



Le cancer du poumon*



DR JEAN-CLAUDE SCHNEIDER

Pneumologue

Vice-président de la Fondation Cancer

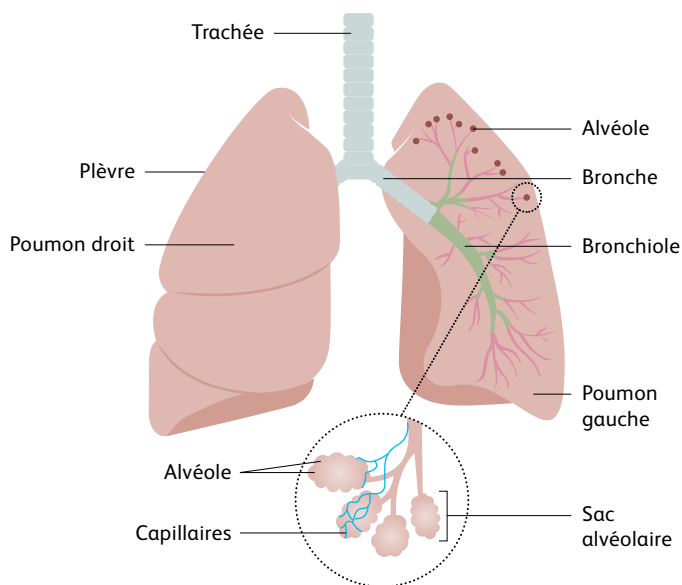
*Président de l'Association Luxembourgeoise
Contre les Maladies Respiratoires*

Anatomie et fonction des poumons

L'être humain a deux poumons, un droit et un gauche qui sont situés dans la cage thoracique. Le droit se subdivise en trois lobes et le gauche en deux lobes. La trachée, les bronches souches, les bronches segmentaires et sous segmentaires conduisent l'air inhalé jusqu'aux alvéoles où ont lieu les échanges gazeux à savoir la captation d'oxygène et le rejet de gaz carbonique. Le diaphragme et les muscles de la cage thoracique assurent la ventilation.

Epidémiologie

Au Luxembourg, il y a eu, en 2014, 74 nouveaux cas de cancer de poumon chez la femme, 136 chez l'homme (chiffre du Registre Morphologique des Tumeurs). Au niveau mondial, on comptait en 2012 1,8 million de nouveaux cas dont 58 % dans les pays en voie de développement.



**Nous ne traitons ici que les cancers dits non à petites cellules, qui sont de loin les plus fréquents (plus ou moins 80 % des cancers du poumon).*

D'après les statistiques des causes de décès de 2014, le cancer du poumon reste la première cause de mortalité par cancer chez l'homme au Luxembourg avec 177 décès suivi du cancer du côlon (51 cas) et de la prostate (50 cas). Chez la femme, c'est le cancer du sein qui est le plus meurtrier avec 86 cas, mais suivi de très près par le cancer du poumon (85 cas). Par rapport à 2002, la mortalité a augmenté chez l'homme de 149 à 177 cas, alors que chez la femme elle est passée de 36 à 85 cas. Il est à prévoir que le cancer du poumon va dans les prochaines années dépasser celui du sein pour la population féminine en ce qui concerne la mortalité comme c'est déjà le cas aux Etats-Unis. Dans le monde, chaque minute trois personnes décèdent de ce cancer.

Les facteurs de risques

Le **tabagisme actif** est responsable de 80 % des cas de cancer du poumon. La fumée de tabac contient des substances cancérigènes notamment les goudrons avec les hydrocarbures aromatiques polycycliques comme le 3,4-benzopyrène et les nitrosamines. Le **tabagisme passif** est également reconnu comme cancérigène certain par le Centre International de Recherche sur le Cancer avec augmentation du risque de 25 % et responsable de 6 % de ce type de cancer.

Plus on commence jeune, plus le risque est élevé. En effet, débiter le tabac à 15 ans double le risque par rapport à un début à 20 ans.

