

## Comment dépister les cancers du poumon, et avec quels résultats ?

# Un niveau de preuves élevé en faveur du scanner faible dose

**P**our comprendre les données de la littérature sur le dépistage, il faut rappeler quelques points essentiels.

### Distinguer dépistage et diagnostic précoce

Dépister une maladie signifie la rechercher avant qu'elle ne devienne symptomatique. C'est un point essentiel, car on confond fréquemment le dépistage et le diagnostic précoce. Pourtant, ces deux concepts sont très différents :  
– le diagnostic précoce s'adresse à quelqu'un qui a des symptômes évocateurs d'une maladie et chez lequel on souhaite accéder rapidement à un diagnostic, qui lui-même débouchera sur un traitement dont on espère qu'il puisse guérir la maladie. Par exemple, prescrire une glycémie à quelqu'un qui consulte pour une polyurie-polydipsie s'inscrit dans une démarche de diagnostic précoce pour parvenir rapidement au diagnostic de diabète et traiter celui-ci rapidement ;  
– alors que le dépistage s'adresse à des sujets qui n'ont aucun symptôme évocateur de la maladie qu'on souhaite dépister. Ainsi prescrire systématiquement une glycémie à une personne asymptomatique qui a un surpoids est une démarche de dépistage.

La différence est importante. En effet, la sensibilité d'un test diffère selon qu'on est dans une démarche de dépistage ou dans une démarche diagnostique : il est facile de comprendre par exemple que la sensibilité de l'antigène carcino-embryonnaire est tellement faible dans une population générale asymptomatique que ce test n'a aucun intérêt pour le dépistage. En revanche, ce marqueur est relativement sensible chez un malade dont la palpation hépatique évoque un cancer métastatique... C'est pour ces raisons qu'on ne doit jamais utiliser les résultats des études qui ont été réalisées chez des malades hospitalisés pour une maladie pour les extrapoler au dépistage de cette même maladie. Pour savoir si des examens peuvent être explorés en situation de dépistage, il faut donc en explorer la sensibilité et la spécificité dans une population de personnes bien portantes.

### Le dépistage est-il légitime ?

Dépister une maladie nécessite que celle-ci ait des caractéristiques qui rendent son dépistage légitime :

– il faut qu'elle soit fréquente ; les cancers du poumon sont la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et probablement bientôt chez la femme en France ;

– il faut qu'on dispose, pour cette maladie, d'un traitement efficace ; la chirurgie guérit dans plus de 80 % des cas les cancers du poumon dans les stades très précoces ;

– il faut idéalement pouvoir cibler une population plutôt que d'appliquer le dépistage à toute la population ; c'est facile dans les cancers du poumon, car le tabac est la cause de 80 % de ces cancers, et on sait que quelqu'un qui fume 20 cigarettes par jour pendant 30 ans a un risque qui, comparativement à un non-fumeur, est multiplié par 15 à 20 ;  
– il faut aussi qu'il existe une période où la maladie existe sans être encore symptomatique : c'est le cas du cancer du poumon ;

– il faut, enfin, que l'examen proposé n'ait que peu d'effets indésirables et soit acceptable par la population, ce qui élimine les examens invasifs, notamment endoscopiques.

### Dépister et prévenir : deux démarches complémentaires

On entend souvent dire à propos du dépistage du cancer du poumon qu'on ferait mieux d'axer nos efforts sur la prévention, c'est-à-dire de lutter contre le tabagisme, que de développer le dépistage. En fait, ces deux démarches sont complémentaires et non concurrentes. En effet, même si tous les Français s'arrêtaient de fumer demain, de nombreux cancers du poumon seraient encore diagnostiqués pendant au moins 30 ans. Si nous disposons d'un examen efficace, nous devons l'utiliser en même temps que nous devons mener parallèlement une campagne de prévention très active.

### Quels examens pour dépister les cancers pulmonaires ?

#### Radiographie thoracique

Les premières études concernant la radiographie thoracique sont très anciennes puisqu'elles ont été menées à partir des années 1960. En règle générale rétrospectives, ces études comparaient des malades atteints d'un cancer bronchopulmonaire qui avait été découvert à la suite d'un examen radiologique systématique et des malades

**BERNARD MILLERON**

Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), Paris, France ; service d'oncologie thoracique, hôpital Bichat, AP-HP, Paris, France.

