

Les cancers du poumon de moins de 40 ans

L. Bigay-Gamé

Unité d'oncologie thoracique

Hôpital Larrey, CHU Toulouse

Les cancers du poumon de moins de 40 ans

- Epidémiologie
- Caractéristiques cliniques: quels patients ?
 - Antécédents familiaux
 - Niveau socio-économique
- Caractéristiques de la maladie
 - Au diagnostic
 - Biologie moléculaire
 - Pronostic

Epidémiologie

• Cancer bronchique en France:

- 27 000 décès par an¹
- Age moyen au diagnostic de 66 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes².

• Cancer bronchique du sujet jeune de moins de 40 ans

- rare
- incidence rapportée de 1,2 à 6,2 %^{3,4}

• Etudes souvent rétrospectives, monocentriques

• Variabilité de l'âge des patients inclus (parfois jusqu'à 50 ans)

¹Remontet L et al. Rev Epidemiol Sante Pub

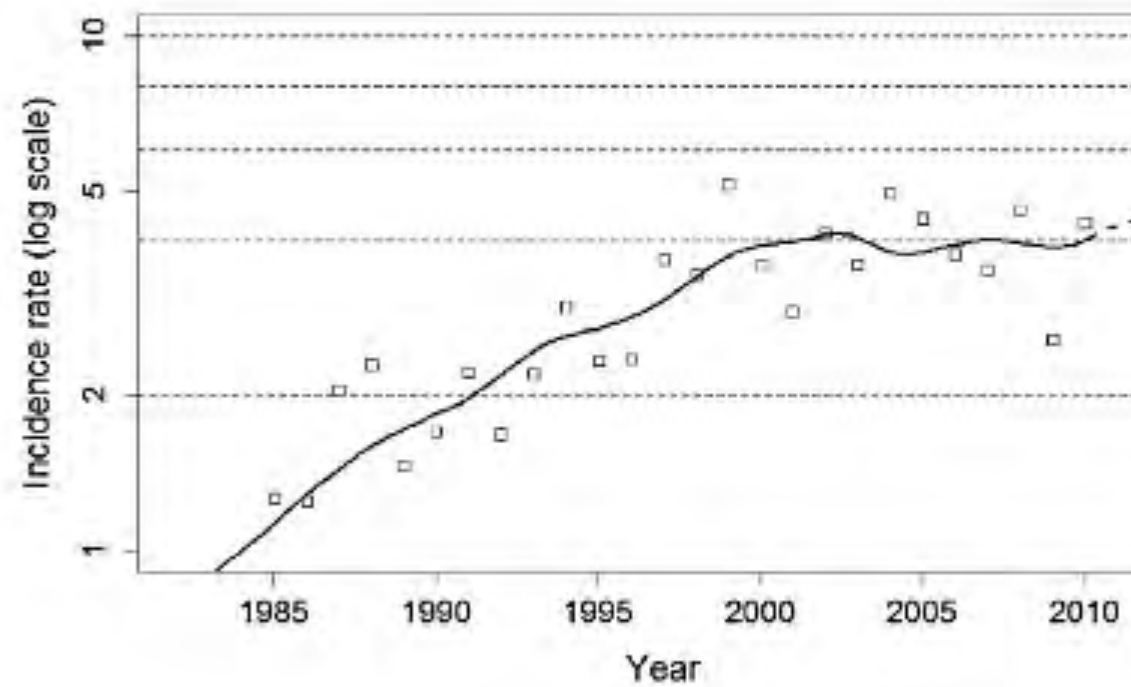
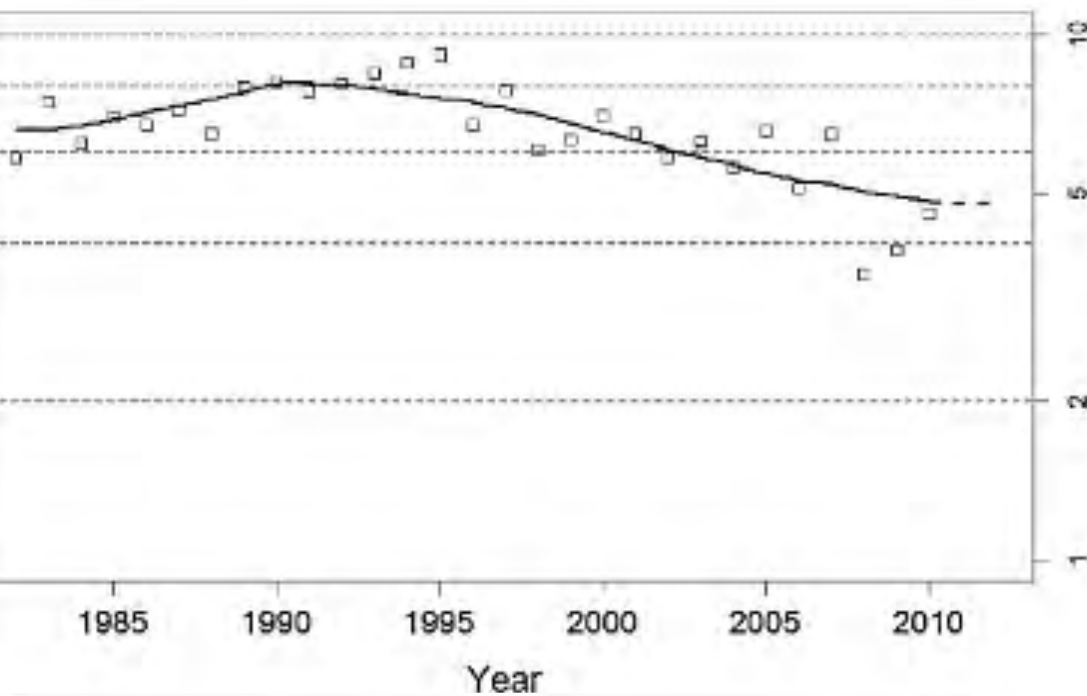
²Cancer Ind. Les cancers en France en 2014

