

Diagnostic et traitement

Métastases pulmonaires

PD Dr méd. Dr phil. nat. Sacha Rothschild^{a,b}, Dr méd. Alexandros Papachristofilou^{b,c}, Dr méd. Kathleen Jahn^{b,d}, Prof. Dr méd. Jens Bremerich^{b,e}, PD Dr méd. Spasenija Savic Prince^{b,f}, Dr méd. Wolfgang Moersig^{b,g}

Universitätsspital Basel

^a Département Innere Medizin, Medizinische Onkologie; ^b Tumorzentrum, Zentrum für Lungentumore; ^c Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie;

^d Département Innere Medizin, Pneumologie; ^e Département Radiologie, Institut für Diagnostische Radiologie; ^f Institut für Pathologie; ^g Département Chirurgie, Thoraxchirurgie



Environ un tiers de tous les patients atteints d'une tumeur maligne développent des métastases pulmonaires au cours de leur maladie. En fonction du type de tumeur, de la présence de métastases extra-pulmonaires, du nombre et de la répartition des métastases dans le poumon et de la fonction pulmonaire, un traitement ablatif local à visée curative est possible, la chirurgie des métastases jouant alors un rôle majeur. Dans de nombreux cas, des mesures thérapeutiques palliatives sont envisageables pour soulager les symptômes.

Introduction

Des métastases pulmonaires se développent dans env. 30% de toutes les tumeurs solides [1]. Cette situation est favorisée par la bonne vascularisation artérioveineuse et lymphatique des poumons. En particulier les tumeurs de la partie supérieure du corps avec écoulement veineux direct dans la veine cave supérieure, comme par ex. les cancers du sein, les tumeurs de la tête et du cou ou les cancers thyroïdiens, sont souvent associées à une atteinte pulmonaire. Toutefois, les tumeurs abdominales qui n'empruntent pas la circulation porte et évitent ainsi l'effet de premier passage hépatique, comme par ex. les carcinomes rénaux et rectaux, ont elles aussi tendance à métastaser dans les poumons. Il convient en outre de mentionner les tumeurs testiculaires et les sarcomes, qui sont fréquemment à l'origine de métastases pulmonaires.

Les patients atteints de métastases pulmonaires sont le plus souvent asymptomatiques, de sorte que les métastases pulmonaires sont fréquemment détectées lors d'examen radiologiques de suivi. En fonction de la localisation et de la taille des métastases, les patients peuvent présenter des symptômes, tels qu'hémoptysies, pneumonies ou douleurs liées à une infiltration de la paroi thoracique.

La plupart des patients avec métastases pulmonaires présentent de multiples foyers ou des métastases dans d'autres organes, de sorte qu'un traitement ablatif local à visée curative n'est pas envisageable. Même s'il n'existe pas d'études randomisées prospectives confirmant le bénéfice d'un traitement ablatif local et en par-

ticulier de la métastasectomie, diverses études ont montré qu'une survie prolongée était possible en cas de résection complète des métastases pulmonaires, ce qui n'est généralement pas possible avec un traitement palliatif systémique. La métastasectomie et d'autres traitements ablatifs locaux constituent ainsi une option thérapeutique curative chez certains patients sélectionnés avec métastases pulmonaires.

En raison de l'hétérogénéité des tumeurs primitives potentielles, il s'avère impossible d'émettre une recommandation générale pour le traitement des métastases pulmonaires. Dans cet article de revue, nous souhaitons revenir sur le rôle des procédés ablatifs locaux, et en particulier de la métastasectomie, pour les tumeurs primitives les plus fréquentes. La décision quant au recours à un traitement ablatif local en cas de métastases pulmonaires doit toujours être prise par une équipe interdisciplinaire, dans le cadre d'un «tumor board».

