



HAL
open science

La dissémination tumorale par voie endo-alvéolaire (STAS) : un facteur de risque de récurrence du carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules (123 patients)

Guillaume Toubau

► To cite this version:

Guillaume Toubau. La dissémination tumorale par voie endo-alvéolaire (STAS) : un facteur de risque de récurrence du carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules (123 patients). Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02484631

HAL Id: dumas-02484631

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02484631v1>

Submitted on 19 Feb 2020

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

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

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2019

N° 2019 - 143

**LA DISSEMINATION TUMORALE PAR VOIE ENDO-ALVEOLAIRE
(STAS) : UN FACTEUR DE RISQUE DE RECIDIVE DU CARCINOME
BRONCHO-PULMONAIRE NON A PETITES CELLULES (123
PATIENTS)**

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DIPLOME D'ETAT
PRESENTE ET SOUTENU PUBLIQUEMENT
LE 8 OCTOBRE 2019
PAR

TOUBEAU GUILLAUME

Né le 31 mars 1989

Président du jury : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Directrice de thèse : Madame le Docteur Claire DELATTRE

A mon Maître et président du jury :

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Chef du Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie

Adjoint au chef de l'Oncopôle

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Il y a 5 ans, vous m'avez chaleureusement accueilli dans votre service et je dois dire que je m'y suis toujours bien senti.

Vous m'avez montré une confiance sans faille et j'espère en avoir été digne.

Votre bienveillance et votre ouverture d'esprit sont une chance et je me sens privilégié d'avoir pu en profiter.

Merci pour tout

A mon maître :

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anatomie et cytologie pathologiques)

A mon arrivée dans le service, j'ai été surpris par ton accessibilité. Aujourd'hui, rien ne me semble plus normal que te tutoyer et parfois même te vanner.

Même si tu peux parfois devenir grognon lorsque les plateaux s'accumulent, tes compétences, ta sympathie et ta simplicité sont un exemple pour chacun d'entre nous.

Tu nous montres au quotidien que l'on peut atteindre l'excellence tout en gardant les pieds sur terre, en toute humilité, sauf bien sûr à mpg.

Merci à toi.

A mon maître :

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale

CHU d'AMIENS

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

A mon maître :

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Pneumologie)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

A mon maître et directrice de thèse :

Madame le Docteur Claire DELATTRE

Docteur en Anatomie et cytologie pathologiques

Centre de pathologie des Hauts-de-France

Par ta douceur et ta pédagogie, tu as su me donner goût à la pathologie thoracique et c'est avec beaucoup d'enthousiasme que j'ai accepté ce travail.

Pour le mener à bien, tu m'as accompagné à chacune des étapes et je te suis reconnaissant pour ta simplicité et ta disponibilité, même si parfois tu oubliais nos rendez-vous.

J'espère être un jour un pathologiste aussi doué et passionné que tu l'es.

Merci à toi.

REMERCIEMENTS

A My Lien : Bientôt 10 ans que tu partages ma vie et mon amour pour toi n'a pas faibli. Je sais que je ne suis pas aussi démonstratif que tu le souhaiterais, mais je tiens à ce que tu saches que tu es ce qui m'est arrivé de plus beau et que je considère notre couple comme ma plus belle réussite. Merci d'être comme tu es et d'avoir supporté pendant 5 ans ma « double vie ». Je t'aime

A ma famille :

- A mes parents. Vous avez su mettre de côté vos différends et nous élever sereinement chacun de votre côté en nous partageant toutes vos qualités. En cela je vous suis très reconnaissant. Maman, de toi je tiens mon indépendance et l'amour du sport et de l'aventure. Papa, de toi je tiens mes goûts musicaux et certainement cet humour moqueur et cet esprit contradictoire. Merci à vous
- A mamie. Nous avons depuis toujours une très grande complicité et je mesure à quel point ça m'est précieux aujourd'hui. J'espère t'avoir rendu autant que tu m'as donné et pouvoir un jour te faire la joie de rencontrer mes enfants. Merci pour tout
- A mon frère, François. Notre passion pour le foot et le sport en général nous a toujours rapprochée et j'apprécie beaucoup notre complicité. Tu as mis du temps à mûrir et devenir adulte mais je suis fier de ce que tu es devenu.
- A Bertrand et Evelyne, vous avez chacun pris à cœur vos rôles de parrain et de marraine et m'avez toujours montré beaucoup d'amour et de bienveillance. Merci à vous
- A tous les autres membres de la famille et même de la famille élargie. Merci à vous

A ma belle-famille :

- A mes belles sœurs, avec qui j'ai tout de suite eu beaucoup d'affinité. Ailan, tu es un peu comme ma 2^e maman, merci de subvenir à mes besoins avant même que je me rende compte que j'en ai. Anly, tu as tout compris et sais parfaitement comment profiter de la vie. J'aime ta philosophie.
- A mes beaux. Vincent. Comme moi, dans ta tête tu es encore un peu un enfant, merci de partager avec moi le goût du jeu et du challenge. Je ne te remercie par contre pas de nous faire passer pour des ch'tis consanguins. Julien, adepte du débat de fond, tu n'as

jamais su trouver de prise avec moi mais c'est toujours un plaisir de te retrouver sur « la plus belle île du monde ».

- A mes beaux-parents, Annie et Minh, merci de m'avoir si vite adopté.
- A Bruno, il bruto. Toujours prêt à déconner, tout est plus drôle quand tu es là. Merci de m'avoir appris la scopa. Ne change pas

Aux Lillois :

- A Martin. Depuis notre rencontre à châtelet où tes feintes de corps faisaient merveille, tu as été présent aux moments clés et si j'en suis là aujourd'hui, c'est en partie grâce à toi. Exilé à Limoges et passé maître dans l'art de la crampe, les nouvelles sont rares mais c'est toujours un plaisir de te voir
- A Cyp, la force tranquille. Ils sont déjà loin ces cours de C2I où j'ai lentement appris à t'appriivoiser. C'est grâce à toi que j'ai trouvé ma voie et je t'en remercie. Très heureux de te retrouver dans quelques mois en tant que collègue
- A Franck, d'abord perçu comme un marginal, devenu petit à petit incontournable. Toujours partant pour une bonne bouffe ou un concert. Ton auto-dérision et tes petites analyses sociologiques sont un régal
- A Romain, le français dans toute sa splendeur, à la fois fier et râleur. Un humour incisif et provocateur très apprécié pour pimenter une soirée
- A Simon. A appris très tôt qu'il ne pourrait jamais TOUT savoir mais a su surmonter cette terrible épreuve et satisfaire sa curiosité grâce à d'innombrables lubies. A la fâcheuse tendance de déplacer tout ce qu'il trouve sur son chemin lorsqu'il est alcoolisé
- A Ben, la gentillesse incarnée. Capable de faire un détour de 2h pour t'en éviter un de 30min. Une bonne humeur à toute épreuve et un rire à faire trembler les murs dont on ne se lasse pas
- A Nico, le blond. Passe le plus clair de son temps en vacances, que ce soit sur une planche ou sur des skis. La rumeur raconte qu'il n'aurait jamais vomi en soirée.
Respect

- A Hugo et son humour potache, à Mathilde pour qui râler est avant tout un art. J'espère vous voir bien plus souvent maintenant que je suis de retour au bercail.
- A Rémi. Merci d'avoir accepté de faire mes stats et d'avoir eu la patience de supporter les multiples questions d'un esprit inférieur

Aux Arrageois :

- A Guitou, le bout en train un peu bourrin. A longtemps été un attaquant de grand talent avant de reculer petit à petit sur le terrain pour plutôt distribuer des pains. On ne se voit pas souvent mais le plaisir de se tailler est toujours aussi grand
- A Emile, passé de cancre du collègue à brillant chef d'entreprise. Ton parcours inspire le respect même si ton orthographe laissera toujours à désirer
- A Adé. Tu mènes à fond ta vie d'aventurière et c'est un vrai plaisir de partager tes expériences lors de randos ou de balades à vélo
- A Mary. Ta vie pleine de rebondissements m'a souvent fait perdre le fil. Je suis content que tu aies désormais trouvé ta stabilité. C'est à chaque fois un plaisir de te voir, même si tu arrives toujours en retard
- A Cyril, pour ces 2 ans de coloc à Lille où tu n'as jamais remporté un match de squash
- A Baptiste, pour toutes ses heures passées au foyer du lycée. J'espère que ton déménagement nous amènera à nous côtoyer plus souvent

Au service d'anapath d'Amiens

- A Jean Fortuné. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour tous ces débats footballistiques ponctués de grandes tapes sur la cuisse
- A Carole. Merci pour votre professionnalisme et votre rigueur. Désolé de n'avoir jamais été à la hauteur de vos attentes en ce qui concerne l'informatique
- A Christophe. Tout d'abord co-interne modèle, il a ensuite traversé une période de stress/rage l'ayant durablement marqué capillairement parlant avant de finalement

s'apaiser dans la paternité. Très bon footballeur malgré sa tendance à considérer chaque duel physique comme un affront personnel

- A Lewis, dont la faible mobilité lui a valu le surnom d'enclume. Toujours partant pour faire du sport, boire un verre ou même pour un gros Craft, en tout tu m'as accompagné. Merci d'avoir été mon taulier
- A Alex, le cœur d'artichaut. Tu aimes tout le monde et on te le rend bien malgré l'absence de filtre te poussant fréquemment à mettre les pieds dans le plat
- A Soufiane, l'hyperactif. Un débit de parole non négligeable et l'art de mal raconter les bonnes histoires. Très débrouillard, j'espère que tu réussiras dans tes projets
- A Nelly, aussi appelée « tata ». Merci de m'avoir offert un toit pour mes 6 derniers mois Amiénois. Promis je ne te ferai jamais le coup du « bonjour moi c'est Guillaume »
- A Estelle, la petite marseillaise au caractère bien trempé. Toujours souriante et agréable, mieux vaut néanmoins ne pas rester dans les parages quand tu deviens rouge comme une tomate
- A Jean Reuh, le surdoué un peu borné. Je suis particulièrement fier de t'avoir collé ce surnom, j'espère qu'il te poursuivra longtemps. Merci pour ton acharnement dans l'organisation des foots et des p'tits dej et pour ces nombreux fous rires dans notre bureau
- A Mickaël, un mec « genre en mode » toujours indécis, même pour choisir un tapis. Merci de m'avoir partagé un peu cette culture geek et pour ces quelques soirées de rétrogaming
- Aux autres internes que j'ai moins connus mais néanmoins appris à apprécier, Amel, Ahmed, Clémence, Amine, Robin, Pierre, Arnaud, Benjamin
- A Richie, fidèle membre de la team mpg où tu brilles plus souvent par ta mauvaise foi que par tes résultats

