



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**ETUDE D'UNE COHORTE DE PATIENTS POUR LESQUELS UNE
LYMPHANGITE CARCINOMATEUSE DUE A
UN CANCER PULMONAIRE A ETE PROUVEE
SUR LE PLAN ANTOMO-PATHOLOGIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin à 18h00
Au Pôle Recherche
Par Luc Stoven

JURY

Président :

Monsieur le Professeur A. SCHERPEREEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur M.C. COPIN

Monsieur le Docteur T. GEY

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur A. CORTOT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : cancer bronchique à petites cellules

DLCO : diffusion libre du monoxyde de carbone

EGFR : receptor for epidermal growth factor

EML4-ALK : echinoderm microtubule associated protein like 4 - anaplastic lymphoma kinase

GRB2 : growth factor receptor bound protein 2

HER2 : receptor 2 for human epidermal growth factor

LCAP : lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique

MAPK : mitogen activated protein kinase

PS : performance status

SDLC : survie depuis le diagnostic de lymphangite carcinomateuse

TKI : tyrosine kinase inhibitor

TNM : taille, node, métastase

TTF1 : thyroid transcription factor-1

VEGF : vascular endothelial growth factor

VEGFR : receptor for vascular endothelial growth factor

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
A. Epidémiologie du cancer pulmonaire	3
B. Le CBNPC	4
C. Réseau lymphatique et cancer	6
D. Lymphangite carcinomateuse	9
1. Généralités.....	9
2. Anatomico-pathologie.....	16
3. Pronostic et prise en charge thérapeutique.....	17
E. Objectif de l'étude	19
Matériels et méthodes	20
A. Population de l'étude	20
B. Recueil de données	20
1. Caractéristiques de la population.....	20
2. Caractéristiques de la tumeur primitive.....	21
3. Caractéristiques de la lymphangite carcinomateuse en anatomico-pathologie et en radiologie.....	21
4. Prise en charge thérapeutique.....	22
5. Survie et fin de vie.....	22
6. Délai de prise en compte de la lymphangite par le clinicien.....	22
C. Groupe contrôle	22
D. Analyses statistiques	23
Résultats	24
A. Caractéristiques de la population	24

B. Caractéristiques de la tumeur primitive	25
C. Caractéristiques de la lymphangite carcinomateuse	27
1. Diagnostic anatomo-pathologique	27
2. Caractéristiques radiologiques	28
3. Caractéristiques cliniques	30
D. Prise en charge thérapeutique et évolution de la lymphangite carcinomateuse.....	31
E. Fin de vie des patients avec une lymphangite carcinomateuse.....	34
F. Clinicien et lymphangite	35
G. Analyse de la survie des patients	36
1. Caractéristiques du groupe contrôle.....	36
2. Comparaison de la survie globale	38
3. Comparaison de la survie depuis le diagnostic de lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique	39
H. Analyse multivariée de la survie	40
Discussion.....	42
Conclusion.....	54
Références bibliographiques	55
Annexes.....	59

RESUME

Introduction : Le cancer pulmonaire est le plus meurtrier et son taux de survie est de 17% à 5 ans. Cette espérance de vie semble diminuée lorsqu'il se complique de lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique (médiane de 3 à 12 mois). Cependant, les données sur la valeur pronostique de la lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique sont peu nombreuses, particulièrement depuis l'avènement de la chimiothérapie de 3^{ème} génération et des thérapies ciblées. Notre objectif était de décrire la population atteinte de lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique et d'évaluer sa valeur pronostique.

Matériels et méthodes : 58 patients atteints de cancer pulmonaire compliqué de lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique suivis de septembre 2003 à novembre 2013 au CHRU de Lille étaient inclus de manière rétrospective ainsi que 270 témoins atteints de cancer pulmonaire de stade IV sans lymphangite anatomo-pathologique suivis de janvier 2012 à décembre 2014 au CHRU de Lille. Le recueil de données se faisait à partir des dossiers médicaux. On utilisait la méthode de Kaplan Meyer pour réaliser les courbes de survie et celles-ci étaient comparées par le test du Log Rank. Une analyse multivariée de la survie était faite avec le modèle de Cox.

Résultats : 97% des cancers pulmonaires compliqués de lymphangite étaient des adénocarcinomes et la majorité étaient de stade IV en raison de métastases intra (76%) et extra thoraciques (62%). Lors du diagnostic, les patients avaient une dyspnée (60%) et une oxygéno-dépendance (34,5%). Les patients du groupe lymphangite avaient un performance status plus altéré ($p=0,004$), recevaient moins de chimiothérapie et avaient des mutations d'EGFR, d'ALK et de ROS1 plus fréquentes que ceux du groupe contrôle. Dans le groupe lymphangite les médianes de survie

globale et depuis le diagnostic de lymphangite étaient de 137 et 132 jours et 60% des décès étaient directement liés à la lymphangite. La survie médiane globale du groupe lymphangite était inférieure à celle du groupe contrôle (137 jours versus 365 jours) et ce y compris après ajustement sur le performance status, le statut mutationnel et la chimiothérapie ($p < 0,001$).

Conclusion : La lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique est un facteur de mauvais pronostic, directement responsable du décès du patient dans la majorité des cas.

INTRODUCTION

A. Epidémiologie du cancer pulmonaire

Le cancer pulmonaire est un problème majeur de santé publique puisque en 2008, il était responsable de 1,4 million de décès dans le monde ce qui en faisait le cancer le plus meurtrier (1). En France en 2012, le cancer pulmonaire était le 4^{ème} cancer en terme de fréquence, avec 39 495 nouveaux cas par an, ce qui représentait 11,1% des cancers, et le premier en terme de mortalité avec 29 949 décès (20,2%) (2). Son incidence augmente puisque 28 200 nouveaux cas étaient recensés en 2000, soit 10 000 cas en moins qu'en 2012. Le cancer pulmonaire est plus fréquent chez l'homme mais avec le changement des mœurs, son incidence augmente de manière franche chez les femmes (plus 5,3% par an depuis 1980) et reste stable chez les hommes (2). Les principaux facteurs de risque à l'origine de cette pathologie sont l'exposition au tabac, à l'amiante, aux métaux lourds, aux radiations ionisantes et aux polluants atmosphériques (3).

Le diagnostic de cancer pulmonaire repose sur la classification anatomo-pathologique internationale de 2004 (4). Cette classification différencie les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) avec actuellement 85% de CBNPC contre 15% de CBPC. Ces deux types de cancer bronchique n'ayant pas les mêmes caractéristiques, leur prise en charge et leur pronostic sont différents.

B. Le CBNPC

Parmi les cancers bronchiques, le CBNPC est la forme histologique la plus fréquente et il se constitue de 3 sous-groupes : l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules. L'adénocarcinome a une fréquence en augmentation sur ces 20 dernières années et représente aujourd'hui 45% des CBNPC. Les cellules tumorales de l'adénocarcinome tapissent les parois alvéolaires des bronches sans détruire l'architecture du parenchyme pulmonaire sous-jacent et produisent des mucines qui comblent les alvéoles. Ce type histologique de cancer se développe préférentiellement dans les zones pulmonaires périphériques. Le carcinome épidermoïde, quant à lui, tend à reproduire la structure d'un épithélium malphigien et se situe le plus souvent dans les bronches lobaires ou segmentaires. Enfin, le diagnostic de carcinome à grandes cellules est un diagnostic d'exclusion ; il regroupe tous les cancers qui n'ont pas l'aspect de CBPC et qui n'ont ni différenciation glandulaire ni malphigienne.

Le taux de survie à 5 ans des CBNPC est de 17,1% tous stades confondus. Celui-ci varie en fonction du stade : localisé, localement avancé ou métastatique avec des taux de survie à 5 ans respectivement de 49%, 16% et 2%. Seuls 15% des CBNPC sont diagnostiqués à un stade localisé, ce qui peut expliquer son mauvais pronostic (5).

La distinction entre les stades se fait sur la base de la classification TNM de 2009 (Annexe1). Les patients souffrant d'un cancer aux stades localisés (stades I et II) peuvent bénéficier d'un traitement potentiellement curateur, avec en première intention une chirurgie plus ou moins associée à une chimiothérapie et en cas de contre-indication chirurgicale une radiothérapie conformationnelle ou stéréotaxique plus ou moins associée à la chimiothérapie. Les patients souffrant d'un cancer localement avancé (stades III) reçoivent un traitement multimodal associant en cas de stade IIIA la chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie et en cas de stade IIIB une radio-

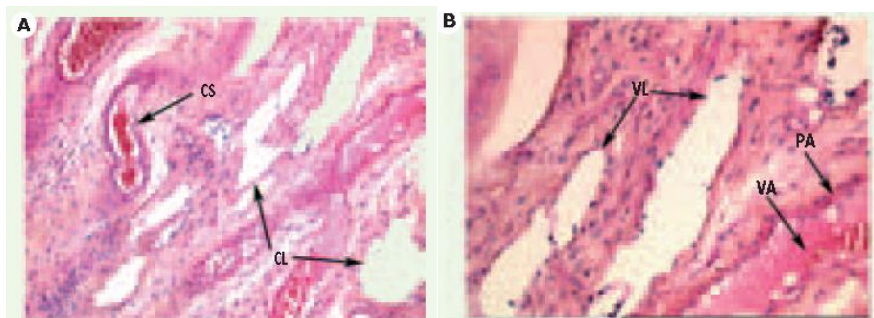
chimiothérapie de préférence concomitante (6). Enfin, pour les patients ayant un cancer aux stades métastatiques (stades IV), il est proposé un traitement systémique par chimiothérapie ou thérapie ciblée en fonction du type histologique et du statut mutationnel de la tumeur. La chimiothérapie de première ligne est une bithérapie qui associe un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et une molécule de 3^{ème} génération (premetrexed réservé aux CBNPC non-épidermoïdes, gemcitabine, vinorelbine ou des taxanes pour tous les CBNPC). En cas de réponse au traitement ou de stabilité des lésions après 4 à 6 cycles de chimiothérapie un traitement de maintenance peut être proposé. En cas de progression des lésions, et selon l'état général du patient, une deuxième puis une troisième ligne de chimiothérapie sont envisagées.

Malgré ces traitements, la médiane de survie des patients n'excède pas 12 mois. Cependant, depuis quelques années, le traitement du cancer pulmonaire connaît d'importantes avancées dans le domaine des thérapies ciblées. En effet, des mutations géniques sont majoritairement mises en évidence dans les adénocarcinomes, et ces mutations sont retrouvées chez des patients ayant un profil particulier. Ainsi, la mutation de l'epidermal growth factor receptor (EGFR) se retrouve principalement chez les femmes, les asiatiques et les non-fumeurs (7) et le réarrangement de l'anaplastic lymphoma kinase (ALK) se retrouve principalement chez les patients jeunes, petits ou non-fumeurs (8). La découverte de ces mutations activatrices et la mise au point de thérapies ciblées spécifiques a permis une amélioration de la survie des patients bénéficiant de ce traitement.(9).

C. Réseau lymphatique et cancer

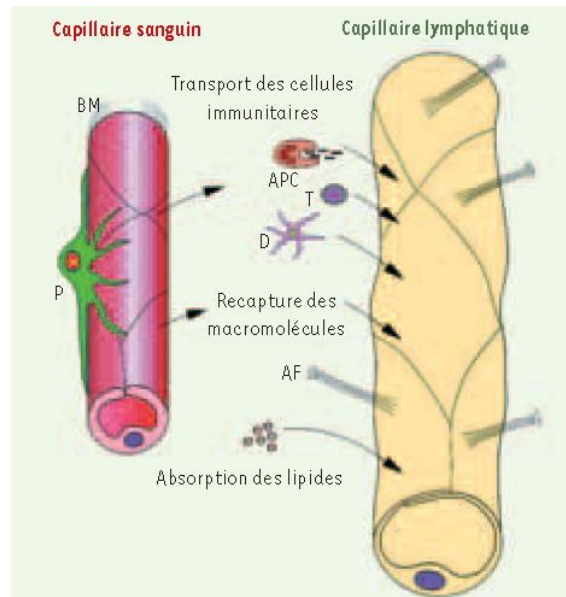
Le système lymphatique est peu connu alors qu'il joue probablement un rôle majeur dans la dissémination de certaines pathologies tumorales. Le système lymphatique est constitué d'un vaste réseau de canalicules (Iconographie 1) qui draine, de manière unidirectionnelle, le liquide interstitiel sous forme de lymphe vers les organes lymphoïdes, tels que les ganglions lymphatiques, les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses... Ces organes lymphoïdes sont à la fois des filtres mécaniques et des barrières immunitaires. Le rôle du système lymphatique est d'épurer les organes et le corps (en drainant macromolécules et antigènes et en éliminant les débris cellulaires) et d'activer la réponse immunitaire spécifique via son transport de globules blancs (Iconographie 2) (10).

