

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1625

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Mathilde CAZAUX

le 11 octobre 2017

Cytoréduction et chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique
pour le traitement des tumeurs épithéliales thymiques de stade
Masaoka IVa

Directeur de thèse : Pr Laurent BROUCHET

JURY

Monsieur le Professeur Laurent BROUCHET

Président

Monsieur le Professeur Julien MAZIERES

Assesseur

Monsieur le Professeur Marcel DAHAN

Assesseur

Monsieur le Docteur Jean BERJAUD

Assesseur

Madame le Docteur Claire RENAUD

Suppléant



REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

A Monsieur le Professeur Laurent BROUCHET

Laurent, merci de m'avoir confié ce travail dont vous êtes l'initiateur, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci d'être ce chef de service à la fois bienveillant, accessible, droit et profondément humain. Vous êtes un grand chirurgien mais par dessus tout un grand homme que j'admire et respecte sincèrement. C'est un réel plaisir et honneur de travailler dans votre équipe.

A Monsieur le Professeur Julien MAZIERES

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Marcel DAHAN

Merci pour votre dynamisme, votre bienveillance, votre gentillesse. Merci de croire en moi et de me pousser à être meilleure. Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Vous m'avez montré que l'on pouvait être profondément humain dans sa pratique. C'est une de vos nombreuses qualités qui fait que je vous admire sincèrement.

A Monsieur le Docteur Jean BERJAUD

Merci pour votre bienveillance, votre sens aigu du détail, votre humour et pour la rigueur que vous avez su me transmettre. Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Vous êtes un modèle pour toute une génération d'internes et de chefs qui n'ont certainement jamais osé vous le confier; indéniablement, vous en êtes un pour moi.

Monsieur DAHAN, Monsieur BERJAUD, je suis très sincèrement honorée d'être votre dernière élève mais également atristée de ne pas avoir l'opportunité de travailler à vos côté plus longtemps.

A Madame le Docteur Claire RENAUD

Je te remercie profondément de m'avoir prise sous ton aile et de m'avoir guidée durant tout mon internat. Tu me fais un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Dès notre première rencontre, tu as su me montrer que l'on pouvait être une femme, faire une brillante carrière de chirurgien sans pour autant devenir une "mégère". Cela peut sembler futile mais je pense que cette première impression a été déterminante dans mon choix. Tu es une femme exceptionnelle et désormais une amie précieuse.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A mes parents

Merci pour votre amour inconditionnel. Merci de m'avoir toujours laissée libre de choisir ma voie. Maman, à ta force de caractère et ton courage. Tu as su rendre ma vie bien plus simple que la tienne, je t'en serai toujours reconnaissante. Pour ton soutien durant ces longues études, les oranges pressées en P1, le soutien psychologique par la suite! Parce que tu m'as appris que les seules limites dans la vie sont celles que l'on s'impose. Papa, pour avoir su transformer les leçons d'école en jeu et me donner goût à l'apprentissage. Au sage que tu es et à la manière que tu as de me rappeler avec subtilité d'où je viens et que l'essentiel est parfois ailleurs.

A Arthur, l'homme de ma vie. Merci d'être là, toujours. Merci de me soutenir au quotidien avec ce métier qui ne laisse jamais assez de temps aux couples qui s'aiment. Tu es exceptionnel.

A mes soeurs de coeur, Audrey, Inès et Marine, les soeurs que je n'ai jamais eues, **et ma famille**, Jean-Denis, Marie, Pierre, Béa, Florian, Axel, Denise, Brigitte, Ricao et Mimi.

A mes amies d'enfance: Sarah mon amie du premier jour. La big brochette: Morgane, Perrine, Carole, Pacou, Alice, Ségo, pour avoir su rendre la P1 supportable et même agréable et pour tous ces fous rires depuis des années. Nous grandissons et j'ai toujours autant de plaisir à être avec vous, je suis fière des femmes que vous êtes devenues. Mention spéciale pour ma Carole, merci de m'avoir accompagnée jusqu'à Bordeaux pour passer l'internat, je ne l'oublierai jamais.

A mes amis de fac, Miarisoa, quelle belle rencontre dans cet amphi de P1 et à notre solide amitié, Ben notre Père Castor, Boubou, Thomas, Eléonore, Amandine, Marion, Claire, Fanny, Marine, Laure, Justine, Lucie, Nico, JS. Merci d'avoir su rendre ces années de médecine aussi festives. Nous sommes loins désormais et nous n'avons jamais assez de temps pour nous retrouver mais je ne vous oublie pas.

A mes co-internes devenus amis

Pierre, mon meilleur ami, mon binôme contre vents et marrées. On a fait un pari un jour d'été 2014. Depuis tu ne m'as jamais déçue, tu m'épaules et on avance en équipe. Merci de t'être improvisé statisticien, comme toujours tu t'en es sorti comme un chef en terrain hostile!

Chloé, ma super co-interne et amie, je t'ai découvert un coeur en or et tu vas me manquer l'année prochaine! Tu seras un excellent chirurgien, je n'ai aucun doute.

Flora d'enfer, tu as été ma première co-interne et tu m'as donné l'envie de poursuivre dans cette spécialité. Avec ton énergie, ton grand coeur, tu m'as prise sous ton aile et tu m'as énormément appris, merci!

Ilaria, tu as été mon rayon de soleil dans le gris parisien. C'est une très belle amitié qui est née et j'espère qu'on saura la faire grandir au fil des années!

Et à tous les autres avec qui j'ai partagé de très bons moments: Charlotte, Amandine, Safa, Moussa, Cécile, Jérôme, Samuel, Gregoire, Mélodie, Aurelien, Damien.

A mes chefs de clinique qui m'ont montré le chemin

Etienne Grunenwald, le tout premier! J'admire ton calme fabuleux en toutes situations. Merci de m'avoir transmis ta rigueur avec cette sacrée bonne humeur qui t'est propre.

Julien Galley et Malcolm Le Gall, vous êtes pour moi indissociables! Parce que vous avez réussi à rendre viables ces fameux 6 mois lorsque nous n'étions encore que vos bébés internes. Pour votre soutien inébranlable, votre coeur énorme et parce que vous êtes d'excellents chirurgiens mais surtout de grandes et belles personnes.

Florent Charot, merci pour ta gentillesse, ton grand coeur et ta disponibilité, je te souhaite le meilleur pour la suite.

Jean Porterie, grand frère bienveillant, ces 6 mois avec toi ont été extras! Je te souhaite le meilleur en tant que jeune papa chirurgien, tu vas concilier tout ça à merveille, je n'en ai aucun doute!

Marylou Para, j'admire ta force de travail et ton implication dans cette spécialité difficile, je te souhaite le meilleur pour la suite et j'espère te revoir bientôt ici ou ailleurs!

Laurence Solovei, je n'oublierai pas ces moments privilégiés autour d'un kit-kat dans l'avion! Merci pour ce que tu m'as appris, je te souhaite le meilleur pour la suite.

Mathieu Glorion, merci de m'avoir tant appris et épaulée durant ces 6 mois parisiens. Un bel avenir te tend les bras, j'espère que nos chemins se recroiseront.

Benoit Lebas, tu es devenu un véritable ami, tu vas me manquer en tant que chef! Tu as tout bon pour la suite, le talent, le sang froid et la sympathie!

Jean Ségal, parce que disséquer c'est couper, c'est promis je ne dissiserai plus jamais! Je t'ai découvert en tant que chef et tu m'as beaucoup appris.

Chérif Ibrahim, merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur, je te souhaite le meilleur pour la suite.

Aux chirurgiens et médecins qui m'ont tant appris

Christophe Cron, tu es le chirurgien que j'aimerais devenir et j'ai une grande affection pour toi. Ce fut un plaisir d'apprendre à tes côtés! J'espère un jour atteindre ton niveau de compétences couplé à une vie riche et épanouie comme la tienne.

Bertrand Marcheix, j'ai beaucoup appris à ton contact, tu m'as montré ce qu'était l'excellence à bien des niveaux.

Xavier Chaufour, merci d'avoir toujours été accessible et à l'écoute. Merci de m'avoir tant appris et fait confiance au bloc. Vous être un immense chirurgien à mes yeux et une très grande personne.

Eric Bloom, j'ai eu la chance de te côtoyer et j'ai presque regretté de ne pas m'intéresser à la chirurgie digestive car être ton élève aurait été un immense privilège.

Laure Crognier, ça a été un plaisir d'apprendre à ton contact, tu es ma "maman de la réa" et tu as encore beaucoup à m'apprendre dans ces années à venir.

A tous les anesthésistes dont j'ai croisé la route et avec qui ce fut un plaisir de travailler: Olivier M., Virginie M., Isabelle S., Pierre M., Magda DC., Maxime G., Hamina B., Nicolas M., Aline C., Claude C.

Merci à l'équipe de Marie Lannelongue qui m'a ouvert ses portes durant ces 6 mois intensifs: E. Fadel, O. Mercier, S. Musot, D. Fabre, S. Hamdi, D. Mitilian.

Aux équipes soignantes avec lesquelles ce fut un plaisir de travailler

A toutes et tous les infirmiers/infirmières, AS, IADE, IBOD, secrétaires des services de chirurgie thoracique, cardiaque et vasculaire et à la grande équipe des perfusionnistes!

