



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Recommandations de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société de pneumologie de langue française, et de la Société d'imagerie thoracique sur le dépistage du cancer bronchopulmonaire par tomодensitométrie à faible dose d'irradiation



Recommendations of French specialists on screening for lung cancer

S. Couraud^{a,b,*}, G. Ferretti^{b,c}, B. Milleron^b,
A. Cortot^{b,d}, N. Girard^{b,e}, V. Gounant^{b,f}, F. Laurent^g,
O. Leleu^{b,h}, E. Quoix^{b,i}, M.-P. Revel^j, M. Wislez^{b,k},
V. Westeel^{b,l}, G. Zalcman^{b,f}, A. Scherpereel^{b,d},
A. Khalil^{b,m}

^a Service de pneumologie aiguë spécialisée et cancérologie thoracique, hospices civils de Lyon, hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite, France

^b Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, Paris, France

^c Service de radiologie diagnostique et interventionnel, CHU de Grenoble-Alpes, Grenoble, France

^d Service de pneumologie et oncologie thoracique, CHU de Lille, Lille, France

^e Unité d'oncologie thoracique, institut Curie, Paris, France

^f Service d'oncologie thoracique, groupe hospitalier Bichat-Claude-Bernard, AP-HP, Paris, France

^g Service de radiologie, CHU de Bordeaux, Pessac, France

^h Service de pneumologie, centre hospitalier Abbeville, Abbeville, France

Disponible sur Internet le 23 février 2021

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sebastien.couraud@chu-lyon.fr (S. Couraud).

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.02.003>

0761-8425/© 2021 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ⁱ Service de pneumologie, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France^j Service de radiologie, hôpital Cochin, Paris, France^k Service d'oncologie thoracique, hôpital Cochin, Paris, France^l Service de pneumologie et cancérologie thoracique, CHU de Besançon, Besançon, France^m Service de radiologie, groupe hospitalier Bichat-Claude-Bernard, AP-HP, Paris, France

Reçu le 30 mars 2020 ; accepté le 25 janvier 2021

Disponible sur Internet le 23 février 2021

Introduction

Avec plus de 33 000 décès en 2018, le cancer bronchopulmonaire est la première cause de mortalité, par cancer, en France (INCa/SPF/HCL/FranCIM, 2018¹) et dans le monde (GLOBOCAN, 2018 [1]). Les maladies tumorales représentant la 1^{re} cause de mortalité en France avec 29 % des décès (24 % pour les maladies cardiovasculaires) [2]. En outre, bien qu'elle ait atteint un plateau chez les hommes, l'incidence du cancer bronchopulmonaire reste en forte augmentation chez les femmes (+5,3 % par an). Le diagnostic est plus souvent porté à un stade avancé (68 % des patients nouvellement diagnostiqués) [3] ; et en dépit des progrès thérapeutiques actuelles, la survie à 5 ans des patients de stades avancés est de l'ordre de 15 % [4,5]. Inversement, lorsque le cancer est diagnostiqué au stade I et que la résection chirurgicale est possible, la survie à 10 ans dépasse 80 % [6,7].

Plusieurs examens sont inefficaces, comme l'examen de dépistage : la radiographie thoracique, la cytologie des expectorations, la fibroscopie ou la Tomographie par émission de positon couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) [8–11]. L'examen tomographique thoracique à faible dose d'irradiation a été étudié dans 10 essais randomisés [12] (Fig. 1). Seuls deux d'entre eux disposent, toutefois, d'un effectif suffisant pour détecter une différence éventuelle de mortalité par cancer bronchopulmonaire avec une puissance suffisante : l'essai randomisé américain *National Lung Screening Trial* (NLST), avec 90 % de puissance pour détecter une différence de plus de 20 %, et l'essai NELSON (*Nederlands – Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*) (80 % de puissance pour détecter une différence de 25 % chez les hommes) [13,14].

Dans les suites de la publication des résultats positifs de l'essai NLST, en 2011 [13], un groupe d'experts français, issu de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), de la Société d'imagerie thoracique (SIT), représentant la Société française de radiologie (SFR), et du Groupe d'oncologie de langue française (GOLF), représentant la Société de pneumologie de langue française (SPLF), avait émis plusieurs propositions à propos d'un dépistage individuel du cancer bronchopulmonaire [15,16]. Le dépistage individuel était défini comme la proposition systématique d'un dépistage, tel qu'il est décrit des recom-

mandations, par un médecin, à un patient éligible, et ce, en dehors de tout programme organisé de manière nationale. Six ans plus tard, à l'occasion de la publication des résultats positifs de l'essai néerlandais-belge NELSON [17], ce groupe multidisciplinaire d'experts propose une actualisation des propositions en raison des nouvelles données impactant la teneur des propositions précédentes.

Méthodologie

Suite à un appel à manifestation d'intérêt de l'IFCT, de la SIT et du GOLF, un groupe national d'experts a été constitué. Les experts ayant participé à la réunion précédente ont été systématiquement conviés [15]. En amont de la réunion, plusieurs questions, correspondant aux têtes de chapitre figurant ci-dessous, ont été isolées et confiées à un binôme de deux experts (ci-après dénommés auteurs). Le binôme disposait, en outre, du texte complet correspondant issu des précédentes recommandations [16]. Tous les contributeurs (experts participants et auteurs) étaient physiquement réunis lors d'une séance de travail qui s'est tenue les 7 et 8 novembre 2018 à Lyon. Chaque binôme d'auteur présentait ensuite sa proposition de texte. Celle-ci était corrigée en direct et devait faire l'objet d'un consensus entre tous les participants. À l'issue de la réunion, certains passages de l'argumentaire ont été retravaillés par les binômes notamment en cas de survenue de nouvelles données. Le texte dans sa version finalisée a été approuvé sans réserve par l'ensemble des auteurs puis l'ensemble des contributeurs. Le niveau de preuve des recommandations du groupe a été gradé selon l'échelle de la Haute Autorité de santé (Tableau 1). Le texte final a ensuite été validé par les conseils scientifiques de la SIT et de la SPLF.

Faut-il proposer un dépistage du cancer bronchopulmonaire en France ?

En 2012, le groupe d'experts s'était prononcé en faveur d'un dépistage individuel, dans des conditions précises et des conditions d'éligibilité particulières, sur la base des résultats de l'essai NLST [13,15]. Cet essai randomisé américain consiste en la réalisation d'un dépistage annuel par radiographie ou tomographie, pendant 3 années consécutives chez 53 454 fumeurs, âgés de 55 à 74 ans, ayant un tabagisme cumulé d'au moins 30 paquets-années, actif ou sevré depuis moins de 15 ans [10]. Les résultats retrouvent une réduction significative de la mortalité par cancer bronchopulmonaire de 20 % (IC 95 % : 6,8–26,7 ; $p = 0,004$), et de

¹ Site internet de Santé Publique France accessible à <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018> [accédé le 05/07/2019].

Essai (Pays)	Bras contrôle	Rythme des scanners (ans)								N° exp. / n° cont.	Age							Tabac	Autres critères d'inclusion	Interp. Nodule	Résultat Mortalité par cancer du poumon (mortalité globale)	Durée du suivi		
		0	1	2	3	4	5	6	7		8	4	5	6	6	7	7						8	
DEPISCAN FR	Radio.									385 380										>350g/j >20ans Ex. <15a		NELSON	Non évalué	<2 ans
NLST US	Radio.									26722 26732										>30P1 Ex<15a		NLST Homes	-20% [0.73-0.93] (+6.7% [0.86-0.99])	6,5ans
DANTE IT	Radio T0 puis observ.									1264 1186											Hommes uniquement	NLST Homes	Groupe avec MILD -17% [0.61-1.12] (+3.5% [0.14-1.09])	8 ans
MILD IT	Observ.									2376 1723										>20PA Ex<10a		NELSON	-39% [0.39-0.95] (-20% [0.62-1.03])	10 ans
DLCST* DK	Observ.									2052 2052											VEMS >30%		+3% [0.66-1.6] (+2% [0.82-1.27])	5 ans
ITALUNG* IT	Observ.									1613 1593													-30% [0.47-1.03] (-7.7% [0.67-1.03])	10 ans
LUSI* DE	Observ.									2029 2023										>15cig/j >25a OR >10cig/j >30a Ex. <10y		NELSON	M: -6% [0.54-1.63] F: -69% [0.10-0.96]	8,8 ans
NELSON US	Observ.									7907 7915													M: -24% [0.61-0.90] F: -33% [0.38-1.14] (M +1% [0.92-1.11])	11 ans
UKLS* UK	Observ.									2028 2027											LLPe5%		Non rapporté	-
JECS JP	Radio.									17500 17500										<30PA			En cours	-
AME ES	Observ.									3512 3145										>20PA Ex. <15a	ATCO fam / pers. cancer Exp. Professionnelle, tabac passif, huiles de cuisson	NLST Homes	En cours	-

Figure 1. Essais randomisés ayant investigué la tomographie à faible dose d'irradiation comme test de dépistage du cancer bronchopulmonaire.

Tableau 1 Grade des recommandations utilisées (HAS).