Diagnostic

La majorité des patients avec métastases pulmonaires sont initialement asymptomatiques. En cas de mise en évidence d'un nouveau processus expansif pulmonaire, il convient toujours de répondre en premier lieu à la question s'il s'agit d'une tumeur maligne et dans l'affirmative, s'il s'agit d'une tumeur pulmonaire primitive ou d'une métastase. Le risque de malignité pour les foyers ronds pulmonaires de taille supérieure à 1 cm passe de 30% chez les patients sans antécédents de



Sacha Rothschild

cancer à plus de 60% chez les patients avec antécédents de cancer. Il convient de rappeler que chez certains patients, il ne s'agit pas d'une métastase mais d'une tumeur secondaire, ce qui est particulièrement valable chez les patients atteints de carcinome bronchique et de tumeurs de la tête et du cou et présentant des facteurs de risque concordants (tabagisme).

En cas de suspicion de métastatisation pulmonaire, il est essentiel d'exclure une récurrence locale ainsi que d'autres métastases extra-pulmonaires. La TEP/TDM s'en est imposée comme modalité d'imagerie.

En cas de suspicion de métastatisation pulmonaire, il est essentiel d'exclure une récurrence locale ainsi que d'autres métastases extra-pulmonaires. La tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP/TDM) s'est imposée comme modalité d'imagerie pour rechercher d'éventuelles métastases extra-pulmonaires et une atteinte des ganglions lymphatiques locorégionaux. Par rapport à la tomodensitométrie (TDM) conventionnelle, la TEP/TDM présente une spécificité et une sensibilité plus élevées [2, 3]. La planification d'une métastasectomie pulmonaire repose généralement sur un examen TDM avec produit de contraste, qui peut être intégré à la TEP/TDM. Afin de compléter la stadification, il convient également, en fonction de la tumeur primitive, de réaliser un examen d'imagerie cérébrale pour exclure la présence de métastases cérébrales. La réalisation d'une bronchoscopie est impérative afin d'évaluer la muqueuse bronchique, de documenter une éventuelle croissance endobronchique et de confirmer par biopsie un foyer rond pulmonaire suspect. En association avec une échographie endobronchique, l'endoscopie pulmonaire permet en outre d'évaluer les ganglions lymphatiques péribronchiques et médiastinaux. En cas de foyers ronds pulmonaires de localisation périphérique, la navigation électromagnétique s'est imposée comme nouveau procédé diagnostique mini-invasif [4, 5]. La thoracoscopie vidéo-assistée constitue une alternative en cas d'anomalies inaccessibles par voie endobronchique. Outre l'imagerie et avant de réaliser une biopsie, le diagnostic préopératoire inclut une épreuve fonctionnelle respiratoire avec détermination du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), du degré d'obstruction et de la capacité de diffusion afin de vérifier l'étendue de résection possible. Contrairement à la chirurgie en cas de carcinome bronchique, des techniques chirurgicales de préservation du parenchyme (résection cunéiforme ou segmentectomie) sont utilisées dans la chirurgie des métastases.

Traitement

Les premières données relatives à l'intérêt de la résection chirurgicale des métastases pulmonaires datent d'il y a 70 ans. Le plus vaste recueil de données à ce jour provient du «International Registry of Lung Metastases» de la Société Européenne de Chirurgie Thoracique. Dans cette base de données, 5206 cas issus de cliniques européennes, américaines et canadiennes ont été analysés rétrospectivement [6]. L'analyse fait état d'une survie à 5, 10 et 15 ans de respectivement 36, 26 et 22%. Les données de ce registre ont pour la première fois permis de déterminer des facteurs pronostiques pour les métastases pulmonaires potentiellement résecables. Mis à part le nombre de métastases, la radicalité de la résection chirurgicale (résection R0), le sous-type histologique et l'intervalle sans maladie entre le diagnostic primaire et la survenue de métastases pulmonaires étaient des facteurs déterminants pour le pronostic. De plus, l'atteinte des ganglions lymphatiques hilaires et/ou médiastinaux s'est avérée être un facteur pronostique pertinent pour de nombreuses entités tumorales [7–11].

Le rôle exact de la lymphadénectomie dans le cadre d'une métastasectomie pulmonaire reste indéterminé. D'une manière générale, la lymphadénectomie n'est pas recommandée. Dans une enquête réalisée auprès de chirurgiens en Europe, environ la moitié des répondants ont indiqué qu'ils réalisaient une résection diagnostique («sampling») de ganglions lymphatiques médiastinaux, tandis qu'un autre tiers des participants ont déclaré qu'ils omettaient volontairement d'avoir recours à cette procédure [12].

