Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

PNEUMOLOGIE
CANCEROLOGIE

Tumeurs du poumon, primitives et secondaires

I-10-157

Dr Etienne PIGNE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Tumeurs du poumon, primitives et secondaires

Objectifs :

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

TUMEURS PRIMITIVES DU POUMON : CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES

GÉNÉRALITÉS

- Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) est distingué des autres formes histologiques du cancer du poumon en raison :

– de son origine cellulaire ;
– de son histoire naturelle : temps de doublement rapide, présentation clinique particulière, potentiel métastatique ;
– de sa thérapeutique : pas d'indication chirurgicale (ou rare + +), mais très chimio- et radiosensible ;
– de son pronostic sombre, même après rémission complète.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- 20 % des cancers bronchiques.
- Soit 5 000 nouveaux cas par an en France.
- Sex-ratio : 9 hommes/1 femme.
- Âge moyen de survenue en France : 60 ans ± 10.
- Tendance actuelle :

– augmentation de l'incidence en France, diminution aux États-Unis ;
– abaissement de l'âge de survenue lié au tabagisme plus précoce de la population française.

ANATOMOPATHOLOGIE

1. Histogenèse

- Proviendrait de la transformation maligne de la cellule souche bronchique multipotente, d'origine endodermique, de différenciation neuroendocrine.
- Cela expliquerait :

– la caractéristique neuroendocrine du CBPC ;
– les tumeurs combinées à contingents non à petites cellules (adénocarcinomateuses ou épidermoïdes).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

2. Macroscopie

- Origine centrale : bronche principale ou lobaire.
- Extension sous-muqueuse péribroncho-vasculaire.
- Envahissement lymphangitique précoce.
- Extension fréquente extrathoracique au moment du diagnostic (3/4 des CBPC sont disséminés lors du bilan d'extension initial). Les sites métastatiques sont, par ordre décroissant de fréquence : foie, surrénales, os, SNC, moelle osseuse.

3. Histologie

- Microscopie optique ; classification OMS :
  - grain d'avoine (ou *oat-cell*) ; taille d'unlymphocyte mature, noyaux hyperchromatiques, peu de cytoplasme, stroma pauvre ;
  - intermédiaire ; taille plus grande (2 à 4 fois la taille d'un lymphocyte) ;
  - combinée ; avec contingent de cellules épidermoïdes ou glandulaires.
- Microscopie électronique ; présence de grains neurosécrétoires caractéristiques.

4. Immunohistochimie

- Expriment des marqueurs de différenciation neuroendocrine :
  - hormonaux :
    - * ACTH ;
    - * calcitonine ;
    - * VIP ;
  - * ADH.
  - Neuropeptides :
    - * *Neurone Specific* Enolase ou NSE ++ ;
    - * dopa-décarboxylase ;
    - * chromogranine A.
- Expriment parfois des marqueurs de différenciation épithéliale :
  - EMA *(Epithelial Membrane Antigen)* ;
  - cytokératine.
- N'expriment pas les marqueurs lymphocytaires. Le diagnostic différentiel histologique est à connaître, car la présentation radioclinique des hémopathies malignes (LNH) peut être similaire.

ÉTIOLOGIE

1. Le tabac +++

- 95 % des CBPC sont fumeurs.
- Risque augmenté au-delà de 20 PA.
- Intoxication moyenne : 40 PA.
- Rôle des carcinogènes présents dans la fumée de tabac (cf. « Tabagisme ») :
  - benzopyrènes et hydrocarbures polycycliques ;
  - nitrosamines ;
  - phénols ;
  - arsenic.

2. Autres facteurs de risques secondaires, rôle mineur et synergique avec le tabac

- Amiante*, surtout amphiboles (crocidolite, amosite, antophyllite), pas ou peu pour chrysolite.
- Arsenic*.
- Nickel (affinage)*.
- Chrome.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Bichrolométhyl-éther*.
- Oxyde de fer.
- Hydrocarbures.
- Béryllium.
- Radiations ionisantes* :
  - externes : thérapeutique ou accidentel ;
  - internes ou inhalées : radon, polonium.

* *Reconnus dans les maladies professionnelles*

3. Facteurs génétiques

- Familles à hautes incidences de néoplasie.
- Groupe HLA B12.

DIAGNOSTIC

- Il n'est qu'anatomopathologique.

A/ Circonstances de découverte

1. Symptômes pulmonaires

- Atteinte centrale avec extension médiastinale précoce.
- Toux.
- Dyspnée (atélectasie, paralysie phrénique).
- Hémoptysie.
- Surinfection bronchopulmonaire : pneumopathie récidivante dans le même territoire ; abcès du poumon.
- Douleurs thoraciques :
  - atteinte des nerfs péribroncho-vasculaires ;
  - atteinte pariétale ;
  - atteinte pleurale ;
  - atteinte péricardique.
- Syndrome médiastinal :
  - syndrome cave supérieur ++ ; 20 % ;
  - dysphagie ;
  - paralysie récurrentielle gauche ;
  - paralysie phrénique.