³Subramanian J. et al JTO 2010

⁴Liam CK, Respiriology

Incidence du cancer bronchique en France (1985-2012) chez les adultes de 20 à 44 ans

J. Gilhodes et al. / *Cancer Epidemiology* 39 (2015) 707–713



— Estimated incidence □ Observed incidence

hommes

femmes

Quels patients ?

Données du registre SEER 1998-2003

	Age ≤40 yr, N (%)	Age >40 yr, N (%)	p
Gender		2775 (1.2)	236,313 (98.8)
Men	1424 (51.3)	137,270 (58.1)	<0.0001
Women	1351 (48.7)	99,043 (41.9)	
Race			
White	1942 (70.0)	195,349 (82.7)	<0.0001
African American	534 (19.2)	25,878 (10.9)	
Asian or Pacific Islander	285 (10.3)	13,880 (5.9)	
Other	14 (0.5)	1206 (0.5)	
Pathology			
Adeno	1596 (57.5)	106,773 (45.2)	<0.0001
Squamous	346 (12.5)	62,487 (26.4)	
Adenosquamous	51 (1.8)	3894 (1.6)	
Large cell	285 (10.3)	17,956 (7.6)	
Carcinoma NOS	475 (17.1)	43,986 (18.6)	
Undifferentiated	22 (0.8)	1217 (0.5)	
Staging			
Stage I	324 (11.7)	49,377 (20.9)	<0.0001
Stage II	72 (2.6)	8929 (3.8)	
Stage III	786 (28.3)	76,442 (32.3)	
Stage IV	1593 (57.4)	101,565 (43.0)	

Subramanian J. et al JTO 2010

1998-2010

	0-39 years		>40 years		p Value
	Count	Percentage	Count	Percentage	
Total	2786		458,217		
Gender					<0.0001
Men	1354	48.60%	253,324	55.28%	
Women	1432	51.40%	204,893	44.72%	
Race					<0.0001
White	1938	69.56%	379,694	82.86%	
Black	419	15.04%	51,337	11.20%	
American- Indian/Alaska Native	18	0.65%	1837	0.40%	
Asian or Pacific Islander	401	14.39%	24,497	5.35%	
Unknown	10	0.36%	852	0.19%	
Histology					<0.0001
Adenocarcinoma	1648	59.15%	194,374	42.42%	
Squamous	284	10.19%	111,467	24.33%	
Adenosquamous	45	1.62%	5,922	1.29%	
Large cell	165	5.92%	20,055	4.38%	
Carcinoma, NOS	638	22.90%	125,701	27.43%	
Undifferentiated	6	0.22%	698	0.15%	
Staging					<0.0001
<i>In situ</i>	0	0.00%	0	0.00%	
Localized	274	9.83%	86,388	18.85%	
Regional	490	17.59%	107,925	23.55%	
Distant	1902	68.27%	237,815	51.90%	
Unknown	120	4.31%	26,089	5.69%	

Thomas A. et al Front Onc

Quels patients ?

