

Dépistage du cancer pulmonaire et prise en charge du nodule pulmonaire

Lung cancer screening and management of pulmonary nodule

BONDUE B.¹, LEDUC D.¹, TATON O.¹ et SOKOLOV Y.²

¹Service de Pneumologie,

²Service de Chirurgie thoracique, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer dans le monde. Récemment, deux grandes études randomisées ont permis de mettre en évidence un bénéfice du dépistage par l'utilisation du scanner thoracique à faible dose. Plus précisément, une réduction de 20 % et 24 % de la mortalité associée au cancer a été montrée dans les études NLST (*National Lung Screening Trial*) et NELSON respectivement. Si le bénéfice de ce dépistage semble démontré par ces études, leur mise en application en Belgique doit encore faire l'objet de discussions et recommandations.

Néanmoins, avec l'utilisation accrue du scanner thoracique, une augmentation de la découverte de nodules pulmonaires est observée. La majorité de ceux-ci étant bénins, il convient d'avoir des algorithmes de suivi bien définis ainsi que des techniques diagnostiques non chirurgicales afin d'éviter des interventions futiles. Parmi ces techniques, de nouvelles techniques endoscopiques (navigation endobronchique, cryobiopsie, écho-endoscopie radiaire, CrossCountry, etc...) se développent et s'accompagnent d'un moindre risque de complications par rapport aux techniques trans-thoraciques.

L'approche chirurgicale reste bien entendu prioritaire chez les patients à haut risque oncologique et opérables. Ici aussi, les nouvelles techniques endoscopiques peuvent aider le chirurgien en permettant le repérage de lésions difficilement palpables (par exemple des opacités en verre dépoli). On réalisera alors, dans le même temps opératoire, la biopsie endoscopique diagnostique et la résection chirurgicale en cas de confirmation de malignité. Cette dernière pourra être, dans certains cas, une résection limitée (segmentectomie) plutôt qu'une lobectomie d'emblée.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 416-420

ABSTRACT

Lung cancer is the world leading cause of cancer related death. Recently two major randomized trials demonstrated the benefit of lung cancer screening strategies by low dose CT (LDCT) scans. Precisely, a 20% and 24% reduction of cancer related mortality was observed in the National Lung Screening trial (NLST) and the NELSON trial, respectively. However, even if the benefit of these trials are equivocal, the initiation of a Belgian lung cancer screening by LDCT should be the subject of discussions and further Belgian's recommendations.

With the increasing use of LDCT, numerous pulmonary nodules are detected. As a majority of them is benign, non-invasive diagnostic procedures are mandatory to avoid unnecessary surgical resections. Among these alternative diagnostic procedures, new endoscopic techniques (electromagnetic navigation, cryobiopsy, radial echoendoscopy, CrossCountry, ...) allow to reach the nodule with a high diagnostic yield and with lower risk of complications compared to trans-thoracic approaches.

Of course, in patients with a high oncologic risk and without contra-indication, a surgical resection must be performed. However, in order to limit the resection size (segmentectomy instead of lobectomy for example), combined endoscopic and surgical interventions could be performed for hardly palpable lesion. This is especially useful for patients with ground glass opacities. Moreover, this combined approach offer both diagnostic and therapeutic interventions during a single anesthesia.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 416-420

Key words : lung cancer screening, bronchoscopy, electromagnetic navigation, lung nodule

INTRODUCTION

Le cancer du poumon représente près de 20 % de tous les décès par cancer et la première cause de décès par cancer dans le monde^{1,2}. Au moment du diagnostic, 75 % des patients présentent des symptômes liés à une extension locale avancée ou à une maladie métastatique qui ne pourra donner lieu à un traitement curatif³. Le but du dépistage est de diagnostiquer le cancer du poumon à un stade précoce alors que les patients sont encore asymptomatiques.

