

Mémoire de Maîtrise en médecine n°2017-00339

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

(« Collision tumor » in patients with a lymphoproliferative disease in association with a breast cancer, a colorectal cancer, a lung cancer or a melanoma.)

Étudiante

Fiona El-Khazen

Tuteur

Dr. Maurice Matter

Département de chirurgie viscérale, CHUV

Co-tuteurs

Pre de Leval Laurence

Service de pathologie clinique, CHUV

Pre Sempoux Christine

Institut universitaire de pathologie, CHUV

Expert

Dr Brouland

Institut universitaire de pathologie, CHUV

Lausanne, Février 2018

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

« Collision tumor » in patients with a lymphoproliferative disease in association with a breast cancer, a colorectal cancer, a lung cancer or a melanoma.

Introduction

A « collision tumor » (CT) is a rare phenomenon defined by the proximity of two different tumor cells during a histopathological analysis. As our study is focused on the CT in the lymph nodes, we considered only cancers that usually have an excision of a lymph node during the staging or the treatment of the tumor.

There are few studies about the CT and almost exclusively case reports found in the literature. Therefore, its frequency and the prognostic of the patients with CT is not well known. The treatment of patients with CT have not been extensively studied either, but in the literature, there appears to be a tendency to treat initially the cancer with the worse prognostic and have a regular follow-up of the two malignancies. The aim of our study is to evaluate the incidence, the treatment and the prognostic of this phenomenon in the CHUV over 10 years.

Method

This is a retrospective study which was conducted on patients who had been diagnosed with a breast cancer, a colorectal cancer, a lung cancer or a melanoma in the CHUV between 2005 and 2015 and have been diagnosed with a lymphoproliferative disease before, or at the same time. Our inclusion and exclusion criteria matched for 28 patients: a diagnostic of a lymphoproliferative disease before or at the same time of the second cancer, an excision of a lymph node, the evidence of the report of the anatomopathological analyze in the medical file. Due to the limited number of patients with CT, we chose to conduct a qualitative analysis.

Results

Four patients over the 28 included presented a CT in a lymph node. They were 61, 65, 80 and 84 years-old when they developed the CT. Two of them had an immunodeficiency. The median time between the lymphoproliferative disease and the second cancer was 192 months (2-240). Three patients had an association of melanoma and chronic lymphocytic leukemia (CLL). The last one had an association of lung cancer and CLL that has been discovered because of a reevaluation of the histological section. All of the patients have been presented at a multidisciplinary meeting to discuss the appropriate treatment. Two of the 4 patients had an adjuvant treatment. The median time of the follow-up was 18 months (12-24) during which the 4 patients had a progression or a relapse of one of their malignancies. For this reason, the treatment has been changed for 3 patients. None of the patients died during the follow-up.

Conclusion

Our study, whilst based on a limited number of cases, shows that the risk of developing a CT might increase when a CLL is associated with a melanoma and when a patient has an immunodeficiency. The rare phenomenon such as CT can be underestimated because of the lack of notion of the lymphoproliferative disease in many histopathological reports, leading to missing a diagnostic of other pathological cells by the expert. As reported in the literature, the treatment was initially directed at the tumor with the worse prognostic for all the patients with CT. It had to be changed for 3 patients because of the progression or relapse of the other cancer which shows the importance of a good follow-up. In our study, the prognostic of patients with CT (all having had a progression or a relapse of one of their tumor during the two years of follow-up) is worse than the patient without a CT.

Key Words: collision tumor (CT), melanoma, chronic lymphocytic leukemia, lung cancer, prognostic, treatment

Table des matières

1. INTRODUCTION	3
1.1. CONTEXTE	3
1.2. OBJECTIFS	3
2. MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	4
2.1. REVUE DE LITTÉRATURE	4
2.2. PATIENTS	4
3. RÉSULTATS.....	6
3.1. CARACTÉRISTIQUE DES PATIENTS	6
3.2. MALADIE LYMPHOPROLIFÉRATIVE.....	7
3.3. SECOND CANCER.....	9
3.4. ÉVOLUTION, SUIVI ET SURVIE	10
3.5. CT.....	11
3.5.1. <i>Caractéristiques des patients</i>	11
3.5.2. <i>Maladie lymphoproliférative</i>	11
3.5.3. <i>Second cancer</i>	12
3.5.4. <i>Suivi et évolution</i>	12
4. DISCUSSION	13
4.1. COMPARAISON DES PATIENTS SANS CT VERSUS AVEC CT	13
4.1.1. <i>Caractéristiques des patients</i>	13
4.1.2. <i>Maladies lymphoprolifératives</i>	14
4.1.3. <i>Second cancer</i>	15
4.1.4. <i>Suivi et survie</i>	16
4.2. BÉNÉFICES ET LIMITATIONS DE L'ÉTUDE.....	18
5. CONCLUSION	18
6. BIBLIOGRAPHIE	19
7. REMERCIEMENTS.....	21
8. ANNEXES.....	22
8.1. TABLEAUX DE COMPARAISONS	22
8.2. REVUE DE LITTÉRATURE	26

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

1. Introduction

1.1. Contexte

Certains patients peuvent être atteints de deux cancers en même temps. Leur découverte peut être rapprochée dans le temps et ils peuvent être proches anatomiquement. Quelques fois, ils se retrouvent dans le même organe et, lors de l'examen anatomopathologique, nous pouvons retrouver deux types histologiques de tumeurs différentes au même endroit, ce qui a été défini dans la littérature comme étant une « collision tumor » (CT) (1).

Les CTs peuvent apparaître aux différents niveaux d'invasion d'une tumeur, ce qui peut être mis en lien avec la classification TNM : au niveau de la tumeur primaire, au niveau ganglionnaire ou au niveau des métastases à distance. Ce travail s'est intéressé principalement au niveau ganglionnaire car, d'une part, les traitements oncologiques se décident en se basant majoritairement sur le stade N. D'autre part, nous pouvons découvrir une CT lors de l'examen anatomopathologique du ganglion sentinelle, qui fait partie du bilan d'extension ou du traitement de certains cancers. Nous avons donc étudié les CTs associant une maladie lymphoproliférative et un cancer solide tel que cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome dont le bilan d'extension ou la chirurgie d'investigation comprend une exérèse ganglionnaire. De plus, dans la littérature, les CTs associant des maladies lymphoprolifératives et un cancer solide sont le deuxième type de CT le plus fréquent (2).

Les études cliniques sur les CTs sont très limitées. Il y a essentiellement des « case report » dans la littérature et donc peu d'informations quant à leur fréquence et à la survie des patients qui en sont atteints. Par ailleurs, les études cliniques excluent systématiquement les patients présentant deux cancers, exceptés les cancers de la peau non-mélanome. Les mécanismes oncologiques permettant au système immunitaire d'accepter et de gérer deux cancers (ou plus) sont aussi très peu étudiés. Concernant le traitement des CTs, nous remarquons que la tendance dans la littérature est de traiter le cancer qui a le moins bon pronostic et de suivre de manière rapprochée le patient pour évaluer l'évolution du second cancer (3). Il faut cependant noter qu'il est difficile de déterminer l'influence du traitement d'un cancer sur l'autre (4) et donc de choisir le traitement optimal.

Pour évaluer l'ampleur du phénomène, cette étude a déterminé le nombre de cas de CT sur une période de 10 ans, en étudiant des cancers fréquents pour lesquels une chirurgie ganglionnaire peut faire partie du traitement chirurgical. Notre étude étant rétrospective, il a été possible d'évaluer le traitement, le suivi et la survie de ces patients. Puis leur survie a été comparée à celle des patients n'ayant contracté qu'un type de cancer.

1.2. Objectifs

Nous avons revu, parmi les patients suivis au CHUV et sur une période de 10 ans (de 2005 à 2015), l'incidence, le traitement et la survie des patients ayant contracté un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome alors qu'ils étaient atteints ou connus pour une maladie lymphoproliférative et dont l'évaluation d'un ganglion sentinelle ou d'un curage ganglionnaire a révélé une CT. Puis, nous avons évalué l'impact de la CT sur la prise en charge clinique (colloque multidisciplinaire, exclusion de protocole de traitement) et comparé leur survie à celles des patients n'ayant qu'un type de cancer.

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

De plus, nous avons analysé les coupes histologiques des cas où la lymphoprolifération correspondait à une leucémie lymphoïde chronique, un lymphome folliculaire ou éventuellement un autre lymphome de bas grade dans l'optique de découvrir une CT. Nous voulions revoir les coupes histologiques notamment pour trouver des données complémentaires sur des paramètres biologiques qui nous permettraient de mieux comprendre d'éventuelles différences de survie entre un patient atteint de CT et un patient sans CT. La révision anatomopathologique a été limitée, en l'absence de diagnostic, aux cas du CHUV et, à l'extérieur, aux cas effectivement diagnostiqués avec une CT.