Registre UK (2004-2011)- Données rétrospectives

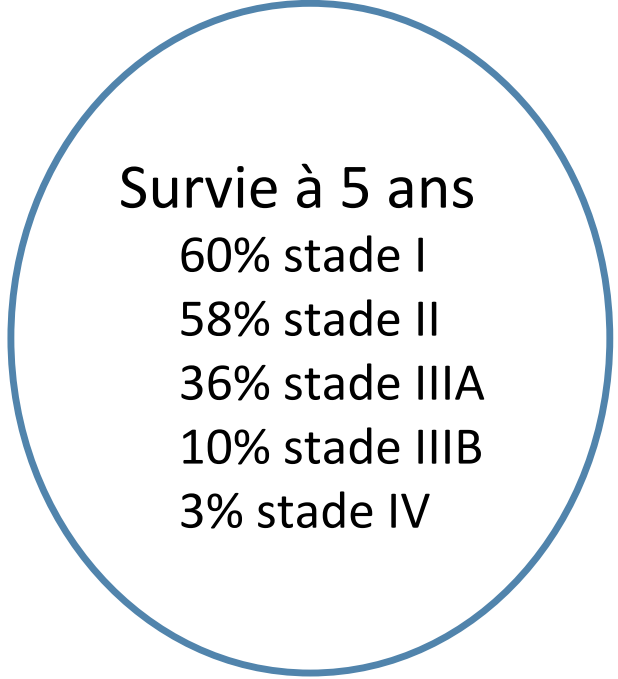
patients (18-39 ans)

Age (years)	18-39		40-49		50-59		60-69		70-79		>80 years	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sex												
Male	364	56	1919	52	8 630	56	22 749	58	30 470	59	19 669	55
Female	287	44	1795	48	6 914	44	16 272	42	21 079	41	16 274	45
Histological subtype												
AdenoCa	194	48	1114	43	4 251	38	9 116	34	9 864	31	4 524	31
Squamous cell	51	13	495	19	2 848	26	8 593	32	11 124	35	5 158	35
NSCLC NOS	138	34	937	36	3 777	34	8 684	32	10 043	32	4 701	32
Ca in situ	0		14	0.5	38	0.3	80	0.3	105	0.3	105	0.7
Mixed	1	0.2	13	0.5	56	0.5	128	0.5	140	0.4	59	0.4
Others	17	4	23	1	78	0.7	122	0.5	141	0.4	141	1
Missing	250		1118		4 496		12 298		20 132		21 255	
Stage												
I	37	9	280	10	1 329	11	4 218	14	5 939	15	3 756	14
II	20	5	148	5	709	6	2 123	7	2 774	7	1 829	7
IIIA	35	9	276	10	1 191	10	3 290	11	4 541	11	2 859	11
IIIB&IV	279	71	1 874	68	8 011	66	18 956	62	23 571	59	16 161	60
Uncertain	20	5	179	6	861	7	2 221	7	3 147	8	2 369	9
Missing	260		957		3 443		8 213		11 577		8 969	
PS												
0	216	52	1 062	42	3 927	35	7 806	27	6 460	17	2 168	8
1	136	33	911	36	4 183	38	10 676	37	12 714	34	6 045	23
2	25	6	317	12	1 685	15	5 261	19	8 543	23	6 676	26
3	27	7	185	7	1 000	9	3 606	13	7 507	20	8 202	32
4	9	2	64	3	346	3	1 135	4	2 381	6	2 887	11
Missing	238		1 175		4 403		10 637		13 944		9 965	

Quels patients ?

Étude retrospective 1983-1993 - 2 centres

- n= 91
- Age < 40 ans (médiane 36 ans)
- Femmes 52,7 %
- 80 % fumeurs – Nombre median: 25 PA (28-39)
- 91 % étaient symptomatiques au diagnostic
- 83 % PS 0-1
- 67% stades IIIB/IV
- Histologie:
 - Adénocarcinomes :46%
 - Carcinomes neuro endocrine à petites cellules: 14 %
 - Carcinomes épidermoïdes: 12 %



Survie à 5 ans
60% stade I
58% stade II
36% stade IIIA
10% stade IIIB
3% stade IV

Antécédents familiaux

	All	Age at diagnosis				P value
		≤ 50		> 50		
		No.	%	No.	%	
Gender						<0.000
Male	4619	562	12.1	4057	87.9	
Female	785	195	24.2	590	75.8	
Smoking						0.349
Smokers	4144	574	75.8	3570	76.8	
Non-smokers	224	36	4.8	188	4.0	
Pathology						<0.001
Adenocarcinoma	448	96	12.57	352	7.6	<0.001
CLC	860	173	22.9	687	14.8	<0.001
Squamous	2214	264	34.9	1950	42	<0.001
Other	583	110	11.9	493	10.6	NS
Clinically	1299	134	17.7	1165	25.1	<0.001
Performance status						<0.001
Performance status 0+1	2585	419	55.4	2166	46.6	
Performance status 2	1431	144	19	1287	27.7	
Performance status 3+4	681	78	10.3	603	13	
Clinical stage						0.059
Clinical stage	1234	182	24	1052	22.6	
	510	61	8.1	449	9.7	
Family	1586	218	28.8	1368	29.4	
Family	858	145	19.2	713	15.3	
Number of affected families						<0.001
Number of cancer cases in family						
Mother	139	27	3.6	112	2.4	<0.001
Father	210	49	6.5	161	3.5	<0.001
Mother and father	35	8	1.1	27	0.6	<0.001
Brothers	203	22	2.9	181	3.9	0.185
Sisters	103	9	1.2	94	2.0	0.12

