HAL
open science

Radiothérapie post-opératoire pour les tumeurs épithéliales thymiques : données RYTHMIC

Clémence Basse

To cite this version:

Clémence Basse. Radiothérapie post-opératoire pour les tumeurs épithéliales thymiques : données RYTHMIC. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02735324

HAL Id: dumas-02735324

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02735324v1

Submitted on 2 Jun 2020

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

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

U.F.R. DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 – 2019 N° :

THESE POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

BASSE Clémence

Née le 24/12/1984 à Suresnes (92)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 4 OCTOBRE 2019

Radiothérapie post-opératoire pour les tumeurs épithéliales thymiques : données RYTHMIC

PRESIDENT DU JURY : Pr Frédéric Di Fiore

DIRECTEURS DE THESE : Dr SuzannaBota& Dr Sébastien Thureau

MEMBRES DU JURY : Pr Luc Thiberville, Pr Bernard Dubray

Titre : Radiothérapie post-opératoire pour les tumeurs thymiques : données RYTHMIC

Résumé :

Introduction. Les tumeurs épithéliales thymiques sont des tumeurs rares intrathoraciques pour lesquelles le traitement principal est la chirurgie. La radiothérapie post-opératoire (PORT) fait partie du traitement en cas de tumeurs agressives ou de résection incomplète. La base de données RYTHMIC recense les patients atteints de tumeurs thymiques sur le territoire national français. En s'appuyant sur ces données, nous avons précédemment étudié, sur 274 patients, si la décision de réaliser une PORT était concordante avec les recommandations de l'ESMO/RYTHMIC et si les modalités de la PORT suivaient les recommandations internationales. **Méthodes.** Grâce à un suivi de 5 ans de cette même cohorte, nous analysons ici la survie sans récidive (RFS) ainsi que la survie globale (OS) de patients opérés d'un thymome. **Résultats.** Sur les 274 patients analysés, 84 patients ont été perdus de vue et 3 exclus de l'analyse. Après un suivi médian de 5,1 années, 39 (21%) ont récidivé. La survie sans récidive est de 41,1mois (95% CI : 29,2-53,0). Concernant la majorité des récidives, elles étaient localisées dans la plèvre pour le groupe PORT (n=12 soit 44%), *versus* dans le médiastin pour le groupe non-PORT (n=8 soit 67%) laissant penser que la PORT puisse réduire les récidives médiastinales. La RFS ainsi que l'OS étaient significativement inférieure en cas de résection incomplète (p=0,04 et p=0,002). Nous avons observé 12 décès. **Conclusion.** Ce travail montre un risque de rechute à 5 ans de 21%. Le stade et l'histologie initiaux prédisent mal la récidive. En revanche la chirurgie incomplète reste le facteur pronostic et prédictif majeur de rechute.

Mots-clés : tumeur épithéliale thymique, thymome, carcinome thymique, radiothérapie post-opératoire, classification

---

Jury : Pr Frédéric Di Fiore (président), Pr Bernard Dubray, Pr Luc Thiberville, Dr Suzanna Bota (co-directrice), Dr Sébastien Thureau (co-directeur)

Candidat : Clémence Basse

U.F.R. DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 – 2019 N° :

THESE POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

BASSE Clémence

Née le 24/12/1984 à Suresnes (92)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 4 OCTOBRE 2019

Radiothérapie post-opératoire pour les tumeurs épithéliales thymiques : données RYTHMIC

PRESIDENT DU JURY : Pr Frédéric Di Fiore

DIRECTEURS DE THESE : Dr Suzanna Bota & Dr Sébastien Thureau

MEMBRES DU JURY : Pr Luc Thiberville, Pr Bernard Dubray

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Agnès LIARD-ZMUDA

Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale

Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail

Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie / Obstétrique

Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(disponibilité)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine légale

Mr Olivier **TROST** HCN Chirurgie maxillo-faciale

Mr Jean-Jacques **TUECH** HCN Chirurgie digestive

Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)* HCN Pédiatrie génétique

Mr Benoît **VEBER** HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre **VERA** CB Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric **VERIN** HB Service Santé Réadaptation

Mr Eric **VERSPYCK** HCN Gynécologie obstétrique

Mr Olivier **VITTECOQ** HB Rhumatologie

Mme Marie-Laure **WELTER** HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** HCN Bactériologie / Virologie

Mme Carole **BRASSE LAGNEL** HCN Biochimie

Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS** HCN Chirurgie vasculaire

Mr Gérard **BUCHONNET** HCN Hématologie

Mme Mireille **CASTANET** HCN Pédiatrie

Mme Nathalie **CHASTAN** HCN Neurophysiologie

Mme Sophie **CLAEYSSENS** HCN Biochimie et biologie moléculaire

Mr Moïse **COEFFIER** HCN Nutrition

Mr Serge **JACQUOT** UFR Immunologie

Mr Joël **LADNER** HCN Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** UFR Biologie cellulaire

Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)* HCN Virologie

Mr Gaël **NICOLAS** HCN Génétique

Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie

Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie générale et minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique

Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs **SOARES**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie **MOHAMED**	Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine générale
Mme Marianne **LAINE**	UFR	Médecine générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre hospitalier spécialisé du rouvray*

CRMPR - Centre régional de médecine physique et de réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

COMPOSITION DU JURY

Président du jury : Pr Frédéric Di Fiore

Membres du jury : Pr Bernard Dubray et Pr Luc Thiberville

Directeurs : Thèse codirigée par le Dr Suzanna Bota et le Dr Sébastien Thureau

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

REMERCIEMENTS

Au Pr Frédéric Di Fiore, merci d'avoir accepté d'être président de mon jury de thèse, merci pour votre soutien dans mes projets professionnels.

Au Pr Dubray, merci pour votre écoute, votre disponibilité, et pour votre soutien constant dans mes projets professionnels.

Au Pr Luc Thiberville, qui m'a très tôt proposé de travailler sur le thème des tumeurs thymiques, merci pour votre regard paternel et bienveillant, et pour votre soutien.

A mes co-directeurs de thèse :

-Au Dr Suzanna Bota, qui m'a fait découvrir l'onco-pneumologie, merci pour ton dynamisme et ta bonne humeur ;

-Au Dr Sébastien Thureau, merci pour ton calme, tes conseils utiles et avisés.

A l'ensemble des médecins praticiens du Centre Henri Becquerel, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, médecins des soins de support, radiologues, médecins nucléaristes, anesthésistes, chirurgiens qui ont contribué à ma formation de médecin au cours de mon internat, notamment l'équipe d'oncologues : Dr Corinne Veyret, Pr Frédéric Di Fiore, Dr Florian Clatot, Dr Cécile Guillemet, Dr Sophie Gouérant, Dr Marianne Leheurteur, Dr Cristian Moldovan, Dr Camille Petrau, Dr Olivier Rigal, Dr Isabelle Tennevet, Dr Jean-Christophe Thery, Dr Cristina Alexandru, Pr Bernard Dubray, Dr Sébastien Thureau, Dr Hugues Auvray, Dr Ahmed Benyoucef, Dr Chantal Hanzen, Dr Ovidiu Veresezan.

Au Pr Hervé Tilly, ancien directeur du Centre Henri Becquerel, merci pour votre aide dans la formation des internes, et notamment votre soutien dans l'organisation de soirées de formation dans cette salle des conférences avec l'AJOR (*Association des Jeunes Oncologues Rouennais*).

Au Pr Freger et au Pr Veber, respectivement ancien doyen et actuel doyen de la faculté de médecine de Rouen, qui ont soutenu mes projets d'inter-CHU.

Merci aux Pr Benjamin Besse et Nicolas Girard de m'avoir permis de travailler sur le thème des tumeurs thymiques en France à travers le réseau RYTHMIC.

A l'ensemble des équipes soignantes paramédicales du Centre Henri Becquerel, infirmières, cadres de santé, aides-soignantes, kinésithérapeutes, psychologues, qui ont participé aux soins des patients dont j'avais la charge. Merci aussi pour votre écoute, votre aide et votre soutien lorsque des situations médicales et humaines délicates se sont présentées.

Merci aux infirmières de nuit pour les bons moments passés ensemble lors des gardes. J'ai ressenti l'ambiance particulière qui règne dans le monde hospitalier la nuit, et apprécié la convivialité entre soignants. Je n'oublierai pas mon repas de Noël aux bananes plantain : un régal !

Au personnel administratif : merci pour votre collaboration dans mon travail en tant qu'interne. Merci pour votre patience et votre réactivité même en cas d'urgences.

Aux brancardiers : merci pour votre humour et votre humeur joviale en toute circonstance.

Aux médecins hématologues du Centre : merci pour votre présence et votre compagnonnage lors de mon stage dans votre service.

Aux pneumologues du CHU Charles Nicolle, au Dr Van Mossevelde, au Dr Morisse-Pradier : merci de m'avoir si bien accueillie lors mon stage parmi vous. Merci pour la rigueur des enseignements dispensés. Merci à mes co-internes de pneumologie pour la bonne humeur en stage.

Au Dr Hili et au Dr Mocanu, les oncologues responsables de mon stage à Evreux : merci pour votre message d'humanité, votre accueil, et votre dynamisme.

Aux gastro-entérologues du CHU Charles Nicolle, au Pr Di Fiore, au Pr Michel, au Dr Gangloff, au Dr Sefrioui, à mes co-internes de gastro-entérologie : merci pour ce passage formateur dans votre service.

Au Pr Tamion, aux médecins réanimateurs et à mes co-internes anesthésistes-réanimateurs : merci pour vos caractères détonants et les bons moments passés ensemble, notamment lors de l'indispensable pause-café du matin... Ce stage en réanimation était indispensable à ma formation de médecin. Merci de m'avoir initiée aux gestes et aux traitements d'urgences ; cela m'a permis d'appréhender avec plus de recul et de calme les situations médicales où le pronostic vital est rapidement en jeu.

Aux médecins du Centre d'investigation clinique de l'Institut Curie à Paris : merci au Dr Véronique Dieras de m'avoir reçue en inter-CHU dans son unité. Merci au Pr Pierga, Pr Le Tourneau, au Dr Cottu, et au Dr Pipernau, pour leurs enseignements exigeants.

Aux médecins de l'unité de phase précoce du Centre Léon Bérard à Lyon (Dr Cassier, Dr Eberst) et de l'unité Gynéco-Sarcome (Pr Blay, Pr Ray-Coquard, Dr Dufresne et Dr Brahmi), à mes co-internes de ce stage. Merci aux infirmières, pour leur gentillesse et leur amitié.

A l'équipe de recherche translationnelle U932 d'immunologie de l'Institut Curie à Paris, au sein de laquelle j'ai réalisé une année de Master 2 passionnante. Mon travail consistait à détecter la présence de checkpoints immunitaires sur des tumeurs rares. Au Pr Soumelis, qui m'a acceptée dans son équipe. Au Dr Lae, qui a soutenu ce travail et mes projets, tant professionnellement qu'amicalement. A l'équipe internationale de chercheurs, avec laquelle j'ai pu échanger durant cette année.

Aux médecins du service du Gard de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif, à mes co-internes actuels avec qui une relation d'entraide et d'amitié s'installe, aux Pr Besse, Pr Fizazi, Dr Lavaud, Dr Colomba, Dr Albiges, Dr Baciarello, Dr Naltet, Dr Loriot, Dr Pautier, Dr Leary, qui m'accompagnent en ce moment dans ce dernier stage d'internat.

Au Dr Florence Beauvais, amie et conseillère depuis le début de mon cursus médical.

Au Pr Alain Baglin.

Au Dr Laurent Mignot.

Au Pr Alain Castaigne.

Au Dr May Mabro .

A ma famille, à mes proches, à mes amis, qui me soutiennent dans ma vie privée comme dans ma vie de jeune médecin.