Parmi les facteurs professionnels, l'**amiante** multiplie le risque de cancer pulmonaire par cinq chez le non-fumeur et par 50 chez le fumeur. Retenons

encore comme causes le **chrome**, le **nickel**, les **radiations ionisantes** ainsi que le **radon** faiblement radioactif présent dans les sols. Les **vapeurs de gasoil** et les **particules fines** émises par les moteurs diesel sont reconnues comme cancérigènes certains. Dans le cadre des discussions actuelles au Luxembourg sur le transport routier, il ne faudra pas négliger ce risque de même que celui des stations-service.

En Asie, c'est l'exposition de femmes non-fumeuses à des vapeurs de cuisson dans des locaux exigus et fermés qui est très vraisemblablement à l'origine de cancers pulmonaires.

La symptomatologie clinique

Le problème du cancer du poumon réside dans le fait qu'on le diagnostique relativement tardivement, souvent à un stade déjà avancé en raison de symptômes peu spécifiques. La **toux**, si elle semble banale chez un fumeur souvent atteint de BPCO (bronchite chronique) doit attirer l'attention si elle se modifie et s'aggrave. Elle peut être liée à une tumeur d'une grosse bronche. Des **crachats de sang** doivent évidemment alerter. Un **essoufflement à l'effort**, des **douleurs thoraciques**, des **infections bronchiques à répétition**, une **modification de la voix** sont d'autres signes qui peuvent être révélateurs. Une **baisse de l'état général** et une **perte de poids** doivent alerter chez un fumeur. Des déformations des doigts en baguettes de tambour sont plus rares.

Le dépistage du cancer du poumon par scanner low-dose

Il y a six ans, une vaste étude américaine le *National Screening Trial* incluant 53 000 fumeurs actifs âgés de 55 à 74 ans cumulant au moins 30 paquets/années** et des anciens fumeurs ayant cessé leur tabagisme depuis moins de 15 ans a permis de dépister par **scanners à faible dose**, réalisés à trois reprises à un an d'intervalle, de nombreux cancers à un stade précoce et de les traiter chirurgicalement, ce qui a permis de réduire la mortalité spécifique de 20 % et la mortalité globale de 6 %. Les fumeurs devaient par ailleurs s'engager dans une démarche de sevrage tabagique.

Ce dépistage est actuellement proposé à l'échelle individuelle au Luxembourg par des équipes bien rodées pouvant assurer la prise en charge à tous les niveaux, notamment chirurgical et dans le respect des critères de l'étude américaine.

Le tabagisme actif est responsable de 80 % des cas de cancer du poumon.

Les examens complémentaires

- Bilan radiologique

Le cancer du poumon suspecté sur une radiographie standard est mieux précisé par un **scanner thoracique** avec injection de produit de contraste. Il donne des informations sur la taille, la localisation, sur un éventuel envahissement de structures voisines, sur l'atteinte ou non des ganglions et l'accessibilité au bronchofibroscopie.

- Pet-scanner

Cet examen étudie l'activité biologique du corps entier en dehors du crâne après l'injection d'un traceur radioactif qui se fixe là où l'activité est la plus intense, ce qui est le cas des cancers. Il se fixe sur la tumeur, mais également sur les ganglions envahis et les métastases (osseuses, hépatiques, surrénaliennes...).

- IRM cérébral

Cet examen recherchera d'éventuelles métastases à ce niveau.

- Bronchofibroscopie

Le médecin recourt à cet examen pour, d'une part, obtenir un **diagnostic histologique** précis du type de la tumeur et pour rechercher une éventuelle **mutation** EGFR ou un réarrangement ALK qui influencent le traitement lorsqu'ils sont mis en évidence. Actuellement, il faut aussi systématiquement rechercher pour la même raison l'expression PDL1 de la tumeur. Cet examen précise en outre le degré d'extension de la tumeur dans les bronches qui est souvent sous-estimé par l'imagerie.

Le bronchofibroscopie est un appareil souple, de petit diamètre, qui est introduit après une anesthésie locale

et prémédication, par une narine jusqu'au niveau des cordes vocales pour passer entre elles dans la trachée. Il permet de visualiser tout l'arbre bronchique qui est systématiquement exploré.

Un cancer peut se présenter sous la forme d'un bourgeon obstruant partiellement ou totalement une bronche, sous la forme d'un rétrécissement régulier ou irrégulier ou sous la forme d'un envahissement de la muqueuse.

