

**TUMEUR DU POUMON,
PRIMITIVES et SECONDAIRES**

J. MAZIERES – C. HERMANT

Rappel des objectifs :

- Diagnostiquer une tumeur du poumon primitive et secondaire
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

Cancers broncho-pulmonaires primitifs

1. EPIDEMIOLOGIE

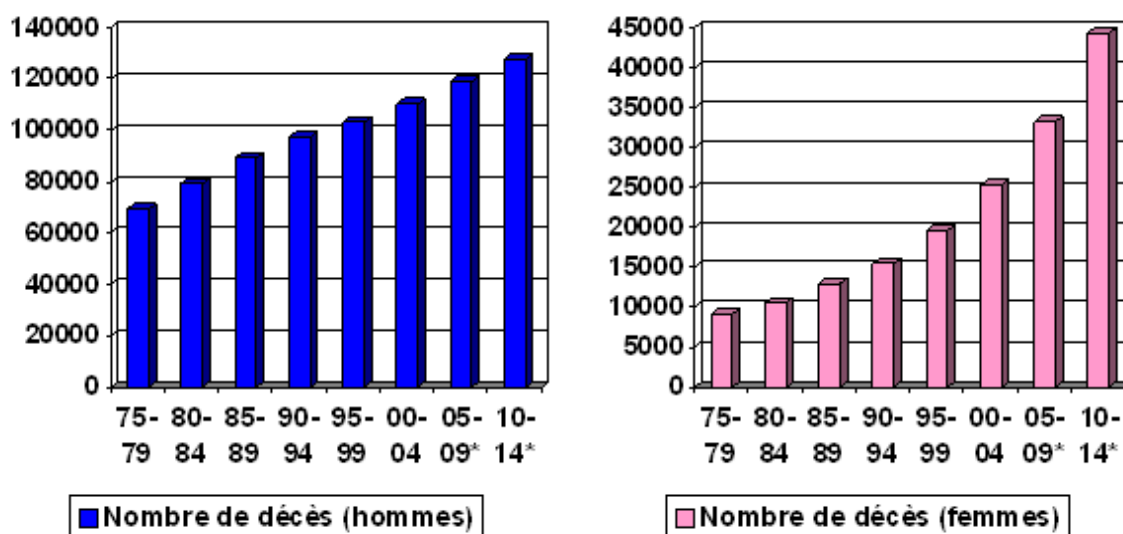
1.1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Parmi l'ensemble des tumeurs malignes, le cancer broncho-pulmonaire est la localisation cancéreuse qui a le plus progressé depuis la seconde guerre mondiale.

Les principaux paramètres épidémiologiques qui caractérisent les cancers bronchiques sont les suivants :

- 27 000 nouveaux cas par an en France
- L'âge médian est de 66 ans
- 80 % des cancers bronchiques sont observés chez les hommes en France. La fréquence du cancer bronchique chez la femme s'accroît considérablement et cette tendance est encore plus marquée dans les pays nord-américains où le tabagisme féminin est un phénomène culturel plus ancien.
- C'est, en France, la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la quatrième cause chez la femme (après les cancers du sein, de l'utérus et du colon) mais aux Etats-Unis sa mortalité a récemment dépassé celle du cancer du sein.
- Parmi les 4 grands types histologiques, ce sont les adénocarcinomes qui voient leur incidence augmenter en particulier chez la femme. Cette constatation est la conséquence de la nouvelle composition des cigarettes, moins riches en nicotine et dont l'inhalation plus profonde est responsable d'un dépôt périphérique de carcinogènes, notamment de nitrosamines.

Figure 1 : Projection de mortalité par tranche de 5 ans en France (source : Institut National de Veille Sanitaire)



1.2. FACTEURS DE RISQUE

Le tabagisme

Le principal facteur de risque du cancer bronchique est bien sur le tabac. Le tabac comporte en fait plus de 40 carcinogènes différents dans le condensat des phases particulaires et gazeuses : hydrocarbures polycycliques, amines aromatiques, N-nitrosamines, acétone, acroléine, nicotine, arsenic, polonium 210, ...

D'un point de vue épidémiologique :

- Le tabac provoque 9 cancers bronchiques masculins sur 10
- Le tabac provoque 7 cancers féminin sur 10
- Le risque relatif de cancer bronchique chez le sujet fumeur par rapport au non-fumeur est de 10. Ce risque relatif atteint 50 chez les gros fumeurs (plus de 70 paquets-années)
- La latence moyenne est estimée à 20 ans
- Les risques relatifs de cancer bronchique sont respectivement de 9 et 7,9 pour les fumeurs de cigares et de pipes
- Après arrêt de l'intoxication tabagique, le risque ne diminue qu'après 10 ans sans jamais revenir totalement à normale
- La durée du tabagisme est un facteur plus important que la quantité fumée pour le calcul du risque

Le rôle du tabagisme passif est montré bien que modéré. Son risque relatif est de 1,3 et il dépend du degré d'exposition.

Les facteurs de risques professionnels

Il existe d'autres facteurs de risques du cancer bronchique en particulier d'origine professionnelle. Il existe une synergie entre ces polluants et la fumée de cigarette. Les expositions professionnelles entraînant des cancers bronchiques reconnus comme maladie professionnelle sont les suivantes :

- Rayonnement ionisants dont radon professionnel (tableau 6 du régime général)
- Acide chromique, chromate de zinc (tableau 10 ter)
- Goudrons de houille, suies de combustion du charbon (tableau 16 bis)
- Inhalation de poussières ou de vapeurs d'arsenic (tableau 20 bis)
- Inhalation de poussière d'amiante (tableau 30 bis)
- Opération de grillage de mattes de nickel (tableau 37 ter)
- Inhalation de poussière ou de fumées d'oxyde de fer (tableau 44 bis)
- Bis-(chlorométhyl)-éther (tableau 81)

N° tableau	Délai de prise en charge	Substances et travaux
N°6 (radiations ionisantes)	30 ans	Mines d'uranium Mines d'oxyde de fer (radon)
N°10 ter (chrome)	30 ans	Acide chromique Chromate de zinc
N°20 bis (arsenic)	40 ans	Raffinerie-fonderie (cuivre) Insecticides arsenicaux Mines d'or
N°30 (amiante)	15 ans	Amiante
N° 37 ter (nickel)	40 ans	Grillages de mattes de nickel
N°44 (sidérose)	5 ans	Mines de fer (hématite)
N°81 (bischlorométhyléther)	40 ans	Résines échangeuses d'ions

Les facteurs de risque non professionnels

L'exposition aux gaz moutarde (Première Guerre Mondiale) et aux radiations ionisantes (Hiroshima et Nagasaki, Deuxième Guerre Mondiale) a induit une augmentation du risque de cancer bronchique. Par ailleurs, des cancers bronchiques induits par la radiothérapie externe, en particulier dans les maladies de Hodgkin ayant reçues antérieurement une irradiation en mantelet, ont été rapportés.

