

Dépistage du cancer bronchique

Bernard MILLERON

UF d'Oncologie thoracique, Hôpital Tenon, Paris

Le cancer bronchique est une cause croissante de mortalité, et de mortalité prématurée dans le monde. La survie est fortement corrélée au stade de la maladie, les stades précoces étant généralement curables. Les populations cibles, à risque de développer un cancer bronchique étant faciles à définir, l'on peut penser qu'un programme de dépistage pourrait améliorer la prise en charge et le pronostic du cancer bronchique.

Néanmoins différentes questions se posent, dispose-t-on d'un outil de dépistage suffisamment fiable ? quel serait le coût d'un tel programme ? quel serait l'impact en terme d'économie de santé, l'impact psychologique chez les faux positifs ? l'impact sur le sevrage tabagique ? Enfin, l'on ne dispose pas actuellement de structures adaptées pour envisager un tel programme.

L'examen de dépistage « idéal » dans ce contexte doit être capable de dépister la maladie à un stade précoce et ainsi augmenter l'espérance de vie. Il doit être facilement accessible, non invasif et avoir coût acceptable.

Ainsi, les techniques endoscopiques sont à exclure, du fait du caractère invasif, et dans la mesure où il s'agit avant tout d'outils diagnostiques. Il en est de même pour les marqueurs tumoraux qui sont corrélés au « poids » de la maladie et n'ont pas leur place dans la prise en charge du cancer bronchique hors essai clinique.

Plusieurs études comparatives non randomisées effectuées selon un mode cas témoin ont montré un nombre plus important de cancer opérable, de cancer de stade précoce et un bénéfice en terme de survie dans le groupe de patients dépistés par rapport au groupe de patients dont le cancer était symptomatique [1-3].

Deux grandes études randomisées se sont intéressé à la place de l'analyse cytologique des expectorations, réunissant plus de 10 000 sujets, et n'ont pu montrer l'intérêt de cet examen, la mortalité spécifique par cancer était identique dans les deux groupes. Par contre, comme dans les études cas-témoins, la survie des patients dépistés était plus élevée que celle des patients porteurs de cancer symptomatique [4, 5].

Deux autres études ont étudié la place du dépistage radiologique, le Mayo Lung Project et une étude tchécoslovaque. L'incidence du cancer bronchique était plus élevée dans le groupe dépisté, le taux de cancer opérable était plus important dans ce groupe et la survie était meilleure. Néanmoins il n'y avait pas de différence significative en terme de mortalité spécifique par cancer entre les deux groupes, du fait d'un excès de cancers bronchiques dans le groupe dépisté [6-8].

De ces études historiques on peut retenir que l'étude cytologique n'a aucun intérêt, que le dépistage radiologique permet des diagnostics plus précoces, augmente la résecabilité et diminue la fatalité de la maladie sans toutefois influencer sur la mortalité spécifique par cancer.

Les premières études sur le dépistage par scanner thoracique à faible dose ont été effectuées au Japon, montrant la faisabilité d'une telle approche, avec une meilleure sensibilité mais une moins bonne spécificité par rapport à la radiographie thoracique [9-11]. Cette technique générant donc de nombreux faux positifs.

Plusieurs études ouvertes vont être par la suite conduites dans le monde portant sur des cohortes de sujets fumeurs, confirmant ces résultats avec un grand nombre de scanner pathologique, peu de cancer, mais une majorité de cancer diagnostiquée à un stade précoce.

Etudes portant sur le dépistage par scanner « Low Dose » [12]

	Date	N	N anormaux (%)	N Cancers (%)	% stades I
Hadassah University (Israël)	01	614	NR	4 (0,65)	100
ELCAP (US)	99/01	1000	233 (23)	27 (2,7)	81
Mayo Clinic (US)	02	1520	782 (51)	22 (1,4)	59
Moffit Cancer center (US)	01	493	NR	11 (2,23)	18
Muenster (D)	01	919	NR	17 (1,85)	76
NCI, Japon :	02	1611	186 (11,5)	14 (0,87)	77
Shinshu Univ, Japon	01	5483	676 (12)	22 (0,4)	100
Hitachi Center, Japon	01	8546	NR	35 (0,41)	97

L'étude la plus connue est celle de Henschke, publiée en 1999 dans le Lancet, elle a porté sur une population de 1000 fumeurs ou ex-fumeurs (tabagisme cumulé ≥ 10 PA) âgés de 60 ans ou plus. Tous les sujets ont eu une radiographie thoracique standard et un scanner spiralé « low dose » avec double lecture. Il a été mis en évidence 559 nodules. Parmi eux on a dénombré 27 cancers dont 22 de stade IA [13].

