

Embolies pulmonaires tumorales

SARANDA SAHITI^a, Dr SAMUEL ROTMAN^{b,c} et Dr MALIK BENMACHICHE^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 2034-7

Les embolies pulmonaires tumorales sont caractérisées par l'occlusion des vaisseaux pulmonaires par des embolus tumoraux pouvant toucher les artères proximales (macroembolies) ou les petits vaisseaux (microembolies). Elles se présentent principalement sous forme d'une dyspnée progressive associée à une hypertension pulmonaire (HTP) et un cœur pulmonaire subaigu. Le diagnostic est difficile, posé le plus souvent post-mortem. Il est rarement obtenu en combinant plusieurs examens (CT-scan thoracique, scintigraphie de ventilation-perfusion, cytologie de l'artère pulmonaire, biopsie). Le traitement repose sur celui de la maladie oncologique sous-jacente. Le pronostic est sombre et les patients décèdent généralement en quelques semaines à quelques mois. C'est une cause rare d'HTP à considérer même en l'absence de diagnostic oncologique préalable.

Pulmonary tumor embolism

Pulmonary tumor embolism is characterized by the occlusion of pulmonary vessels by tumor clots, which can be found in the proximal arteries (macro-embolism) or the small vessels (micro-embolism). The clinical presentation is mainly a progressive dyspnea associated with pulmonary hypertension and subacute cor pulmonale. The diagnosis is difficult, mostly made post-mortem. It is rarely obtained through a combination of multiple diagnostic tests (chest CT, ventilation-perfusion scanning, pulmonary artery cytology, biopsy). Treatment is based on the one of the underlying cancer. The prognosis is poor, and patients usually die within weeks to months. It is a rare cause of pulmonary hypertension that must be considered even without a prior oncological diagnosis.

INTRODUCTION

Les embolies pulmonaires (EP) dans le cadre de maladie thromboembolique sont fréquentes chez les patients atteints d'un cancer (syndrome de Trousseau).¹ Les embolies pulmonaires tumorales (EPT), beaucoup plus rares, sont caractérisées par l'occlusion des vaisseaux pulmonaires par des embolus tumoraux provenant d'une tumeur maligne. Elles sont une cause rare d'hypertension pulmonaire (HTP).² Les patients présentent généralement une dyspnée progressive associée à un cœur pulmonaire subaigu. Le diagnostic est difficile et il est le plus souvent posé post-mortem.³

VIGNETTE CLINIQUE

Un patient de 78 ans, en bonne santé habituelle, est hospitalisé pour une dyspnée progressive. Un CT-scan thoracique met en

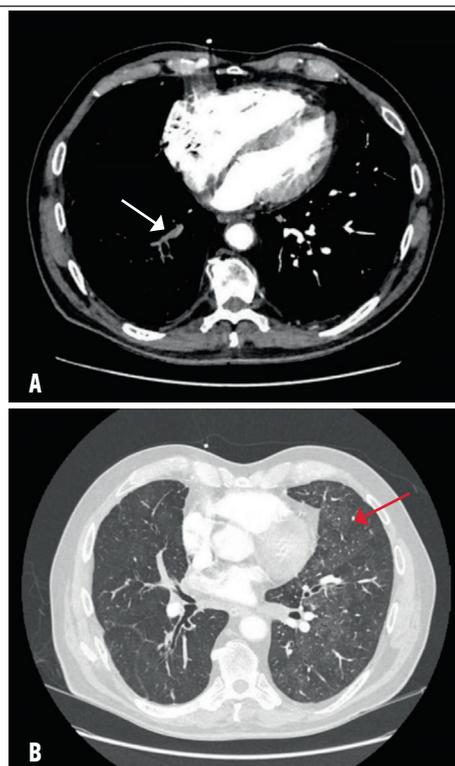
évidence des EP segmentaires droites avec répercussions sur les cavités cardiaques droites, et des images de verre dépoli diffus (figure 1). Une anticoagulation orale est initiée. À noter que le patient a été pris en charge 4 mois auparavant en Thaïlande pour une pneumonie basale droite, compliquée par un épanchement parapneumonique.