A Marco, Eugenia, Floriane, Clarisse, Pierre, Gabby, Mélanie, Emma, Nadège, qui me supportent, m'accompagnent, et m'apportent tant de joie depuis tant d'années.

A Sophie, pour tes fous rires.

A Emmanuel pour ton aide.

A Hadi, Sunthavy, Flore.

A Camille, Carla, Sarantis.

A Mister German.

A ma tante Brigitte et à ma mère, mes inconditionnelles supportrices.

A mon frère Grégoire qui m'a transmis l'envie d'étudier la médecine.

A tous mes co-internes, qui ont su adoucir ces laborieuses années d'internat, notamment à Marine, Bérangère, Romain, Juliette, Laetitia.

Et surtout à Matthieu, Erwann, Victoria et Corentin, mes sources intarissables d'énergie.

SOMMAIRE

COMPOSITION DU JURY ……. p.15

SERMENT D'HIPPOCRATE ……. p.16

REMERCIEMENTS ……. p.17

SOMMAIRE ……. p.23

I – INTRODUCTION …….. p.25

I – 1. Rappels …….. p.25

I - 1. a. Epidémiologie …….. p.25

I – 1. b. Histologie ……..…… p.26

I – 1. c. Classification ……. p.27

I – 2. Traitement …..…….. p.28

I – 2. a. Chirurgie …… p.28

I – 2. b. Chimiothérapie …… p.29

I – 2. c. Radiothérapie …… p.30

I – 2. d. Surveillance …… p.31

I – 2. e. Perspectives …… p.31

I – 3. Contexte de ce travail de thèse ……...…… p.31

I – 3. a. RYTHMIC – Réseau Tumeurs ThymiQUES et Cancer p.31

I – 3. b. Mémoire de DES ……...……. p.32

I – 4. Objectif du présent travail ……. p.32

II – DISCUSSION ……. p.33

II – 1. La PORT semble réduire les récidives médiastinales …..……... p.33

II – 2. La survie est statistiquement prolongée en cas de marges d'exérèse saines ……. p.34

II – 3. La survie globale est peu contributive dans ce travail car les tumeurs thymiques sont de bon pronostic …….. p.35

III – CONCLUSION ……...…….. p.36

IV – TABLEAUX ET FIGURES ……. p.37

Table 1 : Patients' characteristics …… p.38

Table 2 : Recurence-free survival : analysis of predictive factors …… p.39

Figure 1A : Recurrence free survival …… p.40

Figure 1B : Site of the first relapse (n=39) …… p.41

Figure 1C : Recurrence free survival considering PORT …… p.42

Figure 2A : Overall survival ……... p.43

Figure 2B : Overall survival considering PORT …… p.44

Supplemental Figure 1 …….. p.45

V – BIBLIOGRAPHIE ……. p.46

VI – ARTICLE en anglais …….… p.51

VII – Article précédemment paru dans le *Journal of Thoracic Oncology* ….. p.69

I - INTRODUCTION

I – 1. Rappels

I - 1. a. Epidémiologie

Le thymus est une glande médiastinale qui apparaît dès la sixième semaine de développement embryonnaire et qui involue à l'âge adulte. Il joue un rôle dans l'immunité adaptative, car il est le siège de la maturation des lymphocytes T au début de la vie : les thymocytes immatures en provenance de la moelle osseuse se différencient au sein du thymus en lymphocytes T CD4 (auxiliaire) et T CD8 (cytotoxique) capables de reconnaître les antigènes [1].

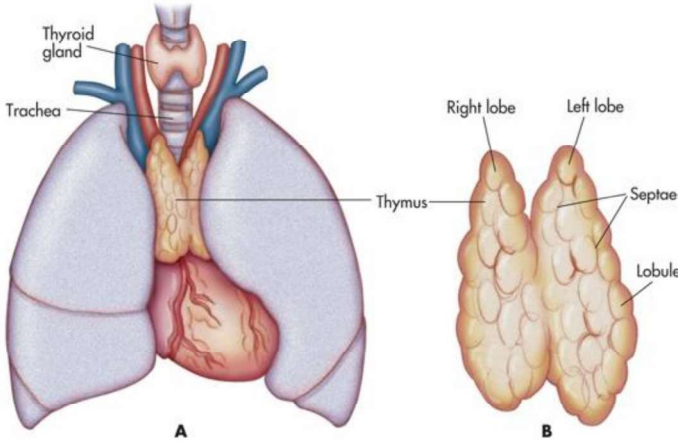


Figure 1. A. Schéma de la position du thymus dans le médiastin. B. Schéma d'un thymus [2]

Les tumeurs épithéliales thymiques (TET), incluant thymomes (90%) et carcinomes thymiques (10%) sont des tumeurs rares médiastinales (250 nouveaux cas par an en France) [3, 4]. Les données de la littérature ainsi que les recommandations sont de ce fait principalement tirées de cohortes rétrospectives [5].

Les hommes sont touchés autant que les femmes [6], et le pic d'incidence se situe vers 55 ans [3, 6]. Il ne semble pas y avoir de facteurs environnementaux ou infectieux favorisant la survenue d'une TET [6].

Les TET sont souvent richement infiltrées en lymphocytes T. Leur relargage dans la circulation générale [7] favorise la survenue de maladies auto-immunes [8].

La découverte est fortuite dans 65% des cas, et est accompagnée de signes de compression médiastinale dans 35% des cas (douleur, toux, dyspnée, syndrome cave). Dans 10 à 75% des cas, des pathologies auto-immunes sont associées, dont principalement la myasthénie, mais aussi l'anémie hémolytique, le lupus, etc. [3]

Au sein des TET, les carcinomes thymiques ont un moins bon pronostic que les thymomes avec un plus fort taux de rechute et des rechutes plus précoces [6]. Cependant les TET sont des tumeurs à progression lente et mènent rarement au décès [9].

I – 1. b. Histologie

Les thymomes sont subdivisés en sous-types (A, AB, B1, B2, B3) en fonction de leur aspect morphologique et de leur infiltration en lymphocytes. La World Health Organization (WHO) a publié des recommandations en 2014 pour aider au diagnostic anatomopathologique des TET [10].

L'examen microscopique précise le type histologique de la tumeur selon la Classification OMS 2004-2014 :

- Thymome A : à cellules épithéliales fusiformes et à prédominance épithéliale
- Thymome AB : zones de thymome A et zones riches en lymphocytes
- Thymome B1 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance lymphocytaire
- Thymome B2 : à cellules épithéliales polygonales, et mixte
- Thymome B3 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance épithéliale
- Thymomes de types rares : thymomes micronodulaires, thymomes métaplasiques
- Carcinome thymique : malpighiens, neuro-endocrines et autres
- Tumeurs neuro-endocrines bien différentiées : carcinoïdes

Tableau des sous-types histologiques des tumeurs thymiques [3].

Cependant ces tumeurs étant rares et présentant des aspects microscopiques variables et hétérogènes, il existe un fort taux de discordances (37% d'après Sakakura *et al.* [11]) entre une analyse par un médecin anatomopathologiste travaillant dans un centre généraliste comparativement à un médecin anatomopathologiste travaillant dans un centre expert des TET.

Les facteurs pronostics de TET restent aujourd'hui controversés malgré les efforts récents pour tenter d'harmoniser et de simplifier les classements. Par exemple pour Suster *et al.* [12], les facteurs pronostics des TET semblent multifactoriels, il retient 3 paramètres pouvant orienter l'évolution de la pathologie : le stade TNM, l'aspect anatomo-pathologique initial, et

le statut de résécabilité initiale de la tumeur. Ce dernier paramètre étant évoqué sur une large cohorte française pour laquelle l'exérèse complète chirurgicale de la tumeur était le facteur pronostic indépendant le plus significatif associé à la survie [13]. Suster *et al.* proposait en 2006 une autre classification en trois bras : d'une part les thymomes A, AB, B1 et B2 considérés comme des TET bien différenciée, puis les thymomes B3 considérés comme des TET modérément différenciés ; et enfin les carcinomes thymiques considérés comme des TET peu différenciés [12].

I – 1. c. Classification

Les thymomes sont classés depuis 1994 selon la classification de Masaoka-Koga, établie au Japon sur 79 cas [14]. Depuis 2016, une nouvelle classification TNM de l'ITMIG / IASLC (*International Thymic Malignancies group / International Association for the Study of Lung cancer*) a été établie pour classer aussi bien les thymomes que les carcinomes thymiques dans une seule et même classification. Cette nouvelle classification TNM de l'ITMIG / IASLC a été élaborée après l'analyse de données provenant de 105 centres internationaux différents, répertoriant les données de 8145 patients atteints de TET traités entre 2000 et 2010. L'utilisation thérapeutique de cette nouvelle classification reste cependant controversée [9, 15]. L'analyse de Meurgey *et al.* sur 188 patients français atteints de TET [16] ne montre en effet pas de corrélation significative entre le nouveau stade TNM et la survie globale.

Stade	Description
I	Tumeur totalement encapsulée sans envahissement microscopique de la capsule
IIA	Envahissement miscroscopique transcapsulaire (≤ 3mm)
IIB	Envahissement macroscopique dans la graisse péri-thymique; dans le thymus; Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde
III	Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon
IVA	Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques
IVB	Métastase ganglionnaires ou à d'autres organes distants

Classification selon Masaoka-Koga de 1994 [14, 17]

Proposition ITMIG/IASLC 2014		
T		
T1	T1a	Encapsulé ou non, extension limitée au médiastin, avec ou sans extension à la graisse médiastinale
	T1b	Extension à la plèvre médiastinale
T2		Invasion du péricarde (partielle ou complète)
T3		Invasion d'au moins une des structures suivantes: poumon, veine brachio-céphalique, veine cave supérieure, paroi, nerf phrénique, hile extra-péricardique, veines pulmonaires
T4		Invasion d'au moins une des structures suivantes: aorte, trachée, œsophage, artère pulmonaire, artères supra-aortiques, myocarde
N		
N0		Absence d'adénopathie
N1		Adénopathies antérieures périthymiques
N2		Adénopathies profondes ou cervicales (régions 2, 4, 5, 7, 10) ou cervicales
M		
M0		Absence de métastase pleurale, péricardique, ou systémique
M1	M1a	Implant pleural ou péricardique
	M1b	Métastase pulmonaire ou systémique

GroupeITMIG-IASLC 2015		Masaoka-Koga-ITMIG
I	T1N0M0	I, IIA, IIB, III
II	T2N0M0	III
IIIa	T3N0M0	III
IIIb	T4N0M0	III
IVa	T1-4 N0,1 M0,1a	IVA, IVB
IVb	T1-4 N0-2 M0-1b	IVB

Classification selon l'ITMIG-IASLC validée en 2016 [18]

I – 2. Traitement [3]

I – 2. a. Chirurgie

Le traitement optimal consiste en l'exérèse chirurgicale monobloc de la tumeur ainsi que de la graisse périthymique. Les recommandations chirurgicales sont la thymectomie totale emportant le thymome avec tout le thymus associé à une exérèse de la graisse périthymique. L'ablation des ganglions suspects est nécessaire. La sternotomie médiane est la voie d'abord préférentielle. Cependant, la thoracotomie antérieure bilatérale avec sternotomie transverse peut être préconisée pour de volumineuses tumeurs, ou lorsqu'il existe une extension à la plèvre ou au poumon. La chirurgie vidéo-assistée peut être utilisée pour des tumeurs de petit volume et encapsulées. L'extraction de la tumeur se fait alors à travers un sac protecteur.

Lorsque la chirurgie première n'est pas envisageable, la biopsie est alors recommandée pour établir le diagnostic [19-22].

