 10, STATUT GANGLIONNAIRE**).

L'orientation de l'échantillon est essentielle, compte tenu de l'importance pronostique de l'état des marges et du stade tumoral pathologique pour les tumeurs épithéliales thymiques (TET) réséquées. Une fois que la tumeur est retirée du lit tumoral, il est difficile de déterminer son orientation. En outre, le tissu adipeux peut être facilement perturbé. Par conséquent, l'orientation du spécimen devrait idéalement être marquée in situ par le chirurgien et les zones d'intérêt doivent être clairement communiquées au pathologiste. L'orientation de l'échantillon sur un schéma du médiastin est encouragée (Figure 1)¹. Les surfaces antérieure, postérieure, droite et gauche doivent être clairement distinguées (p. ex. encrées avec différentes couleurs ou en utilisant une clé d'identification des blocs détaillée). En outre, le chirurgien doit marquer les zones d'intérêt, ainsi que certaines zones représentatives adjacentes au péricarde, à la veine brachiocéphalique (innommée) et à la veine cave supérieure (ou marquer ces structures si réséquées) et les surfaces



pleurales médiastinales droite/gauche (si réséquées).

Figure 1 : Schéma du médiastin qui pourrait être utilisé pour orienter le spécimen¹ Schéma du médiastin. Un schéma sur une planche en mousse est utile pour maintenir les dimensions appropriées et l'orientation des spécimens. Une impression de cette figure en pleine page correspond à peu près aux dimensions normales du médiastin et peut être placée directement sur une planche en mousse à spécimen standard, généralement disponible dans les services de pathologie chirurgicale.

(Reproduit d'après Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L and Wick M (2011). Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. J Thorac Oncol 6:S1730-1738 avec la permission d'Elsevier)

↑ Retour

Remarque 4 – Intégrité du spécimen^{1,3} (non essentiel)

Justification/preuves

Bien qu'il n'existe pas d'études examinant spécifiquement le pronostic des patients qui ont subi une thymectomie au cours de laquelle la capsule a été perturbée de façon peropératoire ou la lésion a été réséquée en fragments, il est important d'enregistrer ces faits, car dans ces circonstances, le pathologiste ne peut pas évaluer correctement la présence d'invasion capsulaire ou l'intégralité de la résection. Ces dernières sont des caractéristiques pronostiques importantes.

- Un « spécimen intact » signifie qu'une TET est soit complètement entourée par une capsule fibreuse, soit présente dans son intégralité dans le spécimen soumis, sans rupture de la

tumeur dans les tissus environnants ou sur la surface externe du spécimen.

- Une « surface perturbée » signifie qu'une TET est restée en un seul morceau, mais présente une exposition de la tumeur sur la surface externe du spécimen secondaire à une perturbation.
- Un spécimen fragmenté correspond à une TET soumise sous forme fragmentaire, ce qui empêche une identification satisfaisante des marges.

↑ Retour

Remarque 5 – Site macroscopique de la tumeur primitive (non essentiel)

Justification/preuves

Les TET surviennent habituellement sous forme d'un seul nodule ou d'une masse unique dans le thymus situé dans le médiastin antérieur. Cependant, des cas de multiples TET synchrones ont été décrits⁶⁻⁸. Bien que les TET synchrones apparaissent généralement dans le thymus au niveau du médiastin antérieur, ces tumeurs peuvent également survenir dans des sites ectopiques. De rares TET ectopiques ont été décrites dans le cou, le médiastin postérieur, la graisse prétrachéale, en profondeur près des nerfs phréniques, en position postérieure à la veine brachio-céphalique (innommée), dans la fenêtre aorto-pulmonaire, la rainure aorto-cave, la graisse médiastinale antérieure, la graisse cardiophrénique et à la base du crâne. Les thymomes ectopiques peuvent également se situer dans le poumon, où ils doivent être traités comme des néoplasmes pulmonaires primitifs. Il est important de noter que les TET ectopiques doivent être distinguées des implants pleuraux ou péricardiques et des métastases, car autrement cela mènerait à l'assignation d'un stade trop élevé. De nombreuses TET synchrones signalées présentent des sous-types tumoraux et des stades différents. En outre, un cas de thymome et de tumeur carcinoïde du thymus synchrones chez un patient présentant une néoplasie neuroendocrine multiple de type I a été rapporté⁹. Pour cette raison, lorsque des TET synchrones sont identifiées, chaque tumeur doit être enregistrée, examinée au microscope et classée au stade approprié.

↑ Retour

Remarque 6 – Dimension maximale de la tumeur primitive (non essentiel)

Justification/preuves

Une analyse rétrospective de 5 845 cas a montré que la taille de la tumeur n'était pas utile pour prédire la survie par rapport au stade de la TET. Cette information est donc considérée comme un paramètre non essentiel³.

L'identification de la tumeur primitive peut être incertaine dans les cas présentant plusieurs foyers et, par conséquent, la dimension maximale de la plus grande tumeur doit être consignée.