Je ne peux citer tous les noms tant ils sont nombreux... J'ai adoré travailler avec vous tous, merci pour votre bonne humeur, votre gentillesse et votre soutien parfois. J'espère qu'on se recroisera encore dans les années à venir, vous allez vraiment me manquer ; et à toute l'équipe de thoracique: j'arrive!

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	12
MATERIEL ET METHODE	15
1. Schéma de l'étude et population	15
2. Détails de l'intervention chirurgicale	16
3. Suivi post-opératoire	17
4. Analyses statistiques	18
RESULTATS	19
1. Données pré-opératoires	19
2. Geste chirurgical	21
3. Anatomopathologie	23
4. Traitement adjuvant	24
5. Morbidité	24
6. Durée d'hospitalisation	25
7. Mortalité et résultats à long terme	26
DISCUSSION	30
CONCLUSION	34
ANNEXE: CLASSIFICATION DE MASAOKA	35
BIBLIOGRAPHIE	36

INTRODUCTION

Les tumeurs épithéliales thymiques (TET) sont des tumeurs médiastinales rares : 250 nouveaux cas par an en France ⁽¹⁻⁵⁾, 1000 nouveaux cas par an en Europe ⁽⁶⁾, 0.13 cas pour 100000 personnes par an aux Etats-Unis ⁽⁷⁾. Elles représentent 20% des tumeurs médiastinales et 50% des tumeurs médiastinales antérieures. Le pic d'incidence se situe entre 40 et 50 ans ⁽¹⁻⁵⁾.

Ces tumeurs ont un faible pouvoir métastatique par voie sanguine ou lymphatique. Des localisations secondaires peuvent malgré tout survenir chez 10 à 30% des patients, souvent tardivement, même après une prise en charge initiale optimale (Résection chirurgicale complète). Ceci impose donc une surveillance prolongée d'au moins 15 ans ⁽¹⁾. Ces métastases sont majoritairement pleurales (90%) et plus rarement de diffusion hématogène (10%) ⁽⁸⁻¹¹⁾. La tumeur peut également être métastatique d'emblée.

Il existe deux classifications principales à ce jour utilisées afin de caractériser ces TET :

- La classification OMS histo-pathologique : elle classe les TET en thymome A, AB, B1, B2, B3 ou carcinome thymique en fonction des atypies cellulaires et de leur distribution. Ces données sont obtenues sur une biopsie ou sur la pièce opératoire.
- La classification de Masaoka : elle classe les TET en stade I, IIa, IIb, III, IVa et IVb en fonction de leur degré d'envahissement local et à distance. Elle prend donc en compte des données radiologiques, anatomiques macroscopiques per-opératoires et histopathologiques microscopiques lors de l'analyse de la pièce opératoire par l'anatomopathologiste. Le stade tumoral selon cette classification ne peut donc pas, en théorie, être déterminé avant l'intervention. Cette classification est cependant communément utilisée afin de caractériser la TET en pré-opératoire, en analysant avec prudence les données de l'imagerie ; elle est par la suite confirmée ou modifiée en post-opératoire avec les données anatomopathologiques définitives. On différencie les stades dits « précoces » des stades dits « avancés » : on considèrera que le stade est avancé lorsqu'il existe un envahissement aux organes adjacents du médiastin (péricarde, gros vaisseaux ou poumons) ce qui classe la TET de stade III ou un envahissement de la plèvre et/ou du péricarde par des implants distincts de la tumeur principale, ce qui la classe en stade IVa. On différenciera les tumeurs du groupes IVb par une extension ganglionnaire locale ou a distance et/ou une extension hématogène. (classification en annexe)

Cette classification a une valeur pronostique car elle a la particularité d'être étroitement corrélée à la survie globale des TET. Ainsi, plus le stade est avancé plus la survie diminue.

Concernant les TET de stades précoces (Masaoka I et II), il a été prouvé que la chirurgie en résection complète était le traitement de référence, la radiothérapie adjuvante étant réservée aux résections incomplètes ou aux tumeurs de stade II présentant un potentiel agressif (thymomes B2 de stade IIb, B3 ou carcinome thymique). La chimiothérapie n'a par ailleurs aucune place ⁽¹⁾.

La prise en charge thérapeutique est cependant moins claire pour les TET de stades avancés de Masaoka III et IVa car il s'agit d'une population hétérogène pour laquelle aucun traitement consensuel n'a encore vu le jour. Les données de la littérature sont le fait de petites séries rétrospectives et hétérogènes et les recommandations sont souvent des consensus d'expert. Les moyens actuellement disponibles sont des traitements multimodaux associant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou la radio-chimiothérapie exclusive lorsque la chirurgie ne peut être envisagée. A ce jour, aucune étude randomisée prospective n'a permis d'en standardiser la prise en charge. En France, les modalités thérapeutiques des TET de stades avancés sont discutées dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire régionales et nationales mises en place par le réseau RYTHMIC labélisé par l'Institut National du Cancer en 2011 ⁽¹²⁾.

Lorsqu'elle est envisageable, la chirurgie reste la pierre angulaire du traitement des TET car la résection complète est le principal facteur conditionnant la survie à long terme ⁽¹³⁾. Chez les patients présentant une récurrence de leur TET (tous stades confondus), il a été constaté que la survie était supérieure lorsqu'ils bénéficiaient d'un traitement chirurgical par rapport à un traitement médical seul ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Dans cette étude, les TET étudiées sont de stade Masaoka IVa et sont classées en 2 groupes:

- métastases pleurales synchrones au diagnostic de la TET: lorsque le diagnostic de TET est établi, des implants pleuraux sont objectivés à l'imagerie. Le traitement vise alors la TET et les implants pleuraux dans le même temps opératoire.
- Récurrences pleurales de la TET à distance du traitement initial de la TET. Il existe alors un délai entre le traitement de la TET et la survenue de métastases pleurales découvertes au cours de la surveillance. Le traitement ne cible alors plus que les implants pleuraux.

Les TET de stade Masaoka IVa représentent seulement 10% de l'ensemble TET ⁽¹⁷⁾. La survie globale à 10 ans des TET de stade Masaoka IVa est de 42% ⁽¹⁾, la survie sans récurrence à 10 ans est de 35% ⁽¹⁸⁾.

Le but de notre étude est d'analyser la faisabilité et l'efficacité d'un traitement chirurgical des métastases pleurales des TET Masaoka IVa consistant en une cytoréduction associée à une chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique.

MATERIEL ET METHODE

1. Schéma de l'étude et population

Notre étude est multicentrique. Les patients ont été recrutés dans trois centres hospitalo-universitaires français : Toulouse, Nice et Strasbourg. Le recueil des données a été réalisé de manière rétrospective puis prospective. De février 2009 à août 2017 nous avons inclus des patients présentant une TET de stade IVa selon la classification de Masaoka (avec des métastases pleurales synchrones ou récidivantes) ayant bénéficié d'une cytoréduction associée à un chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique.

Les dossiers de ces patients ont tous été discutés en réunion pluridisciplinaire nationale. L'indication chirurgicale, validée de façon collégiale, était à visée curative.

Pour être éligibles à l'intervention, le diagnostic de TET devait avoir été confirmé à au moins une reprise au cours de l'histoire de la tumeur. Le stade Masaoka IVa devait être établi en fonction des constatations préopératoires et l'état général des patients devait autoriser l'intervention.

Lorsqu'il s'agissait de métastases pleurales synchrones au diagnostic de la TET, le diagnostic était obtenu par une biopsie de la masse médiastinale et le stade Masaoka IVa était déterminé par extrapolation selon les données d'imagerie : implants pleuraux mis en évidence au scanner thoracique et au TEP-scanner.

Lorsqu'il s'agissait de récidives pleurales à distance du traitement initial d'une TET dont le diagnostic histologique avait été établi sur une biopsie ou sur la pièce opératoire, le diagnostic de récidive pleurale était guidé par le contexte clinique, l'histoire naturelle de la maladie (connue pour sa propension à récidiver) ainsi que les examens d'imagerie. Il n'était cependant pas réalisé de biopsies des implants pleuraux.

L'étude était donc limitée aux TET présentant des implants pleuraux, les patients présentant des TET de stade Masaoka IVb (métastases ganglionnaires locales ou à distance et diffusion hémotogène) étaient exclus.

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan préopératoire comprenant un interrogatoire, un examen clinique, une radiographie thoracique, un TDM thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, un TEP-scanner, un bilan sanguin de routine (NFS, ionogramme sanguin, bilan d'hémostase), une exploration de la fonction respiratoire (spirométrie) et une évaluation cardiologique comportant un électrocardiogramme, une consultation avec un cardiologue et une échographie cardiaque ou une scintimyographie myocardique lorsque ce dernier les jugeait

nécessaires. Ces examens permettaient d'établir un bilan de résécabilité et d'opérabilité exhaustif afin de s'assurer qu'une chirurgie, dont l'objectif était la résection macroscopiquement complète, pouvait être pratiquée chez ces patients et qu'ils pouvaient tolérer l'intervention.

Tous les patients ont reçu une information claire, loyale et appropriée concernant leur pathologie, les détails de l'intervention chirurgicale et les complications éventuelles.

L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires était réalisée par des anatomopathologistes expérimentés et spécialisés en oncologie thoracique.