D'autres études confirment ces données, à savoir une incidence importante de nodule dans ces populations exposées, une large majorité de nodules bénins, l'incidence des cancers dépistés est de l'ordre de 1%, la plupart étant de stade IA [14, 15].

Cette technique de dépistage semble intéressante mais pose néanmoins le problème de la prise en charge diagnostique de ces nodules, dont la plupart sont bénins, par des méthodes invasives.

Quel abord diagnostique pour ces nodules ?

L'analyse de la séméiologie radiologique du nodule est extrêmement importante dans la discussion. Ainsi la morphologie, la contenu, les contours, la présence et le type de calcifications peuvent orienter vers le caractère bénin ou malin d'un nodule.

La taille est également un élément déterminant, la prévalence de cancer étant fortement lié à la taille du nodule, ainsi pour une taille entre 21 et 45 mm, 80% des nodules sont des cancers, 33% entre 11 et 20 mm, 24% entre 6 et 10 mm et 1% entre 2 et 5 mm [13]. Dans l'étude de la Mayo Clinic les résultats sont comparables [15].

New Mayo Lung Project

Nodules (mm)	N nodules (%)	% cancers
< 2	976 (59,3)	0,1
4-7	571 (34,7)	0,7
8-20	91 (5,5)	18,7
≤ 21	8 (0,5)	33,3

La surveillance, pour les nodules de taille inférieure ou égale à 5mm, est la plupart du temps la seule solution. Une stabilité du nodule sur une période de 2 ans est généralement considérée comme un critère fiable de bénignité [16]. Cependant la mesure unidimensionnelle des nodules ne permet pas de rendre compte de façon satisfaisante de l'évolution du nodule et le développement de logiciels d'analyse volumique permet de déterminer précisément l'évolution ou non de ces nodules. Des variations volumiques de 20% sont considérées comme significative. Des études ont montré que la reproductibilité des mesures est bien meilleure qu'avec la technique en 2D [17].

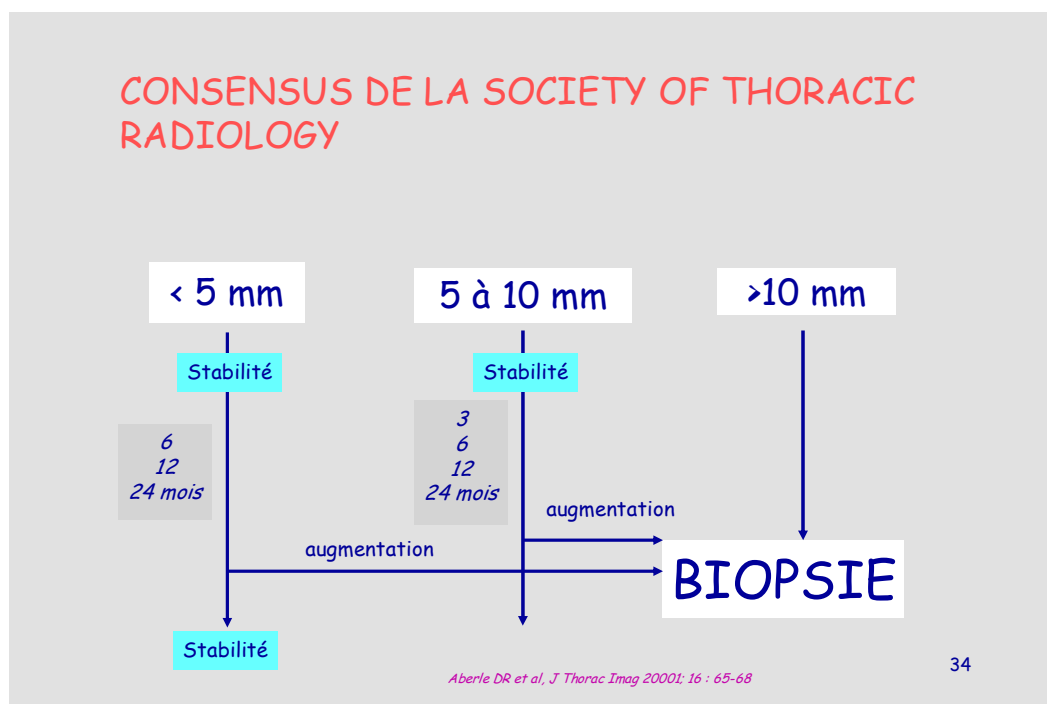
Par ailleurs, le verre dépoli focalisé avec une taille d'au moins 10 mm devra faire suspecter son caractère malin. Dans une série japonaise, récente, l'étude histologique de nodules en verre dépoli (20 lésions de 2 à 24 mm) a permis de dénombrer 25% d'hyperplasie adénomateuse atypique (HAA), 50% d'adénocarcinome à forme pneumonique, 10% d'adénocarcinome invasifs, le reste étant des lésions de fibrose [18].