La taille maximale de la tumeur doit toujours être notée, car le nombre recommandé de blocs à échantillonner dans un spécimen de tumeur réséquée est d'un bloc par centimètre de diamètre maximal. Un échantillonnage insuffisant peut conduire à une mauvaise classification de la tumeur¹⁰.

↑ Retour

Remarque 7 – Type histologique de la tumeur (essentiel)

Justification/preuves

Les tumeurs doivent être classées selon le système de classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 2015 pour les tumeurs du thymus (voir ci-dessous)¹¹⁻¹³.

Dans les cas des TET à plus d'un sous-type morphologique, les critères suivants doivent être appliqués :

- 1) TET à plus d'un sous-type histologique de thymome : le diagnostic de ces tumeurs doit énumérer tous les types histologiques de l'OMS, en commençant par la composante prédominante, puis les composantes mineures. Toutes les quantifications doivent se faire par paliers de 10 %. Cette règle ne s'applique pas au thymome AB, qui est une entité distincte (et doit être documenté comme étant de type AB à 100 %)^{12,14}.
- 2) TET constituées d'une composante de carcinome thymique avec une ou plusieurs composantes de thymome : indépendamment de la taille ou du pourcentage de la composante de carcinome thymique, le diagnostic de ces tumeurs doit commencer par la mention « carcinome thymique » (en spécifiant le type histologique et le pourcentage), suivie de la ou des composantes de thymome (quantifiées par paliers de 10 %)^{11,12}.
- 3) TET constituées de plus d'une composante de carcinome thymique (avec ou sans thymome, et à l'exclusion du carcinome thymique à petites cellules et du carcinome thymique neuroendocrine à grandes cellules, voir ci-dessous) : le diagnostic de ces tumeurs doit commencer par le carcinome prédominant ; les composantes de carcinome mineures doivent ensuite être quantifiées par paliers de 10 %, suivies enfin des composantes de thymome, si présentes^{11,12}.
- 4) Tumeurs thymiques hétérogènes avec une composante de carcinome à petites cellules ou neuroendocrine à grandes cellules : ces tumeurs sont nommées « carcinome à petites cellules combiné » ou « carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné » ; les différentes composantes doivent être indiquées et quantifiées par paliers de 10 %.

↑ Retour

Classification OMS des tumeurs du thymus^{a,b}

Descripteur	Codes CIM-O
Tumeurs épithéliales	
Thymome	
Thymome de type A, y compris la variante atypique	8581/3*
Thymome de type AB	8582/3*
Thymome de type B1	8583/3*
Thymome de type B2	8584/3*
Thymome de type B3	8585/3*
Thymome micronodulaire à stroma lymphoïde	8580/1*
Thymome métaplasique	8580/3
Autres thymomes rares	
Thymome microscopique	8580/0
Thymome sclérosant	8580/3
Lipofibroadénome	9010/0*
Carcinome thymique	
Carcinome épidermoïde	8070/3
Carcinome basaloïde	8123/3
Carcinome muco-épidermoïde	8430/3

Carcinome lympho-épithélial	8082/3
Carcinome à cellules claires	8310/3
Carcinome sarcomatoïde	8033/3
Adénocarcinomes	
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Carcinome thymique à caractéristiques de carcinome adénoïde kystique	8200/3
Adénocarcinome mucineux	8480/3
Adénocarcinome, SAI	8140/3
Carcinome NUT	8023/3*
Carcinome indifférencié	8020/3
Autres carcinomes thymiques rares	
Carcinome adénosquameux	8560/3
Carcinome hépatoïde	8576/3
Carcinome thymique, SAI	8586/3
Tumeurs neuroendocrines thymiques	
Tumeurs carcinoïdes	
Carcinoïde typique	8240/3
Carcinoïde atypique	8249/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné	8013/3
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules combiné	8045/3
Carcinomes thymiques combinés	

a Les codes de morphologie proviennent de la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O). Le comportement est codé /0 pour les tumeurs bénignes, /1 pour les comportements non spécifiés, à la limite de la malignité ou incertains, /2 pour les carcinomes in situ et les néoplasies intraépithéliales de grade III et /3 pour les tumeurs malignes. b La classification est modifiée depuis la précédente classification de l'OMS, en tenant compte de l'évolution des connaissances concernant ces lésions.

* Ces nouveaux codes ont été approuvés par le Comité du CIRC et de l'OMS pour la CIM-O.

© Organisation mondiale de la Santé/Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Reproduit avec permission.

 **Retour**

Remarque 8 – Étendue de l'invasion directe (requis)

Justification/preuves

Le système de détermination du stade de Masaoka-Koga a été le plus souvent utilisé,^{15,16} et des définitions affinées des paramètres de stadification anatomique ont été proposées en 2011¹⁷. Cependant, ce système a été remplacé par un système de classification fondé sur le stade TNM, reposant sur les données de la base de données rétrospectives de l'ITMIG qui concerne plus de 8 000 patients, analysées par un comité du domaine thymique de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)^{3,5}. La catégorie T dépend de l'étendue de l'invasion locale directe. L'utilisation d'une coloration spécifique de la couche élastique est fortement recommandée dans l'évaluation de l'atteinte des structures médiastinales par rapport aux couches élastiques à l'intérieur de la plèvre viscérale et médiastinale, de la couche fibreuse du péricarde et de l'adventice et la média des grands vaisseaux.

