Informations aux cliniciens sur le cancer du poumon

Épidémiologie

- Cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Canada (GÉCSSP, 2016) et première cause de mortalité par cancer;
- Au Canada, 1 homme sur 14 et 1 femme sur 15 vont développer un cancer du poumon; 1 homme sur 16 et 1 femme sur 19 vont en décéder;
- Dans la population en général, l'incidence est en diminution en raison de la baisse du tabagisme (Midthun, 2021);
- Actuellement au Canada, environ 44 % de la population a déjà fumé ou fume.

Principaux facteurs de risque

- Tabagisme : responsable d'environ 90 % de tous les cancers du poumon (Alberg, 2003) et de 80 % des décès reliés (American Cancer Society, 2019). La durée du tabagisme est beaucoup plus importante que le nombre de cigarettes fumées par jour pour prédire le risque de cancer du poumon, quel que soit l'âge de la personne (Flanders, 2003; Harris, 2004; Mattson, 1987). La cessation tabagique diminue le risque de cancer pulmonaire de 20 à 90 % selon la durée de l'abstinence (Rigotti, 2021);
- Fumée secondaire : responsable de plus de 21 400 des décès au niveau mondial liés au cancer du poumon (Oberg, 2011);
- Amiante : l'exposition professionnelle ainsi que le développement d'une amiantose rendent les sujets exposés beaucoup plus à risque de développer un cancer du poumon;
- Radon: gaz radioactif présent naturellement dans certains sols, responsable d'environ 2 % des décès liés au cancer du poumon en Europe (Darby, 2005). Il y a un effet amplificateur connu entre l'exposition au radon et le tabagisme (Field, 2000);
- Facteurs génétiques : le risque est augmenté si des membres de la famille du 1er degré (mère, père, enfants, frère ou sœur) sont atteints, si des membres ont eu un diagnostic en jeune âge et si plusieurs membres sont atteints de cancer pulmonaire (Matakidou, 2005; Naff, 2007; American Cancer Society, 2019).

Signes et symptômes

Les plus fréquents (Chute, 1985) sont :

- Toux progressive 50-75 %;
- Hémoptysies 25-50 %;
- Dyspnée progressive 25 %-40 % (Kocher, 2015);
- Perte de poids 36 %;
- Douleur thoracique 20-38 %;





- Épanchement pleural exsudatif 10-15 % (Sahn, 1998);
- Voix rauque (atteinte du nerf récurrent laryngé).
- Hémoptysies 25-50 %;

Syndromes cliniques:

- Syndrome de la veine cave supérieure (Eren, 2006);
- Syndrome de Pancoast : douleur au membre supérieur ipsilatéral à la masse, syndrome de Horner et atrophie des muscles de la main.

Manifestations métastatiques :

- Douleurs osseuses localisées;
- Céphalées, nausées/vomissements, convulsions, symptômes neurologiques focaux, confusion;
- Hépatomégalie;
- Symptômes B (Spiro, 2007) : fatigue, perte de poids, sudations nocturnes, perte d'appétit, fièvre inexpliquée.

Manifestations hématologiques :

- Anémie (40 %);
- Leucocytose;
- Thrombocytose;
- Hypercoagulabilité (coagulation intravasculaire disséminée, thromboses veineuses profondes/embolies pulmonaires);
- Éosinophilie (rare).

Manifestations paranéoplasiques :

- Hypercalcémie (6 %): anorexie, nausées/vomissements, léthargie, polyurie/polydipsie;
- Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH);
- Syndromes neurologiques non-spécifiques.

Découverte fortuite aux imageries :

- Image nodulaire à la radiographie pulmonaire;
- Nodule pulmonaire à la tomodensitométrie thoracique (TDM).

Investigations

Bilan de laboratoire :

• Formule sanguine complète, ions, calcium, albumine, phosphatase alcaline, bilan hépatique, créatinine, LDH.

Imageries médicales :

TDM thoracique avec contraste et extension au foie et aux surrénales:

• Tout patient chez qui on suspecte un cancer pulmonaire doit passer cet examen. Le contraste permet de mieux évaluer les atteintes médiastinales.

