

Présentation clinique du cancer bronchique à petites cellules

Catherine BOAZIZ

L'incidence du cancer bronchique à petites cellules a augmenté ces dernières décennies proportionnellement à la consommation de tabac, comme celle de l'ensemble des cancers bronchiques dont il représente environ 25 %. Il correspond ainsi au septième cancer par sa fréquence et à la quatrième cause de décès par néoplasie. Il survient le plus souvent chez l'homme après 60 ans.

Il s'agit du type histologique le plus fréquent chez les patients atteints de cancer bronchique avant 40 ans, et le deuxième type histologique rencontré chez les femmes après l'adénocarcinome (1).

L'expression clinique est en rapport avec un temps de doublement tumoral rapide. L'installation des symptômes est assez brutale, le début des signes cliniques remonte en général à moins de 3 mois.

Malgré la grande chimiosensibilité de ce type de cancer, le mauvais pronostic est dû à la précocité des rechutes locales et à distance. Les localisations métastatiques sont également fréquentes au moment du diagnostic

Par ailleurs, les syndromes paranéoplasiques, par leur diversité et leur fréquence forment une partie importante de la séméiologie de ce type de cancer.

Circonstances de découverte

Signes en rapport avec la tumeur primitive

L'association d'une altération de l'état général avec anorexie, amaigrissement est très souvent retrouvée, la fièvre par contre est rare.

Une toux ou des douleurs thoraciques sont souvent révélatrices. Les hémoptysies sont moins fréquentes que lorsqu'il s'agit d'adénocarcinomes ou de cancers épidermoïdes bronchiques, qui ont plus souvent un aspect endoscopique ulcéré ou bourgeonnant. La dyspnée n'est pas la

plainte dominante mais elle peut néanmoins se voir dans 30 % des cas en particulier en cas d'atélectasie, par compression ou obstruction d'une grosse bronche par la tumeur qui est le plus souvent proximale (2, 4).

L'envahissement médiastinal est fréquent et symptomatique dans 15 à 20 % des cas ; une dysphagie par compression oesophagienne se voit également dans 3 à 10 % des cas (4).

La compression de la veine cave supérieure se traduit par l'installation de veinectasies sur la paroi thoracique antérieure et d'un œdème de la partie supérieure du thorax pouvant combler les deux creux sus-claviculaires et s'étendre de façon symétrique à la face et aux bras dans les cas sévères. L'existence d'un syndrome cave inaugural n'est cependant pas un critère pronostique particulièrement péjoratif en matière de survie (4).

D'autres manifestations en relation avec l'extension intrathoracique de la tumeur sont moins souvent révélatrices mais peuvent se voir au cours de l'évolution, en particulier lors d'un échappement thérapeutique. Il peut s'agir d'un syndrome pleural ou une péricardite s'exprimant par une toux sèche, des douleurs thoraciques, des troubles du rythme et pouvant évoluer rapidement vers un tableau de tamponnade.

Enfin, avant toute certitude histologique, un syndrome de Pancoast tobias ou de Claude Bernard Horner doivent faire penser en priorité à un cancer non à petite cellules (1, 4).

Les signes en rapport avec une extension métastatique sont fréquents lors de la présentation initiale.

Deux tiers des patients présentent une maladie disséminée symptomatique lors du diagnostic.

L'examen clinique retrouve des adénopathies superficielles dans environ 30 % des cas, préférentiellement au niveau des aires sus-claviculaires et axillaires.

Des douleurs osseuses en rapport avec des localisations secondaires existent dans 20 à 30 % des cas,

L'atteinte médullaire histologique démontrée dans 20 % des cas par biopsie au niveau de la crête iliaque, est le plus souvent muette cliniquement ; leucopénie et thrombopénie pré-thérapeutique sont rares. L'envahissement médullaire peut s'exprimer par une plus grande sensibilité des lignées hématopoïétiques à la chimiothérapie.

Une hépatomégalie tumorale est retrouvée dans 25 % des cas.

Dans 10 % des cas une localisation métastatique au niveau du système nerveux central peut être soupçonnée devant des céphalées évocatrices d'hypertension intra-crânienne, un syndrome déficitaire central, une comitialité, ou des troubles de la conscience (4).

Syndromes paranéoplasiques

Ils tiennent une place importante dans la sémiologie des cancers à petites cellules. Aucun n'est entièrement spécifique de ce type histologique, mais certains syndromes sont si caractéristiques de cette pathologie, qu'ils font partie des arguments de présomption diagnostique avant même la preuve histologique.