En ce qui concerne le nouveau système de classification basé sur le stade TNM, la présence d'invasion capsulaire n'a pas montré de signification pronostique dans les données de l'étude utilisant la base de données rétrospectives de l'ITMIG. Ainsi, les tumeurs sont classées comme pT1a, indépendamment de

la pénétration de la capsule, si la tumeur n'infiltré pas directement la plèvre médiastinale. Des résultats similaires ont été obtenus dans des méta-analyses distinctes^{3,18}. L'invasion à travers la plèvre médiastinale n'avait pas non plus de signification pronostique dans les cas de la base de données de l'ITMIG, bien que des preuves obtenues auprès de patients japonais aient démontré que l'invasion de la plèvre médiastinale était associée à l'incidence cumulative de récurrence (CIR)¹⁹; ce paramètre demeure partie intégrante de l'ensemble de données pour qu'il soit recueilli aux fins d'analyses ultérieures. Les cas à invasion à travers la plèvre médiastinale sont classés comme pT1b, même s'il est reconnu que cette marge anatomique n'est pas toujours facilement identifiable par histologie³. Des discussions avec le chirurgien peuvent faciliter son identification dans les spécimens¹.

Afin de garantir une collecte des données uniforme, les définitions suivantes, adoptées par un consensus d'experts, ont été proposées par un groupe de l'ITMIG :

- Invasion péricardique : atteinte microscopique du péricarde (soit partiellement dans la couche fibreuse, soit pénétrant à travers la couche séreuse) ;
- Plèvre viscérale/poumon : pénétration directe à travers la couche externe d'élastine de la plèvre viscérale, confirmée au microscope, avec ou sans invasion du parenchyme pulmonaire.

En ce qui concerne la définition de l'atteinte des gros vaisseaux, les avis étaient partagés entre la présence de cellules tumorales dans l'adventice, la média ou la lumière des vaisseaux. L'avis général, dans le contexte des gros vaisseaux, était que la présence de cellules tumorales dans la média est le critère histologique permettant de définir l'atteinte, car ce compartiment est facilement visible par rapport à l'adventice sur une coloration de la couche élastique ; en outre, son envahissement est vraisemblablement pertinent pour la prise en charge chirurgicale en termes de nécessité d'une résection partielle et d'une réparation. De la même manière, l'atteinte du nerf phrénique est définie comme la présence de cellules tumorales dans le périnèvre. La mention « autre » doit être utilisée si les tumeurs s'infiltrèrent dans des structures telles que le myocarde, la trachée, l'œsophage ou la paroi thoracique. L'atteinte des couches musculaires est considérée comme le paramètre le plus reproductible pour recueillir des données sur une atteinte positive.

↑ Retour

Remarque 9 – Nodules tumoraux extrathymiques distincts/métastases (essentiel)

Justification/preuves

Les nodules tumoraux extrathymiques distincts doivent être consignés, car ils font partie du système de stadification TNM. Ils sont divisés en deux groupes : d'une part, les nodules limités au péricarde et/ou à la plèvre (parfois appelés « ensemencement pleural et péricardique »), qui sont classés au stade pM1a du système TNM ; d'autre part, les nodules situés soit à l'intérieur du parenchyme pulmonaire, soit dans des organes éloignés, qui constituent le stade pM1b^{1,4}. Le nombre de nodules dans la plèvre/le péricarde doit être enregistré, car des données suggèrent qu'un nombre plus élevé présage un pronostic défavorable²⁰.

Ces foyers métastatiques synchrones ont habituellement la même morphologie que la tumeur primitive du thymus et doivent être distingués des cas, beaucoup plus rares, de tumeurs épithéliales thymiques primitives synchrones (voir la **Remarque 5, SITE MACROSCOPIQUE DE LA TUMEUR PRIMITIVE**)^{7,8}.

↑ Retour

Remarque 10 – Réponse au traitement néo-adjuvant (non essentiel)

Justification/preuves

Il n'existe pas de système recommandé ou de consensus pour ce qui est de déterminer le grade de régression tumorale (TRG) des TET. Un petit nombre de rapports documentent les effets de la chimiothérapie néo-adjuvante sur les TET²¹, mais aucune étude systématique sur ce sujet n'a été

publiée. Dans d'autres systèmes d'organes, notamment les carcinomes du sein, de l'estomac, de l'œsophage et colorectal, certaines données indiquent que la réponse à la thérapie néo-adjuvante fournit des informations pronostiques. Des méthodes de détermination du TRG ont été publiées pour plusieurs de ces systèmes d'organes²². Le traitement par stéroïdes peut également altérer la morphologie en éliminant les lymphocytes, bien que cela ne soit pas considéré comme faisant partie de la thérapie néo-adjuvante.