I – 2. b. Chimiothérapie [3]

En cas de tumeur non opérable d'emblée, on propose une chimiothérapie d'induction pour permettre dans un deuxième temps la résection tumorale, ou bien l'initiation d'une radiothérapie séquentielle en cas de non résécabilité malgré la chimiothérapie néoadjuvante. Trois à quatre cures d'induction sont proposées, puis la chirurgie d'exérèse et enfin la radiothérapie post-opératoire.

La réponse tumorale après une chimiothérapie néoadjuvante est de 70% à 80%, avec un taux de résection chirurgicale complète compris entre 30% et 50%.

Cependant près de 20% à 30% des patients ne sont pas éligibles à la chirurgie après chimiothérapie d'induction, et reçoivent une irradiation séquentielle.

L'indication d'une chimiothérapie première est systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La chimiothérapie post-opératoire n'est pas indiquée.

En cas de maladie métastatique ou récidivante, non résécable, la chimiothérapie exclusive est le traitement standard.

Le protocole CAP - Cisplatine (50 mg/m²), Adriamycine (50 mg/m²), Cyclophosphamide (500 mg/m²) [9] est le protocole le plus utilisé. Les associations de carboplatine et paclitaxel et de VIP (Vinblastine-Ifosfamide-Cisplatine) sont des alternatives après le CAP [23].

Les récidives surviennent dans 10 à 15% des cas de tumeurs opérés tout stade confondu. La survie sans récidive moyenne est de 5 ans [3 - 7 ans] [24]. Dans ces cas-là une reprise de chimiothérapie à base d'anthracycline, sels de platine - taxanes, ou sels de platine - etoposide est utilisée.

I – 2. c. Radiothérapie

Les recommandations actuelles concernant la radiothérapie médiastinale post-opératoire proposent uniquement cette dernière aux patients à haut risque de récidive. Ces pratiques sont issues d'analyses poolées et d'études retrospectives en l'absence d'étude randomisée, multicentrique ou même prospective.

La radiothérapie post-opératoire (ou *PORT - Post Operative RadioTherapy*) est ainsi indiquée dans tous les cas où les marges de résection sont incomplètes (R1).

Quand les marges sont saines (R0), les recommandations proposées [3, 25] s'appuient sur les stades de Masaoka-Koga de 1994 encore utilisés en pratique courante, et non pas sur la nouvelle classification de l'ITMIG (*International Thymic Malingnancies Interest Group*) de 2016 :

-en cas de marges R0, la PORT est indiquée dans les thymomes stades III ; elle n'est pas indiquée dans les stades I ; elle est controversée dans les stades II mais doit être discutée en cas d'histologie agressive (B2, B3) ou d'envahissement extra-capsulaire [26] ;

-la PORT est recommandée dans les carcinomes thymiques peu importe le stade, bien qu'elle puisse être discutée dans les stades I ;

-concernant les stades IV, quelle que soit l'anatomopathologie, il n'y a pas de recommandation [27].

La radiothérapie adjuvante doit débuter dans les trois mois suivant la chirurgie.

Concernant les doses à délivrer, il n'y a pas de consensus [28-30]. Cependant, les recommandations françaises indiquent au moins 50 Gray dans l'ensemble du volume cible en cas de résection complète, et 56 Gy avec surimpression sur les zones à risque en cas de résection incomplète.

Les contraintes de doses d'irradiation sont celles de la radiothérapie thoracique externe d'après les recommandations de l'ITMIG [31].

En cas de tumeur en place non opérable, la radiothérapie est souvent associée de façon séquentielle ou concomitante à la chimiothérapie ; des doses supérieures à 60 Gy sont habituellement délivrées dans ce contexte.

Le récent travail de MW Jackson *et al.* montre l'intérêt de la PORT dans les TET stades IIB et III (de la classification de Masaoka-Koga) avec marges R1, grâce à une large cohorte de 4056 patients sélectionnés entre 2004 et 2012 [32]. Liao *et al.* [33] encouragent la PORT dans les thymomes stade III (de la classification de Masaoka-Koga) avec marges saines R0 face à des résultats en faveur d'un allongement de la survie sans progression de façon significative chez les patients traités. Cependant les auteurs préviennent du fait que la dose au cœur est un facteur indépendant de maladie cardiovasculaire à distance.

I – 2. d. Surveillance

La surveillance se fait par un scanner thoraco-abdomino-pelvien pendant 5 ans, à réaliser annuellement en cas de stade I/II opéré, et tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement pour les stades III/IV ou avec envahissement des marges de résection.

I – 2. e. Perspectives

L'immunothérapie comme le Pembrolizumab a été testé en phase II dans les TET avec des résultats intéressants mais avec une forte toxicité auto-immune [34]. L'essai NIVOTHYM de phase II est en cours en Europe avec le soutien de l' European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et de l'European Thoracic Oncology Platform (ETOP). Cet essai teste le Nivolumab (anti-PD1) seul ou en association à l'Ipilimumab (anti CTLA-4) chez les patients atteints de thymome B3 avancé ou en rechute, ou de carcinome thymique (NCT03134118). Un essai de phase I/II avec le pembrolizumab dans les TET est aussi en cours au MD Anderson Cancer Center, Texas (NCT03295227) [35].

I – 3. Contexte de ce travail de thèse

I – 3. a. RYTHMIC – Réseau Tumeurs ThymiQUES et Cancer

En France, le réseau national « RYTHMIC » a été créé à l'initiative de l'Institut national du Cancer (INCa) en 2012 afin, d'une part, de répertorier les cas de TET sur le territoire français, et afin, d'autre part, d'encourager les échanges entre les professionnels de santé concernant la

prise en charge de ces patients. Ce réseau repose sur 14 centres experts que sont l'Institut Gustave Roussy en région parisienne, le CHU de Lyon, le CHU de Strasbourg, le CHU de Rennes, le CHRU de Tours, le Réseau Oncolie de Franche-Comté, le CHU de Montpellier, le CHU de Nancy, le CHU de Toulouse, le Centre Oscar Lambret à Lille, le CHU de Caen, le CHU de Rouen, l'ICO René Gauducheau de Nantes, et le CHU de Marseille.

Une RCP nationale et régionale ont lieu tous les 15 jours. Les dossiers difficiles sont discutés, tous les nouveaux cas de TET sur le territoire français sont répertoriés. La base de données est gérée par l'IFCT (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique).

I – 3. b. Mémoire de DES

Dans un précédent travail, nous avons observé si la décision de radiothérapie post-opératoire prise en RCP nationale RYTHMIC suivait les recommandations de l'ESMO/RYTHMIC (travail réalisé sur 274 patients enregistrés dans la base RYTHMIC du 01/11/2011 au 30/11/2014), et nous avons étudié si les pratiques de radiothérapie respectaient les recommandations de l'ITMIG. Ce précédent travail portait sur 274 patients, 243 (89%) atteints de thymome, et 31 (11%) atteints de carcinome thymique. La décision de la RCP nationale RYTHMIC était concordante avec les recommandations chez 221 patients (92%) des 241 patients ayant un stade II-III. L'indication de radiothérapie post-opératoire a été prise pour 117 patients (43%). La radiothérapie a finalement été réalisée chez 101 patients. Le principal motif de non-réalisation de PORT était le délai depuis la chirurgie (> 3mois). Les contraintes de doses de la radiothérapie étaient majoritairement conformes aux recommandations exceptées dans 4 cas.

Ce premier travail a donné lieu à une publication en 2017 dans le *Journal of Thoracic oncology* [36].

I – 4. Objectif du présent travail

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la survie de cette même cohorte (survie globale et survie sans récidive) à 5 ans de la discussion en RCP nationale RYTHMIC pour la prise en charge post-chirurgicale.

Les objectifs secondaires sont d'une part de rechercher des facteurs prédictifs de récidive, et d'autre part d'analyser la localisation des récidives lorsqu'elles surviennent.

II – DISCUSSION

II – 1. La PORT semble réduire les récidives médiastinales

Ce travail évalue à 21% le risque de récidive dans les 5 années suivant une thymectomie pour tumeur épithéliale thymique (39 récidives sur 187 patients pour lesquels les données de survie étaient disponibles). Le taux de récidive parmi les stades I-II est de 7,1% ; il est de 39,3% parmi les carcinomes thymiques. Ceci est relativement concordant avec les données de la littérature : le travail du SPFC (*Staging and Prognostic Factors Committee*) de l'IASCL (*International Association for the Study of Lung Cance*r) sur 7982 patients analysés de façon rétrospective sur 10 ans, rapporte un taux de récidive de 8% et de 25% respectivement dans les thymomes I-II et les carcinomes thymiques [17, 37, 18]. On note cependant un plus grand taux de récidive parmi les carcinomes thymiques dans notre travail. La littérature rapporte une durée médiane de survie sans récidive de 3 à 4 ans pour les stades ≥ III, comparativement à 2,9 mois dans notre travail [18].

La médiane de survie sans récidive est de 41,1mois (95% CI: 29,2-53,0), *Figure 1A*. Ceci est inférieur aux résultats retrouvés dans d'autres bases de données : Liu *et al.* retrouve une médiane de survie sans récidive d'environ 120 mois dans le groupe PORT avec un taux supérieur de realisation de PORT dans les stades I (25% *versus* 7% dans notre analyse) et dans les Thymomes A (17% *versus* 6% dans notre analyse) ; une survie de 68 mois est retrouvée dans une cohorte retrospective de 198 patients (suivi sur 4 ans), dont 30% a reçu de la PORT [38, 39].

La méthodologie de notre travail ne permet pas de montrer le bénéfice de la PORT pour les tumeurs agressives. En effet nous n'avons pas établi de différence significative entre le groupe PORT et non-PORT concernant la survie sans récidive, ni la survie globale (*Figure 1C et Figure 2B),* ce qui a déjà été décrit dans la littérature [38]. Cependant nous soumettons

l'hypothèse que la PORT réduit un surrisque de récidive, mais que nos résultats restent non statistiquement significatifs :

-d'une part, les récidives se situent majoritairement au niveau de la plèvre pour les patients ayant reçu de la PORT (44% des récidives ayant reçu de la PORT). En revanche, les récidives médiastinales sont plus fréquentes parmi les patients n'ayant pas reçu de PORT (67%). Etant donné que la PORT est indiquée dans les cas de tumeurs thymiques les plus à risque de récidive, le fait que la majorité des récidives médiastinales soient dans le groupe non-PORT semble indirectement montrer l'intérêt de la PORT ;

-d'autre part, si la PORT est associée à un plus fort taux de récidive (32% dans le groupe PORT *versus* 12% dans le groupe non-PORT, p=0,001), on rappelle que la PORT est indiquée dans les cas les plus agressifs à risque de récidive majoré. En effet les groupes de populations initiaux n'étaient pas comparables : le groupe de patients non-PORT comporte une majorité des stades I (22%) et II (28%) alors que le groupe de patients PORT comporte une majorité des stades II (16%) et III (17%). De plus la majorité des chirurgies R0 n'ont pas reçu de PORT (66%) *versus* une majorité de chirurgies avec des marges R1 ont été traitées par PORT (94%), (*Table 1*).

Nos données montrent que ni le stade de la maladie (classification Masaoka-Koga ou ITMIG), ni le sous-type histologique n'ont de valeur prédictive de récidive.

II – 2. La survie est statistiquement prolongée en cas de marges d'exérèse saines

Nos données confirment en revanche l'importance de la qualité de la chirurgie initiale avec une survie sans récidive statistiquement améliorée en cas de marges d'exérèse saines : médiane de survie de 45,5 mois (95% CI : 39,6-51,4) pour les patients avec des marges R0 *versus* 25,5 mois (95%CI : 6,4-44-6) dans le groupe de patients avec des marges R1 ou R2, p=0,04 *(Supplemental Figure 1*). De même la résection complète R0 est associée de façon significative à une meilleure OS, p=0,002).