Si la stadification préopératoire a révélé la présence de métastases ganglionnaires, la métastasectomie pulmonaire ne devrait pas être réalisée. Les métastases pulmonaires solitaires représentent une indication opératoire classique, car dans ce cas de figure, la confirmation histologique constitue pareillement le geste thérapeutique. Avec l'amélioration des techniques thoracoscopiques, les procédés chirurgicaux à ciel ouvert ont perdu du terrain. D'anciennes études ont rapporté une morbidité postopératoire après métastasectomie pulmonaire de 10–15% [13, 14]. D'après des études plus récentes et dans les centres expérimentés, le taux de morbidité postopératoire est nettement inférieur à 10% [15].

En cas de résecabilité et d'opérabilité, la métastasectomie chirurgicale représente le traitement ablatif local de choix. La chirurgie présente le grand avantage de permettre la confirmation histologique du diagnostic, notamment lorsque cette dernière n'a pas eu lieu auparavant. Un autre avantage des métastasectomies ouvertes est qu'elles permettent au chirurgien de palper

le poumon et de résecter dans le même temps d'éventuelles petites métastases non détectées à l'imagerie. Aucune étude n'a évalué dans quelle mesure cette approche avait une influence sur le pronostic.

Parmi les traitements alternatifs à l'ablation locale, il convient de citer la radiothérapie stéréotaxique (RTS), ainsi que la thermoablation percutanée et l'ablation par radiofréquence percutanée. La RTS permet de délivrer des doses élevées de radiation avec une grande précision et en préservant de manière optimale les tissus environnants, ce qui est particulièrement pertinent dans le poumon [16], et d'obtenir un contrôle tumoral local chez plus de 90% des patients. En cas de récidives locales, il n'est généralement plus possible de procéder à une nouvelle radiothérapie en raison des doses biologiques équivalentes élevées. La RTS constitue une alternative sûre et associée à peu de complications en particulier chez les patients inopérables avec risque anesthésique élevé. L'ablation par radiofréquence percutanée guidée par TDM représente un procédé alternatif [17].

La présence de multiples métastases ne constitue pas une contre-indication générale à un traitement ablatif local, mais le pronostic est plus défavorable dans ce cas de figure [6, 9, 18]. Un contrôle local de la tumeur primitive et l'absence de métastases extra-pulmonaires (à l'exception des métastases hépatiques résécables en cas de cancer colorectal) constituent des prérequis indispensables pour le recours à un procédé ablatif local. Pour la chirurgie, la résécabilité technique et fonctionnelle doit en outre être établie. D'une manière générale, l'indication d'un traitement ablatif local doit uniquement être posée après une concertation interdisciplinaire dans le cadre d'un «tumor board». En cas de récidive pulmonaire après un traitement ablatif local de métastases pulmonaires, les mêmes principes s'appliquent, mais l'intervalle sans maladie joue alors un rôle déterminant dans la pose de l'indication.

Cancers colorectaux

Environ un cinquième de tous les patients atteints de cancer colorectal développent des métastases pulmonaires au cours de la maladie. La métastasectomie pulmonaire représente une option thérapeutique à visée curative. D'après des analyses rétrospectives, la résection chirurgicale de métastases pulmonaires constitue une pratique standard acceptée [19–21]. Différentes séries ont montré une survie médiane de 40–50 mois et une survie à 10 ans de 11–34% [7, 22]. Dans une méta-analyse, les facteurs suivants se sont avérés être des facteurs de pronostic favorable: absence d'atteinte des ganglions lymphatiques médiastinaux, long intervalle sans maladie depuis le diagnostic de tumeur primaire,

antigène carcino-embryonnaire (ACE) normal et métastases pulmonaires solitaires [20]. Une atteinte simultanée des ganglions lymphatiques locorégionaux est associée à un pronostic nettement moins favorable; dans une série, la survie à 5 ans était de seulement 6% chez les patients avec atteinte des ganglions lymphatiques hilaires ou médiastinaux, contre 54% chez les patients sans atteinte ganglionnaire [7]. En cas de présence simultanée de métastases hépatiques et pulmonaires, une métastasectomie séquentielle dans les