Dans les TET, les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ont été notés comme des indicateurs du TRG. Les caractéristiques histologiques qui ont été évaluées comme facteurs de TRG sont notamment la diminution du nombre de cellules viables^{23,24}, la fibrose²⁵, la nécrose^{26,27} et les changements kystiques. Les marqueurs biologiques du cycle cellulaire (p. ex. p53) ont été utilisés dans une étude, combinés avec la viabilité d'après les critères du cancer du poumon (par paliers de 25 %)²⁴. Cependant, peu d'études ont systématiquement enregistré les éléments de TRG de façon méthodique²¹ et aucune étude n'a corrélé le TRG avec l'issue de la maladie. Un système de notation du degré de fibrose, adapté du TRG du cancer du poumon, a été appliqué aux TET²⁵. Il a été suggéré de consigner l'évaluation macroscopique avec confirmation microscopique de l'étendue de la nécrose, ainsi que la proportion de cellules tumorales viables par paliers de 10 %^{1,28}. Il convient de noter que des changements semblables à ceux documentés dans les TET traitées par thérapie néo-adjuvante peuvent être observés dans les thymomes non traités (nécrose, changements kystiques) en tant que caractéristiques dégénératives²¹.

Il est recommandé de consigner la réponse à un traitement néo-adjuvant dans la TET, dans les conditions suivantes :

1. Le TRG doit être déterminé à partir de spécimens de résection.
2. Les spécimens réséqués doivent être échantillonnés de façon adéquate (au moins un bloc par centimètre de diamètre tumoral maximal).
3. La quantité de tissu viable doit être évaluée en tant que pourcentage de la tumeur.
4. Le TRG doit être déterminé à l'aide d'un système à trois niveaux (voir le Tableau 1).

Tableau 1 : Système à 3 niveaux proposé pour la détermination du TRG

Score	Critère	TRG
1	Tumeur principalement viable ; peu ou pas de changements fibro-inflammatoires et kystiques associés à la régression* ; changements limités à quelques foyers	Réponse tumorale faible ou absente
2	Changements fibro-inflammatoires et kystiques multifocaux ou diffus associés à la régression* ; tumeur viable allant de feuillets diffus, stries ou nodules à une régression importante ; tumeur résiduelle multifocale mais facilement identifiable	Réponse tumorale partielle
3	Régression prédominante ; quelques cellules tumorales individuelles ou groupes de cellules dispersés irrégulièrement (chacun mesurant moins de 2 mm), ou aucune tumeur résiduelle identifiée	Réponse complète ou quasi complète

* Changements fibro-inflammatoires associés à la régression : fibrose associée aux macrophages, notamment cellules spumeuses, cellules inflammatoires mixtes et calcification.

↑ Retour

Remarque 11 – Pathologies concomitantes (non essentiel)

Justification/preuves

Les spécimens de thymectomie provenant de patients atteints de myasthénie présentent généralement des altérations pathologiques dans le thymus non néoplasique, dont la caractéristique la plus courante est l'hyperplasie thymique folliculaire. L'hyperplasie thymique peut être classée en trois types :

folliculaire, épithéliale et hyperplasie vraie. L'hyperplasie folliculaire est définie par la présence de follicules à lymphocytes B, indépendamment de la taille ou du poids du thymus. Le traitement macroscopique et histopathologique standardisé des spécimens de thymectomie, notamment la détermination du grade de l'hyperplasie thymique folliculaire, a été rapporté dans l'essai MGTX^a^{29,30}. L'hyperplasie épithéliale (hyperplasie épithéliale nodulaire, également appelée « thymome microscopique ») est une prolifération des cellules épithéliales thymiques formant des îles microscopiques distinctes, qui s'observe à une certaine fréquence dans le tissu thymique des patients atteints de myasthénie^{31,32}. Elle doit être différenciée du « microthymome », qui représente un vrai thymome de taille microscopique³³. L'hyperplasie thymique vraie est une augmentation du volume du thymus qui maintient son histologie normale³⁴. En raison de grandes variations de la taille et du poids du thymus dans la population normale, l'hyperplasie thymique vraie est difficile à définir, sauf dans les cas extrêmes. La présence d'une hyperplasie thymique adjacente à un thymome, quel que soit son type, n'a pas d'importance clinique connue.

Les changements kystiques peuvent concerner à la fois les tumeurs épithéliales thymiques et le thymus adjacent³⁵⁻³⁹. La description des changements kystiques, bien que sans valeur pronostique, peut être importante pour les corrélations clinicopathologiques.

