



Le point sur le dépistage du cancer du poumon

G Ferretti, S Couraud et le groupe de réflexion dépistage du cancer pulmonaire
SIT, IFCT, SPLF, SFR
CHU Grenoble Alpes
UGA

Liens d'intérêts (2015-2019)

- BMS
- Boehringer
- Roche SAS
- GE Healthcare
- Siemens
- Re-Imagine
- Guerbet
- Glaxosmith
- Cook France
- Boston Scientific
- Braco
- Telediag

Le cancer broncho-pulmonaire en France en 2017

estimations pour 2017 issues d'une modélisation des données d'incidence jusqu'en 2013

- Incidence (**Décès**) : **49.500 (31.000)** F **17.000 (10.000)** H **32.500 (21.000)**
- Chez les hommes, le CBP est au premier rang du nombre de décès par cancer, loin devant les cancers du côlon-rectum et de la prostate.
- Chez les femmes, le cancer du poumon occupe le deuxième rang en taux d'incidence et le premier rang en taux de mortalité chez les 50-74 ans.
- 29% des adultes > 15 ans sont fumeurs, 90% des cancers sont liés au tabagisme

Pourquoi dépister le CBP ?

- Les principaux facteurs de risque identifiés :

- Exposition **personnelle** : alcool, tabac, suppression d'échecs, particules de gaz d'échecs, rayonnements ionisants
- Exposition **professionnelle** : amiante, radon, silice, chrome, nickel, cadmium, hydrocarbures aromatiques, rayonnements ionisants
- Risque **génétique**

stratifier le risque et proposer le dépistage à des personnes parfaitement ciblées

Risques Relatifs lié à différents Facteurs de Risque

- **Tabagisme actif : RR 20**
 - Tabagisme passif : RR 1.24
 - Exposition professionnelle aux 8 principaux (arsenic, chrome, amiante, nickel, cadmium, beryllium, silice, fumées de diesel) : RR 1.59
 - Exposition au radon : RR 1.14
 - Histoire de cancer : RR 3.5
 - **Fibrose pulmonaire : RR 8.25**
 - **Irradiation thérapeutique thoracique : RR 13**
-

Pourquoi dépister le CBP ?

- Le pronostic du CBP découvert dans le cadre de la pratique
– **médiocre et pratiquement inchangé depuis 30 ans**
– malgré les progrès en chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ciblés.
- La survie à 5 ans tous stades confondus est de 15%
– **70% pour les stades I et II** (selon la classification TNM)
– Cependant, la majorité des cancers sont découverts à un stade précoce

Le cancer bronchique est un bon candidat au dépistage

	ADC	Malpighien	Petites cellules	Autres cancers
Survie moyenne de la phase préclinique (années) IA à IIIA	2,92	3,47	2,01	3,15
Survie moyenne de la phase préclinique (années) IA à IIIA	3,92	3,46	2,18	3,71

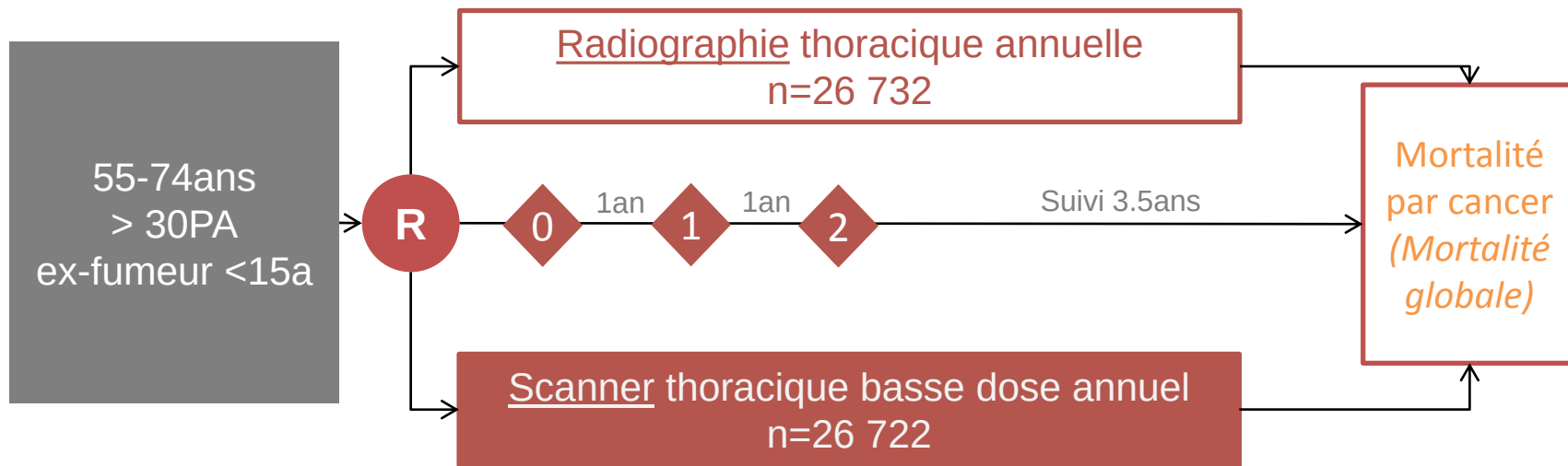
Quel test pour dépister le CBP ?

- **La radiographie thoracique :**
 - absence de réduction **de la mortalité spécifique** par CBP
 - étude randomisée PLCO (Prostate, Lung, Colon, Ovary) 154.901 sujets
- **Les analyses biologiques et génétiques : aucune donnée massive**
- **La TDM thoracique faible dose**
 - est la seule technique largement disponible
 - ayant montré sa capacité à détecter des nodules de petite taille dont certains sont des cancers de stades précoces

Trial	Control arm	Schedule										N exp. N cont.	Age							Tob.	Other	Nodule Interp.	Result Lung cancer mortality (Overall mortality)	Follow-up
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	5 0		5 5	6 0	6 5	7 0	7 5							
NLST 	CXR										26722 26732								>30 PY Ex<15y		NLST >4mm	-20% [0.73-0.93] (-6.7% [0.86-0.99])	6,5 years	
DANTE 	CXR TO then observ.										1264 1186										NLST (≥4mm)	<i>Pooled with MILD</i> -17% [0.61-1.12] (-11% [0.74-1.06])	8 years	
MILD 	Observ.										2376 1723								>20PY Ex<10y			-39% [0.39-0.95] (-20% [0.62-1.03])	10 years	
DLCST* 	Observ.										2052 2052									FEV1 >30%		+3% [0.66-1.6] (+2% [0.82-1.27])	5 years	
ITALUNG* 	Observ.										1613 1593											-30% [0.47-1.03] (-17% [0.67-1.03])	10 years	
LUSI* 	Observ.										2029 2023								>15cig/d >25y OR <10y		NELSON	M -6% [0.54-1.61] F -69% [0.10-0.96]	8,8 years	
NELSON* 	Observ.										7907 7915								>30y Form. <10y			M -26% [0.60-0.91] F -39% [0.35-1.04]	10 years	
UKLS* 	Observ.										2028 2027									LLP≥5%		Not yet reported	-	
JECS 	CXR										17500 17500								<30PY			Ongoing (Exp. 2022)	-	

L'essai randomisé NLST

La preuve de concept



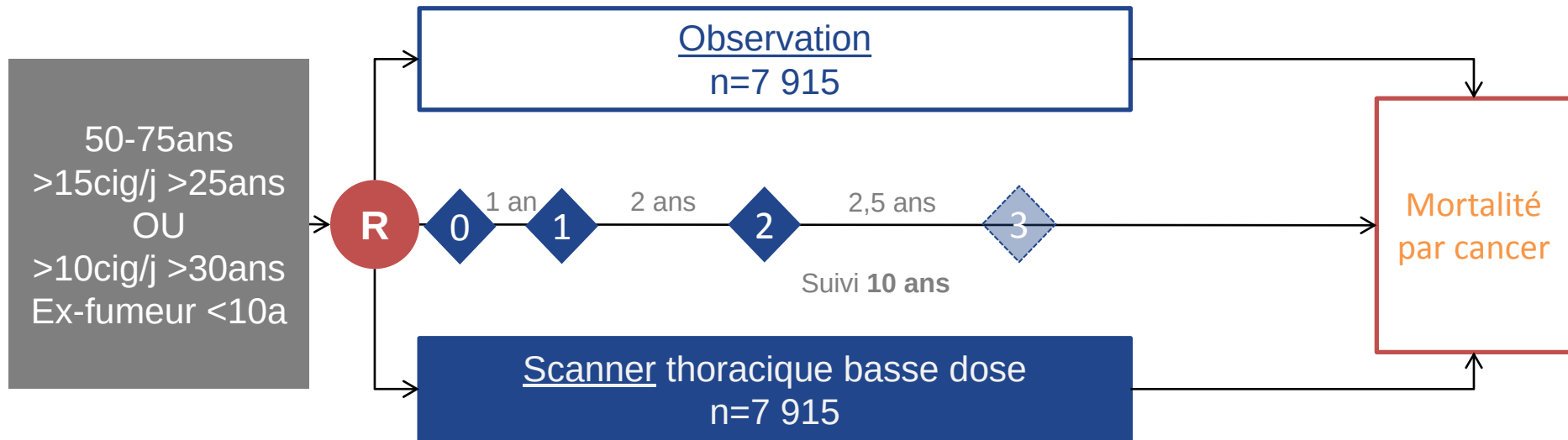
Effectif calculé pour détecter une différence $\geq 21\%$ avec une puissance de **90%**.

