



Hôpitaux de Lyon

Université Claude Bernard



Lyon 1

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

Nicolas Girard

Hôpital Louis Pradel, Lyon, France



Oncologie  
Orpheline  
Thoracique

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

Définitions

**Oncologie  
orpheline**

# Concept d'oncologie orpheline thoracique

- **Tumeurs primitives rares intra-thoraciques**
  - développées dans le thorax (poumon, plèvre, médiastin, cœur)
  - bénignes ou malignes
  - définies par leur très faible prévalence
- Métastases pulmonaires de tumeurs rares extra-thoraciques
- Formes inhabituelles et sous-groupes rares de tumeurs fréquentes
- **Spécificité thoracique:**
  - explorations diagnostiques (imagerie, endoscopie, chirurgie)
  - thérapeutique (chirurgie, radiothérapie)

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

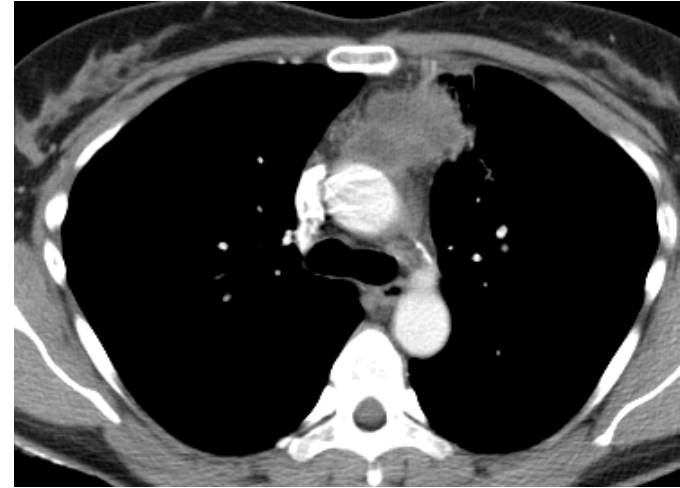
- Localisation



**Oncologie  
orpheline**

# Tumeurs rares intra-thoraciques

- Définition par la localisation
  - Tumeurs du médiastin:
    - Tumeurs thymiques
    - Tumeurs germinales
  - Tumeurs cardiaques

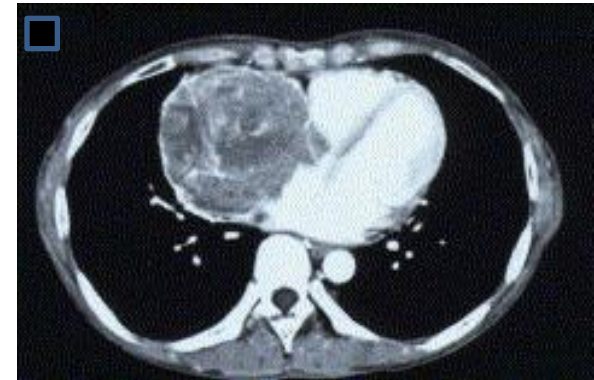
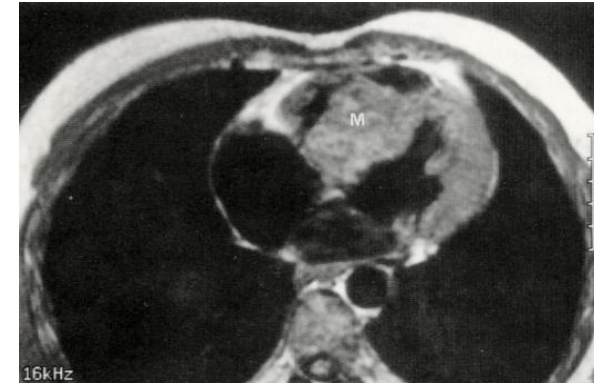
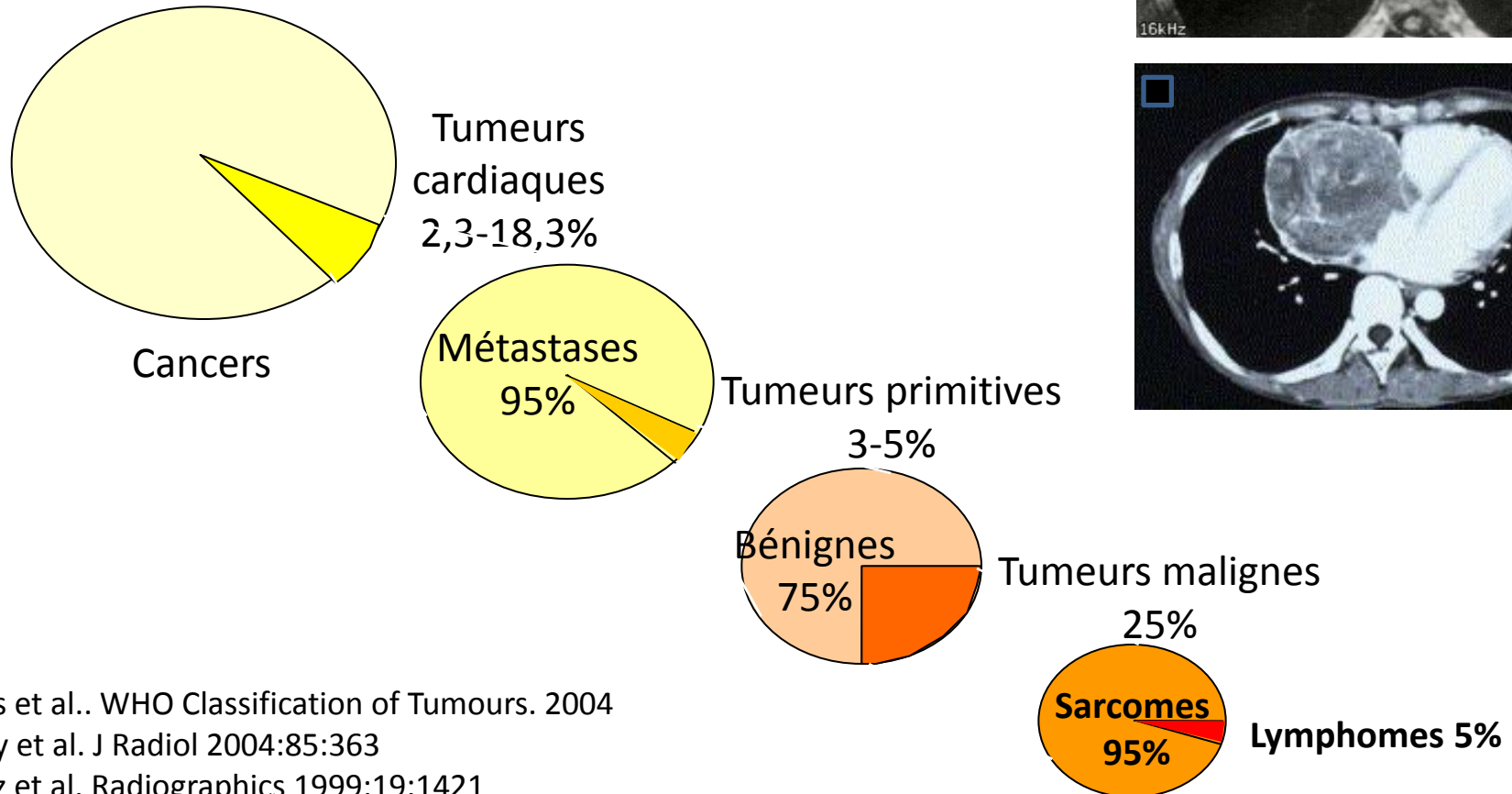


# Tumeurs rares intra-thoraciques

- Définition par la localisation

- Tumeurs cardiaques:

- Incidence: 0,001% à 0,28% des cancers



# Tumeurs primitives rares intra-thoraciques

- **Définition par l'histologie: remarques préliminaires**
  - Evolution des classifications
    - tumeurs thymiques

# Tumeurs pulmonaires rares

- **Définition par l'histologie**
  - Carcinomes bronchiques: 99% des tumeurs malignes primitives du thorax
  - **Tumeurs rares: 1% des tumeurs malignes primitives du thorax**
    - plus de 110 sous-types histo-pathologiques différents
    - grande disparité de prévalence :
      - 0,15% pour les tumeurs carcinoïdes
      - moins de 100 cas pour le mélanome pulmonaire primitif
  - **Définition complexe:**
    - évolution des classifications
    - individualisation récente de certains sous-types tumoraux:
      - carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules



# Tumeurs pulmonaires rares

- **Définition par l'histologie**
  - **Types histologiques spécifiques au poumon:**
    - hémangiome sclérosant
  - **Types histologiques rares quelle que soit la localisation:**
    - blastome
    - hémangio-endothéliome épithélioïde
  - **Types histologiques plus fréquents en extra-thoracique**
    - sarcomes
    - lymphomes
    - différenciation souvent spécifique : angiosarcome, MALT

Miller. Semin Resp Crit Care Med 1997;4:405

Pierce et al. Curr Op Oncol 1993;5:343

Marchevsky. Semin Diagn Pathol 1995;12:172

# Classifications histo-pathologiques des thymomes

## PROPOSED CLASSIFICATIONS OF THYMIC TUMORS I (up to 1968)\*

Ewing (1916) Lymphosarcoma or thymoma Carcinoma (arising from the reticulum cells) Spindle cell sarcoma or myxosarcoma	Bernatz et al. (1961) Predominantly lymphocytic Predominantly epithelial Predominantly mixed Predominantly spindle cell
Symmers (1932) Perithelioma Lymphosarcoma Epithelioma Spindle cell sarcoma Hodgkin's disease	Böhm and Strauch (1962) Epithelioma Spindle cell Reticular Solid to adenoid Mixed Carcinoma
Hellwig (1941) Lymphosarcoma Leukosarcoma Hodgkin's disease Carcinoma	Lattes (1962) Predominantly lymphoid Predominantly spindle cell Predominantly epithelial Predominantly rosette forming (pseudorosette type) Atypical epithelial thymoma with granulomatous foci Granulomatous thymoma Seminoma-like tumor of the thymus
Lowenhaupt (1948) Carcinoma of primitive epithelial reticulum Carcinoma of variegated cell pattern Carcinoma of granulomatous pattern Carcinoma of thymic round cell (lymphoepithelioma) Encapsulated thymoma (lymphosarcoma) Carcinoma of adamantinomatous pattern	Legg and Brady (1965) Small cell Protoplasmic Spindle cell
Effler and McCormack (1956) Lymphomatous Lymphocytic Hodgkin's disease Carcinomatous Lymphoepithelioma Epithelial	Watanabe (1966) Lymphocytic Mixed Even mixture Predominantly lymphocytic Predominantly epithelial Epithelial Polygonal Spindle
Thomson and Thackray (1957) Epithelial Differentiated or epidermoid Oval or spindle cell Lymphoepithelioma Granulomatous Undifferentiated Lymphoid Teratomatous	Friedman (1967) Lymphoepithelial Thymoma Lymphoepithelioma Thymocarcinoma Teratoid Germinoma Teratoma Teratocarcinoma Embryonal and choriocarcinoma Lymphomas Lymphosarcoma Hodgkin's disease Myoid tumors Myosarcoma
Andritsakis and Sommers (1959) Epithelial Undifferentiated Reticular Spindle cell Clear cell Trabecular Epidermoid Glandular Adenoacanthomatous Lymphoid Embryonic Fatty Cystic Hyperplastic	Fisher (1968) Lymphocytic Epithelial Mixed lymphocytic and epithelial (lymphoepithelioma) Granulomatous Seminoma-like Squamous cell carcinoma Thymolipoma

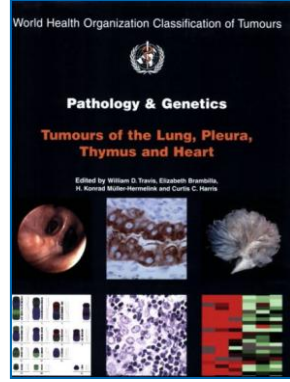


## PROPOSED CLASSIFICATION OF THYMIC TUMORS II (1976 to present)

Rosai and Levine (1976) Thymoma By cell type: round-oval cell spindle cell mixed By degree of lymphocytic infiltration: absent, scant, moderate, predominant By extent: encapsulated, invasive Thymolipoma Carcinoid tumor Germ cell tumors Malignant lymphoma Tumor-like conditions	Suster and Rosai (1991) Thymic carcinoma High-grade histology Well-differentiated (keratinizing) squamous cell carcinoma Well-differentiated mucoepidermoid carcinoma Basaloid carcinoma High-grade histology Lymphoepithelioma-like carcinoma Small cell/neuroendocrine carcinoma Undifferentiated/anaplastic carcinoma Sarcomatoid carcinoma Clear cell carcinoma
Levine and Rosai (1978) Thymoma Circumscribed Malignant: Type I (invasive thymoma with no or minimal atypia) Type II (cytologically malignant = thymic carcinoma) Squamous cell carcinoma Lymphoepithelioma-like carcinoma Clear cell carcinoma Sarcomatoid carcinoma Undifferentiated carcinoma	Müller-Hermelink et al. (1985, 1992) Thymoma Medullary Mixed (medullary and cortical) Predominantly cortical Cortical Well-differentiated thymic carcinoma (organotypical, low grade) Thymic carcinoma Epidermoid Undifferentiated Endocrine carcinoma-carcinoid Germ cell tumors Malignant lymphomas
Wick et al. (1982) and Lewis et al. (1987) Composed of thymic epithelial cells Thymoma (cytologically benign) By extent: encapsulated invasive metastasizing By cell type: predominantly lymphocytic mixed lymphoepithelial predominantly epithelial spindle cell Thymic carcinoma (cytologically malignant) Lymphoepithelioma-like poorly differentiated carcinoma Spindling squamous cell carcinoma Sarcomatoid carcinoma Small cell neuroendocrine carcinoma Composed of other elements Thymic carcinoma and neuroendocrine tumors Germ cell tumors Malignant lymphomas Thymolipoma and thymoliposarcoma	Present Fascicle (Shimosato and Mukai) Thymolipoma and hamartomatous tumor Tumors of thymic epithelium Thymoma By extent: circumscribed encapsulated nonencapsulated (invasive but confined to within thymus) invasive (invading neighboring organs) with implantation or metastasis By histology: lymphocyte predominant mixed lymphocytic and epithelial epithelial cell predominant By cell type: spindle cell mixed spindle cell and polygonal cell polygonal-oval cell By cell atypia: absent, slight, moderate, and marked Thymic carcinoma Squamous cell carcinoma (well, moderately, and poorly differentiated) Basaloid carcinoma Mucoepidermoid carcinoma Adenosquamous carcinoma Adenocarcinoma Small cell/neuroendocrine carcinoma Lymphoepithelioma-like carcinoma Large cell carcinoma Clear cell carcinoma Sarcomatoid carcinoma Tumors composed of other elements Carcinoid tumor Germ cell tumors Malignant lymphomas
Snover et al. (1982) Thymic carcinoma Squamous cell carcinoma Lymphoepithelioma-like carcinoma Undifferentiated carcinoma Small cell undifferentiated (oat cell) carcinoma Mixed small cell undifferentiated squamous cell carcinoma Basaloid carcinoma Mucoepidermoid carcinoma Clear cell carcinoma Sarcomatoid carcinoma	

# Classification histo-pathologique

- Classification actuelle : OMS 2004



## Thymome

## Carcinome

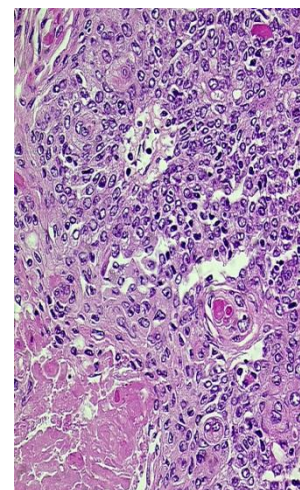
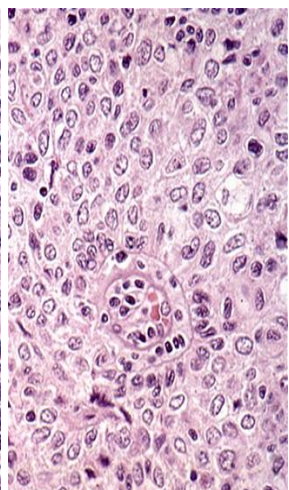
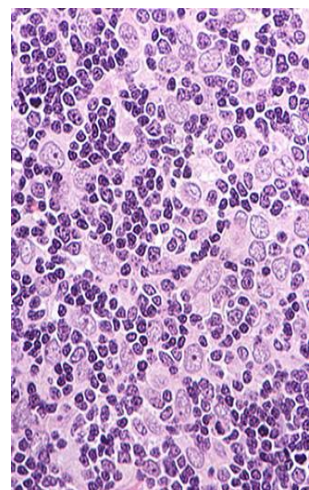
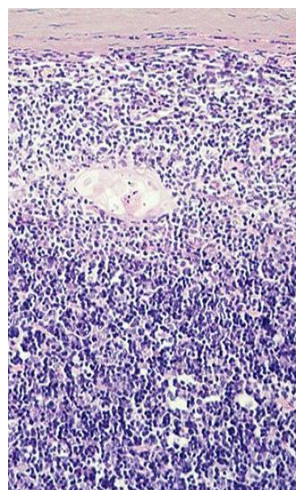
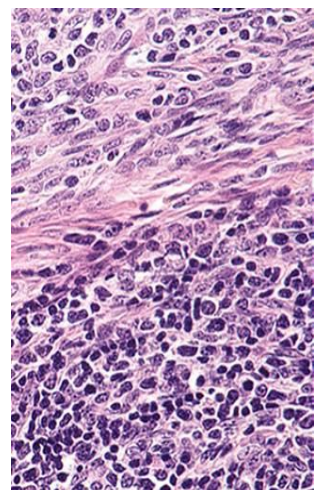
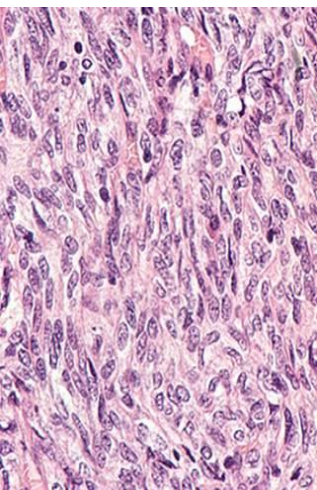
**A**

**AB**

**B1**

**B2**

**B3**



“Medullaire”

Mixte

“Cortical”

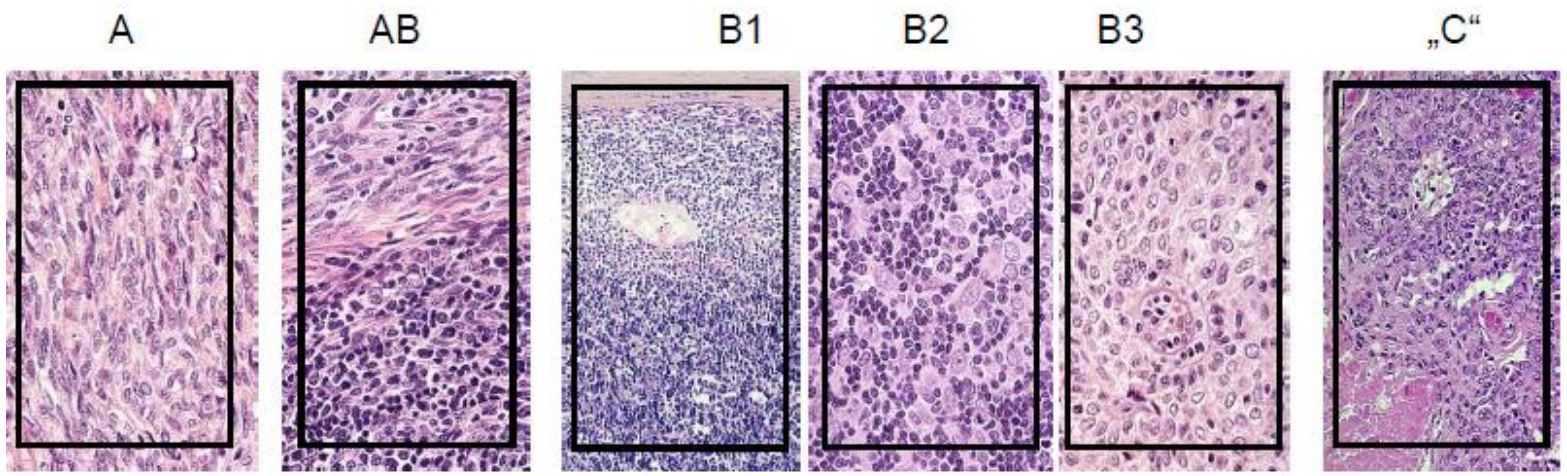
SCC

# Reproductibilité de la classification ?

- **Reproductibilité imparfaite**
  - Variabilité de la proportion de chaque type
  - Etude de reproductibilité inter-observateur:  $k=0,45-0,49$

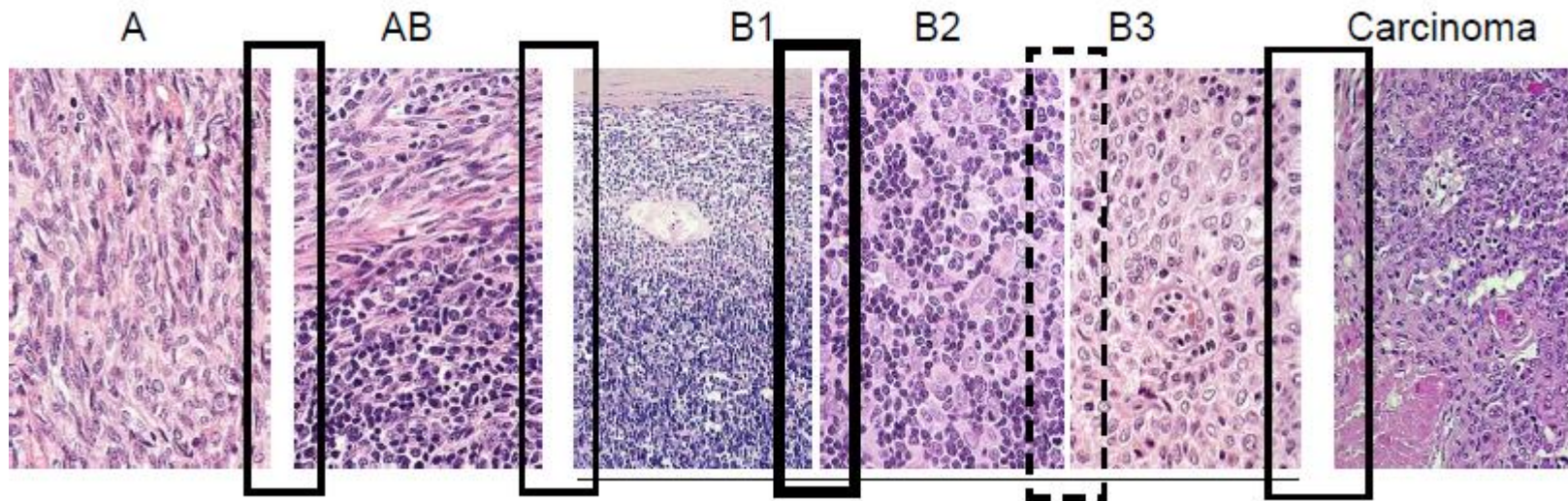
Numbers of Cases and Proportions of Thymomas by WHO Type in Different Studies

Study	Percentage of cases by histology				
	A	AB	B1	B2	B3
Range of %	5-24%	11-43%	8-38%	4-46%	6-34%



# Reproductibilité de la classification ?

- **Reproductibilité imparfaite:**
  - Formes combinées : 25% des cas?
  - Formes frontières



# Définition de critères histo-pathologiques

- Thymomes de type A

---

**TABLE 1. Major and Minor Criteria of “Conventional” Type A Thymomas**

---

Major criteria

Spindled and/or oval-shaped tumor cells lacking nuclear atypia (see text)

Paucity<sup>a</sup> or absence of immature, TdT(+) thymocytes throughout the tumor

Minor criteria

Occurrence of rosettes and/or subcapsular cysts (to be distinguished from PVS)

Presence of focal glandular formations

Pericytomatous vascular pattern

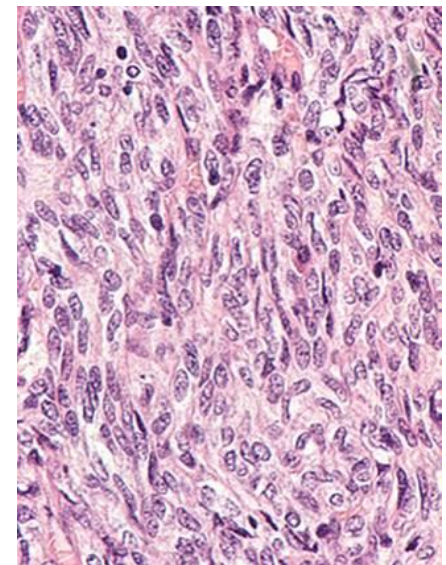
Paucity or absence of PVS contrasting with presence of abundant capillaries

Lack of Hassall’s corpuscles

Complete or major encapsulation

Expression of CD20 in epithelial cells; absence of cortex-specific markers<sup>b</sup>

**A**

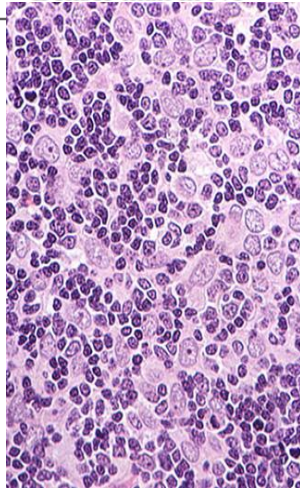
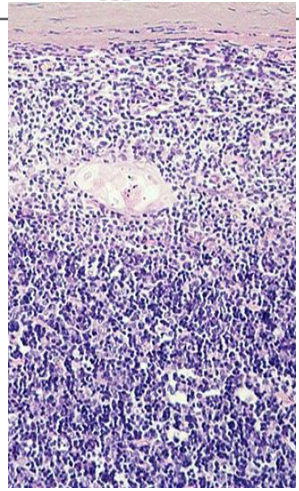


# Définition de critères histo-pathologiques

- Thymomes de type B1 vs. B2

TABLE 3. Major and Minor Histological Features of Type B1 Versus B2 Thymomas

	Type B1 Thymoma	Type B2 Thymoma
<b>Major criteria</b>		
Thymus-like pattern throughout	Consistently present	Rarely present <sup>a</sup>
Medullary islands (+/-Hassall's corpuscles)	Consistently present	Occasionally present <sup>a</sup>
Confluence of epithelial cells in cortical areas <sup>b</sup>	No (like in the NT)	Yes
Absence of type A areas (even if <10%)	Yes	Yes
<b>Minor criteria</b>		
Small lobular growth pattern	Rare	Common
Large lobular growth pattern	Common	Rare
Perivascular spaces	Commonly present	Commonly present
Keratin <sup>+</sup> network like in NT	Yes	Denser than in NT



# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence

**Oncologie  
orpheline**



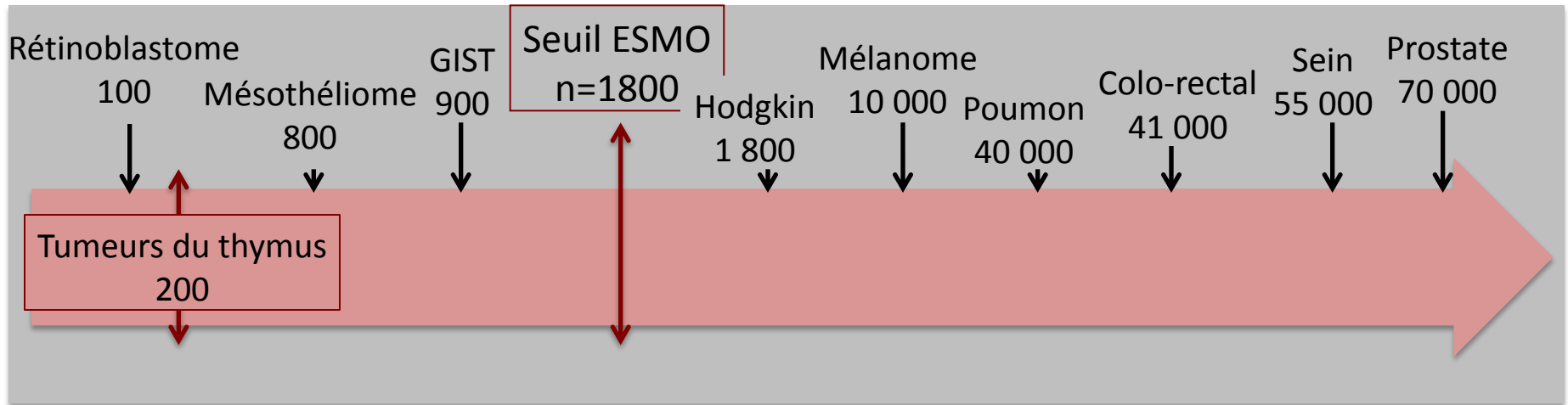
# Tumeurs rares intra-thoraciques

- Définition par la fréquence

- **Consensus européen:**

- incidence **<3/100000**, soit 1800 cas en France
- ... pour *chaque* sous-type tumoral
- ... chaque année

Gatta et al. Lancet 2006; 7:132

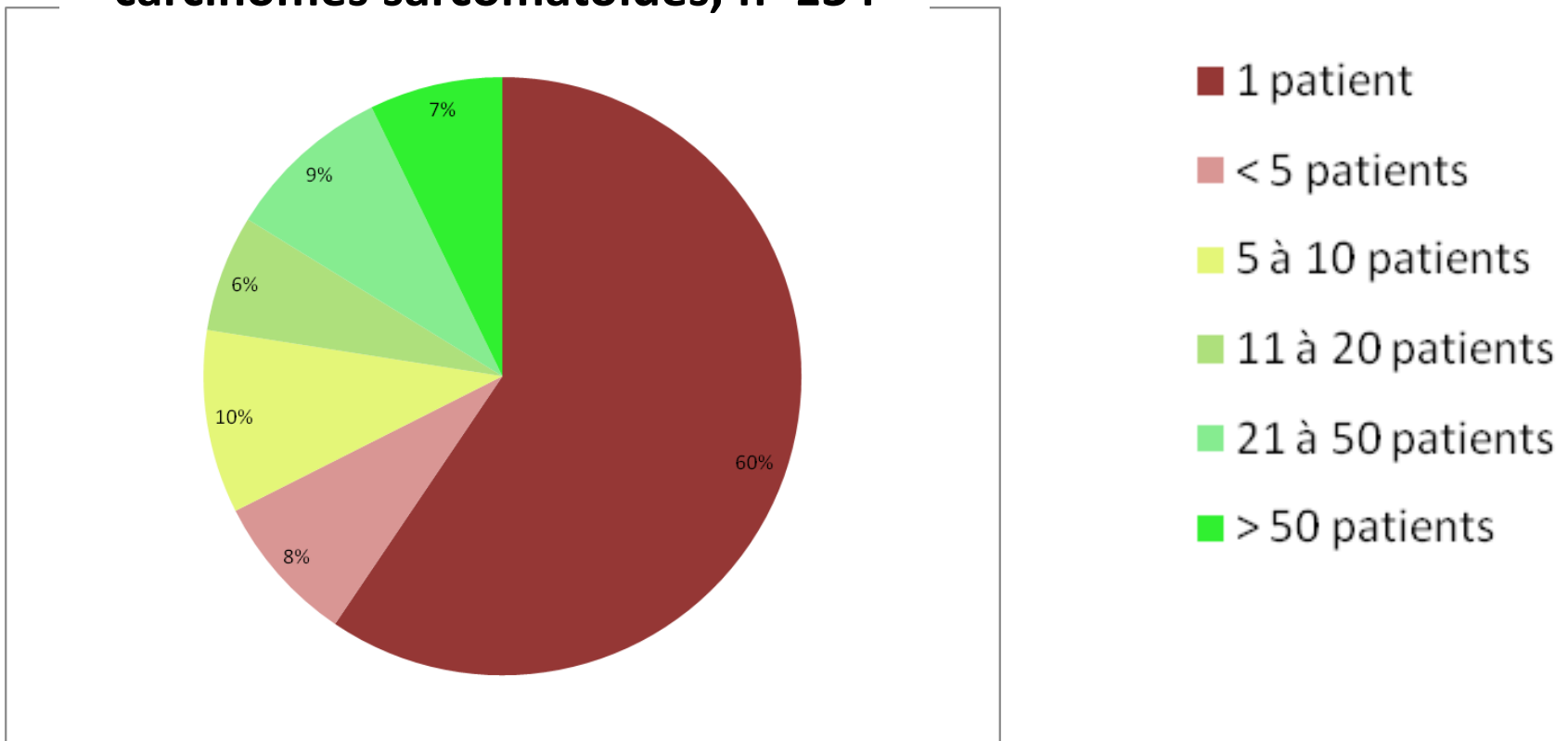


# Tumeurs pulmonaires rares

- Définition par la fréquence

- Publications 1989-2013

carcinomes sarcomatoïdes, n=134

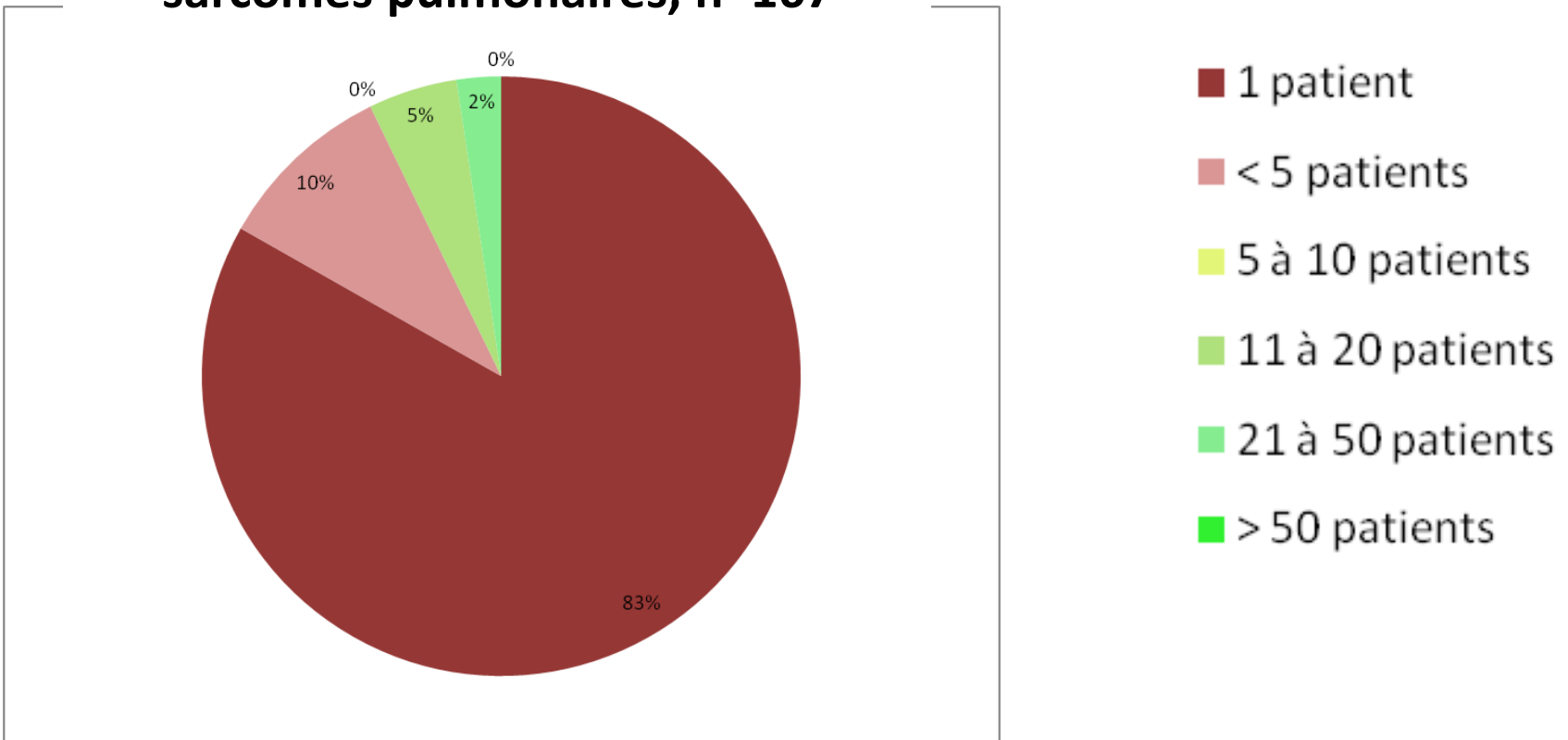


# Tumeurs pulmonaires rares

- Définition par la fréquence

- Publications 1989-2013

sarcomes pulmonaires, n=167



# Tumeurs pulmonaires rares

- **Définition par la fréquence**

- **Sous-types histologiques les plus fréquents :**

- tumeurs carcinoïdes
- tumeurs myofibroblastiques
- lymphomes du *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (MALT)
- carcinomes sarcomatoïdes, dont les pneumoblastomes

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

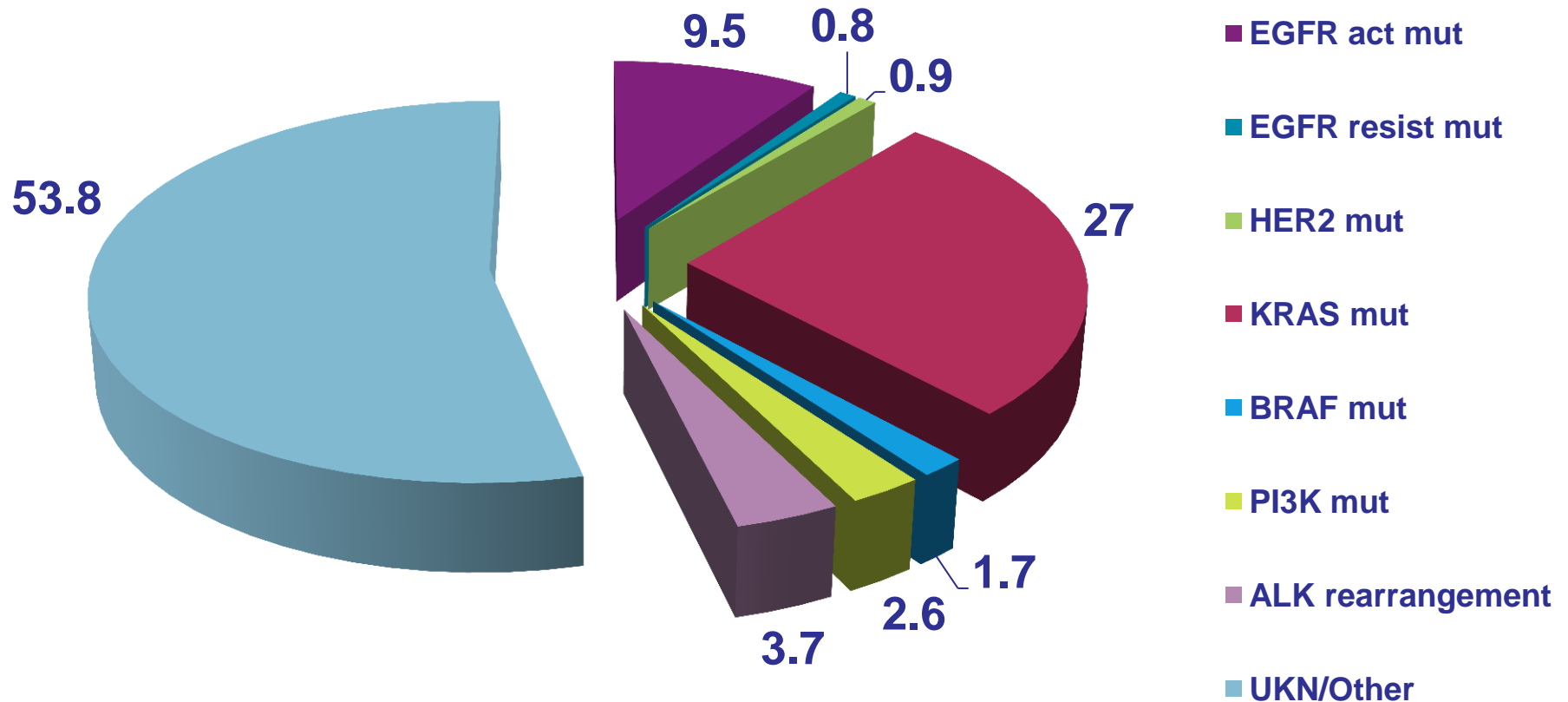
- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

**Oncologie  
orpheline**

# Tumeurs pulmonaires rares

- Définition par la fréquence

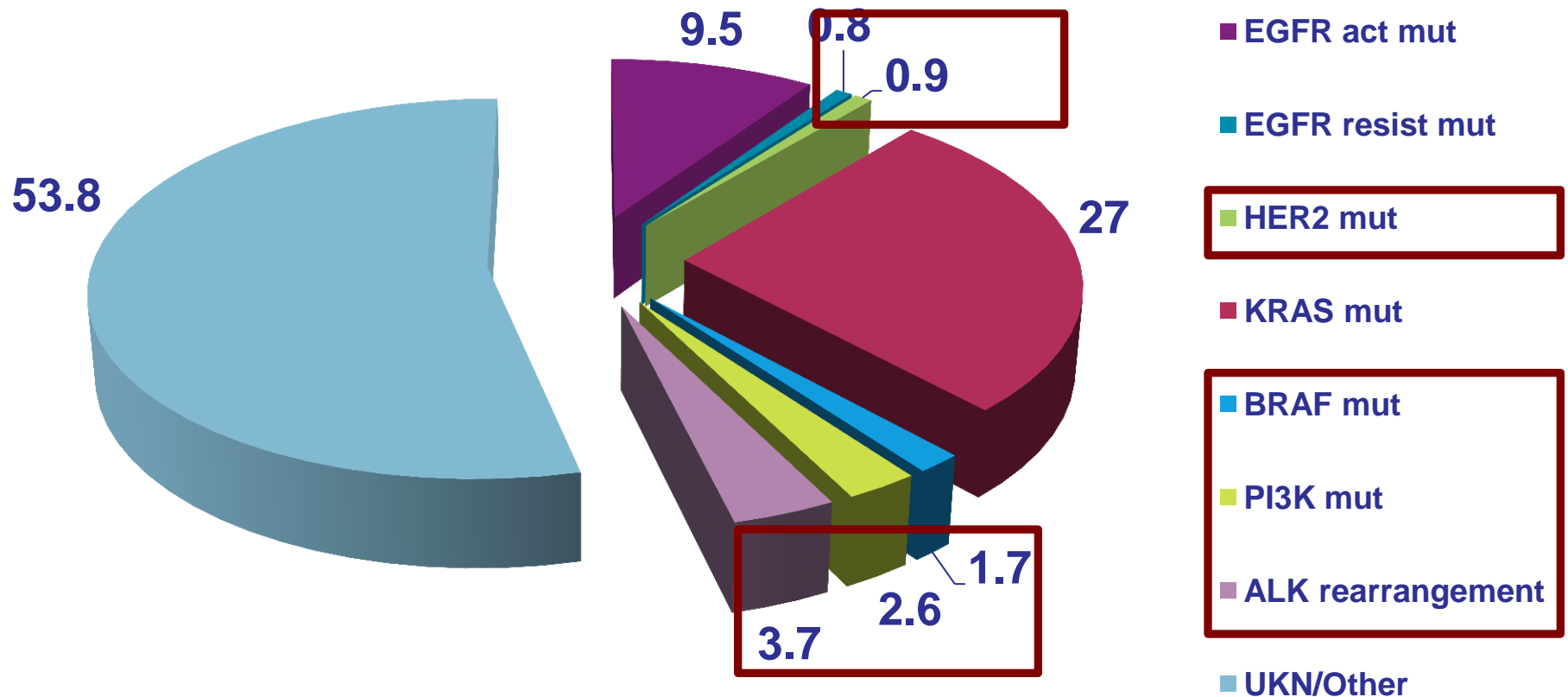
- Sous-groupes moléculaires d'adénocarcinomes (n=9911)



# Tumeurs pulmonaires rares

- Définition par la fréquence

- Sous-groupes moléculaires d'adénocarcinomes (n=9911)



# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

**Oncologie  
orpheline**



# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

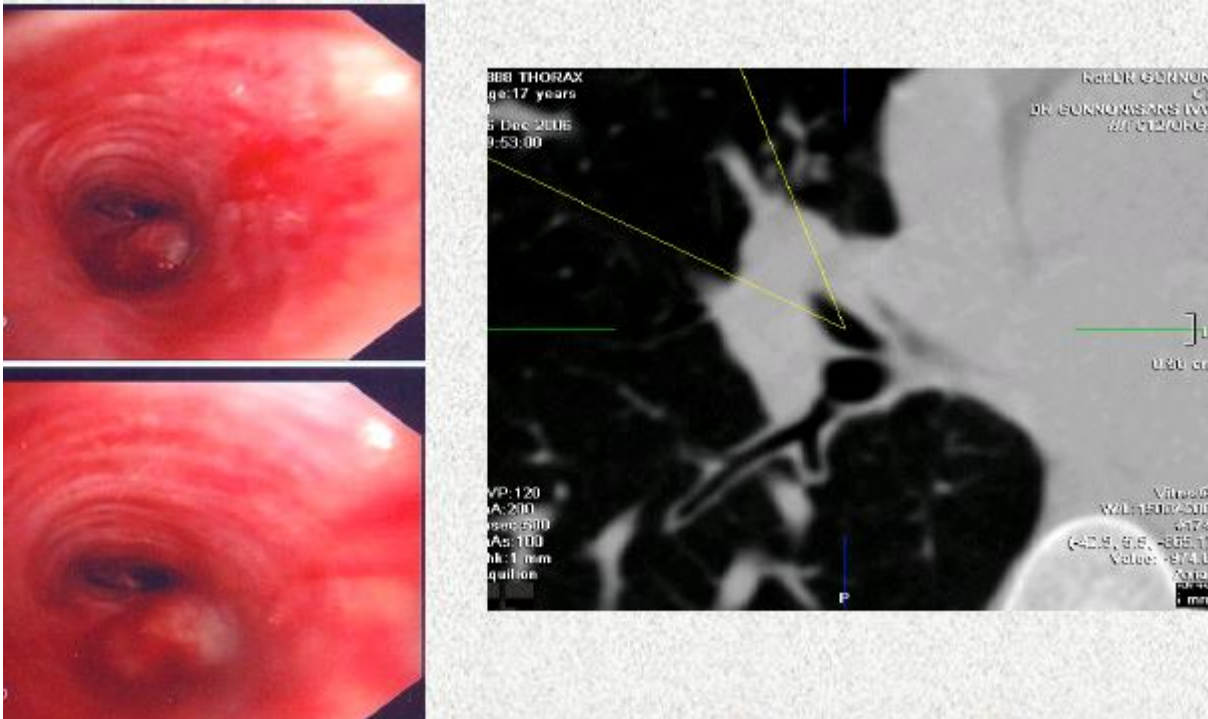
## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques

**Oncologie  
orpheline**

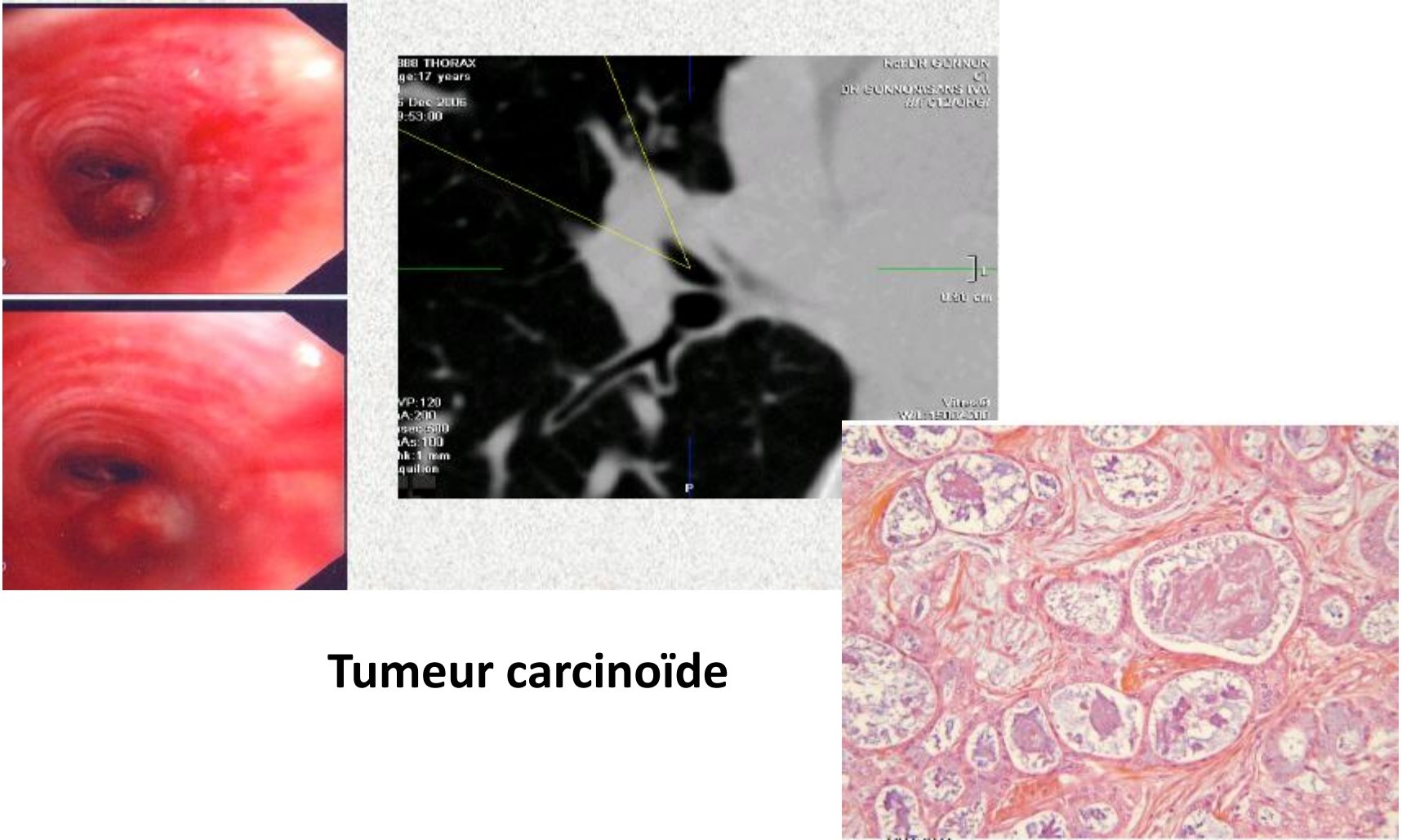
# Quelle démarche en pratique clinique?

