L'imagerie dans le dépistage du cancer du poumon : où en sommes-nous?

Louise Samson, MD, FRCPC, et Marie-Pierre Cordeau, MD, FRCPC

Présenté à la *Journée d'imagerie en radiologie et en médecine nucléaire* de l'Université de Montréal, le 19 septembre 2003

Le cas de Bruno

Bruno, un patient âgé de 57 ans, ex-fumeur et asymptomatique, vous consulte pour que vous l'inscriviez dans un programme de dépistage du cancer du poumon. Bruno, internaute averti, a remarqué que certaines cliniques américaines offrent de tels tests de dépistage.

Quelle décision allez-vous prendre? Et comment l'expliquerez-vous à votre patient?

Le cancer pulmonaire est devenu le cancer le plus mortel, autant chez la femme que chez l'homme.[1] Malgré l'amélioration des méthodes diagnostiques et thérapeutiques, la survie générale est passée de 9 à 14 % seulement dans les 20 dernières années. Toutefois, la survie des stades très précoces soit du stade 1 est supérieure (60 à 70 %).[2] Il plaît donc à l'esprit d'imaginer qu'un programme de dépistage du cancer pulmonaire permettra d'améliorer la survie générale, comme cela a été le cas pour des programmes de dépistage pour d'autres types de cancers.

Cependant, beaucoup de questions demeurent encore sans réponse et plusieurs biais inhérents aux études de dépistage nous empêchent de tirer rapidement des conclusions. Malgré une littérature médicale encore très controversée et l'absence de conclusion à court terme, on constate de plus en plus de demandes de la part du patient.

Le but de cet article est de fournir au lecteur l'état actuel de la situation pour lui permettre de prendre la meilleur décision en collaboration avec son patient et d'être mieux outillé pour suivre l'évolution et pour poser un regard critique sur les différentes études en cours

Qu'ont démontré jusqu'à présent les études de dépistage du cancer pulmonaire?

Dès 1950, des études de dépistage du cancer pulmonaire étaient en cours, utilisant les radiographies pulmonaires standard. Quatre autres études majeures ont suivi au début des années 1970. Ces études à répartition aléatoire servent souvent de point de référence en matière de dépistage du cancer pulmonaire. Aucune de ces études toutefois n'avaient démontré une réduction de la mortalité associée au dépistage précoce. Ces études arrivèrent à la conclusion que la survie était améliorée de 15 à 35 %, mais que la mortalité imputable au cancer était la même dans le groupe de dépistage par rapport au groupe témoin.[3] Pour comprendre cette contradiction, il a fallu mieux identifier les biais inhérents à ce genre d'études de dépistage.

Il y a trois biais principaux à comprendre pour être en mesure de mieux évaluer des études de dépistage : le biais de devancement, celui de durée et le surdiagnostic.[3,4]

1. Le biais de devancement

Prenons l'exemple d'un patient atteint d'un cancer diagnostiqué au moment de la présentation de ses symptômes (jour 1) et qui décède de son cancer au jour 500. Sa survie aura été de 500 jours après le diagnostic. Le même patient dans un groupe d'étude de dépistage recevra son diagnostic de cancer avant la présentation de ses symptômes (jour - 100), mais décèdera au même moment (jour 500). Sa survie aura été de 600 jours. On sera donc tenté de dire que le test de dépistage dans ce cas-ci aura eu pour effet d'augmenter la survie du patient, mais n'aura eu aucun effet sur le moment de son décès.

2. Le biais de durée

La probabilité de détecter un cancer agressif est plus faible que celle pour un cancer plus indolent. Les patients atteints de cancers agressifs n'auront pas la chance de se rendre à un programme de dépistage ou décèderont rapidement en cours d'étude. Pour une population étudiée comprenant toutefois une majorité de patients atteints de cancers indolents, plus de cancers seront détectés et plus de patients survivront. Le programme pourra donner l'illusion d'être plus efficace puisque, encore ici, on pourra conclure à tort que le programme prolonge la survie des patients, tandis qu'en fait il s'agit d'une survie plus longue uniquement due au fait que les cancers détectés sont plus indolents.

Le cancer pulmonaire est devenu le cancer le plus mortel, autant chez la femme que chez l'homme.

3. Le surdiagnostic

Prenons la situation d'un groupe de cinq patients donc trois ont un cancer. Dans un programme de dépistage, tous les patients avec cancer seront adéquatement détectés (jour 1) mais un seul d'entre eux décèdera au jour 100, les deux autres survivent au-delà. On pourra donc ici dire que la survie est de 2/3, soit 66 % puisque qu'un seul des patients atteints est décédé.

Prenons maintenant la situation où les mêmes patients ne font pas partie d'une étude de dépistage. Un seul patient recevra un diagnostic de cancer au moment de l'apparition de ses symptômes (jour 1) et décèdera quand même au jour 100. Ici, la survie est de 0 %. On pourrait conclure à tort que, grâce à un programme de dépistage, la survie passe de 0 à 66 %.