LE DÉPISTAGE DU CANCER BRONCHIQUE

L'intérêt pour le dépistage du cancer bronchique est basé sur les caractéristiques suivantes⁴ :

- une grande morbidité et mortalité associée ;
- une prévalence significative ;
- des facteurs de risque bien identifiés permettant une action ciblée du dépistage sur les personnes à haut-risque ;
- une phase pré-clinique assez longue pour diagnostiquer les stades précoces ;
- une possibilité thérapeutique permettant de traiter les stades précoces.

Néanmoins, quand on envisage la réalisation d'un screening à grande échelle, il faudra être vigilant aux possibles éléments délétères :

- le recours à des techniques invasives à risque de complications (morbidité voire mortalité) pour le patient (ponction trans-thoracique...) ;
- le risque (théorique) de cancer secondaire lié aux radiations ionisantes lors des CT scanners répétitifs (1,4 mSv pour les CT à faible dose)⁵ ;
- Les conséquences psychologiques pour le patient et son entourage suite à la découverte d'une lésion pulmonaire, même bénigne ;
- le « surdiagnostic » défini comme une maladie tumorale qui n'aurait pas affecté le patient durant sa vie s'il n'avait pas été détecté.

A ce jour, le dépistage du cancer du poumon a été étudié de différentes manières (radiographie du thorax, CT thorax, PET-CT, analyse des expectorations, de l'air exhalé ou encore par analyse protéomique des protéines sériques). De toutes ces études, seules celles utilisant un scanner thoracique à faible dose (LDCT - *low dose* CT en anglais) ont permis de montrer un bénéfice en termes de détection précoce du cancer avec un impact sur la mortalité induite par le cancer bronchique. En particulier, les résultats de deux larges études randomisées ont été publiés: le « *National Lung Screening trial* - NLST » et récemment l'étude belgo-néerlandaise NELSON^{6,7}. L'étude NLST a comparé le dépistage par LDCT à la radiographie de thorax standard, réalisé 1 fois par an pendant 3 ans chez 53.454 patients à haut risque (fumeurs actifs ou ayant arrêté depuis moins de 15 ans et ayant fumé 30 paquets/année au moins). Les lésions détectées étaient considérées comme significatives si elles étaient non calcifiées

et d'un diamètre ≥ 4 mm au CT scanner alors qu'en radiographie standard tout nodule non calcifié était significatif. Cette étude a observé pour la première fois, le bénéfice du dépistage en montrant une diminution significative (20 %) de la mortalité spécifique par cancer du poumon⁶. Cependant, le taux de faux positifs était très élevé (96,4 % dans le groupe LDCT) et environ 90 % de ces faux positifs ont donné lieu à des examens complémentaires futiles, pour la plupart des techniques d'imagerie mais parfois aussi une chirurgie inutile (297 patients dans le groupe LDCT). Dans l'étude NELSON publiée récemment, 15.822 patients ont été dépistés en Belgique et aux Pays-Bas. Les patients à risque étaient des fumeurs ou anciens fumeurs (arrêt depuis maximum 10 ans), âgés de 50 à 74 ans, et ayant fumé > 15 cigarettes/j pendant 25 ans ou > 10 cigarettes/j pendant 30 ans. Dans cette étude, le groupe contrôle n'avait pas de dépistage par radiographie de thorax. Un scanner était réalisé à l'inclusion, à 1 an, 3 ans, et 5,5 ans. Était considéré comme positif une lésion de plus de 500 mm³ ou entre 50 et 500mm³ avec un temps de doublement inférieur à 400 jours estimé par un scanner de contrôle réalisé à 3 mois en cas de lésion suspecte. Dans cette étude, la réduction de la mortalité par cancer du poumon était de 24 % chez les hommes (33 % chez les femmes) et 1.250 personnes à risques devaient être dépistées pour éviter un décès par cancer du poumon⁷. Sur base de l'algorithme décisionnel utilisé dans cette étude, notons que 2,1 % des participants ont présenté un nodule ayant fait l'objet d'une investigation complémentaire.

Malgré l'intérêt apporté par les résultats de ces études, certaines questions restent en suspens quant à l'implémentation d'un tel programme de dépistage en Belgique, notamment les critères d'inclusions (arrêt du tabac, durée du sevrage, âge du début et durée du dépistage), les critères radiologiques de positivité, ainsi que l'accessibilité/disponibilité des scanners thoraciques pour réaliser un tel programme. En outre, la mise sur pied d'un programme de dépistage en Belgique devrait passer par l'élaboration de recommandations par une société scientifique comme la Société belge de Pneumologie. Il convient d'insister sur l'importance d'exposer aux candidats potentiels les risques et bénéfices attendus du dépistage ainsi que d'avoir une stratégie diagnostique et de suivi bien définie en aval avec collection des données dans un registre. Une telle campagne de dépistage devrait également s'accompagner d'un programme actif d'aide au sevrage tabagique.

L'APPROCHE DIAGNOSTIQUE DU NODULE PULMONAIRE

Le nodule pulmonaire est défini comme une lésion radiologique radio-opaque de moins de 30 mm de diamètre complètement circonscrite par du parenchyme pulmonaire normal. L'incidence des nodules pulmonaires dans la population générale est inconnue, alors qu'elle est de 24 à 27 % dans les études portant sur le dépistage par CT Scanner à faible dose d'irradiation dans la population des sujets fumeurs^{6,8}. On doit

donc s'attendre à ce que les stratégies de dépistage augmentent le nombre des nodules pulmonaires détectés. Dans l'étude NSLT, 96 % des nodules détectés n'étaient pas des cancers mais des lésions bénignes d'étiologies diverses : pathologies infectieuses (80 % des cas), hamartomes, fibromes, anomalies vasculaires ou lésions inflammatoires (granulomatose avec polyangéite, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, amyloïdose)⁶. Il est donc primordial d'avoir des alternatives à l'acte chirurgical afin d'éviter des interventions futiles.

Prise en charge du nodule pulmonaire périphérique

La prise en charge du nodule pulmonaire a été abordée par notre équipe dans un numéro antérieur de la *Revue Médicale de Bruxelles*¹. Nous nous référons à cet article et le complétons par de nouvelles données.

Devant la découverte d'un nodule pulmonaire périphérique, on peut proposer, du moins invasif au plus invasif, une surveillance par CT scanner thoracique, la réalisation d'un prélèvement biopsique à visée diagnostique ou l'exérèse chirurgicale. Le choix parmi ces alternatives doit être individualisé pour chaque patient et tenir compte du risque oncologique, de l'opérabilité, de l'âge, de l'accessibilité aux techniques diagnostiques, et éventuellement de l'anxiété du patient.

La stratégie diagnostique est décrite antérieurement¹. Le calcul de probabilité de cancer tient compte de caractéristiques cliniques, radiologiques et isotopiques^{8,9}. Tenant compte de l'ensemble de ces éléments, un algorithme décisionnel peut être proposé. Si le nodule est connu et stable, on proposera une surveillance. Si une croissance a été identifiée par comparaison à des examens antérieurs, alors une intervention diagnostique sera proposée. En l'absence de donnée quant à l'évolutivité, on se basera sur la probabilité de cancer et de la taille du nodule. Dans tous les cas, on optera soit pour un suivi par scanner, soit par la réalisation de biopsies (chirurgicales ou non) (voir référence 11 pour plus de détails et visualiser l'algorithme).

Choix de la technique de prélèvement à visée diagnostique

Différentes options ont déjà été discutées¹. Parmi celles-ci, on note :

- La **biopsie chirurgicale** qui permet en un temps le diagnostic et le traitement définitif du nodule malin. Dès lors, la biopsie par chirurgie thoracique vidéo-assistée (VATS) associée à une analyse examen extemporané¹² est devenue la technique de référence après échec d'un abord non chirurgical. Il faut cependant envisager le risque opératoire de l'ordre de 1 % même dans des mains expérimentées¹³ et aborder le rapport risque-bénéfice dans la décision ;
- La **ponction transthoracique** sous guidance du CT scanner thoracique avec un rendement diagnostique pouvant atteindre 96 %¹⁴ même si certaines complications (1,2 à 9 % d'hémorragies et 10 à 60 % de pneumothorax)^{14,15} justifient une contre-indication relative chez les patients porteurs de bron-

chopneumopathie obstructive chronique (BPCO) et d'emphysème ;

- La **biopsie endoscopique** par bronchoscopie (biopsies transbronchiques (BTB), aspiration à l'aiguille et/ou cryobiopsies) pour autant que la tumeur soit accessible, l'endoscope ne pouvant aller au-delà de la 5^{ème} division bronchique. Le pneumologue peut recourir à des techniques d'orientation comme la fluoroscopie¹⁶, bien tolérée¹⁷ mais avec un rendement diagnostique limité des petits nodules périphériques¹⁸.

Cependant l'apport de nouvelles technologies a récemment redonné un grand intérêt à l'approche endoscopique du nodule pulmonaire :

- Tout d'abord, le pneumologue peut réaliser une écho-endoscopie radiaire (EBUS-R) permettant d'avoir une image radiaire du parenchyme pulmonaire à son extrémité, généralement combinée aux techniques de navigation¹⁸ ;
- Ensuite, la navigation électromagnétique a été développée pour guider précisément la progression des instruments de prélèvements jusqu'au nodule à biopsier. Brièvement, la technique consiste à réaliser une reconstruction virtuelle de l'arbre bronchique du patient à partir du CT scanner, et de déterminer un trajet pour atteindre la lésion. Pendant la procédure, le patient est placé dans un champ électromagnétique et la bronchoscopie réelle est superposée à la bronchoscopie virtuelle (figure 1). Le trajet pour atteindre la lésion apparaît alors comme dans un « GPS ». Le cathéter étant orientable, il est alors guidé jusqu'à la lésion à biopsier. Le résultat d'une méta-analyse concernant cette technique montre un rendement diagnostique de 67 % toute taille de nodule confondue¹⁹. Une raison expliquant que ce rendement ne soit pas plus élevé est probablement la discordance pouvant exister entre la reconstruction virtuelle de l'arbre bronchique et la bronchoscopie réelle. Une solution est la réalisation des procédures de navigation endobronchiques dans une salle hybride équipée d'une sorte de scanner appelé « *cone beam* CT (CBCT) ». L'utilisation de ce scanner pendant l'intervention permet de vérifier le positionnement correct en temps réel par rapport au nodule à biopsier (figure 2). Avec l'utilisation combinée du CBCT et de la navigation, Pritchett et ses collègues ont montré un rendement diagnostique de 83 % pour des lésions de moins de 2 cm²⁰ ;
- Enfin, la technique même de biopsie du nodule évolue. Ainsi, la technique des cryobiopsies pulmonaire permet d'obtenir des prélèvements de nettement plus grande taille comparés à ceux obtenus au moyen d'une pince. Pour les nodules de moins de 2 cm de diamètre, lorsqu'on combine cette technique à la navigation, on double le rendement diagnostique obtenu avec les pinces à biopsie²¹.

L'avenir sera donc certainement à la combinaison de toutes ces techniques, à la fois de navigation et de confirmation du bon positionnement du cathéter au sein du nodule, probablement rassemblées dans des salles hybrides. De nouvelles techniques (prélèvement

Figure 1

Illustration de la technique de bronchoscopie guidée par navigation électromagnétique.

(A) Reconstruction tri-dimensionnelle de l'arbre bronchique réalisée avant la procédure (planning) avec localisation de la lésion (sphère verte) et détermination du trajet optimal permettant de l'atteindre ; (B) Image obtenue pendant la procédure montrant le trajet à suivre au moyen du cathéter orientable ainsi que la distance par rapport à la lésion (cible).

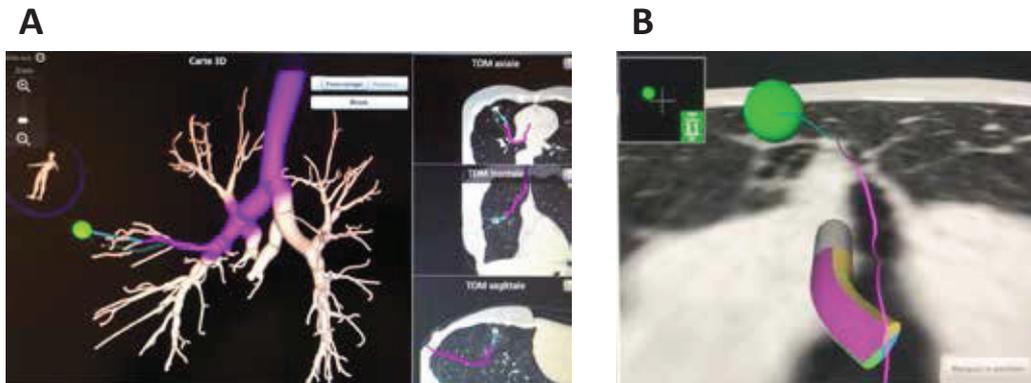
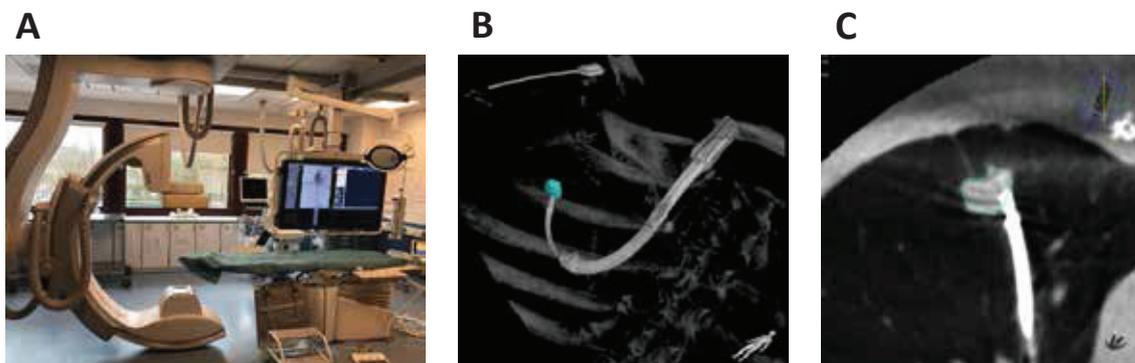


Figure 2

(A) Illustration d'une salle hybride équipée d'un Cone Beam CT (CBCT) ; (B et C) Exemple d'images obtenues grâce au CBCT montrant le positionnement adéquat du cathéter de navigation au niveau de la lésion à biopsier.



« à travers » le parenchyme pulmonaire) sont en cours d'investigation.

Prise en charge combinée endoscopique et chirurgicale

Dans certains cas bien précis, une intervention combinée associant l'approche endoscopique avec cryobiopsie après repérage de la lésion par navigation électromagnétique suivie d'une chirurgie éventuelle en fonction du résultat de l'analyse extemporanée du prélèvement endoscopique pourra être proposée. Les avantages de cette approche combinée sont de :

- Réaliser le diagnostic et le traitement éventuel de la lésion dans un seul temps opératoire ;
- Eviter une résection chirurgicale inutile en cas de bénignité démontrée à l'analyse extemporanée de la cryobiopsie ;
- Permettre un repérage de la lésion par insertion de marqueurs fiduciaires ou injection de bleu de méthylène d'un nodule difficilement palpable.

Cette approche combinée s'adressera donc tout particulièrement aux patients présentant un ou plusieurs nodules en verre dépoli ou semi-solides. Ces lésions ne sont pas (ou difficilement) palpables et des études suggèrent qu'une résection limitée anatomique (segmentectomie) associée à un curage ganglionnaire médiastinal radical offre les mêmes performances qu'une lobectomie pour les stade I (lésions de moins de 3 cm)²². En pratique, la procédure se déroule de la manière suivante. On réalise d'abord la navigation avec analyse extemporanée de deux cryobiopsies. Ensuite, en cas de confirmation de malignité ou de doute persistant, la lésion est marquée afin de permettre une résection limitée. En cas d'absence de tumeur invasive à l'analyse extemporanée, une segmentectomie anatomique (ou une lobectomie) avec curage ganglionnaire médiastinal radical est alors réalisée. En revanche, en cas de tumeur invasive démontrée, une lobectomie associée à un curage ganglionnaire médiastinal radical est pratiquée.