2. Détails de l'intervention chirurgicale

Tous les patients ont bénéficié d'une anesthésie générale avec une intubation sélective, d'un accès veineux central d'un monitoring hémodynamique et de la diurèse.

La prise en charge chirurgicale avait pour objectif d'être curative avec une résection macroscopiquement complète de la tumeur primitive et des implants tumoraux pleuraux. L'exérèse de la tumeur primitive se devait d'être large et en bloc. L'exérèse des métastases pleurales intéressait la plèvre pariétale en réalisant une pleurectomie partielle ou complète, la plèvre viscérale en réalisant des exérèses atypiques de parenchyme pulmonaire ou de simples électrocoagulations pour les localisations inférieures à 3 mm, le diaphragme, le péricarde, les espaces intercostaux, ou l'adventice de l'aorte. Les défauts péricardiques ou diaphragmatiques étaient remplacés par du treillis résorbable type Vicryl ou des plaques de Goretex. Le curage ganglionnaire médiastinal n'était pas réalisé de façon systématique car les patients présentant des TET de stade Masaoka IVb étaient exclus de l'étude. Cependant, si lors des constatations per-opératoires des adénomégalies passées inaperçues à l'imagerie semblaient macroscopiquement suspectes, le curage ganglionnaire était alors orienté et réalisé au cas par cas.

Une fois l'exérèse macroscopiquement complète, 2 drains thoraciques étaient mis en place et fixés afin de faire circuler la chimiothérapie : un drain postérieur positionné dans la gouttière costo-diaphragmatique et un drain antérieur à l'apex. Le thorax était ensuite fermé temporairement par un surjet sur la peau de part et d'autre d'une jauge de pression (nous avons utilisé une seringue à embout conique) servant de soupape pour prévenir la tamponnade.

Les deux drains étaient alors connectés à un système de perfusion de chimiothérapie dédié constitué d'une pompe et d'un échangeur thermique permettant la circulation et la régulation en température de la chimiothérapie dans la cavité thoracique en circuit fermé (Sunchip de Gamdatech).

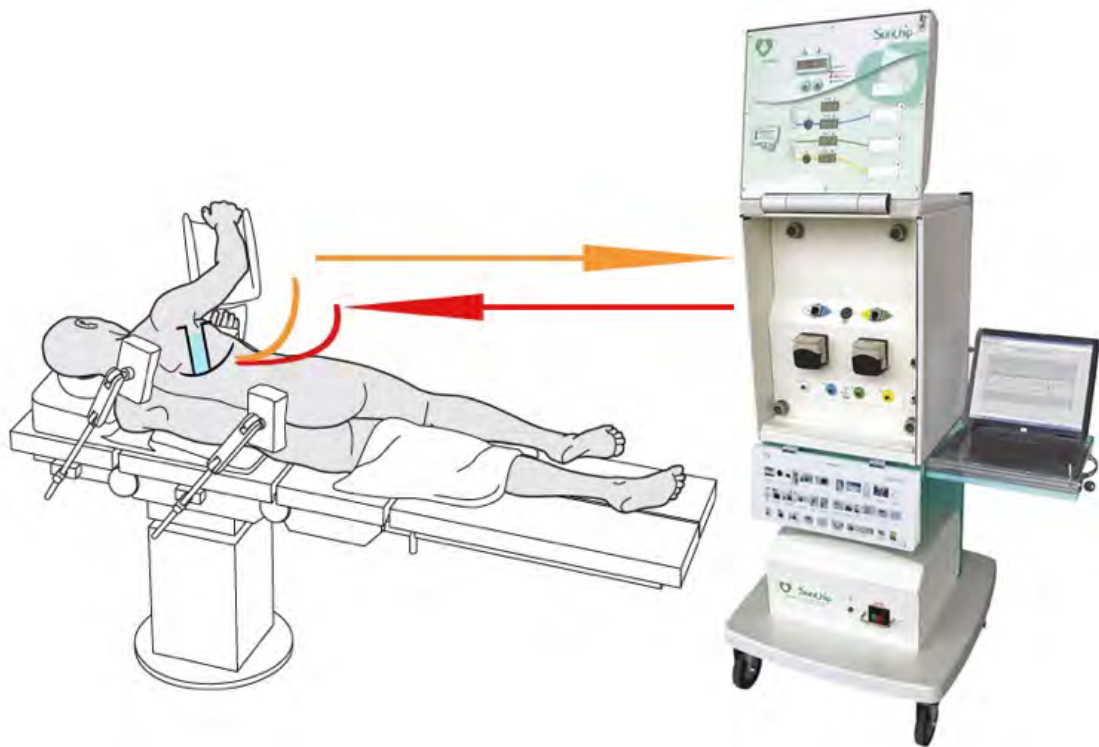


Figure 1 : Vue opératoire : connection des drains pleuraux au système de perfusion de chimiothérapie en circuit fermé et fermeture temporaire du thorax sur une jauge de pression.

Pendant une heure, la cavité thoracique était irriguée par un perfusat de 4L de sérum physiologique additionné d'une association de Cisplatine ($50\text{mg}/\text{m}^2$) et de Doxorubicine ($15\text{mg}/\text{m}^2$) à 41°C sous surveillance hémodynamique. (Figure 1)

Le liquide était ensuite récupéré dans le réservoir et le thorax rouvert. Après un lavage abondant de la cavité pleurale, deux drains pleuraux étaient repositionnés et le thorax était fermé de façon conventionnelle.

3. Suivi post-opératoire

En post-opératoire immédiat, les patients ont bénéficié d'une surveillance clinique, de radiographies thoraciques et analyses sanguines régulières. Le suivi après l'hospitalisation a ensuite été assuré par des rendez-vous de consultations réguliers et sur une durée prolongée : le premier à un mois de l'intervention, puis à 3 mois, puis tous les 6 mois avec la réalisation d'au moins un TDM thoracique par an. Des explorations complémentaires étaient réalisées au cas par cas.

4. Analyses statistiques

L'analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence a été effectuée selon la méthode Kaplan-Meier et a été calculée à partir de la date de la cytoréduction associée à la chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique grâce au logiciel PRISM graphpad 7. Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney a également été employé pour établir des comparaisons au sein de l'effectif.

RESULTATS

De février 2009 à août 2017 nous avons réalisé une chirurgie de cytoréduction pleurale associée à une chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique selon le protocole précédemment décrit chez ces 14 patients présentant des métastases pleurales de TET récidivantes ou synchrones. Il s'agissait de 9 femmes et de 5 hommes dont l'âge moyen était de 48 ans (18 à 70 ans).

Toutes ces tumeurs étaient classées de stade IVa selon la classification de Masaoka. On dénombrait 12 thymomes (1 thymome B1, 3 thymomes B2, 4 thymomes B2 prédominant B3, 4 thymomes B3, pas de thymome A ou mixte) et 2 carcinomes thymiques selon la classification de l'OMS.

1. Données pré-opératoires

Sur les 14 patients étudiés :

- 8 patients présentaient une récurrence pleurale à distance de la prise en charge chirurgicale initiale de leur TET : 1 thymome B1, 1 thymome B2, 3 thymomes B2 prédominant B3, 2 thymomes B3, 1 carcinome thymique.

Cette prise en charge chirurgicale initiale avait consisté en une thymectomie (n=7) par sternotomie (n=6) ou par manubriectomie (n=1). Chez 2 des patients une exérèse élargie avait été réalisée. Elle concernait la veine cave supérieure (n=1), le tronc veineux innominé (n=2), le parenchyme pulmonaire (n=2) ou la plèvre médiastinale (n=2). Sur les 7 thymectomies, un seul patient présentait une résection de type R1, les 6 autres étaient R0. 5 patients sur les 7 avaient bénéficié de radiothérapie adjuvante. 2 patients présentaient une paralysie phrénique gauche séquellaire de la résection de cette TET. Une patiente traitée initialement par chimiothérapie exclusive a pu être éligible au traitement chirurgical des récurrences pleurales car elle avait présenté une bonne réponse à la chimiothérapie.

- 6 patients présentaient des métastases pleurales synchrones de leur TET : 2 thymomes B2, 1 thymome B2 prédominant B3, 2 thymomes B3, 1 carcinome thymique.

8 patients ont reçu une chimiothérapie d'induction selon le protocole CAP à base de cisplatine, cyclophosphamide et doxorubicine (3 à 5 cycles) avant la cytoréduction associée à la CHIT.

Tous les patients présentant des TET avec métastases pleurales synchrones au diagnostic ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante (n=6). 2 patients

présentant des récurrences pleurales en ont également bénéficié car il existait initialement un doute sur la résectabilité de ces implants pleuraux.

4 patients présentaient un syndrome paranéoplasique associé sous la forme d'une myasthénie.

Lorsqu'il s'agissait d'une récurrence, l'intervalle entre la prise en charge chirurgicale initiale et le diagnostic de la récurrence était de 61,7 mois en moyenne (entre 24 et 120 mois). L'intervalle entre le diagnostic de la récurrence et la prise en charge chirurgicale était de 2.7 mois (entre 1 mois et 4 mois).