- ✓ Etude cas-contrôle
- ✓ 1990-1996
- ✓ n= 531 dont 251 patients avec âge < 45
- ✓ Chez les **patients de moins de 45 ans** avec ATCD familial de cancer chez parent du 1^{er} degré → **RR 2,6** survenue cancer

Niveau socio-économique

Faggiano F. et al, J Epidemiol Community Health 1994

- Incidence cancer bronchique doublée chez les patients avec niveau socio-économique bas

Louwman WJ. et al, Eur J Cancer Prev 2004

- Risque relatif de survenue d'un cancer bronchique chez des patients avec niveau socio-économique **2,7** [95 % CI : 1,3-5,3]
- Après ajustement selon consommation de tabac, alcool et activité physique: **1,6** (95 % CI : 0,8-3,3)

Rich AL et al. QJM 2015

Age (years)	18-39		40-49		50-59		60-69		70-79		>80 years	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Socioeconomic status												
1 (affluent)	64	11	408	13	1 829	14	5 325	15	7 072	16	5 410	17
2	85	15	506	16	2 273	17	6 187	18	8 669	19	6 443	20
3	107	19	598	18	2 450	18	6 781	20	8 977	20	6 778	21
4	125	22	708	22	3 053	23	7 658	22	9 484	21	6 869	21
5	185	33	1 023	32	3 882	29	8 427	25	10 826	24	6 499	20
Missing	85		471		2 057		4 643		6 521		3 944	
Total	651		3 714		15 544		39 021		51 549		35 943	

Prise en charge thérapeutique

Ministre UK (2004-2011)- Données rétrospectives
 patients (18-39 ans)

	Total N	N [*]	%	Unadjusted			Adjusted		
				OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Surgery						<0.001			<0.001
18-39	651	134	21	1.43	(1.18-1.74)		1.66	(1.32-2.09)	
40-49	3714	764	21	1.43	(1.32-1.56)		1.59	(1.44-1.77)	
50-59	15544	3064	20	1.36	(1.30-1.42)		1.43	(1.35-1.52)	
60-69	39021	7659	20	1.35	(1.31-1.40)		1.33	(1.27-1.39)	
70-79	51549	7864	15	1			1		
>80	35943	1922	5	0.31	(0.29-0.33)		0.34	(0.32-0.36)	
Chemotherapy						<0.001			<0.001
18-39	651	397	61	4.99	(4.26-5.85)		3.96	(3.33-4.70)	
40-49	3714	2165	58	4.46	(4.17-4.78)		3.63	(3.37-3.91)	
50-59	15544	8279	53	3.64	(3.50-3.78)		3.09	(2.96-3.22)	
60-69	39021	16586	43	2.36	(2.29-2.43)		2.16	(2.09-2.22)	
70-79	51549	12287	24	1			1		
>80	35943	1884	5	0.17	(0.30-0.31)		0.19	(0.18-0.20)	
Radiotherapy						<0.001			<0.001
18-39	651	149	23	0.81	(0.67-0.97)		0.87	(0.72-1.05)	
40-49	3714	1094	29	1.13	(1.05-1.22)		1.11	(1.03-1.20)	
50-59	15544	4637	30	1.15	(1.11-1.20)		1.11	(1.06-1.15)	
60-69	39021	11123	29	1.08	(1.05-1.11)		1.04	(1.01-1.07)	
70-79	51549	13842	27	1			1		
>80	35943	7628	21	0.73	(0.71-0.75)		0.79	(1.08-1.13)	

Série chirurgicale

Délai jusqu'à la prise en charge chirurgicale :

- < 50 ans : 3,9 mois (1-9 mois)
- > 75 ans : 2,6 mois (0,3-5 mois) (p = 0.03)