↑ Retour

Remarque 12 – État des marges (essentiel)

Justification/preuves

Plusieurs études ont montré qu'une résection complète constitue un paramètre pronostique des thymomes et des carcinomes thymiques⁴⁰⁻⁴². Par conséquent, il est essentiel d'évaluer et de consigner l'état des marges. Pour être en mesure d'évaluer les marges, l'orientation du spécimen est d'une importance cruciale. Comme indiqué précédemment (voir la **Remarque 5, SITE MACROSCOPIQUE DE LA TUMEUR PRIMITIVE**), une fois que la tumeur est retirée du lit tumoral, l'orientation devient difficile. En outre, le tissu adipeux peut être facilement perturbé. Par conséquent, l'orientation du spécimen devrait idéalement être marquée in situ par le chirurgien et les zones d'intérêt doivent être clairement communiquées au pathologiste. Les surfaces antérieure, postérieure, droite et gauche doivent être clairement distinguées (p. ex. encrées avec différentes couleurs ou en utilisant une clé d'identification des blocs détaillée). En outre, le chirurgien doit marquer les zones d'intérêt ainsi que certaines zones représentatives adjacentes au péricarde, aux gros vaisseaux (ou marquer ces structures si réséquées) et les surfaces pleurales médiastinales droite/gauche (si réséquées). Si le spécimen de résection comprend des organes voisins, comme le poumon ou des gros vaisseaux, les marges doivent également être évaluées dans ces organes.

La résection R0 est définie comme une résection complète sans atteinte macroscopique ou microscopique de la marge par la tumeur. La résection (incomplète) R1 indique la présence d'une tumeur microscopique dans la marge de résection. La résection (incomplète) R2 est définie comme la présence d'une tumeur macroscopique dans la marge de résection. Si le spécimen est perturbé au moment de l'évaluation macroscopique et ne peut pas être reconstruit, l'évaluation des marges peut être impossible.

↑ Retour

^a Essai clinique international multicentrique sur la thymectomie et la myasthénie (MGTX)

Remarque 13 – Statut ganglionnaire (essentiel)

Justification/preuves

L'atteinte des ganglions lymphatiques par les TET est un facteur pronostique défavorable^{4,43}. Le statut ganglionnaire doit être consigné conformément à la carte anatomique recommandée associée au système TNM de l'ITMIG et de l'IASLC,^{4,5} à savoir les ganglions antérieurs (périthymiques) (N1) et les ganglions intrathoraciques ou cervicaux profonds (N2), même si la présence de tout ganglion lymphatique positif était considérée comme maladie de stade IVb dans le système de Masaoka-Koga. Comme la détermination de l'emplacement des ganglions trouvés au cours de l'inspection macroscopique d'un spécimen de thymectomie peut être problématique, le spécimen doit être soit correctement orienté par le chirurgien, soit marqué spécifiquement dans des flacons séparés. Les ganglions autres que ceux définis pour les stades N1 et N2 sont considérés comme des métastases à distance (pM1b)⁴.

↑ Retour

Remarque 14 – Marqueurs immunohistochimiques (non essentiel)

Justification/preuves

L'analyse immunohistochimique des spécimens de résection du thymus peut être effectuée pour plusieurs raisons :

1. Pour exclure ou confirmer la présence d'une tumeur d'origine épithéliale thymique⁴⁴
2. Pour faciliter la détermination des sous-types de thymomes⁴⁵
3. Pour établir l'origine d'un carcinome thymique comme carcinome thymique primitif ou métastase

L'éventail de diagnostic différentiel d'un thymome est lié à sa composante épithéliale ou lymphoïde. La composante lymphoïde du thymome « de type B » et de l'hyperplasie thymique folliculaire peut faire soupçonner un lymphome non hodgkinien, notamment le lymphome/la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T. L'immunohistochimie peut être appliquée pour déterminer le type de la population lymphoïde (normalement composée de lymphocytes immatures, positifs pour CD3/la désoxynucléotidyl transférase terminale [TdT/CD1a/CD99+]), ou pour confirmer la présence d'une composante épithéliale, qui peut être mise en évidence par la coloration pan-cytokératine et/ou p63. La composante épithéliale des tumeurs épithéliales thymiques avec une faible composante lymphoïde peut soulever la possibilité d'une tumeur des cellules germinales ou d'un carcinome métastatique^{44,46}. Les tumeurs des cellules germinales peuvent être diagnostiquées à l'aide de colorations immunohistochimiques, telles que SALL4, OCT4, CD117, CD30, D2-40, la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), la phosphatase alcaline placentaire (PLAP) et l' α -fœtoprotéine (AFP)⁴⁴.

La détermination des sous-types de thymomes est principalement basée sur l'histologie ; les colorations immunohistochimiques (cytokératine et/ou p63) peuvent être utiles dans l'évaluation de la densité des cellules épithéliales dans un thymome de type B, facilitant ainsi le diagnostic des thymomes B1/2/3. De même, les colorations pour la cytokératine peuvent être utilisées pour confirmer la nature épithéliale des cellules fusiformes dans les thymomes de type A, de type AB et métaplasiques. L'expression épithéliale de CD20 est plus fréquente dans les thymomes de type A et AB⁴⁷. Les marqueurs neuroendocrines peuvent être utiles pour éliminer les tumeurs neuroendocrines⁴⁵.

