

Dépistage du cancer pulmonaire en Suisse: Qui? Comment? Quand?

Dr ALESSIO CASUTT^a, Dr ALBAN LOVIS^a, Dr KEVIN SELBY^b, Dre LESLIE NOIREZ^a, Pre SOLANGE PETERS^c, Dre CATHERINE BEIGELMAN-AUBRY^d, Pr THORSTEN KRUEGER^e, Pre PAOLA M. SOCCAL^f, Pr CHRISTOPHE VON GARNIER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2224-6

Les sociétés savantes encouragent le développement de programmes nationaux de dépistage du cancer pulmonaire par CT-scan thoracique low-dose. En Suisse, le groupe de travail interdisciplinaire Swiss Lung Cancer Screening Implementation Group (CH-LSIG) s'emploie à la mise en œuvre d'un tel projet. Néanmoins, de nombreuses questions demeurent encore ouvertes, portant sur le financement d'un tel programme, le *Number Needed to Screen* idéal, la définition des «cas positifs» et l'intégration optimale des mesures de sevrage tabagique. Le concept de décision médicale partagée servira de modèle pour répondre aux futurs patients demandeurs d'un examen de dépistage. Des projets pilotes guidés par le CH-LSIG pourraient permettre d'identifier la stratégie la plus performante afin d'implémenter un programme fondé sur les preuves.

Lung cancer screening in Switzerland: Who? How? When?

Professional societies encourage the establishment of coordinated national screening programs for lung cancer by «low-dose» chest CT scans. The interdisciplinary Swiss Lung Cancer Screening Implementation Group (CH-LSIG) is exploring the feasibility of such a project. However, several questions still remain unanswered, namely the financing of such a program, the ideal «number-needed to screen», the definition and follow-up of «positive cases», as well as the role of smoking cessation measures. The key points to discuss in the future with patients requesting screening are based on the «shared decision-making» approach. Pilot projects guided by the CH-LSIG could help to identify the optimal strategy for establishing a national screening program based on the best available scientific evidence.

INTRODUCTION

Le cancer pulmonaire reste la cause la plus fréquente de décès par cancer en Suisse avec environ 3200 décès par an.¹ Chaque année en Suisse, 4300 nouveaux cas de cancer pulmonaire sont diagnostiqués. À l'échelle globale, le tabagisme est le facteur de risque principal puisque plus de 80% des cancers pulmonaires chez l'homme et 60% chez la femme lui sont attribuables.² Les modifications progressives de la prévalence

du tabagisme entre hommes et femmes ainsi que le délai de 20 à 30 ans précédant l'apparition des cancers secondaires expliquent la persistance de cette différence de genre. L'intérêt d'un dépistage du cancer pulmonaire est de détecter des cancers à un stade précoce afin d'avoir un impact sur l'histoire naturelle de la maladie (stage-shift) se traduisant par un gain de survie. Le dépistage passe par la détection précoce et la caractérisation des nodules pulmonaires en nodules solides, non solides (ou verre dépoli pur), et mixtes.

Depuis les années 70, les performances diagnostiques de la radiographie du thorax (RT) ont été évaluées dans ce contexte de dépistage, mais la faible sensibilité de cette technique a limité son succès et son utilisation.³ Par ailleurs, le recours à des outils informatiques d'aide à la détection dédiés à la RT a mené à un nombre élevé de faux positifs.^{4,5} L'apport de ces outils informatiques pour la détection de nodules pulmonaires par CT-scan a été abordé dans une précédente publication de cette revue.⁶

PREUVES

Depuis les années 2000, plusieurs études ont analysé l'efficacité du CT-scan thoracique à faible dose (LDCT: low-dose CT) pour le dépistage du cancer pulmonaire. Un LDCT correspond à environ 1,0 millisievert (mSv), soit une dose cumulée d'environ 5 RT (0,2 mSv). L'étude randomisée contrôlée National Lung Screening Trial (NLST), publiée en 2011, a démontré dans une cohorte de 53 000 patients (âgés entre 55-74 ans, exposition \geq 30 unité-paquet-année (UPA)) que le dépistage annuel par LDCT sur une durée de 3 ans diminuait de 20% le risque relatif de mortalité liée au cancer pulmonaire par rapport au dépistage par RT. La limitation principale était un nombre élevé de faux positifs à l'origine d'une morbidité significative.⁷ En effet, 96% de la population avec un LDCT considéré comme positif ne souffrait pas de cancer – correspondant à 23% de l'ensemble de la population dépistée par LDCT. La définition d'un «cas positif» correspondait à la détection d'un nodule non calcifié de diamètre $>$ 4 mm. Cette approche, basée notamment sur la mesure de la taille du nodule en 2D, ne permet de sauver qu'un seul individu d'un décès par cancer pulmonaire sur 320 individus dépistés, soit un Number Needed to Screen (NNS) de 320.⁸