2. Matériel et méthode

2.1. Littérature

Nous avons effectué une revue de littérature à partir de plusieurs sources. Premièrement, nous nous sommes basés sur la revue de littérature d'un article écrit récemment sur la classification des CTs (2) qui regroupe 344 articles concernant des CTs de 1955 à 2015. Puis, nous avons sélectionné une vingtaine d'articles qui sont pertinents pour notre sujet. Ensuite, nous avons procédé à une recherche sur PubMed au moyen de mots clefs tel que « collision tumor », « lymphoma », « leukemia », « melanoma », « colorectal cancer », « lung cancer », « breast cancer », selon différentes associations et avec l'intersection « ET ». La majorité des articles sont des « case report ». Finalement, nous avons séparé les articles selon les différents types de cancers avec lesquels sont associés la maladie lymphoproliférative. Nous avons trouvé 10 articles à propos de CTs associées à des cancers colorectaux, 10 articles avec des CTs associées à des cancers du sein, 6 articles avec des CTs associées à des cancers pulmonaires et 9 articles avec des CTs associées à des mélanomes. Un tableau est annexé contenant les titres des différents articles, le type de cancer et l'année de leur publication.

2.2. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective de patients hospitalisés au CHUV entre 2005 et 2015 pour un cancer du sein, un cancer pulmonaire, un cancer colorectal ou un mélanome avec un diagnostic de maladie lymphoproliférative synchrone ou précédent.

L'étude a été annoncée et acceptée par la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud (N° 2017-00339).

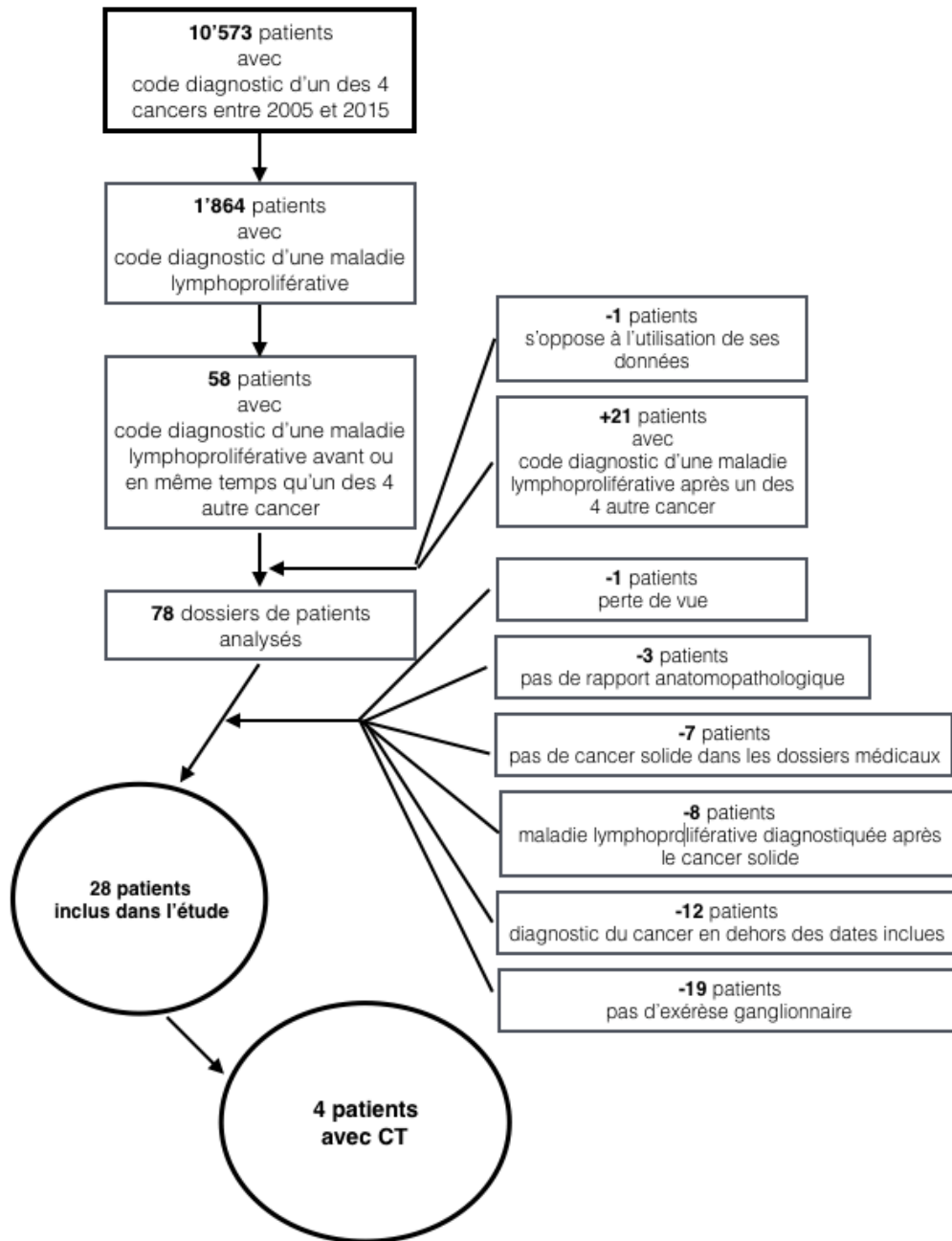
Nos critères d'inclusion des patients sont ; une hospitalisation entre 2005 et 2015 pour un des quatre cancers mentionnés ci-dessus, un antécédent ou un diagnostic synchrone de maladie lymphoproliférative et une analyse anatomopathologique ganglionnaire réalisée dans le canton de Vaud. Les patients correspondant aux critères d'inclusion ont été sélectionnés grâce à un croisement de codes diagnostics réalisé par l'unité de valorisation des données et des échantillons (VDE).

Après avoir analysé une première fois les dossiers médicaux des patients sélectionnés, nous avons remarqué que deux patients, ayant subi une chirurgie pour un mélanome dans le service de chirurgie viscérale et dont le Dr. Matter avait gardé le nom car ils correspondaient aux critères d'inclusion de notre étude, ne faisaient pas partie du groupe de patients sélectionné lors de l'extraction de donnée. La raison était que pour certains patients, l'apparition du code diagnostic dans les dossiers médicaux ne correspondait pas à la date du diagnostic. Nous avons dû ajouter 21 patients dont le code du diagnostic du cancer solide

« Collision tumor » chez les patients atteints d’une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

apparaissait après celui de la maladie lymphoproliférative. Puis, nous avons défini par les informations dans les dossiers médicaux si le diagnostic de la maladie lymphoproliférative précédait le diagnostic du cancer solide.

Voici un diagramme résumant la sélection des patients inclus et exclus dans notre étude.



Cinq patients ont eu un diagnostic du cancer colorectal, cancer du sein, cancer pulmonaire ou mélanome entre le premier janvier 2014 et décembre 2015. Ils ont donc échappé au consentement général mis en place jusqu’au premier janvier 2014, ce pourquoi nous leur avons adressé un courrier afin d’avoir leur consentement quant à l’utilisation de leurs données. Nous avons pu avoir le consentement de 4 patients mais un courrier nous a été renvoyé en raison d’un changement d’adresse. Nous avons donc considéré que ce patient a été perdu de vue.

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

Nous avons extrait les données depuis le système d'archivage interne de l'hôpital vers un tableau type Excel puis nous les avons codés au moyen d'un numéro neutre spécifique à l'étude. Parallèlement, un document (la clef de code) a permis de rattacher les données aux patients. Le nom et la date de naissance ont été mis dans une clef et nous avons traité un fichier sans données sensibles.

Les informations récoltées peuvent être séparées en quatre catégories :

- Caractéristiques des patients : sexe, BMI, tabac, maladie concomitante (infectieuse, immunologique, immunosuppression), antécédent familial oncologique, nombre d'oncologie diagnostiqué
- Maladie lymphoproliférative : âge lors du diagnostic, type, Classification, traitement et suivi, état lors du diagnostic du second cancer
- Second cancer : âge lors du diagnostic, temps entre la maladie lymphoproliférative et le second cancer, type, classification, nombre de ganglions analysés, nombre de ganglions avec métastase du second cancer ou de la maladie lymphoproliférative, mention de l'antécédent de la maladie lymphoproliférative dans le rapport d'anatomopathologie, présentation à un colloque multidisciplinaire
- Traitement, suivi et survie : traitement adjuvant (oui/non et les raisons), temps du suivi, évolution de la maladie lymphoproliférative et du second cancer, décès (causes)

La maladie lymphoproliférative, surtout lors de maladie chronique telle que la leucémie lymphoïde chronique, était peu détaillée dans les dossiers médicaux. Quelquefois, il était mention d'une suspicion de maladie lymphoproliférative sans être confirmée par des analyses. Le détail des colloques multidisciplinaires n'était souvent pas présent dans les dossiers médicaux et seulement la conclusion était mentionnée dans une lettre de sortie. Nous avons donc peu de détail concernant le choix d'attitude thérapeutique pour certains patients.

