

Cancers bronchiques primitifs (157a)

Françoise MORNEX¹, Jean-Yves DOUILLARD², Etienne MARTIN¹, Jaafar BENNOUNA²,
Stéphan COLLODET¹ - ¹ Département de Radiothérapie-Oncologie, Centre Hospitalier
Lyon Sud, 69310 PIERRE BENITE - ² Département d'Oncologie Médicale, Centre René
Gauducheau, CRLCC Nantes-Atlantique 44805 ST-HERBLAIN
Décembre 2005 (mise à jour janvier 2006)

1. Généralités

1.1. Epidémiologie

Première cause de mortalité par cancer chez l'homme.

En France, environ 25 000 décès annuels par cancer bronchique pour une incidence de 27000 nouveaux cas estimés en 2000.

Son pronostic reste très sombre : Espérance de vie à 5 ans de 10 à 15 %. Un cancer bronchique symptomatique est déjà synonyme d'incurabilité dans 90 % des cas.

Fréquence en augmentation chez l'homme et plus récemment chez la femme (chez la femme, aux USA et au Danemark, la mortalité par cancer bronchique a dépassé celle du cancer du sein. Evolution similaire attendue en France).

1.2. Facteurs de risque

1.2.1. Le tabac

Le tabac est le facteur de risque essentiel, il provoque 9 cancers bronchiques masculins sur 10 : le risque de cancer est multiplié par 10 chez le fumeur par rapport au non fumeur.

L'exposition au risque s'exprime en nombre de paquets/année. Un paquet /année correspond à 20 cigarettes par jour pendant 1 an (10/j pendant 2 ans).

Pour le calcul du risque, la durée du tabagisme et l'âge de début (précocité) sont des facteurs plus importants que la quantité fumée ; il n'y a pas de seuil.

Enfin le tabagisme passif augmente le risque relatif du conjoint d'un fumeur (1,35).

L'arrêt du tabagisme réduit très lentement le risque de survenue d'un cancer bronchique, des traces de goudron du tabac, riche en promoteur de la carcinogénèse peuvent être trouvées jusqu'à 30 ans après l'arrêt de la consommation.

1.2.2. Autres facteurs de risque

Les risques cancérogènes liés à la pollution sont difficiles à évaluer (nombreux polluants industriels connus, potentialisation entre ces polluants et la fumée de cigarette).

L'exposition à l'amiante, aux radiations ionisantes entre autres sont des facteurs de risque reconnu. Il existe le plus souvent une potentialisation des carcinogènes entre eux.

Sont reconnus comme facteurs de risque professionnel donnant lieu à déclaration dans le cadre de la maladie 30 bis l'exposition à l'amiante, l'arsenic, le chrome, le nickel et certains de leurs composés, le radon et les radiations ionisantes, les hydrocarbures polycycliques, les bis-chloro-méthylether entre autres.

1.3. Dépistage

Les symptômes révélateurs du cancer bronchique ne sont pas spécifiques.

L'intérêt du dépistage radiographique chez des patients à haut risque (hommes > 50 ans, fumant plus d'un paquet par jour) n'est pas établi. L'utilisation du scanner avec coupes fines pourrait s'avérer plus utile.

2. Circonstances de découverte

Signes et symptômes révélateurs par ordre de fréquence

Toux 74%	Adénopathies 23%
Perte de poids 68%	Hépatomégalie 21%
Dyspnée 58%	Fièvre 21%
Douleurs thoraciques 49%	Signes neurologiques 10%
Expectoration 45%	Syndrome cave supérieur 10%
Hémoptysie 29%	Dysphonie 4%
Douleurs osseuses 25%	Asymptomatique 12%

2.1. Les signes respiratoires sont les plus fréquents

Tout symptôme respiratoire ou modification de symptôme préexistant doit attirer l'attention chez un sujet tabagique de plus de 40 ans. Ces signes doivent faire pratiquer un cliché de thorax de face et de profil. Souvent une fibroscopie bronchique sera aussi utile.