La faible corrélation entre la probabilité de malignité et l'estimation de la taille du nodule pulmonaire mesurée en 2D a été démontrée par plusieurs études. D'un point de vue mathématique, une majoration de 7% du diamètre d'une sphère correspond à une augmentation de 25% de son volume, et une

^aService de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bDépartement des polycliniques, Unisanté, 1011 Lausanne, ^cService d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^dService de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV, 1011 Lausanne, ^eService de chirurgie thoracique, CHUV, 1011 Lausanne, ^fService de pneumologie, HUG, 1211 Genève 14
alessio.casutt@chuv.ch | alban.lovis@chuv.ch | kevin.selby@unisante.ch
leslie.noirez@chuv.ch | solange.peters@chuv.ch
catherine.beigelman-aubry@chuv.ch | thorsten.krueger@chuv.ch
paola.soccal@hcuge.ch | christophe.von-garnier@chuv.ch

majoration de 25% du diamètre correspond à un doublement volumique de la sphère. Il semble donc possiblement pertinent d'évaluer les volumes des nodules et leur temps de doublement plutôt que de mesurer leurs diamètres.

Les directives des sociétés savantes pour la prise en charge des nodules pulmonaires (Fleischner Society 2017⁹ et British Thoracic Society 2015¹⁰) ont par conséquent retenu et intégré dans les algorithmes le volume du nodule (3D) ainsi que le temps de doublement volumique (TD) en jours afin de réserver les investigations plus invasives seulement pour les nodules avec haute probabilité de malignité.

Dans ce contexte, l'étude multicentrique randomisée belgo-hollandaise NELSON (Nederlands-Leuven Screening Onderzoek) s'est basée sur l'analyse du volume du nodule et son TD pour le dépistage du cancer pulmonaire par LDCT (comparée à un groupe de contrôle sans dépistage). Ces premières données ont été communiquées en 2018 et publiées en 2020. L'essai clinique a mis en évidence une diminution de la mortalité par cancer pulmonaire à 10 ans de 26% chez les hommes et de 39% chez les femmes dans une cohorte de 15 800 patients âgés de 50 à 74 ans, fumeurs actifs (≥ 15 UPA) ou récemment sevrés (≤ 10 ans).¹¹ Ces performances ont été atteintes grâce au design de l'étude basé sur le suivi volumétrique/TD des nodules, menant notamment à une réduction significative du taux de faux positifs à 56,5% pour l'étude NELSON en comparaison des 96% de l'étude NLST. Cette stratégie de dépistage a permis d'atteindre un NNS de 133 versus 320 pour l'étude NLST, évitant de multiples investigations invasives inutiles en cas de nodules bénins ou de cancers indolents.

Aucune de ces deux grandes études randomisées n'a eu recours à la détection de nodules pulmonaires assistée par ordinateur (Computer-Assisted Diagnosis: CAD), en revanche, une analyse semi-automatique du volume des nodules identifiés a été effectuée.

D'autres essais cliniques utilisant l'analyse volumétrique et le TD des nodules pulmonaires ont confirmé une réduction de mortalité liée au cancer du poumon. Mentionnons l'étude allemande LUSI,¹² italienne MILD¹³ et anglaise UKLS.¹⁴ Plusieurs programmes de dépistage ont été débutés localement en Europe, notamment en Angleterre et en Italie, en adéquation avec les recommandations de la Société européenne de pneumologie (ERS) et de la Société européenne de radiologie (ESR), qui encouragent le développement de programmes de dépistage à l'échelle nationale, voire régionale.¹⁵

SITUATION EN SUISSE ET CARACTÉRISTIQUES D'UN FUTUR PROGRAMME DE DÉPISTAGE DE QUALITÉ

En Suisse, la réalisation d'un LDCT en coupes fines dans le but de dépister une néoplasie pulmonaire n'est actuellement pas systématiquement remboursée. Toute imagerie médicale est par ailleurs soumise à l'ordonnance sur la radioprotection (OraP).¹⁶ Le rayonnement induit par les LDCT conduirait théoriquement à un cas de cancer radio-induit pour environ 108 cancers pulmonaires dépistés, ce qui est à mettre en balance avec le gain de survie pour les cas correctement dépistés.¹⁷

En Suisse, le CH-LSIG travaille à la mise en œuvre d'un programme national dont les exigences de base ont été abordées pour ce qui est de la question du financement, du NNS cible, du choix des prestataires de soins, des infrastructures/équipements, de la définition des «cas positifs», de l'intégration des mesures visant le sevrage tabagique ainsi que de la proposition de prise en charge des incidentalomes.¹⁸ Concernant en particulier l'aspect financier, une étude suisse a permis de conclure qu'un programme à l'échelle nationale serait rentable (cost-effective), avec un coût d'environ 40 000 CHF par année de vie sauvée.¹⁹

Un essai clinique randomisé a comparé dans une sous-cohorte de l'étude NELSON les performances d'un logiciel informatique de détection des nodules par rapport à la double lecture par des radiologues, concluant à une meilleure sensibilité du logiciel (96,7 vs 78,1%).²⁰ Cette étude a également montré que la majorité des nodules non identifiés par l'œil humain était en contact avec une structure anatomique adjacente correspondant le plus souvent à un vaisseau sanguin. La capacité de détection des nodules par les radiologues est aussi influencée par la taille du nodule, sa forme, sa densité, sa localisation, ses rapports anatomiques avec les structures de voisinage, mais aussi par des facteurs externes comme la performance individuelle et le temps dédié à l'interprétation des examens. Le recours à des techniques post-acquisition d'images de type projection d'intensité maximale visant à faciliter la détection visuelle des nodules doit être systématique. Les faiblesses du logiciel de détection étaient un nombre élevé de faux positifs et une performance de détection insuffisante pour les nodules non solides. Une seconde lecture par un (des) radiologue(s) est alors indispensable afin d'éviter des faux positifs générés par des outils informatiques d'aide à la détection, ceci au prix d'une augmentation du temps de lecture par LDCT.⁶ L'intégration de logiciels informatiques d'aide à la détection devrait donc être appliquée à tout programme de dépistage du cancer pulmonaire.

Une étude de simulation à l'échelle nationale menée au Canada a pu également évaluer l'intégration d'un programme de sevrage tabagique au sein d'une stratégie de dépistage du cancer pulmonaire, et est parvenue ainsi à améliorer l'analyse coût-efficacité (cost-effectiveness) en sus du gain de survie attendu.²¹ Après 10 ans de sevrage tabagique, le risque de cancer du poumon est réduit d'environ 50%.²² Des interventions dédiées au sevrage apparaissent alors essentielles pour tout projet de dépistage.²³

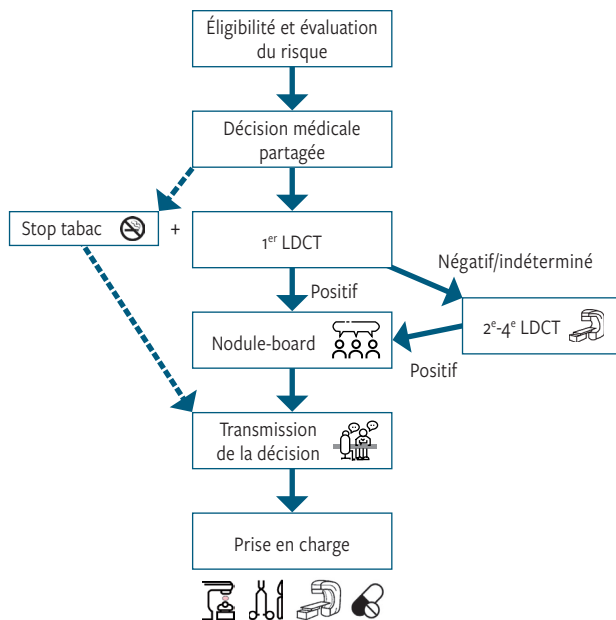
À noter que certaines pathologies thoraciques peuvent modifier la probabilité prétest de malignité d'un nodule pulmonaire détecté. Par exemple, en cas d'emphysème, la proportion de carcinomes épidermoïdes pulmonaires est majorée par rapport à celle des adénocarcinomes.²⁴

Pour répondre aux futurs patients demandeurs d'un examen de dépistage, il faudra se baser sur le modèle bien établi de la décision médicale partagée (shared decision-making).^{25,26} L'ensemble des mesures nécessaires à la mise en œuvre d'un tel programme doit s'inscrire au sein d'un projet plus global de santé (lung health check)^{26,27} intégrant une évaluation fonctionnelle respiratoire, un programme de sevrage tabagique, chaque cas étant soumis à une décision multidisciplinaire (nodule board) (figure 1).

FIG 1

Algorithme de dépistage du cancer pulmonaire

LDCT: low-dose CT-scan – scanner thoracique à faible dose.



La collaboration avec les médecins de premier recours est indispensable, afin d'identifier, adresser et orienter ces patients, comme l'a révélé un programme mobile de dépistage à Manchester²⁷ qui a permis d'atteindre un taux de participation de plus de 50% de la population cible, contrastant avec le faible taux de participation (< 5%) des programmes américains.

CONCLUSION

À l'heure actuelle, les sociétés savantes internationales et nationales encouragent la mise en œuvre de programmes de dépistage du cancer pulmonaire fondée sur les preuves. Si le dépistage du cancer pulmonaire n'est pas encore en place et remboursé en Suisse, des projets pilotes guidés par le groupe CH-LSIG pourraient mener à la planification et l'établissement d'une stratégie durable adaptée à notre environnement et système de santé.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les sociétés savantes encouragent, sur la base de multiples et solides données, la mise en place de programmes de dépistage coordonnés du cancer pulmonaire par CT-scan à faible dose (LDCT)
- En Suisse, la réalisation d'un LDCT dans le but de dépister une néoplasie pulmonaire n'est actuellement pas systématiquement remboursée. Le CH-LSIG travaille à la mise en œuvre d'un programme national dont les exigences de base ont été définies
- Pour répondre aux futurs patients demandeurs d'un examen de dépistage, il faudra se baser sur le modèle bien établi de la décision médicale partagée (shared decision-making)
- Un programme de santé pulmonaire (lung health check) global doit être visé en collaboration étroite avec la médecine de premier recours
- Des projets pilotes guidés par le CH-LSIG pourraient permettre d'identifier la stratégie la plus performante dans le but d'établir un programme de dépistage fondé sur les preuves

1 Specific causes of death. Disponible sur : www.bfs.admin.ch/bfs/en/home/statistics/health/state-health/mortality-causes-death/specific.html (Consulté en juillet 2020).

2 Whiteman DC, Wilson LF. The fractions of cancer attributable to modifiable factors : A global review. *Cancer Epidemiol* 2016;44:203-21.

3 Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M, et al. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography : an update for the US. *Preventive Service Task Force. Ann Intern Med* 2004;140:740-53.

4 Giger ML, Ahn N, Doi K et al. Computerized detection of pulmonary nodules in digital chest images: use of morphological filters in reducing false-positive detections. *Med Phys* 1990;17:861-5.

5 Lo SC, Freedman MT, Lin JS, Mun SK. Automatic lung nodule detection using profile matching and back-propagation neural network techniques. *J Digit Imaging* 1993;6:48-54.

6 Vremariou P, Chassagnon G, Casutt A, et al. Instruments informatiques pour la gestion des nodules pulmonaires isolés. Déteabilité et prédiction de la malignité. *Rev Med Suisse* 2019;15:2092-7.

7 National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic

screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.

8 Grannis FW. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the national lung screening trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:1732-42.

9 MacMahon H, Naidich DP, Goo JM et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017;284:228-43.

10 Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR et al. British thoracic society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules: accredited by NICE. *Thorax* 2015;70:Suppl.2:ii1-ii54.

11 **de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020;382:503-13.

12 Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2020;146:1503-13.

13 Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial. *Ann Oncol* 2019;30:1162-9.

14 Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential

implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2016;71:161-70.

15 Kauczor HU, Baird AM, Gerriet Blum T, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 2020;30:3277-94.

16 Ordonnance sur la radioprotection. Disponible sur : www.admin.ch/opc/fr/classif-compilation/20163016/index.html (Consulté en juillet 2020).

17 Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis or trial data and risk-benefit analysis. *BMJ* 2017;356:j347.

18 *Frauenfelder T, Puhon MA, Lazor R, et al. Early detection of lung cancer: a statement from an expert panel of the swiss university hospitals on lung cancer screening. *Respiration* 2014;87:254-64.

19 Tomonaga Y, Ten Haaf K, Frauenfelder T et al. Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking—A modelling study. *Lung cancer* 2018;121:61-9.

20 Zhao Y, de Bock GH, Vliegenthart R et al. Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: comparison with double reading by nodule volume. *Eur Radiol* 2012;22:2076-84.

21 Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, et

al. Cost-effectiveness of lung cancer screening in Canada. *JAMA Oncol* 2015;1:807-13.

22 Zeng L, Yu X, Yu T et al. Interventions for smoking cessation in people diagnosed with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD011751.

23 *Mazzone P, Powell CA, Arenberg D, et al. Components necessary for high-quality lung cancer screening: American College of Chest Physicians and American Thoracic Society Policy Statement. *Chest* 2015;147:295-303.

24 Smith BM, Schwartzman K, Kovacina B, et al. Lung cancer histologies associated with emphysema on computed tomography. *Lung Cancer* 2012;76:61-6.

25 *Selby K, Gubelmann R, Lovis A, et al. Dépistage du cancer du poumon : que dire à mes patients en attendant un programme organisé ? *Rev Med Suisse* 2020;2086-91.

26 *Mazzone PJ, Tenenbaum A, Seeley M et al. Impact of a lung cancer screening counseling and shared decision-making visit. *Chest* 2017;151:572-8.

27 **Crosbie PA, Balata H, Evison M et al. Implementing lung cancer screening : baseline results from a community-based "lung health check" pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax* 2019;74:405-9.

* à lire

** à lire absolument