L'essai randomisé NELSON



NELSON

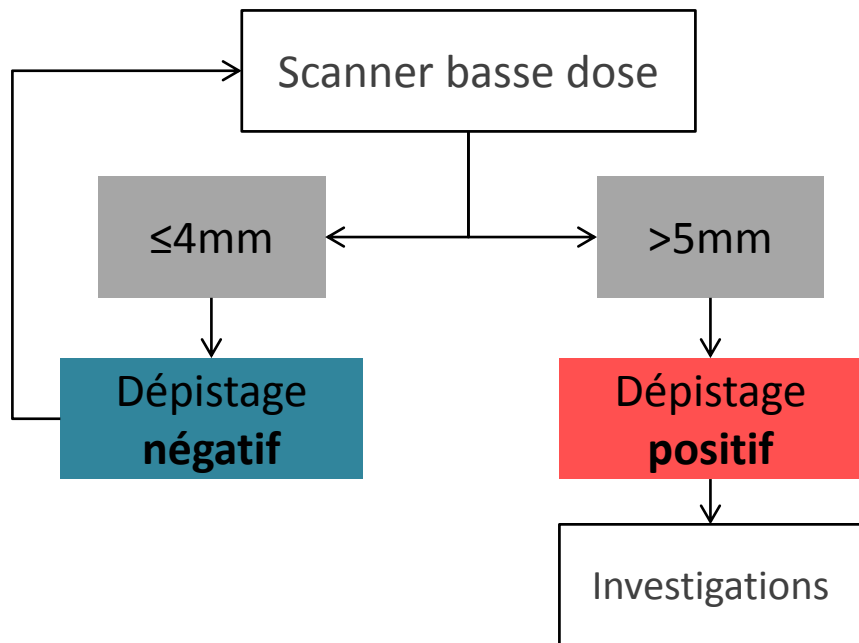
raffinement technique : quantification volumique



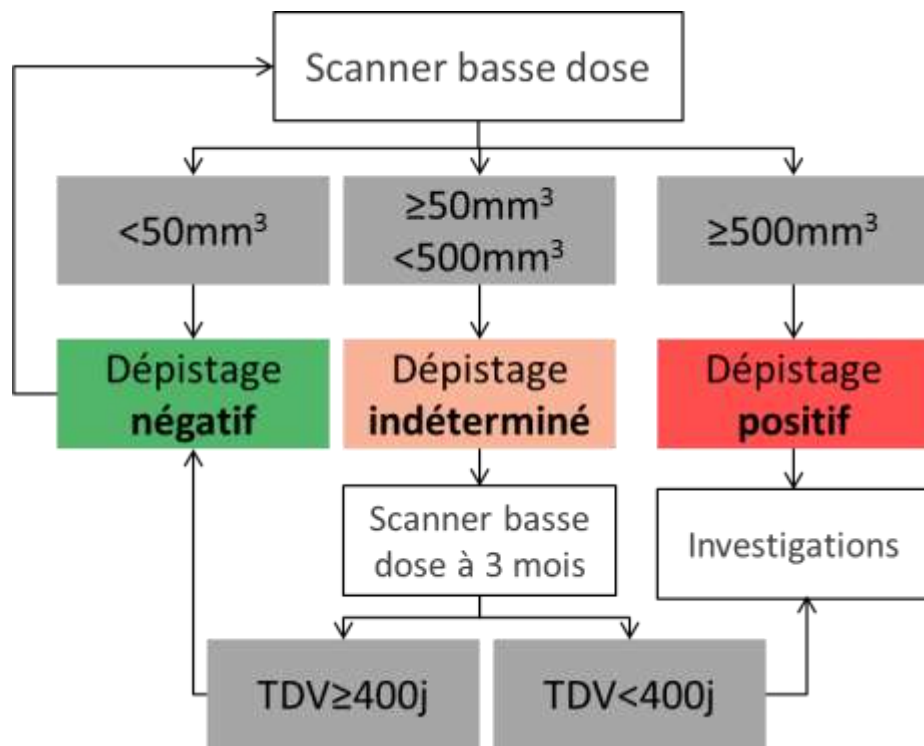
Effectif calculé pour détecter une différence $\geq 25\%$ chez les hommes
avec une puissance de **80%** à 10 ans.

Deux essais positifs mais définition $\neq$ du NP « positif »

NLST

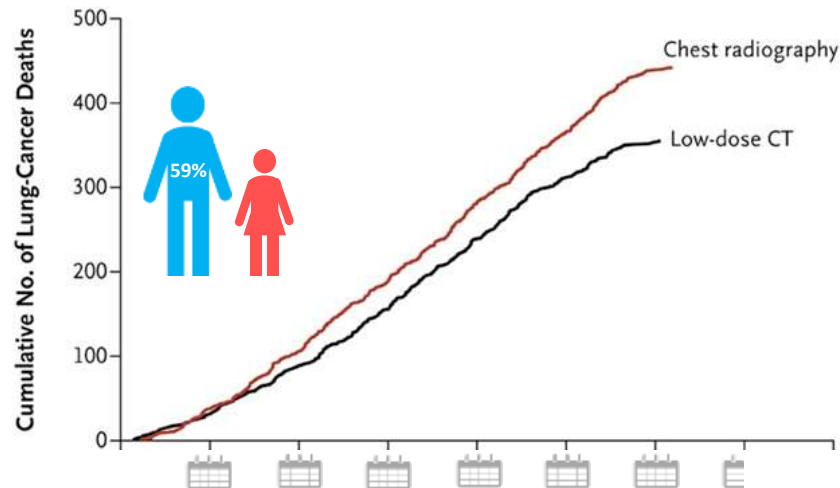


NELSON



Diminution de la mortalité par cancer

NLST



Année 6.5

-20%

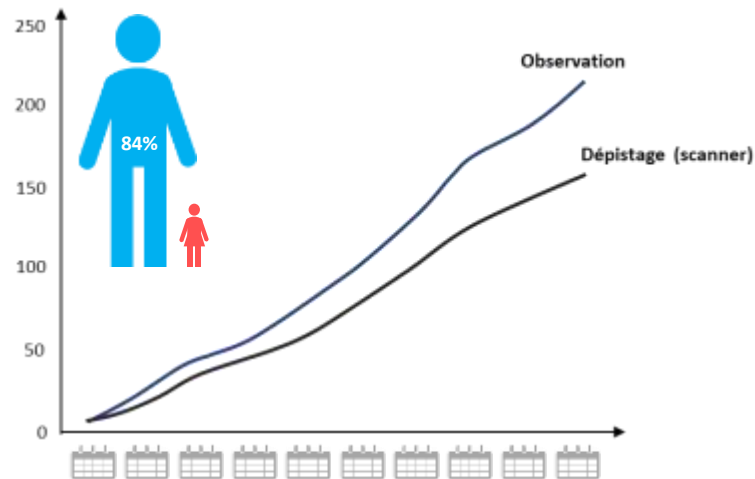
(0.73-0.93) P=0.004



The National Lung Screening Trial Research Team.
N Engl J Med. 2011;365(5):395-409



NELSON



Année 10

-26%

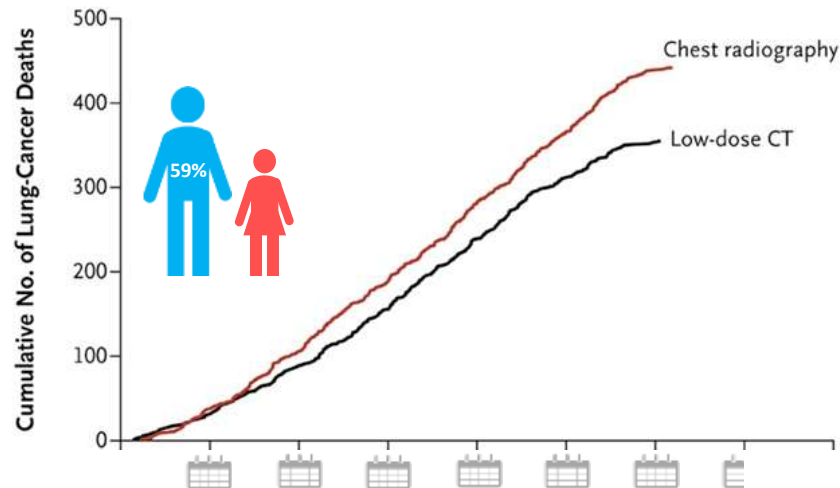
(0.60-0.91) P=0.003



De Koning H et al. WCLC 2018

Diminution de la mortalité par cancer

NLST



Année 6.5

-20%

(0.73-0.93) P=0.004

-6,7%

(0.86-0.99) P=0.02

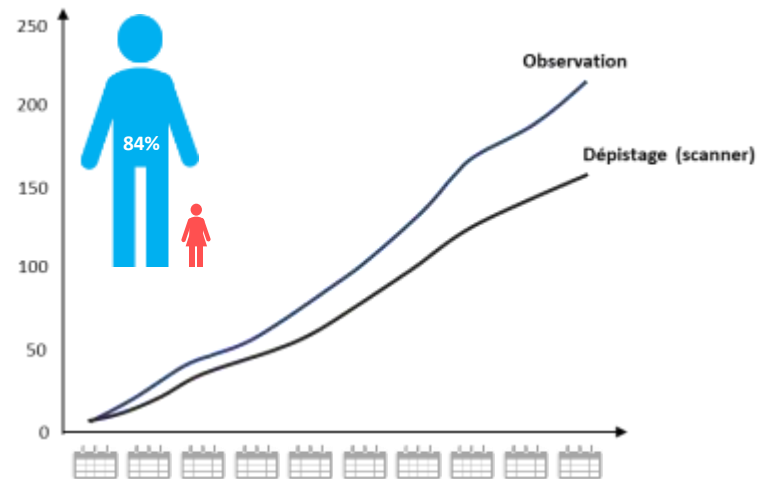
Mortalité globale



The National Lung Screening Trial Research Team.
N Engl J Med. 2011;365(5):395-409



NELSON



Année 10

-26%

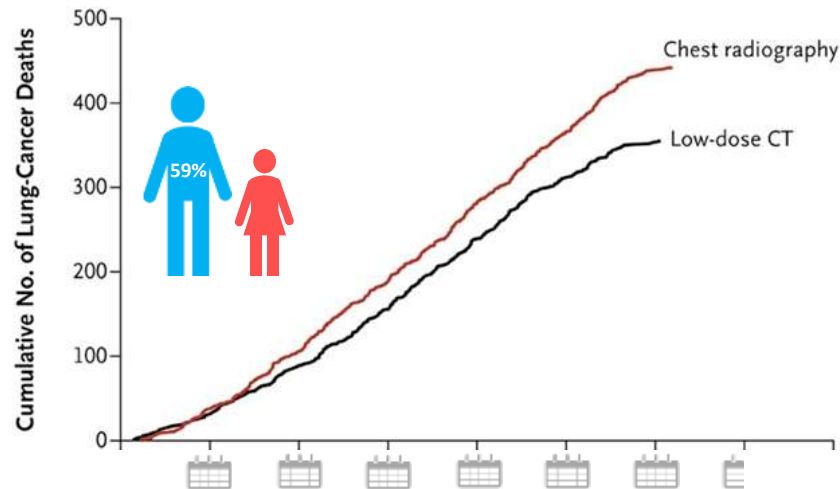
(0.60-0.91) P=0.003



De Koning H et al. WCLC 2018

Diminution de la mortalité par cancer

NLST



Année 6.5

-20%

(0.73-0.93) P=0.004

-6,7%

(0.86-0.99) P=0.02

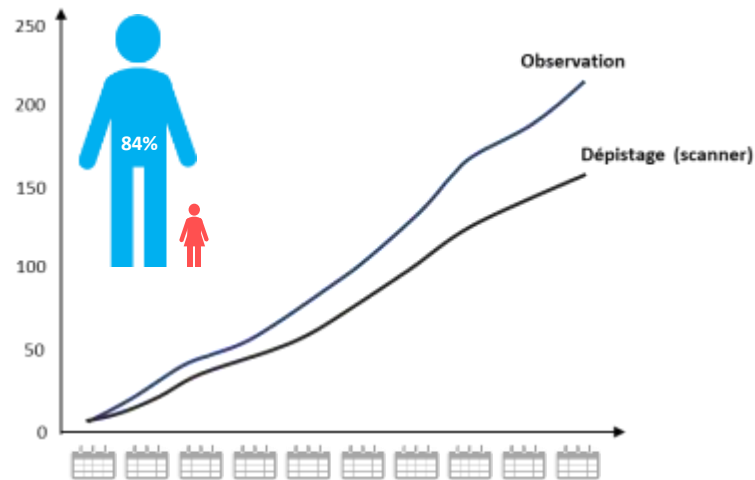


Mortalité globale

The National Lung Screening Trial Research Team.
N Engl J Med. 2011;365(5):395-409