L'évolution est défavorable à J5, avec le développement d'une insuffisance respiratoire sévère nécessitant une intubation orotrachéale. Le bilan microbiologique, effectué en raison d'un état subfébrile avec syndrome inflammatoire, ne décelez pas d'infection bactérienne, virale ou mycotique. Un nouveau CT-scan thoracique (figure 2) montre une extension proximale de l'EP, ainsi qu'un foyer de bronchopneumonie lobaire inférieure gauche et une plage de verre dépoli. Il y a également une adénopathie médiastinale de 19 mm, laissant suspecter une néoplasie. Au vu de l'aggravation de l'EP sous anticoagulation orale, un traitement d'héparine IV est instauré. Une antibiothérapie à large spectre est débutée.

L'évolution est marquée par une difficulté du sevrage ventilatoire. Une échocardiographie transthoracique (ETT) montre

FIG 1 CT-scan thoracique effectué à l'admission

A.: embolies pulmonaires segmentaires droites (flèche blanche); B.: infiltrats diffus en verre dépoli (flèche rouge).



^aService de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne,

^bService de pathologie clinique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne,

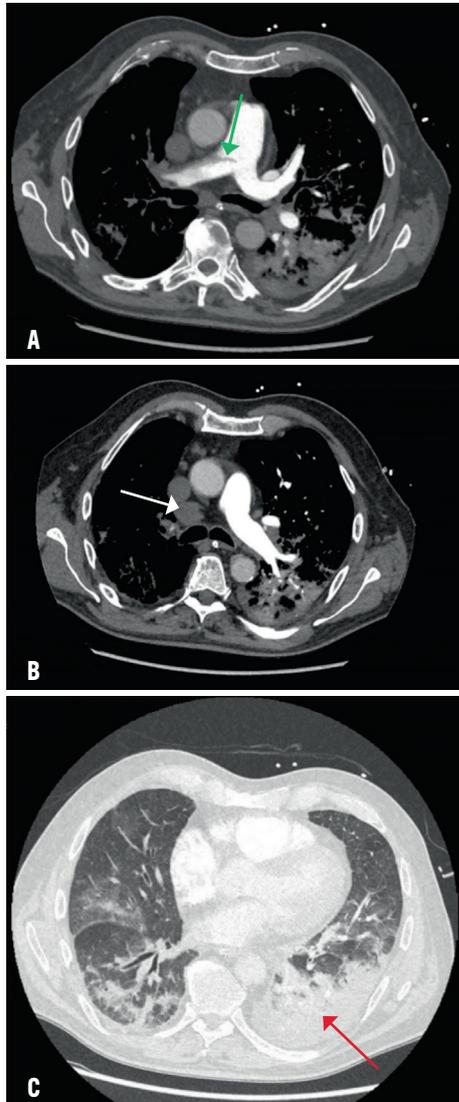
^cUniversité de Lausanne, 1015 Lausanne

sahiti.saranda1@gmail.com | samuel.rotman@chuv.ch

malik.benmachiche@chuv.ch

FIG 2 CT-scan thoracique effectué après 5 jours d'hospitalisation

A.: extension proximale de l'embolie pulmonaire avec un thrombus s'étendant au sein de l'artère pulmonaire droite et du tronc artériel pulmonaire (flèche verte); B.: adénopathie médiastinale droite (flèche blanche); C.: foyer de bronchopneumonie lobaire inférieure gauche (flèche rouge).



une fraction d'éjection du ventricule gauche à 50% et un ventricule droit (VD) dilaté avec une dysfonction modérée. Un cathétérisme artériel pulmonaire révèle un débit cardiaque réduit et une HTP sévère. Un traitement par dobutamine puis lévosimendan et diurétique est débuté.

Après une évolution transitoirement favorable et une extubation, le patient présente une majoration de ses besoins en oxygène à J40. Le CT-scan thoracique montre une progression de l'EP et une majoration de l'élargissement du tronc pulmonaire, évoquant une aggravation de l'HTP.