II – 3. La survie globale est peu contributive dans ce travail car les tumeurs thymiques sont de bon pronostic

Nous avons comptabilisé 12 décès (6,4%) parmi les 187 patients pour lesquels nous avions les données de survie. Les tumeurs thymiques étant d'évolution lente, la médiane de survie n'est pas atteinte dans notre travail (*Figure 2A*). Les patients ont une survie globale de 96% à 3 ans, et de 94% à 5 ans, ce qui est retrouvé dans la littérature (90% de survie globale à 5 ans dans l'étude de *Liu et al.* [17]).

La survie globale n'était pas associée à la PORT (p=0.78) (*Figure 2B*). La survie globale était significativement moins bonne en cas de récidive (p=0,001).

Si la radiothérapie post-opératoire est controversée dans les stades II-III principalement à cause des toxicités tardives (cardiaques notamment) [40-42], l'absence de bénéfice dans notre travail peut être dû au très bon pronostic des patients atteints de tumeurs épithéliales thymiques. Un suivi à plus long terme de cette cohorte semble indispensable pour définir l'impact de la PORT.

III – CONCLUSION

Dans ce travail, la PORT n'est pas associée à une modification de la survie sans récidive ni de la survie globale, toutefois la méthodologie ne permettait pas de clairement identifier l'intérêt de ce traitement. Cependant ce travail nous montre qu'une population *a priori* moins à risque -ne recevant pas de PORT- récidive dans 67% des cas au niveau médiastinal, alors que la population plus à risque et recevant la PORT récidive quant à elle à 44% au niveau médiastinal. Cependant ce travail ne permet pas de définit quelle sous-population de patients du groupe PORT bénéficie réellement du traitement adjuvant.

Ce travail encourage une surveillance rapprochée dans les 5 premières années post-chirurgie afin de détecter précocement les récidives médiastinales, compte tenu du taux de récidive (67%) notamment chez les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie. Ce qui permettrait d'envisager un traitement de rattrapage.

IV– TABLEAUX ET FIGURES

Table 1: Patients'characteristics

Characteristics	**Total n (%)**	**PORT**	**No PORT**	**p**
Total	187 (100%)	84 (45%)	103 (55%)	
Age in years (médiane [min-max])	62 [17-86]			
Gender				0,55
Female	93 (50%)	44 (47%)	49 (53%)	
Male	94 (50%)	40 (43%)	54 (57%)	
Histologic type per WHO classification				= 0,0075*
Thymoma	159 (85%)	65 (41%)	94 (59%)	
A	17 *(11%)*	1 *(2%)*	16 *(17%)*	
AB	37 *(23%)*	6 *(9%)*	31 *(33%)*	
B1	29 *(18%)*	10 *(15%)*	19 *(20%)*	
B2	53 *(33%)*	31 *(48%)*	22 *(23%)*	
B3	23 *(14%)*	17 *(26%)*	6 *(7%)*	
Thymic carcinoma	28 (15%)	19 (68%)	9 (32%)	
Stage (Masaoka-Koga)				< 0,0001*
Stage I	45 (24%)	3 (7%)	42 (93%)	
Stage Iia	40 (21%)	11 (27%)	29 (73%)	
Stage IIb	42 (22%)	19 (45%)	23 (55%)	
Stage III	35 (19%)	31 (89%)	4 (11%)	
Stage Iva	15 (8%)	14 (93%)	1 (7%)	
Stage IVb	10 (6%)	6 (60%)	4 (40%)	
ITMIG Stadification				< 0,0001*
Stage I	129 (69%)	37 (29%)	92 (71%)	
Stage II	7 (4%)	5 (71%)	2 (29%)	
Stage IIIa	26 (14%)	22 (85%)	4 (15%)	
Stage IIIb	-	-	-	
Stage Iva	19 (10%)	17 (89%)	2 (11%)	
Stage IVb	6 (3%)	3 (50%)	3 (50%)	
Surgical Resection				< 0,0001*
R0	151 (81%)	51 (34%)	100 (66%)	
R1	32 (17%)	30 (94%)	2 (6%)	
R2	4 (2%)	3 (75%)	1 (25%)	
Neoadjuvant chemotherapy	17 (9%)	12	5	
CAP	9	7	2	
VIP	1	1	-	
Platine-Etoposide	2	1	1	
Cisplatine-Pemetrexed	1	-	1	
Cisplatine	1	1	-	
CAP + BEP	1	1	-	
Unknown	1	1	-	

Khi-square test used to compare variables distribution

TABLE 2 : Recurrence-free survival analysis of predictive factors

	Recurence free survival			
	N	**Median (months)**	**95% IC**	**p**
Radiotherapy				0,70
PORT	27	35,4	[26,6-44,3]	
No PORT	12	45,5	[41,8-49,3]	
Gender				0,52
Female	24	45,3	[35,2-55,3]	
Male	15	31,9	[13,7-50,1]	
Age				0,13
≤65	30	42,7	[25,5-60,8]	
>65	9	35,4	[10,5-60,4]	
Histologic Subtypes				0,70
Thymoma				
A	2	55,8	NA	
AB	1	46,6	NA	
B1	6	45,5	[36,9-54,1]	
B2	13	25,5	[12,0-39,0]	
B3	6	35,8	[7,2-64,4]	
Thymic carcinoma	11	23,1	[0-68,0]	
Stage (Masaoka-Koga)				0,59
I	3	49,8	[43,9-55,7]	
IIa	2	13,0	NA	
IIb	4	45,2	[42,5-48,0]	
III	14	39,0	[26,5-51,5]	
IVa	9	22,0	[21,2-22,8]	
IVb	7	19,6	[0-63,3]	
ITMIG Stadification				0,54
I	10	45,51	[44,1-46,8]	
II	1	31,9	NA	
IIIa	12	39,0	[17,0-60,9]	
IVa	11	22,0	[0-45,7]	
IVb	5	19,6	[0-67,0]	
Surgical resection				0,03*
R0	29	45,5	[39,6-51,4]	
R1	6	35,4	[19,3-51,6]	
R2	4	21,7	[4,5-39,0]	
Regrouped surgical resection				0,04*
R0	29	45,5	[39,6-51,4]	
R1 + R2	10	25,5	[6,4-44,6]	
PORT decision				0,39
YES	30	35,8	[26,5-45,2]	
NO	9	46,1	[40,2-52,1]	