Tomographie par émission de positrons (TEP) scan pan corporelle :

- Souvent utilisée pour le staging, mais non recommandée comme examen de routine chez tous les patients avec un diagnostic de cancer du poumon (Fischer, 2009);
- TEP à considérer chez les stades T2 et T3 candidats à la chirurgie, si suspicion clinique d'atteinte métastatique ou si risque métastatique élevé (cancer à petites cellules);
- Faux positifs fréquents : infections, inflammation, maladies granulomateuses (Gupta, 2000).

TDM/TEP scan intégrés (TEP/CT):

- Pas de consensus concernant son utilisation systématique;
- Réduit le risque de thoracotomie inutile de 7 à 17 % mais n'a pas démontré d'impact sur la mortalité (Fischer, 2009; van Tinteren, 2002).

Investigations de métastases :

- Il n'est pas indiqué de procéder à une investigation métastatique de routine;
- Cibler les examens selon les trouvailles cliniques initiales (symptômes suspects de métastases ou stade 3-4 clinique);
- Répéter les imageries initiales si délais diagnostiques de > 8 semaines ou si maladie rapidement progressive (Silvestri, 2013);
- La TEP ou la TEP/CT scan pan corporelle est plus sensible pour détecter des métastases que la scintigraphie osseuse ou la TDM conventionnelle dans les atteintes pleurales ou extrathoraciques;
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) au gadolinium a démontré une meilleure sensibilité pour détecter des métastases cérébrales que l'IRM et la TDM conventionnelle (Yokoi, 1999). Chez les patients stades cliniques 1 et 2 candidats à la chirurgie, il y a consensus que l'utilisation de l'IRM cérébrale de routine n'est pas indiquée;
- En l'absence de suspicion de métastases, il est préférable d'attendre le résultat pathologique afin d'orienter les investigations (ex. : investigations agressives de métastases si un diagnostic de cancer à petites cellules est porté).

Imagerie de sites spécifiques :

- Système nerveux central : IRM au gadolinium;
- Glandes surrénales : TDM et TEP scan;
- Foie : rarement le seul site de métastases. TDM, échographie et TEP scan. Biopsie si c'est le seul site de métastases;
- Os: TEP scan. Scintigraphie osseuse si TEP non disponible. IRM si suspicion d'envahissement des structures adjacentes;

Plèvre: évaluation de nodules pleuraux ou d'un épanchement pleural métastatique: TEP scan,
TDM thorax +/ – échographie, +/ – IRM. Investigations invasives nécessaires (biopsie pleurale, thoracoscopie).

Diagnostic

La biopsie est nécessaire au diagnostic d'une néoplasie pulmonaire. Plusieurs modalités existent afin de se procurer un échantillon suffisant permettant les analyses en pathologie. Il est important de discuter avec le patient des investigations, des possibilités de traitement et de son niveau de soins afin d'éviter des investigations invasives inutiles. Il faut également prendre en compte ses comorbidités et la localisation de la néoplasie, la présence de ganglions ou de métastases.

Biopsie dirigée par bronchoscopie avec échographie endobronchique (EBUS) :

- Modalité de choix, très efficace pour les masses endobronchiques/centrales;
- Atteint facilement la plupart des ganglions médiastinaux, qui sont très importants à biopsier s'ils sont suspects pour établir le stade.

Résection chirurgicale et échantillonnage ganglionnaire :

• Chez les patients stade 1 avec une lésion parenchymateuse périphérique isolée sans évidence d'atteinte médiastinale, il s'agit de la modalité de choix car elle permet de faire le diagnostic et le traitement dans la même procédure.

Biopsie transthoracique à l'aiguille :

• Utile si lésion parenchymateuse facile d'accès et pas de diagnostic possible à la bronchoscopie (EBUS).

Biopsie cérébrale :

• Indiquée pour le diagnostic d'une masse cérébrale sans néoplasie primaire pulmonaire objectivée.

Biopsie de métastases autres :

• S'il y a une forte suspicion d'une métastase facile d'accès (ex. : osseuse) il est préférable de faire une biopsie à l'aiguille d'emblée ce qui permet de porter le diagnostic sans investigations thoraciques invasives.