POPULATION (n=14)		
Sexe		
Homme	5	35,7%
Femme	9	64,3%
Age	48	(18-70)
Métastases synchrones	6	42,9%
Récurrence pleurale	8	57,1%
Myasthénie	4	28,5%
Classification OMS		
Thymome B1	1	7,1%
Thymome B2	3	21,4%
Thymome B2/B3	4	28,5%
Thymome B3	4	28,5%
Carcinome thymique	2	14,2%
Chimiothérapie d'induction	8	57,1%

Tableau 1: Caractéristiques des patients

2. Geste chirurgical

La cytoréduction a été réalisée majoritairement par thoracotomie gauche (n=12) mais aussi par thoracotomie droite (n=1) ou sternotomie (n=1).

Le geste chirurgical a consisté en une exérèse macroscopiquement complète de la tumeur, des adénopathies médiastinales suspectes et des implants métastatiques sur la plèvre viscérale, sur la plèvre pariétale et sur les structures environnantes lorsque leur implantation était profonde : parenchyme pulmonaire, diaphragme, péricarde, adventice aortique, espace intercostal, cartilage.

Une pleurectomie pariétale subtotale a été réalisée chez la totalité des patients (n=14).

Lorsque les implants tumoraux s'étendaient au-delà de la plèvre pariétale, les gestes suivants ont été réalisés :

- des résections diaphragmatiques profondes (n=9) avec fermeture par suture directe (n=8) ou par une prothèse de GoreTex pour une phrénectomie complète (n=1),
- des résections de l'adventice aortique (n=2),
- des résections pariétales (n=2) avec 1 exérèse d'un cartilage costal antérieur et 2 exérèses de muscle intercostal,
- des résections péricardiques (n=2).

Une pleurectomie viscérale partielle (n=6) à l'électrocoagulation, l'ultracision, la pince bipolaire ou au ligasure a permis de réséquer les nodules de petites tailles. Des exérèses pulmonaires atypiques (n=5) étaient réalisées pour des nodules plus volumineux en privilégiant l'épargne parenchymateuse lorsque cela était possible. On compte cependant une pleuro-pneumonectomie monobloc.

Un curage ganglionnaire médiastinal était réalisé lorsqu'il existait des adénopathies suspectes (n=3).

Enfin, la thymectomie (n=6) était pratiquée lorsqu'il s'agissait d'un stade Masaoka IVa avec des métastases synchrones. Une patiente n'a pas eu de thymectomie car la lésion, non résécable, a été considérée en réponse complète à la radio-chimiothérapie première. Un patient présentant des métastases synchrones a bénéficié d'une chirurgie en deux temps: une thymectomie élargie puis la cytoréduction associée à la chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique deux mois après.

PATIENTS (n=14)	VOIE D'ABORD	CYTOREDUCTION
1	Thoracotomie G	Thymectomie Pleurectomie pariétale Résection diaphragmatique, suture directe Résection péricardique Wedge
2	Thoracotomie G	Thymectomie Pleurectomie pariétale
3	Thoracotomie G	Thymectomie Pleurectomie pariétale
4	Sternotomie	Thymectomie Pleurectomie pariétale
5	Thoracotomie D	Thymectomie Pleurectomie pariétale Résection diaphragmatique, suture directe Wedge
6	Thoracotomie G	Pleurectomie pariétale
7	Thoracotomie G	Pleurectomie pariétale Pleurectomie viscérale Résection diaphragmatique, suture directe Wedge Curage ganglionnaire
8	Thoracotomie G	Pleurectomie pariétale Pleurectomie viscérale Résection diaphragmatique, suture directe Résection pariétale: cartilage costal antérieur et espace inter-costal
9	Thoracotomie G	Pleuropneumonectomie en bloc Phrénectomie complète, remplacement par plaque de GoreTex Résection péricardique Curage ganglionnaire
10	Thoracotomie G	Pleurectomie pariétale Pleurectomie viscérale Résection diaphragmatique, suture directe
11	Thoracotomie G	Pleurectomie pariétale Curage ganglionnaire
12	Thoracotomie G	Pleurectomie pariétale Pleurectomie viscérale Résection diaphragmatique, suture directe

		Wedge Résection adventice aortique
13	Thoracotomie G	Pleurectomie pariétale Pleurectomie viscérale Résection diaphragmatique, suture directe Wedge Résection adventice aortique Résection pariétale: 8ème espace inter-costal
14	Thoracotomie G	Pleurectomie pariétale Pleurectomie viscérale Résection diaphragmatique, suture directe

Tableau 2: Caractéristiques des cytoréductions par patient (n=14)

Bien que le nombre de nodules pleuraux soit difficilement quantifiable lorsqu'ils sont abondants, nous avons séparé les patients en deux groupes : moins de 5 implants (n=4) et plus de 5 implants (n=10).

La perfusion de chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique a été réalisée chez les 14 patients sans problème technique, sans trouble hémodynamique ou thermique et sans signe de toxicité immédiate aux produits utilisés.

3. Anatomopathologie

Bien que l'exérèse soit considérée macroscopiquement complète en per-opératoire, on ne peut pas affirmer le caractère R0 de la résection car il s'agit dans la plupart des cas d'un équivalent de carcinose pleurale.

Chez tous les patients opérés, les résultats anatomopathologiques définitifs confirmaient la présence de métastases de TET dont l'histologie était identique à celle du diagnostic préopératoire.

Pour les patients présentant des récives pleurales à distance de la prise en charge initiale de leur TET (n=8), les résultats définitifs mettaient en évidence des métastases pleurales, diaphragmatiques et cartilagineuses d'un thymome B1 chez un patient, des métastases pleurales, péricardiques et pulmonaires d'un thymome B2 chez autre un patient, des métastases pleurales de thymomes B2 prédominant B3 chez 3 patients (dont une récive sur la loge thymique), des métastases pleurales, diaphragmatiques et pulmonaires de thymomes B3 chez 2 patients, enfin des métastases pleurales et ganglionnaires de carcinome thymique chez un patient.

Pour les patients présentant des métastases synchrones de leur TET (n=6), les résultats définitifs mettaient en évidence des implants pleuraux de thymomes B2 chez 2 patients, des implants pleuraux de thymome B2 prédominant B3 chez un patient, des implants pleuraux de thymomes B3 chez 2 patients et des implants pleuraux de carcinome thymique chez un patient.

4. Traitement adjuvant

2 patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant relevant d'une radiothérapie médiastinale.

Le premier patient avait été traité d'un carcinome thymique avec des métastases pleurales synchrones et le résultat anatomopathologique définitif révélait une résection incomplète sur la loge thymique.

Le deuxième patient avait été traité de métastases à distance d'une thymectomie pour un carcinome thymique et le résultat anatomopathologique définitif retrouvait des métastases ganglionnaires à type de carcinome épidermoïde en résection incomplète.

5. Morbidité

La morbidité globale spécifique précoce est de 28,5%.

1 patient a présenté une complication per-opératoire et 3 patients ont présenté des complications postopératoires précoces.

Complications peropératoires (n=1)

Une complication est survenue en peropératoire chez un patient porteur de pontages coronariens et présentant des métastases pleurales 2 ans après la prise en charge initiale de son carcinome thymique. Dans ce contexte de deuxième reprise chirurgicale, le pontage de l'artère thoracique interne gauche anastomosée sur l'artère interventriculaire antérieure a été sectionné accidentellement sans revascularisation. Le patient a présenté un infarctus septal et apical avec pour séquelle une zone d'akinésie septale et apicale au contact de laquelle s'est développé un thrombus de 12mm dans le ventricule gauche. L'évolution a été favorable : le thrombus a disparu

sous traitement anticoagulant et la fraction d'éjection ventriculaire a récupéré (évaluée à 48% à 3 mois de la chirurgie).

Complications post-opératoires précoces - J0 à J7- (n=3)

Un patient a présenté une rupture diaphragmatique sur une désunion de suture à 5 jours de l'intervention. La cytoréduction avait consisté en une thymectomie, une pleurectomie pariétale, une résection péricardique, une exérèse pulmonaire atypique et une résection diaphragmatique gauche avec fermeture par suture directe.

Le patient a ainsi été réopéré en urgence et une nouvelle suture au fil non résorbable a été réalisée. Les suites ont été simples.

Un patient a présenté une insuffisance rénale aiguë par cytotoxicité du cisplatine sur une insuffisance rénale chronique connue dans les suites immédiates de l'intervention malgré une hyperhydratation à visée néphroprotectrice. Il s'agissait d'une patiente ayant bénéficié d'une transplantation rénale dix ans auparavant avec une insuffisance rénale chronique au décours (créatininémie de base à 141 μ mol/L). Cette patiente a été prise en charge dans le service de néphrologie-transplantation d'organe 5 jours après l'intervention. Elle n'a pas nécessité de dialyse en urgence, la biopsie rénale faisait état d'une nécrose tubulaire aiguë sans signe de rejet du greffon et sa fonction rénale s'est par la suite normalisée (dernière créatininémie à 114 μ mol/L).

Un patient a présenté un caillotage pleurale à J5 de l'intervention dans le cadre d'un surdosage en traitement anti-coagulant. Il a ainsi bénéficié d'une reprise chirurgicale en urgence pour décaillotage pleural par thoracotomie dont les suites ont été simples.

Complications post-opératoires tardives

2 patients ont présenté une décompensation de leur myasthénie dans les semaines suivant la chirurgie. Ils ont alors bénéficié d'un renforcement de leur traitement.

Aucune paralysie phrénique n'a été recensée au décours de l'intervention.

6. Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation était de 10,3 jours (7-19 jours). La durée moyenne de séjour en unité de soins intensifs était de 5,3 jours (2-13 jours).