Il est certains que d'autres biais sont à envisager et que ceux illustrés ici le sont de façon simpliste, mais il n'en demeure pas moins que l'on ne peut pas appliquer les conclusions d'études de dépistage sans tenir compte de ces importants biais, ceux qui expliquent pourquoi lors des études citées plus haut

Le **Dr Samson** est radiologiste, CHUM, Hôtel-Dieu de Montréal.

Le **Dr Cordeau** est radiologiste, CHUM, Hôtel-Dieu de Montréal.

l'amélioration de la survie passe de 15 à 35 % sans changer la mortalité. Pour être valable, un programme de dépistage doit démontrer une amélioration de la mortalité et non uniquement de la survie.

Quels sont les avantages de la tomodensitométrie thoracique utilisée dans les nouvelles études de dépistage comparativement à la radiographie pulmonaire?

Les études précédentes ont utilisé les radiographies pulmonaires comme outils de dépistage. Or, il est bien connu que 20 à 50 % des nodules pulmonaires cancéreux sont revus rétrospectivement et on peut dire que plusieurs cancers à un stade précoce ne sont pas diagnostiqués sur une radiographie standard des poumons.[5] Dans une étude intéressante menée par John Austin, la taille moyenne des nodules cancéreux qui n'ont pas été diagnostiqués, à la radiographie standard, dans son institution était de 1,6 cm.[6] La localisation du nodule, son contraste, sa densité, ses contours sont autant d'éléments qui déterminent la détectabilité d'un nodule. À ce chapitre, la radiographie pulmonaire est un outil de dépistage décevant.

Par contre, la tomodensitométrie (TDM) du thorax peut détecter des nodules aussi petits que 3 mm.[7] Il plaît donc encore à l'esprit de s'imaginer que la TDM permettrait de détecter encore plus tôt le cancer. En plus de détecter des nodules, la TDM permet d'apporter d'autres diagnostics complémentaires (anévrysme de l'aorte, lésions surrénaliennes, lésions médiastinales, score calcique des artères coronaires, par exemple). Les doses de radiation sont à considérer. Elles sont évidemment, plus élevées pour les TDM que pour les radiographies standards. C'est pour cette raison que la TDM de dépistage s'effectue à une technique inférieure pour réduire la dose absorbée au patient. On peut accepter une dégradation dans l'image tout en permettant la détectabilité des nodules. Une fois détectés, les nodules subissent une analyse avec une technique standard.

Une fois le nodule détecté, il faut poursuivre son analyse pour déterminer sa nature.

Et les études en cours?

Jusqu'à présent, huit études en cours, utilisant la TDM à faible dose, ont publié leurs résultats préliminaires.[8] Ces études révèlent jusqu'à présent que le taux de nodules cancéreux détectés varie de 2,7 % à 0,40 %. Certaines études portent uniquement sur une population d'hommes âgés de 65 ans fumeurs, tandis que d'autres portent sur des patients âgés de 40 ans avec ou sans antécédent de tabagisme. Pour certains centres d'études, jusqu'à 66 % de la population étudiée, au moins un nodule est détecté.[9] La grande majorité de ces nodules (98 %) seront bénins, mais cette confirmation ne peut se faire qu'uniquement en poursuivant des bilans d'investigation et des suivis. Pour certains de ces nouveaux patients, un suivi par TDM ne sera pas suffisant et un bilan d'investigation doit parfois être entrepris comprenant des études d'expectorations, des bronchoscopies, des biopsies, des tomographies par émission de positrons, des thoracoscopies et parfois même des thoracotomies.

L'avantage toutefois que ces études ont démontré jusqu'à présent concerne le stade de la tumeur détectée. En effet, dans la grande majorité, grâce à la performance de la TDM pour détecter de petits nodules, les cancers détectés le sont à des stades précoces, soit le stade 1.

Une fois un nodule détecté, quelle est la suite de l'investigation à entreprendre?

Une fois le nodule détecté, il faut poursuivre son analyse pour déterminer sa nature. Plusieurs critères et outils sont disponibles. D'abord, on doit déterminer le contenu du nodule et préciser ses contours. Pour ce faire, on recoupe les nodules détectés en tranches très fines de 1 mm ou moins par TDM focalisée sur le nodule. Si le nodule ne comporte pas de caractéristiques de bénignité (calcifications caractéristiques bénignes ou graisse au sein du nodule, par exemple), on doit alors effectuer un suivi pour les petits nodules de moins de 1 cm. On reconnaît qu'un nodule est bénin s'il est resté stable pour une période de 2 ans ou s'il a rapidement évolué en moins de 40 jours. Les protocoles de suivi de nodule recommandés sont variables. Puisque l'on a remarqué que 90 % et plus des petits nodules de moins de 3 ou 4 mm sont non évolutifs ou bénins, il est de plus en plus recommandé de faire une première TDM de contrôle à 12 mois pour les nodules de moins de 4 mm et à 6 mois pour les nodules de 4 à 7 mm. Par la suite, le suivi sur une période de 2 ans sera ajusté en fonction de l'évolution de ces micronodules. Pour les nodules de 8 mm et plus, on recommande une investigation par biopsie, tomographie par émission de positrons ou une chirurgie. Il est important aussi de s'assurer que le patient ne soit pas connu pour une malignité extra-thoracique, puisque dans cette situation le nodule peut représenter une métastase.