NA : data missing because not enough censored event

Figure 1A. Recurrence-free survival

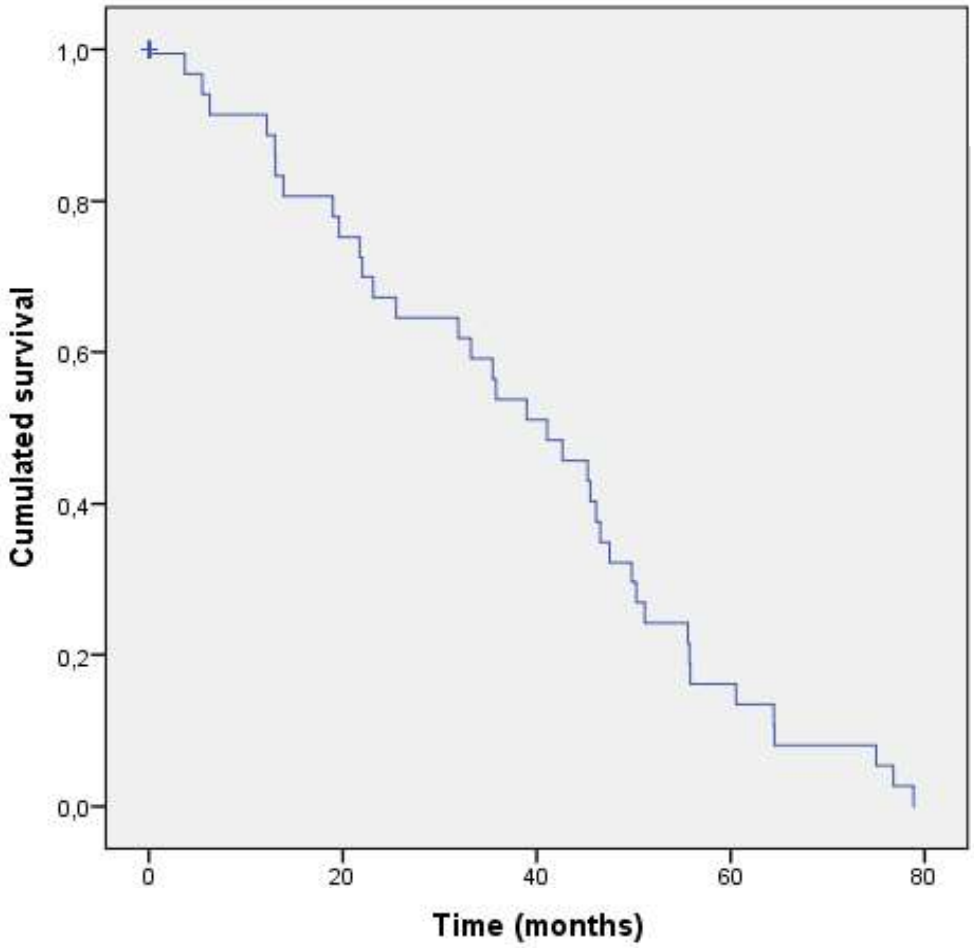


Figure 1B . Site of the first relapse

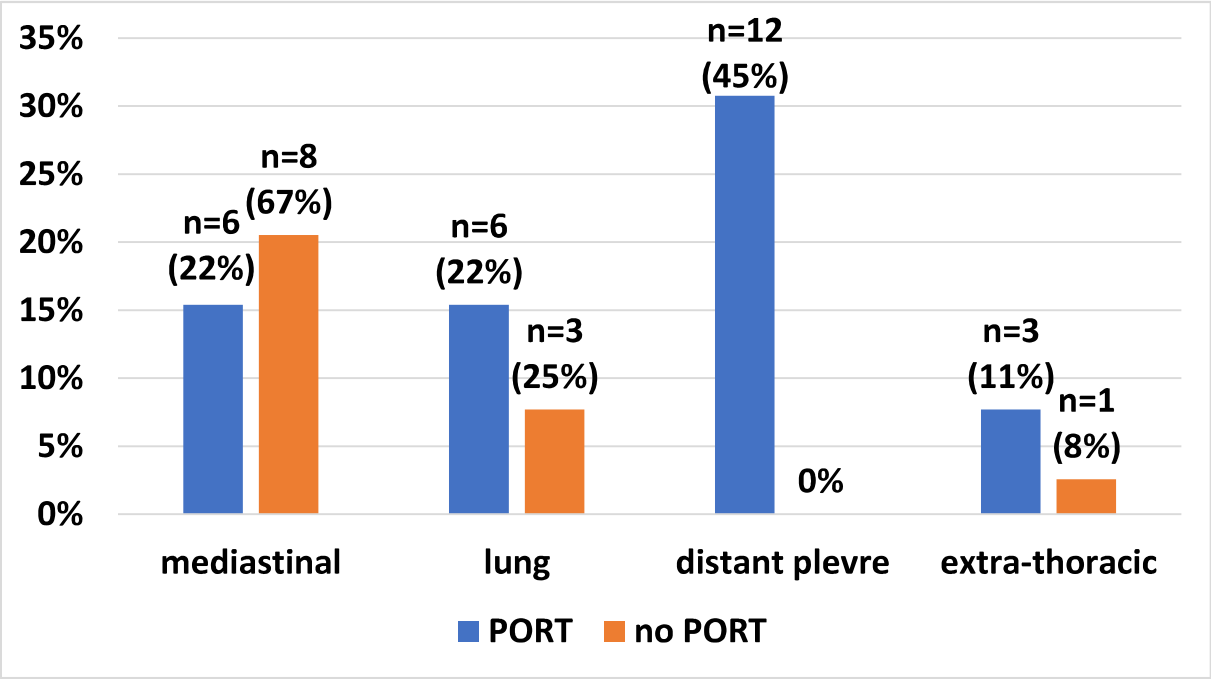


Figure 1C. Recurrence-free survival considering PORT

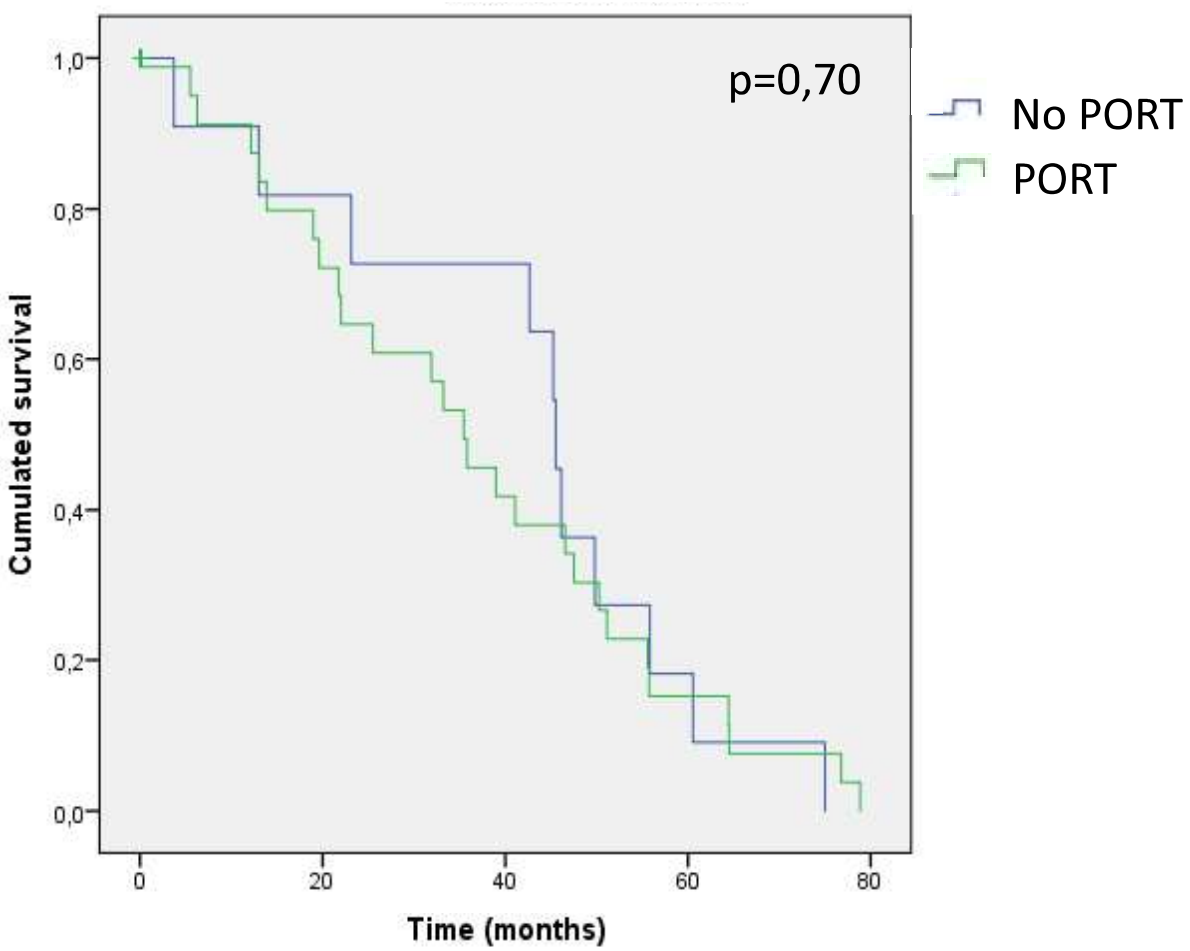


Figure 2A. Overall survival (months)

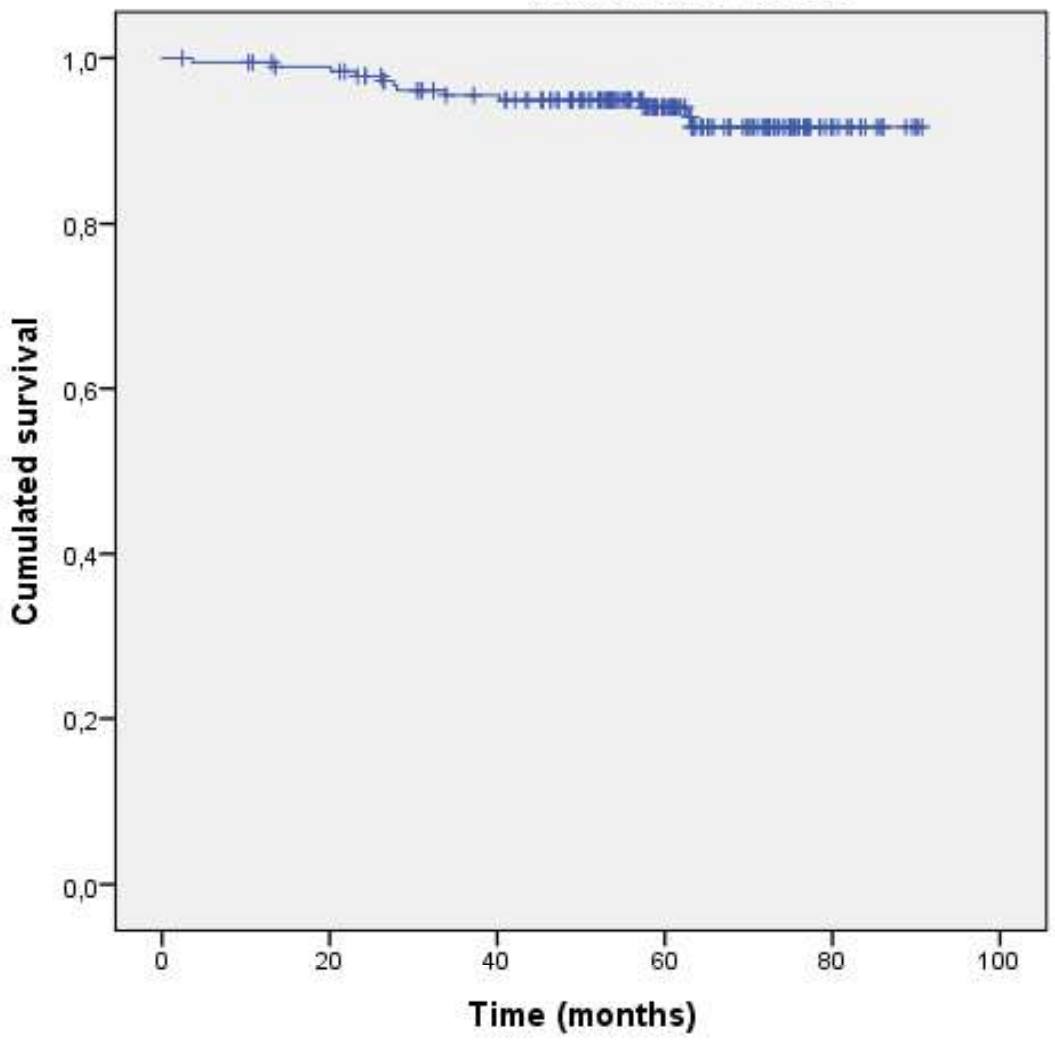
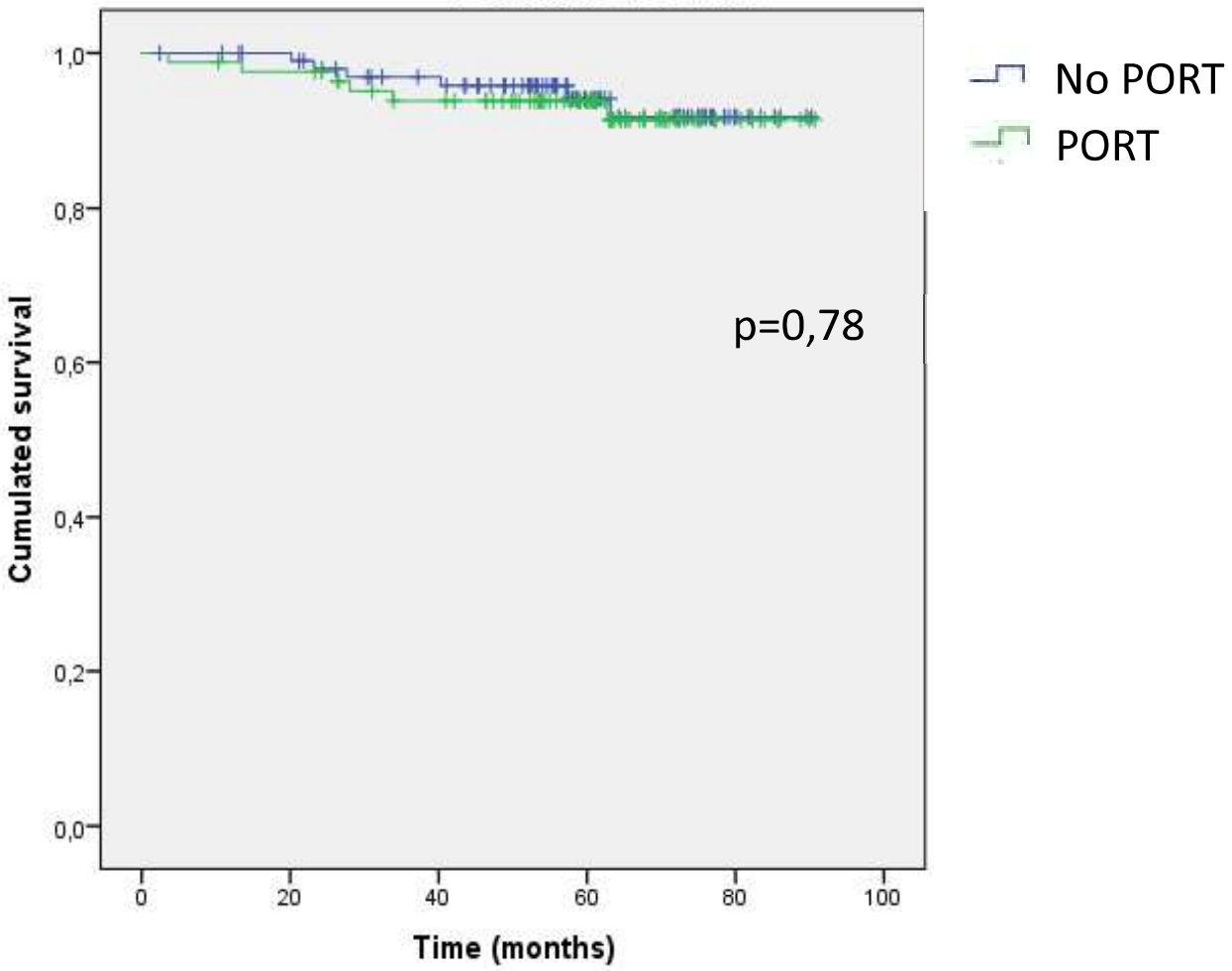
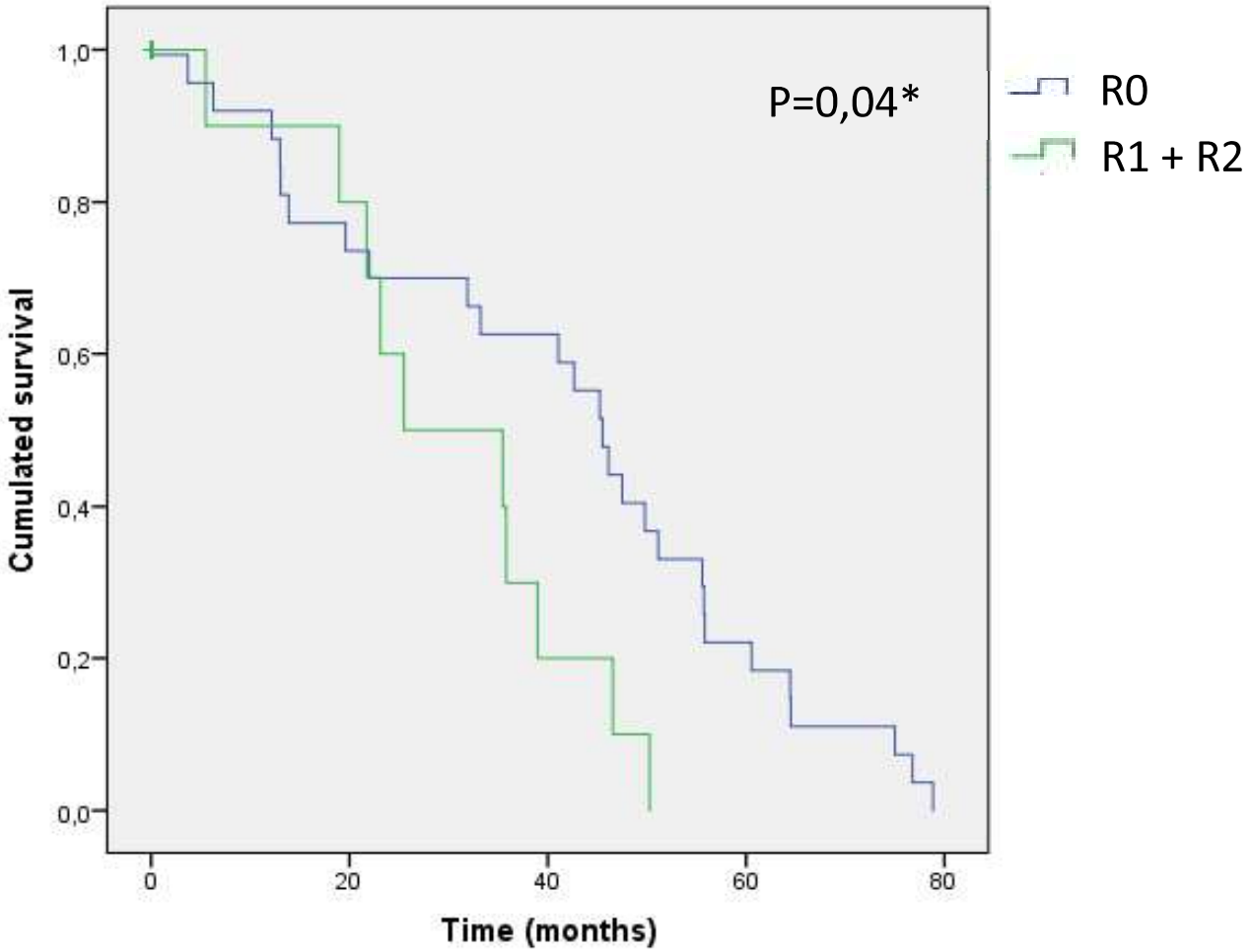