L'étude du rehaussement de la densité après injection de produit de contraste iodé est également un élément décisif majeur: un rehaussement de plus de 15 UH suggère fortement la malignité (Se 98%, Spé 58%), l'absence de rehaussement (<15UH) est au contraire prédictive de bénignité. Ceci n'est toutefois valable que pour des nodules d'une taille au moins égale à 10 mm [19].

On peut avoir recours à la tomoscintigraphie au FDG, pour des nodules de taille supérieure ou égale à 10 mm, la fixation du nodule oriente vers le caractère malin avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 73% [20]. Il peut donc y avoir des faux négatifs notamment quand la taille est inférieure à 10 mm, c'est également le cas des tumeurs carcinoïdes, de certains adénocarcinomes de bas grade ou de certains adénocarcinome à forme pneumonique.

<http://www.chestx-ray.com/SPN/SPNProb.html>, Ce site permet chez un patient donné, de calculer la probabilité de malignité d'un nodule, en fonction du tabagisme, de l'âge, des antécédents, des caractéristiques du nodule, de la prise ou non de contraste, des données de la tomoscintigraphie FDG. Cette notion peut être utile dans la décision de prise en charge chez certains patients.

Il existe, maintenant un consensus nord américain, mais aussi européen, concernant la conduite à tenir devant un nodule donné : quand la taille est inférieure à 5 mm, on surveille avec un contrôle du scanner à 6, 12 et 24 mois. Entre 5 et 10 mm, on prévoit un contrôle à 3, 6, 12 et 24 mois. Dans ces deux cas, en cas de progression du nodule, un abord histologique doit être discuté. Quand le nodule atteint 10 mm et plus, un abord histologique est nécessaire [21].



Un autre volet important des techniques de dépistage est l'évaluation du rapport coût-bénéfice. Une étude publiée dans JAMA en 2003, faite à partir d'un modèle mathématique, concluait qu'un dépistage pouvait être acceptable dans une population de fumeurs ou d'ex-fumeur « récents », mais que le rapport coût-bénéfice était inacceptable dans une population d'anciens fumeurs sevrés depuis au moins 10 ans [22].

Existe-t-il un impact sur le tabagisme ?

Les données des études sur cette question sont discordantes, néanmoins il ressort qu'environ 15% des sujets arrêtent de fumer et que la crainte de voir des fumeurs poursuivre leur intoxication tabagique en cas de scanner thoracique normal, n'est pas fondée [23].

Est ce que le dépistage scannographique a un impact sur le survie ?