2. Symptômes extrapulmonaires

- Métastases ++ (75% ont des métastases au moment du bilan initial).
- Syndromes paranéoplasiques :
  - signes généraux : fièvre, AEG ;
  - syndromes endocriniens :
    - sécrétion inappropriée d'ADH (Schwartz-Barter +++) associant hyponatrémie profonde, diurèse et natriurèse conservée, sans œdèmes,
    - sécrétion inappropriée d'ACTH (Cushing ++) avec mélanodermie. Traitement : aminoglutéthimide,
    - sécrétion inappropriée de TRH (hyperthyroïdie),
    - sécrétion inappropriée d'insuline (hypoglycémie),
    - sécrétion inappropriée de bêta-hCG ou prolactine (gynécomastie),
    - etc ;

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– syndromes neurologiques :
  * Lambert-Eaton : fatigabilité musculaire proximale avec aréflexie. Diagnostic différentiel de la myasthénie (blocage postsynaptique à l'EMG),
  * Denny-Brown : neuropathie sévère sensitivomotrice prédominant sur les membres supérieurs (anticorps anti-Hu),
  * myélite et/ou encéphalite limbique (démence rapidement progressive),
  * polymyosite (et/ou associée à des éléments cutanés : dermato-polymyosite) ;
– syndromes cutanés :
  * *Acanthosis nigricans* (principalement cancer de l'estomac, terrain de diabète),
  * basex (hyperkératose majeure et douloureuse paumes des mains et plantes des pieds) ;
– divers : phlébites récidivantes ++ (± migration pulmonaire).

• Deux syndromes paranéoplasiques peuvent se voir dans les cancers à petites cellules mais sont beaucoup plus souvent associés au NPC :
– Hypercalcémie : par sécrétion d'une hormone proche de la PTH : rPTH. Le traitement, outre étiologique, repose sur l'hydratation (sérum physiologique) et les diphosphonates. Beaucoup plus fréquent que l'origine lytique (métastases osseuse).
– Syndrome de Pierre-Marie-Foix (ostéo-arthropathie hypertrophique pneumiante). Hippocratisme digital +++ (existe aussi isolément), arthralgie inflammatoire avec apposition périostée sur la diaphyse des os longs ; troubles vasomoteurs trophiques.

3. Découverte fortuite

• Examen radiologique systématique.

B/ Étapes diagnostiques

1. Radiographie thoracique face et profil, scanner thoracique avec injection

• Typiquement : opacité proximale périhilaire avec extension ganglionnaire hilaire, latéro-trachéale.
• Parfois : opacité isolée.
• Rechercher d'autres anomalies : paralysie phrénique, atteinte pleurale, péricardite, atélectasie, atteinte pariétale…



Fig. 17a : *Radiographie thoracique. Cancer à petites cellules. Volumineuse masse médiastinale.*

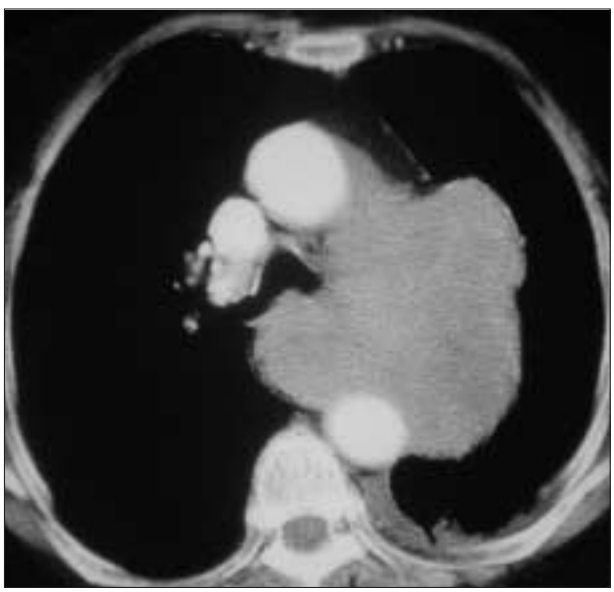


Fig. 17b : *TDM du même patient.*

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

2. Fibroscopie bronchique indispensable avec biopsies des lésions, aspiration pour cytologie

- Montre le plus souvent une infiltration étendue, proximale, avec aspect de compression extrinsèque. Les biopsies peuvent être faussement négatives (développement sous-muqueux de la tumeur).

3. En cas d'histologie négative

- Réaliser rapidement, selon les données radio-cliniques :
  - ponctions-biopsie transpariétale ;
  - médiastinoscopie ;
  - biopsie des lésions extrapulmonaires :
- Ganglions cervicaux.
- PBH, ponctions-biopsies surrénaliennes, biopsie ostéo-médullaire.