- Reconnaissance de signes cliniques et radiologiques évocateurs



# Quelle démarche en pratique clinique?

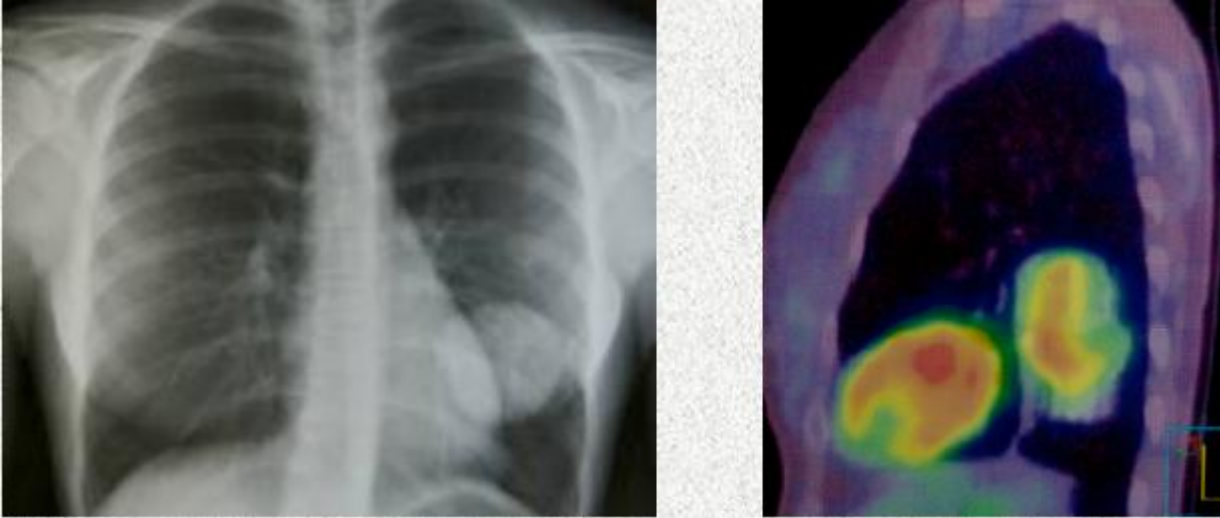
- Reconnaissance de signes cliniques et radiologiques évocateurs



**Tumeur carcinoïde**

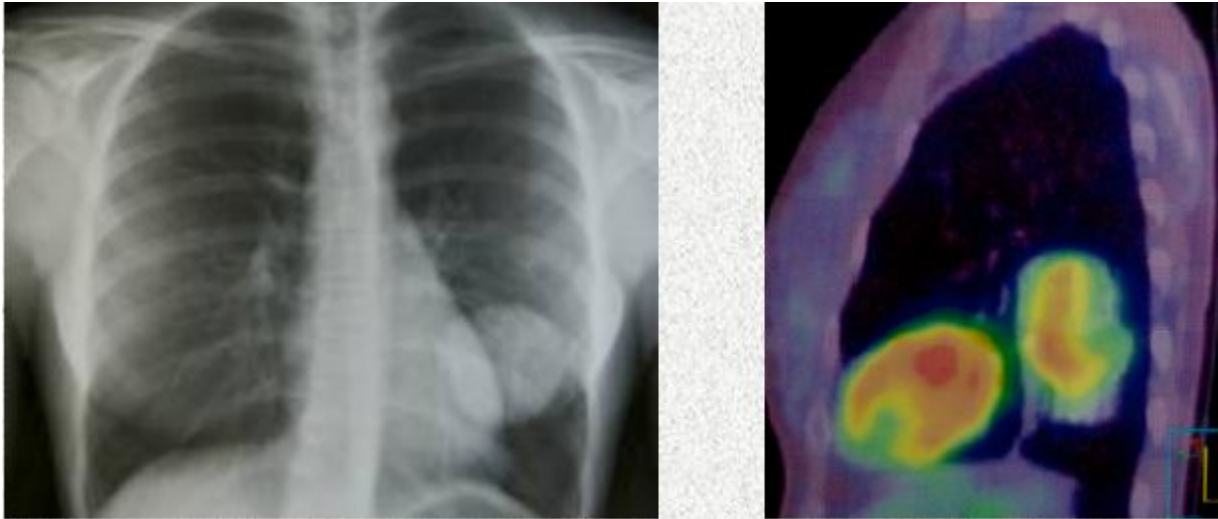
# Quelle démarche en pratique clinique?

- Reconnaissance de signes cliniques et radiologiques évocateurs

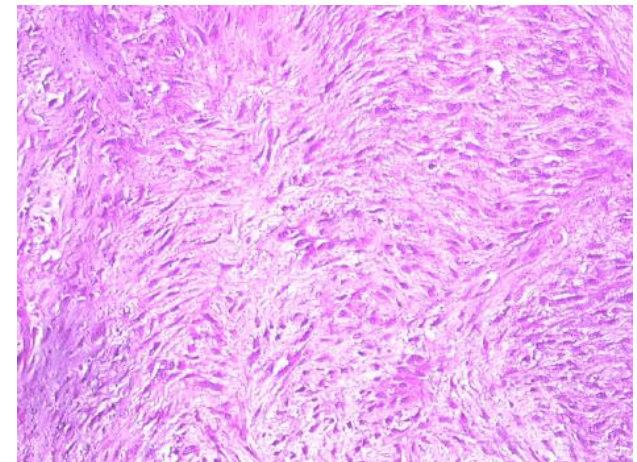


# Quelle démarche en pratique clinique?

- Reconnaissance de signes cliniques et radiologiques évocateurs

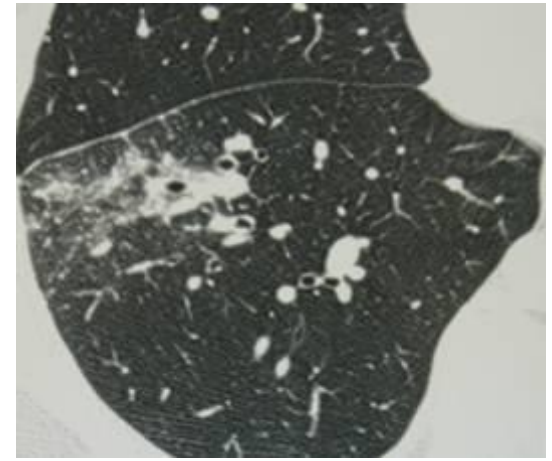
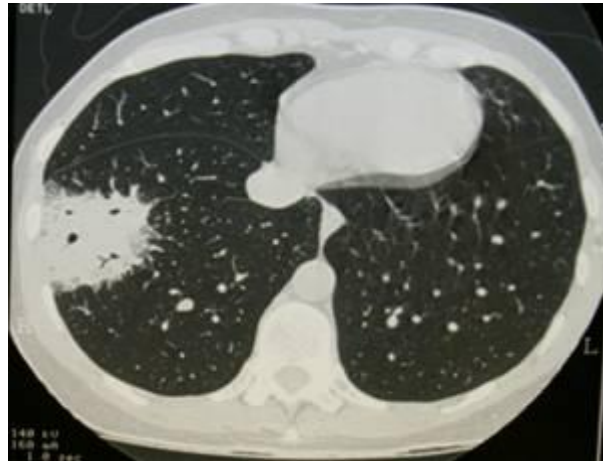
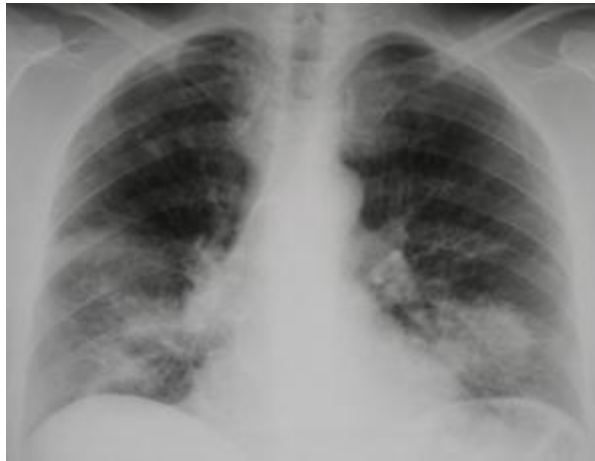


**Ostéosarcome pulmonaire primitif**



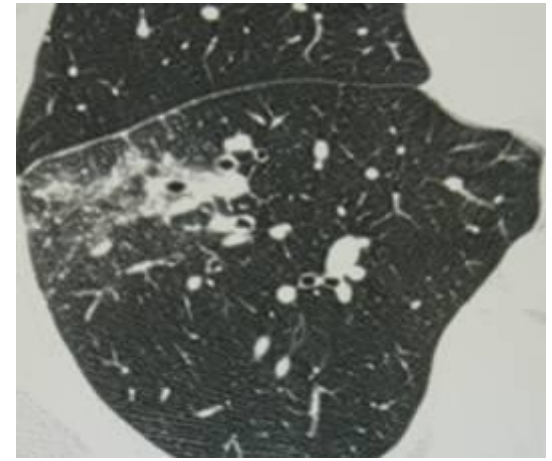
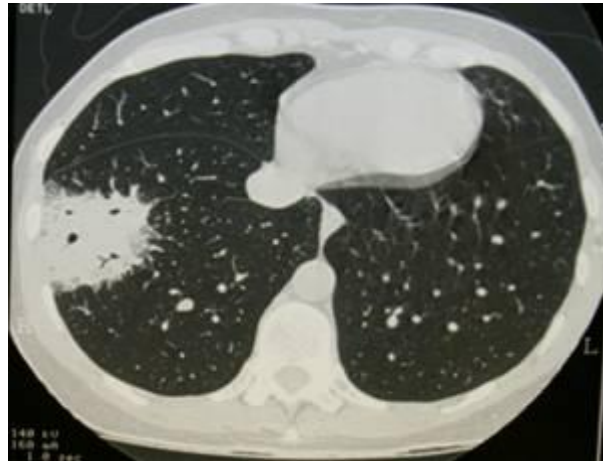
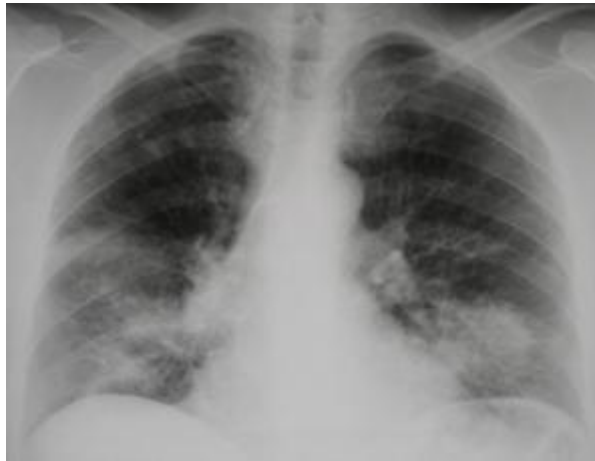
# Quelle démarche en pratique clinique?

- Reconnaissance de signes cliniques et radiologiques évocateurs

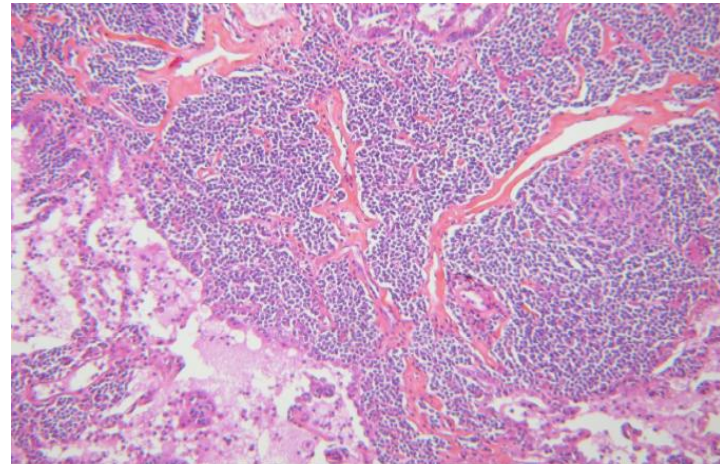


# Quelle démarche en pratique clinique?

- Reconnaissance de signes cliniques et radiologiques évocateurs



**Lymphome du MALT**



# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques

**Oncologie  
orpheline**



# Tumeurs du médiastin

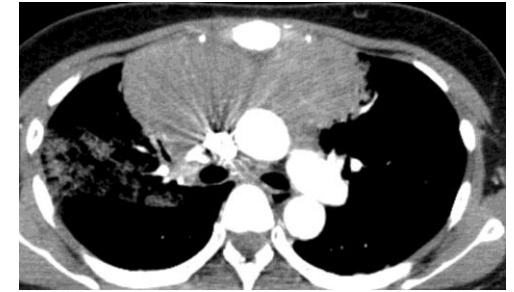
- Aspects radiologiques similaires

Tératome

Maladie de Hodgkin

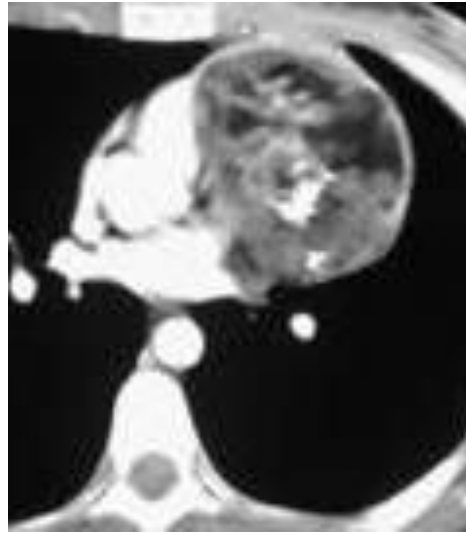
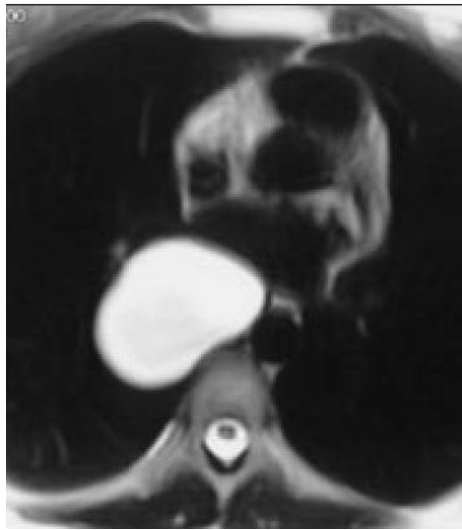
TGNS

Thymome



# Nécessité d'une biopsie pré-thérapeutique

- La chirurgie est recommandée d'emblée pour certaines tumeurs du médiastin:
  - Tumeurs bénignes: tératomes
  - Tumeurs kystiques
  - Thymomes non invasifs/encapsulés



Kesler et al. Ann Thorac Surg 2008;85:371  
Kesler et al. Thor Surg Clin 2009;19:63  
Lemarié et al. Chest 1992;102:1477

# Nécessité d'une biopsie pré-thérapeutique

- **La chirurgie est recommandée d'emblée pour certaines tumeurs du médiastin:**
  - Tumeurs bénignes: tératomes
  - Tumeurs kystiques
  - Thymomes non invasifs/encapsulés
- **La chimiothérapie est une urgence en cas de tumeur germinale maligne:**
  - si les marqueurs sont élevés: 14-35% of cases
    - $\alpha$ -foeto-protéine > 1000kUI/L
      - tumeur germinale non séminomateuse (sac vitellin)
    - $\beta$ -human chorionic gonadotrophin >5000kUI/L
      - tumeur germinale non séminomateuse (choriocarcinome)
      - rare en cas de séminome

Kesler et al. Ann Thorac Surg 2008;85:371

Kesler et al. Thor Surg Clin 2009;19:63

Lemarié et al. Chest 1992;102:1477

# Nécessité d'une biopsie pré-thérapeutique

- La chirurgie est recommandée d'emblée pour certaines tumeurs du médiastin:
  - Tumeurs bénignes: tératomes
  - Tumeurs kystiques
  - Thymomes

- La chimiothérapie:
  - si les marqueurs sont positifs (α-fœtal, β-hCG)

**Dans tous les autres cas**

**Biopsie**

**(chimiothérapie d'induction)**

maligne:

n)

cinome)

Kesler et al. Ann Thorac Surg 2008;85:371

Kesler et al. Thor Surg Clin 2009;19:63

Lemarié et al. Chest 1992;102:1477

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques

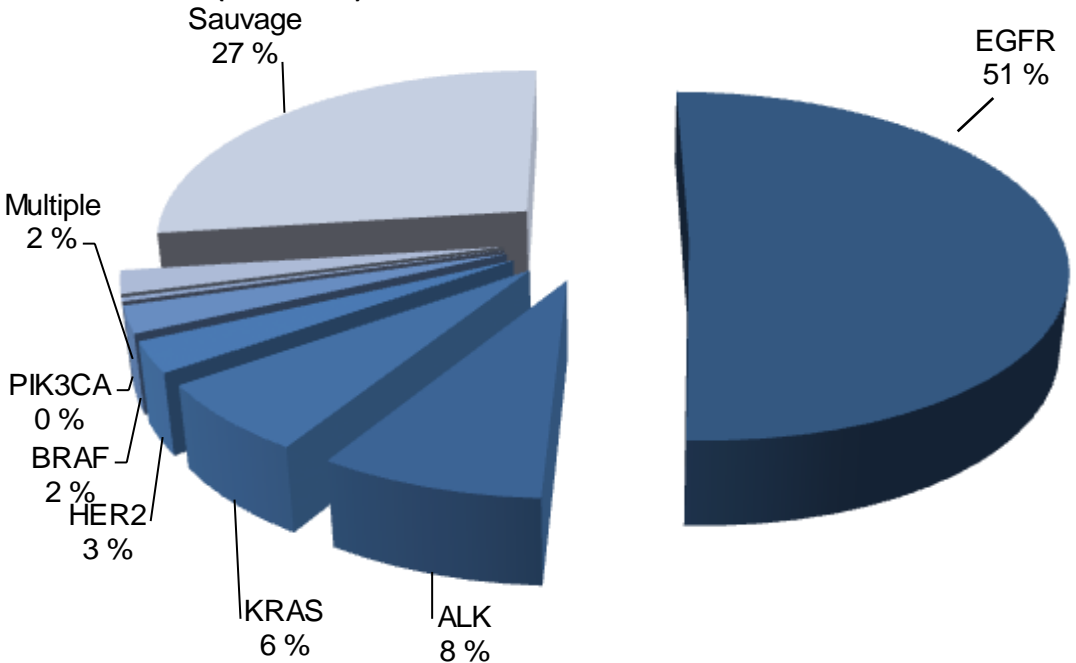
**Oncologie  
orpheline**

# Quelle démarche en pratique clinique?

- **Reconnaissance de signes cliniques évocateurs**
  - **Absence de tabagisme:**
    - 80% des tumeurs rares

## Étude BIOCAST, IFCT 10-02 (2)

- Analyse des biomarqueurs chez les patients ayant eu au moins une recherche de l'EGFR, de KRAS et translocation d'ALK (n = 220)



→ 73 % des patients présentaient une anomalie moléculaire identifiée

Biomarqueurs	Exon	Mutation	n
BRAF	15	V600E	9
		L597L	1
		<b>Tous BRAF</b>	<b>10</b>
EGFR	18	G719C	2
		G719A	1
		NOS	2
	19	Del.	76
		NOS	12
		NOS	4
	20	Ins. NOS	4
		T790M	1
		S768I	1
		Autre/NOS	4
		<b>Tous EGFR</b>	<b>153</b>
	21	L858R	36
		L861Q	5
		P848L	1
		Autre/NOS	7
NOS		1	
<b>Tous EGFR</b>		<b>153</b>	
PIK3CA	9	E545K	2
		Sub. NOS	1
		NOS	1
	20	NOS	1
<b>Tous PIK3CA</b>	<b>5</b>		
HER2	20	Ins. NOS	5
		Dup. NOS	2
		Sub. NOS	1
	<b>Tous HER2</b>	<b>8</b>	
KRAS	2	G12V	8
		G12D	4
		G12A	2
		G12R	1
		G12G	1
		G12C	1
		G13D	1
		NOS	2
		<b>Tous KRAS</b>	<b>20</b>
		ALK	-
<b>Total</b>			220

# Quelle démarche en pratique clinique?

- **Reconnaissance de signes cliniques évocateurs**
  - **Absence de tabagisme:**
    - 15% des carcinomes bronchiques non à petites cellules
    - 80% des tumeurs rares
  - **Age < 40 ans:**
    - <10% des cancers bronchiques non à petites cellules
    - 50% des tumeurs rares
  - Syndromes paranéoplasiques
  - Localisation métastatique inhabituelle
  - Présentation « discordante »



# Manifestations associées aux tumeurs thymiques

## ***Neuromusculaires***

Myasthénie  
Neuropathie périphérique  
Polymyosite  
Dermatomyosite  
Encéphalite  
Myélite optique

## ***Hématologiques***

Erythroblastopénie  
Anémie auto-immune  
Polyglobulie  
Pancytopénie  
Leucémie  
Myélome

## ***Auto-immunes***

Lupus  
Polyarthrite rhumatoïde  
Gougerot-Sjogren  
Sclérodermie

## ***Endocrinologiques***

NEM  
Cushing  
Hyperthyroïdie

## ***Dermatologiques***

Pemphigus  
Lichen plan  
Candidose chronique  
Alopécie

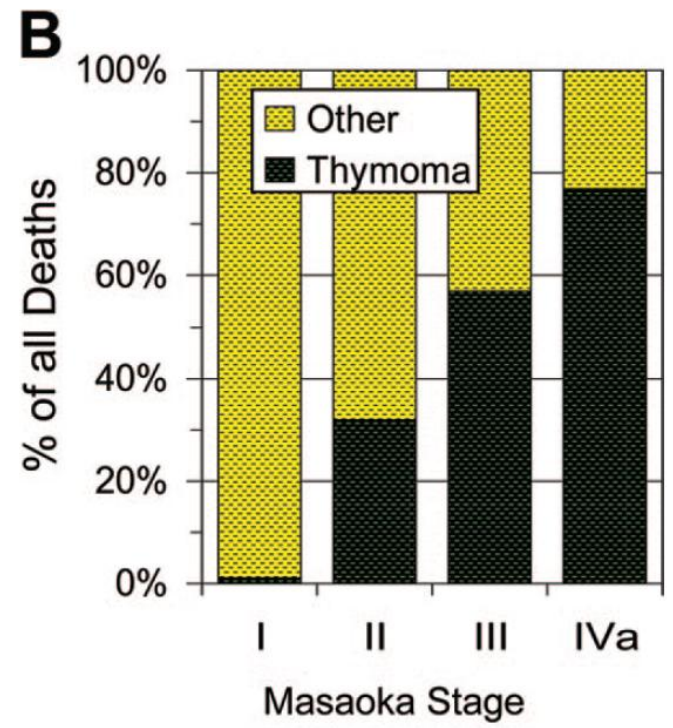
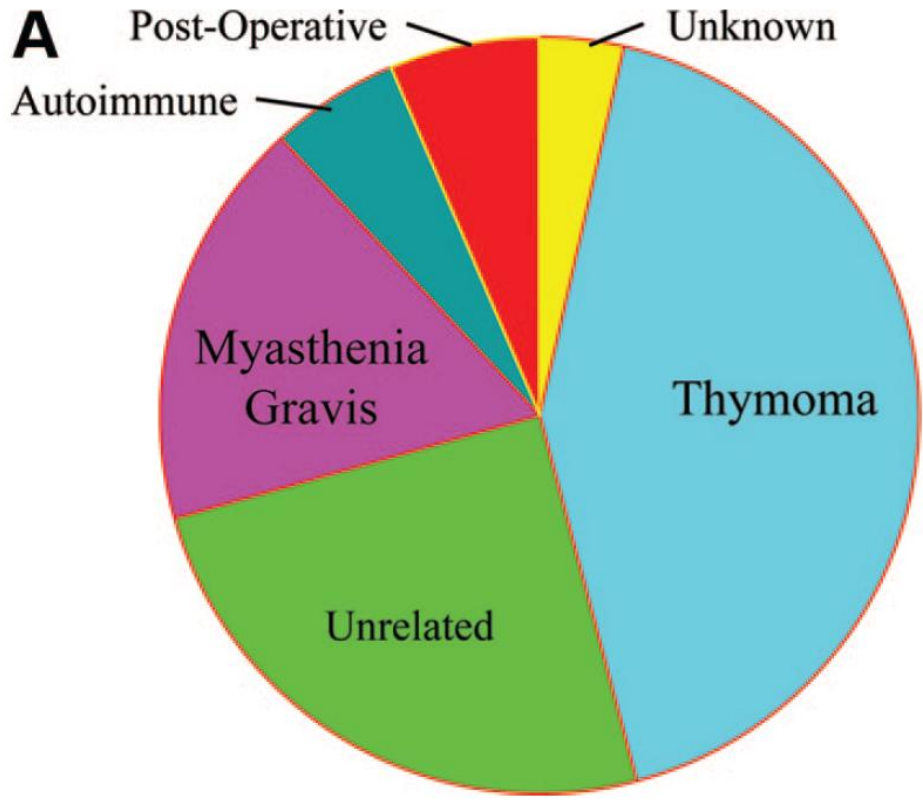
## ***Autres***

Myocardite  
Syndrome néphrotique  
Colite inflammatoire  
Pierre-Marie  
Pneumopathie interstitielle

## ***Déficits immunologiques***

Hypogammaglobulinémie  
Lymphopénie

# Causes de décès



# Manifestations spécifiques

- Syndrome de la tête tombante et camptocormie



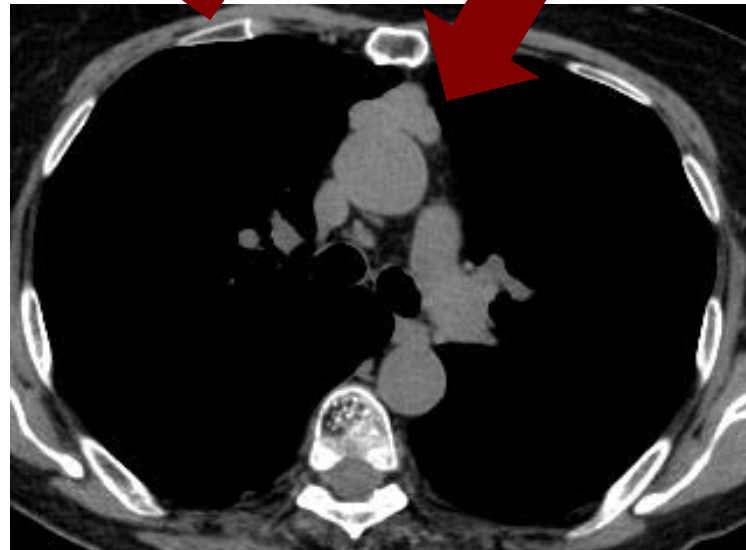
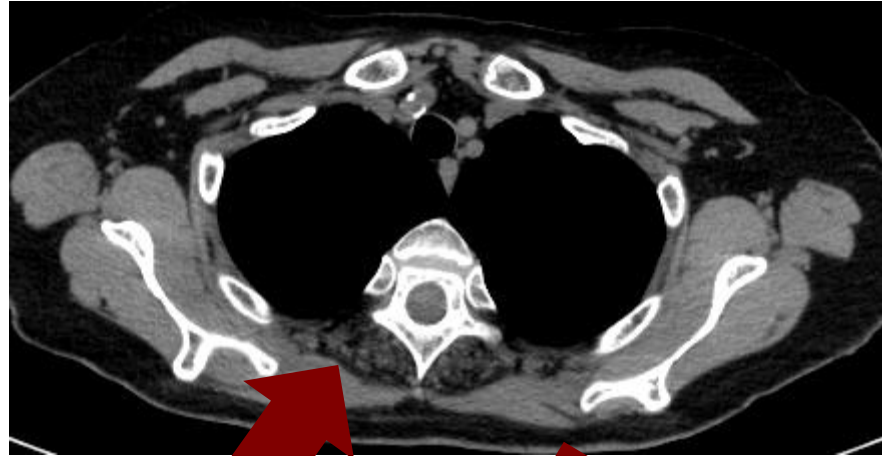
# Manifestations spécifiques

- Syndrome de la tête tombante et camptocormie



# Manifestations spécifiques

- Syndrome de la tête tombante et camptocormie



# Manifestations spécifiques

- Neuropathie et encéphalite limbique, anticorps anti-CV2
- Carcinome bronchiolo-alvéolaire

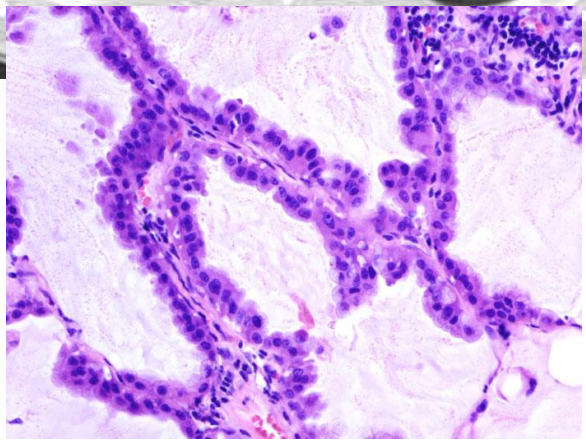
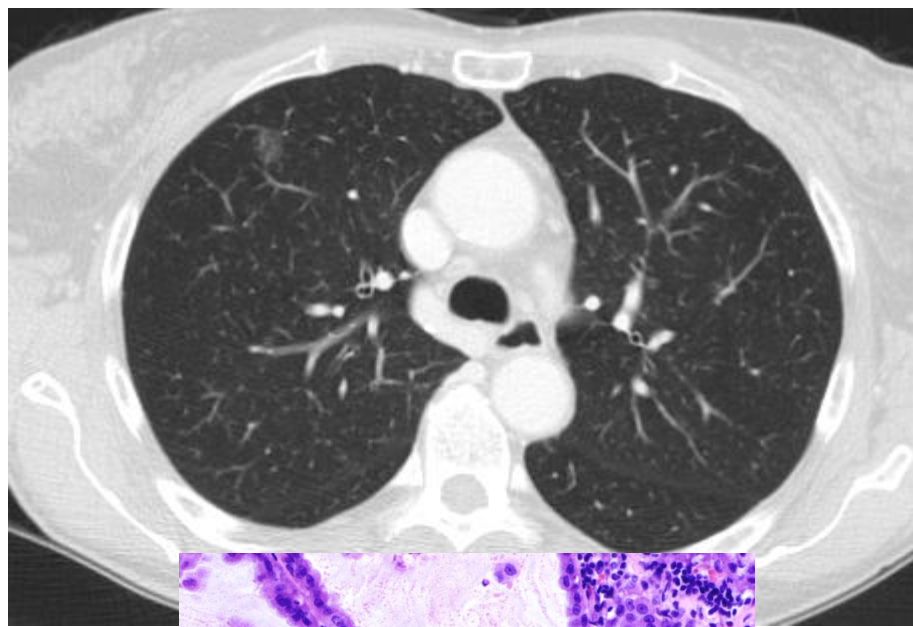
ORIGINAL ARTICLES

## CRMP-5 Neuronal Autoantibody: Marker of Lung Cancer and Thymoma-Related Autoimmunity

Zhiya Yu, MD, PhD,<sup>1</sup> Thomas J. Kryzer, AS,<sup>1,3</sup> Guy E. Griesmann, MS,<sup>1,3</sup> Kwang-kuk Kim, MD, PhD,<sup>2</sup> Eduardo E. Benarroch, MD,<sup>2</sup> and Vanda A. Lennon, MD, PhD<sup>1-3</sup>

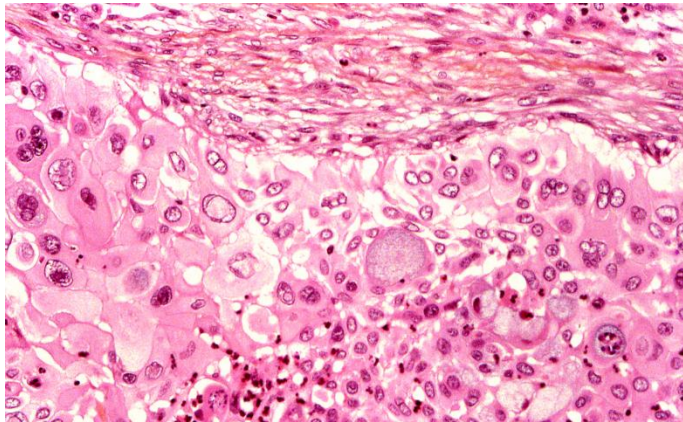
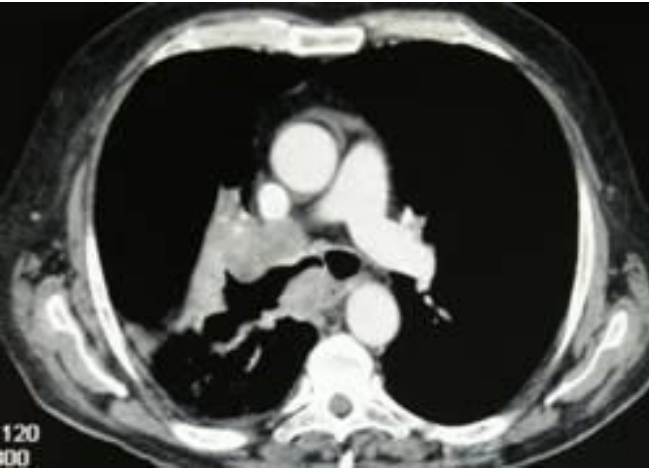
*Table 2. Neoplasms Found in 116 CRMP-5–Seropositive Patients<sup>a</sup>*

No. Patients	Neoplasm
89 (74) (15)	Lung carcinoma <sup>b</sup> Histologically proven Imaged
7	Thymoma <sup>c</sup>
9	Other neoplasms <sup>d</sup>
11	None <sup>e</sup>



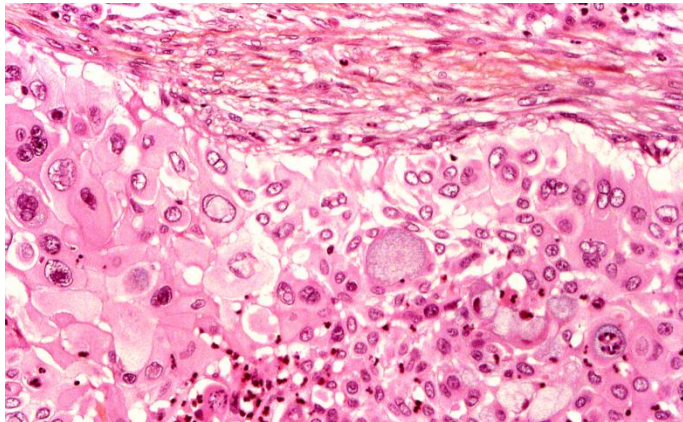
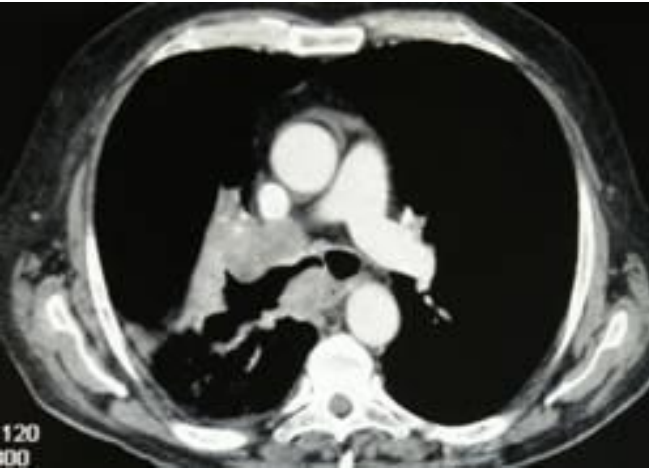
# Quelle démarche en pratique clinique?

