

# Screening pour cancer pulmonaire: Contra

Jacques Savoy, Manfred Piller

## Introduction

Le cancer pulmonaire est un fléau de notre société moderne. Malgré les efforts thérapeutiques inlassables de la chirurgie, de la radiothérapie, de la chimiothérapie ou de leurs éventuelles combinaisons, le taux de survie à cinq ans des patients atteints ne s'est pas modifié, globalement, au cours des dernières années [1]. Le seul espoir de guérison définitive réside dans la chirurgie d'exérèse au stade précoce [2]. C'est donc une tentation légitime, un rêve de chirurgien, que de vouloir tous les cancers pulmonaires à ce stade favorable. La démarche du dépistage systématique (screening) semble dès lors s'imposer comme l'instrument logique du passage du rêve à la réalité.

Le bon candidat pour une démarche de dépistage systématique est une maladie:

- dont la mortalité est élevée,
- qui, cliniquement, ne se détecte que difficilement au stade précoce,
- pour laquelle un traitement précoce est potentiellement simple et curatif,
- dont le coût thérapeutique en cas de prise en charge tardive est exorbitant.

En principe, un screening est efficace:

- lorsque la technique utilisée permet le diagnostic avant l'arrivée des symptômes,
- lorsque le traitement appliqué précocement est supérieur à celui envisagé tardivement,
- lorsque les éventuels bénéfices obtenus chez quelques patients contrebalancent très largement les risques potentiels encourus par toute la population impliquée dans la démarche [3].

Une telle analyse montre qu'il n'est pas incongru d'imaginer que le cancer pulmonaire non à petites cellules représente le candidat idéal pour une démarche de screening de masse efficace.

## Les anciennes démarches

L'étude MLC (Mayo Lung Cancer Project) est sans doute la plus connue de celles s'intéressant au dépistage du cancer pulmonaire non à petites cellules [4]. Elle mérite un coup d'œil spécial. Il s'agit de 10933 sujets mâles enrôlés entre novembre 1971 et juillet 1976. A l'entrée dans l'étude, tous les candidats sont soumis à un examen de prévalence comprenant une radiographie thoracique et une cytologie des expectorations. Seuls sont ensuite retenus ceux chez qui ces tests sont négatifs, qui ont une espérance de vie estimée à plus de 5 ans et dont la réserve respiratoire permet une éventuelle chirurgie d'exérèse pulmonaire. De manière aléatoire, chaque sujet est alors attribué soit au groupe «intervention» (n = 4618) et subit une radiographie et une cytologie des expectorations tous les 4 mois, soit au groupe «contrôle» (n = 4593) dans lequel ces tests sont réalisés sur une base annuelle. Le suivi est assuré jusqu'en 1983.

Intuitivement, l'avantage du groupe «intervention» paraît d'emblée tel que la démarche pourrait *a priori* poser problème au plan éthique. Il apparaît finalement que la mortalité spécifiquement liée au cancer est légèrement supérieure dans le groupe soumis au dépistage le plus intensif [4].

Etant donné le rythme d'évolution particulièrement lent de certaines tumeurs pulmonaires, on pourrait arguer d'une insuffisante durée d'observation. La réponse à cette critique est donnée par Marcus et al. [5], qui propose une extension des analyses jusqu'en 1996, soit une durée médiane de plus de 20 ans. Il en ressort que le taux cumulé de mortalité liée au cancer apparaît cette fois significativement accentué dans le groupe dépisté. Cette donnée est en apparence contradiction avec une survie cumulée supérieure dans ce même groupe. Une perplexité de bon aloi invite à l'analyse des problèmes méthodologiques liés à tout processus de screening.

Conférence contradictoire  
tenue lors du Congrès 2002  
de la Société Suisse de Pneumologie (Berne) par J. Savoy

Correspondance:  
Dr Jacques Savoy  
Pneumologie  
Clinique de Médecine interne  
Hôpital Cantonal  
CH-1700 Fribourg

[jdsavoy@bluewin.ch](mailto:jdsavoy@bluewin.ch)

## Les biais

### Le biais d'anticipation (lead time bias)

Hors dépistage, le temps de survie à un cancer pulmonaire est donné par la durée séparant l'apparition des symptômes et la mort du patient. Un dépistage précoce donne l'illusion d'un allongement du temps de survie en anticipant la découverte, sans retarder le moment réel du décès. Nul doute que la présence, au stade I de la maladie, de métastases occultes ou de cellules cancéreuses circulantes, alimente l'importance de ce biais. Le meilleur moyen de l'éliminer est d'apprécier la survie en fonction de l'entrée dans l'étude plutôt qu'à partir de la découverte de la lésion [3].

### Le biais de durée (lengths time bias)

Il existe des tumeurs agressives, rapidement évolutives, et d'autres de très lente évolution. A l'évidence, un dépistage systématique à intervalles rapprochés va saisir une proportion élevée de ces tumeurs de croissance lente, qui restent très longtemps asymptomatiques. La conséquence en est une survie moyenne artificiellement prolongée [3].