À retenir...

- Beaucoup de questions demeurent sans réponse et plusieurs biais inhérents aux études de dépistage nous empêchent de tirer rapidement des conclusions.
- Plusieurs cancers précoces n'ont pas été diagnostiqués sur une radiographie standard des poumons.
- Par contre, la tomodensitométrie du thorax peut détecter des nodules aussi petits que 3 mm.
- Une fois le nodule détecté, il faut poursuivre son analyse pour déterminer sa nature.
- Par ailleurs, aucune recommandation n'a encore été émise par les organismes nationaux et provinciaux.

Le suivi recommandé du nodule demeure toutefois problématique. Le doublement de volume d'un nodule équivaut à un accroissement de 25 % de son diamètre. Un petit nodule de 6 mm qui double de volume mesurera 7,5 mm. Un accroissement d'à peine 1,5 mm du diamètre est difficile à mettre en évidence.

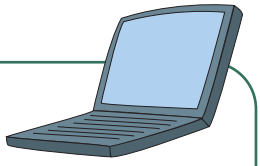
Que dois-je dire à mon patient qui demande une prescription de dépistage de cancer pulmonaire?

Il est important d'expliquer au patient que les études en cours n'apporteront des conclusions que d'ici 5 à 8 ans, au mieux. Nous sommes en mesure de détecter des petits nodules, mais dans une proportion élevée de la population étudiée. La grande majorité des nodules seront bénins. Pour démontrer leur bénignité, il faut entreprendre une série de tests allant du suivi par TDM du thorax pendant deux ans à d'autres méthodes d'investigation dont certaines nécessitent des interventions. Quelle sera

l'attitude du patient face à un tel test? Recommencera-t-il à fumer puisque que l'on détectera son cancer à un stade précoce? Tolèrera-t-il le stress engendré par les TDM de suivi et les autres investigations recommandées si on détecte chez lui un micronodule?

Par ailleurs, aucune recommandation n'a encore été émise par les organismes nationaux ni provinciaux. Récemment, l'*American College of Chest Physicians* a recommandé de ne pas utiliser la TDM à faible dose pour le dépistage du cancer du poumon chez les patients sans symptôme ni antécédent de cancer.[10] Pour les patients à haut risque qui demandent un tel test, il est recommandé de les informer des études en cours. Les preuves demeurent faibles et le niveau de recommandation demeure au stade 1, c'est-à-dire que les preuves ne sont pas concluantes, soit parce qu'elles sont de faible qualité ou conflictuelles et que la balance entre les bénéfices et les avantages ne peut pas être déterminée. De plus, la prévention du tabagisme demeure au cœur du débat et ne peut pas être remplacée par de telles études de dépistage.

Les médecins doivent aussi s'efforcer de se tenir à jour sur les études en cours et d'agir en fonction des conclusions à venir, qui pour l'instant ne font pas consensus. *Clin*



À visiter :

1. Santé Canada : *www.hs-sc.gc.ca*
2. *National Lung Screening Trial* *www.acrin-nlst.org*
3. *International Early Lung Cancer Action Program* *www.ielcap.org*

Références

1. Greenlee, RT, Hill-Harmon, MB, Murray, T, et coll. : Cancer statistics CA. Cancer J Clin 51:15, 2001.
2. American joint committee on lung cancer : Dans : Flemming, ID, Cooper, JS, Henson, DE, et coll. : AJCC Cancer Staging Handbook, Leppincott-Raven,Philadelphie, 1997, p. 117.
3. Patz, EP Jr, Groodman, PC, Bepler, G : Screening for lung cancer. N Engl J Med 343(22):1627, 2000.
4. Black, WC, Welch, HG : Screening for disease. AJR 168:3, 1997.
5. Woodering, JH : Pitfalls in the radiology diagnosis of lung cancer. AJR 154:1165, 1990.
6. Austin, JH, Romney, BM, Goldsmith, LS : Missed bronchogenic carcinoma: Radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident in retrospect. Radiology 182:115, 1992.
7. Gurney, JW : Missed lung cancer at CT: Imaging findings in nine patients. Radiology 199:117, 1996.
8. Bach, PB, Kelley, MJ, Tate, RC, et coll. : Screening for lung cancer: A review of the current literature. Chest 23:72s, 2003.
9. Swensen, SJ, Jett, Jr, Sloan, JA, et coll. : Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 165(4):508, 2002.
10. Bach, PB, Niewochner, DE, Black, WC : Screening for lung cancer: The Guidelines. Chest 123(1) suppl.:83s.

www.stacommunications.com

Cet article est disponible en ligne.
Visitez *Le Clinicien*.