Une alimentation riche en légumes et en fruits semble diminuer le risque de cancer bronchique (effet sur la carcinogenèse bronchique du β -carotène) mais les études de chimioprévention sont restées décevantes.

La pollution atmosphérique joue probablement un rôle, la fréquence de survenue des cancers étant supérieure en zone industrialisée, mais il n'y a pas actuellement d'étude épidémiologique permettant de chiffrer exactement le risque de cancer bronchique lié à la pollution.

2. ANATOMOPATHOLOGIE

Il existe 4 grands types anatomopathologiques qui sont les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les carcinomes à grandes cellules et les carcinomes à petites cellules. Du fait de similarités dans l'évolution et le traitement, les 3 premiers types sont regroupés sous le terme de «cancers bronchiques non à petites cellules» par opposition aux «cancers à petites cellules» dont le mode évolutif et la prise en charge sont bien différents. Les caractéristiques générales de ces sous-types sont résumées dans le tableau 1.

Les carcinomes épidermoïdes se développent à partir de l'épithélium bronchique cilié et se caractérise par des lobules tumoraux de tailles variées, situés au sein d'un stroma fibreux très abondant. Les cellules tumorales élaborent de la kératine quand elles sont matures, agencée en globes cornés. Sa présentation est celle d'une tumeur proximale, parfois excavée.

Les adénocarcinomes se développent à partir des structures glandulaires et se caractérisent macroscopiquement par des tubes, des massifs glanduliformes, des acini ou des papilles pouvant comporter une mucosécrétion intracytoplasmique. Selon le type architectural prédominant, cinq sous-types sont répertoriés : acineux, papillaire, bronchioloalvéolaire, solide ou mixte. L'adénocarcinome a une topographie classiquement périphérique. On

insistera sur le carcinome bronchioalvéolaire dont la définition est nettement plus restrictive et correspond à une prolifération tumorale faite de cellules mucineuses ou non-mucineuses (cellules de Clara, pneumocytes de type II) qui se développe à la surface des alvéoles sans envahir le stroma, ni la plèvre ou les vaisseaux adjacents. Ce sous-type a un meilleur pronostic dans sa forme localisée.

Le carcinome à grandes cellules comprend les carcinomes à grandes cellules indifférenciés et le carcinome neuroendocrine à grandes cellules. Ce dernier présente une architecture et une différenciation neuroendocrine avec une prolifération de cellules de grandes tailles. Il partage avec le carcinome à petites cellules un potentiel évolutif agressif et un mauvais pronostic.

Le carcinome à petites cellules présente une architecture neuroendocrine et la prolifération est faite de cellules de petites tailles (inférieur au diamètre de 3 lymphocytes). Leur cytoplasme est peu abondant, le noyau possède une chromatine granulaire et fine, les nucléoles sont rares ou absents. Les mitoses sont très nombreuses et les foyers de nécroses fréquents. Sa présentation est essentiellement médiastinopulmonaire et il possède un fort potentiel métastatique.

Souvent la distinction n'est pas aussi évidente et ce pour plusieurs raisons : la taille du prélèvement, les formes variantes et les formes mixtes ou composites qui associent par exemple carcinome épidermoïde et adénocarcinomes (carcinome adénoquameux) ou carcinomes non à petites cellules et carcinomes à petites cellules.

Tableau 1 : Les caractéristiques générales de types anatomopathologiques de cancer bronchique.

	Epidermoïde	Adénocarcinome	Grandes cellules	Petites cellules
Fréquence	30%	45%	10%	15%
Sexe	M>F	F>M	M>F	M>F
Tabac	+++	++	+++	+++
Topographie	Proximal	Périphérique	Périphérique	Proximal, médiastinal
Métastases	+ (tardives)	++	++	++++ (Précoces)
Macroscopie	Bourgeon	Variable	Variable	Infiltration
Staging	TNM	TNM	TNM	Localisée vs étendue
Traitement	Chirurgie +/- radiothérapie et chimiothérapie	Chirurgie +/- radiothérapie et chimiothérapie	Chirurgie +/- radiothérapie et chimiothérapie	Chimiothérapie +/- radiothérapie

3. DIAGNOSTIC

3.1. LES SIGNES CLINIQUES

LES SIGNES D'APPEL RESPIRATOIRES

Ils sont aspécifiques mais constituent souvent le motif de consultation initiale.

La toux : son aggravation ou sa modification récente, son allure quinteuse, sa résistance aux thérapeutiques habituelles doit attirer l'attention.

L'hémoptysie : il s'agit d'un symptôme qui, en l'absence de pathologie connue chez le patient, est une indication d'endoscopie immédiate.

Les douleurs thoraciques : de siège variable mais fixes et tenaces, résistantes aux antalgiques habituels.

Une dyspnée inspiratoire avec wheezing doit attirer l'attention et faire suspecter une obstruction d'un gros tronc bronchique.

Les épisodes respiratoires aigus d'allure infectieuse constituent un mode de début fréquent. Une fibroscopie est donc systématiquement indiquée en cas de syndrome infectieux respiratoire chez un fumeur.

LES SIGNES D'APPEL LOCOREGIONAUX

Atteinte veineuse : un syndrome cave supérieur doit faire suspecter une atteinte médiastinale avec compression de la VC supérieure. Il associe œdème en pèlerine, cyanose de l'hémicorps supérieur, circulation collatérale, télangiectasies du tronc, turgescence jugulaire.

Atteinte nerveuse :

- Récurent gauche : enrouement, voie bitonale par paralysie de la corde vocale le plus souvent gauche (du fait de son passage sous la crosse aortique)
- Phrénique : hoquet, ascension d'une hémicoupe, immobile en scopie
- Sympathique cervical : syndrome de Claude Bernard-Horner (ptosis, myosis, enophtalmie)
- Sympathique dorsal : hypersudation unilatérale
- Plexus brachial (racines C8-D1) : douleur de l'épaule et de la face interne du bras

Atteinte œsophagienne : dysphagie, vomissement

Atteinte du canal thoracique : chylothorax en cas d'effraction

Atteinte cardiaque : épanchement péricardique, troubles du rythme

Atteinte pleurale : douleur pariétale, pleurésie

Adénopathie sus-claviculaire : en général dure et fixée

LES SIGNES D'APPEL EN FAVEUR D'UNE EXTENSION METASTATIQUE

Les métastases peuvent être révélatrices :

- Métastases osseuses (douleur, fracture, impotence),
- Métastases hépatiques (hépatalgie, ictère),
- Métastases cérébrales (hypertension intracrânienne, céphalées, vomissement matinaux, convulsions, ...),
- Métastases cutanées (nodules de perméation).