C/ Bilan d'extension systématique

1. Clinique

2. Paraclinique

a) Locorégional

- Fibroscopie.
- TDM thoracique.

b) À distance

- TDM crâne avec injection.
- Scintigraphie osseuse (systématique, même en l'absence de signes clinique).
- Échographie abdominale.
- TDM centrée sur les surrénales.
- Biopsie ostéomédullaire, sauf si atteinte disséminée d'emblée :
  * envahissement microscopique : 20 % des cas ;
  * la recherche d'envahissement médullaire est optimisée par l'utilisation d'anticorps monoclonaux : 40 %.

c) Biologique

- Ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan phosphocalcique, urée créatinine, NSE (valeur initiale pour le suivi thérapeutique) et LDH (reflet de la masse tumorale, cf. « Lymphome »).

d) Préthérapeutique

- EFR seulement si une radiothérapie thoracique est envisagée et dans les très rares cas de tumeur extirpable chirurgicalement.
- ECG.
- Échographie cardiaque (si utilisation d'une anthracycline).
- Marqueurs (NSE et LDH). Facteurs pronostiques (suivi) mais ne modifient pas le traitement.

D/ Classification

- Le stade TNM ne s'applique pas à cette histologie.
- On distingue, au terme de ce bilan :
  - les CBPC localisés :

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

  * atteinte unilatérale sans extension pleurale ;
  * ± envahissement médiastinal ;
  * ± adénopathies cervicales homolatérales.
- les CBPC disséminés (75 %).

ÉVOLUTION

- Fatale sans traitement, avec médiane de survie à :
  - deux mois pour les formes disséminées.
  - trois à quatre mois pour les formes localisées.
- Sous traitement :
  - médiane de survie :
    * un à deux ans pour les formes localisées,
    * huit mois à un an pour les formes disséminées.
  - des survies prolongées ne sont observées que pour les formes localisées ayant bénéficié d'un traitement optimal :
    * 10 à 20 % de survivants après trois ans pour les formes localisées,
    * 5 % de survivants après cinq ans pour les formes disséminées.
- Le pronostic dépend des facteurs suivants :
  - stade : localisé ou disséminé ;
  - âge ;
  - possibilité de traitement agressif ;
  - réponse initiale au traitement : réponse complète ou réponse incomplète ;
  - Performans status ;
  - du taux de LDH initial (masse tumorale).

TRAITEMENT

1. Méthodes thérapeutiques

a) Pas de place pour la chirurgie

- Sauf cas rare et très particulier de petites tumeurs pulmonaires strictement isolées.

b) Chimiothérapie ++

- Tumeurs très chimiosensibles.
- Polychimiothérapie, cures répétées toutes les trois à quatre semaines.
- Médicaments utilisés :
  * sel de platine ;
  * adriamycine-étoposide ;
  * poisons du fuseau ;
  * alkylant.
  * taxanes
- 60 % de réponse objective en polychimiothérapie.

c) Radiothérapie

- Locorégionale incluant le site tumoral, le médiastin et les creux sus-claviculaires.
- Prophylactique cérébrale 20 grays.
- À visée antalgique sur les métastases osseuses et/ou compression médullaire.

2. Principes du traitement

- L'intensité du traitement prend en compte :
  - l'âge et l'état général (Performans status et/ou Karnofsky) ;
  - les tares viscérales ;
  - la dissémination.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Formes localisées sans contre-indication au traitement :
  – six cures de chimiothérapie, puis évaluation de la réponse.
- Une réponse complète se définit de façon iconographique pour le cancer bronchique NPC (disparition de toute trace de la lésion initiale sur le scanner thoracique).

Idem pour la réponse partielle (fonte de plus de 50% par rapport à l'iconographie de départ) et pour la progression (apparition de nouvelles lésions et/ou augmentation de taille).

  – radiothérapie en association (thorax + médiastin et creux sus-claviculaires) ;
  – radiothérapie encéphalique prophylactique, en cas de réponse complète au niveau thoracique.
- Formes disséminées sans contre-indication thérapeutique :
  – chimiothérapie ;
  – si réponse complète, soit abstention, soit poursuite de la chimiothérapie : pas de consensus.
- Formes localisées avec contre-indication à un traitement chimiothérapique lourd :
  – chimiothérapie *per os* ± ;
  – radiothérapie locorégionale.
- Formes disséminées avec contre-indication aux chimiothérapies lourdes :
  – traitement palliatif :
    * chimiothérapie per os (VP16),
    * radiothérapie antalgique,
    * corticothérapie générale,
    * morphiniques (effets antalgiques avec efficacité contre la dyspnée),
    * évacuation d'un épanchement pleural ± symphyse.
- Cas particulier du syndrome cave supérieur :
    * position semi-assise,
    * oxygénothérapie,
    * anticoagulation efficace (en l'absence de contre-indication, notamment volumineuses métastases cérébrales),
    * corticothérapie à fortes doses (inflammation péritumorale++ participant à la compression),
    * traitement étiologique en urgence : chimiothérapie pour les PC, radiothérapie pour le NPC.
    * pose de stent (endo-cave).

