

Détection du cancer bronchopulmonaire au stade précoce : apport de la bronchoscopie

Lung cancer screening : the role of bronchoscopy

M. Bruyneel¹, Ph. Pierard², J. Faber³, J. Hutsebaut⁴, J.P. Sculier⁵ et V. Ninane¹

Services de Pneumologie, ¹C.H.U. Saint-Pierre, ²C.H.U. de Charleroi, ³Institut J. Bordet, ⁴H.I.S., Site Etterbeek-Ixelles ; ⁵Service de Médecine Interne, Institut J. Bordet

RESUME

Le développement de méthodes efficaces de diagnostic du cancer bronchopulmonaire à un stade précoce est un objectif majeur de la recherche actuelle. Dans cet article, nous revoyons les méthodes de dépistage disponibles à ce jour pour le diagnostic précoce du cancer hilare, qui correspond principalement à l'épithélioma épidermoïde, siégeant au niveau de l'arbre trachéobronchique principal. Le développement récent le plus intéressant est celui de la bronchoscopie en autofluorescence.

Rev Med Brux 2003 ; 24 : 453-7

ABSTRACT

Efficient methods for lung cancer screening is today an important challenge in research. Into this article, we review the available techniques for the detection of hilar located lung cancers, mainly squamous cell carcinoma. Fluorescence bronchoscopy is the latest major advance for lung cancer diagnosis.

Rev Med Brux 2003 ; 24 : 453-7

Key words : lung cancer, screening, fluorescence bronchoscopy, sputum cytology

INTRODUCTION

Cet article est consacré au diagnostic par bronchoscopie du cancer bronchopulmonaire de localisation hilare, non à petites cellules, aux stades les plus précoces. Si la proportion de cancers bronchopulmonaires périphériques, principalement glandulaires, a augmenté progressivement au cours des trente dernières années, il persiste un nombre significatif de cancers de l'arbre trachéobronchique principal, qui peuvent, par exfoliation, se traduire par la présence de cellules néoplasiques dans l'expectoration. Pour le dépistage de cette tumeur, l'analyse des expectorations demeure, en théorie, une étape fondamentale mais la localisation requiert une exploration endoscopique. Nous discuterons les évolutions récentes de l'analyse de l'expectoration, l'apport des bronchoscopes conventionnels et vidéobronchoscopes, ainsi que l'intérêt de la bronchoscopie en autofluorescence dans la détection du cancer bronchopulmonaire hilare.

L'ANALYSE DE L'EXPECTORATION

Au cours des trente dernières années, la localisation et la morphologie du cancer bronchopulmonaire

ont évolué progressivement d'une forme essentiellement hilare, de type épithélioma épidermoïde vers une présentation plus souvent périphérique, de type adénocarcinome¹. Il persiste un nombre important de cancers hilaires diagnostiqués chaque année, de l'ordre de 50.000 aux Etats-Unis² et 2.000 en Belgique, qui, dans la mesure où ils se caractérisent par une tendance à l'exfoliation, peuvent être détectés dans l'expectoration à un stade précoce, lorsqu'ils sont asymptomatiques et radio-occultes (c'est-à-dire non détectable sur un cliché de thorax standard ou sur une tomographie thoracique). Dans la mesure où la prévalence du cancer bronchopulmonaire chez le sujet fumeur à haut risque est inférieure à 10 %, une évaluation initiale par l'examen des expectorations semble importante pour sélectionner les sujets avec des résultats suspects ou positifs avant de réaliser une exploration endoscopique. La bronchoscopie, comme instrument de dépistage initial, souffre en effet des inconvénients majeurs que sont la nécessité d'un personnel médical et paramédical important, un coût élevé, et le caractère invasif de la procédure qui la rend difficile à accepter par la population cible.