Distinguer un thymome (en particulier de type B3) d'un carcinome thymique peut parfois être problématique ; il n'y a pas de marqueurs immunohistochimiques permettant de séparer ces entités de façon fiable. Cependant, CD5, CD117 et les marqueurs décrits récemment GLUT1 et MUC1 présentent une incidence plus élevée de coloration dans le carcinome thymique (en particulier, le carcinome épidermoïde thymique) par rapport au thymome^{48,49}. Un indice de marquage Ki-67 \geq 13,5 % dans les cellules tumorales épithéliales peut suggérer un carcinome thymique⁵⁰.

Le diagnostic du carcinome thymique consiste essentiellement à exclure les métastases ; l'analyse

immunohistochimique peut soutenir un diagnostic de carcinome thymique, mais ne peut pas établir le diagnostic avec certitude. L'expression de CD5, en particulier en association avec la positivité pour CD117, semble appuyer un diagnostic de carcinome thymique. Plusieurs nouveaux marqueurs (FoxN1 et CD205) peuvent également aider au diagnostic du carcinome thymique. D'autres marqueurs, comme TTF-1, peuvent être utilisés pour éliminer un carcinome thymique en confirmant une origine non thymique. Cependant, étant donné la grande diversité de sous-types histologiques du carcinome thymique, la spécificité des marqueurs couramment utilisés pour diagnostiquer un cancer d'une origine donnée peut être considérablement plus faible dans cette situation¹².

↑ Retour

Remarque 15 – Études moléculaires (non essentiel)

Justification/preuves

Les études moléculaires n'ont pas été utilisées couramment pour le diagnostic des tumeurs épithéliales thymiques. Un diagnostic de carcinome NUT doit être confirmé par l'immunohistochimie et/ou la génétique moléculaire^{51,52}. La sensibilité de la coloration immunohistochimique pour NUT a été signalée comme étant de 60 % et 87 %^{51,52}. Quelques rapports de sarcome synovial primitif du médiastin ont été confirmés par la technique FISH.

↑ Retour

Remarque 16 – Stade pathologique TNM (8^e édition) pour les tumeurs épithéliales thymiques (essentiel)

Justification/preuves

Au moins 15 systèmes différents de classification du stade ont été proposés, le premier dès 1978⁵³. Jusqu'en 2016, le système le plus utilisé était celui de Masaoka¹⁵, modifié et affiné en 1994¹⁶, et des définitions affinées des paramètres de stadification anatomique ont été proposées en 2011¹⁷. Ce système a été remplacé par une classification fondée sur le stade TNM, reposant sur les données de la base de données rétrospectives de l'ITMIG qui concerne plus de 8 000 patients⁵. Dans la nouvelle classification TNM (8^e édition), le stade T de l'UICC⁵⁴ et de l'AJCC⁵⁵ est basé sur l'étendue de l'invasion directe des structures médiastinales (voir section ci-dessus)³, la maladie ganglionnaire est fondée sur l'atteinte des ganglions dans les compartiments antérieurs (périthymiques) (N1) et cervicaux/en profondeur (N2), et le stade M est basé sur la présence de nodules distincts dans la plèvre et le péricarde (M1a) et de nodules pulmonaires intraparenchymateux ou de métastases à distance (M1b)⁴. Le système de Masaoka Koga peut toujours être utilisé dans le cadre d'études en cours, mais le système TNM doit désormais être utilisé comme méthode de détermination du stade⁵⁶.

↑ Retour

Références

- 1 Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L and Wick M (2011). Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol* 6:S1730-1738.
- 2 Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Frazier AA, Giaccone G, Huang J, Kim J, Kondo K, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG, Okumura M, Ruffini E and Van Schil P (2014). The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S65-72.
- 3 Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M, Kim J, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kondo K, Lucchi M, Marom EM, Okumura M, Ruffini E and Van Schil P (2014). The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the T Component for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S73-80.
- 4 Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, Okumura M, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kim J, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG and Ruffini E (2014). The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the N and M components for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S81-87.
- 5 Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC, Asamura H, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kim J, Kondo K, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG, Okumura M, Ruffini E and Van Schil P (2014). The ITMIG/IASLC Thymic Epithelial Tumors Staging Project: A Proposed Lymph Node Map for Thymic Epithelial Tumors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S88-96.
- 6 Suzuki H, Yoshida S, Hiroshima K, Nakatani Y and Yoshino I (2010). Synchronous multiple thymoma: report of three cases. *Surgery today* 40:456-459.
- 7 Bernatz PE, Harrison EG and Clagett OT (1961). Thymoma: a clinicopathological study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 42:424-444.
- 8 Leuzzi G, Marino M, Alessandrini G, Sciuto R, Pescarmona E and Facciolo F (2015). Synchronous triple thymoma and true thymic hyperplasia simultaneously detected by F FDG PET-CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 34(4):272-274.
- 9 Miller BS, Rusinko RY and Fowler L (2008). Synchronous thymoma and thymic carcinoid in a woman with multiple endocrine neoplasia type 1: case report and review. *Endocr Pract* 14:713-716.
- 10 Moran CA and Suster S (2000). On the histologic heterogeneity of thymic epithelial neoplasms. Impact of sampling in subtyping and classification of thymomas. *Am J Clin Pathol* 114(5):760-766.
- 11 WHO (World Health Organization) (2015). *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth edition* Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A and Nicholson AG. IARC Press, Lyon, France.
- 12 Marx A, Ströbel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan J, Chen G, de Leval L, Detterbeck F, Girard N, Huang J, Kurrer MO, Lauriola L, Marino M, Matsuno Y, Molina TJ, Mukai K, Nicholson AG, Nonaka D, Rieker R, Rosai J, Ruffini E and Travis WD (2014). ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological Criteria and Reporting. *J Thor Oncol* 9:596-611.
- 13 Marx A, Chan JK, Coindre JM, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, Jaffe ES, Kurrer MO, Marom EM, Moreira AL, Mukai K, Orazi A and Strobel P (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thorac Oncol* 10(10):1383-1395.
- 14 Strobel P, Bauer A, Puppe B, Kraushaar T, Krein A, Toyka K, Gold R, Semik M, Kiefer R, Nix W, Schalke B, Muller-Hermelink HK and Marx A (2004). Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 22(8):1501- 1509.