- Présentation discordante



# Quelle démarche en pratique clinique?

- Présentation discordante

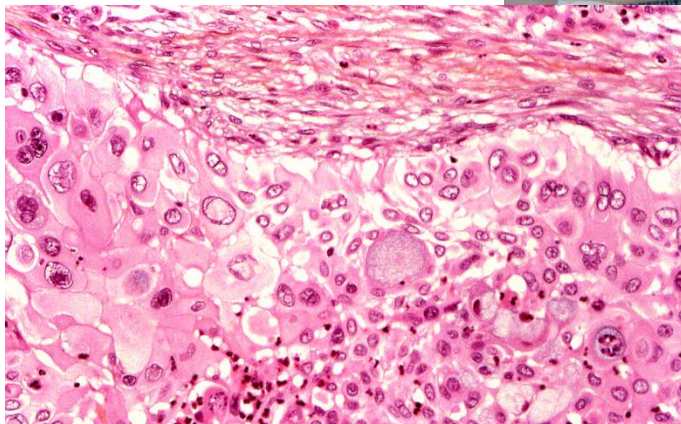
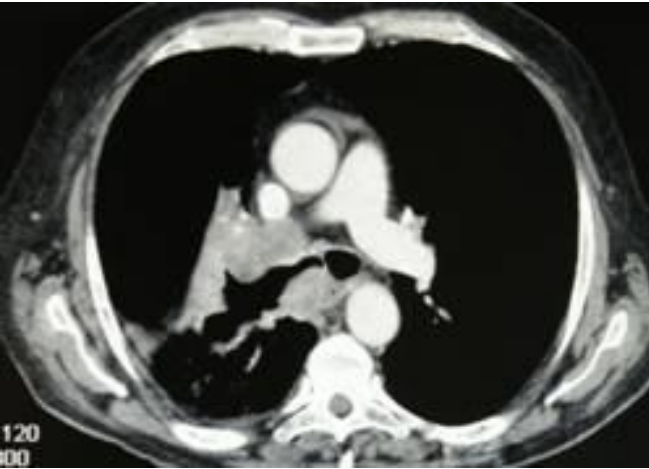


**Carcinome épidermoïde**



# Quelle démarche en pratique clinique?

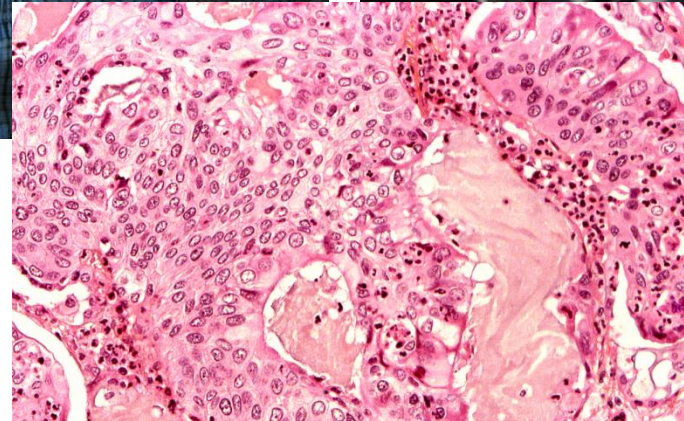
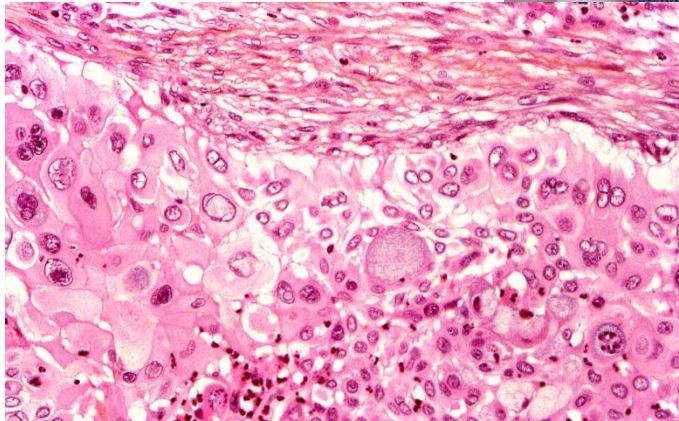
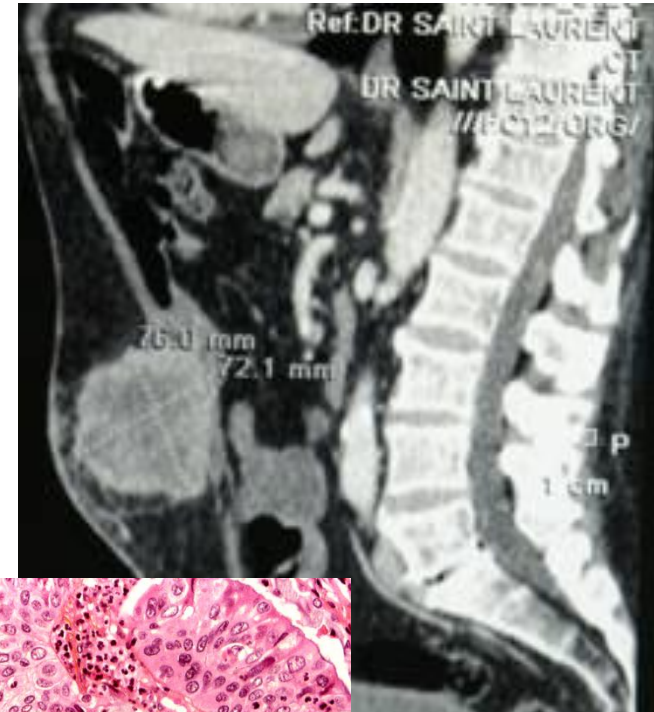
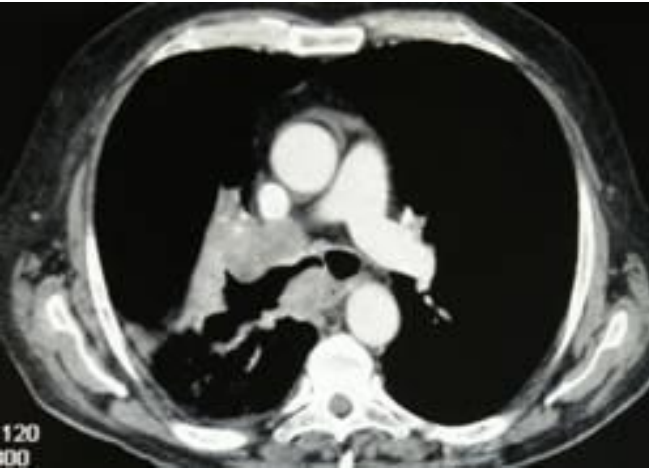
- Présentation discordante



**Carcinome épidermoïde**

# Quelle démarche en pratique clinique?

- Présentation discordante



**Carcinome muco-épidermoïde**

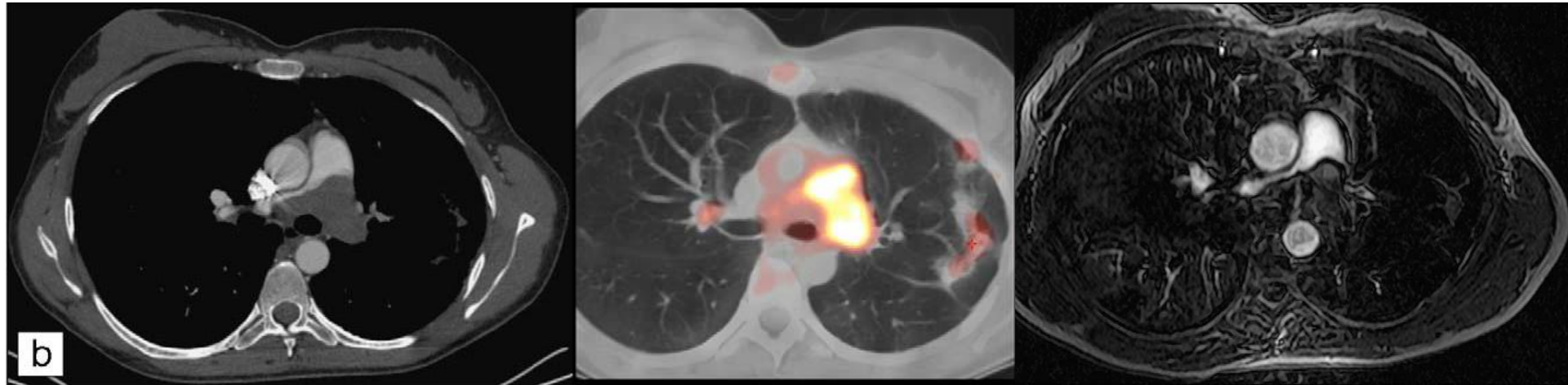
# Quelle démarche en pratique clinique?

- Reconnaissance de signes cliniques et radiologiques évocateurs



# Quelle démarche en pratique clinique?

- Reconnaissance de signes cliniques et radiologiques évocateurs

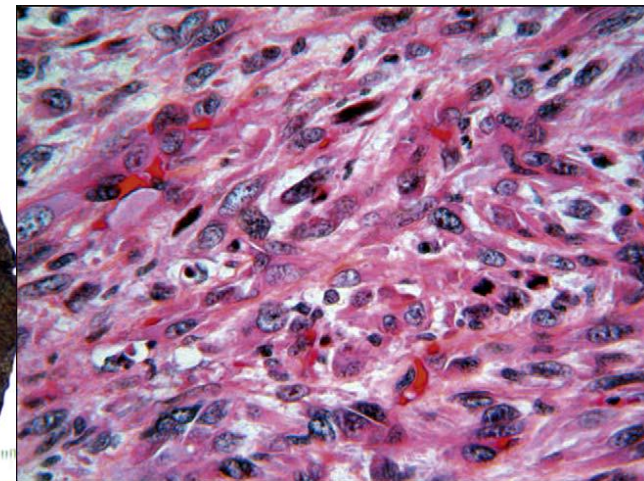


# Quelle démarche en pratique clinique?

- Reconnaissance de signes cliniques et radiologiques évocateurs



**Angiosarcome de  
l'artère  
pulmonaire**



# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

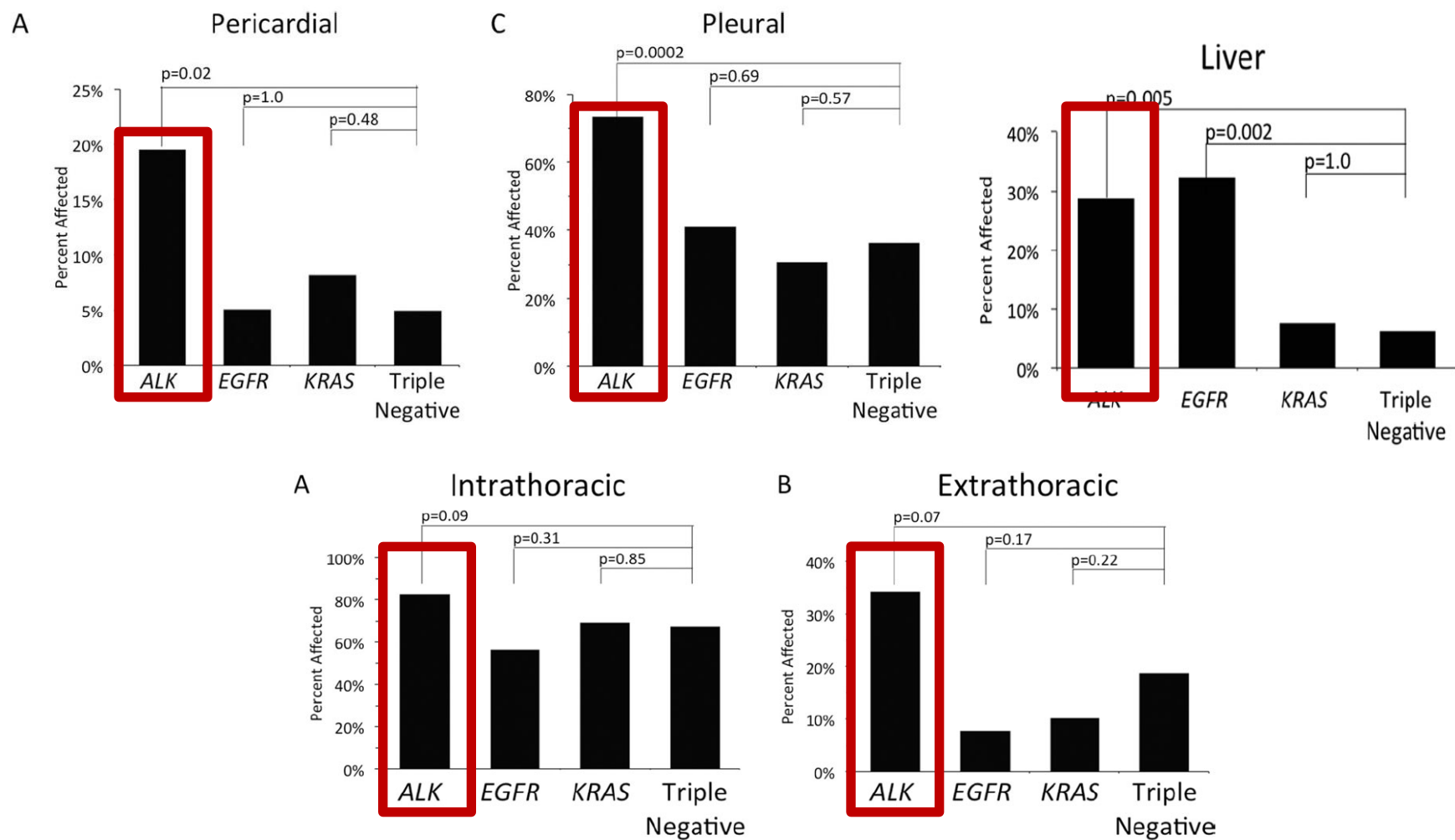
## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

**Oncologie  
orpheline**

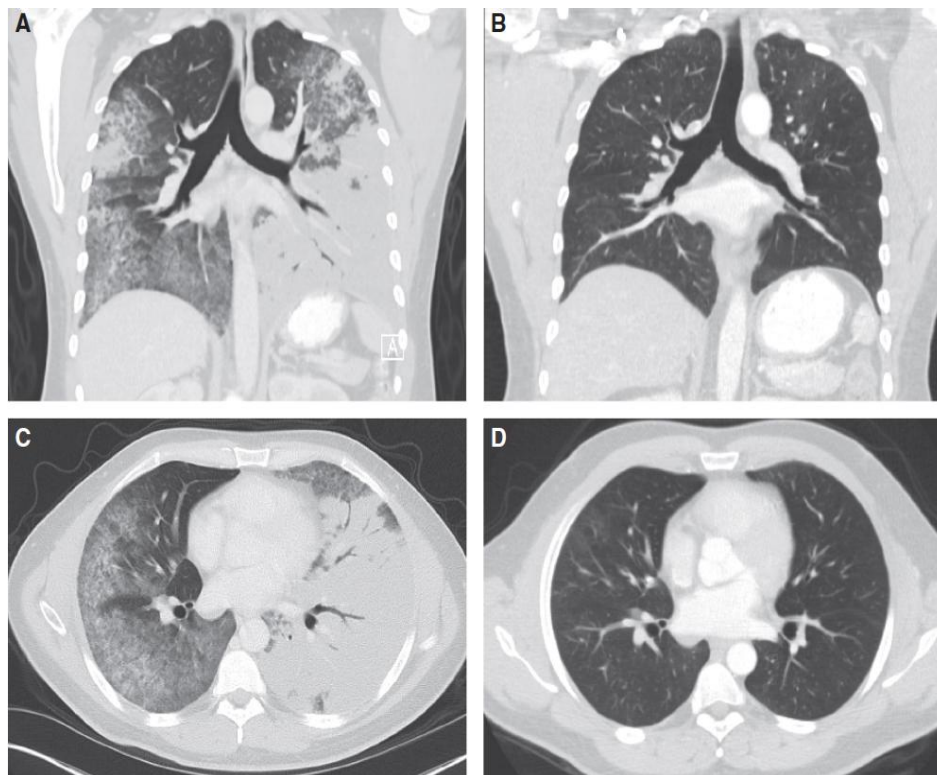
# Translocation *EML4-ALK*

- Série de 209 patients avec CBNPC de stade IV



## ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers

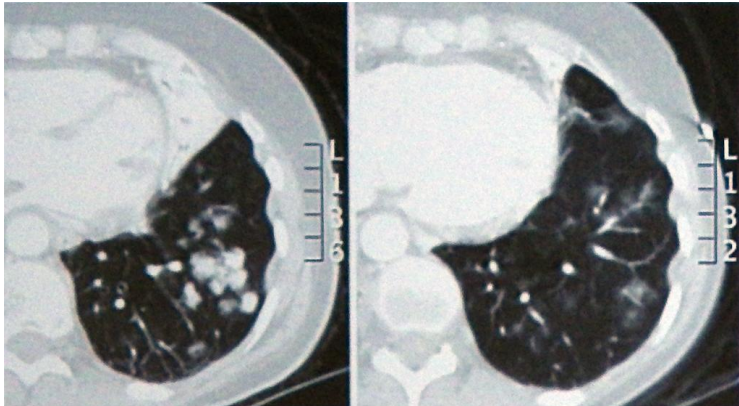
*Kristin Bergethon, Alice T. Shaw, Sai-Hong Ignatius Ou, Ryohei Katayama, Christine M. Lovly, Nerina T. McDonald, Pierre P. Massion, Christina Siwak-Tapp, Adriana Gonzalez, Rong Fang, Eugene J. Mark, Julie M. Batten, Haiquan Chen, Keith D. Wilner, Eunice L. Kwak, Jeffrey W. Clark, David P. Carbone, Hongbin Ji, Jeffrey A. Engelman, Mari Mino-Kenudson, William Pao, and A. John Iafrate*



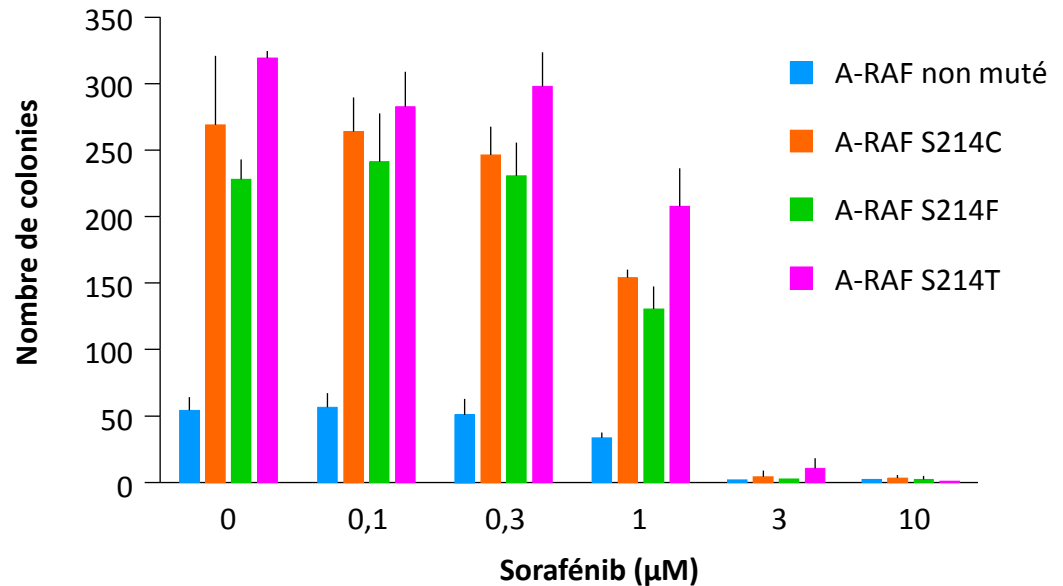


## *A-RAF*, nouveau driver oncogénique dans 1 % des CBNPC (adénocarcinomes)

### Sous sorafénib



### Les mutations du codon 214 d'*A-RAF* ont une activité transformante (test de clonogénicité)



- Les 3 mutations addictives sur le codon 214 confèrent une sensibilité in vitro au sorafénib... et au tramétinib

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

**Oncologie  
orpheline**

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif

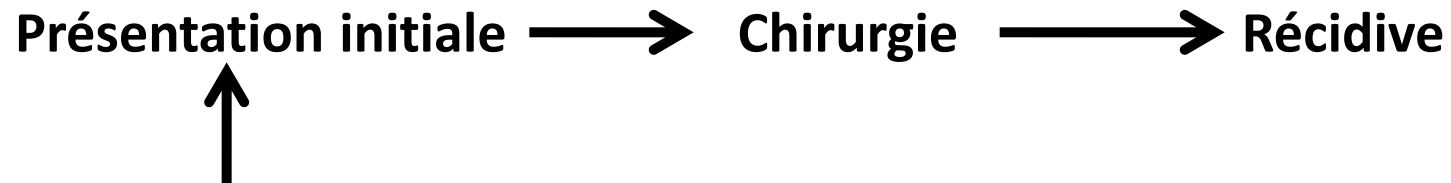


**Oncologie  
orpheline**

# Quelle démarche en pratique clinique?

- Prise en charge diagnostique

- Les questions posées évoluent au cours de la prise en charge :

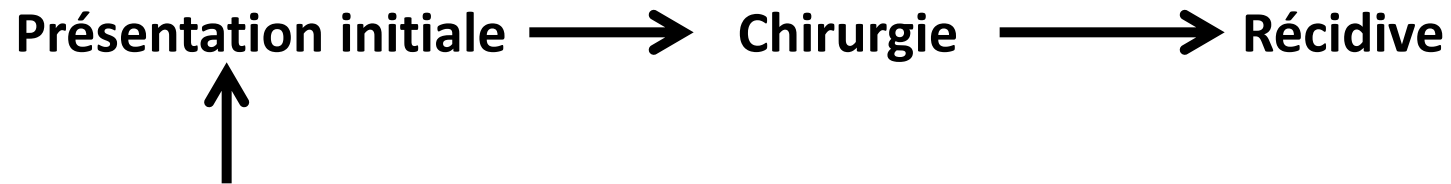


- Tumoral ou non-tumoral ?
- Bénin ou malin ?
- Cancer bronchique ou tumeur rare?

# Quelle démarche en pratique clinique?

- Prise en charge diagnostique

- Les questions posées évoluent au cours de la prise en charge :



- Tumoral ou non-tumoral ?

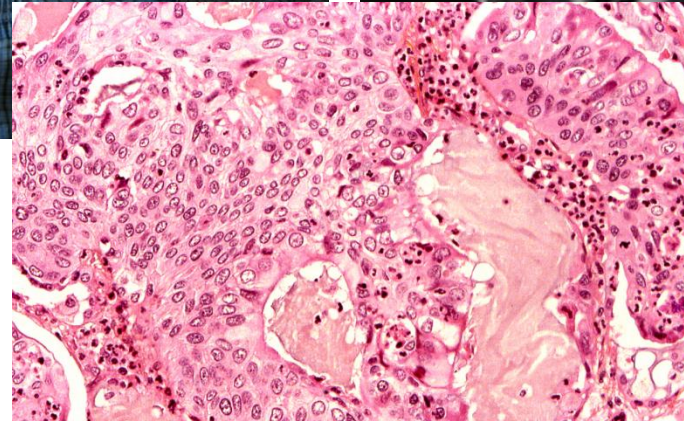
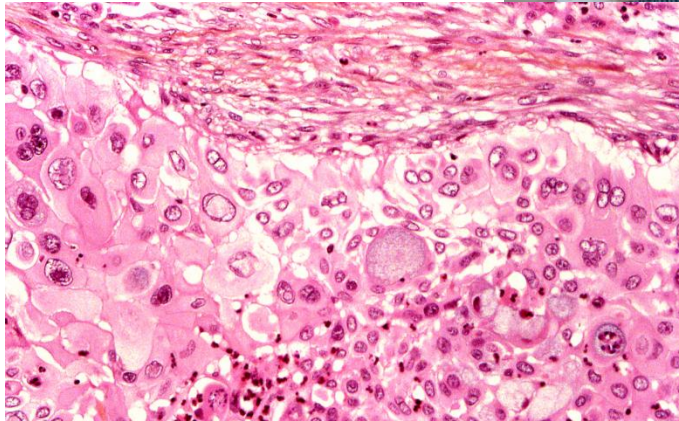
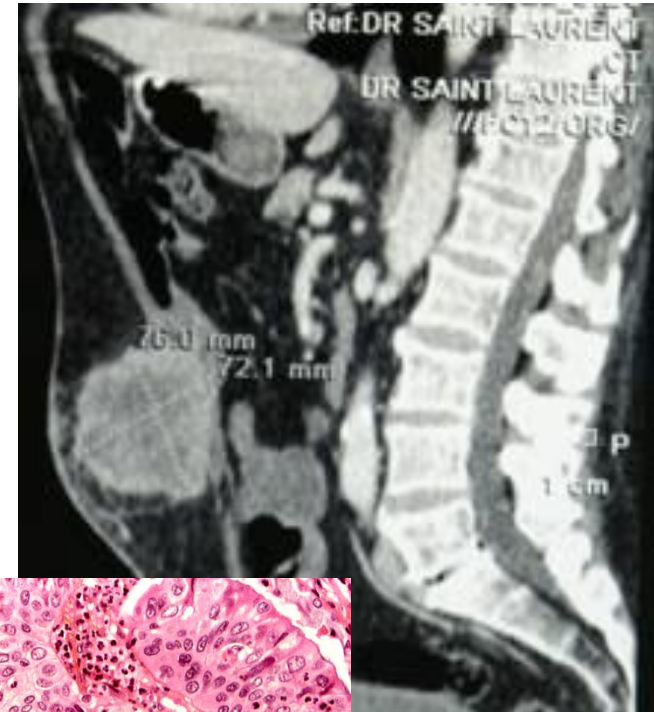
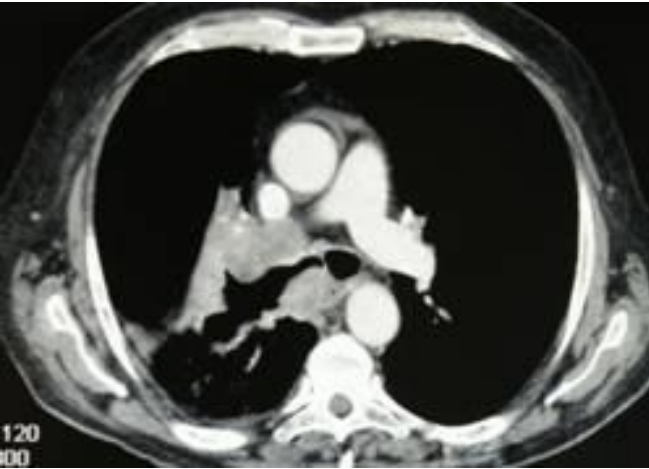
- Bénin ou malin ?

- Cancer bronchique ou tumeur rare?

- PROBLÉMATIQUES:      - valeur des biopsies / tumeurs biphasiques

# Quelle démarche en pratique clinique?

- Reconnaissance de signes cliniques et radiologiques évocateurs



**Carcinome muco-épidermoïde**

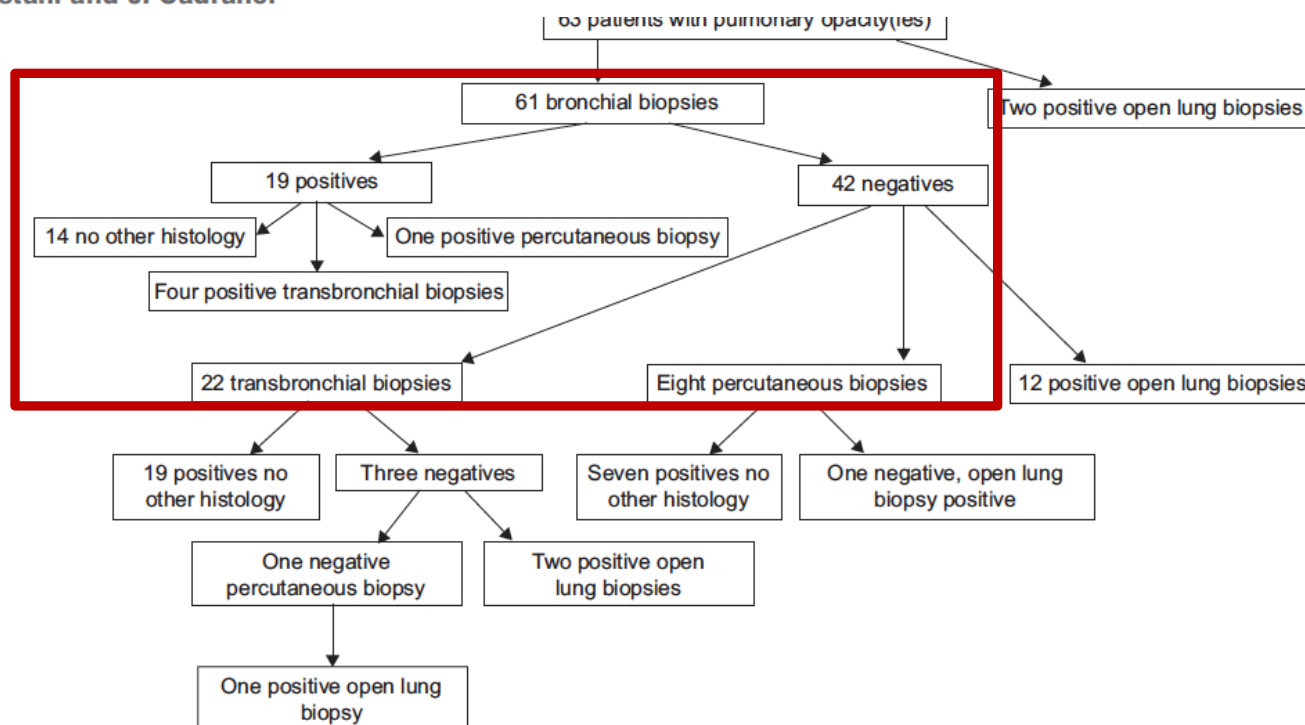
# Diagnostic sur biopsies de petite taille

Eur Respir J 2009; 34: 1408–1416  
DOI: 10.1183/09031936.00039309  
Copyright © ERS Journals Ltd 2009



## Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma

R. Borie, M. Wislez, G. Thabut, M. Antoine, A. Rabbat, L-J. Couderc,  
I. Monnet, H. Nunes, F-X. Blanc, H. Mal, A. Bergeron, D. Dusser,  
D. Israël-Biet, B. Crestani and J. Cadranel

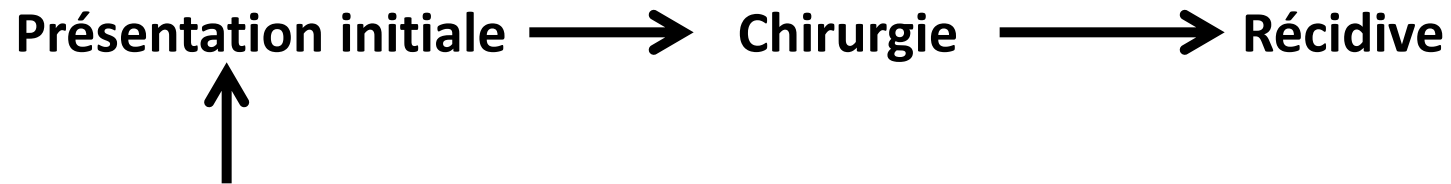


**FIGURE 1.** Strategy for pathological diagnosis in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue-derived (MALT) lymphoma. 63 patients were referred for diagnosis of pulmonary opacity(ies). 61 had bronchial biopsies during fiberoptic bronchoscopy, among which transbronchial biopsies were performed in the same procedure in 26 cases (42.6%). In a second step, 10 patients had computed tomography (CT)-guided percutaneous transparietal biopsies. One supplementary patient had CT scan biopsies, whereas re-reading of the bronchial biopsy revealed MALT lymphoma. In a third step, the diagnosis was made by open lung biopsy in 18 patients.

# Quelle démarche en pratique clinique?

- Prise en charge diagnostique

- Les questions posées évoluent au cours de la prise en charge :



- Tumoral ou non-tumoral ?

- Bénin ou malin ?

- Cancer bronchique ou tumeur rare?

- PROBLÉMATIQUES:      - valeur des biopsies / tumeurs biphasiques  
                                 - techniques spécifiques: IHC / cytogénétique



# Recherche de translocations diagnostiques



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 3.2012 Soft Tissue Sarcoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Soft Tissue Sarcoma, Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS

TUMOR	ABERRATION	GENE(S) INVOLVED
<b>Other Sarcomas—(continued)</b>		
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9)(q11;q22)	<i>EWSR1-NR4A3</i> <i>TAF2N-NR4A3</i> <i>TCF12-NR4A3</i> <i>TFG-NR4A3</i>
Sporadic and familial GIST Carney-Stratakis syndrome (gastric GIST and paraganglioma)	Activating kinase mutations Krebs cycle mutation	<i>KIT</i> or <i>PDGFRA</i> germline <i>SDH</i> subunit mutations
Inflammatory myofibroblastic tumor	t(1;2)(q22;p23) t(2;19)(p23;p13) t(2;17)(p23;q23) t(2;2)(p23;q13) t(2;11)(p23;p15) inv(2)(p23;q35)	<i>TPM3-ALK</i> <i>TPM4-ALK</i> <i>CLTC-ALK</i> <i>RANBP2-ALK</i> <i>CARS-ALK</i> <i>ATIC-ALK</i>
Leiomyosarcoma	Complex alterations	Unknown
Low grade fibromyxoid sarcoma	t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(p11;p11)	<i>FUS-CREB3L2</i> <i>FUS-CREB3L1</i>
Malignant peripheral nerve sheath tumor	Complex alterations	Unknown
Synovial sarcoma	t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11)	<i>SS18-SSX1</i> <i>SS18-SSX2</i> <i>SS18-SSX4</i>
Tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis (TGCT/PVNS)	t(1;2)(p13;q35)	<i>CSF1</i>

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire



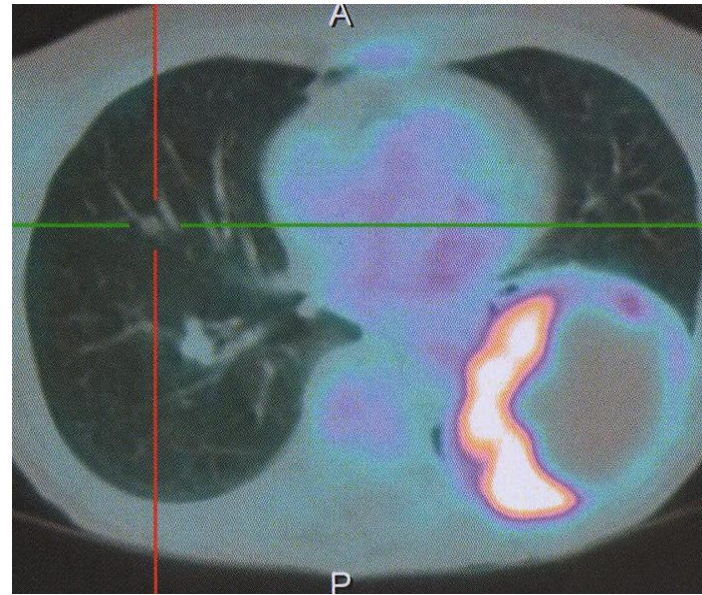
**Oncologie  
orpheline**

# Quelle démarche en pratique clinique?

- Définition du caractère primitif ou secondaire
  - La majorité des tumeurs rares intra-thoraciques sont des métastases de tumeurs primitives extra-thoraciques

# Quelle démarche en pratique clinique?

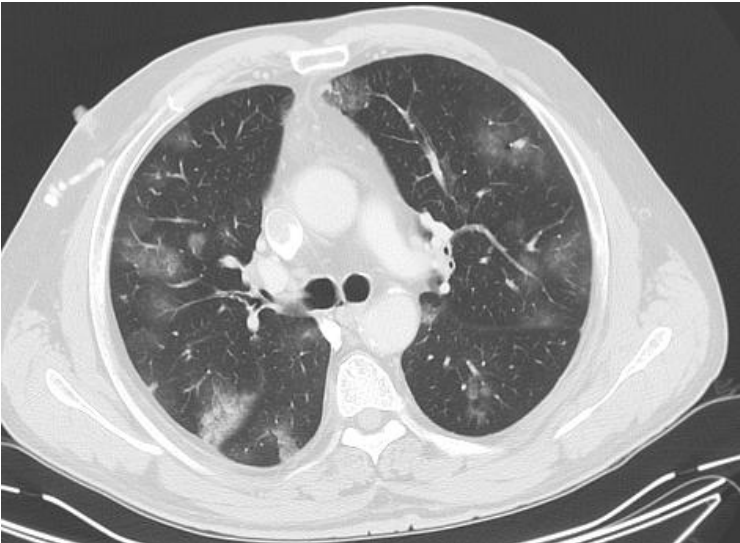
- Définition du caractère primitif ou secondaire
  - La majorité des tumeurs rares intra-thoraciques sont des métastases de tumeurs primitives extra-thoraciques



**Fibrosarcome de la parotide**

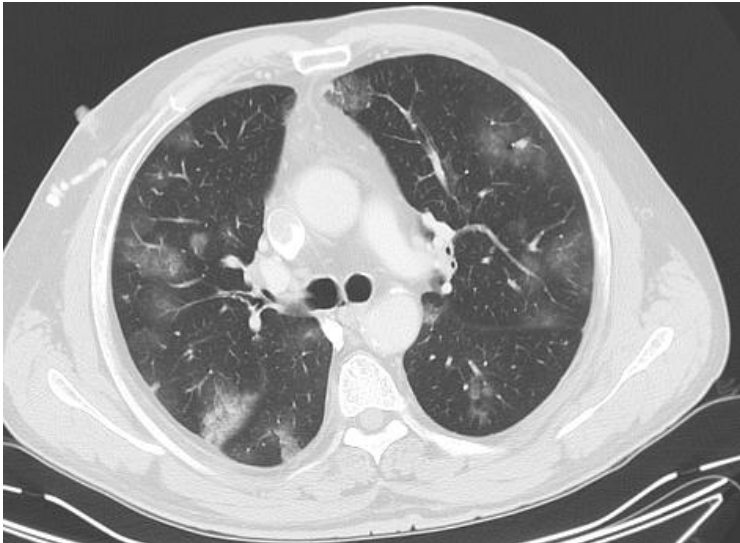
# Quelle démarche en pratique clinique?

- Définition du caractère primitif ou secondaire
  - La majorité des tumeurs rares intra-thoraciques sont des métastases de tumeurs primitives extra-thoraciques



# Quelle démarche en pratique clinique?

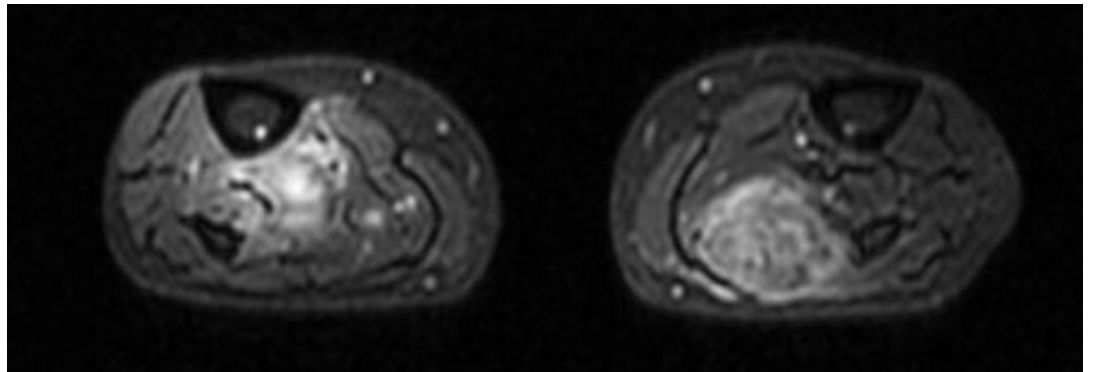
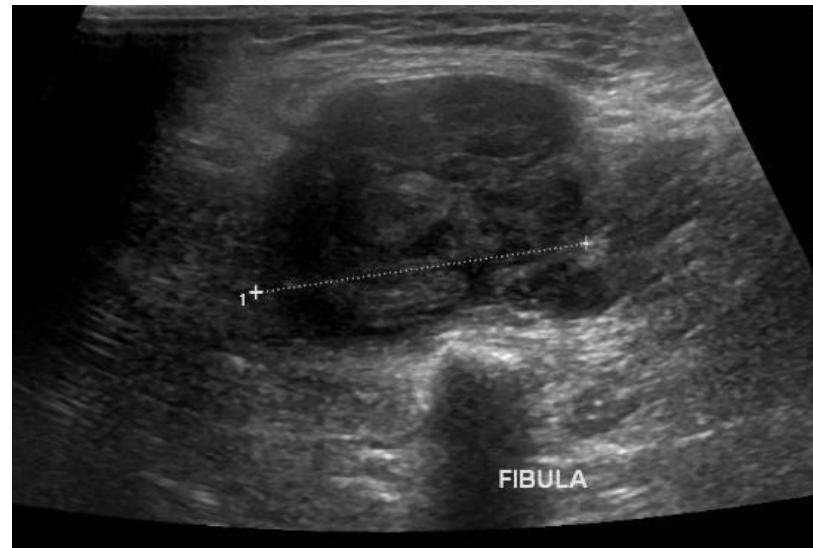
- Définition du caractère primitif ou secondaire
  - La majorité des tumeurs rares intra-thoraciques sont des métastases de tumeurs primitives extra-thoraciques



**Angiosarcome cardiaque**

# Synoviosarcome pulmonaire

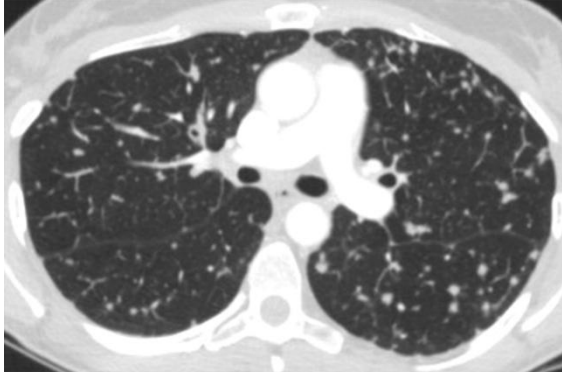
- Définition du caractère primitif ou secondaire



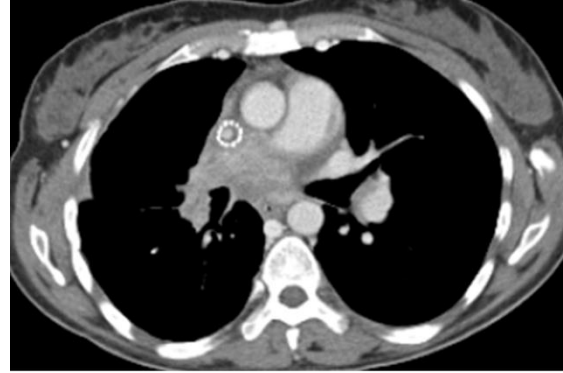
# Quelle démarche en pratique clinique?

- Définition du caractère primitif ou secondaire

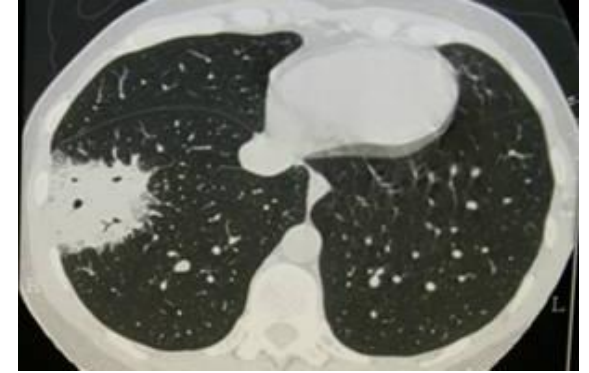
- Utilisation du 18-FDG-PET scan ?