Iconographie 1 : Coupes de vaisseaux sanguins et lymphatiques normaux (10)



- A. Grossissement X100 ; CS : capillaire sanguin ; CL : capillaires lymphatiques
B. Grossissement X200 ; VL : vaisseaux lymphatiques ; VA : vaisseau artériel ; PA : paroi artérielle

Iconographie 2 : Principales fonctions des capillaires lymphatiques (10)



*P : péricyte ; APC : cellule présentatrice d'antigène ;
T : lymphocyte T ; D : dendrocyte ; BM : membrane basale*

La formation du système lymphatique a lieu au cours de l'embryogénèse, après la formation du système cardiovasculaire (11). La lymphangiogenèse est assujettie au niveau moléculaire à l'activation du récepteur for vascular endothelial growth factor 3 (VEGFR-3) lui-même activé spécifiquement par les facteurs de croissance VEGF-C et VEGF-D (12). Les autres facteurs de croissance tels que VEGF A, VEGF B sont eux responsables de l'activation de VEGFR 1 et VEGFR 2 qui jouent un rôle dans l'angiogenèse (13). La cascade de signalisation induite par l'activation du VEGFR-3 va entraîner par l'intermédiaire de GRB2 l'activation de la voie des MAPK à l'origine de la transcription des gènes de la lymphangiogenèse (14).

Sur le plan cancérologique, il est connu que certains cancers (cancers pulmonaire et du sein) ont un mode de dissémination qui s'effectue préférentiellement par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques. Ce phénomène peut s'expliquer par la présence d'un réseau lymphatique riche à proximité du cancer primitif et par la finesse de l'endothélium du réseau lymphatique qui faciliterait la diapédèse des cellules

tumorales. De plus, cette dissémination peut être liée aux propriétés tumorales spécifiques telle que la sécrétion de chimiokines qui stimulent préférentiellement la lymphangiogénèse (10).

D. Lymphangite carcinomateuse

1. Généralités

La circulation lymphatique pulmonaire est bien développée chez l'homme. Elle comprend deux réseaux quasi indépendants : le réseau profond destiné au parenchyme pulmonaire et le réseau superficiel destiné à la plèvre. Ceux-ci se rassemblent près du hile pulmonaire où ils sont drainés par les ganglions hilaires, puis par les ganglions trachéo-bronchiques.

La notion de lymphangite carcinomateuse fut introduite par Mr Troisier en 1873 pour décrire le phénomène d'infiltration diffuse des vaisseaux lymphatiques par des cellules malignes, ce qui correspond à une entité particulière de métastase. Une série d'autopsies pratiquées chez des patients décédés de cancer pulmonaire montrait que la lymphangite carcinomateuse représentait 6 à 8% des métastases pulmonaires (15). De plus, elle est souvent associée à des métastases intra (atteinte de la plèvre et du péricarde, nodules parenchymateux) et extra thoraciques (16).

a) Pathogénie

Les voies de propagation de la lymphangite carcinomateuse restent encore incertaines. Actuellement, il existe deux théories pouvant expliquer l'apparition de la lymphangite carcinomateuse : la propagation par voie hématogène et/ou par voie rétrograde. La propagation par voie hématogène consiste en l'embolisation de cellules tumorales, issues du cancer primitif, dans la circulation pulmonaire engendrant une obstruction des petits vaisseaux (cellules tumorales + caillots). Ce phénomène entraîne la formation de nodules qui infiltrent secondairement les vaisseaux sanguins, l'interstitium puis les vaisseaux lymphatiques (17). Ce mécanisme semble être le plus fréquent et explique les anomalies diffuses, bilatérales, et symétriques. La voie

rétrograde, quant à elle, consiste en une dissémination rétrograde de cellules tumorales dans les lymphatiques à partir d'adénopathies néoplasiques (cervicales et/ou médiastinales) ou du cancer primitif, le plus souvent par compression du canal thoracique (17,18). Ce mécanisme explique l'apparition d'une lymphangite carcinomateuse asymétrique. Dans le cancer pulmonaire, ces deux phénomènes peuvent être impliqués et coexister. D'autres mécanismes de formation ont été décrits dans différents cancers. Ainsi, la lymphangite carcinomateuse dans le cancer mammaire est le fait d'une diffusion des cellules malignes par voies transpariétale ou rétrograde par la chaîne mammaire interne (18), et dans le cancer gastrique, elle est le fait d'une diffusion par voie trans diaphragmatique (17,18).

b) Caractéristiques cliniques

La lymphangite carcinomateuse est caractérisée par l'apparition de symptômes respiratoires non spécifiques d'installation rapide (16) et d'après Bruce *et al.* ces symptômes respiratoires sont la première preuve de lymphangite carcinomateuse chez 46% des patients (19). Le symptôme le plus fréquent est la dyspnée, celle-ci pouvant survenir avant tous signes radiologiques (20), plus ou moins associée à une toux le plus souvent non productive. Ces difficultés respiratoires s'aggravant inexorablement peuvent aboutir, en l'absence de traitement, à une détresse respiratoire. A l'auscultation pulmonaire, il existe des râles bronchiques non spécifiques et dans de rares cas des crépitants (absence d'atteinte de l'interstitium alvéolaire). Les autres symptômes sont liés aux conséquences de la lymphangite carcinomateuse comme les signes d'hypertension artérielle pulmonaire ou de cœur pulmonaire aigu, ceux-ci étant le fait d'une compression extrinsèque des vaisseaux pulmonaires (21) ou de micro embolies tumorales diffus artériolaires (22). Les patients atteints peuvent également souffrir de symptômes non spécifiques en raison

d'épanchements pleuraux fréquents (8) et/ou d'une altération de l'état général plus sévère que les autres patients métastatiques (20).

c) Caractéristiques radiologiques

Radiographie thoracique

Sur la radiographie thoracique, l'image typique de lymphangite carcinomateuse est un syndrome interstitiel réticulo-nodulaire (Iconographie 3). La première description radiologique est faite par Mr Trapnell en 1964 lors d'une étude des anomalies radiologiques de 20 patients souffrant de lymphangite carcinomateuse (Tableau I). Il existe chez 95% d'entre eux une micro nodulation, chez 55% d'entre eux des lignes de Kerley A, correspondant à une dilatation des vaisseaux lymphatiques des axes broncho vasculaires, et chez 30% d'entre eux des lignes de Kerley B, correspondant à l'épaississement des septas inter lobulaires (23). L'étude de Yang *et al.* plus détaillée, tient compte de l'évolution des anomalies radiologiques et décrit 4 types de lymphangite carcinomateuse (Tableau II), les types 3 et 4 correspondant uniquement aux lymphangites carcinomateuses compliquant un cancer bronchique (17). Cependant, dans 50% des cas la radiographie thoracique demeure normale (23)

Tableau I : Anomalies radiologiques décrites par M^r Trapnell (n=20)

Anomalies radiologiques	Nombre	Pourcentages
Lignes de Kerley A	11	55
Lignes de Kerley B	6	30
Micronodules (<1cm)	19	95
Verre dépoli	13	65
Adénopathies médiastinales ou hilaires	8	40
Pleurésie	11	55

Tableau II : Classification des anomalies radiologiques de lymphangite carcinomateuse de Yang et Lin (17)

	Médiastin	Parenchyme	Epanchement pleural	Epanchement péricardique	Mode évolutif	Cancer primitif
Type 1	Non élargi	Syndrome interstitiel bilatéral	Souvent	Non	Bilatéral et symétrique	Estomac
Type 2	Elargi	Lignes septales du hile vers la périphérie ; pouvant confluer au stade tardif	Parfois au stade tardif	Parfois	Du hile vers le parenchyme	Estomac + Poumon
Type 3	Parfois élargi	Lignes septales localisées sans masse parenchymateuse ; s'étendant secondairement	Parfois au stade tardif	Non	De proche en proche	Poumon
Type 4	Elargi au stade tardif	Lignes septales avec masse parenchymateuse ; unilatérales puis bilatérales	Parfois au stade tardif	Parfois	Vers le hile puis bi latéralisation	Poumon

Iconographie 3 : Radiographie pulmonaire d'une lymphangite carcinomateuse

Syndrome interstitiel réticulo-nodulaire bilatéral sur cancer pulmonaire lobaire supérieur gauche

Scanner thoracique

Grâce à une plus grande sensibilité pour les syndromes infiltratifs, le scanner thoracique facilite le diagnostic de lymphangite carcinomateuse. Dans une étude rétrospective de 21 patients avec lymphangite carcinomateuse en anatomo-pathologie Munk *et al.* montrent que cette entité s'associe radiologiquement à un épaississement irrégulier des axes broncho vasculaires (24). Le plus souvent, il s'agit de lignes polygonales irrégulières périphériques correspondant à l'épaississement des septas inter lobulaires mais il peut aussi s'agir d'épaississements irréguliers des lignes interstitielles formant un aspect réticulé et plus rarement de nodule isolé (Iconographie 4). Ces anomalies radiologiques sont plus fréquemment bilatérales mais peuvent être systématisées ou localisées. Johkoh *et al.* quant à eux définissent scannographiquement 3 localisations distinctes de lymphangite carcinomateuse : axiale, axiale et périphérique, périphérique seule (25). Cependant, ces anomalies radiologiques ne sont pas spécifiques et se rencontrent dans divers diagnostics différentiels (lésions post radiques, insuffisance cardiaque, atteintes pulmonaires iatrogènes, pathologies interstitielles...) et le diagnostic positif doit reposer sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, fonctionnels et anatomo-pathologiques.

Iconographie 4 : Scanner thoracique d'une lymphangite carcinomateuse

Épaississements septaux secondaires à une lymphangite carcinomateuse localisée au lobe inférieur gauche

TEP-scanner

Actuellement, il existe peu d'études sur la lymphangite carcinomateuse et l'absorption du 18F-FDG. Celle de Prakash *et al.* montre que le TEP-scanner a une spécificité de 100% et une sensibilité de 86% pour diagnostiquer la lymphangite carcinomateuse, avec une absorption moyenne plus importante dans les régions atteintes (26).

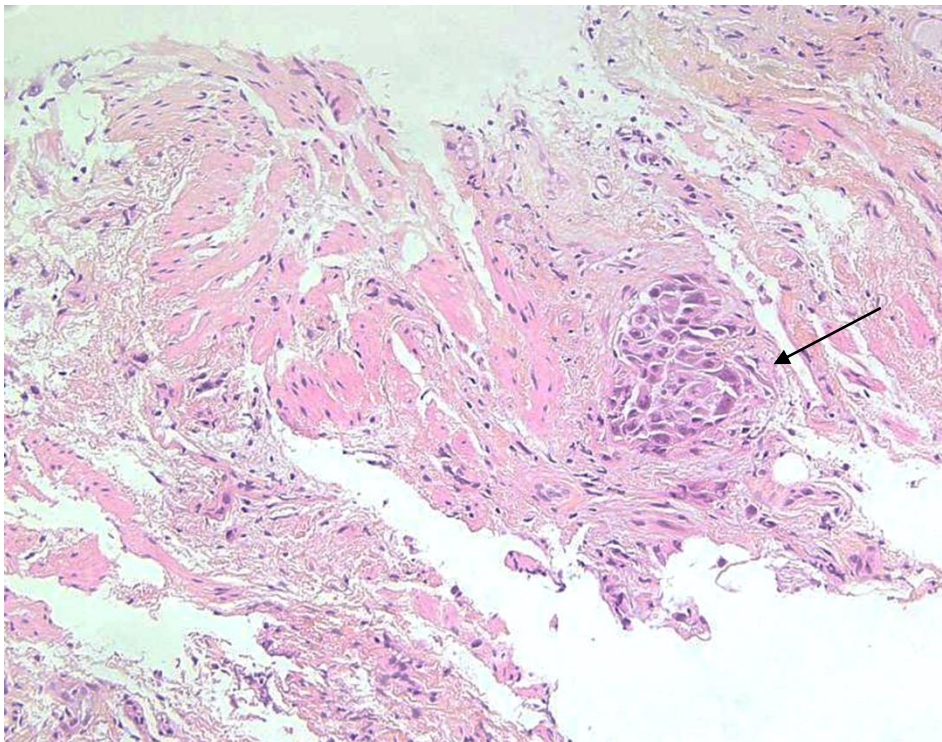
Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les altérations des EFR sont directement liées aux anomalies anatomo-pathologiques et donc à l'extension des lésions au scanner. Les patients avec lymphangite carcinomateuse peuvent souffrir d'un trouble ventilatoire restrictif avec diminution des capacités vitale et pulmonaire totale. Ce trouble est dû à une diminution de la compliance pulmonaire par envahissement néoplasique des septas inter lobulaires engendrant une rigidité pulmonaire. D'autre part, les patients peuvent avoir un trouble ventilatoire obstructif par un phénomène d'engainement péri broncho vasculaire. Dans les formes sévères, il peut exister une alvéolite néoplasique ou une oblitération vasculaire engendrant une altération de la DLCO (27). Enfin, sur le plan gazométrique, l'hypoxie, par altération des échanges gazeux, est fréquente (19).