2.2. Signes en rapport avec l'extension locorégionale

2.2.1. Signes de compression médiastinale

Dysphonie (paralysie récurrentielle gauche), wheezing (compression trachéale), dyspnée paroxystique, syndrome cave supérieur (œdème en pèlerine, lymphoedème des bras, circulation veineuse collatérale), dysphagie par compression oesophagienne

2.2.2. Douleur thoracique

Par atteinte pleurale ou pariétale

2.3. Signes généraux

Altération de l'état général avec amaigrissement, asthénie, anorexie, fièvre, syndrome inflammatoire.

2.4. Métastases révélatrices

Adénopathie sus claviculaire, métastase hépatique, osseuse, cérébrale.

2.5. Syndromes paranéoplasiques

Hippocratisme digital, gynécomastie, hypercalcémie, neuropathie périphérique, myopathie, manifestations endocriniennes, phlébites à répétition.

2.6. Rarement

Dépistage radiologique systématique

3. Diagnostic

Il repose sur l'examen clinique, les données radiologiques, la fibroscopie bronchique. L'examen anatomopathologique reste la pierre angulaire du diagnostic.

3.1. Examen clinique souvent peu contributif

L'interrogatoire précise le tabagisme, l'exposition à des polluants (amiante, ...), la profession, les antécédents broncho-pulmonaires.

L'examen thoracique recherche un syndrome de compression cave, une adénopathie sus claviculaire, une douleur pariétale provoquée, un épanchement pleural.

L'examen général recherche un amaigrissement, une fièvre; une asthénie, des modifications des ongles, une hépatomégalie, un déficit neurologique, des céphalées, des anomalies du comportement.

3.2. Examen radiologique

Cliché standard face + profil. Il peut montrer :

- Une image directe de la tumeur, opacité arrondie, dense, en situation hilare, juxta-hilaire, ou périphérique (évoquant plutôt un adénocarcinome), parfois excavée, simulant un abcès du poumon.
- Un trouble de ventilation : image systématisée, rétractile, homogène (atélectasie).

Parfois l'image est moins caractéristique, opacité apicale, ou alvéolaire évoquant une pneumonie.

La recherche de signes associés est systématique, épanchement pleural, adénopathies médiastinales, lyse costale, paralysie phrénique.

Fait essentiel : une radiographie normale n'élimine pas le diagnostic!

3.3. Le scanner thoracique

Il est systématique.

Il précise la taille et la localisation de la tumeur, ses rapports avec les structures voisines.

Il permet le bilan d'extension médiastinale (en particulier des adénopathies) et pariétale.

Il recherche une autre localisation parenchymateuse.

Il permet la visualisation du foie et des surrénales qui doivent être systématiquement explorés.

3.4. Fibroscopie bronchique

C'est l'examen fondamental à demander au moindre doute.

Elle montre souvent des anomalies très évocatrices : bourgeon endobronchique fragile, saignant au contact, infiltration sténosante irrégulière, compression extrinsèque.

Parfois anomalies plus discrètes : rétrécissement de la lumière bronchique, éperon élargi.

Un arbre bronchique normal n'élimine pas le diagnostic, notamment en cas de tumeur distale.

La fibroscopie permet de réaliser des prélèvements, biopsie sur la lésion, de l'éperon le plus proche, voire la carène, pour examen anatomopathologique, aspiration pour cytologie, examen cytologique des crachats les 3 jours suivants.

3.5. Confirmation anatomo-pathologique

Il est indispensable d'obtenir une confirmation histologique pour affirmer le diagnostic.

Si aucune histologie ne peut être obtenue en fibroscopie, il faudra envisager une ponction transthoracique sous scanner. Si celle-ci n'est pas possible ou contraindiquée on devra discuter une médiastinoscopie voire une thoracotomie à visée diagnostique. En cas de lésion suspecte de métastase à distance (foie, surrénale, os voire cerveau) une histologie peut également être obtenue à ce niveau.

Les cancers bronchiques se distinguent en 2 grands groupes : Cancers Non à Petites Cellules (CBNPC) et Cancers à Petites Cellules (CPC)

3.5.1. Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

Ils regroupent 3 types histologiques distincts.

3.5.1.1. Les carcinomes épidermoïdes

Ils siègent plutôt sur les grosses bronches, en position centrale.

L'aspect endoscopique est typiquement celui d'un bourgeon endobronchique

Leur développement est surtout local, les métastases tardives, c'est le cancer chirurgical type.

3.5.1.2. Les adénocarcinomes

Leur fréquence est en augmentation au cours des dernières années.