La sensibilité de l'examen cytologique de l'ex-

peccation, dans les études de dépistage, ne dépasse pas 30 %. Ce facteur contribue à expliquer les résultats négatifs des grandes études de dépistage du cancer bronchique basées sur l'analyse de l'expectoration et la radiographie de thorax standard réalisées durant les années 70 aux Etats-Unis puis en Tchécoslovaquie³⁻⁶. Depuis, parallèlement à l'amélioration des techniques de prélèvement, de traitement et d'interprétation cytologique de l'expectoration, le rendement diagnostique a progressé. Une amélioration importante de la sensibilité, susceptible de faire réintégrer à l'analyse de l'expectoration sa place dans les procédures de dépistage de masse, devrait venir des techniques d'immunomarquage ou biologiques, ou de techniques d'analyse cytométrique automatisée ou semi-automatisée, à la recherche de modifications cellulaires précoces associées au phénotype tumoral^{7,8}. Certaines de ces techniques font actuellement l'objet d'évaluation dans des études contrôlées de dépistage de larges populations. Le sujet présentant un résultat d'analyse de l'expectoration suspect serait alors le candidat idéal d'exploration de localisation et de diagnostic par bronchoscopie.

LA BRONCHOSCOPIE CONVENTIONNELLE ET LA VIDEOBRONCHOSCOPIE

Les évaluations initiales par bronchoscopie conventionnelle des patients identifiés sur la base d'une cytologie d'expectoration positive ont montré que seulement 29 % des carcinomes *in situ* étaient détectés⁹. L'explication réside dans le fait qu'à ces stades précoces, les anomalies de la muqueuse peuvent être minimes voire absentes et qu'une expertise est indispensable pour les reconnaître. Malgré les résultats négatifs des grandes études de dépistage³⁻⁶, les Japonais et certains groupes américains¹⁰ ont poursuivi des programmes de dépistage à l'aide de la radiographie de thorax standard et de l'examen de l'expectoration et leurs bronchoscopistes ont acquis une grande expertise dans l'identification des petits cancers de l'arbre trachéobronchique proximal. Néanmoins, dans l'expérience américaine récente, la localisation de ces cancers précoces nécessite plus d'un examen endoscopique chez 39 % des patients¹⁰ et les bronchoscopistes japonais entraînés recourent, dans une étude récente, à plus de 3 bronchoscopies avec brossage ou lavage systématique des petites bronches pour localiser le cancer proximal débutant dans 64 cas parmi un groupe de 200 lésions suspectées initialement par cytologie¹¹.

La qualité de l'image offerte par les bronchoscopes souples s'est considérablement améliorée au cours des vingt dernières années et l'usage des vidéobronchoscopes est maintenant largement répandu. Les plus récents d'entre eux offrent une meilleure qualité d'image encore, permettant de mieux distinguer les anomalies de la muqueuse bronchique avec, potentiellement, une meilleure reconnaissance des cancers précoces, mais aucune donnée objective n'existe à ce jour¹².

LA BRONCHOSCOPIE EN AUTOFLUORESCENCE

Le progrès le plus significatif dans l'identification endoscopique des lésions préneoplasiques et néoplasiques précoces a été obtenu par le développement de l'examen de la fluorescence de la muqueuse bronchique. La fluorescence est un phénomène physique naturel qui survient lorsqu'un objet éclairé par une lumière de longueur d'onde déterminée émet une lumière de longueur d'onde plus grande et ce principe est connu au niveau des tissus corporels depuis le début du siècle¹³. Les substances responsables de la fluorescence, appelées fluorophores, sont diverses et varient selon les tissus. La muqueuse bronchique normale se caractérise par une autofluorescence faible qui doit être amplifiée pour être visualisée et l'élément clé dans le développement de la bronchoscopie en autofluorescence a été l'observation du fait que les tissus néoplasiques (cancer invasif et cancer *in situ*) mais également préneoplasiques (métaplasie, dysplasie) se distinguent de la muqueuse normale par une fluorescence réduite, liée notamment à une concentration diminuée de fluorophores¹⁴⁻¹⁶. Il restait alors à développer des systèmes endoscopiques d'amplification de la fluorescence par des caméras de haute résolution avec reconstruction sur écran vidéo en temps réel d'une image dont la couleur est fonction de la fluorescence.