[bernard.milleron@ifct.fr](mailto:bernard.milleron@ifct.fr)

B. Milleron déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

# PRÉVENTION ET DÉPISTAGE DES CANCERS DU POUMON

ÉTUDES RANDOMISÉES MENÉES DANS LE MONDE SUR LE DÉPISTAGE DES CANCERS DU POUMON								
Études	Âge	Tabac (PA)	Temps de sevrage (années)	Bras contrôle	Nombre de rounds	Intervalles (années)	Nombre de sujets dans le bras dépistage	Nombre de sujets dans le bras contrôle
NLST	55-74	≥ 30	< 15	RT	3	1	26 722	26 732
NELSON	50-75	≥ 15	≤ 10	Observation	3	1, 2, 4, 6,5	7 915	7 915
DLCST	50-70	≥ 20	< 10	Observation	5	1	2 052	2 052
LSS	50-74	≥ 30	< 10	RT	2	1	1 660	1 658
ITALUNG	50-69	≥ 20	< 10	Observation	4	1	1 613	1 593
DANTE	60-74	≥ 20	ND	Observation	4	1, 2, 2,5	1 276	1 196
DEPISCAN	50-74	≥ 15	< 15	RT	2	1	385	380
LUSI	50-69	-	-	Observation	5	1	2 029	2 023
MILD	≥ 49	≥ 20	< 10	Observation	5	1 ou 2	A : 1 190 B : 1 186	1 723
UKLS	50-75	5 % risque	-	Observation	1	-	1 991	2 069
JECS	50-64	NF/fumeurs < 30 PA	-	RT	5	1	17 500	17 500

**Tableau 1.** A et B : radiographie thoracique annuelle ou bisannuelle ; NF : non-fumeur ; PA : paquets-années ; RT : radiographie thoracique.

RÉSULTATS DES ESSAIS RANDOMISÉS ACTUELLEMENT CONNUS SUR LE DÉPISTAGE DES CANCERS DU POUMON			
	N	RR dépistés vs contrôle	p
<b>NLST</b>	53 454	0,80 (IC à 95 % : 0,73-0,93)	0,004
DLCST	4 104	1,37 (IC à 95 % : 0,63-2,97)	0,42
DANTE	2 472	0,83 (IC à 95 % : 0,45-1,54)	0,84
MILD (5 ans)	4 099	1,99 (IC à 95 % : 0,80-4,96)	0,21
MILD (10 ans)	4 099	0,61 (IC à 95 % : 0,39-0,95)	0,01
ITALUNG	3 206	0,70 (IC à 95 % : 0,67-1,03)	0,07
<b>NELSON</b>	H	13 195	0,76 (IC à 95 % : 0,61-0,94)
	F	2 594	0,67 (IC à 95 % : 0,38-1,14)

**Tableau 2.** IC : intervalle de confiance ; RR : rapport de taux de décès cumulés. Les deux seuls essais qui avaient la puissance nécessaire à la démonstration d'un bénéfice (NLST et NELSON) sont indiqués en caractère gras.

# PRÉVENTION ET DÉPISTAGE DES CANCERS DU POUMON

dont le cancer avait été diagnostiqué à la suite de symptômes. Le pourcentage de cancers de stades précoces, l'opérabilité et la survie des patients dépistés étaient supérieurs chez les sujets dont le cancer avait été découvert à la suite d'une radiographie pulmonaire systématique. Mais cela ne suffisait pas pour démontrer l'utilité du dépistage : cette démonstration passe par des études randomisées dont l'objectif est de prouver que le dépistage diminue la mortalité par cancer du poumon (mortalité spécifique). Deux études randomisées ont été alors menées, le *Mayo Lung Project* et une étude tchèque. Ces études n'ont pas montré de réduction de la mortalité spécifique car si, comme dans les études ouvertes, le nombre de cancers de stades précoces, l'opérabilité et la survie des patients dépistés étaient supérieurs dans le bras dépistage, il y avait davantage de cancers dans le bras expérimental. Ainsi, bien que les cancers dépistés soient moins graves (puisque de stades plus précoces), la mortalité par cancer du poumon n'était pas significativement modifiée du fait qu'il y avait plus de cancers dans le bras dépisté que dans le bras contrôle. Après ces études, un long débat a eu lieu : beaucoup d'auteurs faisaient l'hypothèse que cet excès de cancers était le reflet d'un surdiagnostic (c'est-à-dire de diagnostics de cancers asymptomatiques qui n'auraient pas entraîné le décès s'ils n'avaient pas été diagnostiqués) tandis que d'autres soutenaient que c'était le manque de puissance de ces essais à petits effectifs qui expliquait leur négativité.

C'est pourquoi il a fallu attendre la publication des résultats de l'étude randomisée PLCO, qui portait sur plus de 150 000 participants,<sup>1</sup> pour que soit démontré de façon définitive que la radiographie pulmonaire comparée à aucun dépistage ne diminuait pas la mortalité spécifique et n'était donc d'aucune utilité pour le dépistage.