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des enquêtes cas-témoins (niveau 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau 4)
AE	Accord d'expert En l'absence d'étude, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires

la mortalité globale de 6,7 % (IC 95 % : 1,2–13,6 ; $p=0,020$), chez les patients dépistés par examen tomographique à faible dose, par comparaison à un dépistage par radiographie thoracique. Depuis, les résultats de plusieurs essais ont été rapportés (Fig. 1). L'essai randomisé DLCST (*Danish Lung Cancer Screening Trial*) ne retrouve pas d'amélioration de la mortalité par cancer. Toutefois, plusieurs limites affectent cet essai pour cet objectif. En premier lieu, il n'était pas prévu pour démontrer de réduction de mortalité spécifique mais pour être analysé de manière groupée avec l'essai NELSON. C'est la raison pour laquelle l'effectif est modeste. En outre, les résultats publiés sont précoces, après un suivi médian de 5 ans [18]. De même, les résultats à 10 ans de l'essai ITALUNG ne sont pas positifs mais souffrent des mêmes limites en ce qui concerne la puissance [19]. Des résultats groupés des essais italiens DANTE (*Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging Techno-*

logy and molecular assays) et MILD (*Multicentric Italian Lung Detection*), après une surveillance médiane de 8 ans, ont été publiés [20]. Ils ne montrent pas de bénéfice significatif sur la mortalité à ce stade. Les investigateurs de l'essai MILD ont rapportés à nouveau leurs résultats, cette fois après 10 ans de surveillance de la cohorte [21]. Alors que cet essai n'est pas prévu pour détecter de différence de mortalité mais pour évaluer deux rythmes de surveillance, annuel ou bisannuel, les résultats montrent à présent un bénéfice dans les bras dépistages (analysés ici de manière groupée) avec une réduction significative de mortalité par cancer bronchopulmonaire de 39 %. Des résultats de l'essai allemand LUSI ont également été rapportés après un suivi médian de 8,8 ans. L'effectif de cet essai ne lui permet pas non plus d'avoir la puissance pour détecter une différence significative en termes de mortalité spécifique (0,74 [95 % CI : 0,46–1,19] ; $p=0,21$). Toutefois, la différence

de mortalité chez les femmes était significative (HR = 0,31 [95 % CI : 0,10–0,96], $p = 0,04$) [22]. Enfin, et surtout, les résultats à 11 ans de l'essai NELSON ont été récemment publiés [17]. Les résultats de cet essai étaient particulièrement attendus puisqu'il dispose d'une puissance suffisante pour détecter une différence de mortalité par cancer bronchopulmonaire chez les hommes. L'étude NELSON [20] a des critères d'inclusion différents de ceux du NLST (en particulier, un âge limite inférieur à 50 ans). Dans cette étude, le rythme des examens tomodensitométriques est différent : d'abord à T0 (prévalence), puis à 1 an, 3 ans et un examen optionnel à 5,5 ans. La différence fondamentale par rapport à l'essai NLST réside dans la gestion des positifs qui est basée sur la mesure volumétrique et l'évolution à 3 mois chez les sujets présentant des nodules de 50 à 500 mm³. L'essai est positif, sans qu'il n'ait été besoin d'en faire une analyse groupée avec d'autres essais (comme cela était initialement envisagé), après un suivi de 11 ans. Il existe en effet une réduction significative du risque de décès par cancer bronchopulmonaire, dès la 8^e année, de l'ordre de 25 % chez les hommes et de 40 à 60 % chez les femmes [17]. Enfin, les études UKLS (*United Kingdom Lung Screening*) et J ECS (*Japanese randomized trial for evaluating the Efficacy of low-dose thoracic CT Screening for lung cancer in non-smokers and smokers*) n'ont pas encore rapporté de résultats consolidés.

Nous bénéficions également de quelques travaux français plaçant pour l'implémentation de ce dépistage. Une étude de modélisation a été menée à partir de données démographiques de la population française et des données publiées avant les résultats de l'étude NELSON. La population éligible en France est comprise entre 1650 millions (critères NLST stricts) et 2283 millions de personnes (critères NLST élargis aux 50–55 ans comme dans NELSON) environ. Le coût de ce dépistage pourrait être supporté par une élévation minimale (de l'ordre de 10 centimes d'euros) du prix du paquet de cigarettes [23]. Une étude de cohorte prospective est actuellement menée dans la Somme (DEP KP 80, Dépistage du Cancer du Poumon dans la Somme) [24]. Elle démontre la faisabilité et l'efficacité d'un dépistage du cancer bronchopulmonaire par tomodensitométrie thoracique à faible dose d'irradiation annuelle. Les critères d'inclusion sont ceux de l'étude NLST et l'algorithme décisionnel est adapté de l'étude NELSON. Mille trois cent sept sujets ont été inclus en 2 ans et demi avec un taux de participation de 73 %. Le taux de positivité du dépistage est de 5,7 %. Parmi ces dépistages positifs, on note 45 % de cancers confirmés ($n = 24$) dont 75 % de stades précoces (0 à II).

Au total, les auteurs de ce document considèrent que ces résultats sont suffisants pour préconiser l'implémentation du dépistage en France en débutant par la mise en place d'expérimentations de grande ampleur dans des territoires pilotes.

#1 Sur la base des deux seules études randomisées dont la taille de l'effectif confère une puissance suffisante, il a été démontré que le dépistage par examen tomodensitométrique à faible dose d'irradiation réduisait significativement la mortalité spécifique par cancer bronchopulmonaire. Ainsi, en accord

avec toutes les recommandations internationales, les experts renouvellent leur recommandation en faveur du dépistage individuel du cancer bronchopulmonaire en France dans les conditions précisées dans ce document (grade A).

#2 Face à la rareté des données disponibles sur la faisabilité de ce dépistage en France, les auteurs recommandent l'organisation et le financement très rapide d'expérimentations prospectives menant à la mise en place d'un dépistage organisé du cancer bronchopulmonaire à l'échelle nationale si elles sont concluantes (grade AE).

#3 Le dépistage du cancer bronchopulmonaire repose sur la réalisation d'un examen tomodensitométrique thoracique à faible dose d'irradiation, sans injection de produit de contraste (grade A).

À qui proposer un dépistage individuel du cancer bronchopulmonaire ?

Le groupe de travail a considéré que le dépistage devait être exclusivement proposé aux personnes dont les caractéristiques les auraient rendues inclusibles dans les essais NLST ou NELSON (Fig. 1 et Tableau 2) [15,25]. Par conséquent, le dépistage doit être proposé chez les individus âgés de 50 à 74 ans fumant ou ayant fumé (sevrage ≤ 10 ans) plus de 15 cigarettes par jour pendant au moins 25 ans ou plus de 10 cigarettes par jour pendant au moins 30 ans.

Dans les deux essais NELSON et NLST, la limite supérieure de l'âge d'entrée dans le dépistage est de 74 ans. Aux États-Unis, l'USPSTF recommande le dépistage jusqu'à 80 ans sur la base d'une étude de comparaison de modèles menée sur des cohortes de fumeurs américains avec les résultats de l'étude NLST [26]. En l'absence de données issues d'études prospectives et européennes, le groupe de travail a décidé de ne pas proposer d'extension de la limite d'âge de début du dépistage au-delà de 74 ans et propose que cette population soit l'objet de projets de recherche.

Dans l'essai NLST, les individus ex-fumeurs depuis moins de 15 ans pouvaient être inclus. Dans l'essai NELSON, seuls les ex-fumeurs depuis moins de 10 ans pouvaient être inclus. Les auteurs de ce document considèrent que les individus éligibles selon tous les autres critères mais ayant arrêté de fumer depuis plus de 10 ans mais moins de 15 ans peuvent bénéficier d'un dépistage (option).

De nombreux travaux ont étudié l'apport de scores de risque, intégrant de nouvelles variables, pour optimiser la population à dépister. L'objectif de ces scores est d'améliorer la performance du dépistage en diminuant, par exemple, le nombre nécessaire d'individus à dépister pour détecter un cancer ou afin d'éviter un décès [27]. Ces scores sont fondés sur des données cliniques et/ou radiologiques et semblent pertinents [28–30]. Toutefois, aucun d'entre eux n'a été comparé de manière prospective

Tableau 2 Critères d'inclusion, de non-inclusion, et de sortie pour le dépistage individuel du cancer bronchopulmonaire.

Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion	Critères de « sortie »
<p>Âge compris entre 50 et 74 ans ; et tabagisme > 10 cigarettes/j pendant > 30 ans ou > 15 cigarettes/j pendant plus de 25 ans ; et tabagisme actif ou sevré depuis ≤ 10 ans ou ≤ 15 ans (OPTION) Et acceptation du dépistage après information éclairée Et volontaire pour une démarche d'aide au sevrage tabagique</p>	<p>Impossibilité de monter deux étages d'escalier sans s'arrêter Poids ≥ 140 kg Antécédent personnel de scanner thoracique de moins de 1 an (hors scanner de dépistage) Antécédent personnel de cancer bronchopulmonaire de moins de 5 ans ou sous traitement Antécédent personnel de cancer en cours de surveillance par imagerie thoracique Co-morbidité sévère contre-indiquant les possibilités thérapeutiques ou les explorations diagnostiques thoraciques invasives Symptomatologie respiratoire actuelle ou récente évocatrice de cancer (hémoptysie, amaigrissement, infection pulmonaire récente)</p>	<p>Durée de sevrage tabagique supérieure à 10 ans (15 ans en option) Âge supérieur à 74 ans après 3 scanners (hors études) Survenue d'un critère de non-inclusion</p>

dans un essai randomisé. Concernant les autres facteurs de risque de cancer bronchopulmonaire (expositions professionnelles et environnementales, rares prédispositions familiales, comorbidités), il n'y a pas suffisamment de données dans la littérature pour recommander une attitude précise.

Les personnes doivent s'inscrire volontairement dans la démarche de dépistage, après une information complète sur ses risques et bénéfices potentiels (voir ci-après). Un temps de réflexion peut être nécessaire avant d'engager le dépistage. En cas de tabagisme actif, le fumeur doit accepter de s'inscrire dans une démarche d'aide au sevrage tabagique, et d'être orienté vers les professionnels et/ou les organismes en charge de la lutte contre le tabac (<http://www.tabac-info-service.fr>). Une forte incitation au sevrage doit être systématique à chaque visite liée au dépistage et les professionnels de la tabacologie devront être formellement intégrés [31]. Aucune stratégie précise d'aide au sevrage n'a démontré sa supériorité par rapport à une autre dans cette situation [32–34].