Les syndromes les plus souvent associés aux cancers bronchiques à petites cellules sont le syndrome d'hypersécrétion d'hormone anti-diurétique (ADH), le syndrome de Cushing, le syndrome pseudo-myasthénique de Lambert-Eaton et le syndrome carcinoïde (4, 5).

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (ADH)

L'élévation sérique d'ADH (ou lysine vasopressine) retrouvée dans 50 à 72 % des cas, est beaucoup plus fréquente que son expression clinique présente seulement dans 10 % des cas (5). L'intensité des signes est variable ; il peut s'agir dans les formes frustrées d'une simple intolérance à l'hydratation. Cependant, lorsque la natrémie est inférieure à 115 mmol/l il peut exister un tableau d'intoxication hydrique avec nausées, vomissements, et troubles de la conscience. Les œdèmes des membres inférieurs sont rares. En l'absence de traitement rapide ou en cas de surcharge hydrique, de graves troubles neurologiques (convulsion, coma) peuvent s'installer.

Le diagnostic est porté sur l'existence d'une hyponatrémie avec hypo-osmolarité inférieure à 280 mosm/kg, et élévation de l'osmolarité urinaire supérieure à 500 mosm/kg. L'excrétion urinaire de sodium est supérieure à 20 mEq/l (en dehors de toute prise de diurétiques, d'insuffisance cardiaque, ou de déplétion du volume plasmatique). La fonction rénale est par ailleurs conservée.

En l'absence du diagnostic de la tumeur bronchique, d'autres causes de sécrétion inappropriée sont facilement éliminées ; lésions traumatiques ou tumorales du système nerveux central, pathologies

infectieuses pulmonaires, causes médicamenteuses (morphiniques, chlorpropamide, cyclophosphamide...).

La corrélation entre la sévérité du pronostic et l'existence de signes en rapport avec la sécrétion d'ADH fait l'objet de conclusions contradictoires. Des études tendent à associer ce syndrome aux formes plus disséminées (6). Pour d'autres, il ne représente pas d'indice péjoratif (7).

Syndrome de Cushing

Un peptide ayant la fonction corticotrope de l'ACTH est présent dans 70 % des cas dans le sérum des patients. L'expression clinique ne survient que dans 2 à 5 % des cas (4, 5). Le tableau typique associe biologiquement une alcalose métabolique avec hypokaliémie, et hyperglycémie, et cliniquement une fonte musculaire, avec obésité facio-tronculaire. Une hyperpigmentation due à l'association d'une activité « Melanocyte Stimulating hormone like » est caractéristique du syndrome de Cushing paranéoplasique (3, 5).

En revanche, les signes associés à un syndrome de Cushing d'origine pituitaire comme les vergetures et le « Buffalo neck » sont ici absents.

Le cancer bronchique à petites cellules correspond à la moitié des étiologies de syndrome de Cushing paranéoplasique. Les autres tumeurs responsables étant les tumeurs carcinoïdes, les phéochromocytomes, neuroblastomes, et les cancers médullaires de la thyroïde (3, 5).

La valeur pronostique d'un syndrome de Cushing a été discutée mais plusieurs études n'ont pas permis de retrouver de corrélation entre le stade de la maladie et le taux d'ACTH (8).

Tableau I
Symptômes lors du diagnostic

Symptôme	Fréquence (%)
Toux	75
Fatigue	59
Amaigrissement	57
Douleur thoracique	40-55
Hémoptysie	15-30
Dyspnée	30
Wheezing	22
Modification de la voix	15
Céphalées	10
Dysphagie	3

Syndromes neurologiques paranéoplasiques

Les atteintes neurologiques paranéoplasiques sont constatées dans 16 % des cancers bronchiques. Dans la moitié des cas il s'agit de cancer anaplasique à petites cellules (3, 5).

Les expressions cliniques sont polymorphes, les atteintes pouvant concerner le système nerveux central, comme le système nerveux périphérique ou la transmission neuromusculaire.

Certaines manifestations neurologiques peuvent précéder de plusieurs mois la découverte du cancer bronchique. L'amélioration avec le traitement de la tumeur primitive est moins constante que pour les autres syndromes paranéoplasiques.

Syndrome pseudo myasthénique de Lambert-Eaton

Ce syndrome, bien que rare (6 % des cas), est étroitement lié au diagnostic de cancer bronchique à petites cellules (3). Le processus physiopathologique est actuellement mieux compris ; au niveau des fonctions neuro-musculaires il existe un dysfonctionnement du relargage d'acetylcholine qui est calcium dépendant. Ce dysfonctionnement a pu être transmis à la souris par injection de sérum de patients atteints. Un auto-anticorps (Immunoglobuline G), spécifique du tissu tumoral, interférant avec le fonctionnement synaptique, a été mis en évidence (10).