## Examen cytologique des expectorations

Deux études randomisées incluant environ 10 000 sujets (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* et *Johns Hopkins Hospital*) se sont intéressées au dépistage par l'examen cytologique des expectorations. Ces études ont toutes deux montré que, comme pour la radiographie, le nombre de cancers de stade précoce, l'opérabilité et la survie des sujets dépistés étaient plus élevés chez les sujets dépistés. Néanmoins, aucune des deux n'a réussi à prouver l'impact de l'examen cytologique sur la mortalité par cancer du poumon.

## Marqueurs sanguins

Aucun marqueur n'a été démontré pour l'instant comme assez sensible et spécifique pour cette indication. C'est ainsi que notamment l'antigène carcino-embryonnaire, l'énolase neurospécifique ou le CYFRA 21-1 n'ont aucune utilité pour le dépistage.

Actuellement, de nombreuses études sont en cours qui portent notamment sur la recherche de micro-ARN plasmatiques et sur les cellules tumorales circulantes, mais ces marqueurs n'ont actuellement, en dehors des études cliniques, aucune indication.

## Scanner thoracique faiblement dosé (scanner LD pour low dose)

Dès la fin des années 1990, les résultats de plusieurs études ouvertes réalisées dans le monde montraient que le scanner était plus sensible que la radiographie thoracique en permettant de découvrir plus de cancers de petite taille.<sup>2</sup> Malheureusement, ces études montraient aussi que cet examen était peu spécifique car il décelait beaucoup de faux positifs : il s'agit surtout de nodules qui, après explorations ou suivi, n'étaient finalement pas des cancers et qui étaient présents sur près de 25 % des scanners réalisés.

Depuis, une dizaine d'études randomisées ont été menées dans le monde, dont les résultats sont résumés sur le [tableau 1](#). On voit sur ce tableau que les caractéristiques (âge, tabagisme) des personnes incluses dans ces différentes études sont extrêmement variables. Le bras contrôle est tantôt la radiographie pulmonaire, tantôt aucun examen. Le nombre de scanners dans le bras expérimental va de 1 à 5, et l'intervalle entre les scanners est tantôt annuel, tantôt bisannuel dans les études MILD<sup>3</sup> et NELSON.<sup>4</sup>

Surtout, la taille des effectifs varie considérablement. Seules trois études ont des effectifs calculés pour leur permettre de démontrer une réduction significative de la mortalité spécifique de 20 % dans l'essai NLST<sup>5</sup> et l'étude JACS toujours en cours, et de 25 % dans l'étude NELSON.<sup>4</sup>

## L'essai NLST

La preuve de l'effet significatif du scanner faiblement dosé sur la mortalité spécifique par cancer du poumon a été apportée en 2011 lors de la publication des résultats du *National Lung Screening Trial* (NLST).<sup>5,7</sup> Cet essai prospectif randomisé a comparé le scanner faiblement dosé à la radiographie standard chez plus de 53 000 participants totalement asymptomatiques. Âgés de 55 à 74 ans, ils devaient, pour être inclus, être fumeurs ou anciens fumeurs, leur tabagisme cumulé devait être au moins de 30 paquets-années, et, s'ils étaient anciens fumeurs, ils devaient avoir interrompu leur tabagisme depuis moins de 15 ans. L'examen de dépistage (radiographie pulmonaire ou scanner faiblement dosé) a été réalisé, à l'inclusion, puis à 1 an et à 2 ans. Les scanners étaient considérés comme positifs s'ils objectivaient des nodules de plus de 4 mm.

L'objectif principal de cet essai était atteint puisque la mortalité spécifique était significativement réduite de 20 % ( $p = 0,004$ ) et que même la mortalité générale était aussi significativement réduite de 6,7 % ( $p = 0,02$ ), ce qui est exceptionnel.

Plusieurs autres publications ont précisé trois points essentiels :

– il y avait de nombreux faux positifs, mais pour la très grande majorité seul un suivi scanographique était réalisé. Le recours à des investigations invasives ou

# PRÉVENTION ET DÉPISTAGE DES CANCERS DU POUMON

côteuses était extrêmement rare (fibroscopie [2,2 %], ponctions sous scanner [0,8 %], thoracotomie [0,6 %]); – le dépistage scanographique négatif ne donnait pas, comme on aurait pu le craindre, une fausse assurance aux fumeurs, mais au contraire aidait au sevrage tabagique; – il y avait très peu de surdiagnostics après un suivi prolongé, puisque, après avoir été surestimé dans une première publication, celui-ci n'était finalement que de 3,1 %.<sup>8</sup>