Les personnes présentant des symptômes ou des signes cliniques évocateurs de cancer bronchopulmonaire – hémoptysie, amaigrissement de plus de 10 % du poids de forme, et/ou infection pulmonaire dans l'année précédente, doivent faire l'objet d'investigations diagnostiques immédiates, et ne sont donc pas éligibles pour un dépistage. De même, il n'est pas recommandé de proposer un dépistage aux personnes présentant des critères d'inéligibilité aux essais NELSON et/ou NLST (Tableau 2), dont l'existence de comorbidité sévère contre-indiquant les explorations thoraciques invasives et ainsi tout traitement chirurgical. L'examen tomodynamométrique de dépistage ne se substitue pas à un ou des examens diagnostiques en cas de suspicion de maladie respiratoire. Enfin, les personnes aux antécédents de cancer font l'objet d'une surveillance spécifique, et le groupe de travail recommande de ne pas les inclure dans un processus de dépistage individuel du cancer bronchopulmonaire.

#4 Un dépistage individuel du cancer bronchopulmonaire doit être proposé, après information et en l'absence de critères d'exclusion, à partir de 50 ans chez les fumeurs actuels ou les fumeurs sevrés depuis moins de 10 ans et ayant fumé plus de 15 cigarettes/j pendant 25 ans ou plus de 10 cigarettes par jour pendant plus de 30 ans. L'âge limite supérieur de l'entrée dans le dépistage est de 74 ans (grade A).

#5 En option, les individus éligibles selon les critères ci-dessus mais étant sevrés depuis plus de 10 ans mais moins de 15 ans sont éligibles (grade AE).

#6 Les personnes aux antécédents de cancer, présentant des signes cliniques évocateurs de cancer, ayant bénéficié récemment d'un examen tomodynamométrique thoracique pour une autre cause, ou atteints de comorbidité(s) sévère(s) contre-indiquant les explorations thoraciques invasives, sont inéligibles au dépistage (grade A).

Quelle est la durée optimale du dépistage ?

Peu de données prospectives sont disponibles sur la durée optimale d'un programme de dépistage du cancer bronchopulmonaire chez des sujets à risque. La cohorte de l'étude ELCAP a été comparée à une cohorte de fumeurs n'ayant pas fait l'objet d'un dépistage (CARET). Dans cette étude, il apparaît clairement que l'interruption du dépistage est associée à une augmentation du taux de mortalité par cancer bronchopulmonaire [35]. Veronesi et al. ont aussi montré que le taux de détection du cancer bronchopulmonaire, sur une longue durée de dépistage annuel, reste stable dans le temps [36,37].

D'autres éléments justifient la poursuite régulière du dépistage : l'analogie avec les programmes de dépistage

d'autres cancers, la nécessité théorique d'un dépistage continu dans la recherche des cas, le fait que des cancers aient été découverts lors de chaque examen tomodensitométrique de dépistage annuel dans l'essai NLST – respectivement 1 %, 0,7 % et 0,9 % aux examens successifs [13]. La persistance de l'efficacité du dépistage au-delà de 3 à 5 ans a été récemment confirmée dans l'étude NELSON dans laquelle le 4^e examen de dépistage est réalisé 5,5 ans après inclusion. Ce dernier tour a donc concerné 5279 personnes, soit 68 % des sujets du bras expérimental initialement inclus dans l'étude. Au total, ce sont encore 43 cancers qui ont été détectés, soit un taux de 0,8 %, sur 2 % de tests positifs ($n = 105/5279$) et une valeur prédictive positive (VPP) du test de 41 % correspondant à la moyenne des VPP des 4 tomodensitométries effectuées sur cette période [38]. De fait, à 5,5 ans, et jusqu'à 11 ans, le nombre cumulé de cancers bronchopulmonaires détectés reste significativement plus élevé dans le bras dépistage par rapport au bras contrôle. Enfin, à 8, 9 et 10 ans, le risque relatif de décès par cancer bronchopulmonaire chez les hommes est diminué de 24 %, et de 22 % à 11 ans. Chez les femmes, la mortalité par cancer est significativement réduite de 54 %, 59 % et 48 % aux années 7, 8, et 9, respectivement [17].

Plus récemment, les données à 10 ans de l'essai randomisé MILD ont été rapportées. Dans cet essai, le dépistage a été poursuivi pendant 10 ans, de manière annuelle ($n = 1190$) ou bisannuelle ($n = 1186$), et comparé à un groupe contrôle [21]. L'essai montre une diminution globale de la mortalité par cancer, mais ce bénéfice est plus important à partir de 5 ans. Ainsi, à 10 ans, le risque global de décès, ajusté sur le sexe, l'âge et le tabagisme (en PA) est significativement diminué de 32 %, et celui de décès par cancer bronchopulmonaire de 68 %. Ces données montrent, de façon convaincante, que le dépistage reste efficace sur la diminution du risque de décès par cancer bronchopulmonaire en étant poursuivi au moins 10 ans.

#7 Le dépistage du cancer bronchopulmonaire peut être poursuivi pour une période minimale d'au moins 5,5 à 10 ans (grade A).

Quel sont les intervalles conseillés entre deux examens tomodensitométriques de dépistage ?

L'intervalle optimal entre deux examens tomodensitométriques de dépistage reste discuté. Dans une analyse intermédiaire, l'essai MILD a montré une augmentation de l'incidence cumulative de cancers bronchopulmonaires dans le groupe annuel par rapport au groupe bisannuel (en excluant les opacités en verre dépoli pur), tandis qu'il retrouvait une augmentation (non significative) des stades plus avancés dans le groupe bisannuel. Il n'y avait pas non plus de différence entre ces deux groupes en termes de mortalité, de performance (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives), ou dans le nombre de cancers bronchopulmonaires d'intervalle (détectés entre

deux examens de dépistage), malgré la rythmicité différente [39–41].

L'essai NELSON a utilisé un espacement incrémental des examens de dépistage : à 1 an, puis à 2 ans, puis à 2 ans ½ (en option). En comparaison avec le premier tour de dépistage (intervalle 1 an), le 4^e examen (intervalle 2 ans ½) a permis de détecter significativement moins de cancers de stade IA (60,9 % vs 75,9 %), et plus de cancers de stade IIIB/IV (17,3 % vs 6,8 %, $p = 0,02$). De même, en comparaison avec l'intervalle précédent, le dernier intervalle de 2 ans ½ permet de détecter moins de stade IA (60,9 % vs 72,7 %) et plus de stades IIIB/IV (17,3 vs 5,2 %), mais de manière non significative ($p = 0,10$). Toutefois, si le nombre de cancers détectés dans le 4^e examen (à 5 ans ½) est légèrement plus faible qu'aux tours précédents, cette différence n'est pas significative, donnant lieu à une performance de dépistage (taux de détection de cancers bronchopulmonaires) non inférieure aux autres espacements. Par contre, en comparaison avec les examens précédents, plus de cancers d'intervalle ont été observés pendant cette période de 2,5 ans entre les 3^e et 4^e examens de dépistage [38]. L'analyse des 2 premiers intervalles avait, par ailleurs, montré qu'un intervalle de 2 ans entre le 2^e et le 3^e examen de dépistage n'entraînait pas d'augmentation significative de stades plus avancés, en comparaison avec l'intervalle de 1 an entre le 1^{er} et le 2^e examen ($p = 0,09$) [42].

Ces résultats plaident donc, en l'absence de personnalisation du risque, pour ne pas dépasser un intervalle de deux ans entre deux examens tomodensitométriques. Une modélisation effectuée à partir des données de l'essai NELSON a montré que la réduction de la mortalité serait plus importante avec des intervalles plus courts entre les examens de dépistage : réduction de 11 à 21 % avec un dépistage annuel, contre une réduction de 6,5 à 9,6 % avec un dépistage bisannuel, et de 4,6 à 6 % avec un dépistage tous les 3 ans. Le dépistage annuel s'avère donc plus coût-efficace si on prend en compte le nombre d'années de vie sauvées pour 100 000 sujets et les coûts économisés [43,44]. Par ailleurs, un autre travail dérivé de l'essai NELSON montre que la phase préclinique moyenne des adénocarcinomes de stade IA (le temps pour passer d'un stade IA à un stade II) est significativement plus longue chez les femmes (2,44 ans) que chez les hommes (1,82 ans), tandis que de telles différences ne sont pas observées entre les sexes pour les autres histologies [45].

De même, le résultat des examens tomodensitométriques, lors des examens précédents, semble être un élément prédictif important [46]. Ainsi, des analyses post hoc de l'essai NLST montrent que l'incidence et la mortalité sont inversement associées à un examen initial négatif et que cet effet est renforcé lorsque les deux précédents examens sont négatifs. Les autres variables, significativement associées au risque de diagnostic de cancer, sont un antécédent rapporté de BPCO (*Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive*) et la présence d'emphysème à l'examen tomodensitométrique [47].

Ces données ont d'ailleurs été confirmées dans l'étude NELSON. Le risque de cancer bronchopulmonaire au 4^e examen a ainsi été calculé à 0,6 % pour un sujet qui aurait eu les 3 examens précédents négatifs, contre 1,6 % pour un sujet ayant eu au moins 1 résultat indéterminé (mais jamais un test positif), et 3,7 % en cas de résultat indéterminé au

3^e examen (contre 0,6 % si le troisième examen donne un résultat négatif) [38]. Enfin, il avait été montré, dans cette même étude, que le risque de cancer était corrélé au temps de doublement et au volume initial du nodule [48].