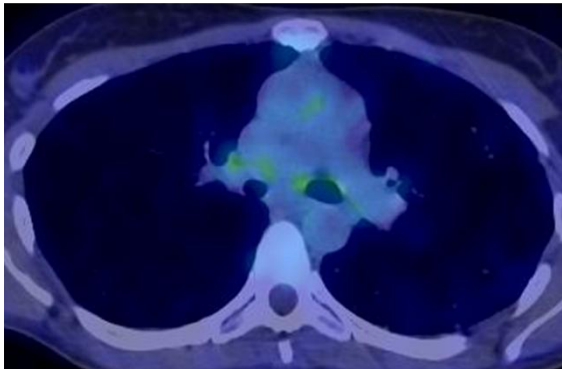
**Hémangio-endothéliome  
épithélioïde**



**Pseudo-tumeur  
inflammatoire**



**Lymphome du MALT**

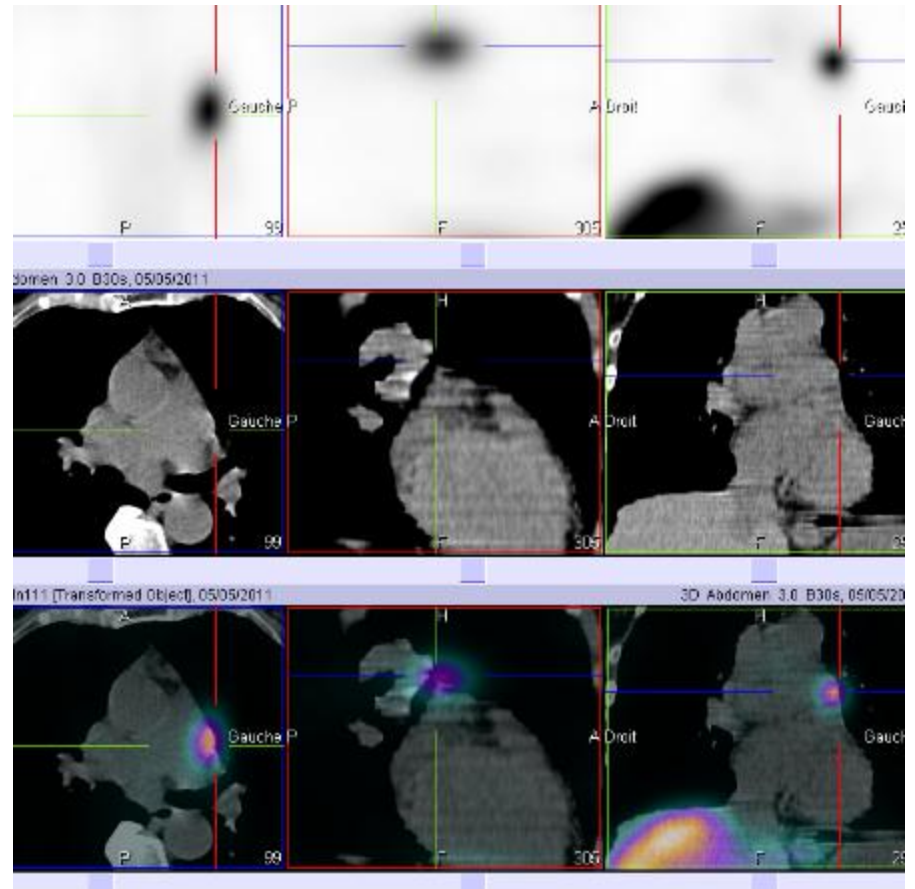
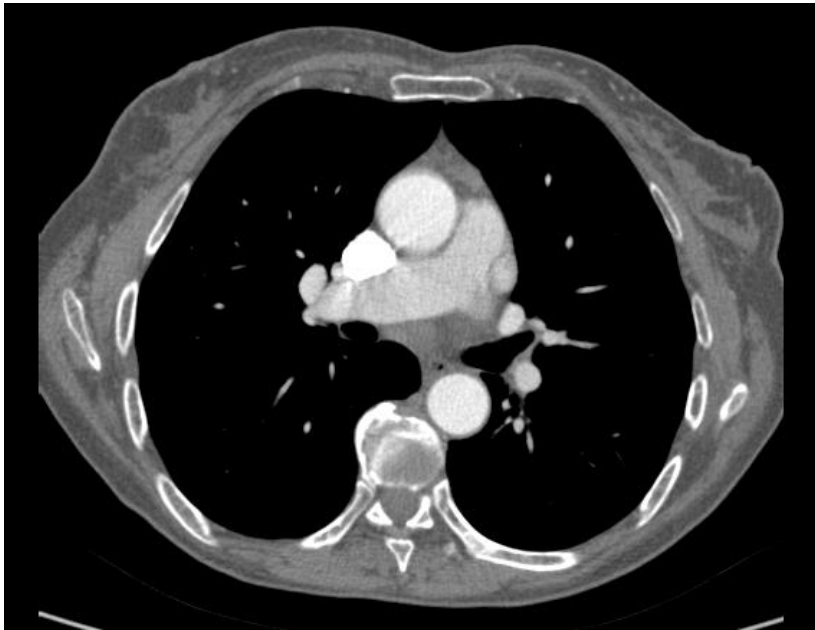




# Techniques d'imagerie spécifiques

- Paragangliome médiastinal

- Utilisation de la scintigraphie au MIBG

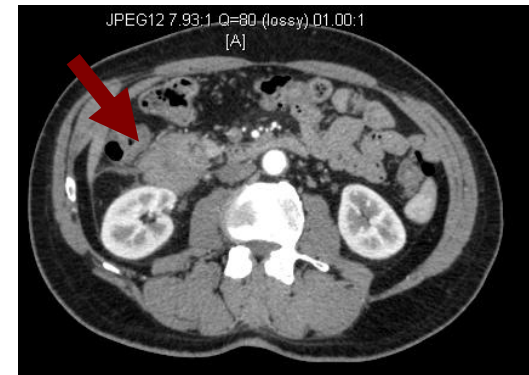
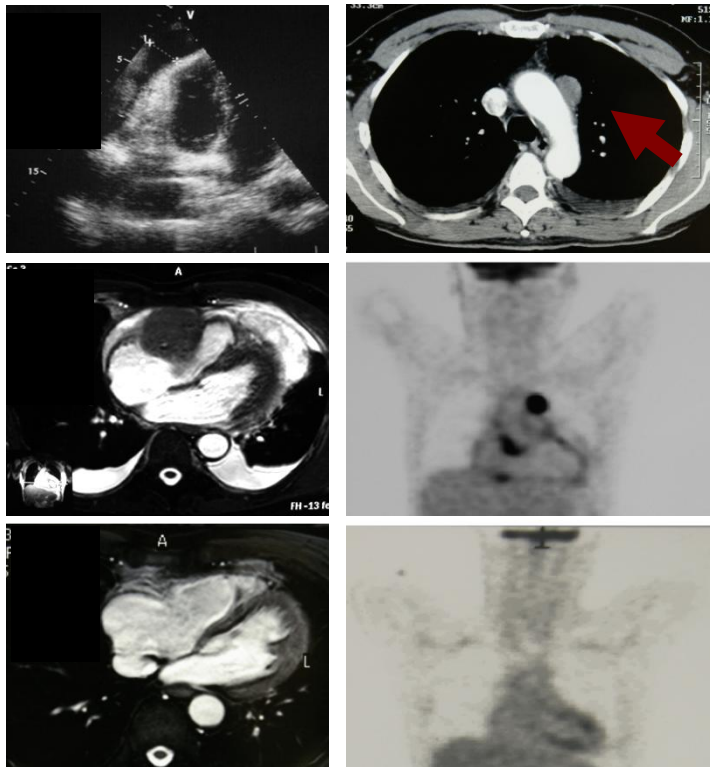


# Quelle démarche en pratique clinique?

## 3) Définition du caractère primitif ou secondaire (3)

- Entités dont le caractère intra-thoracique primitif est discuté:

- lymphome cardiaque



# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

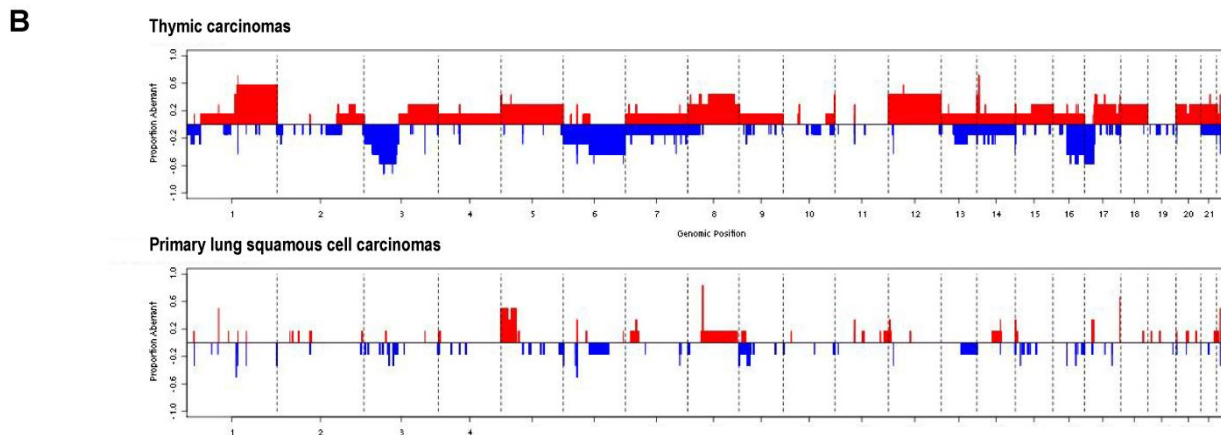
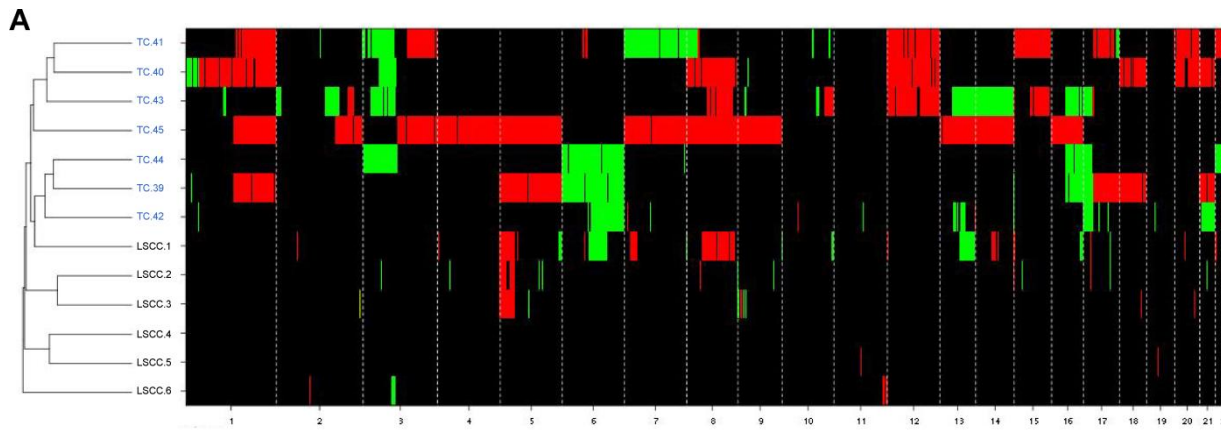


**Oncologie  
orpheline**

# Aspects moléculaires

- Carcinome thymique vs. Carcinome broncho-pulmonaire

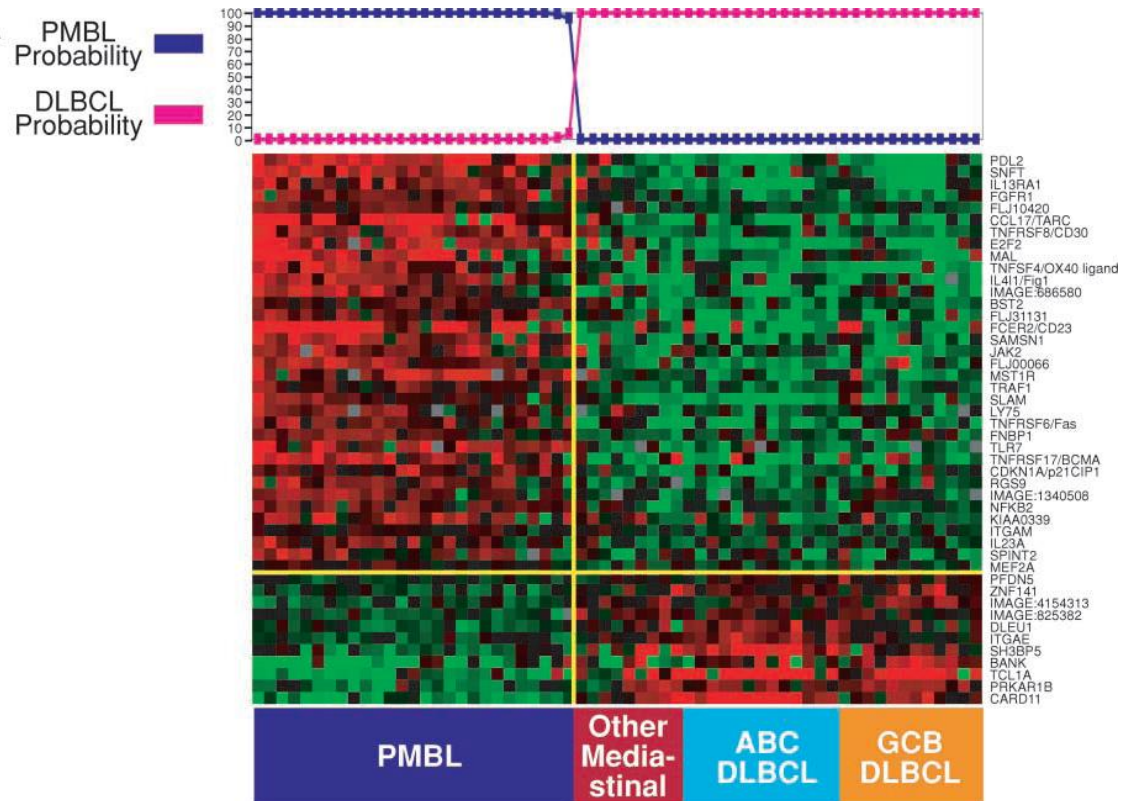
- Différentiation épidermoïde



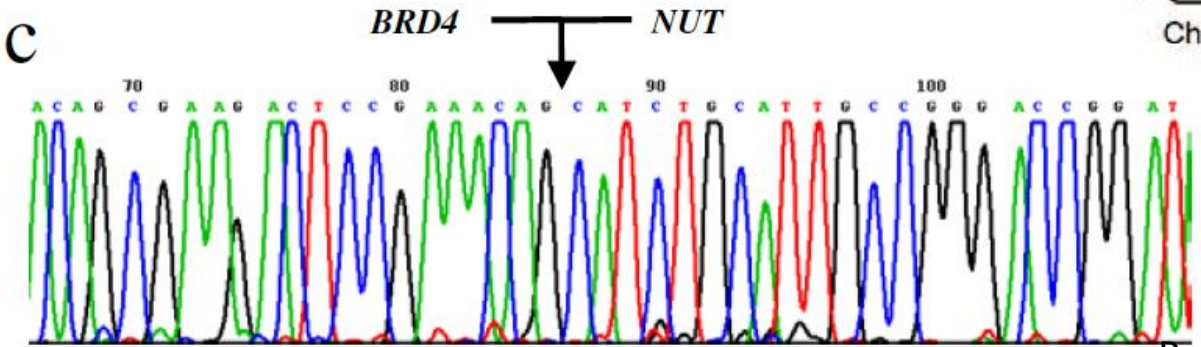
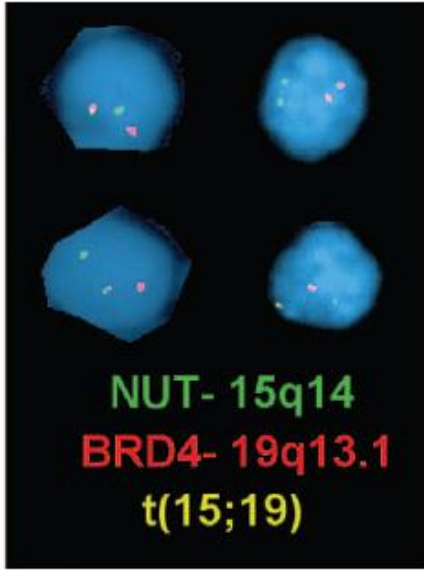
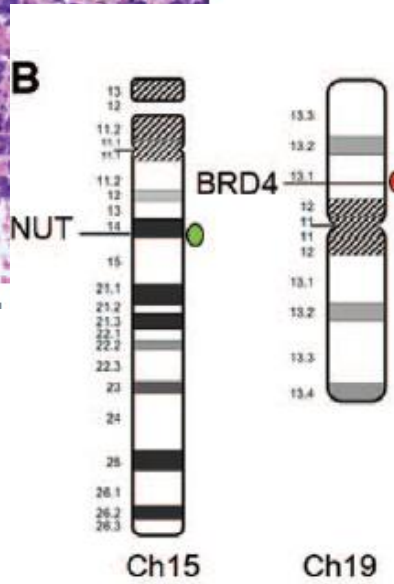
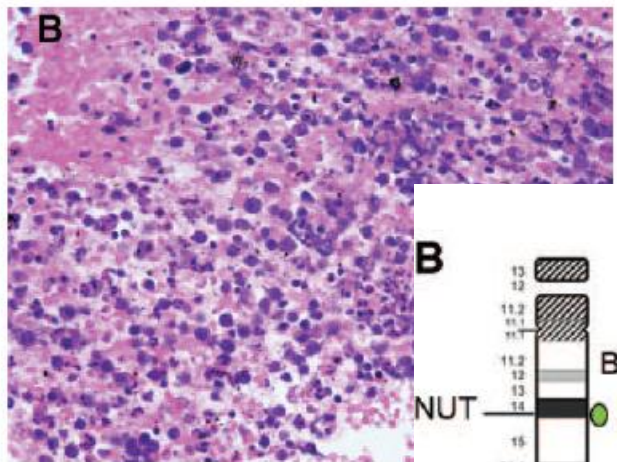
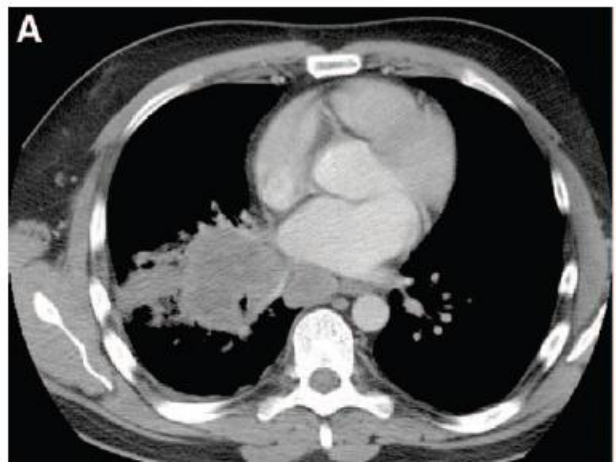
# Aspects moléculaires

- Lymphome du médiastin vs. Lymphome diffus à grandes cellules B

- Origine: lymphocytes thymiques



# Carcinomes de la ligne médiane “NUT”



Engleson et al. BMC Cancer 2006, 6:69  
 Parikh et al. J Thorac Oncol. 2013;8: 1335  
 Evans, et al. Am J Surg Pathol 2012;36:1222

# Tumeurs fibreuses solitaires de la plèvre

Whole-exome sequencing identifies a recurrent *NAB2-STAT6* fusion in solitary fibrous tumor

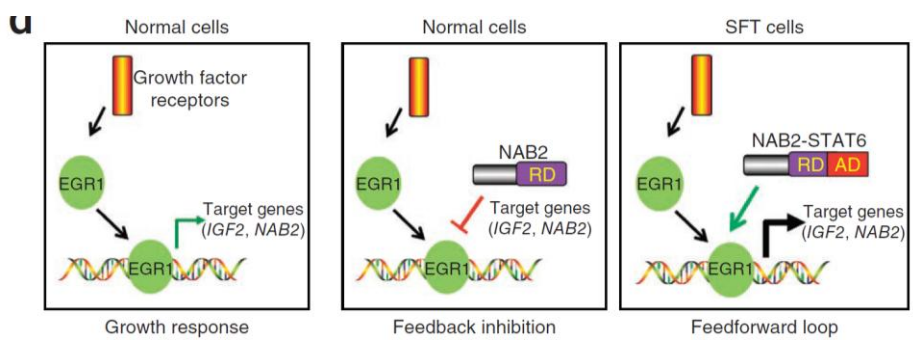
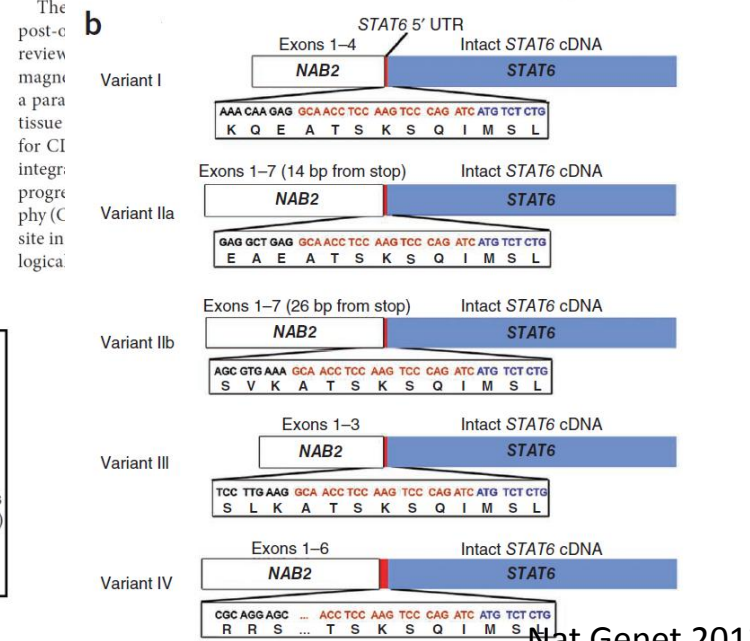
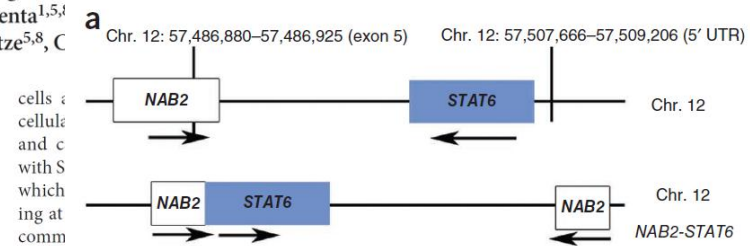
Juliann Chmielecki<sup>1,2,8</sup>, Aimee M Crago<sup>3,8</sup>, Rachael O'Connor<sup>3</sup>, Sarah R Walker<sup>1,4,5</sup>, Daniel Auclair<sup>2</sup>, Aaron McKenna<sup>2</sup>, Michael David A Frank<sup>1,4,5</sup> & Matthew Meyerson<sup>1</sup>

Solitary fibrous tumors (SFTs) are rare neoplasms. Here, we describe the identification of a recurrent *NAB2-STAT6* fusion transcript in 29 tumors (55%), representing a distinct molecular subtype. This fusion is a distinct molecule

## Identification of recurrent *NAB2-STAT6* gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing

Dan R Robinson<sup>1,2,12</sup>, Yi-Mi Wu<sup>1,2,12</sup>, Shanker Kalyana-Sundaram<sup>1-3</sup>, Xuhong Cao<sup>1,4</sup>, Robert J Lonigro<sup>1,5</sup>, Yun-Shao Sung<sup>6</sup>, Chun-Liang Chen<sup>6</sup>, Lei Zhang<sup>6</sup>, Rui Wang<sup>1,2</sup>, Fengyun Su<sup>1,2</sup>, Matthew K Iver<sup>1,7</sup>, Sameek Roychowdhury<sup>1,8</sup>, Javed Siddiqui<sup>1,2</sup>, Kenneth J Pienta<sup>1,5,11</sup>, Juan Miguel Mosquera<sup>10</sup>, Samuel Singer<sup>11</sup>, Scott M Schuetz<sup>5,8</sup>, C

A 44-year old woman with recurrent solitary fibrous tumor (SFT)/hemangiopericytoma was enrolled in a clinical sequencing program including whole-exome and transcriptome sequencing. A gene fusion of the transcriptional repressor *NAB2* with the transcriptional activator *STAT6* was detected. Transcriptome sequencing of 27 additional SFTs identified the presence of a *NAB2-STAT6* gene fusion in all tumors. Using RT-PCR and sequencing, we detected this fusion in all 51 SFTs, indicating high levels of recurrence. Expression of *NAB2-STAT6* fusion proteins was confirmed in SFT, and the predicted fusion products harbor the early growth response (EGR)-binding domain of *NAB2* fused to the activation domain of *STAT6*. Overexpression of the *NAB2-STAT6* gene fusion induced proliferation in cultured cells and activated the expression of EGR-responsive genes. These studies establish *NAB2-STAT6* as the defining driver mutation of SFT and provide an example of how neoplasia can be initiated by converting a transcriptional repressor of mitogenic pathways into a transcriptional activator.



# Aspects moléculaires

- Mésothéliomes

- Syndrome BAP1

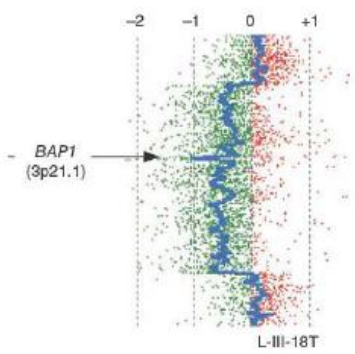
The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma

Matthew Bott<sup>1,2</sup>, Marie Brevet<sup>1</sup>, Richard A Lake<sup>4</sup>, Maureen F Za<sup>4</sup>, Ronglai Shen<sup>6</sup>, Adam Olshen<sup>6</sup>,

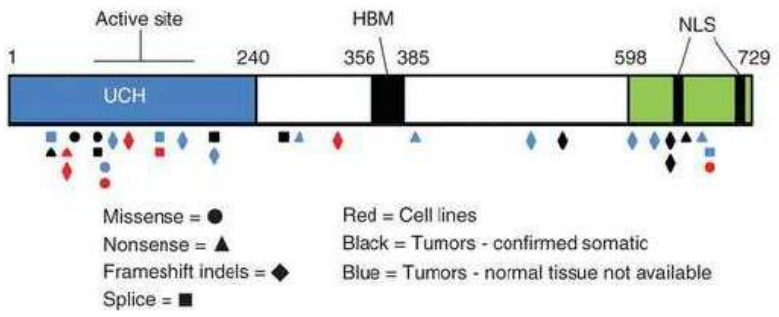
**Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma**

Joseph R. Testa<sup>1,\*</sup>, Mitchell Cheung<sup>1</sup>, Jianming Pei<sup>1</sup>, Jennifer E. Below<sup>2</sup>, Yinfei Tan<sup>1</sup>, Eleonora Sementino<sup>1</sup>, Nancy J. Cox<sup>2,3</sup>, A. Umran Dogan<sup>4,5</sup>, Harvey I. Pass<sup>6</sup>, Sandra Trusa<sup>6</sup>, Mary Hesdorffer<sup>7</sup>, Masaki Nasu<sup>8,9</sup>, Amy Powers<sup>8</sup>, Zeyana Rivera<sup>8,9</sup>, Sabahattin Comertpay<sup>8,9</sup>, Mika Tanji<sup>8,9</sup>, Giovanni Gaudino<sup>8</sup>, Haining Yang<sup>8,10</sup>, and Michele Carbone<sup>8,\*</sup>

Nat Genets 2011



Testa et al, Nat Genetics, 2011

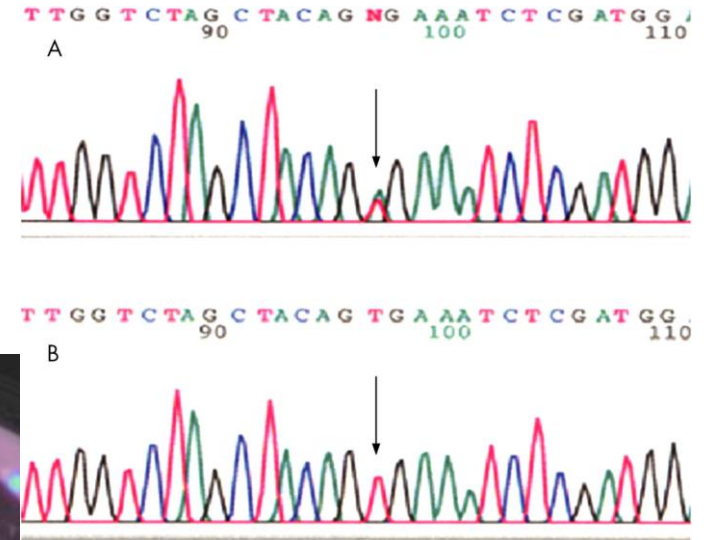
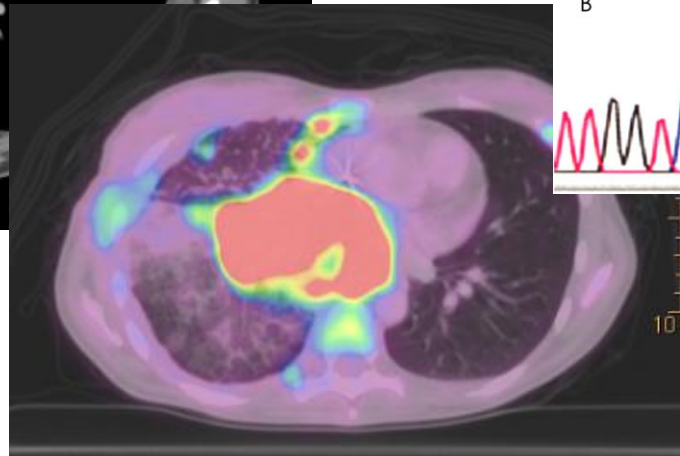
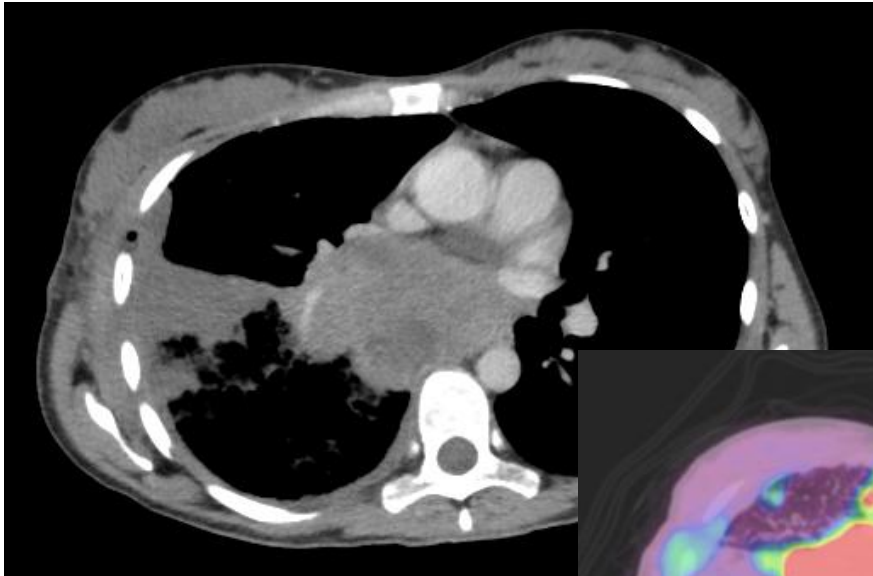


Bott et al, Nat Genetics, 2011



# Tumeur cardiaque

- Insuffisance cardiaque aiguë: tumeur oreillette droite
  - Profilage mutationnel: mutation de BRAF V600E
  - Mélanome sans primitif retrouvé



# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Traitement

**Oncologie  
orpheline**

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Traitement

- Diagnostic incident

**Oncologie  
orpheline**

# Quelle démarche en pratique clinique?

## A) Diagnostic chirurgical « incident »

- **Les tumeurs pulmonaires rares sont souvent limitées lors du diagnostic:**
  - séries chirurgicales
  - valeur du diagnostic pré-opératoire?
    - diagnostic de malignité ou de bénignité
    - *extension de la résection chirurgicale?*
- **Pas de traitement post-opératoire:**
  - hémangiomes sclérosants
  - tumeurs carcinoïdes typiques
  - tumeurs myofibroblastiques ?
- **Problématiques:**
  - *Modalités de suivi?*
  - *Prise en charge de la récurrence?*

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Traitement

- Diagnostic incident
- Contexte spécifique

**Oncologie  
orpheline**

# Quelle démarche en pratique clinique?

## **B) Présentation clinico-radiologique spécifique**

### **- Démarche diagnostique et thérapeutique précise**

- lymphomes du MALT
- sarcomes pulmonaires et vasculaires
- tumeurs neuro-endocrines
- tumeurs germinales

### **- Problématiques:**

- données souvent rétrospectives
- applicabilité des stratégies établies pour d'autres localisations
  - lymphomes
  - sarcomes

## Addition of Rituximab to Chlorambucil Produces Superior Event-Free Survival in the Treatment of Patients With Extranodal Marginal-Zone B-Cell Lymphoma: 5-Year Analysis of the IELSG-19 Randomized Study

Emanuele Zucca, Annarita Conconi, Daniele Laszlo, Armando López-Guillermo, Reda Bouabdallah, Bertrand Coiffier, Catherine Sebban, Fabrice Jardin, Umberto Vitolo, Franck Morschhauser, Stefano A. Pileri, Christiane Copie-Bergman, Elias Campo, Andrew Jack, Irene Floriani, Peter Johnson, Maurizio Martelli, Franco Cavalli, Giovanni Martinelli, and Catherine Thieblemont

**Table 1.** Baseline Patient Characteristics

Characteristic	All Patients (N = 231)		Chlorambucil (arm A) (n = 116)		Chlorambucil Plus Rituximab (arm B) (n = 115)		P*
	No.	%	No.	%	No.	%	
Male sex	122	53	65	56	57	50	.33
Age, years							
Median	59.8		60.4		59.2		.68
Range	26-81		28-81		26-81		
Ann Arbor stage > II	96	42	44	38	52	45	.26
ECOG PS ≥ 2	4	2	3	3	1	1	.62
Presence of "B" symptoms	21	9	6	5	15	13	.037
Increased serum LDH	17	7	7	6	10	9	.44
Two or more extranodal sites	81	35	40	34	41	36	.85
Nodal involvement	88	38	44	38	44	38	.96
Bone marrow involvement	50	22	20	17	30	26	.10
Prior local therapy†	24	10	14	12	10	9	.40
Primary gastric site‡	96	42	50	43	46	40	.63
IPI risk							.65
Low	135	58	71	61	64	56	
Low-intermediate	49	21	21	18	28	24	
Intermediate-high	40	17	21	18	19	17	
High	7	3	3	3	4	3	
Primary extranodal site							
Stomach	86	37	44	38	42	37	.83
Pharynx	4	2	2	2	2	2	1.00
Orbit	17	7	7	6	10	9	.44
Salivary glands	19	8	11	9	8	7	.49
Lung	21	9	14	12	7	6	.11

# Classification Masaoka-Koga-ITMIG

- Classification anatomo-clinique: pTNM
- Evaluable après résection chirurgicale



**TABLE 1. Masaoka-Koga Staging System**

Stage	Definition
I	Grossly and microscopically completely encapsulated tumor
IIa	Microscopic transcapsular invasion
b	Macroscopic invasion into thymic or surrounding fatty tissue, or grossly adherent to but not breaking through mediastinal pleura or pericardium
III	Macroscopic invasion into neighboring organ (i.e., pericardium, great vessel, or lung)
IVa	Pleural or pericardial metastases
b	Lymphogenous or hematogenous metastasis

Adapted from *Pathol Int* 1994;44:359–367.

**TABLE 2. ITMIG Definition of Details of the Masaoka-Koga Staging System**

Stage	Definition (the ITMIG Interpretation of Details Is in Italics)
I	Grossly and microscopically completely encapsulated tumor <i>This includes tumors with invasion into but not through the capsule, or ...</i> <i>Tumors in which the capsule is missing but without invasion into surrounding tissues</i>
IIa	Microscopic transcapsular invasion <i>Microscopic transcapsular invasion (not grossly appreciated)</i>
b	Macroscopic invasion into thymic or surrounding fatty tissue, or grossly adherent to but not breaking through mediastinal pleura or pericardium <i>Gross visual tumor extension into normal thymus or perithymic fat surrounding the thymoma (microscopically confirmed), or ...</i>



# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Traitement

- Diagnostic incident
- Contexte spécifique
- Contexte orphelin

**Oncologie  
orpheline**

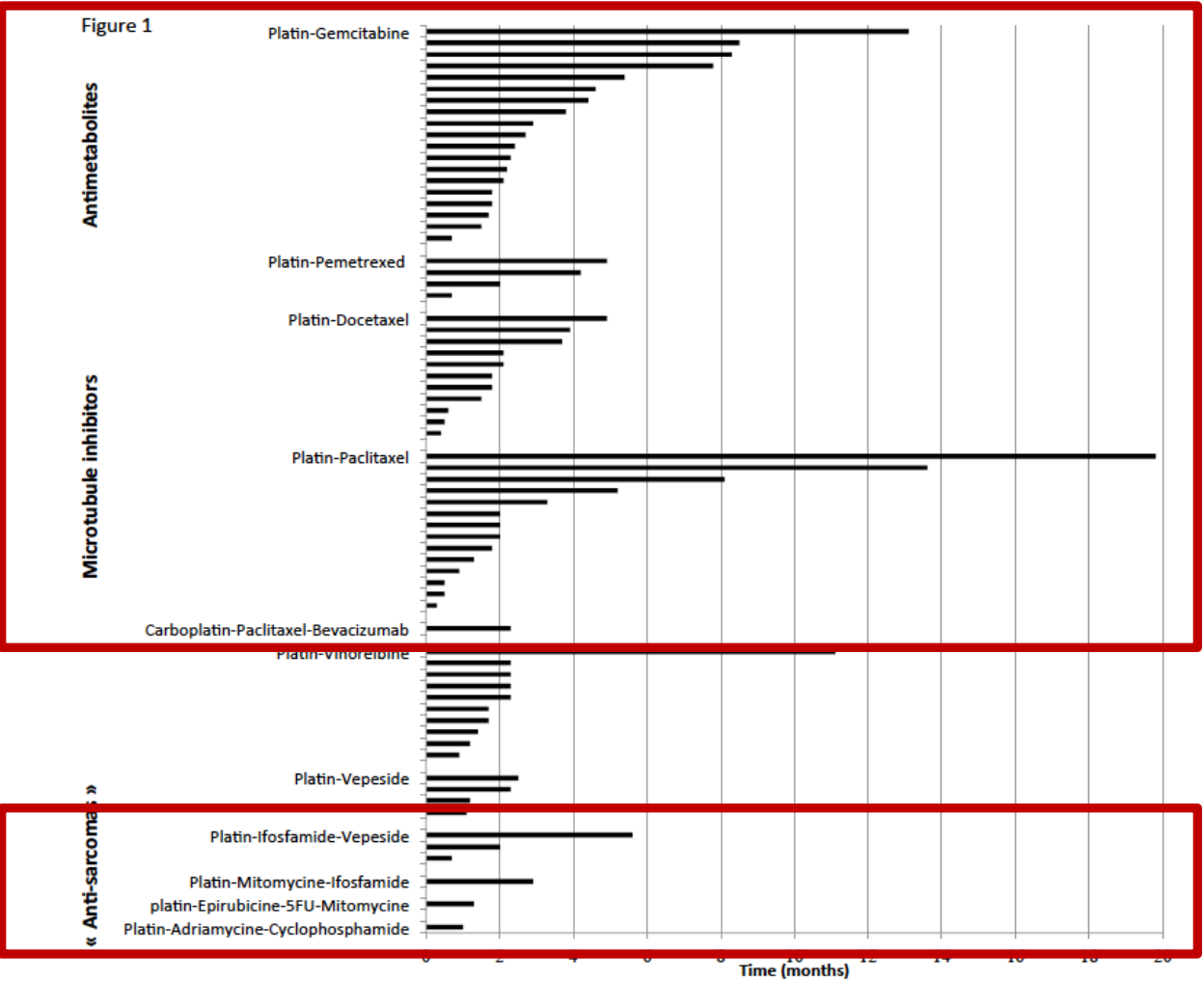
# Quelle démarche en pratique clinique?

## C) Diagnostic inattendu, implications incertaines

- **Rôle du consensus d'experts et de la réunion de concertation pluri-disciplinaire dédiée**
- **Intérêt de la caractérisation complète des observations**
  - médecine personnalisée
  - imagerie, biologie moléculaire
- **Problématiques:**
  - Facteurs pronostiques: survie souvent surestimée
  - **Traitements adjuvants:**
    - similaires aux cancers bronchiques non à petites cellules?
    - basés sur les stratégies de traitement d'autres localisations?

# Carcinomes sarcomatoïdes métastatiques

- Série française de 97 patients



# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

**Oncologie  
orpheline**

## Traitement

- Diagnostic incident
- Contexte spécifique
- Contexte orphelin
- Approches ciblées

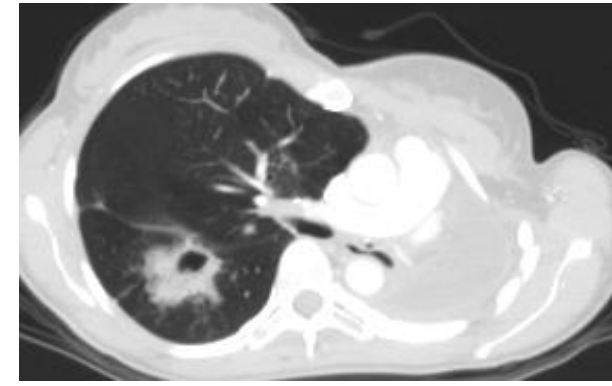
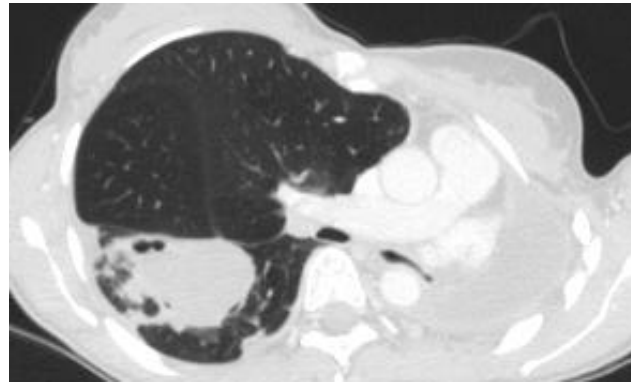
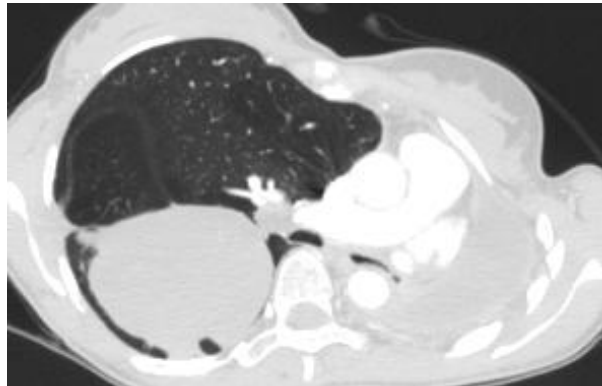
# Sarcome de l'artère pulmonaire

- Récidive pulmonaire contro-latérale, 18 mois après la pneumonectomie gauche



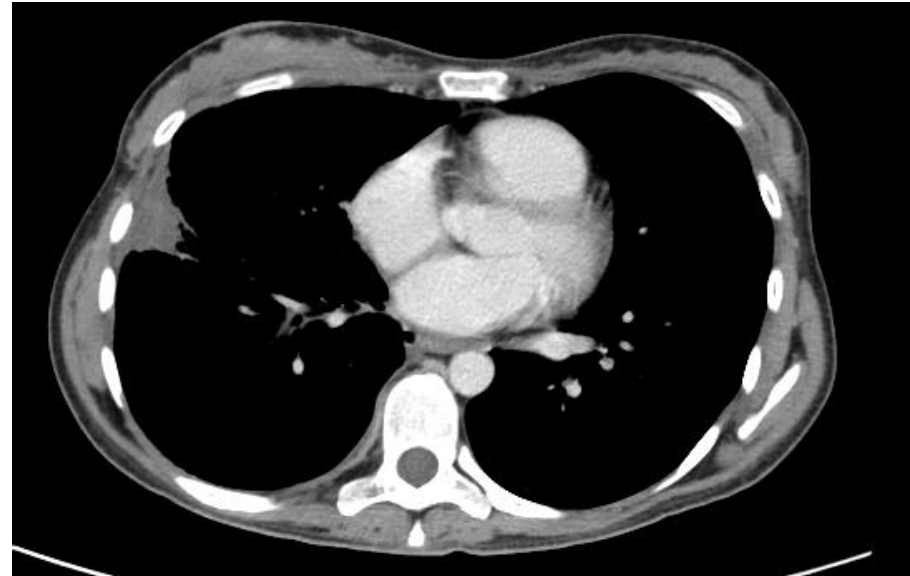
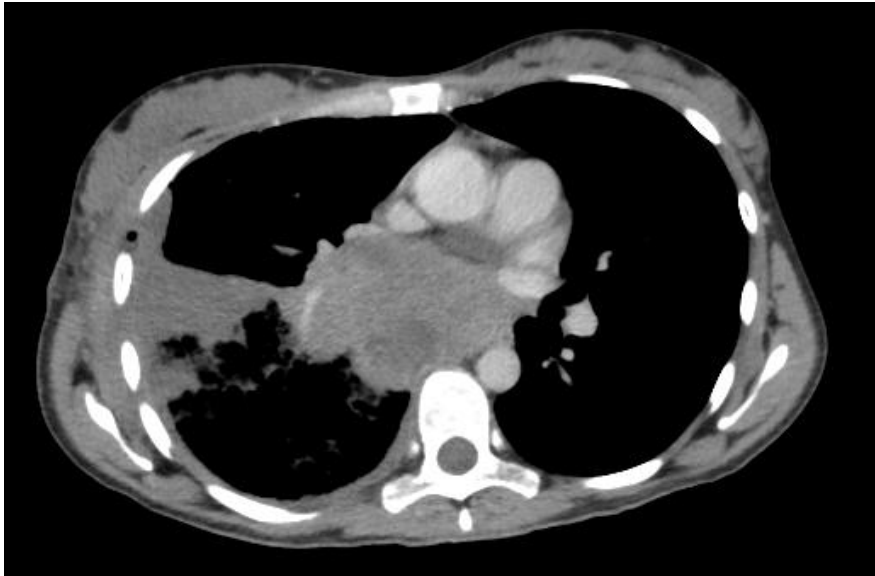
Chimiothérapie MAI

Sorafenib



# Mélanome cardiaque

- Mutation BRAF V600E
- Traitement par vemurafenib, évaluation à 6 semaines



# Inclusion dans les essais de phase I



## Antitumor activity in advanced cancer patients with thymic malignancies enrolled in early clinical drug development program (Phase I trials) at Institut Gustave Roussy

Myriam Kossai, Boris Duchemann, Boutros C, Caramella C, Hollebecque A, Angevin E, Gazzah A, Bahleda R, Massard C, Vielh P, Soria JC, Besse B  
 Gustave Roussy - 114 rue Edouard Vaillant - 94805 Villejuif - France



### RESULTS

#### INTRODUCTION

Thymic epithelial neoplasms (TENs) represent a rare entity with poor prognosis and limited systemic treatment options, particularly in advanced stages and/or in thymic carcinomas (TC). The aim of this study was to assess the clinical benefit, the efficacy and toxicities of agents for patients (pts) with a refractory TEN enrolled in Phase I trials.