2. Anato-pathologie

La lymphangite carcinomateuse est plus fréquente dans les adénocarcinomes (17). Sa définition anato-pathologique correspond à la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux lymphatiques avec distension des canaux lymphatiques, infiltration tumorale de l'espace interstitiel péri lymphatique, œdème interstitiel voir effraction des parois lymphatiques par les cellules tumorales pouvant conduire à une alvéolite néoplasique (20) (Iconographie 5).

Iconographie 5 : Coupe histologique d'une lymphangite carcinomateuse



*Coupe histologique d'une biopsie bronchique ; Coloration HES ; grossissement X 200
Lymphangite carcinomateuse : amas de cellules tumorales carcinomateuse au sein d'un vaisseau lymphatique (flèche)*

3. Pronostic et prise en charge thérapeutique

Les patients avec un cancer compliqué de lymphangite carcinomateuse ont souvent un pronostic réservé. En effet, les quelques études qui s'intéressaient à la survie globale de patients atteints de cancer compliqué de lymphangite carcinomateuse retrouvaient des médianes de survie comprises entre 3 et 8 mois. Parmi ces études, deux analysaient spécifiquement la survie des patients souffrant de cancer du sein compliqué de lymphangite. La première retrouvait une médiane de survie de 8 mois et la deuxième une médiane de survie de 1 à 12 mois (28,29). Les autres travaux n'étudiaient pas spécifiquement la survie des patients atteints d'un même cancer primitif compliqué de lymphangite mais ils étudiaient la survie d'une association de cancers, en regroupant, le plus souvent, les cancers pulmonaire, du sein, ou gastrique. Dans ces études, les médianes de survie variaient alors de 3 à 7 mois (17,19,25,30). Il n'existe actuellement aucune étude spécifique de la survie globale des patients lors d'une lymphangite carcinomateuse sur cancer pulmonaire. De plus, dans la majorité de ces études le diagnostic de lymphangite carcinomateuse était dans un premier temps radiologique puis dans un second temps anatomo-pathologique, voir post mortem (autopsie) (Tableau III).

Par contre, quelques cas de survie prolongée étaient montrés chez les patients ayant une lymphangite carcinomateuse compliquant un cancer hormono sensible tel que celui du sein ou de la prostate ; cancer bénéficiant d'une hormonothérapie adaptée (29).

Le traitement repose principalement sur le traitement du cancer primitif mais aussi et surtout sur une prise en charge symptomatique afin d'améliorer la qualité de vie des patients. Cette prise en charge peut inclure une oxygénothérapie, un traitement antalgique par morphiniques, une ponction pleurale en cas d'épanchement pleural

associé... Par ailleurs, dans une étude sur la lymphangite carcinomateuse liée au cancer du sein, la corticothérapie systémique semble non seulement améliorer la qualité de vie mais aussi la survie des patients en réduisant la réaction œdémateuse péri tumorale (action désinfiltrante), et en ayant des effets bronchodilatateur et anti-inflammatoire. Malheureusement ces effets paraissent transitoires (20).

Tableau III : Données de la littérature sur la survie et la lymphangite carcinomateuse

Auteur	Année	Effectif	Type de primitif	Méthode diagnostique	Survie
Zhang et al.	2006	43	Pulmonaire : 34 Sein : 4 Gastrique : 13 Autres : 11	Diagnostic histologique associé à un syndrome interstitiel sur l'imagerie	Survie globale inférieure à 7 mois pour 72% population
Bruce et al.	1996	70	Pulmonaire : 12 Sein: 23 Gastrique:20 Autres:12	Diagnostic radiologique confirmé histologiquement	Médiane de survie de 3 mois
Johkoh et al.	1992	20	Pulmonaire : 10 Sein : 3 Gastrique 2 Autres: 5	Diagnostic radiologique puis histologique	Moyenne de survie de 142 jours
Baur et al.	1992	7	Sein : 7	Diagnostic radiologique	Médiane de survie 8 mois
Kreisman et al.	1983	28	Sein : 28	Diagnostic radiologique	9 survies inférieures à 1 mois ; 13 survies inférieures à 12 mois
Yang et al.	1972	62	Pulmonaire : 20 Sein : 9 Gastrique: 6 Autres: 8	Diagnostic histologique	Médiane de survie de 3 mois

E. Objectif de l'étude

Actuellement, la majorité des études n'étudie pas de manière spécifique les lymphangites carcinomateuses dans les cancers pulmonaires. De plus, les travaux concernant la lymphangite carcinomateuse tous cancers confondus sont pour la plupart antérieurs aux années 2000 or depuis ces années, la cancérologie a connu des avancées thérapeutiques importantes notamment dans le domaine des cancers métastatiques en particulier dans les cancers pulmonaires avec l'apparition des chimiothérapies de 3^{ème} génération et des thérapies ciblées. En pratique courante, la notion de lymphangite carcinomateuse radiologique est prise en compte pour le choix du traitement des cancers pulmonaires contrairement à celle de lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique (LCAP). En effet, alors que le diagnostic de certitude de lymphangite carcinomateuse est anatomo-pathologique, la plupart des études évoquent le diagnostic devant l'apparition d'anomalies radiologiques avant toute confirmation histologique. La preuve diagnostique est apportée dans un second temps, grâce à l'analyse de biopsies bronchiques réalisées en raison des lésions radiologiques. De plus la classification TNM de 2009 ne tient pas compte de cette atteinte. L'objectif de notre travail était d'évaluer les caractéristiques et la survie des patients atteints de cancer pulmonaire compliqué de LCAP, indépendamment de l'atteinte radiologique

MATERIELS ET METHODES

A. Population de l'étude

Notre étude incluait de manière rétrospective et mono-centrique les patients atteints de cancer pulmonaire associé à une LCAP suivis au CHRU de Lille de septembre 2003 à décembre 2014 (appelé « groupe lymphangite »). Les dossiers étaient sélectionnés à partir du fichier d'anatomo-pathologie.

B. Recueil de données

Les données des patients étaient recueillies dans leur dossier médical dès la date de diagnostic anatomo-pathologique de cancer pulmonaire jusqu'aux dernières données médicales retrouvées (date du dernier courrier ou date de décès).

Nos données caractérisaient la population, la tumeur primitive, la LCAP et radiologique, la prise en charge thérapeutique des patients, leur survie et leur fin de vie.

Ainsi, les données suivantes étaient centralisées :

1. Caractéristiques de la population

- Sexe
- Age lors du diagnostic de cancer pulmonaire
- Statut tabagique (non-fumeur ; ancien fumeur ; fumeur actif)
- Nombre de paquets-année
- Performance status initial (classification OMS) (Annexe 2)
- Symptomatologie : dyspnée (classification MRC) ; toux ; anomalies à l'auscultation pulmonaire ; oxygéo-dépendance

2. Caractéristiques de la tumeur primitive

- Date du diagnostic
- Localisation tumorale
- Histologie
- Statut mutationnel
- Classification TNM, selon la classification TNM de 2009
- Localisation des lésions secondaires
- Eventuels traitements avant la découverte de la lymphangite carcinomateuse

3. Caractéristiques de la lymphangite carcinomateuse en anatomo-pathologie et en radiologie

- Délai entre le diagnostic de tumeur primitive et de LCAP
- Modalités de prélèvement
- Localisation du prélèvement
- Concordance anatomo-pathologique et radiologique
- Intervalle de temps entre le diagnostic de LCAP et la visualisation de lésions évocatrices en imagerie
- Type d'imagerie (scanner et ou radiographie thoracique), type d'anomalies radiologiques et leur localisation
- Atteinte pleurale et/ou péricardique
- Classification TNM
- Changement de stade lié à la lymphangite

4. Prise en charge thérapeutique

- Type de traitement (chimiothérapie ; thérapie ciblée)
- Nombre de lignes de chimiothérapie ; nombre de cures ; molécules utilisées
- Corticothérapie
- Evolution de la lymphangite carcinomateuse sous traitement

5. Survie et fin de vie

- Survie globale : délai entre le diagnostic anatomo-pathologique de la tumeur primitive et date du décès ou des dernières nouvelles.
- Survie depuis le diagnostic de lymphangite carcinomateuse (SDLC) : délai entre le diagnostic anatomo-pathologique de la lymphangite carcinomateuse et date du décès ou des dernières nouvelles.
- Cause du décès
- Type de traitement en fin de vie

6. Délai de prise en compte de la lymphangite par le clinicien

- Délai entre le diagnostic anatomo-pathologique et la mention de la lymphangite carcinomateuse dans le dossier

C. Groupe contrôle

Le groupe contrôle était constitué de patients atteints de cancer pulmonaire de stade IV (au diagnostic) sans LCAP et suivis au CHRU de Lille de janvier 2012 à décembre 2014. Les données concernant ces patients étaient recueillies dans leur dossier médical de manière identique au groupe lymphangite. La constitution de ce groupe

contrôle était faite dans le but de comparer les survies du groupe lymphangite et du groupe contrôle.

Les données suivantes étaient recueillies :

- Sexe
- Age lors du diagnostic de cancer pulmonaire
- Histologie
- Statut mutationnel
- Performance status
- Type de traitement
- Survie globale : délai entre le diagnostic anatomo-pathologique de la tumeur primitive et date du décès ou des dernières nouvelles

D. Analyses statistiques

Les analyses statistiques nécessaires étaient effectuées sous le logiciel SAS Institute 9.3. Les paramètres quantitatifs étaient décrits en terme de moyennes et de déviations standards ou de médianes et d'intervalles interquartiles. Les paramètres qualitatifs étaient présentés en terme de fréquences et de pourcentages.

La méthode de Kaplan Meyer était utilisée pour établir les courbes de survie et la comparaison des courbes de survie était réalisée par le test du Log-Rank.

Pour la réalisation de l'analyse multivariée de la survie globale, il était utilisé le modèle de Cox. Un ajustement était réalisé sur le sexe, l'âge, le score de performance status, l'histologie, les mutations et en fonction de la réalisation d'une chimiothérapie ou non.

Pour cette étude, le niveau de significativité était fixé à 5%.

RESULTATS

A. Caractéristiques de la population

Cinquante-huit patients avec un diagnostic de cancer pulmonaire associé à une LCAP étaient inclus dont 49 hommes et 9 femmes ayant un âge moyen de 58 ans. Trente-neuf (67,2%) cancers pulmonaires étaient diagnostiqués de septembre 2003 à décembre 2011 et 19 (32,8%) de janvier 2012 à décembre 2014. Parmi les patients, 49 étaient des fumeurs ou des ex fumeurs ayant une consommation moyenne de 44,5 paquets année. Selon la classification de l'OMS 19, 13, 9, 15 et 2 patients avaient respectivement un performance status de 0,1, 2, 3, 4. (Tableau IV).

Tableau IV : Caractéristiques de la population

	Effectif étudié	Moyenne ± DS Nombre (Pourcentages)
Age (années)	58	58,4 ± 10,2
Sexe masculin	58	49 (85)
Tabagisme	58	
Absent		9 (15,5)
Sevré		26 (44,8)
Actif		23 (39,7)
Nombre de paquets année	49	44,5 ± 35
PS initial	58	
0		19 (32,8)
1		13 (22,4)
2		9 (15,5)
3		15 (25,9)
4		2 (3,5)
Date du diagnostic de cancer pulmonaire	58	
Septembre 2003 à décembre 2011		39 (67,2)
Janvier 2012 à décembre 2014		19 (32,8)

DS : déviation standard ; PS : performance status

B. Caractéristiques de la tumeur primitive

Les patients atteints d'une LCAP étaient quasiment exclusivement (96,6%) des patients ayant un cancer pulmonaire de type adénocarcinome. Parmi ces 56 adénocarcinomes, les marqueurs histologiques pouvaient être étudiés sur 32 et 28 d'entre eux exprimaient le thyroïd transcription factor-1 (TTF1). Une analyse moléculaire était pratiquée sur 21 tumeurs afin de caractériser leur statut mutationnel. Ainsi, 4 tumeurs avaient une mutation de l'EGFR, 4 avaient une mutation de KRAS, 2 avaient un réarrangement d'EML4-ALK et 1 avait un réarrangement de ROS1 (Tableau V).