7. Mortalité et résultats à long terme

La mortalité peropératoire est de 0%. La mortalité postopératoire à 1 mois, 3 mois et 1 an est respectivement de 0%, 0% et 7,1%.

11 patients (78,7%) sont à ce jour vivants.

Un patient est décédé de l'évolution de sa maladie 11 mois après l'intervention. Il présentait un carcinome thymique avec des métastases pleurales synchrones. Il avait récidivé sous la forme de métastases pleurales traitées par chimiothérapie. Il est décédé 1 an après le début du traitement. Il s'agit du seul décès imputable à l'évolution de la tumeur épithéliale thymique. Le carcinome thymique est connu pour être la tumeur épithéliale thymique de pronostic le plus défavorable.

Un autre patient est décédé d'une pathologie cardiaque sans lien avec sa TET 5 ans après l'intervention. Il n'était pas en récurrence.

Un patient a été perdu de vue après 12 mois de suivi.

Concernant la survie globale : la médiane de survie est de 59 mois (1-102).

Concernant la survie sans récurrence : la médiane est de 35 mois (1-102).

La durée de suivi moyenne était de 33,8 mois et la durée médiane de suivi était de 26,5 mois (1-102 mois). (figures 2 et 3)

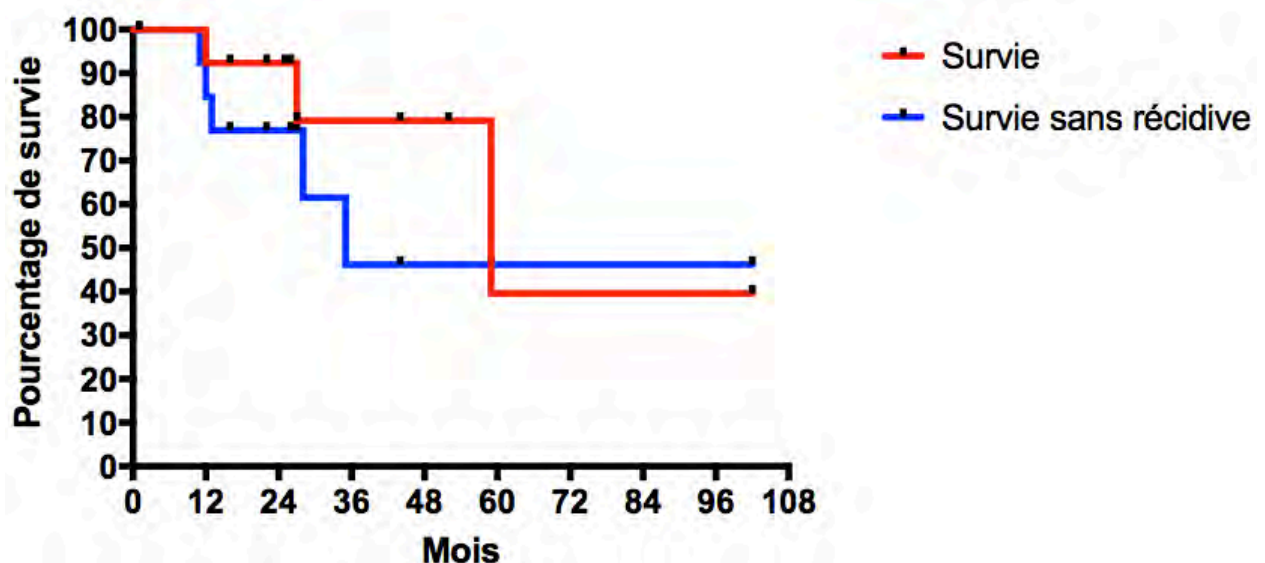


Figure 2 : Survie globale et survie sans récurrence après cytoréduction associée à une chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique (n=14).

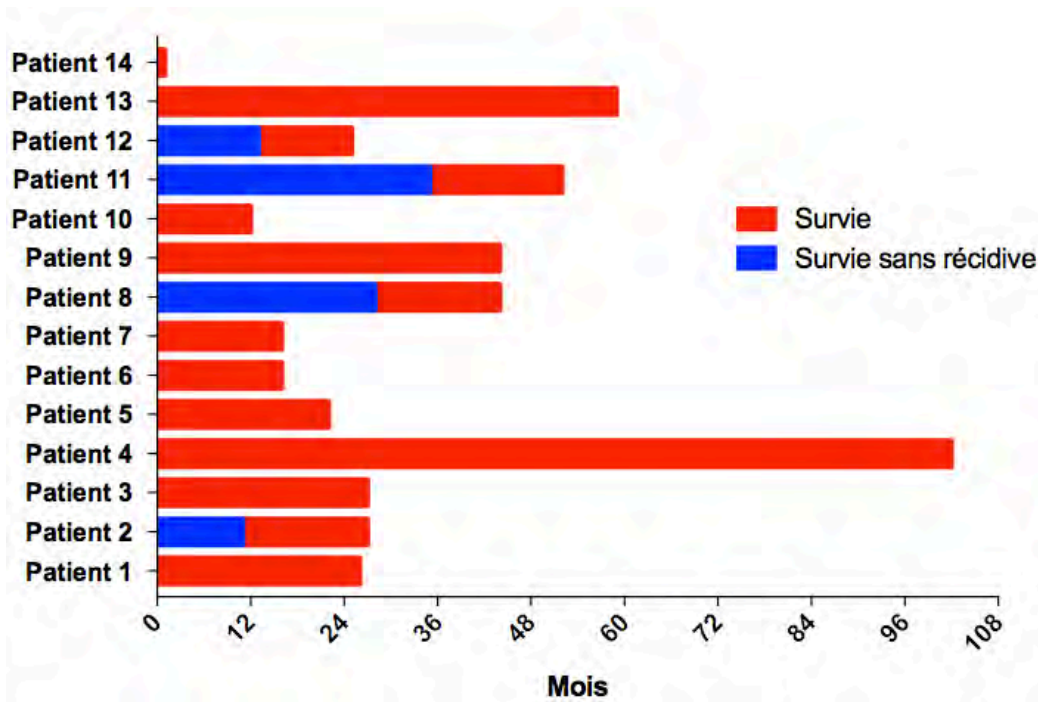


Figure 3 : Swimmer plot modélisant pour chaque patient (n=14) la survie globale et la survie sans récurrence après cytoréduction associée à une chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique (les patients 2, 8, 11 et 12 ont présenté une récurrence).

4 patients (28,5%) ont présenté une récurrence de leur TET.

Sur ces 4 patients ayant récidivé, 3 patients (21,4%) sont à ce jour vivants en réponse thérapeutique :

- le premier a présenté une récurrence pleurale et hépatique d'un thymome B3 à 28 mois de l'intervention. Il a bénéficié de chimiothérapie et est à ce jour stabilisée en abstention thérapeutique.
- le second a présenté une récurrence pleurale d'un thymome B3 à 35 mois de l'intervention, il a bénéficié de radiothérapie (60 Gy en fractionné) et est stabilisé depuis 1 an.
- le troisième a présenté une récurrence ganglionnaire médiastinale, axillaire et lombo-aortique d'un carcinome thymique à 13 mois de l'intervention avec une bonne réponse thérapeutique à la chimiothérapie. Il est actuellement en pause thérapeutique.

Le quatrième patient est décédé des suites de l'évolution de son carcinome thymique, la récurrence étant survenue à 11 mois de la procédure.

La figure 4 permet de comparer, à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney, la distribution des diagnostics anatomopathologiques des tumeurs épithéliales thymiques du groupe nommé « récidence pleurale » (n=8) et du groupe nommé « métastases pleurales synchrones au diagnostic » (n=6). Il n'existe pas de différence significative entre ces 2 groupes (p=0,65).

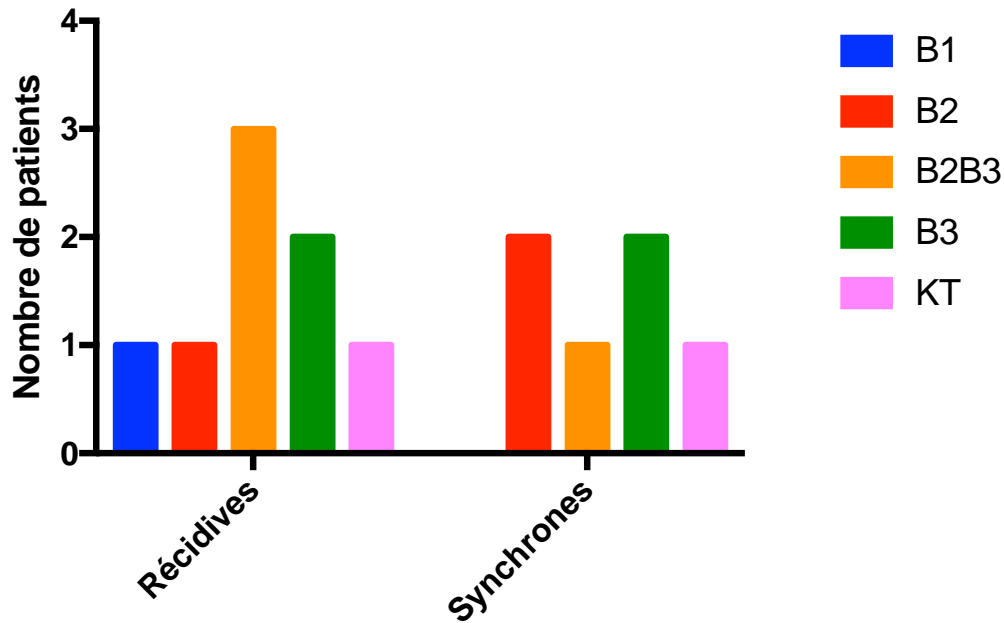


Figure 4 : Comparaison des diagnostics anatomopathologiques dans le groupe « récidence pleurales » (n=8) et le groupe « métastases pleurales synchrones au diagnostic » (n=6).