Certains auteurs ont ainsi suggéré de personnaliser l'intervalle de dépistage après le 2^e examen de dépistage, en fonction du risque individuel de cancer, selon un score de prédiction type PLCO_{m2012} (*Prostate Lung Colon Ovary model 2012*) ou selon les données radiologiques de l'examen de départ. Très récemment, l'équipe ayant développé le modèle PLCO de prédiction de risque de cancer a développé, puis validé, un modèle prenant en considération le résultat de l'examen antérieur en plus des variables du score PLCO_{m2012} [46]. Ainsi, chez les sujets à risque (PLCO > 1,3 % pour le NCCN [*National Cancer Centers Network*] ; ou > 2 % dans la cohorte *Cancer Care Ontario pilot study*), la rythmicité devrait rester à 1 an, alors qu'avec des scores inférieurs, une rythmicité de 2 ans pourrait être proposée. Ce choix d'intervalle fondé sur le risque individuel serait bien sûr plus économique, et épargnerait une exposition aux radiations par l'augmentation de l'intervalle de dépistage des sujets à plus faible risque. Toutefois, cette stratégie n'a jamais été testée de manière prospective.

#8 Dans l'état actuel des connaissances et en l'absence de personnalisation du risque, il est recommandé de ne pas dépasser un intervalle de deux ans entre deux examens tomодensitométriques (grade B).

#9 Dans l'attente d'études spécifiques, il semble raisonnable de proposer deux examens tomодensitométriques espacés de 1 an puis un examen tomодensitométrique bisannuel chez les sujets ayant les deux premiers examens négatifs et lorsqu'il n'y a pas de facteurs de risque de cancer bronchopulmonaire autre que le tabac (dont la présence d'emphysème ou un antécédent de BPCO) ; le rythme restera annuel en présence de facteurs de risque et/ou d'examen antérieurs avec un résultat intermédiaire (grade AE).

Quelles sont les modalités pratiques du dépistage ?

Le dépistage du cancer bronchopulmonaire est conduit avec un examen tomодensitométrique thoracique faible dose, réalisé sans injection intraveineuse de produit de contraste iodé, en mode volumique [49,50]. Le sujet est allongé en décubitus dorsal, bras au-dessus de la tête, et l'acquisition des images se fait sur un appareil multibarrettes (≥ 16 barrettes) lors d'une apnée après inspiration maximale, des apex aux récessus pleuraux inférieurs. L'épaisseur des coupes natives doit être inférieure ou égale à 1,5 mm, avec un chevauchement de 30 %, permettant une analyse volumétrique des anomalies.

Il n'existe pas de définition consensuelle d'une tomодensitométrie faible dose. Compte tenu de la diversité des machines utilisées, il n'est pas proposé de limite en termes de voltage ou de milli-ampérage, mais plutôt en termes

d'indice de dose scannographique du volume (IDSV)² avec l'objectif d'atteindre un IDSV volumique (IDSVvol) inférieur à 3 mGy (milli-Gray) pour un patient de corpulence standard (170 cm/70 kg) et par exemple : $\leq 0,4$ mGy pour un sujet de poids < 50 kg ; $\leq 0,8$ mGy pour un sujet de 50 à 80 kg ; et $\leq 1,6$ mGy pour un sujet de plus de 80 kg. Dans tous les cas, le produit dose longueur (PDL) devra rester inférieur à 100 mGy.cm (soit < 1,5 mSv [milli-Sievert]). Le PDL et l'IDSV doivent figurer sur le compte rendu d'imagerie. Les techniques d'ultrabasse dose (dose proche de celle délivrée par une radiographie thoracique face et profil) ne sont pas suffisamment validées pour être diffusées actuellement pour le dépistage. Les techniques, permettant d'optimiser le rapport entre dose d'irradiation et niveau de bruit de l'image, telles que la reconstruction itérative ou le *deep learning*, sont recommandées.

La lecture doit se faire sur console, à partir des coupes axiales dont l'épaisseur doit être au maximum de 1,5 mm, reconstruites en fenêtre et filtre parenchymateux et en fenêtre et filtre médiastinal ainsi qu'en reconstruction multiplanaire dirigée sur les anomalies détectées. Une analyse en reconstruction MIP (*maximum intensity projection*) en coupes de 5 à 8 mm doit être réalisée pour optimiser la détection des nodules solides périphériques [51]. L'utilisation d'un CAD (*computed assisted detection*) en second lecteur a montré une augmentation de la sensibilité de détection des nodules pulmonaires (76 %), que ce soit par rapport à un lecteur seul (50 %) ou à l'association de deux lecteurs (63 %) [52]. Dans le cadre d'une étude portant sur 400 examens tomодensitométriques, tirés au hasard dans l'étude NELSON (double lecture radiologique), 22 % des nodules ≥ 50 mm³, dont un cancer, ont été identifiés uniquement par le CAD [53]. Cette étude montre que la sensibilité de détection de la double lecture radiologique est de 78 %, contre 97 % pour le CAD, le CAD permettant de détecter 19 % de nodules supplémentaires. L'utilisation d'un seuil de détection des nodules fixé à 50 mm³ (équivalent à un diamètre moyen de 5 mm) permet de limiter les faux positifs du CAD [53]. Ces données ont été confirmées par une étude sur fantôme comparant 3 CAD de différentes marques et une double lecture radiologique pour des nodules solides et non solides ≥ 5 mm. La lecture par un lecteur et un CAD a une sensibilité constamment supérieure à celle de toutes les combinaisons de 2 CAD (97–99 % vs 85–88 %) [54]. Dans le cadre d'un dépistage organisé, l'implémentation systématique d'une seconde lecture par un CAD, avec un seuil de détection prédéfini, est une option plus réaliste qu'une double lecture radiologique. Les limites de l'utilisation du CAD sont l'augmentation du temps de lecture, la gestion des faux positifs, la moindre sensibilité de détection des nodules non solides [55]. L'introduction de l'intelligence artificielle (IA) devrait à terme améliorer la performance des CAD et pourra faire l'objet de recherches associées au dépistage grâce au *radio-banking* [56]. Un des avantages du CAD est d'être couplé à une évaluation volumétrique des nodules détectés permettant de les classer immédiatement selon les recommandations [57].

² Ou CTDI en anglais : *Computed Tomography Dose Index*. Voir http://www.sfnnet.org/data/upload/files/7_param%20C3%A8tres.param%20C3%A8tres.pdf.

L'interprétation des examens tomодensitométriques de dépistage doit être confiée à des radiologues spécialisés en imagerie thoracique ou ayant bénéficié d'une formation spécifique validée. La mesure du volume se fait à l'aide de logiciels sur la reconstruction en filtre standard. En cas d'impossibilité de mesure volumétrique, la mesure manuelle des nodules peut être réalisée selon les recommandations de la *Fleischner Society* portant sur les nodules de découverte fortuite [58]. La mesure manuelle du diamètre se fait sur des coupes axiales reconstruites en filtre et fenêtre parenchymateuse. Pour les nodules ≤ 10 mm, la taille du nodule est la moyenne du grand axe et du petit axe perpendiculaire. Pour les nodules > 10 mm ou les nodules de forme ronde, la mesure du plus grand diamètre suffit. Les mesures sont exprimées en millimètres, arrondies à la valeur entière la plus proche. Pour les nodules mixtes, le diamètre global ainsi que celui de la composante solide doivent être indiqués.

L'examen tomодensitométrique de dépistage doit d'abord être interprété seul, puis en comparaison avec toutes les imageries antérieures disponibles, y compris les plus anciennes, pour évaluer l'évolutivité des lésions. Le compte rendu doit préciser l'ensemble des éléments nécessaires pour déterminer la conduite à tenir [59]. Un compte rendu structuré permettra d'assurer la reproductibilité interlecteurs (cf. *Tableau 3*). Les fichiers images natives doivent être archivés sur un serveur central au format *digital imaging and communications in medicine* (DICOM) à des fins de contrôle qualité et de recherche.

Les sujets dépistés sont invités à faire réaliser les examens itératifs dans le même centre. Le changement de centre n'est pas recommandé mais la gestion centralisée des examens antérieurs pourrait permettre, le cas échéant, une comparaison indispensable des examens et comptes rendus. Tous les centres pouvant répondre aux contraintes techniques et organisationnelles, et disposant de radiologues ayant validé la formation, sont susceptibles de réaliser des examens de dépistage du cancer bronchopulmonaire.

#10 Le dépistage du cancer bronchopulmonaire est conduit avec un examen tomодensitométrique thoracique à faible dose d'irradiation, correspondant à un produit dose-longueur inférieur à 100 mGy.cm et à un IDSV adapté au poids du sujet, réalisé sans injection intraveineuse de produit de contraste iodé, avec mesure volumétrique des anomalies (grade A).

#11 L'utilisation d'un CAD (*Computer Assisted Detection*) en second lecteur est recommandée (grade AE).

#12 L'utilisation d'un compte rendu minimal commun est recommandée (grade AE).

Comment interpréter les examens tomодensitométriques de dépistage ?

Il existe plusieurs recommandations de prise en charge des nodules comme celles de la *Fleischner Society* [50,60] ou encore la classification LungRADS (*Lung CT Screening Reporting & Data System*) v1.1 de l'*American College of*

Radiology, récemment actualisée³, et donnant des définitions différentes à un test positif. Ces recommandations n'ont cependant pas fait l'objet d'évaluations prospectives comparatives. À côté de ces recommandations, on retrouve les protocoles des essais cliniques dont ceux des essais NLST et NELSON qui ont été testés prospectivement, dans le cadre d'un essai randomisé intégrant la définition d'un test positif, d'un test indéterminé (pour NELSON), ou d'un test négatif, ainsi que de chacun des algorithmes décisionnels associés. Dans NELSON, la définition d'un dépistage positif basée sur une combinaison du volume (taille), voire du temps de doublement volumique, offrait une VPP de 41 % versus 3,6 % pour l'étude NLST qui prenait en compte tous les nodules non calcifiés à partir de 4 mm et dont le taux de faux-positifs de 96 % avait été décrit [13,48,49,57]. Plusieurs analyses post hoc étaient programmées dans le cadre de l'essai NELSON afin de mieux identifier les anomalies à risque (seuils en termes de volume, ou de temps de doublement). Il est notamment apparu que les nodules incidents (non-présents à l'examen antérieur) peuvent être plus à risque de cancer [61,62]. Concernant les propositions de modifications de seuils des lésions, il semble toutefois que, bien qu'intéressantes en théorie, elles offrent des performances sensiblement inférieures au protocole initial, notamment en termes de VPP et de spécificité [48,63].

Dans un avis d'experts, publié par des auteurs ayant participé à des programmes de dépistage, dans 8 pays européens, ce sont ces nouvelles valeurs seuils – issues des études post hoc – qui sont recommandées pour les nodules solides [57]. Les récentes recommandations ERS/ESR (*European Respiratory Society et European Society of Radiology*) proposent d'utiliser ces nouveaux seuils [64]. Ces seuils de positivité sont différents selon que les nodules sont prévalents (100 à 300 mm³ et temps de doublement volumique à 600 jours) ou incidents (30 à 200 mm³ et temps de doublement volumique à 600 jours et restant inférieur à 200 mm³ [ou 8 mm]), ces derniers justifiant d'une attention plus importante. Cependant, la proposition du groupe d'experts français a été de suivre les règles d'interprétation utilisées dans le protocole NELSON initial, quel que soit le type de nodule, considérant que seules ces règles ont été validées par un essai prospectif randomisé [17,49]. Cette recommandation a nécessité un vote au sein du groupe de travail ($n=20$ votes exprimés) pour les nodules solides⁴ et les nodules en verre dépolis⁵.

L'analyse des examens tomодensitométriques de dépistage permet donc de différencier trois situations cliniques :

³ Site internet de l'*American College of Radiology, Lung CT Screening Reporting & Data System*, disponible sur <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>, accédé le 05/07/2019.

⁴ Pour les nodules solides : 13 votes en faveur de l'application des règles proposées dans le protocole NELSON [49], 5 votes en faveur de l'application des règles proposées en post hoc [48,57], 1 vote pour aucun des deux, 1 vote sans opinion.

⁵ Pour les nodules en verre dépolis : 10 votes en faveur de l'application des règles proposées dans le protocole NELSON [49], 5 votes en faveur de l'application des règles proposées par la *Fleischner Society* [60], 2 votes pour l'application des règles LungRADS[®] v1.1, 1 vote pour aucun des deux, 2 votes sans opinion.

Tableau 3 Éléments minimaux du compte-rendu du scanner de dépistage du cancer bronchopulmonaire.

Type	Variable (unité)
Données techniques	Produit dose longueur (mGy.cm) Dose délivrée (Sv) IDSV (mGy)
Caractérisation des nodules	Atténuation (solide/verre dépoli pur/mixte) Localisation (latéralité et lobe) Numéro de coupe au niveau du centre du nodule Éléments en faveur du caractère bénin (calcification ; densité graisseuse ; aspect de ganglion pulmonaire typique...) Caractère prévalent ou incident Morphologie (contours réguliers, spiculés, périsissural) Attraction des structures adjacentes (OUI/NON) Dimension Nodule solide : volume en mm ³ Verre dépoli pur : moyenne des deux diamètres Verre dépoli mixte : volume du contingent solide et moyenne des deux diamètres Temps de doublement volumique (jours) et comparaison aux examens antérieurs
Emphysème	Oui/non et nombre de lobe atteint
Calcifications coronaires	Méthode visuelle semi-quantitative
Autre(s) anomalie(s) justifiant une prise en charge : parenchymateuse, médiastinale, abdominale, autre...	

la première est celle d'un dépistage « positif », c'est-à-dire conduisant à une prise en charge en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du fait d'une probabilité élevée de cancer bronchopulmonaire [65] ; la seconde est celle d'un dépistage « négatif », ne mettant pas en évidence d'anomalie suspecte, et conduisant le sujet à poursuivre le programme de dépistage annuel. Enfin, le dépistage « indéterminé » n'est qu'un résultat temporaire devant conduire à la réalisation d'un examen tomodensitométrique de contrôle à 3 mois du précédent. Cet examen de contrôle sera lui aussi une tomodensitométrie à faible dose d'irradiation et sans injection de produit de contraste. La probabilité de malignité d'un nodule mis en évidence à l'examen tomodensitométrique dépend principalement de sa densité – solide, mixte ou en verre dépoli –, de son volume (ou diamètre), et de son caractère évolutif. En cas de nodules multiples, il convient d'appliquer la stratégie correspondant au nodule le plus suspect.

#13 Il est recommandé de suivre le protocole utilisé dans l'essai NELSON pour l'interprétation des examens tomodensitométriques, tant pour les nodules solides que pour les nodules en verre dépolis (mixtes et purs). Cette recommandation a fait l'objet d'un vote au sein du groupe de travail ($n=20$ votants) : 13/20 ont voté pour cette recommandation pour les nodules solides ; et 10/20 pour les nodules en verre dépoli (grade AE).

Stratégie décisionnelle pour les nodules solides

La première question face à un nodule solide est de déterminer si celui-ci présente des critères de bénignité (Fig. 1). Si le nodule est entièrement calcifié ou présente une calcification centrale sur deux plans de coupe orthogonaux, le dépistage est considéré comme négatif, quelle que soit la taille du nodule. Dans le cadre d'un dépistage, l'examen tomodensitométrique sera donc renouvelé un à deux ans plus tard. Les autres critères de bénignité d'un nodule sont : la présence d'un foyer de densité graisseuse (−40 à −120 Unités Hounsfield) au sein du nodule ou des caractéristiques évocatrices de ganglion intrapulmonaire (densité homogène solide, taille < 10 mm, distance de moins de 10 mm par rapport à la plèvre, localisation au-dessous du niveau de la carène, forme triangulaire, ovale, connexion à la plèvre par un fin septum) [15].

Pour les nodules solides, l'analyse se base prioritairement sur le volume ou à défaut la moyenne des diamètres du nodule (Fig. 2). Comme les nodules ne sont jamais parfaitement sphériques, il n'y a pas de stricte proportionnalité entre mesures de volume et mesures de diamètre. À des fins de simplification, les seuils de diamètre donnés ci-dessous ont été arrondis et ne sont, par conséquent, pas strictement corrélés aux seuils de volume correspondants. Rappelons également que le calcul du temps de doublement volumique à partir de deux évaluations

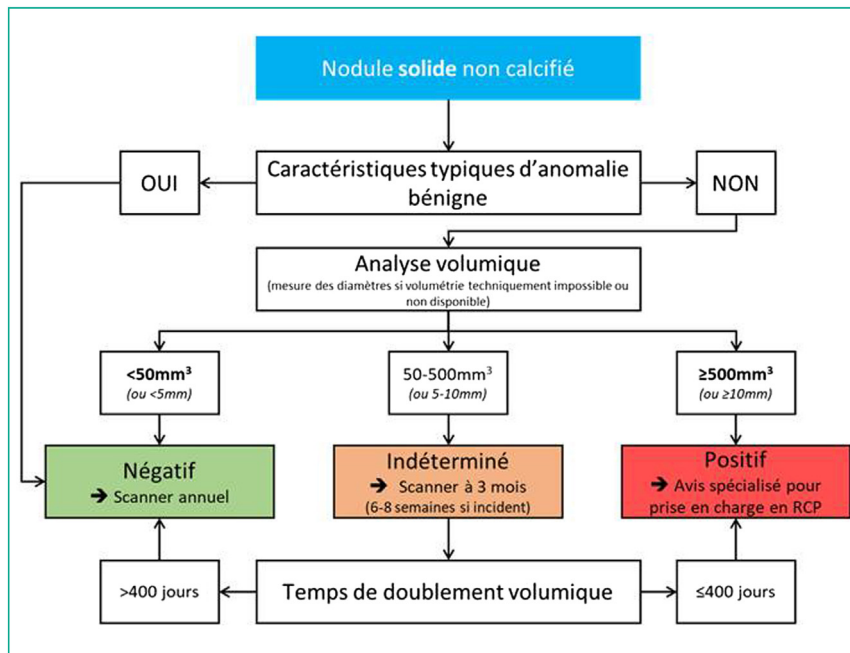


Figure 2. Proposition d'algorithme décisionnel face à un nodule solide (adapté de [49]).

volumétriques impose des paramètres d'acquisition identiques.

Pour les nodules mesurant moins de 50 mm³ (ou un diamètre inférieur à 5 mm), le dépistage est considéré comme négatif et le sujet sera convoqué pour la suite du dépistage. Pour les nodules dont le volume est d'au moins 500 mm³ (ou un diamètre d'au moins 10 mm), le dépistage est positif et le sujet confié à une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) afin de statuer sur le choix des investigations complémentaires. Pour les nodules de taille intermédiaire, le dépistage est initialement considéré comme indéterminé. Un examen de contrôle est recommandé trois mois plus tard (6–8 semaines pour les nodules incidents), avec comparaison du volume (ou à défaut du diamètre moyen) du nodule, et calcul du temps de doublement volumique. Si le temps de doublement est supérieur ou égal à 400 jours, le test sera considéré comme négatif et le sujet sera convoqué pour le rendez-vous suivant. À l'inverse, si le temps de doublement est de moins de 400 jours, le dépistage est alors considéré comme positif et le patient confié à une RCP (Fig. 2).

#14 En cas de nodule solide, si le volume est < 50 mm³, le dépistage est considéré comme négatif ; si le volume est ≥ 500 mm³, le dépistage est considéré comme positif. Dans les situations intermédiaires, un examen tomodensitométrique à 3 mois est recommandé (6–8 semaines pour les nodules incidents). Si le temps de doublement volumique est ≥ 400 jours, le test est considéré comme négatif. Si le temps de doublement volumique est < 400 jours, le test est considéré comme positif (grade A).

Stratégie décisionnelle pour les nodules contenant du verre dépoli

La spécificité de la prise en charge des nodules avec une composante en verre dépoli est liée, d'une part, à leur caractère souvent résolutif (50 % des cas environ), et lorsqu'ils persistent, à leur nature volontiers adénocarcinomeuse, mais généralement non ou peu invasive [60,66]. Ce sont ces lésions indolentes qui exposent le plus les sujets au risque de surdiagnostic [67,68]. La surveillance doit donc être favorisée pour éviter ce risque [57]. Par ailleurs, la reproductibilité des mesures volumétriques est plus faible dans ce cadre. On rappelle enfin que la Tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) n'a pas de place dans les nodules en verre dépoli pur.

La position des experts européens est de reprendre le schéma proposé par la *British Thoracic Society* [57,69]. Ce schéma est toutefois complexe et reste non validé prospectivement. Dans le présent document, nous proposons de suivre les règles proposées par le protocole NELSON et donc validées prospectivement [49]. Il distingue les nodules en verre dépoli purs et mixtes. Les nodules purs sont définis par la moyenne des deux diamètres. Une moyenne inférieure à 8 mm définit un dépistage négatif. Si la moyenne est égale ou supérieure à 8 mm, le dépistage est indéterminé et un examen tomodensitométrique est réalisé à 3 mois (6–8 semaines pour les lésions incidentes). Si aucune composante solide n'apparaît, le dépistage est considéré comme négatif ; alternativement il est considéré comme positif (Fig. 3). Il peut être souhaitable de considérer un avis spécialisé en cas de majoration de taille isolée (≥ 2 mm) d'une opacité en verre dépoli pure. Les nodules mixtes sont définis par la moyenne des deux diamètres et le volume du composant solide. L'algorithme décisionnel est un mélange

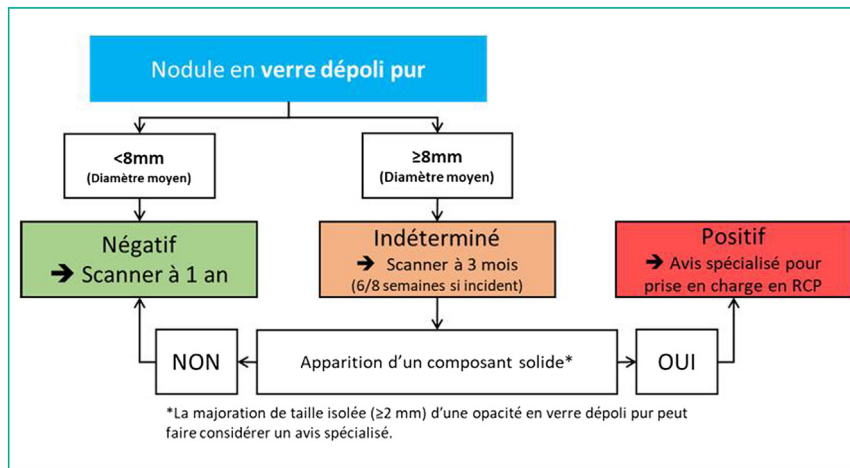


Figure 3. Proposition d'algorithme décisionnel face à un nodule en verre dépoli pur (adapté de [49]).

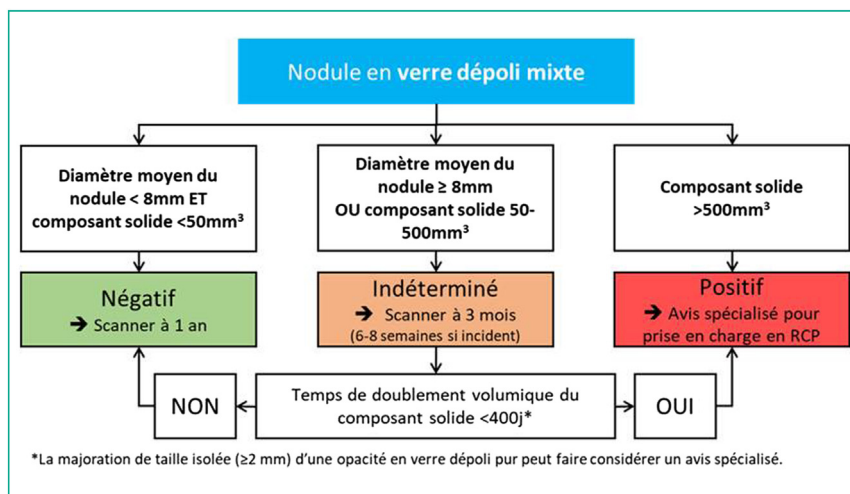


Figure 4. Proposition d'algorithme décisionnel face à un nodule en verre dépoli mixte (adapté de [49]).

des deux premiers en fonction de ces deux paramètres (Fig. 4).

#15 En cas de nodule en verre dépoli pur, le dépistage est considéré comme négatif si son diamètre moyen est inférieur à 8 mm ; indéterminé s'il est supérieur ou égal à 8 mm ; et positif s'il apparaît un composant solide (grade A).

#16 En cas de nodule en verre dépoli mixte prévalent, le dépistage est considéré négatif si le diamètre moyen du nodule est inférieur à 8 mm et le volume de la composante solide est inférieur à 50 mm³ ; comme indéterminé si le diamètre moyen est supérieur ou égal à 8 mm ou que le volume de la composante solide est compris entre 50 et 500 mm³ ; et comme positif si la composante solide a un volume supérieur ou égal à 500 mm³, ou si la composante solide est comprise entre 50 et 500 mm³ et qu'elle évolue rapidement (temps de doublement inférieur à 400 jours à l'examen tomodensitométrique intermédiaire) (grade A).

Quels éléments d'information donner aux personnes éligibles ?

Le dépistage d'un cancer n'a d'intérêt que s'il réduit la mortalité liée à ce cancer. Concernant le cancer bronchopulmonaire, trois études, dont une menée aux États-Unis (l'étude NLST portant sur plus de 50 000 personnes), et les deux autres en Europe (l'étude NELSON portant sur plus de 15 000 personnes et l'étude MILD sur 4000 personnes) montrent une réduction significative de la mortalité par cancer bronchopulmonaire. Ces résultats confortent l'intérêt de la mise en œuvre d'un tel dépistage avec cependant des inconvénients inhérents à tous les dépistages dont il faut informer les personnes (Annexe 1 et Annexe 2). Le principal point de l'information doit porter sur le risque élevé de découverte d'une anomalie, quelle qu'en soit la nature, ce qui peut conduire à des investigations invasives. En se fondant sur l'étude NELSON, sur 1000 personnes faisant l'objet d'un dépistage, 22 ont un résultat positif. Parmi elles, 9 ont in fine un cancer bronchopulmonaire. Il y avait donc 13 faux-positifs qui peuvent entraîner des explorations complémentaires futiles, consistant le plus fréquemment

en des examens d'imagerie plutôt que des procédures invasives, potentiellement sources de complications. L'information doit préciser le fait que le risque de cancer reste faible : entre 0,9 et 3,7 % dans une population éligible au dépistage [13,17]. Le retentissement psychologique de la découverte potentielle d'une anomalie sur l'examen de dépistage doit être abordé de même que le temps nécessaire à la confirmation ou non de la malignité, qui, parfois, peut être long. Néanmoins, plusieurs études de dépistage du cancer bronchopulmonaire par tomodensitométrie se sont intéressées à l'évolution de la qualité de vie et de l'anxiété des sujets dépistés et les données sont plutôt rassurantes [70–75].

Il faut y ajouter la possibilité d'induire un surdiagnostic, c'est-à-dire de dépister des tumeurs indolentes qui n'auraient pas eu de traduction clinique et ne seraient pas responsables du décès du sujet. Ce risque est toutefois probablement peu fréquent en ce qui concerne les cancers bronchopulmonaires, dont le temps de doublement est généralement court : 180 jours en moyenne [76,77]. L'évaluation du surdiagnostic est complexe dans ce domaine, allant de 0 % à 67 %, selon les études, et surtout les méthodes d'évaluation [19,78,79]. Dans l'étude NLST, sur 320 sujets dépistés pour éviter un décès par cancer bronchopulmonaire, on estime le nombre de surdiagnostics à 1,38 individus [78]. Très récemment, les résultats à long terme (12 ans) de l'essai NLST se sont montrés rassurants, évaluant le risque de surdiagnostic à seulement 3 % après exclusion des adénocarcinomes bronchiolo-alvéolaires/lépidiqes (correspondant morphologiquement aux opacités en verre dépoli) dont le risque de surdiagnostic est majeur, proche de 80 % [68]. Il apparaît donc que les nodules en verre dépoli purs ou sub-solides (qui ont un temps de doublement plus long qui peut excéder 400 jours) sont les plus à risque de surdiagnostic. Toutefois, il ne faut pas sous-estimer le potentiel dégénératif de ces lésions qui peuvent évoluer vers un cancer invasif, voire métastatique, parfois tardivement. Il s'agit donc parfois en fait de cancers à croissance lente [67,80] qui induisent, non pas un biais de surdiagnostic, mais un biais d'avance au diagnostic. Ces lésions nécessitent ainsi une surveillance longue et une évaluation collégiale experte.