POINTS FORTS

- **Cancer lié au tabac, dont l'incidence augmente en France et dont l'âge moyen de survenue s'abaisse.**
- **Le temps de doublement est rapide, avec une extension médiastinale et métastatique précoce.**
- **Les métastases sont présentes chez 75 % des patients lors du bilan initial.**
- **Le traitement repose sur une polychimiothérapie agressive complétée d'une radiothérapie, lorsque l'atteinte est localisée au thorax.**
- **Une radiothérapie encéphalique prophylactique de 20 grays est faite en cas de rémission complète après six mois de traitement.**
- **Le pronostic reste effroyable ; moins de 10 % de survivants à cinq ans dans le meilleur des cas.**

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

TUMEURS PRIMITIVES DU POUMON : CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES

GÉNÉRALITÉS

- La chirurgie est le seul traitement réellement efficace.
- Les autres thérapeutiques tenteront de limiter la progression du cancer et/ou de rendre opérable un cancer qui ne l'est pas d'emblée.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Homme : cancer le plus fréquent ; en augmentation.
- Femme : en augmentation constante.
- 70 % des cancers bronchiques, soit 20 000 cas annuels en France.
- Principale cause de décès par cancer dans la population masculine. Survie à cinq ans dans les stades I de 50 %.
- 50 % des CBNPC sont inopérables d'emblée.
- Rôle du tabac ++.

ANATOMOPATHOLOGIE

1. Carcinomes épidermoïdes (40 à 50 % des cancers bronchiques)

a) Macroscopie

– Bronches lobaires ou segmentaires > bronches souches.
– Bourgeon obstructif avec infiltration de la paroi bronchique.
– Nécrose centrale fréquente.

b) Microscopie

– Débute par un carcinome *in situ*.
– Puis lobules tumoraux avec différenciation épidermoïde ± marquée (ponts intercellulaires et/ou kératinisation).
– On différencie les carcinomes peu, modérément ou bien différenciés.

c) Immunohistochimie

– Cytokératines.
– ACE négatif ou faiblement positif.

2. Adénocarcinomes (20 % des cancers bronchiques)

- En augmentation ++ (modification des habitudes tabagiques).

a) Plusieurs types

– Acineux.
– Papillaires.
– Très peu différenciés.
– Bronchiolo-alvéolaire.

b) Macroscopie

– Tumeurs périphériques, voire sous-pleurales, avec destruction des structures (progression en fréquence de cette histologie).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– La forme bronchiolo-alvéolaire est peu ou pas destructrice avec dissémination alvéolaire.
  * plurinodulaire ou infiltrat (avec respect des structures alvéolaires et bronchiques) ;
  * parfois sur cicatrice (BK…) ;
  * extension de proche en proche ± relais ganglionnaires ;
  * toux avec expectoration abondante ++ ;
  * le diagnostic cytologique peut être porté sur le LBA ;
  * métastases fréquentes. Pronostic intermédiaire entre épidermoïde et PC.

c) Électronique
– Structure glandulaire.
– Grains sécrétoires.

d) Immunohistochimie
– ACE ≈ .
– Surfactant (différentiation en cellules de Clara).
– PAS ≈ .
– Kératine ≈ .

3. Formes mixtes
● Elles associent des types d'histologie, PC et non PC…

4. Plus rares
● Cancers indifférenciés à grandes cellules…

ÉTIOLOGIE

● Les facteurs favorisants la survenue des CBNPC sont les mêmes que pour les CBPC avec, en priorité, le tabac :
– risque significatif > 20 PA ;
– intérêt de la prévention primaire du tabac.
● Rôles de facteurs annexes (*cf.* CBPC).
l Cicatrices parenchymateuses (séquelles de tuberculose…, surtout vrai pour l'adénocarcinome).

DIAGNOSTIC

● Il n'est qu'anatomopathologique.

A/ Circonstances de découverte

1. Symptômes pulmonaires
● Toux.
● Dyspnée.
● Hémoptysie (quelle qu'en soit l'abondance).
● Pneumopathies récurrentes (intérêt de programmer de façon systématique une fibroscopie bronchique à un fumeur à distance d'une pneumopathie +++).
● Douleurs thoraciques :
– nerf péribronchovasculaire ;
– pleuro-pariétale ;
– irritation péricardique ;
– syndrome de Pancost-Tobias des tumeurs de l'apex avec, dans sa forme complète : névralgie C8-D1, syndrome de Claude-Bernard-Horner homolatéral (énophtalmie, ptosis, myosis par atteinte du ganglion cervical sympathique supérieur), lyse costale de l'arc postérieur des deux premières côtes, atrophie des muscles de l'éminence hypothénar.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– risque d'extension vertébrale et médullaire ++.
- Syndrome médiastinal :
  – paralysie récurrentielle gauche ;
  – dysphagie ;
  – syndrome cave supérieur (moins fréquent que pour le PC : œdème en pèlerine de la face, du cou et des membres supérieurs, circulation veineuse collatérale, risque d'œdème cérébral+ +) ;
  – paralysie phrénique, hoquet…