LES SIGNES GENERAUX

Un amaigrissement, une anorexie, une asthénie, une fièvre avec syndrome inflammatoire peuvent être révélateurs. Ils sont le plus souvent en rapport avec une maladie

métastatique ou une importante masse tumorale. L'état général peut être quantifié par l'indice *Performance Status* de l'OMS (0 : activité normale, 1 : diminution de l'activité physique, 2 : alité moins de 50% de la période diurne, 3 : alité plus de 50% de la journée, 4 : grabataire).

LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES

Ils peuvent précéder de plusieurs mois l'apparition de la tumeur bronchique.

Les syndromes ostéo-articulaires sont les plus fréquents et leur pathogénie est mal connue (neurogéniques, hormonale ou vasculaire).

- **L'hippocratisme digital** (bombement biconvexe des ongles, élargissement en «bague de tambour», et tuméfaction des articulations interphalangiennes)
- **L'ostéopathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie** (hippocratisme digital, hypertrophie des extrémités, œdème en patte d'éléphant et, radiologiquement, périostose engainante c'est à dire des appositions périostées au niveau des os longs avec hyperfixation scintigraphique).

Les syndromes endocriniens sont surtout retrouvés dans les cancers à petites cellules. Ils sont liés à la sécrétion de peptides par la tumeur.

- **Le syndrome de Schwartz-Bartter** par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) avec hyponatrémie et hyperosmolalité urinaire peut s'accompagner de troubles neurologiques.
- **Le syndrome de Cushing** par hypersécrétion d'ACTH et de ses précurseurs (pro-ACTH) se manifeste par une asthénie, une perte de poids, des œdèmes, une mélanodermie, une hypertension, une hyperglycémie, une alcalose hypokaliémique et, plus rarement et plus tardivement, par une obésité faciotronculaire, la bosse de bison et le faciès lunaire.
- **L'hypercalcémie** peut être liée soit à un envahissement osseux, soit à l'hypersécrétion du parathormone-related peptide dont l'activité est proche de celle de la parathormone. Le tableau de l'hypercalcémie associe douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissements, somnolence, confusion.

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques sont rares et concernent moins de 2% des patients atteints de cancer bronchique. Ils sont liés à une réaction auto-immune, fondée sur la réactivité croisée entre les épitopes de la tumeur et du tissu nerveux.

- **Le syndrome de Lambert-Eaton** se manifeste par une fatigabilité musculaire proximale des membres inférieurs puis supérieurs. Le diagnostic est confirmé par électromyographie qui objective un phénomène de «facilitation» lors de stimulation répétitive à hautes fréquences. Cette affection est caractérisée sur le plan sérique par la présence d'IgG anti-«canaux calciques voltage dépendant».
- L'encéphalite limbique, la rhombencéphalite, la dégénérescence cérébelleuse, la myélopathie subaiguë et la neuropathie sensitive de Denny-Brown appartiennent aux **polyencéphalites subaiguës** qui se caractérisent par la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes «onconeuraux» (anticorps anti-HU, anti-Ri et anti-Yo) et sont de sombre pronostic.

LES CANCERS ASYMPTOMATIQUES : LE DEPISTAGE

Certains cancers peuvent être découverts sur des examens radiologiques réalisés dans le cadre d'un dépistage. Il est important de noter que, à ce jour, le dépistage du cancer bronchique n'est pas validé même si l'on sait que la découverte d'un cancer bronchique à un stade précoce permet parfois un traitement chirurgical garant d'une meilleure survie. Ce bénéfice individuel n'est actuellement pas transposable sur le plan général. Cet échec du

dépistage est en partie lié au fait que la plupart des essais menés jusqu'à présent reposaient sur la radiographie thoracique annuelle ou la cytologie de crachats seule qui n'avait aucun impact sur la mortalité. Des perspectives s'ouvrent toutefois pour le dépistage grâce à une meilleure sélection des sujets à risques (tabagisme, exposition professionnelle, antécédents familiaux) et à de nouveaux moyens techniques (scanner avec faible irradiation, endoscopie en autofluorescence, application de la biologie moléculaires sur les prélèvements).

Le diagnostic peut également être porté à l'occasion d'une imagerie (radiographie, tomodensitométrie) réalisée pour une autre indication (bilan pré-opératoire par exemple) chez des patients totalement asymptomatiques. Ces cancers ont alors un meilleur pronostic.

3.2. LES SIGNES RADIOLOGIQUES

Radiographie du thorax

On insiste dans un premier temps sur la nécessité d'obtenir d'éventuels clichés anciens afin de préciser l'évolutivité des lésions.

Les différents aspects que l'on peut retrouver sont :

- Opacité à limite externe floue, en feu d'herbe, associée ou non à un trouble de ventilation,
- Atélectasie qui peut concerner un segment, un lobe ou un poumon,
- Nodule en plein parenchyme, parfois excavé à parois épaisses et irrégulières,
- Opacité alvéolaire unique ou multiple,
- Opacités médiastinales polycycliques évoquant des adénopathies,
- Épanchement pleural
- Lyse osseuse
- Ascension de la coupole
- Syndrome interstitiel évoquant une lymphangite carcinomateuse

Enfin, une radiographie du thorax normale n'élimine pas le diagnostic et la constatation de symptômes décrits précédemment chez un tabagique impose une fibroscopie bronchique.

Tomodensitométrie thoracique

Elle doit être réalisée avec produit de contraste en l'absence de contre-indications. Elle permet d'apprécier la taille de la tumeur, sa localisation et l'envahissement médiastinal. Elle permet de préciser les rapports de la tumeur avec la veine cave, les cavités cardiaques, les artères pulmonaires.

3.3. LES SIGNES BIOLOGIQUES

Il n'existe aucun signe biologique spécifique du cancer bronchique. Un syndrome inflammatoire est fréquemment retrouvé. Une hyponatrémie doit faire évoquer un syndrome de Schwartz-Barrter, une hypercalcémie des métastases osseuses ou un syndrome paranéoplasique, une hypokaliémie un syndrome de Cushing, une perturbation du bilan hépatique des métastases.