Avec l'aide de l'Institut de Pathologie du CHUV, plus précisément du Professeur de Leval ainsi que du Professeur Sempoux, et après analyse des dossiers médicaux, nous avons sélectionné 3 patients dont les coupes histopathologiques ont été réévaluées par la Professeur de Leval. Nous les avons sélectionnés en raison de l'omission de l'antécédent de la maladie lymphoproliférative dans le rapport d'anatomopathologie associée à la présence de métastases du second cancer dans des ganglions. Grâce à cette collaboration, un cas de CT a pu être découvert.

En raison du petit nombre de cas inclus dans notre étude, nous n'avons pas effectué d'analyse statistique. Pour la même raison, nous n'avons pas pu effectuer de courbe de survie. Cependant, nous avons analysé les données brutes que nous avons pu comparer, en extrapolant, aux données de la littérature pour la survie des patients.

3. Résultats

3.1. Caractéristique des patients

Le collectif des 28 patients, inclus dans l'étude, montre une répartition presque égale entre les hommes (N= 13) et les femmes (N=15).

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

Concernant le BMI des patients : 19 avait un BMI de plus de 25, dont 5 avec un BMI de plus de 30 et seul un patient avait un BMI de moins de 18.5.

Douze patients étaient connus pour un tabagisme soit actif (N=9) soit ancien (N=3). Dans ce collectif, le nombre médian d'UPA était de 50 avec une valeur minimale à 40 et une valeur maximale à 100. Sept de ces patients fumeurs ont développé un cancer des poumons en association avec la maladie lymphoproliférative, 3 ont développé un cancer colorectal et un patient a développé un mélanome.

Trois patients avaient une immunodéficience lors du diagnostic du second cancer : un patient avait bénéficié d'une transplantation allogénique (traitement d'une maladie lymphoproliférative), un autre était traité par Prednisone pour une polyarthrite rhumatoïde et le dernier était en cours de chimiothérapie pour la maladie lymphoproliférative lors du diagnostic du second cancer.

Trois patients étaient connus pour des maladies auto-immunes lors du diagnostic du second cancer : le premier était connu pour un vitiligo, le second était connu pour un syndrome de Cowden, maladie provoquant des hamartomes et augmentant le risque de développer un cancer du sein ou de la thyroïde, et le troisième était connu pour une polyarthrite rhumatoïde.

Quatre patients étaient connus pour des maladies infectieuses telles qu'infection à CMV, tuberculose ou VIH.

Concernant les antécédents familiaux oncologiques, 11 patients ont eu un parent, ou une fratrie, connu pour un antécédent oncologique. Nous pouvons relever que 7 de ces patients ont développé le même type de cancer.

Le nombre moyen de cancers que les patients ont eu au cours de leur vie, jusqu'à leur dernière consultation au CHUV ou jusqu'à ce qu'on les perde de vue, est de 2.6 (± 0.95) cancers avec une médiane à 2 cancers. Dix-huit patients ont eu 2 cancers. Le nombre maximal de maladies oncologiques qu'un des patients ait développées, au cours de sa vie, est de 6 cancers.

3.2. Maladie lymphoproliférative

L'âge médian des patients, lors du diagnostic de la maladie lymphoproliférative, était de 63.5 ans. Le plus jeune avait 43 ans et le plus âgé 91 ans. La date du diagnostic de la maladie lymphoproliférative n'a pas été retrouvée dans les dossiers médicaux pour un patient.

Concernant la classification des maladies lymphoprolifératives, le stade le plus souvent retrouvé dans les dossiers médicaux était celui selon la classification de Rai. Cette classification américaine utilisée pour les leucémies lymphoïdes chroniques et qui est séparée en cinq stades selon le principe d'accumulation progressive de cellules néoplasiques. Le premier stade, stade 0, est déterminé par une lymphocytose en progression, suivi par le stade I lors de l'apparition d'adénopathie. Au stade II, il y a l'apparition d'une hépato ou une splénomégalie. Lors du stade III, il y a une anémie en plus et, lors du stade IV, il y a une thrombocytopénie ajoutée à tous les autres éléments (5). Dans notre étude, il y avait une légère majorité de stade IV (stade IV, N=6 ; stade III, N= 2 ; stade II, N=3 ; stade I, N=1 ; stade 0, N=3). Le stade selon la classification de Binet, qui est la version européenne de la classification de Rai, a été notamment rencontré dans certains dossiers médicaux. La classification selon FAB, utilisée pour les maladies myéloprolifératives, a été mentionnée une fois. Cependant, le stade de la maladie oncologique est inconnu pour 13 patients.

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

Le tableau ci-dessous résume le type de maladie lymphoproliférative diagnostiquée chez les patients ainsi que le traitement dont ils ont bénéficié pour celle-ci. À noter que les traitements « autres » sont soit l'éradication de H. Pylori soit une chirurgie supplémentaire.

Tableau 1 : type de maladies lymphoproliférative et traitement de celle-ci

	Nb de patients total	Chimiothérapie ± autre	Immunothérapie	Suivie	Rien	Autre
Leucémie à tricholeucocytes	1	1	-	-	-	-
Leucémie lymphoïde chronique	9	1	2	3	3	-
Leucémie myéloblastique aigue	1	1	-	-	-	-
Leucémie myéloïde chronique	2	1	1	-	-	-
Lymphome B de la zone marginale	1	-	-	-	-	1
Lymphome B folliculaire	6	3	-	3	-	-
Lymphome de hodgkin	3	2	-	-	1	-
Lymphome B du manteau	2	2	-	-	-	-
Lymphome gastrique, MALT	3	2	-	-	-	1
Nb de patients total	28	13	3	6	4	2

Vingt patients ont eu un suivi documenté dans les dossiers médicaux pour leur maladie lymphoproliférative. Le temps médian du suivi est de 3.5 années avec un minimum de 1 an et un maximum de 14 ans. Treize patients ont stoppé le suivi de leur maladie lymphoproliférative au cours du temps. Les raisons de l'arrêt du suivi sont soit à la suite d'un décès (N=3), soit parce que le patient est suivi dans un autre établissement (N=3), soit parce que le temps du suivi (5 ans) est écoulé (N=1). Dans les 6 autres cas, la raison de l'arrêt du suivi n'est pas retrouvée dans les dossiers médicaux.

Pour 11 patients, la découverte de la maladie lymphoproliférative était synchrone, donc moins de 6 mois entre les deux cancers. Dans le collectif de patients ayant une découverte asynchrone des deux maladies oncologiques, l'évolution de la maladie lymphoproliférative était en rémission chez 7 patients. Chez 3 patients, la maladie lymphoproliférative était stable,

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

chez 3 autres, elle a progressé et, chez un patient, elle a récidivé. Les données concernant l'évolution de la maladie oncologique n'ont pas été retrouvées chez 2 patients.

3.3. Second cancer

Le temps médian entre le diagnostic de la maladie lymphoproliférative et le second cancer était de 15 mois avec un minimum de 0 mois (diagnostic synchrone) et un maximum de 252 mois entre les deux cancers. Pour un patient, la date du diagnostic de la maladie lymphoproliférative était inconnue, le temps entre les deux maladies oncologiques n'était donc pas évaluable. Le diagnostic du second cancer était synchrone à la maladie lymphoproliférative chez 11 patients.

Concernant le type du second cancer, le tableau ci-dessous montre les associations entre les différentes maladies lymphoprolifératives et les différents types de cancer développés par la suite.

Tableau 2 : Deuxième oncologie selon le type de maladie lymphoproliférative

	Cancer colorectal	Cancer pulmonaire	Cancer du sein	Mélanome
Leucémie à tricholeucocytes	-	1	-	-
Leucémie lymphoïde chronique	1	2	3	3
Leucémie myéloblastique aigue	-	1	-	-
Leucémie myéloïde chronique	-	-	1	1
Lymphome B de la zone marginale	1	-	-	-
Lymphome B folliculaire	1	3	2	-
Lymphome de hodgkin	2	-	1	-
Lymphome de type B du manteau	1	1	-	-
Lymphome gastrique MALT	1	2	-	-
Nb de patients total	7	10	7	4

Tous les patients du collectif ont eu une analyse ganglionnaire lors du bilan oncologique, ceci faisant partie de nos critères d'inclusion. Le nombre médian de ganglions prélevés était de 14.5 (1-33 ganglions) et 24 patients ont eu un curage ganglionnaire.

Lors des biopsies ganglionnaires, des métastases du second cancer ont été retrouvées chez 10 patients : 1 avait un cancer colorectal, 2 avaient un cancer du sein, 3 avaient un cancer pulmonaire et 4 avaient un mélanome. Ces 10 patients ont tous eu un curage ganglionnaire mais, chez seulement 6 patients, des métastases ont été aussi retrouvées dans des ganglions du curage. La maladie lymphoproliférative a été retrouvée lors d'analyse

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

anatomopathologique de ganglions chez 7 patients. Chez seulement 4 d'entre eux, l'analyse a montré la présence de métastase ganglionnaire du second cancer et de la maladie lymphoproliférative dans les mêmes ganglions. En résumé, dans le collectif des 28 patients ayant développé deux cancers et ayant eu l'analyse anatomopathologique d'au moins un ganglion, seuls 4 patients ont présenté une CT ganglionnaire.