Tableau V : Caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers pulmonaires

	Effectif étudié	Moyenne ± DS Nombre (Pourcentages)
Adénocarcinome	58	56 (96,6)
Expression de TTF1	32	28 (87,5)
Statut mutationnel	58	21(37,5)
→ Mutation EGFR	} 21	4 (19,1)
→ Réarrangement d'EML4-ALK		2 (9,5)
→ Mutation KRAS		4 (19,1)
→ Mutation BRAF		1 (4,8)
→ Réarrangement de ROS1		1 (4,8)
→ Absence de mutation		9 (42,9)
Epidermoïde	58	1 (1,7)
Carcinome à grandes cellules	58	1 (1,7)

DS : déviation standard ; TTF1 : thyroïd transcription factor-1 ; EGFR : epidermal growth factor receptor

EML4-ALK : echinoderm microtubule associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase

Dans notre étude, 93% des patients souffraient d'un cancer pulmonaire de stade 4 au moment du diagnostic. Le cancer primitif n'avait pas de localisation pulmonaire préférentielle et les sites métastatiques pouvaient être intra (75,9%) ou extra thoraciques (62,1%) ; les plus fréquents étant par ordre décroissant : les nodules pulmonaires controlatéraux, la plèvre, les os et le cerveau. Neuf patients sur 58 étaient classés en stade 4 uniquement en raison d'une lymphangite carcinomateuse radiologique (Tableau VI).

Tableau VI : Stadification des cancers pulmonaires selon la classification TNM de 2009 (n=58)

		Moyenne ± DS Nombre (Pourcentages)
T	(1) (2) (3) (4) (X)	(3) (17) (12) (25) (1)
	Lobe supérieur droit	12 (20,7)
	Lobe moyen	3 (5,2)
	Lobe inférieur droit	16 (27,6)
	Lobe supérieur gauche	14 (24,1)
	Lobe inférieur gauche	11 (19,0)
	Médiastinal	1 (1,7)
N	(0) (1) (2) (3) (X)	(6) (2) (12) (34) (4)
M	(0) (1a) (1b)	(4) (18) (36)
	<u>Intra thoraciques</u>	44 (75,9)
	Nodule pulmonaire controlatéral	38 (65,5)
	Pleurale	25 (43,1)
	Péricardique	10 (17,2)
	<u>Extra thoraciques</u>	36 (62,1)
	Osseuse	25 (43,1)
	Cérébrale	17 (29,3)
	Surrénalienne	11 (19,0)
	Hépatique	8 (13,8)
	Autre	2 (3,4)
	<u>Lymphangite seule</u>	9 (15,5)
Stadification		
	Stade 3	4 (6,9)
	Stade 4	54 (93,1)

DS : déviation standard ; T : tumeur primitive ; N : node ; M : métastases

C. Caractéristiques de la lymphangite carcinomateuse

1. Diagnostic anatomo-pathologique

Le diagnostic de LCAP était réalisé de façon simultanée au cancer pulmonaire dans 84,5% des cas. Lorsque les deux diagnostics étaient différés, le délai moyen entre ces diagnostics était de 308 jours. La plupart des prélèvements (94,8%) étaient obtenus par des biopsies réalisées sous endoscopie bronchique et une minorité par un geste chirurgical (6,2%). La LCAP était mise en évidence dans tous les lobes pulmonaires, mais seuls 2 patients sur 58 avaient une LCAP du lobe moyen (Tableau VII).

Tableau VII : Diagnostic anatomo-pathologique de lymphangite carcinomateuse (n=58)

	Moyenne ± DS Nombre (Pourcentages)
Diagnostiques simultanés de cancer pulmonaire et de LCAP	49 (84,5)
Diagnostiques différés de cancer pulmonaire et de LCAP	9 (15,5)
Délai entre les diagnostics (jours)	308 ± 293,7
Modalités de prélèvement	
Biopsies sous endoscopie	55 (94,8)
Prélèvements chirurgicaux	3 (6,2)
Localisation des prélèvements	
Lobe supérieur droit	15 (25,9)
Lobe moyen	2 (3,5)
Lobe inférieur droit	17 (29,3)
Lobe supérieur gauche	13 (22,4)
Lobe inférieur gauche	11 (19,0)

DS : déviation standard ; LCAP : lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique

2. Caractéristiques radiologiques

Quarante-deux patients (72%) avaient à la fois une lymphangite carcinomateuse mise en évidence en anatomo-pathologie et en radiologie. Les diagnostics de LCAP et radiologique étaient posés de manière concomitante chez 33 de ces patients et de manière différée chez 9 de ces patients. Chez ces derniers, le délai moyen entre les deux diagnostics était de 249,6 jours. Dans notre étude, le délai maximal entre l'apparition d'une LCAP et d'une lymphangite radiologique était de 731 jours. Sur le plan radiologique, 2 patients ne réalisaient pas de scanner thoracique en raison d'une altération importante de leur état général. La majorité des lymphangites carcinomateuses était mise en évidence sur le scanner thoracique (95,2%) et 1/3 également sur la radiographie thoracique. La moitié des anomalies était l'association de micronodules et de lignes septales et ces lésions étaient le plus souvent bilatérales. Cependant 19 patients sur 42 avaient une atteinte unilatérale (lobe ou héli champ pulmonaire) (Tableau VIII).

Tableau VIII : Caractéristiques radiologiques des lymphangites carcinomateuses

	Effectif étudié	Moyenne ± DS Nombre (Pourcentages)
Concordance radiologique et anatomo-pathologique	58	42 (72,4)
Diagnostics simultanés de LCAP et radiologique	}	33 (78,6)
Diagnostics différés de LCAP et radiologique		9 (21,4)
Délai entre les diagnostics (jours)		249,6 ± 224,8
Types d'imageries		
Scanner thoracique		40 (95,2)
Radiographie thoracique		14 (33,3)
Types d'anomalies	}	
Micronodules		16 (38,1)
Lignes septales		5 (11,9)
Micronodules + lignes septales		21 (50,0)
Localisation de la lymphangite		
1 lobe		5 (11,9)
1 champ pulmonaire		14 (33,3)
Bilatérale		23 (54,8)

DS : déviation standard ; LCAP : lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique

3. Caractéristiques cliniques

Lors du diagnostic de LCAP, 45% de la population avait un performance status supérieur ou égal à 2. Les patients souffraient de symptômes en lien avec une lymphangite carcinomateuse puisque 39 (67,2%) avaient une dyspnée, 20 (34,5%) étaient oxygéno-réquerants (5,85 litres/min en moyenne) et 31 toussaient (53,4%). Des anomalies auscultatoires étaient entendues chez 12 patients (20,7%) (Tableau IX).

Tableau IX : Caractéristiques cliniques des patients souffrant de lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique

	Effectif étudié	Moyenne ± DS Nombre (Pourcentages)
PS lors du diagnostic de lymphangite	58	
0		14 (24,1)
1		18 (31,0)
2		9 (15,5)
3		15 (25,9)
4		2 (3,5)
Dyspnée	58	39 (67,2)
Classification MRC (1) (2) (3) (4)		(4) (12) (11) (12)
Oxygénothérapie	58	20 (34,5)
Débit (litres/minute)		5,85 ± 3,98
Toux	58	31 (53,4)
Anomalie à l'auscultation	58	12 (20,7)

DS : déviation standard ; PS : performance status ; MRC : medical research council

D. Prise en charge thérapeutique et évolution de la lymphangite carcinomateuse

Le principal traitement de la lymphangite carcinomateuse était le traitement du cancer primitif par chimiothérapie. En effet, 36 des 58 patients inclus pouvaient en bénéficier en raison d'un état général satisfaisant et ceux-ci recevaient en moyenne 2 lignes de chimiothérapie et 8 cures de chimiothérapie au total. Parmi ces 58 patients 5 recevaient une chimiothérapie antérieure au diagnostic de LCAP. D'autre part, 5 patients sur 58 bénéficiaient d'une thérapie ciblée devant la mise en évidence d'une mutation activatrice de l'EGFR, ou d'un réarrangement d'EML4-ALK ou de ROS1. Une corticothérapie systémique était instaurée chez 43,6% des patients et un traitement eupnéisant chez 15,7% d'entre eux (ex : morphiniques) (Tableau X).

Tableau X : Prise en charge thérapeutique de la lymphangite carcinomateuse

	Effectif étudié	Moyenne \pm DS Nombre (Pourcentages)
Chimiothérapie antérieure au diagnostic de LCAP	58	5 (8,6)
Nombre de lignes	} 5	1,8 \pm 1,1
Nombre de cures totales		6,8 \pm 4,3
Chimiothérapie postérieure au diagnostic de LCAP	58	36 (62,1)
Nombre de lignes	} 36	2,1 \pm 1,3
Nombre de cures totales		7,9 \pm 6,1
Thérapie ciblée	58	5 (8,6)
Corticothérapie	55	24 (43,6)
Traitements eupnéisants	51	8 (15,7)

DS : déviation standard , LCAP : lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique

L'évaluation de la réponse de la lymphangite carcinomateuse aux différentes thérapeutiques était réalisée par le scanner thoracique. Ainsi, 3 patients sur 36 (8,3%) sous chimiothérapie et tous les patients sous thérapie ciblée avaient une régression des lésions. Pour tous les patients l'évolution de la pathologie sous traitement, même après régression initiale, était marquée par une aggravation du cancer primitif et/ou une extension des lésions secondaires et/ou l'apparition de nouvelles métastases. Ces dernières étaient majoritairement extra thoraciques (n=15) avec notamment une atteinte cérébrale (n=5) ou méningée (n=7). Parmi les 7 patients ayant développés une méningite carcinomateuse 3 étaient sous thérapie ciblée ; autrement dit 3 des 5 patients sous thérapie ciblée développaient une méningite carcinomateuse. Les deux autres patients sous thérapie ciblée sont encore sous traitement (Tableau XI). Parmi les 7 patients développant une méningite carcinomateuse, 2 avaient une méningite carcinomateuse sans métastase cérébrale associée, 4 avaient des métastases cérébrales antérieures au traitement et 1 avait développé sous traitement des métastases cérébrales puis une méningite carcinomateuse.

Tableau XI : Evolution de la lymphangite carcinomateuse sous pression thérapeutique

	Effectif étudié	Moyenne ± DS Nombre (Pourcentages)
Régression sous chimiothérapie	36	3 (8,3)
Régression sous thérapie ciblée	5	5 (100,0)
Emergence de métastases sous traitement (chimiothérapie et thérapie ciblée confondues)		17 (47,2)
<u>Intra thoraciques</u>		8 (22,2)
Pulmonaire		6 (16,7)
Pleurale		3 (8,3)
Péricardique		2 (5,6)
<u>Extra Thoraciques</u>	36	15 (41,7)
Méningite carcinomateuse		7 (19,4)
Cérébrale		5 (13,9)
Surrénalienne		5 (13,9)
Hépatique		2 (5,6)
Osseuse		2 (5,6)

DS : deviation standard

E. Fin de vie des patients avec une lymphangite carcinomateuse

A la fin de notre étude (décembre 2014), 2 patients sur 58 étaient encore vivants. Ceux-ci étaient traités par inhibiteur de la tyrosine kinase ce qui permettait une régression de leur lymphangite carcinomateuse. Les médianes de la survie globale et de la SDLC étaient respectivement de 137 et 132 jours. Parmi les patients dont les circonstances de décès étaient connues, 59,1% étaient imputables à la lymphangite carcinomateuse et la première cause de décès était la détresse respiratoire (65,9%). Dans ce contexte, la grande majorité des patients bénéficiait d'un traitement eupnéisant en fin de vie tels que la morphine, le midazolam ou la scopolamine (Tableau XII).

Tableau XII : Caractéristiques de la fin de vie des patients ayant une lymphangite carcinomateuse anathomo-pathologique

	Effectif étudié	Moyenne ± DS Nombre (Pourcentages)
Statut du patient	58	
Décédé		55 (94,8)
Vivant		2 (3,4)
Perdu de vue		1 (1,7)
Survie (médiane)	55	
Globale (jours)		137
SDLC (jours)		132
Cause décès	44	
Tumeur hors lymphangite		15 (34,1)
Lymphangite		26 (59,1)
Autres		3 (6,8)
Détresse respiratoire en fin de vie	44	29 (65,9)
Traitement en fin de vie	40	
Traitements eupnéisants		31 (77,5)
Morphine		4 (12,9)
Midazolam		20 (64,5)
Morphine + Midazolam		5 (16,1)
Scopolamine		2 (6,5)

DS : deviation standard ; SDLC : survie depuis le diagnostic de lymphangite carcinomateuse

F. Clinicien et lymphangite carcinomateuse

Nous avons cherché à savoir si le diagnostic de LCAP était pris en compte, ou non, par le clinicien travaillant au CHRU de Lille. Sur les 58 patients inclus en raison d'une LCAP, le diagnostic de LCAP était noté par le clinicien dans 33 dossiers (56,9%). De plus, le délai moyen entre la réception des résultats anatomo-pathologiques et la date de leur prise en compte par le médecin était de 69 jours. En pratique, le diagnostic de lymphangite carcinomateuse était retenu lors de la visualisation d'anomalies radiologiques et non pas sur l'anatomo-pathologie (Tableau XIII).