- L'écho-endoscopie bronchique

En cas de ganglion suspect sur le scanner ou le Pet-scanner le long de la trachée ou des grosses bronches, il faut, pour préciser le stade du cancer, réaliser cet examen sous anesthésie générale et pratiquer des ponctions transbronchiques à la recherche de cellules malignes. En cas de résultat positif, on ne pourra pas envisager de traitement chirurgical. Rarement lorsqu'on n'arrive pas à accéder au ganglion, il faudra envisager une médiastinoscopie chirurgicale.

- La ponction trans-thoracique sous scanner

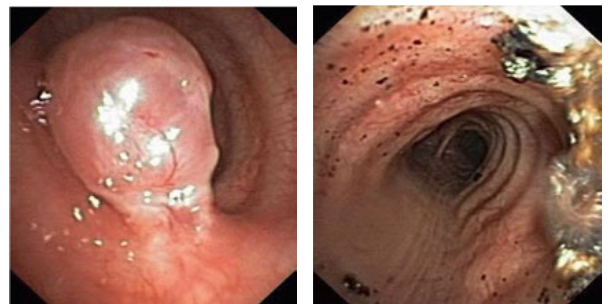
Elle est réalisée après anesthésie locale sous contrôle scannographique en cas de lésion tumorale suspecte périphérique à l'aide d'une aiguille.

- Les explorations fonctionnelles respiratoires

Il est important de pratiquer des explorations fonctionnelles respiratoires complètes (bodyplethysmographie) afin de juger de l'éventuelle opérabilité d'une tumeur cancéreuse et afin de renseigner le chirurgien sur les limites admissibles d'une éventuelle résection chirurgicale. Dans ce contexte, la réalisation d'un ergospiromètre qui est un test à l'effort à la fois respiratoire et cardiaque sur bicyclette permet d'explorer les réserves fonctionnelles du patient. Ce bilan est finalement complété par une scintigraphie

1^{ère} photo : grosse tumeur de la trachée obstruant 3/4 de sa lumière.

2^e photo : repermeabilisation pratiquement complète après électrocoagulation au plasma d'argon.



pulmonaire qui explore la ventilation et la perfusion des différents territoires pulmonaires.

La réunion de concertation pluridisciplinaire

Actuellement les modalités de prise en charge d'un patient atteint d'un cancer du poumon sont impérativement discutées lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire à laquelle participent des pneumologues ayant une formation spécifique en oncologie thoracique et habilités à pratiquer les chimiothérapies. Les autres participants sont : un radiologue, un radiothérapeute, un chirurgien thoracique spécialisé en cancérologie, un médecin spécialisé en médecine nucléaire. Une infirmière spécialisée s'occupe du dossier du patient et de son suivi, organise les rendez-vous, assure une prise en charge psychologique. Un rapport détaillé de cette réunion avec plan précis du traitement proposé est rédigé et expliqué au patient.

En fonction du type de cancer, du stade, de l'état général, de l'indice de performance, de la fonction respiratoire et de l'âge, le médecin proposera toujours, si cela est possible une résection chirurgicale. Si tel n'est pas le cas, il faudra envisager une radiothérapie souvent associée à la chimiothérapie, une chimiothérapie seule, un traitement ciblé ou une immunothérapie.

Globalement 20 % des cas sont opérables, 35 % inopérables et 45 % sont métastatiques.

Le traitement

- La chirurgie thoracique

Elle doit toujours être pratiquée lorsqu'elle est possible, en fonction du stade de la maladie, de la fonction respiratoire et en absence de comorbidités sévères.

Actuellement, la chirurgie vidéo-assistée est devenue la voie d'abord de référence pour les ablations type lobectomie (ablation d'un lobe pulmonaire) associée à un curage ganglionnaire complet. Ceci permet d'enlever la totalité de la tumeur et de vérifier que les ganglions ne sont pas encore atteints par le cancer. Cette chirurgie est beaucoup moins traumatisante que la thoracotomie classique. En effet, le chirurgien ne pratique que deux petites incisions thoraciques entre les côtes par lesquelles il introduit les instruments et la caméra. Le retour à domicile du patient peut se faire au bout de six jours. En fonction

du stade de la maladie, la chirurgie peut être associée à la chimio- et radiothérapie, mais les meilleurs résultats sont obtenus lorsqu'on a besoin de recourir uniquement à la chirurgie. Celle-ci doit être pratiquée par un chirurgien thoracique ayant une grande expérience de cette technique. Signalons que depuis peu, une nouvelle technique venue de Chine, et déjà appliquée par un centre médico-thoracique au Luxembourg, permet de réaliser ce type d'intervention avec une seule incision pour introduire tous les instruments (Vats Uniportal).

