

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021

N° : 110

**THESE  
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat  
Mention D.E.S Anatomie et Cytologie Pathologiques

PAR  
AUSSENAC-BELLE Lucie  
Née le 05/11/1993, née à Romans-sur-Isère

**Implication clinicopathologique de l'extension endo-alvéolaire  
et des angio-invasions chez les patients atteints de carcinomes  
broncho-pulmonaires non à petites cellules de stade I**

Présidente de thèse : Professeur Marie-Pierre CHENARD  
Directrice de thèse : Docteur Véronique LINDNER



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(2001-2011)** M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020  
Année universitaire 2020-2021

HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
**Directeur général :**  
M. GALY Michaël



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Généétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak  
DOLLFUS Héléne

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
Généétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option <b>Bactériologie-Virologie</b> biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Services de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

---

## A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

---

<b>MO135</b>	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	<b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02	<b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	<b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

---

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
  - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
  - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
  - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

**Lc**

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

---

**G1 - PROFESSEURS HONORAIRES**

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

**Légende des adresses :**

**FAC :** Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :**

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

### **Aux membres du Jury,**

#### **A Madame la Professeure Marie Pierre Chenard,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos enseignements, votre disponibilité et pour votre accompagnement tout au long de mon internat. Soyez assurée de toute ma gratitude et de mon profond respect.

#### **A Monsieur le Professeur Georges Noël,**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Vous avez initié ce projet et permis de le mener à bien. Je vous remercie pour votre accompagnement et vos conseils avisés.

#### **A Mesdames les Professeures Anne OLLAND et Céline MASCAUX,**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.  
Veuillez recevoir ici l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

#### **Au Docteur Véronique Lindner,**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Un immense merci pour votre soutien, votre gentillesse, pour vos précieux conseils et mots rassurants tout au long de ce travail. J'ai beaucoup de chance d'avoir pu travailler à vos côtés pendant ces 4 années d'internat. J'espère devenir un jour une pathologiste aussi passionnée et douée que vous.

**A Martin Schmitt et à Joseph Seitlinger**, qui se sont chargés du recueil des données cliniques. Merci pour votre efficacité et votre disponibilité.

**Au Professeur Jean-Pierre Bellocq, au Professeur Sylvie Lantuejoul et au Docteur Audrey Mansuet-Lupo**, merci pour vos idées et vos pistes de réflexions qui m'ont permis d'étayer ce travail.

**Au Docteur Alicia Thiery**, merci pour votre aide pour la partie statistique.

**A l'ensemble des médecins du service d'anatomo-pathologie de Strasbourg,**

**Aux Docteurs Gerlinde Averous, Alina Nicolae, Alina Onea, Noëlle Weingertner, Benoît Lhermitte, Jérôme Olagne et Béatrice Lannes** merci pour tous ces enseignements prodigués au cours de ces 4 années d'internat, pour votre accompagnement, votre disponibilité à toute heure et votre gentillesse.

**Au Docteur Anne Gressel**, toujours disponible, bienveillante et souriante, merci pour tout.

**Au Docteur Pauline Le Van Quyen**, merci pour ta gentillesse et pour ces quelques mois de colocation que j'ai beaucoup apprécié. Les petites pauses potins, Top Chef et Koh Lanta entre deux sessions de biblio ont été salutaires !

**Au Docteur Laetitia Oertel-Volpe**, mon mentor, je te remercie infiniment pour ta patience à toute épreuve et ta gentillesse durant mon premier semestre d'interne, et ceux qui ont suivi ! Tu es vraiment un modèle de sérieux et de rigueur, sauf après quelques mojitos ...

**A toute l'équipe technique du service d'anatomo-pathologie de Strasbourg,**

**A Alex et Fabien**, macroscopistes hors pairs, merci pour votre patience et votre disponibilité !

Aux techniciennes d'immunohistochimie, **Martine, Fabienne, Angélique et Mathilde**, merci pour votre aide qui m'a permis de mener à bien ce travail.

**A Audrey et Christopher**, je vous remercie d'avoir pris le temps de m'aider au désarchivage des lames.



**A toute l'équipe du service d'anatomo-pathologie de Colmar,**

**Aux Docteurs Tortel, Droy-Dupré, Lerintiu, Kleinclaus, Hannedouche,** et à toute l'équipe technique,

J'ai adoré ces 6 mois à Colmar, merci pour tous vos enseignements, votre gentillesse, et ces trop nombreux gâteaux.

**A toute l'équipe du service de dermatologie de Strasbourg,**

Un grand merci pour votre accueil, j'ai énormément appris durant ce semestre.

**Au Docteur Mona Mitcov,** je vous remercie pour votre patience et votre gentillesse.

**A mes cointernes préférés,**

**Marion,** petit rayon de soleil (rose), **Antonin** la machine de guerre, **Aude et Thibaut** les ambianceurs du bureau et de la macro, **Lucas, Sylvain, Louis** ou l'homme aux 1001 chaussettes, **Naomi** (alias Dark Pfohl), **Sandrine et Elizabeth** (je ne désespère pas de venir vous faire un petit coucou à Madagascar un de ces jours), **Eva, Sarra, et Foxy.** Merci pour tous ces fous rires, c'est un plaisir de travailler à vos côtés au quotidien.

**Elodie,** merci d'avoir fait un petit détour par l'anapath pendant dans ton internat, ta présence lumineuse/sucrée/caféinée va me manquer !

**A Cécile,** mon acolyte du premier semestre, devenue une de mes meilleures amies. Merci pour tous ses bons moments (ou pas) passés en macroscopie, en terrasse, ou sur ton balcon, et pour ton soutien dans les moments moins faciles.

**A mes amis,**

**Rémi et Mélanie,** un coup de cœur amical ! Merci pour tous ces bons souvenirs du début d'internat que je garde précieusement en mémoire, hâte de vivre d'autres folles aventures avec vous.

**Emilie et Victor,** une super rencontre avec deux adorables personnes, merci pour ces soirées passées ensemble, et pour ces mémorables cours de danse que l'on pourra bientôt mettre en pratique, croisons les doigts !

**Lucas,** un immense merci pour ton aide et ta patience. Tes facilités sur R m'impressionnent presque autant que tes talents culinaires.

**A toute l'équipe strasbourgeoise**, grâce à qui ces années d'internat resteront un souvenir impérissable : Max, Pauline, Eloïse, Charline, Candice, Christian, Béatrice, Timothée, Julia, Alexis et Carole ...

**Lulu et Solène**, une amitié si précieuse qui dure depuis la P2. Merci pour votre soutien durant toutes ces longues années d'études, entrecoupées de soirées, de cours de zumba, d'ascensions de la Bastille, et de papotage. Vous serez deux excellents médecins, et je suis tellement reconnaissante et chanceuse de vous avoir dans ma vie.

**Anne et Annelise**, du lycée à la thèse, vous avez toujours été là pour partager un petit repas, un goûter, un week-end ou une balade du 3<sup>ème</sup> âge. Merci pour tous ces bons moments, et pour ceux à venir !

**A ma famille,**

**A mes parents**, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté. Vous avez su m'épauler avec bienveillance pendant toutes ces années d'études. Merci pour toutes ces petites attentions, ces pleins d'essence et ces nombreux Tupperwares qui m'ont fait gagner un temps précieux pendant les révisions.

**A mon frère**, un bébé blond devenu un grand barbu qui me fait tourner en bourrique depuis 24 années (mais je te le rends bien). Tu seras un excellent soignant et je suis très fière de toi.

**A mes grands-parents**, merci pour votre soutien, et pour tous ces moments heureux passés à vos côtés. J'espère vous rendre fiers.

**A ma belle-famille**, vous m'avez accueillie avec tant de gentillesse et de bienveillance. Merci pour tout.

**A Antoine**, mon mari. Je te remercie infiniment pour ton soutien sans faille, ton écoute, et la patience dont tu as fait preuve pendant mes moments de doute tout au long de mes études. Sans toi je serais probablement en train d'élever des chèvres dans le Vercors. Tu rends ma vie tellement plus belle et simple.

## Tables des matières

<b>Première partie : Introduction</b> .....	21
<b>1. Contexte actuel</b> .....	21
<b>2. Concept d'extension tumorale microscopique</b> .....	23
<b>3. L'extension endo-alvéolaire</b> .....	25
2.1. <i>Emergence de la notion de STAS</i> .....	25
2.2. <i>STAS, survie et récurrence : données actuelles</i> .....	27
2.3. <i>Impact de la technique chirurgicale</i> .....	28
<b>4. Les angio-invasions</b> .....	28
<b>Deuxième partie: Article</b> .....	31
<b>Introduction</b> .....	33
1. <i>Context</i> .....	33
2. <i>Spread Through Air Spaces</i> .....	33
3. <i>Angioinvasions</i> .....	35
4. <i>Objectives of the study</i> .....	36
<b>Methods</b> .....	37
1. <i>Patients</i> .....	37
2. <i>Histopathological patterns</i> .....	38
3. <i>Survey</i> .....	39
4. <i>Statistical analysis</i> .....	39
<b>Results</b> .....	40
1. <i>STAS</i> .....	40
2. <i>Angioinvasions</i> .....	46
<b>Discussion</b> .....	50
1. <i>STAS</i> .....	50
2. <i>Angioinvasions</i> .....	54
3. <i>Limitations of the study</i> .....	56
<b>Conclusion</b> .....	57
<b>Troisième partie : Discussion</b> .....	58
<b>Quatrième partie : Conclusion</b> .....	67
<b>Abréviations</b> .....	68
<b>Bibliographie</b> .....	69

## Table des illustrations

Table 1: Patient characteristics in the ADC group.....	44
Table 3: Association between AI and patient characteristics in ADC. ....	47
Table 4: Association between AI and patient characteristics in SCC. ....	48
Figure 1: Stades du cancer du poumon selon la classification TNM.....	23
Figure 2: Les différents types d'extension tumorale microscopique.....	24
Figure 3: Les différents sous-types d'extension endo-alvéolaire .....	26
Figure 4: STAS in the context of adenocarcinoma and of squamous cell carcinoma. ....	34
Figure 5: Angioinvasions.....	36
Figure 6: Results of the survey: participants' level of knowledge of tumoral lung pathology. ....	41
Figure 7: Results of the survey: knowledge of STAS according to the level of practice of pulmonary pathology. ....	42
Figure 8: Risk of distant recurrence between AI + and AI - groups in ADC.....	49
Figure 9: STAS and alveolar macrophages in alveoli. ....	51
Figure 10 : TILs and immunohistochemical expression of PD-L1.....	54
Figure 11: Blood and lymphatic vessel invasions assessed by immunohistochemistry with CD31 and D2-40 antibodies.....	55

## **Première partie : Introduction**

### ***1. Contexte actuel***

Le cancer du poumon est le plus meurtrier au monde et tue presque autant de patients que le cancer du sein, du colon et de la prostate réunis. Malgré les récentes avancées en terme de thérapeutiques et de techniques chirurgicales, le pronostic de ces patients reste sombre, avec seulement 17% de survie à 5 ans (1) en France.

Les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) sont les cancers pulmonaires les plus fréquents (80 à 85% des cas). Le traitement, pour les stades I et II, repose en première intention sur la résection chirurgicale, associée à un curage ganglionnaire. La lobectomie est la technique la plus fréquemment employée. La segmentectomie ou la résection limitée sont parfois discutées si la tumeur est de petite taille, périphérique, ou en cas d'altération de la fonction respiratoire. Une chimiothérapie adjuvante est indiquée pour les stades IIA et IIB. Pour les stades IIIA, une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante est proposée, selon la résécabilité de la tumeur. Les patients inopérables ou refusant la chirurgie peuvent bénéficier d'un traitement par radiothérapie stéréotaxique. Pour les stades plus avancés, le traitement repose essentiellement sur la radiochimiothérapie, parfois suivie d'une résection chirurgicale si elle est possible. L'immunothérapie est proposée aux patients avec un cancer au stade métastatique (2).

**Tumeur primitive (T)**

<b>TX</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques
<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable
<b>Tis</b>	Carcinome in situ
<b>T1</b>	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome à invasion minimale
<b>T1a</b>	Tumeur ≤ 1 cm
<b>T1b</b>	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm
<b>T1c</b>	Tumeur >2 cm et ≤ 3 cm
<b>T2</b>	Tumeur >3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension et présentant une des caractéristiques suivantes : - envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène - envahissement de la plèvre viscérale - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
<b>T2a</b>	Tumeur >3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2b</b>	Tumeur >4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur >5 cm et ≤ 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins un des caractères invasifs suivants : - atteinte de la paroi thoracique (y compris tumeur de Pancoast) - atteinte du nerf phrénique - atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde
<b>T4</b>	Tumeur >7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) dans deux lobes différents du même poumon, comportant un envahissement quelconque parmi les structures suivantes : médiastin, cœur, ou gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf récurrent, œsophage, corps vertébraux, carène

**Adénopathies régionales (N)**

<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu
<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scalènes, sus-claviculaires homo- ou controlatérales

**Métastases à distance (M)**

<b>Mx</b>	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance :
<b>M1a</b>	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
<b>M1b</b>	1 seule métastase dans un seul site métastatique
<b>M1c</b>	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

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

Figure 1 : Stades du cancer du poumon selon la classification TNM (3).

Les carcinomes broncho-pulmonaires à petites cellules représentent 15 à 20% des cancers pulmonaires. Ces tumeurs agressives et de mauvais pronostic sont principalement traitées par chimiothérapie, en association à la radiothérapie chez les patients non métastatiques.

L'examen anatomo-pathologique des pièces de résection des tumeurs pulmonaires permet de définir le stade tumoral pTNM du cancer, de préciser les différents critères pronostiques comme l'architecture tumorale, l'infiltration de la plèvre viscérale, les angio-invasions ou les métastases ganglionnaires, et donc d'orienter la stratégie thérapeutique.

## **2. Concept d'extension tumorale microscopique**

Le terme d'extension tumorale microscopique est employé par les radiothérapeutes (4–7), qui cherchent à définir le volume tumoral à irradier en stéréotaxie. Le CTV (Clinical Target Volume) correspond à l'addition du GTV (Gross Target Volume) à une marge couvrant les extensions

tumorales microscopiques, invisibles en imagerie. En termes histologiques, ces micro-extensions correspondent aux angio-invasions, à l'extension endo-alvéolaire et aux extensions tumorales lépidiques. Notre travail se focalise plus particulièrement sur ces deux premiers patterns. Les angio-invasions représentent un facteur pronostique reconnu dans les carcinomes pulmonaires, tandis que l'extension endo-alvéolaire est un critère pronostique plus récemment décrit, et encore controversé.