Tableau XIII : Lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique et clinicien

	Effectif étudié	Moyenne ± DS Nombre (Pourcentages)
Dossiers avec lymphangite anatomo-pathologique stipulée	58	33 (57,0)
Délai entre le diagnostic et sa prise en compte par le clinicien (jours)	33	69,3 ± 163,16

DS : deviation standard

G. Analyse de la survie des patients

Une analyse de la survie était faite en comparant l'ensemble de notre population à un groupe contrôle composé de patients atteints de CBNPC de stade 4 sans LCAP.

1. Caractéristiques du groupe contrôle

Le groupe contrôle était composé de 270 patients ayant un âge moyen de 60,8 ans dont une majorité d'hommes (77%). Dans ce groupe, les patients avaient un performance status moins altéré ($p=0,007$) et 83% d'entre eux souffraient d'un adénocarcinome pulmonaire contre 97% dans le groupe lymphangite ($p=0,007$). L'évaluation du statut mutationnel était faite chez 204 patients du groupe contrôle (76%) contre 21 dans la population cible (36%) ($p<0,001$). Les tumeurs étudiées dans le groupe contrôle avaient moins de mutation de l'EGFR (10,8%) et moins de réarrangement de l'EML4-ALK (3,9%) et de ROS1 (0,5%) que ceux ayant une LCAP. D'après la classification TNM 2009, 18% des patients du groupe contrôle étaient classés en stade 4 en raison de localisations secondaires intra thoraciques (M1a) et 82% en raison de localisations extra thoraciques (M1b). Le cancer primitif était plus souvent traité par chimiothérapie dans le groupe contrôle (79,3% versus 64,3%). Une analyse comparative des deux groupes montrait l'absence de différence statistiquement significative concernant l'âge et le sexe ($p=0,12$ et $p=0,21$) et une différence concernant le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie en faveur du groupe contrôle ($p=0,0053$) mais également sur le nombre de patients porteurs d'une mutation pouvant bénéficier d'une thérapeutique adaptée (EGFR, EML4- ALK, ROS1) en faveur du groupe lymphangite ($p=0,035$) (Tableau XIV).

Tableau XIV : Caractéristiques du groupe contrôle et du groupe lymphangite

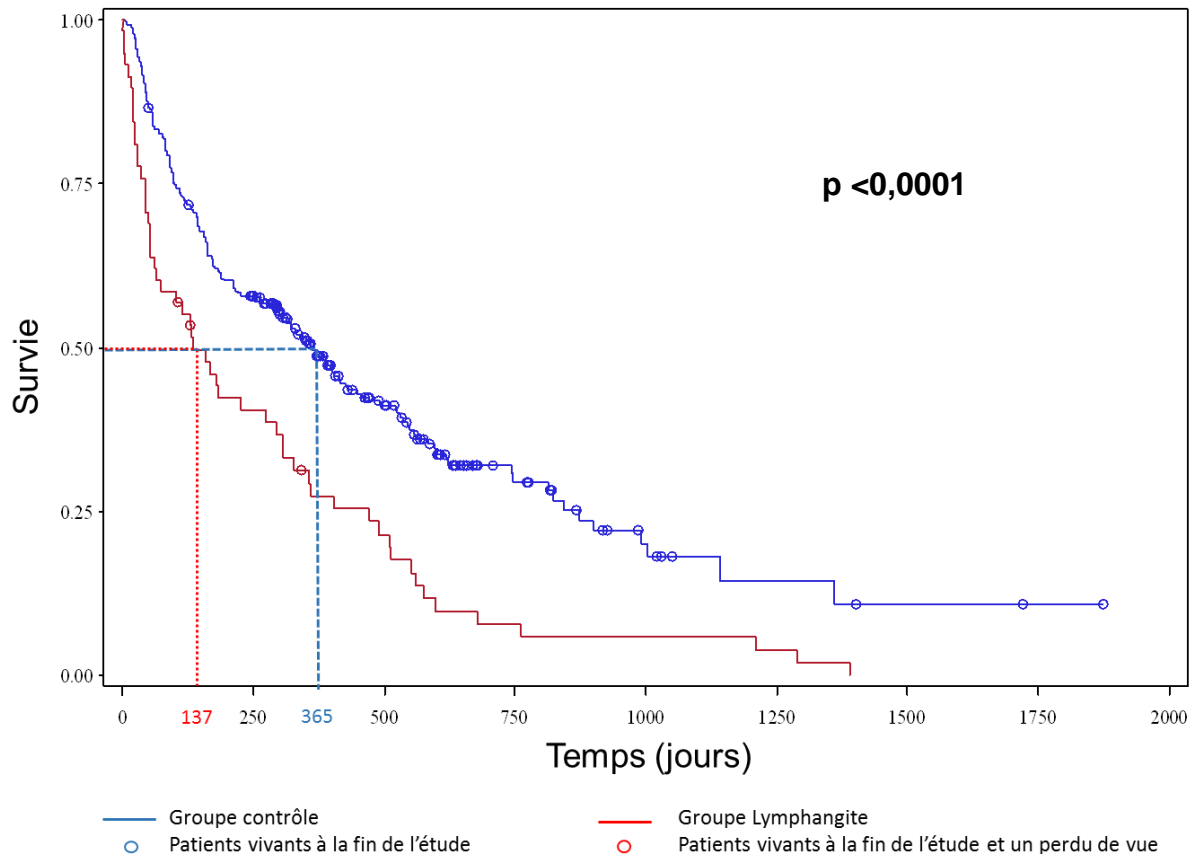
	Groupe lymphangite n=58	Groupe contrôle n=270	p
Age (moyenne ± DS) (Années)	58,4 ± 10,2	60,8 ± 10,6	0,12
Sexe (H/F)	49/9	208/62	0,21
PS initial (0) (1) (2) (3) (4)	(14)(18)(9)(15)(2)	(57)(142)(53)(18)(0)	
PS initial 0 et 1	32 (55,2)	199 (73,7)	0,007
PS initial 2 à 4	26 (44,8)	71 (26,3)	
Histologie			
Adénocarcinome	56 (96,6)	224 (83,0)	0,007
Épidermoïde	1(1,7)	46 (17,0)	
Carcinome à grandes cellules	1(1,7)	0 (0,0)	
Statut mutationnel des adénocarcinomes	21 (36,2)	204 (75,6)	<0,0001
➔ Mutation EGFR	4 (19,1)	22 (10,8)	Non réalisé effectif trop faible
➔ Réarrangement d'EML4-ALK	2 (9,5)	8 (3,9)	
➔ Mutation KRAS	4 (19,1)	42 (20,6)	
➔ Mutation BRAF	1 (4,8)	2 (1,0)	
➔ Réarrangement de ROS1	1 (4,8)	1 (0,5)	
➔ Mutation HER2	0 (0,0)	3 (1,5)	
➔ Absence de mutation	9 (42,9)	126 (61,8)	0,11
➔ Mutation EGFR ; réarrangement de ROS1 et d'EML4-ALK	7 (33,3)	31(15,2)	0,035
Stadification (classification TNM 2009)			
Stade 3	4 (6,9)	0 (0,0)	0,001
Stade 4 (M1a)	18 (31,0)	48 (17,8)	
Stade 4 (M1b)	36 (62,1)	222 (82,2)	
Chimiothérapie	36 (64,3)	214 (79,3)	0,0053
Statut du patient			
Décédé	55 (94,8)	172 (63,7)	<0,0001
Vivant/ perdu de vue	2 (3,4) / 1 (1,7)	96 (35,5) / 2(0,7)	

DS : déviation standard ; PS : performance status ; résultats exprimés en nombre et en pourcentages

2. Comparaison de la survie globale

La survie globale correspondait au délai entre le diagnostic histologique de cancer pulmonaire et le décès ou la date des dernières nouvelles du patient. La comparaison des courbes de survie des patients des groupes contrôle et lymphangite démontrait l'existence d'une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$), la médiane de survie globale dans le premier groupe étant de 365 jours (12 mois) contre 137 jours (4,5 mois) dans le deuxième groupe (Figure 1).

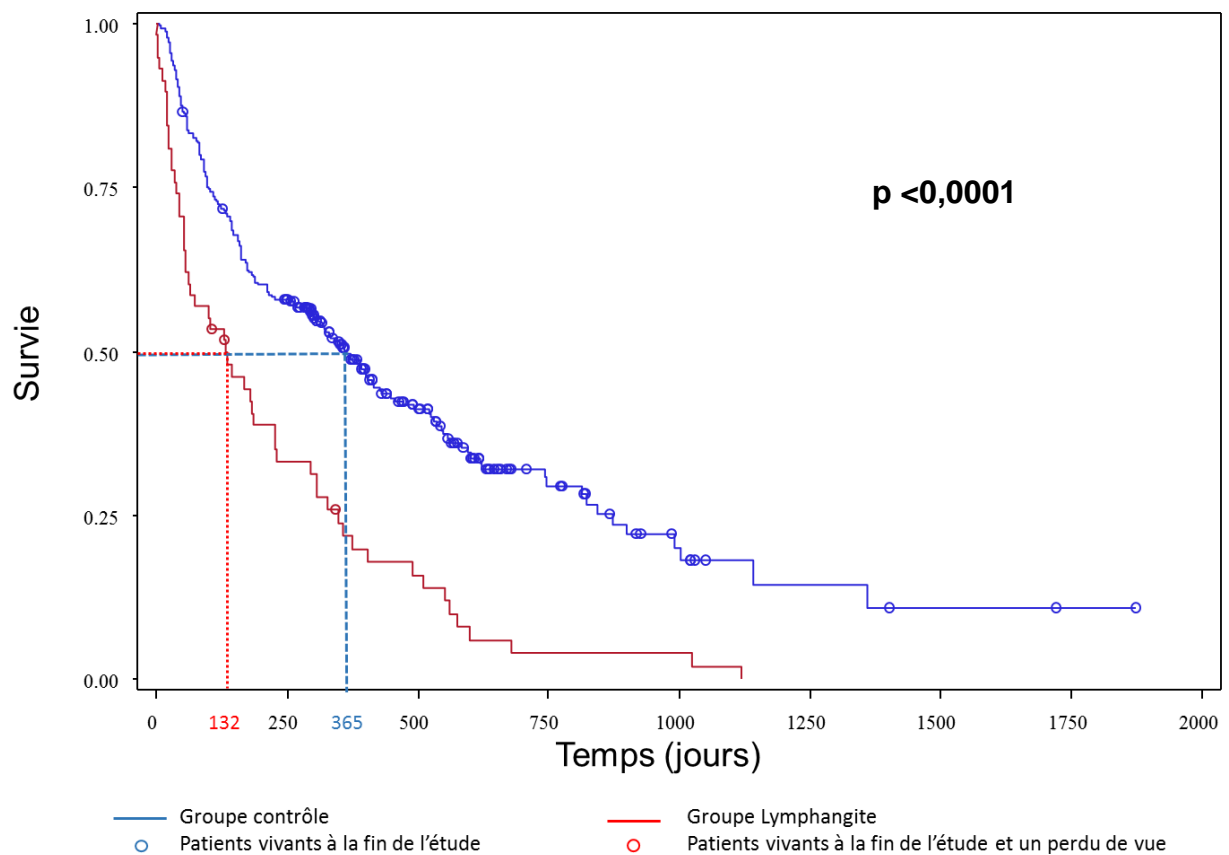
Figure 1 : Etude de la survie globale



3. Comparaison de la survie depuis le diagnostic de lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique

Une seconde analyse était réalisée en comparant la survie globale du groupe contrôle et la SDLC du groupe lymphangite, la SDLC étant le délai entre le diagnostic de LCAP et le décès ou les dernières nouvelles du patient. De la même manière que précédemment, les courbes de survie étaient différentes dans les deux groupes ($p < 0,0001$) avec une médiane de survie de 365 jours (12 mois) dans le groupe contrôle et de 132 jours (4,3 mois) dans le groupe lymphangite. Dans le groupe lymphangite, les médianes de la survie globale et de la SDLC différaient sensiblement (137 versus 132 jours).