NELSON



Année 8

-25%

(0.59-0.95) P=0.015

-61%

(0.18-0.78) P=0.0037

Année 9

-24%

(0.60-0.95) P=0.012

-53%

(0.25-0.84) P=0.0069

Année 10

-26%

(0.60-0.91) P=0.003

-49%

(0.35-1.04) P=0.0543



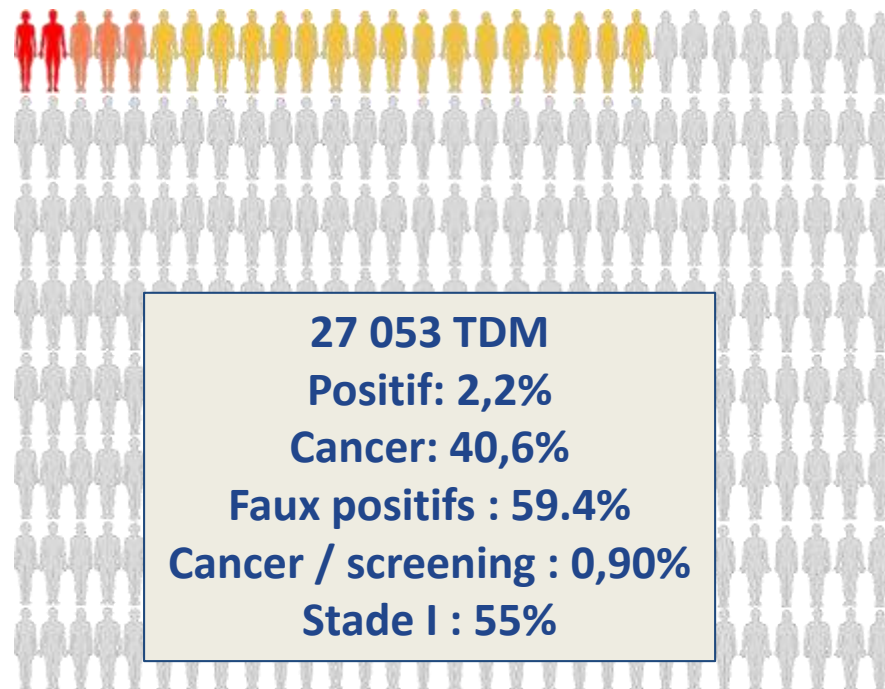
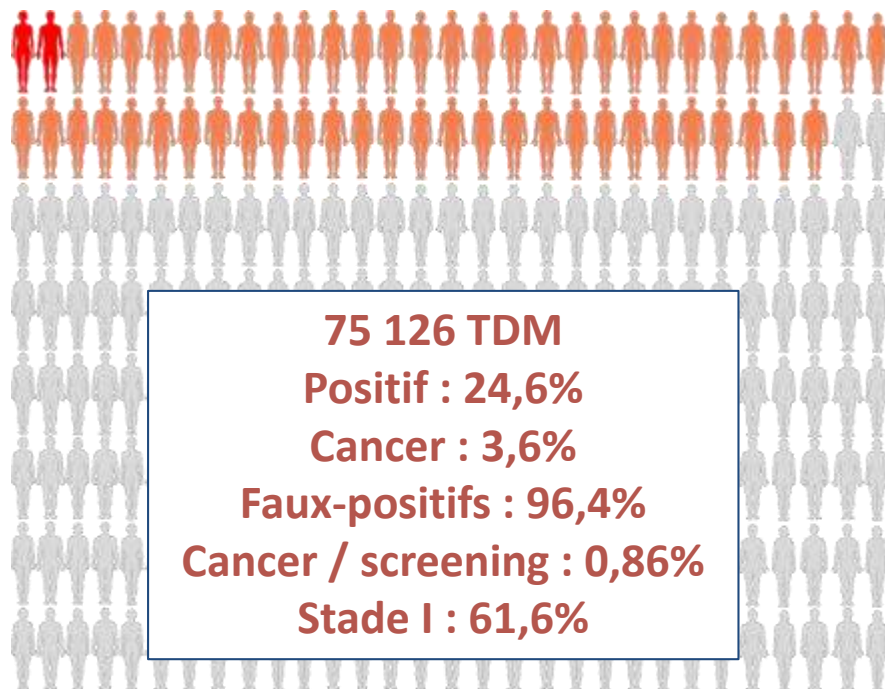
De Koning H et al. WCLC 2018

Impact de la définition du NP « positif »

NLST



NELSON



Individu dépisté / résultat négatif



Résultat intermédiaire



Résultat positif



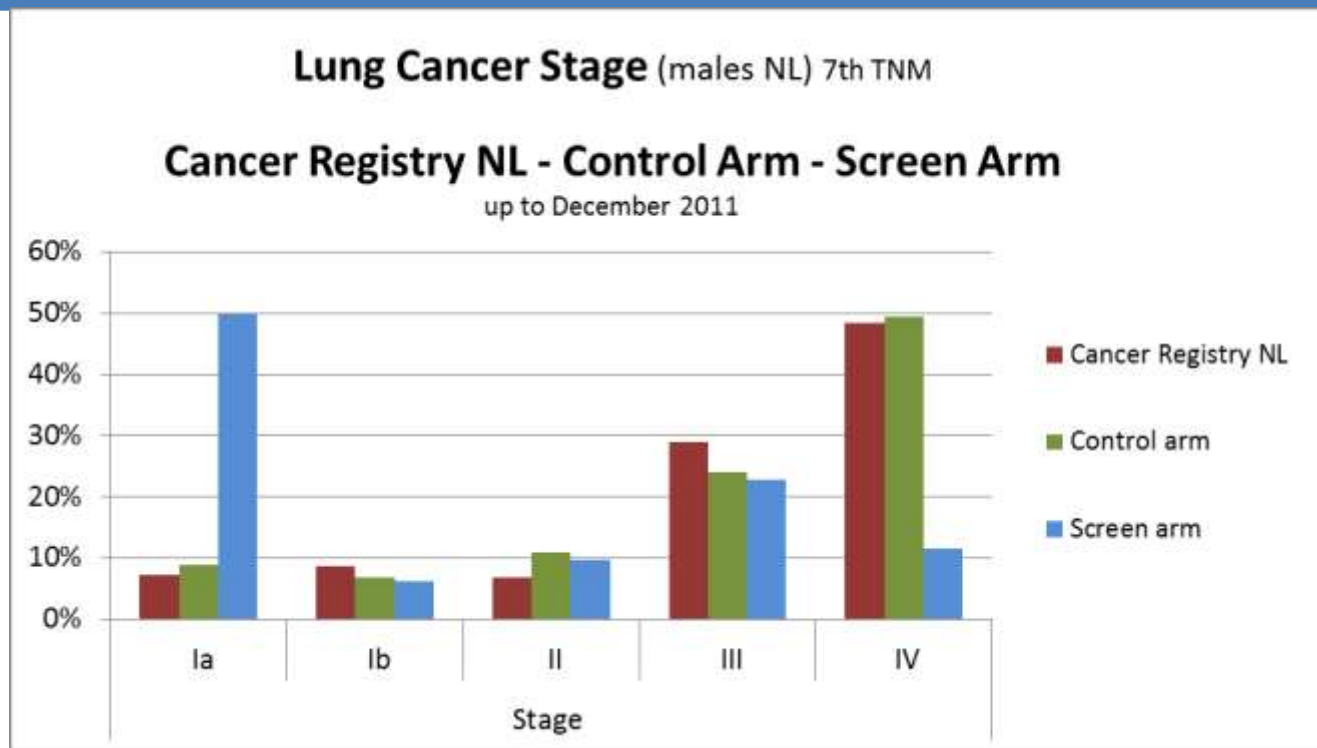
Cancer broncho-pulmonaire

Résultats Nelson / dépistage

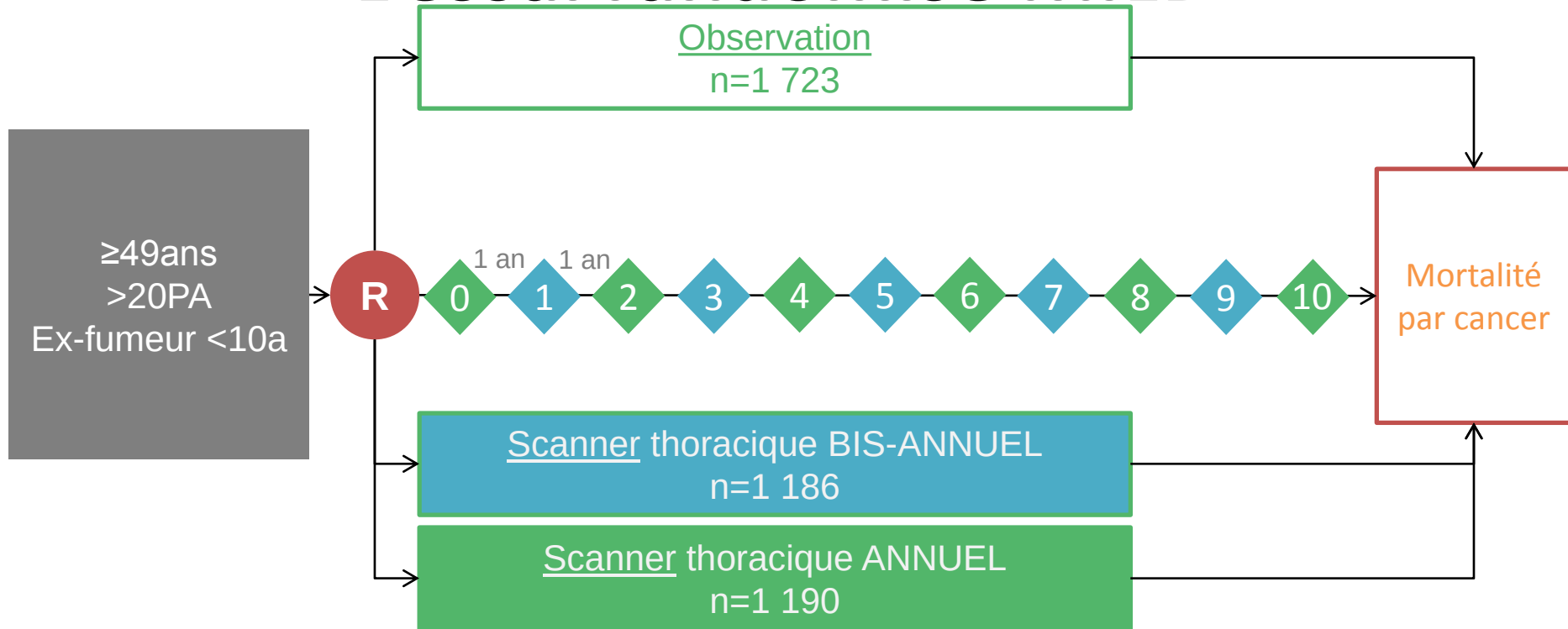
Screening round		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
First	Y 0	64,9%	9,5%	18,9%	6,8%
Second	Y 1	75,8%	6,9%	13,7%	3,4%
Third	Y 2	72,7%	3,9%	19,5%	3,9%
Fourth	Y 2,5	62,2%	13,3%	11,1%	13,3%