## L'essai NELSON


La publication des résultats de l'étude NELSON date du début de cette année.<sup>4</sup>

Cet essai mené aux Pays-Bas et en Belgique a été fait chez des fumeurs et anciens fumeurs de 50 à 74 ans dont le tabagisme devait être supérieur à 15 cigarettes par jour pendant plus de 25 ans ou à 10 cigarettes par jour pendant plus de 30 ans. S'ils étaient anciens fumeurs, ils devaient avoir cessé leur tabagisme depuis moins de 10 ans. Ils étaient randomisés soit dans un bras expérimental, qui comportait un scanner *low dose* initial, puis à 1 an, à 3 ans et à 5,5 ans, soit dans un bras standard qui ne comportait pas d'examen. La gestion des nodules était différente de celle habituellement proposée puisqu'elle reposait sur la mesure de leur temps de doublement. Ainsi, les taux de faux positifs étaient beaucoup plus faibles que dans l'essai NLST.

Comme dans l'essai NLST, on observait une réduction de la mortalité spécifique : à 10 ans, 156 hommes dans le bras «dépistage» et 206 dans le bras «scanner LD» étaient morts de cancer pulmonaire, de sorte que le rapport des taux cumulés de décès par cancer pulmonaire à 10 ans était chez les hommes pour le bras «dépistage» *versus* le bras contrôle de 0,76 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,61-0,94). Chez les femmes, ce rapport était encore plus en faveur du bras «scanner LD» mais sans pouvoir, compte tenu des effectifs, atteindre la significativité (0,67 [IC à 95 % : 0,38-1,14]).

Les résultats de plusieurs autres essais à petits effectifs sont maintenant connus. Ils sont résumés dans le **tableau 2**. On voit que même si ces essais n'avaient pas la puissance nécessaire à la démonstration d'un bénéfice

significatif, certains ont aussi montré que le scanner diminuait la mortalité spécifique.

Ces données démontrent que ni la radiographie thoracique, ni l'examen cytologique des expectorations, ni les différents biomarqueurs ne sont utilisables pour le dépistage des cancers du poumon puisque l'utilisation de ces examens ne réduit pas la mortalité spécifique de la maladie. Seule l'utilité du dépistage par scanner faiblement dosé est démontrée, avec un niveau de preuve élevé qui a amené à plusieurs recommandations et avis d'experts, notamment en France.<sup>9</sup> 

## MOTS-CLÉS

cancer du poumon, cancer bronchique, dépistage, scanner thoracique faiblement dosé.

## KEYWORDS

lung cancer, screening, low dose chest scanner.

## RÉSUMÉ COMMENT DÉPISTER LES CANCERS DU POUMON, ET AVEC QUELS RÉSULTATS ?

Parce que les cancers du poumon représentent la première cause de mortalité par cancer, parce qu'on dispose d'un traitement efficace pour les stades précoces et parce qu'il est possible de cibler les fumeurs, le dépistage de ces cancers s'impose. Ni la radiographie pulmonaire, ni l'examen cytologique des expectorations, ni les marqueurs sanguins ne sont utiles à ce dépistage. Seul le scanner thoracique faiblement dosé a démontré dans deux études randomisées comportant d'importants effectifs de grands fumeurs ou anciens fumeurs qu'il réduisait significativement la mortalité spécifique des cancers du poumon.

## SUMMARY LUNG CANCERS SCREENING, WHAT METHODS WHAT RESULTS?

Because lung cancers are the leading cause of death from cancer, because there is effective treatment for the early stages and because it is possible to target smokers, lung cancers screening is essential. Neither chest x-ray, sputum cytology, nor blood markers are useful for this screening. Only the low-dose chest scanner had demonstrated in two randomized studies with large numbers of heavy smokers or former smokers that it significantly reduces the specific mortality from lung cancers.

## RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Henschke C, Mc Cauley D, Yankelevitz D, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
3. Pastorino U, Rossi M, Rosato V et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15.
4. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020;382:503-513
5. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409
6. Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1980-91
7. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369:920-31.
8. 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.
9. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the Groupe d'oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol* 2013;24:586-97.

## Dépistage des cancers du poumon : à qui prescrire un scanner faiblement dosé ?

**S**eulement le scanner faiblement dosé (scanner *low dose* ou LD) réduit significativement la mortalité spécifique de 20 à 25%. Il se distingue du scanner thoracique tel qu'on le pratique habituellement par le fait qu'il s'agit d'un scanner non injecté faiblement irradiant. Sa prescription doit obligatoirement préciser cette modalité particulière.