Figure 2 : Etude de la survie depuis le diagnostic de LCAP



H. Analyse multivariée de la survie

Une analyse multivariée était réalisée en raison des différences entre le groupe contrôle et le groupe lymphangite (ex : chimiothérapie plus fréquente dans le groupe contrôle). Pour cette analyse, les variables d'ajustement prises en compte étaient l'âge et le sexe des patients, l'histologie et le statut mutationnel du cancer pulmonaire, le performance status et le traitement par chimiothérapie. Concernant le statut mutationnel de la tumeur, nos populations étaient divisées en deux groupes : les patients bénéficiant d'une thérapie ciblée reconnue comme améliorant la survie d'une part (EGFR, EML4-ALK, ROS1) et les autres (patients sans mutation, absence de recherche de mutation, mutation sans traitement adapté). Pour l'analyse du performance status, nos populations étaient divisées en deux groupes selon le niveau de sévérité du score : le groupe 1 comprenant les patients ayant un performance status de 0 ou 1 et le groupe 2 comprenant ceux qui avaient un performance status de 2, 3 ou 4. Par ailleurs, tous les patients dont le diagnostic de LCAP était postérieur à celui de cancer pulmonaire étaient exclus de l'analyse.

L'âge et le sexe des patients et le nombre de porteurs de mutations géniques étaient comparables dans les deux groupes. En revanche, les patients du groupe lymphangite avaient un performance status plus altéré ($p=0,004$) et avaient moins recours à la chimiothérapie que les patients du groupe contrôle ($p=0,0059$).

Dans notre étude, le niveau du performance status, le statut mutationnel de la tumeur et le recours à la chimiothérapie étaient des facteurs indépendants influençant la survie globale des patients. Cependant, quand la survie était ajustée sur l'ensemble de ces facteurs pronostiques, celle-ci restait plus prolongée dans le groupe contrôle que dans le groupe lymphangite ($p<0,0001$). La notion de LCAP à elle seule influençait donc la survie des patients (Tableau XV).

Tableau XV : Comparaison du groupe lymphangite et du groupe contrôle

	Groupe lymphangite n=52	Groupe contrôle n=270	p (entre les 2 groupes)	Variables influençant la survie
Age (moyenne ± DS) (Années)	58,9 ± 10,0	60,8 ± 10,6	0,11	0,28
Sexe (H/F)	43/9	208/62	0,36	0,17
PS initial				
-PS : 0 et 1	28 (53,8)	199 (73,7)	0,004	<0,0001
-PS : 2,3 et 4	24 (46,2)	71 (26,3)		
Histologie				
Adénocarcinome	50 (96,2)	224 (83,0)	0,014	0,94
Épidermoïde	1 (1,9)	46 (17,0)		
Carcinome grandes cellules	1 (1,9)	0 (0,0)		
Statut mutationnel				
-Mutation EGFR ; Réarrangement d'EML4-ALK ; Réarrangement de ROS1	6 (11,5)	31 (11,5)	0,99	0,0039
-Autres mutations ou absence de mutation	46 (88,5)	239 (88,5)		
Chimiothérapie	32 (64,3%)	214 (79,3%)	0,0059	<0,0001
Survie en jours (moyenne ± DS)	195,0 ± 228,9	344,0 ± 298,8	<0,0001	<0,0001

DS : déviation standard ; PS : performance status ; résultats exprimés en nombre et en pourcentages

DISCUSSION

Ce travail démontre le caractère agressif des cancers pulmonaires compliqués de LCAP. Dans notre étude, 93% des patients avaient un cancer pulmonaire de stade IV au moment du diagnostic de LCAP et les patients ayant un cancer de stade IV avec lymphangite étaient plus sévères que les patients ayant un cancer de stade IV sans lymphangite. En effet, leur performance status était plus altéré, ils bénéficiaient moins de chimiothérapie en raison d'un état général précaire et après une analyse multivariée leur survie globale, dont la médiane était estimée à 4,5 mois, était inférieure. Les patients avec lymphangite décédaient le plus souvent d'une détresse respiratoire et 60% de leur décès étaient directement liés à la lymphangite carcinomateuse. De plus, malgré le traitement, 19% des patients développaient des lésions secondaires de mauvais pronostic comme une méningite carcinomateuse.

Caractéristiques de la population

Tout comme dans la littérature, la majorité de nos patients souffrant de cancer pulmonaire était des hommes (2). En revanche, notre proportion de non-fumeurs était plus élevée puisqu'elle était de 15,5% contre 10% dans le Nord pas de Calais. Dans notre étude, les patients avec une lymphangite carcinomateuse semblaient plus jeunes que ceux n'en n'ayant pas (58,9 ans versus 60,8 ; $p=0,12$) ce qui concordait avec les conclusions de l'étude de Bruce *et al.* (19).

Symptomes cliniques et lymphangite carcinomateuse

Cliniquement, le performance status des patients du groupe lymphangite était plus altéré (près de la moitié ≥ 2) que celui des patients du groupe contrôle ce qui confirmait le caractère plus agressif du cancer pulmonaire avec lymphangite carcinomateuse. Les patients ayant une lymphangite souffraient dans 70% des cas d'une dyspnée et dans 35% des cas d'une insuffisance respiratoire oxygène dépendante. Cette symptomatologie semblait typique des patients atteints de lymphangite et était la conséquence d'une diminution de la compliance pulmonaire et de l'engainement péri broncho vasculaire induits par les cellules tumorales (20).

Caractéristiques histologiques et moléculaires de la lymphangite carcinomateuse

Sur le plan histologique, nous avons mis en évidence que les cancers pulmonaires qui se compliquaient le plus de lymphangite carcinomateuse étaient les adénocarcinomes, donnée similaire aux connaissances actuelles (31).

Pour la première fois, notre travail étudiait le statut mutationnel de 21 tumeurs pulmonaires (sur le plan moléculaire) compliquées de lymphangite carcinomateuse. Ainsi, il montrait que les mutations d'EGFR et les réarrangements d'EML4-ALK et de ROS1 étaient plus fréquents que les autres types de mutations chez les patients souffrant de lymphangite. Cette notion semble importante puisque l'on sait désormais qu'un traitement par thérapie ciblée (erlotinib ou gefitinib ou afatinib pour les mutations d'EGFR et crizotinib pour les réarrangements d'EML4-ALK et de ROS1) améliore la survie globale des patients (32,33). Cependant, lors de notre analyse multivariée, le nombre de patients porteurs de cancer muté n'était pas différent entre le groupe lymphangite et le groupe contrôle mais notre recueil de données, dans le groupe lymphangite, s'étendait jusque 2003, époque où l'analyse moléculaire des tumeurs n'était pas systématique. Ainsi, le statut mutationnel de la tumeur était étudié chez la

moitié des patients et les tumeurs non analysées étaient considérées par défaut non mutées. Si nous restreignons notre analyse sur la période de janvier 2012 à décembre 2014, 19 tumeurs du groupe lymphangite étaient analysées et 6 d'entre elles avaient une mutation d'EGFR ou un réarrangement d'EML4-ALK ou de ROS1 ce qui confirmait que ce type de mutation était plus fréquent dans les cancers pulmonaires compliqués de LCAP (31,6% versus 13,8% ; $p=0,049$). Ces résultats permettent d'émettre une hypothèse : Les tumeurs pulmonaires compliquées de lymphangite carcinomateuse ont-elles un profil moléculaire spécifique qui privilégierait cette évolution métastatique ?

Actuellement, il n'existe pas d'étude qui analyse le caractère éventuellement lymphophile des mutations de l'EGFR alors que ce caractère était démontré lors des mutations de l'human epidermal growth factor receptor 2 (HER 2), récepteur de la même famille que l'EGFR. En effet, Sakurai *et al.* montraient que les cancers du sein qui surexprimaient HER2 avaient un caractère plus lymphophile et se compliquaient plus souvent de lymphangite carcinomateuse (34). Quant à eux, Park *et al.* mettaient en évidence que les cancers pulmonaires avec un réarrangement d'EML4-ALK étaient plus agressifs et plus lymphophiles. En effet, leur étude radiologique, montraient que ces cancers, au moment du diagnostic, avaient une atteinte ganglionnaires dans plus de 86% des cas et une lymphangite carcinomateuse dans près de 10% des cas alors que 45% des cancers primitifs n'étaient qu'encore que des nodules (<3cm) (35).

Lymphangite carcinomateuse et métastases

Quatre-vingt-dix pourcents des patients atteints de cancer pulmonaire compliqué de lymphangite carcinomateuse avaient un cancer d'emblée métastatique et seuls 15% de notre population avait une lymphangite carcinomateuse isolée. Les métastases étaient principalement intra thoraciques (76%) avec par ordre décroissant des

localisations secondaires pulmonaires, pleurales et péricardiques ce qui correspondait aux données de la littérature (17,23). De plus, notre étude comme celle de Jokhol *et al*, constatait que les cancers compliqués de lymphangite avaient un caractère très lymphophile puisque 82% des patients avaient une atteinte ganglionnaire dont 70 % de N3 (25). Peu d'études analysaient les métastases extra thoraciques or plus de la moitié de notre population (62%) en avait avec par ordre décroissant des localisations osseuses, cérébrales, surrenaliennes et hépatiques. Comparées aux métastases des CBNPC sans lymphangite carcinomateuse, les métastases des CBNPC avec lymphangite n'avaient pas de localisation préférentielle. L'état d'avancement du cancer pulmonaire au moment du diagnostic de lymphangite soulève deux questions : un cancer pulmonaire avancé a-t-il une probabilité plus importante de développer une lymphangite carcinomateuse ? Les cancers pulmonaires avec lymphangite carcinomateuse ont-ils un profil tumoral particulier qui leur confère un potentiel métastatique supérieur aux cancers sans lymphangite ? Le fait d'avoir des différences de fréquence de mutations dans les deux populations pourrait être en faveur de la deuxième hypothèse. Pour compléter cette étude, nous pourrions affiner notre analyse moléculaire en étudiant, par exemple, le récepteur tyrosine kinase *met* connu pour être un facteur de mauvais pronostic, celui-ci étant impliqué dans l'invasion tissulaire et la formation de métastases (36).

Lymphangite carcinomateuse et méthodes diagnostiques

Dans notre travail, la majorité des diagnostics de lymphangite carcinomateuse était posée via l'analyse anatomo-pathologique de biopsies prélevées sous endoscopie bronchique. Or ce test aurait une valeur prédictive positive (VPP) de 100% et une valeur prédictive négative (VPN) de 33% (37). Le diagnostic de LCAP peut également être fait grâce à l'étude de biopsies trans bronchiques et du lavage broncho-alvéolaire,

ces tests ayant une spécificité de 45 à 100% et de 70 à 100% (38,39). Le lavage broncho-alvéolaire pourrait être une alternative intéressante en cas de doute sur une lymphangite carcinomateuse ou de trouble de coagulation, celui-ci mettant en évidence une alvéolite lymphocytaire non spécifique parfois associée à la présence de cellules tumorales (39).

Ici, les diagnostics de cancer pulmonaire et de LCAP étaient le plus souvent réalisés simultanément ce qui s'explique par nos pratiques. En effet, dans notre centre, les biopsies bronchiques étaient systématiquement réalisées lors du diagnostic du cancer primitif mais ces biopsies étaient peu renouvelées après progression tumorale.

Sur le plan radiologique, la majorité (72%) des patients avec une LCAP avait des lésions radiologiques ce qui semblait conférer à cette approche diagnostique une bonne VPP (72,4%). Cependant, aucune anomalie radiologique n'était décrite chez plus d'un quart des patients du groupe lymphangite. Cette notion était déjà abordée dans la littérature puisque certains auteurs affirmaient que 20% des patients avec lymphangite avaient une radiographie pulmonaire sans lésions évocatrices ce qu'ils expliquaient par la pathogénie même de la lymphangite, celle-ci étant plus le fait de micro embolies que d'une invasion parenchymateuse directe (40). Nous pourrions également expliquer cette absence de lésion radiologique par la faible rentabilité de la radiographie thoracique dans l'étude des syndromes interstitiels. Toutefois, bien que le scanner thoracique explore précisément les lésions parenchymateuses certains patients de notre groupe lymphangite avaient un scanner non évocateur de lymphangite. Dans notre étude, cette absence de concordance anatomo radiologique pourrait être majorée par l'absence de réévaluation morphologique du patient en raison d'un état général trop altéré ou d'une évolution rapidement défavorable de la maladie. Par ailleurs, nous avons montré que les anomalies radiologiques les plus fréquentes étaient diffuses et bilatérales associant des micronodules pulmonaires et

des épaissements des septas inter lobulaires. Cependant, certains de nos patients avaient des lésions de lymphangite localisées à la périphérie du cancer primitif ou à un champ pulmonaire. Radiologiquement, Yang *et al.* avaient déjà fait la distinction entre les lymphangites bilatérales et symétriques et celles unilatérales et ils avaient émis l'hypothèse de différents mécanismes de diffusion de la lymphangite carcinomateuse : soit de proche en proche (atteinte unilatérale) soit par micro embolies (lésions bilatérales et symétriques) (17). Une analyse moléculaire précise pourrait ici encore être intéressante afin d'explorer les différents types de diffusion de la lymphangite carcinomateuse en fonction du profil mutationnel.