Figure 2B. Overall survival considering PORT



Supplemental Figure 1 : Recurrence-free-survival considering surgical resection



V – BIBLIOGRAPHIE

---

[1] Kuby J. Immunology. 6ème edition. Dunod. 2016

[2] http://espacetechniciensdelaboratoire.blogspot.com/2015/05/le-thymus.html

[3] Référentiel RYTHMIC 2016 disponible sur http://www.rythmic.org

[4] Groupe de travail SOR : Ruffié P, Gory-Delabaere G, Fervers B, Lehmann M, Regnard JF, Resbeut M .Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales du thymus. Volume 86, numéro 4, Avril 1999

[5] Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v40-55

[6] Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. J Thorac Oncol. 2010 Oct; 5(10 Suppl 4): S260–S265

[7] Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Wilcox N. Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. Ann Neurol. 2001;50:64–72

[8] Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pépin J-M. The spectrum of diseases associated with thymoma. Arch Intern Med. 1974;134:374–79

[9] Fukui T and Yokoi K. The new classifications for thymic epithelial tumors: benefits and problems. J Thorac Dis. 2017 Nov; 9(11): 4165–4168

[10] Marx A, Ströbel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JK, Chen G, de Leval L, Detterbeck F, Girard N, Huang J, Kurrer MO, Lauriola L, Marino M, Matsuno Y, Molina TJ, Mukai K, Nicholson AG, Nonaka D, Rieker R, Rosai J, Ruffini E, Travis WD. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic

carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. J Thorac Oncol. 2014 May; 9(5):596-611

[11] Sakakura N, Tateyama H, Nakamura S, Taniguchi T, Usami N, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Yokoi K. Diagnostic reproducibility of thymic epithelial tumors using the World Health Organization classification: note for thoracic clinicians. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Feb; 61(2):89-95

[12] Suster S, Moran CA. Thymoma classification: current status and future trends. Am J Clin Pathol. 2006 Apr; 125(4):542-54

[13] Regnard J-F, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;112:376-384

[14] Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, Shimosato Y. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. Pathol Int. 1994 May; 44(5):359-67

[15] Huang J. A new staging system for thymoma--will it improve outcomes? J Thorac Cardiovasc Surg 2016; 151: 20-2

[16] Meurgey A, Girard N, Merveilleux du Vignaux C, Maury JM, Tronc F, Thivolet-Bejui F, Chalabreysse L.Assessment of the ITMIG Statement on the WHO Histological Classification and of the Eighth TNM Staging of Thymic Epithelial Tumors of a Series of 188 Thymic Epithelial Tumors.J Thorac Oncol. 2017 Oct; 12(10):1571-1581

[17] Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K et al. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. J Thorac Oncol 2011; 6: S1710-1716

[18] Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. J Thorac Oncol 2014; 9: S65-72

[19] Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of Thymoma: a systematic review. Ann Thorac Surg 2008; 86: 673-84.

[20] Levasseur P, Khalil A, Menestrier M, et al. First intensive radical exeresis surgery in invasive thymomas- results from a serie of 284 operated thymomas. Basel: Karger, 1989.

[21] Attaran S, Acharya M, Anderson JR, et al. Does surgical debulking for advanced stages of thymoma improve survival? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012;15:494-7

[22] Toker A, Sonett J, Zielinski M, et al. Standard Terms, Definitions and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma. J Thoracic Oncol 2011;6:S1739-42.

[23] Grassin F, Paleiron N, André M, et al. Combined etoposide, ifosfamide and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: a French experience. J Thorac Oncol 2010; 5 : 893-7

[24] Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v40-55

[25] Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v40-v55

[26] Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ, Mandal S. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. Ann Thorac Surg 2009; 87: 1641 - 7

[27] Loehrer PJ, Sr, Kim K, Aisner SC, et al.Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1994; 12: 1164-8

[28] Gomez D, Komaki R, Yu, J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. J Thorac Oncol 2011;6: S1743-8

[29] Fuller CD, Ramahi EH, Aherne N, et al. Radiotherapy for thymic neoplasms. J Thorac Oncol 2010;5:S327-35

[30] Zhu G, He S, Fu X, et al.Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1113-9

[31] Gomez D, Komaki R, Yu, J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. J Thorac Oncol 2011;6: S1743-8

[32] Jackson MW, The Impact of Postoperative Radiotherapy for Thymoma and Thymic Carcinoma J Thorac Oncol.2017 ; Vol. 12 No. 4: 734-744

[33] Liao J.The role of postoperative radiation therapy for completely resected stage III thymoma and eff ect of higher heart radiation dose on risk of cardiovascular disease: A retrospective cohort study IntJSurg. 2018 May;53:345-349

[34] Giaccone G, Thompson J, Crawford J, et al. Pembrolizumab in patients with recurrent thymic carcinoma: results of a phase II study. J Clin Oncol 2017;35:abstr 8573

[35] Girard N. Use of immune checkpoint inhibitors in thymic epithelial tumors. Mediastinum. 2018 ; 2 :34

[36] Basse C, Thureau S, Bota S, Dansin E, Thomas PA, Pichon E, Lena H, Massabeau C, Clément-Duchene C, Massard G, Westeel V, Quantin X, Oulkhouir Y, Danhier S, Lerouge D, Tanguy R, Thillays F, Le Pechoux C, Dubray B, Thiberville L, Besse B, Girard N. Multidisciplinary Tumor Board Decision Making for Postoperative Radiotherapy in Thymic Epithelial Tumors: Insights from the RYTHMIC Prospective Cohort.. J Thorac Oncol. 2017 Nov;12(11):1715-1722

[37] Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Thymic Tumors. In: TNM classification of malignant tumors. 8th Edition. Oxford, UK. John Wiley & Sons, 2017. p.74

[38] Liu Q, Gu Z, Yang F, Fu J, Shen Y, Wei Y, et al. The role of postoperative radiotherapy for stage I/II/III thymic tumor-results of the ChART retrospective database. J Thorac Di.s 2016; 8: 687-695

[39] Wang Y, Xu L, Du T, Gao Y, Wu Z, Luo D. A Nomogram Predicting Recurrence and Guiding Adjuvant Radiation for Thymic Carcinoma After Resection. Ann Thorac Surg. 2018;106:257-263

[40] Kleikamp G, Schnepper U, Körfer R. Coronary artery and aortic valve disease as a long-term sequel of mediastinal and thoracic irradiation. Thorac Cardiovasc Surg. 1997 Feb; 45(1):27-31

[41] Yeoh E, Holloway RH, Russo A, Tippett M, Bermingham H, Chatterton B, Horowitz M. Effects of mediastinal irradiation on oesophageal function. Gut. 1996 Feb; 38(2):166-70.

[42] Shulimzon T, Apter S, Weitzen R, et al. Radiation pneumonitis complicating mediastinal radiotherapy postpneumonectomy. Eur Respir J. 1996;9(12):2697–9

VI – ARTICLE en anglais

ORIGINAL ARTICLE

Updated analysis of the prospective cohort of patients with thymic epithelial tumors discussed at a multidisciplinary tumor board for postoperative radiotherapy. Insights from RYTHMIC

Clémence Basse[1], Sébastien Thureau[2], Suzanna Bota[3], Eric Dansin[4], Pascal-Alexandre Thomas[5], Eric Pichon[6], Hervé Lena[7], Julien Maziere[8], Lucile Durin[8], Christelle Clément-Duchene[9], Gilbert Massard[10], Virginie Westeel[11], François Thillays[12], Xavier Quantin[13], Youssef Oulkhouir[14], Delphine Lerouge[15], Ronan Tanguy[16], Coralie Frenoux[17], Pierre Fournel[18], Cécile Le Pechoux[19], Bernard Dubray[20], Luc Thiberville[21], Benjamin Besse[22], Nicolas Girard[23]

Authors information :

[1] Clémence BASSE : clembasse@hotmail.fr; Medical Oncology Department, Center Henri Becquerel, Rouen

[2] Sébastien THUREAU : sebastien.thureau@chb.unicancer.fr; Radiotherapy Department, Center Henri Becquerel, Rouen

[3] Suzanna BOTA : suzanna.bota@chu-rouen.fr, Respiratory Medicine Department, CHU Rouen

[4] Eric DANSIN : e-dansin@o-lambret.fr ; Respiratory Medicine Department, Center Oscar Lambret, Lille

[5] Pascal-Alexandre THOMAS : pascal-alexandre.thomas@ap-hm.fr; Thoracic Surgery Department, CHU Marseille