Environ un cinquième de tous les patients atteints de cancer colorectal développent des métastases pulmonaires au cours de la maladie.

deux organes a permis d'obtenir une survie à long terme chez env. 40% des patients [23]. Une métastasectomie pulmonaire répétée devrait également être envisagée chez certains patients sélectionnés [24]. En résumé, en cas de métastases pulmonaires de cancers colorectaux, la métastasectomie devrait être considérée comme le traitement de référence, comme c'est le cas en présence de métastases hépatiques. Pour les métastases hépatiques, la chimiothérapie péri-opératoire s'est imposée comme pratique standard, ce qui est souvent transposée au contexte des métastases pulmonaires.

Carcinome rénal

Le poumon est le siège le plus fréquent de métastases à distance chez les patients atteints de carcinome rénal [25]. Dans ce contexte, la résection des métastases pulmonaires est une pratique établie, et une survie à 5 ans d'env. 40% a été rapportée dans différentes séries de cas [9, 26, 27]. Dans 20–50% des cas de carcinome rénal, il y a simultanément des métastases pulmonaires et des métastases au niveau des ganglions lymphatiques hilaires et/ou médiastinaux, ce qui assombrit le pronostic [9, 27, 28]. Pour cette raison, il convient de renoncer à une métastasectomie pulmonaire à visée curative en présence de métastases ganglionnaires médiastinales. La plupart de ces données remontent à l'époque où les possibilités de traitement systémique pour le carcinome rénal étaient encore limitées. Il reste à savoir dans quelle mesure l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase, des inhibiteurs mTOR et, plus récemment, des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire remet en question l'intérêt de la chirurgie des métastases. Compte tenu du fait que la chirurgie des métastases représente une approche thérapeutique à visée curative pour certains patients alors que le traitement systémique s'avère généralement palliatif, la chirurgie doit dès lors toujours être envisagée en cas de métastases pulmonaires résécables.

Cancer du sein

En cas de cancer du sein avancé, une atteinte pulmonaire est fréquente. Il y a souvent aussi une carcinose pleurale concomitante. Les patientes avec métastases pulmonaires solitaires sont rares. Toutefois, même dans ce cas de figure, la métastasectomie joue plutôt un rôle de second ordre, notamment parce qu'il existe des options thérapeutiques systémiques bien établies. Chez certaines patientes sélectionnées présentant des facteurs pronostiques favorables (intervalle sans maladie supérieur à 3 ans, métastase pulmonaire solitaire, résection complète possible), une métastasectomie peut être évaluée [29]. Néanmoins, une série de cas n'a pas montré d'avantage par rapport au traitement systémique [30]. En raison de la présence fréquente d'une carcinose pleurale, qui peut parfois passer inaperçue à l'imagerie radiologique, il est recommandé de débiter par une thoracoscopie vidéo-assistée lorsqu'une résection s'avère possible. Une métastasectomie pulmonaire doit uniquement être réalisée en l'absence de carcinose pleurale.

Tumeurs germinales non séminomateuses

Pour les tumeurs germinales non séminomateuses, le poumon est le siège le plus fréquent de métastases à distance. En raison de la bonne réponse à la chimiothérapie à base de platine, les chances de guérison sont supérieures à 70%, même en situation métastatique. La chirurgie joue cependant un rôle dans la résection des masses résiduelles. Une résection des masses résiduelles devrait être envisagée indépendamment de la normalisation des marqueurs tumoraux (bêta-HCG, AFP, LDH). A cet égard, il est pertinent de faire la dis-

inction entre tissu cicatriciel, tératome mature ou malin et tumeur résiduelle. En cas d'objectivation d'un tératome immature ou d'une tumeur résiduelle, le pronostic s'assombrit, et un traitement systémique supplémentaire est indiqué [31]. Parmi les facteurs pronostiques favorables après résection de masses résiduelles figurent la rémission complète histologique sous chimiothérapie en cas de métastases solitaires et la présence de ganglions rétro-péritonéaux négatifs [32].