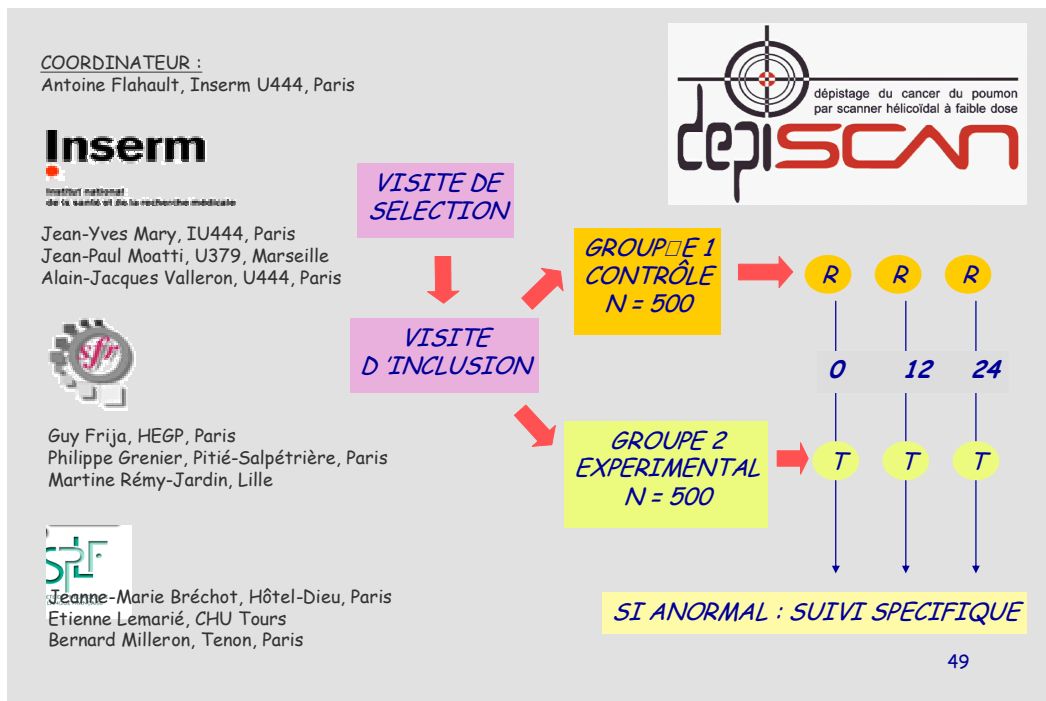
L'analyse de la littérature sur ce point diverge, en effet les études japonaises sur le dépistage par scanner laissent à penser qu'il y a un impact positif sur la survie[24, 25].

Dépistage tous les 6 mois	RP + cytologie (1975 à 1993)	RP+ cytologie +TDM (depuis 1993)
n examens	26 338	18 331
n cancers	43 (0,16%)	76 (0,44%)
n stade I A	18 (42%)	56 (74%)
Taille tumeur (moyenne)	30,4 mm	17,3 mm
Survie à 5 ans	48,8 %	80,4 %

Par contre les études nord américaines divergent sur ce point. Une étude récente rapportée par Swensen dans Radiology ne montre pas de différence en terme de mortalité par cancer bronchique entre les sujets dépistés et les sujets contrôles des études de dépistage de la Mayo Clinic [15].

Plusieurs biais ont été proposés pour expliquer ces données : le **Lead-Time Bias** avec dans ce cas des cancers diagnostiqués plus tôt dans l'évolution inéluctable vers le décès, ceci est valable pour les maladies constamment fatales ce qui n'est pas le cas des cancers de stade précoce auxquels s'intéresse le dépistage ; le **Lenght-Time Bias** qui consiste à dire que dans un temps donné l'on va dépister plus de cancers peu évolutifs que de cancers évolutifs ; le troisième biais est **l'Overdiagnosis Bias** qui consiste à penser que l'on va diagnostiquer des cancers qui seraient rester asymptomatiques.

Il est donc nécessaire de faire des études randomisées. Deux études de faisabilité, l'une du NCI et l'autre française DépiSCAN, montrent que cela est faisable, les premiers résultats sont concordants avec plus de cancers dépistés avec le scanner mais relativement peu de cancers de stade précoce [26].



Une étude randomisée est actuellement en place, il s'agit d'une étude américaine, ACRIN, qui va porter sur une populations de fumeurs ou d'anciens fumeurs, sevrés depuis moins de 15 ans, ayant un tabagisme cumulé de 30 PA ou plus. Le bras expérimental comportant un scanner low dose tous les 6 mois.