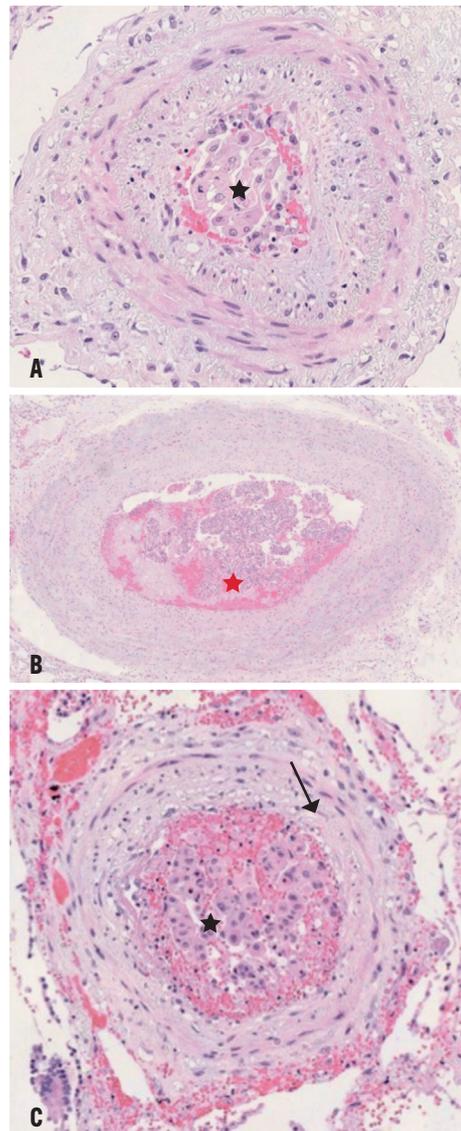
Les investigations effectuées suite à la progression de l'EP sous anticoagulation permettent d'exclure un sous-dosage d'anticoagulant, une thrombopénie induite par l'héparine, ou

un syndrome des anticorps antiphospholipides. Aucune thrombose veineuse profonde n'est retrouvée. Un PET-CT montre un hypermétabolisme de l'adénopathie médiastinale, suspecte de néoplasie.

L'évolution est défavorable et le patient présente un choc cardiogène dans un contexte de défaillance aiguë du cœur droit. Il décède à J42 après une tentative de réanimation. L'autopsie révèle un carcinome épidermoïde moyennement différencié du lobe supérieur gauche, mesurant 0,9 cm, avec dissémination intravasculaire diffuse, de multiples métastases ganglionnaires ainsi que la présence de thromboses vasculaires disséminées, fibrineuses et tumorales (figure 3), bilatérales, avec infarctus pulmonaires hémorragiques et nécrotiques, en partie surinfectés. Il y a également une cardiopathie hypertrophique avec des signes d'HTP marqués.

FIG 3 Examen histologique de l'artère pulmonaire

A.: embolie carcinomateuse intraluminal (étoile noire); B.: thrombus cruorique (étoile rouge); C.: la paroi artérielle présente une légère hyperplasie des fibres musculaires lisses (flèche noire).



Le patient est donc décédé d'une défaillance cardiaque droite sur HTP aiguë dans un contexte d'EPT.

PRÉVALENCE

Selon les séries d'autopsies, de 0,19⁴ à 26% des patients avec tumeurs solides présentent des EPT, mais le décès est attribuable à l'EPT chez seulement 8% d'entre eux.⁵ L'incidence de l'EPT est augmentée selon le type histologique (carcinome à grandes cellules, hépatocarcinome et adénocarcinome) et le site de la tumeur (poumon, ovaire, rein et foie).⁴

PROCESSUS PHYSIOPATHOLOGIQUE

Les EPT conduisent à une HTP en raison de l'obstruction directe des vaisseaux pulmonaires par les embolus tumoraux ainsi que du remodelage vasculaire induit par l'interaction entre les cellules emboliques et l'environnement local. En effet, les embolus tumoraux ont un niveau élevé de résistance à la recanalisation et sont susceptibles de conduire à une obstruction progressive et irréversible des vaisseaux sanguins. L'occlusion du lit artériel pulmonaire augmente la résistance vasculaire. Lorsqu'il y a une obstruction de 60 à 80% du lit artériel pulmonaire, la capacité d'adaptation du système vasculaire pulmonaire est altérée. Ce seuil pourrait déterminer quels patients sont symptomatiques.^{3,6}