- 15 Masaoka A, Monden Y, Nakahara K and Tanioka T (1981). Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48(11):2485-2492.
- 16 Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T and Shimosato Y (1994). A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int* 44(5):359-367.
- 17 Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P and Moran C (2011). The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 6(7 Suppl 3):S1710-1716.
- 18 Gupta R, Marchevsky AM, McKenna RJ, Wick M, Moran C, Zakowski MF and Suster S (2008). Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas: transcapsular invasion is not a significant prognostic feature. *Arch Pathol Lab Med* 132(6):926-930.
- 19 Ogawa K, Uno T, Toita T, Onishi H, Yoshida H, Kakinohana Y, Adachi G, Itami J, Ito H and Murayama S (2002). Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: a multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 94(5):1405-1413.
- 20 Okuda K, Yano M, Yoshino I, Okumura M, Higashiyama M, Suzuki K, Tsuchida M, Usuda J and Tateyama H (2014). Thymoma patients with pleural dissemination: nationwide retrospective study of 136 cases in Japan. *Ann Thorac Surg* 97(5):1743-1748.
- 21 Weissferdt A and Moran CA (2013). The impact of neoadjuvant chemotherapy on the histopathological assessment of thymomas: a clinicopathological correlation of 28 cases treated with a similar regimen. *Lung* 191(4):379-383.
- 22 McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, Ledermann J, Matias-Guiu X, Mikami Y, Stewart CJR, Vang R and Hirschowitz L (2015). Dataset for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 28(8):1101-1122.
- 23 Korst R.J et al (2014). Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147(1):36-44, 46 e31.
- 24 Mineo TC et al (2010). New predictors of response to neoadjuvant chemotherapy and survival for invasive thymoma: a retrospective analysis. *Ann Surg Oncol* 17(11):3022-3029.
- 25 Kawasaki H et al (2014). Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide followed by surgery for thymic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 40(9):1151-1155.
- 26 Wright CD et al (2008). Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 85(2):385-389.
- 27 Kim ES et al (2004). 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* 44(3):369-379.
- 28 Huang J et al (2010). Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 5(12):2017-2023.
- 29 Ströbel P, Moritz R, Leite MI, Willcox N, Chuang WY, Gold R, Nix W, Schalke B, Kiefer R, Müller-Hermelink HK, Jaretzki III A, Newsom-Davis J and Marx A (2008). The ageing and myasthenic thymus: A morphometric study validating a standard procedure in the histological workup of thymic specimens. *J Neuroimmunol* 201-202:64-73.
- 30 Marx A, Pfister F, Schalke B, Nix W and Ströbel P (2012). Thymus pathology observed in the MGTX trial. *Ann NY Acad Sci* 1275:92-100
- 31 Pescarmona E, Rosati S, Pisacane A, Rendina EA, Venuta F and Baroni CD (1992). Microscopic thymoma: histological evidence of multifocal cortical and medullary origin. *Histopathology* 20:263-266.
- 32 Puglisi F, Finato N, Mariuzzi L, Marchini C, Floretti G and Beltrami CA (1995). Microscopic thymoma and myasthenia gravis. *J Clin Pathol* 48:682-683.
- 33 Cheuk W, Tsang WY and Chan JK (2005). Microthymoma: definition of the entity and distinction from nodular hyperplasia of thymic epithelium (so-called microscopic thymoma). *Am J Surg Pathol* 29:415-419