Le respect des recommandations de prise en charge des nodules dépistés évite les investigations inutiles et le surtraitement. Dans l'étude NELSON, 264 nodules en verre dépoli ont été détectés chez 234 patients, soit 3,3 % des nodules détectés. Il faut souligner que plus de la moitié disparaissent lors du suivi confirmant leur nature bénigne, le plus souvent infectieuse. Vingt-huit des 33 nodules réséqués correspondaient effectivement à des CBNPC, dont 9 adénocarcinomes in situ. Seize des 19 cancers invasifs réséqués avaient un temps de doublement > 400 jours. Les autres nodules ont été surveillés [81]. Les nodules en verre dépoli incidents ne concernaient que 0,7 % des participants dans l'étude NELSON [82].

Le risque lié à l'irradiation induite par la répétition des tomodensitométries doit être discuté. Dans l'essai NLST, la dose moyenne des examens à faible dose était de 1,5 mSv. L'irradiation naturelle moyenne en France est de 2,9 mSv par an (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, 2015). Pour mémoire, une radiographie du thorax délivre

une dose de 0,05 mSv pour l'incidence de face, et de 0,2 mSv pour une incidence de face et de profil. Les personnes éligibles doivent donc être informées que la réalisation d'un examen tomodensitométrique de dépistage correspond au maximum à environ 6 mois d'exposition naturelle. Le risque de développer des cancers radio-induits ne peut pas être totalement écarté mais apparaît donc extrêmement faible en raison de l'âge des personnes concernées par le dépistage [83]. De plus, la réduction de la mortalité globale observée dans l'essai NLST suggère l'absence de conséquences significatives en termes de survie. Dans l'essai italien ITA-LUNG, ayant randomisé 3206 personnes pour un dépistage du cancer bronchopulmonaire par examen tomodensitométrique annuel pendant 5 ans versus l'absence de dépistage, la dose d'irradiation moyenne individuelle cumulée liée au dépistage a été comprise entre 6,2 mSv et 6,8 mSv ; 77 % de cette dose était liée aux examens de dépistage, et 23 % aux examens complémentaires effectués après un examen tomodensitométrique positif [84]. Certains auteurs mettent même en avant les effets délétères de la surestimation des risques liés à l'irradiation auprès des patients, surestimation qui pourrait entraîner une surmortalité prématurée certaine et prématurée par la non-détection de maladies graves, alors que le risque théorique lié à l'irradiation n'interviendrait que bien des années après l'examen réalisé [85]. Cependant, l'avènement des tomodensitométries *ultra low dose* délivrant à peu près la même dose qu'une radiographie du thorax (0,25 mSv) sans perte notable des capacités de détection d'un nodule va probablement rendre stériles ces discussions.

Enfin, l'information aux volontaires éligibles doit aborder la problématique du sevrage tabagique et évaluer le degré de dépendance au tabac. Les centres ACRIN (*American College of Radiology Imaging Network*) participant au NLST, soit 14 150 sujets inclus, disposaient de données sur le tabagisme. Dans une publication récente [86], les auteurs confirment que les sujets avec des scores de dépendance élevés présentaient un taux de cancer bronchopulmonaire plus important et une mortalité spécifique et globale plus élevée que la population avec des scores de dépendance bas. Le sevrage est donc un enjeu majeur. Dans l'étude NLST, 24 190 participants sont fumeurs actifs et 26 073 anciens fumeurs. Chez les anciens fumeurs du groupe contrôle, une réduction de 20 % de la mortalité spécifique par cancer bronchopulmonaire était obtenue après 7 ans d'abstinence, bénéfice équivalent à celui globalement obtenu par la tomodensitométrie. Les anciens fumeurs du groupe tomodensitométrie avaient une réduction de 30 % de la mortalité spécifique par cancer bronchopulmonaire, soit une réduction supplémentaire de la mortalité de 10 %. Après une abstinence de 15 ans, les participants du bras tomodensitométrie avaient une réduction de mortalité spécifique de 38 % [87]. Or, participer à un programme de dépistage peut avoir un impact sur le sevrage. Dans l'étude NLST, chaque année le nombre de fumeurs diminue [88]. Cette diminution est d'autant plus importante qu'une anomalie a été trouvée sur l'examen tomodensitométrique de dépistage et que la suspicion de cancer est forte. Le sevrage semble prolongé et durable chez ces participants. Pour toutes ces raisons, une aide au sevrage tabagique doit être systématiquement proposée. Le groupe de travail propose que ces

informations soient données oralement et accompagnées de documents écrits (Annexe 1).

#17 Une information précise doit être donnée aux personnes éligibles, avant la mise en œuvre d'un dépistage individuel du cancer bronchopulmonaire, à propos de l'intérêt du dépistage, des risques (dont le surdiagnostic) et du sevrage tabagique (grade AE).

Bien que l'efficacité du dépistage par examen tomodensitométrique thoracique à faible dose d'irradiation ne soit plus à démontrer, il reste de nombreux points à éclaircir pour optimiser ce dépistage. Plusieurs thématiques ont été jugées suffisamment importantes par le groupe de travail pour être investiguées en priorité :

- favoriser l'adhésion de la population éligible au programme de dépistage, dans sa globalité (en incluant le sevrage tabagique) semble être un point crucial ;
- optimiser la sélection de la population et identifier les sujets éligibles mais ne bénéficiant pas du dépistage semble également important. Pour ces deux points, les études groupées de sous-groupes pourraient s'avérer intéressantes ;
- enfin, il apparaît important de se consacrer à la *radiomics* et aux biomarqueurs dans ce cadre.

Enfin, des analyses coût-bénéfices-risque, adapté à chaque système de santé national, semblent essentielles.

Contributeurs

Pr. Fabrice Barlesi (Marseille), Dr Sébastien Bommart (Montpellier), Dr Pierre-Yves Brillet (Paris), Dr Olivier Castelnau (St Laurent du Var), Pr Pierre-Emmanuel Falcoz (Strasbourg), Dr Mathieu Lederlin (Rennes), Dr Franck Leduff (Ajaccio), Pr Etienne Lemarié (Tours), Dr Alain Makinson (Montpellier), Pr Charles-Hugo Marquette (Nice), Dr Bertrand Mennecier (Strasbourg), Dr Michaël Ohana (Strasbourg), Mme Béatrice Rulliat (Lyon), Dr Anne-Marie Ruppert (Paris), Mme Suzy Sauvajon (Lyon), Dr Patricia Soler-Michel (Lyon), Dr Jean Trédaniel (Paris).

Annexe 1. Proposition de fiche d'information sur le dépistage destinée aux personnes éligibles

Votre médecin vous a proposé d'effectuer un dépistage du cancer du poumon. Pourquoi ?

Parce que des études réalisées chez des personnes de votre tranche d'âge et ayant un tabagisme comparable au vôtre ont montré que le dépistage permet de réduire le risque de décès par cancer du poumon de plus de 20 %.

Comment se déroule ce dépistage ?

Vous passerez un examen tomodensitométrique (le plus souvent appelé scanner) à faible irradiation une fois par an pendant les deux premières années, puis le rythme sera déterminé par votre médecin, entre une fois tous les ans

ou une fois tous les deux ans. Ces examens sont tout à fait indolores et non invasifs.

Comme dans les dépistages de toutes formes de cancer, il arrive qu'une anomalie soit détectée, à la lecture de l'examen, pouvant être source d'inquiétude. Le médecin vous proposera alors des examens complémentaires. Toutefois, dans la plupart des cas, ces anomalies ne sont pas cancéreuses.

Quel est l'intérêt de ce dépistage ?

Alors qu'un cancer, découvert par des symptômes, est souvent à un stade avancé, le dépistage permet de découvrir précocement un cancer, de traiter et de guérir huit malades sur dix, et donc de réduire considérablement le nombre de décès par cancer du poumon.

La mise en œuvre de ce dépistage, si elle est accompagnée d'un arrêt du tabac, contribue à une diminution encore plus conséquente de la mortalité. C'est un moment privilégié pour arrêter de fumer si vous fumez encore. Votre médecin peut vous accompagner dans cette démarche. Vous pouvez également consulter les centres anti-tabac dont vous trouverez le numéro d'appel au 39 89 ou sur le site : <http://www.tabac-info-service>.

Votre médecin est à votre disposition pour discuter de tous ces éléments.

Annexe 2. Proposition de courrier d'information en cas de dépistage indéterminé (adapté du protocole de l'étude NELSON)

Message en cas de test de dépistage indéterminé

Madame, Monsieur,

Sur votre examen tomodensitométrique (scanner) de dépistage du cancer du poumon, nous avons observé une petite anomalie dans vos poumons (nodule de 5 à 10 mm de diamètre). Une anomalie de petite taille comme celle-là est fréquemment détectée chez de nombreuses personnes et correspond généralement à une petite cicatrice ou une inflammation bénigne. Ainsi, il n'est pas nécessaire, pour le moment, d'envisager d'autres examens ni de vous inquiéter. Cependant, afin de vérifier que cette anomalie ne se modifie pas avec le temps, un nouveau scanner de vos poumons vous sera proposé dans 3 mois, auquel nous vous recommandons de vous rendre.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144:1941–53.
- [2] Boulat T, Ghosn W, Morgand C, et al. Principales évolutions de la mortalité par cause sur la période 2000–2016 en France métropolitaine. *Bull Epidemiol Hebd* 2019;576–84 (N°29-30).

