



LE DÉPISTAGE DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE

Sébastien Couraud MD, PhD

Institut de cancérologie des Hospices Civils de Lyon
Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique
Programme *CIRCulating CANcer* (CIRCAN)
CH Lyon Sud

Cours du GOLF 2016, 20 septembre 2016, Lyon

Conflits d'intérêt en lien avec la thématique

- Rémunération / *Boards*
 - Roche
 - Exact science
 - Lilly

Sommaire

- Dépister, est-ce pertinent ?
- Quels sont les contre-arguments ?
- (Comment) faut-il s'améliorer ?
- Quels sont les bénéfices associés ?

Sommaire

- Dépister, est-ce pertinent ?
- Quels sont les contre-arguments ?
- (Comment) faut-il s'améliorer ?
- Quels sont les bénéfices associés ?

Dépister, est-ce pertinent ?

- Maladie fréquente et grave
- Facteur(s) de risque identifié(s)
- Traitement précoce efficace
- Test augmentant les formes précoces

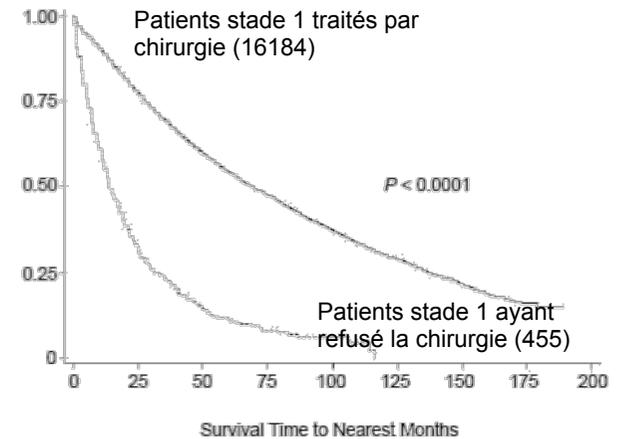
Dépister, est-ce pertinent ?

- Maladie fréquente et grave

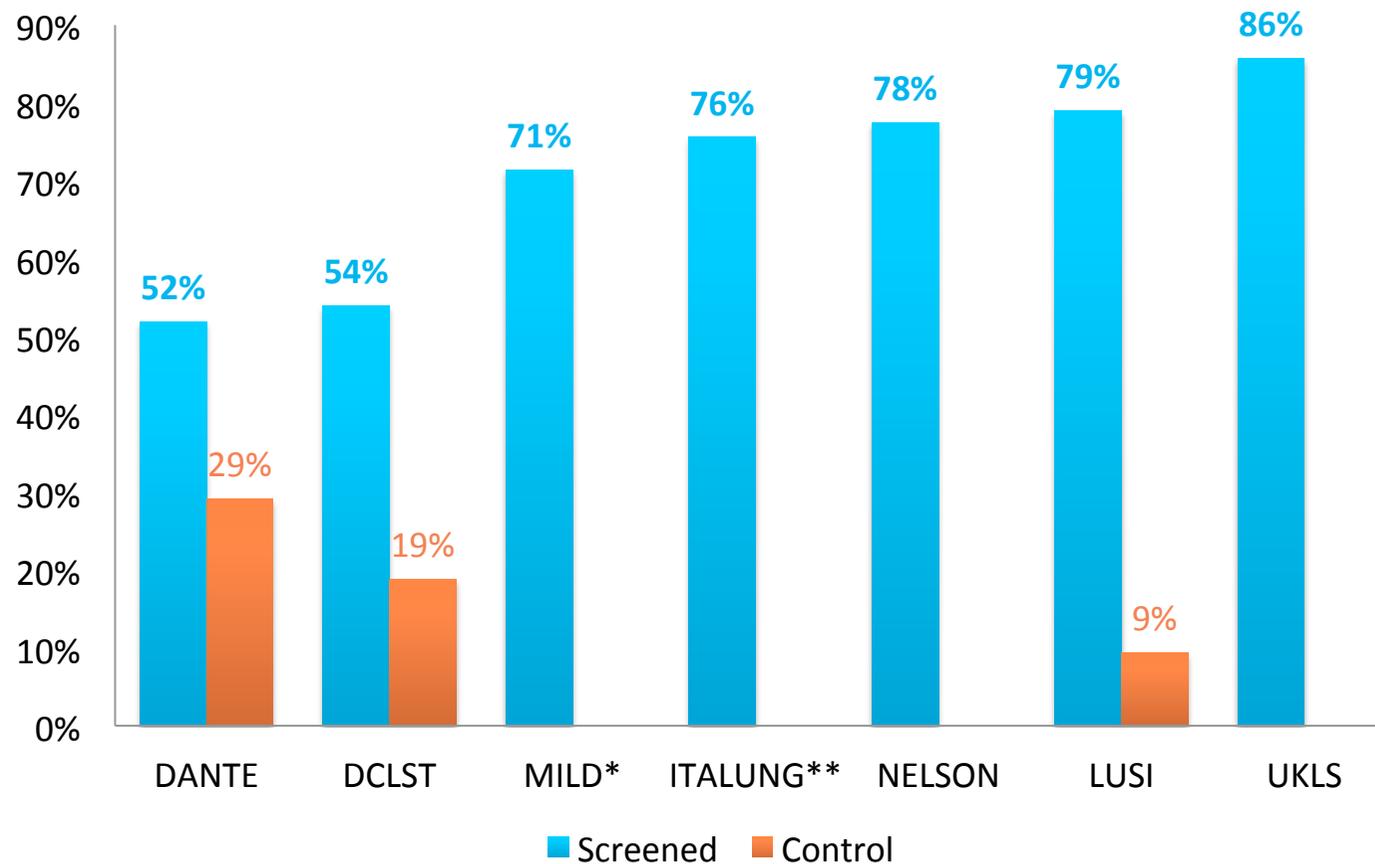
- Facteur(s) de risque identifié(s)

- Traitement précoce efficace

- Test augmentant les formes précoces



Une proportion de diagnostic aux stades précoces augmentée par le dépistage



Sommaire

- Dépister, est-ce pertinent ?
- Quels sont les contre-arguments ?
- (Comment) faut-il s'améliorer ?
- Quels sont les bénéfices associés ?

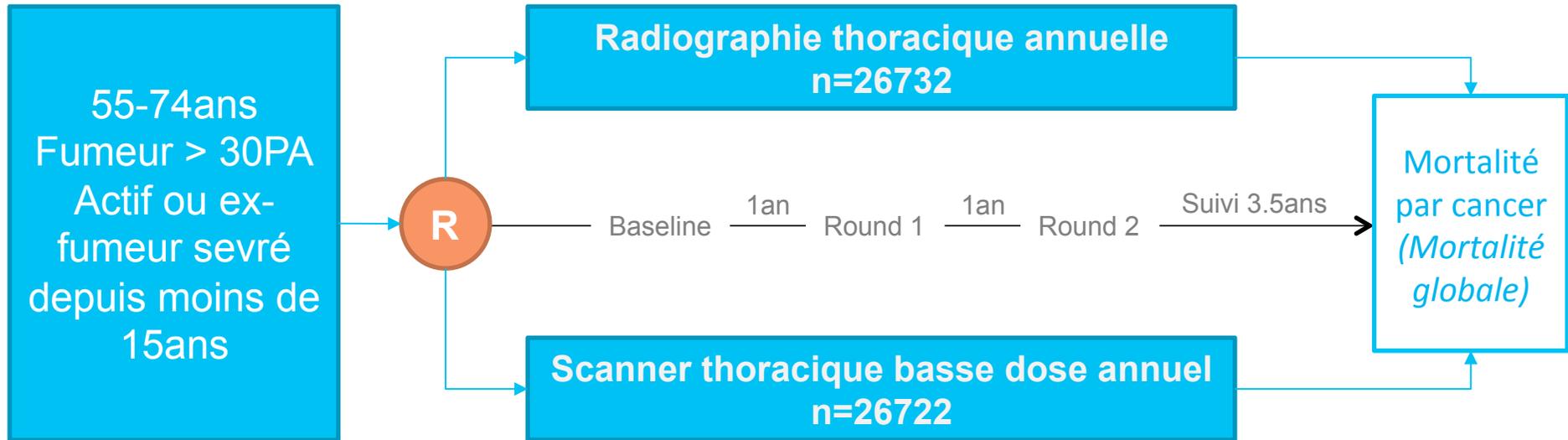
Les contre-arguments

- Pas assez de preuve
- Trop de faux positifs
- Très irradiant
- La participation, cette inconnue
- Infaisable et coûteux
- Risque de surdiagnostic
- Permis de fumer

Les contre-arguments

- Pas assez de preuve
- Trop de faux positifs
- Très irradiant
- La participation, cette inconnue
- Infaisable et coûteux
- Risque de surdiagnostic
- Permis de fumer

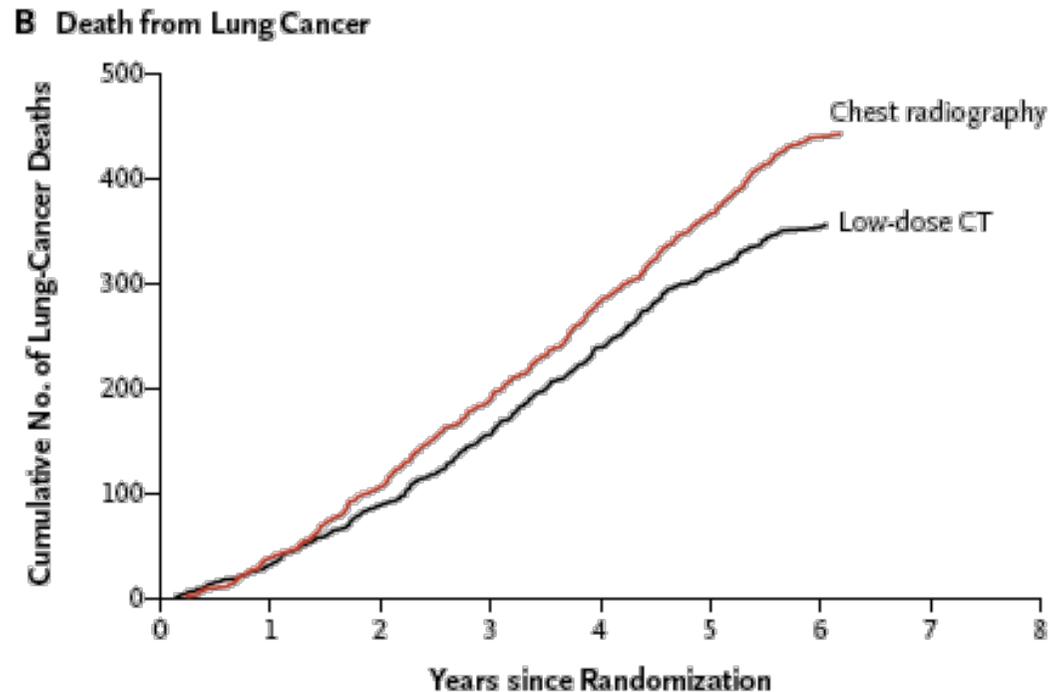
Pas assez de preuve ?



- Effectif calculé pour détecter une différence de 21% avec une puissance de **90%**.

Pas assez de preuve ?

- Mortalité par cancer **-20,0%** (IC95% = 6,8-26,7; p=0,004).
- Mortalité globale **-6,7%** (IC95% = 1,2-13,6; p=0,02)



Pas assez de preuve ?

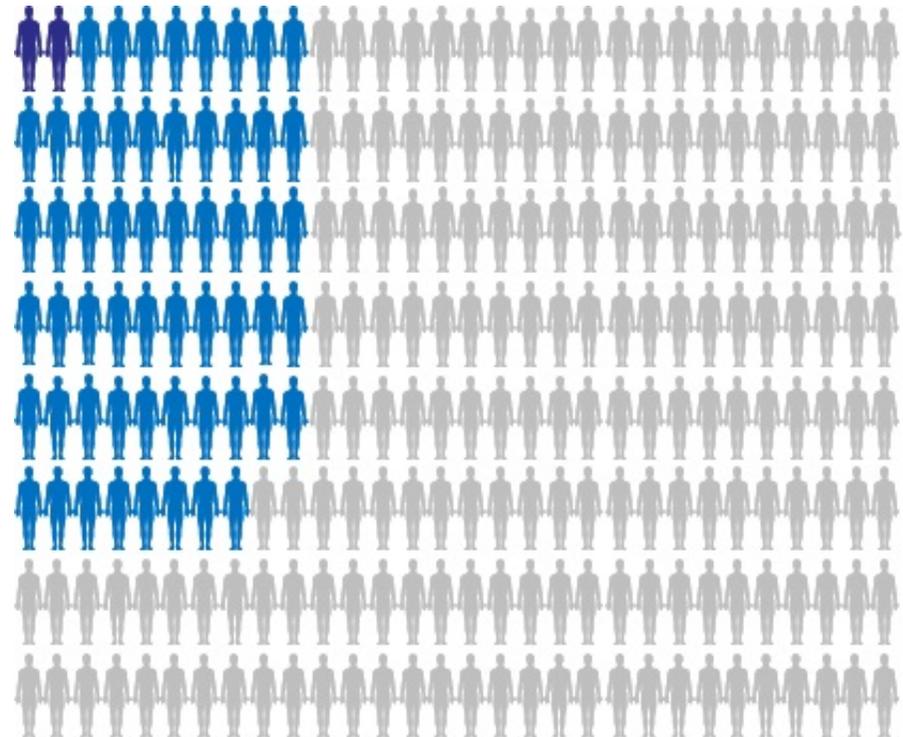
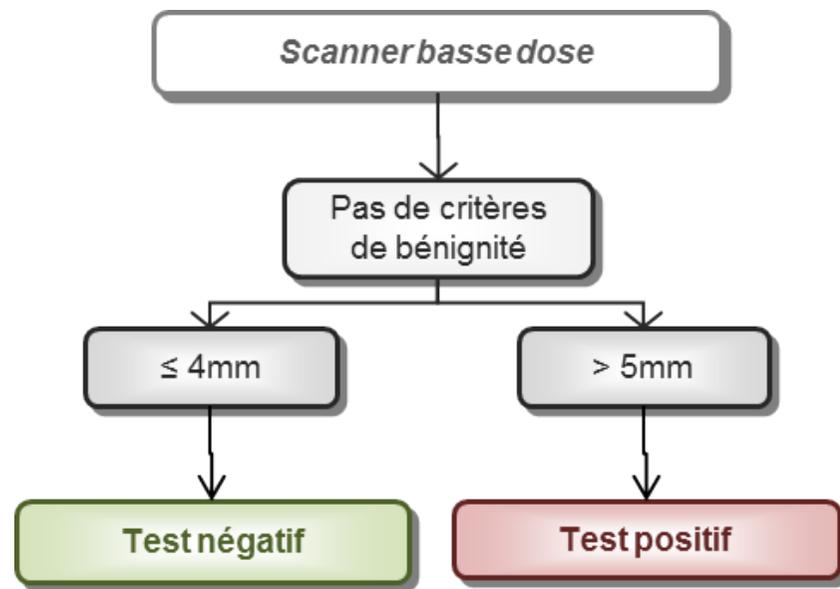
Trial	Screened arm	Control arm	N LDCT N Control	Trial Status	Age	Smoke	Other	Nodule manag.
DLCST	Baseline LDCT + 4 annual rounds	Observation	2052 2052	Final results reported	50-70	>20PY Quit<10	FEV1>30%	NELSON Like
DANTE	Baseline CXR + LDCT and 4 annual LDCT	Baseline CXR and observation	1264 1186	Final results published	60-74	>20PY Quit<10		NLST like (≥10mm)
UKLS (pilot)	Baseline LDCT	Observation	2028 2027	Baseline results (screening arm) published	50-75	-	LLP ≥ 5%	NELSON Like
LUSI	Baseline LDCT + 4 annual rounds	Observation	2028 2022	First 3 years of follow-up after randomization published	50-69	>15cig/d >25y OR > 10cig/d >30y Quit<10		NELSON Like
NELSON	Baseline LDCT + additional rounds at Y1, Y3 and optional Y5.5	Observation	7915 7907	Main results expected in 2016.	50-75	>15cig/d >25y OR > 10cig/d >30y Quit<10		NELSON
MILD (pilot)	Baseline + annual LDCT (9y) vs. baseline + biennial LDCT (9y).	Observation	2376* 1723	5y results published (screened arm)	>49	>20PY Quit<10		NELSON like
ITALUNG	Baseline + 3 annual LDCT rounds	Observation	1613 1593	4y results published (screened arm)	55-69	>20PY Quit<10		NELSON like



Les contre-arguments

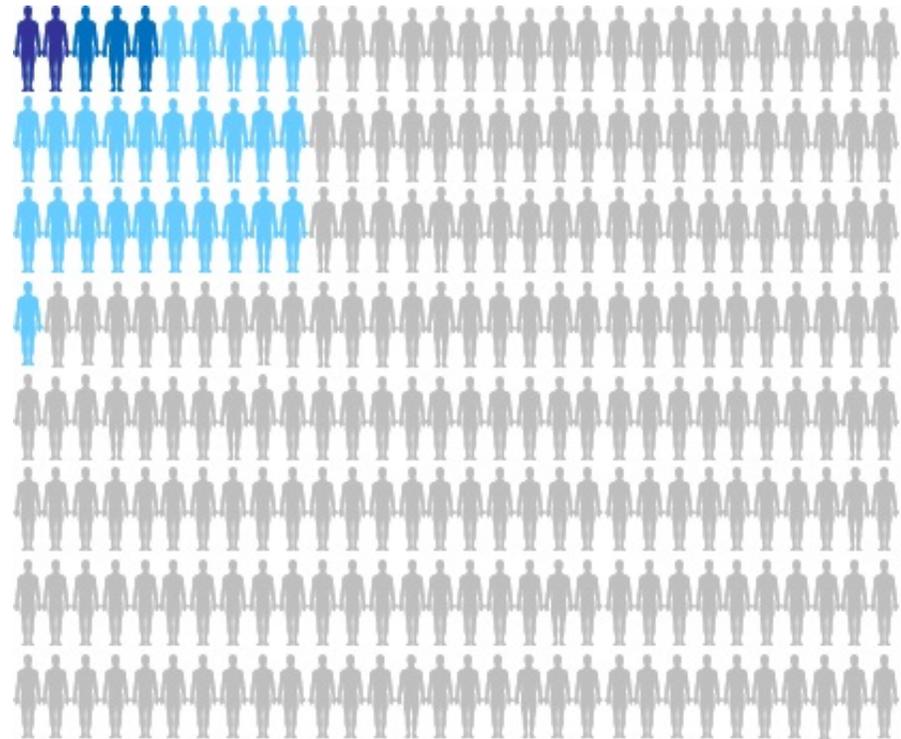
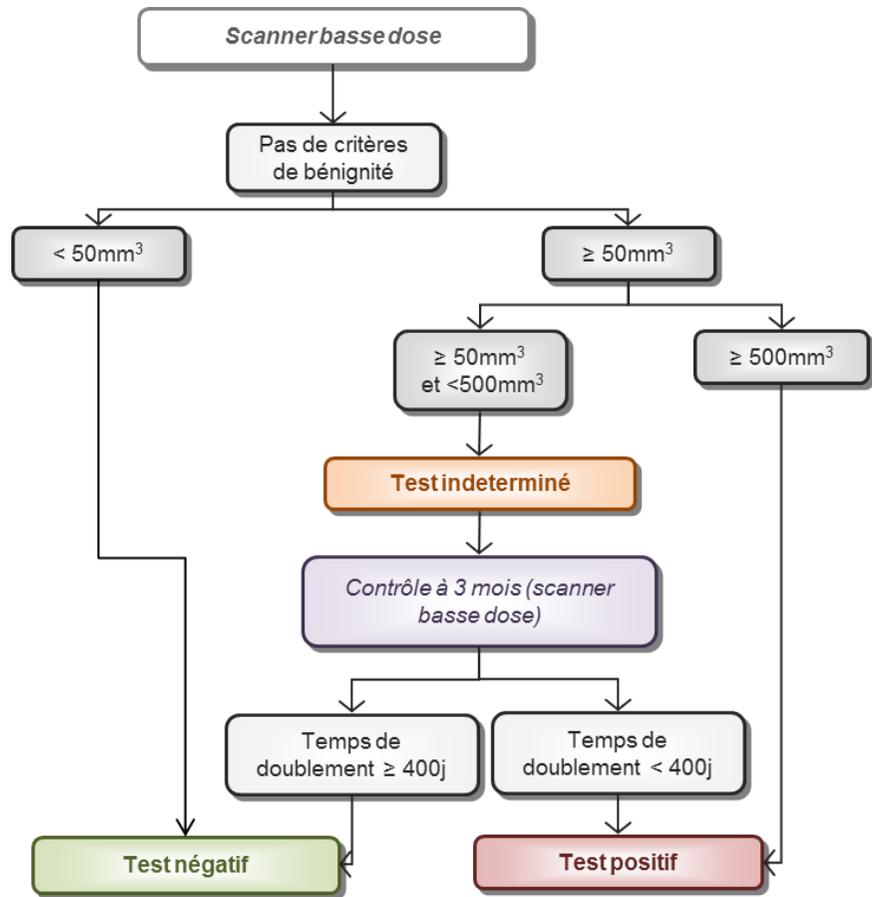
- ~~Pas assez de preuve~~
- Trop de faux positifs
- Très irradiant
- La participation, cette inconnue
- Infaisable et coûteux
- Risque de surdiagnostic
- Permis de fumer

Trop de faux-positifs ?



25% de tests positifs dans NLST
96% de faux positifs / 4% de vrais positifs

Étude NELSON: Temps de doublement volumique

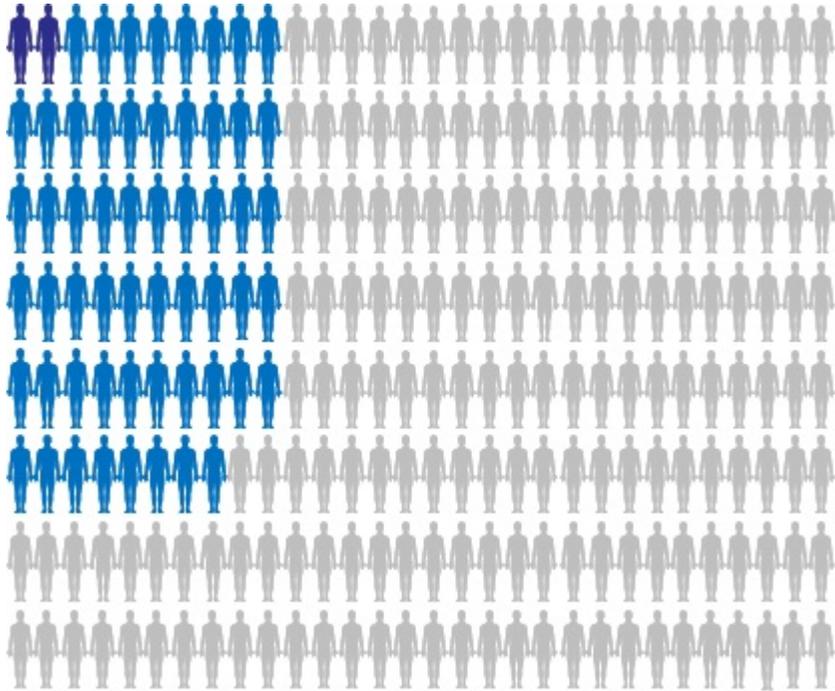


**6% de tests positifs dans NELSON; 2,6% de cancer
71% de stades I / pas de résultats de survie**

NLST vs. NELSON

NLST

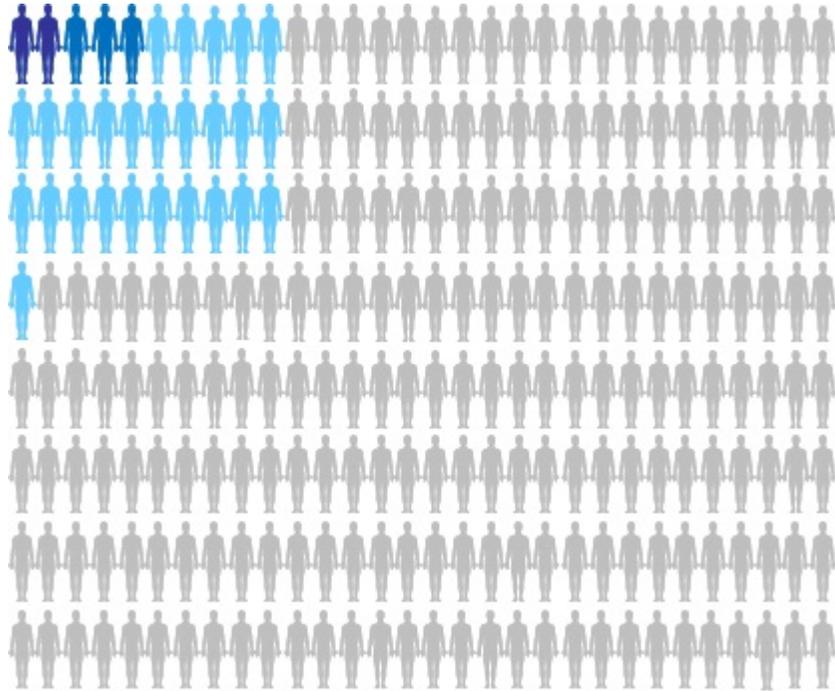
↓ Mortalité globale et spécifique



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

NELSON

71% de stades I dans le bras dépisté



Horeweg N, et al. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1659-67
Horeweg N et al. *AJRCCM.* 2013; 187(8):848-54

Les contre-arguments

- ~~■ Pas assez de preuve~~
- ~~■ Trop de faux positifs~~
- Très irradiant
- La participation, cette inconnue
- Infaisable et coûteux
- Risque de surdiagnostic
- Permis de fumer

Trop irradiant ?

■ Repères:

- Dose moyenne annuelle d'exposition naturelle en France = 3.7mSv
- Radiographie thoracique = 0,05mSv (NLST 0,052mSv)

■ NLST (<2010) : dose moyenne délivrée par un scanner basse dose = 1.5mSv

■ Evolution des techniques:

- *Very-low dose* faisable en routine (PDL 150 Gy/cm² → 75)
- *Ultra low-dose* en développement (PDL < 10)

Trop irradiant ?

Modéré dans la population cible

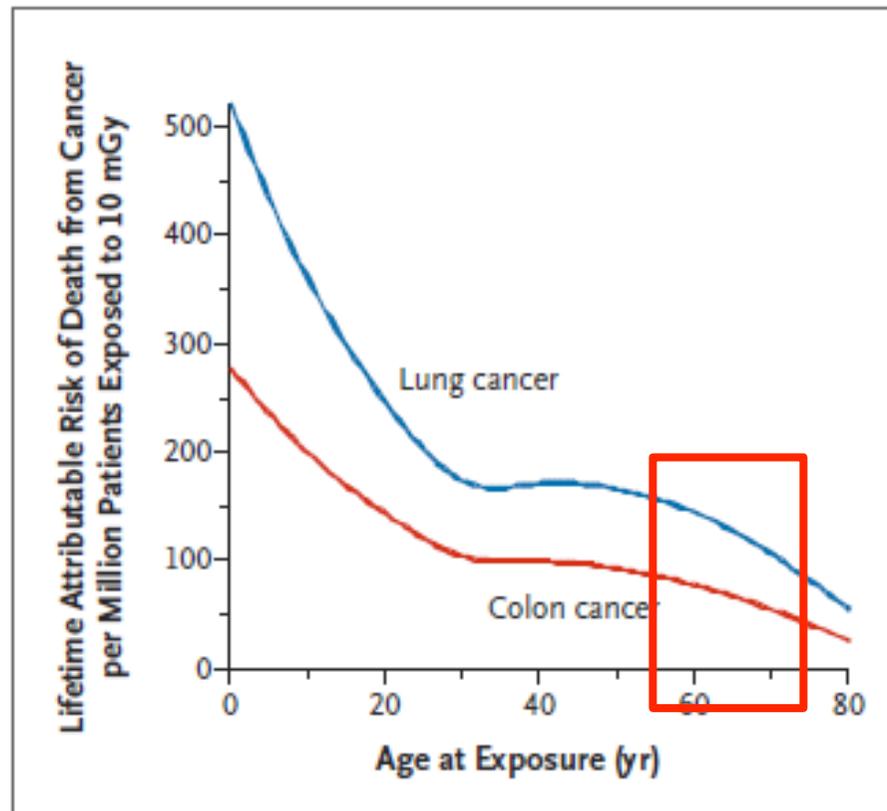


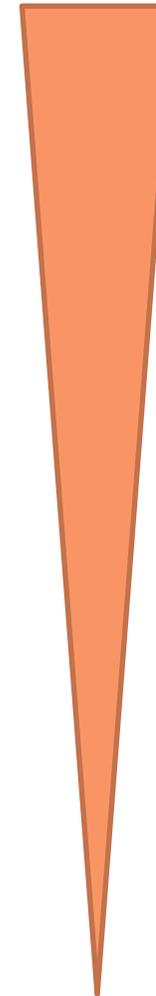
Figure 4. Estimated Dependence of Lifetime Radiation-Induced Risk of Cancer on Age at Exposure for Two of the Most Common Radiogenic Cancers.

Les contre-arguments

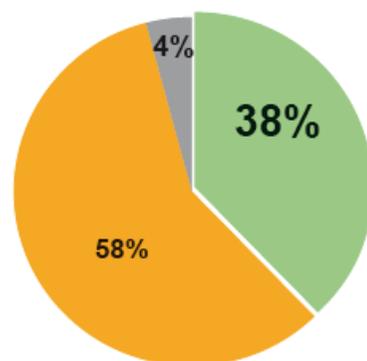
- ~~■ Pas assez de preuve~~
- ~~■ Trop de faux positifs~~
- Très irradiant
- La participation, cette inconnue
- Infaisable et coûteux
- Risque de surdiagnostic
- Permis de fumer

Repères

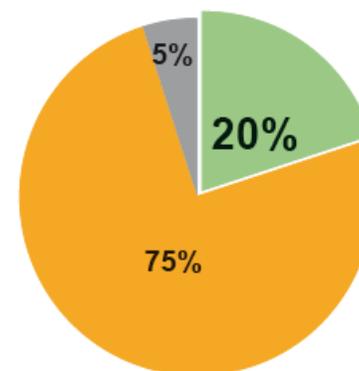
- US – Cancer du colon 68%
- Participation optimale (UE) 65%
- France – Cancer du sein 52%
- Participation minimale (UE) 45%
- France – Cancer du colon 32%



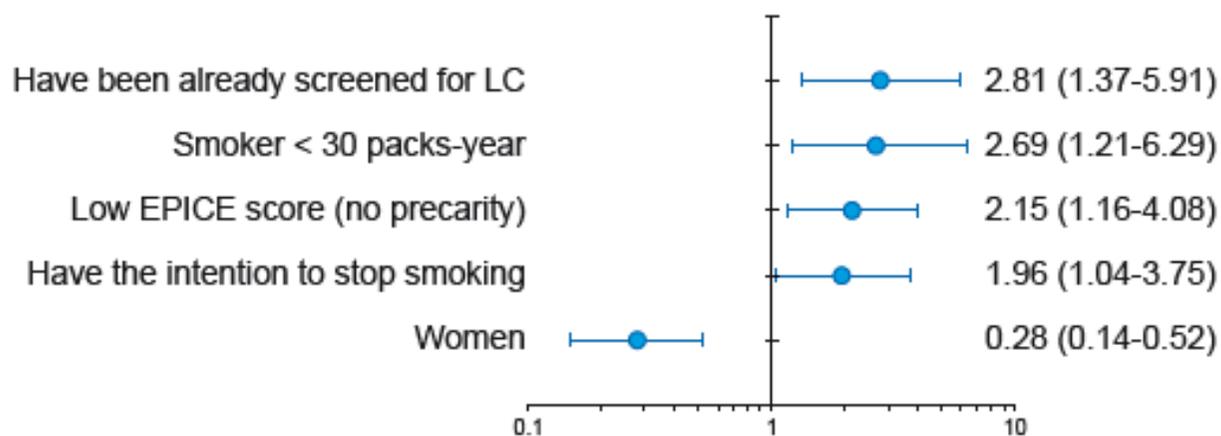
Intentionnalité de participer



Current smokers (N=353)



Former smokers (N=481)



Les contre-arguments

- ~~■ Pas assez de preuve~~
- ~~■ Trop de faux positifs~~
- Très irradiant
- La participation, cette inconnue 
- Infaisable et coûteux
- Risque de surdiagnostic
- Permis de fumer

Modélisation de l'impact médico-économique en France

- 1 650 000 sujets éligibles en France (critères NLST)
- Participation 45% (~750 000)
 - 82000 indéterminés
 - 15000 positifs
 - 6500 cancers dépistés (5000 stades I/II)
 - 8500 faux-positifs
 - 2200 procédures invasives
 - 2000 chirurgies
 - 200 PTP



Modélisation de l'impact médico-économique en France

- 1 650 000 sujets éligibles en France
- Participation 45% (~750 000)
 - Scanner: 91€ (médian) → 72,4M€
 - Exploration faux-positifs: 12,5M€
 - Organisation: 45M€
- TOTAL ~ 130 M€

Modélisation de l'impact médico-économique en France

- 1 650 000 sujets éligibles en France
- Tabac: CA annuel >15 Milliards€

		Données calculées (participation 100%)	Analyse de sensibilité		
			Participation 65%	Participation 45%	Participation 32%
Estimation de l'augmentation nécessaire du prix d'un paquet pour financer intégralement le dépistage	En %	1,48%	1,07%	0,83%	0,67%
	En valeur absolue (€)	0,10 €	0,07 €	0,06 €	0,05 €

Les contre-arguments

- ~~■ Pas assez de preuve~~
- ~~■ Trop de faux positifs~~
- ~~Très~~ irradiant
- La participation, cette inconnue 
- ~~Infaisable~~ et coûteux
- Risque de surdiagnostic
- Permis de fumer

Sur-diagnostic

- Définition: Diagnostiquer un **cancer** qui n'aurait pas entraîné de décès ni de symptôme s'il n'avait pas été dépisté
- Risque réel
 - Essentiellement sur les opacités en verre dépolis
 - Modéré sur les nodules solides

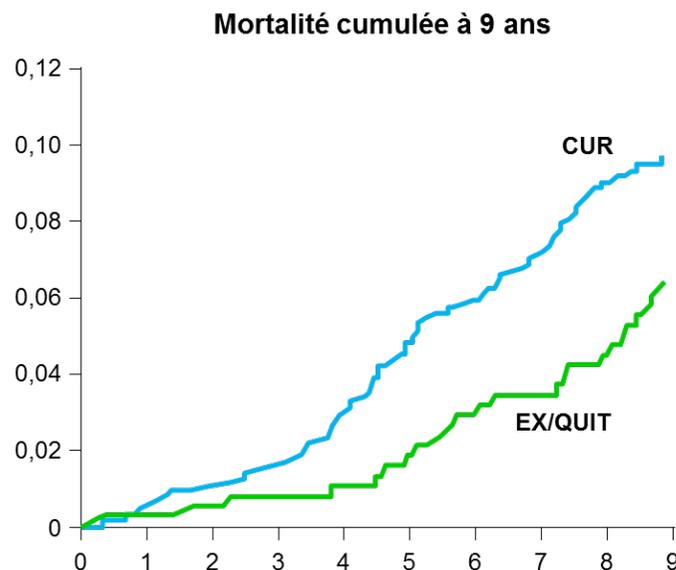


Les contre-arguments

- ~~■ Pas assez de preuve~~
- ~~■ Trop de faux positifs~~
- ~~Très irradiant~~
- La participation, cette inconnue 
- ~~Infaisable et coûteux~~
- Risque de surdiagnostic 
- Permis de fumer

« permis de fumer »

- La participation à un essai de dépistage induit un arrêt du tabac: +14% dans DLST
- Une anomalie au scanner de dépistage est un facteur prédictif d'arrêt.
- Le sevrage tabagique au cours du dépistage diminue la mortalité

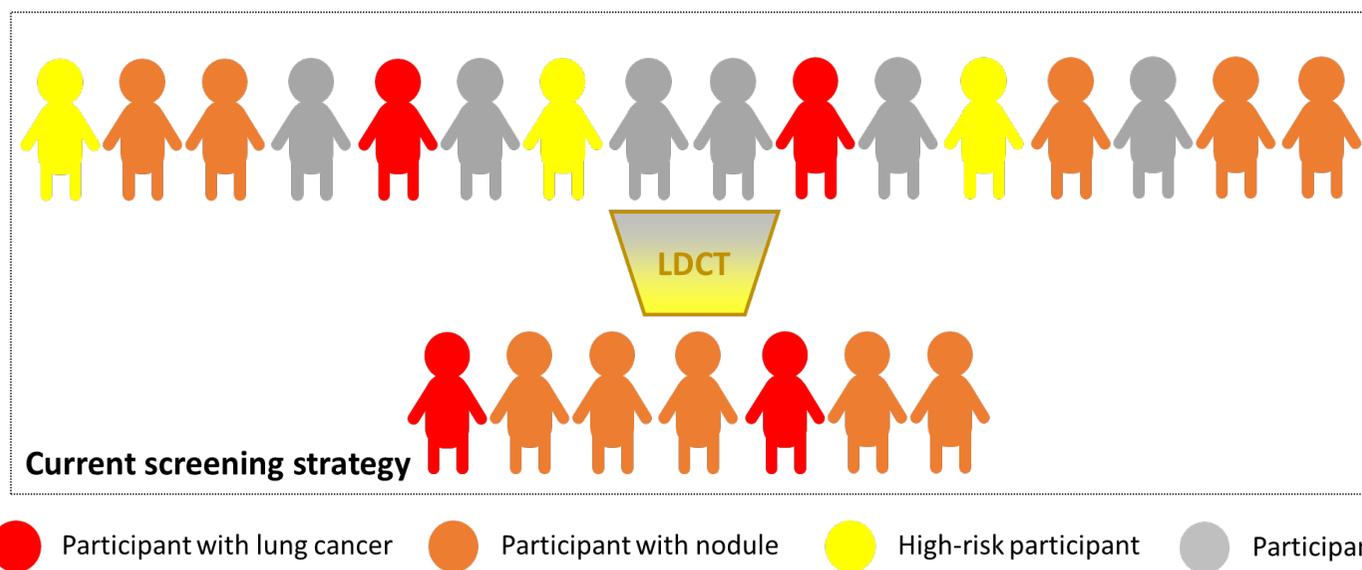


Ashraf H, et al. Thorax. 2014;69:574–579.
Tammemägi MC, et al. JNCI. 2014; 28
WCLC 2015 - Pastorino U et al., abstr. PLEN04.07

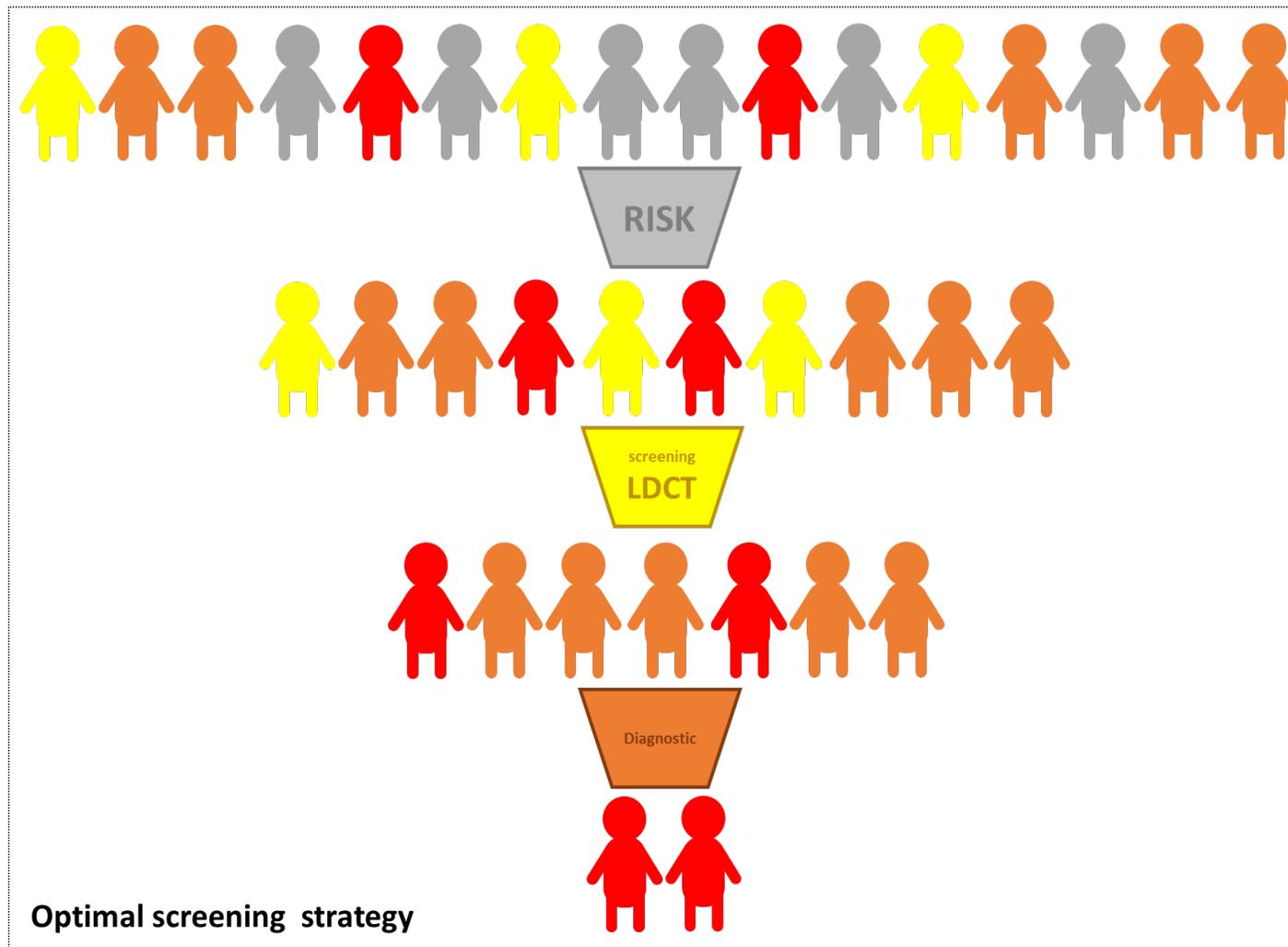
Sommaire

- Dépister, est-ce pertinent ?
- Quels sont les contre-arguments ?
- (Comment) faut-il s'améliorer ?
- Quels sont les bénéfices associés ?

Stratégie de dépistage

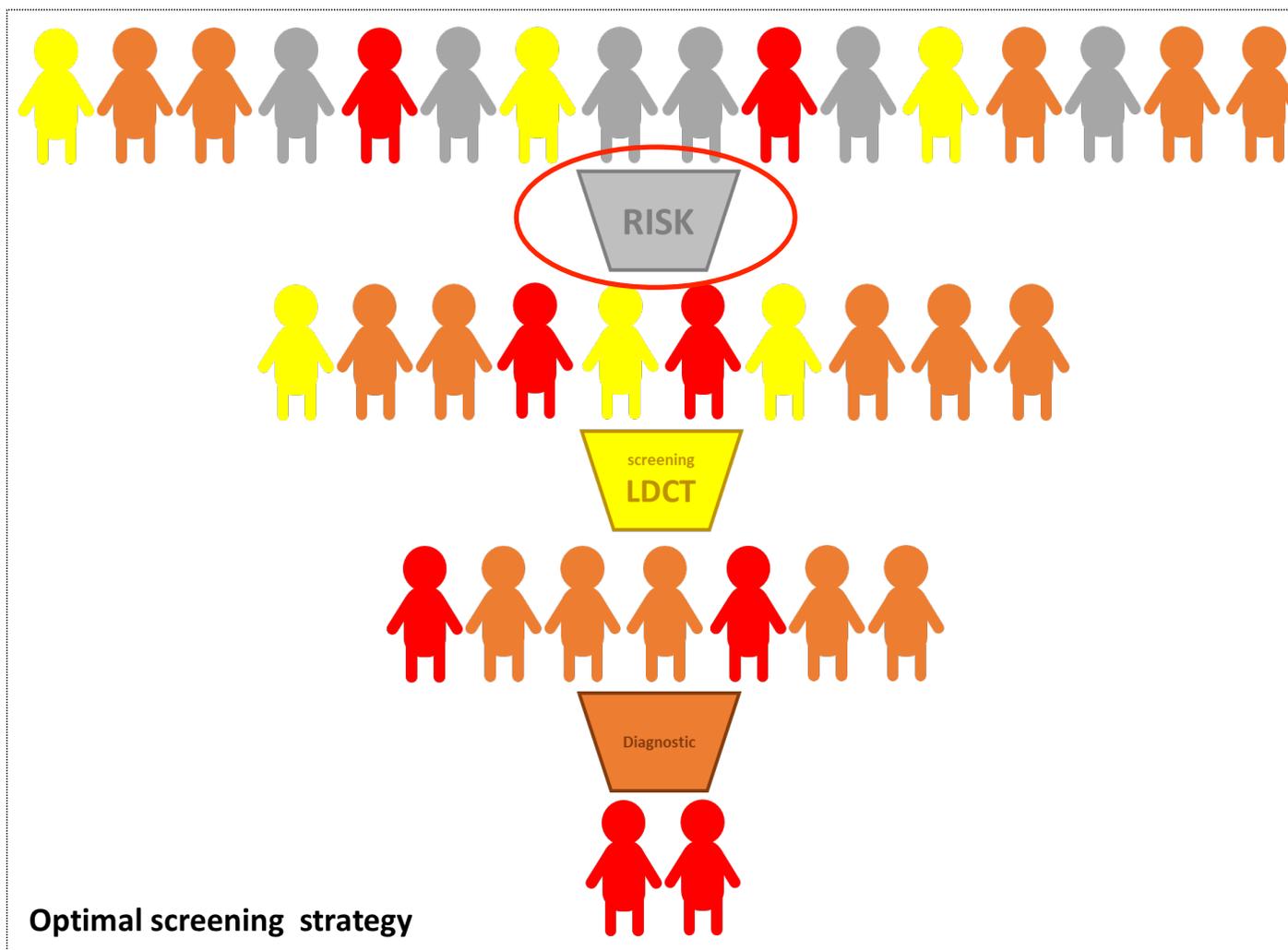


Stratégie de dépistage



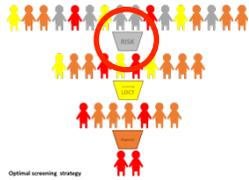
- Participant with lung cancer
- Participant with nodule
- High-risk participant
- Participant

Stratégie de dépistage



- Participant with lung cancer
- Participant with nodule
- High-risk participant
- Participant

Mieux sélectionner la population à risque



Lung-Cancer Death

● 5-yr risk

Lung-Cancer Risk

▲ Bach 2003

+ LLP 2008

◆ Spitz 2007

× Tammemagi 2011

B Lung-Cancer Deaths Prevented by Low-Dose CT

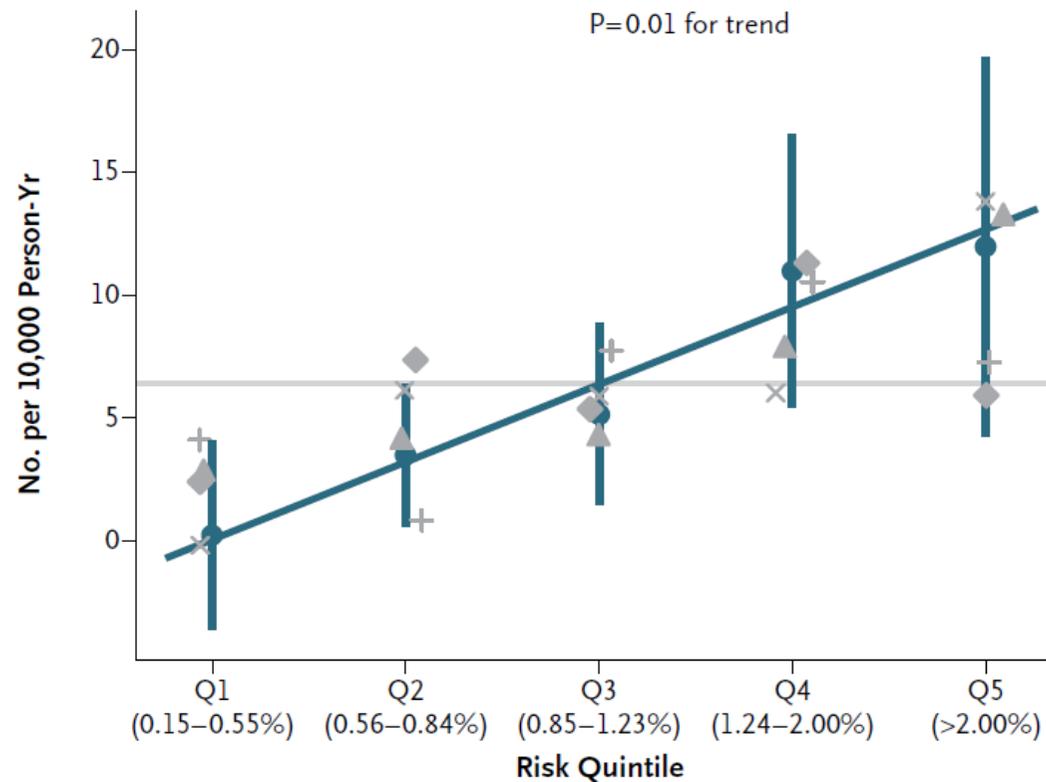
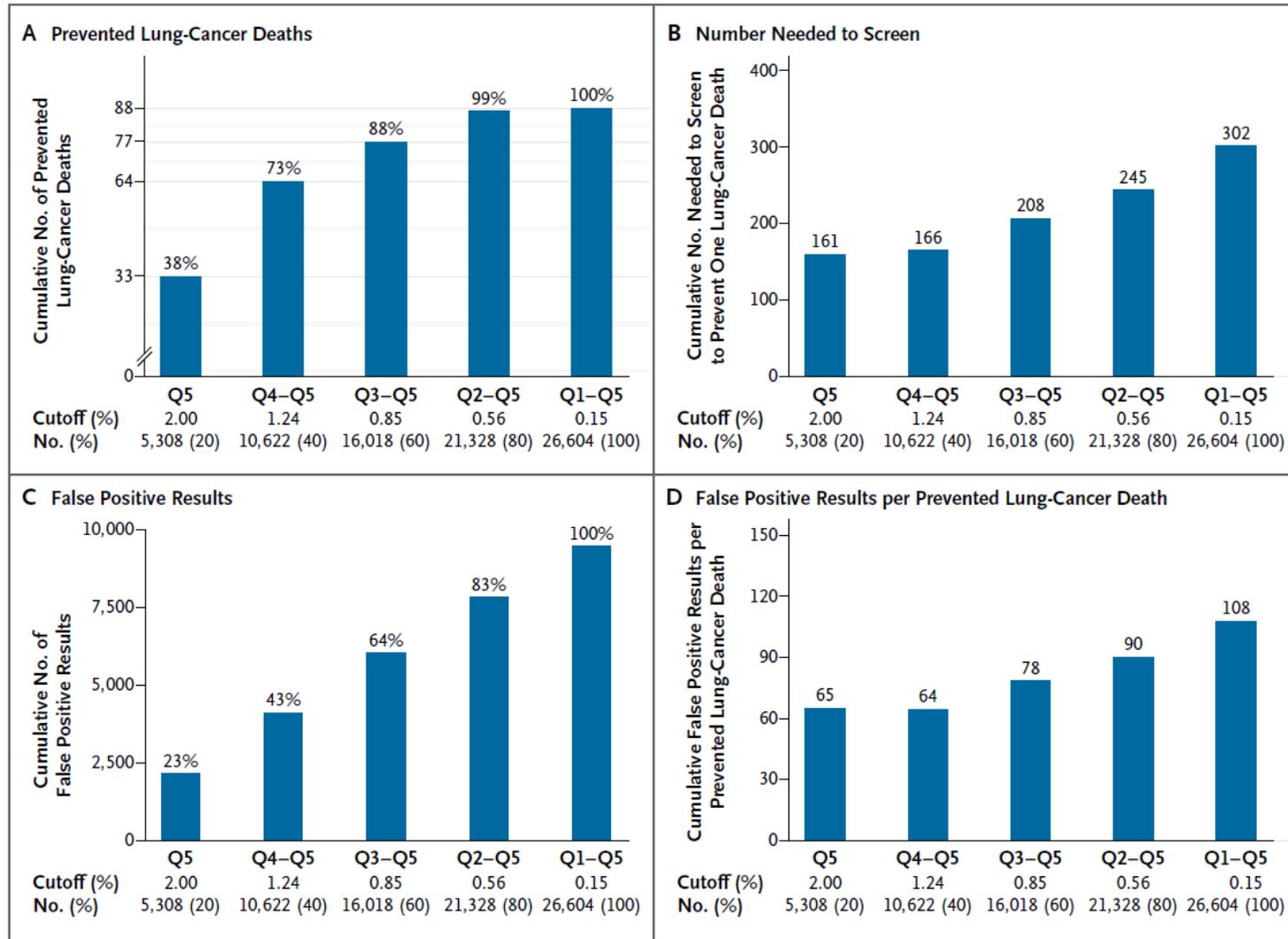
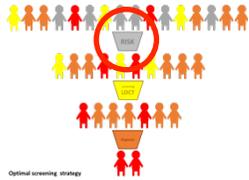
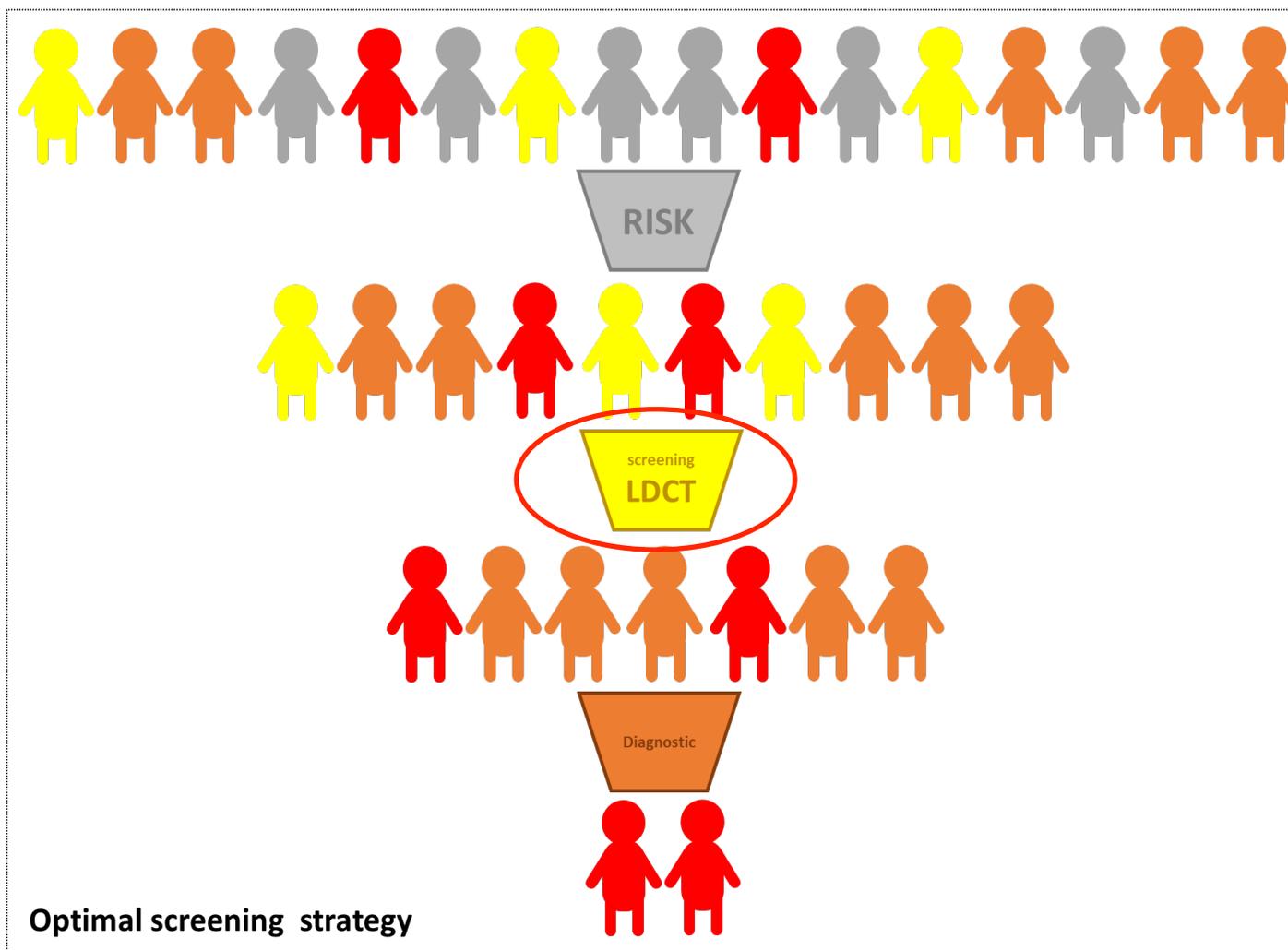


Figure 1. Efficacy of Low-Dose CT Screening, According to Risk Quintile.

PLCO_m2012



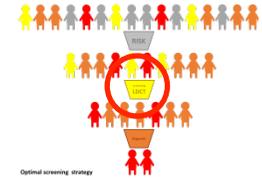
Stratégie de dépistage



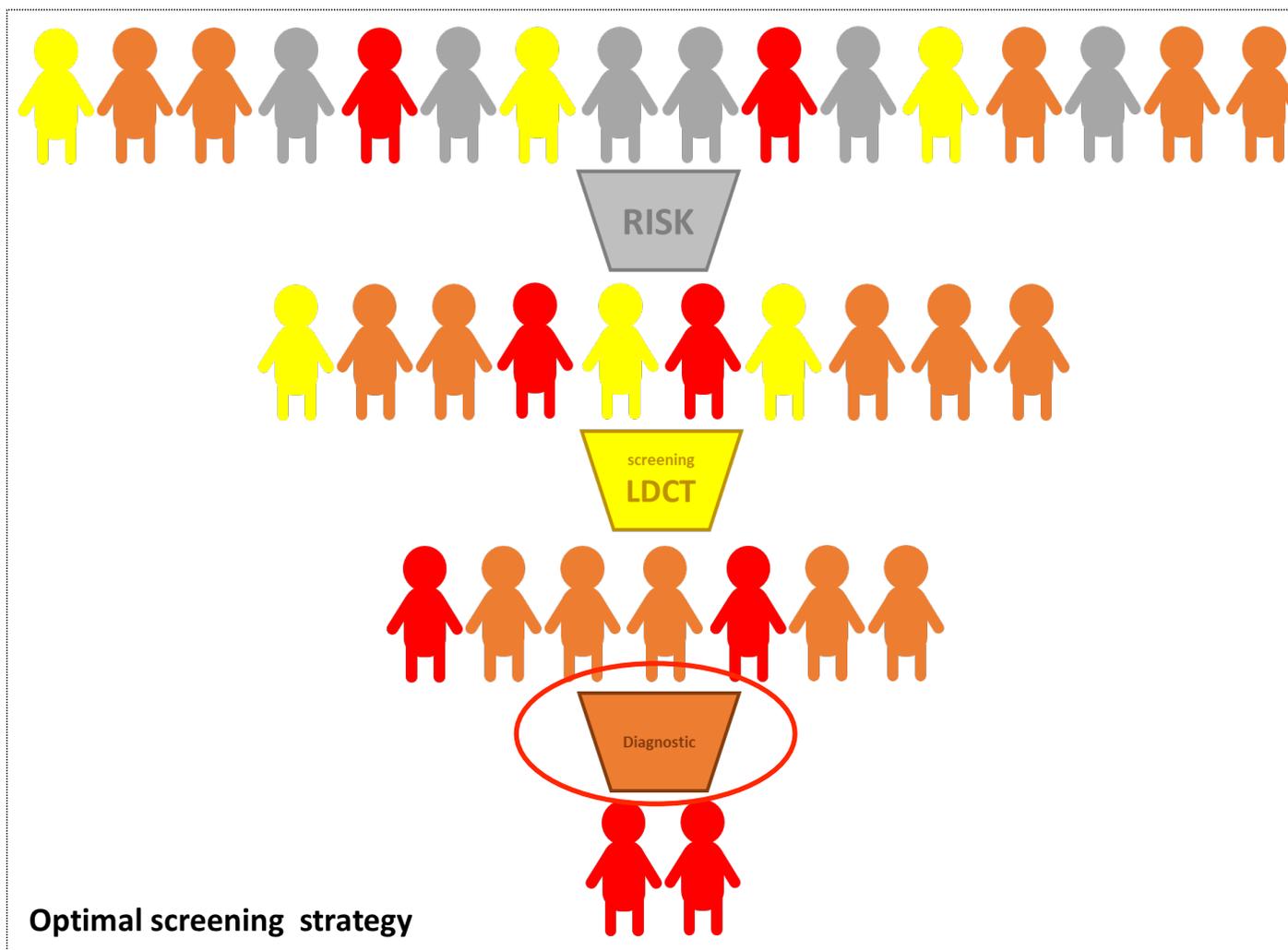
- Participant with lung cancer
- Participant with nodule
- High-risk participant
- Participant

Optimisation du test

- Elargissement de l'intervalle
 - Possible (mais pas trop)
 - Pertinent chez les sujets négatifs initialement,
- Nouveaux seuils décisionnels
 - $<100 \text{ mm}^3$
 - $>300 \text{ mm}^3$



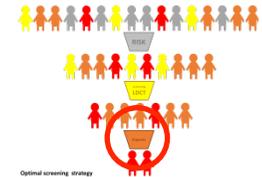
Stratégie de dépistage



- Participant with lung cancer
- Participant with nodule
- High-risk participant
- Participant

Quels nodules investiguer ?

- Utilisation des données de l'essai DLCST
 - 60 nodules malins versus 120 nodules bénins



	Lung-RADS \geq CAT3		Lung-RADS \geq CAT4A	
	Lung-RADS	McWilliams	Lung-RADS	McWilliams
Sensibilité (%)	65	95	58	98
Spécificité (%)	85	86	86	85

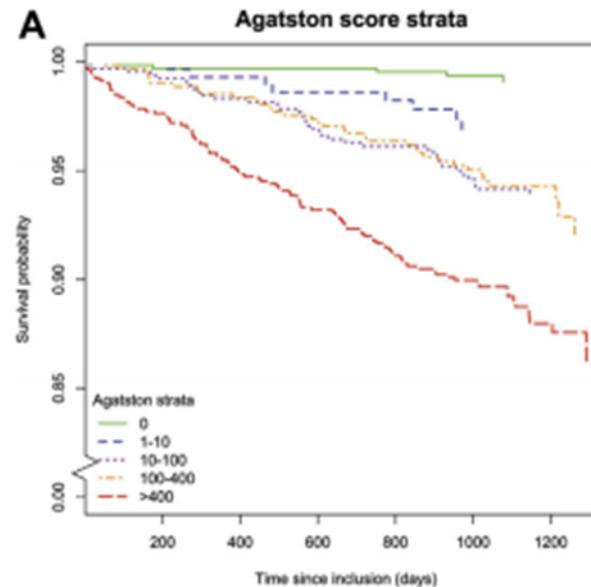
- ➔ **Score de McWilliams plus performant pour détecter les nodules malins**
- ➔ **Mais peu faisable en routine par les radiologues**

Sommaire

- Dépister, est-ce pertinent ?
- Quels sont les contre-arguments ?
- (Comment) faut-il s'améliorer ?
- Quels sont les bénéfices associés ?

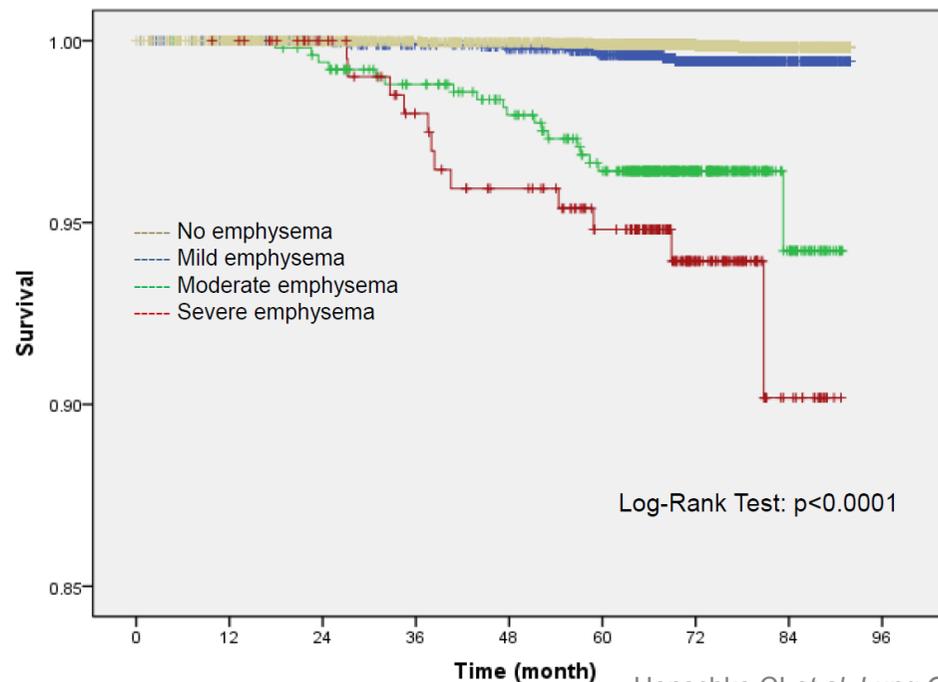
Calcifications coronaires

- Marqueur indépendant du risque cardio-vasculaire
 - Evénements
 - Mortalité (HR ~3,5)
- Mesurable: score d'Agatston



Emphysème: un marqueur de risque

- Cohorte I-ELCAP
 - Emphysème:
 - Marqueur de risque de cancer broncho-pulmonaire
 - Associé à la mortalité par BPCO
- (HR= 9.3, 95% CI: 4.3-20.2, P < 0.0001)



Un moment idéal pour le sevrage

- Dépistage et lutte anti-tabac ne sont PAS opposés !
- L'association des DEUX est la meilleure option pour réduire la mortalité



Et alors ?

- US / Australie / Canada : routine
 - Critères NLST (USPSTF)
 - 55-75 (80) ans
 - Fumeur > 30 PA
 - Actif / sevré < 15ans

- France:
 - Saisine HAS: Non pertinent en l'état
 - Recherche encouragée



Conclusion

- Est-ce légitime ?
- Est-on prêt ?
- Faut-il se préparer ?

Conclusion

■ Est-ce légitime ?

OUI

■ Est-on prêt ?

NON

■ Faut-il se préparer ?

OUI

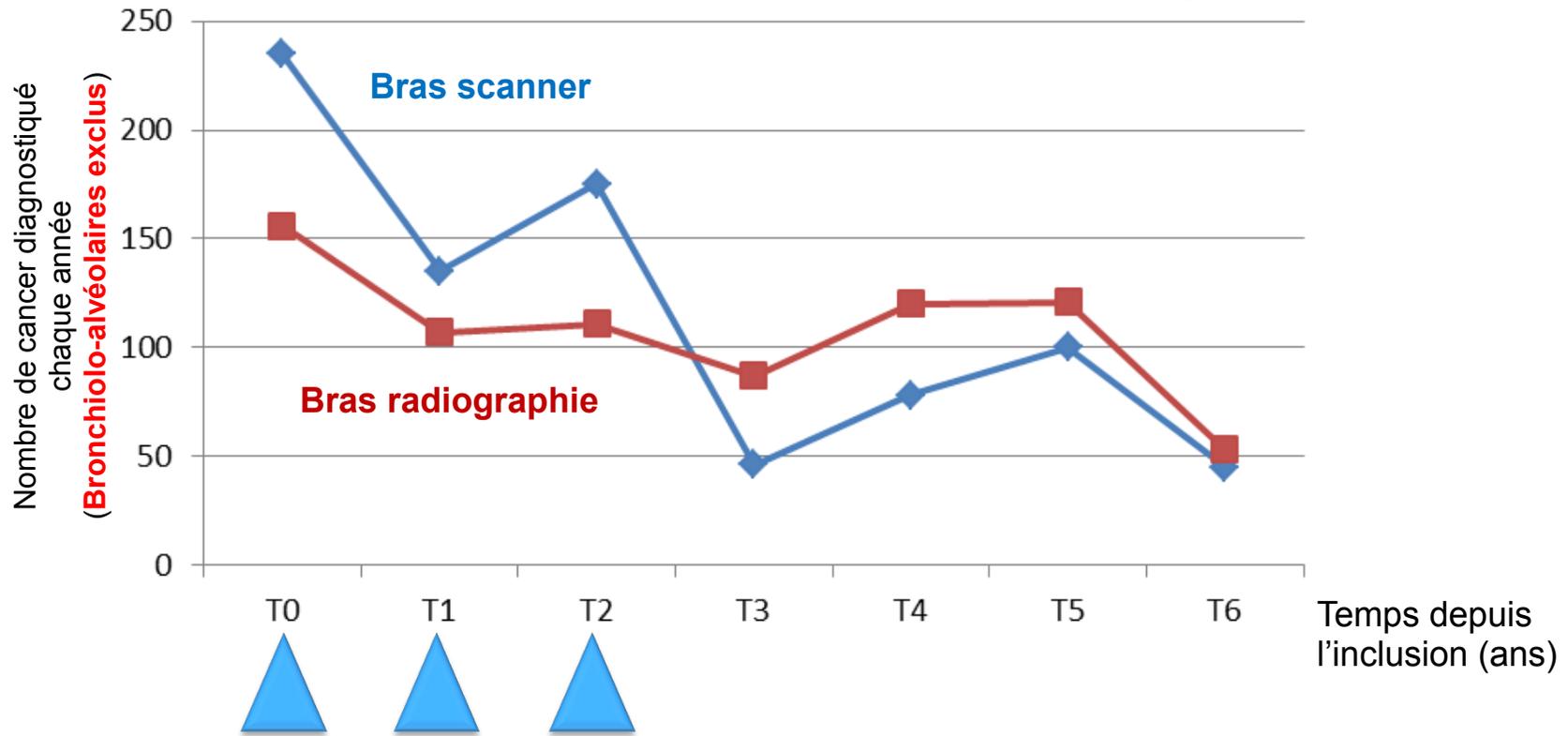


Hospices Civils de Lyon



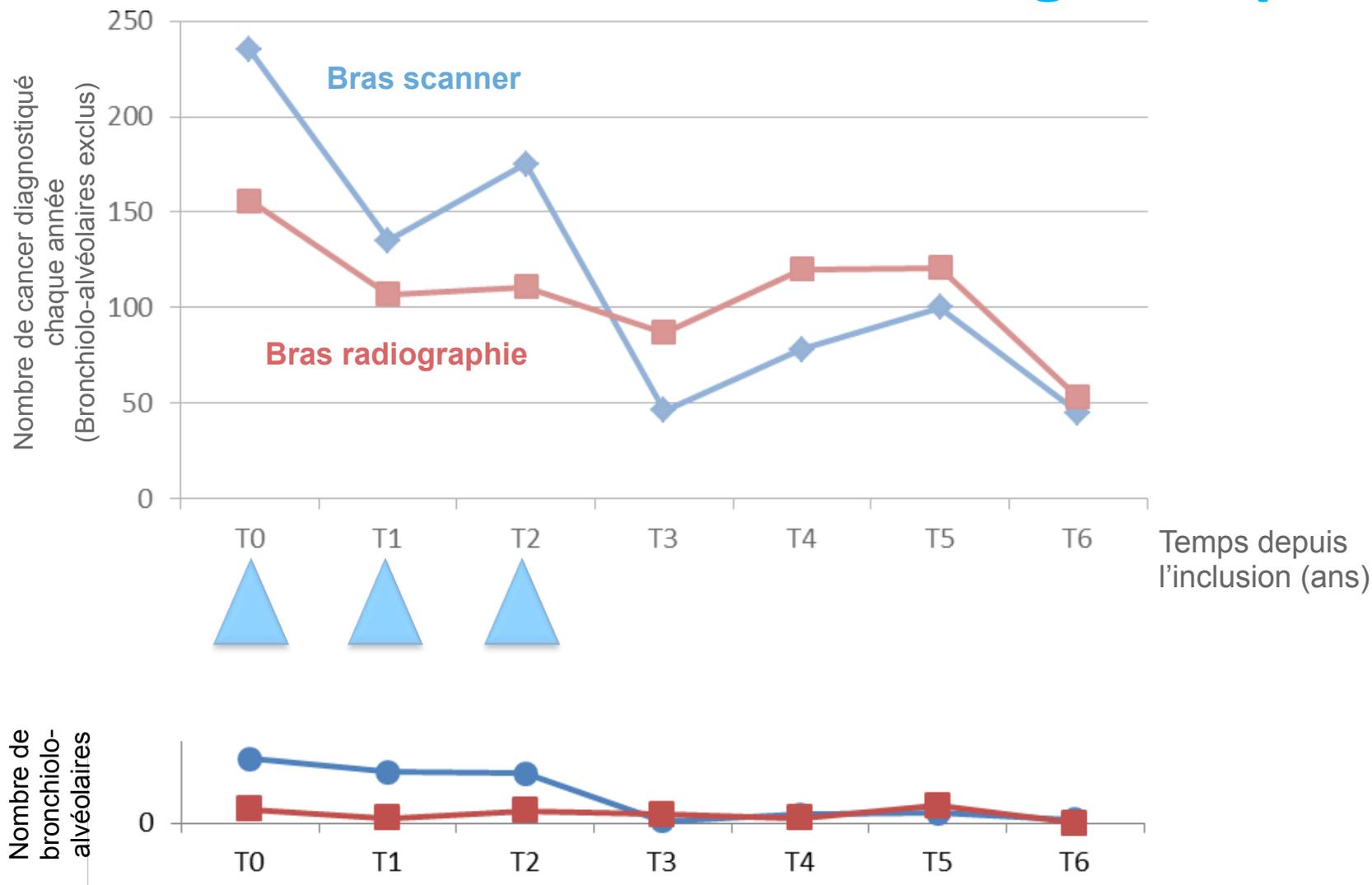
votre santé,
notre engagement

N°3: Certains cancer sont sur-diagnostiqués



- Sur-diagnostic estimé à 5% (hors Bronchiolo-alvéolaires / opacités en verre dépolis)

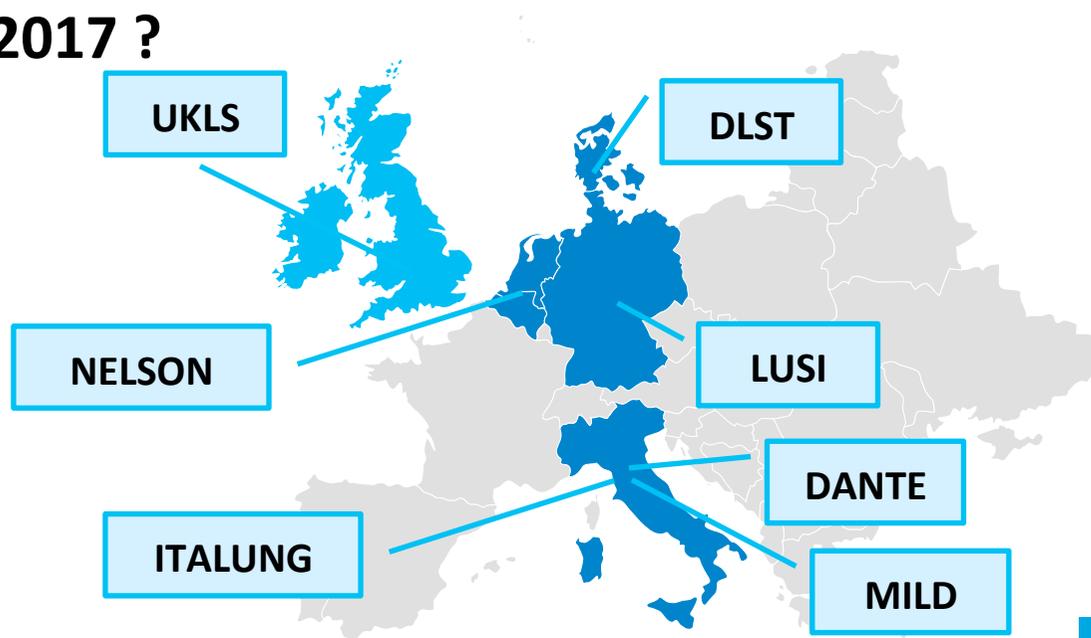
N°3: Certains cancer sont sur-diagnostiqués



L'initiative Européenne

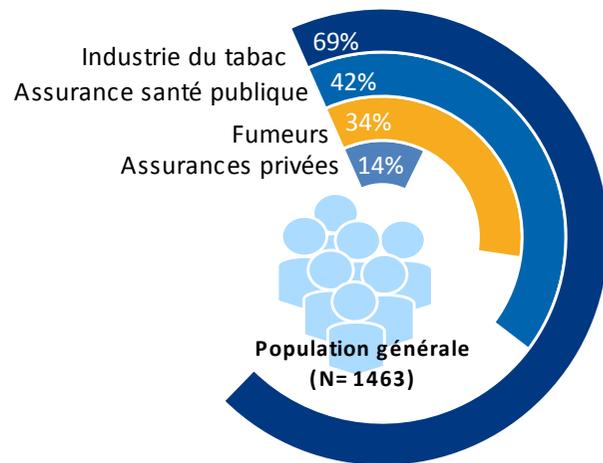
- Réduction de mortalité par cancer de 25% observable si:
 - 17300 patients / bras (34600) pour
 - Puissance 90%; test unilatéral 0.05
 - 95% d'observance et 5% de taux de contamination
 - Incidence: 340 / 100000 PA dans le groupe contrôle

- Résultats: **2016 ? → 2017 ?**

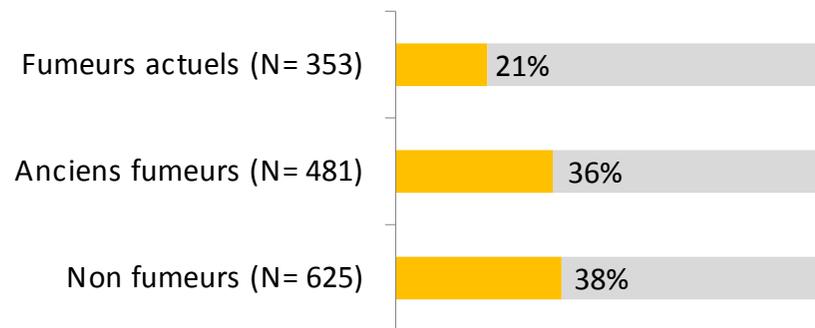


EDIFICE 4 : Qui finance ?

L'industrie du tabac est citée par une majorité de répondants comme source de financement d'un dépistage du cancer du poumon.

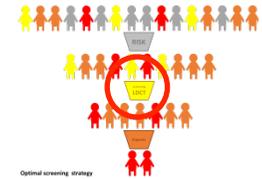


Accord avec l'idée d'un financement du dépistage par les fumeurs eux-mêmes

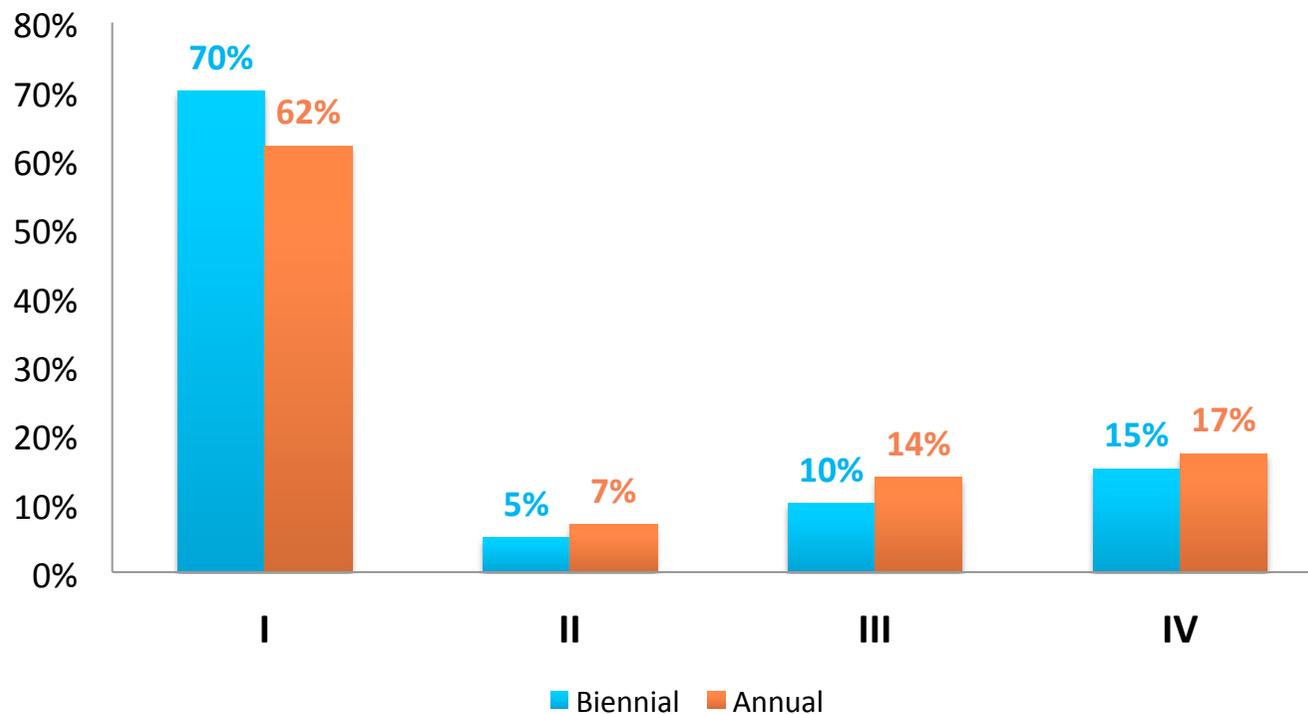


Optimisation du test

■ Elargissement de l'intervalle



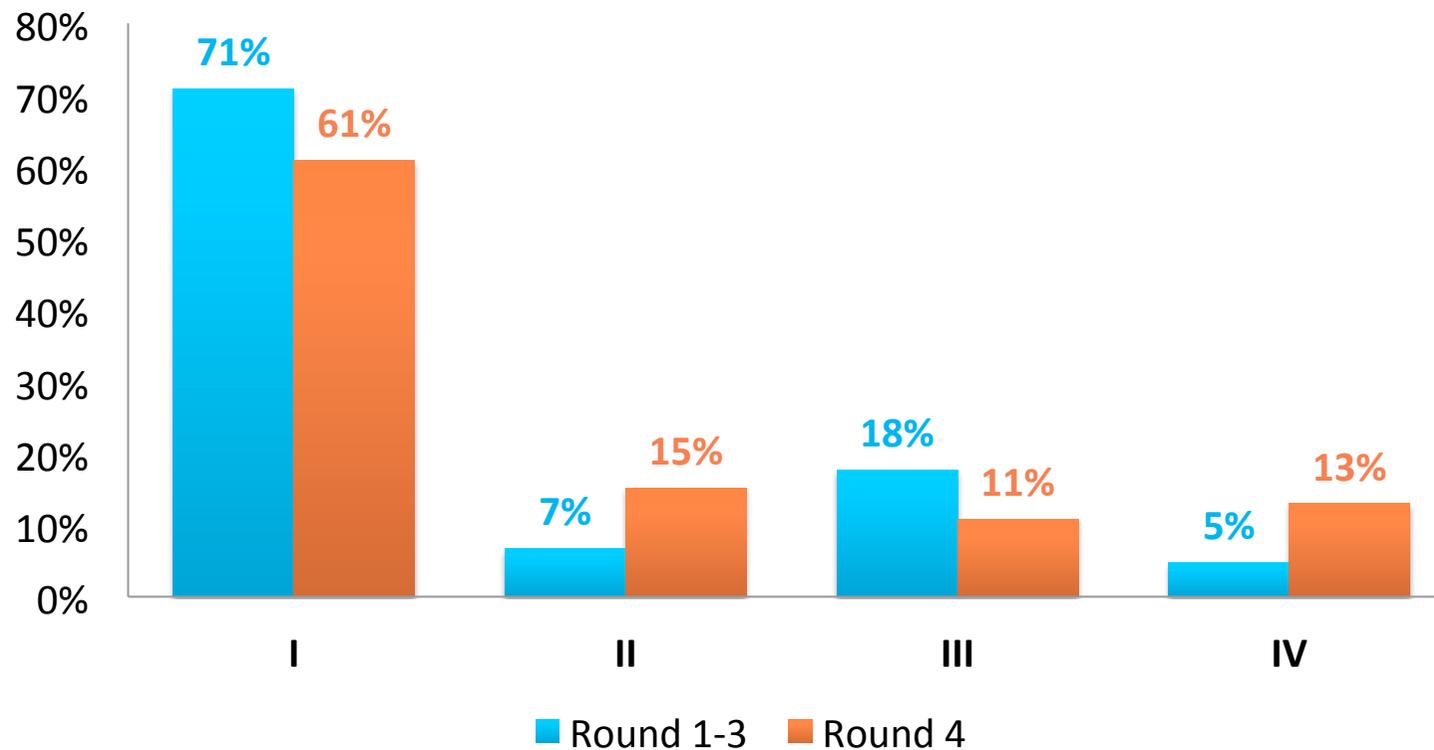
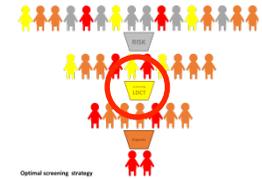
Répartition des stades des cancers diagnostiqués dans les deux bras de l'essai MILD



Optimisation du test

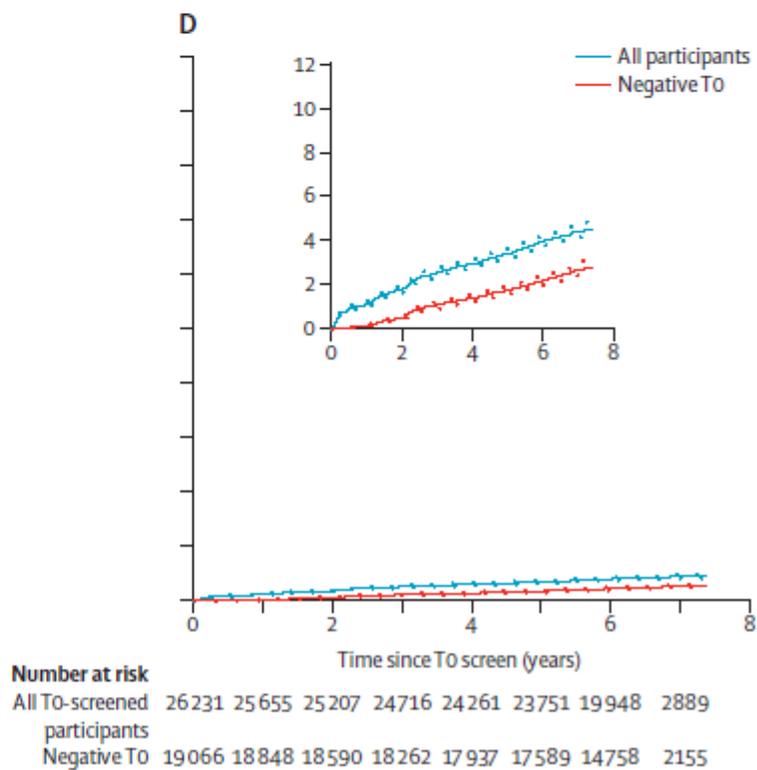
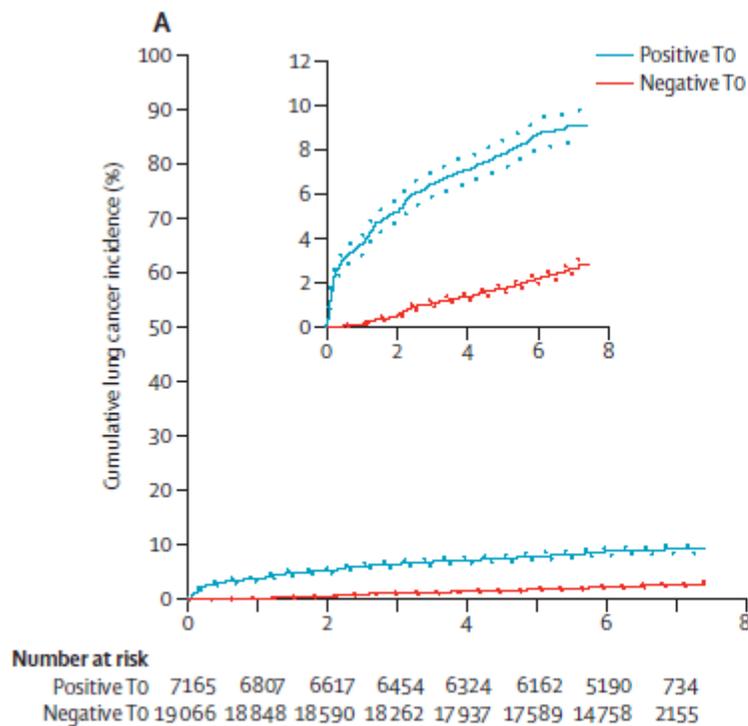
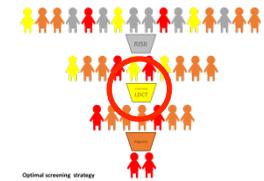
■ Elargissement de l'intervalle

Répartition des stades entre les trois premiers tours de NELSON et le 4ème



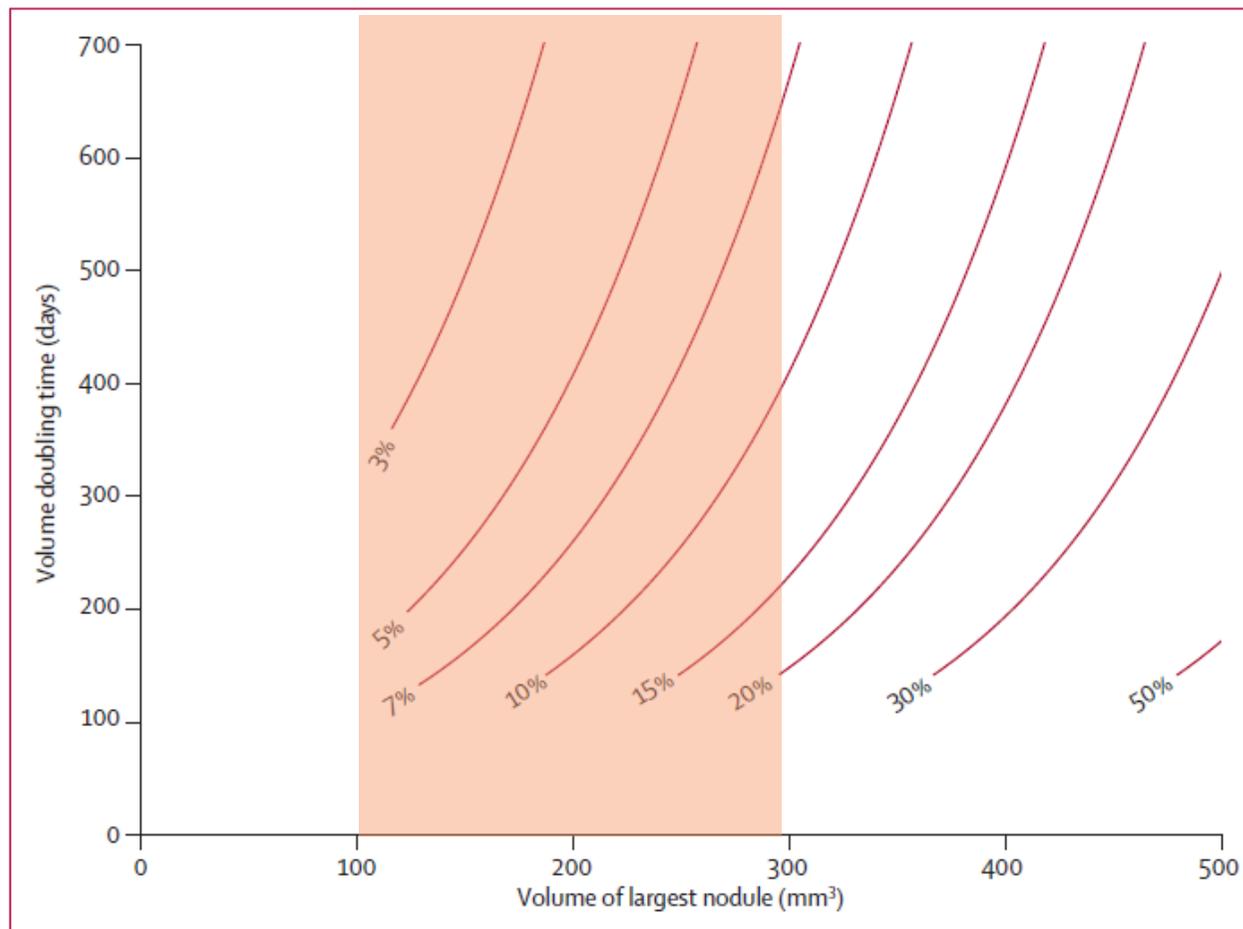
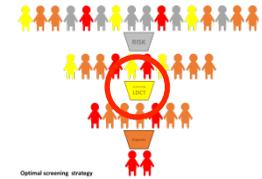
Optimisation du test

■ Elargissement de l'intervalle



Optimisation du test

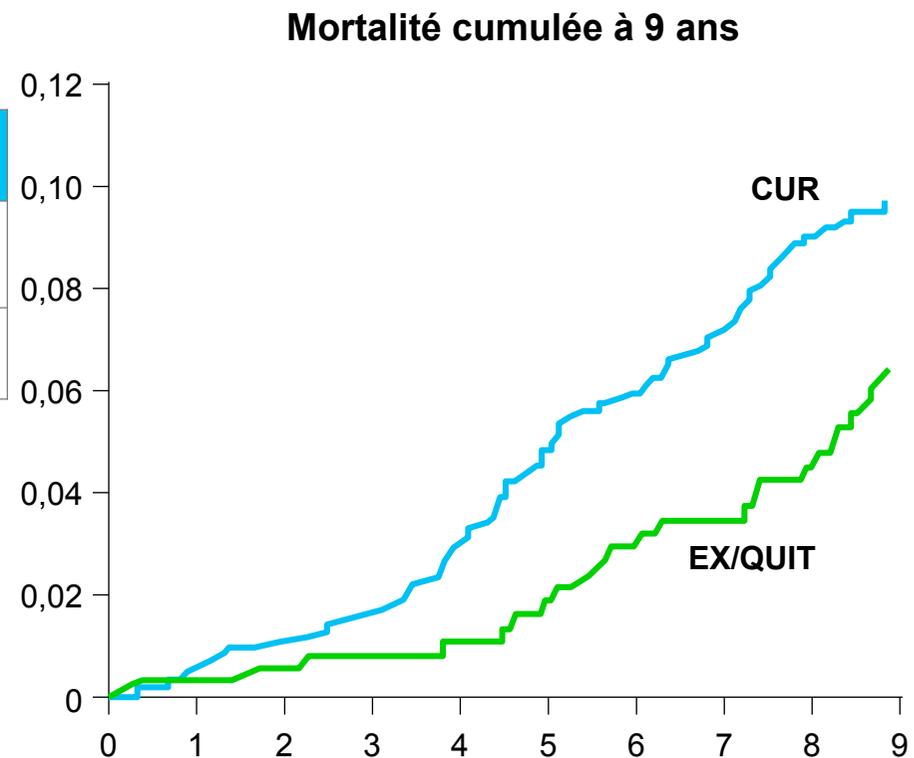
- Elargissement de l'intervalle
- Nouveaux seuils décisionnels



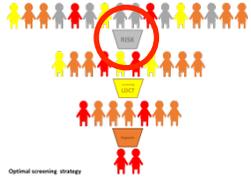
« permis de fumer »

- Le sevrage tabagique au cours du dépistage diminue la mortalité

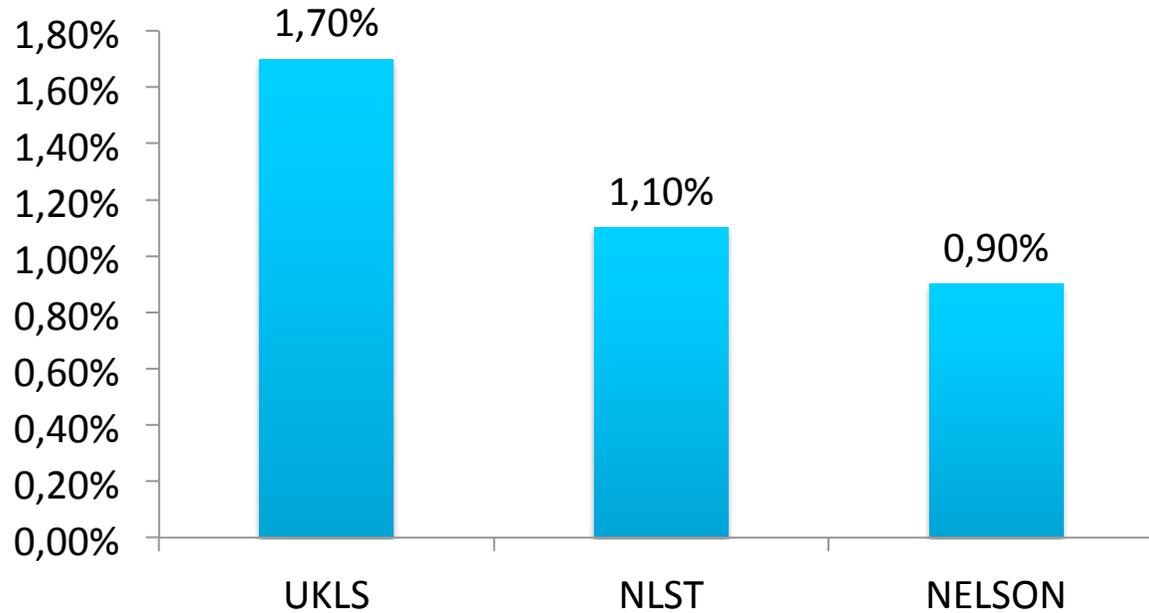
	RR (IC ₉₅)
CUR versus EX + QUIT à 2 ans	0,61 (0,46-0,80)
CUR versus QUIT à 2 ans	0,57 (0,38-0,85)



UKLS – Phase pilote



Detection rate of lung cancer in screening trials



Couraud, S. & Milleron, B. *Curr Pulmonol Rep* 2016; 5: 130-139

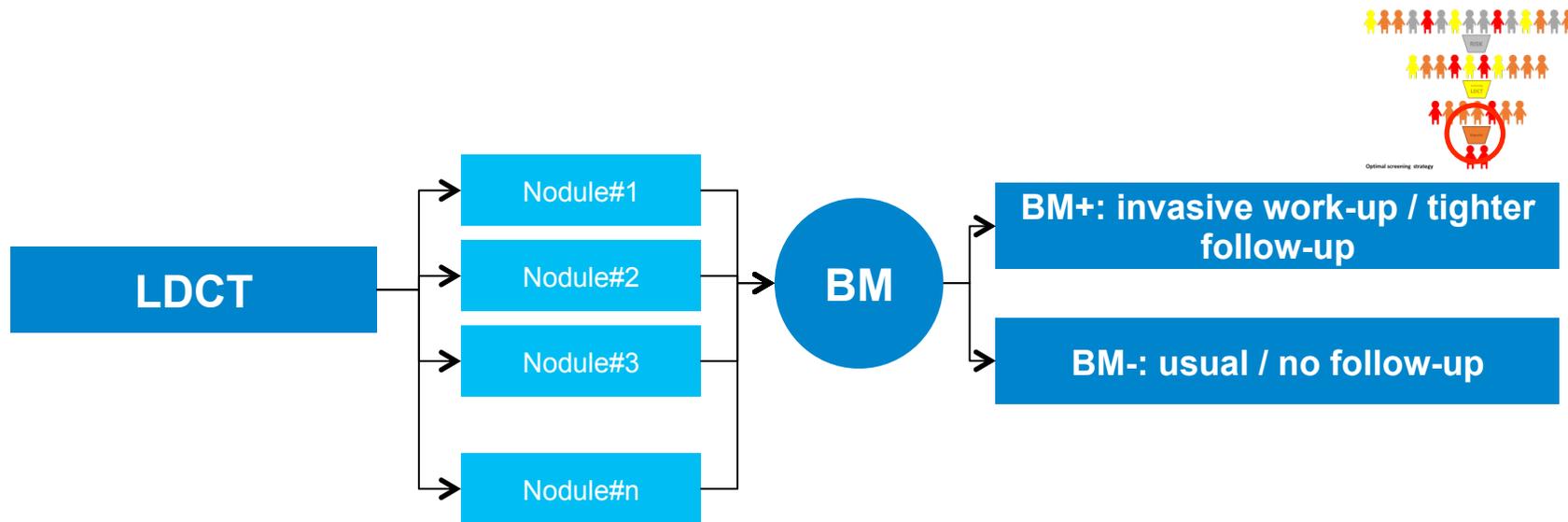
Adapted from,

Field J.K. et al. *Thorax*. 2015 Dec 8. pii: thoraxjnl-2015-207140.

Horeweg N et al. *Eur Respir J* 2013; 42: 1659–1667

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

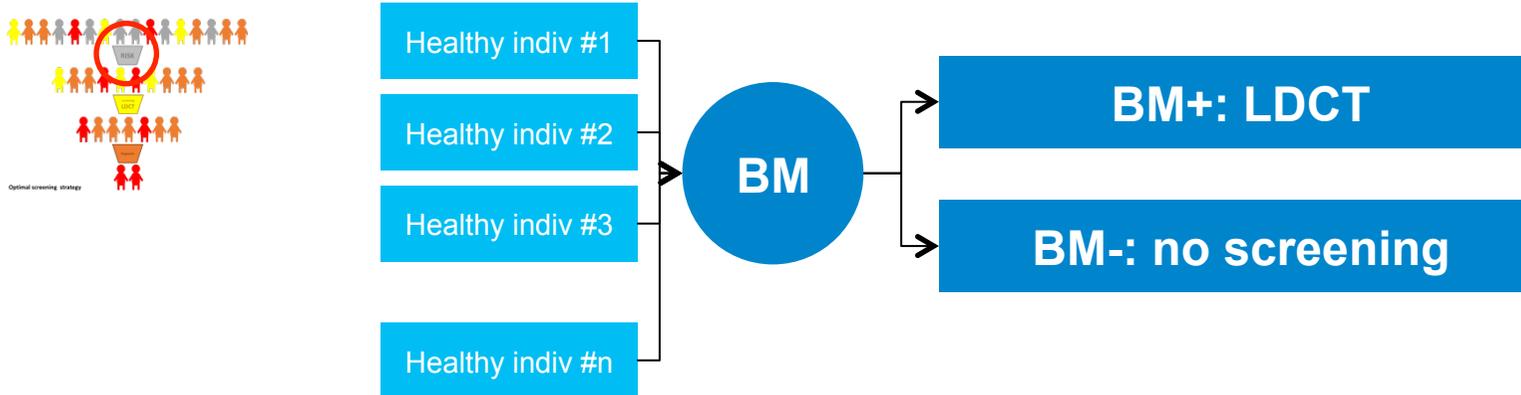
Quelle est la place des biomarqueurs ?



Scenario#3 – Lung cancer risk prediction among **screened nodules**

- Ajout des bio-marqueurs (microARN)
 - Différence nodule cancéreux / bénin
 - Signature micro-ARN + scanner = **5 fois moins de faux positifs**

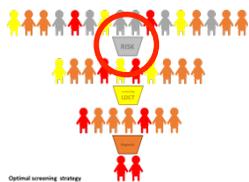
Quelle est la place des biomarqueurs ?



Scenario#1 – Lung cancer risk prediction among **healthy** individuals

- Bio-marqueurs diagnostic (micro-ARN)
 - miR-378a, miR-379, miR-139-5p, et miR-200b-5p
 - Différence cancer / sujet sain
 - Sensibilité = 97.5%
 - Spécificité = 72%
 - VPP = 92%

Mieux sélectionner la population à risque



Optimal screening strategy

	Variables	Bach	Spitz	LLP	LLPv2	Hoggart	PLCO m2012	PLCO all2014
Demographics	Age	X	X*	X*	X*	X	X	X
	Sex	X	X*	X*	X*			
	Race						X	X
	Education						X	X
	BMI						X	X
Personal and familial history	COPD (Y/N)				X		X	X
	Hay fever (Y/N)		X					
	Asthma (Y/N)							
	Pneumonia (Y/N)			X	X			
	Bronchitis (Y/N)				X			
	Emphysema (Y/N)		X		X			
	Tuberculosis (Y/N)				X			
	Pers. Hist. Of cancer (Y/N)			X	X		X	X
	Fam hist of Lung Cancer		X	X	X		X	X
	Fam hist of Lung Cancer < 60y (Y/N)			X	X			
	Smoking curr/form						X	
	Curr; smoking Y/N					X		X
	Form. Smoking Y/N							X
Smoking status	Pack-year		X					
	Cig/day	X				X	X	X
	Duration of smoking	X		X	X**	X	X	X
	Smoking quit time	X				X	X	X
	Smoking starting Age					X		
	Age at cessation			X				
	Asbestos exp.	X		X	X			X***
	ETS exposure (never smokers)			X				
Env / occupexp	Dust exposure		X					

Couraud S. Not published / Adapted from:
 Li K, *Cancer Prevention Research*. 2015 Sep 1;8(9):777–85
 Tammemägi MC, *PLoS Medicine*. 2014 Dec 2;11(12):e1001764
 Field JK, *Thorax*. 2015 Dec
 Hoggart C, *Cancer Prevention Research*. 2012 Jun 1;5(6):834–46

Que sont devenus les positifs de NLST?

	T0	T1	T2	Total
	<i>number</i>			
Total positive tests	7191 (100.0)	6901 (100.0)	4054 (100.0)	18,146 (100.0)
Lung cancer confirmed	270 (3.8)	168 (2.4)	211 (5.2)	649 (3.6)
Lung cancer not confirmed†	6921 (96.2)	6733 (97.6)	3843 (94.8)	17,497 (96.4)
Positive screening results with complete diagnostic follow-up information	7049 (100.0)	6740 (100.0)	3913 (100.0)	17,702 (100.0)
Any diagnostic follow-up	6369 (90.4)	3866 (57.4)	2522 (64.5)	12,757 (72.1)
Clinical procedure	5089 (72.2)	3190 (47.3)	2151 (55.0)	10,430 (58.9)
Imaging examination	5717 (81.1)	2520 (37.4)	2009 (51.3)	10,246 (57.9)
Chest radiography	1284 (18.2)	613 (9.1)	650 (16.6)	2,547 (14.4)
Chest CT	5153 (73.1)	2046 (30.4)	1608 (41.1)	8,807 (49.8)
FDG PET or FDG PET-CT	728 (10.3)	350 (5.2)	393 (10.0)	1,471 (8.3)
Percutaneous cytologic examination or biopsy	155 (2.2)	74 (1.1)	93 (2.4)	322 (1.8)
Transthoracic	120 (1.7)	60 (0.9)	74 (1.9)	254 (1.4)
Extrathoracic	39 (0.6)	17 (0.3)	24 (0.6)	80 (0.5)
Bronchoscopy	306 (4.3)	178 (2.6)	187 (4.8)	671 (3.8)
With neither biopsy nor cytologic testing	126 (1.8)	95 (1.4)	99 (2.5)	320 (1.8)
With biopsy or cytologic testing	194 (2.8)	95 (1.4)	102 (2.6)	391 (2.2)
Surgical procedure	297 (4.2)	197 (2.9)	219 (5.6)	713 (4.0)
Mediastinoscopy or mediastinotomy	60 (0.9)	32 (0.5)	25 (0.6)	117 (0.7)
Thoracoscopy	82 (1.2)	56 (0.8)	96 (2.5)	234 (1.3)
Thoracotomy	197 (2.8)	148 (2.2)	164 (4.2)	509 (2.9)
Other procedures	168 (2.4)	96 (1.4)	63 (1.6)	327 (1.8)

Dépister, est-ce pertinent ?

- OUI sans aucun doute
- MAIS encore faut-il bien le faire
 - Le(s) bon(s) test(s)
 - La bonne population à risque
 - La bonne interprétation des résultats
 - La bonne organisation