- A Louis-Victor, le fanfaron au mental fragile. Ne s'est jamais remis d'une lourde défaite 6/4 6/0 6/2 et n'a plus refoulé un terrain de tennis depuis lors. Se montre néanmoins un adversaire redoutable lors de soirées jeu de société acharnées
- A Dominique, l'âme du service, à Isabelle et Babeth, toujours un grand sourire pour nous accueillir de bon matin, et à tous les autres membres du service, merci pour votre accueil et votre bienveillance toutes ces années

Au service d'anapath de St Quentin et en particulier à Nathalie pour m'avoir permis de découvrir sereinement les bases de mon métier

Au centre de pathologie d'Amiens pour m'avoir fait découvrir une autre vision du métier et m'avoir ouvert vos portes afin d'écrire cette thèse

Aux techniciens de biologie moléculaire et en particulier à Jérôme pour votre sympathie et votre disponibilité. Le temps me serait paru très long sans vous

Au service d'anapath de Lille pour m'avoir si bien intégré et m'avoir montré tant de confiance et de reconnaissance

Aux autres Amiénois :

- A Nico, mon imprévisible colocataire. Toujours parti avant et rentré après. 3 ans et demi de franche rigolade. Merci de m'avoir transmis un peu de ta culture musicale et de m'avoir fait à manger. Je n'oublierai jamais ta fameuse quiche saumon chèvre miel
- Aux radios, Pich, Jerem, Riyad, Kevin (sans oublier Francis), John etc... Merci pour ces soirées foot ou vous n'avez pas démerité, pour ces babys et ces soirées bien arrosées
- Aux ophtalmos, William, Sophie, Romain, Camille, Maxence, Orlane. Rares mais précieux. Le service d'anapath ne tournerait pas sans eux. Remerciement tout particulier à Marine, sans qui j'aurais probablement dormi tout mon internat par terre

A tous les autres : Thomas, Ornella, François, Charlotte etc..., à tous les +1 et aussi à ceux que j'ai malheureusement oublié. Merci à vous également

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

CNPC : Carcinome Non à Petites Cellules

CPC : Carcinome à Petites Cellules

HR : Hazard Ratio

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

STAKS : Spread Through A Knife Surface

STAS : Spread Through Air Spaces

SOMMAIRE

I)	Introduction	14
II)	Matériel et méthodes	16
	1) Critères d'inclusion et de non inclusion.....	16
	2) Recherche des cas.....	16
	3) Relecture anatomo-pathologique.....	16
	4) Recueil des données cliniques des patients.....	17
	5) Réalisation d'un tableau Excel.....	17
	6) Analyse statistique.....	18
III)	Résultats	19
	1) Descriptif de la population.....	19
	a) Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients.....	19
	b) Caractéristiques histologiques des tumeurs.....	22
	2) Descriptif du suivi.....	24
	3) Analyse des facteurs de risque pour les évènements récurrence seule et récurrence couplée au décès.....	27
	4) Recherche de sous-types histologiques associés aux STAS.....	30
IV)	Discussion	35
V)	Conclusion	40
VI)	Références bibliographiques	41
VII)	Annexes	44

I) Introduction

Le cancer broncho-pulmonaire est actuellement le cancer le plus fréquent dans le monde, avec 2 093 876 nouveaux cas en 2018. C'est également le cancer le plus meurtrier, responsable de 1 761 007 décès sur la même période (1). Il est fortement lié à la consommation de tabac, reconnue comme cause directe de plus de 80% des cancers broncho-pulmonaires (2).

Les cancers broncho-pulmonaires primitifs sont classiquement séparés en 2 grandes catégories. Les carcinomes non à petites cellules (CNPC) et les carcinomes à petites cellules (CPC) représentent respectivement 80 et 20% des cas (3). Cette distinction est essentiellement d'utilité clinique. Elle permet d'isoler les CPC, au comportement agressif et habituellement traités non chirurgicalement, des CNPC qui, quant à eux peuvent bénéficier d'une chirurgie associée à des traitements adjuvants (4).

Les CNPC regroupent plusieurs types histologiques dont les plus fréquents sont l'adénocarcinome comptant pour 40% des cancers broncho-pulmonaires, le carcinome épidermoïde (25 à 30%) et le carcinome à grandes cellules (10 à 15%) (3), le reste des carcinomes étant représentés par des types histologiques plus rares.

Les adénocarcinomes sont souvent hétérogènes histologiquement. Depuis la parution en 2015 d'une nouvelle classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ils sont subdivisés en sous-types histologiques selon leur architecture (ou contingent) prédominante, chacune étant associée à un pronostic différent. On ne parle donc plus d'adénocarcinome mixte, mais d'adénocarcinome lépidique (de bas grade), acinaire, papillaire (de grade intermédiaire), micropapillaire, mucineux et solide (de haut grade) (5).

Par ailleurs, le poumon est également un site fréquent de métastase.

L'examen anatomo-pathologique joue un rôle fondamental dans la prise en charge des patients en guidant la démarche thérapeutique par le diagnostic histologique et la recherche de différents critères histopronostiques.

Les critères histopronostiques reconnus comme les plus importants dans le cancer du poumon sont la taille tumorale, l'invasion pleurale, la présence de métastase ganglionnaire (3 critères permettant d'établir la classification TNM et utiles à la détermination du stade clinique) ainsi

que le type histologique et l'invasion vasculaire (6). (Le détail de la classification TNM ainsi que sa corrélation au stade clinique est fourni en annexe 1).

Suite à deux études de Kadota et al. (7) et de Warth et al. (8) parues en 2015, la nouvelle classification OMS a introduit un nouveau critère histopronostique, les STAS, acronyme anglo-saxon de Spread Through Air Spaces pouvant être traduit en français par dissémination tumorale par voie endo-alvéolaire.

Cette classification définit les STAS par la présence d'amas tumoraux micropapillaires ou solides ou de cellules tumorales isolées au sein des alvéoles du parenchyme pulmonaire environnant une tumeur.

Elle décrit également ce phénomène comme un processus d'invasion tumorale propre au parenchyme pulmonaire. De fait, sa présence exclut le diagnostic d'adénocarcinome in situ, par définition non infiltrant.

Les STAS furent initialement étudiés exclusivement au sein des adénocarcinomes. De nombreuses études ont montré qu'il s'agissait d'un facteur de mauvais pronostic influençant à la fois la récurrence mais également la survie globale des patients dans cette catégorie tumorale (7–15).

D'autres études ont depuis lors montré que les STAS pouvaient être observés dans d'autres catégories tumorales avec un impact similaire sur le pronostic. C'est notamment le cas des carcinomes épidermoïdes (16–18) et des carcinomes pléomorphes (19).

Il est également à noter que certaines études, pour la plupart antérieures à 2015 (20,21) s'étaient déjà intéressées à ce sujet sous des dénominations différentes telles que « tumor islands » ou « free tumor clusters ». Bien que leur définition ne soit pas tout à fait identique à celle des STAS, il s'agit vraisemblablement de la même entité, et leur impact pronostic a également été démontré.

L'objectif de notre étude était :

- D'évaluer l'impact pronostic des STAS sur la récurrence et la survie de patients atteints d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde pulmonaire
- D'étudier l'association des STAS aux autres facteurs de risque connus de cancer broncho pulmonaire.

II) Matériel et Méthodes

1) Critères d'inclusion et de non inclusion

Cette étude, réalisée de manière rétrospective, visait à étudier l'ensemble des patients porteurs d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde ne présentant pas de métastase (M0 selon la classification TNM), et ayant bénéficié d'une résection chirurgicale pulmonaire à la Clinique de l'Europe d'Amiens, entre 2008 et 2016.

Étaient exclus les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante.

2) Recherche des cas

La recherche des cas a été effectuée par consultation du système informatique du Centre de Pathologie des Hauts-de-France d'Amiens.

Le requêtage informatique a été réalisé en renseignant les codes lésionnels ADICAP A7A0 pour adénocarcinome et E7T0 pour carcinome épidermoïde sur une période allant de décembre 2008 à mars 2016.

Enfin, les lames correspondant aux patients sélectionnés étaient extraites des archives du Centre de Pathologie.

3) Relecture anatomo-pathologique

Pour chaque patient, la lecture des lames contenant la tumeur était réalisée de manière indépendante par deux pathologistes (le Dr Delattre et moi-même), chacun en aveugle vis-à-vis de l'évolution du patient.

Les critères histologiques recherchés étaient :

- Le type histologique : il était d'abord précisé s'il s'agissait d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde. En cas d'adénocarcinome mixte, chaque contingent présent à hauteur d'au moins 5% était noté comme présent, ne tenant pas compte du pourcentage de chacun.
- La présence de STAS (selon la définition de l'OMS 2015) en précisant la distance en nombre d'alvéoles entre la tumeur et le STAS le plus éloigné.

- L'invasion pleurale
- L'invasion vasculaire
- La présence de nécrose
- Le compte mitotique

Si nécessaire, un nouveau typage tumoral était effectué, conforme aux recommandations de la classification OMS 2015.

Les cas discordants concernant le diagnostic et la présence ou l'absence de STAS étaient secondairement relus de manière conjointe au microscope double tête par les deux pathologistes afin de parvenir à un consensus.

Une lecture des comptes rendus anatomo-pathologiques était également réalisée afin de recueillir les informations complémentaires suivantes :

- L'âge du patient
- Le sexe du patient
- La taille tumorale (comparée à la taille mesurée histologiquement)
- L'invasion ganglionnaire
- Le stade clinique (obtenu à partir de la classification TNM et des renseignements cliniques).
- Le suivi des patient (décès, récurrence)

4) Recueil des données cliniques des patients

Les informations cliniques concernant le statut tabagique du patient, le type de résection réalisé et l'évolution de la maladie ont été obtenues par consultation du logiciel de gestion des données patients de la Clinique de l'Europe.