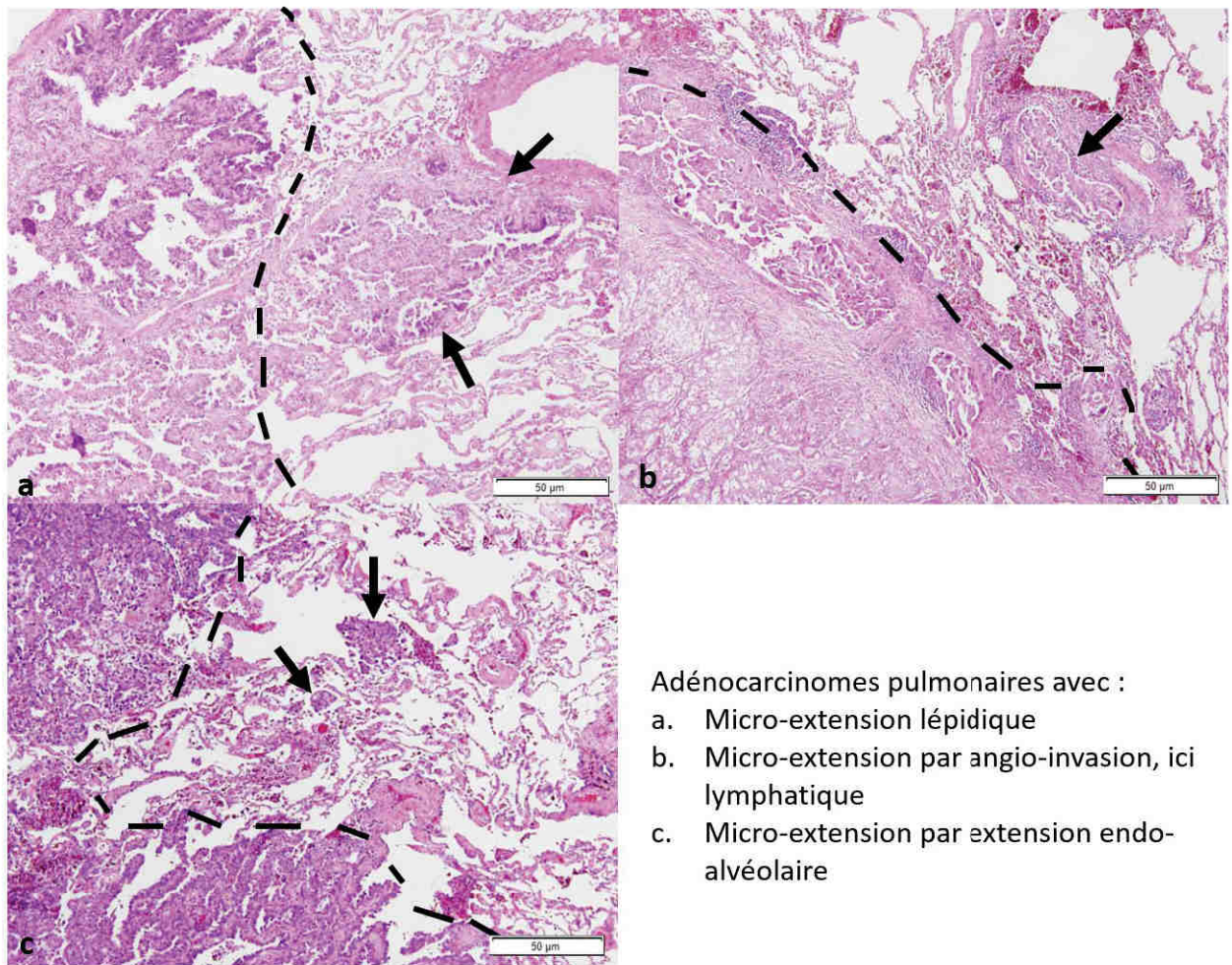


Figure 2 : Les différents types d'extension tumorale microscopique.



### **3. L'extension endo-alvéolaire**

#### *2.1. Emergence de la notion de STAS*

En 2015, la nouvelle classification OMS (8) a mis en lumière un nouveau facteur histopronostique : l'extension endo-alvéolaire (ou STAS, pour Spread Through Air Spaces).

Ce phénomène est décrit dans la littérature depuis plusieurs décennies, sous différents termes, comme « aerogenous extension » (9), « aerogenous spread » (10) ou « islands of tumor cells » (11), sans signification jusqu'alors clairement établie.

Le terme « STAS » est employé pour la première fois par Kadota & al en 2015 (12). Les auteurs définissent ce phénomène par la présence de cellules tumorales dans les espaces aériens au-delà de la limite de la tumeur, même dans la première alvéole bordant la tumeur. Ils subdivisent le STAS en 3 catégories : les structures micropapillaires, les amas solides et les cellules isolées. Dans leur étude, la présence de STAS s'avérait être un facteur de risque de récurrence chez les patients avec un adénocarcinome pulmonaire de stade I traité par résection infra-lobaire.

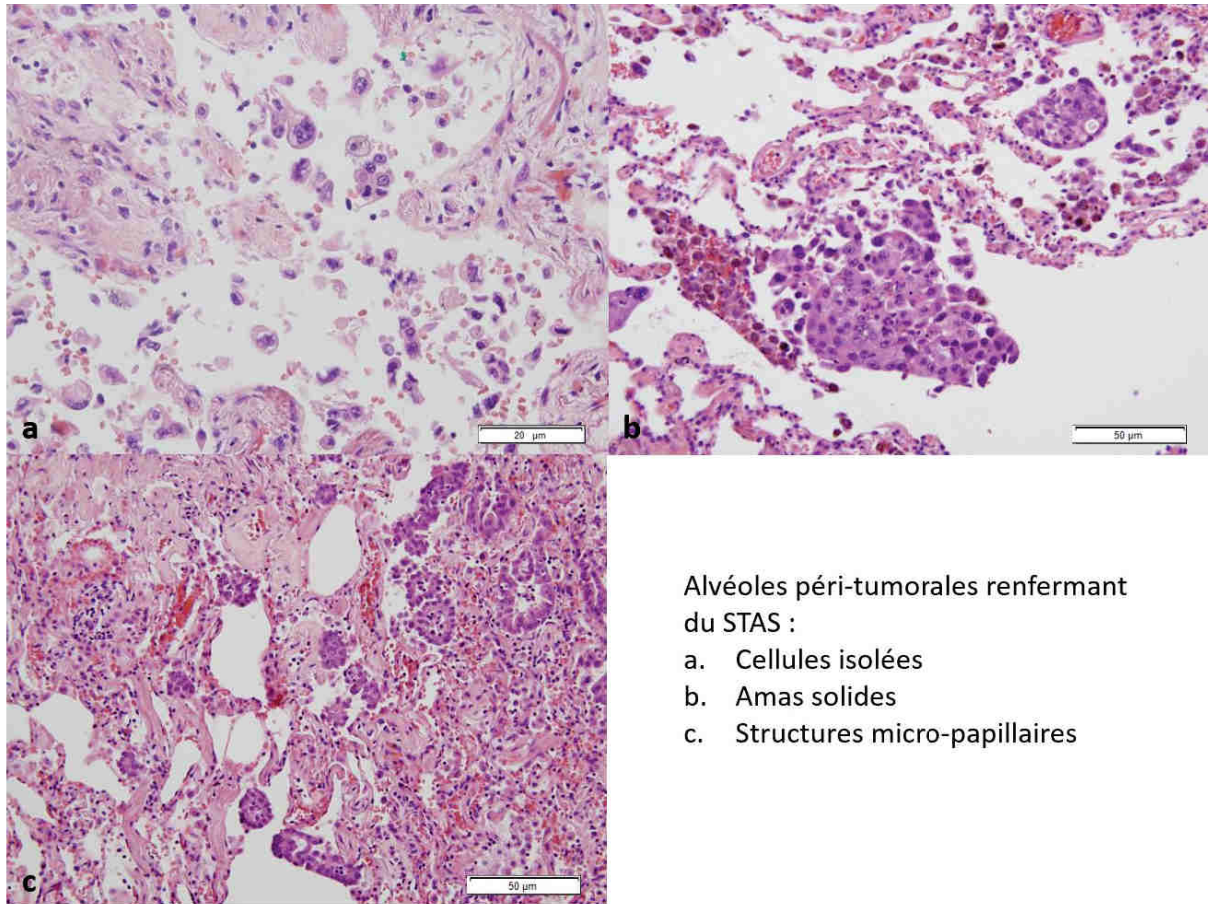


Figure 3 : Les différents sous-types d'extension endo-alvéolaire (STAS).

Suite à ces résultats renforcés par d'autres études (13,14), la classification OMS 2015 des tumeurs pulmonaires a intégré ce nouveau critère d'invasion, défini comme « la présence d'amas tumoraux micropapillaires, solides ou de cellules tumorales isolées au sein des alvéoles du parenchyme pulmonaire, au-delà des limites de la tumeur ». Sa présence exclut donc un diagnostic d'adénocarcinome in situ ou micro-invasif. Selon leurs recommandations (8), il apparaît nécessaire d'indiquer dans les comptes-rendus anatomo-pathologiques la présence de STAS, au même titre que la présence d'angio-invasions ou d'une infiltration de la plèvre viscérale.

## 2.2. STAS, survie et récurrence : données actuelles

Depuis 2015, de nombreuses études se sont intéressées à l'association du STAS à d'autres facteurs pronostiques et à son impact sur la récurrence ainsi que sur la survie des patients.

La fréquence rapportée du STAS est variable. Elle est de 15 à 50% pour les adénocarcinomes (12,14–17), et généralement plus faible, entre 19 et 33% (18–21), pour les carcinomes épidermoïdes. Ce phénomène a également été observé dans d'autres types de cancers pulmonaires primitifs, comme les tumeurs neuroendocrines (22) et les carcinomes pléomorphes (23). Récemment, le STAS a aussi été décrit chez un peu moins de la moitié de patients présentant des métastases pulmonaires d'un cancer colo-rectal (24).

Le STAS est associé à plusieurs caractéristiques démographiques et pronostiques péjoratives, tels que l'âge avancé, le sexe masculin, le tabac, les patterns histologiques les plus agressifs que sont l'architecture micro-papillaire et solide, les angio-invasions, le stade T et les éléments qui le composent comme la taille tumorale et l'invasion pleurale, ainsi que le stade N de la tumeur (14,16,17,21,25–27).

Plusieurs auteurs ont démontré que le STAS est un facteur de risque de récurrence et de décès plus précoce dans les adénocarcinomes, pour les stades avancés (26) mais surtout dans les stades plus précoces, qui ont fait l'objet de nombreuses études (12,15,17,27–32).

La présence de STAS pourrait modifier le stade T des adénocarcinomes : en effet, une étude de Dai & al (15) publiée en 2017 suggère que les tumeurs mesurant de 2 à 3 cm avec du STAS ont un pronostic comparable aux tumeurs de stade IB. En 2020, une seconde étude (33) corrobore ces résultats en démontrant que les patients classés pT1b ou pT1cN0M0 avec du STAS ont un risque de récurrence semblable à celui des patients pT2aN0M0.

Le STAS influe également sur la survie et la récurrence des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde (19,21,34), d'une tumeur neuro-endocrine (22) ou d'un carcinome pléomorphe (23).

### *2.3. Impact de la technique chirurgicale*

Actuellement, pour les CBNPC opérables, la chirurgie recommandée est la résection anatomique (lobectomie, bilobectomie ou pneumectomie), associée à un curage ganglionnaire. Le choix de la technique chirurgicale dépend de la taille tumorale, de sa localisation par rapport à la scissure, à la vascularisation et à l'arbre bronchique (2). Cependant, la tendance actuelle est aux résections infra-lobaires, moins invasives et permettant une meilleure conservation des capacités pulmonaires en post-opératoire (35–37).

Certains articles rapportent une survie altérée et un risque augmenté de récurrence en présence de STAS chez les patients opérés par segmentectomie ou par résection limitée par rapport à ceux ayant bénéficié d'une lobectomie (12,18,29,31,38–41). Ces données sont cependant encore controversées, quelques autres études ne mettant pas en évidence de différence pronostique entre ces différentes techniques chirurgicales (30,42).

## **4. Les angio-invasions**

La présence d'angio-invasions veineuses et lymphatiques fait partie des éléments recherchés en routine par les pathologistes, dans les cas de cancers pulmonaires comme dans d'autres organes.

Certaines classifications TNM, comme celle du foie et du testicule, ont intégré ce critère, la présence d'angio-invasions modifiant le stade T de la tumeur (3). Ce n'est pas le cas pour les

cancers du poumon malgré quelques études soulignant le pronostic significativement altéré en termes de survie et de récurrence chez des patients porteurs d'un CBNPC de stade précoce, non métastatique, avec angio-invasions (43–50)–(51). Sur le plan anatomo-pathologique, aucune recommandation particulière n'est indiquée pour la mise en évidence de ces angio-invasions. Certains pathologistes les recherchent en coloration standard d'hématoxyline-éosine. D'autres ont recours à des colorations des fibres élastiques qui renferment les parois veineuses ou à des techniques immunohistochimiques à l'aide d'anticorps tels que CD-31, CD-34 ou ERG marquant l'endothélium de tous types de vaisseaux. D2-40 est quant à lui un anticorps monoclonal spécifique de l'endothélium lymphatique.

### ***5. Objectifs de l'étude***

Notre intérêt pour le STAS et pour les angio-invasions est né d'un travail portant sur les marges nécessaires à appliquer en radiothérapie stéréotaxique dans les cancers du poumon, indiquée pour les patients de stade I (pT1 à pT2aN0M0) inopérables ou refusant la chirurgie. Afin de redéfinir ces marges, nous avons étudié les extensions tumorales microscopiques incluant la micro-extension interstitielle, les angio-invasions, ainsi que le STAS. Ce projet nous a mené à approfondir notre réflexion sur ces deux derniers patterns.

Les objectifs de notre travail étaient en premier lieu d'évaluer la fréquence du STAS, son association à d'autres facteurs pronostiques et son impact sur la survie ainsi que la récurrence dans notre cohorte. Nous souhaitons également étudier le niveau de connaissance et les pratiques actuelles des anatomopathologistes français concernant ce critère et son intégration dans les comptes-rendus.

Dans un second temps, la cohorte de patients étudiés nous a permis d'aborder les angio-invasions, autre critère pronostique des cancers du poumon pour lequel il n'existe pas de recommandations actuelles précises.

## Deuxième partie: Article

### Clinicopathological implication of Spread Through Air Spaces and angioinvasions in patients with stage I non-small cell lung cancer

L. AUSSENAC-BELLE (1), M. SCHMITT (2), J. SEITLINGER (3), L. GAUER (4), A. THIERY (5), G. MASSARD (6), PE. FALCOZ (6), MP. CHENARD (1), G. NOEL (2), V. LINDNER (1).

(1) Department of Pathology, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

(2) Department of Radiation Oncology, Institut de Cancérologie Strasbourg-Europe, Strasbourg, France

(3) Department of Thoracic Surgery, Nancy Regional University Hospital, Nancy, France

(4) Department of Neurology, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

(5) Department of Public Health, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France.

(6) Department of Thoracic Surgery, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France.

#### ABSTRACT:

**Introduction** - Our study investigates the current status of two histopathological criteria in the prognosis and management of stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). Spread Through Air Spaces (STAS) is a prognostic factor for NSCLC integrated into the WHO classification in 2015. However, this phenomenon is controversial and difficult to differentiate from artifacts. Angioinvasions (AI) are a well-established pejorative factor but are not incorporated into the TNM classification of NSCLC or into the therapeutic decision process.

**Methods** - For this study, 122 stage I adenocarcinomas (ADC) and 48 squamous cell carcinomas (SCC) operated on between 2013 and 2018 at the University Hospitals of Strasbourg were included. The association between STAS, AI and other clinicopathological prognostic features, as well as their influence on survival and relapse, were analyzed. D2-40 and CD31 immunostaining was performed on 46 ADC slides and 22 pT2a SCC slides to assess the added value of these markers for the diagnosis of AI not identified by standard hematoxylin-eosin staining. Finally, the knowledge and practices of French pathologists regarding STAS were studied using an online survey.

**Results** - Among the 202 French pathologists who participated in the survey, more than one-quarter were not familiar with STAS, including 35% of beginners and 65% of confirmed pathologists in pulmonary tumoral pathology. Among the pathologists who were aware of STAS and handled surgical lung specimens, 21% did not systematically look for it, and 15% did not mention it in their reports. This invasion pattern was more often observed within ADC with solid and papillary architecture ( $p=0.02$ ), with a proportion of TILs greater than 20% ( $p=0.01$ ) and with tumoral expression of PD-L1 ( $TPS \geq 1$  and  $\geq 50$ ,  $p < 0.001$ ). Our study showed no impact of STAS on survival or recurrence rates. AI was associated with pleural invasion ( $p=0.002$ ) and TNM stage ( $p < 0.0001$ ) in ADCs and with tumor size ( $p=0.005$ ) and TNM stage ( $p=0.01$ ) in SCCs. AI was a risk factor for distant recurrence of ADC ( $p < 0.0001$ ). Endothelial immunohistochemical markers detected 8.7% and 36% of AI not identified by standard staining for ADC and SCC, respectively.

**Conclusion** - This study revealed a certain lack of awareness regarding STAS among French pathologists, despite its growing importance as a prognostic factor in the literature. The association between STAS, the presence of TILs and PD-L1 tumoral expression suggests a role for immunity in the pathophysiology of this phenomenon. The results obtained concerning AI underline their major prognostic impact on patients diagnosed with tumors still at a localized stage, necessitating the integration of AI assessment into the therapeutic evaluation. More precise recommendations to detect them are necessary to improve their identification.

**KEYWORDS:** Spread through air spaces, angioinvasion, non-small cell lung cancer, thoracic surgery, immunohistochemistry.



## ***Introduction***

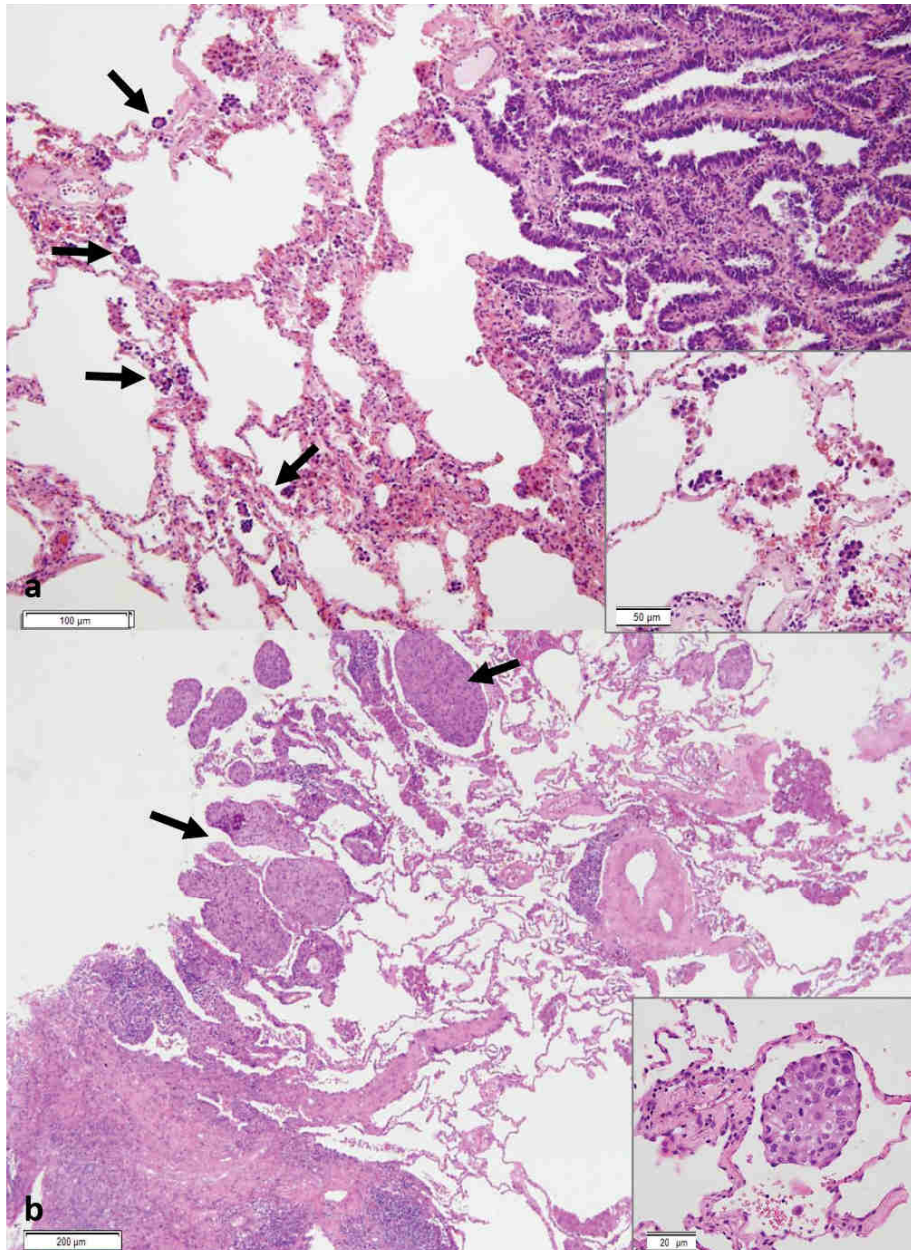
### *1. Context*

Lung cancer is the deadliest cancer in the world, killing almost as many patients as breast, colon and prostate cancer combined. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer, accounting for 80 to 85% of cases. Despite recent advances in treatment and surgical techniques, the prognosis for these patients remains poor, with a 5-year survival rate of only 17% in France (1), all stages combined. For localized stages, the recommended treatment is surgery. More advanced stages benefit from chemotherapy sometimes combined with radiotherapy (2). Stereotactic radiotherapy is a technique that can be used for patients with inoperable stage I tumors or those who refuse surgery.

Microscopic tumor extension (ME) is a term used by radiation therapists seeking to establish sufficient margins for stereotaxic radiotherapy to ensure tumor cells that are not visible are covered (4–7). In histological terms, ME corresponds to angioinvasions (AI), spread through air spaces (STAS) and interstitial microextension.

### *2. Spread Through Air Spaces*

The presence of tumor cell clusters in the alveoli beyond the edge of lung tumors has long been described by pathologists. It is only recently that this phenomenon has been recognized as a new invasion pattern, as well as a poor prognosis factor. The term “Spread Through Air Spaces” or STAS, was mentioned for the first time in the literature by Kadota in 2015 (12) and has been commonly used ever since. 2015 WHO guidelines defined it as “micropapillary clusters, solid nests, or single cells beyond the edge of the tumor into air spaces in the surrounding lung parenchyma”(8).



*Figure 4: a. STAS (arrows) in the context of adenocarcinoma; b. STAS (arrows) in the context of squamous cell carcinoma.*

Since 2015, several studies focused on this invasion pattern have shown that STAS is detected in 15 to 50% (12,14–17) of lung adenocarcinomas (ADC) and in 19 to 33% (19–21,34) of squamous cell carcinomas (SCC). Other histologic types of lung cancer are also of concern,

such as lung neuroendocrine tumors (NETs) and pleomorphic carcinomas (in which STAS is detected in 26% and 40% of tumors, respectively)(22,23).

STAS is related to other poor prognostic criteria, such as older age, male sex, smoking, higher T and N stages, tumor size, aggressive histologic patterns such as micropapillary and solid patterns, angioinvasion (AI) and pleural invasion (14,16,17,21,25,26). It has been established that STAS is an independent risk factor for ADC recurrence and poor patient survival, mainly in the early stages, but also in more advanced cases (12,15,17,26,27,31,32). STAS is also associated with SCC (19,21,34), NET (22) and pleomorphic carcinoma (23) disease recurrence and patient survival.

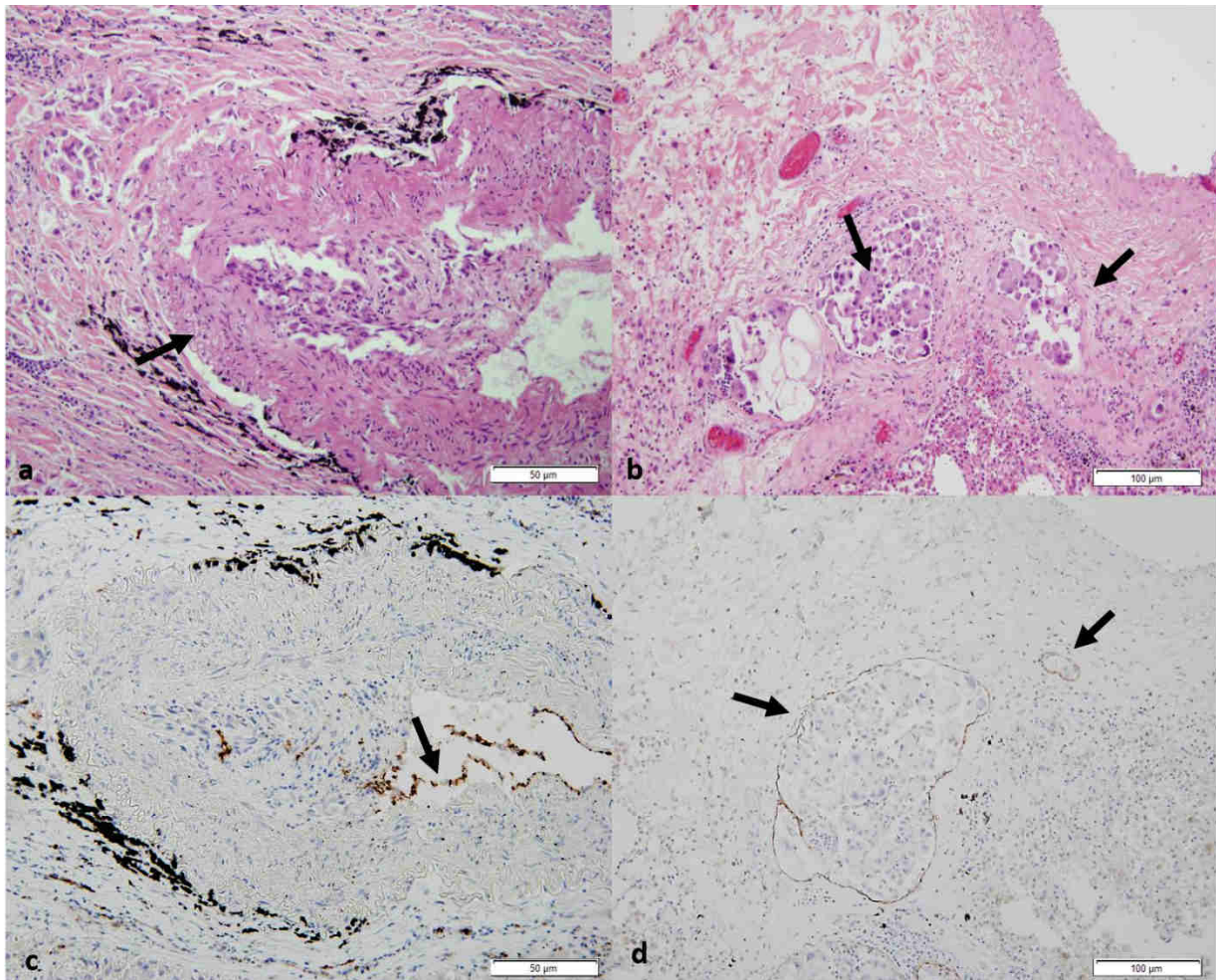
Despite the relevance of this parameter highlighted in several studies, STAS is difficult to identify and differentiate from artifacts, and its value is subject to criticism.

### *3. Angioinvasions*

The presence of AI is a prognostic criterion routinely sought by pathologists, in lung cancers and in other organs. It is now a well-established pejorative factor (43–47,49,50) impacting patient survival and disease recurrence, especially when patients are diagnosed at an early, nonmetastatic stage.

While a few studies have highlighted the significantly impaired prognosis of AI in terms of patient survival and disease recurrence in early-stage, nonmetastatic NSCLC (43–50)–(51), AI are not included in the TNM stage classification for lung cancers. Therefore, their presence does not modify therapeutic management. This may explain why there are no official recommendations for pathologists to detect them. Some pathologists use standard hematoxylin-eosin stain, while others use special elastic fiber stains, such as EVG (Verhoeff Van Gieson), or immunohistochemistry with antibodies directed against endothelial cells, such

as CD31, CD34, and ERG, or more specifically against lymphatic endothelial cells, such as D2-40.



*Figure 5: Angioinvasions: a. Example of blood vessels invasion in adenocarcinoma, highlighted by CD31 antibody in c; b. Example of lymphatic vessels invasion in adenocarcinoma, highlighted by D2-40 antibody in d.*

#### 4. Objectives of the study

The objectives of our study were to investigate association between STAS, clinicopathological characteristics, survival and disease recurrence in our local cohort. In addition, a survey was conducted to evaluate of the current level of knowledge of this recently defined invasion

model and its application in the practice of French pathologists. We also studied the methods of detection of AI, another poor prognostic microscopic tumor extension factor of lung cancer, for which there are no precise pathological guidelines.

## ***Methods***

### *1. Patients*

Our interest in STAS arose during work on stereotactic radiotherapy for lung cancer. A local cohort was initially formed to study the required margins for this technique indicated for stage I (pT1-T2a N0) NSCLC patients with inoperable tumors or refusing surgery. We studied microscopic tumor extension (STAS, angioinvasions and interstitial invasion) to define relevant margins for these patients (data under publication). This project led us to further reflect on STAS and AI.

For our study, we selected patients from a cohort who underwent lung resection at the University Hospital of Strasbourg between 2013 and 2018 with stage pT1-T2a N0 tumors according to the AJCC/UICC 8<sup>th</sup> edition 2017 (3), including 122 primary pulmonary ADC and 48 SCC patients. Patients who received neoadjuvant chemotherapy and who had no CT scan available were excluded.

The clinicopathological parameters collected from the medical charts were age, sex, OMS score, smoking/nonsmoking status, pulmonary comorbidities, surgery type (large resection included lobectomy and pneumectomy, and limited resection included segmentectomy and atypical resection), resection margins, tumor size, histopathological subtype (according to the 2015 World Health Organization (8)), visceral pleural invasion, presence of AI, T and N pathological stages (according the 8th edition 2017 TNM UICC/AJCC staging system), genetic alteration status of *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *ALK* and *ROS1*, and occurrence of recurrence and death.

Local recurrence was defined as recurrence in the ipsilateral hemithorax or mediastinum. Distant recurrence was defined as recurrence in the contralateral lung or mediastinum or in other organs or distant lymph nodes (N3 or M1 in the TNM classification).

## *2. Histopathological patterns*

Hematoxylin eosin-stained slides and pathology reports were reviewed by two pathologists (LAB, VL). The presence of STAS, AI and visceral pleural invasion was assessed. STAS was defined by the presence of tumor cells observed within air spaces in the surrounding lung parenchyma beyond the edge of the main tumor. In addition, the distance between the edge of the tumor and the tumor cells in the furthest air spaces was measured with a micrometer. Immunohistochemistry with CD31 (clone EP78, 1:200, Epitomics) and D2-40 (clone D2-40, 1:25, Dako) antibodies was realized on 46 ADC slides and 22 SCC slides from patients with pT2a tumors, without identification of AI in the hematoxylin eosin stain. Blood vessel invasion (BVI) was diagnosed when endothelial cells were positive for CD31 and negative for D2-40. Lymphatic vessel invasion (LVI) was defined by positivity for both antibodies.

These parameters were complemented by an evaluation of TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes) and PD-L1 tumoral expression (Programmed Death-Ligand 1).

Concerning TILs, we chose to evaluate stromal and intraepithelial tumoral lymphocytic infiltration with a semiquantitative method (0 to 19%, 20 to 49% and 50 to 100%) according to the suggestions of the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group (52).

Positive tumoral PD-L1 expression was defined as 1% or more tumor cells expressing this marker. The expression was assessed by immunohistochemistry using monoclonal mouse anti-PD-L1 antibody (22C3, 1:50, Agilent) by applying the tumor proportion score (TPS), which

corresponds to the percentage of viable tumor cells showing partial or complete membrane staining at any intensity (53).

All immunohistochemical analyses were performed using a Ventana Roche BenchMark Ultra system. Pretreatment was applied for 36 minutes, followed by 32 minutes and 20 minutes of incubation for CD31 and D2-40 antibodies, respectively, followed by a visualization with the ultraView Universal DAB detection Kit (Ventana Roche Systems). For PD-L1, pretreatment lasted 64 minutes, combined to a 32 minutes incubation, followed by visualization with an OptiView DAB detection Kit (Ventana Roche Systems).

### *3. Survey*

An anonymous free survey was created online with the software Google Forms, including 7 questions about private or public sector of practice, occupied position, level of experience in tumoral lung pathology, and knowledge about STAS. This survey was circulated by email to French pathologists through the French Pathology Society (SFP) and the French Pathology Residents and Assistants Association (AFIAP). The results were collected in Google Forms and then extracted into an Excel table.

### *4. Statistical analysis*

The analyses were carried out by a statistician (AT) and a junior doctor (LG), with version 4.0.3 of the software R. Qualitative variables were described as percentages, and quantitative variables were described as their medians and ranges. Correlations between two groups for categorical variables were analyzed with the Chi<sup>2</sup> or Fisher's exact test if the theoretical numbers were insufficient. Quantitative data were compared with Student's t-test if the distribution of the data followed a normal distribution, and if not, a Mann-Whitney test was

performed. Survival and recurrence rates were calculated using the Kaplan-Meier method. Survival was defined as the interval between the date of surgery and the date of death or the date of the last hospital visit. Recurrence-free probability was defined as the interval between the date of surgery and the date of disease recurrence.

P-values under 0,05 were considered statistically significant.

## ***Results***

### *1. STAS*

#### *1.1 Survey*

The participation rate in the survey was about 10%, i.e. 202 responses, taking into account the residents and the pathologists registered in France (54). The participants' level of knowledge of tumoral lung pathology is described in *Figure 6*. Of the pathologists that participated in the survey, 74% handled lung resection specimens, and among them, 66% practiced at an advanced level or were experts in lung pathology.

More than a quarter of the pathologists (26%) who completed the survey and practice lung pathology were not aware of STAS. Considering only pathologists who handle pulmonary surgical specimens, the percentage of pathologists unaware of STAS dropped to 17% (*Figure 7*). In both groups, the majority of the practitioners were confirmed (65 and 73% confirmed vs 35 and 27% beginners).

Among the pathologists who were not aware of STAS, there was an equivalent proportion of private and hospital senior practitioners (29% and 33%, respectively), 16% were assistants/heads of clinics and 20% were residents.



Among those who handled lung resection specimens, 21% did not systematically look for STAS on their slides in histology (equal numbers of experienced and beginner pathologists).

When STAS was recognized, 54% of the pathologists reported its presence in the text of the report only, 31% in the text and in the conclusion, and 15% did not report it at all (representing 42% of pathologists at an advanced level and 58% of beginners).

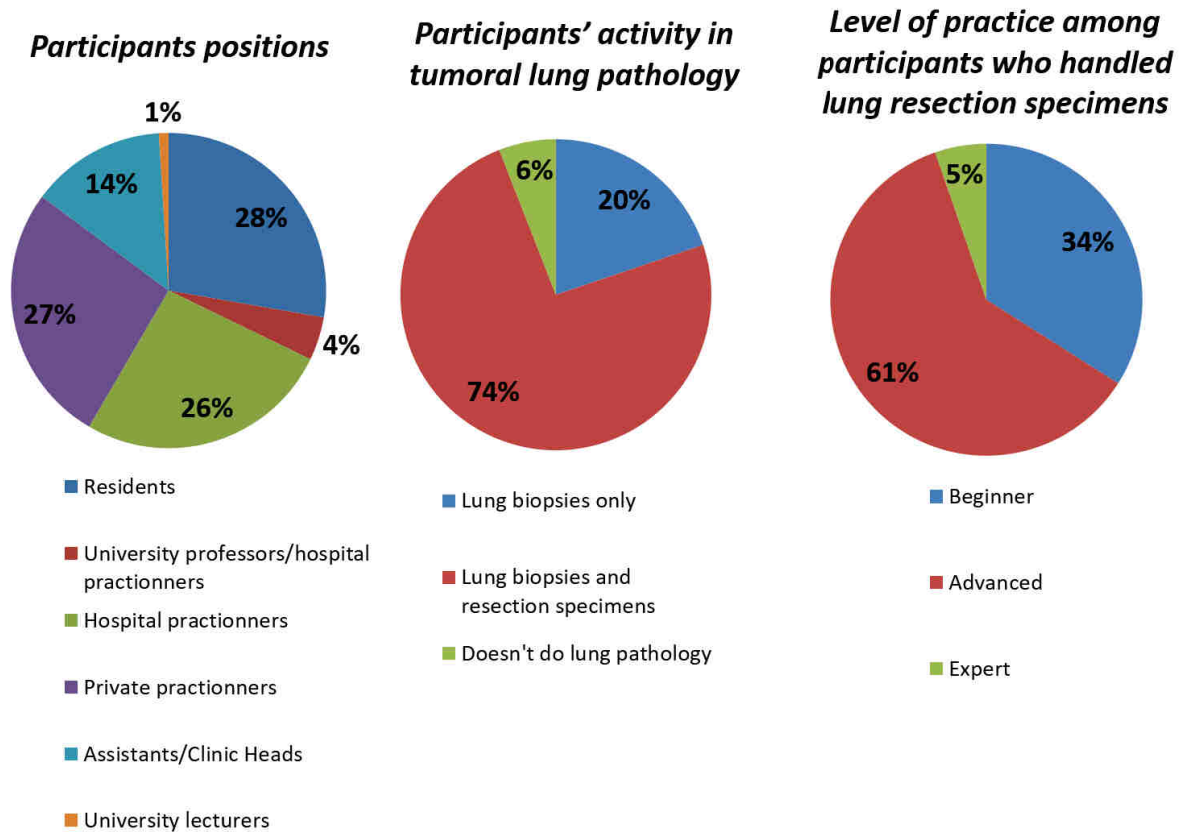


Figure 6: Results of the survey: participants' level of knowledge of tumoral lung pathology.

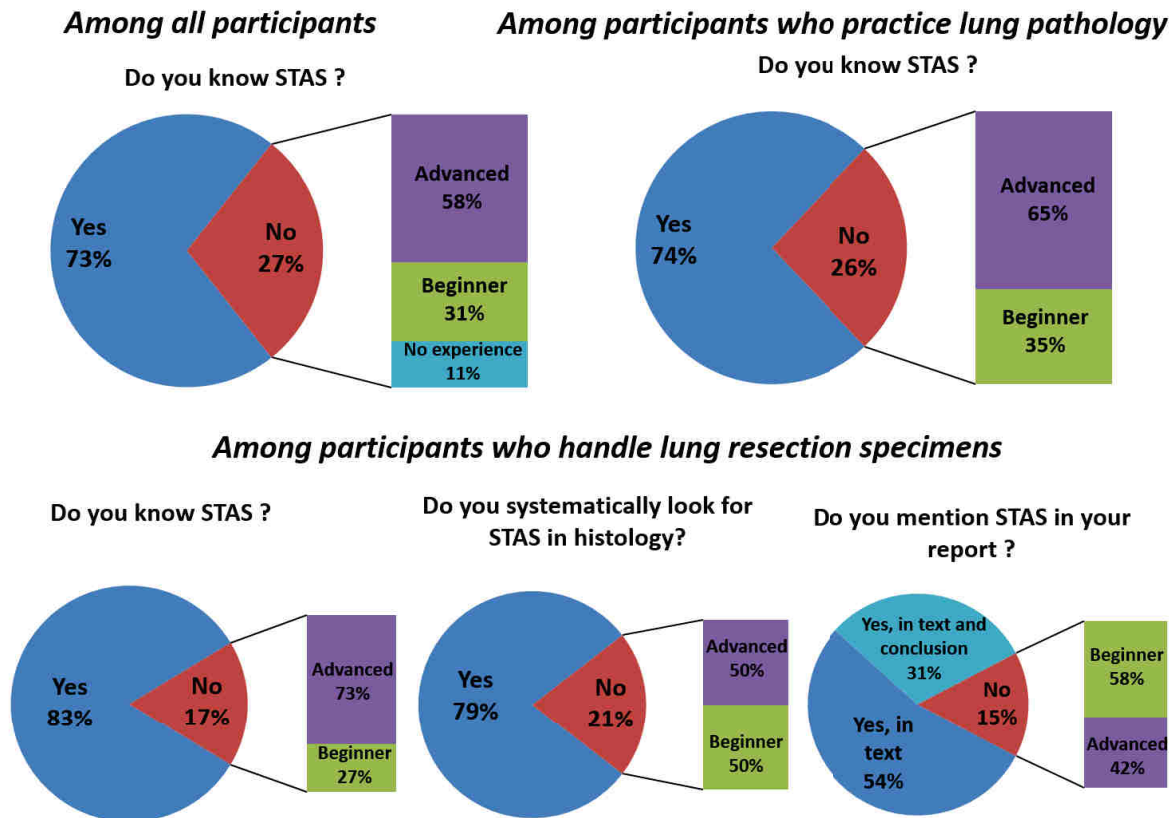


Figure 7: Results of the survey: knowledge of STAS according to the level of practice of pulmonary pathology.

### 1.2 Patient characteristics

The clinicopathological and molecular characteristics of the 122 patients with ADC and 48 patients with SCC included in our study are described in *Tables 1* and *2*. Among ADC patients, the median age was 65.5 years (range 42 to 84) at the time of surgery; 56,6% of them were men, and 74,6% were smokers. While 88,5% underwent lobectomy or pneumectomy, 11,5% had limited resection. STAS was detected in 26 cases (23,1%). STAS was significantly associated with solid (23,1% vs 6,3%;  $p=0,02$ ) and papillary (7,7% vs 4,2%;  $p=0,02$ ) histological subtypes and was less frequent in lepidic (3,9% vs 23,2%;  $p=0,02$ ) and mucinous (3,9% vs 11,6%;  $p=0,02$ )

patterns. There was a significant correlation between the presence of STAS and a higher percentage of TILs (tumors with more than 20% TILs), with 53.8% and 29.5%, respectively, in STAS+ and STAS- patients ( $p=0,01$ ). STAS was correlated with PD-L1 tumoral expression greater than or equal to 1% (100% vs 0%;  $p<0,001$ ) and to 50% (28,6% vs 0%;  $p=0,04$ ); these results should be interpreted with caution due to the large proportion of missing data. There was no association between STAS and tumor size, T stage, presence of AI, pleural invasion, EGFR, KRAS, ALK, BRAF or ROS1 genetic alterations.

Among SCC patients, the median age was 66 years old (range 48 to 80); 75% of patients were men, and 93,8% were smokers. Of these patients, 72,9% had lobectomy or pneumectomy, and 27,1% had limited resection. STAS was found in 4 cases (8,3%). Age significantly differed between the STAS + and STAS - groups (60 vs 67,5;  $p=0,04$ ). There were no associations between STAS and tumor size, T stage, tumor differentiation, presence of AI, pleural invasion or percentage of TILs.

		All patients (n =122) n (%)	STAS – (n= 96) n (%)	STAS + (n = 26) n (%)	p-value
Age	Median	65,5	64,5	67,5	0,19
	Range	42-84	42-82	47-84	
Sex	Female	53 (43,4)	42 (43,8)	11 (42,3)	1
	Male	69 (56,6)	54 (56,3)	15 (57,7)	
OMS Score	0	61 (52,6)	48 (52,8)	13 (52)	0,6
	1	42 (36,2)	34 (37,4)	8 (32)	
	2	13 (11,2)	9 (9,9)	4 (16)	
Smoking	Never	31 (25,4)	27 (28)	1 (15,4)	0,3
	Former/current	91 (74,6)	69 (72)	22 (84,6)	
Non tumoral pulmonary disease	No	71 (58,2)	60 (62,5)	11 (42,3)	0,11
	Yes	51 (41,8)	36 (37,5)	15 (57,7)	
Tumor size	Median	1,75	1,6	2	0,3
	Range	0,2-3,8	0,2-3,8	0,8-3,5	
Surgery type	Large	108 (88,5)	84 (87,5)	24 (92,3)	0,7
	Limited	14 (11,5)	12 (12,5)	2 (7,7)	
Resection quality	R0	120 (98,4)	94 (97,9)	26 (100)	1
	R1	2 (1,6)	2 (2,1)	0	

T stage	T1mi	12 (9,8)	12 (12,5)	0	0,2
	T1a	9 (7,4)	8 (8,3)	1 (3,9)	
	T1b	50 (41)	37 (38,5)	13 (50)	
	T1c	23 (19)	16 (16,7)	7 (26,9)	
	T2a	28 (23)	23 (24)	5 (19,2)	
Tumor architecture (WHO 2015)	Lepidic predominant	23 (19)	22 (23,2)	1 (3,9)	<b>0,02</b>
	Acinar	65 (53,7)	50 (52,6)	15 (57,7)	
	Micropapillary	3 (2,5)	2 (2,1)	1 (3,9)	
	Papillary	1 (5)	1 (4,2)	2 (7,7)	
	Mucinous	12 (9,9)	11 (11,6)	1 (3,9)	
	Solid	12 (9,9)	6 (6,3)	6 (23,1)	
Lymphatic invasion	No	120 (98,4)	94 (98)	26 (100)	1
	Yes	2 (1,6)	2 (2)	0	
Blood vessel invasion	No	116 (95)	90 (93,8)	26 (100)	0,3
	Yes	6 (5)	6 (6,3)	0	
Visceral pleura invasion	No	106 (86,9)	83 (86,5)	23 (88,5)	1
	Yes	16 (13,1)	13 (13,5)	3 (11,5)	
BPCO	No	87 (71,3)	72 (75)	15 (57,7)	0,14
	Yes	35 (28,7)	24 (25)	11 (42,3)	
TILs	0-19%	86 (70,5)	74 (77,1)	12 (46,2)	<b>0,01</b>
	20-49%	30 (24,6)	19 (19,8)	11 (42,3)	
	50-100%	6 (4,9)	3 (3,1)	3 (11,5)	
EGFR mutation	0	43 (81)	33 (43)	10 (38)	0,7
	1	10 (59)	7 (57)	3 (62)	
	Missing values	69	56	13	
KRAS mutation	0	33 (62,3)	24 (60)	9 (69,2)	0,7
	1	20 (37,7)	16 (40)	4 (30,7)	
	Missing values	69	56	13	
BRAF mutation	0	52 (98)	40 (100)	12 (92)	0,2
	1	1 (1,9)	0	1 (7,7)	
	Missing values	69	56	13	
ALK rearrangement	0	35 (100)	25 (100)	10 (100)	N/A
	1	0	0	0	
	Missing values	87	71	16	
ROS1 rearrangement	0	25 (89)	17 (85)	8 (100)	0,5
	1	3 (11)	3 (15)	0	
	Missing values	94	76	18	
PD-L1 tumoral expression	<1%	16 (76)	14 (100)	2 (29)	<b>&lt;0,001</b>
	≥1%	5 (24)	0	5 (71)	
	Missing values	101	82	19	
PD-L1 tumoral expression	< 50%	19 (90)	14 (100)	5 (71,4)	<b>0,04</b>
	≥ 50%	2 (10)	0	2 (28,6)	
	Missing values	101	82	19	

Table 1: Patient characteristics in the ADC group.

		All patients (n =48)	STAS - (n= 44)	STAS + (n = 4)	p-value
		n (%)	n (%)	n (%)	
Age	Median	66	67,5	60	<b>0,04</b>
	Range	48-80	48-80	57-61	
Sex	Female	12 (25)	11 (25)	1 (25)	1
	Male	36 (75)	33 (75)	3 (75)	
OMS Score	0	12 (28,6)	11 (29)	1 (25)	0,09
	1	24 (57,1)	23 (60,5)	1 (25)	
	2	6 (14,3)	4 (10,5)	2 (50)	
Smoking	Never	3 (6,3)	3 (6,8)	0	1
	Former/current	45 (93,8)	41 (93,2)	4 (100)	
Non tumoral pulmonary disease	No	15 (31,3)	15 (34,1)	0	0,29
	Yes	33 (68,8)	29 (65,9)	4 (100)	
Tumor size	Median	2	2	2,5	0,7
	Range	0,6-4	0,6-4	1,5-3,2	
Surgery type	Large	35 (72,9)	32 (72,7)	3 (75)	1
	Limited	13 (27,1)	12 (27,3)	1 (25)	
Resection quality	R0	45 (93,8)	41 (93,2)	4 (100)	1
	R1	3 (6,3)	3 (6,8)	0	
T stage	T1a	4 (8,3)	4 (9,1)	0	0,38
	T1b	22 (45,8)	21 (47,7)	1 (25)	
	T1c	2 (16,7)	6 (13,6)	2 (50)	
	T2a	14 (29,2)	13 (29,6)	1 (25)	
Tumor Differentiation	Well	10 (21)	9 (20,5)	1 (25)	1
	Moderate	29 (60,4)	26 (59,1)	3 (75)	
	Poor	9 (19)	9 (20,5)	0	
Lymphatic invasion	No	41 (85,4)	39 (88,6)	2 (50)	0,18
	Yes	7 (14,6)	5 (11,4)	2 (50)	
Blood vessel invasion	No	42 (87,5)	38 (86,4)	4 (100)	1
	Yes	6 (12,5)	6 (13,6)	0	
Visceral pleura invasion	No	45 (93,8)	41 (93,2)	4 (100)	1
	Yes	3 (6,3)	3 (6,8)	0	
BPCO	No	27 (56,3)	25 (56,8)	2 (50)	1
	Yes	21 (43,8)	19 (43,2)	2 (50)	
TILs	0-19%	12 (25)	12 (27,3)	0	0,33
	20-49%	29 (60,4)	25 (56,8)	4 (100)	
	50-100%	7 (14,6)	7 (15,9)	0	

Table 2: Patient characteristics in the SCC group.

### 1.3 Relapse and survival

During the follow-up of patients with ADC, 4 died, and none of the patients who died had STAS. Fourteen patients experienced relapse in the STAS - group and 5 in the STAS + group.

Among SCC patients, 6 patients in the STAS - group died, and 6 experienced relapse. One patient experienced relapse and died in the STAS + group.

Survival analysis showed no statistically significant differences in death and relapse rates between the STAS + and STAS - groups in either ADC or SCC patients.

## 2. *Angioinvasions*

### 2.1. *Immunohistochemistry tests*

Immunohistochemistry analysis with CD31 and D2-40 antibodies was performed on 46 ADC slides (23 patients) and 22 SCC slides (11 patients) from pT2a tumors without AI observed on hematoxylin eosin analysis. Among the ADC cases, we discovered 2 (8,7%) with LVI and none with BVI. Among the SCC cases, we found 4 additional cases of AI (36,4%), including 3 with LVI and 1 with BVI.

### 2.2. *Patient characteristics*

All characteristics are presented in *Tables 3 and 4*.

Among ADC samples, the frequency of AI was 6,6%. The presence of AI was significantly associated with higher T stage classification (T2a: 87,5% vs 18,4%;  $p=0,002$ ) and visceral pleura invasion (75% vs 8,8%,  $p < 0,0001$ ). For SCC, 31,3% of patients had AI. The presence of AI was correlated with higher tumor size (2,8 cm vs 1,8 cm;  $p=0,005$ ) and higher T stage classification (T2a: 46,7% vs 21,2%,  $p=0,01$ ).

		No Angioinvasion (n =114) n (%)	Angioinvasion (n=8) n (%)	p-value
<b>Age</b>	Median	65	66,5	0,26
	Range	42-84	63-79	
<b>Sex</b>	Female	49 (43)	4 (50)	0,99
	Male	65 (57)	4 (50)	
<b>OMS Score</b>	0	60 (52,6)	5 (62,5)	0,58
	1	42 (36,8)	2 (25)	
	2	12 (10,5)	1 (12,5)	
<b>Smoking</b>	Never	29 (25,4)	1 (12,5)	0,72
	Former/current	85 (74,6)	7 (87,5)	
<b>Surgery type</b>	Large	82 (71,9)	7 (100)	0,86
	Limited	32 (28,1)	0	
<b>Resection quality</b>	R0	112 (98,2)	8 (100)	1
	R1	2 (1,8)	0	
<b>Tumor size</b>	Median	1,7	2	0,33
	Range	0,2-3,8	1,2-3,3	
<b>T classification</b>	T1mi	12 (10,5)	0	<b>0,002</b>
	T1a	9 (7,9)	0	
	T1b	49 (43)	1 (12,5)	
	T1c	23 (20,2)	0	
	T2a	21 (18,4)	7 (87,5)	
<b>Tumor architecture (OMS 2015)</b>	Lepidic predominant	23 (20,4)	0	0,29
	Acinar	60 (53,1)	5 (63)	
	Micropapillary	2 (1,8)	1 (12,5)	
	Papillary	6 (5,3)	0	
	Mucinous	11 (9,7)	1 (12,5)	
	Solid	11 (9,7)	1 (12,5)	
<b>Visceral pleura invasion</b>	No	104 (91,2)	2 (25)	<b>&lt;0,001</b>
	Yes	10 (8,8)	6 (75)	
<b>STAS</b>	No	88 (77,2)	8 (100)	0,2
	Yes	26 (22,8)	0	

Table 2: Association between AI and patient characteristics in ADC.

		No Angioinvasion (n =33) n (%)	Angioinvasion (n=15) n (%)	p-value
<b>Age</b>	Median	67,5	61	0,21
	Range	48-80	48-80	
<b>Sex</b>	Female	11 (33,3)	1 (6,7)	0,1
	Male	22 (66,7)	14 (93,3)	
<b>OMS Score</b>	0	10 (30,3)	5 (33,3)	0,17
	1	21 (63,6)	6 (40)	
	2	2 (6,1)	4 (26,7)	
<b>Smoking</b>	Never	3 (9,1)	0	0,55
	Former/current	30 (90,9)	15 (100)	
<b>Surgery type</b>	Large	24 (72,7)	10 (66,7)	0,94
	Limited	9 (27,3)	5 (33,3)	
<b>Resection quality</b>	R0	31 (93,9)	13 (86,7)	1
	R1	2 (6,1)	1 (6,7)	
<b>Tumor size</b>	Median	1,8	2,8	<b>0,005</b>
	Range	0,6-4	1-4	
<b>T classification</b>	T1mi	0	0	<b>0,01</b>
	T1a	3 (9,1)	1 (6,7)	
	T1b	20 (60,6)	2 (13,3)	
	T1c	3 (9,1)	5 (33,3)	
	T2a	7 (21,2)	7 (46,7)	
<b>Tumor Differentiation</b>	Well	7 (21,2)	3 (20)	0,78
	Moderate	19 (57,6)	10 (66,7)	
	Poor	7 (21,2)	2 (13,3)	
<b>Visceral pleura invasion</b>	No	32 (97)	13 (86,7)	0,23
	Yes	1 (3)	2 (13,3)	
<b>STAS</b>	No	31 (93,9)	13 (86,7)	0,58
	Yes	2 (6,1)	2 (13,3)	

Table 3: Association between AI and patient characteristics in SCC.

### 2.3 Disease relapse and patient survival

In the ADC group, 4 patients died, none of whom had AI, and 19 patients experienced relapse, including 3 with AI (all LVI). These 3 recurrences were distant and not locoregional. The risk of developing distant recurrence was significantly higher in the AI+ group than in the AI- group ( $p < 0,0001$ ).



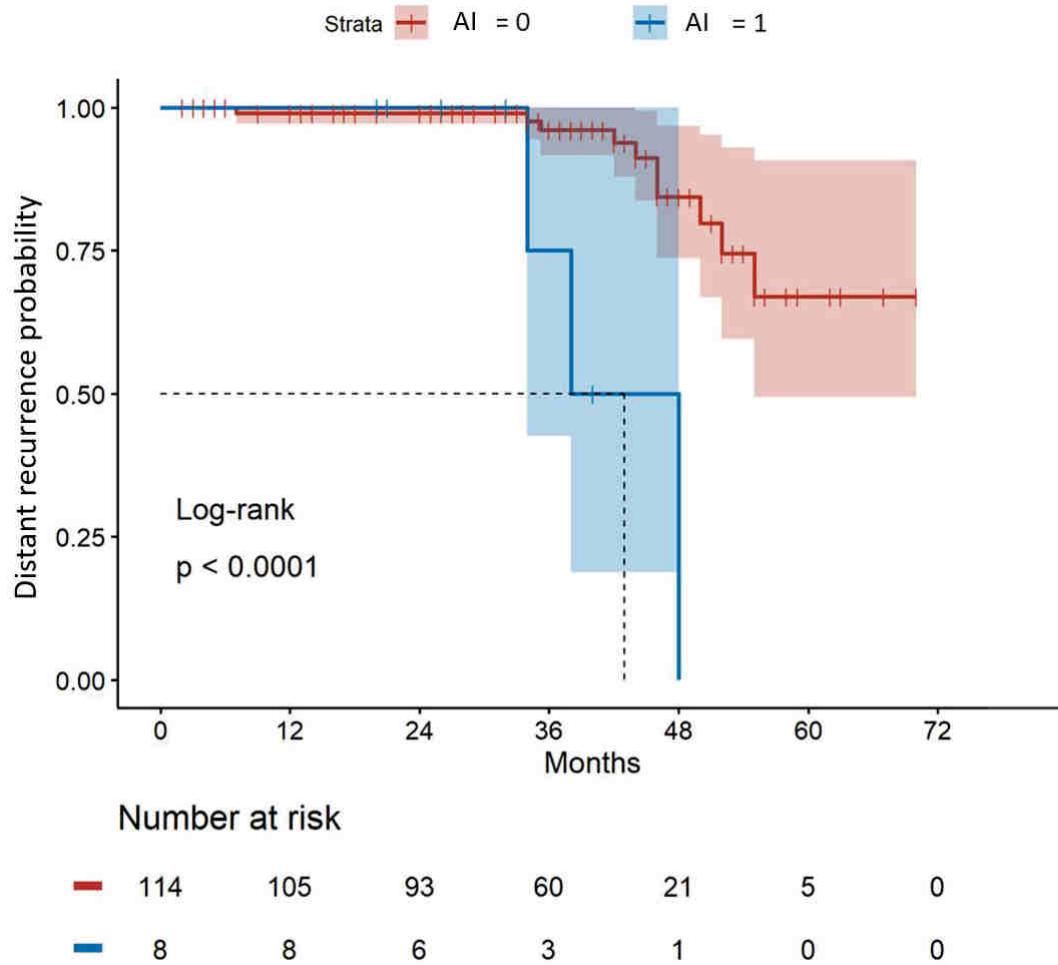


Figure 8: Risk of distant recurrence between AI + and AI - groups in ADC.

In the SCC group, 7 deaths occurred. Three patients in the AI- group died, and 4 in the AI+ group died (1 with LVI, 1 with BVI, and two with both). Seven patients relapsed, 5 without AI and 2 with AI (one was a BVI seen on Hematoxylin Eosin stain, and the other was a LVI detected by immunohistochemistry). AI was not associated with an increased risk of disease recurrence ( $p=0,85$ ).

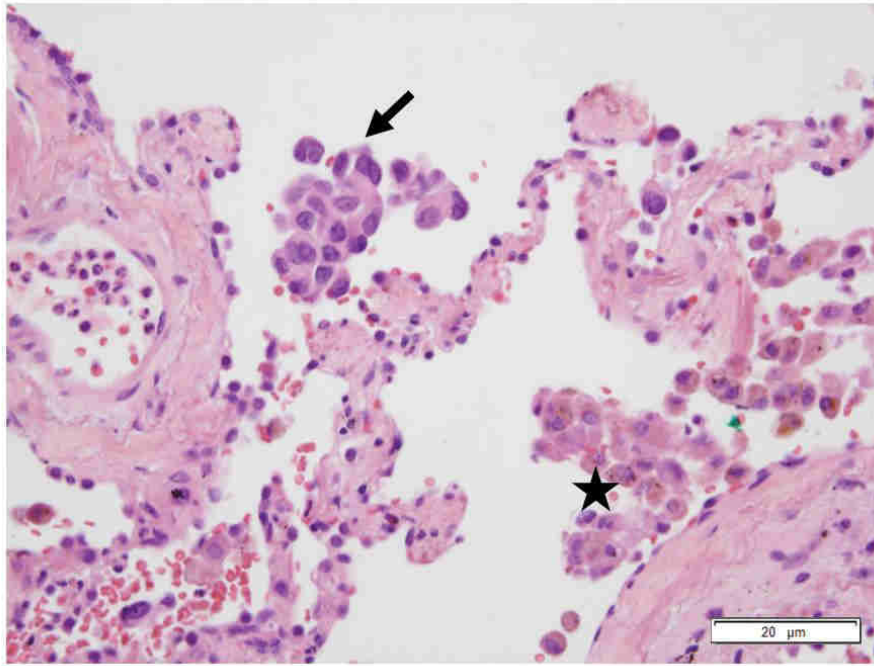
## ***Discussion***

### *1. STAS*

STAS was described as a new invasion pattern in the 2015 WHO classification. Since then, numerous studies have revealed its association with other poor prognostic factors, as well as poor patient survival and disease recurrence rates, mostly among patients who underwent segmentectomy or wedge resection. Despite the growing importance of STAS, our survey showed that more than a quarter of French pathologists who participated in the survey were not aware of its existence despite their advanced level of practice of pulmonary pathology.

Among the 74% of pathologists that handled lung resection specimens, 21% did not systematically look for it on their slides in histology, regardless of their level of practice (excluding experts). Among those who systematically searched for STAS, 15% did not mention it in their report, including more than one-third with advanced knowledge of lung pathology. Several factors seem to contribute to this lack of interest in STAS, such as the difficulty in differentiating it from artifacts, its unprecise definition, and its lack of current therapeutic impact.

In their 2015 article, Kadota et al (12) provided some guidance to help pathologists differentiate between STAS and technique-related artifacts, which are generally randomly scattered at the edges of the tissue section, distant from the main tumor and arranged in linear strips or in clusters with jagged edges. The distinction between STAS and alveolar macrophages can be helped with morphological features and immunohistochemistry for pankeratin and CD68.



*Figure 9: STAS (arrow) and alveolar macrophages (star) in alveoli.*

Despite multiple studies showing that STAS is associated with poor prognosis, some authors (55,56) reject its existence and support the hypothesis that STAS is an artifact related to the handling of the surgical specimen. In two studies (11,57), these assumptions are refuted and it was found on 3D reconstruction that the tumor clusters that seemed to be floating in the alveoli were in fact connected to each other and to the alveolar walls. On the other hand, technical artifacts are a real phenomenon that, if mistaken for STAS, could falsely indicate worse patient prognosis. In recent guidelines for the macroscopic management of surgically resected lung carcinoma from the French Society of Pathology (58), it is recommended to use a clean knife, especially for necrotic or friable tumors.

Integration of precise descriptions for the distance and quantity of STAS in its definition would be helpful for pathologists. Indeed, the initial definition has not changed in 6 years, despite new data (42,59) suggesting that the number of tumor cell clusters and the distance impact

prognosis. For our study, we collected information regarding the distance and quantity of STAS, but lack of power prevented us from performing statistical analyses.

In our study, no significant association could be found between STAS and disease recurrence or patient survival. These results are possibly explained by the localized stage, the size of our cohort, the type of resection performed (88.5% of total resection and 11.5% of limited resection) and the limited duration of clinical follow-up. However, it is suggested in the literature that STAS increases the risk of disease recurrence and decreases patient survival, particularly in patients receiving limited resection (12,18,29,31,38–41). Therefore, there would be an indication for STAS+ patients to be preferentially treated with lobectomy rather than segmentectomy or atypical resection. In addition, the issue of the choice of surgical technique may become more important in the near future, as generalized screening for lung cancer with low-dose CT scans is under study (60,61). This might result in earlier diagnosis and potentially increase the indications for limited resection.

Moreover, the diagnosis of STAS is only made postoperatively after pathological analysis of the resection specimen. There are several options to obtain the diagnosis preoperatively to refer STAS+ patients for lobectomy rather than limited resection. STAS diagnosis on frozen sections seems specific but is not sensitive enough (38,62,63). However, intraoperative imprint cytology based on the criteria of the existence of necrosis, tumor cell cohesion and atypia provides promising results and could be an interesting lead (64,65). Several imaging criteria are associated with STAS, such as tumor size, solid component, irregular tumoral borders, absence of glass-ground opacities, or high SUV max (66–68). These CT and PET scan features could be helpful to stratify patients eligible for limited resection.

It is reported in the literature that the frequency of SCC patients with STAS is 20-30%, with an average age of 70 years, and older age is associated with STAS in ADC (16,27). In our study,

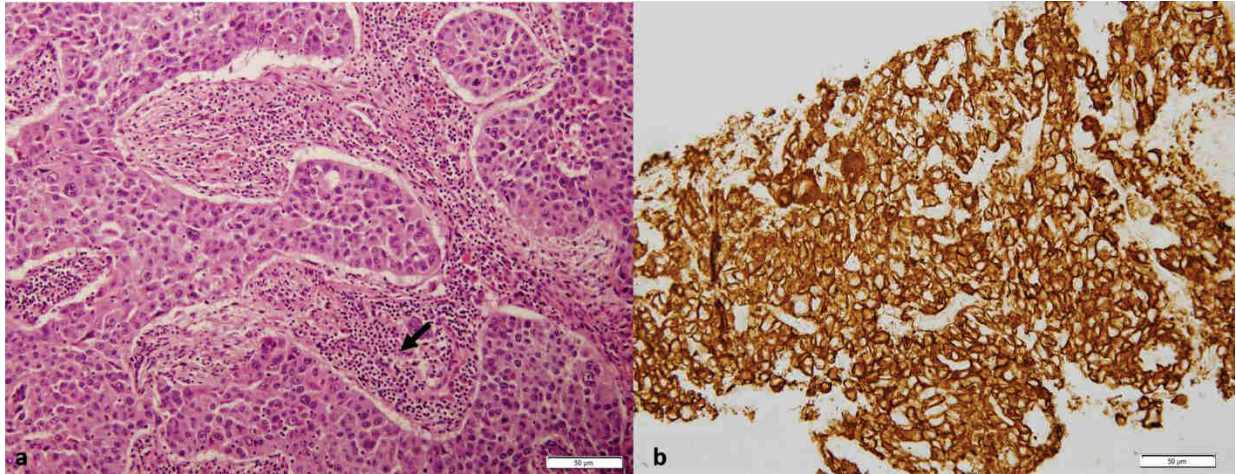
23% of patients with ADC had STAS with a median age of 67,5 years (vs 64,5 y). However, in SCC, only 8% of patients had STAS, with a median age of 60 years, and these patients had less advanced disease than patients without STAS (67,5 years;  $p=0.04$ ). The differences observed for SCC can be explained by the composition of our cohort, which consisted of more stage I patients with smaller tumors than other cohorts reported in the literature.

We found an association between STAS and solid architecture, which represents, with micropapillary architecture, the high grade architectural patterns (41,69). Papillary architecture is also correlated with STAS in some other studies (14,70).

The pathophysiological mechanisms leading to STAS are still poorly understood. Our work has highlighted two parameters that could be involved in these mechanisms, TILs and PD-L1 expression. To our knowledge, this is the first time that the correlation between the number of TILs and STAS has been studied. There was a significant correlation between the presence of STAS and a higher percentage ( $> 20\%$ ) of TILs in ADC. TILs are usually considered a good prognostic factor, allowing the inhibition of tumor growth. However, recent studies show a dual role for TILs (71). Some immune cells can promote tumor growth by selecting for resistant cells in the immune environment or by modifying the microenvironment via the secretion of immunosuppressive cytokines or recruitment of regulatory cells (72). The presence of STAS was also associated with PD-L1 tumoral expression (TPS  $\geq 1$  and  $\geq 50$ ) in adenocarcinomas. The only available study of 276 ADCs did not find a relationship between these two parameters (73). However, our results should be interpreted with caution, given the number of missing data points in our cohort.

PD-L1 tumoral expression appears to correlate with the number of TILs in several studies and in various cancer types (74–77). One hypothesis is that tumor cells express PD-L1 in response

to the antitumoral immune response as negative feedback. TILs and PD-L1 tumoral expression may play a role in the development of STAS through these immune escape mechanisms.



*Figure 10: a. Important stromal and intraepithelial tumoral lymphocytic infiltration (arrow) in a squamous cell carcinoma (50-90% TILs); b. Strong and complete membranous immunohistochemical expression in 100% of tumoral cells with PD-L1 antibody.*

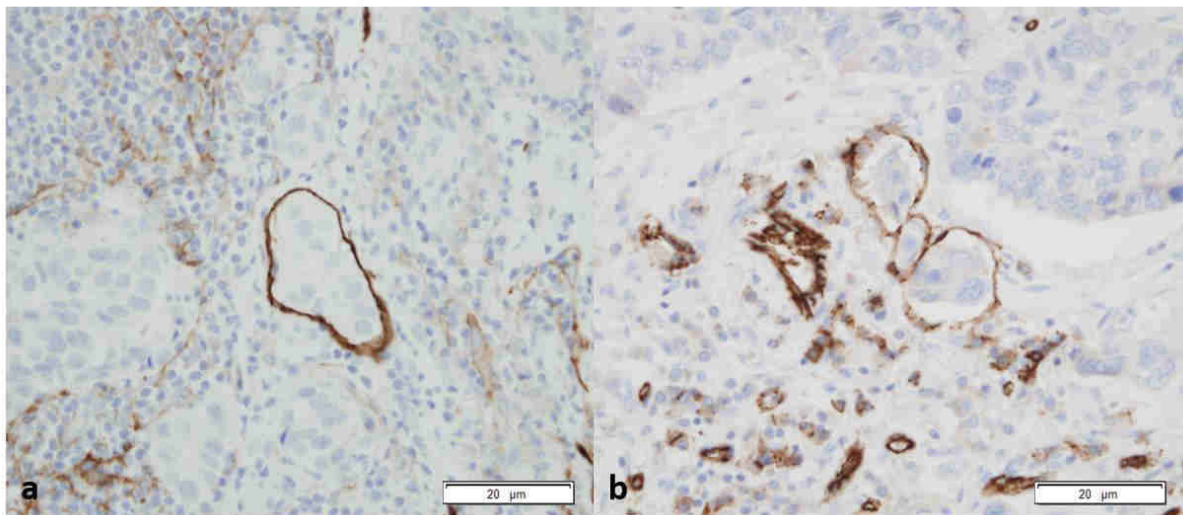
## 2. Angioinvasions

In our study, in ADC, the presence of AIs was strongly correlated with distant relapse, visceral pleural infiltration, and higher T stage. In SCC, AI was associated with tumor size and T stage.

The 5-year survival rate of patients with stage I NSCLC treated by surgery is between 73% and 90% (78). This heterogeneity can be explained by several pejorative risk factors, such as advanced age, male sex, pleural invasion, tumor size, and Ais (79). The TNM classification has incorporated some of these criteria, such as tumor size and visceral pleural infiltration. However, the presence of AI is not integrated with the tumoral stage and does not impact the choice of treatment. However, many authors have suggested the prognostic importance of AI in localized stages in view of the risk of rapid recurrence. AI is sometimes considered to be a more important prognostic factor than invasion of the visceral pleura, which upstages the

tumor to T2, even if it is smaller than 3 cm (80). Some propose its inclusion in the TNM classification and even to administer chemotherapy to patients with angioinvasive tumors (48,51,79,81). Our findings support the prognostic value of AI, suggesting that a closer follow-up for these patients is necessary.

Therefore, precise recommendations for AI detection should be proposed. The combination of CD31 and D2-40 antibodies allowed us to detect AI that was not found in hematoxylin-eosin (HE) analyses in 8.7% of ADC and 36.4% of SCC cases.



*Figure 21: Blood and lymphatic vessel invasions assessed by immunohistochemistry with CD31 (a) and D2-40 (b) antibodies.*

The use of immunostaining could be of value, especially for SCC. Complementary techniques such as elastic fiber staining make it easier to identify vascular AIs (approximately 10% more images in Hamanaka's study (82) involving almost 300 patients with NSCLC). Hashizume's study (83) shows that D2-40 detected an additional 14.9% of LVI. Elastic fiber staining is an interesting and easy method since it allows for the identification of not only vascular but also

pleural invasion. A 2007 article reveal that this staining changes the TNM classification of 20% of patients classified as stage IA to stage IB (84).

During our work, a few issues were encountered with CD31 and D2-40 antibodies; indeed, CD31 highlighted macrophages and platelets in addition to endothelial cells. When numerous intra-alveolar macrophages were around the tumor or when the tumor stroma was rich in macrophages, the reading was disturbed. Additionally, D2-40 sometimes marked tumor cells, which could complicate interpretation. To develop a precise protocol for pathologists, studies comparing these different techniques would be useful.

### *3. Limitations of the study*

Our study is retrospective and unicentric, which led to a loss of data at the stages of de-archiving and collecting of clinical data. This resulted in loss of power that may have prevented us from observing certain results. Additionally, the duration of follow-up was short for patients recruited in 2018. This could explain the absence of a significant difference in survival rates between patients with and without AI, despite the difference in the occurrence of disease relapse. Finally, a non-response bias may affect the results of our survey, as the participation rate was quite low.



## ***Conclusion***

Our study brought to light a relative lack of knowledge about STAS among French pathologists, despite the growing importance of this recently identified invasion pattern. This prognostic factor likely requires further investigation to obtain more information and clarification to be more widely adopted by pathologists. The association between STAS, the presence of TILs and PD-L1 tumoral expression suggests a role for immunity in the pathophysiology of this phenomenon. AI are a major risk factor for the recurrence of ADC and should play a more important role in the management of patients diagnosed with localized tumors. More precise technical recommendations for AI detection are needed to improve its identification.

## Troisième partie : Discussion

Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer dans le monde (85). Les patients diagnostiqués à un stade localisé de CBNPC et éligibles à une chirurgie ont une survie à 5 ans variable, comprise entre 73 et 90% (78). L'examen anatomo-pathologique des pièces de résection chirurgicale permet la stadification de la tumeur ainsi que la mise en évidence de critères pronostiques nécessaires pour orienter la prise en charge thérapeutique. Pour notre étude, nous nous sommes intéressés à deux facteurs pronostiques : le STAS, pattern histologique récemment décrit dans la classification OMS 2015 mais controversé, et les angio-invasions, facteur de mauvais pronostic largement reconnu mais actuellement sans impact sur la décision thérapeutique ou le suivi des patients.

Les objectifs de notre travail étaient de préciser la fréquence du STAS et des angio-invasions dans notre cohorte de patients et d'étudier leur association à différents critères cliniques, histologiques, ainsi qu'à la survie et aux récurrences. Nous souhaitions également évaluer, à l'aide d'un sondage, les connaissances et pratiques des pathologistes français vis-à-vis du STAS. Enfin, nous avons étudié l'utilité de marqueurs immunohistochimiques dans la détection des angio-invasions.

Pour notre étude, 170 patients avec un CBNPC de stade pT1 à pT2a ont été inclus, dont 122 adénocarcinomes et 48 carcinomes épidermoïdes. Des immunomarquages avec les anticorps dirigés contre CD31 (clone EP78, 1:200, Epitomics) et D2-40 (clone D2-40, 1:25, Dako) ont été réalisés sur 68 lames de patients pT2a pour lesquels aucune angio-invasion n'avait été mise en évidence en coloration standard Hématoxyline-Eosine.

Notre sondage a collecté 202 réponses représentant environ 10 % des pathologistes français. Celui-ci a mis en lumière une certaine méconnaissance du STAS, puisque que plus d'un quart des participants ignorait ce terme et ce, malgré un bon niveau de pratique de la pathologie pulmonaire pour 65% d'entre eux. Parmi ceux qui connaissaient le STAS et prenaient en charge la pathologie pulmonaire chirurgicale, 21% ne le recherchait pas systématiquement en histologie (avec une proportion équivalente de praticiens débutants et confirmés) et 15% ne le signalait pas dans leur compte-rendu (prédominance de pathologistes débutants). Ces résultats pourraient s'expliquer par une méconnaissance de son caractère pronostique et de sa définition précise ainsi que son identification difficile vis-à-vis d'éventuels artéfacts.

L'article princeps du STAS de Kadota & al (12), paru en 2015, abordait déjà les difficultés du diagnostic du STAS. Les macrophages intra-alvéolaires peuvent en effet mimer des amas tumoraux endo-alvéolaires, mais sont cependant différenciables par leur cytoplasme souvent pigmenté ou spumeux et leur noyau sans atypies.

Les artéfacts liés à la technique macroscopique avec déplacement mécanique de fragments tumoraux peuvent également simuler des images de STAS, en particulier dans les tumeurs friables ou nécrotiques. Leurs bords nets, créés par la lame du couteau, leur disposition linéaire à la limite de la coupe tissulaire, ou à distance de la tumeur principale, permettront de les distinguer de véritables STAS. Ces artéfacts sont en revanche un phénomène courant et réel. La Société Française de Pathologie a récemment émis des recommandations pour la prise en charge macroscopique des tumeurs pulmonaires (58). Ces recommandations soulignent, en particulier pour les tumeurs fragiles, l'importance de la propreté de la lame afin d'éviter de créer des images ressemblant à du STAS, ce qui aggraverait faussement le pronostic du patient.

Ce concept « d'invasion de l'air » bouscule les connaissances actuelles et la réalité du STAS est parfois remise en cause (55,56). En effet, en histologie, l'invasion est habituellement définie par un franchissement de la membrane basale par les cellules tumorales, suivi d'un envahissement des structures tissulaires de proche en proche. Une tumeur invasive peut ainsi s'étendre aux organes de voisinage, donner des métastases ganglionnaires via les angio-invasions lymphatiques, ou des métastases viscérales par voie hémotogène. Le poumon, en raison de son anatomie, est le seul organe dans lequel on peut observer ce phénomène d'invasion des espaces aériens. Les cellules tumorales pourraient ainsi se détacher de la tumeur, se déplacer dans les alvéoles, puis se réimplanter dans le tissu pulmonaire à distance. Cette hypothèse sous-entend que les cellules tumorales soient capables de survivre dans l'air. La mise en évidence d'une connexion spatiale des amas tumoraux flottant dans les alvéoles à la tumeur principale et aux parois alvéolaires renforcent l'idée qu'il s'agit d'un véritable phénomène biologique, et non un artefact lié à la manipulation de la pièce opératoire (11,57). La définition du STAS selon l'OMS 2015 n'intègre pas de notion de distance minimale requise par rapport à la tumeur principale ni de quantité de cellules tumorales nécessaires au diagnostic. Dans la proposition initiale du STAS par Kadota & al, une cellule isolée dans la première alvéole bordant la tumeur suffirait donc pour proposer le diagnostic de STAS. Depuis 2015, les nombreuses études qui ont étudié ce phénomène ont tenté d'en clarifier la définition. Ainsi, certains auteurs ont proposé une quantité minimale de cellules ou de clusters tumoraux : plus que quelques clusters (18,86), plus de 5 cellules tumorales (14) ou encore plus de 3 clusters (87). La définition de la distance nécessaire par rapport à la tumeur principale est également assez variable selon les articles : plus de 0,5 mm (17,18,86), plus de 3 mm (87), ou plus d'un champ au x40 (88,89). Toutefois, la plupart des auteurs ont conservé la définition originale, sans précision en termes de quantité de cellules tumorales ou de distance. Le

caractère imprécis de cette définition pourrait expliquer la fluctuation de sa fréquence rapportée dans la littérature. Dans notre étude, nous avons collecté les données concernant la distance et la quantité de STAS, mais le manque de puissance ne nous a pas permis de réaliser d'analyses statistiques valides. Deux études récentes ont mis en évidence un pronostic péjoré quand la distance du STAS était plus grande et lorsque la quantité de clusters ou de cellules endo-alvéolaires était plus importante (42,59). Ces études révèlent l'intérêt de préciser la quantité et la distance du STAS, et pourraient donc préciser sa définition.

Actuellement, la présence de STAS ne modifie pas le traitement des patients, ce qui participe sans doute à l'intérêt limité que lui portent les pathologistes.

Aucune relation significative n'a pu être mise en évidence dans notre étude entre la présence de STAS avec la survie ou la survenue de récurrence. Ces résultats pourraient s'expliquer par le stade localisé, la petite taille de notre cohorte, le type d'exérèse réalisée (88,5 % d'exérèses totales et 11,5% de résections infra-lobaires) et la durée limitée du suivi clinique. Les données de la littérature suggèrent pourtant que le STAS augmente le risque de récurrence et diminue la survie, en particulier chez les patients opérés par résection infra-lobaire. Il y aurait donc une indication, chez les patients STAS+ à être traités préférentiellement par lobectomie plutôt que par segmentectomie ou résection limitée. Cependant, le diagnostic de STAS n'est posé qu'en post-opératoire, après analyse anatomo-pathologique de la pièce de résection. Cette problématique a été abordée dans plusieurs travaux étudiant la place de la technique extemporanée ou la cytologie per-opératoire dans le diagnostic de STAS, avec des résultats variables en terme de sensibilité et difficile à appliquer en routine (38,62,63). La pratique d'empreinte de la tumeur incisée à frais pourrait peut-être permettre d'accéder plus facilement à la présence de STAS, basée sur des critères de cohésion et d'atypies des cellules tumorales (65). L'imagerie pourrait également jouer un rôle majeur pour poser en pré-

opératoire l'indication d'une lobectomie plutôt que d'une segmentectomie selon le risque de STAS, en se basant sur la taille tumorale, la présence d'une composante solide, l'aspect encoché ou spiculé de la tumeur, l'absence de composante en verre dépoli, ou encore la valeur de fixation maximale standardisée (SUVmax) au PET scanner (66–68).

Ces problématiques liées au choix des techniques chirurgicales vont prendre de l'importance dans les prochaines années, l'organisation du dépistage généralisé du cancer du poumon par le biais de scanner low-dose étant à l'étude (60,61). Cet examen pourrait permettre des diagnostics à des stades plus précoces, ce qui augmenterait potentiellement les indications de résections infra-lobaires.

En dehors de la technique chirurgicale employée, la question d'un traitement systémique chez les patients STAS+ s'est également posée. Une récente étude (90) multicentrique regroupant plus de 3000 patients a démontré une amélioration significative et indépendante de la survie prolongée par la chimiothérapie adjuvante chez les patients STAS+ de stade IB quelle que soit la technique chirurgicale et de stade IA opérés par résection infra-lobaire.

Dans notre étude, la fréquence du STAS était d'environ 23% pour les adénocarcinomes avec un âge moyen de 67,5 ans (vs 64,5 ans chez les patients sans STAS). Pour les carcinomes épidermoïdes, 8% seulement des patients présentaient du STAS, avec un âge moyen de 59,5 ans, moins avancé que celui des patients sans STAS (66,6 ans ;  $p=0,04$ ).

Dans la littérature, la fréquence de patients STAS+ porteurs de carcinomes épidermoïdes est de l'ordre de 20 à 30% avec une moyenne d'âge de 70 ans, l'âge élevé étant associé au STAS (16,27). Les différences observées pour le carcinome épidermoïde peuvent s'expliquer par notre cohorte uniquement constituée de patients de stade I, porteurs de tumeurs de petite taille, comparés à ceux étudiés dans la littérature, souvent tout stade confondu.

Nous avons retrouvé une association entre STAS et architecture solide, qui représente un des patterns architecturaux dits de haut grade, avec l'architecture micropapillaire (41,69). Une corrélation entre STAS et architecture papillaire était également mise en évidence, à un moindre degré, à l'instar de quelques auteurs (14,70).

Dans notre étude, la présence de STAS était significativement liée à une quantité croissante de TILs, c'est-à-dire à l'infiltrat lymphocytaire observé autour de la tumeur ou en son sein. A notre connaissance, aucune autre étude n'a encore étudié l'association entre ces deux paramètres. Cet infiltrat est principalement composé de lymphocytes T, mais également de lymphocytes B ou Natural Killers (NK). Jusqu'à présent, les TILs étaient considérés comme un facteur de bon pronostic, permettant d'inhiber la croissance tumorale en détruisant les cellules cancéreuses. Cependant, de récentes études ont mis en évidence le double rôle des TILs (71). Les cellules immunitaires seraient non seulement capables de contrer la prolifération cellulaire, mais également de promouvoir la croissance de la tumeur, en sélectionnant les cellules résistantes à cet environnement immunitaire, ou en modifiant le micro-environnement via la sécrétion de cytokines immunosuppressives ou le recrutement de cellules régulatrices (72). Ce rôle bidirectionnel s'explique par l'hétérogénéité des TILs. La présence de nombreux lymphocytes T CD3+ et CD8+ serait plutôt de bon pronostic, tandis que la présence de lymphocytes T régulateurs serait défavorable. Ces lymphocytes T régulateurs CD4+, habituellement impliqués dans la régulation des réponses immunitaires et la prévention des pathologies auto-immunes, vont, au sein de la tumeur, acquérir une action immunosuppressive.

Nous avons également observé, chez les patients porteurs d'adénocarcinome, une association entre la présence de STAS et l'expression tumorale de PD-L1 supérieure ou égale à 1% et 50%,

définis par un marquage respectivement de 1% ou plus et 50% ou plus de cellules tumorales. Ces données sont cependant à interpréter avec prudence, compte-tenu du nombre important de données manquantes dans notre cohorte. Une seule étude accessible portant sur 276 adénocarcinomes n'a, pour sa part, pas mis en évidence de lien entre ces deux caractéristiques (73). PD-L1 est un checkpoint immunitaire qui permet aux cellules néoplasiques qui l'expriment d'inhiber la réaction immunitaire antitumorale de l'hôte. Ce biomarqueur permet de prédire la réponse à l'immunothérapie. L'expression tumorale de PD-L1 semble corrélée à la quantité de TILs selon plusieurs études portant sur des carcinomes épidermoïdes ORL, des cancers du sein ou des chordomes (74–77). Cette expression de PD-L1 par les cellules tumorales pourrait s'expliquer en réponse à la réaction anti-tumorale des TILs, afin d'en inhiber l'activité immunitaire. Les TILs et l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales pourraient donc jouer un rôle dans l'apparition de STAS, via ces mécanismes d'échappement immunitaire.

A l'heure actuelle, les caractéristiques moléculaires et physiopathologiques du STAS sont encore peu connues. Quelques hypothèses ont été formulées dans la littérature, comme celle de la transition épithélio-mésenchymateuse, qui pourrait contribuer à la perte de cohésion des cellules tumorales et éventuellement à leur survie dans les espaces aériens (41,91), ou celle du mécanisme de « co-option », qui correspond à un détournement des vaisseaux préexistants dans les parois alvéolaires (57). Ces mécanismes, en association aux propriétés immunologiques des cellules tumorales, pourraient expliquer comment les cellules tumorales parviennent à se déplacer via le système alvéolaire.

Notre étude n'a pas mis en évidence de relation significative entre STAS et mutations génétiques de *EGFR*, *BRAF*, *KRAS*, *ALK*, et *ROS1*. Les données de la littérature disponibles pour



les adénocarcinomes concernant ces altérations moléculaires font état d'une association inconstante avec la présence d'extension endo-alvéolaire tumorale (13,14,17,41,70,88,92,93).

La présence d'angio-invasions vasculaires ou lymphatiques, second pattern d'extension tumorale microscopique étudiée dans notre cohorte, était fortement associée à la rechute à distance pour les adénocarcinomes, ainsi qu'à la présence d'une infiltration de la plèvre viscérale et à un stade T plus avancé. Pour les carcinomes épidermoïdes, la présence d'angio-invasion était corrélée à la taille tumorale et au stade T.

Parmi les patients opérés pour un CNPC de stade 1, 4 à 36% d'entre eux récidiveront dans les 5 années suivant la chirurgie (94–97). Il s'agit donc d'un groupe hétérogène au sein duquel l'âge avancé, le sexe masculin, l'invasion pleurale, la taille tumorale mais également les angio-invasions (79) pourraient permettre d'identifier les patients présentant un risque de récurrence et de décès plus important. Parmi ces critères, la taille tumorale et la présence d'une infiltration de la plèvre viscérale impactent la classification TNM. De nombreux auteurs ont suggéré l'importance pronostique des angio-invasions en stade localisé, proposant pour certains de l'intégrer à la classification TNM, voire de conseiller une chimiothérapie chez ces patients à risque de récurrence précoce (48,51,79,81). Nos résultats soulignent l'importance pronostique des angio-invasions et suggèrent une surveillance accrue de ces patients.

Une technique fiable est donc nécessaire pour rechercher ces angio-invasions. Pourtant, malgré l'impact pronostique majeur des angio-invasions, il n'existe à ce jour, pour les pathologistes, aucune recommandation officielle pour les mettre en évidence. Certains les recherchent en coloration standard d'hématoxyline-éosine, avec un certain nombre de difficultés : la présence d'artéfacts de rétraction autour de nids tumoraux peut mimer un embolie vasculaire et un infiltrat inflammatoire péri-tumoral important peut masquer les angio-invasions.

Dans la littérature, la sensibilité rapportée de la coloration standard pour la détection des angio-invasions est de seulement 46 % et 23,5 %, respectivement vasculaires et lymphatiques. La coloration des fibres élastiques peut également s'avérer utile pour repérer des angio-invasions vasculaires (environ 10% d'images supplémentaires dans la littérature)<sup>59,60</sup> mais également l'invasion de la plèvre viscérale, élément important de stadification parfois difficile à identifier en coloration standard (84).

L'utilisation de marqueurs immunohistochimiques comme CD31, complété par D240 dans l'identification lymphatique, nous a permis de détecter 8,7% et 36,4% d'angio-invasions non visualisées en Hématoxyline-Eosine, respectivement pour les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes. Il s'agit d'une proportion importante, notamment pour les carcinomes épidermoïdes. Cette valeur ajoutée par des outils immunohistochimiques est également rapportée dans d'autres études rassemblant adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes (82,83).

Durant notre étude, nous avons cependant rencontré quelques difficultés avec les deux anticorps utilisés. Le marqueur de cellules endothéliales CD31 souligne également des éléments inflammatoires dont les macrophages que l'on peut retrouver au sein du stroma tumoral ou en intra-alvéolaire rendant l'interprétation parfois délicate. D2-40 était parfois positif dans les cellules tumorales, ce qui perturbait également la lecture. Des études comparatives entre ces différentes techniques de détection des angio-invasions seraient utiles pour déterminer un protocole précis pour les pathologistes.

## Quatrième partie : Conclusion

Notre travail a révélé une certaine méconnaissance du STAS parmi les pathologistes français, malgré les données de la littérature démontrant l'impact de ce pattern histologique sur le pronostic des patients de stade 1, notamment ceux opérés par résection infra-lobaire. L'association entre STAS, quantité importante de TILs et expression tumorale de PD-L1 suggère le rôle de l'immunité dans la physiopathologie encore peu comprise de ce phénomène. Notre étude a par ailleurs confirmé le caractère péjoratif des angio-invasions qui représentent un facteur de risque de récurrence dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires. Il nous apparaît donc nécessaire de les prendre en considération dans la prise en charge des patients diagnostiqués à un stade localisé. Afin d'éviter les faux négatifs, des recommandations précises sont nécessaires pour améliorer leur mise en évidence lors de l'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires.

VU  
Strasbourg, le... 25 mai 2021  
Le président du Jury de Thèse

Professeur Marie-Pierre CHENARD

VU et approuvé  
Strasbourg, le... 27 MAI 2021.....  
Administrateur provisoire de la Faculté de  
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



## Abréviations

CBNPC : Carcinome Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules

ME: Microscopic tumor Extension

STAS: Spread Through Air Spaces

AI: Angioinvasions

NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer

ADC: Adenocarcinoma

SCC: Squamous Cell Carcinoma

NET : Neuroendocrine Tumors

BVI : Blood Vessel Invasion

LVI : Lymphatic Vessel Invasion

TILs : Tumor-Infiltrating Lymphocytes

SFP : Société Française de Pathologie

PD-L1 : Programmed-Death Ligand 1

TPS : Tumor Proportion Score

## Bibliographie

1. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
2. Référence Cancer bronchique non à petites cellules [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/cancer-bronchique-non-a-petites-cellules>
3. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition | Wiley [Internet]. Wiley.com. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.wiley.com/en-fr/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>
4. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Rycke Y, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. nov 2000;48(4):1015-24.
5. Grills IS, Fitch DL, Goldstein NS, Yan D, Chmielewski GW, Welsh RJ, et al. Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma: defining clinical target volume for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2007;69(2):334-41.
6. van Loon J, Siedschlag C, Stroom J, Blauwgeers H, van Suylen R-J, Kneijens J, et al. Microscopic disease extension in three dimensions for non-small-cell lung cancer: development of a prediction model using pathology-validated positron emission tomography and computed tomography features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2012;82(1):448-56.
7. Meng X, Sun X, Mu D, Xing L, Ma L, Zhang B, et al. Noninvasive evaluation of microscopic tumor extensions using standardized uptake value and metabolic tumor volume in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2012;82(2):960-6.
8. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2015;10(9):1243-60.
9. Kodama T, Kameya T, Shimosato Y, Koketsu H, Yoneyama T, Tamai S. Cell incohesiveness and pattern of extension in a rare case of bronchioloalveolar carcinoma. *Ultrastruct Pathol*. juin 1980;1(2):177-88.
10. Dumont P, Gasser B, Rougé C, Massard G, Wihlm JM. Bronchoalveolar carcinoma: histopathologic study of evolution in a series of 105 surgically treated patients. *Chest*. févr 1998;113(2):391-5.
11. Onozato ML, Klepeis VE, Yagi Y, Mino-Kenudson M. A Role of Three-Dimensional (3D)-Reconstruction in the Classification of Lung Adenocarcinoma. *Anal Cell Pathol Amst*. 2012;35(2):79-84.
12. Kadota K, Nitadori J, Sima CS, Ujiie H, Rizk NP, Jones DR, et al. Tumor Spread Through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences Following Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mai 2015;10(5):806-14.

13. Onozato ML, Kovach AE, Yeap BY, Morales-Oyarvide V, Klepeis VE, Tammireddy S, et al. Tumor islands in resected early-stage lung adenocarcinomas are associated with unique clinicopathologic and molecular characteristics and worse prognosis. *Am J Surg Pathol*. févr 2013;37(2):287-94.
14. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, Goeppert B, Schirmacher P, Dienemann H, et al. Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. juin 2015;39(6):793-801.
15. Dai C, Xie H, Su H, She Y, Zhu E, Fan Z, et al. Tumor Spread through Air Spaces Affects the Recurrence and Overall Survival in Patients with Lung Adenocarcinoma >2 to 3 cm. *J Thorac Oncol*. 1 juill 2017;12(7):1052-60.
16. Hu S-Y, Hsieh M-S, Hsu H-H, Tsai T-M, Chiang X-H, Tsou K-C, et al. Correlation of tumor spread through air spaces and clinicopathological characteristics in surgically resected lung adenocarcinomas. *Lung Cancer*. déc 2018;126:189-93.
17. Shiono S, Yanagawa N. Spread through air spaces is a predictive factor of recurrence and a prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):567-72.
18. Shiono S, Endo M, Suzuki K, Yarimizu K, Hayasaka K, Yanagawa N. Spread Through Air Spaces Is a Prognostic Factor in Sublobar Resection of Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(2):354-60.
19. Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, Bains S, Rekhtman N, et al. Spread Through Air Spaces (STAS) is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. févr 2017;12(2):223-34.
20. Nepl C, Zlobec I, Schmid RA, Berezowska S. Validation of the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 recommendation in squamous cell carcinoma of the lung-a single-center analysis of 354 cases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 3 déc 2019;
21. Kadota K, Kushida Y, Katsuki N, Ishikawa R, Ibuki E, Motoyama M, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-free Survival in Patients With Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. août 2017;41(8):1077-86.
22. Aly RG, Rekhtman N, Li X, Takahashi Y, Eguchi T, Tan KS, et al. Spread Through Air Spaces (STAS) Is Prognostic in Atypical Carcinoid, Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, and Small Cell Carcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2019;14(9):1583-93.
23. Yokoyama S, Murakami T, Tao H, Onoda H, Hara A, Miyazaki R, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Identifies a Distinct Subgroup With Poor Prognosis in Surgically Resected Lung Pleomorphic Carcinoma. *Chest*. 2018;154(4):838-47.
24. Takeda-Miyata N, Konishi E, Tanaka T, Shimomura M, Tsunozuka H, Okada S, et al. Prognostic significance of spread through air spaces in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2020;149:61-7.
25. Sun PL, Liu JN, Cao LQ, Yao M, Gao HW. [To evaluate the clinicopathologic characteristics and outcome of tumor cells spreading through air spaces in patients with adenocarcinoma of lung]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 8 mai 2017;46(5):303-8.

26. Terada Y, Takahashi T, Morita S, Kashiwabara K, Nagayama K, Nitadori J-I, et al. Spread through air spaces is an independent predictor of recurrence in stage III (N2) lung adenocarcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 sept 2019;29(3):442-8.
27. Chae M, Jeon JH, Chung J-H, Lee SY, Hwang WJ, Jung W, et al. Prognostic significance of tumor spread through air spaces in patients with stage IA part-solid lung adenocarcinoma after sublobar resection. *Lung Cancer Amst Neth.* 5 déc 2020;152:21-6.
28. Yi E, Lee JH, Jung Y, Chung JH, Lee Y, Lee S. Clinical implication of tumour spread through air spaces in pathological stage I lung adenocarcinoma treated with lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 24 nov 2020;
29. Ren Y, Xie H, Dai C, She Y, Su H, Xie D, et al. Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Sublobar Resection for 1A Lung Adenocarcinoma Patients. *Ann Surg Oncol.* juin 2019;26(6):1901-8.
30. Kagimoto A, Tsutani Y, Kushitani K, Kai Y, Kambara T, Miyata Y, et al. Segmentectomy vs. lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma with spread through air spaces. *Ann Thorac Surg.* 31 oct 2020;
31. Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, Ishikawa R, Ibuki E, Inoue K, et al. Limited Resection Is Associated With a Higher Risk of Locoregional Recurrence than Lobectomy in Stage I Lung Adenocarcinoma With Tumor Spread Through Air Spaces. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(8):1033-41.
32. Liu H, Yin Q, Yang G, Qie P. Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Non-small Cell Lung Cancers: a Meta-Analysis Including 3564 Patients. *Pathol Oncol Res.* oct 2019;25(4):1303-10.
33. Jung W, Chung J-H, Yum S, Kim K, Lee CT, Jheon S, et al. The differential prognostic impact of spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinoma after lobectomy according to the pT descriptor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 7 oct 2020;
34. Yanagawa N, Shiono S, Endo M, Ogata S-Y. Tumor spread through air spaces is a useful predictor of recurrence and prognosis in stage I lung squamous cell carcinoma, but not in stage II and III. *Lung Cancer Amst Neth.* 2018;120:14-21.
35. Saito H, Nakagawa T, Ito M, Imai K, Ono T, Minamiya Y. Pulmonary function after lobectomy versus segmentectomy in patients with stage I non-small cell lung cancer. *World J Surg.* août 2014;38(8):2025-31.
36. Hwang Y, Kang CH, Kim H-S, Jeon JH, Park IK, Kim YT. Comparison of thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy on the patients with non-small cell lung cancer: a propensity score matching study. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* août 2015;48(2):273-8.
37. Nomori H, Shiraishi A, Cong Y, Sugimura H, Mishima S. Differences in postoperative changes in pulmonary functions following segmentectomy compared with lobectomy. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1 mars 2018;53(3):640-7.
38. Eguchi T, Kameda K, Lu S, Bott M, Tan KS, Montecalvo J, et al. Lobectomy Is Associated with Better Outcomes than Sublobar Resection in Spread Through Air Spaces (STAS)-Positive T1 Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* janv 2019;14(1):87-98.

39. Vaghjiani RG, Takahashi Y, Eguchi T, Lu S, Kameda K, Tano Z, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Is a Predictor of Occult Lymph Node Metastasis in Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mai 2020;15(5):792-802.
40. Shiono S, Endo M, Suzuki K, Yanagawa N. Spread through air spaces affects survival and recurrence of patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer after wedge resection. *J Thorac Dis*. mai 2020;12(5):2247-60.
41. Jia M, Yu S, Gao H, Sun P-L. Spread Through Air Spaces (STAS) in Lung Cancer: A Multiple-Perspective and Update Review. *Cancer Manag Res*. 23 avr 2020;12:2743-52.
42. Uruga H, Fujii T, Fujimori S, Kohno T, Kishi K. Semiquantitative Assessment of Tumor Spread through Air Spaces (STAS) in Early-Stage Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 1 juill 2017;12(7):1046-51.
43. Gabor S, Renner H, Popper H, Anegg U, Sankin O, Matzi V, et al. Invasion of blood vessels as significant prognostic factor in radically resected T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. mars 2004;25(3):439-42.
44. Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, et al. Pathological vascular invasion and tumor differentiation predict cancer recurrence in stage IA non-small-cell lung cancer after complete surgical resection. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. août 2012;7(8):1263-70.
45. Miyoshi K, Moriyama S, Kunitomo T, Nawa S. Prognostic impact of intratumoral vessel invasion in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. févr 2009;137(2):429-34.
46. Okada S, Mizuguchi S, Izumi N, Komatsu H, Toda M, Hara K, et al. Prognostic value of the frequency of vascular invasion in stage I non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. janv 2017;65(1):32-9.
47. Ruffini E, Asioli S, Filosso PL, Buffoni L, Bruna MC, Mossetti C, et al. Significance of the presence of microscopic vascular invasion after complete resection of Stage I-II pT1-T2N0 non-small cell lung cancer and its relation with T-Size categories: did the 2009 7th edition of the TNM staging system miss something? *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. févr 2011;6(2):319-26.
48. Tsuchiya T, Akamine S, Muraoka M, Kamohara R, Tsuji K, Urabe S, et al. Stage IA non-small cell lung cancer: vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy. *Lung Cancer Amst Neth*. juin 2007;56(3):341-8.
49. Shoji F, Haro A, Yoshida T, Ito K, Morodomi Y, Yano T, et al. Prognostic significance of intratumoral blood vessel invasion in pathologic stage IA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. mars 2010;89(3):864-9.
50. Al-Alao BS, Gately K, Nicholson S, McGovern E, Young VK, O'Byrne KJ. Prognostic impact of vascular and lymphovascular invasion in early lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. janv 2014;22(1):55-64.
51. Tsuchiya T, Hashizume S, Akamine S, Muraoka M, Honda S, Tsuji K, et al. Upstaging by vessel invasion improves the pathology staging system of non-small cell lung cancer. *Chest*. juill 2007;132(1):170-7.



52. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol.* nov 2017;24(6):311-35.
53. Lin G, Fan X, Zhu W, Huang C, Zhuang W, Xu H, et al. Prognostic significance of PD-L1 expression and tumor infiltrating lymphocyte in surgically resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 12 août 2017;8(48):83986-94.
54. Beyond 20/20 WDS - Affichage de tableau - TABLEAU 1. EFFECTIFS DES MÉDECINS par spécialité, mode d'exercice, sexe et tranche d'âge [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/tableView.aspx?ReportId=3792>
55. Blaauwgeers H, Flieder D, Warth A, Harms A, Monkhorst K, Witte B, et al. A Prospective Study of Loose Tissue Fragments in Non-Small Cell Lung Cancer Resection Specimens: An Alternative View to "Spread Through Air Spaces". *Am J Surg Pathol.* sept 2017;41(9):1226-30.
56. Blaauwgeers H, Russell PA, Jones KD, Radonic T, Thunnissen E. Pulmonary loose tumor tissue fragments and spread through air spaces (STAS): Invasive pattern or artifact? A critical review. *Lung Cancer.* sept 2018;123:107-11.
57. Yagi Y, Aly RG, Tabata K, Barlas A, Rekhman N, Eguchi T, et al. Three-Dimensional Histologic, Immunohistochemical, and Multiplex Immunofluorescence Analyses of Dynamic Vessel Co-Option of Spread Through Air Spaces in Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* déc 2019;S1556086419338535.
58. Mansuet-Lupo A, Filaire M, Chaffanjon P, Alifano M, Forest F, Gibault L, et al. Recommandations SFP pour la prise en charge macroscopique des pièces de résections de tumeurs pulmonaires. *Ann Pathol.* déc 2019;39(6):425-32.
59. Han YB, Kim H, Mino-Kenudson M, Cho S, Kwon HJ, Lee KR, et al. Tumor spread through air spaces (STAS): prognostic significance of grading in non-small cell lung cancer. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 16 nov 2020;
60. Patz EF, Greco E, Gatsonis C, Pinsky P, Kramer BS, Aberle DR. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol.* mai 2016;17(5):590-9.
61. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 6 févr 2020;382(6):503-13.
62. Villalba JA, Shih AR, Sayo TMS, Kunitoki K, Hung YP, Ly A, et al. Accuracy and Reproducibility of Intra-Operative Assessment on Tumor Spread Through Air Spaces (STAS) in Stage 1 Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 18 déc 2020;
63. Walts AE, Marchevsky AM. Current Evidence Does Not Warrant Frozen Section Evaluation for the Presence of Tumor Spread Through Alveolar Spaces. *Arch Pathol Lab Med.* janv 2018;142(1):59-63.

64. Isaka T, Yokose T, Miyagi Y, Washimi K, Nishii T, Ito H, et al. Detection of tumor spread through airspaces by airway secretion cytology from resected lung cancer specimens: Detection of STAS by cytology. *Pathol Int.* oct 2017;67(10):487-94.
65. Kimura T, Nakamura H, Omura A, Ike A, Hiroshima T, Maniwa T, et al. Novel imprint cytological classification is correlated with tumor spread through air spaces in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 1 oct 2020;148:62-8.
66. Li C, Jiang C, Gong J, Wu X, Luo Y, Sun G. A CT-based logistic regression model to predict spread through air space in lung adenocarcinoma. *Quant Imaging Med Surg.* oct 2020;10(10):1984-93.
67. de Margerie-Mellon C, VanderLaan PA, Heidinger BH, Bankier AA. Role of imaging in predicting tumor spread through airspaces (STAS): what are the next steps. *J Thorac Dis.* mars 2020;12(3):1154-6.
68. Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, Kamitani T, Yamasaki Y, Shimokawa M, et al. Computed tomography features of resected lung adenocarcinomas with spread through air spaces. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(4):1670-1676.e4.
69. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* oct 2020;15(10):1599-610.
70. Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, Oda Y. Significance of spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinomas undergoing limited resection. *Thorac Cancer.* oct 2018;9(10):1255-61.
71. Geng Y, Shao Y, He W, Hu W, Xu Y, Chen J, et al. Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Cancer: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(4):1560-71.
72. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
73. Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, et al. Significance of Spread Through Air Spaces in Resected Pathological Stage I Lung Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* juin 2018;105(6):1655-63.
74. Feng Y, Shen J, Gao Y, Liao Y, Cote G, Choy E, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in chordoma. *Oncotarget.* 14 mars 2015;6(13):11139-49.
75. Jiang Y, Lo AWI, Wong A, Chen W, Wang Y, Lin L, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating immune cells and PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2 mai 2017;8(18):30175-89.
76. Yagi T, Baba Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Yoshida N, et al. PD-L1 Expression, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Clinical Outcome in Patients With Surgically Resected Esophageal Cancer. *Ann Surg.* mars 2019;269(3):471-8.
77. Kim A, Lee SJ, Kim YK, Park WY, Park DY, Kim JY, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in tumour cell and tumour infiltrating lymphocytes of HER2-positive breast cancer and its prognostic value. *Sci Rep.* 15 sept 2017;7(1):11671.

78. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 1 janv 2016;11(1):39-51.
79. Wang S, Xu J, Wang R, Qian F, Yang W, Qiao R, et al. Adjuvant chemotherapy may improve prognosis after resection of stage I lung cancer with lymphovascular invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* nov 2018;156(5):2006-2015.e2.
80. Tao H, Hayashi T, Sano F, Takahagi A, Tanaka T, Matsuda E, et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion compared with that of visceral pleural invasion in patients with pN0 non-small-cell lung cancer and a tumor diameter of 2 cm or smaller. *J Surg Res.* nov 2013;185(1):250-4.
81. Wang S, Zhang B, Qian J, Qiao R, Xu J, Zhang L, et al. Proposal on incorporating lymphovascular invasion as a T-descriptor for stage I lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* nov 2018;125:245-52.
82. Hamanaka R, Yokose T, Sakuma Y, Tsuboi M, Ito H, Nakayama H, et al. Prognostic impact of vascular invasion and standardization of its evaluation in stage I non-small cell lung cancer. *Diagn Pathol.* déc 2015;10(1):17.
83. Hashizume S, Nagayasu T, Hayashi T, Hidaka S, Tsuchiya T, Tagawa T, et al. Accuracy and prognostic impact of a vessel invasion grading system for stage IA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* sept 2009;65(3):363-70.
84. Taube JM, Askin FB, Brock MV, Westra W. Impact of elastic staining on the staging of peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol.* juin 2007;31(6):953-6.
85. Global Cancer Observatory [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
86. Shiono S, Endo M, Suzuki K, Hayasaka K, Yanagawa N. Spread through air spaces in lung cancer patients is a risk factor for pulmonary metastasis after surgery. *J Thorac Dis.* janv 2019;11(1):177-87.
87. Morimoto J, Nakajima T, Suzuki H, Nagato K, Iwata T, Yoshida S, et al. Impact of free tumor clusters on prognosis after resection of pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juill 2016;152(1):64-72.e1.
88. Jin Y, Sun P-L, Park SY, Kim H, Park E, Kim G, et al. Frequent aerogenous spread with decreased E-cadherin expression of ROS1-rearranged lung cancer predicts poor disease-free survival. *Lung Cancer Amst Neth.* sept 2015;89(3):343-9.
89. Yi E, Bae M-K, Cho S, Chung J-H, Jheon S, Kim K. Pathological prognostic factors of recurrence in early stage lung adenocarcinoma. *ANZ J Surg.* avr 2018;88(4):327-31.
90. Chen D, Wang X, Zhang F, Han R, Ding Q, Xu X, et al. Could tumor spread through air spaces benefit from adjuvant chemotherapy in stage I lung adenocarcinoma? A multi-institutional study. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920978147.
91. Ikeda T, Kadota K, Yoshida C, Ishikawa R, Go T, Haba R, et al. The epithelial-mesenchymal transition phenotype is associated with the frequency of tumor spread through air spaces (STAS) and a High risk of recurrence after resection of lung carcinoma. *Lung Cancer.* mars 2021;153:49-55.

92. Lee JS, Kim EK, Kim M, Shim HS. Genetic and clinicopathologic characteristics of lung adenocarcinoma with tumor spread through air spaces. *Lung Cancer Amst Neth.* sept 2018;123:121-6.
93. Hu S-Y, Hsieh M-S, Hsu H-H, Tsai T-M, Chiang X-H, Tsou K-C, et al. Correlation of tumor spread through air spaces and clinicopathological characteristics in surgically resected lung adenocarcinomas. *Lung Cancer.* déc 2018;126:189-93.
94. Wu C-F, Fu J-Y, Yeh C-J, Liu Y-H, Hsieh M-J, Wu Y-C, et al. Recurrence Risk Factors Analysis for Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Medicine (Baltimore).* août 2015;94(32):e1337.
95. Kamigaichi A, Tsutani Y, Fujiwara M, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Postoperative Recurrence and Survival After Segmentectomy for Clinical Stage 0 or IA Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* sept 2019;20(5):397-403.e1.
96. Varlotto JM, Recht A, Flickinger JC, Medford-Davis LN, Dyer AM, Decamp MM. Factors associated with local and distant recurrence and survival in patients with resected nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 1 mars 2009;115(5):1059-69.
97. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer.* 15 nov 2009;115(22):5218-27.



### DECLARATION SUR L'HONNEUR

**Document avec signature originale devant être joint :**  
 - à votre mémoire de D.E.S.  
 - à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : AUMENAC-BELLE Prénom : Luce

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 25/05/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

---

**RESUME :**

**Introduction** – Notre étude s'intéresse à la place actuelle de deux critères histopathologiques dans le pronostic et dans la prise en charge des carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) de stade I. L'extension endo-alvéolaire (STAS) est un facteur pronostique des CBNPC intégré en 2015 à la classification OMS. Ce phénomène est cependant controversé et difficile à différencier d'artéfacts. Les angio-invasions (AI) sont un facteur péjoratif bien établi, mais ne sont pas intégrées à la classification TNM de ces cancers, ni à la décision thérapeutique.

**Méthodes** – Pour cette étude, 122 adénocarcinomes (ADC) et 48 carcinomes épidermoïdes (CE) de stade I, opérés entre 2013 et 2018 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, ont été inclus. L'association entre STAS, AI et d'autres caractéristiques clinico-pronostiques, ainsi que leur influence sur la survie et les rechutes ont été analysées. Des immunomarquages par D2-40 et CD31 ont été pratiqués sur 46 lames d'ADC et 22 lames de CE de stade pT2a afin d'évaluer la valeur ajoutée de ces marqueurs pour le diagnostic des AI non repérées en coloration standard hématoxyline-éosine. Enfin, les connaissances et les pratiques des pathologistes français vis-à-vis du STAS ont été évaluées à l'aide d'un sondage en ligne.

**Résultats** – Parmi les 202 pathologistes français ayant participé au sondage, plus d'un quart ne connaissait pas le STAS, dont 35% de débutants et 65% de pathologistes confirmés en pathologie pulmonaire tumorale. Au sein des pathologistes connaissant le STAS et répondant des pièces opératoires, 21% ne le recherchaient pas systématiquement et 15% ne le mentionnaient pas dans leurs comptes-rendus. Ce pattern d'invasion était plus souvent observé au sein d'ADC d'architecture solide et papillaire ( $p=0,02$ ), avec une proportion supérieure à 20 % de TILs ( $p=0,01$ ) et présentant une expression tumorale de PD-L1 ( $TPS \geq 1$  et  $\geq 50$ ,  $p < 0,001$ ). Notre étude n'a pas montré d'impact du STAS sur la survie ou les récidives. Les AI étaient associées, pour les ADC, à l'invasion pleurale ( $p=0,002$ ) et au stade TNM ( $p < 0,0001$ ) et pour les CE, à la taille tumorale ( $p=0,005$ ) et au stade TNM ( $p=0,01$ ). Il s'agissait d'un facteur de risque de récurrence à distance pour les ADC ( $p < 0,0001$ ). La réalisation de marqueurs immunohistochimiques endothéliaux a permis de détecter 8,7% et 36% d'AI non repérées sur les coupes initiales en coloration standard HE, respectivement pour les ADC et les CE.

**Conclusion** - Cette étude a mis en évidence une certaine méconnaissance du STAS par les pathologistes français, qui s'affirme pourtant, au fil des travaux publiés, comme un facteur pronostique d'importance. L'association entre STAS, présence de TILs et expression de PD-L1 suggère le rôle de l'immunité dans la physiopathologie de ce phénomène. Les résultats obtenus concernant les AI soulignent leur impact pronostique majeur chez les patients diagnostiqués à un stade encore localisé et la nécessité de les intégrer dans la réflexion thérapeutique. Des recommandations plus précises sont nécessaires afin d'améliorer leur détection.

---

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT** : Anatomie et Cytologie Pathologiques

**MOTS CLES** : Extension endo-alvéolaire, angio-invasion, carcinome non à petites cellules, chirurgie thoracique, immunohistochimie

**PRESIDENTE** : Pr Marie-Pierre Chenard

**ASSESEURS** : Pr Céline Mascaux, Pr Georges Noël, Pr Anne Olland, Dr Véronique Lindner