Aucun marqueur tumoral n'a fait la preuve de son intérêt tant au niveau diagnostique que pronostic dans le cancer bronchique. Les recommandations actuelles sont donc de ne pas demander leur dosage.

3.4. LE DIAGNOSTIC EST ANATOMOPATHOLOGIQUE

Le diagnostic de cancer bronchique est suspecté sur la présentation radioclinique mais ne peut être affirmé que par un examen anatomopathologique.

L'endoscopie bronchique est l'examen clef. Elle est réalisée sous anesthésie locale ou neuroleptanalgésie. Dans les formes proximales, elle peut montrer un bourgeon endobronchique, une irrégularité de la muqueuse, une compression extrinsèque. Des **biopsies** sont réalisées au niveau des anomalies et des éperons sus-jacents. Dans les formes distales, elle est souvent normale mais la rentabilité de l'examen peut être améliorée par un lavage bronchioloalvéolaire et des biopsies distales. Surtout pour les lésions pulmonaires ou ganglionnaires proches de la lumière bronchique, **les biopsies trans-bronchiques à l'aiguille fine (PTBA) éventuellement guidée par échographie endoscopique** peuvent augmenter la rentabilité de l'examen.

Si l'étude endobronchique par fibroscopie est négative, on pourra réaliser

- Une **ponction et biopsie pleurale** en cas de pleurésie,
- Une **biopsie de lésion suspecte** (adénopathie, lésion hépatique ou surrénalienne),
- Une biopsie par **médiastinoscopie** en cas d'adénopathie médiastinale,
- Une **ponction sous scanner** dans le cas de lésions périphériques
- Un **chirurgie** peut être proposé d'emblée à visée thérapeutique à un patient opérable ou à visée diagnostique si les autres techniques restent négatives.

3.5. LES FORMES CLINIQUES

Les carcinomes bronchiolo-alvéolaires

Il s'agit d'une tumeur qui présente plusieurs particularismes au sein de l'ensemble des tumeurs broncho-pulmonaires :

- Sur le plan anatomopathologique, il s'agit du seul vrai «cancer du poumon» (par opposition aux cancers bronchiques) puisqu'il se développe au dépend de l'architecture terminale tout en la respectant.
- Sur le plan épidémiologique, son lien avec le tabagisme n'est pas établi et le sex-ratio est aux alentours de 1.
- Sur le plan évolutif, son extension ganglionnaire et métastatique est rare.
- Sur le plan radiologique, deux grandes formes sont à distinguer. Le carcinome bronchiolo-alvéolaires localisé se présente sous la forme d'un nodule périphérique avec le plus souvent un bronchiogramme aérique, des bords irréguliers et un raccordement pleural («pleural tag»). La forme étendue présente une évolution de proche en proche vers la confluence jusqu'à la bilatéralité.
- Enfin, la prise en charge précoce de la forme localisée est associée à un excellent pronostic.

Les tumeurs de l'apex

Il s'agit de tumeurs périphériques se développant au niveau de l'apex pulmonaire, envahissant rapidement la paroi et le plexus brachial et réalisant le syndrome de Pancoast Tobias qui associe donc lorsqu'il est complet :

- Une tumeur de l'apex
- Un syndrome de Claude Bernard-Horner homolatéral (enophtalmie, myosis, ptosis)
- Une lyse costale de l'arc postérieur de C1 et C2
- Une névralgie C8-D1 (irradient jusqu'au coude ou au 5^{ème} doigt)

Le traitement de ce type de tumeur est difficile est repose le plus souvent sur la chirurgie et la radiothérapie à visée curative ou parfois palliative (antalgique).

4. LE BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan préthérapeutique a un double objectif. Le premier est de préciser l'extension de la tumeur et de la classer sur le plan TNM afin de définir au mieux le traitement adéquat (bilan d'extension qui dans le cas des cancers non à petites cellules est un bilan de résecabilité) et répond à la question : **la tumeur est elle opérable ?** Le second, lorsque ce premier bilan oriente vers un traitement chirurgical, est de définir la possibilité d'effectuer cette intervention (bilan d'opérabilité) et répond à la question : **le patient est-il opérable ?**

4.1. LE BILAN D'EXTENSION

Ce bilan est basé sur la classification TNM (T : tumeur, N : ganglion, M : métastase) résumé dans le tableau 2.

L'extension locorégionale

L'endoscopie bronchique précise l'existence d'une paralysie récurrentielle gauche (paralysie de la CV), l'extension par rapport à la carène, le niveau de l'atteinte bronchique et son étendue (aide au choix entre lobectomie et pneumonectomie). De plus, les ponctions trans-bronchiques à l'aiguille fine (PTBA) permettent d'avoir accès à des adénopathies proches des structures bronchiques.

Le scanner avec produit de contraste est l'examen de référence qui permet de préciser le T (taille, rapport avec les différentes structures) et le N (taille, nombre, topographie) et de rechercher des signes associés (autre tumeur, pathologie associée).

L'extension pleurale est souvent difficile à préciser car une pleurésie peut être soit réactionnelle soit néoplasique ce qui change considérablement le pronostic et la prise en charge. La cytologie est rarement contributive et sa négativité n'exclue pas le diagnostic. La **ponction-biopsie pleurale** a une meilleure sensibilité. Enfin la **thoracoscopie** peut être réalisée s'il n'existe pas d'autres contre-indications à l'exérèse.

Plus rarement on peut avoir recours à **l'œsophagoscopie** en cas de dysphagie, à **l'angiographie** pour certaines tumeurs de l'apex et à **l'IRM** pour mieux évaluer une atteinte osseuse ou de l'artère pulmonaire gauche.

L'extension ganglionnaire médiastinale peut être appréciée par **endoscopie bronchique** avec **PTBA**, au mieux guidée par **échoendoscopie**. En cas d'échec ou d'inaccessibilité, la **médiastinoscopie** doit être discutée. Son intérêt est double : affirmer le caractère métastatique ou non des adénomégalies et préciser l'extirpabilité de la tumeur ou des adénopathies (adhérence, extension). Elle particulièrement rentable pour l'exploration des sites ganglionnaires pré et paratrachéal droits (loge de Baréty) et sous-carénaire. Les sites médiastinaux antérieurs et la fenêtre aorto-pulmonaire sont mieux explorés par **médiastinotomie gauche**.