En cas d'arrêt du suivi, une recherche complémentaire sur internet était réalisée afin de déterminer si un éventuel décès en était la cause.

5) Réalisation d'un tableau Excel

L'ensemble des données recueillies ont été consignées informatiquement à l'aide d'un tableau Excel.

6) Analyse statistique

Les variables qualitatives sont décrites par l'effectif et le pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart type, ou la médiane et l'intervalle interquartile en cas de non-normalité de la distribution de la variable. Une analyse descriptive selon le statut STAS a été effectuée. La comparaison entre les caractéristiques des deux groupes a été réalisée par un test de Student pour les variables quantitatives et par un test du Chi2 pour les variables qualitatives. Les courbes de survie sont estimées par l'estimateur de Kaplan Meier. La durée de suivi médiane a été calculée par la méthode du Kaplan Meier inverse.

Une analyse par un modèle de Cox a permis d'identifier les facteurs de risque de survenue de l'évènement récurrence censurée pour le décès ou de l'évènement composite décès-récurrence. Les covariables significatives au seuil de 20% sont retenues et intégrées dans le modèle multivarié. Une procédure de sélection descendante est ensuite appliquée au seuil de 5%. Les hypothèses de log linéarité sont vérifiées et les hypothèses des risques proportionnels sont évaluées graphiquement par la méthode du log-minus-log.

La recherche de sous types histologiques associés à la caractéristique STAS a été effectuée par un modèle de régression logistique.

L'ensemble des analyses a été effectué avec le logiciel R 3.6.1 avec le package survival.

III) Résultats

1) Descriptif de la population

Sur la période couverte par notre étude, il a été possible d'inclure 123 patients opérés pour un CNPC. L'effectif était de 61 patients dans le groupe STAS+ contre 62 patients dans le groupe STAS-. Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histologiques des patients sont résumées par les tableaux 1 et 2.

a) Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients

Au sein du groupe STAS- (figure 1), l'effectif était composé de 47 hommes (75,8%) et de 15 femmes (24,2%). L'âge moyen était de 63,6 ans. Parmi ces patients, 47 étaient fumeurs (75,8%). 44 étaient opérés à un stade clinique I (71%), 13 à un stade clinique II (21%) et 5 à un stade clinique III (8%). Le type de résection chirurgicale pratiqué était essentiellement une lobectomie (49 patients soit 79% de l'effectif).

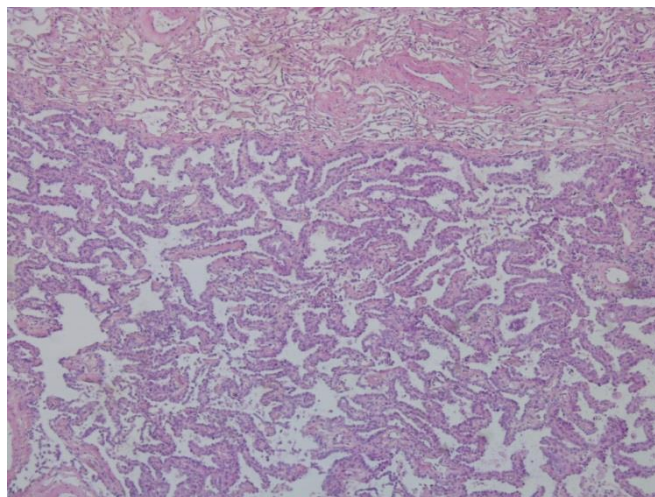


Figure 1 : Adénocarcinome lépidique (en bas) avec alvéoles péri-tumorales dépourvues de STAS (en haut) (HES, grossissement x40)

Au sein du groupe STAS+ (figure 2), l'effectif était quant à lui composé de 36 hommes (59%) et de 25 femmes (41%). L'âge moyen était de 62,5 ans. 40 étaient fumeurs (65,6%). 30 étaient opérés à un stade clinique I (49,2%), 21 à un stade clinique II (34,4%) et 10 à un stade clinique III (16,4%). Le type de résection chirurgicale majoritaire était également la lobectomie (39 patients soit 63,98% de l'effectif).

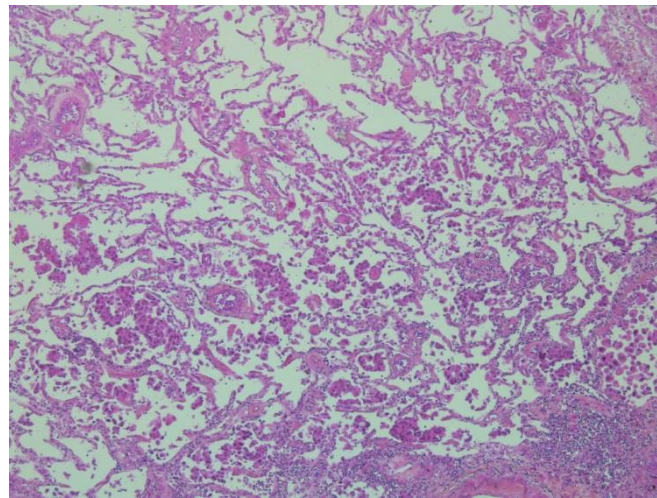


Figure 2 : Alvéoles péri-tumorales renfermant des STAS (HES, grossissement x40)

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients

	STAS- N=62	STAS+ N=61	p	N
Sexe du patient			0.073	123
homme	47 (75.8%)	36 (59.0%)		83
femme	15 (24,2%)	25 (41%)		40
Age du patient	63.6 (8.18)	62.5 (9.93)	0.496	123
Tabagisme			0.294	123
oui	47 (75.8%)	40 (65.6%)		87
non	15 (24,2%)	21 (34,4%)		36
Stade clinique			0.045	123
I	44 (71.0%)	30 (49.2%)		74
II	13 (21.0%)	21 (34.4%)		34
III	5 (8.00%)	10 (16.4%)		15
Type de résection chirurgicale			0.269	123
segmentectomie	5 (8,07%)	7 (11,48%)		12
lobectomie	49 (79%)	39 (63,98%)		88
bilobectomie	3 (4,83%)	1 (1,64%)		4
pneumonectomie	5 (8,06%)	9 (14,78%)		14
chirurgie élargie	0 (0,00%)	4 (6,56%)		4

b) Caractéristiques histologiques des tumeurs

Au sein du groupe STAS-, en moyenne 2,92 lames de tumeur étaient disponibles pour l'analyse. La tumeur mesurait en moyenne 27,1 mm. Elle correspondait chez 27 patients à un carcinome épidermoïde et chez 35 patients à un adénocarcinome (les détails concernant le sous-typage des adénocarcinomes sont retranscrits par le tableau 2). On observait une invasion ganglionnaire chez 8 patients (12,9%), une invasion pleurale chez 9 patients (14,5%), une invasion vasculaire chez 12 patients (19,4%), et une nécrose tumorale chez 32 patients (51,6%). L'activité mitotique était en moyenne de 15,8 mitoses pour 10 champs au grossissement x400.

Au sein du groupe STAS+, en moyenne 3,36 lames de tumeur ont été étudiées. La tumeur mesurait en moyenne 34,8 mm. Il s'agissait chez 16 patients d'un carcinome épidermoïde et chez 45 patients à un adénocarcinome. On observait une invasion ganglionnaire chez 14 patients (23%), une invasion pleurale chez 19 patients (31,1%), une invasion vasculaire chez 17 patients (27,9%), et une nécrose tumorale chez 28 patients (45,9%). L'activité mitotique était en moyenne de 19,7 mitoses pour 10 champs au grossissement x400.

Parmi les 61 patients de ce groupe, la distance entre la tumeur et le STAS le plus éloigné était de 2 alvéoles ou moins chez 12 patients (19,7%) et de plus de 2 alvéoles chez 49 patients (80,3%).

Concernant les évènements d'intérêt :

- 32 décès ont été observés au cours du suivi dans le groupe STAS+ contre 24 dans le groupe STAS-.
- 27 récurrences ont été observées au cours du suivi dans le groupe STAS+ contre 13 dans le groupe STAS-.

Tableau 2 : Caractéristiques histologiques des patients

	STAS- N=62	STAS+ N=61	p	N
Nombre de lames étudiées	2.92 (1.37)	3.36 (1.67)	0.113	123
Type histologique				123
carcinome épidermoïde	27 (44,3)	16 (26,2)	0.058	43
adénocarcinome	35	45		80
adénocarcinome lépidique	9 (14,5)	6 (9,84)	0.605	15
adénocarcinome acineux	30 (48,4)	35 (57,4)	0.413	65
adénocarcinome papillaire	7 (11,3)	13 (21,3)	0.207	20
adénocarcinome micropapillaire	1 (1,61)	12 (19,7)	0.003	13
adénocarcinome solide	12 (19,4)	22 (36,7)	0.054	34
adénocarcinome mucineux	3 (4,84)	2 (3,28)	0.100	5
Taille tumorale (en mm)	27,1 (16,9)	34,8 (23,3)	0,038	123
Invasion ganglionnaire			0.223	123
oui	8 (12,9%)	14 (23,0%)		22
non	54 (87,1%)	47 (77%)		101
Invasion pleurale			0.047	123
oui	9 (14,5%)	19 (31,1%)		28
non	53 (85,5%)	42 (68,9%)		95
Présence d'invasion vasculaire			0.368	123
oui	12 (19,4%)	17 (27,9%)		29
non	50 (80,6%)	44 (72,1%)		94
Présence d'une nécrose tumorale			0.650	123
oui	32 (51,6%)	28 (45,9%)		60
non	30 (48,4%)	33 (54,1%)		63
Activité mitotique	15.8 (19.8)	19.7 (25.5)	0.347	123
Distance maximale entre tumeur et STAS				
2 alvéoles ou moins		12 (19,7%)		
plus de 2 alvéoles		49 (80,3%)		

2) Descriptif du suivi

La durée de suivi médiane était de 60 mois (Q1 = 48 mois et Q3 = 84 mois).