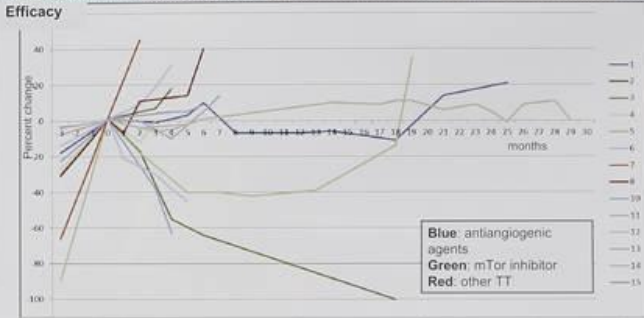
#### METHODS

- Pts with advanced pretreated TEN enrolled in Phase I trials at the IGR between 1994 and 2012 were reviewed.
- Toxicities were reported and scored according to NCI CTCAE version 3.0.
- Efficacy was assessed using RECIST version 1.0, in all patients.

**Patients characteristics and treatments**  
 All patients had an advanced, unresectable malignancy at time of inclusion. The median number of prior systemic therapies was 2 (1-8), including platinum-based therapy.

Pt	Age at diagnosis	Auto Immunity	Diagnosis	Stage (Diag/ inclusion)	Experimental Treatment	Class
1	44.6	No	TC	III/IVB	E3810 (VCFR EGFR inhibitor)	AA
2	21.9	No	Thymoma	IIA/IVB	HKI 272-Temsirolimus	Pan-erbB inhibitor/mTOR inhibitor
3	20.2	No	TC	IVB/IVB	HKI 272-Temsirolimus	Pan-erbB inhibitor/mTOR inhibitor
4	51.9	No	TC	III	HKI 272 Temsirolimus	Pan-erbB inhibitor/mTOR inhibitor
5	45	No	Thymoma	III/IVB	HKI 272-Temsirolimus	AA
6	56.6	No	Thymoma	IVA	AVE 8062	AA
7	53.6	No	Thymoma	IVB	AB1010	KIT/PDGFR inhibitor
8	44.2	No	TC	IVA	AB1010	KIT/PDGFR inhibitor
9	34.8	MG*(Cushing syndrome)	TC	IB/IVB	BMS 514-FOLFIRI	AA
10	32.2	No	TC	IVB	PC-AVE8062	AA
11	38.8	MG*(lupus)	TC	IIA/IVA	EMD 534085 (EG5 inhibitor)	Antimetabolic agent
12	42	No	TC	IVB	PCB-AG 951	AA
13	27.1	MG*	TC	IIA/IVB	BMS 690514-FOLFFOX	AA
14	43.1	EBP**	TC	III	DCF/VEGF TRAP	AA
15	41.1	MG**	Thymoma	IVA	EMD 534085 (EG5 inhibitor)	Antimetabolic agent
16	49.2	No	TC	IIIB	Aplidine	Cytotoxic agent
17	22.9	No	Thymoma	IIIB	AB1010	KIT/PDGFR inhibitor
18	57.8	No	TC	IIIA	CDKO 125 A066	TRK CDK inhibitor
19	69.3	no	TC	IVB	CDKO 125 A066	TRK CDK inhibitor
20	47.6	MG***	Thymoma	IB/IVA	CDKO 125 A066	TRK CDK inhibitor
21	21.1	no	TC	IVB	systemuocine	Cytotoxic agent
22	41.4	no	TC	IIA	SFU-streptozocine	Cytotoxic agent

**Table 1.** MG= Myasthenia gravis; TC= Thymic carcinoma; \* before experimental treatment, non modified by treatment; \*\* under treatment in a context of PD; \*\*\* before PI, treatment related aggravation; EBP= erythroblastopenia; AA=antiangiogenic agent; PC=ipacitaxel/carboplatin; PCB=ipacitaxel/carboplatin/bevacizumab; FOLFIRI=5FU/irinotecan/irinotecan



**Figure 1.** Spider plot of the percent change in the sum of the longest diameter of target lesions over time in months of patients who had measurable disease, treated with different therapies. TT= targeted therapies.

	OS	PFS
All treatment	54,5	6,6
mTORi	31,5	11,6
AA	65	7,0
Cytotoxic	25	1,3
Other TT	85	6,6

**Table 2.** Overall survival (OS) and Progression free survival (PFS) of pts according to the treatment (in months).

	OS	PFS
CT	46	6,8
Thymoma	78	6,3

**Table 4.** OS and PFS of patients according to the histologic type

	PD	SD	PR	CR	ORR
AA	0	5	2	0	29
Cytotoxic	0	3	0	0	0
mTORi	0	2	1	1	50
Other TT	2	6	0	0	0

**Table 3.** Responses by RECIST criteria. PD= Progressive disease; SD= Stable disease; PR=Partial response; CR= Complete response; ORR=Overall response rate.

	PD	SD	PR	CR	ORR
All	2	16	3	1	18
CT	1	12	2	0	13
Thymoma	1	4	1	1	29

**Table 5.** Responses by RECIST criteria.

#### Toxicities

- Treatment were generally well tolerated.
- Grade III/IV and I/II toxicities were reported in 36% and 77% of the patients, respectively. No treatment-related death was reported.
- The type and incidence of drug-related toxicities were similar to those observed in patients with other tumors.
- Autoimmune symptoms were not modified by treatment.

#### CONCLUSION

- Phase I trials appear as a sound therapeutic option in TENs pts progressing after standard treatments.
- Use of antiangiogenic agents and mTOR inhibitors seem to yield a good clinical response.
- Several molecular pathways involved in TENs have been identified and further novel biologic therapies might be tested in a phase I setting in a biology-oriented approach rather than a stochastic one.
- We are currently offering a molecular profiling in our patients (MOSCATO trial - #2512) for a better selection of appropriate Phase I trial.



# Inclusion dans les essais de phase I

**GUSTAVE ROUSSY**  
CANCER CAMPUS GRAND PARIS



22 patients

Antitumor activity in advanced cancer patients with thymic malignancies enrolled in early clinical drug development program

Myriam Kossai, Boris Ducheman

Gustave Roussy - 114 rue Edouard

## RESULTS

**Patients characteristics and treatments**  
All patients had an advanced, unresectable malignancy. The median number of prior systemic therapies was 2 (1- platinum-based therapy).

Pt	Age at diagnosis	Auto Immunity	Diagnosis	Stage (Diag/ inclusion)	Experimental Treatment
1	44.6	No	TC	III/IVB	E3810 (VGFR EGFR inhibitor)
2	21.9	No	Thymoma	SA/IVB	HKI 272-Temsirolimus
3	20.2	No	TC	IVB/IVB	HKI 272-Temsirolimus
4	51.9	No	TC	II	HKI 272-Temsirolimus
5	45	No	Thymoma	III/IVB	HKI 272-Temsirolimus
6	56.6	No	Thymoma	IVA	AVE 8062
7	53.6	No	Thymoma	IVB	AB101
8	44.2	No	TC	IVA	AB101
9	34.8	MG <sup>+</sup> (Cushing syndrome)	TC	III/IVB	BMS 514-FOLFIRI
10	32.2	No	TC	IVB	PCVAV3
11	36.9	MG <sup>+</sup> (hypog)	TC	SA/IVA	EMD 534085
12	42	No	TC	IVB	PCB-A2
13	27.1	MG <sup>+</sup>	TC	SA/IVB	BMS 690514-FOLFOX
14	43.1	EBP <sup>+++</sup>	TC	II	DCF/VEGF TRAP
15	41.1	MG <sup>+</sup>	Thymoma	IVA	EMD 534085
16	49.2	No	TC	IIIB	Aplidine
17	22.9	No	Thymoma	IIIB	AB101
18	57.9	No	TC	IIA	CDKO 125 A006
19	69.3	no	TC	IVB	CDKO 125 A006
20	47.6	MG <sup>+++</sup>	Thymoma	III/IVA	CDKO 125 A006
21	31.1	no	TC	IVB	AB101
22	41.4	no	TC	IIA	SFU-strepto

Table 1. MG+=Myasthenia gravis \* before experimental treatment \*\* under treatment in a context of treatment related aggravation. PCB= Antiangiogenic agent; PCV= PCB-specific anti-epidermal growth factor receptor 1 antibody

Diagnostic	Stage	Experimental Treatment	Class
T	IVB	HKI 272-Temsirolimus	Pan-erbB inhibitor/mTOR inhibitor
TC	IVB	HKI 272-Temsirolimus	Pan-erbB inhibitor/mTOR inhibitor
TC	III	HKI 272 Temsirolimus	Pan-erbB inhibitor/mTOR inhibitor
T	IVB	HKI 272-Temsirolimus	Pan-erbB inhibitor/mTOR inhibitor
TC	IVB	E3810 (VGFR EGFR inhibitor)	Antiangiogénique
T	IVA	AVE 8062	Antiangiogénique
TC	IVB	BMS 514-FOLFIRI	Antiangiogénique
TC	IVB	AVE 8062	Antiangiogénique
TC	IVB	PCB-AG 951	Antiangiogénique
TC	IVB	BMS 690514-FOLFOX	Antiangiogénique
TC	III	DCF/VEGF TRAP	Antiangiogénique
TC	IIIA	CDKO 125 A006	TRK CDK inhibitor
TC	IVB	CDKO 125 A006	TRK CDK inhibitor
T	IVA	CDKO 125 A006	TRK CDK inhibitor
T	IVB	AB101	KIT/PDGFR inhibitor
TC	IVA	AB101	KIT/PDGFR inhibitor
T	IIIB	AB101	KIT/PDGFR inhibitor
TC	IIA	5FU-streptozocine	Cytotoxic agent
TC	IIIB	Aplidine	Cytotoxic agent
TC	IVB	Cystemucine	Cytotoxic agent
TC	IVA	EMD 534085	Antimitotic agent
T	IVA	EMD 534085	Antimitotic agent

## INTRODUCTION

Thymic epithelial neoplasms (TENs) represent a rare entity with poor prognosis and limited systemic treatment options, particularly in advanced stages and/or in thymic carcinomas (TC). The aim of this study was to assess the clinical benefit, the efficacy and toxicities of agents for patients (pts) with a refractory TEN enrolled in Phase I trials.

## METHODS

- Pts with advanced pretreated TEN enrolled in Phase I trials at the IGR between 1994 and 2012 were reviewed.
- Toxicities were reported and scored according to NCI CTCAE version 3.0.
- Efficacy was assessed using RECIST version 1.0, in all patients.

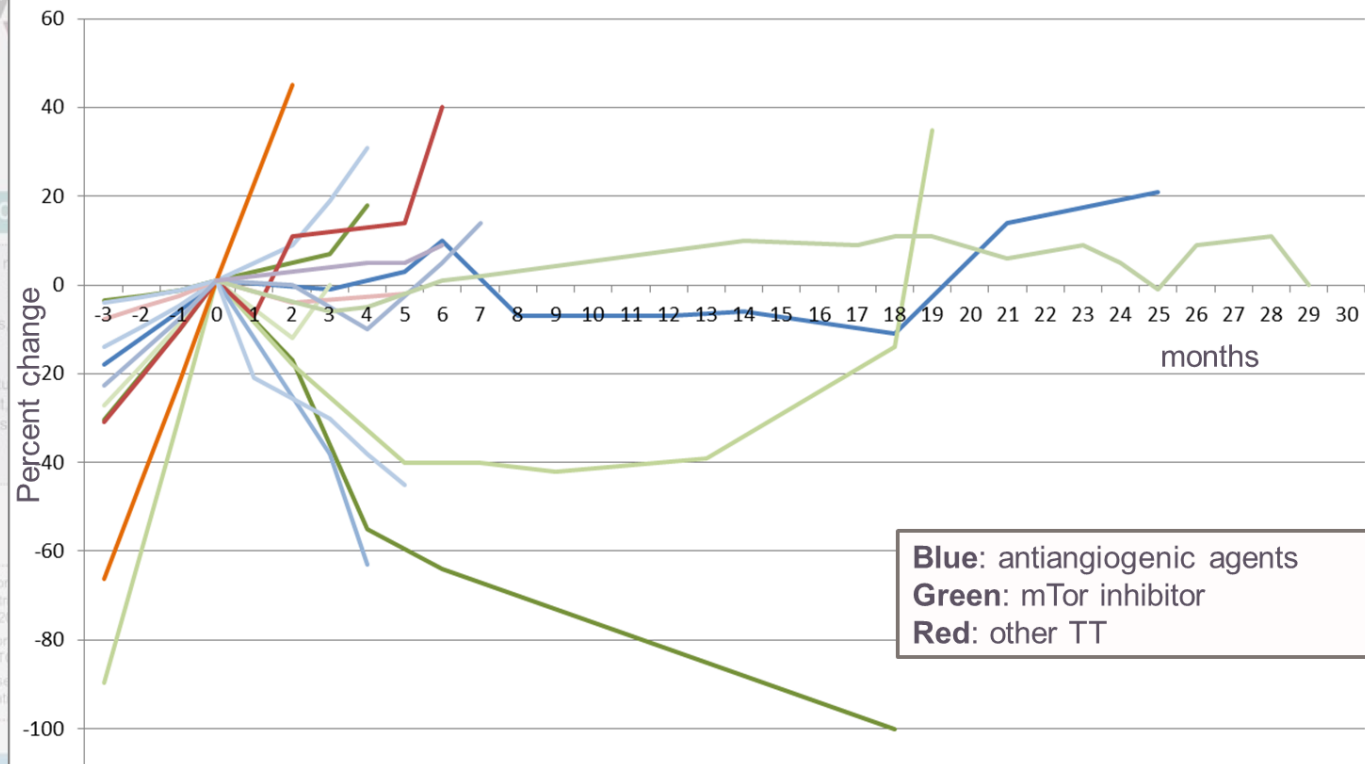




# Inclusion dans les essais de phase I



Antitumor activity in advanced cancer patients with thymic malignancies enrolled in early clinical drug development program (Phase I trials) at Institut Gustave Roussy



- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15

**Blue:** antiangiogenic agents  
**Green:** mTor inhibitor  
**Red:** other TT

Thymic epithelial neoplasms represent a rare prognosis and treatment options advanced stages carcinomas (TC). The aim of this study is to evaluate the clinical benefit and toxicities of agents with a refractory Phase I trials.

**METHODS**

- Pts with advanced p... enrolled in Phase I trials between 1994 and 2011
- Toxicities were reported according to NCI CTCAE v3.0
- Efficacy was assessed according to RECIST version 1.0, in all patients



\*\*under treatment in a context of PD. \*\*\* before PI, treatment related aggravation. EBP= erythroblastopenia. AA=antiangiogenic agent. PC=paclitaxel/cisplatin. PCB=paclitaxel/carboplatin/bevacizumab.

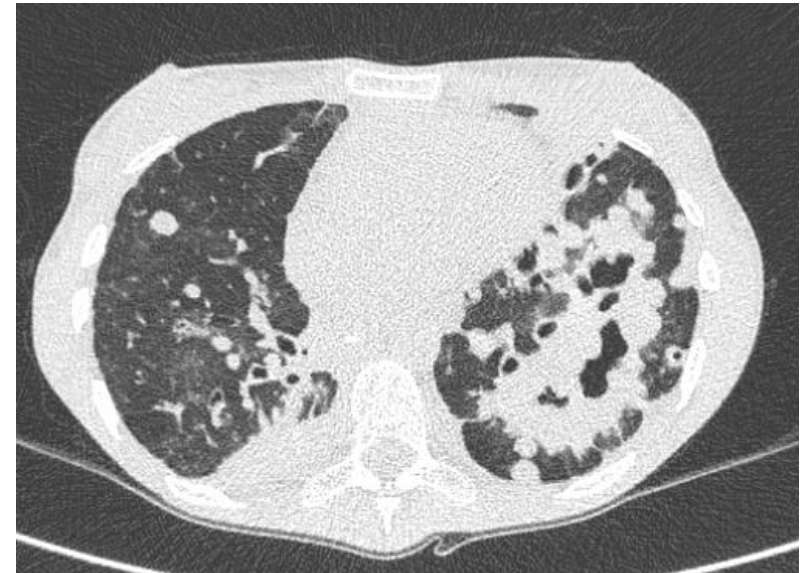
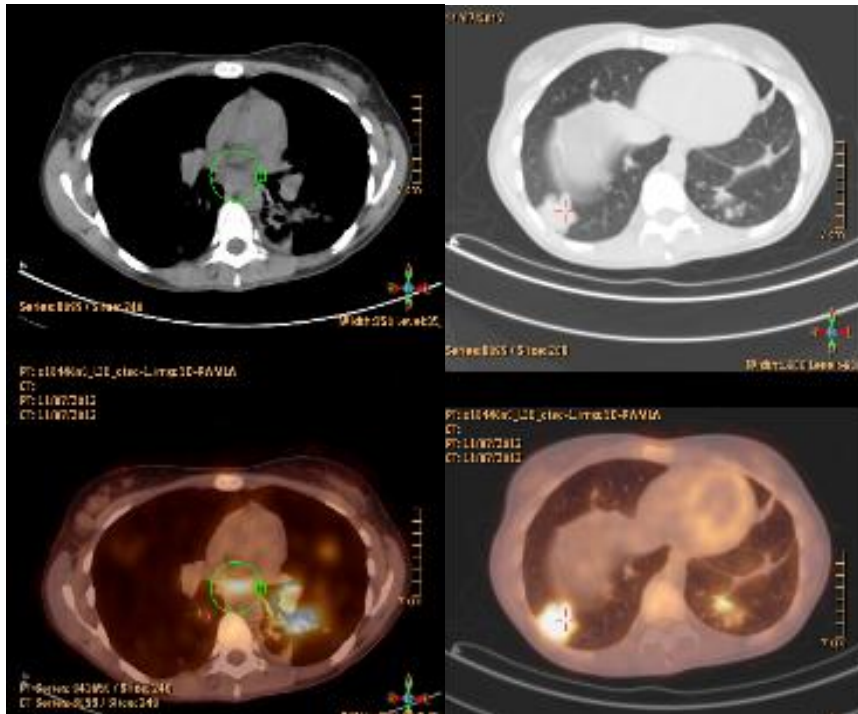
Table 4 OS and PFS of patients according to the histologic type

Thymoma	1	4	1	1	29
Table 5. Responses by RECIST criteria					

trial - #2512) for a better selection of appropriate Phase I trial.

# Carcinome épidermoïde/Papillomatose pulmonaire

- Papillomatose pulmonaire et des voies aériennes supérieures
- Résection chirurgicale d'un carcinome épidermoïde LIG
- Récidive



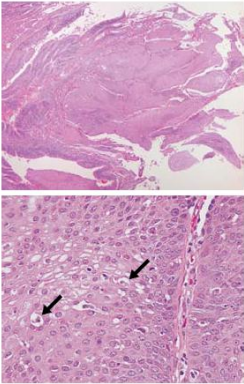
# Carcinome épidermoïde/Papillomatose pulmonaire

BRIEF REPORT

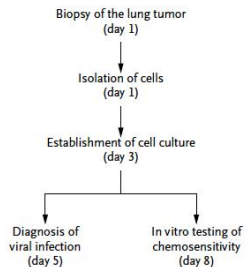
## Use of Reprogrammed Cells to Identify Therapy for Respiratory Papillomatosis

Hang Yuan, Ph.D., Scott Myers, M.D., Jingang Wang, Ph.D., Dan Zhou, M.S.,  
 Jennifer A. Woo, M.S., Bhaskar Kallakury, M.D., Andrew Ju, M.D.,  
 Michael Bazylewicz, M.D., Yvonne M. Carter, M.D., Christopher Albanese, Ph.D.,  
 Nazaneen Grant, M.D., Aziza Shad, M.D., Anatoly Dritschilo, M.D.,  
 Xuefeng Liu, M.D., and Richard Schlegel, M.D., Ph.D.

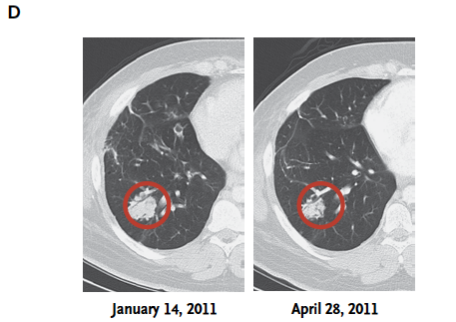
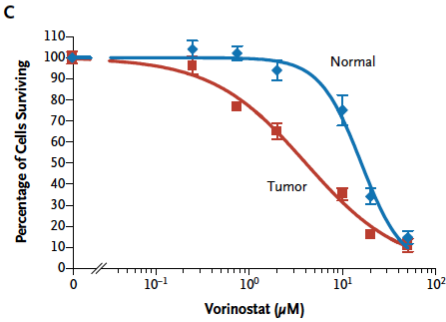
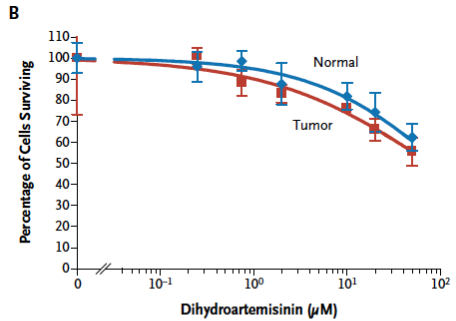
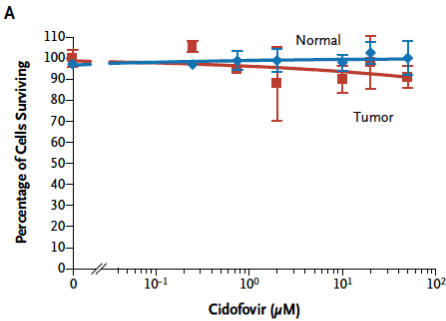
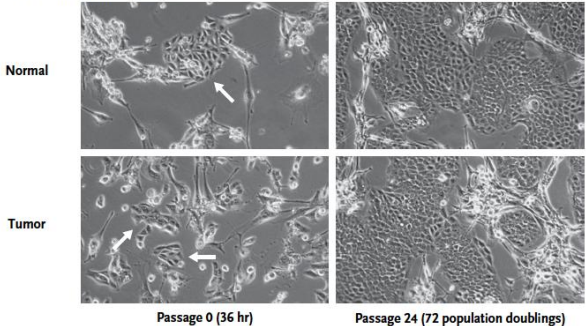
**A** Histopathological Features of the Lung Tumor



**B** Experimental Protocol



**C** Early- and Late-Stage Epithelial Colonies



# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

**Oncologie  
orpheline**

## Traitement

- Diagnostic incident
- Contexte spécifique
- Contexte orphelin
- Approches ciblées

Pseudotumeurs et  
entités frontières

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Oncologie orpheline

## Traitement

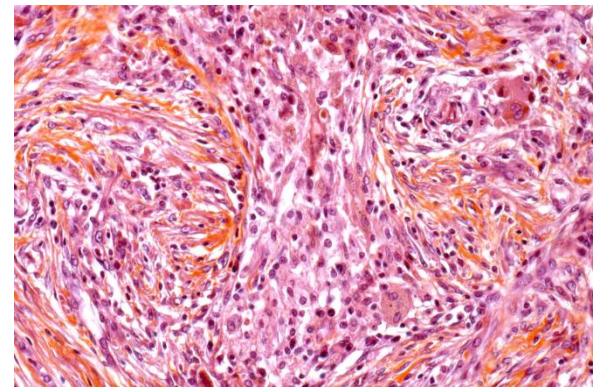
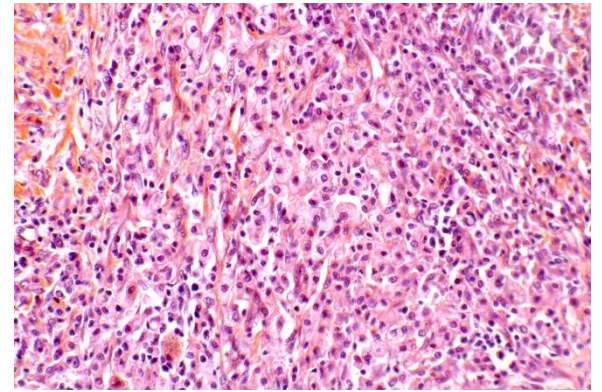
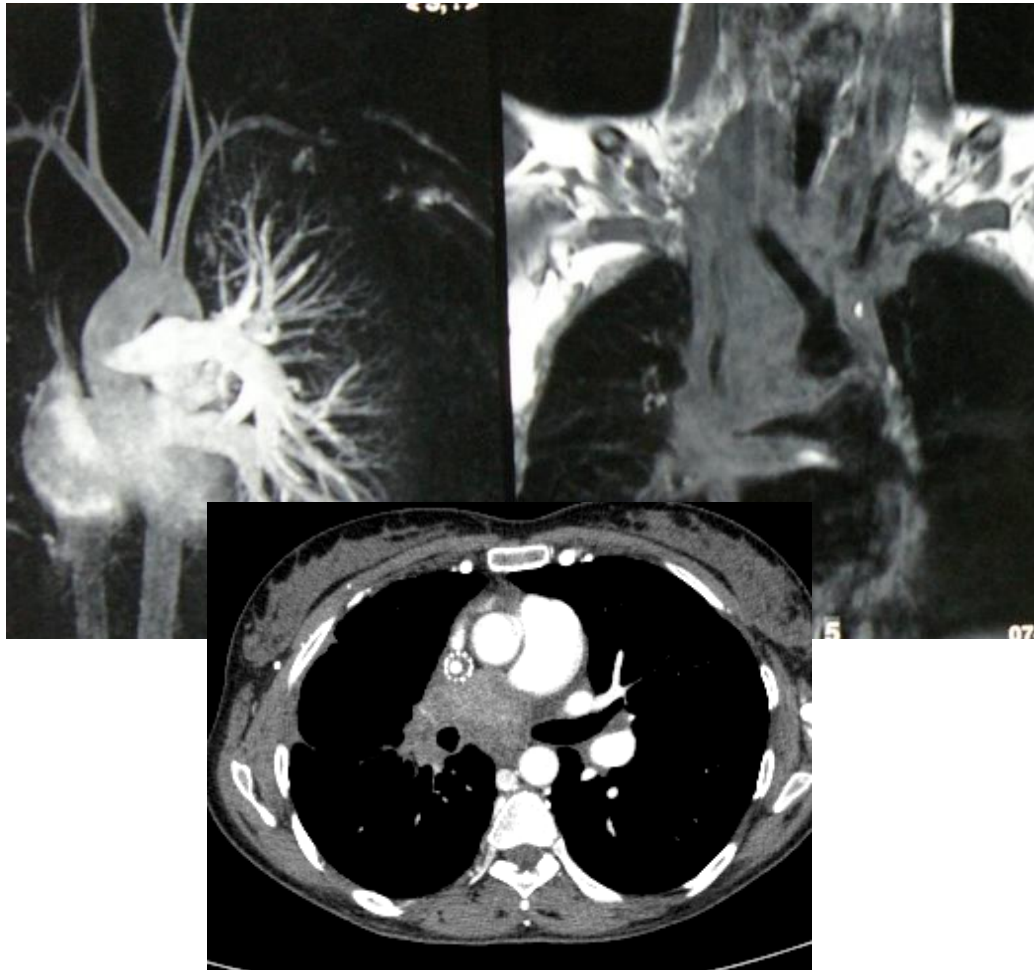
- Diagnostic incident
- Contexte spécifique
- Contexte orphelin
- Approches ciblées

## Pseudotumeurs et entités frontières

- Tumeurs myofibroblastiques

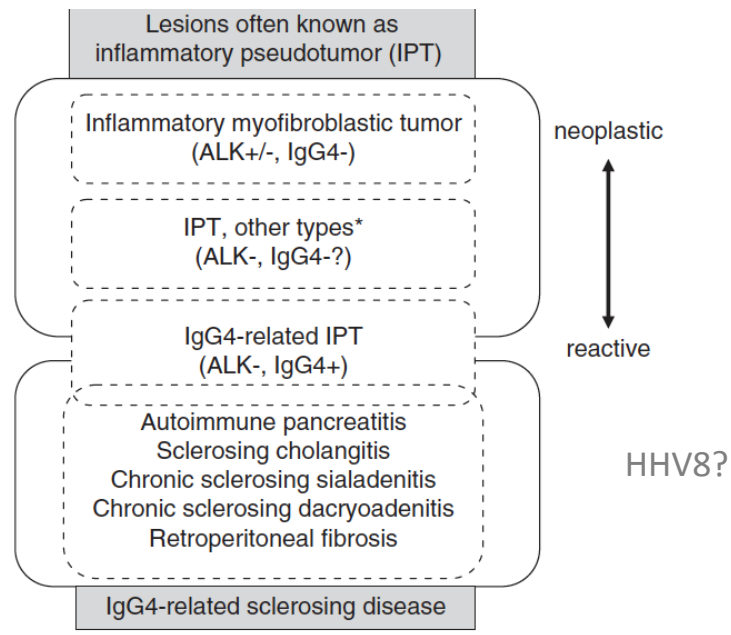
# Pseudo-tumeurs inflammatoires

- Tumeur myofibroblastique/médiastinite sclérosante



# Pseudo-tumeurs inflammatoires

- Tumeur myofibroblastique/médiastinite sclérosante

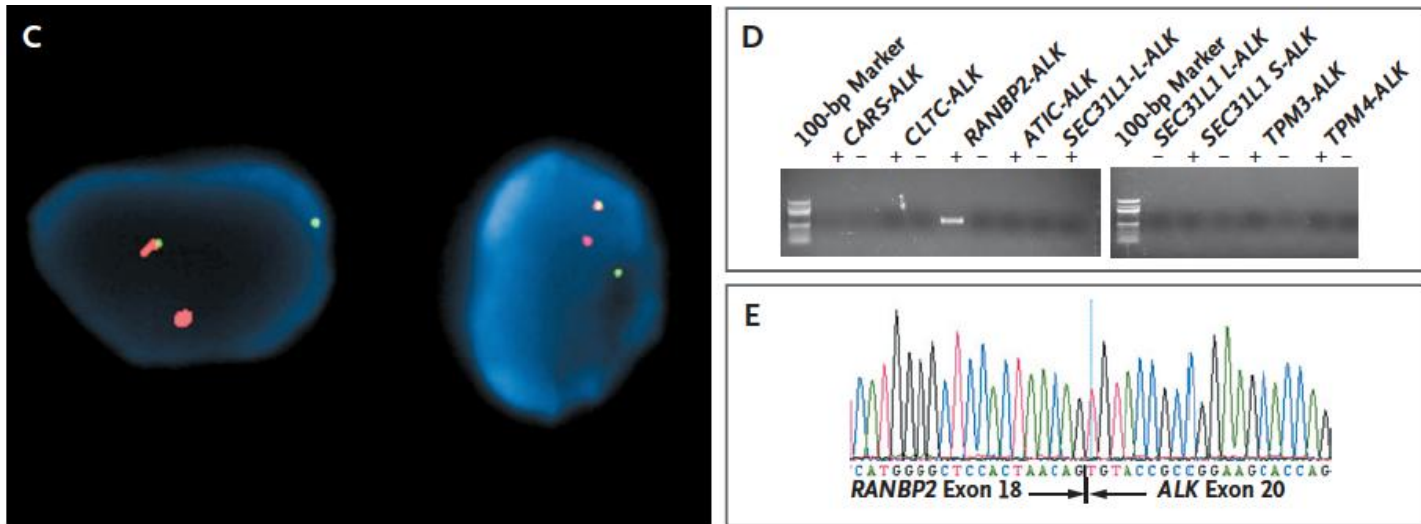


\*Other types of IPT may include IPT-like follicular dendritic cell tumor, fibrohistiocytic-type IPT, organizing pneumonia-type IPT and some infectious disease.

**FIGURE 6.** Scheme of a spectrum of the lesions often diagnosed as IPT and the relationship between IPT, inflammatory myofibroblastic tumor, and IgG4-related sclerosing disease. IgG4-related IPT morphologically belongs to the IPT group, but is etiologically a member of IgG4-related sclerosing disease. IPT indicates inflammatory pseudotumor.

# Pseudo-tumeurs inflammatoires

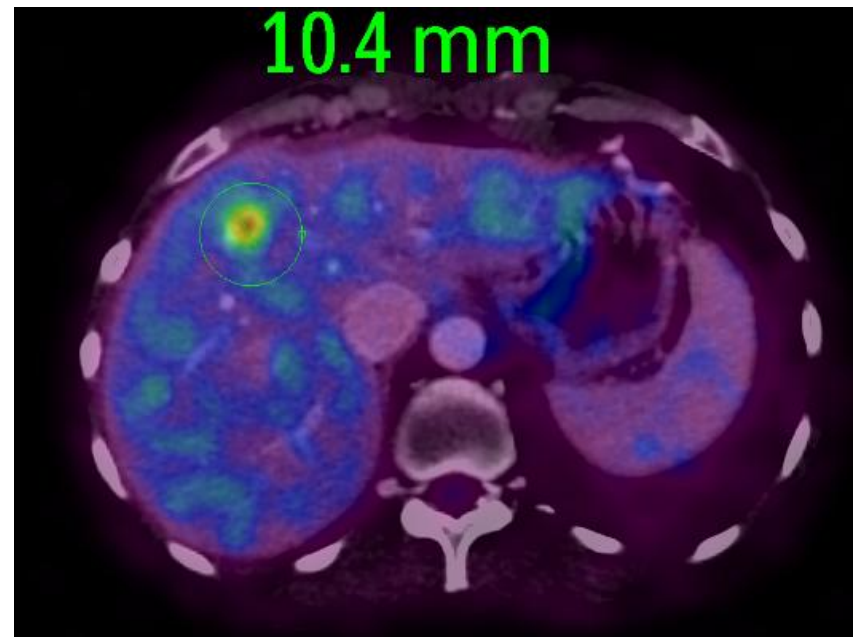
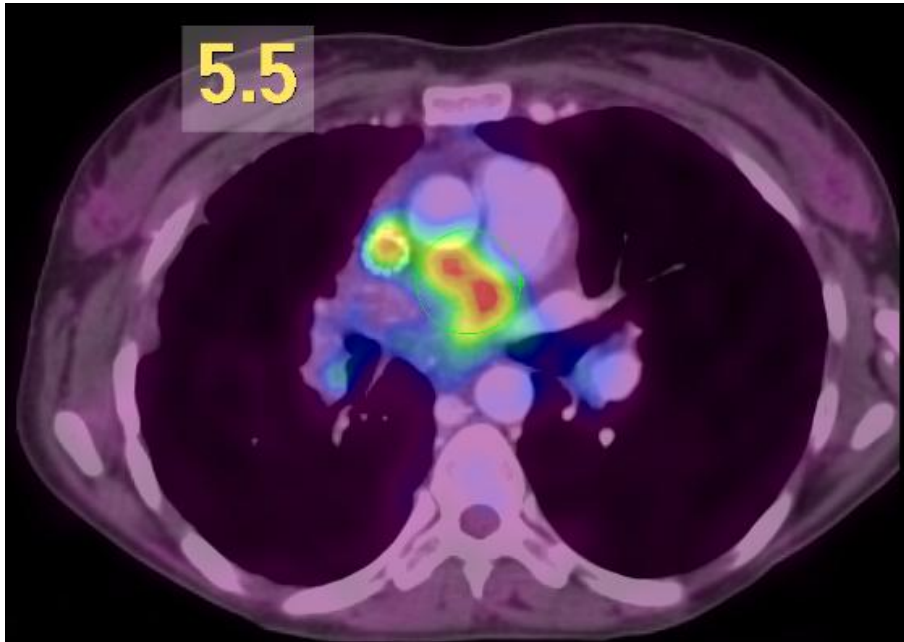
- **Tumeur myofibroblastique/médiastinite sclérosante**
  - Pseudo-tumeurs inflammatoires/Tumeurs myofibroblastiques:
    - réarrangements chromosomiques *spécifiques* de *ALK* :
      - translocation *TPM3-ALK*
      - translocation *PPFIBP1-ALK*
    - prédiction de l'efficacité du crizotinib





# Pseudo-tumeurs inflammatoires

- Tumeur myofibroblastique/médiastinite sclérosante



# AcSé crizotinib



Accueil ▶ Recherche ▶ Accès aux molécules innovantes ▶ Le programme AcSé



## Le programme AcSé

Date de dernière mise à jour : 12/07/2013

L'INCa a la volonté de repérer précocement les innovations thérapeutiques dans le champ du cancer, d'accompagner leur développement et d'accélérer leur mise à disposition pour les patients pouvant en bénéficier. Dans ce cadre, l'INCa, avec le soutien de l'ANSM, a souhaité s'engager dans des **essais cliniques** d'un nouveau type avec le programme AcSé (Accès sécurisé à des **thérapies ciblées** innovantes).

L'objectif de ce programme est de proposer à des patients atteints de cancers en situation d'échec thérapeutique, des thérapies ciblant les **mutations génétiques** présentes dans leur tumeur, solides ou hématologiques, indépendamment de l'organe concerné. Il permet ainsi l'accès, pour les patients susceptibles d'en bénéficier, aux molécules innovantes de façon sécurisée et sur l'ensemble du territoire grâce à leur participation à un essai clinique.

- Présentation du programme AcSé
- Caractéristiques des essais cliniques AcSé
- Les essais cliniques du programme AcSé
- Participer à l'essai AcSé crizotinib
- Documents relatifs aux essais cliniques AcSé

### • Présentation du programme AcSé

La mise en évidence d'altérations moléculaires dans les **cellules** cancéreuses a permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer des molécules visant ces cibles. L'objectif du programme AcSé est d'encadrer l'accès, hors **AMM**, aux thérapies ciblées pour les patients, adultes et enfants, en échec thérapeutique.

option thérapeutique  
spécifique sur ALK, MET, RON, ROS1

- Sans toxicité résiduelle des traitements antérieurs

#### Non inclusion

- Pas de cancer du poumon (CBNPC) avec une translocation de ALK
- Patient éligible à un essai actif en France ciblant la même anomalie

#### 20 COHORTES PRÉDÉFINIES

- Lymphome anaplastique à grandes cellules translocation ALK
- Cancer colorectal
  - Translocation ALK
  - Amplification MET
  - Mutation MET
- Cancer bronchique non à petites cellules
  - Amplification MET
  - Translocation ROS1
- Cancer du sein translocation ALK
- Cancer gastrique amplification MET
- Cholangiocarcinome translocation ROS1
- Cancer de l'ovaire amplification MET
- Cancer du rein à cellules claires
  - Translocation ALK
  - Amplification ALK
- Cancer du rein papillaire mutation MET + amplification MET
- Hépatocarcinome amplification MET
- Neuroblastome amplification ALK + mutation ALK
- Tumeur inflammatoire myofibroblastique translocation ALK
- Rhabdomyosarcome (alvéolaire et embryonnaire) amplification ALK
- Cancer thyroïde anaplasique mutation ALK
- Cancer thyroïde (folliculaire + médullaire + papillaire) mutation MET
- Glioblastome amplification MET (cohorte inactive jusqu'à amendement)

#### 3 COHORTES NON PRÉDÉFINIES

- Divers cancers pédiatriques rares, une altération sur un gène cible du crizotinib (quelle qu'elle soit)
- 2 cohortes avec une autre pathologie associée à une altération sur un gène cible du crizotinib (quelle qu'elle soit)

INCLUSION

**TRAITEMENT**  
**Crizotinib**  
2xjour,  
tous les jours  
Gélules  
ou solution orale

Arrêt du traitement : refus  
du patient de poursuivre,  
pour progression de la maladie  
ou si intolérance

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Oncologie orpheline

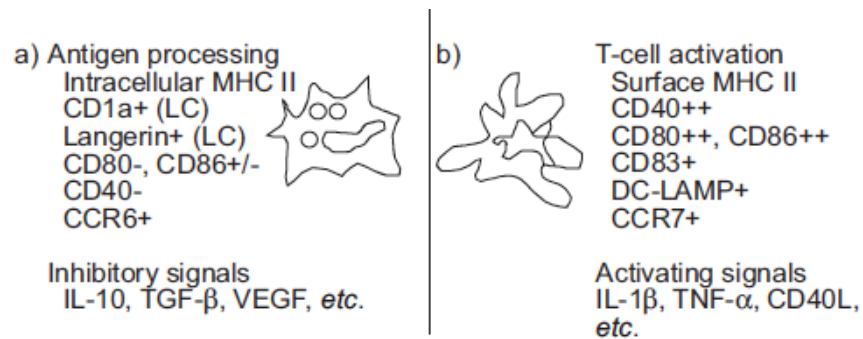
## Traitement

- Diagnostic incident
- Contexte spécifique
- Contexte orphelin
- Approches ciblées

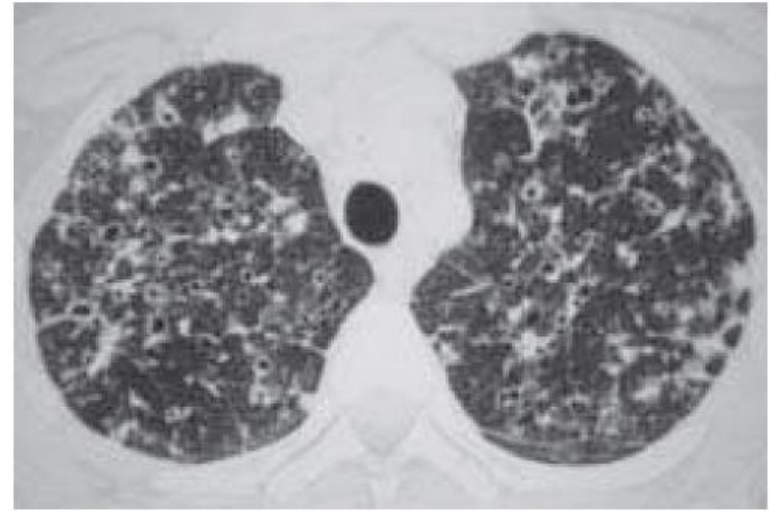
## Pseudotumeurs et entités frontières

- Tumeurs myofibroblastiques
- Histiocytose Langerhansienne

# Histiocytose à cellules de Langerhans



**FIGURE 5.** Comparison of the surface phenotype and inhibitory/activating signal micro-environment of: a) immature, and b) mature dendritic cells (DCs). MHC II: class II major histocompatibility complex; LC: Langerhans' cell; CCR: CC chemokine receptor; IL: interleukin; TGF: transforming growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; LAMP: lysosome-associated membrane protein; TNF: tumour necrosis factor; CD40L: CD40 ligand.





### Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis

#### Profiling of Multifocal Tumors Using Next-Generation Sequencing Identifies Concordant Occurrence of *BRAF* V600E Mutations

*Samuel A. Yousem, MD, FCCP; Sanja Dacic, MD, PhD; Yuri E. Nikiforov, MD, PhD; and Marina Nikiforova, MD*

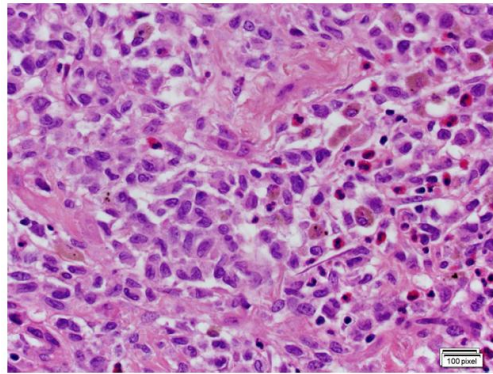
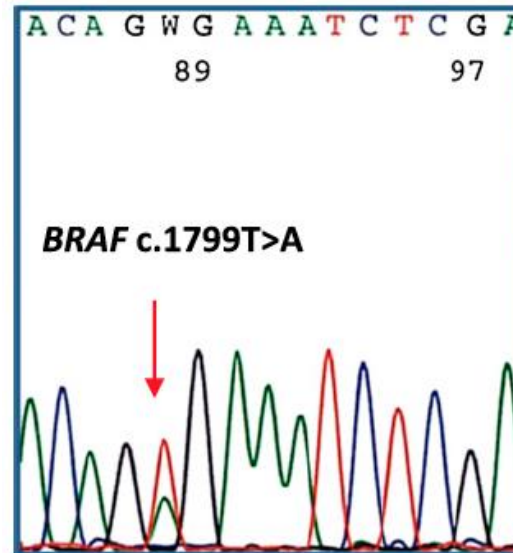


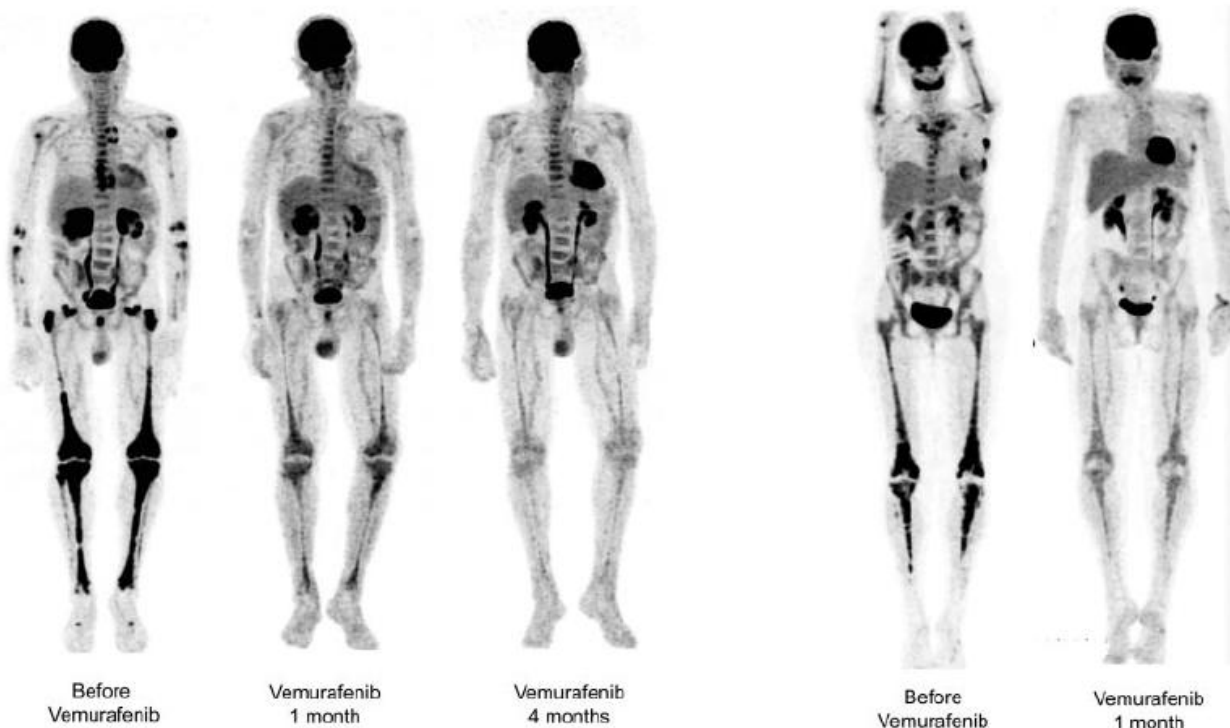
FIGURE 2. Within the stellate nodule of pulmonary Langerhans cell histiocytosis are a mixture of cells dominated by the characteristic Langerhans cell with folded reniform nuclei and eosinophilic cytoplasm. In the background are smokers-type pigmented macrophages, bilobed eosinophils, lymphocytes, and stromal myofibroblasts. There were no distinctive histologic features that separated cases with and without *BRAF* V600E mutations (hematoxylin-eosin, original magnification  $\times 600$ ).