Sarcomes des tissus mous

Le poumon est le siège le plus fréquent de métastases chez les patients atteints de sarcomes des tissus mous. La métastasectomie est associée à une survie à 5 ans d'env. 30% [33, 34]. Pour les métastases de sarcomes des tissus mous également, les facteurs pronostiques sont l'intervalle sans maladie, une résection complète, ainsi que l'âge du patient. Contrairement aux tumeurs épithéliales, le nombre de métastases ne semble pas être un paramètre pronostique indépendant pour les sarcomes des tissus mous [35, 36]. Par rapport à la chimiothérapie seule, une approche chirurgicale peut améliorer le pronostic des patients atteints de sarcomes des tissus mous avec métastases pulmonaires [37, 38]. En cas de sarcomes des tissus mous, la résection répétée de métastases pulmonaires est également une pratique établie, comme en témoignent de grandes séries de cas, et elle doit être envisagée en fonction de l'intervalle sans maladie, surtout s'il est supérieur à 12 mois [35, 39].

Nous présentons comme exemple le cas d'un patient de 70 ans atteint d'un liposarcome pléomorphe de la partie proximale de la cuisse gauche, chez lequel deux

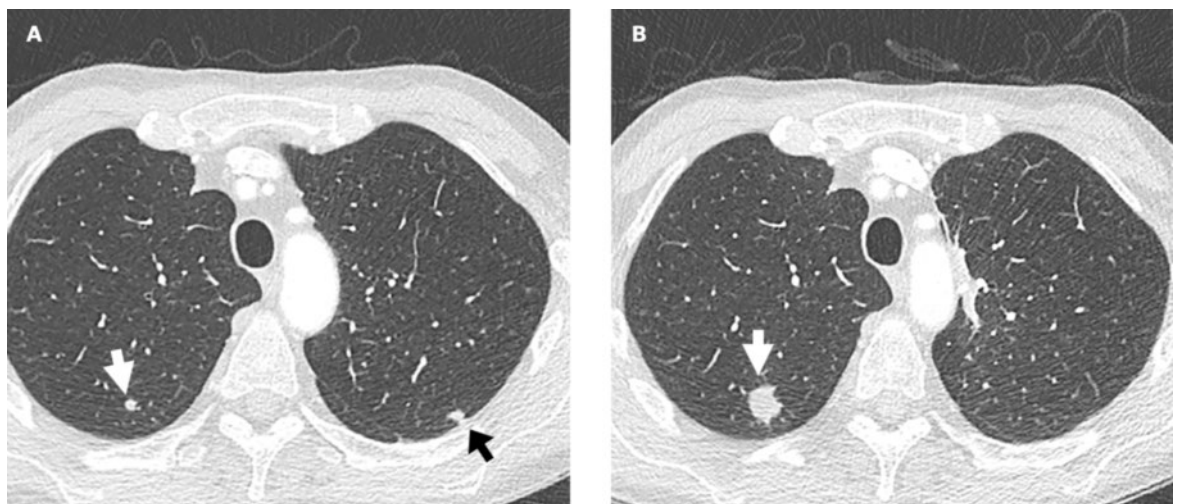


Figure 1: Patient de 70 ans avec liposarcome différencié pléomorphe de la partie proximale de la cuisse gauche après résection locale et résection en deux temps de métastases pulmonaires. La tomodensitométrie thoracique de février 2017 (A) montre des métastases dans le lobe supérieur gauche (flèche noire) et droit (flèche blanche). Après résection chirurgicale de la métastase du côté gauche, l'examen de contrôle de mai 2017 (B) révèle une augmentation du volume de la métastase du côté droit (flèche blanche), qui a ensuite été réséquée.