- La chimiothérapie

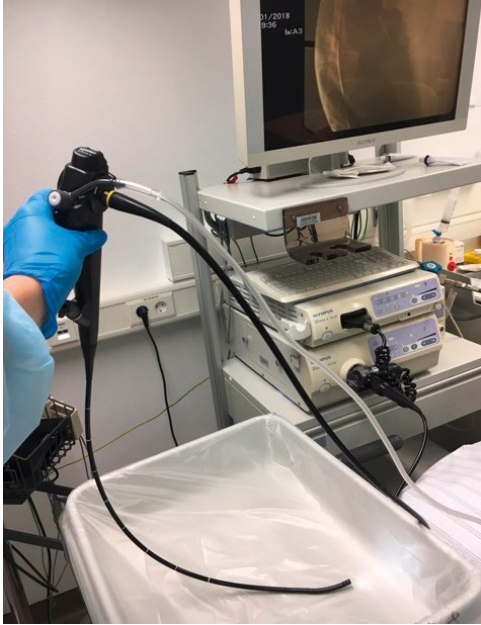
Elle garde une grande place dans le traitement du cancer pulmonaire et peut être associée à la chirurgie et à la radiothérapie. Actuellement, on emploie surtout le Cisplatine associé au Pemetrexed ou au Paclitaxel pendant quatre cures espacées de trois semaines. En cas de réponse incomplète, un traitement de maintenance à base d'un seul médicament peut être proposé dans le but de contrôler la maladie le plus longtemps possible. La chimiothérapie est indiquée dans les cancers localement avancés inopérables souvent en association avec la radiothérapie ou lorsque la maladie est métastatique.

Les nausées et les vomissements sont les effets secondaires les plus fréquents. Ils sont souvent prévenus par la prescription d'antiémétiques. Par ailleurs, une chute des globules rouges et ou blancs peut survenir. En cas d'infection, il faut souvent hospitaliser les patients. Enfin une chute des cheveux est possible.

- La radiothérapie

Le plus souvent combinée à la chimiothérapie elle garde une place importante dans le cas de cancers localement avancés. Depuis plusieurs années on utilise la radiothérapie stéréotaxique robotisée par Cyberknife qui est une radiothérapie très focalisée ne nécessitant que quelques séances, indiquée dans les cancers périphériques de petite taille, mais ne pouvant être opérés en raison de contre-indications respiratoires ou extra-respiratoires (terrain, refus de la chirurgie).

Ce traitement précédé de la mise en place de repères (clips) au niveau de la tumeur sous contrôle radiologique peut entraîner des survies à long terme. La radiothérapie peut enfin être utilisée pour combattre des douleurs liées à l'envahissement de la paroi thoracique par le cancer.



Vidéobronchoscope souple

- Les traitements ciblés

Grâce à la découverte d'altérations moléculaires tumorales concernant la mutation de gènes (EGFR, Kras, HER2, BRAF) ou des réarrangements (ALK, Ros1, Met) de nouveaux médicaments ont été développés. Ces anomalies doivent être systématiquement recherchées par le Laboratoire National de la Santé lorsque le diagnostic histologique d'adénocarcinome a été posé. En effet, nous disposons actuellement de médicaments qui inhibent la tyrosinekinase de l'EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) et qui ont démontré des taux de survie prolongés par rapport à la chimiothérapie dans les adénocarcinomes métastatiques. En cas de réarrangement de gène, on utilise le crizotinib. En cas d'altération du gène BRAF (mutation V600 E), on peut prescrire depuis quelques mois soit le dabrafenib, soit le trametinib. Ces médicaments sont mieux supportés que la chimiothérapie. Les effets secondaires principaux sont de l'acné et des problèmes digestifs bien gérables par un traitement adapté.