La médiane de survie globale est de 80,5 mois dans le groupe « récurrence pleurale » et non définie dans le groupe « métastases pleurales synchrones au diagnostic » ($p=0,12$, $\chi^2=2,327$, IC 95% (0,02-2,65)). (figure 5)

La médiane de survie sans récurrence ne peut être définie dans le groupe « récurrences pleurales » et elle est de 28 mois dans le groupe « métastases pleurales synchrones au diagnostic » ($p=0,09$, $\chi^2=2,726$, IC 95% (0,03-1,06)). (figure 6)

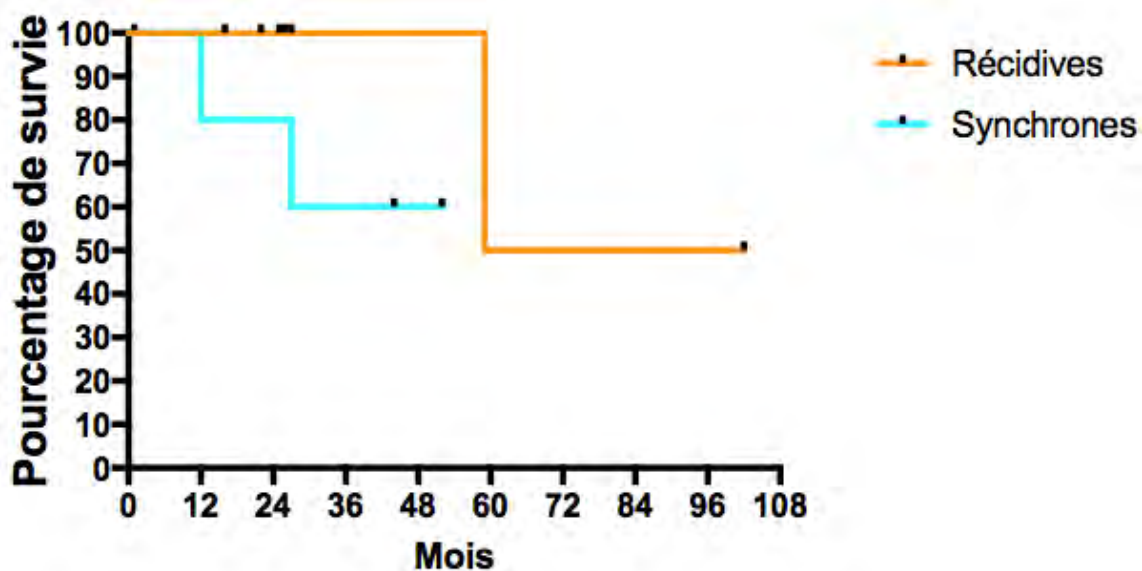


Figure 5 : Survie globale dans le groupe « récurrences pleurales » et le groupe « métastases pleurales synchrones au diagnostic » (n=14)

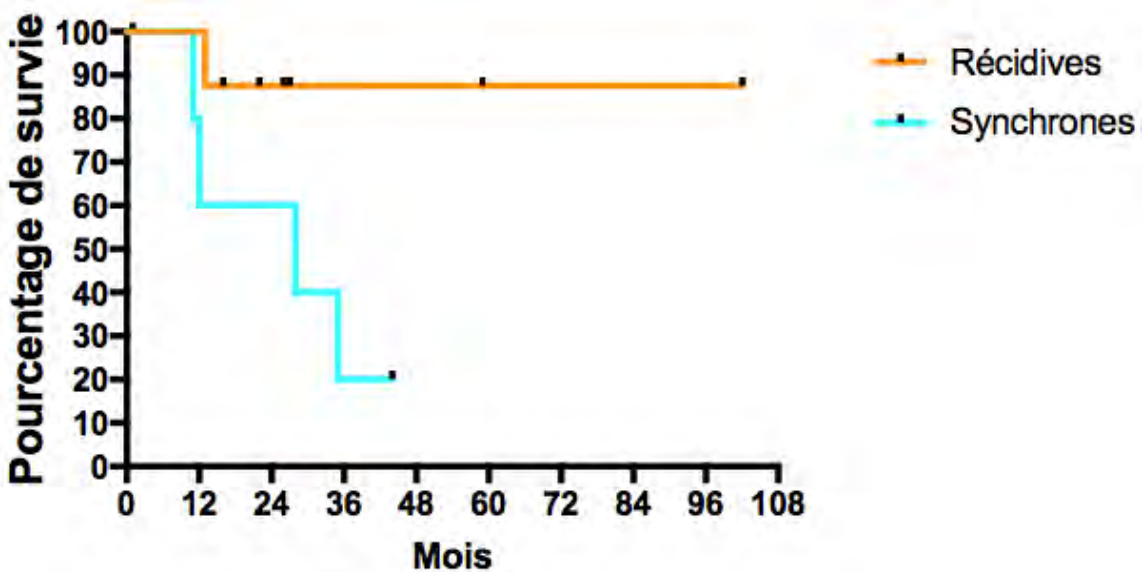


Figure 6 : Survie sans récurrence dans le groupe « récurrences pleurales » et le groupe « métastases pleurales synchrones au diagnostic » (n=14).

DISCUSSION

Nos résultats ont montré que la cytoréduction associée à une chimiothérapie hyperthermique pour traiter les TET de stade Masaoka IVa était faisable car la mortalité peropératoire est nulle, aucun souci technique n'a été relevé, notre protocole est reproductible et nous n'avons dénombré qu'une complication per-opératoire. Cette dernière était plus la conséquence d'un contexte opératoire difficile (patient opéré du thorax pour la troisième fois avec des pontages coronariens exposés à un risque de lésions) qu'en lien direct avec le protocole opératoire établi.

Nos résultats nous permettent également d'affirmer que ce protocole est sûr car nous n'avons dénombré que 4 complications précoces et aucune d'entre elles n'a pu mettre en péril la vie de nos patients ni engendré de séjour en réanimation. Ils n'ont à ce jour aucune séquelle. La mortalité à 90 jours est nulle.

Concernant la médiane de survie et la médiane de survie sans récurrence qui sont respectivement de 59 mois et 35 mois avec une médiane de suivi de 26,5 mois et un suivi moyen à 33,8 mois, les résultats semblent être corrélés à ceux décrits dans la littérature. En effet, la plus récente série publiée par Ambroggi et al.⁽¹⁹⁾ se compose de 13 patients et rapporte une médiane de survie de 64 mois pour une médiane de suivi à 78 mois. La plus grosse série mondiale décrite par Yellin et al.⁽²⁰⁾ (35 patients) retrouve une médiane de survie plus élevée à 157 mois pour une médiane de suivi à 62 mois pour les thymomes (les carcinomes thymiques étant de moins bon pronostic, les résultats étaient calculés séparément) et une mortalité à 90 jours de 2,5%. Les résultats semblent superposables même si notre étude présente un suivi plus court et que les thymomes et les carcinomes thymiques n'ont pas pu être étudiés séparément du fait de la taille de l'effectif. De plus, dans notre série, la mortalité à 90 jours est nulle.

Il a été décrit que les récurrences tiennent une place prépondérante dans l'histoire naturelle des TET. Le risque est d'autant plus élevé que le stade Masaoka est avancé et le taux de récurrence atteint 46% pour le stade Masaoka IVa⁽¹⁸⁾ tous traitements confondus. Il se dégage d'une récente revue de la littérature⁽²¹⁾ des taux de récurrence très variables selon les séries (10% à 50%) chez des patients traités par chimiothérapie d'induction puis résection chirurgicale. Dans notre série, 4 patients (28,5%) ont présenté une récurrence. 1 patient est décédé dans les suites de l'évolution de sa maladie et les 3 autres sont considérés stabilisés après le traitement de la récurrence.

Concernant le traitement des récurrences (tous stades confondus), deux récentes méta-analyses^(14, 16) concluent que le traitement chirurgical des récurrences est plus efficace qu'un traitement médical seul avec des taux de survie globale à 5 et 10 ans (respectivement 70,9 +/- 16,2% et 49,6% +/- 27,4%) supérieur à ceux du traitement médical seul (respectivement 29,6% +/- 21,9% et 18,4% +/- 26,0%) et avec un taux de morbidité acceptable. Une récente revue de la littérature démontre que les taux de survie globale à 5 et 10 ans sont respectivement de 70.9-82.7% et de 49.6-68.2%

après traitement chirurgical des récurrences contre 29.6-43.5% et 18.4-25.4% après traitement médical seul⁽¹⁵⁾. Dans cette étude, les analyses comparatives menées entre le groupe « récurrences pleurales » et le groupe « métastases synchrones au diagnostic » ne sont pas statistiquement significatives mais soulignent cependant qu'il existe un bénéfice à réaliser un traitement chirurgical associé à une chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique pour le traitement des récurrences pleurales, données corrélées aux résultats retrouvés dans la littérature.

