

Dépistage du cancer du poumon: que dire à nos patient·e·s en attendant un programme organisé?

Dr KEVIN SELBY^{a,*}, Dre ROSANNE GUBELMANN^{b,*}, Dr ALBAN LOVIS^c, Dr JEAN-LUC BULLIARD^d, Dre CATHERINE BEIGELMAN-AUBRY^e, Dr ALESSIO CASUTT^c, Pre SOLANGE PETERS^f, Pr THORSTEN KRUEGER^g, Pr CHRISTOPHE VON GARNIER^c et Pr JACQUES CORNUZ^h

Rev Med Suisse 2020; 16: 2086-91

L'étude clinique américaine National Lung Screening Trial a démontré en 2011 que le dépistage du cancer du poumon par CT-scan thoracique à faible dose (low-dose) pouvait en diminuer la mortalité, mais était limité dans son applicabilité par une proportion rédhitoire de 96% de faux positifs. L'étude clinique européenne Nederlands-Leuven Screening Onderzoek, publiée en 2020, confirme une diminution de la mortalité du cancer du poumon de 24% et, en se basant sur le temps de doublement du volume des nodules pulmonaires, a pu réduire la prévalence de faux positifs à 56%. Des programmes de dépistage se préparent dans plusieurs pays européens, y compris la Suisse. Dans ce contexte, nous avons développé une aide à la décision qui reprend les bénéfices (diminution de la mortalité), les risques (faux positifs et résultats indéterminés) et incertitudes (découvertes fortuites) du dépistage du cancer du poumon.

Lung cancer screening: what can we tell our patients while we await a screening program?

The NLST study in the United States showed, in 2011, that low-dose lung CT scans can reduce lung cancer mortality but was limited in its routine recommendation by 96% of false positive screening results. The European NELSON trial, published in 2020, confirmed a 24% decrease in lung cancer mortality and, by using lung nodule volume and volume doubling time, decreased false positive results to 56% of positive tests. The implementation of screening programs is now expected in Europe, including Switzerland. In anticipation, we have developed a decision aid to present patients with the benefits (decreased lung cancer mortality), risks (false positives and indeterminate results), and uncertainties (incidental findings) of lung cancer screening.

INTRODUCTION

Le cancer du poumon cause plus de 1,7 million de décès par année dans le monde, soit 18% des décès dus au cancer.¹ En Suisse, il représente le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme (12% des cancers) et le 3^e chez la femme (9%), mais le 1^{er}

(21%) et le 2^e (16%) en termes de mortalité respectivement.² Le tabagisme est le facteur de risque principal, puisque 80% des cancers pulmonaires sont attribuables au tabac chez l'homme et 60% chez la femme.³ En Suisse, pour une fumeuse d'un paquet de cigarettes par jour, âgée de 50 à 75 ans, le risque de développer un cancer du poumon dans les 10 prochaines années est d'environ 3 à 4%. Ce risque augmente entre 50 et 75 ans s'il-elle n'arrête pas de fumer.⁴ La majorité des cas de cancer est diagnostiquée à un stade avancé, ceci ne permettant pas de traitement curatif.

RAPPEL DES DONNÉES PRÉCÉDENTES

Entre 1968 et 2000, 6 grandes études randomisées ont démontré que le dépistage par radiographie du thorax seule ou en association avec la cytologie des expectorations ne permet pas d'abaisser la mortalité du cancer du poumon.⁵ Notamment, une étude randomisée américaine incluant 150 000 sujets suivis pendant 13 ans a démontré un risque relatif de décès dû au cancer du poumon de 0,99.⁶ Seule une minorité des cancers diagnostiqués dans le groupe intervention a été mis en évidence par radiographie du thorax (19%) et la proportion de cancers de stade IV n'a pas pu être diminuée de façon significative (35 vs 38%). Aucune transition de stade (stage-shift), potentiellement attendue, n'a donc été observée dans cette étude. Malgré ces données, un sondage récent de 70 médecins de famille participant à un Jeudi de la Vaudoise a montré que plus de 20% proposeraient un dépistage par radiographie à une fumeuse de 50 ans.

Durant la dernière décennie, plusieurs études ont analysé l'efficacité du CT-scan thoracique à faible dose dans le dépistage du cancer du poumon, consistant en une tomographie sans produit de contraste avec une dose d'irradiation réduite, dont le coût est d'environ 410 francs suisses (CHF).⁷ Cette technique expose les patient·e·s à environ 1,4 millisievert (mSv) d'irradiation, versus 7 mSv pour un CT-scan du thorax conventionnel et 0,3 mSv pour une radiographie du thorax.

Le National Lung Screening Trial américain (NLST), le plus grand essai randomisé du dépistage du cancer du poumon par CT-scan, publié en 2011, a inclus plus de 53 000 participant·e·s avec comme critères d'inclusion d'être un homme ou une femme de 55 à 74 ans, à plus de 30 unités paquets-année (UPA) et, si ex-fumeuse, depuis moins de 15 ans.⁸ Les participant·e·s ont été randomisé·e·s en un dépistage durant 3 ans soit par un CT-scan annuel, soit par une radiographie

^aDépartement des policliniques, Département formation, recherche et innovation, Unisanté, 1011 Lausanne, ^bDépartement des policliniques, Unisanté, 1011 Lausanne, ^cService de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^dDépartement épidémiologie et systèmes de santé, Unisanté, 1011 Lausanne, ^eDépartement de radiologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^fDépartement d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^gService de chirurgie thoracique, CHUV, 1011 Lausanne, ^hDirection générale, Unisanté, 1011 Lausanne
kevin.selby@unisante.ch

*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

annuelle. Une lésion d'un diamètre supérieur ou égal à 4 mm, mesurée manuellement, était considérée comme positive au CT-scan (groupe intervention), ou quelle que soit sa taille à la radiographie (groupe témoin). Ce dépistage a démontré une baisse de 20% de la mortalité liée au cancer dans le groupe CT-scan par rapport au groupe radiographie avec un suivi médian de 6,5 ans (nombre de sujets à dépister (number needed to screen) de 320). Au vu de ces résultats, les sociétés américaines ont mis en place un dépistage pour les personnes à risque par CT-scan annuel. Cependant, les critères de lecture basés sur la taille (moyenne entre le petit axe et le grand axe) n'étaient pas assez spécifiques et près de 96% des dépistages par CT-scan se sont révélés être de faux positifs avec une valeur prédictive positive de 4% uniquement. Dans ce contexte, les sociétés européennes n'ont pas recommandé un dépistage systématique.⁹ Un suivi de cette même étude à 11,3 ans a confirmé un nombre de sujets à dépister de 303 pour éviter un décès, avec égalisation du nombre de cancers diagnostiqués entre les deux groupes.¹⁰

NOUVEAUX RÉSULTATS 2020 DE L'ÉTUDE NELSON

L'étude Nederlands-Leuven Screening Onderzoek (NELSON) est un essai clinique randomisé en Belgique et Hollande avec plus de 15 000 participant-e-s (13195 hommes et 2594 femmes). La méthodologie de cette étude, décrite dans le **tableau 1**, a permis d'obtenir un meilleur rapport risques-bénéfices comparativement à l'étude américaine (NLST). Les nodules ont été analysés en utilisant leur volume et non leur diamètre pour déterminer la probabilité de cancer et classés en négatif, positif ou indéterminé. Les résultats indéterminés ont bénéficié

TABEAU 1		Méthodologie de dépistage dans l'étude NELSON
cig/j: cigarette par jour; NELSON: Nederlands-Leuven Screening Onderzoek; UPA: unité paquet-année; VDT: temps de doublement de volume.		
Élément	Détails	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> 50 à 74 ans; ≥ 15 cig/j durant ≥ 25 ans (19 UPA), ou ≥ 10 cig/j durant ≥ 30 ans (15 UPA) Tabagisme actif ou ex-fumeur-euse depuis ≤ 10 ans 	
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> Comorbidités modérées à sévères provoquant une incapacité à monter deux étages d'escaliers Poids ≥ 140 kg Antécédent de cancers rénal, du sein ou mélanome Diagnostic ou traitement d'un cancer pulmonaire dans les 5 dernières années CT-scan thoracique dans la dernière année 	
Techniques radiologiques	<ul style="list-style-type: none"> Volume des nodules Analyse semi-automatique des images CT-scan par logiciel dédié pour calcul du volume et du temps de doublement 	
Critères plus restreints pour un examen positif	<ul style="list-style-type: none"> Volume: ≥ 500 mm³, ou 50-500 mm³ et contrôle à 3 mois avec VDT ≤ 400 j Nouvelle composante solide, % nodule verre dépoli 	
Intervalles de dépistage qui s'espacent	<ul style="list-style-type: none"> Temps 0, et si chaque fois négatif, répété à 1 an, 3 ans, et 5,5 ans 	
Proposition systématique d'aide à l'arrêt du tabac	<ul style="list-style-type: none"> Proposition d'une aide à l'arrêt lors de chaque dépistage 	

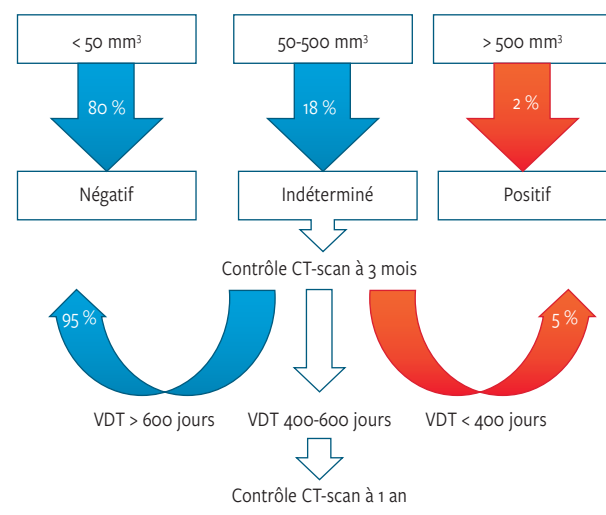
d'un CT-scan de suivi après 3 à 4 mois (**figure 1**), ce qui a permis de les reclasser en résultats négatifs ou positifs en fonction du temps de doublement du volume du nodule.¹¹ Au final, 467 CT-scan (2,1%) ont mis en évidence un nodule positif nécessitant des investigations, ce qui a abouti à un diagnostic de 203 cancers pulmonaires (soit une valeur prédictive positive de 43,5%, en comparaison de 3,8 dans le NLST).

Après 10 ans de suivi, l'incidence du cancer du poumon était de 5,58 cas/1000 personnes-année dans le groupe dépistage et de 4,91 cas/1000 personnes-année dans le groupe témoin, soit une augmentation relative de 14% de cancers détectés (rate ratio: 1,14; IC 95%: 0,97-1,33). Les taux de mortalité par cancer étaient de 2,5 morts/1000 personnes-année et 3,3 morts/1000 personnes-année respectivement, soit un risque relatif de 0,76 (IC 95% de 0,61 à 0,94). Au-delà des coûts du dépistage, ces résultats indiquent qu'il faudrait dépister 133 personnes pour éviter un décès dans cette population à risque (number needed to screen), soit une efficacité similaire au dépistage du cancer colorectal et supérieure aux dépistages des cancers du sein et du col utérin, qui sont les 3 cancers pour lesquels un dépistage organisé est recommandé au niveau européen.

Chez les femmes, le dépistage aurait un impact plus important que chez les hommes avec une baisse de 33% du risque de cancer (IC 95% de -14% à +62%) versus 24% (IC 95% de 6 à 39%) chez les hommes. Ce résultat est à considérer avec précaution dû au faible nombre de femmes (15% du total) et le fait que ni l'évaluation de l'efficacité du dépistage chez les femmes ni une comparaison entre femmes et hommes n'étaient prévues dans le protocole de départ. Lors du recrutement en 2003, peu de femmes remplissaient les critères d'inclusion (prévalence du tabagisme moins importante).

FIG 1 Algorithme de prise en charge des nodules trouvés par CT-scan lors du premier dépistage dans l'étude NELSON

Les nodules sont évalués selon leur volume. Un contrôle à 3 mois est proposé pour ceux dits indéterminés, avec le résultat final selon leur temps de doublement de volume (VDT).¹⁸ Le nombre de résultats indéterminés diminue fortement dans les CT-scans ultérieurs. NELSON: Nederlands-Leuven Screening Onderzoek.



De plus, les cancers pulmonaires dépistés étaient en grande majorité de stades précoces IA et IB (stage-shift), permettant ainsi de viser un traitement curatif. Il est important de préciser que les taux de mortalité toutes causes confondues sont similaires à 10 ans, contrairement à l'étude NLST qui a montré aussi une diminution du risque relatif de mortalité toutes causes confondues de 7%.⁸

SITUATION EN SUISSE

La Société européenne de pneumologie (ERS) et la Société européenne de radiologie (ESR) recommandent d'implémenter des programmes organisés de dépistage du cancer pulmonaire.¹² À l'heure actuelle, plusieurs projets pilotes régionaux de dépistage ont débuté en Europe, notamment en Pologne, Angleterre et Italie. En Suisse, l'article 30 de l'Ordonnance sur la radioprotection (ORAP) précise que les examens radiologiques de dépistage sont uniquement autorisés dans le cadre d'un programme dédié. Par conséquent, en l'absence d'un programme de dépistage, la réalisation d'un CT-scan du thorax à faible dose n'est pas remboursée par les caisses-maladie (coût d'environ 410 CHF).⁷ Le «Groupe suisse d'implémentation du dépistage du cancer du poumon» (CH - LSIG), un consortium multidisciplinaire de groupes d'intérêt et d'expert-e-s, soutient et prépare la mise en place de programmes suisses de dépistage du cancer pulmonaire. Une étude de modélisation zurichoise a estimé qu'un tel programme serait coût-efficace en Suisse (environ 30000 CHF par année de vie sauvée).⁷

Pour terminer, le Cancer Screening Committee (Comité d'expert-e-s du dépistage du cancer en Suisse) travaille également sur la question du dépistage du cancer du poumon. Suite à une revue de la littérature scientifique, il devra élaborer des recommandations sur son intérêt en Suisse.

QUE DIRE À CE STADE À NOS PATIENT-E-S?

En Suisse, il n'y a actuellement pas de programme de dépistage et un CT-scan à faible dose n'est pas remboursé dans ce contexte par l'assurance de base.⁷ Sur le plan individuel, les recommandations EVIPREV préconisent le dépistage pour les personnes à risque, pour autant qu'il soit réfléchi en fonction des valeurs et préférences de nos patient-e-s (décision partagée).¹³ Nous avons créé une brochure d'aide à la décision pour aborder la question avec les patient-e-s.¹⁴ Le bénéfice est la diminution de la mortalité. Les risques du dépistage du cancer du poumon sont similaires à ceux des autres cancers, incluant notamment des résultats faussement positifs et un surdiagnostic. En effet, sur 10 ans, 1,2% des participant-e-s auront un faux positif soumis à des investigations supplémentaires et il est estimé que près de 10% des cancers diagnostiqués ne seraient pas devenus symptomatiques au cours de la vie de la personne (surdiagnostic).¹¹

Il faut également porter attention à certaines particularités inhérentes à ce dépistage.

- **Importance de l'arrêt du tabac:** le dépistage du cancer du poumon pourrait entraîner une perte de motivation face à l'arrêt du tabagisme, en raison d'un faux sentiment de

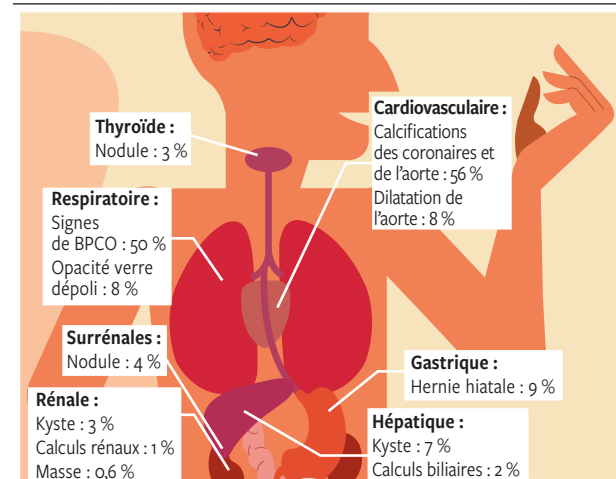
sécurité dans le cas d'un résultat de CT-scan normal. D'un autre côté, le dépistage représente une opportunité pour prodiguer des conseils optimaux concernant l'arrêt du tabac, tout particulièrement dans le cas d'un suivi de nodules suspects.

Les participant-e-s à la Danish Lung Cancer Screening Trial recevaient chaque année de brefs conseils pour stopper le tabac (< 5 minutes), tant dans le groupe intervention que dans le groupe témoin. 17% des participant-e-s ont arrêté de fumer durant les 5 ans de l'étude, avec une proportion d'ancien-ne-s fumeur-euse-s augmentant de 24 à 37% et un taux d'arrêt similaire entre les groupes intervention et témoin.¹⁵ Dans l'étude du NSLT, le taux d'arrêt du tabac était plus élevé chez les participant-e-s avec un dépistage positif.¹⁶ Ainsi, la participation au dépistage en soi ne change probablement pas spontanément la propension des personnes à envisager un arrêt du tabac. Cependant, le dépistage offre une occasion unique d'insister sur le sujet chez tous les patient-e-s, et a fortiori en cas d'examen anormal.

- **Seulement pour les patient-e-s à haut risque:** ce dépistage est indiqué uniquement pour un groupe spécifique de la population tabagique (**tableau 1**),¹¹ ce qui peut compliquer une approche systématique au dépistage. En Suisse, entre 15 et 18% de la population seraient éligibles.⁷ L'identification de ces personnes peut être difficile en médecine de premier recours car les dossiers patients tendent souvent à sous-estimer l'exposition au tabac.
- **Forte prévalence de découvertes fortuites:** le CT-scan thoracique peut détecter d'autres anomalies thoraciques ou extrathoraciques de la jonction cervico-thoracique à l'abdomen supérieur, appelées «découvertes fortuites», pouvant être d'importance clinique variable. Certaines peuvent amener à des investigations supplémentaires incluant des procédures invasives. Une cohorte américaine de 320 patient-e-s ayant bénéficié d'un CT-scan thoracique de dépistage a permis de décrire la fréquence et la nature des découvertes fortuites (**figure 2**) ainsi que les examens complémen-

FIG 2 Incidence de découvertes fortuites selon l'organe

Dans les suites de la prise en charge, 15% des patient-e-s ont eu des consultations supplémentaires, 9% des imageries, 3% une procédure médicale et 1% une chirurgie.



(Adaptée de réf. 17, la figure provient de <https://all-free-download.com/free-vector/human-body-sketch.html>.)

TABLEAU 2

Liste des examens et interventions diagnostiques ainsi que leurs complications⁸

Exemples de complications mineures/intermédiaires: syncope, pneumothorax, pneumonie, hémoptysie.

Exemples de complications majeures: pneumonie sévère, hémoptysie sévère, infarctus.

Examen ou intervention	Taux de complications
PET-CT	Rares réactions mineures (allergiques)
Bronchoscopie	7% de complications mineures/intermédiaires, 3% de complications majeures
Biopsie transthoracique	10 à 20% de complications intermédiaires
Chirurgie thoracique vidéo-assistée	10 à 20% de complications mineures/intermédiaires et < 1% de complications majeures
Thoracotomie ou médiastinoscopie	30% de complications majeures

taires nécessaires, le suivi, le diagnostic et le traitement.¹⁷ Dans les suites, 15% ont eu des consultations supplémentaires, 9% des imageries, 3% une procédure médicale et 1% une chirurgie. Ces découvertes fortuites peuvent donc avoir des implications cliniques, amener notamment à une amélioration de la santé, mais aussi générer des coûts non négligeables. Elles sont à prendre en considération lors de la discussion avec le-la patient-e avant le dépistage.

- *Risques des examens supplémentaires*: afin de déterminer sa nature bénigne ou maligne, un nodule considéré comme positif au CT-scan nécessite la réalisation d'examens et/ou d'interventions diagnostiques invasives ou chirurgicales complémentaires pouvant engendrer des complications (tableau 2).⁸ Presque tous les cas positifs auront une imagerie de type PET-CT et beaucoup auront besoin d'une biopsie. En cas de nodule fortement suspect de malignité, une intervention chirurgicale sera d'emblée proposée après le PET-CT.

Dans l'étude NELSON, le nombre d'investigations invasives dans le cadre des faux positifs (nodules positifs au CT-scan qui se révèlent être non tumoraux) était faible. Sur 10 ans de suivi, seulement 1,2% des participant-e-s ont eu une bronchoscopie ou biopsie à l'aiguille suite à un résultat faux positif, et 0,4% une thoracoscopie, médiastinoscopie ou thoracotomie.¹⁸ Les complications majeures et mineures des investigations toutes confondues, mieux documentées dans la NLST, étaient relativement rares, représentant 1,4% des investigations

invasives,⁸ et sont en majorité survenues lors d'examens invasifs chez des patient-e-s diagnostiqué-e-s avec un cancer.

CONCLUSION

Avec les résultats de l'étude NELSON, nous avons la confirmation des données américaines du NLST, associant le dépistage par CT-scan à faible dose à une baisse de 20 à 25% de la mortalité du cancer pulmonaire. Des critères plus restreints pour un dépistage positif, basé sur le temps de doublement de la volumétrie des nodules, permettent de diminuer considérablement les faux positifs. Face aux résultats de l'étude NELSON, les bénéfices semblent l'emporter sur les risques et des modélisations montrent un coût-efficacité acceptable. Il subsiste cependant de nombreux défis à relever avant son implémentation en Suisse, notamment la mise en place de protocoles, l'identification des patient-e-s éligibles, ainsi que le remboursement d'examens labélisés «dépistage», constituant un programme de dépistage formalisé et normalisé. Un outil d'aide à la décision est à disposition pour discuter avec les patient-e-s désirant un dépistage. Dans tous les cas, cette nouvelle stratégie par CT-scan thoracique à faible dose au sein d'une population ciblée semble être d'une aide précieuse dans la détection du cancer le plus meurtrier en Suisse avec en corollaire un traitement optimal dans les meilleurs délais possibles.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Actuellement, la majorité des cas de cancers pulmonaires sont diagnostiqués à un stade avancé, ne permettant pas de traitement curatif, raison pour laquelle la question du dépistage est importante
- Le dépistage du cancer du poumon par radiographie du thorax n'a jamais prouvé son efficacité, seul le CT-scan thoracique a montré son efficacité en termes de diminution de la mortalité
- En Suisse, en l'absence de programme organisé de dépistage, comme pour les cancers du côlon et du sein, le CT-scan à faible dose n'est pas remboursé
- Une brochure d'aide à la décision est désormais à votre disposition pour faciliter la discussion avec vos patient-e-s sur le dépistage du cancer du poumon

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.

2 Données du National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). Disponible à www.nicer.org/, dernier accès 05/03/2020.

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

4 *Bruder C, Bulliard JL, Germann S, et al. Estimating lifetime and 10-year risk of lung cancer. *Prev Med Rep* 2018;11:125-30.

5 Manser R, Lethaby A, Irving LB, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD001991.

6 Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011;306:1865-73.

7 *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.

8 National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.

9 Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol* 2013;108:280-6.

10 National lung screening trial research team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the national lung screening trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:1732-42.

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

13 Centre universitaire de médecine

générale et santé publique – Lausanne (UNISANTÉ). Tableau EVIPREV. Disponible sur : www.unisante.ch/fr/centre-medical/professionnels/recommandations-eviprev/tableau-eviprev.
14 Unisanté. Aides à la décision. www.unisante.ch/fr/centre-medical/professionnels-sante/aides-decision

15 Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, et al. Smoking habits in the randomised Danish lung cancer screening trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014;69:574-9.
16 Tammemägi MC, Berg CD, Riley TL, Cunningham CR, Taylor KL. Impact of lung cancer screening results on smoking

cessation. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju084.
17 *Morgan L, Choi H, Reid M, Khawaja A, Mazzone PJ. Frequency of incidental findings and subsequent evaluation in low-dose computed tomographic scans for lung cancer screening. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1450-6.

18 van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokopy M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9.

* à lire

** à lire absolument