Variables	Group A n (%)	Group B n (%)	p-value
	< 50 ans	> 75 ans	
Patients	113	347	N/A
Age	44.7 ± 5.3SD (25-50)	77.2 ± 2.6SD (75-89)	N/A
Gender			
Male	66 (58)	274 (79)	
Female	47 (42)	73 (21)	0.001
Smoking history			
Never	26 (23)	41 (12)	
Active	71 (63)	103 (30)	
Former	16 (14)	203 (59)	0.001
COPD/asthma	9 (8)	112 (32)	0.001
Low respiratory reserve	7 (6)	96 (28)	0.004
Major morbidity	21 (19)	216 (62)	0.001
History of malignancy	16 (14)	89 (26)	ns
Symptoms at presentation	97 (86)	166 (48)	0.001
Adjuvant Chemotherapy	21 (19)	7 (2)	0.001
Adjuvant Radiotherapy	6 (5)	1 (0.2)	0.001

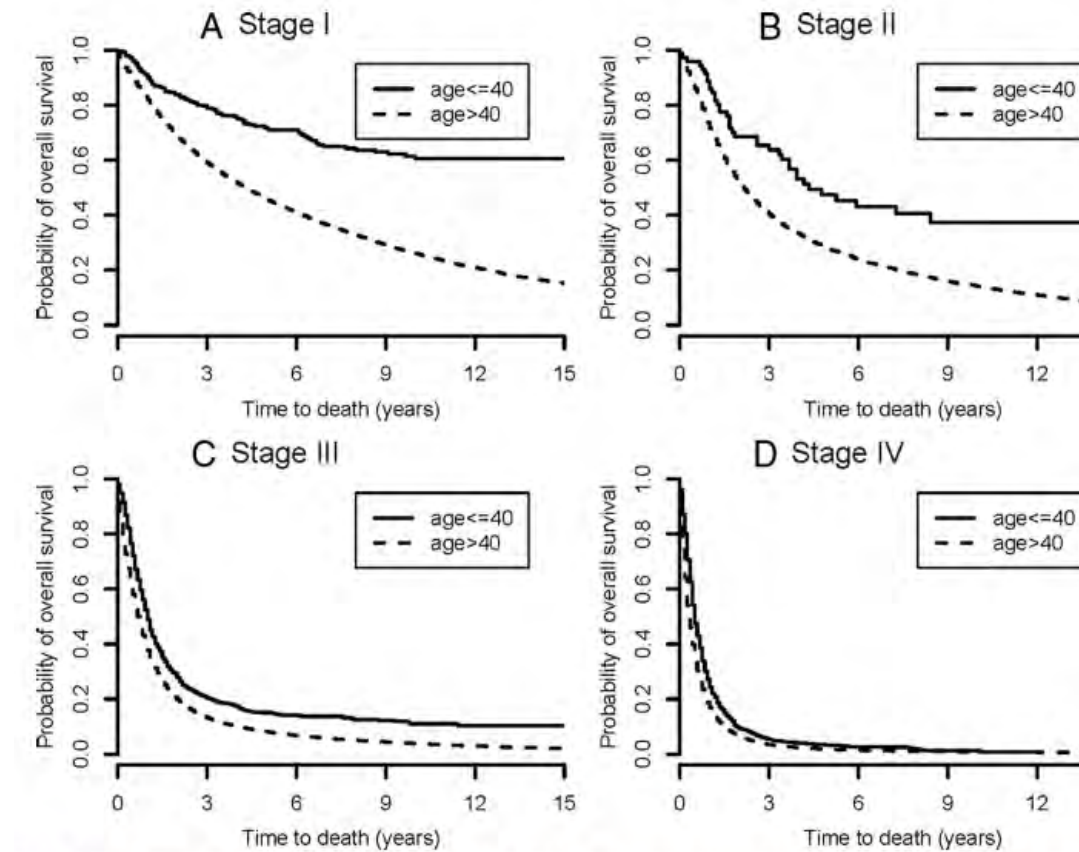
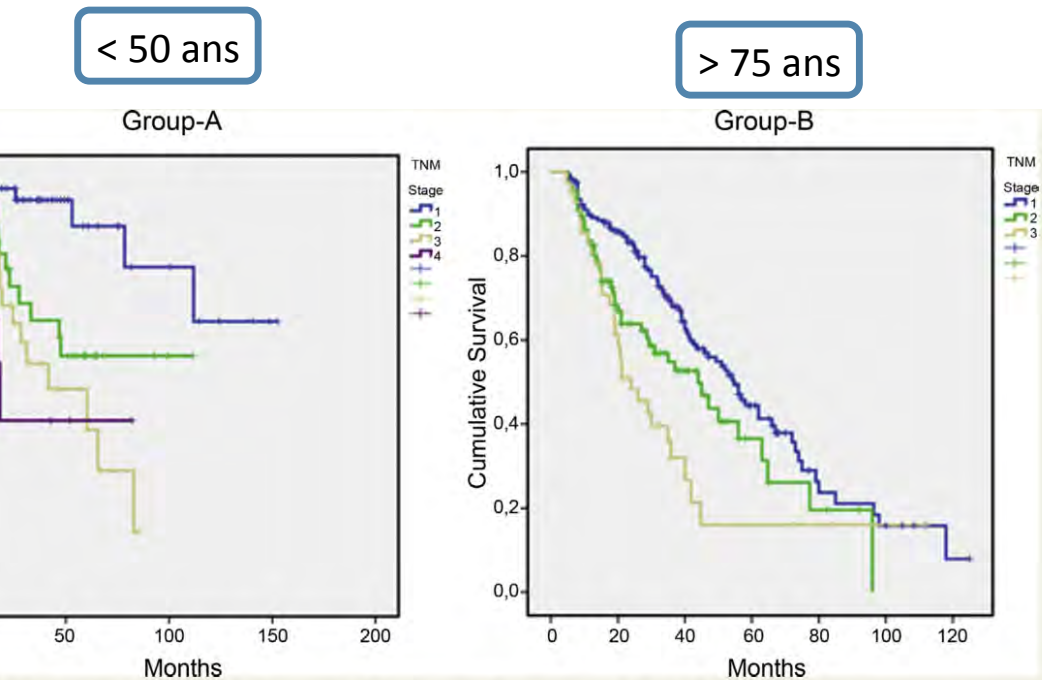
Variables	Group A n (%)	Group B n (%)	p
pN stage			
N ₀	63 (56)	240 (69)	
N ₁	22 (20)	87 (25)	
N ₂	28 (25)	20 (6)	<
Pathological TNM stage			
Ia	27 (24)	113 (33)	
Ib	17 (15)	91 (26)	
IIa	14 (12)	60 (17)	
IIb	14 (12)	35 (10)	
IIIa	30 (27)	45 (13)	
IIIb	4 (3.5)	3 (0.8)	
IV	7 (6.2)	-	<
Histology			
Adenocarcinoma	72 (64)	158 (46)	
Squamous cell carcinoma	22 (46)	153 (44)	
Others	19 (17)	36 (10)	N