### Le biais de sur-diagnostic (over diagnosis bias)

Ce biais est le plus sournois. Il résulte du dépistage de tumeurs dont la croissance est à ce point lente que le patient mourra d'une autre affection. La tumeur n'est pas la cause du décès. Ce biais constitue la forme extrême du biais de durée. La découverte de telles tumeurs fausse de manière irréversible le taux de survie d'une étude et lui confère un faux avantage définitif. Le biais de sur-diagnostic intervient aussi comme lié à la découverte de pseudo-cancers. Lorsque, sauf contre-indication, ces pseudo-cancers, identifiés uniquement dans la condition de screening systématique, sont traités comme de vraie maladie, il en résulte un taux de guérison faussement élevé. Ainsi en est-il des éventuels faux positifs d'une analyse cytologique [3, 6].

Conceptuellement, si le biais de sur-diagnostic fausse le taux de survie, il ne devrait pas affecter la mortalité spécifiquement liée au cancer. Néanmoins, ce biais est porteur de complications potentielles. Il implique, en cas de découverte d'une lésion pseudo-tumorale, la poursuite éventuelle d'investigations agressives et la mise en place de traitements parfois complexes. Ceux-ci sont de nature à augmenter le taux de mortalité du groupe exposé au screening, cette mortalité devant être attribuée, logiquement, au cancer du poumon.

Les études autopsiques révélant l'existence d'un très large réservoir de néoplasies non diagnostiquées donnent une réalité au biais de sur-diagnostic [7]. Il est établi que certains

adénocarcinomes ont des temps de dédoublement allant de 42 à 1486 jours [8]. Il faut donc, pour les plus lents, plus de 8 ans pour passer de la taille asymptotique de 5 mm à celle souvent encore non manifeste cliniquement de 3 cm. Enfin, quelques nodules découverts au screening sont des pré-cancéreses et quelques carcinomes bronchiolo-alvéolaires interrompent leur croissance pour des années. Ainsi, l'évidence expérimentale vérifie le concept théorique de sur-diagnostic.

Les études les plus rigoureuses n'échappent pas au risques des biais évoqués ci-dessus. La stricte logique permet même d'affirmer que le biais de sur-diagnostic est inévitable.

## Méta-analyse

La fondation Cochrane recense en 2002, dans une analyse systématique, 56 études de dépistage du cancer du poumon réalisées à l'aide de la radiographie thoracique conventionnelle [9]. Après élimination des travaux insatisfaisants au plan méthodologique, il en restent 7 s'intéressant à un collectif total de 245 610 patients. La conclusion est dans la lignée de la réflexion qui précède. En effet, la mortalité spécifiquement liée au cancer pulmonaire est significativement plus élevée dans le collectif soumis au screening le plus fréquent que dans le groupe contrôle (en général soumis à un dépistage moins fréquent).

Cet excès de mortalité résulte pour une part des effets des biais évoqués ci-dessus. S'y ajoute, probablement, le fait qu'un stress excessif lié au diagnostic du cancer chez un individu donné parfaitement asymptomatique peut induire une diminution des défenses immunitaires [10]. En outre, il semble établi que dans le domaine général du cancer, la capacité de gérer un stress (coping) est un facteur prédictif de survie indépendant [11].

## ELCAP ou le retour de la tentation

Les techniques radiologiques évoluent plus vite que la pensée médicale. La tomographie axiale computerisée permet actuellement une acquisition rapide, en une seule apnée, d'images dont la reconstruction par informatique permet de détecter des nodules pulmonaires de très petites tailles. Ainsi, dans le projet ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) où la performance de cette technique est confrontée à la radiologie conventionnelle, sur 1000 patients screenés, le taux de détection de lésions potentiellement malignes est nettement supérieur, soit 23% (233/1000) contre 7% seulement [12]. La prévalence des lésions malignes détectées

ne diffère que peu cependant; elle est de 12% pour la tomographie axiale et de 10% pour la radiologie conventionnelle. En outre, si l'on se réfère à la performance de la tomographie par rapport à la taille de la lésion, son avantage augmente encore par rapport à la radiologie conventionnelle. Ainsi, à cause d'une nouvelle technique, la tentation est de retour: obtenir, pour le couteau du chirurgien, tous les nodules pulmonaires au stade I. Le projet ELCAP est en cours. Il devrait durer au total 5 ans avant l'analyse finale.

Une réflexion sur le devenir d'un nodule malin en fonction de son diamètre dans le domaine de 0,5 à 3 cm aurait dû, cependant, précéder sa mise en chantier. En effet, il n'est pas vérifié que la lésion de 5 mm ait un meilleur pronostic que celle de 3 cm. Une analyse rétrospective de 510 patients, hommes et femmes, opérés pour un cancer pulmonaire non petites cellules, montre une survie semblable à 5 ans, que la lésion soit de 270 à 960 µm ou de 2340 à 3000 µm. Le taux reste à 80% [13]. Opérer plus précocement n'apporte donc pas de bénéfice.

Au stade précoce de la maladie, on ne meurt en principe qu'en raison de métastases inattendues ou par le couteau du chirurgien. C'est donc au niveau de la biologie elle-même qu'il faut chercher explication à ce phénomène.

La recherche de micro-métastases par anticorps anti-kératine dans des ganglions lymphatiques présumés négatifs à l'histologie conventionnelle, ramène un taux voisin de 20%, qui vaut aussi bien pour les cancers épidermoïdes que pour les adénocarcinomes, qu'ils soient peu ou bien différenciés. L'étude de Cheng et al. [14] montre, en outre, que les tumeurs de petite ou grande taille ont le même taux de métastases occultes. A l'inverse, le diamètre de la tumeur n'est pas différent, que les patients soient porteurs ou non de métastases occultes. La recherche de cellules cancéreuses circulantes par identification de cytokératine 19 montre un taux de positivité indépendant du stade de la tumeur [15]. A l'évidence, la taille de la tumeur n'est donc qu'un aspect parmi d'autres. Il faudrait ajouter au staging classique

obtenu par radiologie, toujours justifié, des éléments indispensables de biologie.

Si la tomographie axiale présente, dans le domaine de la détection des nodules pulmonaires, une sensibilité nettement plus élevée que la radiologie conventionnelle, elle n'échappe pas aux problèmes des biais méthodologiques évoqués ci-dessus. En effet, il y a là plus de place pour le biais de sur-diagnostic puisqu'il faudra plus de temps pour une tumeur de quelques millimètres et de lente progression pour aller au décès du patient. La probabilité d'une autre cause létale augmente donc en conséquence.

Un des avantages potentiels de l'approche par tomographie axiale computerisée est que, pour tous les nodules de diamètres inférieurs à 5 mm, et pour quelques-uns de 6 à 10 mm, le diagnostic de malignité se fonde sur un suivi radiologique rendu performant par les techniques de reconstruction [16]. Pour ces nodules, les risques potentiels liés aux investigations agressives sont minimisés pour un temps. Ceux liés au traitement ne changent pas pour autant. Les résultats ultérieurs devraient permettre de révéler l'importance de cet effet. Il faudra cependant se souvenir qu'une telle démarche, théoriquement, aggrave le biais d'anticipation. Une survie trop optimiste pourrait donc en ressortir.

## Conclusion

La réflexion présentée ci-dessus suggère donc que le screening par tomographie axiale computerisée porte en lui-même les germes d'un échec en raison de problèmes liés à la simple biologie des tumeurs d'une part, en raison de biais méthodologiques inhérents à la démarche elle-même d'autre part.

ELCAP envisage, pour l'Europe seulement, d'englober plus de 180 000 sujets (et non pas patients) sur une période de 3 à 10 ans. Plusieurs centres y vont déjà d'une approche non contrôlée, avec des études à un seul bras interventionnel [17]! De quoi faire virer le scepticisme à l'angoisse métaphysique.

## Références

- 1 Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;1:23:1-25.
- 2 Mountain CF. Staging for lung cancer, a critical evaluation. *Clin Chest Med* 2002;1:103-21.
- 3 Patz EF, Black WC, Goodman PC. CT screening for lung cancer: not ready for routine practice. *Radiology* 2001;221:587-91.
- 4 Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67(4suppl): 1155-64.
- 5 Marcus PM, Bergstrahl EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: Impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308-13.
- 6 Black CB. Overdiagnosis: an under-recognized cause of confusion and harm in lung cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2000;16:1280-2.
- 7 Farlane MC, Feinstein AR, Wells CK. The epidemiologic necropsy. *JAMA* 1987;258:331-8.
- 8 Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, et al. Evolution of peripheral adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor

- doubling time. *Am J Roentgenol* 2000;174:763-8.
- 9 Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer (Cochrane Review) in: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
- 10 Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreuz D, Kutz LA, MacCallum R, Courtney ME, et al. Stress and immune response after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:30-6.
- 11 Faller H, Bulzebruck H, Drings P, Lang H. Coping, distress and survival among patients with lung cancer. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:756-62.
- 12 Henschke CI, McCawley DI, Yankelewitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
- 13 Patz EF, Rossi S, Harpole DH, Herndon JE, Goodman PC. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:1568-71.
- 14 Chen ZI, Perez S, Holmes EC, Wang HJ, Coulson WF, Wen DR, et al. Frequency and distribution of occult metastases in lymphnodes of patients with non-small-cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:493-8.
- 15 Peck C, Sher YP, Shih JY, Roffler SR, Wu CW, Yang PC. Detection and quantitation of circulating cancer cells in the peripheral blood of lung cancer patients. *Cancer Res* 1998;58:2761-5.
- 16 Leef JL, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am* 2002;40:123-43.
- 17 Van Klaveren RJ, Habbema JDF, Pedersen JH, de Konig HJ, Oudkerk M, Hoogsteden HC. Lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur Respir J* 2000;13:857-66.