[6] Eric PICHON : e.pichon@chu-tours.fr ; Respiratory Medicine Department, CHU Tours

[7] Hervé LENA : h.lena@rennes.unicancer.fr , Respiratory Medicine Department, CHU Rennes

[8] Julien MAZIERES: mazieres.j@chu-toulouse.fr; Respiratory Medicine Department, CHU Toulouse

[8] Lucile DURIN : luciledurin@hotmail.fr; Respiratory Medicine Department, CHU Toulouse

[9] Christelle CLEMENT-DUCHENE : c.clementduchene@nancy.unicancer.fr ; Respiratory Medicine Department, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy

[10] Gilbert MASSARD : gilbert.massard@chru-strasbourg.fr ; Thoracic Surgery Department, CHRU Strasbourg

[11] Virginie WESTEEL : virginie.westeel@univ-fcomte.fr ; Respiratory Medicine Department, CHRU Besançon

[12] François THILLAYS : Francois.Thillays@ico.unicancer.fr; Radiotherapy Department ; Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes

[13] Xavier QUANTIN : x-quantin@chu-montpellier.fr ; Respiratory Medicine Department, CHRU Montpellier

[14] Youssef OULKHOUIR : oulkhouir-y@chu-caen.fr; Respiratory Medicine Department, CHU Caen

[15] Delphine LEROUGE : d.lerouge@baclesse.unicancer.fr; Radiotherapy Department, François Baclesse Centre, Caen

[16] Ronan TANGUY : ronan.tanguy@lyon.unicancer.fr; Radiotherapy Department, Léon Bérad Center, Lyon

[17] Coralie FRENOUX : CFrenoux@chu-grenoble.fr; Medical Oncology department, CHU Grenoble

[18] Pierre FOURNEL : Pierre.FOURNEL@icloire.fr; Medical Oncology Department, Saint Etienne

[19] Cécile LE PECHOUX : cecile.lepechoux@gustaveroussy.fr; Radiotherapy Department, Institut Gustave Roussy, Villejuif

[20] Bernard DUBRAY: bernard.dubray@chb.unicancer.fr; Radiotherapy Department, Center Henri Becquerel, Rouen

[21] Luc THIBERVILLE : luc.thiberville@univ-rouen.fr ; Respiratory Medicine Department, CHU Rouen

[22] Benjamin BESSE : benjamin.besse@gustaveroussy.fr ; Medical Oncology Department, Institut Gustave Roussy, Villejuif

[23] Nicolas GIRARD : nicolas.girard2@curie.fr, Medical Oncology Department, Institut Curie, Paris

Corresponding author:

Nicolas Girard,

Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 PARIS

Phone: +33 144324606

Fax: +33 153104017

E-mail: nicolas.girard2@curie.fr

ABSTRACT

INTRODUCTION

Thymic Epithelial Tumors (TETs) are rare intrathoracic malignancies for which surgery represents the mainstay of the treatment strategy. Postoperative radiotherapy (PORT) to the anterior mediastinal postoperative bed has been historically a standard of care. Through the prospective RYTHMIC cohort of patients, we previously assessed whether PORT decisions were in accordance with ESMO/RYTHMIC guidelines, and ultimately implemented in a cohort of 274 patients; we also verified how ITMIG definitions and recommendations for dose-volume constraints were actually followed in a real practice setting.

METHODS

Through a more prolonged follow-up, we further analysed the outcomes of those patients.

RESULTS

From a total of 274 patients enrolled in the cohort analysed for PORT decision-making, 187 were analysed with available data (84 lost of follow-up, 3 wit exclusion criteria). After a median follow-up of 5.1 years, 39 (21%) patients had presented TET recurrence: 27 (32%) in the PORT group, and 12 (12%) in the no-PORT group (p=0.001). Median recurrence-free survival (RFS) was 41.1 (95% CI: 29.2-53.0) months. The most frequent site of relapses among the PORT group was pleura (44%), versus the mediastinum in the no-PORT group (67%). RFS and OS were significantly superior in case of complete resection (p=0.04, and p=0,002). Only 12 patients had died.

CONCLUSIONS

Our data highlight the low - 21% - risk of TET recurrence after a follow-up of 5 years, and the excellent outcome of patients in terms of OS. A longer follow-up is needed in order to

highlight differences in OS between groups. Our data show the limited value of stage and histology to predict recurrences, while completion of surgical resection remains the most significant prognostic and predictive factor for recurrences. Ultimately, we did not identify PORT as being significantly associated with RFS and OS. However, the lack of difference in RFS and OS between groups can be explain by a reduced risk of relapse in the PORT group. Further studies are needed to help identify subgroups of population who can beneficiate from PORT. The higher rate of extra-mediastinal relapses in the no-PORT group encourage us to implement a more frequent control of the disease after surgery.

Keywords: Thymic epithelial tumor, thymoma, thymic carcinoma, postoperative radiotherapy, classification

INTRODUCTION

Thymic Epithelial Tumors (TETs) are rare intrathoracic malignancies [1, 2]. TETs are classified according to the World Health Organization (WHO) system, that distinguishes thymomas from thymic carcinomas [1]. Thymomas are further divided into five subtypes (A, AB, B1, B2, and B3) based upon the morphology of epithelial tumor cells, the relative proportion of the non-tumoral lymphocytic component, and resemblance to normal thymic architecture [3]. TETs are historically staged according to the Masaoka-Koga staging system [4], which is now replaced by the 8th TNM staging classification [5,6].

Surgery represents the mainstay of the treatment strategy. Recurrence rates after surgery range from 10%-20% in Masaoka-Koga stage I-II thymomas to 35% in stage III thymomas and stage I-II thymic carcinomas, and 60% in stage IV thymoma and stage III thymic carcinomas [7]. While numerous recurrences actually occur in the pleura [8], postoperative radiotherapy (PORT) to the anterior mediastinal postoperative bed has been historically a standard of care [2, 9]. Recent reports from large databases [10-17], as well as pooled analyses of retrospective studies [15], lead to consider the potential benefit after radiotherapy as highly debatable after complete resection of thymoma, even invasive (stage II-III) [10-13, 15-17]; in thymic carcinoma, PORT has consistently been identified as associated with better recurrence-free and overall survival [11, 13, 14, 17]. As no randomized or even prospective study has been conducted to assess the effect of PORT on recurrence rate or survival, available guidelines are of low levels of evidence [2, 9].

“Réseau tumeurs THYMiques et Cancer” (RYTHMIC) is the nationwide network for TET in France, which was established in 2012 [18]. RYTHMIC prospectively has been collecting

data for more than 2,500 patients with TET, for whom management was systematically discussed on a real-time, prospective basis at a national multidisciplinary tumor board (MTB). Decisions are based on national recommendations, as well as those from the European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines [2]. In a previous study [19], we assessed whether postoperative radiotherapy (PORT) decisions at the MTB were in accordance with ESMO/RYTHMIC guidelines, and ultimately implemented in a cohort of 274 patients; we also verified how ITMIG definitions and recommendations for dose-volume constraints were actually followed in a real practice setting.

In this study, through a more prolonged follow-up, we further analysed the outcomes of this well-defined cohort of patients, to further provide with data regarding recurrence rate, recurrence-free and overall survival in patient who did receive PORT after resection of TET.

MATERIAL AND METHODS

Prospective cohort through multidisciplinary tumor board

RYTHMIC is dedicated to the management of TETs. It was appointed in 2012 by the French Institut National du CAncer (INCA) as part of a rare cancer program [18]. The RYTHMIC MTB takes place twice a month using web-based conferencing system and patients characteristics, treatments, and follow-up are prospectively collected in the network database. MTB decisions are based on the European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines [2]. According to ESMO/RYTHMIC guidelines, PORT is not indicated after complete resection of Masaoka-Koga stage I thymoma; PORT is considered for stage II thymoma in case of aggressive histology (type B2, B3) or extensive transcapsular invasion (stage IIB). PORT is recommended after complete resection of stage III/IVA thymoma. For

completely resected thymic carcinomas, PORT is optional for stage I tumors, and is recommended for stage II-IVA tumors. PORT is also recommended in case of incomplete resection.

With regards to follow-up, recommendation of the expert consensus for the ESMO guidelines is to perform computed tomography scan every year for completely resected stage I/II tumors, and every 6 months for 2 years, then yearly, for stage III/IV or R1-2 tumors, for 5 years. Follow-up may then be bi-annual for stage I-II tumors, and annual for stage III/IV tumors.

Cohort of patients

Follow-up has to be continued for 10-15 years given the possible occurrence of late recurrences.

Registration of all patients diagnosed with TET is recommended as a part of good clinical practice for oncologists. As of July 2019, 2,689 patients are registered in the RYTHMIC database, which is hosted by the French Intergroup (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique, IFCT) and is compliant to General Data Protection Regulation; the database was approved by the French Authorities (Commission Nationale Informatique et Libertés DR-2016-231).

Inclusion criteria for this analysis were the following: 1) histologically-confirmed TET, 2) surgical resection of the tumor, 3) discussion at the RYTHMIC MTB about whether PORT should be delivered. All consecutive patients for whom PORT was discussed at the MTB from 2012 to 2015 were identified from the RYTHMIC prospective database, and a complete review of medical records was performed.

As previously published [19], a total of 274 patients, including 243 (89%) with thymoma and 31 (11%) with thymic carcinoma, were analyzed. Decision of the MTB was in accordance with guidelines in 221 (92%) of the 241 patients with stage I-III TET. MTB decision of

delivering PORT was made for 117 (43%) patients. PORT was ultimately initiated in 101 patients. The most frequent reason for not delivering PORT was excessive (>3 months) delay after surgery. Dose-volume constraints defined by the International Thymic Malignancy Interest Group were followed in all but 4 patients.

Data collection

The data (including patients baseline characteristics, histology, stage, surgery data, and decision for PORT by the MTB) had previously been collected from the RYTHMIC database, and completed by a review of patients medical records. Masaoka-Koga and TNM stage were assessed according to ITMIG recommendations, using clinical, imaging, and pathological findings [4, 5]. Outcome of patients was retrieved for occurrence and site of recurrence and survival directly from the medical records at each site of the RYTHMIC network.

Statistical analyses

All patients were included in the statistical calculations. Categorical variables were compared using the Chi-square test and continuous variables by the Mann-Whitney non-parametric test. Survival was assessed using the Kaplan-Meier method. Recurrence-free survival was calculated from the date of surgery to the date of relapse, with censoring at the date of last follow-up if the patient had not presented with disease recurrence. Overall survival (OS) was calculated from the date of surgery to the date of death, censoring at the last follow-up date if the patient was alive. Relevant parameters were studied for influence on survival by univariate analysis using the Log Rank test. The differences were considered as statistically significant at the 0.05 level. All analyses were performed using the SPSS software program (Chicago, IL), version 23.0.

RESULTS

Patients characteristics

From a total of 274 patients enrolled in the cohort analysed for PORT decision-making, 84 patients were lost of follow-up, including 81 thymomas and 3 thymic carcinomas; 79% of those patients had TNM stage I TET. Three patients were excluded of the analysis for exclusion criteria. The current analysis then relies on 187 patients with available follow-up (**Table 1**): overall, there were 159 (85%) thymomas, and 28 (15%) thymic carcinomas; among thymomas, 65 patients (41%) received PORT, and 94 patients (59%) did not; and among thymic carcinoma 19 patients (68%) received PORT, and 9 (32%) did not. These figures were in line with that of the whole cohort of 274 patients [19]. As previously reported, the following characteristics were significantly associated with a decision of delivering PORT: thymic carcinoma ($p<0.001$) and type B3 thymoma ($p<0.001$) vs. other subtypes, higher Masaoka-Koga ($p<0.001$) and 8th TNM ($p<0.001$) stages vs. lower stages, incomplete resection vs. complete resection ($p<0.001$).