En conclusion, il est probable que le dépistage par scanner permette d'augmenter le nombre de cancer de stade précoce, et ainsi la résécabilité, néanmoins il n'est pas démontré, pour le moment, que cela s'accompagne d'une diminution de la mortalité spécifique par cancer bronchique, ou de la mortalité globale. Une fois encore, la réponse ne pourra être apportée que par la mise en œuvre de grandes études randomisées...

1. Shimizu, N., et al., *Outcome of patients with lung cancer detected via mass screening as compared to those presenting with symptoms*. J Surg Oncol, 1992. **50**(1): p. 7-11.
2. Naruke, T., et al., *Comparative study of survival of screen-detected compared with symptom-detected lung cancer cases*. Japanese Lung Cancer Screening Research Group. Semin Surg Oncol, 1993. **9**(2): p. 80-4.
3. Milleron, B., et al., *[Clinical and evolutive characteristics of bronchial cancers discovered by systematic X-ray examinations (author's transl)]*. Poumon Coeur, 1980. **36**(1): p. 3-6.

4. Frost, J.K., et al., *Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study*. *Am Rev Respir Dis*, 1984. **130**(4): p. 549-54.
5. Flehinger, B.J., et al., *Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study*. *Am Rev Respir Dis*, 1984. **130**(4): p. 555-60.
6. Kubik, A., et al., *Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia*. *Int J Cancer*, 1990. **45**(1): p. 26-33.
7. Fontana, R.S., et al., *Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project*. *Cancer*, 1991. **67**(4 Suppl): p. 1155-64.
8. Fontana, R.S., et al., *Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study*. *Am Rev Respir Dis*, 1984. **130**(4): p. 561-5.
9. Itoh, S., et al., *Screening helical CT for mass screening of lung cancer: application of low-dose and single-breath-hold scanning*. *Radiat Med*, 1998. **16**(2): p. 75-83.
10. Mori, K., et al., *Utility of low-dose helical CT as a second step after plain chest radiography for mass screening for lung cancer*. *J Thorac Imaging*, 1997. **12**(3): p. 173-80.
11. Sone, S., et al., *Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner*. *Lancet*, 1998. **351**(9111): p. 1242-5.
12. Bach, P.B., et al., *Screening for lung cancer: a review of the current literature*. *Chest*, 2003. **123**(1 Suppl): p. 72S-82S.
13. Henschke, C.I., et al., *Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening*. *Lancet*, 1999. **354**(9173): p. 99-105.
14. Diederich, S., et al., *Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers*. *Radiology*, 2002. **222**(3): p. 773-81.
15. Swensen, S.J., et al., *CT screening for lung cancer: five-year prospective experience*. *Radiology*, 2005. **235**(1): p. 259-65.
16. Erasmus, J.J., H.P. McAdams, and J.E. Connolly, *Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule*. *Radiographics*, 2000. **20**(1): p. 59-66.
17. Revel, M.P., et al., *Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable?* *Radiology*, 2004. **231**(2): p. 453-8.
18. Nakajima, R., et al., *Localized pure ground-glass opacity on high-resolution CT: histologic characteristics*. *J Comput Assist Tomogr*, 2002. **26**(3): p. 323-9.
19. Swensen, S.J., et al., *Lung nodule enhancement at CT: multicenter study*. *Radiology*, 2000. **214**(1): p. 73-80.
20. Gambhir, S.S., et al., *A tabulated summary of the FDG PET literature*. *J Nucl Med*, 2001. **42**(5 Suppl): p. 1S-93S.
21. Aberle, D.R., et al., *A consensus statement of the Society of Thoracic Radiology: screening for lung cancer with helical computed tomography*. *J Thorac Imaging*, 2001. **16**(1): p. 65-8.
22. Mahadevia, P.J., et al., *Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis*. *Jama*, 2003. **289**(3): p. 313-22.
23. Cox, L.S., et al., *Change in smoking status after spiral chest computed tomography scan screening*. *Cancer*, 2003. **98**(11): p. 2495-501.

24. Sobue, T., et al., *Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(4): p. 911-20.
25. Ohmatsu, H. and R. Kakinuma, [*Lung cancer screening using low-dose helical CT*]. *Nippon Rinsho*, 2002. **60 Suppl 5**: p. 653-6.
26. Gohagan, J., et al., *Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute*. *Chest*, 2004. **126**(1): p. 114-21.