Enfin le **PET-scan** ou en français la **TEP-FDG** (Tomographie par Emission de Positons au 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose) a montré une bien meilleure sensibilité et surtout spécificité que le scanner pour évaluer le statut ganglionnaire. Il devient actuellement un examen indispensable dans le bilan d'extension locorégional des cancers bronchiques opérable. Néanmoins, n'ayant pas une spécificité de 100%, il est recommandé de vérifier histologiquement les adénopathies fixant à la TEP-FDG.

Extension métastatique

Thorax : Au niveau pulmonaire : le scanner et l'endoscopie recherchent des lésions homolatérales dans un autre lobe ou controlatérales.

Abdomen : L'atteinte surrénalienne, rénale et ganglionnaire sera déterminée par une TDM. On insiste sur la nécessité de prescrire un TDM «thorax **ET** surrénales » lors du bilan d'extension. Le foie exige soit une échographie, soit une TDM «dédiée ». En effet une TDM hépatique réalisée dans le même temps que la TDM thoracique est moins performante du fait d'une surimpression iodée du parenchyme hépatique.

Cerveau : TDM et IRM ont la même sensibilité en cas de troubles neurologiques. L'IRM est plus performante en l'absence de signes cliniques. Ils sont réalisés de manière systématique dans les cancers à petites cellules et dans les adénocarcinomes et de manière moins systématique dans les autres tumeurs.

Os : La scintigraphie osseuse avec clichés radiologiques est recommandée mais non obligatoire chez le patient asymptomatique. Il existe en effet de nombreux faux positifs qui peuvent être parfois corrigés par une confrontation radiologique.

Moelle : Le myélogramme est actuellement préféré à la biopsie de moelle et peut être proposé dans les cancers à petites cellules.

Marqueurs sanguins : Il n'y a pas actuellement d'indication à prescrire des marqueurs tumoraux sériques que ce soit pour le diagnostic ou le suivi (consensus national).

Là aussi, la **TEP-FDG** permet d'augmenter considérablement la spécificité et la sensibilité du bilan et devient un examen systématique dans le bilan d'extension.

En synthèse, le bilan d'extension fait au mieux appel à :

- TDM thoraco-abdominale
- Endoscopie bronchique
- TEP-FDG
- IRM cérébrale
- Les autres examens sont réalisés en cas de signes cliniques ou de point d'appel

4.2. LE BILAN D'OPERABILITE

Clinique : évaluation de l'état général, de l'état nutritionnel, des comorbidités. L'âge n'est pas une contre-indication formelle.

Biologique : bilan hydroélectrolytique, NFS, calcémie, bilan hépatique, hémostase, fonction rénale.

Fonctionnel : plethysmographie, gazométrie artérielle. Ce bilan peut être complété par une étude de la VO₂max (test d'effort).

Prédiction de la fonction respiratoire postopératoire : la **scintigraphie** de perfusion et éventuellement de ventilation est utile pour prédire la fonctionnalité du poumon sain et donc la fonction postopératoire.

En fonction du terrain : une évaluation cardiaque est souvent nécessaire.

5. CLASSIFICATION

5.1. CLASSIFICATION DU CANCER A PETITES CELLULES

Cancer localisé au thorax : inclue toutes les tumeurs localisées au thorax incluables dans un champ de radiothérapie (par exemple une adénopathie susclaviculaire peut être incluable tandis qu'une pleurésie néoplasique ne l'est jamais)

Cancer disséminé : atteinte de la plèvre ou d'organes extrathoraciques

5.2. CLASSIFICATION DU CANCER NON A PETITES CELLULES

Tableau 2 : classification TNM de l'IASLC révisée en 2007 et qui sera appliquée à partir de 2009.

Tumeur primitive (T)

Tx : non retrouvée

T0 : infra radiologique

T1 : tumeur < 3 cm et pas de signe endoscopique d'envahissement au-delà de la bronche lobaire

T1a : < 2 cm

T1b : 2 à 3 cm

T2 : > 3 cm et/ou envahissement de la bronche principale à 2 cm ou plus de la carène et/ou de la plèvre viscérale et/ou atélectasie lobaire

T2a : 3-5 cm

T2b : 5-7 cm

T3 : > 7 cm et/ou tumeur avec extension directe aux structures adjacentes (paroi thoracique, diaphragme, plèvre médiastinale) et/ou à moins de 2 cm de la carène et/ou atélectasie de tout un poumon et/ou plusieurs nodules dans le même lobe.

T4 : Envahissement des organes suivants : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, œsophage, corps vertébral, carène. Nodule supplémentaire dans un autre lobe du même coté.

Adénopathies locorégionales (N)

N0 : pas d'atteinte

N1 : envahissement des ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux

N2 : envahissement des ganglions médiastinaux homolatéraux ou sous-carénaires

N3 : envahissement des ganglions médiastinaux ou hilaires controlatéraux ou sus-claviculaires.

Atteinte métastatique (M)