Concernant l'évènement récidive censurée pour le décès (figures 3 et 4) :

- La probabilité d'absence de récurrence non ajustée (IC95%) globale à 1, 3 et 5 ans est respectivement de 87,7% (80,5% - 94,8%) ; 64,1% (49,4% - 78,8%) et 59,1% (42,3% - 75,9%).
- La probabilité d'absence de récurrence non ajustée (IC95%) à 1, 3 et 5 ans dans le groupe STAS+ est respectivement de 85% (73,7% - 96,3%) ; 52,2% (25,6% - 78,9%) et 45,2% (14% - 76,5%).
- La probabilité d'absence de récurrence non ajustée (IC95%) à 1, 3 et 5 ans dans le groupe STAS- est respectivement de 90,4% (81,5% - 99,2%) ; 76% (60,4% - 91,6%) et 73,7% (57% - 90,5%).

Figure 3 : Courbe de survie globale (récidive censurée pour le décès)

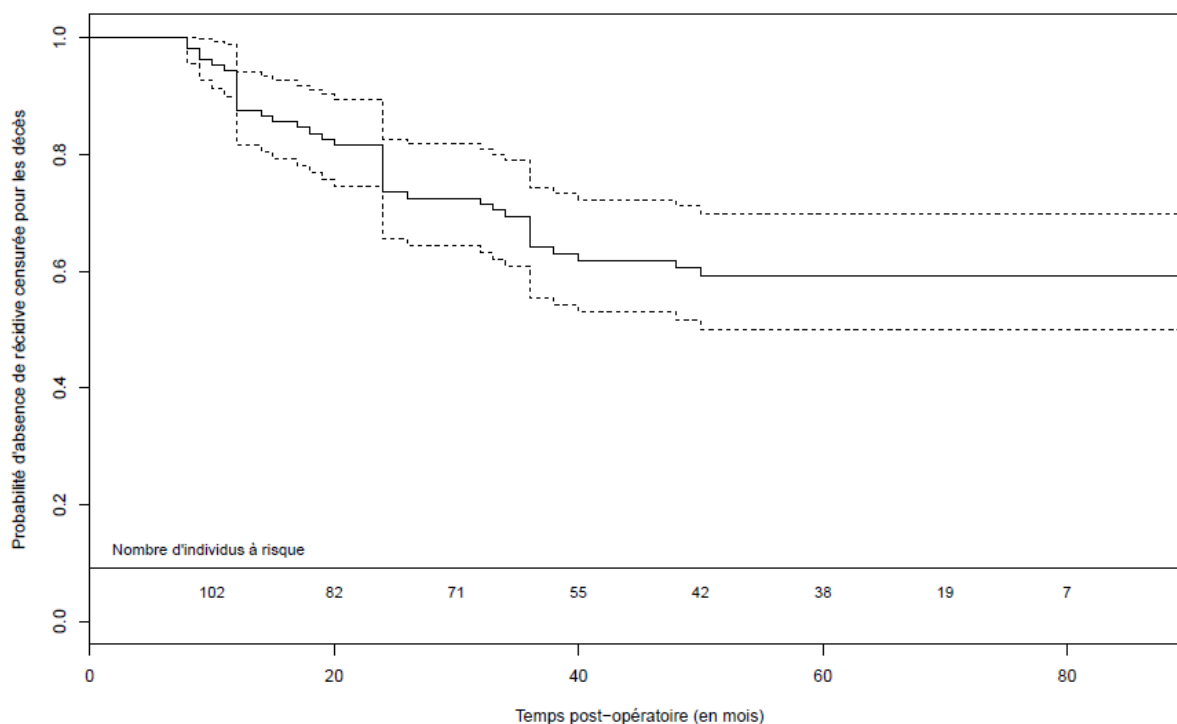
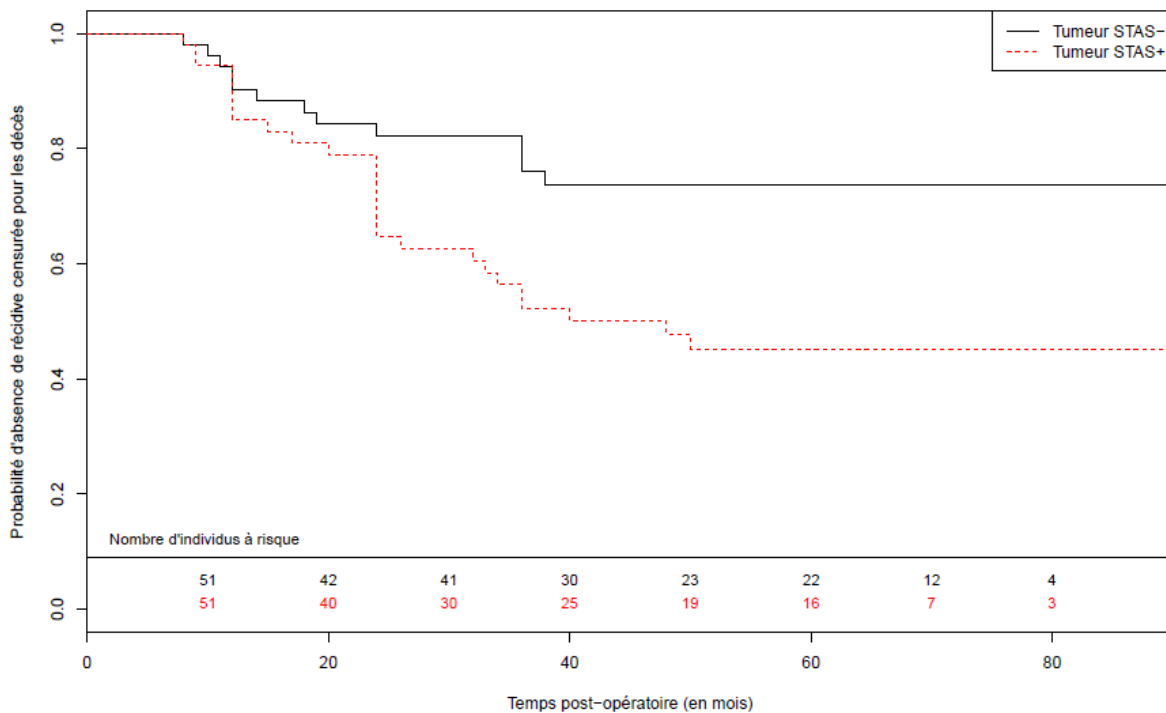


Figure 4 : Courbe de survie selon STAS (récidive censurée pour le décès)



Concernant l'évènement composite récidive ou décès (figures 5 et 6) :

- La probabilité de survie et de non récurrence non ajustée (IC95%) globale à 1, 3 et 5 ans est respectivement de 76,7% (66,8% - 89,6%) ; 53,8% (36,8% - 70,7%) et 43,5% (22% - 65%).
- La probabilité de survie et de non récurrence non ajustée (IC95%) à 1, 3 et 5 ans dans le groupe STAS+ est respectivement de 74,9% (60,3% - 89,6%) ; 44,6% (15,7% - 73,5%) et 34,7% (-1,8% - 71,2%).
- La probabilité de survie et de non récurrence non ajustée (IC95%) à 1, 3 et 5 ans dans le groupe STAS- est respectivement de 78,4% (65,1% - 91,7%) ; 62,7% (43% - 82,5%) et 52,5% (27,2% - 77,8%).

Figure 5 : Courbe de survie globale (décès ou récurrence)

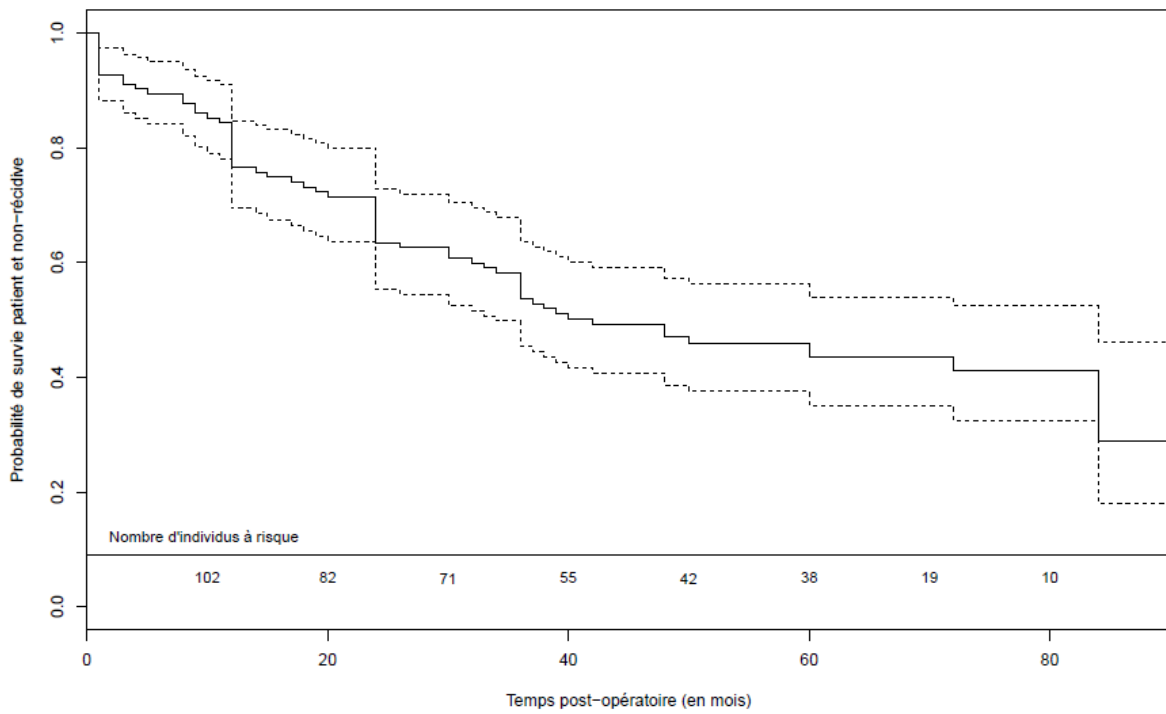
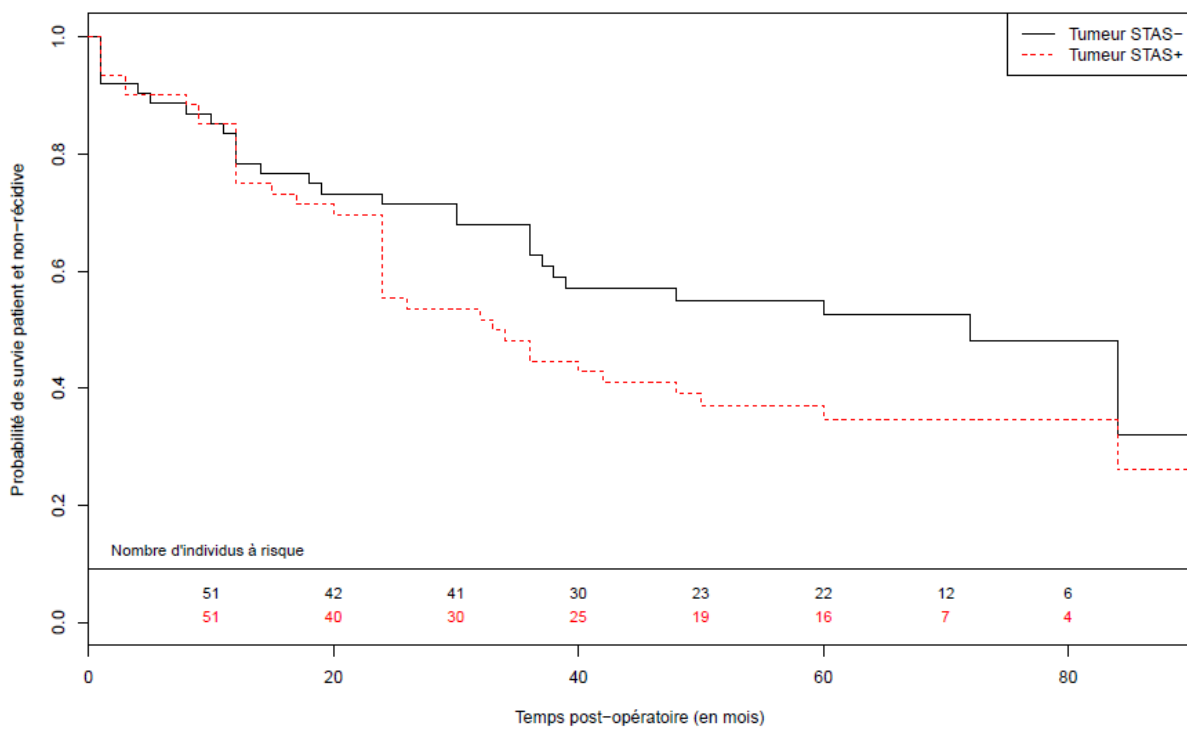