L'intervalle de 1 an semble satisfaisant

Nelson : répartition des stades du CBP

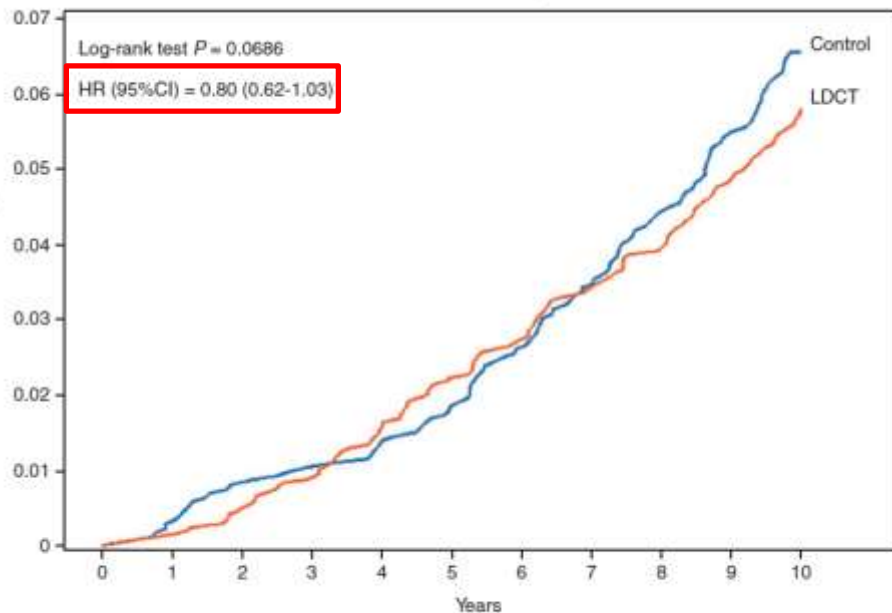


L'essai randomisé MILD



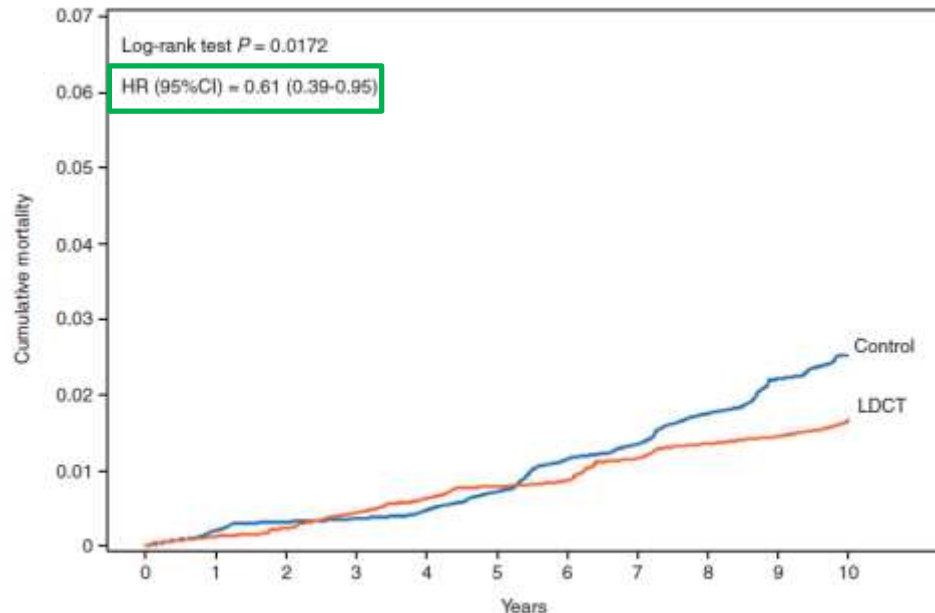
L'essai randomisé MILD: résultats à 10 ans

Overall mortality



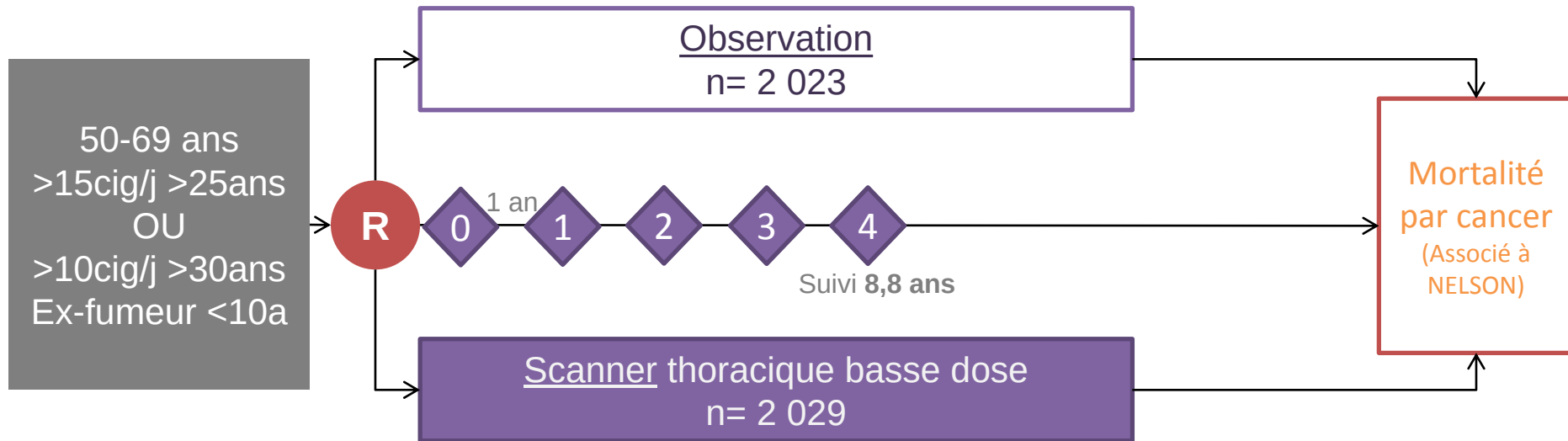
Control	1723	1717	1708	1704	1699	1690	1677	1663	1578	1388	805
LDCT	2376	2374	2364	2355	2339	2323	2311	2295	2273	2219	1934

Lung cancer mortality



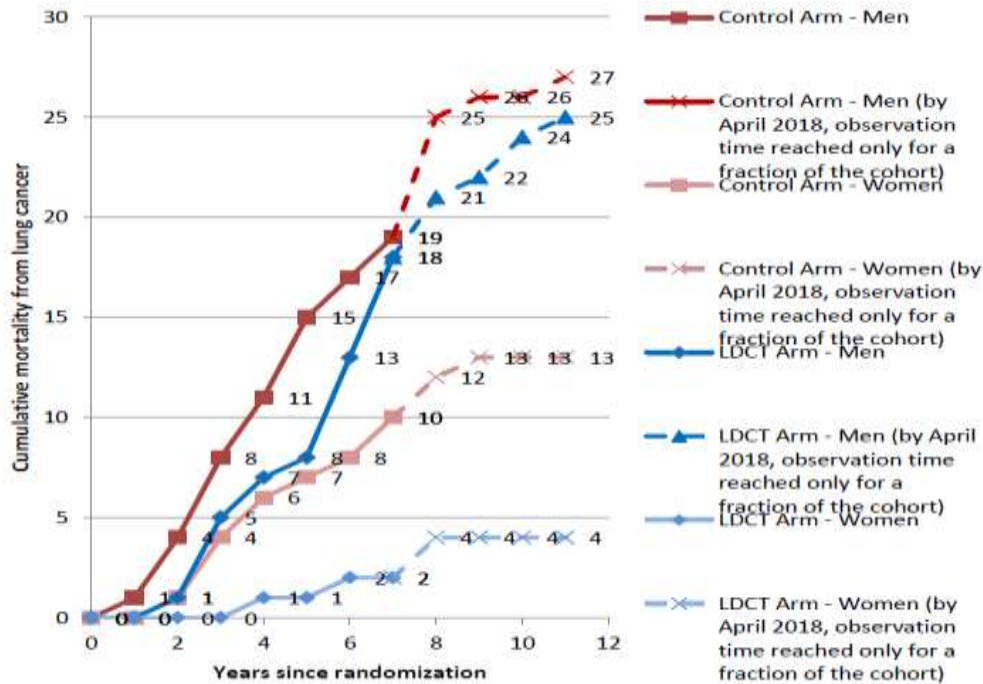
Control	1723	1717	1708	1704	1699	1690	1677	1663	1578	1388	805
LDCT	2376	2374	2364	2355	2339	2323	2311	2295	2273	2219	1934