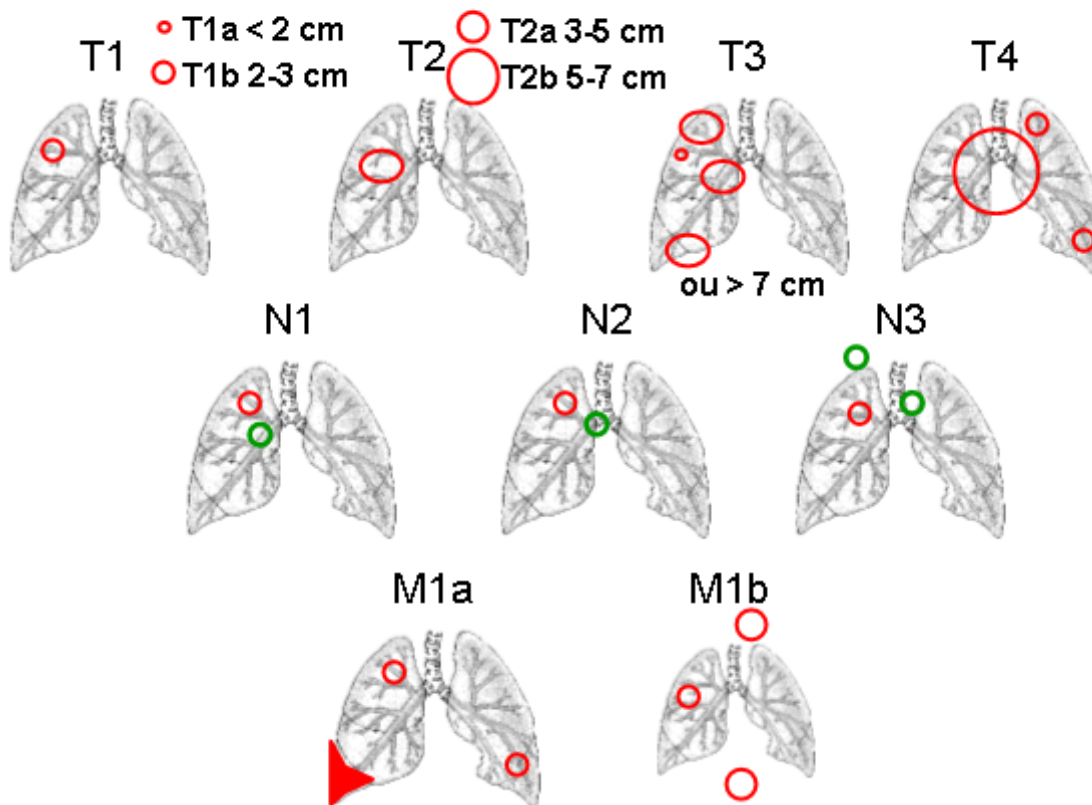
M0 : pas de métastase

M1 : présence de métastase(s).

M1a : atteinte pleurale. Nodule(s) supplémentaire(s) controlatéraux.

M1b : présence de métastase(s) à distance.

Classification TNM 2009



Groupement par stade

	T1	T2	T3	T4
N0	I A	I B	II B	III B
N1	II A	II B	III A	III B
N2	III A	III A	III A	III B
N3	III B	III B	III B	III B
M1	IV	IV	IV	IV

6. PRONOSTIC

Cancer à petites cellules

Localisé : médiane de survie = 18 mois, survie à 5 ans : 10 à 15%

Etendue : médiane de survie = 9 mois, survie à 5 ans : < 5%

Cancer non à petites cellules

IA : survie à 5 ans = 65 %, **IB** : survie à 5 ans = 55 %

IIA : survie à 5 ans = 50 %, **IIB** : survie à 5 ans = 40 %

IIIA : survie à 5 ans = 25 %, **IIIB** : survie à 5 ans = 10 %

IV : survie à 5 ans < 5%

7. LE TRAITEMENT

7.1. LES MOYENS

La chirurgie

Il s'agit du traitement de référence dans les cancers non à petites cellules qui comporte deux temps :

1. une **exérèse complète**. Les interventions fondamentales sont la **pneumectomie** et la **lobectomie**. A droite, une bilobectomie est réalisable dans un but d'épargne parenchymateuse avec un risque non négligeable de mauvaise réexpansion du lobe restant. Les segmentectomies et la résection atypique ou « wedge resection » ne sont pas des interventions carcinologiquement satisfaisante car elles augmentent le risque de récurrence locale et diminuent ainsi les chances de guérison à long terme. Elles ne peuvent constituer que des alternatives palliatives.
2. **un curage ganglionnaire large et systématique** qui permet d'apprécier dans un premier temps le N chirurgical macroscopique puis après analyse anatomopathologique, le N pathologique ou pN qui fixera la conduite à tenir ultérieure.

La chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement de référence du cancer à petites cellules et peut être proposé dans certains cancers non à petites cellules. Les drogues principales sont les suivantes :

- Les sels de platine (alkylants) sont encore les drogues «pivot» des cancers bronchiques. Les effets secondaires sont essentiellement rénaux (insuffisance rénale), neurologique (neuropathie distale et symétrique «en gants et chaussettes»), auditifs (surdité), digestifs (nausées, vomissements) et hématologiques. Le carboplatine permet de limiter la toxicité neurologique et rénale.
- Le vépéside (VP16 ou Etoposide) est un inhibiteur de la topoisomérase II et a une toxicité essentiellement neurologique.
- La vinorelbine est un poison du fuseau ayant une toxicité essentiellement neurologique et hématologique.
- Les taxanes (stabilisateurs des microtubules) ont montré leur intérêt et ont des effets indésirables à type d'allergie et de neuropathie.
- Les antimétabolites (Gemcitabine, Pemetrexed) sont également régulièrement utilisés et ont une toxicité essentiellement hématologique

La surveillance d'un patient sous chimiothérapie est clinique (état général, poids, examen neurologique) et biologique (NFS avant chaque cycle, fonction rénale si sels de platine).

La radiothérapie

La radiothérapie externe par accélérateur linéaire de particules permet de délivrer des doses de 50 à 70 grays en fonction du type histologique en fractions de 1,8 à 2 grays sur 5 à 7 semaines.

Plus récemment, la radiothérapie conformationnelle a montré son intérêt en permettant de mieux définir le volume cible et donc de limiter la toxicité aux tissus sains tout en augmentant les doses délivrées au niveau de la tumeur.

Les effets secondaires les plus fréquents sont une œsophagite (dysphagie), une dermatite radique et plus tardivement une fibrose pulmonaire.

7.2. LES INDICATIONS

LE CANCER A PETITES CELLULES

Localisé au thorax

Le traitement repose sur la chimiothérapie : association d'un sel de platine avec une ou plusieurs des autres drogues citées (le plus souvent l'étoposide) pour une durée de 6 cycles.

La radiothérapie thoracique est proposée de manière systématique soit après la chimiothérapie (mode séquentiel), soit pendant la chimiothérapie (mode concomitant, qui donne de meilleurs résultats au prix d'une toxicité plus importante). Elle cible la tumeur primitive et le médiastin et délivre environ 50 grays en fraction de 1,8 à 2 grays.

La radiothérapie prophylactique cérébrale a également montré une amélioration de la survie en diminuant l'incidence des métastases cérébrales chez les patients répondeurs à la chimiothérapie et elle délivre entre 20 et 30 grays sur l'ensemble de l'encéphale.

Comme précisé précédemment, la chirurgie n'a pas sa place dans le traitement des cancers bronchiques à petites cellules même dans leur forme localisée.

Forme disséminée

Le traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie. La radiothérapie cérébrale prophylactique a montré son intérêt chez les patients répondeurs à la chimiothérapie. Enfin, le recours à la radiothérapie palliative est indiqué en cas de métastases cérébrales, osseuses ou de compression cave supérieure.