Figure 6 : Courbe de survie selon STAS (récurrence ou décès)



3) Analyse des facteurs de risque pour les évènements récidive seule et récidive couplée au décès

Onze variables ont été testées en univarié. Seules celles montrant une significativité avec $p < 0,2$ étaient incluses dans le modèle multivarié.

Les résultats concernant la récidive seule et la récidive couplée au décès sont respectivement résumés par les tableaux 3 et 4.

Variables étudiées en univarié :

- **Age** : HR 1,00 ; IC95% (0,97 – 1,03) ; $p=0,95989$ pour la récidive et HR 1,01 ; IC95% (0,99 – 1,04) ; $p=0,28539$ pour récidive ou décès

- **Sexe (homme vs femme)** : HR 1,24 ; IC95% (0,63 – 2,44) ; $p=0,52943$ pour la récidive et HR 1,18 ; IC95% (0,71 – 1,97) ; $p=0,52529$ pour récidive ou décès

- **Tabagisme** : HR 1,20 ; IC95% (0,57 – 2,52) ; $p=0,62889$ pour la récidive et HR 0,97 ; IC95% (0,57 – 1,65) ; $p=0,91526$ pour récidive ou décès

- **Type histologique (carcinome épidermoïde vs adénocarcinome)** : HR 0,67 ; IC95% (0,33 – 1,34) ; $p=0,25667$ pour la récidive et HR 0,84 ; IC95% (0,51 – 1,40) ; $p=0,50402$ pour récidive ou décès

- **Présence de STAS** : HR 2,38 ; IC95% (1,23 – 4,62) ; $p=0,0103$ pour la récidive et HR 1,52 ; IC95% (0,94 – 2,45) ; $p=0,08627$ pour récidive ou décès

- **Taille tumorale** : HR 1,01 ; IC95% (1,00 – 1,02) ; $p=0,09226$ pour la récidive et HR 1,01 ; IC95% (1,00 – 1,02) ; $p=0,11147$ pour récidive ou décès

- **Invasion ganglionnaire** : HR 1,80 ; IC95% (0,90 – 3,60) ; p=0,09924 pour la récurrence et HR 1,59 ; IC95% (0,92 – 2,76) ; p=0,09726 pour récurrence ou décès

- **Invasion pleurale** : HR 2,25 ; IC95% (1,16 – 4,38) ; p=0,01642 pour la récurrence et HR 2,25 ; IC95% (1,35 – 3,76) ; p=0,00191 pour récurrence ou décès

- **Présence d'invasion vasculaire** : HR 1,36 ; IC95% (0,69 – 2,67) ; p=0,037362 pour la récurrence et HR 1,03 ; IC95% (0,60 – 1,79) ; p=0,90704 pour récurrence ou décès

- **Présence de nécrose** : HR 0,80 ; IC95% (0,43 – 1,50) ; p=0,49021 pour la récurrence et HR 0,86 ; IC95% (0,54 – 1,38) ; p=0,53688 pour récurrence ou décès

- **Activité mitotique** : HR 1,00 ; IC95% (0,99 – 1,02) ; p=0,68143 pour la récurrence et HR 1,00 ; IC95% (0,99 – 1,01) ; p=0,71391 pour récurrence ou décès.

En analyse multivariée :

- **L'invasion pleurale** est significativement associée à la fois à la récurrence seule (HR 1,98 ; IC95% (1,01 – 3,87) ; p=0,04662) et à la récurrence couplée au décès (HR 2,12 ; IC95% (1,26 – 3,56) ; p=0,00463)

- **La présence de STAS** est significativement associée à la récurrence seule (HR 2,19 ; IC95% (1,12 – 4,27) ; p=0,0224) mais pas à la récurrence couplée au décès (HR 1,37 ; IC95% (0,84 – 2,23) ; p=0,20272)

- Les autres variables étudiées ne sont pas significativement associées à la fois à la récurrence seule et à la récurrence couplée au décès.

Tableau 3 : Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque de récurrence

Variable	Univarié		Multivarié	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Age	1,00 (0,97 - 1,03)	0,95989		
Sexe				
femme	1,00 - référence			
homme	1,24 (0,63 - 2,44)	0,52943		
Tabagisme	1,20 (0,57 - 2,52)	0,62889		
Type histologique				
adénocarcinome	1,00 - référence			
épidermoïde	0,67 (0,33 - 1,34)	0,25667		
Présence de STAS	2,38 (1,23 - 4,62)	0,0103	2,19 (1,12 - 4,27)	0,0224
Taille tumorale	1,01 (1,00 - 1,02)	0,09226		
Invasion ganglionnaire	1,80 (0,90 - 3,60)	0,09924		
Invasion pleurale	2,25 (1,16 - 4,38)	0,01642	1,98 (1,01 - 3,87)	0,04662
Présence d'invasion vasculaire	1,36 (0,69 - 2,67)	0,37362		
Présence de nécrose	0,80 (0,43 - 1,50)	0,49021		
Activité mitotique	1,00 (0,99 - 1,02)	0,68143		

Tableau 4 : Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque de décès ou récurrence

Variable	Univarié		Multivarié	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Age	1,01 (0,99 - 1,04)	0,28539		
Sexe				
femme	1,00 - référence			
homme	1,18 (0,71 - 1,97)	0,52529		
Tabagisme	0,97 (0,57 - 1,65)	0,91526		
Type histologique				
adénocarcinome	1,00 - référence			
épidermoïde	0,84 (0,51 - 1,40)	0,50402		
Présence de STAS	1,52 (0,94 - 2,45)	0,08627	1,37 (0,84 - 2,23)	0,20272
Taille tumorale	1,01 (1,00 - 1,02)	0,11147		
Invasion ganglionnaire	1,59 (0,92 - 2,76)	0,09726		
Invasion pleurale	2,25 (1,35 - 3,76)	0,00191	2,12 (1,26 - 3,56)	0,00463
Présence d'invasion vasculaire	1,03 (0,60 - 1,79)	0,90704		
Présence de nécrose	0,86 (0,54 - 1,38)	0,53688		
Activité mitotique	1,00 (0,99 - 1,01)	0,71391		

4) Recherche de sous-types histologiques associés aux STAS

Sept variables ont été testées en univarié. Le type histologique carcinome épidermoïde ainsi que les six sous-types d'adénocarcinome. Seules les variables significatives sont décrites après application de l'analyse multivariée.

Les résultats concernant l'association STAS et sous-type histologique sont détaillés par le tableau 5.