Dans les rapports de l'examen anatomopathologique des ganglions, la notion d'un antécédent de maladie lymphoproliférative n'était pas précisée chez 16 patients.

Lors du diagnostic du second cancer, 24 patients ont été présentés à un colloque multidisciplinaire, dont 21 patients après avoir effectué une chirurgie et une analyse anatomopathologique de la tumeur. Trois patients ont été présentés à un colloque multidisciplinaire avant la réalisation d'une chirurgie.

Concernant le traitement du second cancer, 12 patients n'ont pas reçu un traitement adjuvant. Dans le dossier médical d'un patient, il est clairement mentionné qu'aucun traitement adjuvant n'a été mis en place en raison de l'âge avancé et des maladies oncologiques multiples. Deux patients ont refusé le traitement adjuvant proposé et, dans un autre cas, il a été décidé de passer en traitement palliatif. Pour les autres patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant, il n'y avait souvent pas d'explication claire dans les dossiers médicaux, mais l'absence de métastase ganglionnaire était souvent un argument.

Le type de traitement adjuvant, dont les patients ont bénéficié, est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Traitement adjuvant du second cancer

	Nb patients total	Chimiothérapie	Radiothérapie	Chimio et radiothérapie	Hormonothérapie	Autre
Cancer colorectal	7	2	1	-	-	-
Cancer pulmonaire	10	2	-	1	-	-
Cancer du Sein	7	-	3	2	6	-
Mélanome	4	-	1	-	-	2
Nb patients total	28	4	5	3	6	2

3.4. Évolution, Suivi et Survie

Dix-sept patients ont été perdus de vue. Pour 8 d'entre eux, la raison était un changement du lieu du suivi décidé par le patient. Quatre patients sont décédés et un patient est passé en soins palliatifs. Finalement, pour les 4 derniers, les raisons de l'arrêt du suivi n'ont pas été documentées.

Le temps du suivi, après le diagnostic du second cancer, avait une médiane de 24 mois avec un minimum de 0 mois (pas de suivi) et un maximum de 150 mois.

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

Ci-dessous se trouve un tableau résumant l'évolution de la maladie lymphoproliférative et du second cancer, durant le suivi au CHUV.

Tableau 4 : Évolution des maladies oncologiques. ML; maladie lymphoproliférative. SC; second cancer

	Récidive ML	Progression ML	Rémission ML	Stable ML	Inconnu ML
Récidive SC	1	1	2	1	2
Progression SC	-	2	-	1	-
Rémission SC	-	-	-	1	-
Stable SC	4	2	3	6	2
Inconnu SC	-	-	-	-	-

Concernant la mortalité, 4 patients sont décédés. Les raisons étaient : leurs maladies oncologiques, des troubles respiratoires d'origine multiple, une décompensation cardiaque.

3.5. CTs ganglionnaires

3.5.1. Caractéristiques des patients

Comme mentionné ci-dessus, des CTs au niveau ganglionnaire ont été retrouvées chez 4 patients. Trois CTs ont été découvertes lors du diagnostic du second cancer et une autre a été diagnostiquée à postériori en analysant à nouveau les coupes histologiques.

Lors de l'apparition du second cancer, 2 patients étaient immunodéficients : un d'eux était en cours de chimiothérapie pour le lymphome lors du diagnostic du second cancer et un autre était sous traitement oral de Prednisone pour une polyarthrite rhumatoïde.

Les patients ont entre 2 et 4 cancers dans leur vie avec un nombre médian de 2.5 cancers. Seul un patient avait un antécédent familial de cancer, dont le type n'était pas le même que le cancer qu'il a développé.

3.5.2. Maladie lymphoproliférative

L'âge des patients, lors du diagnostic de la maladie lymphoproliférative, était de 52, 60 et 67 ans. Cette donnée n'a pas été retrouvée dans le dossier médical pour un patient.

Concernant le type de maladie lymphoproliférative, tous les patients ayant une CT ont eu une leucémie lymphoïde chronique. Le grade selon Rai était connu pour seulement un patient qui était de stade 0. Deux patients ont bénéficié d'un traitement pour la leucémie lymphoïde chronique et un avait bénéficié d'une surveillance clinique. À la suite du traitement, seul un patient avait continué un suivi clinique.

La découverte de la leucémie lymphoïde chronique était synchrone avec le second cancer chez un patient. Dans le groupe des patients ayant une découverte asynchrone de la maladie lymphoproliférative et du second cancer, seul un patient avait une progression de la leucémie lymphoïde chronique, lors du diagnostic du second cancer. Pour les autres, la maladie était soit stable, soit l'état était inconnu.

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

3.5.3. Second cancer

L'âge des patients, lors de la découverte du second cancer, était de 61, 65, 80 et 84 ans. Le temps médian entre la maladie lymphoproliférative et le second cancer était de 192 mois avec un minimum de 2 mois et un maximum de 240 mois. Pour un patient, le temps entre les deux cancers n'a pu être calculé en raison de la date inconnue du diagnostic de la maladie lymphoproliférative.

Le second cancer était un mélanome chez 3 patients et un cancer pulmonaire chez un autre.

Le nombre médian de ganglions analysés était de 16 (10-29 ganglions). Tous les patients ont eu un curage ganglionnaire. Chez les 4 patients, tous les ganglions analysés présentaient des cellules de la leucémie lymphoïde chronique. Chez 2 patients avec mélanome, le curage ganglionnaire n'a pas mis en évidence de métastase du second cancer. Les CTs étaient donc présentes dans le ganglion sentinelle. Chez le dernier patient avec mélanome, les CTs ont été retrouvées lors d'une récurrence au niveau inguinal. Il avait bénéficié d'un curage inguinal qui a mis en évidence deux ganglions contenant des CTs.

Les trois patients avec des mélanomes avaient une indication de l'antécédent de la maladie lymphoproliférative dans les rapports d'anatomopathologie. Le dernier cas n'avait pas cette indication. Il a été diagnostiqué d'un cancer pulmonaire et avait bénéficié, lors de la chirurgie de résection, d'un curage ganglionnaire. Lors de la révision de ses coupes histologiques, nous avons mis en évidence la présence de CT dans deux ganglions. À noter que ce patient avait développé de manière synchrone un cancer du poumon et un cancer du sein. À la suite de notre diagnostic de la maladie lymphoproliférative, nous pouvons affirmer qu'il avait présenté de manière simultanée trois cancers.

Les 4 patients ont été présentés aux colloques multidisciplinaires dont 3 patients après la réalisation du traitement chirurgical. Deux patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant par immunothérapie. Les précisions, quant aux traitements des différents patients, trouvées lors de la relecture des rapports des colloques multidisciplinaires étaient :

- Pas de traitement adjuvant en raison du second cancer et de l'âge avancé.
- Traitement adjuvant : pour traiter la leucémie lymphoïde chronique avant le second cancer en raison de son atteinte à la moelle ; pour traiter le second cancer en raison de métastase au niveau du foie et des ganglions

3.5.4. Suivi et évolution

Deux patients ont stoppé leur suivi au CHUV pour le poursuivre dans une autre structure ou pour une raison inconnue. La durée médiane du suivi du second cancer était de 18 mois avec un minimum de 12 mois et un maximum de 24 mois.

Le tableau ci-dessous résume l'évolution de la leucémie lymphoïde chronique et du second cancer chez les patients avec des CTs. Le patient, pour lequel la découverte de la leucémie lymphoïde chronique s'est faite lors de la révision des coupes histologiques, n'a pas bénéficié d'un suivi de la maladie lymphoproliférative et donc son évolution était inconnue.

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

Tableau 5 : Évolution des maladies oncologiques pour les patients avec CT.
ML ; maladie lymphoproliférative. SC ; second cancer

	Récidive ML	Progression ML	Rémission ML	Stable ML	Inconnu ML
Récidive SC	-	1	-	-	1
Progression SC	-	1	-	1	-
Rémission SC	-	-	-	-	-
Stable SC	-	-	-	-	-
Inconnu SC	-	-	-	-	-

Pour trois patients, la progression ou la récurrence du cancer non traité avait provoqué un changement d'attitude thérapeutique. La patiente, qui a été diagnostiquée d'un cancer pulmonaire et d'un cancer du sein de manière synchrone, n'avait pas reçu de traitement adjuvant. Elle a finalement eu une progression d'un de ces cancers qui a nécessité une immunothérapie. Le patient qui avait bénéficié du traitement adjuvant pour le second cancer, a eu une bonne évolution de celui-ci, néanmoins il a eu une progression de l'atteinte de certains ganglions par la leucémie lymphoïde chronique. Les Oncologues ont donc dû changer le traitement et ont décidé de reprendre le suivi hématologique pour la maladie lymphoproliférative. Pour le dernier patient, la progression du second cancer lors de la chimiothérapie pour la leucémie lymphoïde chronique avait nécessité un arrêt précoce de cette chimiothérapie pour rapidement traiter le second cancer qui progressait.