L'essai LUSI



L'essai LUSI: impact chez les femmes

LUSI



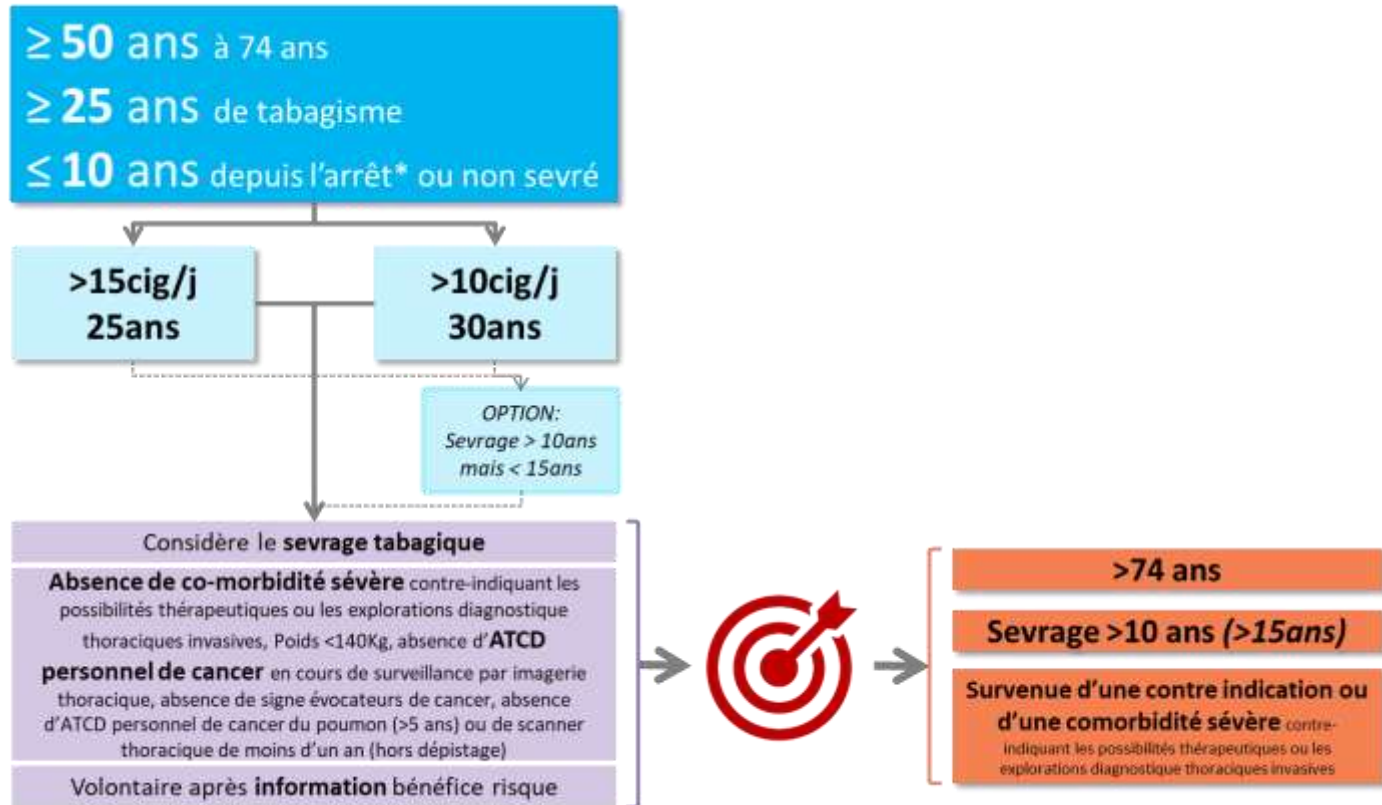
		
-6%	-69%	-26%
(0.54-1.61) P=0.81	(0.10-0.96) P=0.04	(0.46-1.19) P=0.21

Q1/ Faut-il proposer un dépistage du cancer du poumon en France ?

- **#1** Sur la base des deux seules études randomisées dont l'effectif permet une puissance suffisante, il a été démontré que le dépistage par scanner faiblement dosé réduisait significativement la mortalité spécifique par cancer du poumon. Ainsi, en accord avec toutes les recommandations internationales, **les experts renouvellent leur recommandation en faveur du dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire 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 **la réalisation très rapide d'expérimentations prospectives** menant à la mise en place d'un dépistage organisé du cancer du poumon à l'échelle nationale (Grade AE).
- **#3** Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire repose sur la réalisation d'un scanner thoracique faiblement dosé, sans injection de produit de contraste (Grade A).

Q2/ A qui proposer un dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire ?

Quelle éligibilité en France ?



Q2/ A qui proposer un dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire ?

- **#4** Un dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire doit être proposé, après information et en l'absence de critères d'exclusion, **aux fumeurs à partir de 50 ans en cas de tabagisme actif à plus de 15cigarettes/j pendant 25 ans OU plus de 10 cigarettes par jour pendant plus de 30 ans ou sevré depuis moins de 10 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 fumeurs 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 scanner thoracique pour une autre cause, ou atteints de comorbidité(s) sévère(s) contre-indiquant les explorations thoraciques invasives, sont inéligibles au dépistage (Grade A).

Q3/ Quelle est la durée optimale du dépistage ?

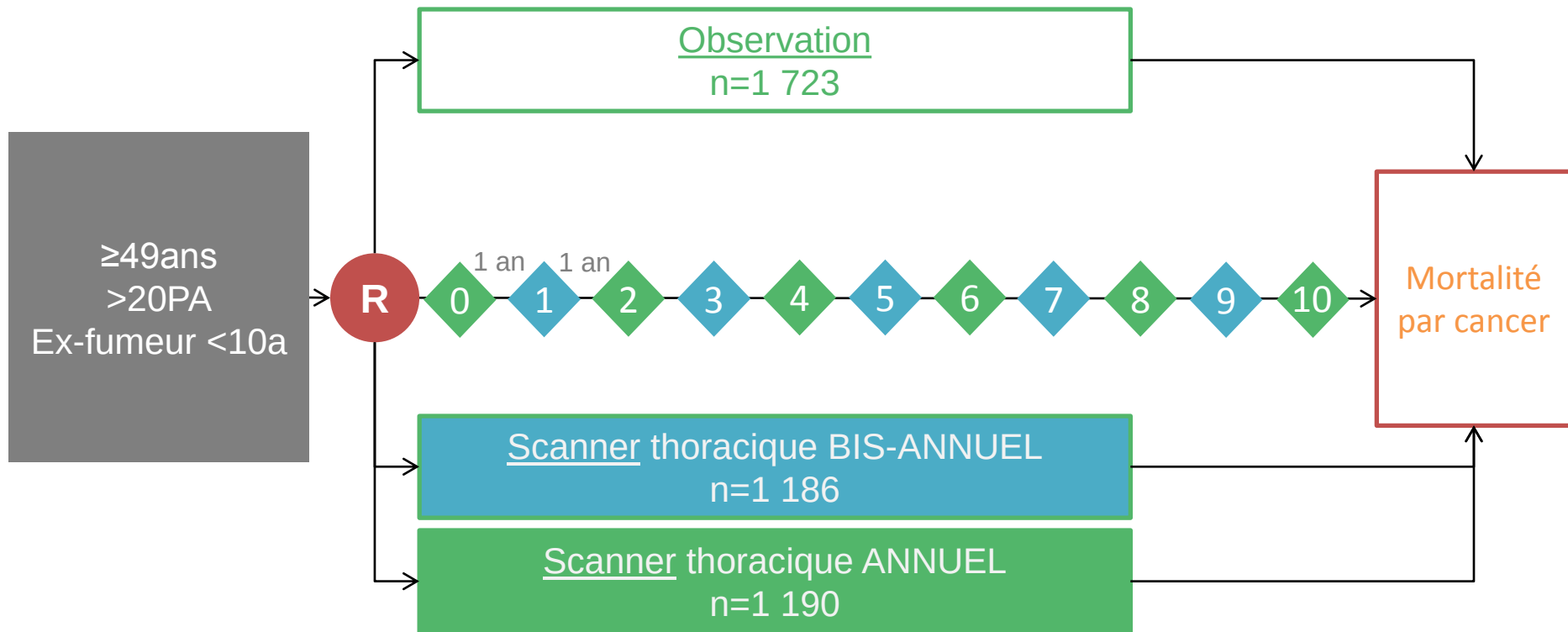
Q3/ Quelle est la durée optimale du dépistage ?

- **#7** Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire peut être poursuivi pour une période minimale d'au moins 5,5 à 10 ans (Grade A).

Q4/ Quel sont les intervalles conseillés entre deux scanners de dépistage ?

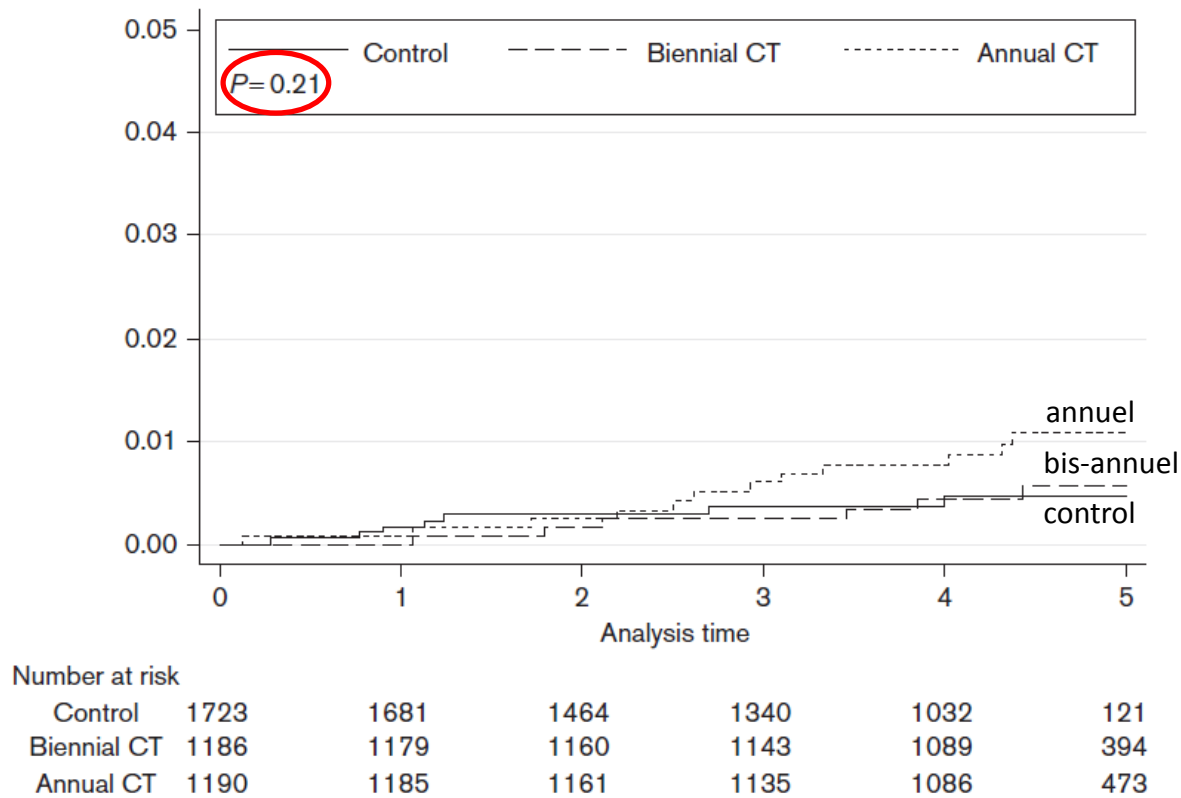
L'essai randomisé MILD

MILD



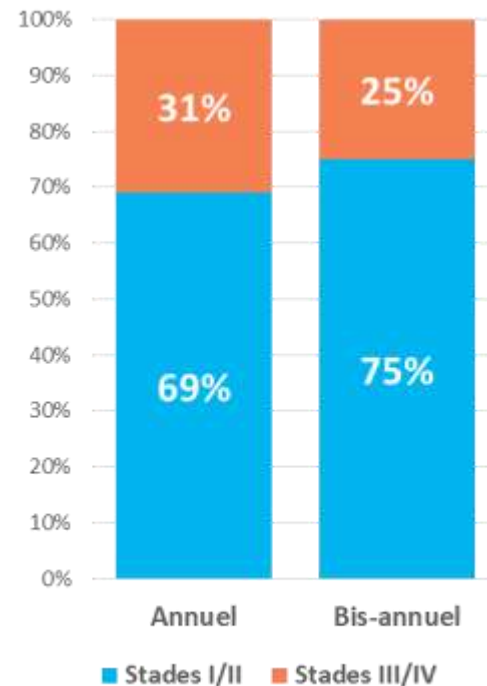
MILD: scanner bis-annuel pertinent

MILD

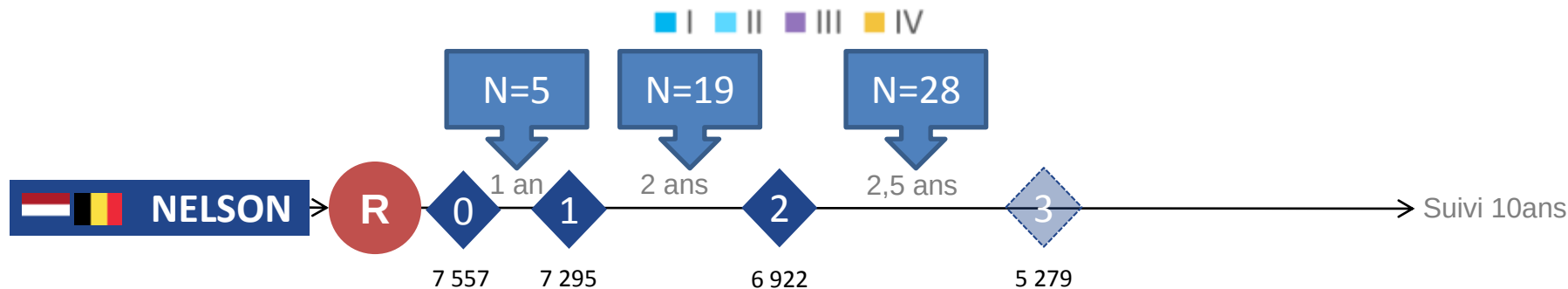
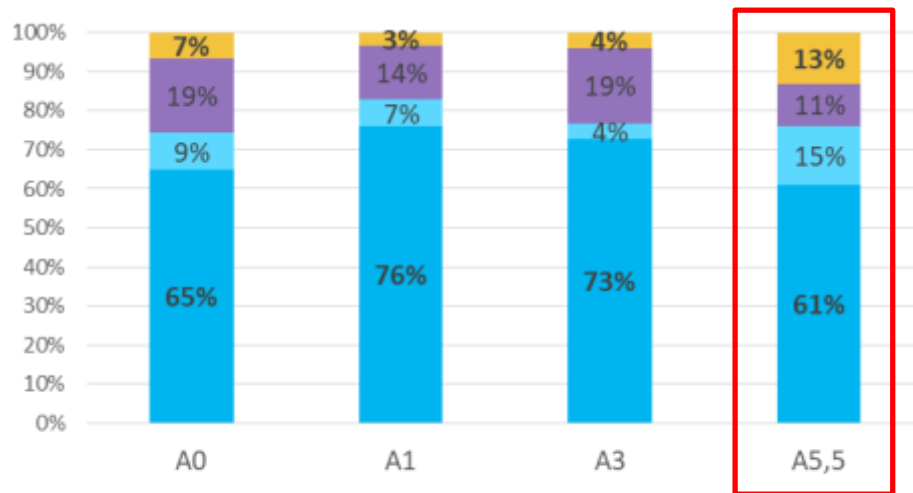


MILD: scanner bis-annuel pertinent

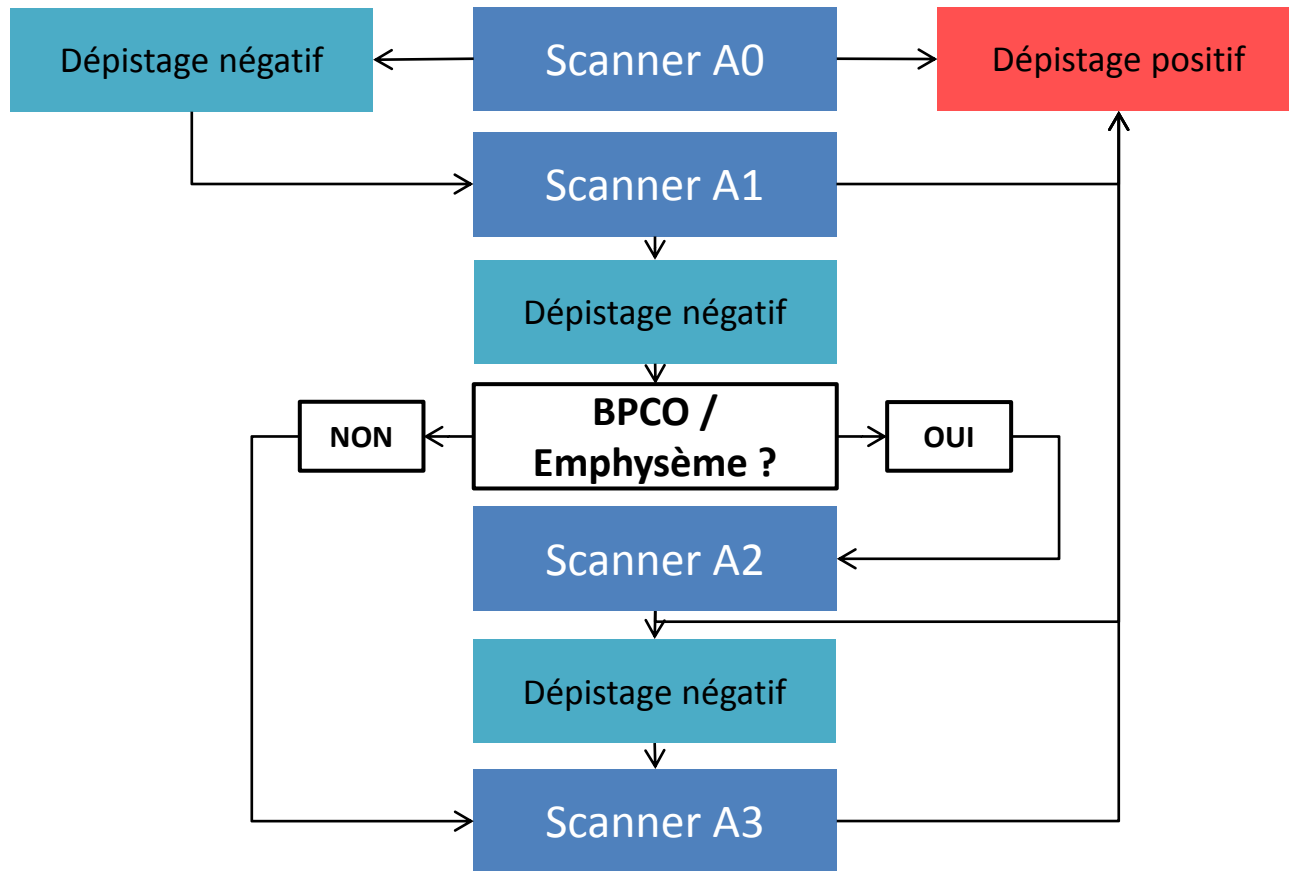
	Scanner annuel	Scanner bis-annuel	<i>P value</i>
Taux de rappel	5,81%	6,97%	0,01
Taux de détection	0,56%	0,56%	
Spécificité	99,2%	99,2%	
Sensibilité	68,5%	73,5%	0,62
VPP	40,6%	42,4%	0,83
VPN	99,7%	99,8%	0,71
Segmentectomie	5%	13,8%	0,57



NELSON: Effet d'un intervalle de 2,5 ans



Rythme



Q5/ Quelles sont les modalités pratiques du dépistage ?

Scanner faiblement dosé

CTDI *Computed Tomography Dose Index*
(IDSV)

Poids	IDSV max
<50Kg	0,4mGy
50-80 Kg	0,8mGy
>80Kg	1,6mGy

PDL Produit Dose Longueur

<100mGy.cm soit <1,5mSv

Scanner faiblement dosé

CR minimal

Type	Variable (unité)
Données techniques	Produit Dose Longueur (mGy.cm)
	Dose délivrée (Sv)
	CTDI (mGy)
Caractérisation des nodules	Atténuation (solide / verre dépoli pur / mixte)
	Localisation (latéralité et lobe)
	Numéro de coupe
	Eléments en faveur du caractère bénin (calcification ; densité graisseuse ; aspect de ganglion inter-scissural ;...)
	Caractère prévalent ou incident
	Morphologie (contours réguliers, spiculés, péri-scissural)
	Attraction des structures adjacentes (OUI / NON)
	Dimension: -Nodule solide: volume en mm ³ ; -Verre dépoli pur: Moyenne des deux diamètre -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...	

Q5/ Quelles sont les modalités pratiques du dépistage ?