- 34 Hofmann WJ, Möller P and Otto HF (1987). Thymic hyperplasia. I. True thymic hyperplasia. Review of the literature. *Klin Wochenschr* 65:49-52.
- 35 Suster S and Rosai J (1991). Multilocular thymic cyst: an acquired reactive process. Study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 15(4):388-398.
- 36 Moran CA and Suster S (2001). Thymoma with prominent cystic and hemorrhagic changes and areas of necrosis and infarction: a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 25(8):1086-1090.
- 37 Weissferdt A and Moran CA (2011). Thymic carcinoma associated with multilocular thymic cyst: a clinicopathologic study of 7 cases. *Am J Surg Pathol* 35(7):1074-1079.
- 38 Nakamura S, Tateyama H, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, Mizuno T, Ishiguro F and Yokoi K (2012). Multilocular thymic cyst associated with thymoma. A clinicopathologic study of 20 cases with an emphasis on the pathogenesis of cyst formation. *Am J Surg Pathol* 36:1857-1864.
- 39 Araki T, Sholl LM, Gerbaudo VH, Hatabu H and Nishino M (2014). Intrathymic cyst: clinical and radiologic features in surgically resected cases. *Clin Radiol* 69(7):732-738
- 40 Kondo K and Monden Y (2003). Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 76(6):1859-1864; discussion 1864-1855.
- 41 Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W, Brunelli A, Evangelista A, Venuta F and European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Thymic Working Group (2014). Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg* 46(3):361-368.
- 42 Moser B, Scharitzer M, Hacker S, Ankersmit J, Matilla JR, Lang G, Aigner C, Taghavi S and Klepetko W (2014). Thymomas and thymic carcinomas: prognostic factors and multimodal management. *Thorac Cardiovasc Surg*. 62(2):153-160.
- 43 Viti A, Bertolaccini L and Terzi A (2014). What is the role of lymph nodal metastases and lymphadenectomy in the surgical treatment and prognosis of thymic carcinomas and carcinoids? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 19(6):1054-1058.
- 44 den Bakker MA and Oosterhuis JW (2009). Tumours and tumour-like conditions of the thymus other than thymoma; a practical approach. *Histopathology* 54(1):69-89.
- 45 den Bakker MA, Roden AC, Marx A and Marino M (2014). Histologic classification of thymoma: a practical guide for routine cases. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S125-130.
- 46 Marchevsky A, Marx A, Strobel P, Suster S, Venuta F, Marino M, Yousem S and Zakowski M (2011). Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *J Thorac Oncol* 6(7 Suppl 3):S1724-1729.
- 47 Chilosi M, Castelli P, Martignoni G, Pizzolo G, Montresor E, Facchetti F, Truini M, Mombello A, Lestani M, Scarpa A and et al. (1992). Neoplastic epithelial cells in a subset of human thymomas express the B cell-associated CD20 antigen. *Am J Surg Pathol* 16(10):988-997.
- 48 Kaira K, Murakami H, Serizawa M, Koh Y, Abe M, Ohde Y, Takahashi T, Kondo H, Nakajima T and Yamamoto N (2011). MUC1 expression in thymic epithelial tumors: MUC1 may be useful marker as differential diagnosis between type B3 thymoma and thymic carcinoma. *Virchows Arch* 458(5): 615- 620.
- 49 Kojika M, Ishii G, Yoshida J, Nishimura M, Hishida T, Ota SJ, Murata Y, Nagai K and Ochiai A (2009). Immunohistochemical differential diagnosis between thymic carcinoma and type B3 thymoma: diagnostic utility of hypoxic marker, GLUT-1, in thymic epithelial neoplasms. *Mod Pathol* 22(10):1341- 1350.
- 50 Roden AC, Yi ES, Jenkins SM, Donovan JL, Cassivi SD, Garces YI, Marks RS and Aubry MC (2015). Diagnostic significance of cell kinetic parameters in World Health Organization type A and B3 thymomas and thymic carcinomas. *Hum Pathol* 46(1):17-25.
- 51 French CA (2010). Demystified molecular pathology of NUT midline carcinomas. *J Clin Pathol* 63(6):492-496.
- 52 Haack H, Johnson LA, Fry CJ, Crosby K, Polakiewicz RD, Stelow EB, Hong SM, Schwartz BE, Cameron MJ, Rubin MA, Chang MC, Aster JC and French CA (2009). Diagnosis of NUT midline

carcinoma using a NUT- specific monoclonal antibody. *Am J Surg Pathol* 33(7):984-991.

- 53 Filosso PL, Ruffini E, Lausi PO, Lucchi M, Oliaro A and Detterbeck F (2014). Historical perspectives: The evolution of the thymic epithelial tumors staging system. *Lung Cancer* 83(2):126-132.
- 54 Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds) (2016). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*, Wiley-Blackwell.
- 55 Amin MB, Edge SB and Greene FL et al (eds) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed.*, Springer, New York.
- 56 Rami-Porta R (ed) (2016). *Staging Manual in Thoracic Oncology, 2nd edition: An International Association for the Study of Lung Cancer Publication, Developed in collaboration with AJCC and UICC*, Editorial Rx Press, North Fort Myers, FL, US.