Lymphangite carcinomateuse, prise en charge thérapeutique et évolution sous traitement

Le traitement de la lymphangite carcinomateuse est le traitement du cancer primitif. Alors que dans les paragraphes ci-dessus nous avons montré que les cancers pulmonaires compliqués de lymphangite avaient un potentiel plus agressif, les patients du groupe lymphangite recevaient moins de chimiothérapie que ceux du groupe contrôle ($p=0,0059$). L'état général trop précaire de ces patients induisait probablement une contre-indication à la chimiothérapie. De plus, cette différence entre le taux de traitement était certainement sous-évaluée dans notre travail puisque le groupe contrôle n'était constitué que de cancers de stade 4 alors que le groupe lymphangite était constitué de cancers de stades 3 et 4.

Bien que dans le cancer pulmonaire la chimiothérapie à base de cisplatine en première ligne permette une réponse objective dans 30% des cas (41), l'efficacité de la chimiothérapie toutes lignes confondues chez nos patients atteints de lymphangite était de 8,6%. Ces résultats étaient concordants avec les connaissances actuelles puisque la lymphangite carcinomateuse est connue pour avoir une faible réponse

tumorale sous chimiothérapie, les cas décrits de réponse au traitement étant sporadiques (42). Actuellement, les situations de réponse au traitement sont surtout constatées lorsque le cancer primitif est soigné de manière spécifique par exemple cancers de la prostate ou du sein mis sous hormonothérapie (29,43). Quant à notre étude, elle mettait en évidence une réponse systématique de la lymphangite carcinomateuse sous thérapie ciblée (gefitinib, erlotinib, crizotinib) lorsque celle-ci était prescrite chez les patients dont le cancer était porteur d'une mutation «driver» sensible au traitement. Dans ce contexte, la mise en évidence de ces mutations paraît encore plus importante car elle permettrait aux patients de recevoir un traitement spécifique entraînant l'amélioration des symptômes cliniques, la régression des lésions de lymphangite carcinomateuse radiologique et l'augmentation de leur survie. En effet, dans notre étude, les patients porteurs de cancer pulmonaire muté traité par thérapie ciblée avaient une survie plus importante : 4 sur 6 étaient décédés avec une survie globale moyenne de 649 jours. Nos deux survivants étaient toujours sous thérapie ciblée et le premier avait une survie actuelle de 310 jours et le deuxième de 121 jours. En revanche, le seul patient porteur d'une mutation d'EGFR n'ayant pas reçu de thérapie ciblée était décédé en 53 jours. Actuellement dans le cancer bronchique de stade IV avec mutation activatrice du gène de l'EGFR les équipes préconisent l'utilisation d'un traitement systémique à base de chimiothérapie ou d'une thérapie ciblée (44). La chimiothérapie est parfois administrée en première intention, avant la réception des résultats des analyses moléculaires, en raison d'une urgence relative à traiter, l'évolution de la maladie étant trop rapidement progressive. Devant nos résultats, en cas de LCAP il semble nécessaire de connaître le statut mutationnel de la tumeur pour initier, en première intention, le traitement le plus efficace (ex : thérapie ciblée en cas de mutations « driver » ?). Cependant, le nombre de tumeurs mutées dans notre étude étant réduit, il semblerait nécessaire de faire une analyse sur une

cohorte de patients plus importante afin de confirmer nos résultats.

Une autre approche thérapeutique spécifique des cancers compliqués de lymphangite carcinomateuse pourrait être de cibler la lymphangiogenèse en inhibant VEGF-C ou VEGF-D par analogie avec les traitements diminuant l'angiogenèse ; par exemple, bevacizumab qui inhibe VEGF-A et donc l'angiogenèse. Actuellement, une étude préliminaire de 2015 encourage cette approche en démontrant que les hépatocarcinomes traités par fucoidan (in vitro et chez la souris) avaient moins de lymphangiogenèse et développaient moins de métastases. Le fucoidan inhibait l'activité de HIF 1 α (hypoxia inducible factor 1 α) ce qui induisait l'inhibition de la sécrétion du VEGF-C et de l'HGF (hepatocyte growth factor) ce qui conduisit à une inhibition de la lymphangiogenèse (45).

Malheureusement l'évolution des patients avec un cancer pulmonaire compliqué de lymphangite, même après une réponse thérapeutique initiale (chimiothérapie ou thérapie ciblée confondues), était marquée par une progression tumorale. Ainsi, 20% des patients du groupe lymphangite développaient une méningite carcinomateuse, surtout les patients traités par TKI. Cette complication ne semblait pas exceptionnelle dans le cancer pulmonaire puisque dans une étude de 1979, 5% de patients ayant un cancer pulmonaire avaient une méningite carcinomateuse (46). Toutefois dans notre étude le taux de méningites carcinomateuses était plus élevé et ceci peut avoir plusieurs raisons. Tout d'abord, depuis les années 80, les avancées en imagerie cérébrale (IRM cérébrale) permettent probablement une détection plus exhaustive et plus précoce des lésions de méningite carcinomateuse tels que les nodules multiples superficiels, les prises de contraste pathologiques et les anomalies des nerfs crâniens (47). Ensuite, les patients développant une méningite carcinomateuse étaient majoritairement les patients traités par thérapie ciblée. Or ce traitement prolonge la survie des patients, ce qui majore la probabilité de faire une méningite

carcinomateuse. De plus, il est avéré que les thérapies ciblées ont une diffusion cérébrale moindre ce qui pourrait diminuer la neuro-protection des patients. Enfin, ceci pourrait être lié aux propriétés intrinsèques de la tumeur primitive car le cancer pulmonaire se compliquant le plus de méningite carcinomateuse (et de lymphangite carcinomateuse) est l'adénocarcinome (48). Ceci pose une question : le mode de diffusion des cellules tumorales lors de la lymphangite carcinomateuse pourrait-il avoir des similitudes avec celui de la méningite carcinomateuse ?

Quarante-quatre pourcents de nos patients recevaient une corticothérapie systémique comme traitement symptomatique. Pourtant, il semblerait que les corticoïdes améliorent non seulement la qualité de vie mais aussi la survie globale des patients atteints de cancer compliqué de lymphangite carcinomateuse mais cette théorie reste encore débattue (29). Cette faible proportion de patients traités pourrait être expliquée par le caractère rétrospectif de l'étude.

Lymphangite carcinomateuse et survie

Dans notre étude, les patients atteints d'un cancer pulmonaire avec lymphangite avaient une courte espérance de vie puisque leur survie globale médiane était de 137 jours. Comme nous l'avons vu précédemment, la littérature confirmait cette notion puisque les patients souffrant de cancer compliqué de lymphangite carcinomateuse avaient une médiane de survie comprise entre 3 et 7 mois (17,19,25,30). Toutefois, ces études n'analysaient pas spécifiquement la lymphangite carcinomateuse des cancers pulmonaires et la plupart étaient antérieures aux années 2000. Les avancées thérapeutiques réalisées depuis cette époque, notamment dans le domaine des thérapies ciblées, nous laissaient espérer une amélioration de la survie des patients ce qui ne fût pas le cas. Cette absence d'amélioration de la survie pourrait être due aux différences de méthodologie entre les études. En effet, toutes déterminaient la

survie d'une association de cancer or la notre déterminait la survie des cancers pulmonaires seuls. Ces associations comprenaient par exemple les cancers du sein qui sont connus pour avoir un meilleur pronostic que les cancers pulmonaires. Une étude spécifique de la lymphangite carcinomateuse dans le cancer pulmonaire antérieure aux années 2000 aurait probablement retrouvé une médiane de survie encore plus faible. Par ailleurs, nous avons prouvé que la médiane de survie globale des patients du groupe lymphangite était inférieure à celle du groupe contrôle (137 jours versus 365).

La médiane de survie de notre groupe contrôle correspondait aux données de la littérature. En effet, Sandler *et al.* montraient que les patients souffrant d'un adénocarcinome traité en première ligne par sel de platine, taxanes et traitement anti angiogénique (bevacizumab) avaient une survie moyenne de 12,3 mois (49) et Chevalier *et al.*, montraient que les patients traités par cisplatine et gemcitabine avaient une survie globale de 9 mois (50). Enfin, une autre étude affirmait qu'un traitement par cisplatine et premetrexed permettait aux patients d'avoir une médiane de survie de 12,6 mois (51). Ces différentes thérapeutiques étaient utilisées de manière courante dans notre centre conformément aux recommandations.

Par ailleurs, la médiane de survie globale des 16 patients n'ayant pas eu de concordance anatomo-radiologique était de 75 jours. Ce résultat est cependant peu interprétable compte tenu de l'effectif faible. De plus, comme nous l'avons souligné précédemment, ce manque de concordance peut être majoré par l'absence de réévaluation radiologique en cas d'altération profonde de l'état général du patient. Ces résultats conforteraient tout de même le mauvais pronostic de la LCAP.

Les patients du groupe lymphangite ayant un état général plus altéré que ceux du groupe contrôle recevaient moins de chimiothérapie ce qui pourrait expliquer cette différence de survie globale. Cependant, même après une analyse multivariée ajustée

sur les facteurs de mauvais pronostic, la survie globale des patients ayant une lymphangite restait inférieure ($p < 0,001$). Ainsi, la lymphangite carcinomateuse serait un facteur pronostique péjoratif indépendant du cancer pulmonaire.

Lymphangite carcinomateuse et clinicien

Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction de ce travail, la distinction entre les différents stades de cancer pulmonaire se fait sur la base de la classification TNM de 2009 et permet d'établir la prise en charge des patients en fonction de leur état général. A partir de nos conclusions, la prise en compte du diagnostic de lymphangite carcinomateuse dans cette classification pourrait être importante en raison de son impact négatif sur la survie du patient. Pour les mêmes raisons, et parce que nous avons montré que la lymphangite carcinomateuse avait une VPP importante de lésions radiologiques, il paraît également important que le clinicien prenne en considération la notion de LCAP, pratique jusqu'à maintenant peu réalisée dans notre centre. En effet, grâce à cette notion, le clinicien pourrait affiner les informations délivrées au patient (pronostic, symptômes devant faire consulter en urgence), intensifier le suivi de la fonction respiratoire du patient, et informer le radiologue du diagnostic (« on ne trouve que ce que l'on cherche »).

Limites de l'étude

Notre étude avait plusieurs limites. Tout d'abord son caractère rétrospectif pouvait induire un biais de mesure. De plus, les données concernant les patients des groupes contrôle et lymphangite n'étaient pas recueillies sur les mêmes périodes. En effet, elles étaient recueillies respectivement sur 3 et 10 ans. Si nous avions recueillies les données sur des périodes identiques, peut être que la différence entre les médianes de survie auraient été inférieure en raison des avancées thérapeutiques faites

récemment (chimiothérapie de 3^{ème} génération et thérapie ciblée). Enfin, l'analyse du statut mutationnel des tumeurs était réalisée sur un effectif réduit.

Pour confirmer nos résultats, nous pourrions étudier le statut mutationnel d'un plus grand nombre de tumeurs, en portant une attention particulière aux relations entre mutation d'EGFR, réarrangement d'EML4-ALK et lymphangite carcinomateuse.

Par ailleurs, il pourrait être constructif d'étendre notre réflexion à d'autres types d'anomalies moléculaires pour tenter de mieux appréhender le mode de propagation de la lymphangite carcinomateuse, en faisant par exemple une étude sur le récepteur met, ce qui pourrait, éventuellement, déboucher sur une nouvelle approche thérapeutique.