Histopathologie

Les analyses histopathologiques permettent de définir les sous-types de cancer afin de guider les investigations suivantes et les traitements ainsi que le pronostic. Voici la classification histologique des néoplasies pulmonaires les plus fréquentes (Centre de littératie en santé du CHUM, 2020) :

- Carcinomes non à petites cellules : adénocarcinome 50-60 %; carcinome épidermoïde 15-20 %; carcinome adéno-squameux; carcinome à grandes cellules;
- Tumeurs neuroendocrines (Travis, 2004): carcinome à petites cellules 15-20 %; carcinoïdes typiques/atypiques 0,8 %; carcinome neuroendocrine à grandes cellules; carcinome à petites cellules combiné;
- Sarcomes carcinoïdes;
- Mésothéliome pulmonaire.

Staging

- Pour les néoplasies pulmonaires non à petites cellules, la classification TNM 8^{ième} édition est utilisée afin d'orienter les traitements et d'établir un pronostic (Goldstraw, 2016; Thomas, 2020). Cette classification permet également d'établir le stade (1 à 4);
- Pour les néoplasies à petites cellules/neuroendocrines, la classification TNM ne s'applique pas puisque les pronostics et les visées de traitements sont différents. Par exemple, un carcinome à petites cellules doit être traité par chimiothérapie systématiquement et par radiothérapie cérébrale prophylactique peu importe la présentation initiale (traitement chirurgical dans <5 % des cas) (Glisson, 2019). Le staging de ces types de néoplasies repose sur l'évolution et les trouvailles faites au cours des investigations afin d'avancer un pronostic.

Traitements

- Le traitement est le même pour les cancers localisés, alors que la pathologie spécifique aura plus d'importance dans le traitement des cancers métastatiques ou dans le traitement des récidives;
- Le cancer du poumon est souvent disséminé au moment du diagnostic : des traitements de chimiothérapie et de radiothérapie concomitante sont alors offerts, avec de l'immunothérapie selon l'évolution;
- La résection chirurgicale demeure le meilleur traitement pour la survie et la rémission à long terme (Howington, 2013). Elle est offerte aux patients atteints de cancer pulmonaire à un stade précoce. L'approche chirurgicale n'est cependant pas recommandée pour les cancers pulmonaires à petites cellules à moins d'avoir un nodule unique sans envahissement ganglionnaire régional;
- Certains patients peuvent aussi bénéficier d'une radiothérapie cérébrale prophylactique;
- Finalement, une approche palliative est souvent à considérer dans les cas plus avancés.

Effets secondaires des traitements

- Nausée, vomissements, fatigue, perte d'appétit, perte de poids (secondaires à la chimiothérapie ou radiothérapie ou cancer lui-même);
- Toxicité hématologique (anémie, neutropénie, risques d'infections);
- Néphrotoxicité;
- Neurotoxicité.

Pronostic

Cancers pulmonaires non à petites cellules :

- Le pronostic dépend du staging TNM;
- Les facteurs de mauvais pronostic sont :
 - Une classe fonctionnelle diminuée à 1 ou 2 selon l'Eastern cooperative oncology group (ECOG, échelle de 0 à 4) et une perte d'appétit chez les patients au stade IIIb ou IV;
 - Un envahissement lymphatique;
 - Un envahissement microvasculaire à la pathologie (Ruffini, 2011);
 - Des métastases ganglionnaires occultes chez les patients stade I;
 - Un niveau élevé de SUV (standardized uptake value) à la TEP chez les stades I à III (non prouvé chez les stades IV) (Paesmans, 2015).

Cancers pulmonaires à petites cellules :

- Stades limités : survie médiane de 15 à 20 mois, survie à 5 ans de 10 à 13 %. Avec les traitements (taux de réponse de 80-90 %, incluant une réponse complète chez 50-60 %), survie médiane de 17 mois, survie à 5 ans de 20 % (Gaspar, 2005).
- <u>Stades avancés</u>: survie médiane 8 à 13 mois, survie à 5 ans de 1 à 2 %. Possibilité d'allonger la vie d'environ 78,5 jours avec l'Ifosfamide (Agra, 2003).