CLASSIFICATION

Les cellules tumorales envahissent la circulation artérielle pulmonaire de différentes façons.^{3,6,7}

1. Macroembolisation: gros embolus tumoraux (provenant principalement des sites tumoraux primaires qui sont reliés par la veine cave au VD) obstruant les artères pulmonaires proximales.
2. EPT microscopique: embolus tumoraux microscopiques impliquant les petits vaisseaux, responsables d'une HTP subaiguë retrouvée dans la majorité des cas.
3. Microangiopathie thrombotique tumorale pulmonaire (MTTP).
4. Carcinomatose lymphangitique: envahissement microvasculaire pulmonaire faisant partie de l'atteinte lymphatique généralisée.
5. EPT causée par une combinaison des mécanismes ci-dessus.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Il s'agit principalement d'une dyspnée progressive associée à un cœur pulmonaire subaigu. Dans les cas de macroembolisme, la présentation peut être brutale avec un cœur pulmonaire aigu.⁸ D'autres symptômes aspécifiques (toux, douleurs thoraciques et abdominales) peuvent y être associés.⁸ À l'examen clinique, le patient est généralement tachycarde et hypoxémique. Il présente parfois des signes de décompensation cardiaque droite. L'HTP, suivie d'une défaillance ventriculaire droite, mène au décès en quelques semaines à quelques mois.^{6,9,10}

EXAMENS DIAGNOSTIQUES

La gazométrie artérielle montre une hypoxémie et une alcalose respiratoire.³ Une tachycardie et une déviation axiale droite peuvent être visualisées à l'électrocardiogramme. L'ETT retrouve des signes d'HTP et une dysfonction ventriculaire droite.

La radiographie du thorax est généralement sans particularité.³ Le CT est le plus souvent normal en cas d'EPT microscopique.^{2,9,10} Rarement, des motifs «d'arbre en bourgeons», un aspect perlé des artères pulmonaires périphériques, des infiltrats en verre dépoli¹¹ ou des infarctus périphériques³ ont été décrits. En cas d'atteinte lymphatique, un infiltrat interstitiel ou des cloisons dilatées peuvent s'observer.⁶ L'angio-CT permet de visualiser des macroembolies dans les artères pulmonaires proximales,^{12,13} mais il ne permet pas de différencier une thromboembolie d'une EPT.⁴

La scintigraphie de ventilation-perfusion révèle de multiples défauts sous-segmentaires qui sont typiquement nombreux, symétriques et périphériques.¹⁴ Bien qu'étant un examen utile, la sécurité doit être discutée chez les patients souffrant d'HTP, quelle que soit l'étiologie. L'injection d'albumine macroagrégée radiomarquée présente un risque d'HTP fatale.⁶

L'angiographie pulmonaire a une sensibilité et une spécificité médiocres pour la détection des embolus tumoraux microscopiques, car localisés dans les artères petites ou moyennes.³

L'utilisation d'un cathétérisme cardiaque droit (un cathéter artériel pulmonaire peut être en place pour une surveillance hémodynamique) pour réaliser une cytologie de l'artère pulmonaire peut confirmer la présence d'une maladie tumorale. La sensibilité et la spécificité de cet examen sont incertaines¹⁵ et il ne se pratique pas au CHUV.