Aucun des quatre patients ayant développé une CT n'était décédé.

4. Discussion

La discussion se déroule sur deux axes.

Le premier axe porte sur la comparaison entre le groupe de patient inclus dans l'étude qui n'a pas développé de CT ganglionnaire (N=24) et le groupe de patient qui ont développé une CT ganglionnaire (N=4). En effet, peu de patients inclus dans l'étude ont développé le phénomène recherché, ce pourquoi il est intéressant de comparer les deux groupes afin de savoir si des caractéristiques spécifiques sont mises en évidence chez les patients ayant développé une CT ganglionnaire. De plus, les caractéristiques retrouvées sont comparées avec ceux mis en évidence dans la littérature.

Le deuxième axe expose les limitations et les bénéfices de l'étude.

4.1. Comparaison des patients sans CT versus avec CT

4.1.1. Caractéristiques des patients

Alors que dans notre échantillon de patients sans CT, la proportion entre homme et femme est plus ou moins semblable, les patients avec une CT sont majoritairement des femmes (cf. Tableau 6 en annexe). Ceci ne semble pas s'expliquer par une incidence augmentée chez la femme de mélanome ou de leucémie lymphoïde chronique. En effet, la majorité des patients

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

qui ont manifesté des CTs ont eu une leucémie lymphoïde chronique et un mélanome et ces deux cancers ont une incidence augmentée chez l'homme ((6), (5)).

Les éléments favorisant l'apparition d'une CT sont soit des facteurs de risque des deux cancers, soit des prédispositions génétiques amenant à la survenue de plusieurs cancers (7). Dans la littérature, les facteurs de risque communs entre un mélanome et une leucémie lymphoïde chronique sont l'immunosuppression et les ondes UV par l'exposition au soleil (8). Les facteurs de risque communs entre un cancer pulmonaire et une leucémie lymphoïde chronique sont une immunodéficience, des infections à EBV ou H. Pylori et le tabac (9). Cependant, les facteurs de risque des CTs n'ont pas été confirmés par de larges études et sont donc encore mal déterminés.

Comme nous pouvons le voir dans le tableau 6 en annexe, le BMI, le tabac, l'antécédent oncologique et les infections ne semblent pas être des facteurs de risque pour le développement de CT. Par ailleurs, la moitié des patients ayant une CT ont une immunodéficience lors du diagnostic du second cancer. L'immunodéficience ou l'immunosuppression pourrait être donc un élément favorisant l'apparition d'une CT. Il n'y a pas de données concernant l'exposition aux ondes UV.

Les patients ayant une CT ne semble pas avoir un risque augmenté de développer plus de cancer. Néanmoins, il faut prendre en considération que notre étude compare un petit nombre de patient avec CT par rapport à ceux sans.

4.1.2. Maladies lymphoprolifératives

Dans la littérature, les cas de CT comprenant une maladie lymphoproliférative et un mélanome sont majoritairement composés de cas de leucémie lymphoïde chronique. Nous pouvons donc supposer que les patients avec un mélanome et une leucémie lymphoïde chronique ont un risque augmenté de développer une CT. En effet, les autres types de cancer, inclus dans notre étude, étaient associés, lors de CT, à des types de maladies lymphoprolifératives plus variés.

Aucun cas de CT entre une leucémie lymphoïde chronique et un cancer pulmonaire n'a été retrouvé dans la littérature. Dans notre étude, le patient avec CT associant une leucémie lymphoïde chronique et un cancer pulmonaire, découverts de manière synchrone à un cancer du sein, est donc possiblement un cas extrêmement rare.

Les patients avec leucémies lymphoïdes chroniques sont particulièrement à risque de présenter un cancer pulmonaire ou un mélanome associé (10). Cette association entre les mélanomes, les cancers pulmonaires et les leucémies lymphoïdes chroniques pourrait expliquer que ce type de maladie lymphoproliférative soit majoritaire chez les patients avec CT. Ceci se vérifie, dans notre étude, pour les patients inclus avec des mélanomes car 3 patients sur 4 ont une leucémie lymphoïde chronique. Cependant, seulement 2 patients inclus avec des cancers pulmonaires sur 10 ont présenté une leucémie lymphoïde chronique. Il est aussi possible que la leucémie lymphoïde chronique favorise le développement de CTs. En effet, chez les 9 patients avec cette maladie oncologique inclus dans l'étude, des CTs ont été retrouvés chez tous les cas (N=4) qui ont eu des métastases ganglionnaires du cancer solide.

Comme indiqué dans le tableau 7 mis en annexe, les CTs touchent la même tranche d'âge que les patients n'ayant pas développé ce phénomène. Dans la littérature, les CTs semblent être

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

diagnostiquées chez les personnes de plus de 50 ans. En effet, l'âge est un facteur de risque pour l'apparition de cancer ainsi que des maladies lymphoprolifératives et semble donc être un facteur de risque pour l'apparition de CT. Par ailleurs, le traitement de la maladie lymphoproliférative ne semble pas être un facteur de risque à l'apparition de CT à moins qu'il provoque une immunosuppression présente lors du développement du second cancer. Le nombre de patient ayant un suivi, pas de suivi ou un traitement pour la maladie lymphoproliférative est presque équivalent entre les deux groupes de patients.

4.1.3. Second cancer

Le tableau 8 en annexe montre que, dans le collectif des patients n'ayant pas de CT, le temps entre la maladie lymphoproliférative et le second cancer est dix fois plus court que dans le groupe des patients ayant des CTs. Il s'agit cependant de petits groupes avec des valeurs dispersées dans les deux groupes. En effet, les valeurs minimales et maximales sont presque égales entre les deux groupes. Néanmoins, le temps entre les deux cancers pourrait favoriser l'apparition d'une perturbation immunitaire due à la maladie lymphoproliférative qui favoriserait un second cancer tel que le cancer pulmonaire et mélanome pour lesquels une immunosuppression est un facteur de risque. Nous pouvons estimer que plus le temps entre les deux diagnostics est long, plus la leucémie lymphoïde chronique peut évoluer vers une invasion des ganglions lymphatiques.

Les patients ayant développé une CT ont tous subi un curage ganglionnaire et, dans tous les ganglions, des cellules de la leucémie lymphoïde chronique ont été retrouvées alors que des cellules métastatiques du second cancer ne touchaient qu'un ou deux ganglions, généralement le ganglion sentinelle. Dans la littérature, deux « case report » mettent en évidence des CT entre une leucémie lymphoïde chronique et un mélanome dans plusieurs ganglions avec une invasion de tous les ganglions analysés par la maladie lymphoproliférative alors que des métastases du mélanome ne sont trouvées que dans une partie des ganglions ((8), (11)).

D'après des données, récoltées entre 2005 et 2017, par chaque service d'oncologie du CHUV, nous avons pu effectuer une estimation du pourcentage de cancer N+ (avec des métastases ganglionnaires) opéré au CHUV : 26% des mélanomes, 28 % des cancer du sein, 23% des cancers du rectum et 50% des cancers du côlon. Ces données n'ont pas pu être obtenues pour le cancer du poumon. Dans notre étude, 10 patients sur 28 sont des cancers N+ ce qui correspond globalement au pourcentage retrouvé dans les données du CHUV. Cependant, en analysant plus précisément quel cancer est N+ dans notre étude, il est mis en évidence que les 4 cas de mélanomes sont N+, 3 cas de cancer pulmonaire sur 10 sont N+, 2 cas de cancer du sein sur 7 sont N+ et 1 cas de cancer colorectal sur 7 est N+. Dans notre collectif de patients inclus, les patients avec des mélanomes et des cancers pulmonaires avaient des stades donc plus avancés. Ceci pourrait expliquer pourquoi nous avons des patients avec CT associant une maladie lymphoproliférative et ces deux types de cancers solides alors que, dans la littérature, il semble plus courant de trouver des patients avec des CTs comprenant une maladie lymphoproliférative et les deux autres types de cancers solides.

Dans tous les rapports d'anatomopathologie, des patients qui ont développé un mélanome, l'antécédent de la maladie lymphoproliférative était mentionné. Cependant dans notre collectif de patients inclus, la majorité des demandes d'analyses anatomopathologiques ne

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

rapportaient pas d'information sur l'antécédent de maladie lymphoproliférative. Trois coupes histologiques ont donc été revues par la Professeur de Leval afin de déterminer si une CT est présente. Grâce à cette révision, un cas de CT a pu être révélé. Dans un article paru en 2018, une cohorte comprenant 100 CTs a été étudiée et a mis en évidence que les maladies lymphoprolifératives de bas grade, en majorité des leucémies lymphoïdes chroniques, sont manquées lors de la première analyse histologique. De plus, ils ont nécessité régulièrement un rapport supplémentaire (12). Il est donc possible que plusieurs cas de CT restent inconnus en raison d'un manque d'information transmise aux Pathologues.