Plusieurs systèmes endoscopiques permettant d'examiner la fluorescence bronchique sont commercialisés. La plupart des études de validation ont été faites avec le système LIFE® (*Laser Imaging Fluorescence Endoscope*) que nous utilisons depuis 1996. Dans ce système, la muqueuse bronchique normale apparaît verte alors que les lésions préneoplasiques ou néoplasiques précoces ont une couleur qui va du rouge au noir (Figures 1, 2, 3 et 4). L'examen est réalisé sous anesthésie locale et débute par une bronchoscopie conventionnelle suivie de l'examen en fluorescence puis de biopsies des lésions suspectes. Il dure une dizaine de minutes de plus que l'examen conventionnel¹⁷. Plusieurs études, y compris celles de notre groupe, ont



Figure 1 : Patient de 63 ans ayant présenté un cancer bronchique non à petites cellules du lobe supérieur gauche. La bronchoscopie conventionnelle de contrôle montre un érythème discret de l'éperon du lobe supérieur droit.



Figure 2 : Même vue lors de la bronchoscopie en fluorescence. La muqueuse normale apparaît verte. La plage noire correspond à un carcinome *in situ*, invisible lors de l'examen conventionnel.

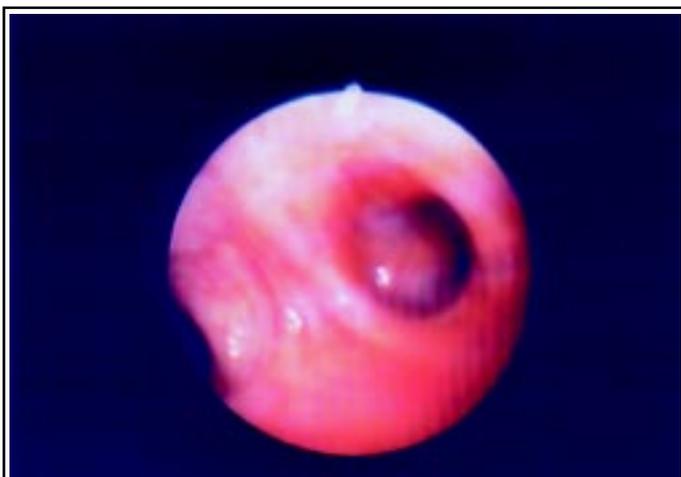


Figure 3 : Patient de 50 ans atteint d'une néoplasie de la sphère ORL. Durant la bronchoscopie en lumière blanche, on remarque un épaississement minime de l'éperon du lobe supérieur droit.

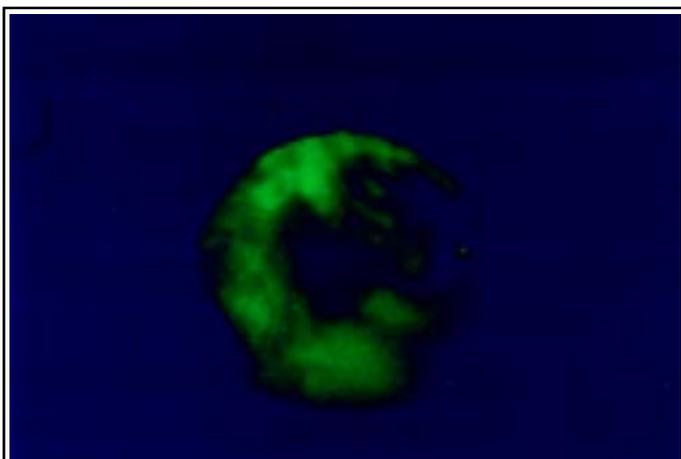


Figure 4 : L'examen en fluorescence révèle une zone hypofluorescente qui correspond à une néoplasie synchrone : carcinome *in situ* du lobe supérieur droit.