La biopsie pulmonaire chirurgicale est le gold standard, mais elle est généralement contre-indiquée car les patients sont souvent gravement hypoxémiques et hémodynamiquement instables. La biopsie transbronchique est une alternative, bien que l'HTP sévère représente une contre-indication relative en raison du risque hémorragique élevé.¹¹ Les embolus tumoraux étant résistants à la recanalisation et au traitement fibrinolytique, des embolectomies chirurgicales sont parfois effectuées pour retirer des macroembolies et c'est habituellement à ce moment-là que le diagnostic correct est posé.¹⁶

MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE TumorALE PULMONAIRE

Dans la MTTP, les cellules tumorales circulent dans le système vasculaire pulmonaire et adhèrent à l'endothélium. Elles obstruent les petites artères et artérioles, activent le système de coagulation notamment par le biais du facteur tissulaire, et libèrent des médiateurs inflammatoires et des facteurs de croissance tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) qui initient le recrutement des macrophages et la prolifération intinale.¹⁷ Par conséquent, ces mécanismes induisent une thrombose, une prolifération fibrocellulaire de

l'intima et une hyperplasie des fibres musculaires lisses, conduisant à une sténose ou à une occlusion des vaisseaux affectés. Sur le plan fonctionnel, la résistance vasculaire pulmonaire augmente et une HTP avec cœur pulmonaire aigu s'installent.⁷

La prévalence de la MTTP dans les séries de cas d'autopsie de carcinome est estimée entre 1,4 et 3,3%. Elle est plus importante dans le cancer gastrique (16,7%).¹⁸

Dans la grande majorité des cas, le diagnostic est posé post-mortem. Au laboratoire, les patients présentent principalement une élévation des D-dimères et des lactates déshydrogénases (LDH). Une anémie (avec éventuellement des schizocytes), une thrombocytopenie et une coagulation intravasculaire disséminée peuvent être présentes. Sur le plan radiologique, Godbole retrouve dans sa revue que 70% des patients ont des anomalies à la radiographie du thorax. Au CT-scan, on peut observer un aspect de verre dépoli, la présence de nodules, principalement centrolobulaires, des adénopathies médiastinales et/ou hilaires, des épaissements septaux, ainsi que des consolidations. L'ETT et la cytologie de l'artère pulmonaire retrouvent les mêmes anomalies que dans l'EPT. L'histologie, obtenue à la biopsie ou lors de l'autopsie, montre des cellules tumorales dans la lumière des vaisseaux précapillaires pulmonaires, associées à un thrombus cruorique ainsi qu'une hyperplasie fibrocellulaire de l'intima vasculaire.¹⁸ Il s'agit des seuls examens pouvant confirmer le diagnostic et distinguer la MTTP d'une EPT microscopique.⁷

TRAITEMENT

La plupart des patients décèdent quelques semaines après le début des symptômes.⁵ Compte tenu du pronostic et de l'état clinique de ces patients, des interventions thérapeutiques sont rarement réalisées.¹⁹ De plus, il n'y a pas de directives disponibles et seules quelques options de traitement ont été recommandées.⁸

Les thérapies ayant été tentées sont les traitements avancés de l'HTP, les agents antinéoplasiques, les anticoagulants, les diurétiques et les corticostéroïdes.¹⁸ Dans de rares cas, une chimiothérapie et une chirurgie oncologique ont été associées à une survie prolongée.¹¹ Chez des patients avec macroembolie, l'embolectomie, associée ou non à une chimiothérapie, a montré de bons résultats.^{20,21} Dans ces cas, une assistance circulatoire transitoire avec oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) peut être discutée chez les patients présentant une instabilité hémodynamique.^{9,20}

CONCLUSION

L'EPT est une maladie au diagnostic difficile, souvent posé à l'autopsie. C'est une pathologie à considérer également chez des patients sans diagnostic oncologique préalable. Le pronostic est sombre, avec, à l'heure actuelle, des traitements efficaces seulement dans certains cas rares de cancers chimiosensibles.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'embolie pulmonaire tumorale se présente couramment par les symptômes d'une embolie thromboembolique, mais elle peut également se manifester par un large éventail de symptômes non spécifiques, parfois très similaires à ceux d'autres maladies cardiopulmonaires plus courantes
- La présence à la fois d'embolies pulmonaire thrombotique et tumorale doit être envisagée chez tous les patients connus pour un cancer en raison des similitudes
- Il faut penser à l'embolie tumorale chez les patients avec hypertension pulmonaire réfractaire même lorsqu'il n'y a pas de cancer évolutif connu ainsi que chez les patients avec un diagnostic d'embolie pulmonaire qui ne répondent pas à l'anticoagulation

1 Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of First and Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Active Cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2017;117:57-65. DOI: 10.1160/TH15-08-0686.