La moitié des patients qui ont développé des CTs, tout comme la moitié de ceux qui n'en ont pas développé, ont reçu un traitement adjuvant. Il ne semble pas que le phénomène de CT ait un impact plus important sur la décision d'effectuer un traitement adjuvant que le diagnostic d'une double malignité. L'âge avancé, la double malignité ou la présence de métastases au niveau ganglionnaire ont été les éléments principaux influençant la mise en place d'un traitement adjuvant. Cependant, peu de données ont été retrouvées concernant la décision ou pas d'effectuer un traitement adjuvant.

Dans notre étude, le traitement dont ont bénéficié les patients ayant une CT, a été dirigé contre le cancer qui est le plus invasif et de moins bon pronostic. Puis, le traitement a été régulièrement réévalué afin de déterminer l'évolution plus ou moins favorable des deux cancers. Pour trois des quatre patients ayant une CT, il y a eu une progression ou une récurrence du cancer non traité qui a provoqué un changement d'attitude thérapeutique. En raison du manque d'étude sur l'attitude thérapeutique adaptée aux CTs, cette méthode de traitement est la plus courante dans les « case report » de la littérature ((3), (13), (4)).

4.1.4. Suivi et survie

La moitié des patients ayant une CT ont été perdus de vue pour une raison inconnue ou parce que le suivi a été effectué dans un autre établissement que le CHUV. Comme indiqué dans le tableau 9 en annexe, lors de la dernière visite au CHUV des patients ayant une CT, la moitié d'entre eux ont eu une progression ou une récurrence de leur leucémie lymphoïde chronique et tous ont une progression ou récurrence de leur second cancer. Dans le groupe des patients inclus, les proportions étaient moindres avec un tiers d'entre eux qui ont eu une récurrence ou une progression de leurs maladies lymphoprolifératives ou du second cancer. Les CTs semblent donc péjorer le pronostic des patients. Ceci pourrait s'expliquer de deux façons :

Tout d'abord, Pour les patients avec une maladie oncologique sans métastases, le pronostic est le plus souvent déterminé par l'invasion du cancer dans les ganglions lymphatiques. Dans notre étude, les patients ayant des CTs avaient un infiltrat de deux cancers dans un ou plusieurs ganglions. De plus, seul 9 patients avaient une invasion soit de la maladie lymphoproliférative, soit du second cancer dans les ganglions lymphatiques, sans avoir d'évidence de CT. Il semble donc probable que les patients ayant une CT puissent avoir un moins bon pronostic, comparés à ceux sans ce phénomène.

Puis, pour les mélanomes, l'épaisseur tumorale mesurée en mm (indice de Breslow) et la présence ou l'absence d'ulcération sont les facteurs pronostics les plus importants dans la prédiction de la survie des patients. De plus, l'indice de Breslow dirige la prise en charge thérapeutique avec la réalisation d'une résection du ganglion sentinelle s'il est supérieur ou égal à 1 mm. Dans le cas de mélanomes d'épaisseur comprise entre 0,75 mm et 1 mm, le

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

risque de métastases ganglionnaires est estimé à 5% (14). Dans notre étude, l'indice de Breslow des trois patients ayant une CT, avec des mélanomes, se situe entre 2.4 mm et 5.5 mm. Ils ont donc un risque élevé de métastases ganglionnaires. Alors que le patient ayant un mélanome sans CT inclus dans notre étude a un indice de Breslow à 1.75 mm. Les indications sur l'ulcération n'ont pas été relevées dans les dossiers médicaux.

En effet, dans la littérature, une étude, rassemblant 12 cas de CTs composées de leucémie lymphoïde chronique et mélanome, met en évidence une survie globale diminuée par rapport à celle de patients avec seulement une leucémie lymphoïde chronique (15).

Concernant la survie des patients, dans un article paru en 2009, une révision du système de staging des mélanomes cutanés a été effectué sur la base d'une étude de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Staging Data base et a corrélé ce staging aux taux de survie des patients (16). Le stade T est déterminé par l'épaisseur, l'ulcération et le nombre de mitose par mm² visionné lors de l'examen histopathologique. Le stade N est défini par le nombre de ganglions contenant des métastases et s'ils contiennent des micros ou des macros métastases. Puis, le stade M varie selon l'organe où se trouvent les métastases à distance. D'après les données des 3 patients avec mélanome ayant des CTs, nous pouvons estimer que les staging TNM sont : T4 N1 M0, T3 N1 M0 et T3 N2 M0. Selon l'article, le taux de survie à 5 ans est de 70% pour le stade T1-4 N1 et de 39% pour le stade T1-4 N2.

Le stade des maladies lymphoprolifératives est majoritairement inconnu pour les patients ayant développé des CTs. Cependant, il aurait été intéressant de le connaître pour estimer leur pronostic. En effet, la classification de Rai est associée à la survie médiane : au stade 0, la survie médiane est de 150 mois ; aux stades I et II, les survies médianes sont de 101 et 71 mois ; aux stades III et IV, la survie médiane est de 19 mois (5). L'unique patient ayant une CT, dont la classification Rai est connu, a un stade 0. Il devrait donc avoir une survie de 150 mois. Ce patient a malheureusement été perdu de vue après 12 mois de suivi et avait une progression de sa leucémie lymphoïde chronique associée à une récurrence du mélanome.

Une étude de l'International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project a réuni des patients avec un diagnostic de cancer pulmonaire entre 1999 et 2010 afin d'évaluer si l'invasion de ganglions lymphatiques par la maladie oncologique est un bon facteur pronostic. Ils ont conclu que le stade N est effectivement un bon moyen d'évaluer le pronostic des patients. Ils ont corrélé notamment le stade N avec les taux de survies. La survie à 5 ans des patients : avec N0, 60% ; avec N1, 37% ; avec N2, 23% ; avec N3, 9% (17). Le stade N du cancer pulmonaire du patient de notre étude avec une CT était N1, il devrait donc avoir une survie d'environ 37% à 5 ans.

Le taux de survie dépendant de chaque cancer diagnostiqué chez les patients avec CT est très variable selon le cancer et son stade. Dans notre étude, le patient avec une CT contenant un cancer pulmonaire semble être celui avec le moins bon pronostic. Ceux avec des CTs associées à des mélanomes ont un pronostic péjoré en fonction du Breslow et du nombre de ganglions avec des métastases du mélanome. Cependant, ces patients avec des CTs ont eu un suivi limité à 2 années. Il serait donc intéressant de réaliser une nouvelle étude dans 3 ans afin d'évaluer si le taux de survie des patients est péjoré par rapport aux pronostics de cette étude.

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

4.2. Bénéfices et limitations de l'étude

Dans la littérature, la majorité des articles sur les CTs sont des « case report » et aucun cas de CTs entre une leucémie lymphoïde chronique et un cancer pulmonaire n'a été décrit d'après nos recherches. Notre étude apporte donc une nouvelle série de cas de CT avec un cas encore jamais décrit dans la littérature à notre connaissance.

Bien que plusieurs « case report » aient abordé l'importance du diagnostic de CT pour la prise en charge du patient, notre étude semble être la première à reprendre les cas de CT apparus durant une certaine période afin d'analyser la prise en charge et le pronostic, puis les comparer à ceux n'ayant pas développé de CT.

Concernant les limitations de notre étude, le petit nombre de cas de CT mis en évidence restreint la représentativité de nos analyses. Il aurait été intéressant, par exemple, d'inclure les patients atteints de cancers de la prostate qui nécessitent notamment une exérèse de ganglions lors du staging ou d'élargir notre étude aux cas de maladie lymphoproliférative découvert après d'autres cancers solides.

Les détails des colloques multidisciplinaires n'ont pas été trouvés pour plusieurs patients, ainsi le résultat du colloque est souvent signalé dans la lettre de sortie sans mention des raisons de la prise en charge. Ceci a restreint la possibilité de comprendre le choix d'un traitement par rapport à un autre et d'évaluer l'impact du diagnostic de CT sur la prise en charge. De plus, la période d'inclusion des patients est rapprochée de celle de la réalisation de l'étude. En effet, deux cas de CT ont été diagnostiqués durant la dernière année de notre étude. Ceci ne permet que peu de recul quant à l'évolution des maladies oncologiques et la survie des patients.

Dans la littérature, il y a deux théories expliquant la survenue de CTs. La première est que les deux tumeurs se développent indépendamment l'une de l'autre et se retrouvent « par hasard » dans le même ganglion. La seconde est que des phénomènes immunologiques dus à une tumeur favorisent le développement de l'autre (18). Deux études, avec des « case report » de CT, se sont intéressées aux anomalies génétiques retrouvées au niveau des deux tumeurs sans réussir à établir un lien pouvant expliquer leur développement concomitant ((19), (11)). Une étude immunologique des coupes histologiques des CTs de notre étude aurait permis d'apporter des nouvelles informations. Cependant, en raison du manque de temps et de moyen, cette recherche n'a pas pu s'effectuer. Il serait intéressant de reprendre nos données afin de réaliser cette analyse lors d'une prochaine étude.