Leur siège est volontiers périphérique, mais il peut être proximal.

L'histologie ne permet pas de trancher entre une nature primitive ou secondaire.

Le marqueur histologique TTF1 aide au diagnostic.

Ils ont un fort potentiel métastatique

3.5.1.3. Les carcinomes à grandes cellules et carcinomes indifférenciés

Ils possèdent un haut potentiel évolutif.

3.5.1.4. Tendances évolutives

On assiste depuis quelques années à une modification de la répartition des histologies avec diminution des carcinomes épidermoïdes et augmentation des adénocarcinomes, sans doute liée aux modifications qualitatives du tabagisme. L'adénocarcinome est de loin le plus fréquent chez la femme.

3.5.2. Les cancers bronchiques à petites cellules

Il s'agit de tumeurs neuro-endocrines avec des marqueurs immunohistochimiques particuliers (NeuroSpécificEnolase, chromogranine). Leur incidence est en diminution, il représente environ 20% des cancers bronchiques.

4. Diagnostic différentiel

L'obtention d'une histologie est un impératif absolu.

Le diagnostic histologique établi, la question peut se poser du caractère primitif ou secondaire de la lésion pulmonaire surtout si elle est unique en l'absence de lésions endobronchiques.

L'aspect tomодensitométrique des métastases est typiquement nodulaire et multiple.

En cas d'histologie épidermoïde, le diagnostic différentiel pose en pratique peu de problèmes. On élimine assez rapidement et facilement une tumeur de la sphère ORL, de l'œsophage, du col utérin ou du canal anal sur l'examen clinique et les symptômes

En cas d'adénocarcinome, le marqueur histologique TTF1 positif est une forte présomption d'origine primitive pulmonaire même en l'absence de signe endobronchique. En cas de négativité du TTF1, ou de carcinome indifférencié à grandes cellules, c'est l'absence de tumeur primitive ailleurs (seins, reins, rectum, pancréas, exceptionnellement colon, prostate, thyroïde, estomac) qui fait retenir le caractère primitif de la lésion. Dans la majorité des cas un bilan exhaustif à la recherche d'une tumeur primitive n'est pas nécessaire. L'examen clinique suffit (seins, rectum, prostate, thyroïde), les autres organes profonds (reins++, pancréas) sont vus sur les coupes abdominales du bilan d'extension, les cancers du colon donnent exceptionnellement des métastases pulmonaires sans atteinte concomitante du foie.

5. Bilan d'extension préthérapeutique

Il a pour but de définir le stade selon la classification TNM dont l'intérêt est double :

- valeur pronostique
- aide à la décision thérapeutique

Il est indispensable car il guide la conduite thérapeutique :

- Le bilan est dit « d'opérabilité et de résécabilité » en vue d'une intervention chirurgicale à visée curative sur le plan carcinologique
- Il servira de référence en cas de traitement médical.

5.1. Bilan loco-régional

L'évaluation de l'extension thoracique inclut une fibroscopie bronchique, un scanner thoracique, parfois médiastinoscopie (pour avoir une stadification ganglionnaire précise). On a plus rarement recours à l'oesophagoscopie, l'échoendoscopie œsophagienne en cas d'atteinte œsophagienne, la radioscopie pour confirmer une paralysie diaphragmatique (nerf phrénique), la phlébographie en cas de syndrome cave supérieur, l'IRM pour l'extension pariétale, cardiovasculaire ou vertébrale en cas de possibilité chirurgicale.

L'évaluation de l'extension pleurale peut se faire par cytologie, rarement contributive, surtout par ponction-biopsie pleurale, parfois par thoracoscopie avec biopsies.

5.2. Bilan à distance

L'évaluation de l'extension métastatique exhaustive n'est pas utile chez les patients pour lesquels il existe un site métastatique connu d'emblé ou révélateur.

La réalisation d'une scintigraphie osseuse ou d'un scanner/IRM cérébral est le plus souvent réservée aux malades symptomatiques.

En l'absence de diffusion métastatique clinique, si un traitement curateur, a fortiori chirurgical est envisagé un bilan d'extension métastatique complet se justifie.

La pratique d'une Tomographie à Emission de Positons (TEP) n'est pas généralisée mais permettrait d'améliorer à la fois le bilan loco-régional (étude du médiastin) et général (foie, poumon, surrénales).

Elle pourrait être d'un intérêt particulier dans les formes a priori résécables.

5.3. Bilan biologique

Certains éléments du bilan biologique ont une valeur pronostique péjorative : syndrome inflammatoire, anémie, hypercalcémie, hyponatrémie. Les marqueurs tumoraux (ACE, CYFRA 21, SCC, NSE) ne sont pas réalisés en routine.

5.4. Etat général

Outre l'amaigrissement chiffré en % dans les 3 à 6 derniers mois, l'index de Karnofsky (IK) ou le « Performance Status » (PS) décrit les capacités générales du patient, fera partie du bilan préthérapeutique ; il oriente aussi l'intensité de la thérapeutique non chirurgicale.

Une altération de l'état général doit faire rechercher une lésion secondaire.

5.5. Bilan d'opérabilité et de résécabilité

Le bilan d'opérabilité a pour but d'apprécier la faisabilité de l'exérèse prévue en fonction du terrain; il est basé sur les explorations fonctionnelles respiratoires et éventuellement cardiovasculaires, l'âge du patient, l'état général et les tares associées.

Le bilan de résécabilité est lié à l'extension loco-régionale et à la possibilité pour le chirurgien en fonction des rapports anatomiques de la tumeur de réaliser une résection complète, carcinologiquement satisfaisante.

6. Stadification

6.1. Classification TNM

T : Tumeur primitive

T1 : diamètre < 3 cm, au delà de la bronche souche

T2 : diamètre > 3 cm, à plus de 2 cm de la carène

T3 : toutes tailles, extension viscérale (paroi thoracique, plèvre médiastinale, péricarde, diaphragme), à moins de 2 cm de la carène, mais sans l'atteindre

T4 : toutes tailles, envahissement médiastinal (carène, cœur, gros vaisseaux, trachée, œsophage, vertèbres, ou avec pleurésie maligne).

N : ganglions

N0 : pas d'adénopathie envahie histologiquement

N1 : adénopathies péribronchiques ou hilaires homolatérales

N2 : adénopathies médiastinales homolatérales ou sous-carénares

N3 : adénopathies controlatérales ou sus-claviculaires

M : métastases

M0 : pas de métastases

M1 : métastases viscérales à distance

6.2. Stades

Le regroupement en stades a une valeur pronostique et conditionne le traitement

Stades	TNM	Taux de survie à 5 ans
Stade IA	T1N0M0	67%
Stade IB	T2N0M0	57%
Stade IIA	T1N1M0	55%
Stade IIB	T2N1M0 T3N0M0	38%
Stade IIIA	T3N1M0 et Tout N2M0	9 à 13%
Stade IIIB	Tout N3M0 et Tout T4M0	3 à 7%
Stade IV	Tout M1	2%

7. Formes cliniques particulières

7.1. Syndrome de Pancoast-Tobias

Il s'agit d'une tumeur de l'apex, se révélant par un syndrome douloureux de l'épaule puis par des douleurs de type radiculaire C8 D1, un syndrome de Claude Bernard Horner (myosis, ptosis, énophtalmie) homolatéral, une lyse costale de l'arc postérieur des deux premières côtes.

7.2. Carcinome bronchiolo-alvéolaire

C'est le seul véritable cancer du poumon profond. Il a son origine dans les bronchioles distales et les alvéoles (pneumocytes de type II).

Trois tableaux cliniques distincts peuvent être réalisés :

- Nodule périphérique unique,
- forme multinodulaire diffuse, simulant des métastases pulmonaires,
- forme pneumonique, simulant une pneumopathie chronique.

Classiquement l'expectoration est abondante, les opacités sont alvéolaires avec bronchogramme aérique, le diagnostic cytologique est porté sur le LBA.

8. Traitement du cancer bronchique non à petites cellules

La décision thérapeutique doit être prise en concertation multidisciplinaire

8.1. Formes opérables et résécables

La chirurgie est le seul traitement susceptible d'assurer une survie prolongée (> 5 ans), mais 20 % des patients seulement sont candidats à une chirurgie d'exérèse dont la moitié aura une survie prolongée.

Indications : Tous les stades I-II., certains stades III (20 %) avec chirurgie dite élargie, exceptionnellement certains stades IV avec métastase unique extirpable.

La chimiothérapie néoadjuvante (pré-opératoire) est souvent proposée dans les stades I, II, la chimioradiothérapie préopératoire est discutée pour les stades III, la radiothérapie post-opératoire est proposée en cas d'atteinte pleuro-pariétale, si la tranche de section bronchique est envahie et discutée pour les envahissements ganglionnaires de type N2.

8.2. Formes inopérables

Elles représentent la majorité des patients (80 %).

Dans les stades IIIB (localement avancés, non métastatiques): la chimioradiothérapie est indiquée, avec une médiane de survie est de 10 à 15 mois. Les modalités précises de l'association (séquentielle ou concomitante) sont encore l'objet d'étude clinique.

Dans les stades IV le traitement est palliatif. Plusieurs études randomisées ont démontré l'intérêt d'une chimiothérapie sur la durée de survie et la qualité de vie par rapport à un

traitement symptomatique seul et son rôle n'est plus discuté. Elle repose en règle générale sur une bithérapie à base de cisplatine associé le plus souvent à un taxane, la vinorelbine, la gemcitabine, plus rarement l'étoposide.

L'indication de chimiothérapie doit tenir compte du terrain. Les patients à l'état général altéré (PS=2) bénéficient rarement de ces chimiothérapies et pourraient éventuellement recevoir une monothérapie sans cisplatine.

Les patients PS >2 en règle ne relèvent pas de chimiothérapie.

Le pronostic des CBNPC de stade IV traités par chimiothérapie reste sombre avec une médiane de survie de 7 à 9 mois. Certains patients cependant ont des survies prolongées et peuvent bénéficier de plusieurs lignes de chimiothérapie.

Globalement le taux de survie à 1 an est de 35-40%

8.3. Particularités thérapeutiques

L'âge est de moins en moins considéré comme un facteur limitant pour la chimiothérapie. C'est l'âge physiologique du patient qui doit être pris en compte. Un sujet âgé de plus de 70 voire 75 ans en bon état général (PS 0 ou 1) peut le plus souvent recevoir une chimiothérapie.

La durée de la chimiothérapie est encore mal codifiée. Des études cependant ont montré que la chimiothérapie d'entretien (ou de maintenance) n'apportait aucun bénéfice.

9. Autres traitements

Les traitements symptomatiques sont essentiels : traitement antalgique basé sur les morphiniques, corticothérapie à forte dose, antibiothérapie, oxygénothérapie...

Des traitements locaux ont une place à visée palliative : laser et cryothérapie.

La curiethérapie endobronchique est en cours d'évaluation dans les formes limitées endobronchiques.

10. Particularités cliniques et thérapeutiques des cancers à petites cellules

10.1. Caractéristiques générales

Les cancers bronchiques à petites cellules (CPC) représentent 20 % de l'ensemble des cancers bronchiques, ils ont une origine neuro-endocrine, leur temps de doublement est rapide, l'évolution spontanée rapide de type systémique.

Ils se caractérisent par une présentation souvent médiastinale (fréquence du syndrome cave supérieur), une évolutivité importante avec envahissement ganglionnaire et métastases

précoces, des syndromes paranéoplasiques fréquents (syndrome de Schwartz-Bartter), une grande sensibilité à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

Il existe un plafonnement des résultats à long terme (5 à 10 % de longues survies à 5 ans) malgré la bonne réponse initiale à la chimioradiothérapie, ce qui les fait qualifier de chimioradiosensibles, non chimioradiocurables.

10.2. Circonstances de découverte

La symptomatologie pulmonaire est similaire à celle des autres types de cancer bronchique. On note cependant la plus grande fréquence de l'altération de l'état général, la fréquence de syndromes de compression médiastinale, syndrome cave supérieur en particulier, dysphonie, voix bitonale, dysphagie.

Les métastases révélatrices sont fréquentes, osseuses, hépatiques, cérébrales, ganglionnaires, sous-cutanés, surrenaliennes.

Les syndromes paranéoplasiques : syndrome de Schwartz-Bartter (sécrétion inappropriée d'ADH), le plus fréquent, rarement syndrome de Cushing, syndromes neurologiques (neuropathie sensitive de Denny-Brown, syndrome pseudo-myasthénique de Lambert-Eaton), thromboses veineuses récidivantes, manifestations cutanées.