En univarié :

- **Carcinome épidermoïde** (figure 7) : OR 0,45 ; IC95% (0, 21 – 0,96) ; p=0,03876

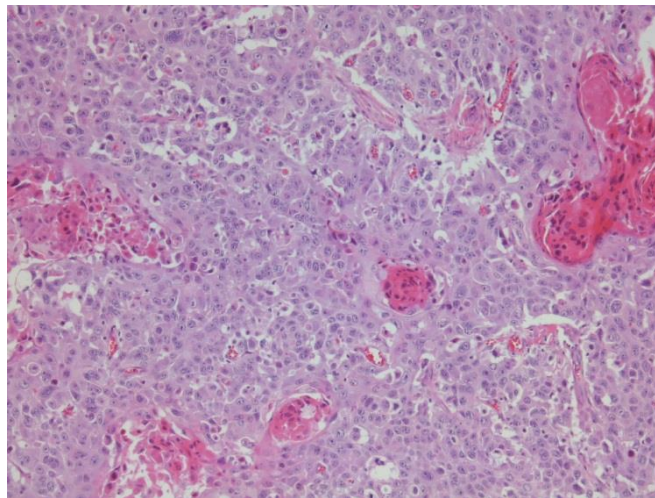


Figure 7 : Carcinome épidermoïde bien différencié avec maturation kératinisante (HES, grossissement x100)

- **Adénocarcinome lépidique** (figure 8) : OR 0,64 ; IC95% (0, 21 – 1,93) ; p=0,43032

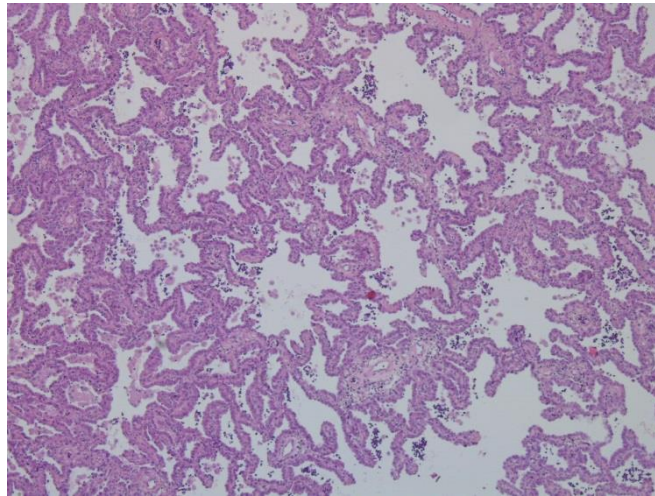


Figure 8 : Adénocarcinome lépidique montrant une persistance de l'architecture alvéolaire du poumon au sein de la tumeur (HES, grossissement x40)

- **Adénocarcinome acineux** figure 9) : OR 1,44 ; IC95% (0, 71 – 2,92) ; p=0,31864

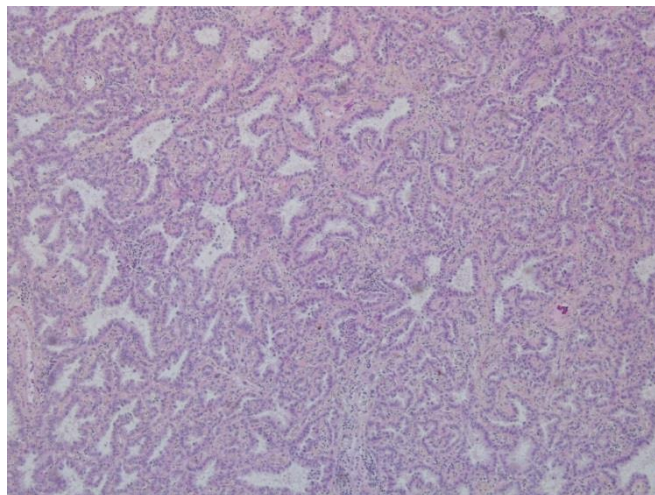


Figure 9 : Adénocarcinome acineux montrant une architecture glandulaire (HES, grossissement x40)

- **Adénocarcinome papillaire** (figure 10) : OR 2,13 ; IC95% (0,79 – 5,77) ; p=0,13769

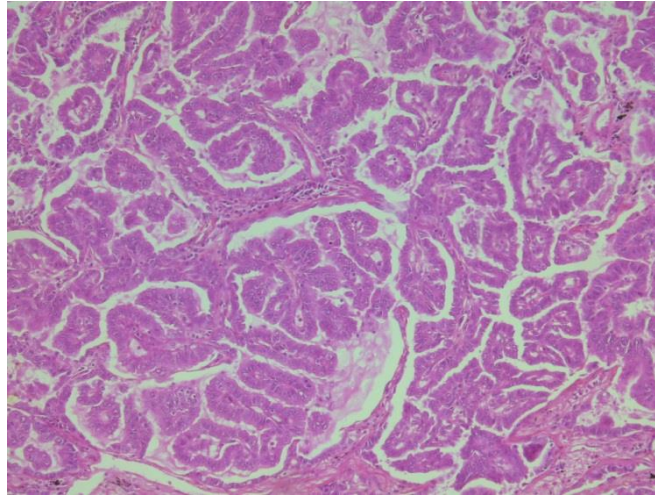


Figure 10 : Adénocarcinome papillaire montrant la présence de papilles centrées sur un axe conjonctivo-vasculaire (HES, grossissement x 40)

- **Adénocarcinome micropapillaire** (figure 11) : OR 14,94 ; IC95% (1,88 – 118,91) ; p=0,01062

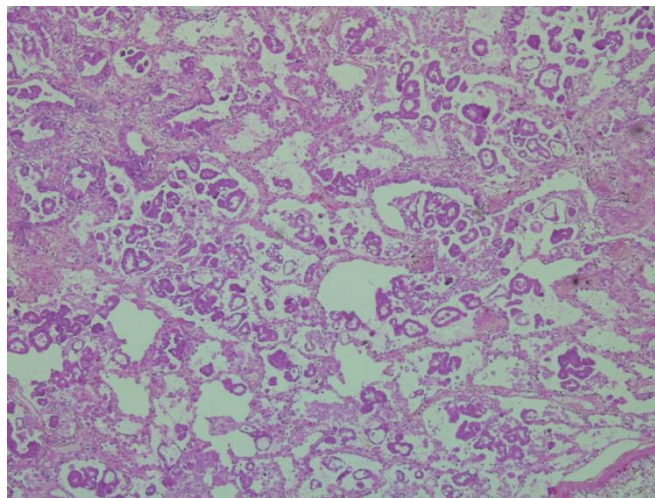


Figure 11 : Adénocarcinome micropapillaire montrant la présence de pseudo-papilles non centrées sur un axe conjonctivo-vasculaire (HES, grossissement x 40)

- **Adénocarcinome solide** (figure 12) : OR 2,41 ; IC95% (1,06 – 5,48) ; p=0,03535

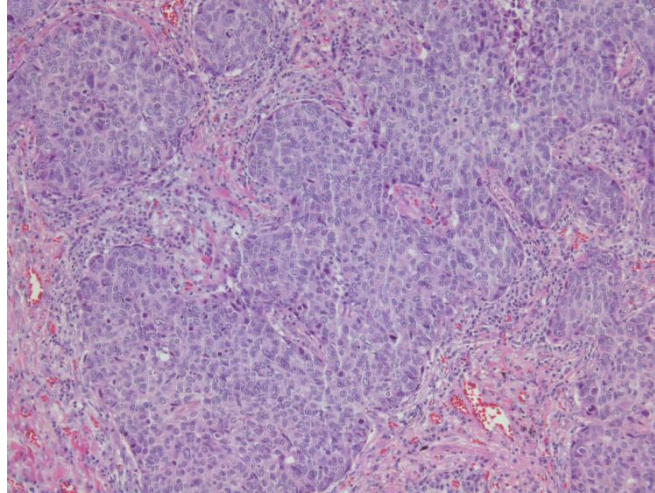


Figure 12 : Adénocarcinome solide avec une architecture massive sans différenciation morphologiquement évocatrice d'adénocarcinome (HES, grossissement x40)

- **Adénocarcinome mucineux** (figure 13) : OR 0,67 ; IC95% (0, 11 – 4,14) ; p=0,66325

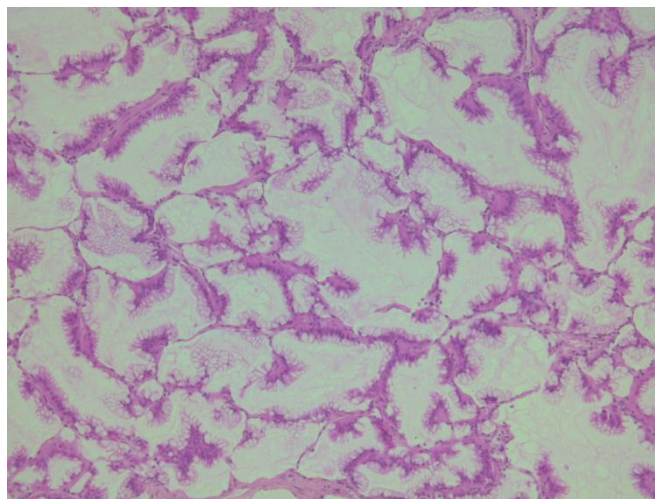


Figure 13 : Adénocarcinome mucineux montrant des flaques de mucus bordées de cloisons revêtues par des cellules muco-sécrétantes (HES, grossissement x40)

En multivarié :

- **L'adénocarcinome micropapillaire** est statistiquement associé aux STAS (OR 13,94 ; IC95% (1,72 – 113,15) ; p=0,01366).
- **L'adénocarcinome solide** est statistiquement associé aux STAS (OR 2,45 ; IC95% (1,05 – 5,73) ; p=0,03814).
- Les autres sous types histologiques ne sont pas significativement associés aux STAS.

Tableau 5 : Analyse univariée et multivariée de sous-types histologiques associés aux STAS

Variable	Univarié		Multivarié	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Carcinome épidermoïde	0,45 (0,21 - 0,96)	0,03876		
Adénocarcinome				
Lépidique	0,64 (0,21 - 1,93)	0,43032		
Acineux	1,44 (0,71 - 2,92)	0,31864		
Papillaire	2,13 (0,79 - 5,77)	0,13769		
Micropapillaire	14,94 (1,88 - 118,91)	0,01062	13,94 (1,72 - 113,15)	0,01366
Solide	2,41 (1,06 - 5,48)	0,03535	2,45 (1,05 - 5,73)	0,03814
Mucineux	0,67 (0,11 - 4,14)	0,66325		

IV) Discussion

Les pathologistes sont depuis toujours conscients de l'existence d'amas tumoraux flottant au sein du parenchyme pulmonaire à distance d'une tumeur. Cependant, ceux-ci n'y portent habituellement aucun intérêt, les considérant comme des artéfacts liés à la manipulation et la coupe de la pièce opératoire.

C'est seulement en 1995 que l'on retrouve la première mention d'une hypothèse alternative par Corby et al (22). Dans leur ouvrage intitulé « Tumors of the lower respiratory tract », ils suggèrent l'éventualité que ces amas tumoraux puissent être une extension tumorale in vivo au travers des alvéoles.

De rares études se sont par la suite penchées sur le sujet mais ce n'est qu'en 2015 et la parution de la nouvelle classification OMS qu'un réel engouement s'est créé autour des STAS.

Notre étude rétrospective avait pour but d'évaluer l'impact pronostique des STAS sur la récurrence et la survie de nos patients, et de la comparer aux publications déjà parues sur le sujet.

Les résultats obtenus corroborent ceux de la littérature, montrant une association statistiquement significative entre STAS et récurrence. Il n'y a cependant pas d'association concernant l'évènement composite - récurrence ou décès -, bien qu'on observe une tendance à la significativité.