2 Steiner S, Plehn G, Reinecke P, et al. Disseminated Microvascular Pulmonary Tumor Cell Embolism: A Rare Cause of Fulminant Pulmonary Hypertension. *Onkologie* 2004;27:566-8.

3 *Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic Pulmonary Embolism. *Eur Respir J* 2009; 452-74.

4 Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, et al. Cancer and Pulmonary Embolism – Thrombotic Embolism, Tumor Embolism, and Tumor Invasion Into a Large Vein. *Circ J* 2006;70:744-9.

5 *Winterbauer RH, Eifenbein IB, Ball WC. Incidence and Clinical Significance of Tumor Embolization to the Lungs. *Am J Med* 1968;45:271-90.

6 **Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, et al. Pulmonary Tumor Embolism: A

Review of the Literature. *Am J Med* 2003;115:228-32.

7 Patrignani A, Purcaro A, Calcagnoli F, et al. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy: The Challenge of the Ante- Mortem Diagnosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15: 828-33.

8 Zielińska A, Braun M, Piasecka D, Minc P, Romańska HM. The Diagnostic Challenge in Pulmonary Tumor Embolism in Cancer: A Case Report and Literature Review. *Contemp Oncol (Pozn)* 2020;24:258-62.

9 Mury C, Schneider AG, Nobile A, Rotman S, Liaudet L. Acute Pulmonary Hypertension Caused by Tumor Embolism: A Report of Two Cases. *Pulm Circ* 2015;5:577-9.

10 Liang YH, Kuo SW, Lin YL, Chang YL. Disseminated Microvascular Pulmonary Tumor Embolism from Non-small Cell Lung Cancer Leading to Pulmonary Hypertension Followed by Sudden Cardiac Arrest. *Lung Cancer* 2011;72:132-5.

11 Morin-Thibault LV, Wiseman D,

Fortin M, Couture C, Provencher S. Pulmonary Micro-tumor Emboli Resulting in Paradoxical Emboli: A Case Report. *Pulm Circ* 2018;8:2045893218754853.

12 Chong T, Park J, Aslam HM, Ansari S, Wallach SL. Pulmonary Tumor Embolism: A Rare Cause of Acute Pulmonary Hypertension. *Cureus* 2020;12:e11877.

13 McCabe BE, Veselis CA, Goykhman I, et al. Beyond Pulmonary Embolism; Nonthrombotic Pulmonary Embolism as Diagnostic Challenges. *Curr Probl Diagn Radiol* 2019;48:387-92.

14 Mainardi AS, Trow T. Tumor Emboli: A Rare Cause of Acute Pulmonary Hypertension. *Am J Med* 2017;130:e137-9.

15 Abati A, Landucci D, Danner RL, et al. Diagnosis of Pulmonary Microvascular Metastases by Cytologic Evaluation of Pulmonary Artery Catheter-derived Blood Specimens. *Hum Pathol* 1994;25:257-62.

16 Chandrasekharan R, Bhagavaldas MC, Mathew AJ. Chondrosarcoma Presenting as Dyspnea in a 19-Year-old man: A Case Report. *J Med Case Rep* 2011;5:150.

17 Price LC, Wells AU, Wort SJ. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:421-8.

18 **Godbole RH, Saggarr R, Kamangar N. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy: A Systematic Review. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019851000.

19 Brock SJ, Fuller C, Iveson TJ. Pulmonary Tumor Emboli: A Difficult Ante-mortem Diagnosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;12:56-7.

20 Chung JH, Yeo HJ, Cho HM et al. Treatment of Pulmonary Tumor Embolism from Choriocarcinoma: Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge Through Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2017;49:279-82.

21 Leuzzi G, Melis E, Forcella D, et al. Pulmonary Tumor Embolism with High (18)FDG Uptake Mimicking Lung Metastasis From Renal-cell cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34:325-6.

* à lire

** à lire absolutement