- [3] Locher C, Debievre D, Coëtmeur D, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer Amst Neth* 2013;81:32–8.
- [4] Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol* 2019;20:1395–408.
- [5] Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol* 2019;37:2518–27.
- [6] Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763–71.
- [7] Raz DJ, Zell JA, Ou S-HI, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007;132:193–9.
- [8] 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 J Am Med Assoc* 2011;306:1865–73.
- [9] Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-Term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1166–75.
- [10] Veronesi G, Bellomi M, Veronesi U, et al. Role of positron emission tomography scanning in the management of lung nodules detected at baseline computed tomography screening. *Ann Thorac Surg* 2007;84:959–66.
- [11] Chen W, Gao X, Tian Q, et al. A comparison of autofluorescence bronchoscopy and white light bronchoscopy in detection of lung cancer and preneoplastic lesions: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2011;73:183–8.
- [12] Couraud S, Milleron B. Lung cancer screening: what is new since the NLST results? *Curr Pulmonol Rep* 2016;5:130–9.
- [13] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Girard N, Gounant V, Mennecier B, et al. Individual lung cancer screening in practice. Perspectives on the propositions from the multidisciplinary group of the Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, the Société d'imagerie thoracique and the Groupe d'oncologie de langue française. *Rev Mal Respir* 2014;31:91–103.
- [17] de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020;382:503–13.
- [18] Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the randomized Danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:542–51.
- [19] Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax* 2017;72:825–31.
- [20] Infante M, Sestini S, Galeone C, et al. Lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: evidence from a pooled analysis of two Italian randomized trials. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:324–9.
- [21] Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial. *Ann Oncol* 2019;30:1162–9.
- [22] Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening – Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2019;146:1503–13.
- [23] Gendarme S, Perrot É, Reskot F, et al. Economic impact of lung cancer screening in France: a modeling study. *Rev Mal Respir* 2017;34:717–28.
- [24] Leleu O, Basille D, Auquier M, et al. Lung cancer screening by low-dose CT scan: baseline results of a French prospective study. *Clin Lung Cancer* 2019;21:145–52.
- [25] van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007;120:868–74.
- [26] Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:330–8.
- [27] Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, et al. Development and validation of risk models to select ever-smokers for CT lung cancer screening. *JAMA* 2016;315:2300–11.
- [28] Gray EP, Teare MD, Stevens J, et al. Risk prediction models for lung cancer: a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2016;17:95–106.
- [29] Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK lung cancer RCT pilot screening trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2015;71:161–70.
- [30] Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S, et al. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol* 2017;18:1523–31.
- [31] Carreras G, Gorini G, Paci E. Can a national lung cancer screening program in combination with smoking cessation policies cause an early decrease in tobacco deaths in Italy? *Cancer Prev Res Phila Pa* 2012;5:874–82.
- [32] Joseph AM, Rothman AJ, Almirall D, et al. Lung Cancer Screening and Smoking Cessation Clinical Trials. SCALE (Smoking Cessation within the Context of Lung Cancer Screening) Collaboration. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:172–82.
- [33] Iaccarino JM, Duran C, Slatore CG, et al. Combining smoking cessation interventions with LDCT lung cancer screening: a systematic review. *Prev Med* 2019;121:24–32.
- [34] Zeng L, Yu X, Yu T, et al. Interventions for smoking cessation in people diagnosed with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD011751.
- [35] Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, et al. Assessment of lung-cancer mortality reduction from CT Screening. *Lung Cancer Amst Neth* 2011;71:328–32.
- [36] Veronesi G. Long-term outcomes of a pilot CT screening for lung cancer: 10-years results MO05.07. 2011 [Amsterdam. Cité 23 juill 2012. Disponible sur : <https://www.webges.com/cslide/library/wclc/.com>].
- [37] Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, et al. Long-term outcomes of a pilot CT screening for lung cancer. *Ecancermedicalscience* 2010;4:186.
- [38] Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017;72:48–56.
- [39] 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.
- [40] Sverzellati N, Silva M, Calareso G, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of

- performance between annual and biennial screen. *Eur Radiol* 2016;26:3821–9.
- [41] Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med* 2013;159:411–20.
- [42] Horeweg N, van der Aalst C, Thunnissen E, et al. Participants' results of three rounds of the randomised dutch-belgian lung cancer screening trial; a volumetry-based computer tomography screening strategy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A2344.
- [43] de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:311–20.
- [44] de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK. Raising the bar for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;161:532–3.
- [45] Ten Haaf K, van Rosmalen J, de Koning HJ. Lung cancer detectability by test, histology, stage, and gender: estimates from the NLST and the PLCO trials. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2015;24:154–61.
- [46] Tammemägi MC, Ten Haaf K, Toumazis I, et al. Development and validation of a multivariable lung cancer risk prediction model that includes low-dose computed tomography screening results: a secondary analysis of data from the national lung screening trial. *JAMA Netw Open* 2019;2:e190204.
- [47] Patz EF, Greco E, Gatsonis C, et al. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol* 2016;17:590–9.
- [48] Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014;15:1342–50.
- [49] Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006;54:177–84.
- [50] MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner society 2017. *Radiology* 2017;284:228–43.
- [51] Jankowski A, Martinelli T, Timsit JF, et al. Pulmonary nodule detection on MDCT images: evaluation of diagnostic performance using thin axial images, maximum intensity projections, and computer-assisted detection. *Eur Radiol* 2007;17:3148–56.
- [52] Rubin GD, Lyo JK, Paik DS, et al. Pulmonary nodules on multi-detector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology* 2005;234:274–83.
- [53] Zhao Y, de Bock GH, Vliegenthart R, et al. Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: comparison with double reading by nodule volume. *Eur Radiol* 2012;22:2076–84.
- [54] Christe A, Leidolt L, Huber A, et al. Lung cancer screening with CT: evaluation of radiologists and different computer assisted detection software (CAD) as first and second readers for lung nodule detection at different dose levels. *Eur J Radiol* 2013;82:e873–8.
- [55] Godoy MCB, Kim TJ, White CS, et al. Benefit of computer-aided detection analysis for the detection of subsolid and solid lung nodules on thin- and thick-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:74–83.
- [56] Murphy A, Skalski M, Gaillard F. The utilisation of convolutional neural networks in detecting pulmonary nodules: a review. *Br J Radiol* 2018;91:20180028.
- [57] Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 2017;18:e754–66.
- [58] Bankier AA, MacMahon H, Goo JM, et al. Recommendations for measuring pulmonary nodules at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2017;285:584–600.
- [59] Vlahos I, Stefanidis K, Sheard S, et al. Lung cancer screening: nodule identification and characterization. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7:288–303.
- [60] Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013;266:304–17.
- [61] Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol* 2016;17:907–16.
- [62] Walter JE, Heuvelmans MA, Ten Haaf K, et al. Persisting new nodules in incidence rounds of the NELSON CT lung cancer screening study. *Thorax* 2019;74:247–53.
- [63] Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014;15:1332–41.
- [64] Kauczor H-U, Baird A-M, Blum TG, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Respir J* 2020;55:1900506.
- [65] Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, et al. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:19–33.
- [66] Godoy MCB, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology* 2009;253:606–22.
- [67] Couraud S, Greillier L, Milleron B, IFCT Lung Cancer Screening Group. Estimating overdiagnosis in lung cancer screening. *JAMA Intern Med* 2014;174:1197.
- [68] Black WC, Chiles C, Church TR, et al. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the national lung screening trial national lung screening trial writing team 1. *J Thorac Oncol* 2019.
- [69] Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70:ii1–54.
- [70] Taghizadeh N, Tremblay A, Cressman S, et al. Health-related quality of life and anxiety in the PAN-CAN lung cancer screening cohort. *BMJ Open* 2019;9:e024719.
- [71] Brain K, Lifford KJ, Carter B, et al. Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial. *Thorax* 2016;71:996–1005.
- [72] Freiman MR, Clark JA, Slatore CG, et al. Patients' knowledge, beliefs, and distress associated with detection and evaluation of incidental pulmonary nodules for cancer: results from a multicenter survey. *J Thorac Oncol* 2016;11:700–8.
- [73] Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, et al. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung Cancer Amst Neth* 2015;87:65–72.
- [74] Slatore CG, Sullivan DR, Pappas M, et al. Patient-centered outcomes among lung cancer screening recipients with computed tomography: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2014;9:927–34.
- [75] Gareen IF, Duan F, Greco EM, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer* 2014;120:3401–9.
- [76] Kanashiki M, Tomizawa T, Yamaguchi I, et al. Volume doubling time of lung cancers detected in a chest radiograph mass screening program: comparison with CT screening. *Oncol Lett* 2012;4:513–6.
- [77] Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, et al. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening

- for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:776–84.
- [78] Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:269–74.
- [79] Heleno B, Siersma V, Brodersen J. Estimation of overdiagnosis of lung cancer in low-dose computed tomography screening: a secondary analysis of the Danish lung cancer screening trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:1420–2.
- [80] Infante M, Berghmans T, Heuvelmans MA, et al. Slow-growing lung cancer as an emerging entity: from screening to clinical management. *Eur Respir J* 2013;42:1706–22.
- [81] Scholten ET, de Jong PA, de Hoop B, et al. Towards a close computed tomography monitoring approach for screen detected subsolid pulmonary nodules? *Eur Respir J* 2015;45:765–73.
- [82] Walter JE, Heuvelmans MA, Yousaf-Khan U, et al. New subsolid pulmonary nodules in lung cancer screening: the NELSON trial. *J Thorac Oncol* 2018;13:1410–4.
- [83] Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277–84.
- [84] Mascalchi M, Mazzoni LN, Falchini M, et al. Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. *Br J Radiol* 2012;85:1134–9.
- [85] Brody AS, Guillerman RP. Don't let radiation scare trump patient care: 10 ways you can harm your patients by fear of radiation-induced cancer from diagnostic imaging. *Thorax* 2014;69:782–4.
- [86] Rojewski AM, Tanner NT, Dai L, et al. Tobacco dependence predicts higher lung cancer and mortality rates and lower rates of smoking cessation in the national lung screening trial. *Chest* 2018;154:110–8.
- [87] Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M, et al. The association between smoking abstinence and mortality in the national lung screening trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:534–41.
- [88] Tammemagi MC, Berg CD, Riley TL, et al. Impact of lung cancer screening results on smoking cessation. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2014;106 [dju084].