5. Conclusions

Les CTs sont bien un phénomène rare avec seulement 4 cas retrouvés dans les ganglions lymphatiques des patients ayant une maladie lymphoproliférative et un cancer du sein, du poumon, colorectal ou mélanome au CHUV entre 2005 et 2015. Cependant, le phénomène est sous-estimé puisque la notion de maladie lymphoproliférative est parfois oubliée dans la demande d'examen anatomopathologique et que même des Pathologues confirmés peuvent passer à côté de ce diagnostic supplémentaire dans l'analyse de métastases ganglionnaires.

Nous pouvons supposer que le risque de retrouver une CT est plus élevé lorsqu'un patient a un diagnostic de mélanome, un antécédent de leucémie lymphoïde chronique associée et une immunodéficience.

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

Lors de diagnostic de CT, l'attitude thérapeutique est, le plus souvent, de traiter initialement le cancer avec le moins bon pronostic, puis de réaliser un suivi régulier des maladies oncologiques. Il est souvent nécessaire de réévaluer l'attitude thérapeutique selon l'évolution des cancers. Le diagnostic de CT a donc rendu le traitement plus complexe mais, dans notre étude, il n'a pas plus d'influence sur l'initiation d'un traitement adjuvant que la double malignité.

Globalement, il n'y a pas de protocole concernant le traitement de patients avec des CTs. Il est donc important d'évaluer les patients au cas par cas avec des discussions aux colloques multidisciplinaires afin de déterminer le traitement le plus adapté à chaque situation.

La réévaluation des coupes anatomopathologiques de quatre patients a mis en évidence un nouveau cas de CT. Ce patient présentait déjà un cancer pulmonaire et un cancer du sein de manière synchrone. En raison de son âge, les cliniciens ont préféré ne pas effectuer de traitement adjuvant. Par la suite, un des cancers a récidivé, ce pourquoi une immunothérapie a été débutée. Ce cas souligne l'importance de réévaluer régulièrement la prise en charge des patients qui présentent deux cancers synchrones, avec ou sans CT.

La survie des patients est difficile à évaluer en raison de la période de notre étude qui est relativement proche de la période du recueil de données. En effet, le manque de recul ne nous donne que peu d'information sur l'évolution des patients. Malgré tout, nous constatons que les patients ayant une CT ont un pronostic péjoré comparé aux patients sans CT. En effet, ils ont tous eu une progression ou une récurrence de la leucémie lymphoïde chronique ou du second cancer moins de deux ans après le diagnostic de CT. Il serait intéressant d'effectuer une étude dans 3 ans afin de déterminer la survie à 5 ans.

Nous n'avons malheureusement pas eu la possibilité d'analyser les coupes d'anatomopathologie afin de réaliser des analyses complémentaires sur des paramètres biologiques qui auraient pu nous aider à comprendre les raisons d'apparition de CT et du pronostic péjoré dans le cas de patients ayant développés des CTs. Cependant, ceci pourrait être effectué dans une étude ultérieure à l'aide de nos données.

6. Bibliographie

1. Farma JM, Zager JS, Barnica-Elvir V, Puleo CA, Marzban SS, Rollison DE, et al. A collision of diseases : chronic lymphocytic leukemia discovered during lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 ;20(4) :1360–4.
2. Gero D, de Leval L, Sempoux C, Demartines N, Matter M. Classification of collision tumors : a new proposal based on TNM stages. En préparation ;
3. El Demellawy D, Ross C, Sur M, Alowami S. Synchronously diagnosed lymph nodal collision tumor of malignant melanoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma : case report. *Diagn Pathol*. 2007 ;2 :34.
4. Sasaki S, Hatanaka K, Sahara N, Uekusa T, Hirayama K, Shirahata A, et al. Collision tumor of primary malignant lymphoma and adenocarcinoma in the colon : report of a case. *Surg Today*. 2010 ;40(10) :975–81.
5. Netgen. Leucémie lymphoïde chronique : quand débiter le traitement ? *Revue Médicale Suisse* [On line]. 2013 [Cited 2017 Mar 30]. Available from :

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

<https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-402/Leucemie-lymphoide-chronique-quand-debuter-le-traitement>

6. Tripp MK, Watson M, Balk SJ, Swetter SM, Gershenwald JE. State of the science on prevention and screening to reduce melanoma incidence and mortality : The time is now. *CA Cancer J Clin.* 2016 ;
7. Czapiewski P, Majewska H, Tomaszewski D, Biernat W. Coexistence of tumorlet and marginal zone B-cell lymphoma in the lung. *Pathol Res Pract.* 2010 ;206(7):508–10.
8. Cantor AS, Moschos S, Jukic DM. A principal case of multiple lymphoid collision tumors involving both B-cell chronic lymphocytic leukemia and metastatic malignant melanoma. *Dermatol Online J [On line].* 2010 [cited 2018 Mar 13] ;16(7). Available from : <https://escholarship.org/uc/item/3vn9m70w>
9. Radman I, Sucić M, Serventi-Seiwerth R, Boban D, Marković-Glamocak M, Ries S, et al. Patient with immunoproliferative disease and lung carcinoma : a case report. *Diagn Cytopathol.* 2005 ;32(2) :97–102.
10. Dasanu CA, Alexandrescu DT. Risk for Second Nonlymphoid Neoplasms in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Medscape Gen Med.* 2007 ;9(4) :35.
11. Dueber JC, Coffin CM. Collision of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and melanoma. *Blood.* 2013 ;121(24) :4819–4819.
12. Himchak E, Marks E, Shi Y, Wang Y. Did I Miss It ? Discovering Hidden Coexisting Hematological Neoplasms : A Single Institutional Review of 100 Collision Tumors. *Int J Surg Pathol.* 2018 ;1066896917752862.
13. Kawashima O, Sakata S, Kamiyoshihara M, Maeshima A, Ishikawa S, Morishita Y. Primary pulmonary collision tumor including squamous cell carcinoma and T-cell lymphoma. *Lung Cancer Amst Neth.* 1999 ;23(1) :67–70.
14. Gero D, Queiros da Mota V, Boubaker A, Berthod G, de Leval L, Demartines N, et al. Accuracy of sentinel lymph node dissection for melanoma staging in the presence of a collision tumour with a lymphoproliferative disease. *Melanoma Res.* 2014 ;24(4) :371–6.
15. Netgen. Diagnostic histopathologique du mélanome primaire en 2011, et après ? *Revue Médicale Suisse [On line].* 2011 [Cited 2018 Mar 18]. Available from : <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-289/Diagnostic-histopathologique-du-melanome-primaire-en-2011-et-apres>
16. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol.* 2009 ;27(36) :6199–206.
17. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project : Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2015 ;10(12) :1675–84.

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

18. Kakarala K, Sadow PM, Emerick KS. Cervical lymph node collision tumor consisting of metastatic squamous cell carcinoma and B-cell lymphoma. *The Laryngoscope*. 2010 ;120 Suppl 4 : S156.
19. La Starza R, Pierini T, Pastorino L, Albi E, Matteucci C, Crescenzi B, et al. Cytogenetic/mutation profile of chronic lymphocytic leukemia/malignant melanoma collision tumors of the skin. *Mol Cytogenet*. 2018 ;11 :6. 1.

7. Remerciements

J'aimerais adresser mes remerciements les plus sincères au Dr Matter, mon tuteur durant cette étude, pour sa disponibilité, ses connaissances et son soutien qui ont permis la réalisation de l'étude.

J'aimerais notamment remercier la Professeur de Leval, la Professeur Sempoux ainsi que le Dr Brouland, de l'Institut de pathologie du CHUV, pour leurs précieux conseils, pour avoir donné de leurs temps afin de revoir les coupes histopathologiques et pour la relecture de mon dossier.

Finalement, je remercie M. Chodanowski, de l'unité de valorisation des données et des échantillons, pour le temps passé sur l'extraction de donnée et Dresse Seraina Faes, cheffe de clinique en Chirurgie Viscérale, « team colorectal » ainsi que Mme Anne-Laure Nicoulaz du Centre du sein CHUV qui nous ont fournis des chiffres concernant l'activité de leur service.