Cette étude a l'avantage d'être la première série multicentrique traitant de ce sujet. Grâce à une collaboration étroite entre les chirurgiens des CHU de Toulouse, Nice et Strasbourg le protocole a pu être reproduit rigoureusement.

Cette série comporte cependant les biais imputables aux études consacrées aux maladies rares. C'est effectivement une étude descriptive dont le recueil des données a été réalisé de manière rétrospective puis prospective. L'effectif constitué de 14 patients est faible mais comparable à la majorité des données de la littérature. Les TET sont rares et les stades Masaoka IVa (synchrones ou en récurrence) ne représente que 10% des TET ce qui correspond à environ 25 nouveaux cas par an en France. Sur cet échantillon il faut ensuite sélectionner les patients dont l'état général autorise une chirurgie accompagnée d'une chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique, ce qui réduit d'autant plus notre échantillon de patients. Cependant, cette prise en charge thérapeutique n'est actuellement pas standardisée à l'échelle nationale et n'est pratiquée que par un faible nombre de chirurgiens, ce qui explique pourquoi ce traitement n'est pas systématiquement proposé à des patients qui pourraient y être éligibles.

Un autre biais concerne le manque de recul et de suivi à long terme dans cette étude pour évaluer le taux de survie globale et sans récurrence car la médiane de suivi est de 26,5 mois et la moyenne de suivi est de 33,8 mois. En effet, le taux de récurrence pour les TET de stade Masaoka IVa est très variable selon les études, environ 46% (0 à 80%)⁽¹⁸⁾. Un suivi prolongé est alors nécessaire.

Il est largement décrit que la pierre angulaire du traitement des TET est la chirurgie en résection complète car elle conditionne la survie à long terme. Pour les TET de stades précoces la question de la résécabilité ne se pose pas, cependant pour les stades avancés dont les Masaoka IVa, la résection complète peut parfois s'avérer difficile à envisager. Il est difficile voire illusoire d'aspirer à réaliser une résection R0 lorsqu'il s'agit d'une carcinose diffuse où seuls les implants visibles sont réséqués. C'est alors que la chimiothérapie hyperthermique intra thoracique prend toute sa place, à l'image de la chimiothérapie intra-péritonéale largement pratiquée dans le traitement des carcinoses péritonéales des cancers digestifs⁽²²⁾.

Associer la cytoréduction et la chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique dans le cadre d'une prise en charge multimodale permettrait alors d'éliminer la maladie résiduelle microscopique non accessible à la résection chirurgicale. De nombreux travaux ont démontré les avantages pharmacologiques de la chimiothérapie intra-thoracique. La chimiothérapie pénètre dans les cellules pleurales cancéreuses par simple diffusion. La clairance de la chimiothérapie est plus faible dans le thorax que dans le plasma. Par conséquent, lorsque la tumeur résiduelle est exposée à la chimiothérapie, la concentration de cette dernière est localement plus élevée que dans le sang et sa durée d'action locale est prolongée. Ce procédé permet ainsi d'augmenter les effets locaux de la chimiothérapie tout en diminuant les effets cytotoxiques généraux car les concentrations plasmatiques sont alors bien plus basses que les concentrations pleurales ⁽²³⁻²⁵⁾. Il est également primordial d'ajouter que, plus le résidu de cellules cancéreuses post cytoréduction est minime, plus la chimiothérapie diffuse dans les cellules cancéreuses. Cela encourage alors à réaliser une résection chirurgicale la plus exhaustive possible. Cela appuie également l'intérêt d'associer ces deux traitements complémentaires.

Concernant le protocole de chimiothérapie, notre choix d'associer du cisplatine à de la doxorubicine s'appuie sur les travaux de Sugarbaker et al., de Yellin et al., et de De Bree et al. ^(20, 23, 24) De plus les TET sont sensibles au protocole CAP (cisplatine + cyclophosphamide + doxorubicine) utilisé en première intention lorsqu'un traitement médical est envisagé.

Le cisplatine est la chimiothérapie la plus utilisée pour les chimiothérapies intra-thoraciques dans la littérature ^(19, 20,24-26). C'est un agent alkylant de l'ADN qui est cependant à risque de toxicité rénale.

L'utilisation de la doxorubicine est également décrite ^(19, 20, 23, 24) et étudiée pour ses effets pharmacodynamiques dans le traitement du mésothéliome. C'est un agent intercalant de l'ADN et un inhibiteur de la topoisomérase II, elle appartient à la famille des anthracyclines dont l'efficacité est à ce jour largement démontrée sur les TET. A forte dose, elle peut présenter une toxicité cardiaque.

Concernant les bénéfices de l'hyperthermie à 41°C, il a été prouvé qu'elle augmentait l'effet cytotoxique de la chimiothérapie intra-thoracique ^(25, 26), qu'elle majorait la perméabilité membranaire des cellules cancéreuses à la chimiothérapie ⁽¹⁹⁾, qu'elle inhibait la synthèse d'ADN et qu'elle provoquait également l'apoptose. Par ailleurs, les cellules tumorales sont plus sensibles à l'hyperthermie que les cellules saines : elles entrent en apoptose entre 41 et 43°C tandis que des cellules saines survivent à ces températures ⁽²⁷⁾.

Une méta-analyse récente s'est intéressée aux chimiothérapie hyperthermiques intra-thoraciques dans les traitements des carcinomes pleurales d'origines variées (TET, poumons, mésothéliomes, ovaires et seins). Les auteurs ont étudié 5 articles dont les effectifs sont faibles. Ils concluent que, pour ces indications, la chimiothérapie

hyperthermique intra-thoracique est sûre et améliore la survie des patients mais qu'il faudrait mener des études à plus grande échelle⁽²⁸⁾.

Les perspectives seraient de comparer à grande échelle et de façon randomisée le traitement chirurgical associé à la chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique avec le traitement médical seul pour évaluer la supériorité de ce traitement multimodal. De plus, maintenant qu'il a été prouvé que cette procédure est faisable, sûre et qu'elle présente des taux de survie globale et de survie sans récurrence satisfaisants, il serait envisageable de standardiser la prise en charge des TET Masaoka IVa et d'appliquer ce protocole à l'échelle nationale afin de le proposer au plus grand nombre de patients.

Les résultats de cette étude montrent aussi que le traitement chirurgical associé à la chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique semble plus efficace pour la prise en charge des récurrences que pour celle des métastases synchrones au diagnostic qui sont de moins bon pronostic. Une autre perspective serait alors de comparer, chez les patients porteurs de TET Masaoka IVa en récurrence pleurale, le traitement chirurgical associé à la chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique avec le traitement chirurgical seul. Cela permettrait d'établir qu'il existe un réel bénéfice de la chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique et de la standardiser à grande échelle.

CONCLUSION

La cytoréduction associée à une chimiothérapie hyperthermique intra thoracique pour le traitement des TET de stade Masaoka IVa est faisable et sûre.

Les complications post-opératoires relevées n'ont pas altéré le pronostic des patients qui n'ont à ce jour aucune séquelle. On peut ainsi conclure à une morbidité tout à fait acceptable. La mortalité à 90 jours est nulle, ce qui nous permet également d'affirmer que cette intervention est sûre.

Le protocole employé est reproductible et élaboré en accord avec les données actuelles de la littérature.

La chirurgie en résection complète des tumeurs épithéliales thymiques conditionne la survie à long terme. Puisqu'il est illusoire d'espérer réaliser une résection complète lorsque l'on opère une carcinose diffuse, la chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique tient une place importante. Une seule complication a été imputée à la chimiothérapie intra-thoracique dans cette étude ce qui corrobore le fait qu'elle engendre une toxicité moindre comparée à une chimiothérapie systémique.

Les résultats concernant la survie globale et la survie sans récurrence sont encourageants. Un suivi prolongé serait nécessaire afin d'évaluer les résultats à plus long terme.

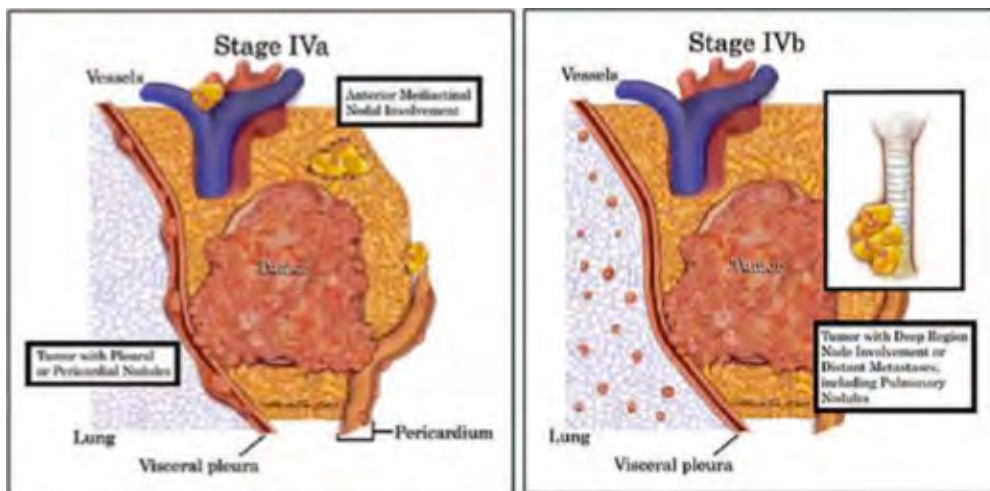
Les récurrences font partie de l'histoire naturelle de ces tumeurs, d'autant plus lorsque le stade est avancé. Leur traitement permet de stabiliser l'évolution de la maladie. Bien qu'il puisse paraître élevé, le taux de récurrence après traitement chirurgical reste cependant inférieur à celui après un traitement par radio-chimiothérapie exclusive.