2. Symptômes extrapulmonaires

- Signe généraux :
  – AEG ;
  – fièvre.
- Métastases :
  – adénopathies périphériques ;
  – métastases cérébrales ;
  – métastases hépatiques ;
  – métastases osseuses ;
  – métastases sous-cutanées.
- Syndrome paranéoplasique :
  – hippocratisme digital et ostéopathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie :
    * hippocratisme digital ; valeur sémiologique si récent.
    * l'arthropathie associe : hippocratisme digital, épaississement des parties molles ± douleurs inflammatoires articulaires périphériques avec périostose engainante radiologique. Surtout le fait des carcinomes épidermoïdes ++ (*cf.* « PC »).
  – SIADH (plus rare que lors du CBPC) ;
  – hypercalcémie paranéoplasique (*cf.* « PC ») ;
  – phlébite à répétition.

3. Découverte radiologique d'examen systématique

B/ Éléments diagnostiques

1. Radiographie thoracique et scanner thoracique avec injection (fenêtre thoracique et médiastinale)

- Opacité tumorale :
  – soit atteinte centrale périhilaire, bord flou, ± adénopathies ;
  – soit atteinte périphérique ± excavée, limites irrégulières.



Fig. 16 : TDM. Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules du lobe supérieur droit avec adénopathies médiastinales homolatérales.

- Lésions associées :
  – adénopathies ;
  – troubles ventilation, atteinte pleuro-pariétale ;
  – péricardite…
- Métastases homo- ou controlatérales.
- Récupérer les clichés antérieurs : estimation du temps de doublement ++.

2. Fibroscopie bronchique avec aspiration bronchique et biopsies des lésions

- Plusieurs aspects sont possibles :
  – aspect de tumeur endobronchique (bourgeon, infiltration, végétation, sténose intrinsèque) ;

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– infiltration diffuse ± inflammation localisée, éperons élargis, rigidité localisée ;
– compression extrinsèque.
• Faire, après la fibroscopie, une cytologie sur expectoration.

3. En cas d'histologie négative

• Si les prélèvements perfibroscopiques sont négatifs en fonction des données radio-cliniques, réaliser :
– ponction sous TDM ;
– médiastinoscopie si adénopathies hautes ;
– thoracotomie exploratrice ;
– ou abord d'une lésion métastatique.

C/ Cas particuliers

1. Cancer n'ayant pu être confirmé par la fibroscopie bronchique

• Le diagnostic est celui d'une image thoracique anormale : atélectasie, opacité excavée, image ronde parenchymateuse.
• La thoracotomie est indiquée au moindre doute pour assurer le diagnostic.

2. Caractère primitif ou secondaire d'un adénocarcinome reconnu à l'histologie

• Dans certains cas, la différenciation de la métastase permet de reconnaître l'origine ; thyroïde, rein, sein, par exemple.
• Le plus souvent, l'histologie seule ne permet pas de trancher ; il faut confronter ses résultats avec les données cliniques, radiologiques, endoscopiques et macroscopiques.
• L'utilisation de techniques immunohistologiques peut fournir une aide capitale au diagnostic (*Cf.* « Tumeurs pulmonaires secondaires »).

D/ Bilan d'extension et d'opérabilité

• La chirurgie est le traitement de choix. L'opérabilité repose sur l'extension locorégionale etgénérale et sur l'existence de tare viscérale contre-indiquant la chirurgie.

1. Bilan d'extension

a) Extension locorégionale

– Clinique :
  * douleurs pariétales ; signe clinique le plus spécifique d'atteinte pariétale de contiguïté ;
  * syndrome pleural ;
  * examen neurologique pour les compressions de la moelle dorsale ;
  * syndrome médiastinal *(QS)*.
– Radiologique (radio et TDM) :
  * siège et taille de la tumeur ;
  * extension médiastinale : adénopathies ++ ; Risque d'envahissement à 30 % si les adénopathies sont de 1 à 2 cm ; 70 % si elles sont supérieures à 2 cm ;
  * lésion pariétale ou pleurale ;
  * IRM pour les tumeurs de l'apex (rapport avec le rachis) et les gros vaisseaux.
– Cytologie du liquide, biopsie pleurale, voire pleuroscopie si atteinte pleurale.
– Fibroscopie gastrique si dysphagie.
– ECG, voire échographie cardiaque.
– ± angiographie (précise les rapports de la tumeur avec les artères pulmonaires en cas de doute au TDM thoracique sur l'exérèse).
– Scintigraphie au FDG (oncoscintigraphie) :
  * en pleine extension ;

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* caractère métastatique d'une adénomégalie médiastinale ;
* recherche d'autres lésions tumorales non détectées ;
* attention : nombreux faux-positifs, principalement lésions infectieuses (50%).