comparé la sensibilité de cette nouvelle technique à celle de la bronchoscopie conventionnelle, dans le dépistage des lésions allant de la dysplasie modérée au cancer invasif¹⁷⁻²², et le rapport de la sensibilité combinée des deux techniques (examen en lumière blanche suivi de fluorescence) à celle de la bronchoscopie en lumière blanche seule, variait de 1,44 à 4,4. Seule l'étude de Kurie et al¹⁹ n'a pas démontré d'avantage associé à l'utilisation de la bronchoscopie en fluorescence, mais la population investiguée présentait peu de facteurs de risque et donc peu de lésions.

Il ressort également de ces études que la bronchoscopie en autofluorescence est un examen grevé d'une faible valeur prédictive positive, car de nombreuses biopsies doivent être effectuées pour diagnostiquer un petit nombre de lésions. La valeur prédictive négative est par contre de l'ordre de 96 %¹⁷.

Le coût de cet examen, sa durée et les désagréments pour le patient liés à l'endoscopie plaident contre son utilisation dans des programmes de dépistage de masse. La meilleure indication demeure la localisation de lésions radio-ocultes suspectées sur la base d'un résultat d'examen des expectorations suspect ou positif. Dans une comparaison avec un groupe historique évalué par bronchoscopie conventionnelle, l'emploi de l'examen en fluorescence semblait améliorer la détection et la localisation des lésions préinvasives de l'arbre trachéobronchique principal : les pourcentages de patients porteurs de lésions préinvasives dans le groupe " fluorescence " et dans le groupe contrôle étaient respectivement de 40,6 et 12,5 % ($p < 0,001$)²¹. Dans l'évaluation de patients avec une cytologie d'expectoration positive, la bronchoscopie en fluorescence est plus efficace et probablement mieux tolérée que le brosseage de toutes les bronches²³.

La technique de la fluorescence pourrait également avoir un intérêt clinique dans la détection de seconds cancers radio-ocultes synchrones (présents simultanément) ou métachrones (survenant ultérieurement), de cancers pulmonaires radio-visibles ou radio-ocultes ou de cancers de la sphère ORL. Nous avons ainsi observé, dans une étude prospective faite chez 43 patients consécutifs évalués par bronchoscopie en fluorescence, juste avant la résection chirurgicale d'un cancer bronchopulmonaire radio-visible, que 9,3 % d'entre eux avaient au même moment un second cancer radio-oculte dans l'arbre bronchique hilair, qui n'avait pas été détecté lors de la bronchoscopie conventionnelle initiale²⁴. Des résultats similaires ont été rapportés aux Pays-Bas²⁵. Les cancers radio-ocultes ont la réputation d'être souvent multifocaux (synchronicité élevée). Dans notre expérience portant sur 26 patients référés par d'autres centres pour la prise en charge de cancers radio-ocultes détectés lors d'une bronchoscopie conventionnelle, la réévaluation par bronchoscopie en fluorescence a permis de détecter 6 lésions supplémentaires, atteignant un taux de prévalence de lésions synchrones de 23 %²⁶. L'identification d'un second cancer survenant après le traitement à visée curative d'un premier cancer constitue également un défi. Ces can-

cers métachrones surviennent avec une fréquence de 1 à 3 % par patient et par année et sont très souvent diagnostiqués trop tardivement de sorte que la seconde tumeur ne peut bénéficier d'un traitement curatif²⁷. Par l'utilisation de la bronchoscopie en fluorescence dans le suivi postopératoire de cancers bronchopulmonaires non à petites cellules, Weigel et coll.²⁸ ont pu détecter, à une médiane de 13 mois après l'intervention, 4 cancers *in situ* ou invasifs précoces chez 3 des 51 patients suivis et trois de ces lésions n'étaient pas visibles lors de la bronchoscopie conventionnelle. La bronchoscopie en fluorescence permettrait d'améliorer la détection des lésions préinvasives bronchiques synchrones ou métachrones de cancers de la sphère ORL²⁹.