CONCLUSION

Dans cette étude nous avons montré le caractère plus agressif des CBNPC compliqués d'une LCAP. En effet, les patients souffrant de ce type de cancer avaient, au moment du diagnostic, un état général plus altéré entraînant une plus faible proportion de patients pouvant bénéficier d'une chimiothérapie. De plus, ces patients avaient une survie globale plus faible que les patients atteints de cancer pulmonaire de stade 4 sans lymphangite carcinomateuse, les médianes de survie étant respectivement de 4,5 mois versus 12 mois. Ce travail montrait également que les cancers pulmonaires compliqués de LCAP semblaient avoir un profil tumoral particulier puisque la proportion de tumeurs porteuses de mutation d'EGFR, ou de réarrangement d'EML4-ALK ou de ROS1, pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée, était plus importante dans le groupe lymphangite que dans le groupe contrôle. Enfin, les patients souffrant de ces mêmes tumeurs développaient plus de méningites carcinomateuses. Pour toutes ces raisons, il semble important que le clinicien tienne compte du diagnostic de LCAP le plus précocement possible et que le statut mutationnel des tumeurs soit réalisé de manière systématique afin d'administrer la thérapie la plus adaptée au patient dès la première ligne de traitement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. août 2008;3(8):819-31.
2. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. *INVS*.
3. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. mai 2013;143(5 Suppl):e1S - 29S.
4. Müller-Hermelink HK, Engel P, Kuo TT, others. Pathology & Genetics, Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart [Internet]. Lyon, France: IARC Press; 2004 [cité 25 avr 2015]. Disponible sur: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb10/bb10-cover.pdf>
5. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. août 2012;62(4):220-41.
6. Oncologie thoracique | Springer [Internet]. [cité 1 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.springer.com/fr/book/9782287990403>
7. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2129-39.
8. Wong DW-S, Leung EL-H, So KK-T, Tam IY-S, Sihoe AD-L, Cheng L-C, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 15 avr 2009;115(8):1723-33.
9. Sharma SV, Haber DA, Settleman J. Cell line-based platforms to evaluate the therapeutic efficacy of candidate anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. avr 2010;10(4):241-53.
10. Leclers D, Durand K, Dutour A, Barrière G, Monteil J, Rigaud M, et al. [Lymphatic vessels and cancer]. *Médecine Sci MS*. oct 2005;21(10):839-47.
11. Wilting J, Neeff H, Christ B. Embryonic lymphangiogenesis. *Cell Tissue Res*. juill 1999;297(1):1-11.
12. Aprelikova O, Pajusola K, Partanen J, Armstrong E, Alitalo R, Bailey SK, et al. FLT4, a novel class III receptor tyrosine kinase in chromosome 5q33-qter. *Cancer Res*. 1 févr 1992;52(3):746-8.
13. Petrova TV, Makinen T, Alitalo K. Signaling via vascular endothelial growth factor receptors. *Exp Cell Res*. 25 nov 1999;253(1):117-30.

14. Hong Y-K, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Hirakawa S, Kunstfeld R, Brown LF, et al. VEGF-A promotes tissue repair-associated lymphatic vessel formation via VEGFR-2 and the alpha1beta1 and alpha2beta1 integrins. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* juill 2004;18(10):1111-3.
15. Harold JT. Lymphangitis carcinomatosa of the lungs. *Q J Med.* juill 1952;21(83):353-60.
16. Brune J, Trillet V, Mornex JF. Lymphangite carcinomateuse métastatique diffuse. *Entretien de Bichat médecine.* 1989;146-8.
17. Yang SP, Lin CC. Lymphangitic carcinomatosis of the lungs. The clinical significance of its roentgenologic classification. *Chest.* août 1972;62(2):179-87.
18. Case records of the Massachusetts general Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 31-1990. A 42-year-old woman with dyspnea and diffuse interstitial pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2 août 1990;323(5):327-34.
19. Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. *J R Coll Surg Edinb.* févr 1996;41(1):7-13.
20. Hominal S, Falchero L, Perol M, Guérin JC. [Carcinomatous lymphangitis]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 15 mai 1999;28(18):979-84.
21. Durieu J, Maignan PA, Copin MC, Wallaert B, Saulnier F, Tonnel AB. [Pulmonary artery hypertension caused by carcinomatous lymphangitis]. *Rev Mal Respir.* janv 1997;14(1):55-8.
22. Romand P, Blanc-Jouvan F, Brambilla E, Brambilla C. Embolie artérielle pulmonaire carcinomateuse microscopique A propos de deux observations. *Rev Médecine Interne.* sept 1989;10(5):449-52.
23. Trapnell DH. Radiological Appearances of Lymphangitis Carcinomatosa of the Lung. *Thorax.* mai 1964;19(3):251-60.
24. Munk PL, Müller NL, Miller RR, Ostrow DN. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: CT and pathologic findings. *Radiology.* mars 1988;166(3):705-9.
25. Johkoh T, Ikezoe J, Tomiyama N, Nagareda T, Kohno N, Takeuchi N, et al. CT findings in lymphangitic carcinomatosis of the lung: correlation with histologic findings and pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol.* juin 1992;158(6):1217-22.
26. Prakash P, Kalra MK, Sharma A, Shepard J-AO, Digumarthy SR. FDG PET/CT in Assessment of Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis. *Am J Roentgenol.* janv 2010;194(1):231-6.
27. Weynants P, Wiesendanger T, Vincent M, Vergnon JM, Cordier JF, Loire R, et al. [Diffuse pulmonary carcinomatous lymphangitis. Study of respiratory function in 18 cases]. *Rev Mal Respir.* 1984;1(6):343-9.
28. Baur M, Schlappack O, Jakesz R, Dittrich C. [Differential prognosis of patients with breast cancer with pleuritis carcinomatosa and with pulmonary lymphangiosis

- carcinomatosa]. *Wien Klin Wochenschr.* 1992;104(23):714-6.
29. Kreisman H, Wolkove N, Finkelstein HS, Cohen C, Margolese R, Frank H. Breast cancer and thoracic metastases: review of 119 patients. *Thorax.* mars 1983;38(3):175-9.
 30. Zhang K, Huang Y. [Clinical features and diagnosis of pulmonary lymphangitic carcinomatosis]. *Ai Zheng Aizheng Chin J Cancer.* sept 2006;25(9):1127-30.
 31. Yang SP, Lin CC. [Pulmonary lymphangitic carcinomatosis]. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi.* 28 sept 1968;67(9):361-74.
 32. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer.* nov 2010;10(11):760-74.
 33. Duchemann B, Friboulet L, Besse B. Therapeutic management of ALK+ nonsmall cell lung cancer patients. *Eur Respir J.* 30 avr 2015;
 34. Sakurai K, Fujisaki S, Matsuo S, Ogura M, Enomoto K, Kitajima A, et al. [Treatment strategy of breast carcinoma in the elderly patient-surgery, hormone therapy, and chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho.* nov 2009;36(12):2105-7.
 35. Park J, Yamaura H, Yatabe Y, Hosoda W, Kondo C, Shimizu J, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer: CT characteristics and response to chemotherapy. *Cancer Med.* févr 2014;3(1):118-23.
 36. Ruppert A-M, Beau-Faller M, Belmont L, Lavolé A, Gounant V, Cadranel J, et al. [A simple view on lung cancer biology: the MET pathway]. *Rev Mal Respir.* déc 2011;28(10):1241-9.
 37. Poe RH, Ortiz C, Israel RH, Marin MG, Qazi R, Dale RC, et al. Sensitivity, specificity, and predictive values of bronchoscopy in neoplasm metastatic to lung. *Chest.* juill 1985;88(1):84-8.
 38. Aranda C, Sidhu G, Sasso LA, Adams FV. Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *Cancer.* oct 1978;42(4):1995-8.
 39. Levy H, Horak DA, Lewis MI. The value of bronchial washings and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *Chest.* nov 1988;94(5):1028-30.
 40. Green N, Kern W, Levis R, Schleiter W, Bonorris J, Berne CJ. Lymphangitic carcinomatosis of the lung: pathologic, diagnostic and therapeutic considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* févr 1977;2(1-2):149-53.
 41. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 6 juin 2007;99(11):847-57.
 42. Fujita J, Yamagishi Y, Kubo A, Takigawa K, Yamaji Y, Takahara J. Respiratory failure due to pulmonary lymphangitis carcinomatosis. *Chest.* mars

- 1993;103(3):967-8.
43. Vuillemin V, Milleron B, Parrot A, Gattegno B, Antoine M, Akoun G. [Pulmonary carcinomatous lymphangitis of prostatic origin, disclosed by acute respiratory insufficiency, regressing by treatment with an LH-RH agonist]. *Rev Pneumol Clin.* 1991;47(6):258-62.
 44. Morere J.f. . Les nouvelles stratégies thérapeutiques en oncologie thoracique.
 45. Teng H, Yang Y, Wei H, Liu Z, Liu Z, Ma Y, et al. Fucoidan Suppresses Hypoxia-Induced Lymphangiogenesis and Lymphatic Metastasis in Mouse Hepatocarcinoma. *Mar Drugs.* 2015;13(6):3514-30.
 46. Nugent JL, Bunn PA, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer.* nov 1979;44(5):1885-93.
 47. Hammerer V. [Diagnosis and treatment of carcinomatous meningitis in lung cancer]. *Rev Mal Respir.* oct 2007;24(8 Pt 2):6S222-5.
 48. Chamberlain MC, Kormanik P. Carcinoma meningitis secondary to non-small cell lung cancer: combined modality therapy. *Arch Neurol.* avr 1998;55(4):506-12.
 49. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 14 déc 2006;355(24):2542-50.
 50. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer Amst Neth.* janv 2005;47(1):69-80.
 51. Scagliotti GV, Parikh P, Pawel J von, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20 juill 2008;26(21):3543-51.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM 2009

Tumeur primitive (T)

TX: Tumeur non évaluable

T0: Pas d'évidence de tumeur primitive

T1: Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension sans invasion plus proximale que la bronche lobaire

T1a: Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension

T1b: Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension

T2: Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène ; invasion de la plèvre viscérale ; présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

T2a : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension

T2b: Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension

T3: Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe

T4: Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, coeur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, oesophage, corps vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

Envahissement ganglionnaire (N)

N0: Absence d'envahissement ganglionnaire démontrable

N1: Métastase aux ganglions péri bronchiques et/ou hilaires homolatéraux

N2: Métastase aux ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou aux ganglions sous-carénaires

N3: Métastase aux ganglions médiastinaux controlatéraux et/ou aux ganglions sus-claviculaires, homo et controlatéraux.

Métastases à distance (M)

MX: les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées

M0: absence de métastase à distance

M1: métastase à distance

M1a: Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin

M1b: métastase à distance

Stade	T	N	M
Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Annexe 2 : Performance status de l'OMS

Activités	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction	0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps	2
Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps	3
Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence	4

AUTEUR : Nom : STOVEN Prénom : Luc

Date de Soutenance : 30 juin 2015

Titre de la Thèse :

Etude d'une cohorte de patients pour lesquels une lymphangite carcinomateuse due à un cancer pulmonaire a été prouvée sur le plan anatomo-pathologique

Thèse - Médecine - Lille 2014 -2015

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Pneumologie

Mots-clés : Cancer pulmonaire non à petites cellules ; lymphangite carcinomateuse ; anatomo-pathologie ; survie ; facteur pronostique

Introduction : Le cancer pulmonaire est le plus meurtrier et son taux de survie est de 17% à 5 ans. Cette espérance de vie semble diminuée lorsqu'il se complique de lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique (médiane de 3 à 12 mois). Cependant, les données sur la valeur pronostique de la lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique sont peu nombreuses, particulièrement depuis l'avènement de la chimiothérapie de 3^{ème} génération et des thérapies ciblées. Notre objectif était de décrire la population atteinte de lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique et d'évaluer sa valeur pronostique.

Matériels et méthodes : 58 patients atteints de cancer pulmonaire compliqué de lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique suivis de septembre 2003 à novembre 2013 au CHRU de Lille étaient inclus de manière rétrospective ainsi que 270 témoins atteints de cancer pulmonaire de stade IV sans lymphangite anatomo-pathologique suivis de janvier 2012 à décembre 2014 au CHRU de Lille. Le recueil de données se faisait à partir des dossiers médicaux. On utilisait la méthode de Kaplan Meyer pour réaliser les courbes de survie et celles-ci étaient comparées par le test du Log Rank. Une analyse multivariée de la survie était faite avec le modèle de Cox.

Résultats : 97% des cancers pulmonaires compliqués de lymphangite étaient des adénocarcinomes et la majorité étaient de stade IV en raison de métastases intra (76%) et extra thoraciques (62%). Lors du diagnostic, les patients avaient une dyspnée (60%) et une oxygène-dépendance (34,5%). Les patients du groupe lymphangite avaient un performance status plus altéré ($p=0,004$), recevaient moins de chimiothérapie et avaient des mutations d'EGFR, d'ALK et de ROS1 plus fréquentes que ceux du groupe contrôle. Dans le groupe lymphangite les médianes de survie globale et depuis le diagnostic de lymphangite étaient de 137 et 132 jours et 60% des décès étaient directement liés à la lymphangite. La survie médiane globale du groupe lymphangite était inférieure à celle du groupe contrôle (137 jours versus 365 jours) et ce y compris après ajustement sur le performance status, le statut mutationnel et la chimiothérapie ($p<0,001$).

Conclusion : La lymphangite carcinomateuse anatomo-pathologique est un facteur de mauvais pronostic, directement responsable du décès du patient dans la majorité des cas.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur A. SCHERPEREEL

Assesseurs : Madame le Professeur M.C. COPIN

Monsieur le Docteur T. GEY

Directeur de thèse : Monsieur de Professeur A. CORTOT