– Médiastinoscopie (précise l'atteinte ou non des adénopathies de la loge de Baretty ; N_2 ?). Souvent en préopératoire avec extemporanée.

b) Extension générale

– Clinique : adénopathie…
– TDM thorax : métastases homo- ou controlatérales ; lymphangite carcinomateuse.
– TDM crâne.
– TDM surrénalien.
– Échographie de l'abdomen.
– Scintigraphie osseuse si douleurs thoraciques. (± radiographies osseuses centrées sur les douleurs).

c) Marqueurs tumoraux

– ACE (adénocarcinome).
– SCC (épidermoïde).
– Cyfra 21 (adénocarcinome et épidermoïde).
– Intérêt d'avoir une valeur de référence permettant le suivi ultérieur.
– Aucun intérêt pour le diagnostic initial (histologique seul).

d) Bilan d'opérabilité

– Clinique :
* âge, Performans status ;
* tares viscérales associées ; AOMI…

– Biologie standard : ionogramme, BHC, calcémie, urée, créatinine, crase sanguine, NFS.
– Examen ORL et stomatologique :
* recherche et éradication de foyer infectieux ;
* recherche d'un 2e primitif ;
* panendoscopie uniquement en cas de terrain alcoolotabagique avéré.

– EFR-GDS ± scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion :
* estimation du VEMS postopératoire prévisible qui doit être supérieur ou égal à 1/3 du VEMS théorique préopératoire et supérieur à un litre (il dépendra de la fonction respiratoire préopératoire et de l'étendue de l'exérèse prévue) ;
* une hypercapnie est une contre-indication à tout geste d'exérèse.

2. Classification

a) TNM – 1986 modifiée en 1997

– **T** : **Tumeur primitive**
* **To** : Pas de tumeur décelable
* **Tx** : Présence de cellules tumorales dans l'expectoration sans autre signe radiologique, ni bronchoscopique
* **Tis** : Carcinome in situ
* **T1** : Grande dimension ≤ 3 cm.
Pas d'atteinte plus proximale que la bronche lobaire
* **T2** : Grande dimension > 3 cm
À plus de 2 cm de la carène
Atélectasie n'atteignant pas tout le poumon
Atteinte de la plèvre viscérale
* **T3** : Atteinte :
– de la paroi thoracique
– du diaphragme
– de la plèvre médiastinale

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– du péricarde à moins de 2 cm de la carène, sans l'atteindre

* **T4** : Atteinte :
– de la trachée ou carène
– du médiastin
– du cœur et des gros vaisseaux
– de l'œsophage
– nodule tumoral secondaire dans le même lobe que le primitif.
– du corps vertébral
–Pleurésie néoplasique prouvée histologiquement

– **N** : **Ganglions lymphatiques régionaux :**
* **N0** : Pas d'atteinte
* N1 : Atteinte hilaire homolatérale
* N2 : Atteinte médiastinale homolatérale et/ou sous-carinaire
* N3 : Atteinte ; controlatérale (hilaire et/ou médiastinale) Ganglion scalène ou supraclaviculaire

– **M** : **Métastase à distance**
* **M0** : absente
* **M1** : présente (incluant nodule tumoral dans un autre lobe que le primitif)

b) Classification TNM par stade

– Carcinome occulte : Tx N_0 M_0
– Stade 0 : T1s N_0 M_0
– Stades I à III : voir tableau
– Stade IV : M1

	T1	T2	T3	T4	
N_0	Stade I_A	Stade I_B	II_B	III_B	
N_1	Stade II_A	Stade II_B	II_B	III_B	et M_0
N_2	III_A	III_A	III_A	III_B	
N_3	III_B	III_B	III_B	III_B	

3. Évolution

● Après bilan :
– 25 % des patients sont en stade I ou II, le plus souvent opérables.
– 25 à 30 % des patients sont en stade III_A ou III_B.
– 45 à 50 % des patients sont en stade IV.

● Survie à cinq ans :
– Stade I_A > 70 %
– Stade I_B : 60 %
– Stade II_A : 50 %
– Stade II_B : 30-40 %
– Stade III_A : 10-30 %
– Stade III_B < 5 %
– Stade IV < 1 %

TRAITEMENT

A/ Cancers opérables

● Stades I, II et certains IIIA.
● Curage ganglionnaire et analyse de la recoupe bronchique systématique.
● Avant la chirurgie, on parle de cTNM (classification clinique).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- L'analyse de la pièce histologique postopératoire permet une classification anatomopathologique qui se note : pTNM (définitive ++).

1. Stades I - II : traitement chirurgical

- Techniques chirurgicales :
  - Wedge ou résection atypique chez un insuffisant respiratoire avec stade I ;
  - lobectomie, ± résection anastomose ;
  - pneumonectomie.
- Pas de radiothérapie, si le geste chirurgical est complet, et s'il n'y a pas d'effraction capsulaire en anatomopathologie.
- Chimiothérapie adjuvante postopératoire à l'étude.

2. Stade III_A

- Traitement chirurgical si possibilité d'exérèse satisfaisante.
- Radiothérapie postopératoire systématique.
- La place éventuelle de chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante est à l'étude.