Notre étude montre également une association significative entre les STAS et la présence d'un contingent histologique micropapillaire ou solide, quel qu'en soit le pourcentage. Ces données permettent d'apporter plus de poids à la simple présence d'un contingent de haut grade, que celui-ci soit minoritaire ou majoritaire. En effet les études antérieures retrouvant des résultats similaires s'étaient plutôt intéressées au sous-type histologique prédominant, passant ainsi sous silence les contingents minoritaires (7-10,14,15).

Ceci suggère l'importance pour les anatomo-pathologistes de rechercher activement la présence de STAS, et ce d'autant plus attentivement si l'on observe un contingent de haut grade micropapillaire ou solide, même minoritaire, au sein de la tumeur.

La détection des STAS pourrait également trouver un intérêt sur le plan thérapeutique.

Depuis 1995, la lobectomie est considérée comme la résection chirurgicale carcinologique de choix pour l'exérèse des cancers pulmonaires (23). Cependant, de nombreuses études plus récentes dont certaines prospectives, ont montré l'intérêt des résections limitées pour des patients fragiles ou présentant une tumeur de 2 cm ou moins sans métastase ganglionnaire (24–26). Celles-ci permettraient une meilleure préservation de la fonction respiratoire sans altérer le pronostic des patients.

Le choix de la technique chirurgicale s'appuie sur de multiples critères. 2 d'entre eux semblent particulièrement pertinents et ont prouvé leur impact pronostique péjoratif chez les patients ayant bénéficié d'une résection limitée. Il s'agit du sous-type histologique micropapillaire (27) et de la présence de STAS (7,9,28,29).

Cependant, en ce qui concerne les STAS, l'information n'est jamais disponible en pré-opératoire.

Afin d'optimiser la prise en charge de ces patients, certaines équipes ont donc tenté d'évaluer la capacité des pathologistes à détecter ces critères sur coupe en congélation, dans le but de l'appliquer à l'examen extemporané (28,30,31). Malheureusement, celle-ci est limitée par une faible sensibilité (37% pour la recherche de sous-type micropapillaire et variant de 50 à 71% pour la recherche STAS) et ne semble pas être applicable en pratique.

En revanche, une étude de Toyokawa et al. (12) a montré la capacité de l'imagerie à prédire la présence de STAS. Celle-ci s'appuie sur la tomодensitométrie, par l'intermédiaire d'un outil étudiant le ratio entre diamètre de consolidation et diamètre tumoral (ratio C/T), ainsi que sur la tomographie par émission de positons (TEP), utilisant la valeur de fixation maximale standardisée (SUVmax). En effet, un ratio C/T et une valeur SUVmax élevés étaient statistiquement associés à la présence de STAS.

Il s'agit donc d'une piste intéressante à exploiter à l'avenir.

Bien que l'impact pronostic des STAS soit désormais bien établi, le débat reste ouvert quant à la nature exacte de cette entité et sa physiopathologie.

En effet, certains auteurs affirment qu'il pourrait en réalité s'agir d'un artéfact lié à la coupe de la pièce opératoire et lui ont ainsi donné le nom de STAKS, pour Spread Through A Knife Surface (32,33).

Une étude prospective menée par Blaauwgeers et al. portant sur 44 pièces opératoires carcinologiques a démontré de manière significative, par l'intermédiaire d'un protocole rigoureux de coupe macroscopique, que les STAKS étaient nettement plus fréquemment retrouvés sur le trajet d'un couteau ayant déjà servi à couper une tumeur (33).

A contrario, une étude menée par Onozato et al. (34) a permis de procéder à une reconstruction automatisée en trois dimensions de quatre cancers pulmonaires inclus en paraffine. Celle-ci a pu démontrer que les fragments tumoraux flottant dans les alvéoles, visibles en analyse deux dimensions, étaient en fait interconnectés les uns aux autres, ainsi qu'à la tumeur principale, apportant ainsi un argument en faveur du caractère biologique de ce phénomène et donc des STAS.

De plus, Kadota et al. , dans leur étude de 2015 (7), proposent des outils diagnostics afin de déceler ces artéfacts. Ils recommandent de ne pas considérer comme STAS des fragments tumoraux répartis de manière aléatoire, en bordure de prélèvement ou encore retrouvés à proximité d'une tumeur apparaissant non intègre, découpée. Il en est de même concernant la présence de fragments tumoraux le long de stries linéaires, suggérant le passage d'un couteau. Ils fournissent également des éléments cytologiques permettant de ne pas confondre les STAS avec des macrophages alvéolaires, autre source d'erreur reconnue.

Dans une revue de la littérature parue ultérieurement (35), Blaauwgeers et al. tentent de synthétiser ces données et d'établir si les STAS doivent être considérés comme un nouveau mode d'infiltration tumorale spécifique au poumon ou comme un simple artéfact.

Ils émettent ainsi l'hypothèse que, de par leur association à d'autres facteurs histopronostiques péjoratifs, les STAS seraient en fait un artéfact pronostique, utile en tant que marqueur de tumeur de haut grade. Leur présence plus fréquente au sein de ces tumeurs serait ainsi expliquée par une moindre différenciation et une diminution d'adhésion cellulaire permettant la dissémination de fragments tumoraux au sein des alvéoles en périphérie de la tumeur.

A ce jour, la question n'est toujours pas tranchée et d'autres études sont nécessaires pour pouvoir y répondre.

Par ailleurs, la revue exhaustive des études portant sur les STAS révèle quelques disparités, notamment concernant l'incidence des STAS. Parmi les diverses études menées depuis 2015, cette incidence varie de 29,9% à 73% pour les adénocarcinomes (7–15) et de 19,1% à 40% dans les carcinomes épidermoïdes (16–18). Cette variabilité peut être expliquée par une différence de prise en charge pré-analytique des pièces opératoires (fixation formolée, prélèvement de la pièce, coupe au microtome etc...) mais également par l'utilisation de critères différents pour définir les STAS. Le principal élément discordant porte sur la distance entre STAS et tumeur. Certaines études tiennent compte de l'ensemble des amas tumoraux visualisés tandis que d'autres exigent une distance minimale vis-à-vis de la tumeur, mesurée soit en nombre d'alvéole (15) soit en millimètre (13).

Cette variabilité inter-étude pose un problème de reproductibilité, ne permettant pas la réalisation de méta-analyses fiables.

Une mise à jour de la définition de l'OMS semble donc nécessaire afin de permettre une homogénéisation des travaux.

Pour répondre à ce besoin, certains auteurs ont tenté d'affiner leur analyse en subdivisant les STAS selon divers critères.

Deux études menées par Uruga et al. (10) ainsi que Toyokawa et al. (12), dont la méthode était similaire, ont essayé de classer les STAS de manière semi-quantitative en trois groupes. Un groupe sans STAS, un groupe « faible STAS » s'ils retrouvaient moins de cinq amas tumoraux et « STAS élevé » s'il y avait cinq amas tumoraux ou plus. Leurs résultats étaient prometteurs et révélaient une diminution de la survie globale et sans progression inversement proportionnelle à la quantité de STAS.

Une autre étude de Warth et al. (8), s'est penchée quant à elle sur la distance entre la tumeur et le STAS le plus éloigné. Les STAS étaient considérés comme « limités » s'ils ne s'étendaient pas à plus de trois alvéoles de la tumeur et comme « extensifs » au-delà de trois alvéoles. Le pronostic de ces deux populations était néanmoins similaire.

Dans notre étude, nous avons également distingué les STAS proches de la tumeur (de 1 à 2 alvéoles) des STAS étendus (au-delà de 2 alvéoles). Cependant notre but n'était pas d'isoler 2 populations de pronostic différent mais visait plutôt à éviter de considérer comme STAS des artéfacts liés à un collapsus post-opératoire du tissu, non compensé par l'injection de formol intra-bronchique (technique pré-analytique classique de fixation pulmonaire en anatomie pathologique).

Une étude de sensibilité a ainsi été réalisée, permettant de reproduire l'analyse statistique en excluant les STAS proches de la tumeur. Celle-ci ayant montré des résultats similaires à ceux observés au sein de la population STAS+ globale, nous avons décidé de ne pas en présenter les données.

Notre étude souffre de quelques limitations.

Son caractère rétrospectif et monocentrique a été responsable de la perte de données que ce soit à l'étape de désarchivage ou à l'étape de recueil clinique. Il en a résulté une diminution de l'effectif global menant à un relatif manque de puissance comparativement aux études menées sur le même sujet.

De plus, nos deux populations ne sont pas strictement comparables. La population STAS+ présente en effet un nombre plus important de patients de stade clinique élevé et ayant bénéficié d'une chirurgie plus lourde. Il en résulte un potentiel biais de confusion dans l'interprétation de leur pronostic.

L'absence de recueil des comorbidités et l'absence d'informations concernant les causes de la mort sont également limitants, n'ayant pas permis une analyse pertinente de l'évènement décès.

V) Conclusion

Dans cette étude portant sur 123 patients, nous avons montré que les STAS étaient un facteur de risque de récurrence des deux cancers broncho-pulmonaires les plus fréquents, l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde.

Nous avons également montré que dans la population des adénocarcinomes, les sous-types histologiques solide et micropapillaire étaient associés à la présence de STAS, et ceci même lorsqu'ils sont présents de manière minoritaire au sein d'une tumeur d'architecture mixte.

Sur la base de ces résultats, nous suggérons la nécessité pour les pathologistes de porter attention à l'environnement péri-tumoral et préciser la présence ou l'absence de STAS dans leurs comptes-rendus afin de pouvoir apprécier plus finement le pronostic des patients.

Une attention toute particulière doit être portée dans leur recherche en cas de contingent architectural de haut grade (solide ou micropapillaire) même minoritaire.

Les STAS sont reconnus dans l'OMS comme un nouveau mode d'infiltration spécifique au poumon. Leur impact pronostique ayant été prouvé, il semble intéressant d'en évaluer la force, afin de déterminer s'il convient de l'intégrer à la classification TNM, au même titre que l'infiltration pleurale.

Leur physiopathologie n'étant pas encore claire, des travaux fondamentaux, devraient pouvoir permettre d'en déterminer la nature précise.