L'utilité de la bronchoscopie en fluorescence réside donc dans la détection de lésions précancéreuses et cancéreuses de l'arbre trachéobronchique hilaire chez des sujets à risque très élevé, qui comprennent les patients identifiés sur la base d'un examen des expectorations et les malades évalués avant ou dans le suivi post-thérapeutique à visée curative d'un cancer bronchopulmonaire radio-visible ou radio-oculte. La découverte de ces cancers précoces a des implications thérapeutiques : les données de suivi avec biopsies répétées montrent par exemple que la majorité des carcinomes *in situ* évoluent vers des cancers invasifs en quelques mois, ce qui supporte la stratégie du traitement précoce³⁰. De larges études prospectives seront toutefois nécessaires pour déterminer si la détection précoce et le traitement du carcinome *in situ* ont un impact sur la survie de ces malades.

CONCLUSIONS

Il n'existe actuellement **aucune stratégie de dépistage de masse** pour le cancer bronchique hilaire. Les études initiales de dépistage, supportées par le "National Cancer Institute" aux Etats-Unis n'ont pas démontré de réduction de mortalité associée à l'utilisation de l'examen cytologique des expectorations³⁻⁵ mais l'attention se porte à nouveau sur l'intérêt de l'examen du sputum avec le développement de nouvelles techniques basées sur l'immunomarquage, la biologie ou l'analyse cytométrique automatisée ou semi-automatisée. La localisation des lésions précancéreuses et cancéreuses précoces est très difficile par bronchoscopie conventionnelle et la bronchoscopie en fluorescence augmente clairement notre aptitude à identifier ces lésions. Elle deviendra un outil très précieux lorsque nous disposerons d'une technique diagnostique efficace basée sur l'examen de l'expectoration. Elle permet aussi la détection de lésions préinvasives ou invasives précoces "invisibles" chez des patients hypersélectionnés sur la base d'un risque très élevé, surtout pour la détection des petits cancers synchrones ou métachrones. Pour justifier une utilisation généralisée de la bronchoscopie en autofluorescence dans ces indications, il faudra démontrer que son utilisation est associée à une diminution de la mortalité. Enfin, l'examen cytologique des expectorations et la bronchoscopie explorent principalement l'arbre bronchique hilaire et ne sont que de peu d'intérêt pour la détection précoce du cancer

bronchopulmonaire périphérique dont l'incidence a augmenté et où la tomographie à faible dose d'irradiation sera peut-être amenée à jouer un rôle important.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW : Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997 ; 89 : 1580-6
2. Ries LAQ, Miller BA, Hankey B et al : Cancer statistics review 1973-1991 : National Cancer Institute. NIH Pub No 94 - 2789. Bethesda, MD, 1994 : 263
3. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF 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 : 561-5
4. Frost JK, Ball WC, Levin ML 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 : 549-54
5. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini M : 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 : 555-60
6. Kubik A, Parkin DM, Khat M, Erban J, Polak J, Adamec M : 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 : 26-33
7. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA : Early detection of lung cancers : clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 5-22
8. Marek W, Kotschy-Lang N, Muti A : Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer. *Eur Resp J* 2001 ; 18 : 942-50
9. Woolner LB : Pathology of cancer detected cytologically. In : Atlas of Early Lung Cancer. National Institutes of Health, U.S. Department of Human Health and Services. Tokyo, Igaku-Shoin, 1983 : 107-213
10. Betchel JJ, Kelley WR, Petty TL, Patz DS, Saccomanno G : Outcome of 51 patients with roentgenographically occult lung cancer detected by sputum cytologic testing : a community hospital program. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 975-80
11. Sato M, Saito Y, Usuda K, Takahashi S, Sagawa M, Fujimura S : Occult lung cancer beyond bronchoscopic visibility in sputum cytology positive patients. *Lung Cancer* 1998 ; 20 : 17-24
12. Ahmad M, Dweik RA : Future of flexible bronchoscopy. *Clin Chest Med* 1999 ; 20 : 1-17
13. Stübel H : Die Fluoreszenz tierischer Gewebe im ultravioletten Licht. *Pflügers Arch Physiol* 1911 ; 142 : 1
14. Qu J, MacAulay C, Lam S, Palcic B : Laser induced fluorescence spectroscopy at endoscopy : Tissue optics, Monte Carlo modeling, and *in vivo* measurements. *Optical Engineering* 1995 ; 34 : 3334-43
15. Hung J, Lam S, Le Riche JC, Palcic B : Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. *Lasers Surg Med* 1991 ; 11 : 99-105
16. Lam S, Hung J, Palcic B : Detection of lung cancer by ratio fluorometry with and without Photofrin II. *SPIE Optical Fibers Med V* 1990 ; 1201 : 561-8