Série chirurgicale

Variables	Group A n (%)	Group B n (%)	p-value
Overall-morbidity	22 (20)	169 (49)	0.001
In-hospital mortality	2 (1.8)	24 (6.9)	0.02
Mean hospital LOS (days)	7.3 ± 3SD	9.8 ± 4SD	0.03
Mean FU (months)	43.4 ± 32.3 SD (Range 8–152)	39.5 ± 23.7 SD (Range 8–97)	Ns
FU Overall Mortality	36 (32)	157 (49)	0.02
Adjuvant Therapy	58 (52)	36 (11)	0.001
5-years overall survival (%)	65.7	37.8	0.001
Disease relapse	50 (45)	122 (38)	Ns
Local	19 (38)	79 (65)	
Systemic	31 (62)	43 (35)	0.001
Mean time freedom from disease (months)	38.6 ± 34,6 SD (Range 5–88)	32.3 ± 23.5 SD (Range 7–83)	Ns

Pronostic

Très controversé
Populations hétérogènes



Biologie moléculaire

Scarpino et al, Lung cancer 2016

- 637 patients
- EGFR, ALK, ROS1
- Stratification selon l'âge

Patients age	ALK+ cases/tested cases	ROS1+ cases/tested cases	ALK+ and ROS1+ cases/tested cases	EGFR+ cases/tested cases
< 40 years	4/6 ^a (67%)	2/6 ^b (33%)	6/6 ^c (100%)	0/6
40-50 years	3/17 (18%)	2/16 (13%)	5/17 (29%)	4/17 (23%)
> 50 years	6/46 (13%)	0/24 (0%)	6/46 (13%)	6/55 (11%)
Total	34/568 (6.0%)	4/330 (1%)	38/568 (7.0%)	116/711 (16%)
All	47/637 (7.4%)	8/376 (2.1%)	55/637 (8.6%)	126/789 (16.0%)

Biologie moléculaire

Etude rétrospective
41 patients; âge ≤ 30 ans

Characteristics	No.	(%)
Age, years (range)	26.4±3.5	
Sex	23	56.1
Female	18	43.9
Smoking		
Smoker	36	87.8
Non-smoker or ex-smoker	5	12.2
Symptoms present		
Cough	25	61.0
Chest tightness/dyspnea	10	24.4
Chest pain	9	22.0
Hemoptysis	5	12.2
Weight loss/muscle pain	7	17.1
Family history	6	14.6
Other symptom	12	29.3
Family history	1	2.4
TNM stage		
I	6	15.3
II	6	15.3
III	5	12.8
IV	2	5.1
Unknown	20	51.2

	Patients	%
EGFR	5/22	22.7
EML4-ALK	6/22	27.2
ROS1	2/17	11.7
KRAS	2/17	11.7

Biologie moléculaire

Étude rétrospective 2009-2015

n = 1746

11 patients âge ≤ 40 ans

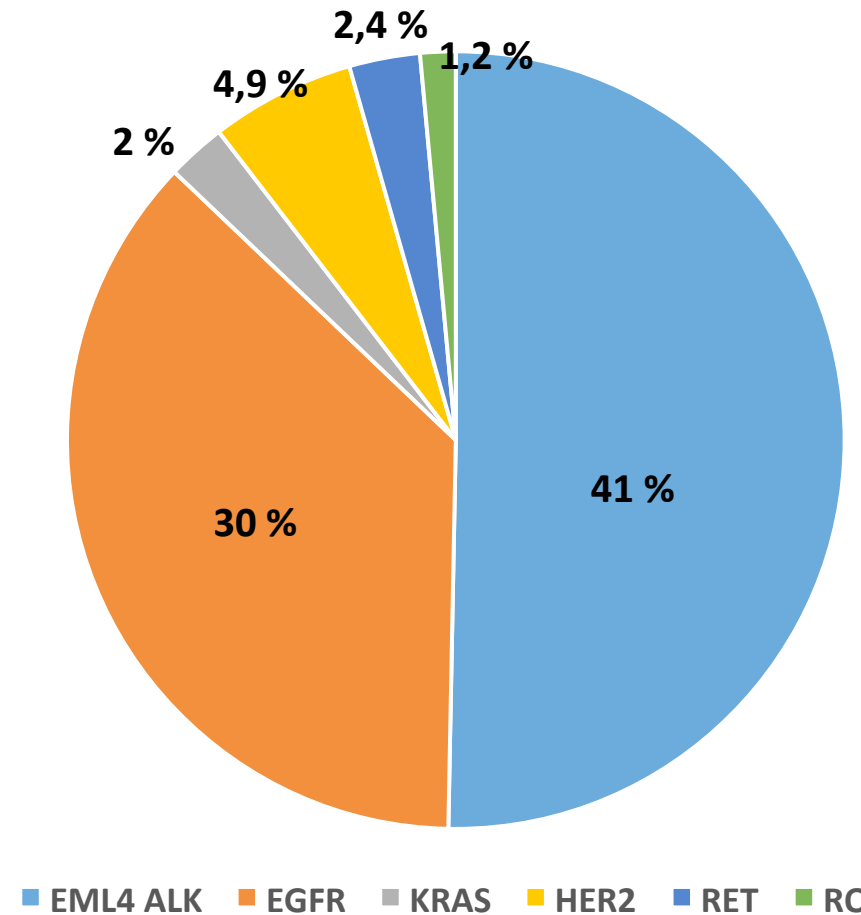
- 56% femmes (n= 45)

- 44% non fumeurs

Survie globale

	≤ 40 ans	> 40 ans	p
absence AM	8,9 mois	16,4 mois	$< 0,001$
AM		24,9 mois	$< 0,001$

altération moléculaire



Etude sujets jeunes GFPC 10 01

- Etude prospective, multicentrique
- Novembre 2010 - décembre 2013
- 146 patients, âge ≤ 40 ans
- Age médian 38 ans
- Femmes 41%

	N	%
Stage (n=140)		
IA	6	4%
IB-IIA-IIB	5	4%
IIIA	14	10%
IIIB	18	13%
IV	97	69%
Histological type (n=139)		
Squamous cell carcinoma	5	4%
Small cell carcinoma	5	4%
Adenocarcinoma	107	77%
Large cell carcinoma	8	5%
Poorly differentiated carcinoma	14	10%
Localization of metastases (n=97)		
Brain	43	44%
Bone	33	32%
Lymph nodes	26	26%
Lung	25	26%
Liver	14	14%
Adrenal glands	14	14%
Pleura	11	11%
Skin	5	5%
Peritoneum	2	2%
Other	8	8%

Etude sujets jeunes GFPC 10 01

- Antécédents familiaux de cancer:
 - Parent 1^{er} degré: 27,4 % (n= 40)
 - Parent 2nd degré: 55 % (n= 80)
dont cancer bronchique dans 19%
- Activité professionnelle: 21% patients sont sans activité (vs 13% INSEE 2013)
- Addictions
 - Tabac

Active smoking status (n=144)		
No smoker	20	14%
Past smoker	48	33%
Current smoker	76	53%
Passive smoking status (n=145)		
No	59	41%
Yes	86	59%

20 PA

Cannabis

15%: consommateurs réguliers
35%: consommateurs sevrés

Etude sujets jeunes GFPC 10 01

Mutations		
EGFR (n=51)	4	8%
BRAF (n=43)	0	0%
KRAS (n=47)	11	23%
HER2 (n=36)	1	3%
ELM4ALK (n=41)	6	15%

Etude sujets jeunes GFPC 10 01

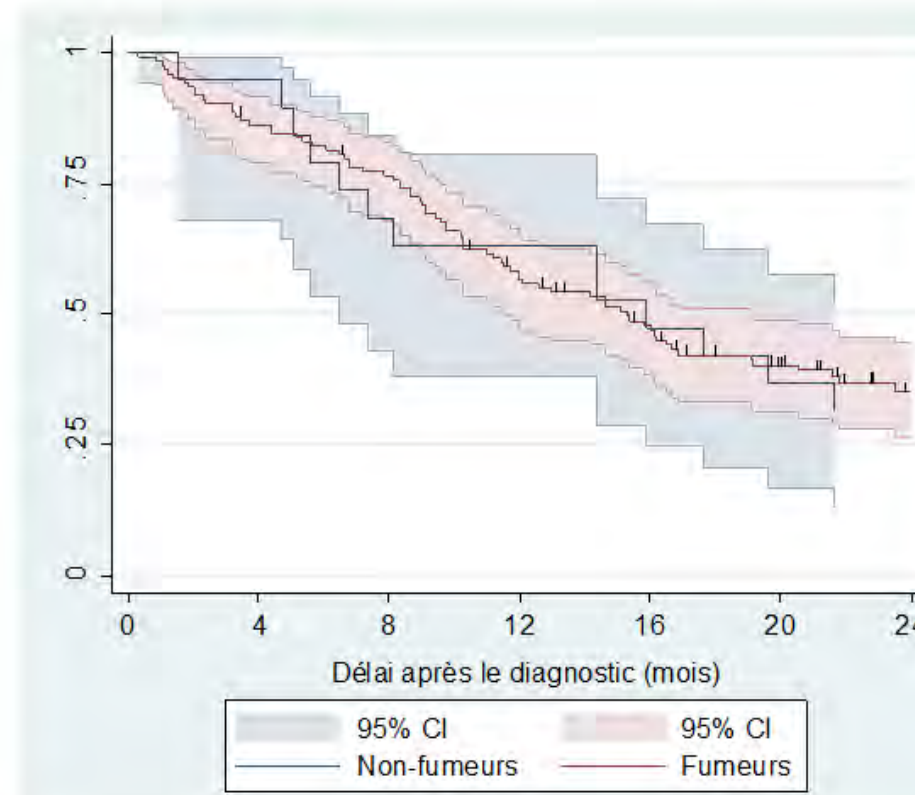
	Non-smokers, n=20	Smoker, n=124	P
Median (IQR)	35.0 (33-38)	38.5 (35-40)	0.004 ^w
Gender, n (%)			
Males	6 (30)	79 (64)	0.004 ^c
Females	14 (70)	45 (36)	
Stage at diagnosis			
I	0 (0)	6 (48.4)	0.283 ^F
IIA-IIIB	1 (5)	4 (3.2)	
IIIC	2 (10)	12 (9.7)	
IV	0 (0)	18 (14.5)	
Histological type			
Adenocarcinoma	15 (75)	81 (65.3)	0.492 ^F
Squamous cell carcinoma	0 (0)	5 (4.0)	
Small cell carcinoma	0 (0)	5 (4.0)	
Large cell carcinoma	1 (5)	7 (5.7)	
Poorly differentiated carcinoma	0 (0)	14 (11.3)	
Unknown	2 (10)	4 (3.2)	

Wilcoxon test, F: Fisher test, C: chi2 test

	Non fumeurs	Fumeurs
EGFR (n=4)	3	1
EML4-ALK (n=6)	3	3
KRAS (n=11)	0	11
HER2 (n=1)	0	1


Tableau 9. Médiane de survie en fonction du statut tabagique (en mois)

Variables & modalités	N	med	p25	p75	p	
Fumeur	Non-fumeurs	19	15,9	6,5	>24	0,9
	Fumeurs	124	15,3	8,3	>24	



Conclusion

- Incidence croissante (femmes)
- Quels patients ?
 - Sur-représentation des femmes
 - Fréquence des antécédents familiaux
 - Meilleur état général (PS 0-1)
 - Exposition carcinogènes ?
- Caractéristiques de la maladie
 - Adénocarcinomes
 - Stades avancés IIIB-IV
 - Fréquence élevée des altérations moléculaires (translocations EML4-ALK, EGFR +)

 **Absolue nécessité de la biologie moléculaire**
- Pronostic controversé