Une étude exhaustive du statut mutationnel des STAS par la biologie moléculaire pourrait également permettre la découverte de nouvelles indications pour les thérapies ciblées.

VI) Références bibliographiques

1. Globocan 2018. Lung fact sheets. The Global Cancer Observatory; 2019.
2. International association for the lung cancer study. IASLC 2015 Statement on Tobacco Control and Smoking Cessation. 2015.
3. American Cancer Society. What is non small cell lung cancer? 2016.
4. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(3):447-68.
5. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2015;10(9):1243-60.
6. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of MALIGNANT TUMOURS*. Eighth Edition. WILEY Blackwell;
7. Kadota K, Nitadori J-I, Sima CS, Ujiie H, Rizk NP, Jones DR, et al. Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mai 2015;10(5):806-14.
8. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, Goeppert B, Schirmacher P, Dienemann H, et al. Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. juin 2015;39(6):793-801.
9. Ren Y, Xie H, Dai C, She Y, Su H, Xie D, et al. Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Sublobar Resection for 1A Lung Adenocarcinoma Patients. *Ann Surg Oncol*. juin 2019;26(6):1901-8.
10. Uruga H, Fujii T, Fujimori S, Kohno T, Kishi K. Semiquantitative Assessment of Tumor Spread through Air Spaces (STAS) in Early-Stage Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2017;12(7):1046-51.
11. Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, Kinoshita F, Kozuma Y, Matsubara T, et al. Significance of Spread Through Air Spaces in Resected Lung Adenocarcinomas With Lymph Node Metastasis. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(5):395-400.e1.
12. Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, et al. Significance of Spread Through Air Spaces in Resected Pathological Stage I Lung Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(6):1655-63.
13. Shiono S, Yanagawa N. Spread through air spaces is a predictive factor of recurrence and a prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):567-72.

14. Yang L, Yang Y, Ma P, Zheng B, Liu W, Zhang Z, et al. Spread through air spaces predicts a worse survival in patients with stage I adenocarcinomas >2 cm after radical lobectomy. *J Thorac Dis.* sept 2018;10(9):5308-17.
15. Dai C, Xie H, Su H, She Y, Zhu E, Fan Z, et al. Tumor Spread through Air Spaces Affects the Recurrence and Overall Survival in Patients with Lung Adenocarcinoma >2 to 3 cm. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2017;12(7):1052-60.
16. Kadota K, Kushida Y, Katsuki N, Ishikawa R, Ibuki E, Motoyama M, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-free Survival in Patients With Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* août 2017;41(8):1077-86.
17. Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, Bains S, Rekhtman N, et al. Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2017;12(2):223-34.
18. Yanagawa N, Shiono S, Endo M, Ogata S-Y. Tumor spread through air spaces is a useful predictor of recurrence and prognosis in stage I lung squamous cell carcinoma, but not in stage II and III. *Lung Cancer Amst Neth.* 2018;120:14-21.
19. Yokoyama S, Murakami T, Tao H, Onoda H, Hara A, Miyazaki R, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Identifies a Distinct Subgroup With Poor Prognosis in Surgically Resected Lung Pleomorphic Carcinoma. *Chest.* oct 2018;154(4):838-47.
20. Onozato ML, Kovach AE, Yeap BY, Morales-Oyarvide V, Klepeis VE, Tammireddy S, et al. Tumor islands in resected early-stage lung adenocarcinomas are associated with unique clinicopathologic and molecular characteristics and worse prognosis. *Am J Surg Pathol.* févr 2013;37(2):287-94.
21. Morimoto J, Nakajima T, Suzuki H, Nagato K, Iwata T, Yoshida S, et al. Impact of free tumor clusters on prognosis after resection of pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juill 2016;152(1):64-72.e1.
22. Colby TV, Koss MN, Travis ED. *Tumors of the Lower Respiratory Tract.* 3rd ed. Washington, DC; 1995. (American Registry of Pathology).
23. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* sept 1995;60(3):615-22; discussion 622-623.
24. Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer ≤1 cm in size: a review of SEER data. *Chest.* mars 2011;139(3):491-6.
25. Wisnivesky JP, Henschke CI, Swanson S, Yankelevitz DF, Zulueta J, Marcus S, et al. Limited resection for the treatment of patients with stage IA lung cancer. *Ann Surg.* mars 2010;251(3):550-4.

26. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* avr 2003;125(4):924-8.
27. Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, Sima CS, Rizk NP, Morales EA, et al. Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2cm or smaller. *J Natl Cancer Inst.* 21 août 2013;105(16):1212-20.
28. Eguchi T, Kameda K, Lu S, Bott MJ, Tan KS, Montecalvo J, et al. Lobectomy Is Associated with Better Outcomes than Sublobar Resection in Spread through Air Spaces (STAS)-Positive T1 Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* janv 2019;14(1):87-98.
29. Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, Ishikawa R, Ibuki E, Inoue K, et al. Limited Resection is Associated With a Higher Risk of Locoregional Recurrence than Lobectomy in Stage I Lung Adenocarcinoma With Tumor Spread Through Air Spaces. *Am J Surg Pathol.* 17 mai 2019;
30. Walts AE, Marchevsky AM. Current Evidence Does Not Warrant Frozen Section Evaluation for the Presence of Tumor Spread Through Alveolar Spaces. *Arch Pathol Lab Med.* janv 2018;142(1):59-63.
31. Yeh Y-C, Nitadori J, Kadota K, Yoshizawa A, Rekhman N, Moreira AL, et al. Using frozen section to identify histological patterns in stage I lung adenocarcinoma of ≤ 3 cm: accuracy and interobserver agreement. *Histopathology.* juin 2015;66(7):922-38.
32. Thunnissen E, Blaauwgeers HJLG, de Cuba EMV, Yick CY, Flieder DB. Ex Vivo Artifacts and Histopathologic Pitfalls in the Lung. *Arch Pathol Lab Med.* mars 2016;140(3):212-20.
33. Blaauwgeers H, Flieder D, Warth A, Harms A, Monkhorst K, Witte B, et al. A Prospective Study of Loose Tissue Fragments in Non-Small Cell Lung Cancer Resection Specimens: An Alternative View to « Spread Through Air Spaces ». *Am J Surg Pathol.* sept 2017;41(9):1226-30.
34. Onozato ML, Klepeis VE, Yagi Y, Mino-Kenudson M. A role of three-dimensional (3D)-reconstruction in the classification of lung adenocarcinoma. *Anal Cell Pathol Amst.* 2012;35(2):79-84.
35. Blaauwgeers H, Russell PA, Jones KD, Radonic T, Thunnissen E. Pulmonary loose tumor tissue fragments and spread through air spaces (STAS): Invasive pattern or artifact? A critical review. *Lung Cancer Amst Neth.* 2018;123:107-11.
36. Kadota K, Nitadori J-I, Sima CS, Ujiie H, Rizk NP, Jones DR, et al. Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* mai 2015;10(5):806-14.

VII) Annexes

Annexe 1 : Classification TNM et stades des cancers du poumon (6)

Stade clinique	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c, T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c, T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T1a-c, T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1
IVA	Tous T	Tous N	M1a
IVB	Tous T	Tous N	M1b

RESUME

Introduction : La dissémination tumorale du cancer broncho-pulmonaire par voie endo-alvéolaire (STAS) est décrite comme un nouveau processus d'invasion tumorale par l'Organisation Mondiale de la Santé et est définie comme la présence d'amas tumoraux micropapillaires ou solides ou de cellules tumorales isolées au sein des alvéoles du parenchyme pulmonaire environnant une tumeur. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact pronostique des STAS sur la récurrence et la survie de patients atteints d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde pulmonaire.

Matériel et Méthodes : 123 patients porteurs d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde non métastatique et traités chirurgicalement à la Clinique de l'Europe entre 2008 et 2016 ont été inclus. Une analyse statistique a été réalisée afin de d'évaluer la relation entre STAS et récurrence seule ainsi que STAS et récurrence couplée au décès. L'association entre STAS et type histologique a également été effectuée.

Résultats : Des STAS étaient observés chez 61 patients (49,6%). En analyse multivariée, les patients STAS+ avaient un risque significativement plus élevé de récurrence (HR 2,19 ; IC95% (1,12 – 4,27) ; p=0,02) que les patients STAS-, mais pas de récurrence couplée au décès (HR 1,37 ; IC95% (0,84 – 2,23) ; p=0,2). Les STAS étaient significativement associés aux adénocarcinomes micropapillaire (OR 13,94 ; IC95% (1,72 – 113,15) ; p=0,014) et solide (OR 2,45 ; IC95% (1,05 – 5,73) ; p=0,039).

Conclusion : Les STAS sont un facteur de risque de récurrence chez les patients traités pour un carcinome non à petites cellules. Ils sont également associés aux contingents d'adénocarcinome micropapillaire et solide.

Mots clés : STAS, adénocarcinome, carcinome épidermoïde, récurrence, survie

ABSTRACT

Introduction : Tumor Spread Through Air Spaces (STAS) is described as a new pattern of tumor invasion by the World Health Organization and is defined as the presence micropapillary clusters, solid nests, or single cells beyond the edge of a tumor into air spaces in the surrounding lung parenchyma. The aim of this study was to assess the prognostic impact of STAS on the recurrence and survival of patients with lung adenocarcinoma or squamous cell carcinoma.

Material and Methods : 123 patients with non-metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma surgically treated at Clinique de l'Europe between 2008 and 2016 were included. A statistical analysis was performed to assess the relationship between STAS and recurrence as well as STAS and recurrence paired with death. The association between STAS and histological type was also performed.

Results : STAS was observed in 61 patients (49.6%). In multivariate analysis, STAS+ patients had a significantly higher risk of recurrence (HR 2.19, 95%CI (1.12 - 4.27), p=0.02) than STAS- patients, but not for recurrence paired with death (HR 1.37, 95%CI (0.84 - 2.23), p=0.2). STAS was significantly associated with micropapillary adenocarcinoma (OR 13.94, 95%CI (1.72 - 113.15) ; p=0.014) and solid (OR 2.45, 95%CI (1.05 – 5.73) ; p=0.039).

Conclusion : STAS is a risk factor of recurrence in patients treated for a non small cell lung carcinoma. It is also associated with the micropapillary and solid patterns of adenocarcinoma.

Key Words : STAS, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, recurrence, survival