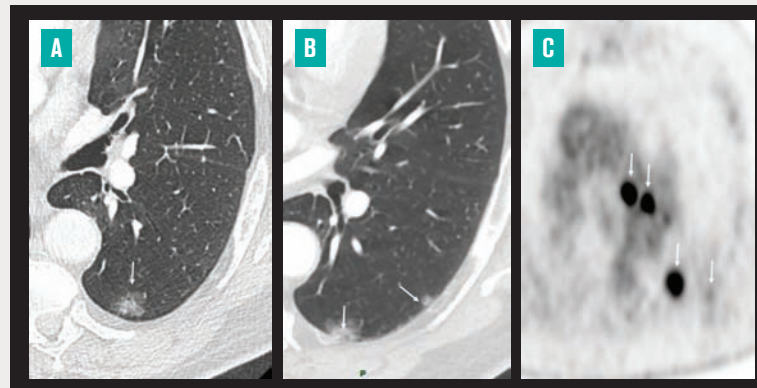
Outre le fait que la pratique de ce scanner est susceptible de sauver des vies (v. figure), le dépistage des cancers du poumon par cette technique a d'autres avantages :

- proposé à un fumeur actif qui envisage de cesser son tabagisme, il peut aider au sevrage. En effet, dans deux études randomisées au moins, il a été montré que le tabagisme des fumeurs soumis au dépistage diminuait lorsqu'ils étaient randomisés dans le bras « dépistage » ;
- ce dépistage pourrait également être utile au dépistage d'autres anomalies, par exemple les calcifications coronaires.

Mais cette pratique du scanner peut aussi avoir des inconvénients :

- le scanner LD générerait beaucoup de « faux positifs », qui nécessiteraient des examens parfois invasifs, coûteux, et dont la pratique générerait de l'anxiété. Le suivi volumétrique des nodules, comme nous l'a appris l'étude NELSON, permet de réduire considérablement ces « faux positifs » ;<sup>1</sup>
- le scanner est irradiant, mais à des taux faibles comparables à 6 mois d'irradiation naturelle en France. De plus, le risque d'induction de cancer par l'irradiation est faible dans les tranches d'âge pour lesquelles ce dépistage est proposé ;<sup>2</sup>
- le surdiagnostic est faible, estimé à 3,1 %.<sup>3</sup>

Attention ! on ne doit pas proposer à tous les fumeurs ou anciens fumeurs asymptomatiques des scanners LD annuels. Cette prescription suppose



**Figure.** Plus on intervient tôt, plus les chances de guérison sont grandes.

**A. Scanner thoracique faiblement dosé** chez un fumeur de 62 ans : présence d'un nodule en verre dépoli avec une composante solide. Il n'existait aucune autre anomalie, notamment ganglionnaire. Bien que cet homme soit opérable, avec à l'époque des chances de guérison proches de 100%, une simple surveillance lui est, à tort, proposée.

**B. 9 mois plus tard**, un nouveau scanner montre un deuxième nodule de petite taille (il reste opérable mais n'est toujours pas opéré).

**C. 40 mois plus tard**, alors que ce malade a été perdu de vue pendant près de 3 ans, une TEP-FDG montre que le premier nodule fixe intensément le fluorodésoxyglucose et montre des adénopathies médiastinales. Il reste opérable, mais ses chances de guérison ne sont plus que de 20 à 30%.

cinq conditions qui doivent être impérativement réunies :

- le fumeur ou ancien fumeur doit être âgé d'au moins 50 ans et de moins de 75 ans. Il doit fumer ou avoir fumé plus de 15 cigarettes par jour pendant au moins 25 ans ou plus de 10 cigarettes par jour pendant au moins 30 ans ;<sup>4</sup>
- il doit être apte à recevoir un traitement curatif (chirurgie ou radiothérapie sté-

réotaxique) en cas de découverte d'un cancer accessible à ces traitements ;

- s'il est encore fumeur, sa démarche doit s'inscrire dans une démarche de sevrage tabagique ;
- s'il est ancien fumeur, il doit avoir cessé de fumer depuis moins de 10 ans ;
- dans tous les cas, il doit être informé des avantages et des inconvénients de la démarche qui lui est proposée. ↻

**BERNARD MILLERON**

Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), Paris, France ; service d'oncologie thoracique, hôpital Bichat, AP-HP, Paris, France.

[bernard.milleron@ifct.fr](mailto:bernard.milleron@ifct.fr)

B. Milleron déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

### Remerciements

Merci au Pr Antoine Khalil pour l'iconographie.

### RÉFÉRENCES

1. Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 2013;42:1659-67.
2. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
3. 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.
4. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020;382:503-13.