10.3. Diagnostic

Il n'y pas de signe clinique pathognomonique.

La radiographie thoracique montre plus souvent un élargissement médiastinal.

10.4. Bilan préthérapeutique

La classification TNM n'est que très peu utilisée, on sépare les tumeurs en « maladie localisée » ou « maladie diffuse », on doit considérer la maladie comme étant a priori systémique, donc diffuse.

Le bilan d'extension est systématique (échographie abdominale, scanner cérébral, scintigraphie osseuse) . La recherche d'un envahissement médullaire par myélogramme, biopsie osseuse voire IRM n'est pas systématique.

Le dosage des marqueurs tumoraux (NSE, LDH) n'est pas réalisé en routine. Le taux de NSE (Neurone Specific Enolase) et de LDH sont un facteur pronostique mais ne modifient pas la prise en charge des CPC.

On distingue, au terme du bilan, les formes localisées : limitées au thorax avec atteinte médiastinale ou ganglionnaire sus claviculaire et les formes étendues avec métastases pulmonaires ou extra-respiratoires, qui sont présentes dès le diagnostic dans 75 à 80 % des cas.

10.5.Principes du traitement

L'évolution spontanée sans traitement est foudroyante, le décès survenant en 1 à 4 mois. Cette tumeur est extrêmement chimiosensible, on observe plus de 30 % de réponses objectives en monochimiothérapie et plus de 60 % en poly-chimiothérapie.

Cette tumeur est également extrêmement radiosensible. La chimiothérapie améliore très vite l'état général. Malgré cette sensibilité aux traitements, la tumeur n'est que rarement curable, les longues survies sont rares et la médiane de survie se situe entre 12 et 24 mois. Le traitement sera différent selon que la tumeur est localisée ou diffuse.

10.6.Traitement des formes limitées

L'association chimiothérapie-radiothérapie, permet d'augmenter la survie (21 % à 4 ans). Le traitement d'induction par chimiothérapie ne doit pas dépasser 6 mois, un traitement de maintenance au-delà est inutile.

L'irradiation prophylactique de l'encéphale n'est utile que chez les patients en rémission complète, elle réduit de 50% le risque de développer des métastases cérébrales. On assiste à une réactualisation de l'exérèse chirurgicale, d'emblée dans les rares formes périphériques (< 5 %), ou seconde après chimioradiothérapie dans 20 % des formes limitées.

10.7.Traitement des formes diffuses

Il s'agit d'un traitement palliatif, basé sur la chimiothérapie, qui repose le plus souvent sur l'association cisplatine-étoposide. Une intensification avec association de 3 voire 4 drogues peut améliorer les résultats au prix d'une toxicité majorée et doit être réservée aux sujets jeunes et en bon état général.

La radiothérapie à visée symptomatique est efficace sur les douleurs et les signes de compression.

10.8.Traitement des complications liées à la maladie

Syndrome cave supérieur : corticoïdes à forte dose, anticoagulation efficace, oxygénothérapie en cas d'hypoxémie, pose de prothèse et chimiothérapie.

Syndrome de Schwartz-Bartter : restriction hydrique , parfois perfusion de sérum physiologique et diurétiques de l'anse, déméthylchlortétracycline (LEDERMYCINE® 3 cps/jour) dans les cas sévères.

Douleurs : morphiniques le plus souvent, car les antalgiques simples sont insuffisants, lutte contre la constipation et radiothérapie sur les lésions douloureuses ou compressives.

11. Conclusion

Le cancer bronchique est une pathologie fréquente, de sombre pronostic globalement. Son incidence va continuer d'augmenter compte tenu des habitudes tabagiques actuelles, chez des sujets de plus en plus jeunes.

Quelques formes sont curables en fonction du stade mais ne représentent que 5 à 10% des cas. La grande majorité des patients se présentent avec un stade métastatique d'emblée ou évolueront sur ce mode. Ils nécessitent une prise en charge spécialisée, multidisciplinaire pour une médiane de survie de 7 à 9 mois et un taux de survie à 1 an de 35 à 40% en France, l'un des meilleurs en Europe.