



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Extension lymphatique et lymphangiogenèse dans les cancers pulmonaires non à petites cellules



Lymphatic extension and lymphangiogenesis in non-small cell lung cancer

A. Cazes^{a,c}, L. Gibault^a, C. Rivera^{b,c},
P. Mordant^{b,c}, M. Riquet^{b,*,c}

^a Service d'anatomie pathologique, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^b Service de chirurgie thoracique, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^c Université Paris Descartes, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

Disponible sur Internet le 22 février 2014

MOTS CLÉS

Cancer du poumon ;
Métastases ;
Nœuds
lymphatiques ;
Lymphangiogenèse

Résumé Alors que le caractère péjoratif de la dissémination tumorale aux ganglions lymphatiques du cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC), comme de la plupart des carcinomes, est reconnue depuis longtemps, la caractérisation des médiateurs de la lymphangiogenèse exprimés dans le microenvironnement tumoral, et du rôle des vaisseaux lymphatiques associés aux tumeurs est très récente. Si l'implication pronostique de certains paramètres comme l'expression du VEGF-C et VEGFR-3 ou encore la densité lymphatique péri-tumorale font l'objet de publications contradictoires, nécessitant de plus grandes séries et des efforts de standardisation des résultats, la mise en évidence d'une invasion vasculaire lymphatique (IVL) semble être un facteur robuste de mauvais pronostic. La prise en compte systématique et standardisée de ce paramètre pronostique dans l'étude des pièces de résection de CBNPC pourrait permettre de meilleures indications des thérapies adjuvantes. Enfin l'inhibition de la lymphangiogenèse en thérapie anticancéreuse, reposant essentiellement sur des anticorps ou des inhibiteurs de kinase, est une stratégie en cours d'investigation.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marc.riquet@egp.aphp.fr (M. Riquet).

KEYWORDS

Lung cancer;
Metastases;
Lymph nodes;
Lymphangiogenesis

Summary Lymph node metastasis is a major adverse prognostic factor of malignant tumors, including non-small cell lung carcinoma (NSCLC). However the characterization of tumor associated lymphatic vessels and lymphangiogenic mediators in NSCLC are recent and their prognostic role is debated. Lymphatic vascular invasion (LVI) appears like a robust adverse prognostic factor when reported in NSCLC. This parameter should be better standardized and could be of use in adjuvant therapy indications. Moreover, anti-lymphangiogenesis therapies are currently under investigation and may become part of the anti-cancer strategy.
© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) est la première cause de décès par cancer dans le monde. Le traitement de référence à visée curative des tumeurs de stade I à IIIA repose sur la chirurgie. Le traitement des formes plus évoluées repose sur la radiothérapie et/ou la chimiothérapie ainsi que les nouvelles thérapies ciblées. Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus reste faible (aux alentours de 15%), étant donné la prédominance des formes évoluées au moment du diagnostic. Cependant même pour les patients opérés de tumeurs localisées de stade I, les taux de survie rapportés à 5 ans sont à peine supérieurs à 60%, suggérant qu'il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs, et soulignant l'intérêt d'identifier des facteurs pronostiques permettant d'indiquer au mieux les thérapies adjuvantes [1–6].

La principale cause de mortalité due au cancer est la dissémination métastatique de la tumeur. Or le système lymphatique est une des voies de dissémination majeure des carcinomes, ce qui explique que l'atteinte des ganglions lymphatiques, item clé du système «TNM» de classification des tumeurs, soit un facteur majeur de mauvais pronostic [7].

Si ce fait est établi depuis longtemps, l'intérêt porté au réseau lymphatique intra-tumoral et pré-ganglionnaire est lui bien plus récent, depuis la découverte des principaux facteurs de croissance et de récepteurs spécifiques des cellules endothéliales lymphatiques, la mise en évidence de la lymphangiogénèse associée aux tumeurs et le développement d'outils morphologiques spécifiques ciblant les lymphatiques [8–10].

Ainsi une littérature assez récente rapporte l'expression de facteurs lymphangiogéniques et l'étude des vaisseaux lymphatiques (densité et/ou invasion) dans le CBNPC.

Expression de facteurs « lymphangiogéniques » dans les CBNPC

Étant donné le rôle majeur joué par la lymphangiogénèse médiée par le VEGF-C et son récepteur VEGFR-3 dans différents modèles animaux de développement tumoral et de dissémination métastatique [9,11,12], de nombreux auteurs ont étudié l'expression de ces facteurs dans les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules [13–18].

La plupart des études décrivent l'expression du VEGF-C (protéine ou ARNm) au sein des CBNPC. La protéine

était ainsi retrouvée par immuno-histochimie dans 38,7 à 76,1% des tumeurs [13–17]. De façon intéressante les cellules tumorales n'étaient pas les seules cellules marquées, le VEGF-C étant également exprimé dans les macrophages associés à la tumeur (TAM), y compris dans des tumeurs négatives [13]. L'expression du VEGFR-3 a également été mise en évidence dans 22 à 56,6% des tumeurs [14–17]. Comme le VEGF-C son expression n'était pas limitée aux cellules tumorales, mais de façon attendue, aux cellules endothéliales lymphatiques et également aux macrophages intratumoraux.

Concernant la valeur pronostique ou la corrélation aux paramètres cliniques de ces deux marqueurs isolés, les données sont relativement peu nombreuses et parfois contradictoires.

Dans une étude rétrospective sur 62 patients opérés de CBNPC, Kajita et al. montraient que l'expression tumorale du VEGF-C était associée à la présence de métastases lymphatiques, d'embolies lymphatiques et à une plus mauvaise survie après chirurgie [16]. L'influence péjorative sur la survie d'une expression élevée de VEGF-C était également retrouvée dans deux études portant rétrospectivement sur 137 et 206 patients opérés [13,14]. En revanche ces études ne retrouvaient pas d'association entre l'expression du VEGF-C et la présence de métastases ganglionnaires.

L'étude d'Arinaga et al. retrouvait également l'expression de VEGFR-3 comme un facteur indépendant de mauvais pronostic [14]. Enfin, dans une étude sur 74 tumeurs, s'affranchissant des biais éventuels liés à l'utilisation d'anticorps différents, Takizawa et al. ont étudié l'expression de l'ARN messager du VEGF-C et VEGFR-3. De façon surprenante les auteurs montraient une expression inférieure dans le tissu tumoral par rapport au tissu pulmonaire sain apparié, et ne retrouvaient pas d'association entre niveau d'expression dans la tumeur et métastase ganglionnaire [18].

Devant ces résultats hétérogènes, des auteurs se sont intéressés à la co-expression éventuelle du récepteur et du ligand par la tumeur, pouvant ainsi réaliser une boucle auto/paracrine de signalisation, possiblement impliquée dans l'invasion lymphatique, la lymphangiogénèse ou encore la prolifération tumorale. De fait la plupart des séries trouvaient une corrélation positive entre expression du VEGF-C et du VEGFR-3, avec co-expression dans 20 à 40% des tumeurs. Cette co-expression était associée à plus de métastases ganglionnaires dans la série de 92 patients de Saintigny et al., ainsi qu'à une tendance péjorative sur la survie sans progression [17]. Ce rôle péjoratif sur la survie

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3419557>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3419557>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)