CONCLUSION

Le dépistage du cancer du poumon fait l'objet actuellement d'une attention toute particulière avec la publication récente de plusieurs grandes études multicentriques démontrant un intérêt du scanner thoracique à faible dose. Cependant, la majorité des nodules ainsi détectés étant bénins, ces stratégies de dépistages doivent impérativement s'accompagner d'une évaluation diagnostique appropriée. En particulier, l'approche endoscopique du nodule est en pleine mutation avec l'apport de nouvelles technologies comme la navigation endobronchique, la cryobiopsie et l'utilisation de mini-sondes d'échographie. Ces nouvelles technologies sont également utiles au chirurgien thoracique pour l'aider au repérage de lésions difficilement palpables ou de petites tailles et ainsi limiter tant que possible la taille des résections chirurgicales (segmentectomies au lieu de lobectomies).

Conflits d'intérêt : Le Dr B. Bondue a reçu un soutien de Boehringer Ingelheim et Roche pour consultation et participation à des congrès et le Dr D. Leduc de Medtronic pour consultation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Leduc D. Dépistage du cancer du poumon et approche endoscopique du nodule pulmonaire. *Rev Med Brux.* 2017;38:300-6.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H *et al.* The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1:505.
3. Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Chest.* 2006;130:1211.
4. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1980;64:1263.
5. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smoker for lung cancer. *Radiology.* 2004;231:440-5.
6. 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 tomography screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395.
7. 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(6):503-13.
8. Gould MK, Tang T, Liu IL, Lee J, Zheng C, Danforth KN *et al.* recent trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1208.
9. Gould MK, Ananth L, Barnett PG. Veterans Affairs SNAP Cooperative Study Group. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest.* 2007;131:383.
10. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K *et al.* Probability of cancer in pulmonary nodules detected in first screening CT. *N Engl J Med.* 2013;369:910.
11. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP *et al.* Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143(5 Suppl):e93S-e120S.
12. Bernard A. Resection of pulmonary nodules using video-assisted thoracic surgery. The Thorax Group. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:202.
13. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Intersitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(10):1161.
14. Lee SM, Park CM, Lee KH, Bahn YE, Kim JJ, Goo JM. C-arm cone-beam CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of lung nodules: clinical experience in 1108 patients. *Radiology.* 2014;271(1):291.
15. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med.* 2011;155:137.
16. Baaklini W, Reisono M, Gorin M. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest.* 2000;117:1049.
17. Zavala DC. Transbronchial biopsy in diffuse lung disease. *Chest.* 1978;73:727.
18. Eberhardt R, Anatham D, Armin E, Herth F. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:36.
19. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest.* 2012;142:385.
20. Pritchett MA, Schampaert S, de Groot JAH, Schirmer CC, van der Bom I. Cone-Beam CT With Augmented Fluoroscopy Combined With Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Biopsy of Pulmonary Nodules. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2018;25(4):274-82.
21. Taton O, Bondue B, Gevenois PA, Rimmelink M, Leduc D. Diagnostic Yield of Combined Pulmonary Cryobiopsies and Electromagnetic Navigation in Small Pulmonary Nodules. *Pulm Med.* 2018;2018:6032974.
22. Fang W, Xiang Y, Zhong C, Chen Q. The IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma-a surgical point of view. *J Thorac Dis.* 2014;6 (Suppl 5):S552-60.

Travail reçu le 27 août 2020 ; accepté dans sa version définitive le 4 septembre 2020.

CORRESPONDANCE :

B. BONDUE
Hôpital Erasme
Service de Pneumologie
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-mail : benjamin.bondue@erasme.ulb.ac.be