Typiquement, il existe une fatigue musculaire, plus prononcée au niveau des épaules et de la ceinture pelvienne, avec difficultés à se lever d'une chaise par exemple.

Une sécheresse buccale, une dysarthrie, une dysphagie, des paresthésies, une diplopie ou un ptosis, peuvent s'associer.

L'électromyogramme montre typiquement une élévation du potentiel d'action musculaire lors de la répétition de la stimulation nerveuse plus de 10 fois par seconde. L'amélioration sous chimiothérapie est très inconstante.

Neuropathies périphériques

Les neuropathies périphériques peuvent se développer sur un mode aigu ou subaigu, et combiner des altérations sensitives et motrices.

Typiquement il s'agit d'une atteinte sensitive, à prédominance proprioceptrice avec aréflexie sans diminution de la force motrice, ni de la vitesse de conduction de l'influx nerveux.

L'analyse du liquide céphalo rachidien retrouve souvent une élévation de la protéinorachie. Une corticothérapie peut parfois améliorer le tableau clinique (3, 5).

Atteintes centrales

Une dégénérescence cérébelleuse, ou un tableau d'encéphalopathie, sont beaucoup plus rares mais spectaculaires.

La dégénérescence cérébelleuse sub-aiguë peut associer, de façon bilatérale et symétrique, une ataxie, des vertiges, un tremblement, une dysathrie, une hypotonie, et parfois un nystagmus.

Une lymphocytose avec hyperprotéinorachie est assez caractéristique (3, 9).

Une encéphalite paranéoplasique peut s'exprimer par l'apparition d'une démence ou d'un comportement psychotique.

L'électroencéphalogramme montre un tracé globalement ralenti et s'associe une pléiocytose dans le liquide céphalorachidien (4).

Atteinte du système nerveux autonome

L'atteinte du système nerveux autonome a été également décrite. Une hypotension orthostatique est l'expression la plus courante. Une vessie neurologique ou bien des troubles du transit œophagien, gastrique ou intestinal peuvent se voir. Au maximum, peut s'exprimer un syndrome pseudo occlusif d'Olgivie (3, 5).

Atteintes du nerf optique ou de la rétine

Des atteintes ont été rapportées sous forme de diminution bilatérale de la vision avec scotomes, précédant parfois de plusieurs mois la découverte de la lésion primitive (11).

Certains syndromes ont été expliqués par un mécanisme immunologique avec mise en évidence d'anticorps spécifiques du tissu neurologique (cellules de Purkinje en cas de dégénérescence cérébelleuse, cellules du nerf optique, du ganglion rétinien ou de la rétine en cas de troubles visuels, (11, 12)).

Ceci a incité certaines équipes à pratiquer des plasmaphérèses. Le bénéfice thérapeutique a été exceptionnel même en cas de diminution du taux d'anticorps dans le sérum et le liquide céphalorachidien (12).

Syndrome carcinoïde

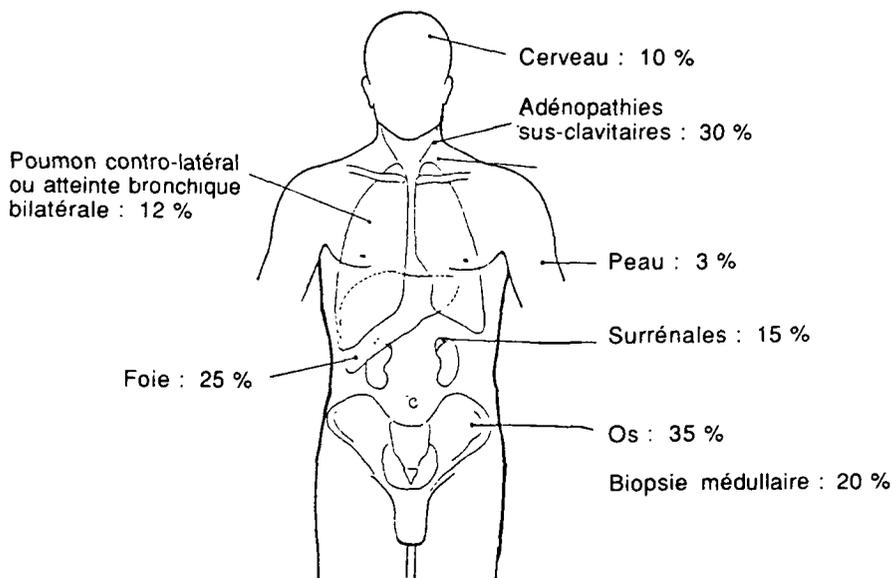
L'élévation sérique de peptides vaso-actifs comme la sérotonine, le 5-hydroxytryptophane les bradykinines et diverses cathécholamines, a été décrite ainsi que l'élévation urinaire de 5-HIAA (acide 5- hydroxy-indolacétique).

L'expression clinique avec tachycardie, wheezing, diarrhée est rarissime, et doit faire revoir le diagnostic histologique (recherche de tumeur carcinoïde bronchique).

D'autres peptides ont été trouvés élevés dans le sérum des patients, tel que les hormones gonadotropes (B HCG), la prolactine ou la calcitonine (48 à 64 % des cas dans certaines séries). Leur traduction clinique est bien plus rare ; des cas de gynectomastie paranéoplasique et d'hypocalcémie ont toutefois été relatés de façon anecdotique (3, 5).

Une hypercalcémie initiale (en dehors des lésions osseuses lytiques) doit faire penser en priorité à un cancer non à petites cellules. En effet l'hypercalcémie paranéoplasique par sécrétion d'hormone à effet « parathormone like » se voit quasi uniquement dans les cancers épidermoïdes ou les adénocarcinomes bronchiques. Il en est de même pour l'ostéopathie hypertrophiante de Pierre Marie et Foix avec hypocratisme digital et hypertrophie des poignets et chevilles (4, 5).

Tableau :
Fréquence des métastases lors du diagnostic de CBPC (13)



Stades cliniques

La classification TNM (Tumor, nodal involvement and metastases) qui représente un outil pronostique pour les cancers bronchiques non à petites cellules, est peu utilisée pour les cancers à petites cellules. Dans ce dernier cas, les deux éléments pronostiques essentiels retenus en terme de survie sont l'état général défini selon l'échelle de Karnosky et l'extension de la maladie : localisée au thorax ou disséminée.

Un consensus international définit la « maladie localisée », qui représente environ 30 % des cas, comme une extension tumorale limitée à un hémithorax pouvant inclure des ganglions hilaires médiastinaux ou sus claviculaires homo ou contro-latéraux, ainsi qu'un épanchement pleural tumoral homolatéral (14). Cette classification initiale a jusqu'à présent été considérée comme suffisante. Cependant, la classification TNM permet de mieux comparer les résultats des essais thérapeutiques et d'adapter la stratégie thérapeutique.

Références

1. IANNUZZI MC, SCOGGIN CH. Small cell lung cancer State of Art. *Rev Respir Dis* 1986;134:593-608.
2. ALBERTO P. Cancers à petites cellules. *Encyclopédie des cancers*, Flammarion 1985;5:pp101-26.
3. BUNN PA, RIDGAW EC. Paraneoplastic syndroma. In:cancer, Principles and Practice of Oncology, V Devita ed Lippincott;pp1869-1931.
4. DOYLE LA, AISNER J. Clinical presentation of lung cancer. In :Thoracic Oncology Roth Ruckdeschel Weisenburger, Ed Saunders;pp52-76.
5. RICHARDSON GE, JOHNSON BE. Paraneoplastic syndromes in thoracic malignancies. *Current Science* vol3 1992;2:320-7.
6. HAINSWORTH JD, WORKMAN R, GRECO FA. Management of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1983;51:161-5.
7. HANSEN M, HANSEN HH, HIRSCH FR, et al. Hormonal polypeptides and amine metabolites in small cell carcinoma of the lung with special reference to stage and subtypes. *Cancer* 1980;45:1432-7.
8. HANSEN M, HAMMER M, HUMMER L. ACTH, ADH and calcitonin concentrations as markers of response and relapse in small-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1980;46:2062-7.
9. ANDERSON NE, ROSENBLUM MK, POSNER JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: Clinical immunological correlations. *Ann Neurol* 1988;24:559-67.
10. FURNEAUX HF, RIECH L, POSNER JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990, 40:1085-91.
11. THIRKILL CE, FITZGERALD P, SERRGOTT RC, et al. Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve, and cancer cells. *N Engl J Med* 1989;321:1589-94.
12. ANDERSON NE, ROSEMBLUM MK, GRAUS F, WILEY RG, POSNER JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988;38:1391-8.
13. BREAU JL. *Cancérologie encyclopédique de l'étudiant*. Sous la direction du Professeur Lebourgeois, Ed Medsi-McGraw-Hill 1989;343-60.
14. STAHEL RA, GINSBERG R, HAVENMAN K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1989;5:119-26.