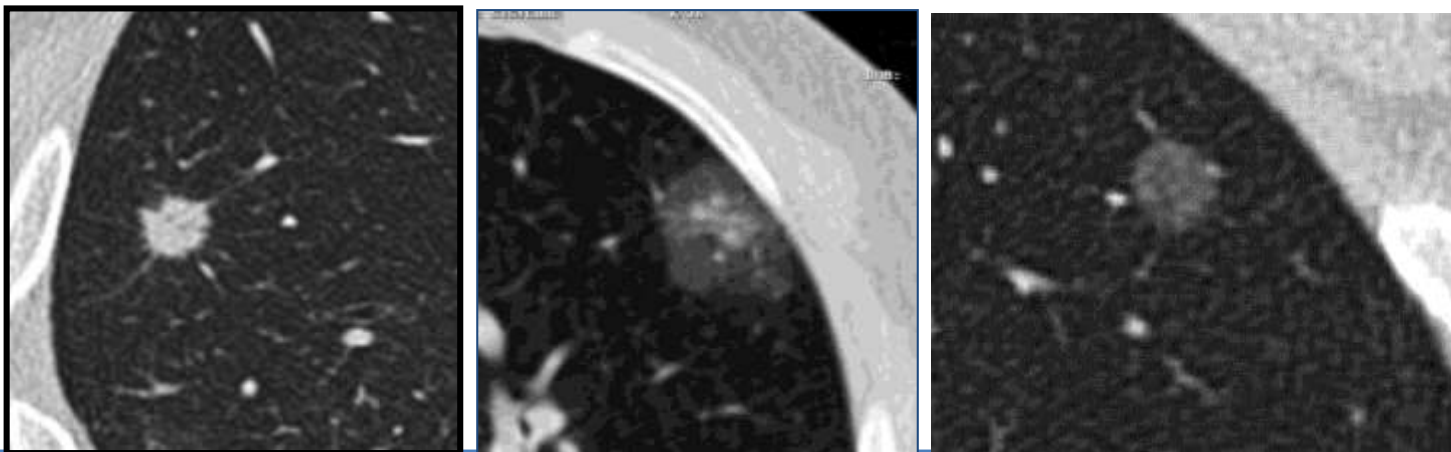
- **#10** Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire est conduit avec un scanner thoracique faiblement dosé, correspondant à un produit dose-longueur inférieur à 100 mGy.cm et à un IDSV adapté au poids du sujet, réalisé sans injection de produit de contraste, avec mesure volumétrique des anomalies (Grade A).
- **#11** L'utilisation d'un CAD (*Computer Assisted Decision*) en second lecteur est recommandée (Grade AE).
- **#12** L'utilisation d'un compte-rendu minimal commun est recommandée (Grade AE).

Q6/ Comment interpréter les scanners de dépistage ?



Quel test pour dépister le CBP ?

- **La TDM thoracique faible dose**
 - est la seule technique largement disponible
 - ayant montré sa capacité à détecter des nodules de petite taille dont certains sont des cancers de stades précoces

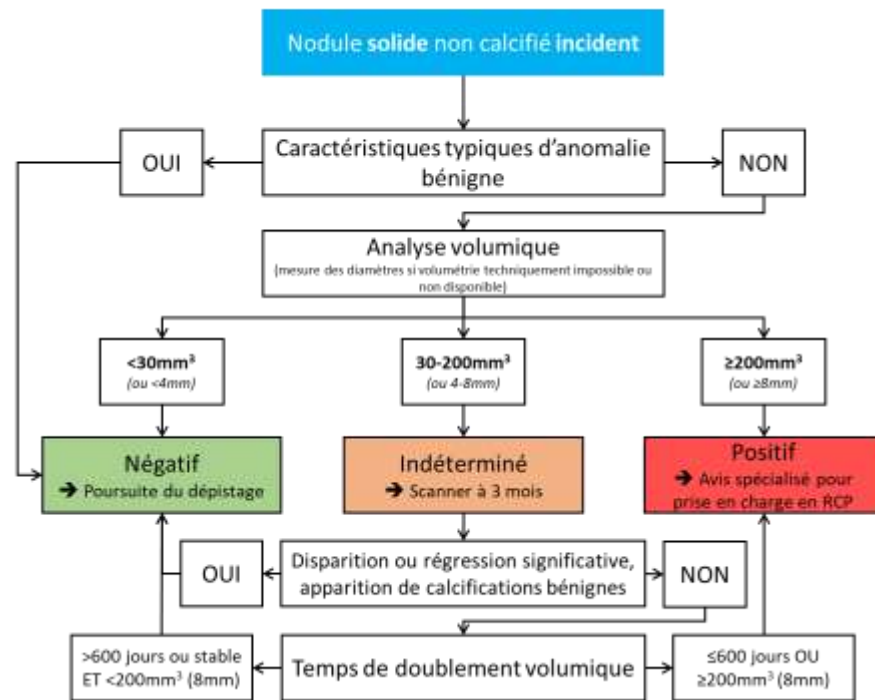
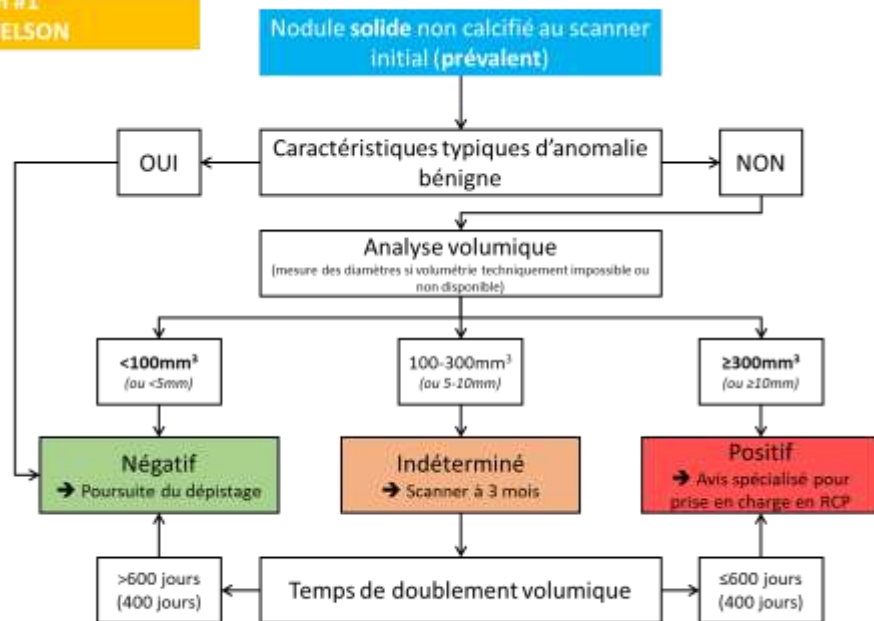


Q6/ Comment interpréter les scanners de dépistage ?