Remarques :

- L'exérèse élargie est indiquée lorsqu'elle est techniquement réalisable et qu'elle augmente l'espérance de vie. Sont possibles actuellement des exérèses élargies aux éléments suivants :
  - paroi thoracique, gril costal, tumeur de l'apex, s'il n'y a pas d'envahissement des trous de conjugaison. Survie à cinq ans : 30 % si N0 ;
  - rachis, si le périoste n'est pas envahi ;
  - médiastin :
    - * veine cave supérieure (mise en place d'une prothèse),
    - * carène avec résection anastomose,
    - * péricarde,
    - * oreillette.
- Certaines métastases ne sont pas une contre-indication chirurgicale, si la métastase est unique et extirpable et si la tumeur pulmonaire est de bon pronostic après exérèse – stades I et II – (cas des métastases surrénaliennes et cérébrales).
- Carcinome bronchiolo-alvéolaire ; l'extension se fait principalement par voie endobronchique. Valeur du TDM avec coupes fines ++.
- Les seules contre-indications absolues à la chirurgie sont donc :
  - paralysie récurrentielle gauche ou paralysie phrénique (sauf paralysie par compression ou envahissement direct par la tumeur et non par les adénopathies médiastinales) ;
  - T4 (sauf parfois exérèse élargie à la carène, à la veine cave supérieure, à l'oreillette) ;
  - N3 ;
  - M1 (sauf métastase unique opérable) ;
  - mauvaise fonction respiratoire ;
  - très grand âge, mauvais état physiologique, tares associées.

B/ Cancers inopérables

1. Stade 0

- Photochimiothérapie.
- Cryothérapie endobronchique (carcinomes in situ).
- Curiethérapie endobronchique.

2. Stades I et II inopérables

- Chimiothérapie ± radiothérapie.
- La chimiothérapie néoadjuvante, si elle est efficace, tente de « rendre chirurgical » un cancer qui ne l'est pas à la première évaluation.
- Réévaluation de la réponse objective (et de l'éventuelle opérabilité) toutes les deux à quatre cures de chimiothérapie.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Réévaluation.

3. Stade IIIA ou IIIB inopérables
- Radiothérapie thoracique (médiastinale et sur la tumeur), ± chimiothérapie.
- Réévaluation.

4. Stade IV - traitement palliatif
- Radiothérapie antalgique.
- Chimiothérapie exclusive.
- Réévaluation.

POINTS FORTS

- **Cancers liés au tabac : augmentation de l'incidence en France.**
- **Premier cancer chez l'homme, quatrième chez la femme.**
- **Le traitement de choix est la chirurgie (seul traitement réellement efficace).**
- **50 % des CBNPC sont non opérables d'emblée.**
- **La survie à cinq ans des stades I et II est de 45 et 25 % respectivement.**
- **La place de la chimiothérapie néo- ou adjuvante est à l'étude.**
- **La prévention passe par le contrôle du tabagisme.**

TUMEURS PULMONAIRES SECONDAIRES

PRÉSENTATION MACROSCOPIQUE

- Nodules uniques ou multiples, prédominant dans les lobes inférieurs (plus de vaisseaux), bien limités.
- Lymphangite carcinomateuse (LK).
- Masse endobronchique (proximale ou distale).
- Tumeur excavée.

PHYSIOPATHOLOGIE

1. Migration de cellules tumorales par voie hématogène
- Localisation au niveau du parenchyme pulmonaire.
- Problème particulier de la leucostase pulmonaire (*cf.* « Hématologie »).

2. Migration de cellules tumorales par voie lymphatique rétrograde
- Cellules tumorales dans les lymphatiques.
- Donc dans :
  - les cloisons septales ;
  - les axes bronchovasculaires ;
  - les espaces veineux centro-lobulaires et sous-pleuraux.
- Par les mécanismes suivants :
  - reflux (blocage du canal thoracique par des adénopathies médiastinales) principalement ;
  - migration hématogène puis lymphatique.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

SIGNES CLINIQUES

- Pas spécifique.
- Signe d'appel pour le primitif.
- Mais aussi :
  - dyspnée d'effort en cas de miliaire ou de LK ;
  - peu de symptomatologie respiratoire pour les « lâchers de ballon » (pas d'anomalie importante des rapports V/Q) ;
  - toux, dyspnée, hémoptysie… en cas d'atteinte endobronchique.

ASPECTS RADIOGRAPHIQUES

1. Diffusion hématogène

- Nodule(s) de taille variable :
  - micronodules diffus : miliaire hématogène ;
  - macronodules (à partir de cinq) : « lâcher de ballon ».

2. Diffusion lymphatique

- Adénopathies hilaires et/ou médiastinales.
- Épaississement des axes péribronchovasculaires.
- Atteinte interstitielle périphérique réticulo-micronodulaire.