# Plenary Paper

## Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the *BRAF* V600E mutation

\*Julien Haroche,<sup>1,2</sup> \*Fleur Cohen-Aubart,<sup>1,2</sup> \*Jean-François Emile,<sup>3</sup> \*Laurent Arnaud,<sup>1,2</sup> Philippe Maksud,<sup>4</sup> Frédéric Charlotte,<sup>5</sup> Philippe Cluzel,<sup>6</sup> Aurélie Drier,<sup>7</sup> Baptiste Hervier,<sup>1,2</sup> Neïla Benameur,<sup>8</sup> Sophie Besnard,<sup>9</sup> Jean Donadieu,<sup>10</sup> and Zahir Amoura<sup>1,2</sup>



Patient #1

Patient #2

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Oncologie orpheline

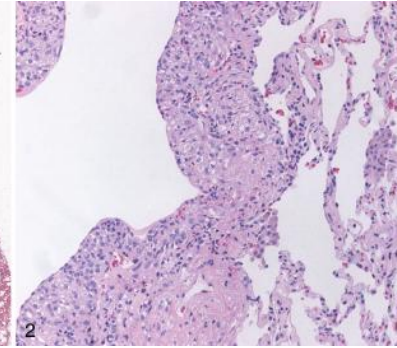
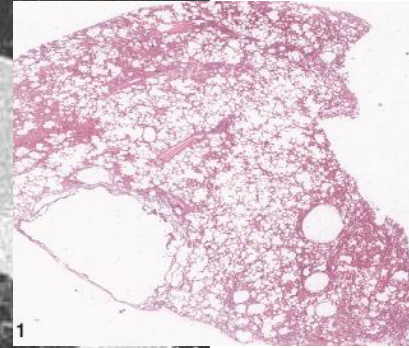
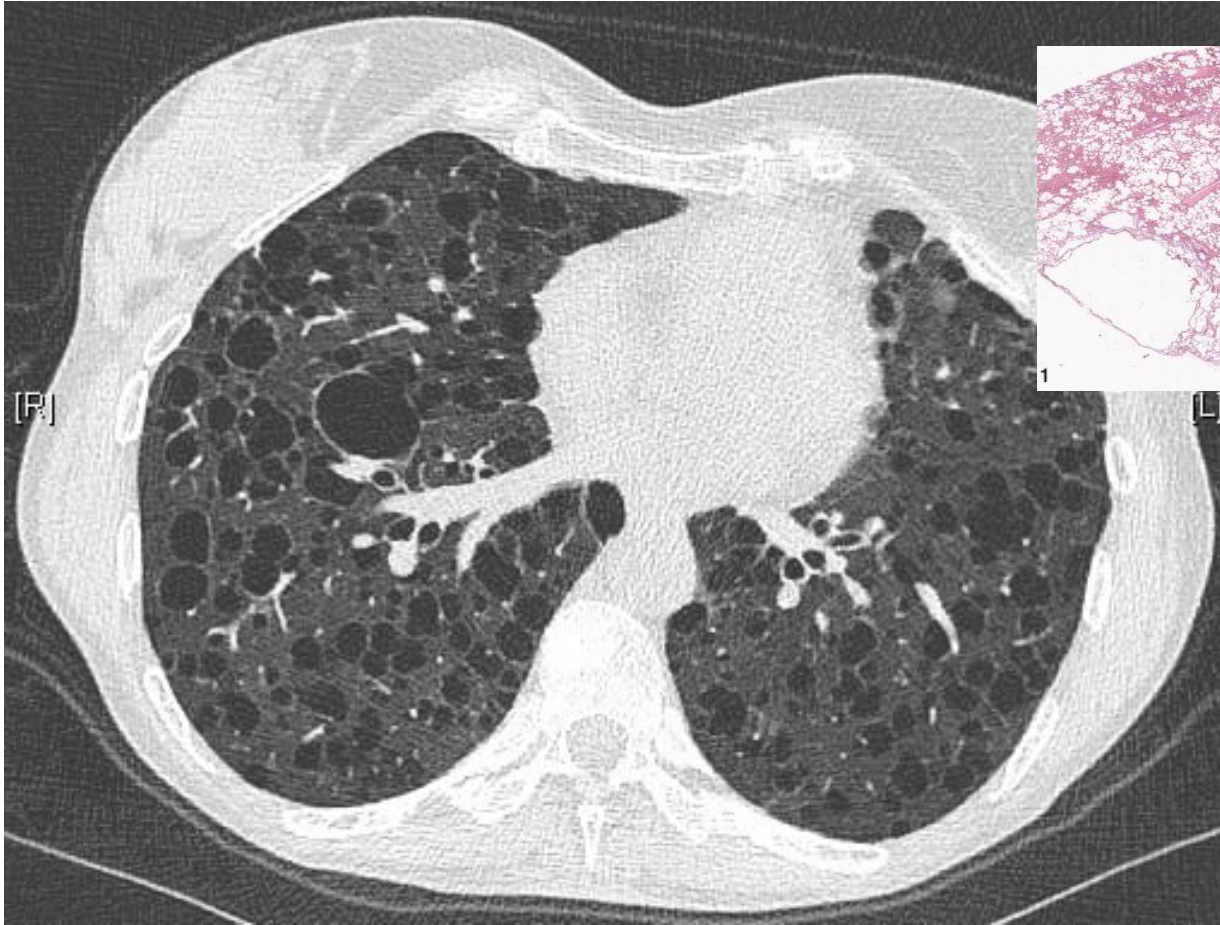
## Traitement

- Diagnostic incident
- Contexte spécifique
- Contexte orphelin
- Approches ciblées

## Pseudotumeurs et entités frontières

- Tumeurs myofibroblastiques
- Histiocytose Langerhansienne
- Lymphangioléiomyomatose

# Lymphangioliéiomyomatose





# Lymphangioléiomyomatose

J Hum Genet (2002) 47:20–28

© Jpn Soc Hum Genet and Springer-Verlag 2002

## ORIGINAL ARTICLE

Teruhiko Sato · Kuniaki Seyama · Hiroaki Fujii  
Hiroshi Maruyama · Yasuhiro Setoguchi  
Shin-ichiro Iwakami · Yoshinosuke Fukuchi  
Okio Hino

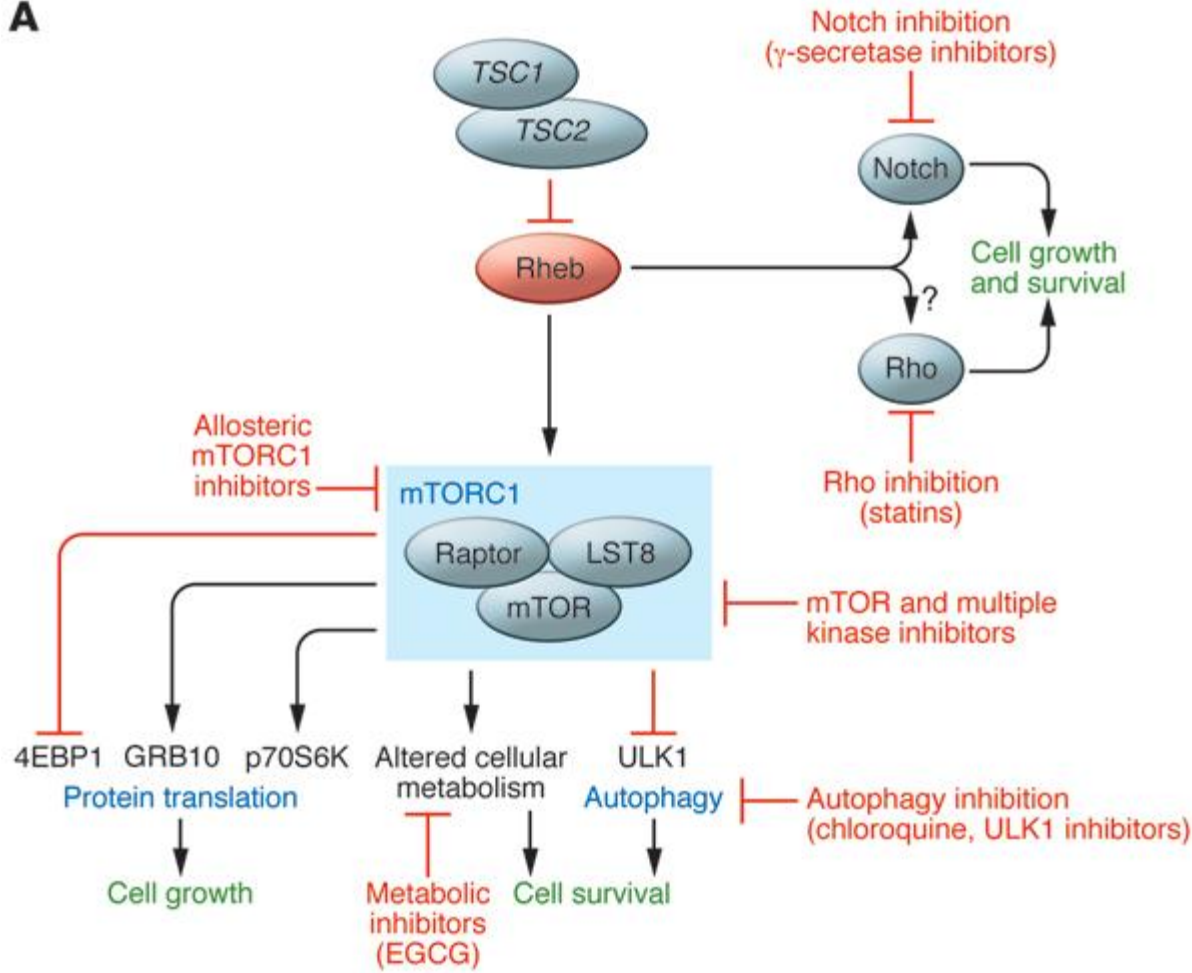
## Mutation analysis of the *TSC1* and *TSC2* genes in Japanese patients with pulmonary lymphangioliomyomatosis

**Table 2.** Mutations of the *TSC* genes in patients with pulmonary lymphangioliomyomatosis

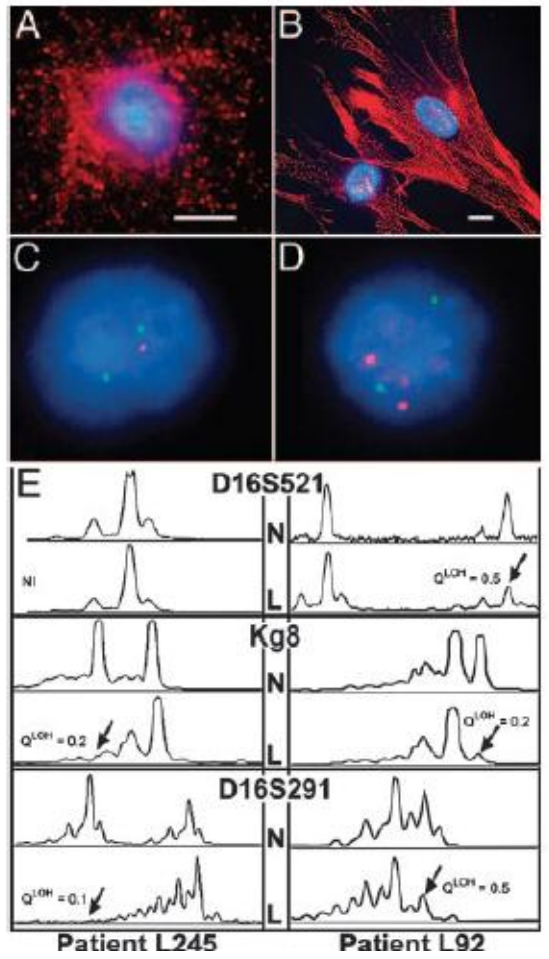
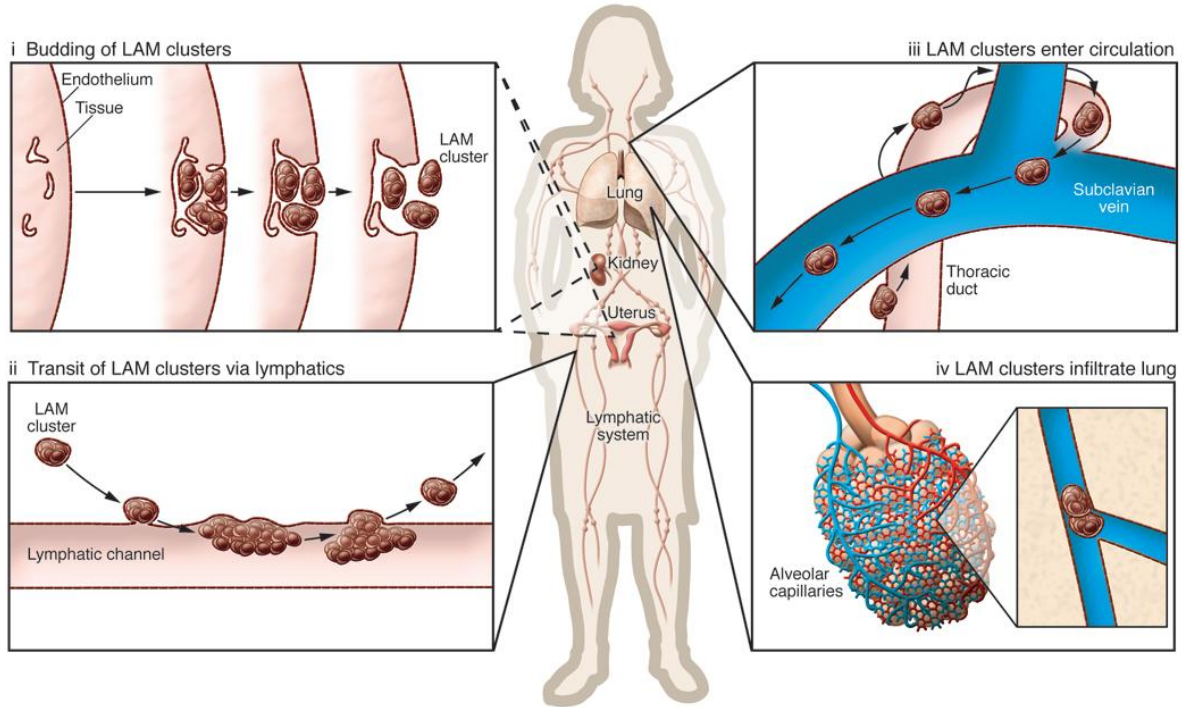
Gene	Category of mutation	Location	Nucleotide alteration	Expected protein alteration	Reference <sup>a</sup>
<b>TSC-LAM</b>					
<i>TSC1</i>	Germline	ex 9	T112G	Try297stop	Strizheva et al. 2001
<i>TSC1</i>	Germline	ex 10	C1222A	Ser334stop	Jones et al. 1999
<i>TSC2</i>	Germline	ex 9	G898A	Gly294Arg	Strizheva et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 16	C1849T	Arg611Trp	Jones et al. 1999
<i>TSC2</i>	Germline	ex 19	T2168G	Leu717Arg	Zhang et al. 1999
<i>TSC2</i>	Germline	ex 23	A2701G	Met895Val	Niida et al. 1999
<i>TSC2</i>	Germline	ex 38	C5042T	Pro1675Leu	Franz et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 39	C5144T	Pro1709Leu	Franz et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 41	C5401T	Arg1795Cys	Strizheva et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 7	G778T	Gln254stop	Strizheva et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 19	G2127A	Trp703stop	Niida et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 29	C3460T	Gln1148stop	Strizheva et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 30	C3773	Ser1252stop	Strizheva et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 9	465-bp deletion	Large deletion	Franz et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 9	Del921-940	Met301fs → aa330stop	Franz et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	Many exons	Large deletion	Loss of tuberin	Jones et al. 1999
<i>TSC2</i>	Germline	ex 18	Del1978-79	Gly654fs → aa655stop	Franz et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 24	Del2832-2833TA	Thr938fs → aa958stop	Beauchamp et al. 1998
<i>TSC2</i>	Germline	ex 27	Del3232A	Ser1072fs → aa1081stop	Franz et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 37	Del4891A	Met1625fs → aa1671stop	this study (LTK22)
<i>TSC2</i>	Germline	ex 38	Del5069-5086+16	NA <sup>b</sup>	Franz et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 40	Del5256-5273	6 aa in-frame deletion	Strizheva et al. 2001
<i>TSC2</i>	Germline	ex 9	Del993G	Multiple splicing products	Maruyama et al. 2001 and this study (LKM14)
<i>TSC2</i>	Germline	int 18	G2116-1A	NA <sup>b</sup>	Franz et al. 2001
<b>Sporadic LAM</b>					
<i>TSC1</i>	Germline	ex 6	C716A	Cys165stop	This study (LNK8)
<i>TSC2</i>	Somatic	ex 16	G1850A	Arg611Gln	Carsillo et al. 2000
<i>TSC2</i>	Somatic	ex 10	G1114T	Glu366stop	Carsillo et al. 2000
<i>TSC2</i>	Somatic	ex 5	Del547-550CTTC	Leu177fs → aa180stop	Carsillo et al. 2000
<i>TSC2</i>	Somatic	ex 18	Del2079-2091	Ser687fs → aa693stop	Carsillo et al. 2000
<i>TSC2</i>	Somatic	ex 33	Del4267C	Arg1417fs → aa1475stop	This study (LMJ7)
<i>TSC2</i>	Somatic	ex 33	Ins4109T	Ser1364fs → aa1413stop	This study (LMJ7)
<i>TSC2</i>	Somatic	ex 40	Ins5196-5199TGCA	His1726fs → aa1729stop	This study (LIY26)

# Lymphangioliomyomatose

A

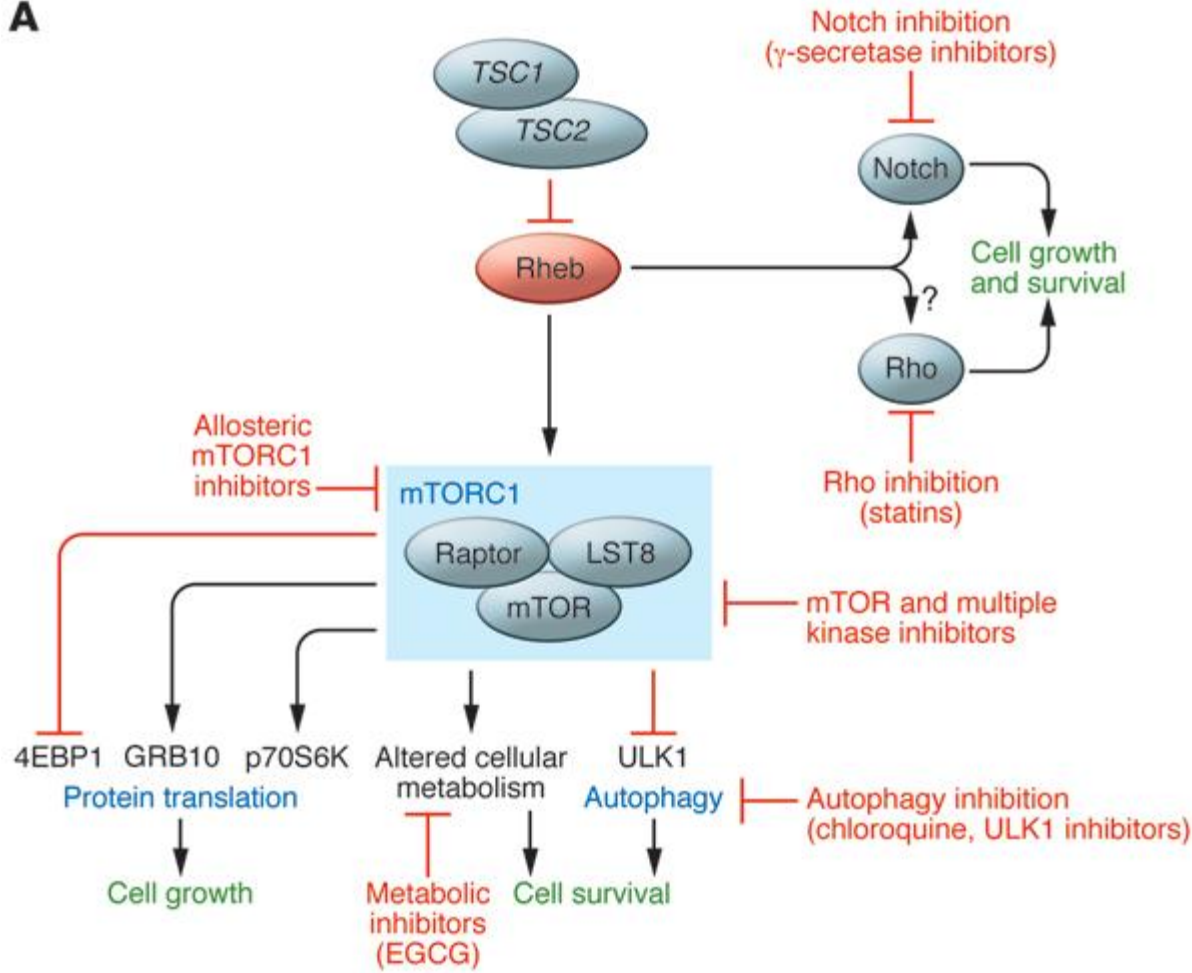


# Lymphangioliomyomatose



# Lymphangioléiomyomatose

**A**



# Lymphangioliomyomatose

ORIGINAL ARTICLE

## Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangioliomyomatosis

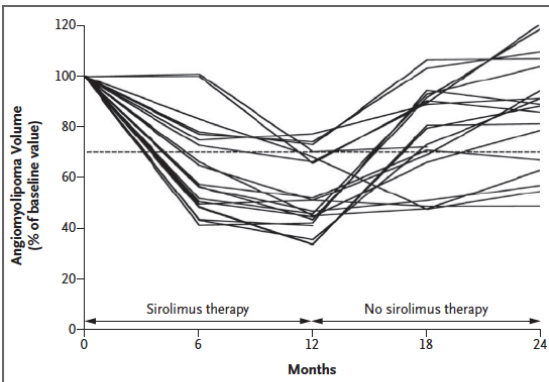
John J. Bissler, M.D., Francis X. McCormack, M.D., Lisa R. Young, M.D., Jean M. Elwing, M.D., Gail Chuck, L.M.T., Jennifer M. Leonard, R.N., Vincent J. Schmithorst, Ph.D., Tal Laor, M.D., Alan S. Brody, M.D., Judy Bean, Ph.D., Shelia Salisbury, M.S., and David N. Franz, M.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

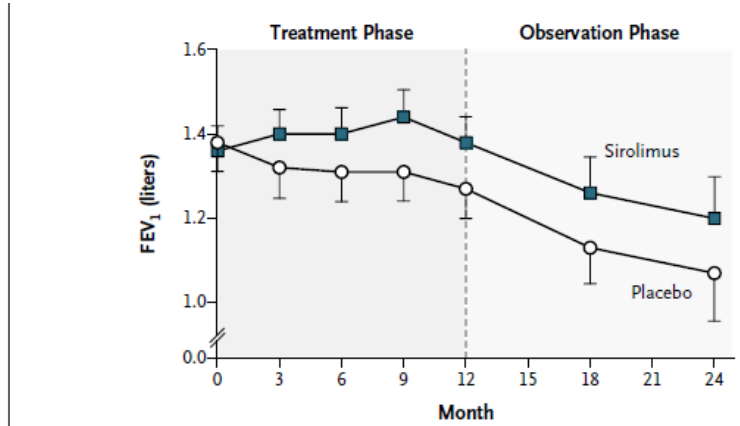
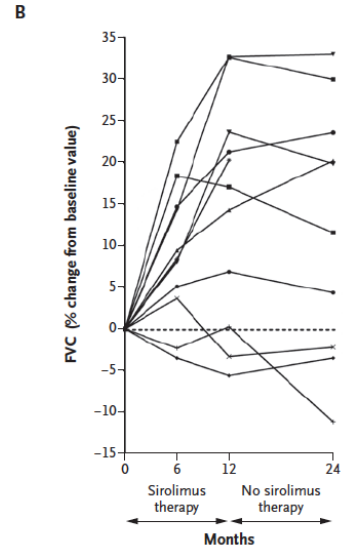
ESTABLISHED IN 1812 APRIL 28, 2011 VOL. 364 NO. 17

## Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioliomyomatosis

Francis X. McCormack, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Joel Moss, M.D., Ph.D., Lianne G. Singer, M.D., Charlie Strange, M.D., Koh Nakata, M.D., Ph.D., Alan F. Barker, M.D., Jeffrey T. Chapman, M.D., Mark L. Brantly, M.D., James M. Stocks, M.D., Kevin K. Brown, M.D., Joseph P. Lynch, III, M.D., Hilary J. Goldberg, M.D., Lisa R. Young, M.D., Brent W. Kinder, M.D., Gregory P. Downey, M.D., Eugene J. Sullivan, M.D., Thomas V. Colby, M.D., Roy T. McKay, Ph.D., Marsha M. Cohen, M.D., Leslie Korbee, B.S., Angelo M. Taveira-DaSilva, M.D., Ph.D., Hye-Seung Lee, Ph.D., Jeffrey P. Krischer, Ph.D., and Bruce C. Trapnell, M.D., for the National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium and the MILES Trial Group\*



**Figure 2. Angiomyolipoma Volume in the Patients with the Tuberous Sclerosis Complex or Sporadic Lymphangioliomyomatosis during the Study.** Angiomyolipomas were visualized with the use of abdominal magnetic resonance imaging, and volumetric analysis was performed at baseline and at 2, 4, 6, 12, 18, and 24 months. The angiomyolipoma volume at each visit is expressed as a percentage of the baseline size. The dashed line represents 70% of the baseline value; data below the line indicate that the mean angiomyolipoma volume was reduced by 30% or more.



	0	3	6	9	12	18	24
<b>No. at Risk</b>							
Sirolimus	46	43	41	38	41	21	14
Placebo	43	40	42	39	34	22	13

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Oncologie orpheline

## Traitement

- Diagnostic incident
- Contexte spécifique
- Contexte orphelin
- Approches ciblées

## Pseudotumeurs et entités frontières

- Tumeurs myofibroblastiques
- Histiocytose Langerhansienne
- Lymphangioléiomyomatose

## Projets et initiatives

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Oncologie orpheline

## Traitement

- Diagnostic incident
- Contexte spécifique
- Contexte orphelin
- Approches ciblées

## Pseudotumeurs et entités frontières

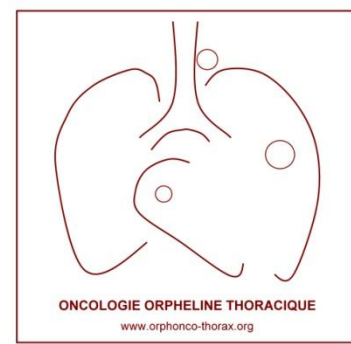
- Tumeurs myofibroblastiques
- Histiocytose Langerhansienne
- Lymphangioléiomyomatose

## Projets et initiatives

- Projet Oncologie Orpheline

# Projet oncologie orpheline thoracique

## Présentation générale



- **Projet retenu en 2007 par l'INCa**
  - **Unité pilote de coordination** pour la prise en charge des tumeurs malignes rares intra-thoraciques de l'adulte
- **Compétences pluri-disciplinaires coordonnées :**
  - spécialistes d'organe concernés:
    - pneumologues, cardiologues, chirurgiens cardio-thoraciques
  - spécialistes:
    - oncologues, anatomo-pathologistes, radiologues



# Projet oncologie orpheline thoracique

## Observatoire des tumeurs rares intra-thoraciques

- Praticiens participants au projet

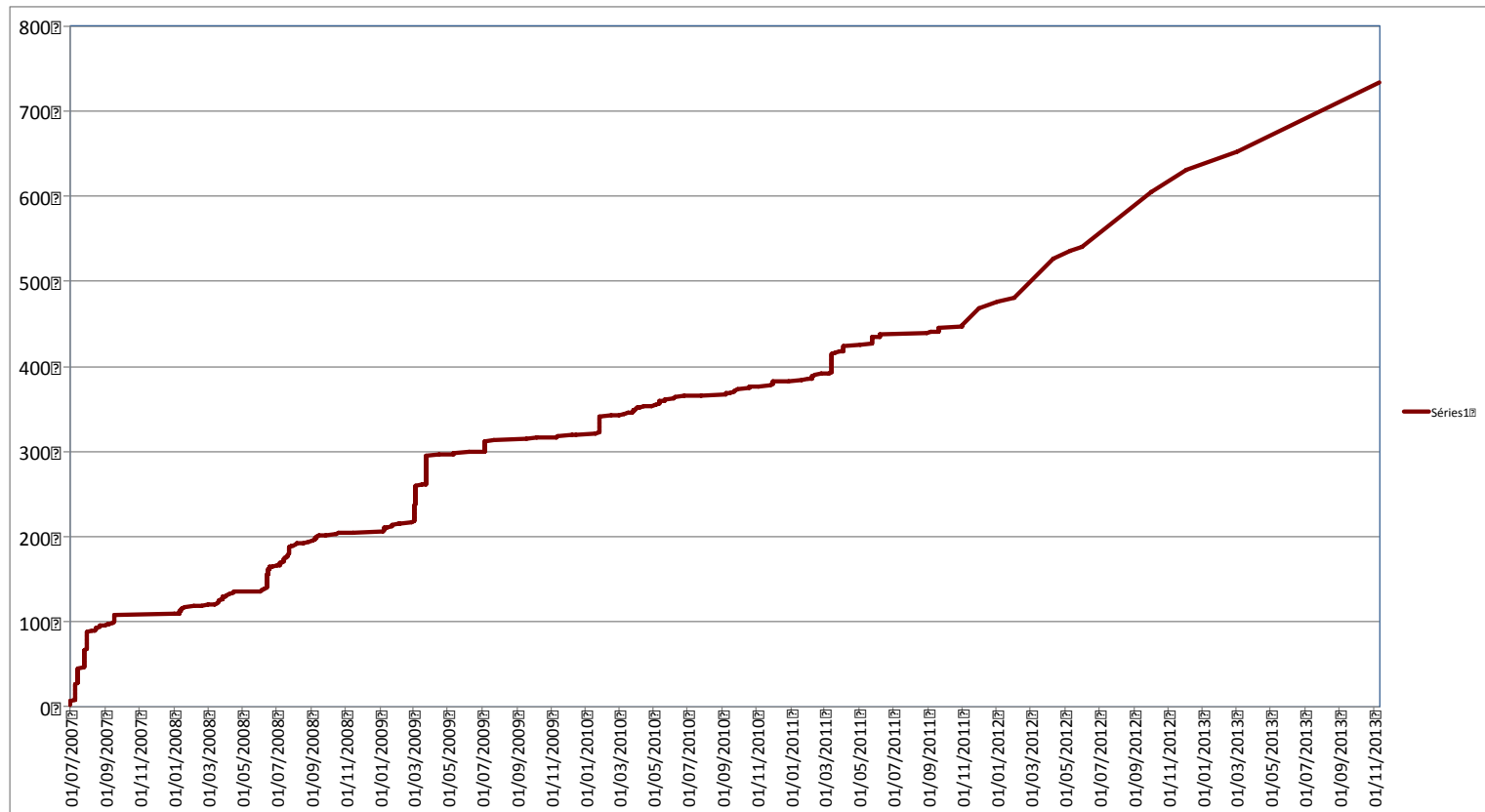
- n=164



# Projet oncologie orpheline thoracique

## Observatoire des tumeurs rares intra-thoraciques

- **Ouverture 07/2007**
  - nombre total de cas déclarés : 734

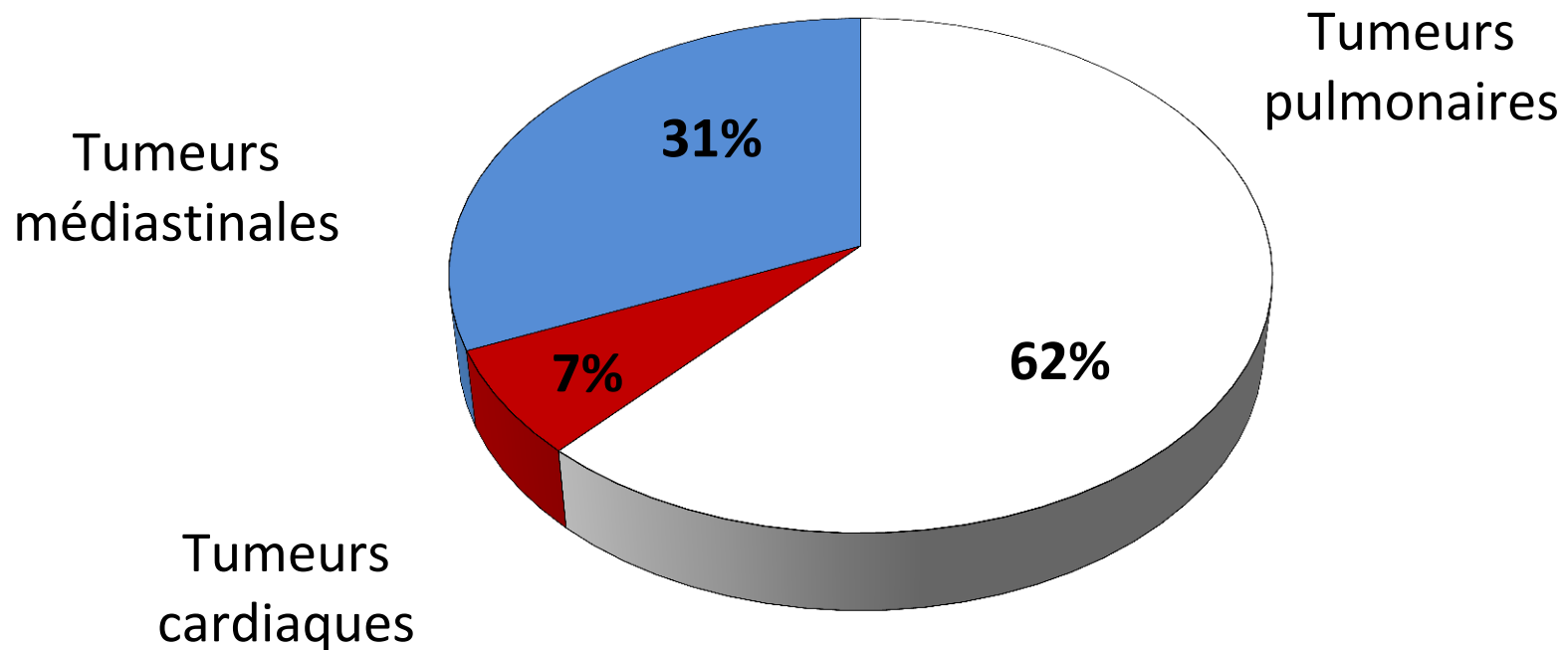


# Projet oncologie orpheline thoracique

## Observatoire des tumeurs rares intra-thoraciques

- Ouverture 07/2007

- nombre total de cas déclarés : 734





Le site dédié aux **tumeurs rares intra-thoraciques de l'adulte**

Accéder à l'espace professionnel

Identifiant   
Mot de passe

[S'inscrire à l'espace professionnel](#)

ACCUEIL

TUMEURS THORACIQUES

Rechercher dans le site

La mise en place de l'unité pour la prise en charge des tumeurs rares intra-thoraciques et de son site internet sont réalisés avec le soutien des [Hospices Civils de Lyon](#) et de l'Institut National du Cancer.

Vous êtes sur la page : Accueil

## Bienvenue sur le site dédié aux tumeurs rares intra-thoraciques de l'adulte

La prise en charge des tumeurs rares du thorax comporte une spécificité diagnostique et thérapeutique autant liée aux secteurs anatomiques concernés - poumon, médiastin et cœur - qu'aux sous-types histo-pathologiques spécifiques, eux-mêmes rares. Il n'existe à ce jour que peu de données sur ces tumeurs, la plupart du temps rapportées dans la littérature de façon isolée sous forme de cas cliniques ou de courtes séries. L'objectif final de notre projet est d'améliorer la prise en charge individuelle de chaque patient, quel que soit le type de tumeur rare, au terme d'une consultation pluridisciplinaire spécifique. Cet objectif requiert la mise en place d'un réseau national de compétences complémentaires, coordonné par une unité pilote expérimentée dans le domaine des tumeurs rares thoraciques.

La première étape du projet vise à mettre en place un OBSERVATOIRE NATIONAL DES CAS DE TUMEURS RARES PULMONAIRES, MEDIASTINALES ET CARDIAQUES (cas incidents, prévalents, et historiques). Cet observatoire permettra de mieux connaître leurs caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques, histo-pathologiques, thérapeutiques, et évolutives, et constitue le point de départ à une définition des problématiques spécifiques posées par ces tumeurs. Nous vous invitons donc à inscrire dans l'Observatoire des tumeurs rares intra-thoraciques les cas de tumeurs orphelines intra-thoraciques que vous diagnostiquez ou suivez.

Ce projet est coordonné par  
l'Unité pilote pour la prise en charge des tumeurs rares intra-thoraciques  
Coordonnateur : [Professeur Jean-François Cordier](#)  
[Nous contacter par courriel](#)  
Adresse :  
Service de Pneumologie - Hôpital Cardio-Vasculaire et Pneumologique Louis Pradel - 28, Avenue Doyen Lépine -  
69677 LYON (Bron) Cedex  
Tél 04 72 35 76 52 | Fax 04 72 35 76 53





Le site dédié aux tumeurs rares Intra-thoraciques de l'adulte

- Espace professionnel
  - RETOUR ESPACE PUBLIC
  - SE DECONNECTER
  - ADMINISTRATION
- ACCUEIL
- ESPACE INFORMATIONS
- DECLARATION DES CAS & RCP**
- ESPACE COLLABORATION
- ESPACE RECHERCHE
- ESPACE PROCEDURES

Fiche de déclaration de cas et de RCP - Windows Internet Explorer

https://www.orphonco-thorax.org/private/declaration\_cas.aspx?PAGE\_CODE=PRIVATE\_DECLARACASRCP\_FORMULAIRE

### Fiche de déclaration de cas et de RCP

Tous les champs précédés d'une étoile sont obligatoires et doivent être renseignés.

\*Titre de la fiche :

#### IDENTIFICATION PEPS

\*Identifiant PEPS :

Mot de passe PEPS :

#### DIAGNOSTIC

Diagnostic :

Localisation :

#### PATIENT

\*Nom :  \*Prénom :

\*Sexe :  Homme  Femme    Vivant :  Oui  Non

Adresse :

\*Commune :

\*Né le :  (jj/mm/aaaa)    \*Lieu de naissance :

Date diagnostic :     Autres maladies :

#### MEDECIN EN CHARGE DU PATIENT

Nom :     Prénom :

Adresse :

Code postal :     Ville :

**Déclarer un cas & RCP**

thérapeutique liée aux sites  
eu de données sur ces  
cas cliniques ou de courtes

quel que soit le type de  
f requiert la mise en place  
entée dans le domaine des

nts, prévalents et historiques  
e par l'Unité pilote de  
ux médecins, chirurgiens,  
i-thoraciques, et la réalisation  
, para-cliniques, évolutives  
on des problématiques  
utir à une meilleure prise en  
ra-thoraciques les cas de

is de chaque tumeur que  
e liste n'est pas limitative, et  
is élargir notre liste.

Rechercher dans le site

## Fiche de déclaration de cas et de RCP

Tous les champs précédés d'une étoile sont obligatoires et doivent être renseignés.

\*Titre de la fiche : 

## IDENTIFICATION PEPS

\*Identifiant PEPS : Mot de passe PEPS : 

## DIAGNOSTIC

Diagnostic : Localisation : 

## PATIENT

\*Nom :  \*Prénom : \*Sexe :  Homme  Femme Vivant :  Oui  NonAdresse : \*Commune : \*Né le :  \*Lieu de naissance : Date diagnostic :  Autres maladies : 

## MEDECIN EN CHARGE DU PATIENT

Nom :  Prénom : Adresse : Code postal :  Ville : 

## DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE

## Anatomo-pathologiste

Nom :  Prénom : Adresse : Code postal :  Ville : 

## Examen

Date :  Numérol(s) référence : Organe(s) biopsie(s) : Stade/TNM (si approprié) : 

## ETAPE DE LA DECLARATION

 Déclaration  Discussion en RCP

## ANTECEDENTS ET HISTOIRE DE LA MALADIE

Performance status OMS :  Tabagisme :  Oui  Non

## QUESTION POSEE :

Déclarer un cas &amp; RCP

autique liée aux sites  
onnées sur ces  
iques ou de courtessoit le type de  
ert la mise en place  
ans le domaine desévalents et historiques  
Unité pilote de  
ecins, chirurgiens,  
iques, et la réalisation  
cliniques, évolutives  
problématiques  
ne meilleure prise en  
sériques les cas deaque tumeur que  
'est pas limitative, et  
r notre liste.

# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Oncologie orpheline

## Traitement

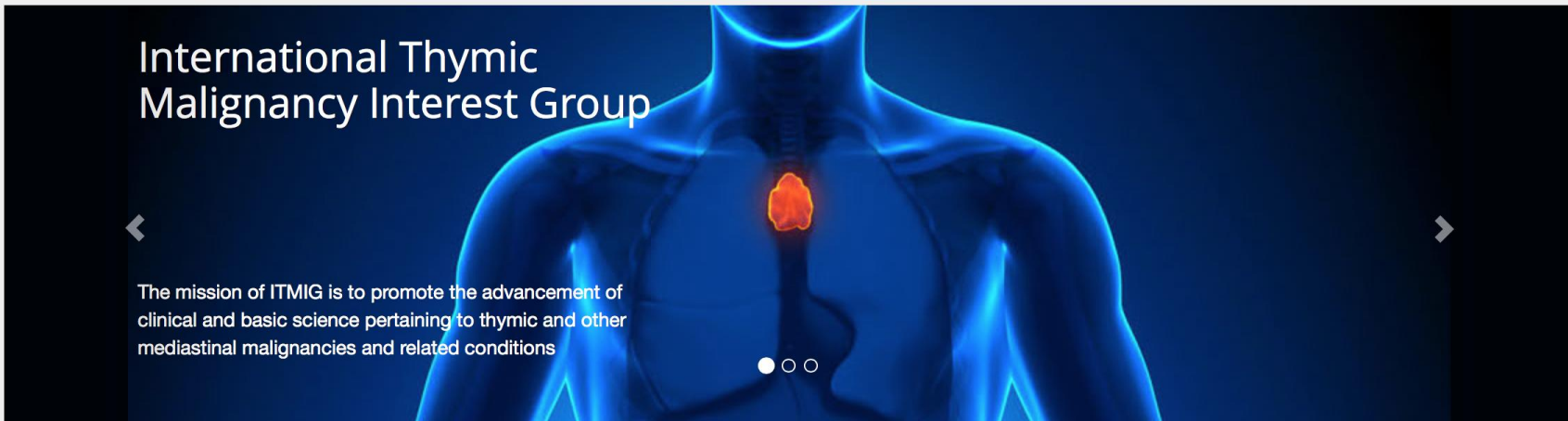
- Diagnostic incident
- Contexte spécifique
- Contexte orphelin
- Approches ciblées

## Pseudotumeurs et entités frontières

- Tumeurs myofibroblastiques
- Histiocytose Langerhansienne
- Lymphangioléiomyomatose

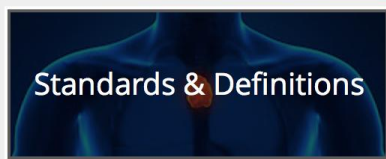
## Projets et initiatives

- Projet Oncologie Orpheline
- ITMIG

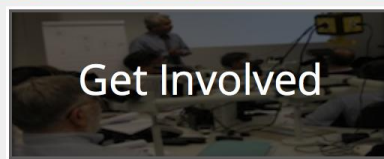


## International Thymic Malignancy Interest Group

The mission of ITMIG is to promote the advancement of clinical and basic science pertaining to thymic and other mediastinal malignancies and related conditions



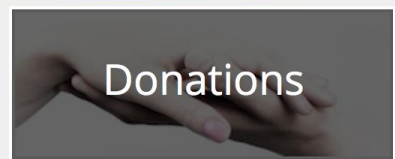
Standards & Definitions



Get Involved



Patients / Family



Donations

### What is ITMIG

The mission of ITMIG is to promote the advancement of clinical and basic science pertaining to thymic and other

### About Thymic

Thymic cancer is a cancer of the thymus gland or thymic tissue. The thymus gland is in the upper part of the

### News & Updates

ITMIG 2014





# ITMIG Databases: website



HELP

LOGIN REGISTER

- HOME
  - RESOURCES
  - MEMBERS
  - EXPLORE
  - ABOUT
- Q

## ITMIG INTERNATIONAL DATABASES

**The mission of ITMIG** is to promote the advancement of clinical and basic science pertaining to thymic and other mediastinal malignancies.

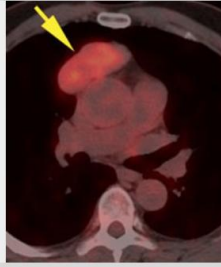
The primary goals are to provide infrastructure for international collaboration, promote a science-based approach, and facilitate dissemination of knowledge about thymic malignancies in order to improve the outcomes of people diagnosed with this condition.

### PROSPECTIVE DATABASE

**Collecting Data**  
Contribute patient data to the [Prospective Database](#). Use [Getting Started](#) to learn how.

**Exploring Data**  
Browse and explore with [Prospective Data Viewers](#).

**Authorized users** contribute and view data from their own hospitals.



### DATABASE ACCESS: GET REGISTERED!

Click for [Access Instructions](#).

Did you remember to [request authorization](#) after you registered? "Getting Started" instructions will be sent to you when authorization is granted.

**Questions?** Click the Help button and send a ticket to the ITMIG database support team.



### PROSPECTIVE DATA VIEWERS

[All Clinical Data](#) →  
Browse, search and explore. Audit for missing data.

[Total Patients, Hospitals, Countries](#) →

[Patient Counts by Hospital](#) →

[Treatment Sequence Linked to Staging](#) →  
Analysis of treatment sequence based on staging



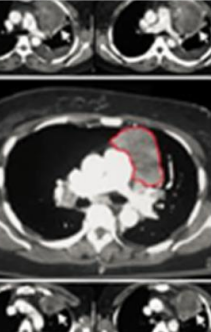
### DATABASE PARTICIPATION DOCUMENTS

**Participation in the ITMIG Databases Project.**  
Download and review these documents:

[Technical, Legal, Structural Aspects of Participation](#) →

[Policies for Participation & Usage](#) →

**Data Use Agreement (DUA)**  
Contributing institutions should download and sign the [DUA](#) → then follow the instructions for returning to ITMIG.



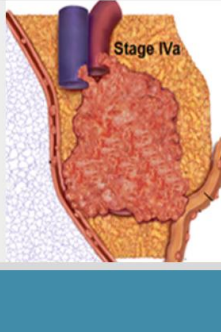
### RETROSPECTIVE DATABASE

**Exploring Data**  
Browse, search and explore the [Retrospective Data](#). CRAB can access deidentified retrospective data [here](#).

**Authorized users** view data from their own hospitals.

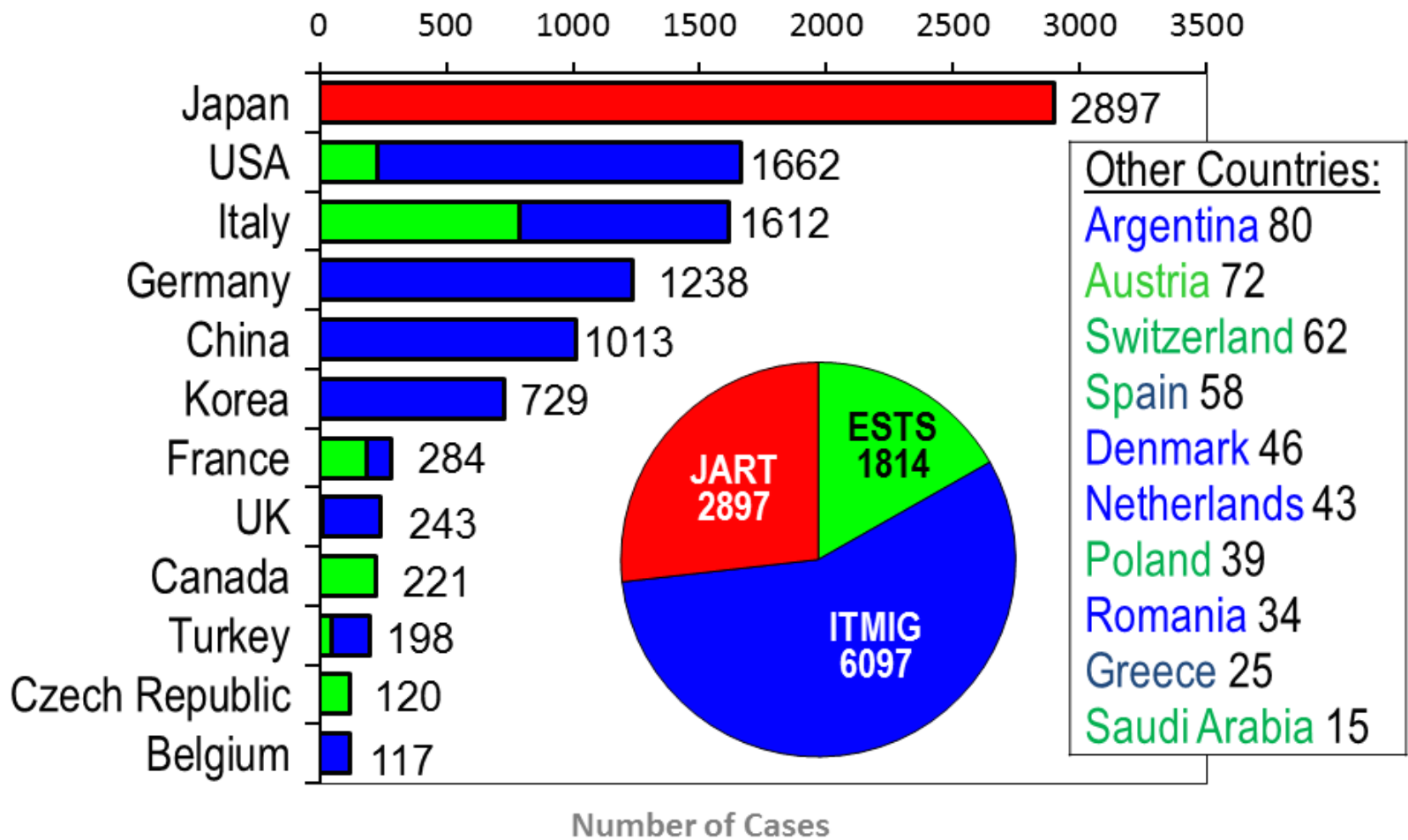
**Collecting Data**  
Data was collected using this [Retrospective Spreadsheet](#) and [datasheet description](#). Data collection

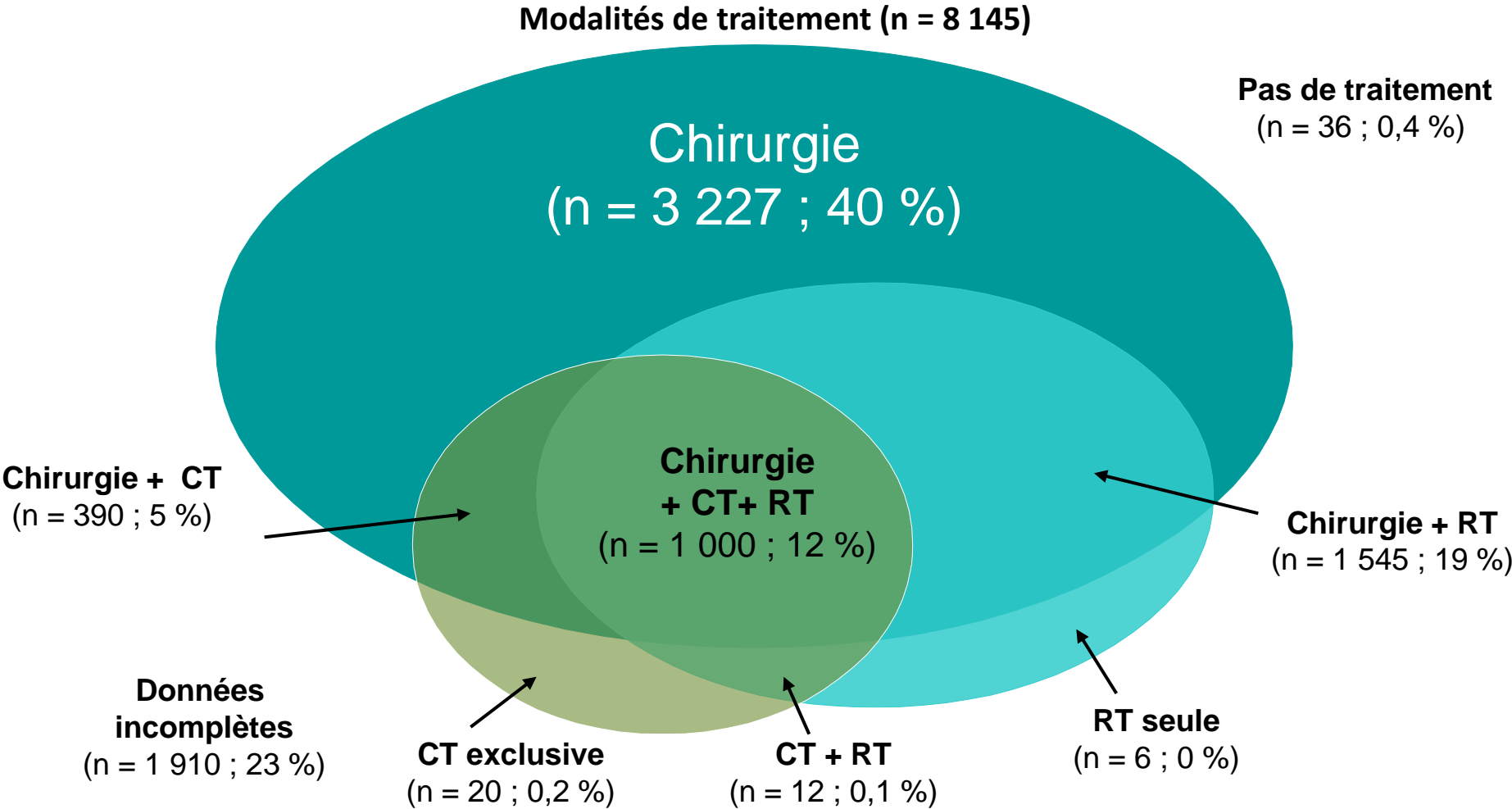
From the **ITMIG Annual Newsletter for 2012**.



# ITMIG Retrospective Database

**ITMIG/IASLC Retrospective Data Base**  
**Number of Cases by Country; 10,808 Total Cases**



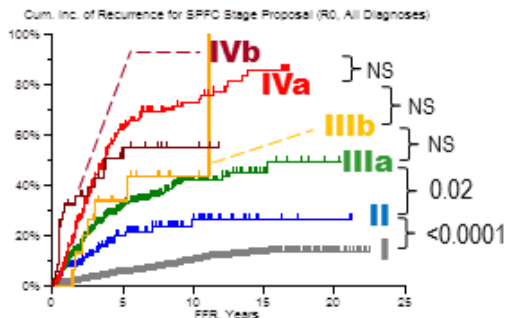


# The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for an Evidence-Based Stage Classification System for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors

Frank C. Detterbeck, MD,\* Kelly Stratton, MS,† Dorothy Giroux, MS,† Hisao Asamura, MD,‡ John Crowley, PhD,† Conrad Falkson, MBChB,§, Pier Luigi Filosso, MD,||, Aletta A. Frazier, MD,|| || Giuseppe Giaccone, MD,¶, James Huang, MD,#, Jhngook Kim, MD,\*\*, Kazuya Kondo, MD,††, Marco Lucchi, MD,‡‡, Mirella Marino, MD,§§, Edith M. Marom, MD,|| ||, Andrew G. Nicholson, MD,¶¶, Meinoshin Okumura, MD,##, Enrico Ruffini, MD,||, Paul Van Schil, MD,\*\*\* on behalf of the Staging and Prognostic Factors Committee,††† Members of the Advisory Boards,‡‡‡ and Participating Institutions of the Thymic Domain§§§

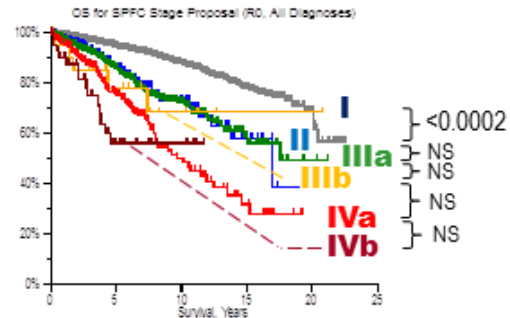
Figure e1: Outcomes of all Patients by Proposed Stage Groups

Recurrence, R0



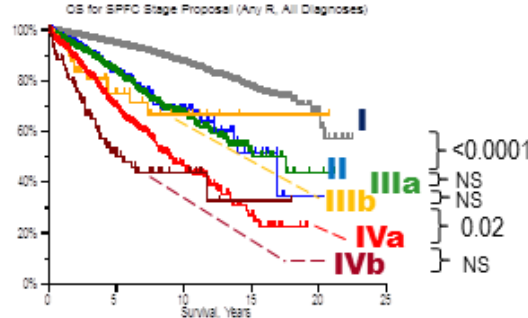
Stage	Events/N	5-Yr Estimate (CI)	10-Yr Estimate (CI)
I	192/3659	5.1% (5.1, 5.2)	9.7% (9.5, 9.9)
II	22/124	20% (17.6, 22.8)	27% (22.1, 31.1)
IIIa	142/455	32% (29.6, 34.4)	42% (37.0, 46.9)
IIIb	7/18	34% (10.6, 57.4)	43% (20.0, 66.9)
IVa	119/201	62% (47.4, 77.3)	73% (43.3, 100)
IVb	17/35	51% (23.5, 78.0)	55% (27.8, 82.4)

Overall Survival, R0



Stage	Events/N	5-Yr Estimate (CI)	10-Yr Estimate (CI)
I	363/5134	94% (93.6, 95.2)	88% (86.2, 89.2)
II	30/187	87% (80.3, 93.3)	73% (63.5, 83.1)
IIIa	108/588	86% (82.6, 89.2)	73% (67.3, 77.7)
IIIb	5/23	78% (58.7, 97.6)	68% (43.6, 93.1)
IVa	75/251	75% (68.5, 81.7)	50% (39.9, 60.2)
IVb	14/43	56% (38, 74)	56% (38, 74)

Overall Survival, any R



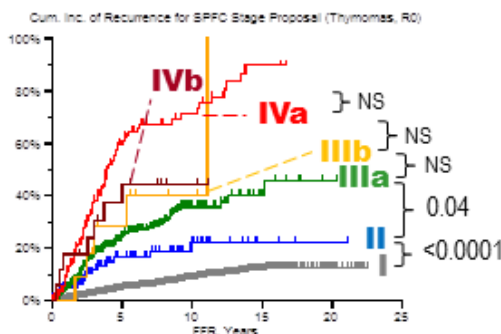
Stage	Events/N	5-Yr Estimate (CI)	10-Yr Estimate (CI)
I	405/5487	94% (93.5, 95)	87% (85.5, 88.5)
II	43/239	84% (77.6, 90)	69% (59.7, 78.1)
IIIa	163/778	83% (80.3, 86.5)	67% (62.4, 72.2)
IIIb	13/57	75% (61.8, 88.1)	67% (50.8, 82.6)
IVa	209/654	70% (65.7, 74.4)	46% (40.1, 52.6)
IVb	43/99	52% (40.2, 63.6)	44% (31.5, 55.9)

# 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

Frank C. Detterbeck, MD,\* Kelly Stratton, MS,† Dorothy Giroux, MS,† Hisao Asamura, MD,‡ John Crowley, PhD,† Conrad Falkson, MBChB,§, Pier Luigi Filosso, MD,||, Aletta A. Frazier, MD,||| Giuseppe Giaccone, MD,¶, James Huang, MD,#, Jhingook Kim, MD,\*\*, Kazuya Kondo, MD,††, Marco Lucchi, MD,‡‡, Mirella Marino, MD,§§, Edith M. Marom, MD,|||, Andrew G. Nicholson, MD,¶¶, Meinoshin Okumura, MD,##, Enrico Ruffini, MD,||, Paul Van Schil, MD,\*\*\* on behalf of the Staging and Prognostic Factors Committee,††† Members of the Advisory Boards,‡‡‡ and Participating Institutions of the Thymic Domain§§§

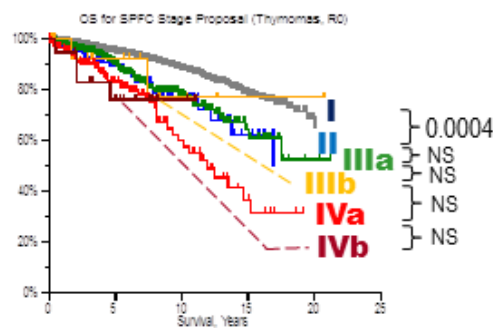
Figure e2: Outcomes of Thymoma Patients by Proposed Stage Groups

Recurrence, R0



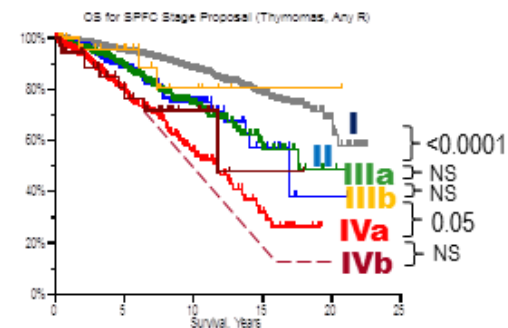
Stage	Events/N	5-Yr Estimate (CI)	10-Yr Estimate (CI)
I	158/3494	4.5% (4.5, 4.5)	8.4% (8.2, 8.5)
II	15/103	17% (14.8, 18.4)	22% (18.6, 26.1)
IIIa	89/350	25% (22.8, 26.3)	36% (31.4, 40.1)
IIIb	5/14	28% (3.6, 53.3)	40% (15.5, 65.2)
IVa	79/135	60% (43.3, 76.5)	71% (39.2, 100)
IVb	7/17	38% (11.6, 63.3)	45% (18.7, 70.4)

Overall Survival, R0



Stage	Events/N	5-Yr Estimate (CI)	10-Yr Estimate (CI)
I	328/4890	95% (94.1, 95.6)	88% (86.8, 89.8)
II	22/147	90% (83.1, 96.1)	77% (66, 86.9)
IIIa	68/447	90% (86.7, 93.2)	78% (72.9, 83.7)
IIIb	2/16	92% (77.8, 100)	77% (46.9, 100)
IVa	42/170	83% (76.5, 90)	60% (47.1, 72.5)
IVb	4/19	76% (55.2, 96.7)	76% (55.2, 96.7)

Overall Survival, any R



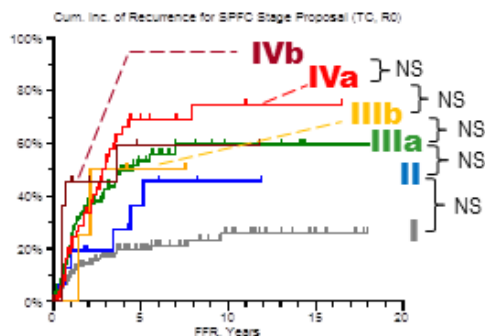
Stage	Events/N	5-Yr Estimate (CI)	10-Yr Estimate (CI)
I	360/5209	95% (94, 95.5)	88% (86.3, 89.3)
II	28/185	89% (82.6, 94.8)	75% (65, 84.5)
IIIa	94/574	89% (85.7, 91.8)	75% (69.3, 80)
IIIb	3/28	96% (87.3, 100)	80% (59.5, 100)
IVa	120/460	80% (75.3, 84.2)	56% (48.3, 63.4)
IVb	9/36	81% (64.9, 96.3)	72% (54.3, 88.9)

# 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

Frank C. Detterbeck, MD,\* Kelly Stratton, MS,† Dorothy Giroux, MS,† Hisao Asamura, MD,‡ John Crowley, PhD,† Conrad Falkson, MBChB,§, Pier Luigi Filosso, MD,||, Aletta A. Frazier, MD,||| Giuseppe Giaccone, MD,¶, James Huang, MD,#, Jhingook Kim, MD,\*\*, Kazuya Kondo, MD,††, Marco Lucchi, MD,‡‡, Mirella Marino, MD,§§, Edith M. Marom, MD,|||, Andrew G. Nicholson, MD,¶¶, Meinoshin Okumura, MD,##, Enrico Ruffini, MD,||, Paul Van Schil, MD,\*\*\* on behalf of the Staging and Prognostic Factors Committee,††† Members of the Advisory Boards,‡‡‡ and Participating Institutions of the Thymic Domain§§§

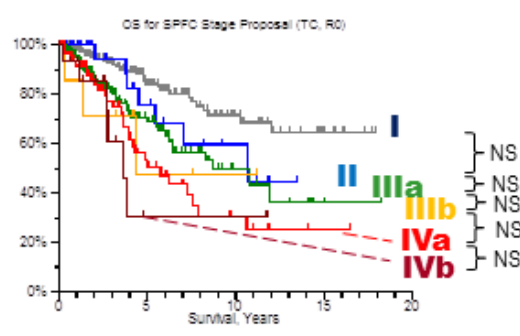
Figure e3: Outcomes of Thymic Carcinoma Patients by Proposed Stage Groups

Recurrence, R0



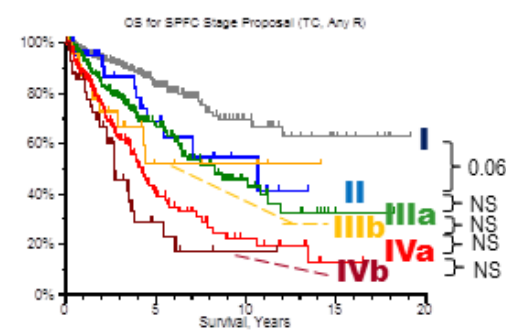
Stage	Events/N	5-Yr Estimate (CI)	10-Yr Estimate (CI)
I	26/139	20% (17.8, 21.4)	26% (21.9, 29.8)
II	6/18	37% (6.1, 67)	46% (15.3, 76.2)
IIIa	45/95	54% (39.7, 67.2)	60% (38, 81.3)
IIIb	2/4	50% (0, 100)	50% (0, 100)
IVa	31/52	69% (27.9, 100)	74% (0, 100)
IVb	6/12	59% (0, 100)	59% (0, 100)

Overall Survival, R0



Stage	Events/N	5-Yr Estimate (CI)	10-Yr Estimate (CI)
I	30/197	84% (77.6, 90.7)	72% (61.8, 81.5)
II	7/36	76% (54.9, 96.6)	60% (27.8, 91.5)
IIIa	38/126	71% (60.7, 80.5)	50% (33, 66.4)
IIIb	3/7	48% (3.5, 91.8)	48% (3.5, 91.8)
IVa	28/65	51% (35.2, 66)	31% (13.9, 47.2)
IVb	6/16	31% (0, 64.4)	31% (0, 64.4)

Overall Survival, any R



Stage	Events/N	5-Yr Estimate (CI)	10-Yr Estimate (CI)
I	38/226	83% (76.6, 89.1)	69% (60, 78.7)
II	11/45	69% (50.2, 87.4)	55% (25.8, 83.7)
IIIa	63/179	68% (59.5, 76)	46% (34.2, 57.7)
IIIb	9/25	52% (27.7, 76.1)	52% (27.7, 76.1)
IVa	79/168	41% (30.6, 50.5)	22% (11.8, 32.5)
IVb	25/44	29% (11.9, 45.9)	17% (1.3, 33.4)

# 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

**TABLE 1. T Descriptors**

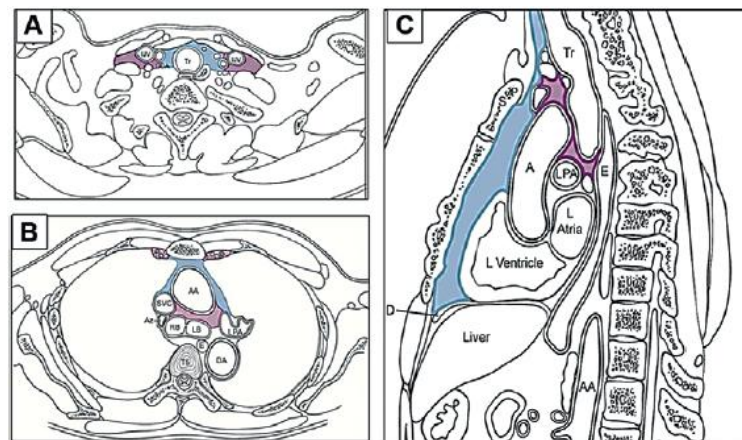
Category	Definition (Involvement of) <sup>a,b</sup>
T1	
a	Encapsulated or unencapsulated, with or without extension into mediastinal fat
b	Extension into mediastinal pleura
T2	Pericardium
T3	Lung, brachiocephalic vein, superior vena cava, chest wall, phrenic nerve, hilar (extrapericardial) pulmonary vessels
T4	Aorta, arch vessels, main pulmonary artery, myocardium, trachea, or esophagus

**TABLE 2. N and M Descriptors**

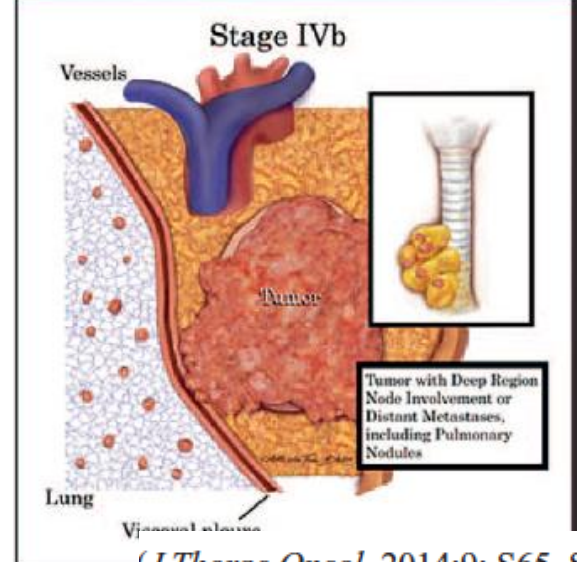
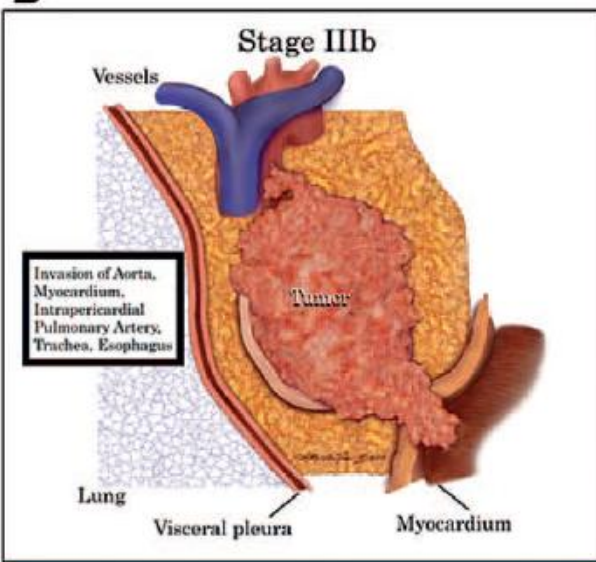
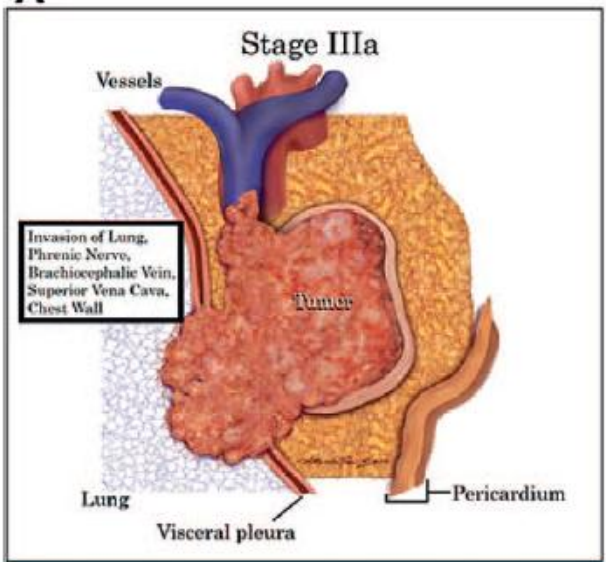
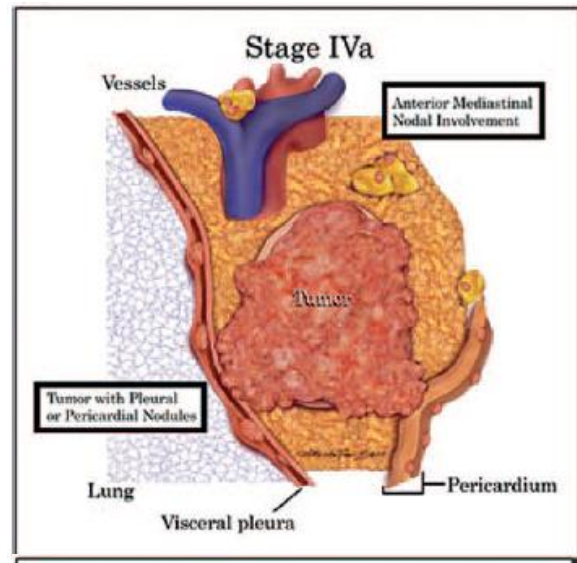
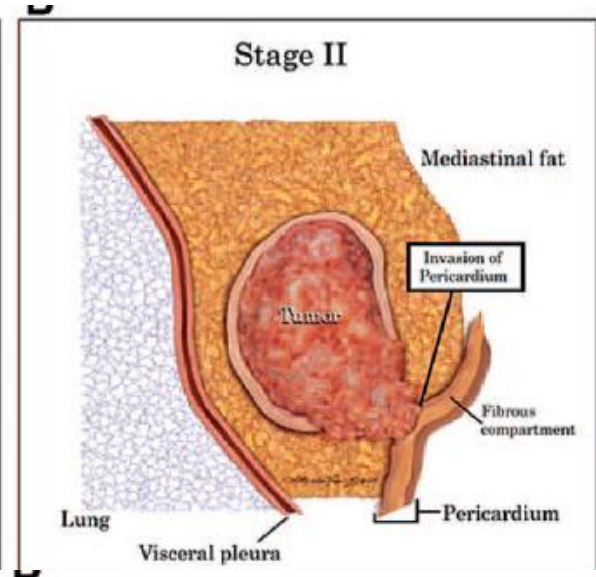
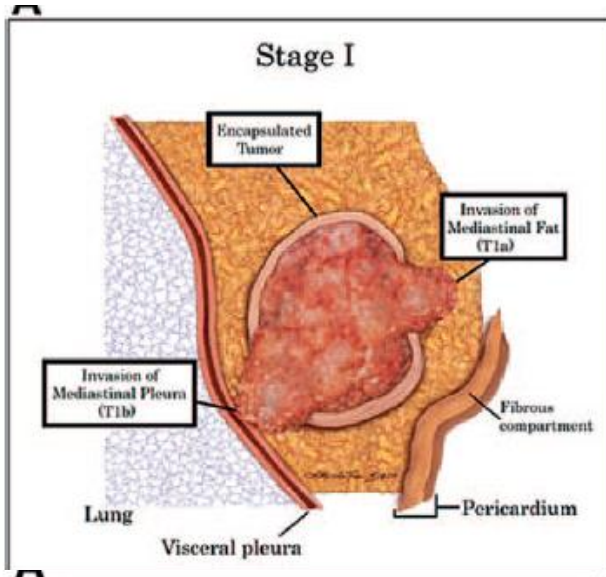
Category	Definition (Involvement of) <sup>a</sup>
N0	No nodal involvement
N1	Anterior (perithymic) nodes
N2	Deep intrathoracic or cervical nodes
M0	No metastatic pleural, pericardial, or distant sites
M1	
a	Separate pleural or pericardial nodule(s)
b	Pulmonary intraparenchymal nodule or distant organ metastasis

**TABLE 3. Stage Grouping**

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IVa	T any	N1	M0
	T any	N0,1	M1a
IVb	T any	N2	M0,1a
	T any	N any	M1b



# 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





# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Oncologie orpheline

## Traitement

- Diagnostic incident
- Contexte spécifique
- Contexte orphelin
- Approches ciblées

## Pseudotumeurs et entités frontières

- Tumeurs myofibroblastiques
- Histiocytose Langerhansienne
- Lymphangioléiomyomatose

## Projets et initiatives

- Projet Oncologie Orpheline
- ITMIG
- RYTHMIC

# Réseau RYTHMIC

## Centres experts pour la prise en charge des thymomes et carcinomes thymiques

- Coordonateur: B. Besse, Institut Gustave Roussy



# Réseau RYTHMIC

## Centres experts pour la prise en charge des thymomes et carcinomes thymiques

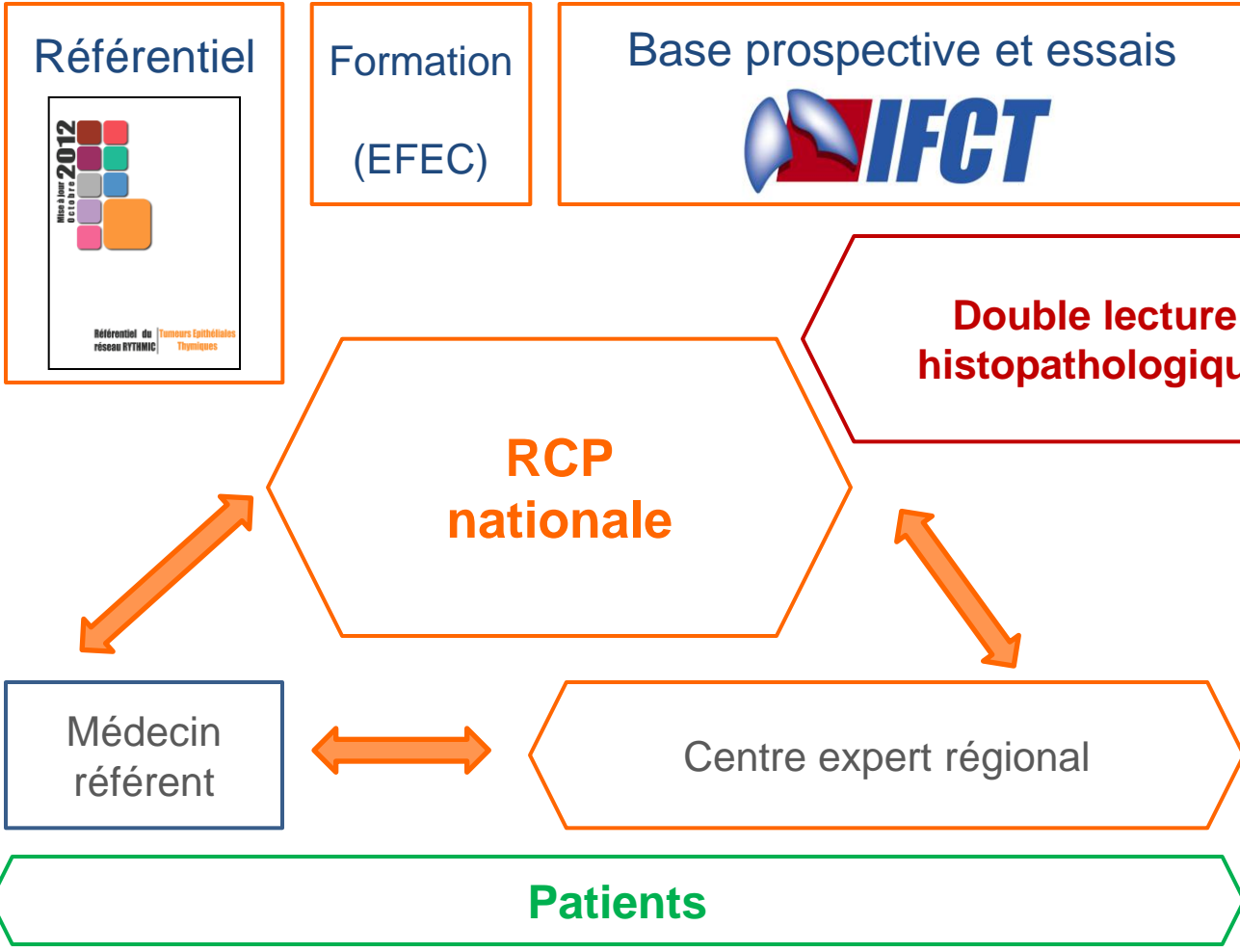


Coordinateur :  
B. Besse (institut Gustave-Roussy, Villejuif)



- Centre national
- Centre régional
- Centre régional
- En réseau

# Réseau RYTHMIC



# RCP nationale de recours: [www.rythmic.org](http://www.rythmic.org)

- **Tous les nouveaux patients**
  - au moins une fois au diagnostic
  - stades précoces/avancés
- **RCP nationale: jeudi 18h**
  - 2 RCP par mois: coordonateur et équipes d'astreintes
  - 1 fiche RCP par dossier (sous format Excel)
  - copie du compte-rendu opératoire /ana-path
- Système d'audioconférence et partage d'écran
- Double lecture anatomopathologique (T. Molina)



# Online virtual tumor board




Anywhere Conferencing

**arkadin**  
COLLABORATION SERVICES

Réunion en ligne [Modifier le titre](#) [Assistance](#) [Quitter la conférence](#)

← Ajouter de nouveaux participants

### PARTAGER

-  LA TOTALITÉ DE VOTRE ÉCRAN
-  CERTAINES DE VOS APPLICATIONS
-  DOCUMENTS EN MODE PRESENTATION

**Invitation instantanée**  
Inviter par email

**Outils Organisateur**

Rejoindre l'audio conférence

🔊 🔊 🔊


💬 📄 ➕

**Participants** [CONSOLE](#)

PROJET THYMIQUE (Vous)  
Organisateur 4795# ?

**Enregistrement**

à: Tous les partic...



# Online virtual tumor board

Anywhere Conferencing

**arkadin**  
COLLABORATION SERVICES

Réunion en ligne [Modifier le titre](#) [Assistance](#) [Quitter la conférence](#)

Invitation instantanée  
Inviter par email

Outils Organisateur

Rejoindre l'audio conférence


Participants **CONSOLE**

PROJET THYMIQUE (Vous)  
Organisateur 4795# ?

**Regional expert teams**

- Thoracic surgeons
- Medical oncologists
- Radiation oncologists
- Pathologists
- Radiologists
- Pneumonologists
- Neurologists

← Ajouter de nouveaux participants

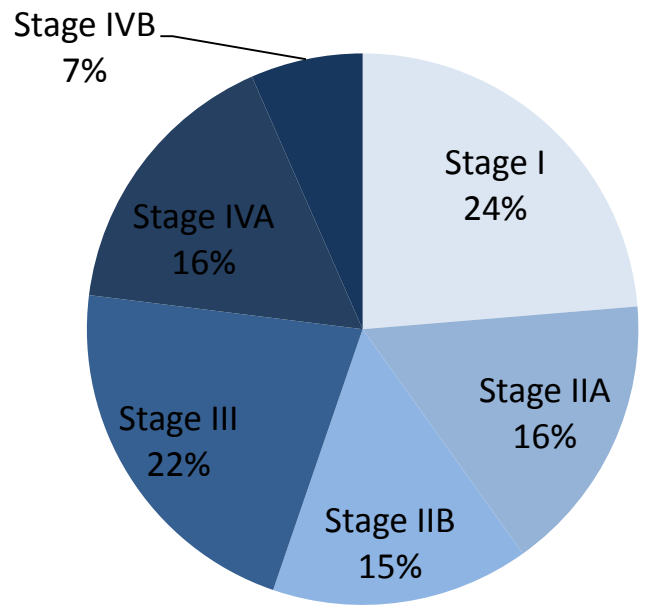


à: Tous les partic...

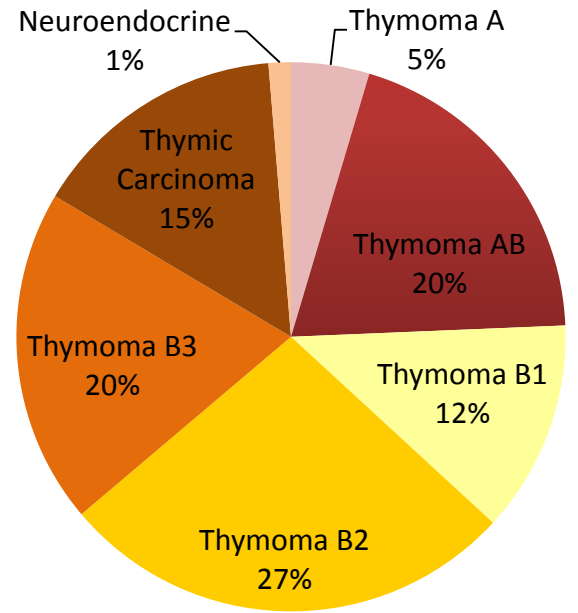
# RYTHMIC: Characteristics of patients

- A global view of the disease, from early to late stage
    - 50% of stage III-IV tumors
    - Histology was of higher grade (B2, B3, Carc) in those cases
- ( $p < 0.001$ )

### Masaoka-Koga-ITMIG stage



### Histology

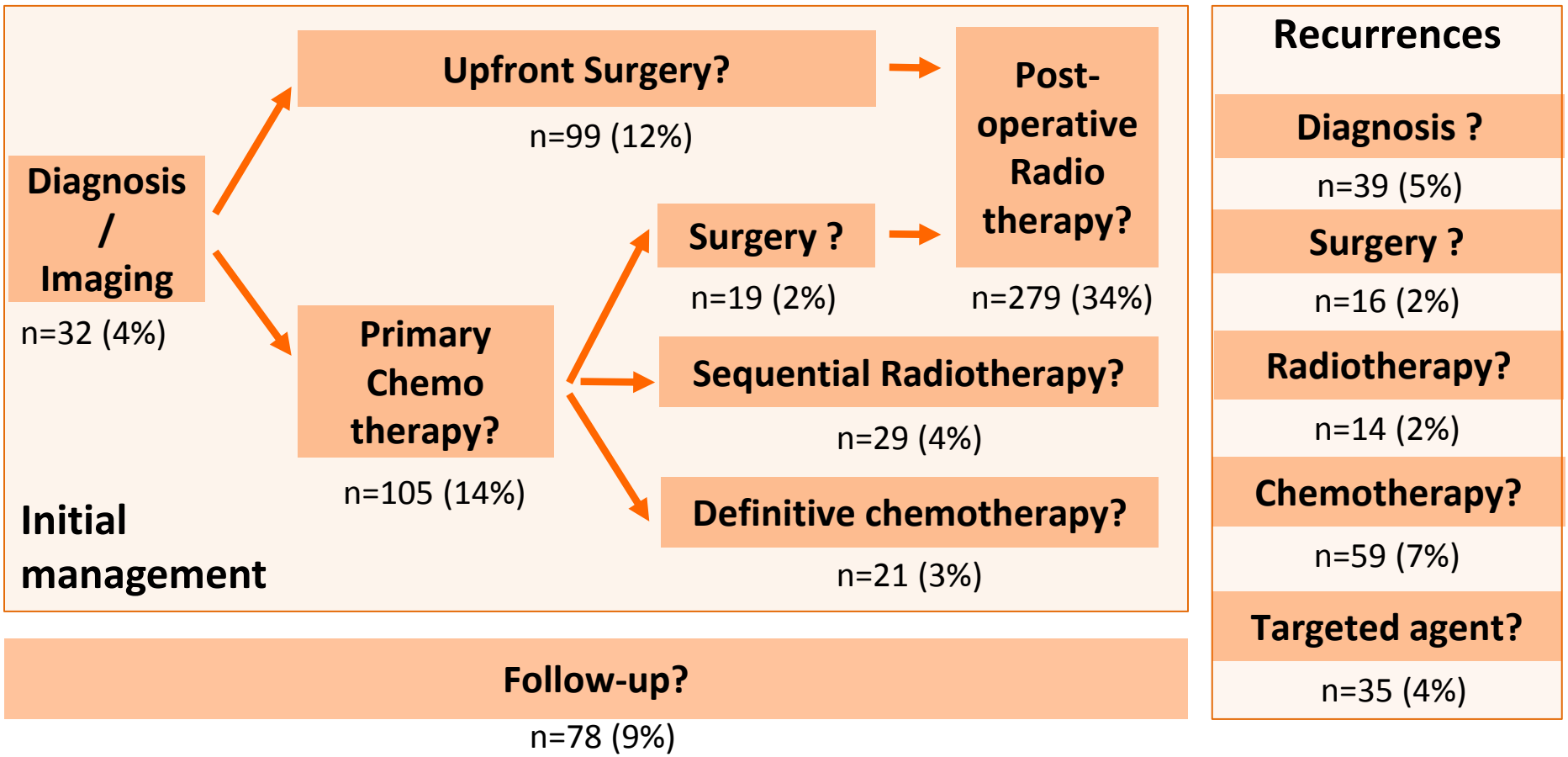


Among 152 fully assessable cases



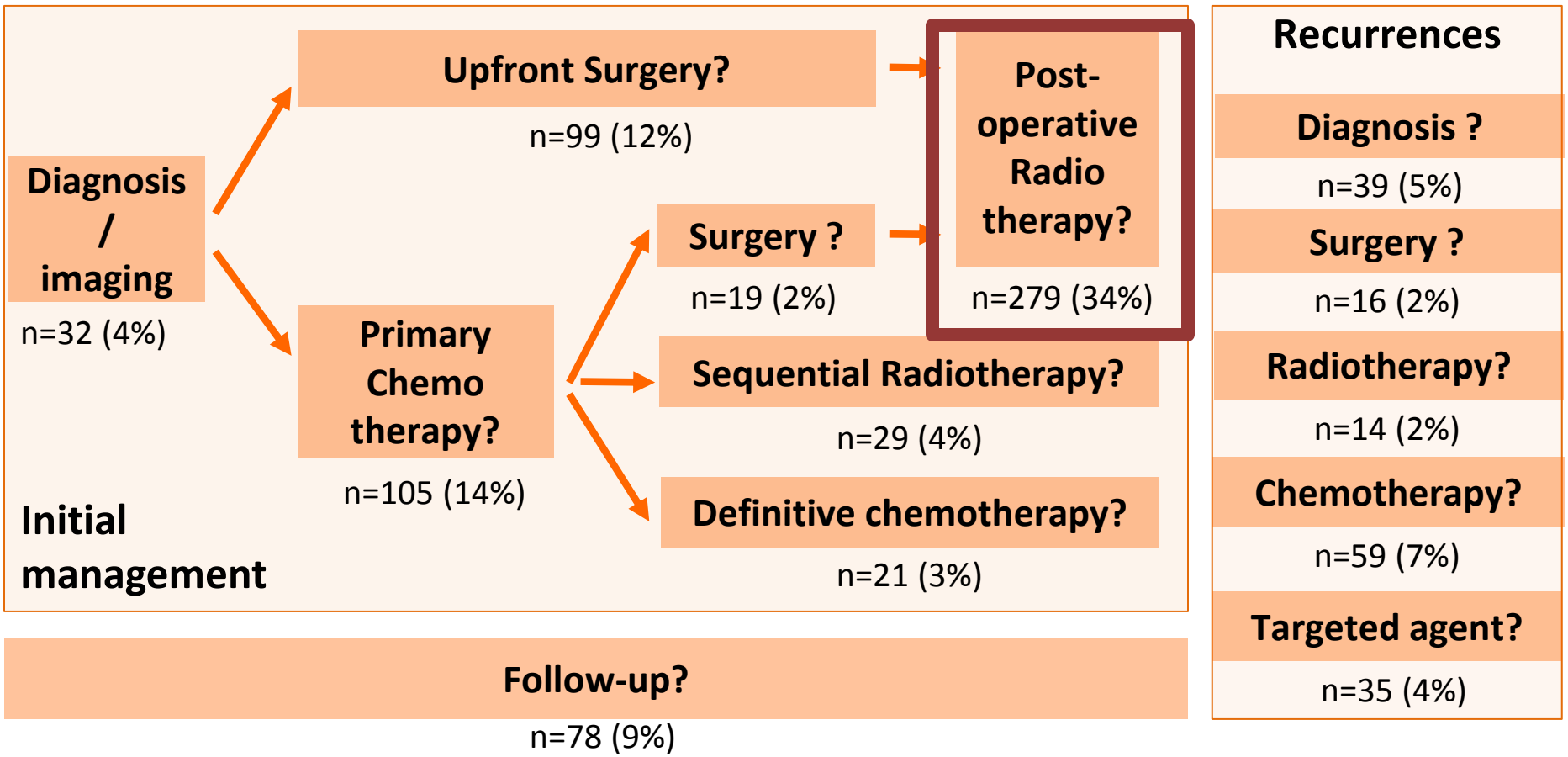
# RYTHMIC: Multidisciplinary tumor board

- 825 questions raised at the national multidisciplinary tumor board



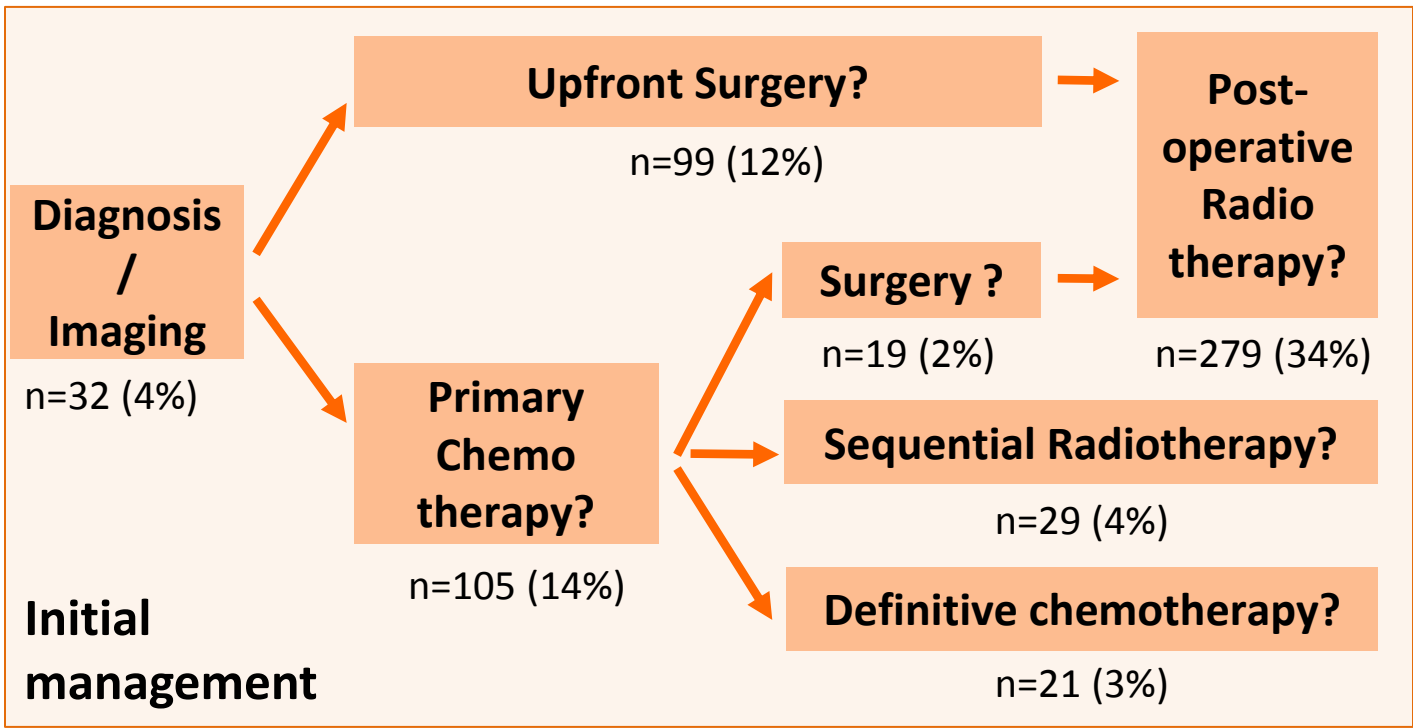
# RYTHMIC: Multidisciplinary tumor board

- Post-operative radiotherapy is the most frequent question raised at the multi-disciplinary tumor board (34% of cases)



# RYTHMIC: Multidisciplinary tumor board

- Follow-up modalities were discussed in 9% of cases

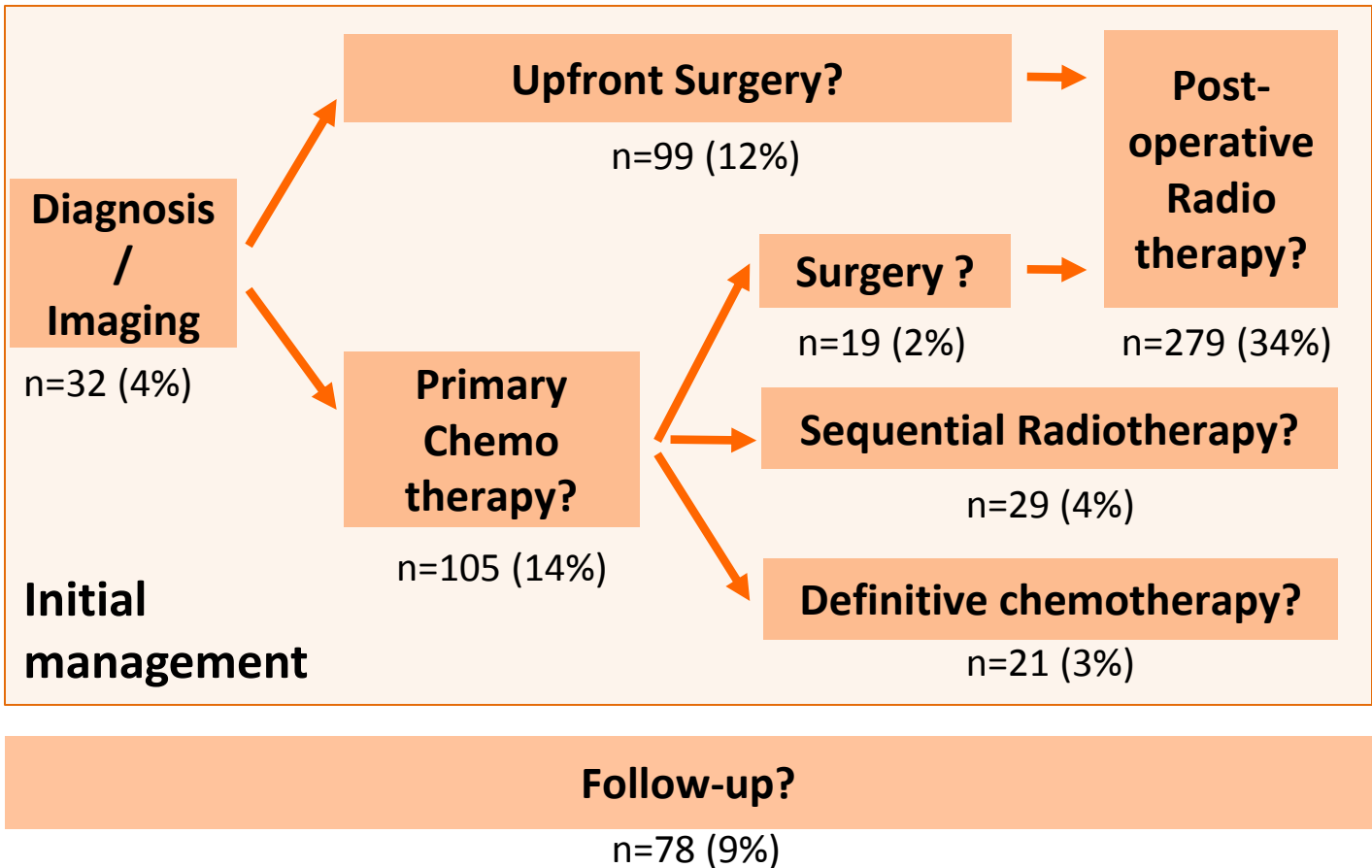


**Follow-up?**  
n=78 (9%)

Recurrences	
<b>Diagnosis ?</b>	n=39 (5%)
<b>Surgery ?</b>	n=16 (2%)
<b>Radiotherapy?</b>	n=14 (2%)
<b>Chemotherapy?</b>	n=59 (7%)
<b>Targeted agent?</b>	n=35 (4%)

# RYTHMIC: Multidisciplinary tumor board

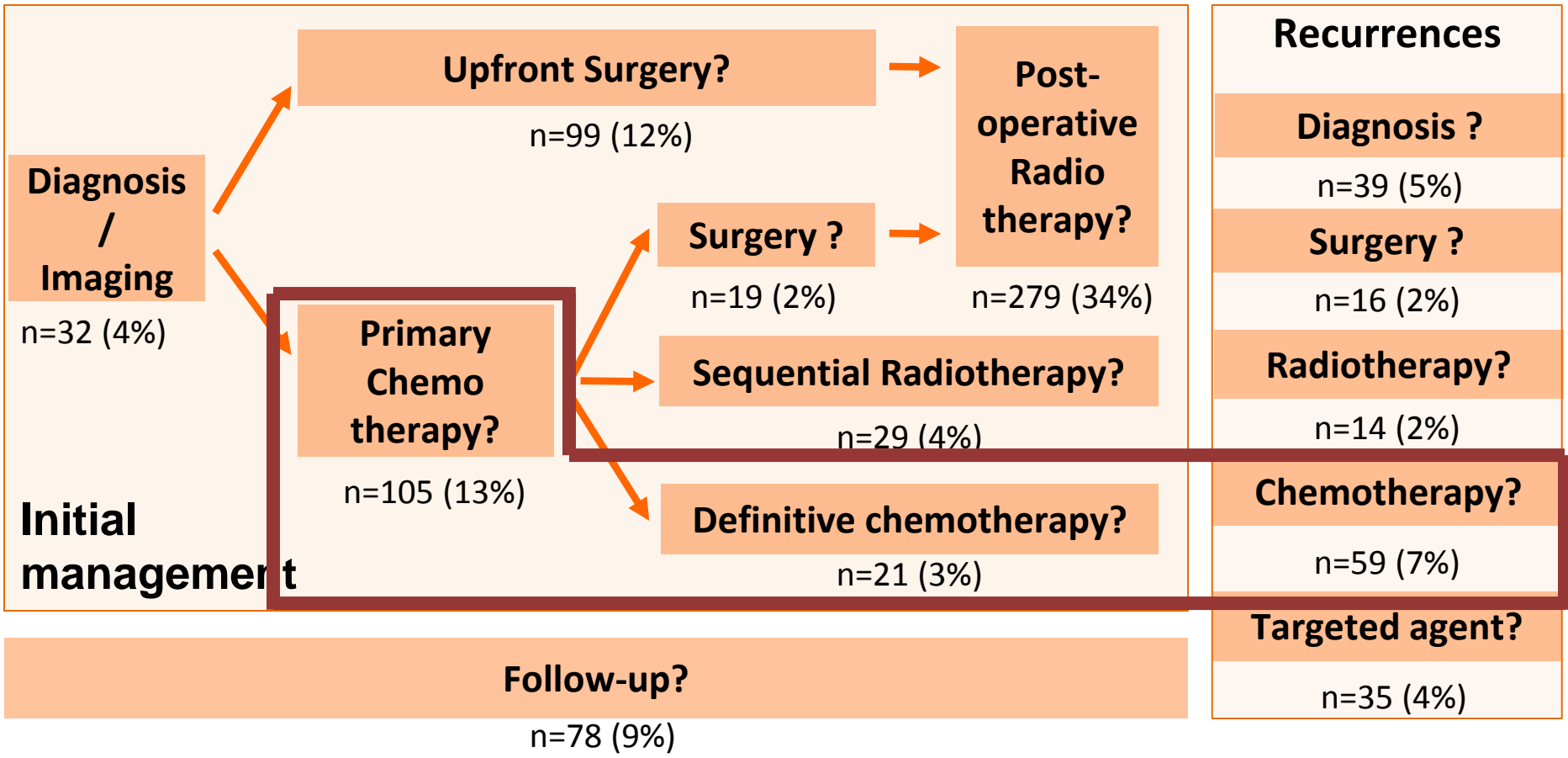
- Management of recurrences accounted for 20% of questions



Recurrences	
Diagnosis ?	n=39 (5%)
Surgery ?	n=16 (2%)
Radiotherapy?	n=14 (2%)
Chemotherapy?	n=59 (7%)
Targeted agent?	n=35 (4%)

# RYTHMIC: Chemotherapy

- 23% of questions focused on chemotherapy (pre-operative, definitive, for recurrence)

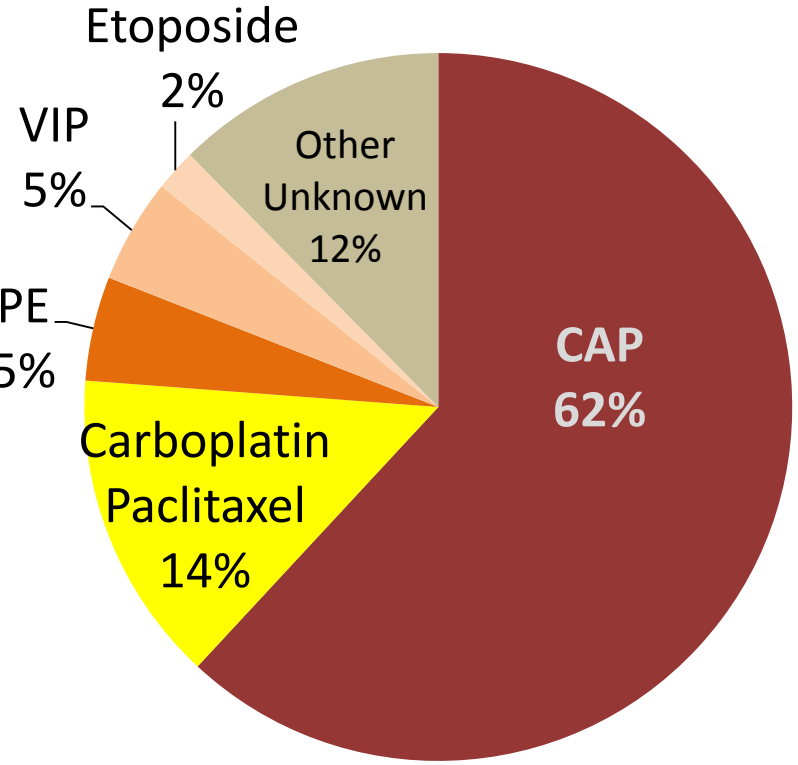


# Stades avancés ou métastatiques

Study	No. of Patients	Period of Accrual (years)	Tumor Type	Design	Regimen	Agents	Doses	Response Rate (%)
Single-agent chemotherapy								
Bonomi et al 1993 <sup>27</sup>	21	4	T/TC	Phase II	Cisplatin		50 mg/m <sup>2</sup> /3 weeks	10
Highley et al 1999 <sup>28</sup>	15	12	T/TC	Retrospective	Ifosfamide		1.5g/m <sup>2</sup> × 5 days/3 weeks	46
Loehrer et al 2006 <sup>29</sup>	27	1	T/TC	Phase II	Pemetrexed		500 mg/m <sup>2</sup> /3 weeks	17
Combination chemotherapy								
Fornasiero et al 1990 <sup>30</sup>	32	11	T	Retrospective	ADOC	Doxorubicin Cisplatin Vincristin	40 mg/m <sup>2</sup> /3 weeks 50 mg/m <sup>2</sup> /3 weeks 0.6 mg/m <sup>2</sup> /3 weeks	91
Loehrer et al 1994 <sup>31</sup>	30	9	T/TC	Phase II	CAP	Cyclophosphamide Cisplatin Doxorubicin Cyclophosphamide	700 mg/m <sup>2</sup> /3 weeks 50 mg/m <sup>2</sup> /3 weeks 50 mg/m <sup>2</sup> /3 weeks 500 mg/m <sup>2</sup> /3 weeks	51
Giaccone et al 1996 <sup>32</sup>	16	6	T	Phase II	PE	Cisplatin Etoposide	60 mg/m <sup>2</sup> /3 weeks 120 mg/m <sup>2</sup> × 3/3 weeks	56
Loehrer et al 2001 <sup>33</sup>	34	2	T/TC	Phase II	VIP	Etoposide Ifosfamide Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> × 4 days/3 weeks 1.2 g/m <sup>2</sup> × 4 days/3 weeks 20 mg/m <sup>2</sup> × 4 days/3 weeks	32
Lemma et al 2011 <sup>34</sup>	46	7	T/TC	Phase II	Carbo-Px	Carboplatin Paclitaxel	AUC 5/3 weeks 225 mg/m <sup>2</sup> /3 weeks	43
Palmieri et al 2011 <sup>35</sup>	15	3	T/TC	Phase II	CAP-GEM	Capecitabine Gemcitabine	650 mg/m <sup>2</sup> bid × 14 days/3 weeks 1000 mg/m <sup>2</sup> × 2 days/3 weeks	40
Okuma et al 2011 <sup>36</sup>	9	8	TC	Retrospective	Cisplatin-Irinotecan	Cisplatin Irinotecan	80 mg/m <sup>2</sup> /4 weeks 60 mg/m <sup>2</sup> × 3 days/4 weeks	56

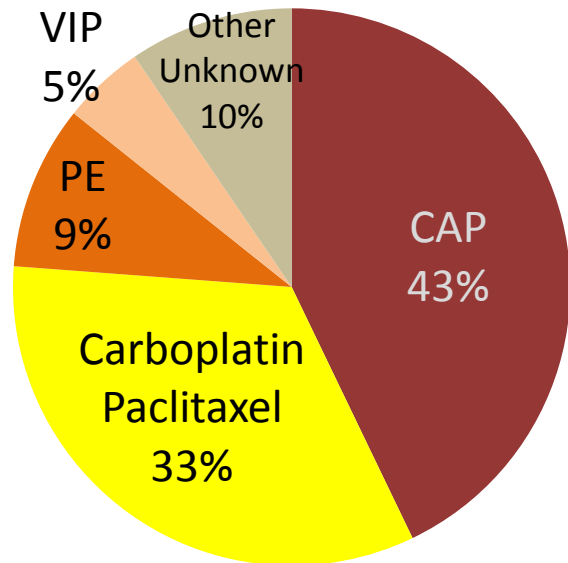
ASCO 2012: Amrubicine: 11 patients, 1 PR, 10 SD

# RYTHMIC: Proposed chemotherapy regimens

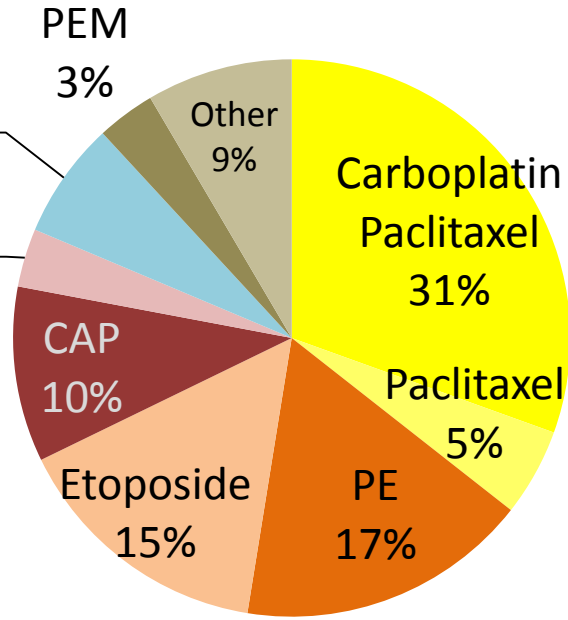


**Primary chemotherapy**  
n=105

**Definitive chemotherapy**  
n=21

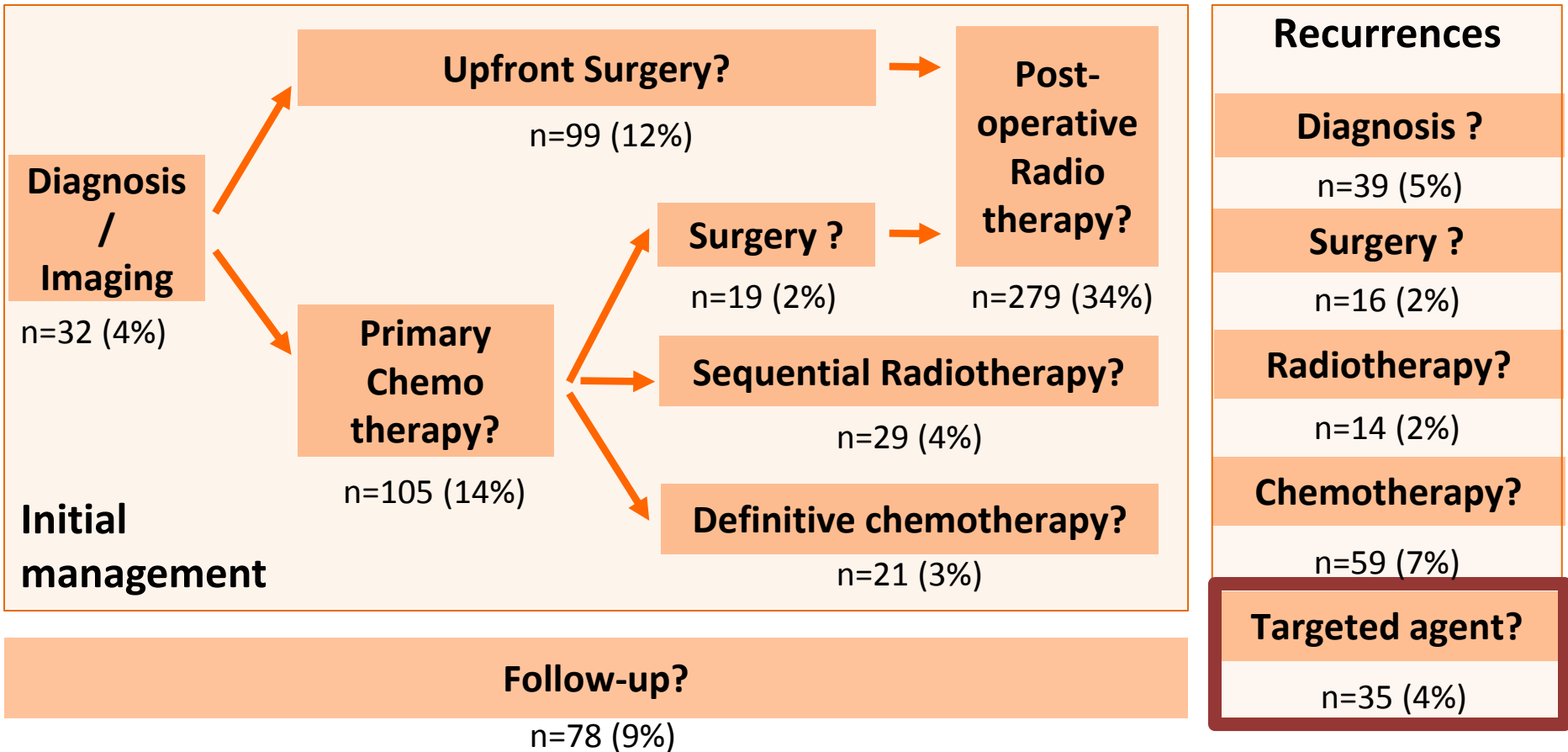


**Chemotherapy for recurrence**  
n=59



# RYTHMIC: Multidisciplinary tumor board

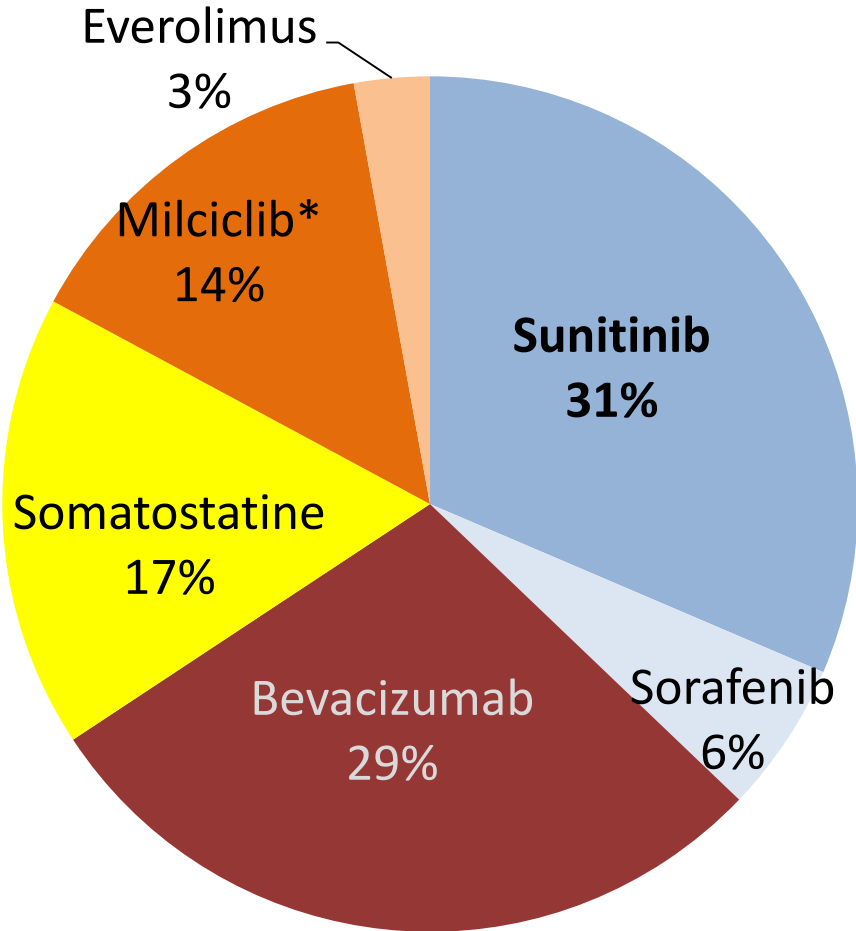
- Targeted therapies are proposed for the treatment of 20% of recurrences





# RYTHMIC: Proposed targeted agents

- 35 cases, recurrent tumors: rapid and equal access to innovation



THYMIC MALIGNANCIES  
MONDAY, OCTOBER 28, 2013 - 10:30-12:00

---

**MO3.07 CLINICAL ACTIVITY OF SUNITINIB IN PATIENTS WITH THYMIC CARCINOMA**

Anish Thomas<sup>1</sup>, Arun Rajan<sup>1</sup>, Arlene Berman<sup>1</sup>, Barbara Scepura<sup>1</sup>, Christina Brzezniak<sup>2</sup>, Corey A. Carter<sup>2</sup>, Udayan Guha<sup>1</sup>, Yisong Wang<sup>1</sup>, Eva Szabo<sup>1</sup>, Patrick J. Loehrer<sup>3</sup>, Giuseppe Giaccone<sup>4</sup>

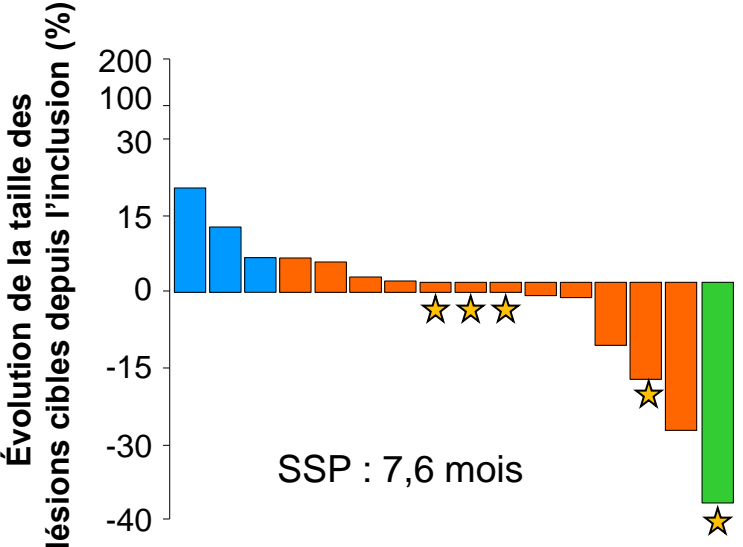
\* Phase I/II trial

# Essai sunitinib dans les tumeurs thymiques avancées

## Thymomes

	Patients évaluables (n = 16)
RP, n (%)	1 (6)
Stabilisation, n (%)	12 (75)
Progression, n (%)	3 (19)

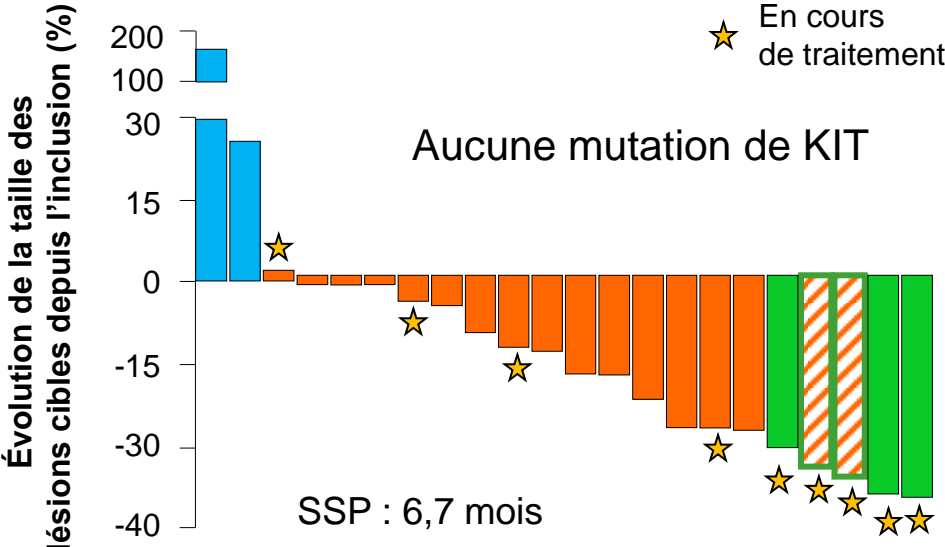
- RP
- Stabilisation
- Progression
- ★ En cours de traitement



## Carcinomes thymiques

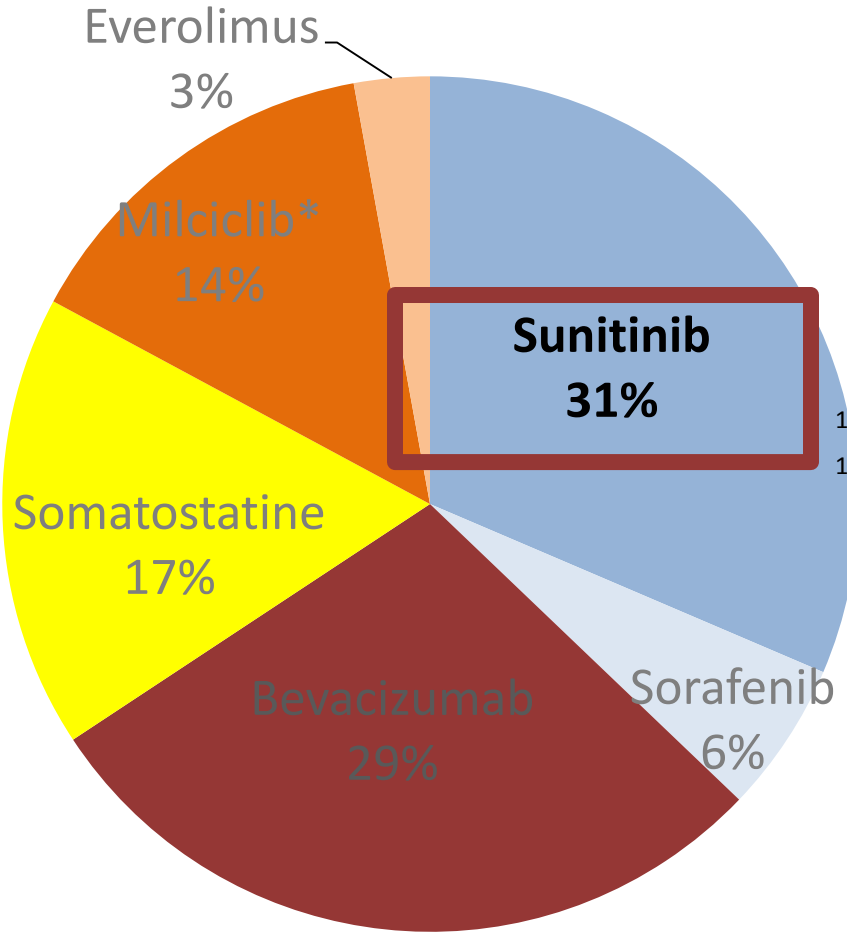
	Patients évaluables (n = 22)
RP, n (%)	5 (23)
Stabilisation, n (%)	15 (68)
Progression, n (%)	2 (9)

- RP
- Réponse non confirmée
- Stabilisation
- Progression
- ★ En cours de traitement



# RYTHMIC: Proposed targeted agents

- 35 cases, recurrent tumors: rapid and equal access to innovation

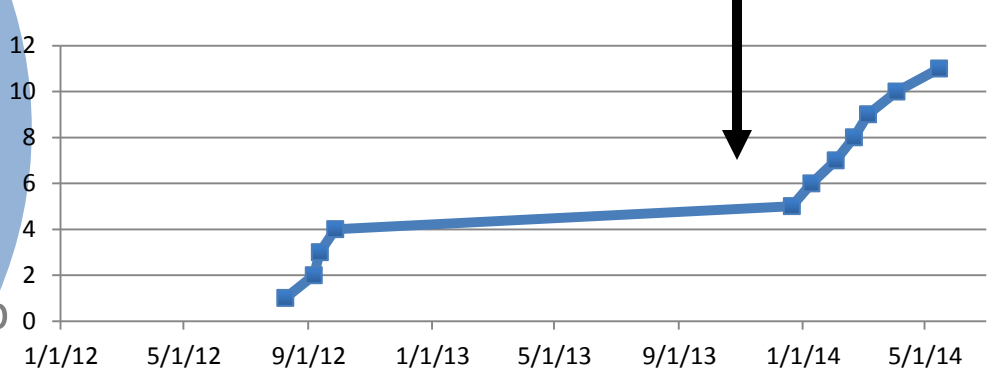


THYMIC MALIGNANCIES  
 MONDAY, OCTOBER 28, 2013 - 10:30-12:00

---

MO03.07 CLINICAL ACTIVITY OF SUNITINIB IN PATIENTS WITH THYMIC CARCINOMA

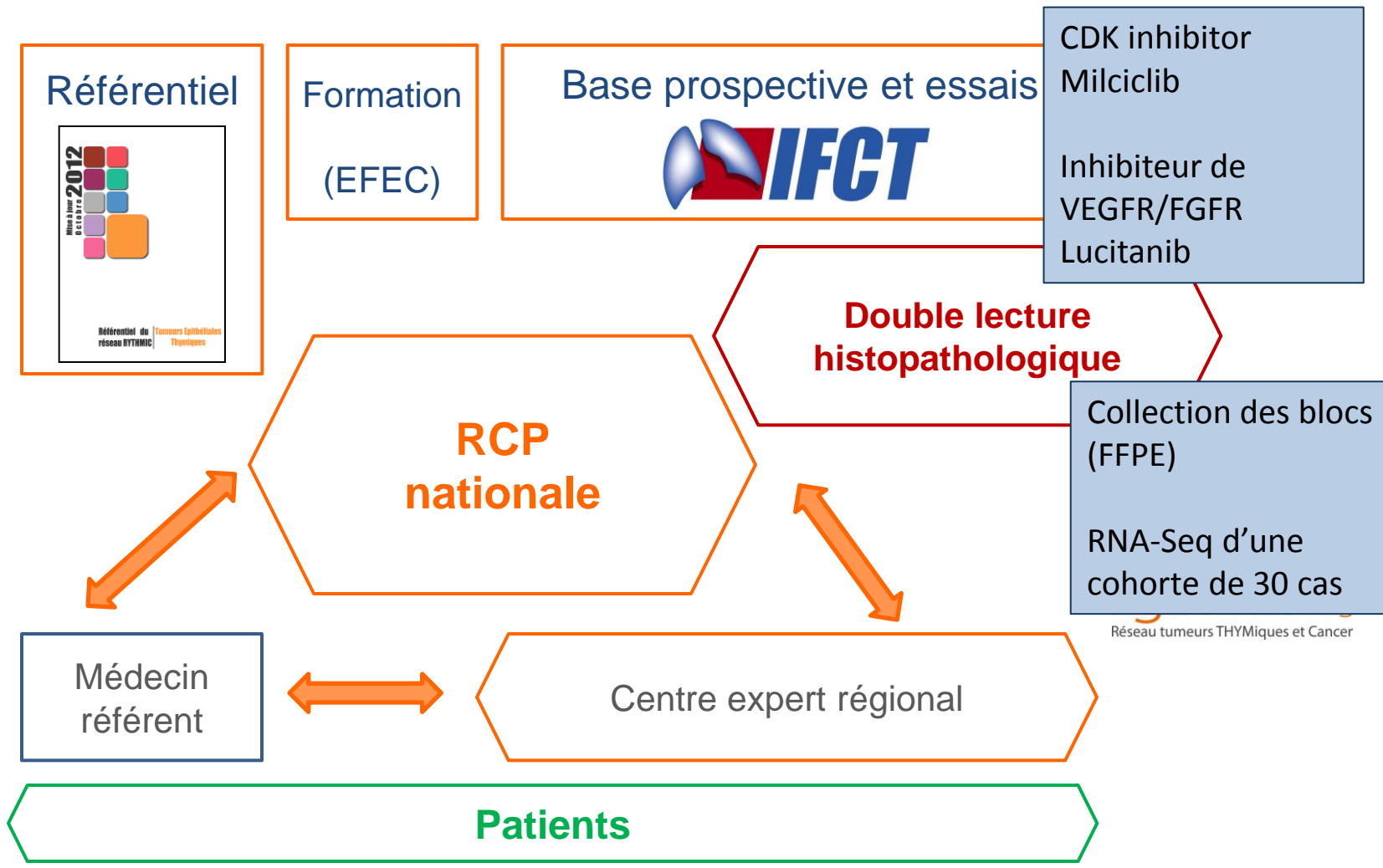
Anish Thomas<sup>1</sup>, Arun Rajan<sup>1</sup>, Arlene Berman<sup>1</sup>, Barbara Scepura<sup>1</sup>, Christina Brzezniak<sup>2</sup>, Corey A. Carter<sup>2</sup>, Udayan Guha<sup>1</sup>, Yisong Wang<sup>1</sup>, Eva Szabo<sup>1</sup>, Patrick J. Loehrer<sup>3</sup>, Giuseppe Giaccone<sup>4</sup>



Number of cases with a proposal of sunitinib across time

\* Phase I/II trial

# Réseau RYTHMIC



# Les tumeurs rares intra-thoraciques

## Définitions

- Localisation
- Histologie
- Fréquence
- Moléculaire

## Signes évocateurs

- Aspects radiologiques
- Aspect cliniques
- Sous-groupes moléculaires

## Diagnostic

- Diagnostic positif
- Tumeur primitive ou secondaire
- Données moléculaires

## Oncologie orpheline

## Traitement

- Diagnostic incident
- Contexte spécifique
- Contexte orphelin
- Approches ciblées

## Pseudotumeurs et entités frontières

- Tumeurs myofibroblastiques
- Histiocytose Langerhansienne
- Lymphangioléiomyomatose

## Projets et initiatives

- Projet Oncologie Orpheline
- ITMIG
- RYTHMIC