Cette étude a l'avantage de présenter la première série multicentrique sur le sujet. Avec un total de 14 patients, elle se place en deuxième position en terme d'effectif après celle de Yellin et al.

Les perspectives pourraient être de comparer à l'échelle nationale et de façon randomisée la cytoréduction associée à la chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique avec le traitement médical seul afin de démontrer la supériorité de ce traitement multimodal; projet somme toute ambitieux dans le cadre de tumeurs orphelines.

ANNEXE : CLASSIFICATION DE MASAOKA

Masaoka	Critères diagnostiques et consensus ITMIG
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement - Pas d'extension à la graisse médiastinale <p><i>Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion dans - mais pas au-delà - de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques.</i></p>
Stade IIa	<ul style="list-style-type: none"> - Invasion microscopique trans-capsulaire ($\leq 3\text{mm}$, confirmation anatomo-pathologique)
Stade IIb	<ul style="list-style-type: none"> - Invasion macroscopique dans la graisse péri-thymique - Invasion macroscopique dans le thymus normal ou la graisse péri-thymique, confirmée à l'examen anatomo-pathologique - Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde. <p><i>Ces adhérences peuvent rendre nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation anatomo-pathologique de l'invasion de la graisse péri-thymique, et de l'absence d'invasion de - ou au-delà de - la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde.</i></p>
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> - Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon) <p><i>Ce groupe inclut les tumeurs avec, à l'examen anatomo-pathologique : (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, confirmée à l'examen anatomo-pathologique (une adhérence n'est pas suffisante), ou (4) une invasion des gros vaisseaux, confirmée à l'examen anatomo-pathologique</i></p>
Stade IVa	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques <p><i>Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distinct de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde.</i></p>
Stade IVb	<ul style="list-style-type: none"> - Métastases ganglionnaires: médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extra-thoraciques - Métastases hématogènes <p><i>Ce groupe inclut les métastases extra-thoraciques ET extérieures à la région péri-thymique, dont les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé.</i></p>



BIBLIOGRAPHIE

1. Référentiel du réseau RYTHMIC, tumeurs épithéliales thymiques, 2016.
2. Exbrayat C, Colonnat M, Menegoz F, et al. Descriptive epidemiology of thymoma. Basel : Kargel, 1989.
3. Tomiak EM, Evans WK. The role of chemotherapy in invasive thymoma : a review of the litterature and considerations for future clinicaltrials. Crit Rev Oncol Hematol 1993; 15: 113-24.
4. Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum : recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. Ann Thorac Surg 1987; 44: 229-37.
5. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States : demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. Int J Cancer 2003; 105:546-51.
6. Siesling S, Van der Zwan JM, Izarzugaza I, Jaal J, Treasure T, Foschi R, et al. RARECARE Working Groupe. Rare thoracic cancers : including peritoneum mesothelioma. Eur J Cancer 2012; 48 (7), 949-960.
7. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. J Thorac Oncol 2010; 5(10 suppl 4): S260-S265.
8. Kondo K, Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumours. Ann Thorac Surg 2003;76 (6): 1859-64.
9. Ruffini E, Mancuso M, Oliaro A, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Filosso PL, Molinatti M, Porrello C, Cappello N, Maggi G. Recurrence of thymoma : analysis of clinicopathologic features, treatment and outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113(1):55-63.
10. Manuida M, Kondo R, Numanami H, Makiuchi A, Machida E, Amano J. Recurrence of thymoma : clinicopathological features, re-operation, and outcomes. J Surg Oncol 2001;78(3):183-8.
11. Wright CD. Management of thymomas. Crit Rev Oncol Hematol 2008;65(2):109-20.
12. Girard N, Dansin E, Lena H, et al. MINI25.08 Systemic Treatment in Advanced Thymic Epithelial Tumors. Insights From a Prospective Cohort of 888 Patients Enrolled in RYTHMIC. J Thorac Oncol 2015;10:S353.
13. Lucchi M, Basolo F, Mussi A. Surgical treatment of pleural recurrence from thymoma. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:707-711.

14. Dai J, Song N, Tang Y et al. Is it valuable and safe to perform reoperation for recurrent thymoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(4):526-31.
15. Luo T, Zhao H, Zhou X. The clinical features, diagnosis and management of recurrent thymoma. *J Cardiothorac Surg* 2016;11:140.
16. Hamaji M, Ali SO, Burt BM. A meta-analysis of surgical versus nonsurgical management of recurrent thymoma. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(2):748-55.
17. Scorsetti M et al. Thymomas and thymic carcinomas. *Critical Reviews in oncology/Hematology* 2016;99:332-350.
18. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1860-9.
19. Ambrogi MC, Korasidis S, Lucchi M, et al. Pleural recurrence of thymoma : surgical resection followed by hyperthermic intrathoracic perfusion chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:321-6.
20. Yellin A, Simansky DA, Ben-Avi R, Perelman M, Zeitlin N, Refaely Y, et al. Resection and heated pleural chemoperfusion in patients with thymic epithelial malignant disease and pleural spread : a single- institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(1):83-7.
21. Shapiro M, Korst RJ. Surgical approaches for stage IVA thymic epithelial tumors. *Fron Oncol* 2014;3:332.
22. Roviello F, Caruso S, Marrelli D et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy : state of the art and future developments. *Surg Oncol* 2011;20(1):38-58.
23. Sugarbaker PH, Stuart OA, Eger C. Pharmacokinetics of hyperthermic intrathoracic chemotherapy following pleurectomy and decortication. *Gastroenterol Res Pract* 2012.
24. De Bree E, van Ruth S, Baas P, Rutgers EJ, van Zandwijk N, Witkamp AJ et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma ou pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002;121:480-7.
25. Ried M, Potzger T, Braune N, Diez C, Neu R, Sziklavari Z et al. Local and systemic exposure of cisplatin during hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion after pleurectomy and decortication for treatment of pleural malignancies. *J Surg Oncol* 2013;107:735-40.

26. Refaely Y, Simansky DA, Paley M, Gottfried M, Yellin A. Resection and perfusion thermochemotherapy : a new approach for the treatment of thymic malignancies with pleural spread. *Ann Thorac Surg* 2001;72:366-70.
27. Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res* 1984;44:605-12.
28. Zhou H, Wu W, Tang X, Zhou J, Shen Y. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) on the malignant pleural effusion, a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017;96:1.

Cytoréduction et chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique pour le traitement des tumeurs épithéliales thymiques de stade Masaoka IVa

RESUME :

Objectif: Notre objectif est de montrer qu'un traitement chirurgical de cytoréduction associé à une chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique (CHIT) pour des patients présentant une tumeur épithéliale thymique (TET) avec métastases pleurales (stade Masaoka IVa) est faisable et sûr. **Méthode:** Notre étude multicentrique rétrospective avec recueil prospectif des données s'est intéressée, de février 2009 à août 2017, à des patients présentant des métastases pleurales synchrones ou métachrones de TET ayant bénéficié d'une cytoréduction (résection macroscopiquement totale de tous les implants pleuraux et de la TET) associée à une CHIT (cisplatine (50mg/m²) et doxorubicine (15mg/m²) administrés à 41°C pendant une heure). Le suivi était réalisé à 1, 3 et 6 mois puis tous les 6 mois et comportait au moins un scanner thoracique annuel. **Résultats:** 14 patients (âge moyen : 48 ans, 5 hommes, 9 femmes, 6 métastases pleurales synchrones et 8 récidives, 1 thymome B1, 3 thymomes B2, 4 thymomes B2 prédominant B3, 4 thymomes B3, 2 carcinomes thymiques) ont bénéficié d'une cytoréduction associée à une CHIT. La cytoréduction a consisté en une pleurectomie pariétale associée à diverses resections en fonction de la localisation des métastases. L'intervention a été pratiquée chez tous les patients sans difficulté technique. On relève une complication per-opératoire (section d'un pontage coronarien) et 3 complications postopératoires (1 lâchage de suture diaphragmatique, 1 insuffisance rénale aigue et 1 caillotage pleural) sans conséquence. La médiane de survie globale globale est de 59 mois, la médiane de survie sans récurrence est de 35 mois pour une durée médiane de suivi à 26,5 mois (moyenne à 33,8 mois). **Conclusion:** L'association d'une cytoréduction à une CHIT pour traiter les TET métastatiques à la plèvre est faisable et sûre.

TITRE EN ANGLAIS: **Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion: treatment of thymic epithelial malignant diseases Masaoka Iva**

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Tumeur épithéliale thymique, thymome, carcinome thymique, chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique, cytoréduction, Masaoka IVa.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Professeur Laurent BROUCHET