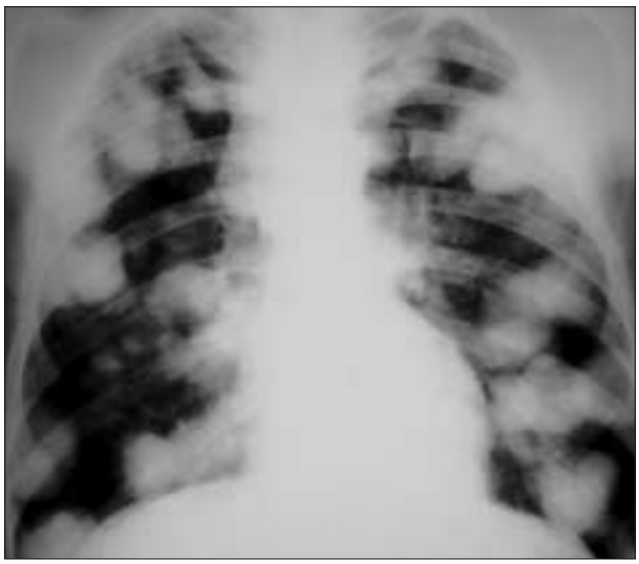


Fig. 18 : *Radiographie thoracique. Métastases pulmonaires de séminome testiculaire.*

PRÉLÈVEMENTS CYTO- ET/OU HISTOLOGIQUE

1. Pour la lymphangite carcinomateuse

- Biopsies étagées, voire transbronchiques (en l'absence de contre-indication, surtout désordres de l'hémostase et HTAP).
- Valeur du LBA avec cytologie.

2. Pour les nodules

- Biopsies sous fibroscopie en première intention.
- Cytoponction transthoracique si biopsies négatives à la fibroscopie.

PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES

- Il est parfois très difficile pour l'anatomopathologiste de reconnaître la tumeur primitive à partir du prélèvement pulmonaire.

1. Adénocarcinome

- Présentation iconographique différente entre un primitif et une tumeur secondaire.
- Cependant, le primitif peut revêtir de multiples formes macro- et microscopiques.
- Intérêt alors du marqueur cytologique TTF1.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- En cas de positivité, outre quelques tumeurs thyroïdiennes, l'origine primitivement pulmonaire est acquise.

2. Hémopathie

- LMNH.
- Rarement localisation révélatrice.
- Plus fréquent en association avec le VIH.
- Le plus souvent associé à des adénopathies.
- Cas particulier de la leucostase, principalement pour les leucémies aiguës avec pléiocytose.

3. Sarcome

- Le plus souvent secondaire.
- Cas particulier du sarcome de Kaposi (SK).
  - VIH.
  - 10 % des manifestations pulmonaires lors du sida.
  - Co-infection HHV8-VIH.
  - Atteinte cutanée concomitante quasi systématique (associé souvent à des œdèmes déclives).
  - Aspect endobronchique très évocateur (partie proximale des axes aériens > distale).
  - Éviter de biopsier +++ (hémorragique +++).
  - Intérêt du LBA : hémorragie alvéolaire/PCR HHV8 (sensibilise la détection en cas de forme distale).
  - Iconographie : aspect nodulaire + épaississement péribronchovasculaire + épanchement pleural parfois (sérohématique ou chileux) + adénopathies médiastinales.
  - Traitement : trithérapie +++ (la restauration de l'immunité permet une amélioration du sarcome de Kaposi dans un grand nombre de cas) en association éventuellement à une polychimiothérapie (bléomycine, adriamycine, vincristine…).

ASPECTS PARTICULIERS SELON LES CANCERS

- Tous les tableaux cliniques et iconographiques sont possibles.
- Soit le primitif est connu : une certitude histologique n'est pas utile.
- Soit la métastase est révélatrice et une certitude histologique s'impose avec les difficultés inhérentes à cette enquête.

1. Adénocarcinome métastatique sans primitif connu

- Les explorations seront orientées par les signes cliniques d'appel s'ils existent.
- En leur absence, les techniques d'imagerie habituelles (UIV, endoscopies digestives et bronchiques, mammographies…) et les marqueurs tumoraux sériques sont de peu de rentabilité pour des tumeurs primitives souvent de très petite taille (parfois non retrouvées à l'autopsie…).
- Médiane de survie d'environ six mois pas ou peu modifiée par la chimiothérapie.
- Il est d'usage d'éliminer un cancer particulièrement chimiosensible et/ou hormonodépendant.

2. Tumeur d'origine épidermoïde

- Dans la majorité des cas, il s'agit d'un cancer ORL. Il est alors difficile de différencier une métastase d'un deuxième primitif bronchique (mêmes facteurs de risque).

3. Métastases retardées

- Les cancers du sein et du rein peuvent donner des métastases plusieurs années après un traitement considéré comme satisfaisant de la tumeur.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

THÉRAPEUTIQUE

- Prérequis indispensable : contrôle local de la tumeur primitive (qui est donc connue…) et absence de métastase extrapulmonaire.
- Si cela est techniquement possible, une prise en charge chirurgicale est alors envisageable (résection atypique, lobectomie…) systématiquement associée à un curage ganglionnaire. n

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier