

# Cancers bronchiques des non-fumeurs

Sébastien Couraud

Service de pneumologie aigue spécialisée et cancérologie thoracique  
CH Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon

EMR 3738 Ciblage thérapeutique en oncologie, Equipe 3  
Faculté de médecine et de maïeutique Lyon Sud Charles Mérieux, Université Lyon 1

**Cours du GOLF, Strasbourg, Novembre 2015**



# Conflits d'intérêts

- Présentations, boards: Roche, Astra Zeneca, MSD, Lilly, Boehringer Ingelheim, Exact Science, Pfizer.
- Congrès: Roche, Astra Zeneca, Pfizer, Boehringer Ingelheim.
- Bourses de recherche: Chugai, Astra Zeneca, Roche, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Pierre-Fabre, Lilly, AgirAdom.
- Participation au capital: eformed.

# Définitions

« fumeurs »



**Non (jamais) fumeur**  
Moins de 100 cigarettes  
fumées au cours de la vie



**Ex-fumeur (sevré)**  
A fumé mais est  
désormais sevré (depuis  
**1 an** communément)



**Fumeur actif**  
Fume actuellement (ou est  
sevré depuis peu de  
temps).

« non-fumeurs »

- La définition **ne prend pas en considération le tabagisme passif**: un non-fumeur, même exposé à un tabagisme passif intense, reste un non fumeur.

# Questions

- Quelle est la fréquence en France ?
- Quelle est l'évolution actuelle de l'incidence ?
- En quoi est-ce une maladie différente ?
- Quelles en sont les causes ?
- Y-a-t-il une relation entre mutation et exposition aux facteurs de risque ?

# Questions

- Quelle est la fréquence en France ?
- Quelle est l' évolution actuelle de l' incidence ?
- En quoi est-ce une maladie différente ?
- Quelles en sont les causes ?
- Y-a-t-il une relation entre mutation et exposition aux facteurs de risque ?

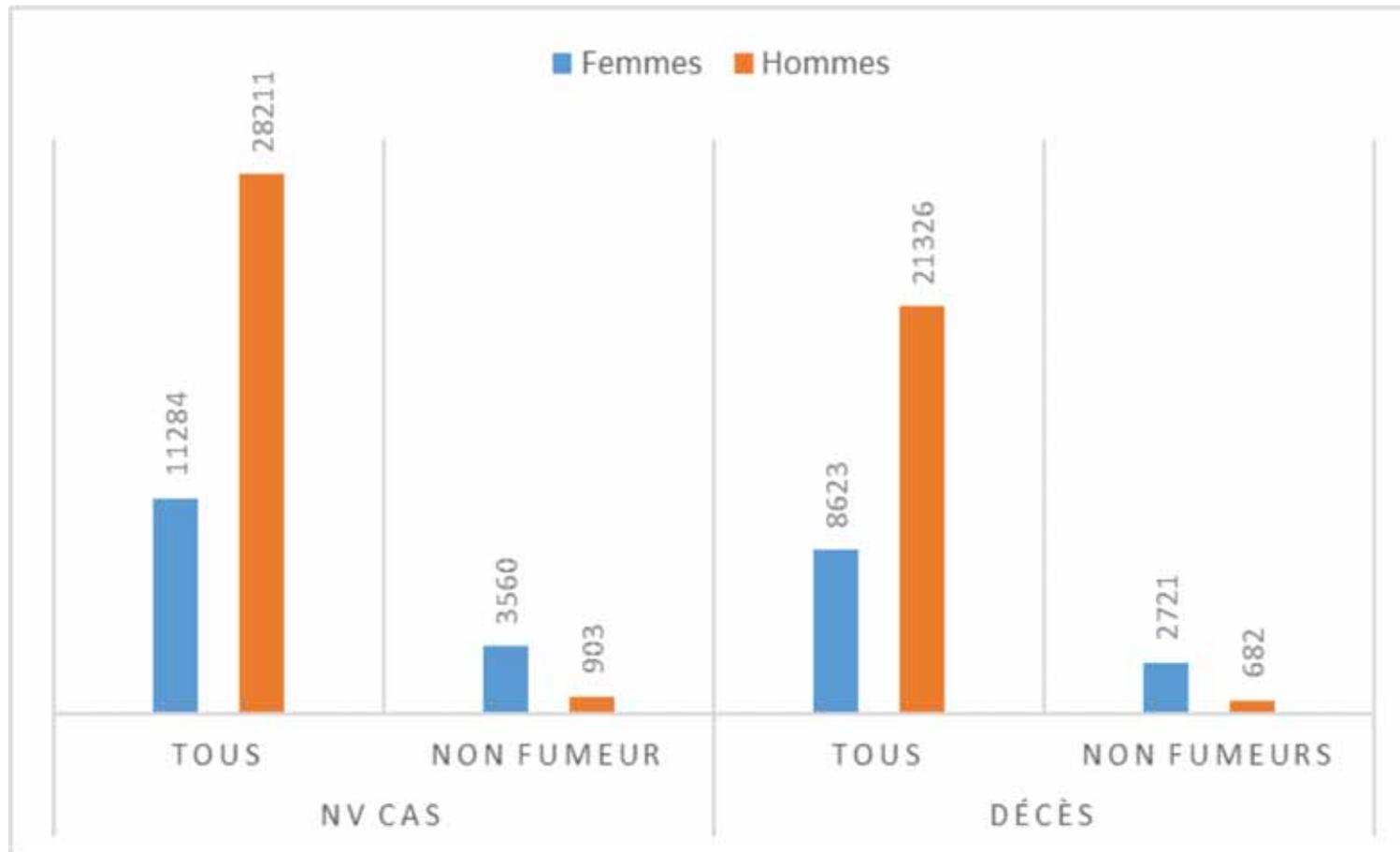
# Fréquence

- Monde: ~25% de CBNF (CIRC, 2002)
  - ~300 000 morts
  - Disparité géographique (Asie du Sud est)
- France:
  - Hommes: 1,7 - 4,7%
  - Femmes : 28,9 - 34,2%



# Fréquence : modélisation France

- 3 741 à 5185 cas/an soit 1-1,5% de l'ensemble des cancers
- 2 855 à 3 951 morts/an soit 2-2,5% de l'ensemble des cancers

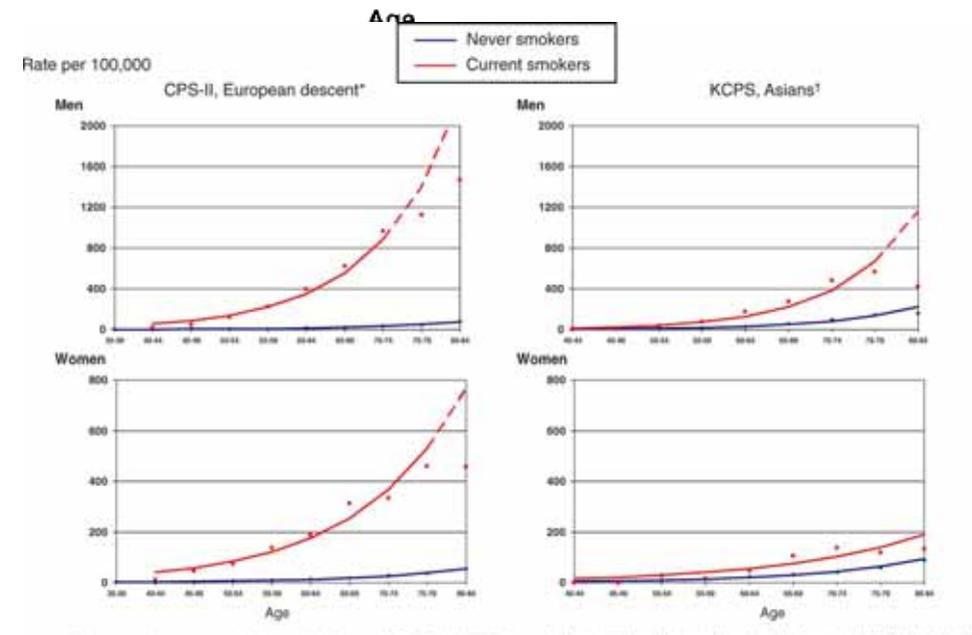
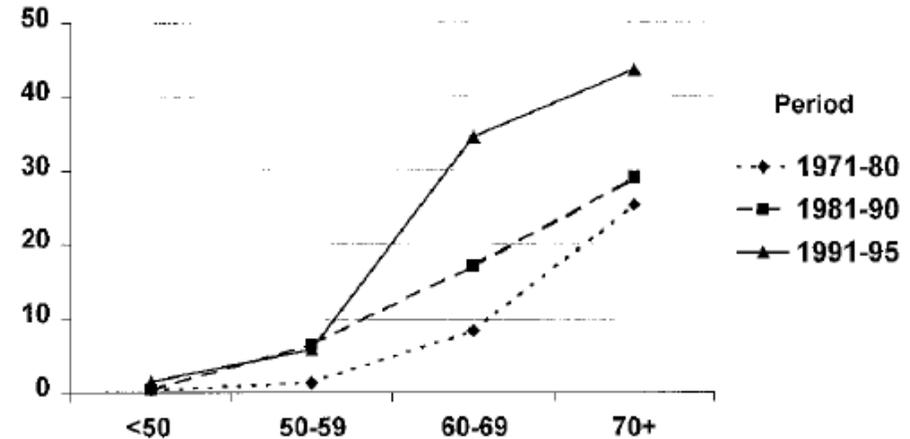


# Questions

- Quelle est la fréquence en France ?
- Quelle est l' évolution actuelle de l' incidence ?
- En quoi est-ce une maladie différente ?
- Quelles en sont les causes ?
- Y-a-t-il une relation entre mutation et exposition aux facteurs de risque ?

# Une incidence en augmentation ?

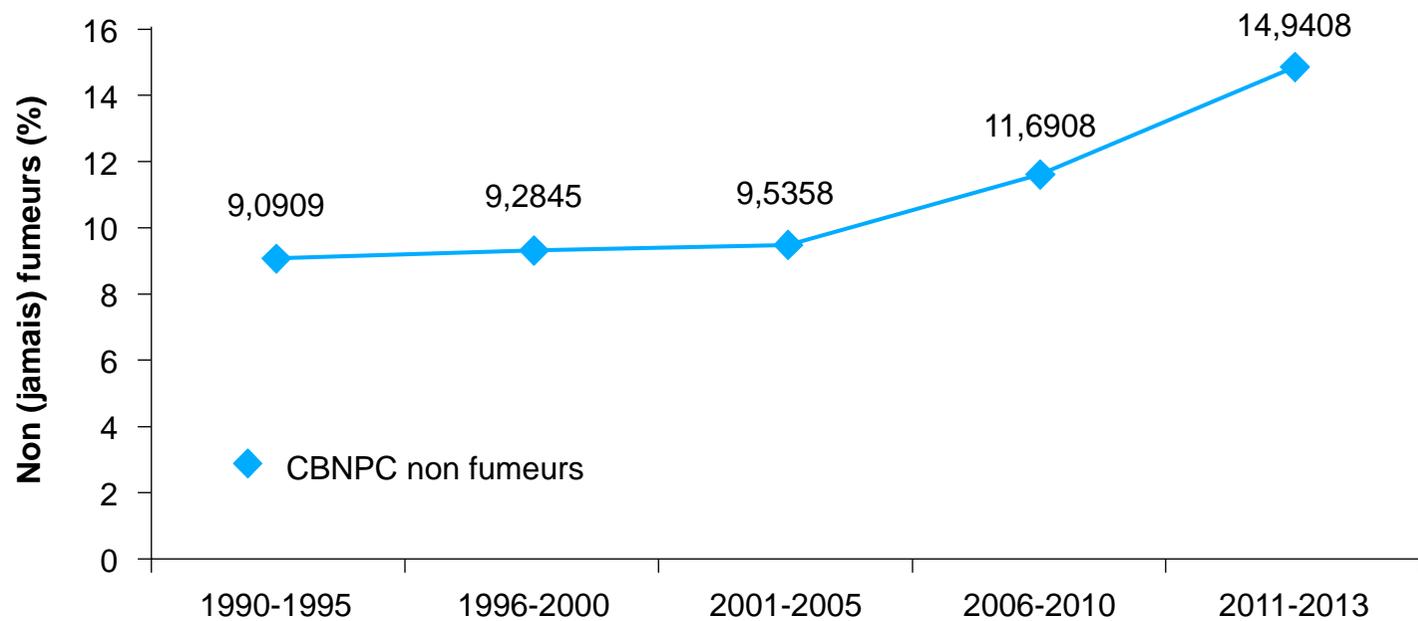
- Boffetta *et al.* sur cohorte suédoise
  - 150 000 hommes non-fumeurs
  - Incidence x3.6 entre 1976–80 et 1991–95
- Thun *et al.* sur données poolées
  - 630 000 personnes, tout statut tabagique
  - Pas d'évolution évidente entre CPS1 (59-72) et 2 (82-04)



Boffetta P *et al.* *Int J Canc*, 2001; 94 : 591–593  
Thun MJ *et al.* *PloS Med*. 2008; 5(9): 1357-71

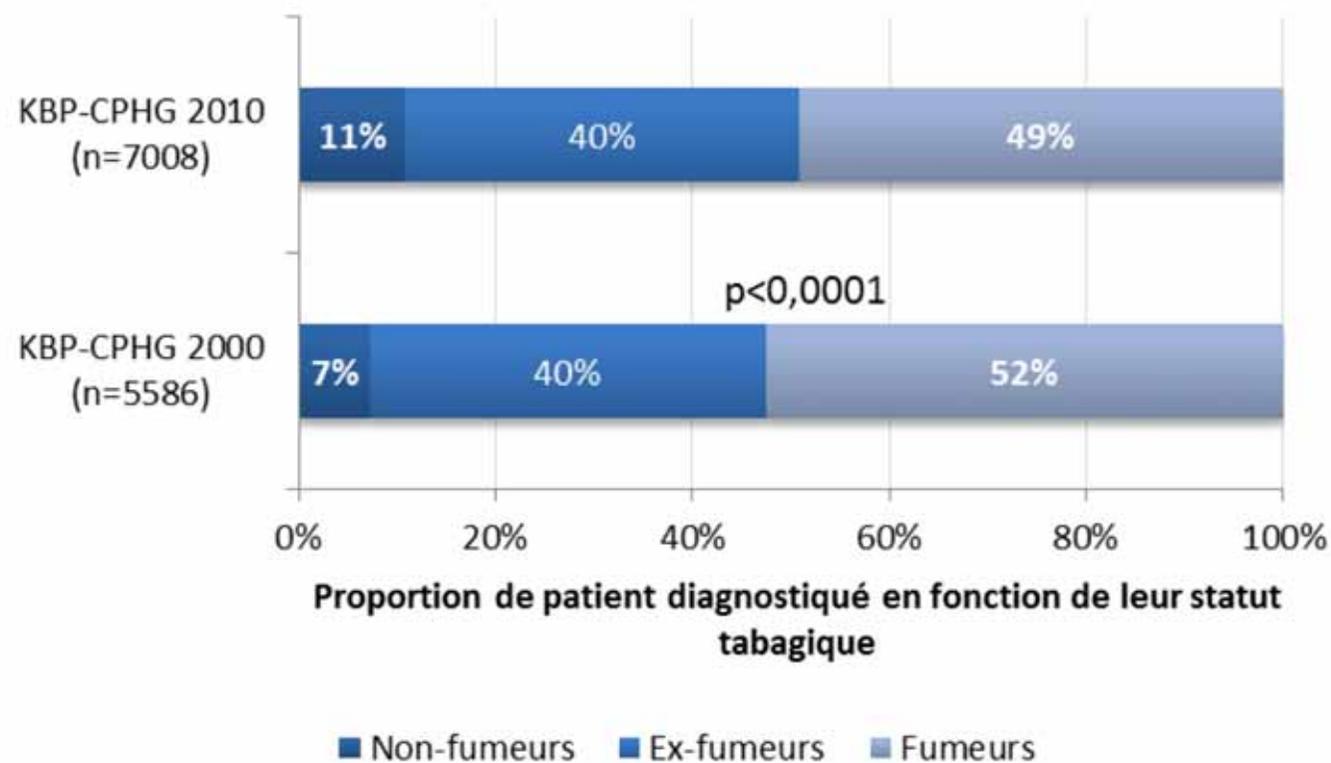
# Evolution

- Analyse multivariée (âge/sexe) de 3 registres



➔ **Augmentation significative de l'incidence des non (jamais) fumeurs sur ces 3 registres**

# Evolution en France

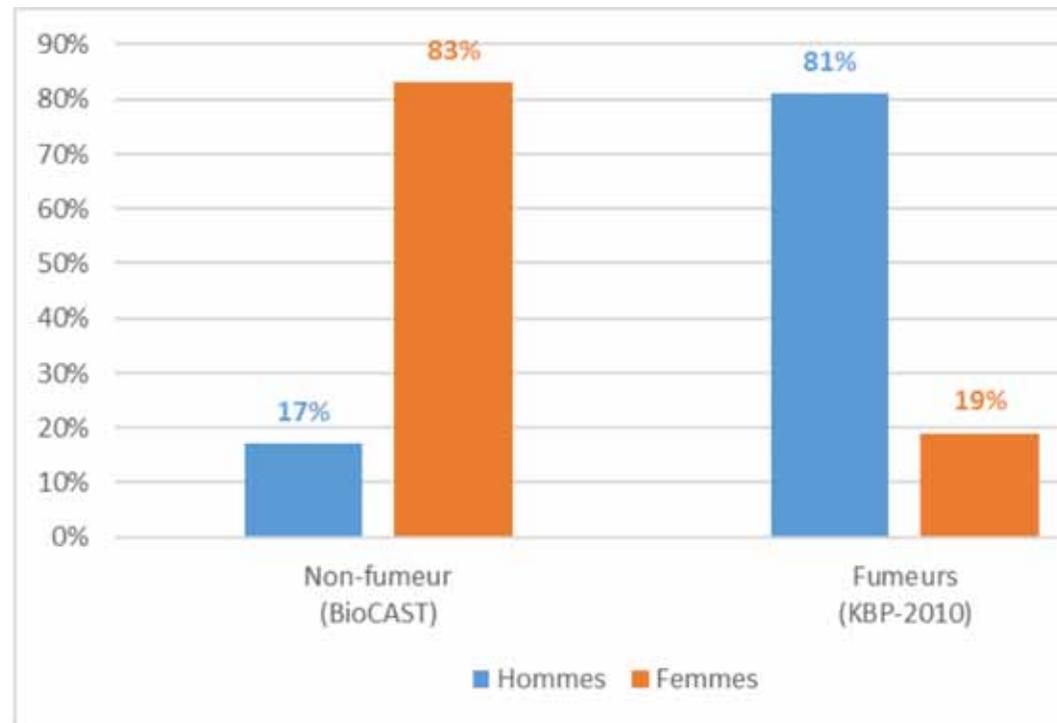


# Questions

- Quelle est la fréquence en France ?
- Quelle est l' évolution actuelle de l' incidence ?
- En quoi est-ce une maladie différente ?
- Quelles en sont les causes ?
- Y-a-t-il une relation entre mutation et exposition aux facteurs de risque ?

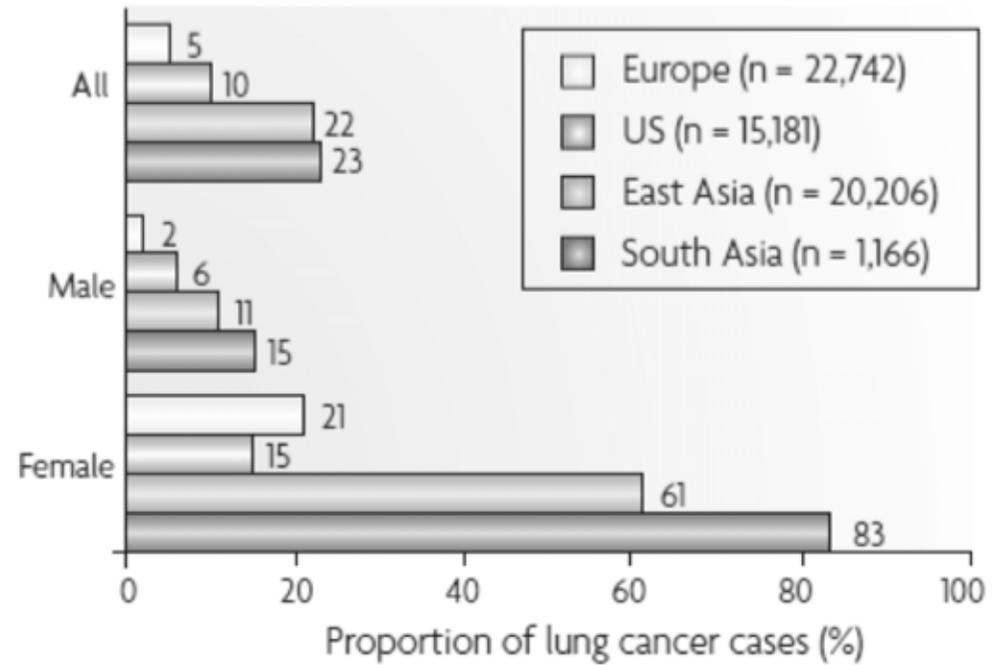
# Entité différente

- Femmes



# Entité différente

- Femmes
- Asie >> US > Europe



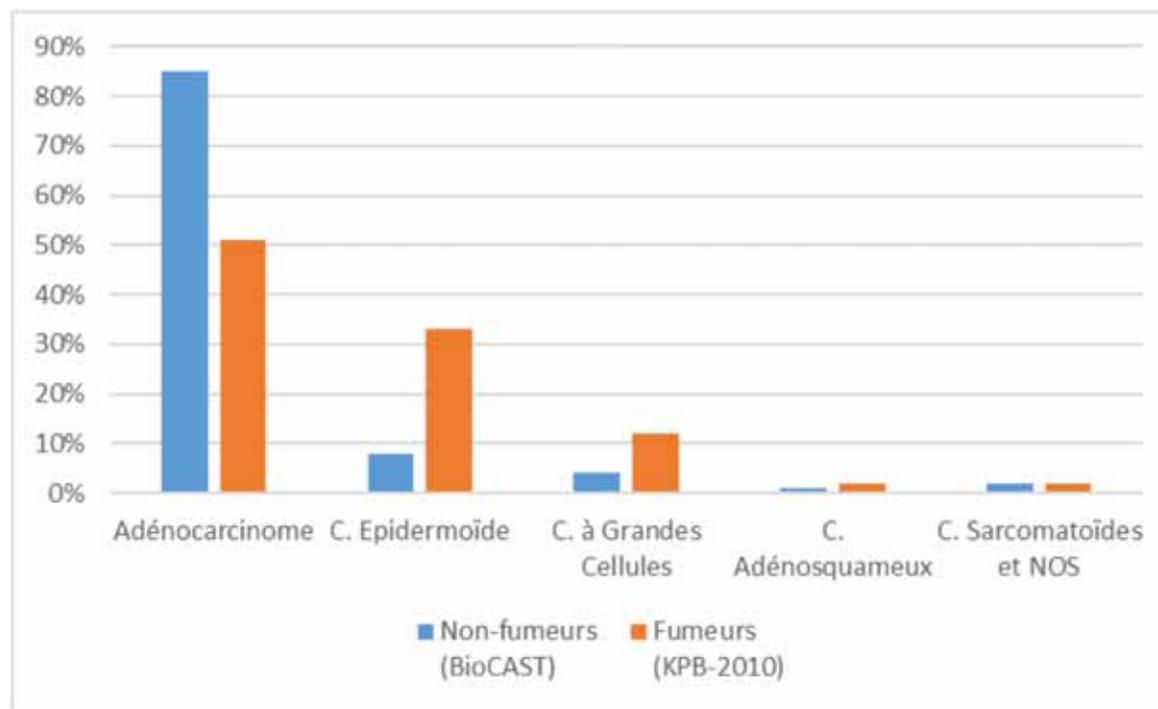
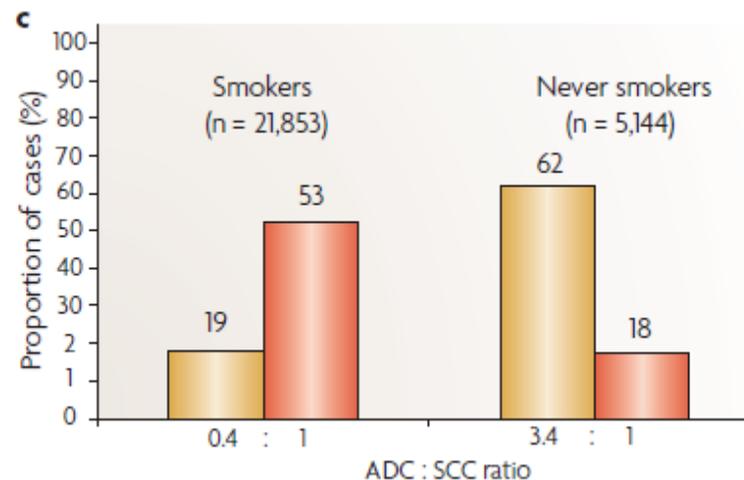
# Entité différente

- Femmes
  
- Asie >> US > Europe
  
- Age:
  - France
    - Femmes + âgées:  $70.5 \pm 11.7$  vs  $66.6 \pm 13.0$  ( $p < 0.05$ )
    - Hommes + de jeunes: 19% sont <55ans vs 9% chez les femmes ( $p < 0.05$ )
  - Etudes multivariée de registre

mean age (years)	smokers	never smokers	p value
NSCLC	63.4 +/- 12.9	60.6 +/- 16.7	< 0.0001

# Entité différente

- Femmes
- Asie >> US > Europe
- Age
- Adénocarcinome



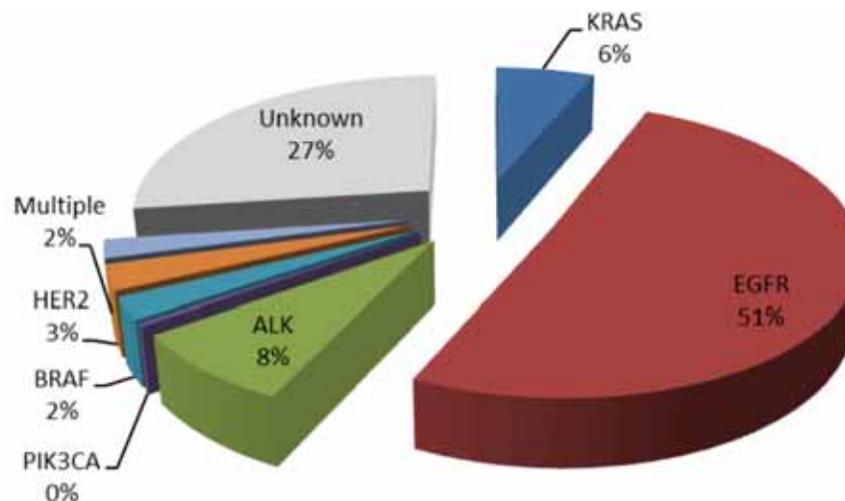
Couraud S et al. *Eur Respir J.* 2015  
 Coëtmeur D et al. *ASCO* 2013 #1582  
 Sun S, *Nat Rev Cancer*, 2007; 7(10): 778-90.

## CPC des non-fumeurs

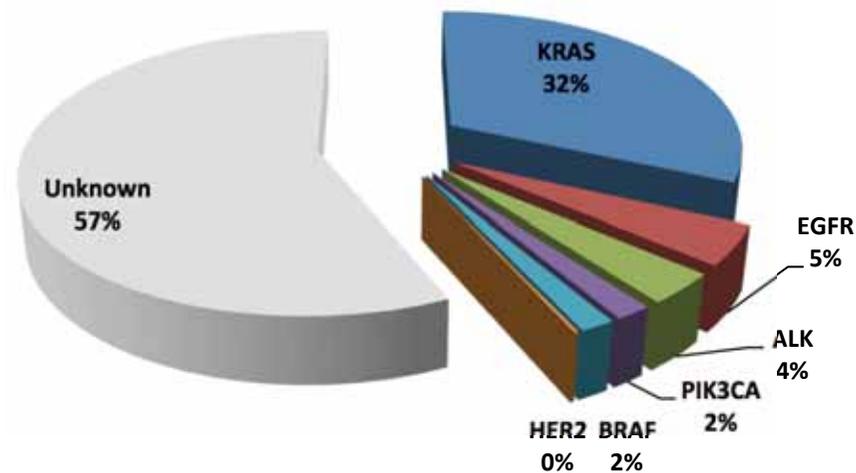
- 13% (50/391) dans une série Coréenne (monocentrique)
- Facteur pronostic indépendant:
  - Médiane de survie globale: 18,2 vs 13,1 chez les non- vs fumeurs (P=0,054)
  - HR 0,645 [0,456-0,914] en faveur des non-fumeurs
  - ORR sous CDDP-Etoposide 75% vs 81% (non/fumeurs)

# Entité différente

- Femmes
- Asie >> US > Europe
- Age
- Adénocarcinome
- Mutations
  - EGFR +++++; HER2
  - ALK; (ROS1)



BioCAST / IFCT1002 - N=285



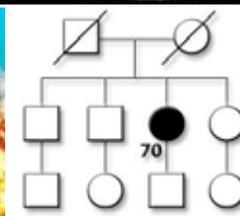
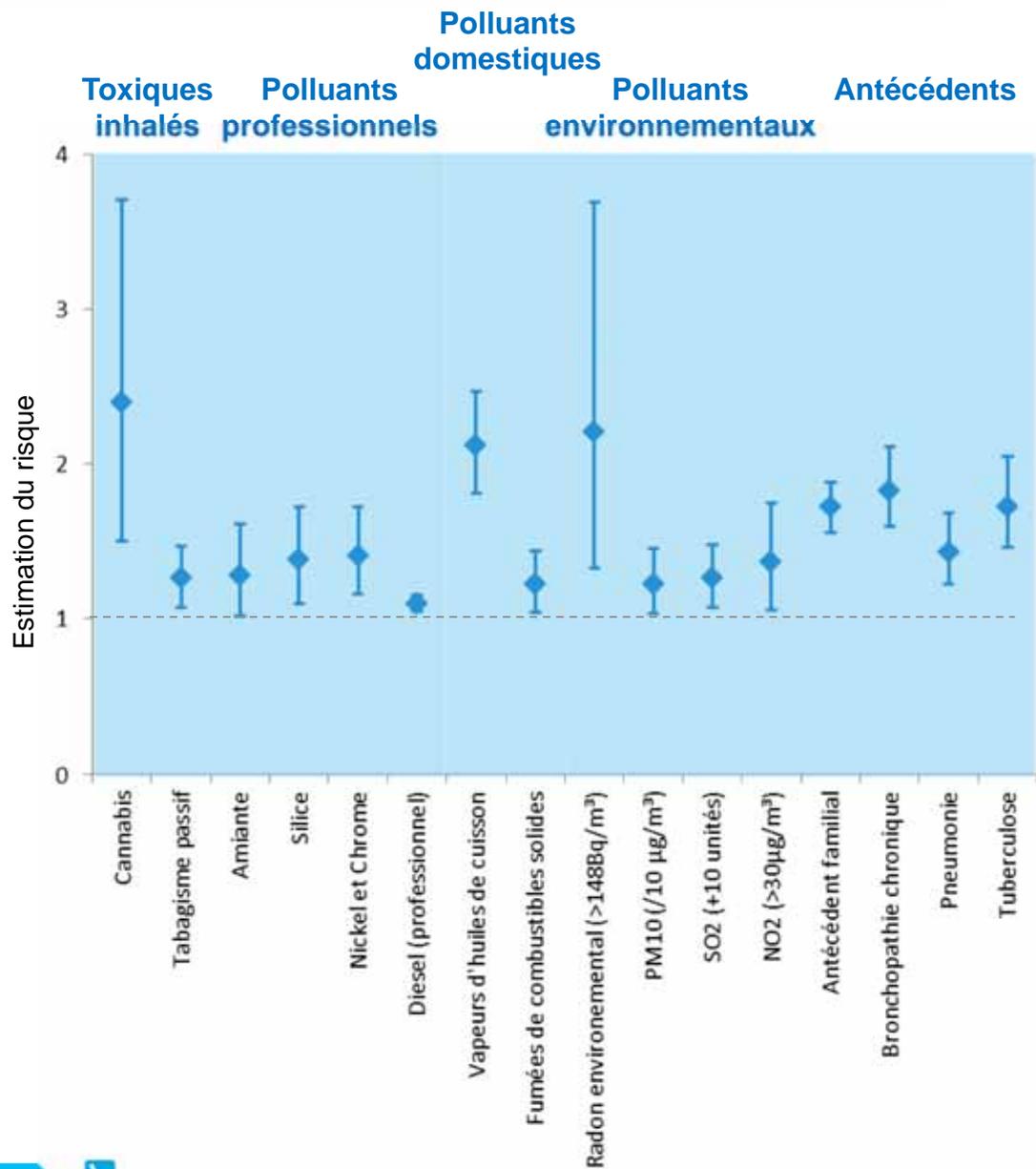
Biomarqueurs France – (Fumeurs / N=7789)

Couraud S et al. *Eur Respir J.* 2015  
Barlési F et al. *ASCO 2013 J Clin Oncol.* 2013 15\_Suppl 31  
Kim H.R. et al. *Ann Oncol* 24:2364–2370, 2013

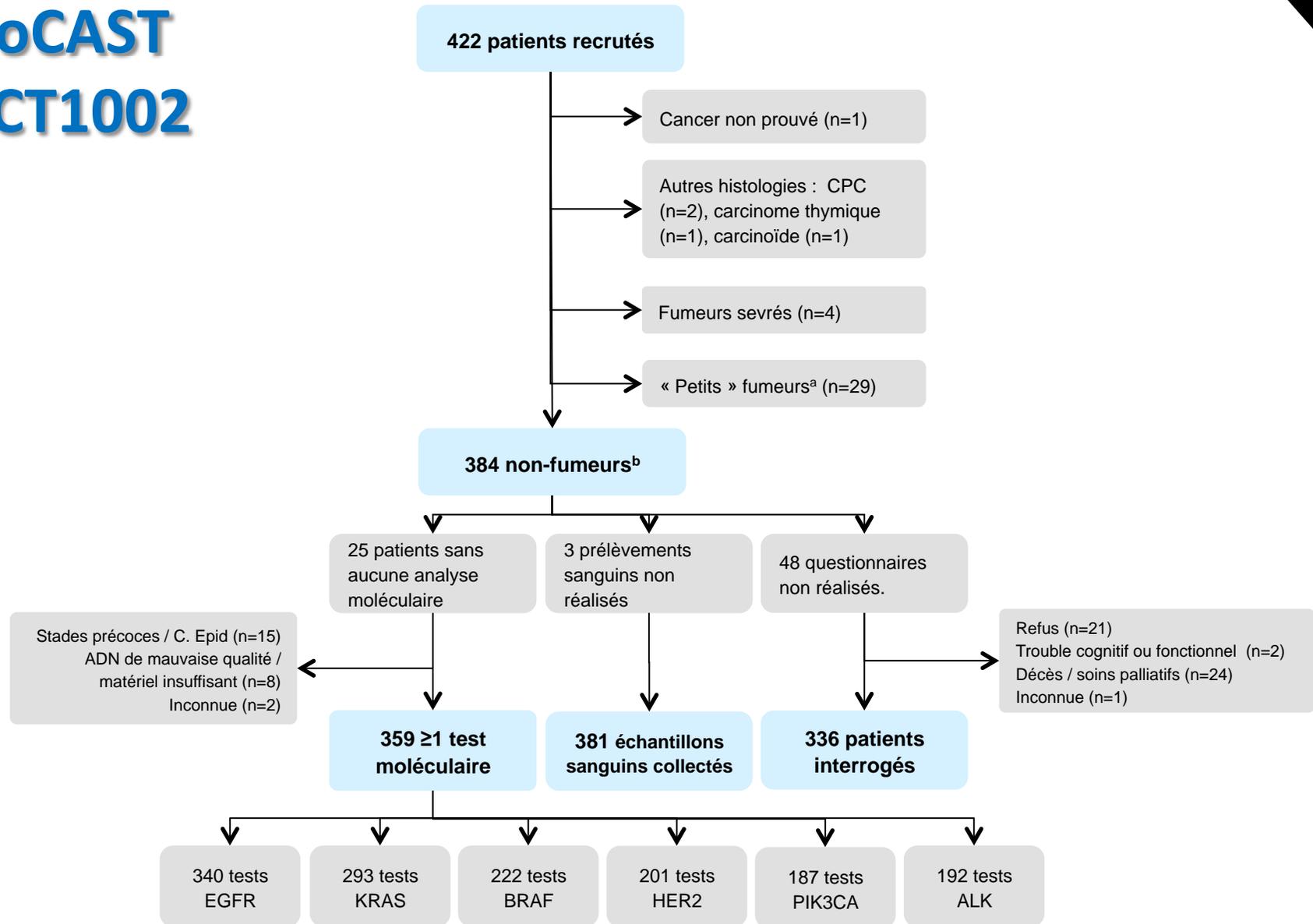
# Questions

- Quelle est la fréquence en France ?
- Quelle est l' évolution actuelle de l' incidence ?
- En quoi est-ce une maladie différente ?
- **Quelles en sont les causes ?**
- Y-a-t-il une relation entre mutation et exposition aux facteurs de risque ?

# Facteurs de risque de CBNF



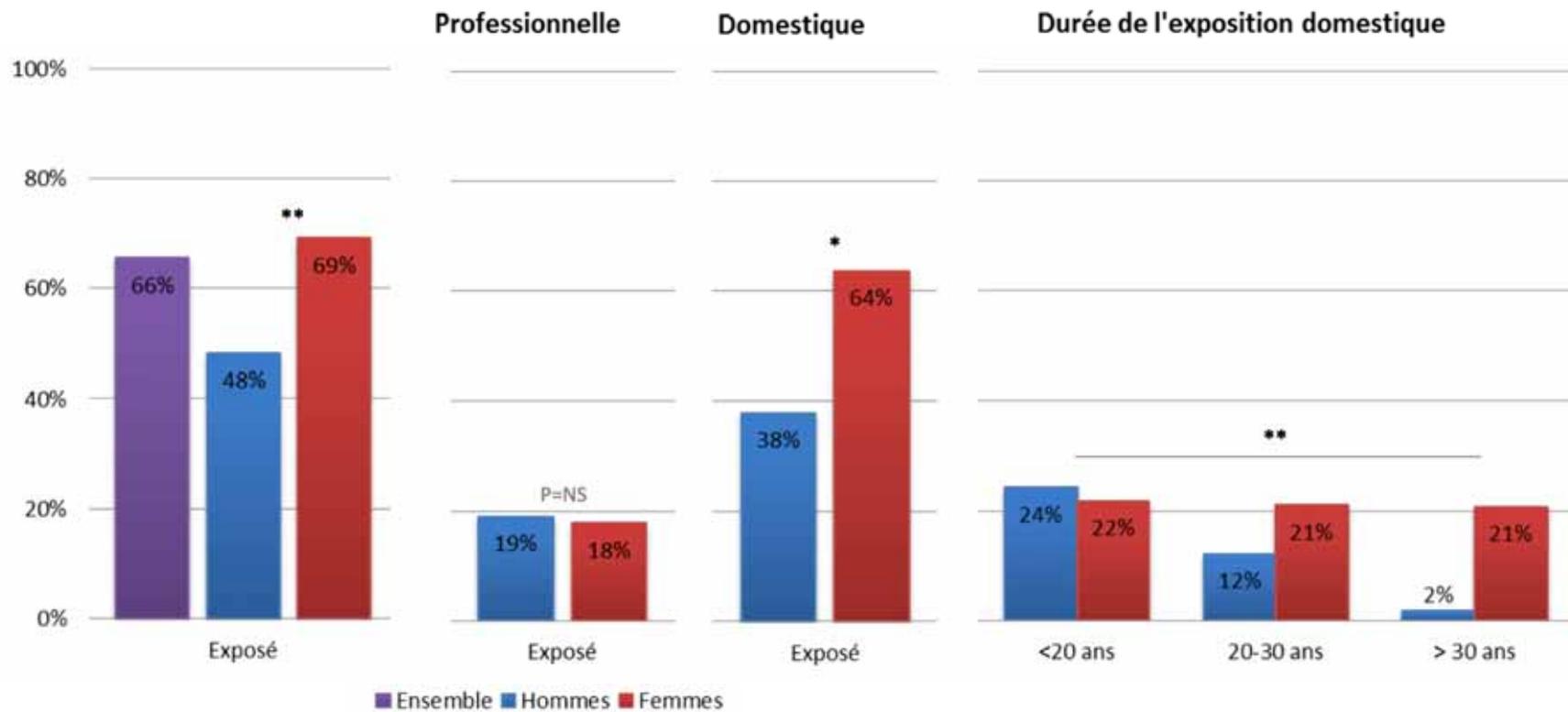
# BioCAST IFCT1002



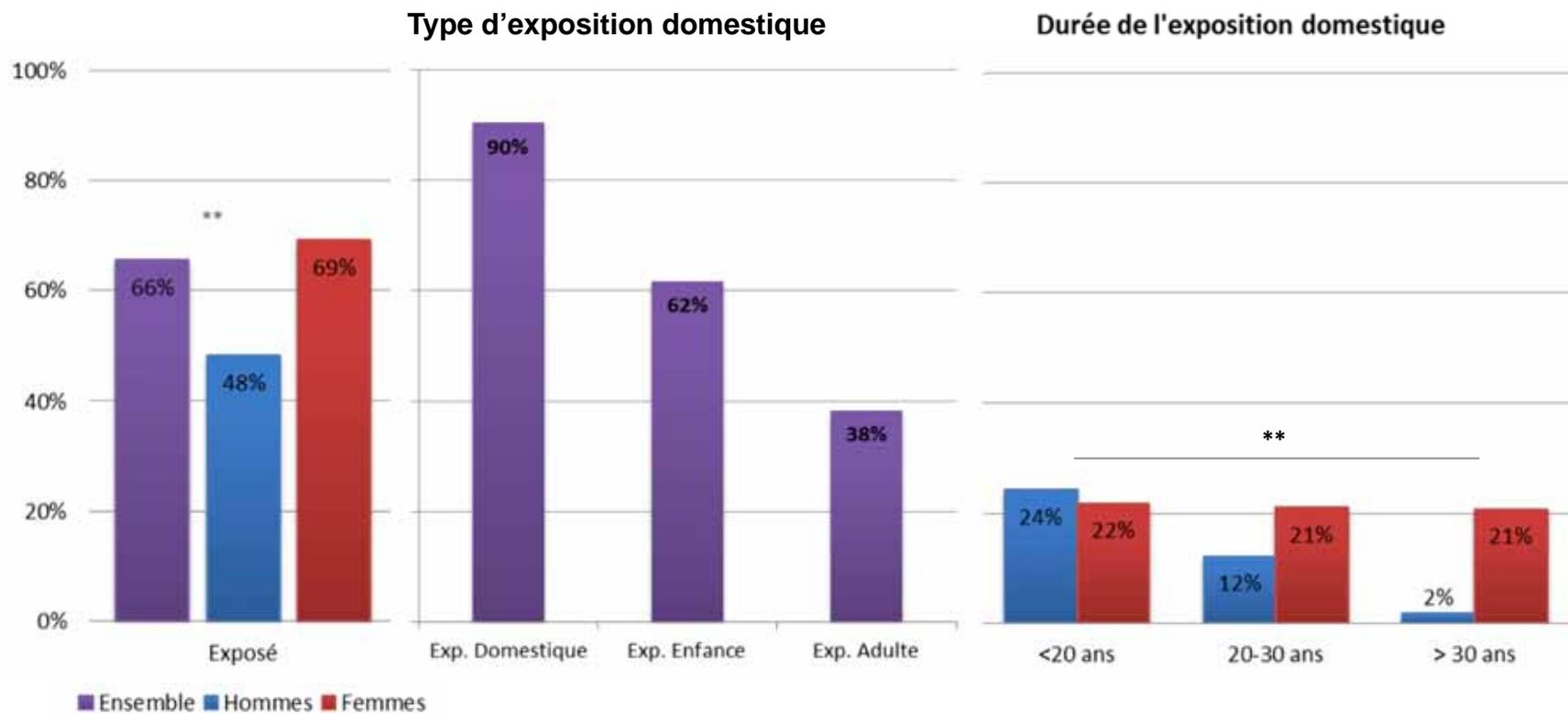
a: Fumeur sevré depuis au moins 15 ans et ayant fumé moins de 5 paquets-années dans sa vie.  
b: Moins de 100 cigarettes fumés au cours de la vie.



# Exposition au tabagisme passif

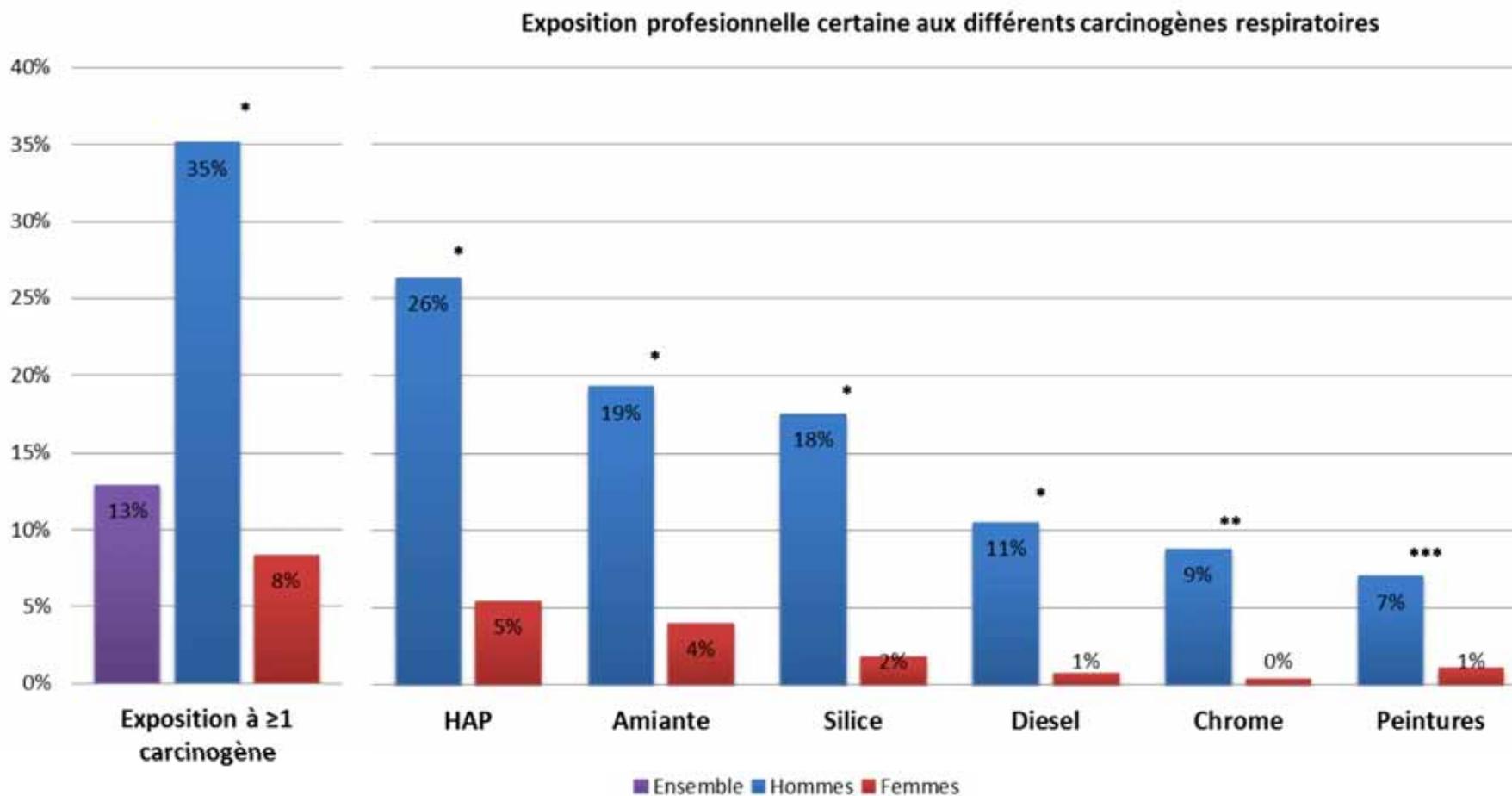


# Exposition au tabagisme passif



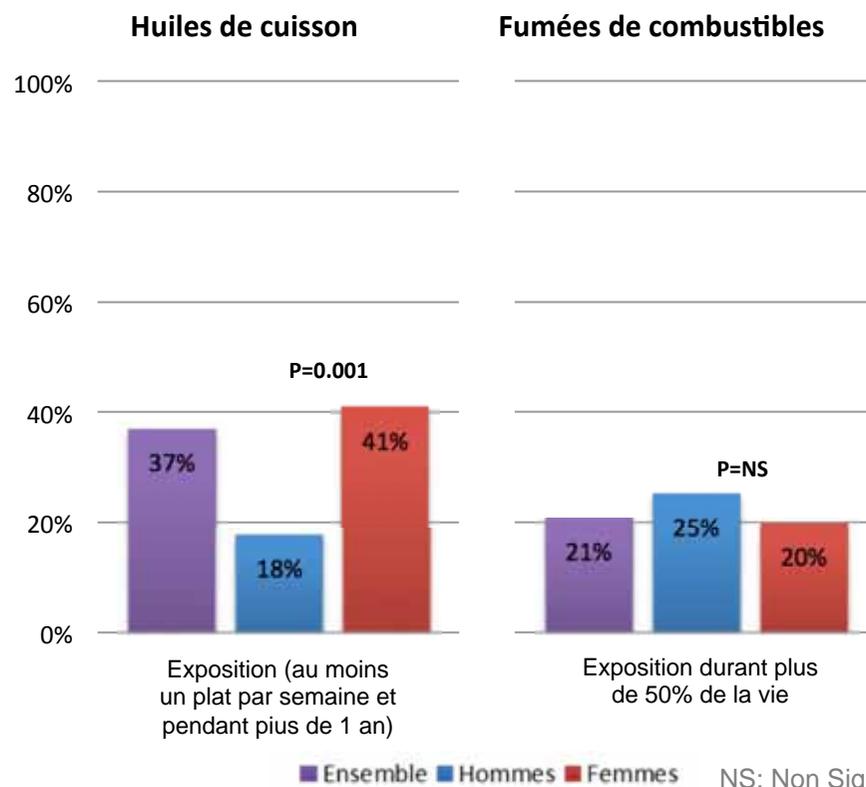
# Exposition professionnelle

- Classifications ISCO 2008 et NAF 2008
- Module « poumon » du questionnaire de repérage des exposition professionnelles (EA INGRES, Nancy).



# Exposition aux polluants domestiques

- Exposition aux vapeurs d'huile lors de la cuisine sautée et/ou frite (au moins un plat par semaine et pendant un an).
- Exposition aux fumées de combustibles solides (bois, charbon, granules, déchets) pour la cuisson ou le chauffage durant plus de 50% de sa vie.



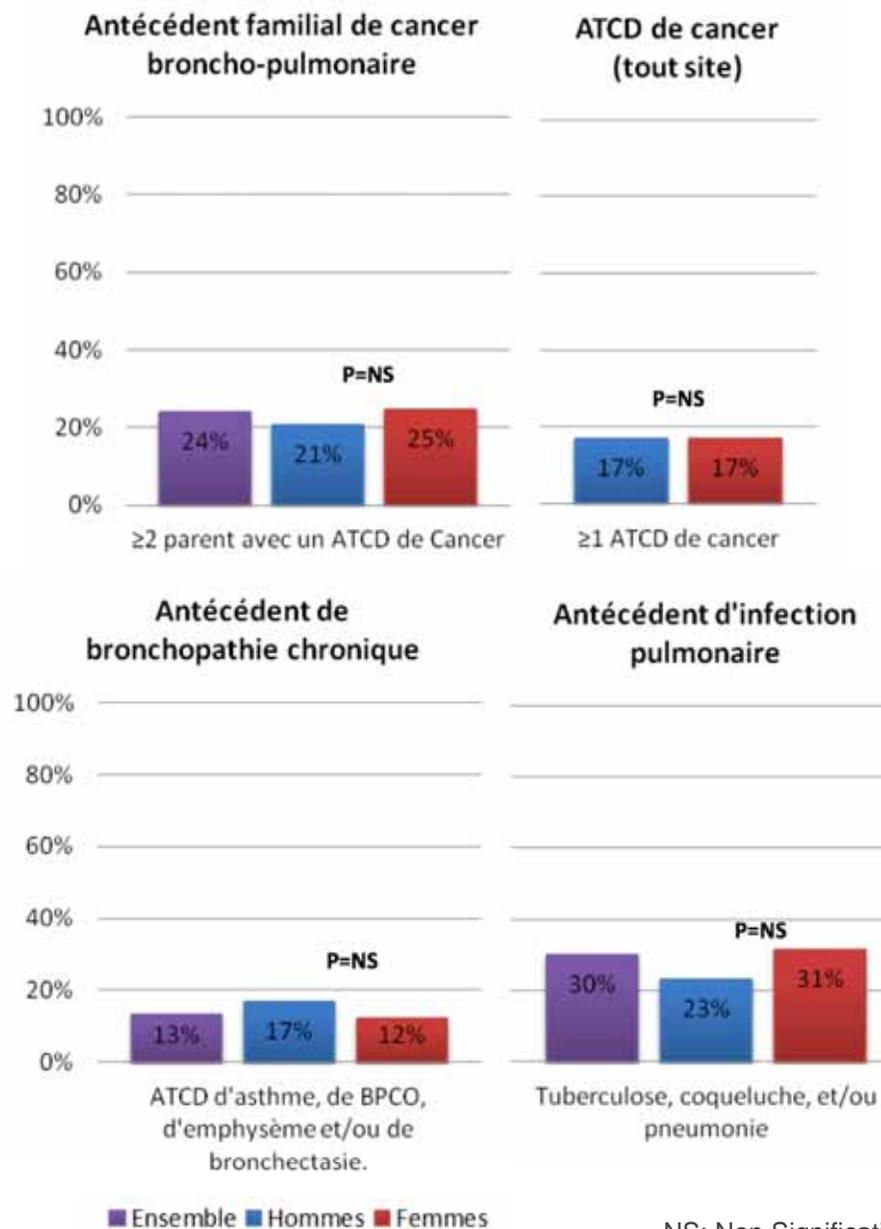
NS: Non Significatif

Yu IT, et al. *Cancer Res.* 2006;66:4961-7

Lissowska J et al. *Am. J. Epidemiol.* 2005;162:326-33

Couraud S et al. *Eur Respir J.* 2015

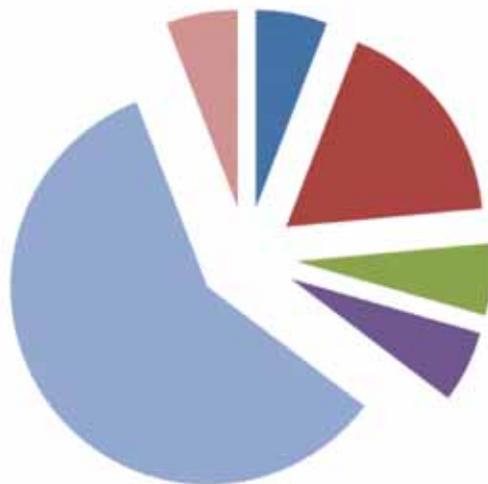
# Antécédents personnels et familiaux



NS: Non Significatif

# Profil moléculaire selon le type histologique

Squamous cell carcinoma (n=17)



Large cell carcinoma (n=7)

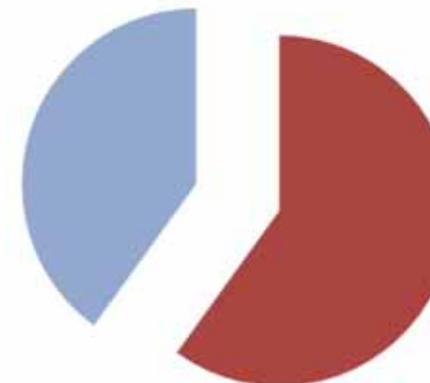


- BRAF
- EGFR
- KRAS
- PIK3CA
- HER2
- ALK
- Unknown
- Multiple

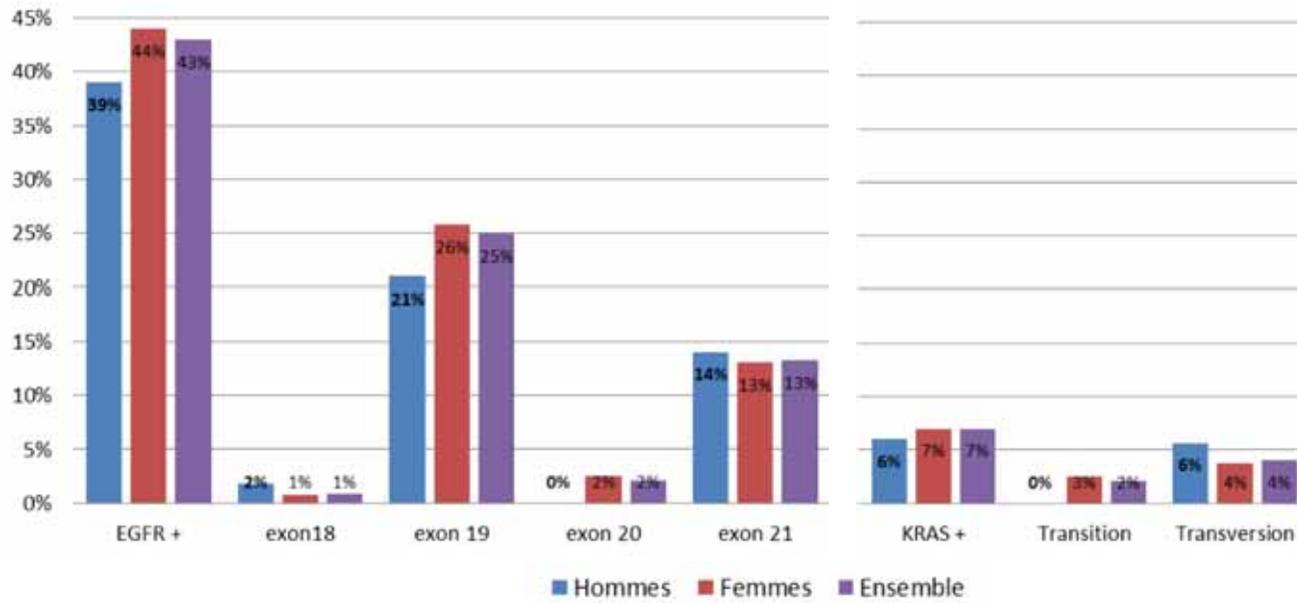
Adenocarcinoma (n=250)



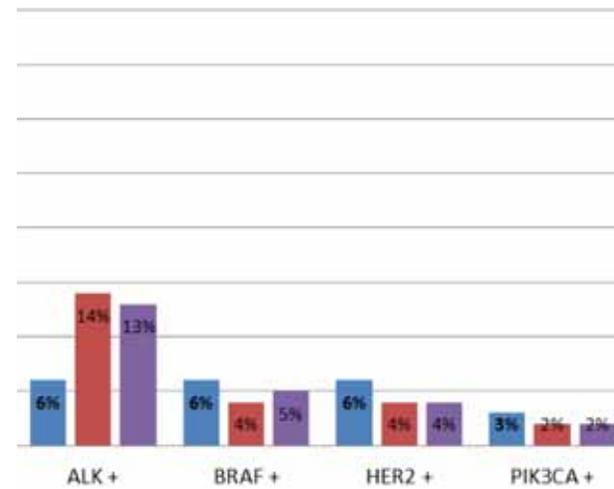
Other and NOS (n=10)



# Profil moléculaire



➔ Pas de différence en fonction du sexe



# Questions

- Quelle est la fréquence en France ?
- Quelle est l' évolution actuelle de l' incidence ?
- En quoi est-ce une maladie différente ?
- Quelles en sont les causes ?
- Y-a-t-il une relation entre mutation et exposition aux facteurs de risque ?

# Profil moléculaire / facteur de risque

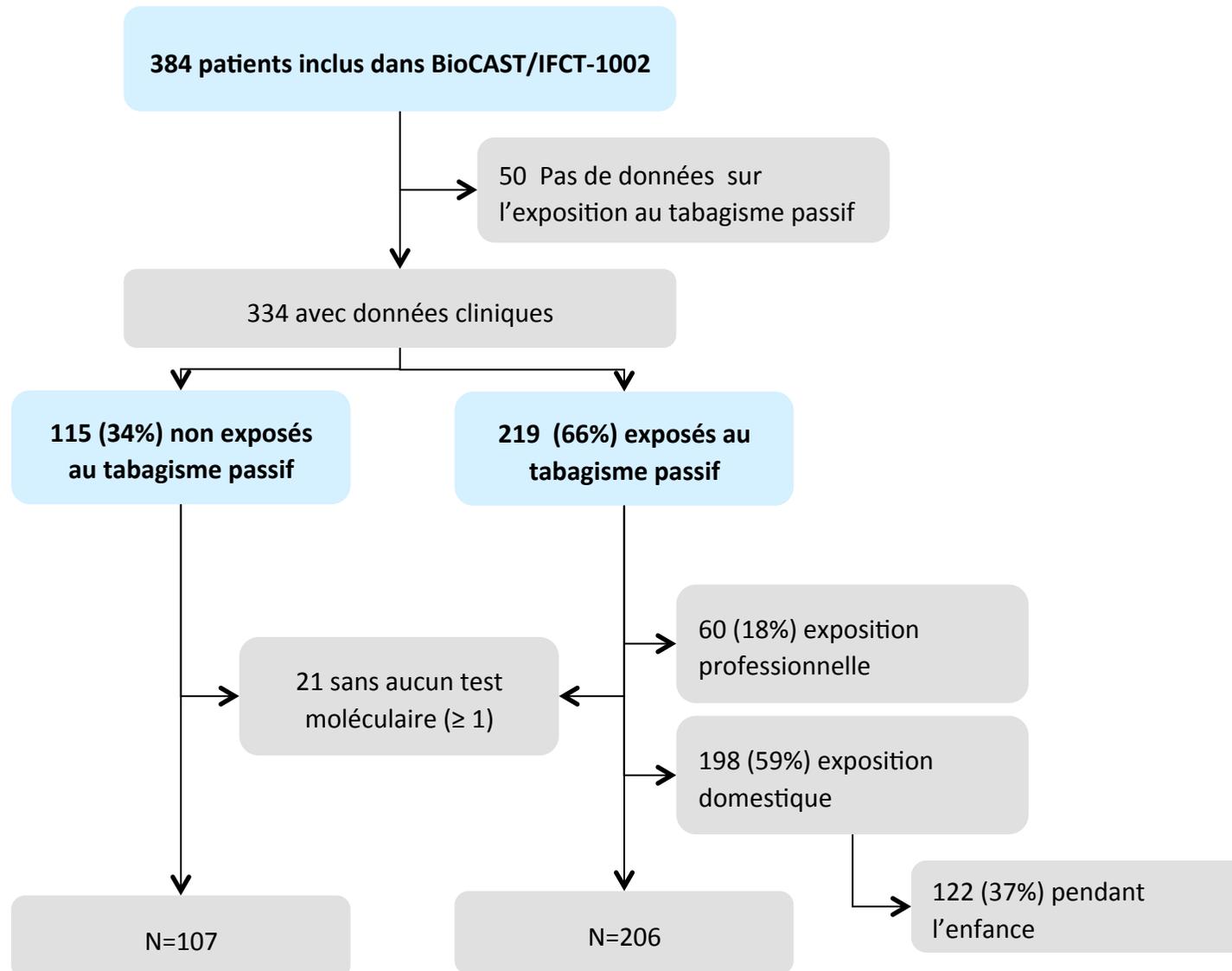
## ■ Hypothèse:

- Le profil moléculaire est-il modulé par le type d'exposition aux différents facteurs de risque ?

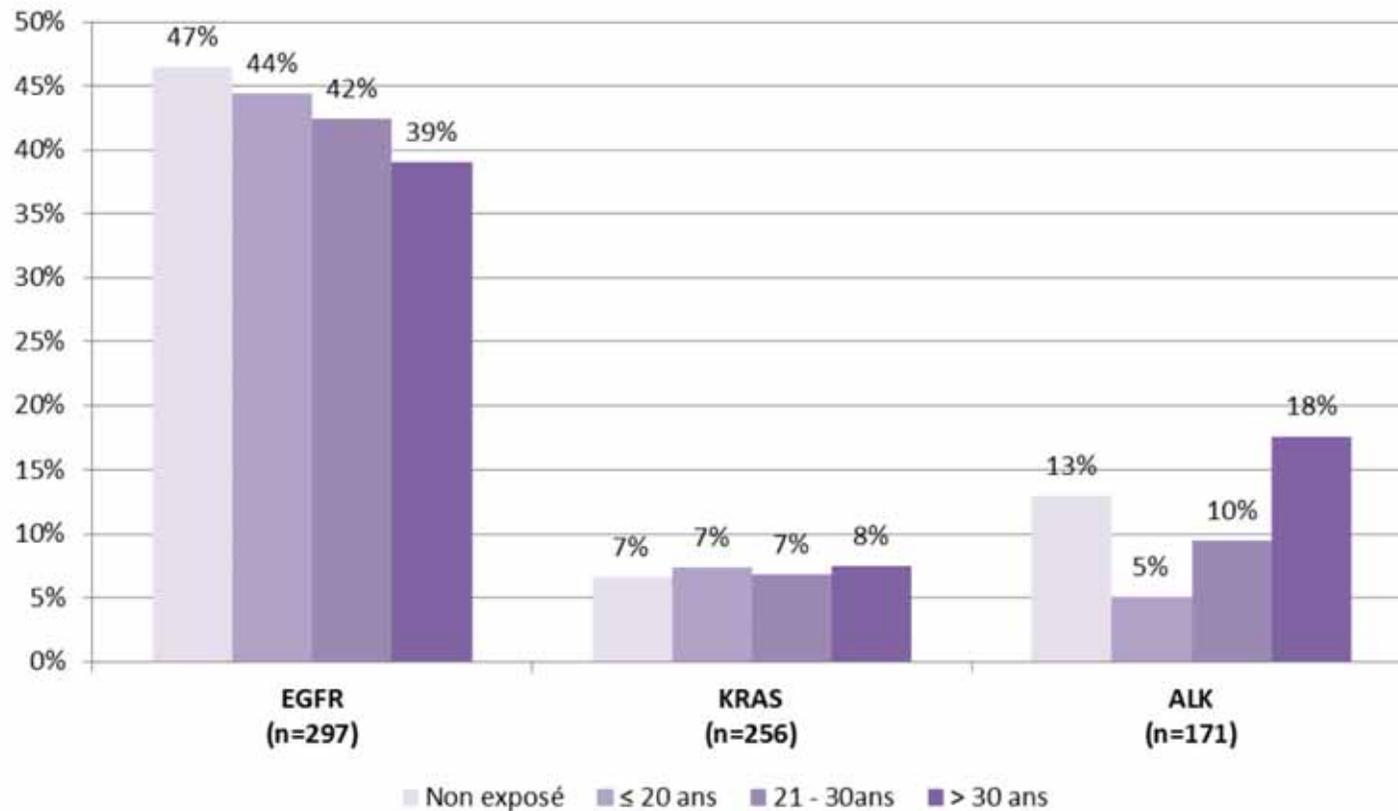
## ■ Méthode:

- Analyse de sous-groupe pour chaque facteur de risque
- Profil de mutation selon exposé / non exposé
- Analyse uni- puis multi-variée

# Exposition au tabagisme passif



# Profil moléculaire selon l'exposition au tabagisme passif.



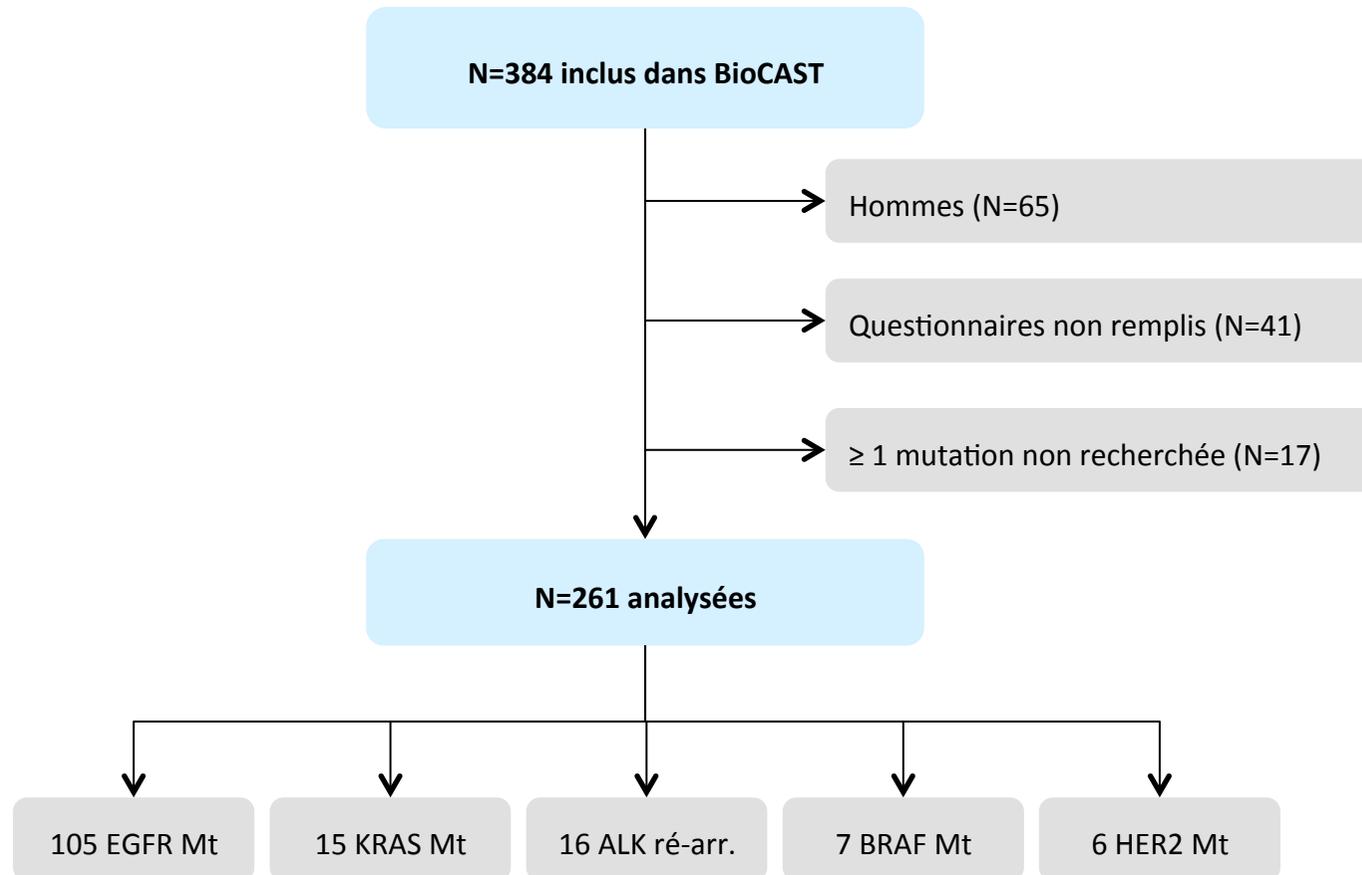
# Profil moléculaire selon l'exposition au tabagisme passif (multivarié).

TABLE 4 Odds ratios for somatic mutation according to passive smoking exposure and cumulative duration of exposure

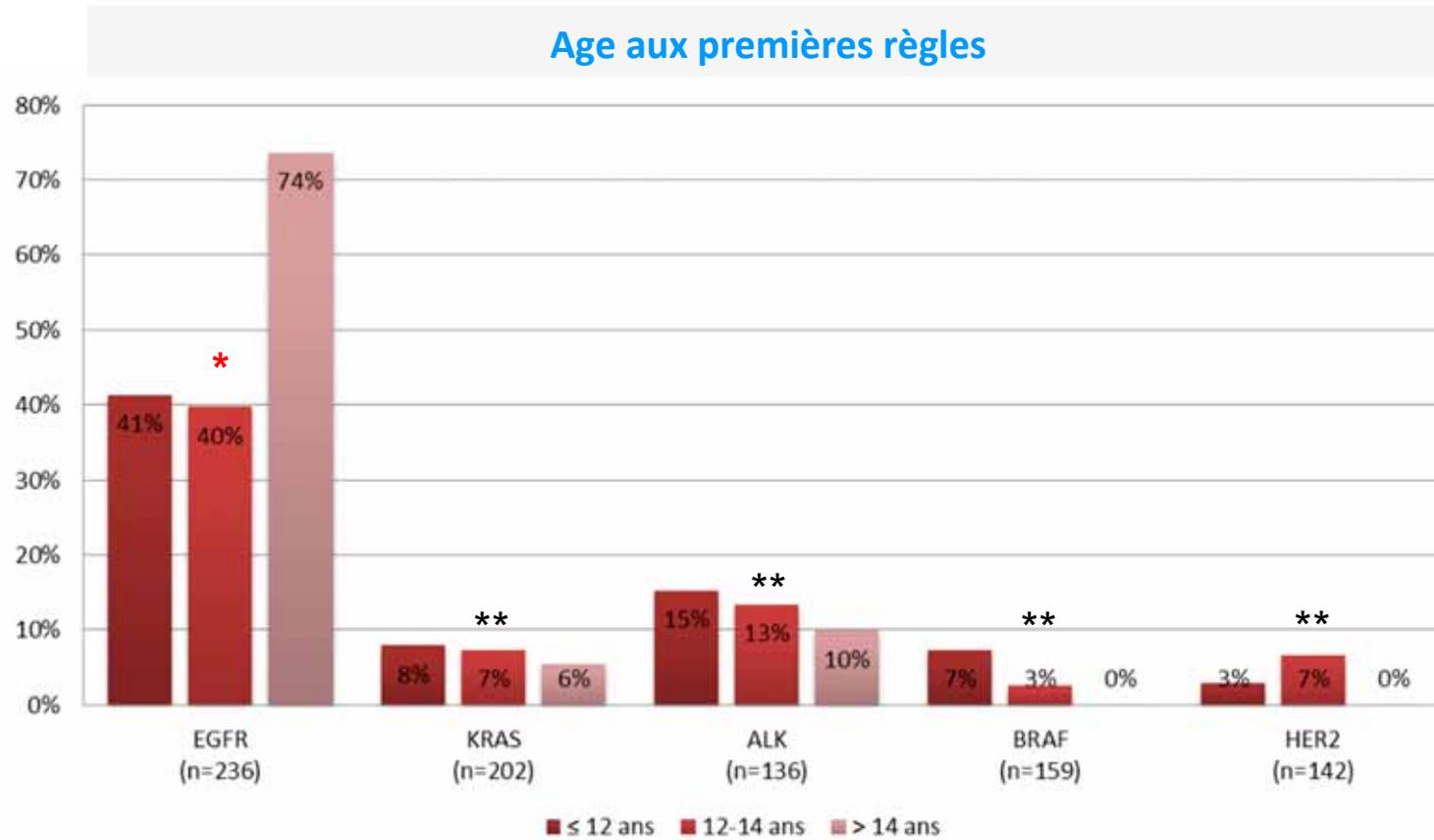
	Crude		Adjusted for age and sex		Comprehensively adjusted <sup>#</sup>	
	OR (95% CI)	p-value	aOR (95% CI)	p-value	aOR (95% CI)	p-value
<b>EGFR</b>						
Exposure to passive smoking						
Ever	0.84 (0.52–1.37)	0.49	0.81 (0.49–1.32)	0.40	0.80 (0.47–1.36)	0.41
Never	1.00		1.00		1.00	
Cumulative duration of exposure						
≤20 years	0.96 (0.51–1.80)	0.89	0.93 (0.49–1.76)	0.83	0.90 (0.46–1.79)	0.77
20–30 years	0.88 (0.47–1.65)	0.69	0.84 (0.44–1.58)	0.59	0.87 (0.44–1.72)	0.69
>30 years	0.77 (0.41–1.45)	0.41	0.71 (0.37–1.37)	0.31	0.68 (0.34–1.37)	0.28
<b>KRAS</b>						
Exposure to passive smoking						
Ever	1.09 (0.40–3.01)	0.87	1.09 (0.39–3.05)	0.87	1.11 (0.34–3.60)	0.86
Never	1.00		1.00		1.00	
Cumulative duration of exposure						
≤20 years	1.12 (0.30–4.16)	0.87	1.19 (0.32–4.46)	0.80	1.24 (0.29–5.21)	0.77
20–30 years	1.04 (0.28–3.85)	0.96	1.03 (0.27–3.87)	0.96	0.86 (0.19–3.86)	0.85
>30 years	1.14 (0.31–4.25)	0.84	1.07 (0.28–4.13)	0.92	1.31 (0.30–5.78)	0.72
<b>ALK</b>						
Exposure to passive smoking						
Ever	0.84 (0.31–2.24)	0.73	0.76 (0.28–2.09)	0.60	1.35 (0.39–4.71)	0.64
Never	1.00		1.00		1.00	
Cumulative duration of exposure						
≤20 years	0.36 (0.07–1.85)	0.22	0.35 (0.07–1.81)	0.21	0.64 (0.10–4.08)	0.64
20–30 years	0.71 (0.19–2.60)	0.60	0.64 (0.17–2.39)	0.50	1.05 (0.22–5.02)	0.95
>30 years	1.44 (0.44–4.71)	0.55	1.28 (0.38–4.39)	0.69	3.26 (0.71–14.95)	0.13

aOR: adjusted odds ratio; EGFR: epidermal growth factor receptor; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; ALK: anaplastic lymphoma kinase. <sup>#</sup>: adjusted for sex (binary), age (continuous), body mass index (continuous), number of relatives with lung cancer (continuous), personal history of chronic bronchus diseases (binary), personal history of respiratory infection (binary), histology (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma or other), definite exposure to any main bronchus carcinogen (binary), percentage of lifetime exposed to solid fuels for cooking and heating (continuous), and cooking dish-years (continuous).

# Facteurs reproductifs



# Profil mutationnel / facteurs reproductif

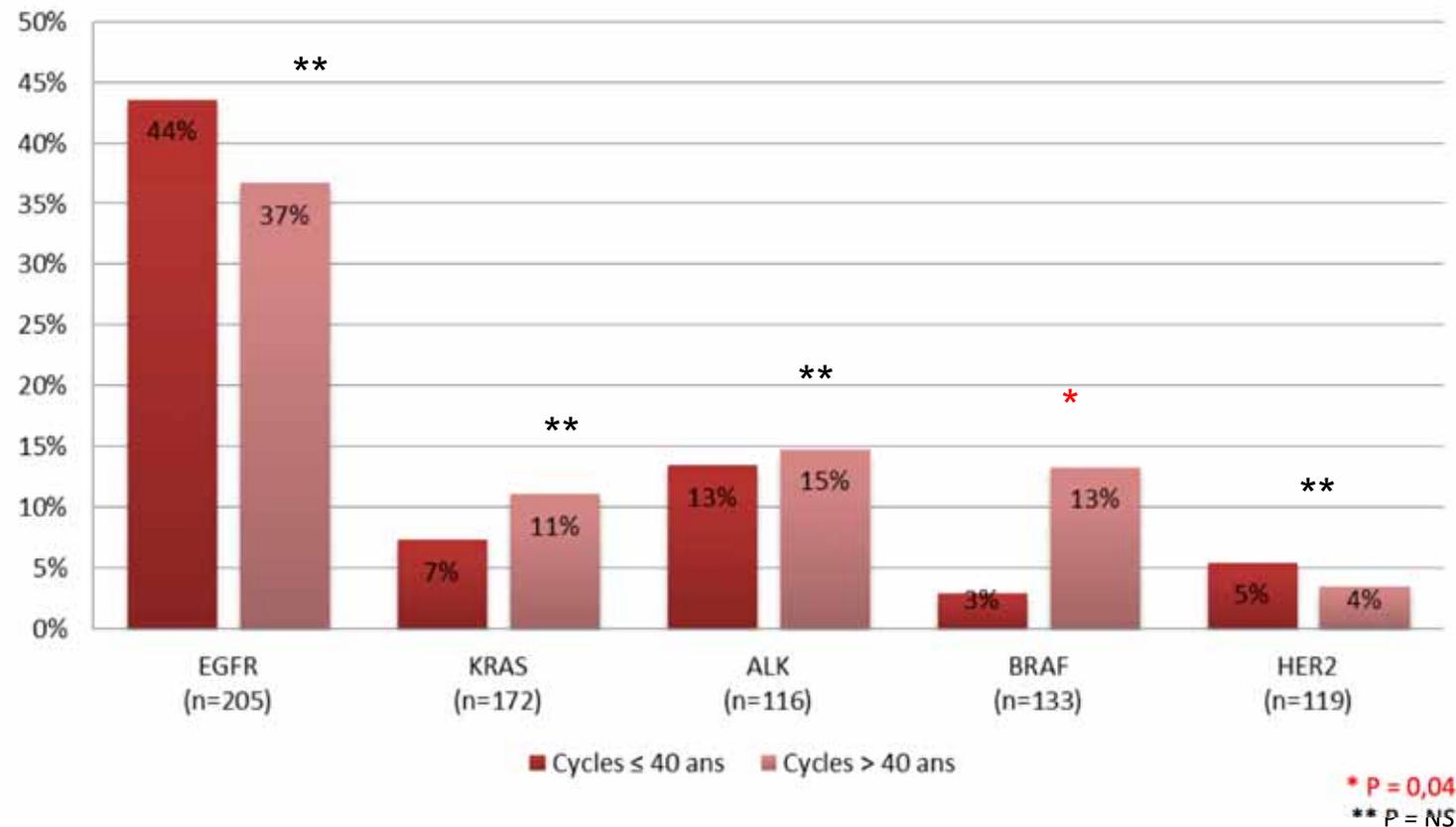


\* P = 0,02

\*\* P = NS

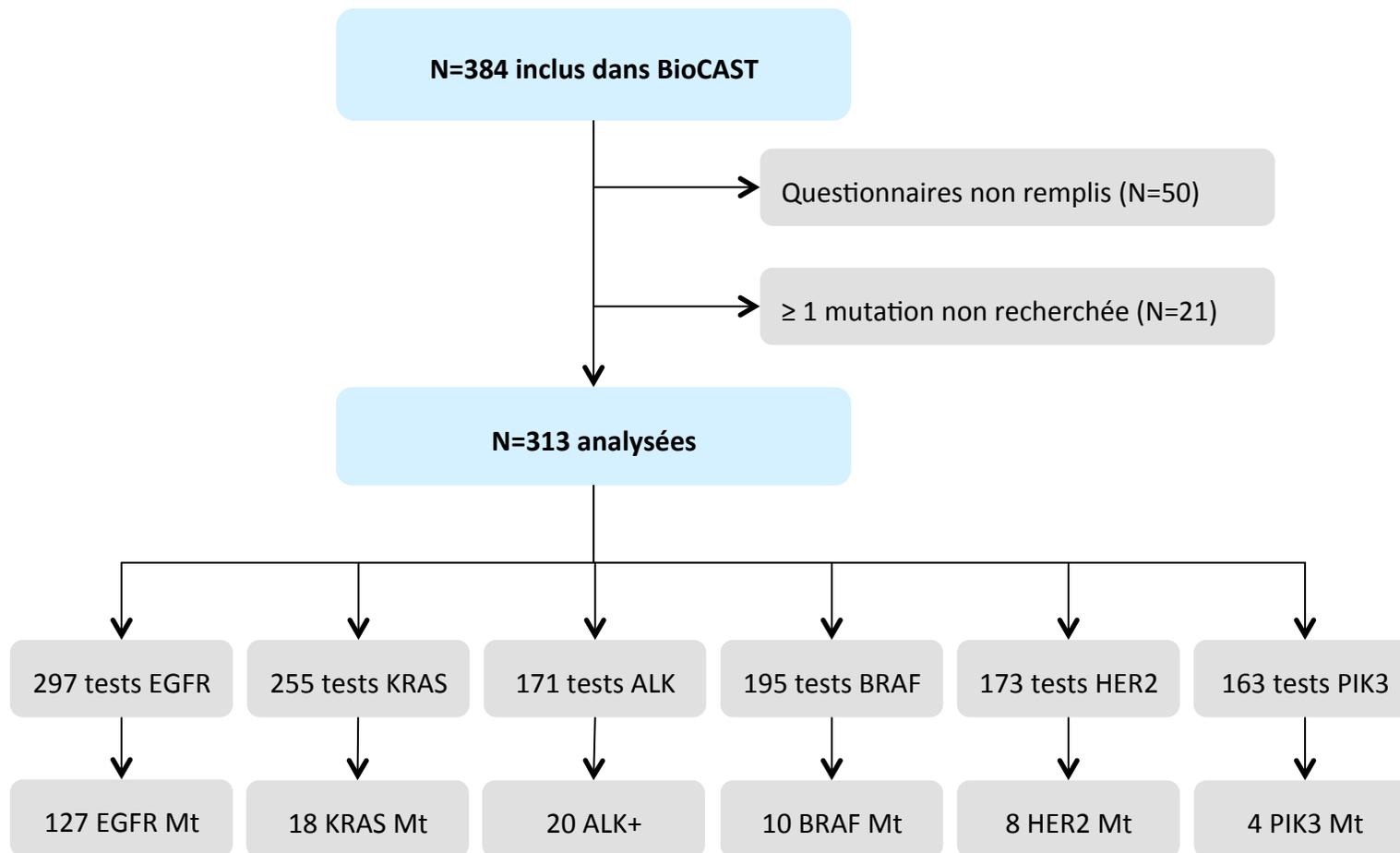
# Profil mutationnel / facteurs reproductif

## Durée de la vie reproductive (ménopause – 1<sup>ère</sup> règles)



➔ Impact de l'imprégnation oestrogénique sur le profil somatique ?

# Exposition professionnelle



# Exposition professionnelle

## 3.4-Merci de répondre aux questions suivantes concernant vos professions

### Notations :

1 = rare (<1%)

2 = occasionnel (1-9%)

3 = discontinu (10-29%)

4 = régulier (30-69%)

5 = quotidien (>70%)

1. Avez-vous manipulé de l'amiante ou des matériaux en contenant, quelle qu'en soit la forme : vrac, tissu, toiles, matelas, ... ?

OUI

NON

NSP

Pas sûr de la présence d'amiante

N°\*

De\*\*

à\*\*\*

Fréquence

| N°\*

De\*\*

à\*\*\*

Fréquence

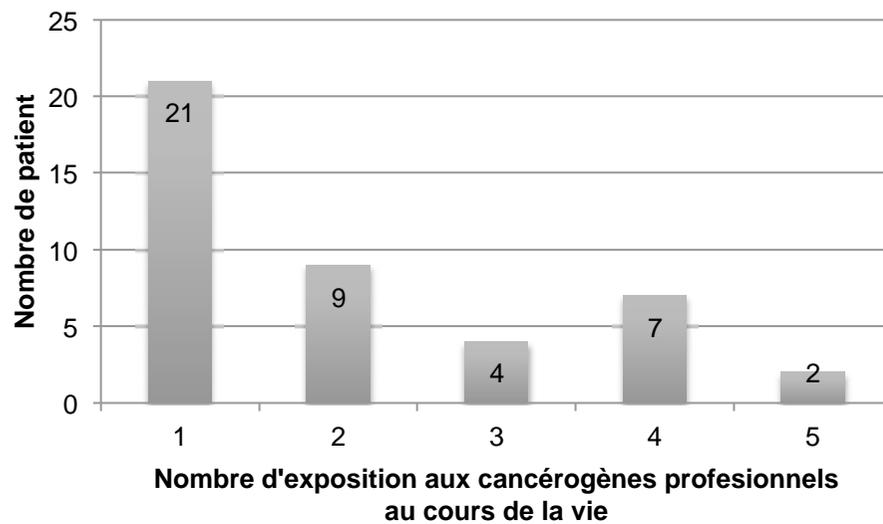
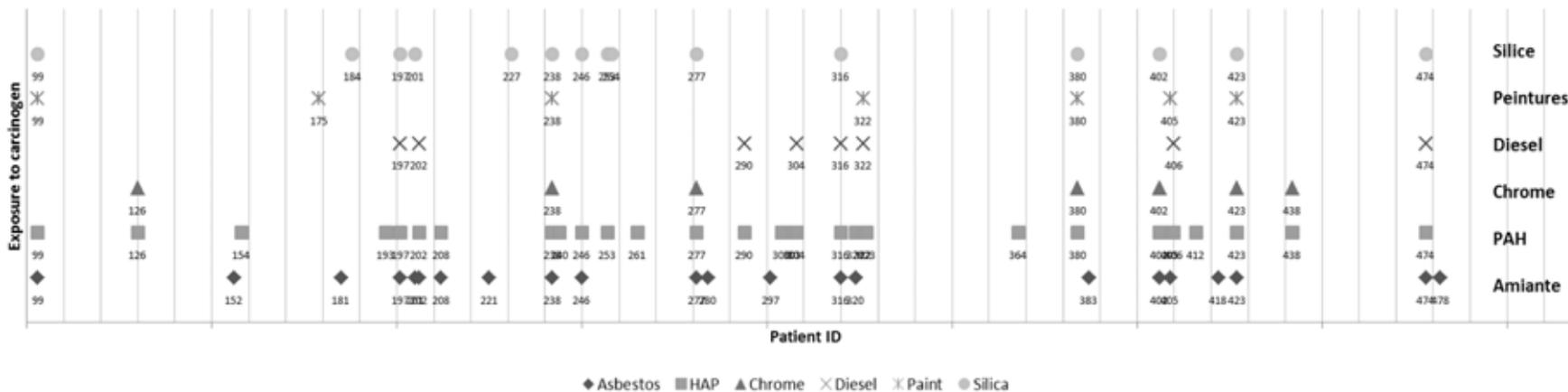
\_\_ |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| 1--2--3--4--5--NSP

| \_\_ |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| 1--2--3--4--5--NSP

\*Reportez le numéro de l'emploi concerné en vous référant au tableau de la question 3.1 ci-dessus. - \*\*Année de début - \*\*\*Année de fin

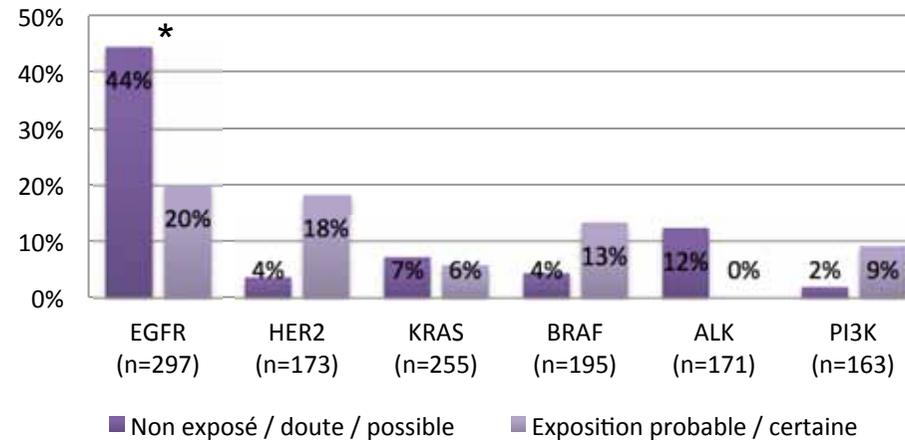
Exposition possible ou certaine	N	%
Amiante	22	6,6%
PAH	30	9%
Chrome	7	2,1%
Diesel	8	2,4%
Peintures	7	2,1%
Silice	15	4,5%

# Exposition professionnelle



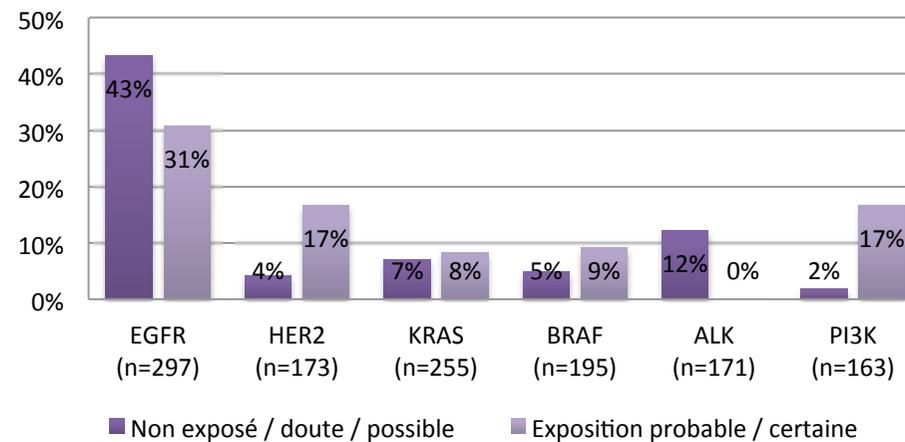
# Profil moléculaire selon l'exposition professionnelle

## Amiante (n=22)



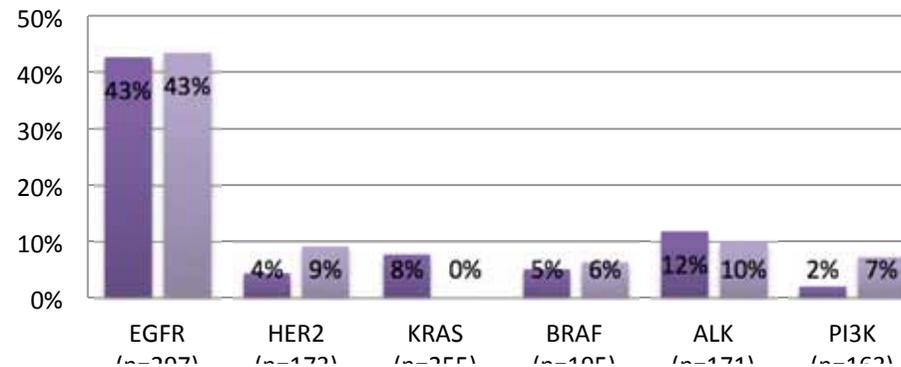
\* P = 0,033  
autres P = NS

## Silice (n=15)

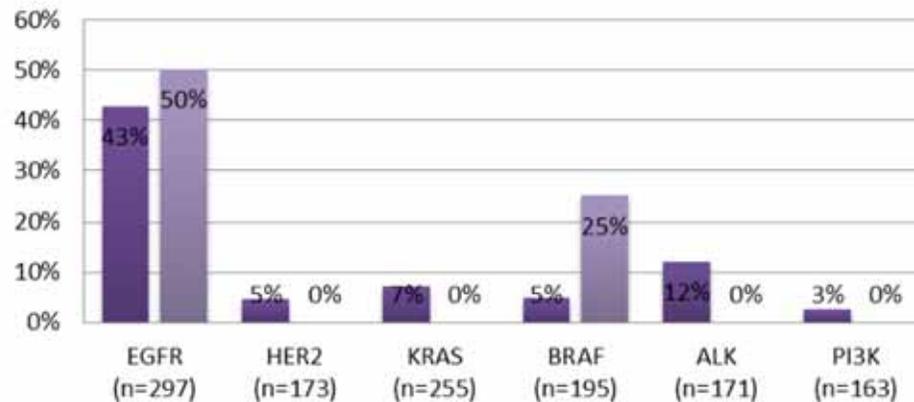


# Profil moléculaire selon l'exposition professionnelle

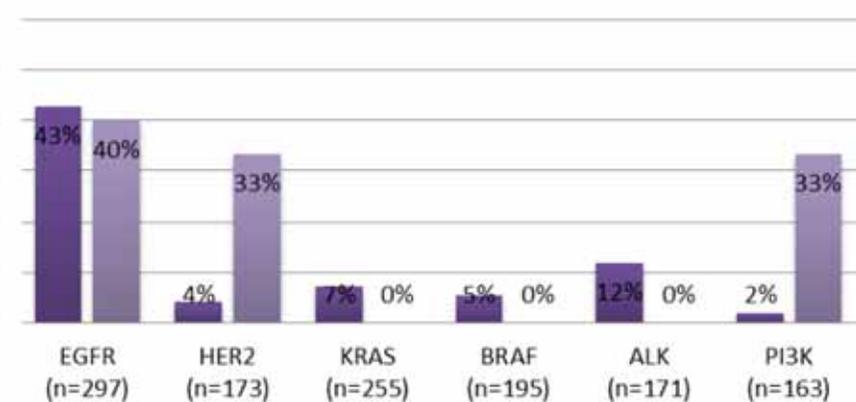
PAH (n=30)



Diesel



Chrome



■ Non exposé / doute / possible    ■ Exposition probable / certaine

## A emporter chez soi

- **Non-fumeur = JAMAIS fumeur < 100 cig. dans la vie**
- **Homme = 1/3 d'exposition professionnelle certaine**
- **2/3 d'exposition au tabagisme passif sans impact sur les biomarqueurs**
- **3/4 ont une mutation / 1/2 une mutation EGFR**
- **Possible impact de l'exposition professionnelle (EGFR et amiante) et des facteurs reproductif (âge aux 1ères règles et EGFR)**

# Co-investigateurs

HCL, Hôpital Lyon Sud, Lyon  
Centre François Baclesse, Caen  
Hôpital Foch, Suresnes  
CHU de Tours  
CH d'Orléans  
CHI de Créteil  
HCL, Hôpital Louis Pradel, Lyon  
Hôpital Saint-Joseph, Lyon  
Hôpital Saint Joseph, Paris  
CH de Bourg-en-Bresse  
CHU Bocage, Dijon  
Centre Georges-François Leclerc, Dijon  
CHU de Grenoble  
Centre Oscar Lambret, Lille  
CH de Chauny  
CH de Colmar  
CH de Mulhouse  
HIA de Percy, Clamart  
CHU de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil  
CH de Montélimar  
CHU de Nantes, Hôpital Nord Laennec  
CHU d'Angers  
CM Nicolas de Pontoux, Chalon-sur-Saône  
CH Chambéry  
AP-HP, Hôpital Tenon, Paris  
CH d'Annemasse  
CHI d'Aulnay-Sous-Bois  
CHU de Besançon  
AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne  
CHG Le Mans  
HIA Desgenettes, Lyon  
CH de Mâcon  
AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Paris  
CHG de Saint-Brieuc  
CHI de Toulon  
CHI de Vesoul  
CH de Villefranche sur Saône  
CHU de Caen  
CH de Cannes  
CHU de Clermont-Ferrand

Pr Pierre-Jean SOUQUET  
Dr Radj GERVAIS  
Dr Hélène DOUBRE  
Dr Eric PICHON  
Dr Adrien DIXMIER  
Dr Isabelle MONNET  
Dr Bénédicte MASTROIANNI  
Dr Michel VINCENT  
Pr Jean TREDANIEL  
Dr Marielle PERRICHON  
Dr Pascal FOUCHER  
Dr Bruno COUDERT  
Pr Denis MORO-SIBILOT  
Dr Eric DANSIN  
Dr Patrick DUMONT  
Dr Lionel MOREAU  
Dr Didier DEBIEUVRE  
Dr Jacques MARGERIE  
Pr Elisabeth QUOIX  
Dr Bernard DUVERT  
Dr Laurent CELLERIN  
Dr Nathalie BAIZE  
Dr Bruno TAVIOT  
Dr Marie COUDURIER  
Pr Jacques CADRANEL  
Dr Patrick CHATELLAIN  
Dr Jérôme VIRALLY  
Pr Virginie WESTEEL  
Dr Sylvie LABRUNE  
Dr Laureline LE MAIGNAN DE KERANGAT  
Dr Jean-Marc DOT  
Dr Sébastien LARIVE  
Pr Christos CHOUAID  
Dr Daniel COËTMEUR  
Dr Clarisse AUDIGIER-VALETTE  
Dr Jean-Pierre GURY  
Dr Luc ODIER  
Pr Gérard ZALCMAN  
Dr Yannick DUVAL  
Dr Patrick MERLE

HCL, Hôpital de la Croix Rouse, Lyon  
CH de Versailles  
CH de Cahors  
CH de Chartres  
CH de Cholet  
CH de Compiègne  
CH de Lagny-sur-Marne  
CH de Longjumeau  
Polyclinique du Parc, Maubeuge  
CHR de Metz  
CH de Mont De Marsan  
CH de Nevers  
AP-HP, Hôpital Bichat, Paris  
CHU de Rouen  
CH de Valence  
Clinique de Vénissieux  
CH d'Annonay  
CH de Bourgoin-Jallieu  
Cabinet de Pneumologie, Dijon  
Clinique Mutualiste, Lyon  
AP-HM, Hôpital Nord, Marseille  
CH de Rambouillet  
Institut de Cancérologie de la Loire, Saint-Priest en Jarez  
CHU de Nancy, Vandoeuvre-Les-Nancy  
CHD Castelluccio, Ajaccio  
CH de Bayonne  
CH Jacques Cœur, Bourges  
CH de Dax  
Centre d'oncologie et de radiothérapie du Parc, Dijon  
Fondation Hôpital Ambroise Paré, Marseille  
Centre Antoine Lacassagne, Nice  
Institut Jean-Godinot, Reims  
CH de Thonon-les-Bains  
CHU de Toulouse  
Clinique St Jean Languedoc, Toulouse

Pr Gilles DEVOUASSOUX  
Dr Reza AZARIAN  
Dr Patricia BARRE  
Dr Olivier RAFFY  
Dr Philippe MASSON  
Dr Stéphanie DEHETTE  
Dr Caroline TOUSSAINT BATBEDAT  
Dr Gérard OLIVIERO  
Dr Marc DEROLLEZ  
Dr Nadine PAILLOT  
Dr Jérôme DAUBA  
Dr Dominique HERMAN  
Dr Jean-Michel RODIER  
Dr Suzanna BOTA  
Dr Philippe BRUN  
Dr Geneviève LETANCHE  
Dr Mohamed KHOMSI  
Dr Béatrice GENTIL-LEPECQ  
Dr Philippe RAVIER  
Dr Yassine HAMMOU  
Pr Fabrice BARLESI  
Dr Hélène LAIZE  
Dr Pierre FOURNEL  
Dr Christelle CLEMENT-DUCHENE  
Dr Joël CASTELLI  
Dr Sophie SCHNEIDER  
Dr Antoine LEVY  
Dr Jérôme DAUBA  
Dr Geneviève JOLIMOY  
Dr Hervé PEGLIASCO  
Dr Michel POUDEX  
Dr Alain PREVOST  
Dr Philippe ROMAND  
Dr Laurence BIGAY-GAME  
Dr Etienne SUC

**Nous remercions tout spécialement les patients et leurs familles qui ont largement contribué à cette étude en consacrant leur temps à répondre au questionnaire.**

*Ce travail est dédié à la mémoire de Viviane Victorin*

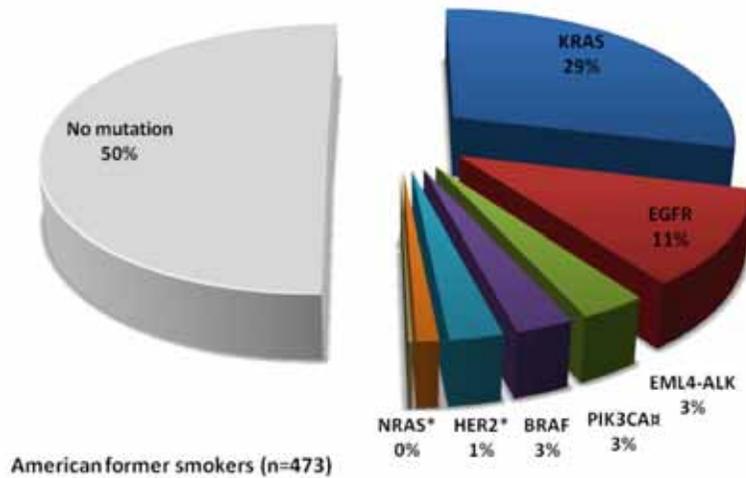
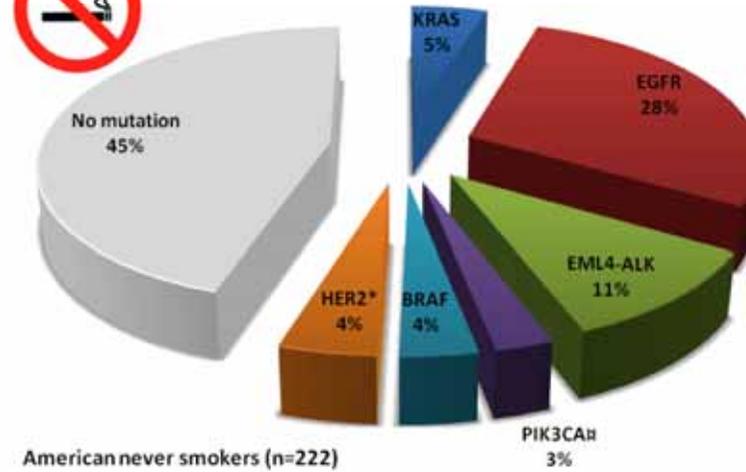
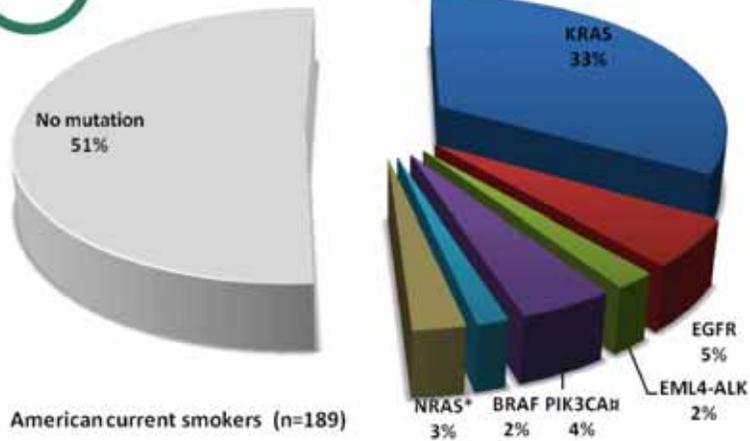
Merci de votre attention



# Back-up slides

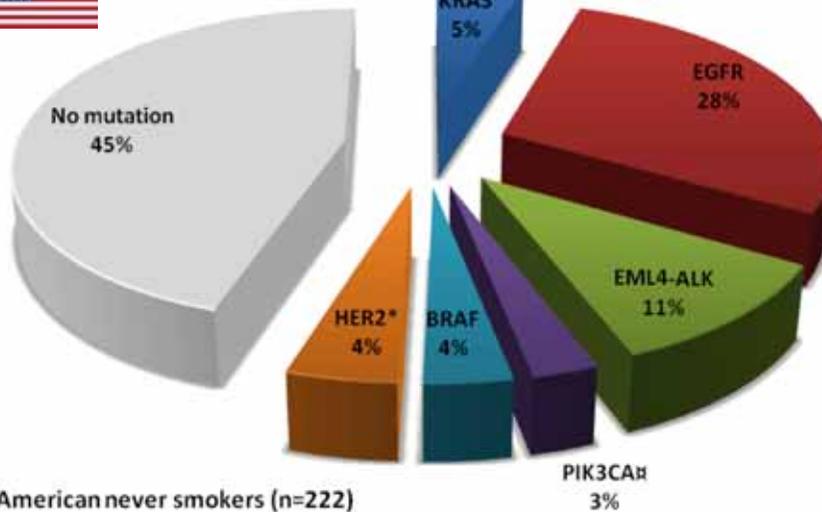
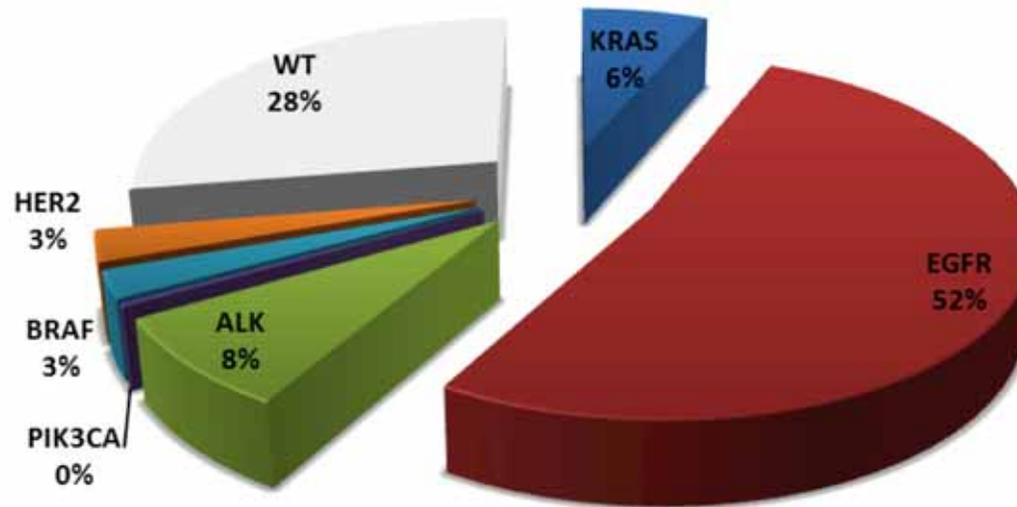


# Somatic profile regarding tobacco status

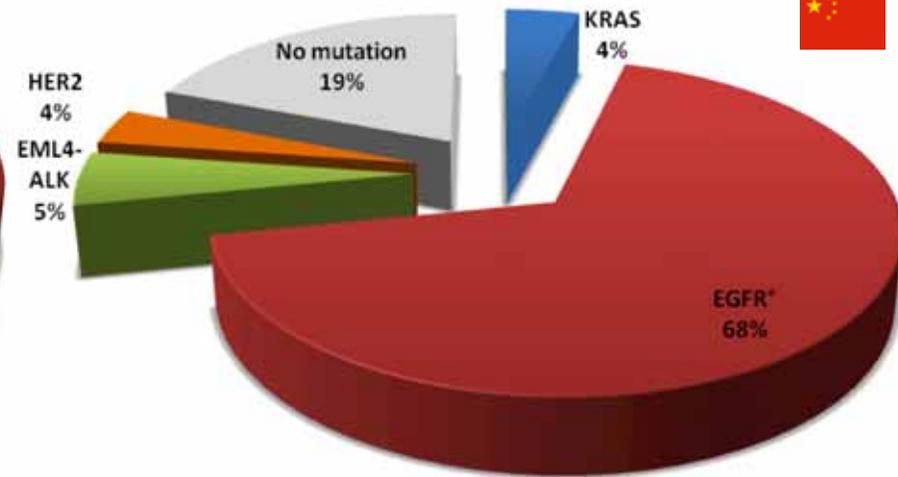


# Profil moléculaire somatique

Résultat de l'analyse moléculaire chez les patients ayant été testés pour au moins EGFR, KRAS et ALK (n=285)



American never smokers (n=222)



Asian never smokers (n=167)

# Population

		Overall exposure to passive smoking during lifetime				p value
		Never exposed (n=115)		Ever exposed (n=219)		
Gender	Male	30	26%	28	13%	0.002
	Female	85	74%	191	87%	
Age (mean ± SD)		68.5 ± 11.7		69.7 ± 11.6		0.396
Histology	Adenocarcinoma	95	82%	190	87%	0.317
	Squamous cell carcinoma	10	9%	19	9%	
	Other and NOS	10	9%	10	4%	
Overall occupational exposure (any carcinogen*)	No definite exposure	99	86%	192	87.7%	0.681
	At least one	16	14%	27	12.3%	
Exposure to solid fuels fumes for cooking or heating (in % of lifetime, n=325)	≤ 50%	85	76%	171	80%	0.358
	> 50%	27	24%	42	20%	
Cooking oil exposure (n=333)	Never	74	65%	137	63%	0.672
	Ever	40	35%	82	37%	
Years of exposure to PS (n=216; median ± IQR)		-		25.5 ± 22.25		
Biomarkers mutations	EGFR (n=297)	127				
	HER2 (n=174)	8				
	KRAS (n=256)	18				
	BRAF (n=196)	10				
	ALK (n=171)	20				

# Epidémiologie du cancer bronchique des non-fumeurs