Bibliographie

Épidémiologie

Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs. (2016). *Recommandations sur le dépistage du cancer du poumon*. CMAJ 2016. https://www.cmaj.ca/content/cmaj/suppl/2019/11/01/cmaj.151421.DC4/151421-guide-fr.pdf

Nasim, F., Sabath, B. F. et Eapen, G. A. (2019). Lung Cancer. *The Medical clinics of North America*, 103(3), 463–473. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.006

Alberts, W. M. (2007). Diagnosis and management of lung cancer executive summary: accp evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, *132*(3), 1. https://doi.org/10.1378/chest.07-1860

Midthun, D., Lilenbaum, R., Schild, S. et Vora, S. (2021). Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer. *Uptodate*. Récupéré le 16 février, 2021 de : https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer

Principaux facteurs de risque

Mannino, D., Stoller, J., Midthun, D. et Vora, S. (2021). Cigarette smoking and other possible risk factors for lung cancer. *Up to date*. Récupéré le 16 février, 2020 de : https://www.uptodate.com/contents/cigarette-smoking-and-other-possible-risk-factors-for-lung-cancer

Alberg, A. J. et Samet, J. M. (2003). Epidemiology of lung cancer. *Chest*, *123*(1), 21. https://doi.org/10.1378/chest.123.1 suppl.21S

The American Cancer Society medical and editorial content team. (2019, octobre). *Lung cancer risk factors*. American Cancer Society. https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html

Flanders, W. D., Lally, C. A., Zhu, B. P., Henley, S. J. et Thun, M. J. (2003). Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from cancer prevention study ii. *Cancer Research*, 63(19), 6556–62.

Harris, J. E., Thun, M. J., Mondul, A. M. et Calle, E. E. (2004). Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study ii prospective cohort, 1982-8. *British Medical Journal*, 328(7431), 72–76.

Mattson, M. E., Pollack, E. S. et Cullen, J. W. (1987). What are the odds that smoking will kill you? *American Journal of Public Health*, 77(4), 425–31.

Rigotti, N., Aronson, M., Kathuria, H. et Kunins, L. (mar, 2021) Overview of smoking cessation management in adults. *Up to date*. Récupéré le 16 mars, 2021 de : https://www.uptodate.com/contents/overview-of-smoking-cessation-management-in-adults

Oberg, M., Jaakkola, M. S., Woodward, A., Peruga, A. et Prüss-Ustün A. (2011). Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet, 377(9760), 139–46. https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (10) 61388-8

Darby, S., Hill, D., Auvinen, A., Barros-Dios, J. M., Baysson, H., Bochicchio, F., Deo, H., Falk, R., Forastiere, F., Hakama, M., Heid, I., Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Lagarde, F., Mäkeläinen I, Muirhead, C., Oberaigner, W., Pershagen, G., Ruano-Ravina, A.,... Doll, R. (2005). Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 european case-control studies. *British Medical Journal*, 330(7485), 223–226.

Samet, J. M. (1989). Radon and lung cancer. Journal of the National Cancer Institute, 81(10), 745-57.

Field, R. W., Steck, D. J., Smith, B. J., Brus, C. P., Fisher, E. L., Neuberger, J. S., Platz, C. E., Robinson, R. A., Woolson, R. F. et Lynch, C. F. (2000). Residential radon gas exposure and lung cancer: the iowa radon lung cancer study. *American Journal of Epidemiology*, 151(11), 1091–102.

Signes et symptômes

Chute, C. G., Greenberg, E. R., Baron, J., Korson, R., Baker, J. et Yates, J. (1985). Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer*, 56(8), 2107–2111. https://doi.org/10.1002/1097-0142 (19 851 015) 56:8<2107::aid-cncr2820560837>3.0.co; 2-t

Kocher, F., Hilbe, W., Seeber, A., Pircher, A., Schmid, T., Greil, R., Auberger, J., Nevinny-Stickel, M., Sterlacci, W., Tzankov, A., Jamnig, H., Kohler, K., Zabernigg, A., Frötscher J, Oberaigner, W. et Fiegl, M. (2015). Longitudinal analysis of 2293 nsclc patients: a comprehensive study from the tyrol registry. *Lung Cancer*, 87(2), 193–200. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.12.006

Sahn S. A. (1998). Malignancy metastatic to the pleura. *Clinics in chest medicine*, 19(2), 351–361. https://doi.org/10.1016/s0272-5231 (05) 70082-4.