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

8. Annexes

8.1. Tableaux de comparaisons

Tableau 6 Comparaison des caractéristiques des patients inclus/patients avec CT

	NON CT (N : 24)	CT (N : 4)
Homme : Femme	12 : 12	1 : 3
BMI (>25)	16	2
Tabac	10	1
Immunodéficience	2	2
Maladie auto-immune	2	1
Maladie infectieuse	3	0
Antécédent familiale oncologique	10	1
Nombre de cancers	2 (max 6, min 2)	2 (max 4, min 2)

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

Tableau 7 Comparaison des maladies lymphoprolifératives avec des patients inclus/patients CT

MALADIE LYMPHOPROLIFERATIVE	NON CT (N : 24)	CT (N : 4)
Age lors du diagnostic (médiane, années)	63.5 (min 43, max 91)	60 (min 52, max 67, 1 inconnu)
Nb de LLC	5	4
Grade selon Rai	4 ; 6	4 ; 0
	3 ; 2	3 ; 0
	2 ; 3	2 ; 0
	1 ; 1	1 ; 0
	0 ; 2	0 ; 1
	Non connu ; 10	Non connu ; 3
Suivi (O : N)	18 : 6	2 : 2
Cancer synchrone avec le second cancer	10	1
État lors du diagnostic du second cancer (pour les diagnostics asynchrones)	Stable/rémission : 10	Stable/rémission : 1
	Progression/récidive : 3	Progression/récidive : 1
	Non connu : 1	Non connu : 1
Traitement	Pas de traitement ni suivi : 3	Pas de traitement ni suivi : 1
	Traitement : 16	Traitement : 2
	Suivi : 5	Suivi : 1

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

Tableau 8 Comparaison des seconds cancers avec des patients inclus/patients CT

SECOND CANCER	NON CT (N=24)	CT (N=4)
Age lors du diagnostic (médiane, années)	68 (min 50, max 92)	73.5 (min 65, max 84)
Temps entre les 2 cancers (médiane, mois)	11 (min 0, max 252)	192 (min 0, max 240, 1 inconnu)
Type de cancer	Poumon ; 9	Poumon ; 1
	Sein ; 7	Sein ; 0
	Colorectal ; 7	Colorectal ; 0
	Mélanome ; 1	Mélanome ; 3
Nb de ganglions analysés (médiane)	14.5 (min 1, max 33)	16 (min 10, max 29)
Antécédent de maladie lymphoproliférative dans les rapports d'anatomopathologie (O : N)	9 : 15	3 : 1
Colloques multidisciplinaires (O : N)	20 : 4	4 : 0
Traitement adjuvant (O : N)	14 : 10	2 : 2

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

Tableau 9 Comparaison des suivis et survies avec des patients inclus/patients CT

SUIVI ET SURVIE	NON CT (N=24)	CT (N=4)
Perte de vue (O : N)	15 : 9	2 : 2
Temps de suivi après second cancer (mois)	29 (min 0, max 150)	18 (min 12, max 24)
Évolution de la maladie lymphoproliférative	Stable ou rémission : 13	Stable ou rémission : 1
	Progression ou récurrence : 8	Progression ou récurrence : 2
	Non connu : 3	Non connu : 1
Évolution du second cancer	Stable ou rémission : 18	Stable ou rémission : 0
	Progression ou récurrence : 6	Progression ou récurrence : 4
	Non connu : 0	Non connu : 0
Mortalité (nb décès)	4	0

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

8.2. Revue de littérature

CT AVEC CANCER COLORECTAL				
NOM	ANNEE	TYPE ETUDE	TYPE CANCER SOLIDE	TYPE MALADIE LYMPHOPROLIFERATIVE
Coexisting primary malignant lymphoma and adenocarcinoma of the large intestine in an IgA-deficient boy	1984	case report, review	adenocarcinoma rectosig	lymphoma large cell caecum
Colliding/concomitant tumors of the intestine: Report of 3 cases	2003	series cases	adenocarcinoma	lymphoma à cell T non specified
Collision tumor of primary malignant lymphoma and adenocarcinoma in the colon: report of a case	2010	case report	adenocarcinoma	lymphoma malign
Collision in the colon: concurrent adenocarcinoma and diffuse large B-cell lymphoma in the same tumor	2011	case report	adenocarcinoma	lymphoma B diffus
[Rectal non-Hodgkin lymphoma with concomitant rectal adenocarcinoma: a case report and literature review]	2011	case report	adenocarcinoma	lymphoma non hodgkinien
Collision tumors in the gastrointestinal tract: a rare case series	2012	series cases, review	adenocarcinoma	lymphoma MALT
Synchronous adenocarcinoma and extranodal natural killer/T-cell lymphoma of the colon: a case report and literature review	2013	case report, review	adenocarcinoma	ENKTL
Collision tumor of low-grade B-cell lymphoma and adenocarcinoma with tuberculosis in the colon: a case report and literature review	2014	case report, review	adenocarcinoma	lymphoma B low grade
Collision tumor consisting of primary follicular lymphoma and adenocarcinoma in the cecum: A case report and literature review	2016	case report, review	adenocarcinoma	lymphoma folliculaire primaire
Rectal adenocarcinoma in association with lymphoma ("collision tumor")	1990	case report	adenocarcinoma	lymphoma

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

CT AVEC CANCER DU SEIN				
NOM	ANNEE	TYPE ETUDE	TYPE CANCER SOLIDE	TYPE MALADIE LYMPHOPROLIFERATIVE
Collision tumors with synchronous presentation of breast carcinoma and lymphoproliferative disorders in the axillary nodes of patients with newly diagnosed breast cancer: a case series	2011	series cases	carcinoma	lymphoma
A rare case of non-invasive ductal carcinoma of the breast coexisting with follicular lymphoma: A case report with a review of the literature	2014	series cases	ductal carcinoma	lymphoma folliculaire
Concurrent lymphoma and metastatic breast carcinoma in the axillary, confounding sentinel lymph-node biopsy	2004	case report	carcinoma	lymphoma bas grade
Chronic Lymphocytic Leukemia and Invasive Ductal Carcinoma Presenting as a Collision Breast Tumor	2015	case report	ductal carcinoma	CLL
Concurrent Invasive Ductal Carcinoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Manifesting as a Collision Tumor in Breast	2007	case report, review	ductal carcinoma	CLL
Synchronous presentation of breast carcinoma and lymphoma in the axillary nodes	2006	case report	carcinoma	lymphoma
Concurrent interfollicular Hodgkin's disease and metastatic breast carcinoma in lymph nodes.	1996	case report	carcinoma	lymphoma hodgkin
Collision tumor: invasive ductal carcinoma in association with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in the same breast.	2006	case report	ductal carcinoma	MALT
Invasive ductal carcinoma and chronic lymphocytic leukemia: a unique case of collision tumor in breast.	2011	case report	ductal carcinoma	CLL
Breast carcinoma metastatic to a lymphoma: report of a case with review of literature	1999	case report, review	carcinoma	non hodgkin lymphoma

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

CT AVEC CANCER PULMONAIRE				
NOM	ANNEE	TYPE ETUDE	TYPE CANCER SOLIDE	TYPE MALADIE LYMPHOPROLIFERATIVE
Patient with immunoproliferative disease and lung carcinoma: a case report	2005	case report	squamous cell carcinoma	Non-Hodgkin's lymphoma
Primary pulmonary collision tumor including squamous cell carcinoma and T-cell lymphoma	1999	case report	squamous cell carcinoma	lymphoma cell t
Coexistence of tumorlet and marginal zone B-cell lymphoma in the lung.	2010	case report	tumorlet	lymphoma cell b marginal
Lymph node collision tumor of non-small cell lung carcinoma and chronic lymphocytic leukemia.	2011	case report	ca pulm non à petite cells	diffuse large b cell lymphoma
Lymph Node Collision Tumor Consisting of Metastatic Pulmonary Adenocarcinoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Case Report	2017	case report	adenocarcinoma pulmonary	lymphoma cell b
A case of adult T-cell leukemia/lymphoma with primary lung cancer.	2009	case report	non connu	t cell leukemia

« Collision tumor » chez les patients atteints d'une maladie lymphoproliférative en association avec un cancer du sein, un cancer colorectal, un cancer pulmonaire ou un mélanome.

CT AVEC MELANOME				
NOM	ANNEE	TYPE ETUDE	TYPE CANCER SOLIDE	TYPE MALADIE LYMPHOPROLIFERATIVE
Collision of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and melanoma	2013	case report	melanoma	CLL/SLL
Merkel cell carcinoma and chronic lymphocytic leukemia (collision tumor) of the arm: a diagnosis by fine-needle aspiration biopsy.	2007	case report	merkel cell carcinoma	CLL/SLL
Synchronously diagnosed lymph nodal collision tumor of malignant melanoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: case report.	2007	case report	melanoma	CLL/SLL
A principal case of multiple lymphoid collision tumors involving both B-cell chronic lymphocytic leukemia and metastatic malignant melanoma.	2010	case report	melanoma	CLL/SLL
A collision of diseases: chronic lymphocytic leukemia discovered during lymph node biopsy for melanoma.	2012	series case	melanoma	CLL/SLL
Collision tumor of primary merkel cell carcinoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, diagnosed on ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: A unique case report and review of literature.	2014	case report, review	merkel cell carcinoma	CLL/SLL
Accuracy of sentinel lymph node dissection for melanoma staging in the presence of a collision tumor with a lymphoproliferative disease.	2014	series case, review	melanoma	CLL/SLL
Cervical lymph node collision tumor consisting of metastatic squamous cell carcinoma and B-cell lymphoma.	2011	case report	squamous cell carcinoma	b cell lymphoma
Cytogenetic/mutation profile of chronic lymphocytic leukemia/malignant melanoma collision tumors of the skin	2018	case report	melanoma	CLL/SLL