Indications for PORT

Indications and decision-making for PORT in the whole cohort of 274 patients had previously been described [19]. For this group of 187 patients with available follow-up data, the 84 patients for whom PORT was delivered were the following, according to the Masaoka-Koga staging system: 3 patients with stage I TETs, including 1 thymic carcinoma and 2 thymoma with a R1 resection; 11 patients with stage IIa TET, including 4 carcinomas, 2 type B3 thymomas, 4 type AB or B2 thymomas with R1 resection, and 1 type AB thymoma with effraction during surgery; 19 patients with stage IIb TET received PORT, including 1 thymic carcinoma, 4 type B3 thymomas, and 14 thymomas of other histology with R1 resection; 22

stage III, and 20 stage IVa/b TET had PORT after surgical resection. Overall, PORT was delivered according to the ESMO clinical practice guidelines in all but 4 patients. Meanwhile, the absence of PORT administration – either based on the MTB decision or ultimately delays or comorbidities or poor medical condition - in the other 106 patients was in accordance with the guidelines in 91 patients. For 6 patients stage IVa or IVb no recommendation could be given. Nine patients did not received PORT in contradiction with recommandations for the following reasons : 6 patients because of their old age and comorbidities, 1 patient because of a preexisting cardiomyopathy, 1 patient because of post surgery complications, and 1 patient with an atypic carcinoid tumor.

Overall, PORT delivery was significantly associated with higher stage (whatever staging system used – Masaoka-Koga or TNM; p<0.001), more aggressive histology (p<0.001).

Recurrence-free survival

After a median follow-up of 5.1 years, 39 (21%) patients out of the 187 had presented with TET recurrence: 27 (32%) in the PORT group, and 12 (12%) in the no-PORT group (p=0.001). Median recurrence-free survival (RFS) was 41.1 (95% CI: 29,2-53,0) months (**Figure 1A**). Overall, 14 (36%) patients developed recurrences in the mediastinum, 21 (54%) in the lung or the pleura, and 4 (10%) at other sites (**Figure 1B).** Among the relapses, 44% of patients had relapses in the mediastinum in the PORT group, *versus* 67% in the no-PORT group. Recurrence-free survival was significantly lower in case of complete resection (p=0.019). (**Table 2**). In our cohort, stage, histology, accordance of PORT decision with guidelines, and actual delivery of PORT (**Figure 1C**) were not significantly associated with RFS (p=0.24, p=0,33, p=0.13, and p=0.31, respectively).

Overall survival

At the time of analysis, 12 patients had died, including 5 deaths related to disease progression (4 patients had invasive – stage IIB-IV - thymic carcinoma, and 1 had type B2, stage IVA thymoma), 3 deaths related to other malignancy (breast cancer, lung cancer, and sarcoma), 1 death related to oesotracheal fistula (PORT had been delivered), 1 death related to cardiovascular event (no PORT had been delivered), and 2 deaths for other reason. 3- and 5-year overall survival (OS) rates were 96% and 94% (**Figure 2A**). Completion of resection was associated with a significantly higher OS (p=0.002). OS was not significantly associated with PORT delivery (p=0.78) (**Figure 2B**). OS was significantly lower in case of occurrence of a tumor recurrence (p=0.001).

DISCUSSION

Taking advantage of the RYTHMIC network infrastructure, our analysis is to our knowledge, the first study to assess the outcome of a large cohort of patients with resected TET for whom decision-making for PORT was made through the unique setting of systematic prospective discussion at an expert MTB, according to pre-established guidelines and with the insurance of PORT delivery in accordance with standard quality criteria, as previously reported [19]. Our data highlight the low - 21% - risk of TET recurrence after a follow-up of 5 years, and the excellent outcome of patients in terms of OS. Our data show the limited value of stage and histology to predict recurrences, while completion of surgical resection remains the most significant prognostic and predictive factor for recurrences. Ultimately, we did not identify PORT as being significantly associated with RFS and OS, what may challenge the current recommendations for the delivery of PORT, as well as the follow-up schedule of patients after surgical resection of TET. However, population were note comparable in this work: population receiving PORT had higher stages and mostly uncomplete surgical resection.

Our data highlight the low - 21% - risk of recurrence after surgical resection of TET, after a prospective follow-up of 5 years, while most of the recurrences occurred outside of the mediastinum. Given the fact that a majority – 85% and 67% respectively - of patients analysed in our cohort had thymoma histology and/or Masaoka-Koga stage I-II TETs, our data are in line with that of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging and Prognostic Factors Committee (SPFC) retrospective database of 7982 patients. Those latter reported a recurrence rate of 8% and 25% in stage I-II thymomas and thymic carcinomas, respectively [4, 6]. Interestingly in that large, retrospective database of patients for whom no recommendations had been made with regards to the scheduling and duration of follow-up, a majority of recurrences were identified within the first 5 years of follow-up. While this may actually be related to a loss of follow-up, this is in line with the median RFS of 41.1 months of our cohort. Results from other large database show similar results [17, 20].

In our study, PORT was associated with a higher rate of recurrence, what highlights the higher aggressiveness – in terms of histology, stage, and resection status as shown by our data - of TET for which PORT was recommended by the MTB based on the guidelines, and ultimately delivered to patients. Indeed, as previously reported, PORT was significantly associated with a lower risk of recurrence in the mediastinum [10-12], but a majority – 66%- of patients in our cohort developed recurrences outside of the radiation field. This does not mean an increased risk of recurrence induced by PORT, what some authors previously reported. We may suppose that PORT reduced relapses in the mediastinum (44% versus 67% in the no-PORT group), even though there is no significative differences between groups. Ultimately, all patients had a strict prospective follow-up as per the ESMO clinical practice guidelines. Our data strengthen the value of those recommendations that recommend closer

follow-up for the first 2 years after surgery, in most aggressive TETs, which may be increased up to 3 years.

Ultimately, after this prolonged but still limited follow-up of 5 years, our data did not identify PORT as being associated with significant differences in terms of RFS and OS. As stated, patients who received PORT were more likely to have incomplete resection, higher stage or histological grade tumors, as per pre-established guidelines [12, 15, 17]; then the reported absence of differences in terms of recurrence or survival rates after PORT or no PORT, may even suggest a role of PORT to reduce or overcome the risk of recurrence in patients with poor outcome. Meanwhile, our cohort still lacked sufficient power to detect RFS differences in each of the stage, histology and resection status subgroups in patients who did receive PORT or not.

Whether histology remains a significant driver of the decision-making for PORT remains debatable; in the ITMIG database, histology, besides thymoma vs. carcinoma, was not a significant predictor of OS while RFS could not reliably be assessed [21]; in this analysis, patients who did receive PORT or no PORT had been grouped together, making it challenging to individualize the effect of histology vs. PORT by itself.

In terms of OS, our data showing excellent survival rates at 3- and 5-years suggests a limited impact of TET management on the survival of patients; indeed, only 5 deaths were related to disease progression. Still, completion of resection was associated with a significantly higher OS, as reported in larger series, what highlights the strong value of those baseline characteristics. Our data still suggest that recurrences do impact the survival of patients. Ultimately, our data are in line with others as this may explain conflicting results of PORT, especially after complete resection of invasive, stage II-III TET, with series reporting on the

absence of survival benefit [12, 15, 17], and other series showing a significant survival benefit [10, 11, 14, 16, 17]. One limitation of our analysis may the absence of a sufficient duration of follow-up to report on recurrence and survival rates. In the landmark analysis of the International Thymic Malignancy Interest Group retrospective database, the OS benefit of PORT in completely resected, stage II-III thymomas become significant after a follow-up of 9 years [16]; meanwhile, the benefit was mostly driven by stage III tumors, which represent only 19% of our cohort.

Even based on the largest prospective cohort of patients diagnosed with TET with a systematic discussion at a central, national MTB, our data actually remains of limited value for actual implementation or update of existing recommendations. Meanwhile, those results provide landmark outcome data, that will be of major importance to design further clinical trials assessing PORT for TETs, such as one trial conducted in China, enrolling patients with stage II/III completely resected thymomas (Clinicaltrials.gov NCT02014805, NCT02633553). Results of the trials will provide with high level of evidence data regarding recurrences in- and out- of the radiation field, and survival rates, provided a sufficient follow-up of patients is performed.

REFERENCES

1. Girard N, Mornex F, Van Houtte P, Cordier JF. Thymoma: a focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol.* 2009; 4: 119-126.
2. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: v40-55.
3. Travis WB, Brambilla A, Burke AP, Marx A, Nicholson A. WHO histological classification of tumours of the thymus. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon : IARC Press; 2015. p183.
4. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms. *J Thorac Oncol.* 2011;6:S1710‑1716.
5. Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Thymic Tumors. In: TNM classification of malignant tumors. 8th Edition. Oxford, UK. John Wiley & Sons, 2017. p.74.
6. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2014;9 (9 Suppl 2): S65-72.
7. Detterbeck FC. Towards a TNM based prognostic classification for thymic tumours. *J Thorac Oncol.* 2013;8:S68.
8. Rimner A, Gomez DR, Wu AJ, Shi W, Yorke ED, Moreira AL, et al. Failure patterns relative to radiation treatment fields for stage II-IV thymoma. *J Thorac Oncol.* 2014;9:403-409.

9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thymic malignancies. http://www.nccn.org; 2017 Accessed 23.02.2017
10. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W et al. European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Thymic Working Group. Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:361-368.
11. Omasa M, Date H, Sozu T, Sato T, Nagai K, Yokoi K, et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: the Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. *Cancer.* 2015; 121: 1008-1016.
12. Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ, Loehrer PJ Sr, Johnstone PA. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:440-445.
13. Ahmad U, Yao X, Detterbeck F, Huang J, Antonicelli A, Filosso PL, et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:95-100.
14. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W, et al. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European society of thoracic surgeons database. *J Thorac Oncol.* 2014; 9:541-548.
15. Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ, Mandal S. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 1641-1647.
16. Rimner A, Yao X, Huang J, Antonicelli A, Ahmad U, Korst RJ, et al. Postoperative Radiation Therapy is Associated with Longer Overall Survival in Completely Resected

Stage II and III Thymoma - An Analysis of the International Thymic Malignancies Interest Group Retrospective Database. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1785-1792

17. Liu Q, Gu Z, Yang F, Fu J, Shen Y, Wei Y, et al. The role of postoperative radiotherapy for stage I/II/III thymic tumor-results of the ChART retrospective database. *J Thorac Di.s* 2016; 8: 687-695.
18. Girard N, Dansin E, Léna H, Pichon E, Thomas PA, Mazières J, et al. Systemic Treatment in Advanced Thymic Epithelial Tumors. Insights From a Prospective Cohort of 1000 Patients enrolled in RYTHMIC. International Association for the Study of Lung Cancer. World Conference on Lung Cancer 2015; Denver, USA. Citation: *J Thorac Oncol.* 2015; 10 : 353
19. Basse C, Thureau S, Bota S, Dansin E, Thomas PA, Pichon E, et al. Multidisciplinary Tumor Board Decision Making for Postoperative Radiotherapy in Thymic Epithelial Tumors: Insights from the RYTHMIC Prospective Cohort. *J Thorac Oncol*. 2017;12:1715-1722
20. Wang Y, Xu L, Du T, Gao Y, Wu Z, Luo D. A Nomogram Predicting Recurrence and Guiding Adjuvant Radiation for Thymic Carcinoma After Resection. *Ann Thorac Surg*. 2018;106:257-263
21. Weis CA, Yao X, Deng Y, Detterbeck FC, Marino M, Nicholson AG, et al. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol*. 2015;10:367-72

VII – Article précédemment paru dans le *Journal of Thoracic Oncology*