Syndromes cliniques

Eren, S., Karaman, A. et Okur, A. (2006). The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT. *European journal of radiology*, 59(1), 93–103. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.01.003

Manifestations métastatiques

Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L. et American College of Chest Physicians (2007). Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 149 S–160S. https://doi.org/10.1378/chest.07-1358

Imageries médicales

Fischer, B., Lassen, U., Mortensen, J., Larsen, S., Loft, A., Bertelsen, A., Ravn, J., Clementsen, P., Høgholm, A., Larsen, K., Rasmussen, T., Keiding, S., Dirksen, A., Gerke, O., Skov, B., Steffensen, I., Hansen, H., Vilmann, P., Jacobsen, G., Backer, V.,... Højgaard, L. (2009). Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *The New England journal of medicine*, 361(1), 32–39. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900043

Gupta, N. C., Graeber, G. M. et Bishop, H. A. (2000). Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest*, 117(3), 773–778. https://doi.org/10.1378/chest.117.3.773

Van Tinteren, H., Hoekstra, O. S., Smit, E. F., Van Den Bergh, J. H. A. M., Schreurs, A. J. M., Stallaert, R. A. L. M., Van Velthoven, P. C. M., Comans, E. F. I., Diepenhorst, F. W., Verboom, P., Van Mourik, J. C., Postmus, P. E., Boers, M. et Teule, G. J. J. (2002). Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the plus multicentre randomised trial. *Lancet*, 359(9315), 1388–1392.

Silvestri, G. A., Gonzalez, A. V., Jantz, M. A., Margolis, M. L., Gould, M. K., Tanoue, L. T., Harris, L. J. et Detterbeck, F. C. (2013). Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5). https://doi.org/10.1378/chest.12-2355

Yokoi, K., Kamiya, N., Matsuguma, H., Machida, S., Hirose, T., Mori, K. et Tominaga, K. (1999). Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of ct and mri. *Chest*, 115(3), 714–9.

Diagnostic

Thomas, K.W. et Gould M.K. (2020). Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. *UpToDate*. Récupéré le 16 mars, 2020 de : https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer

Histopathologie

Centre de littératie en santé du CHUM. (2020, juin). *Le cancer du poumon*. Centre hospitalier de l'Université de Montréal. https://www.chumontreal.gc.ca/sites/default/files/2020-06/153-3-le-cancer-du-poumon.pdf

Travis, W.D. (2004). The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. Dans W.D. Travis, E. Bambilla et H.K. Muller-Hermelink (dir.), *Pathology & Genetics : Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. IARC Press. p.19

Staging

Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E., Nicholson, A. G., Groome, P., Mitchell, A., Bolejack, V., International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee et Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. (2016). The iaslc lung cancer staging project: proposals for revision of the 1nm stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the 1nm classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 11(1), 39–51. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009

Thomas, K.W. et Gould M.K. (2020). Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. *UpToDate*. Récupéré le 16 mars, 2020 de : https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer

Glisson, B.S., Byers, L.A. et Gay, C.M. (2021, may). Pathobiology and staging of small cell carcinoma of the lung. *UpToDate*. Récupéré de : https://www.uptodate.com/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung

Traitements

Midthun, D.E. (2021, mars). Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer. *UptoDate*. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer?search-cancer%20poumon&source-search result&selectedTitle=3~150&usage type=default&display rank=3#H5

Howington, J. A., Blum, M. G., Chang, A. C., Balekian, A. A. et Murthy, S. C. (2013). Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), e278S–e313S. https://doi.org/10.1378/chest.12-2359

Pronostic

Ruffini, E., Asioli, S., Filosso, P. L., Buffoni, L., Bruna, M. C., Mossetti, C., Solidoro, P. et Oliaro, A. (2011). Significance of the presence of microscopic vascular invasion after complete resection of stage i-ii pt1-t2n0 non-small cell lung cancer and its relation with t-size categories: did the 2009 7th edition of the tnm staging system miss something? *Journal of Thoracic*

Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 6(2), 319–26. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182011f70

Paesmans, M., Garcia, C., Wong, C.-Y. O., Patz, E. F., Komaki, R., Eschmann, S., Govindan, R., Vansteenkiste, J., Meert, A.-P., de Jong, W. K., Altorki, N. K., Higashi, K., Van Baardwijk, A., Borst, G. R., Ameye, L., Lafitte, J.-J., Berghmans, T., Flamen, P., Rami-Porta, R. et Sculier, J.-P. (2015). Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data. *European Respiratory Journal*, 46(6), 1751–1751.

Gaspar, L. E., Gay, E. G., Crawford, J., Putnam, J. B., Herbst, R. S. et Bonner, J. A. (2005). Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clinical lung cancer*, 6(6), 355–360. https://doi.org/10.3816/CLC.2005.n.015