17. Vermylen P, Pierard P, Roufosse C et al : Detection of bronchial preneoplastic lesions and early lung cancer with fluorescence bronchoscopy : a study about its ambulatory feasibility under local anesthesia. *Lung Cancer* 1999 ; 25 : 161-8
18. Lam S, Kennedy T, Unger M et al : Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998 ; 113 : 696-702
19. Kurie JM, Lee JS, Morice RC et al : Autofluorescence bronchoscopy in the detection of squamous metaplasia and dysplasia in current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 991-5
20. Venmans BJ, van der Linden JC, van Boxem AJ, Postmus PE, Smit EF, Suteja G : Early detection of pre-invasive lesions in high-risk patients. A comparison of conventional fiberoptic and fluorescence bronchoscopy. *J Bronchol* 1998 ; 5 : 280-3
21. Shibuya K, Fujisawa T, Hoshino H et al : Fluorescence bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. *Lung Cancer* 2001 ; 32 : 19-25
22. Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE et al : Fluorescence *versus* white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions : a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 1385-91
23. Sato M, Sakurada A, Sagawa M et al : Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cytology in lung cancer mass screening. *Lung Cancer* 2001 ; 32 : 247-53
24. Pierard P, Vermylen P, Bosschaert T et al : Synchronous roentgenographically occult lung carcinoma in patients with respectable primary lung cancer. *Chest* 2000 ; 117 : 779-85
25. Van Rens MTM, Schramel FMNH, Elbers JRJ, Lammers JWJ : The clinical value of lung imaging fluorescence endoscopy for detecting synchronous lung cancer. *Lung Cancer* 2001 ; 32 : 13-8
26. Pierard P, Martin B, Faber J, Verdebout JM, Ninane V : Synchronous lesions detected by autofluorescence bronchoscopy in patients with roentgenographically occult lung carcinoma. *Chest* 2002 ; 122 : S31
27. Johnson BE : Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 1335-45
28. Weigel T, Kosco P, Dacic S et al : Postoperative fluorescence bronchoscopic surveillance in non-small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71 : 967-70
29. Venmans BJW, Van Boxem TJM, Postmus PE, Smit EF, Sutedja TG : Bronchial intra-epithelial neoplastic lesions in head and neck cancer patients : results of autofluorescence bronchoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001 ; 110 : 635-8
30. Venmans BJ, van Boxem TJ, Smit EF, Postmus PE, Sutedja TG : Outcome of bronchial carcinoma *in situ*. *Chest* 2000 ; 117 : 1572-6

Correspondance et tirés à part :

M. BRUYNEEL
 C.H.U. Saint-Pierre
 Service de Pneumologie
 Rue Haute 322
 1000 Bruxelles

Travail reçu le 5 mars 2003 ; accepté dans sa version définitive le 19 juin 2003.