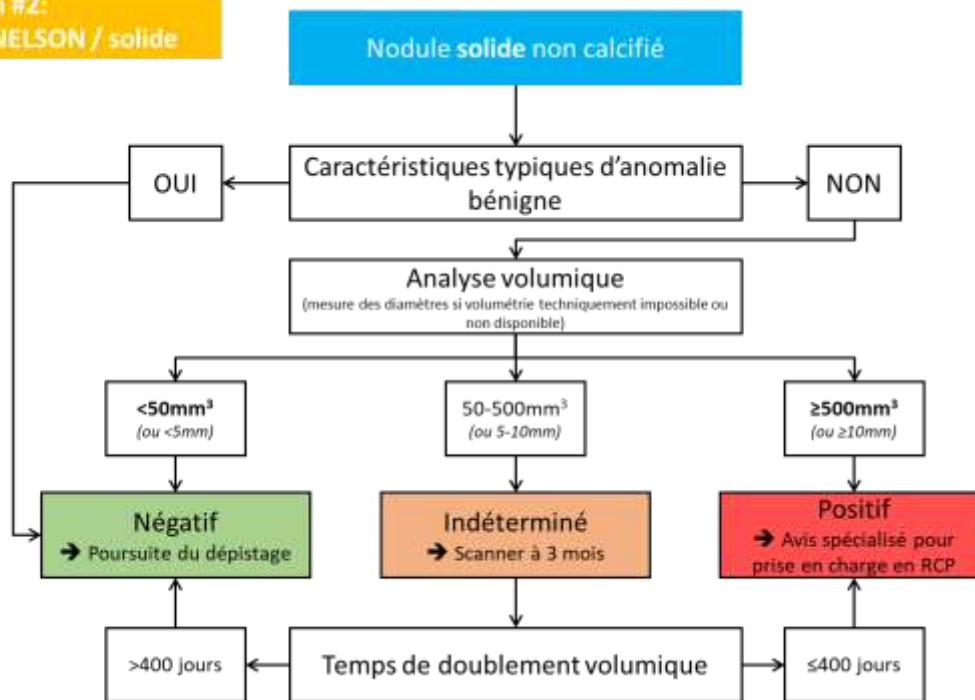
Propositions nodules **solides**

Proposition #1 Post-hoc NELSON

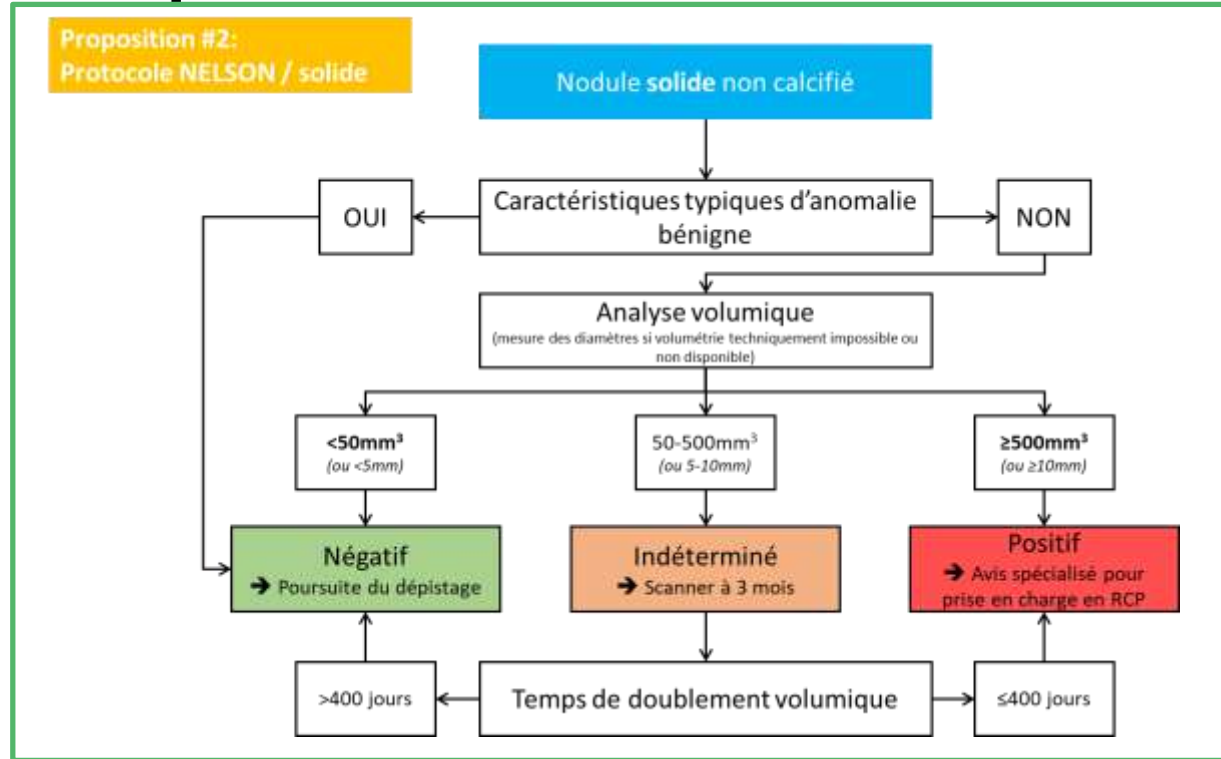


Propositions nodules **solides**

Proposition #2:
Protocole NELSON / solide



Propositions nodules solides



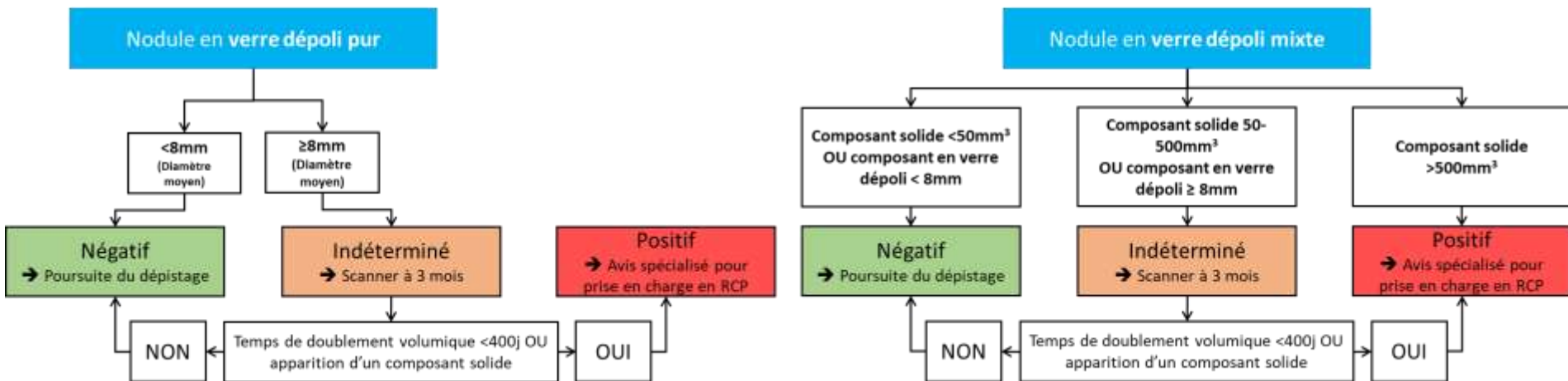
N=13/20

N=5 NELSON posthoc, N=1 aucune des deux, N=1 sans opinion

Xu DM et al. Lung Cancer. 2006; 54, 177—184

Propositions nodules en verre dépoli

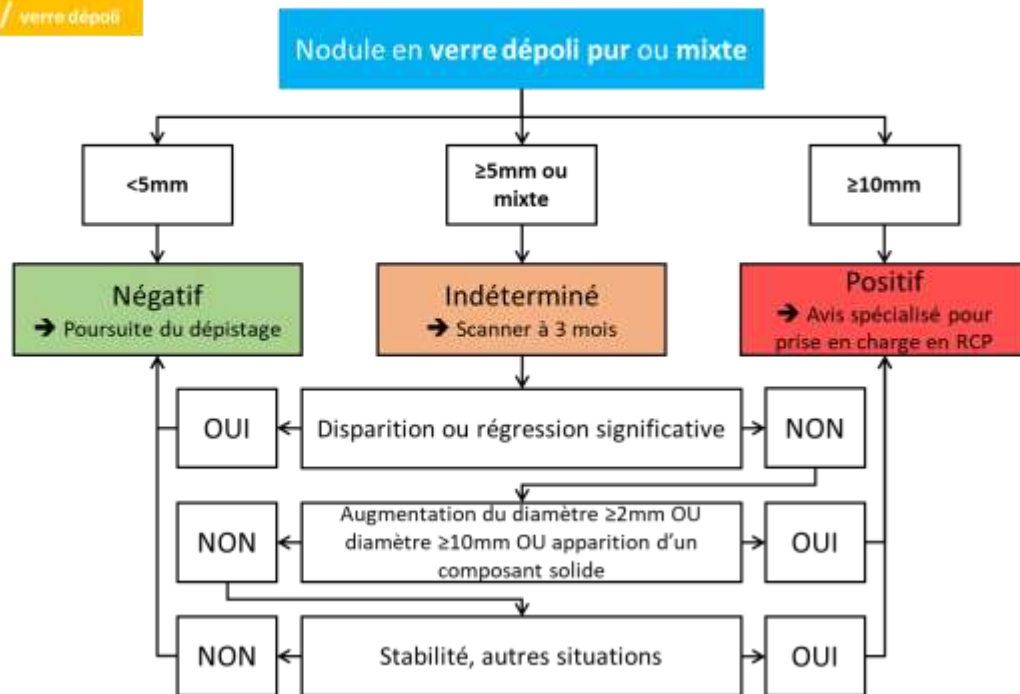
Proposition #4 Protocole NELSON / verre dépoli



Propositions nodules en verre dépoli

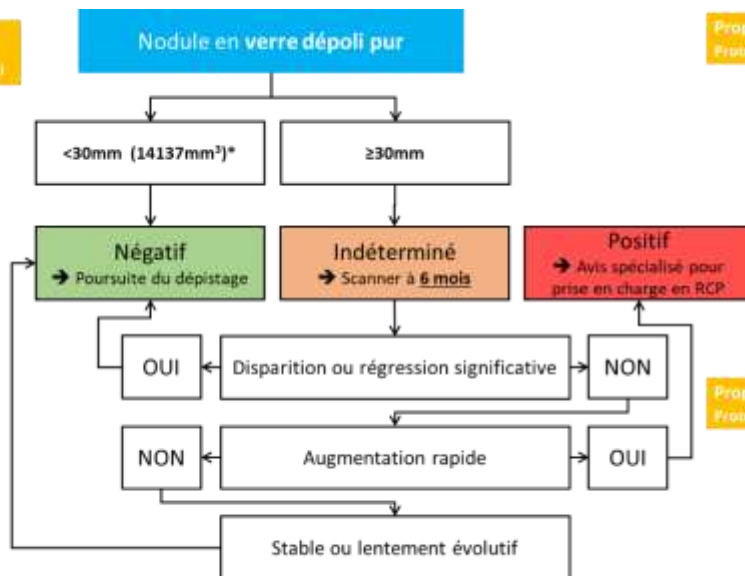
Proposition #3

Protocole Fleischner / verre dépoli

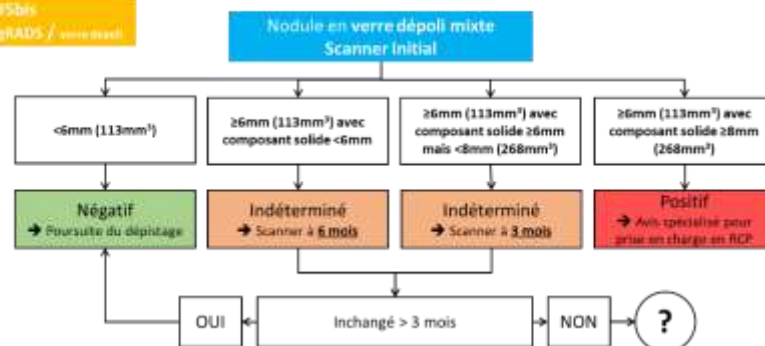


Propositions nodules en verre dépoli

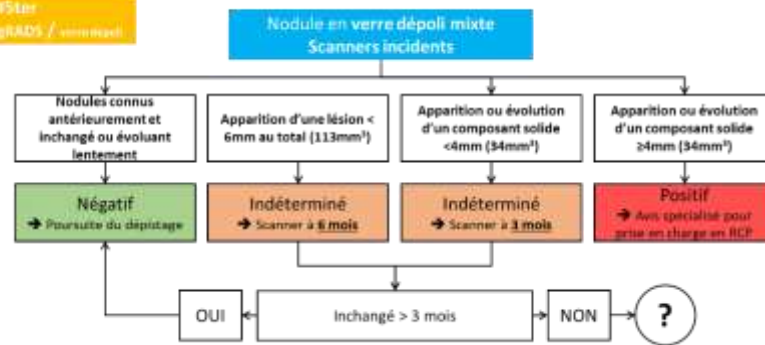
Proposition #5 Protocole LungRADS / verre dépoli



Proposition #5bis Protocole LungRADS / verre dépoli

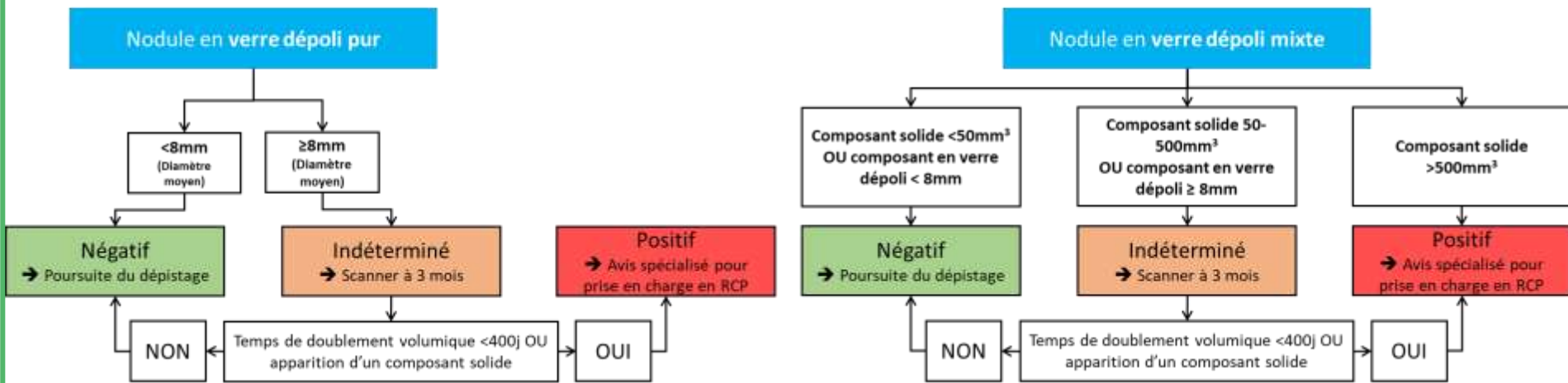


Proposition #5ter Protocole LungRADS / verre dépoli



Propositions nodules en verre dépoli

Proposition #4 Protocole NELSON / verre dépoli



N=10/20

N=5 Fleischner, N=2 LungRADS, N=1 Aucune des propositions, N=2 Sans opinion

Q7/ Quels éléments d'information donner aux personnes éligibles ?

- **#14** Une information précise doit être donnée aux personnes éligibles, avant la mise en œuvre d'un dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire, à propos **de l'intérêt du dépistage, des risques (dont le sur-diagnostic) et du sevrage tabagique** (Grade AE).

Conclusion

Le dépistage par scanner faible dose du cancer du poumon devrait être développé dans toute l'Europe (ndlr, y compris la France) car il a le potentiel de sauver des vies.

Reste beaucoup d'énergie à déployer...