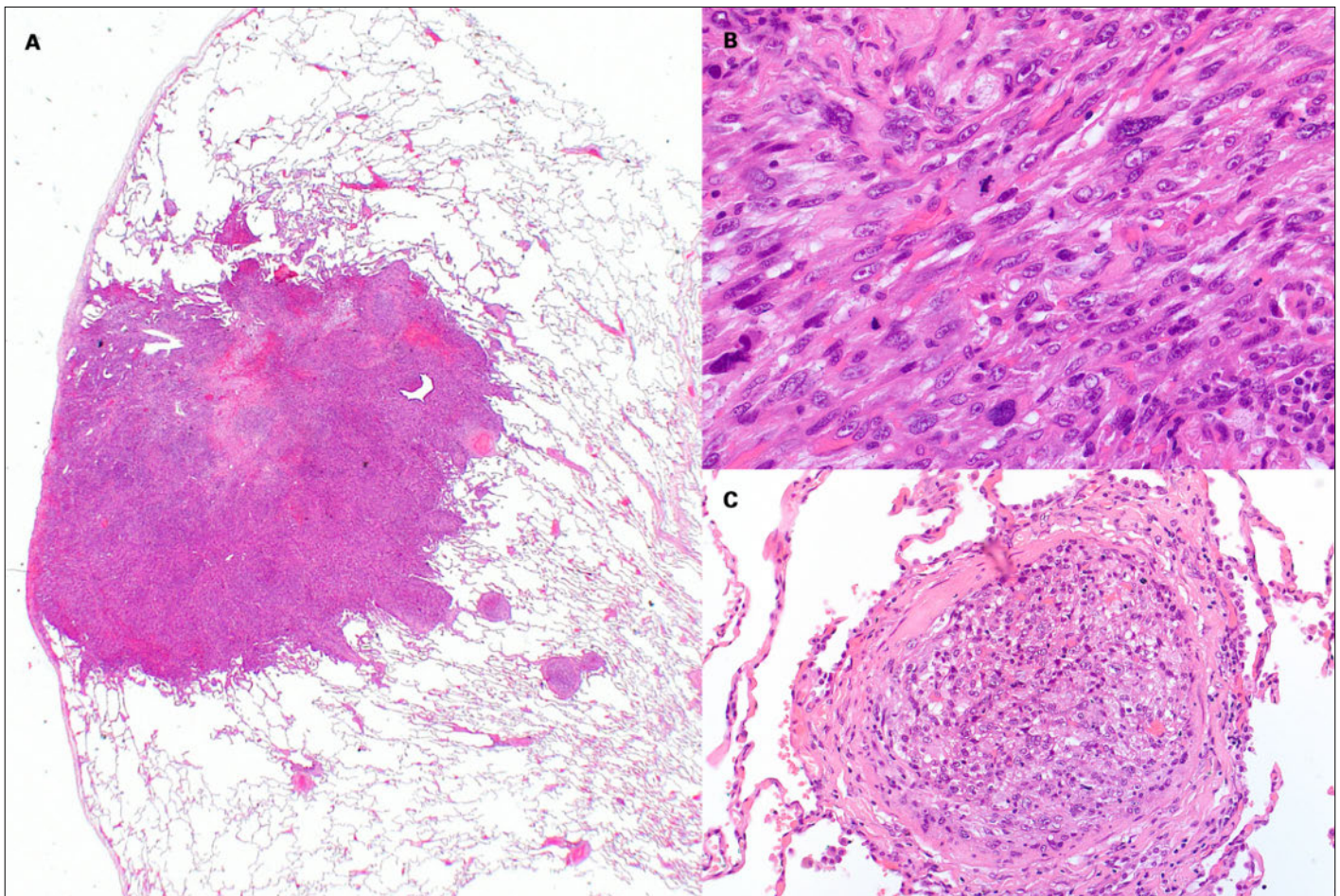


Figure 2: A) Pièce de résection cunéiforme pulmonaire avec métastase sous-pleurale d'un liposarcome dédifférencié. B) Avec un grossissement plus fort, visualisation de cellules fusiformes très atypiques avec de nombreuses mitoses. C) Hémangiosarcome péri-tumoral. Coloration à l'hématoxyline-éosine, grossissement original A) $\times 12,5$, B) $\times 400$ et C) $\times 200$.

métastases pulmonaires ont été détectées lors de la TDM de contrôle réalisée 1 an après la résection de la tumeur primitive (fig. 1A); elles ont été réséquées en deux temps (fig. 1B). La préparation histopathologique associée est présentée dans la figure 2.