Instruments Vats Uniportal avec écran aligné.

- L'immunothérapie

Alors qu'elle était longtemps décevante dans le cancer du poumon, l'immunothérapie a fait de grands progrès avec le développement d'inhibiteurs des check-points. Ces médicaments suppriment en quelque sorte le blocage par la tumeur de l'activité des lymphocytes. Si la tumeur exprime PDL1, la durée de survie des cancers non à petites cellules métastatiques a été de 51 % à deux ans avec le pembrolizumab contre 34 % avec la chimiothérapie comme l'a montré une étude récente de sorte que ce traitement est actuellement préconisé en première ligne dans ce stade d'autant plus qu'il est mieux supporté. On a actuellement appris à bien contrôler les effets secondaires au niveau de la peau, du foie et du poumon. Récemment, c'est l'atezolizumab qui vient de compléter cette nouvelle classe de médicaments fort prometteuse.



Champ opératoire intervention Vats Uniportal.

Surveillance

Le patient sous traitement doit pouvoir s'adresser à tout moment au service de pneumologie spécialisé en cas de complication ou d'effets secondaires du traitement pour prise en charge rapide.

Autres traitements

En cas d'obstruction importante de la trachée ou d'une grosse bronche par la tumeur, il faut parfois pratiquer une résection endobronchique soit par électrocoagulation au plasma d'argon ou au laser afin d'améliorer les difficultés respiratoires. Parfois, la mise en place d'un stent (prothèse) est nécessaire. En cas de pleurésie (liquide dans l'enveloppe qui entoure le poumon) il faut évacuer le liquide par une ponction. Le sevrage tabagique fait partie du traitement du cancer du poumon car le tabagisme augmente le risque de complication des traitements et le risque d'un second cancer.

Malgré tous les efforts thérapeutiques, la maladie évolue souvent et est caractérisée par une importante baisse de l'état général, et des douleurs. Il faut alors recourir à des traitements antalgiques capables de contrôler de manière efficace les symptômes, notamment aux morphiniques. Ce traitement doit bien être adapté afin que le patient soit soulagé au maximum. Une aide psychologique est indispensable pour le patient et souvent sa famille. Enfin, il appartient au médecin de renseigner la famille durant les différentes étapes de la maladie.

... longtemps décevante dans le cancer du poumon, l'immunothérapie a fait de grands progrès avec le développement d'inhibiteurs des check-points.

Prévention du cancer du poumon

Le grand drame est que le cancer du poumon pourrait pratiquement être éradiqué en une génération si la consommation de tabac s'arrêtait aujourd'hui. Un tel arrêt se heurterait aux intérêts de l'industrie du tabac bien sûr mais également à ceux de l'Etat par les recettes fiscales. S'il faut saluer les efforts du Ministère de la Santé et de la Fondation Cancer qui ont entraîné une diminution nette du tabagisme, il faut signaler que la seule mesure efficace, à savoir une hausse du prix conséquente n'a toujours pas eu lieu sachant qu'une augmentation du prix de 10 % entraîne une diminution de 5 % de la consommation. Par cette politique, l'Etat favorise le tabagisme et le développement du cancer du poumon non seulement au Luxembourg mais également dans les pays voisins sans en subir toutes les conséquences économiques liées aux maladies engendrées par le tabac. Devant ces drames évitables, la morale devrait prévaloir sur les considérations économiques.

Conclusion

En 20 ans, la durée de survie à cinq ans du cancer du poumon est passée de 13 à 17 % en France ce qui est probablement le cas aussi au Luxembourg.

Avec l'arrivée de beaucoup de nouveaux médicaments cette survie devrait encore s'améliorer dans le futur au prix de dépenses énormes. Par contre, une politique de santé publique courageuse serait beaucoup plus efficace et permettrait non seulement d'éviter de nombreux décès mais aussi des douleurs et des drames humains. ●

***paquets/années : unité de mesure de la consommation de tabac. On calcule le paquet-année en multipliant : le nombre de paquets consommés par jour par le nombre d'années où la personne a fumé cette quantité de paquets.*