LE CANCER NON A PETITES CELLULES

Stades I et II

Le traitement est chirurgical (lobectomie ou pneumonectomie avec curage ganglionnaire médiastinal). L'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante a été récemment démontré (à l'exception des stades IA). Les patients bénéficient donc de 4 cycles de chimiothérapie (doublet comportant un sel de platine) au décours de la chirurgie. L'intérêt de la chimiothérapie néo-adjuvante (réalisée avant la chirurgie) n'est pas encore prouvé.

Stades IIIA

Il s'agit d'un groupe hétérogène. Pour certains patients la chirurgie est envisageable, le plus souvent associée à une chimiothérapie, qui pourra être réalisée avant ou après l'intervention. D'autres patients ont une atteinte médiastinale qui contre-indique un geste chirurgical et seront donc traités par radio-chimiothérapie (comme pour le stade IIIB). De plus, une atteinte T3 par la paroi ou d'une atteinte N2 fait porter à certaines équipes l'indication d'une radiothérapie complémentaire.

Stades IIIB

Le traitement repose chez les patients ayant un état général satisfaisant sur une association chimiothérapie (à base de sels de platine) et radiothérapie (64 à 70 grays) sur le volume tumoral.

Stades IV

Le traitement est malheureusement palliatif et repose sur la chimiothérapie à base de sels de platine (6 cycles en première ligne, possibilité de réaliser des deuxième lignes) avec une efficacité le plus souvent très limitée. Le bevacizumab (Avastin) peut être associé dans les tumeurs non-épidermoïdes (cf. plus bas).

7.3. LES INDICATIONS PARTICULIERES

Une chirurgie palliative peut être proposée dans les syndromes de Pancoast-Tobias.

Un traitement endobronchique par LASER, ou cryothérapie éventuellement avec recours à des prothèses endotrachéale ou endobronchique peut être discuté lors de sténoses néoplasiques proximales.

Une symphyse pleurale sous thoracoscopie est proposée en cas de pleurésie néoplasique récidivante.

La mise en place d'une prothèse cave supérieure est indiquée dans les compressions de la veine cave symptomatiques.

La radiothérapie est indiquée dans les métastases cérébrales symptomatiques et les métastases osseuses non calmées par les antalgiques usuels ou menaçantes.

7.4. LES THERAPEUTIQUES INNOVANTES

Depuis une dizaine d'année, la meilleure connaissance des processus de l'oncogénèse et de la biologie tumorale a aboutit à la définition de nouvelles cibles thérapeutiques et au développement de nouvelles molécules. Les molécules les plus prometteuses sont les inhibiteurs des récepteurs de facteurs de croissance et les inhibiteurs de l'angiogénèse.

Les premiers ciblent essentiellement le récepteur à l'EGF (EGFR) dont l'expression est associée à un mauvais pronostic dans les cancers bronchiques. Cette inhibition peut se

faire soit en inhibant son activité tyrosine kinase (qui assure son activation) tels que le l'ertotinib (Tarceva) soit en inhibant la fixation du ligand sur le récepteur par des anticorps monoclonaux tels que le cetuximab (Erbix). Ces médicaments ont montré leur intérêt dans certains sous-types de population (femmes, non fumeuses, adénocarcinome) et leur efficacité est corrélée à des facteurs biologiques (mutations du récepteurs) qui sont encore en cours d'analyse. **L'ertotinib (Tarceva)** est disponible depuis novembre 2005 en deuxième ligne de traitement dans les cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques.

Les inhibiteurs de l'angiogénèse ont récemment montré leur intérêt en permettant d'améliorer la réponse à la chimiothérapie et la survie des patients métastatiques. Actuellement un inhibiteur du VEGF, **le bevacizumab (Avastin)** est disponible en première ligne de chimiothérapie dans le cancer bronchique (à l'exclusion des cancers épidermoïdes) en association avec la chimiothérapie. Les principaux effets secondaires sont vasculaires (saignements, thromboses) et rénaux (protéinurie).

8. LE SUIVI

Le suivi des patients porteurs d'un cancer bronchique a pour objectifs :

- De dépister précocement une récurrence qui pourrait être accessible à un traitement curatif
- De dépister chez ces sujets à risque l'apparition d'une deuxième néoplasie bronchique ou ORL
- De dépister et de prendre en charge des éventuelles complications de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou de la chirurgie.

Il n'existe pas de consensus concernant le suivi des patients porteurs d'une néoplasie bronchique. L'intérêt d'un suivi très rapproché par rapport à une surveillance plus irrégulière n'a pas été prouvé. Le suivi doit donc être adapté au patient, à son type de néoplasie, à son traitement initial et à sa comorbidité. On peut individualiser deux grands cas de figure.

Chez les patients opérés on peut proposer :

- Scanner thoracique en postopératoire qui servira de référence
- Examen clinique, bilan biologique et radio du thorax tous les 3 mois
- Scanner thoracique (et foie + surrénales) tous les 6 mois. La scintigraphie osseuse et le TDM cérébral ne sont pas obligatoires si le patient est asymptomatique
- Fibroscopie bronchique tous les 6 mois avec biopsies des lésions douteuses pour les patients chez qui le diagnostic de récurrence peut déboucher sur un nouveau projet curatif (par exemple, stade I ou II opéré par lobectomie et susceptible de bénéficier d'une pneumonectomie en cas de récurrence homolatérale).
- La surveillance devient semestrielle à partir de 2 ans puis annuelle à partir de 5 ans.

Chez les patients non opérés, le suivi consiste en

- Examen clinique et radio du thorax tous les 3 mois
- Scanner thoracique (et abdominal) +/- scanner cérébral, scintigraphie osseuse en fonction des cibles initiales tous les 6 mois
- Une reprise thérapeutique à visée palliative est envisagée lorsque la récurrence est symptomatique. Il est donc également licite de ne revoir les patients que lorsqu'ils deviennent symptomatiques.

Cancers broncho-pulmonaires secondaires

1. EPIDEMIOLOGIE

Les cancers secondaires pleuro-pulmonaires sont fréquents. Ils viennent en 3^{ème} position après les métastases ganglionnaires et hépatiques et ils sont retrouvés dans 30% des autopsies de patients porteurs d'une néoplasie.

Les principales tumeurs associées à des métastases pulmonaires sont les suivantes

- cancer du sein (19%)
- cancer de l'œsophage/estomac et cancer du colon/rectum (17%)
- rein et vessie (10%)
- génital (10%)
- sarcome et en particulier ostéosarcome (9%)
- cancer ORL (4%)
- cancer de la thyroïde (3%)
- cancer prostate (2%)
- autres (6%)
- indéterminé (sans primitif retrouvé) 15%

2. PHYSIOPATHOLOGIE

Propagation par contiguïté

Les cancers de l'œsophage peuvent atteindre la trachée et la bronche souche gauche. Les cancers du sein et les cancers sous-diaphragmatiques (estomac) peuvent atteindre la plèvre et le poumon par contiguïté.

Propagation par voie sanguine

De nombreuses tumeurs se drainent dans le filtre capillaire pulmonaire (mélanome, sarcome, cancer du rein, de la thyroïde, ORL) et métastasent d'emblée au niveau pulmonaire. D'autres se drainent dans le filtre capillaire d'un autre organe par exemple le système porte pour les tumeurs digestives ou ovariennes. Dans ce cas, les cellules néoplasiques embolisent de préférence dans le premier site qui est le foie puis secondairement au niveau pulmonaire.

Propagation par voie lymphatique

Elle est parfois la seule voie suivie dans les tumeurs digestives et bien sûr les tumeurs bronchiques elles-mêmes. Le trajet est le plus souvent : lymphatique, canal thoracique, puis voie veineuse. L'envahissement diffus donne l'aspect particulier de lymphangite carcinomateuse.

3. PRESENTATION

3.1. Signes cliniques

La symptomatologie respiratoire n'est pas spécifique en cas d'atteinte bronchique : toux, dyspnée, hémoptysie.

Une dyspnée s'installe surtout en cas de lymphangite ou de miliaire carcinomateuse.

Paradoxalement, les lâchers de ballons sont souvent bien tolérés et longtemps asymptomatiques.

3.2. Signes radiologiques

Les grands tableaux radiologiques sont les suivants :

- **Les nodules pulmonaires** correspondent à une dissémination hémotogène. Ils sont en général multiples, de taille variable réalisant un «lâcher de ballons» ou une

miliaire carcinomateuse. Ils sont visibles à la radiographie du thorax mais le scanner est plus performant pour la détection des petits nodules.

- **Le nodule unique** est également fréquent et pose beaucoup plus de problèmes diagnostiques. Un des principaux arguments en faveur de sa nature secondaire est sa croissance rapide ou son apparition par rapport à des examens antérieurs. Une preuve anatomopathologique est souvent nécessaire.
- **La lymphangite carcinomateuse** correspond à une diffusion par voie lymphatique. Radiologiquement il s'agit d'un syndrome réticulomicronodulaire diffus, souvent bilatéral associé à des épaissements périlobulaires (septa). La aussi, le scanner avec des coupes fines (millimétriques) est bien plus performant que la simple radiographie thoracique.

3.3. Signes endoscopiques

La fibroscopie est le plus souvent normale.

Des lésions endobronchiques sont rares mais peuvent être rapportées en rapport avec des cancers du sein, du colon, du rein, du pancréas, les sarcomes et les mélanomes. Les biopsies permettent d'affirmer le diagnostic.

La lymphangite peut se manifester par un épaissement de la muqueuse et les biopsies étagées peuvent alors être rentables.

4. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

4.1. Les moyens

L'endoscopie bronchique

Il est important de multiplier les biopsies afin de d'obtenir le maximum de prélèvements pour augmenter les chances d'obtenir un diagnostic. On pourra donc :

- Biopsier une muqueuse bourgeonnante ce qui est peu fréquent
- Biopsier la muqueuse saine surtout s'il existe un aspect «à gros plis » évocateur de lymphangite.
- Faire des Ponction Transbronchiques à l'Aiguille Fine (PTBA) éventuellement guidée par échocendoscopie pour les adénopathies médiastinale et les tumeurs proximales.
- Enfin, les études cytologiques peuvent être très utiles et porteront sur le produit d'aspiration bronchique ou mieux sur le produit d'un lavage alvéolaire réalisé dans le territoire suspect.

La ponction transpariétale

La ponction percutanée guidée par le scanner est particulièrement intéressante lorsque la masse est importante et périphérique.

La ponction et la biopsie pleurale en cas de pleurésie sont également des examens informatifs.

La thoracotomie

Elle peut être indiquée si tous les examens précédents sont négatifs et peut régler en un temps le diagnostic et le traitement par exérèse pour certains types de cancers.

4.2. La stratégie

En fonction de la taille des métastases

Miliaires : le diagnostic est souvent apporté par la fibroscopie.

Nodules de < 1 cm : il est difficile à atteindre et les examens doivent être multipliés jusqu'à la thoracotomie exploratrice.

Nodule de > 1 cm : l'abord par ponction transpariétale est souvent plus rentable.
Pleurésie : la pleuroscopie est souvent indiquée.

En fonction du nombre de métastases

S'il existe plusieurs sites métastatiques, la preuve histologique doit être apportée par la lésion la plus accessible. Par exemple, une adénopathie sus-claviculaire sera prélevée plus facilement qu'un nodule parenchymateux.

En fonction de la tumeur primitive

Si le primitif est connu, l'apparition de localisations pulmonaires peut être prouvée par fibroscopie ou ponction transpariétale. Les moyens mis en œuvre pour prouver la métastase doivent être en rapport avec les moyens thérapeutiques disponibles. Par exemple l'apparition d'une lésion nodulaire unique dans le cadre d'un sarcome doit être identifiée tandis que un lâcher de ballons dans un contexte de mélanome est suffisamment évocateur pour dispenser d'un bilan diagnostique.

Si le primitif est inconnu, la preuve anatomopathologique est indispensable.

- soit l'histologie peut orienter vers une tumeur particulière (sarcome, lymphome, cancer du rein à cellules claires,...)
- soit l'histologie est celle d'un adénocarcinome sans orientation précise et il alors important de rechercher un cancer primitif «utile» c'est-à-dire «traitable» en particulier sein et thyroïde. Si aucun primitif n'est retrouvé, on parle de CUP syndrome (cancer with unknown primitif) ou de COI (cancer d'origine indéterminée).

5. TRAITEMENT

Il dépend de la tumeur primitive.

La chimiothérapie est souvent indiquée car il s'agit du traitement le plus apte à traiter une maladie métastatique.

La radiothérapie est rarement employée dans cette indication

La chirurgie par tumorectomie peut être proposée dans certains cas où il a été montré qu'elle pouvait augmenter la survie (sarcomes)

L'hormonothérapie est utile dans les cancers hormonosensibles

6. EVOLUTION ET PRONOSTIC

La survie moyenne après constatation de métastases pulmonaires non traitées est de 9 à 11 mois. Le pronostic est meilleur dans certains cas et peut être amélioré par la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou la chirurgie.