Ostéosarcomes

Des métastases à distance sont diagnostiquées chez env. 20% des patients atteints d'ostéosarcome, env. 85% d'entre elles étant situées dans le poumon [40]. Env. un tiers de ces patients peuvent obtenir une guérison à long terme grâce au recours à la métastasectomie [41]. Les patients avec métastases pulmonaires solitaires ont le meilleur pronostic. Dans une autre étude, il a été montré que la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante avait un impact pronostique [42]. Chez les patients atteints d'ostéosarcome avec métastases pulmonaires, il convient dès lors de recourir à un concept thérapeutique multimodal.

Perspectives

Le traitement ablatif local des métastases pulmonaires est une approche thérapeutique potentiellement curative. Sur la base de nombreuses analyses rétrospectives et séries de cas prospectives, il s'est imposé comme traitement de référence pour de nombreuses entités tumorales et a également été intégré dans les recommandations internationales. L'amélioration des techniques opératoires, en particulier dans le domaine de

Le traitement ablatif local des métastases pulmonaires est une approche thérapeutique potentiellement curative.

la chirurgie mini-invasive, a permis d'augmenter la sécurité de la métastasectomie. L'amélioration des techniques de radiothérapie a, quant à elle, permis d'obtenir un contrôle tumoral local élevé, avec une préservation optimale des tissus environnants et une

Correspondance:
PD Dr méd. Dr phil. nat.
Sacha Rothschild
Medizinische Onkologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
sacha.rothschild[at]usb.ch

L'essentiel pour la pratique

- Environ un tiers de tous les patients avec tumeurs solides développent des métastases pulmonaires au cours de leur maladie.
- La découverte de nouveaux processus expansifs pulmonaires chez des patients avec antécédents de tumeur maligne devrait toujours donner lieu à des investigations supplémentaires.
- En cas de métastases pulmonaires, la métastasectomie représente un traitement potentiellement curatif et elle s'est imposée comme concept thérapeutique dans diverses tumeurs solides.
- L'indication d'un traitement ablatif local de métastases pulmonaires devrait toujours être posée au sein d'une équipe interdisciplinaire dans le cadre d'un tumor board.
- Lors de la pose de l'indication d'une métastasectomie de métastases pulmonaires, il convient tout particulièrement de tenir compte du contrôle de la tumeur primitive, de la possibilité de résection complète de toutes les métastases pulmonaires, de l'exclusion de métastases extra-thoraciques (à l'exception des métastases hépatiques résécables en cas de cancer colorectal) et de la résécabilité fonctionnelle.
- Parmi les principaux facteurs pronostiques en cas de traitement ablatif local figurent la résection complète, le nombre de métastases, l'intervalle sans maladie et l'absence de métastases extra-pulmonaires, y compris de métastases ganglionnaires locorégionales.
- La radiothérapie stéréotaxique et l'ablation par radiofréquence représentent des alternatives à la métastasectomie.

minimisation des effets indésirables. A ce niveau, des progrès supplémentaires devraient encore être accomplis à l'avenir. Deux études randomisées prospectives chez des patients atteints de métastases pulmonaires résécables sont actuellement en cours. L'étude Pul-MiCC (NCT01106261) évalue la faisabilité d'une étude randomisée portant sur la métastasectomie en cas de cancer colorectal. L'étude SMAT (NCT01216371) évalue si l'administration de sunitinib après une métastasectomie apporte un avantage par rapport au placebo chez des patients atteints de carcinome rénal avec métastases pulmonaires. Des études de suivi à long terme faisant suite à des études actuellement en cours dans le domaine de l'immunothérapie devront déterminer dans quelle mesure les traitements systémiques améliorés, et en particulier l'immunothérapie, remettront en question les procédés ablatifs locaux en raison de l'obtention d'un meilleur contrôle de la maladie à long terme et éventuellement d'une guérison des tumeurs métastatiques.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch.