

Dépistage et avenir en cancer pulmonaire

Nicole Bouchard

24 avril 2019

Objectifs

à la fin de cette présentation, le participant pourra:

- évaluer les indications de dépistage du cancer pulmonaire
- identifier les risques et bénéfices du dépistage du cancer pulmonaire
- apprécier les nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques en cancer pulmonaire

Conflits d'intérêt

- subventions de recherche: BMS, Merck, CCTG
- conférences: BMS, Merck, Pfizer, AstraZeneca
- conseillère scientifique: Merck, BMS, Roche, AstraZeneca, Takeda

- membre du comité médical de Lung Cancer Canada
- expertise pour CEPO-GEOQ (algorithme de traitement du cancer pulmonaire)
- expertise pour l'INESS (évaluation des nouveaux médicaments)

Question

Le dépistage du cancer pulmonaire par tomographie axiale faible dose permet une diminution de mortalité de l'ordre de:

- 1) 0-5%
- 2) 10-15%
- 3) 20-35%
- 4) 40-55%

Question

- La biopsie liquide est une voie d'avenir pour le diagnostic et le traitement du cancer pulmonaire. Vrai ou faux?

1) vrai

2) faux

Le dépistage

Indications de dépistage

- étude National Lung Screening Trial (NLST)
 - 53 454 personnes, volontaires
 - 55-74 ans
 - fumeurs de ≥ 30 paquets-année, tabac actif ≤ 15 ans
 - 33 centres américains
 - CT scan basse dose vs radiographie pulmonaire
 - annuellement x 3

NLST Research Team, NEJM 2011

Indications de dépistage

- résultats de l'étude NLST
 - groupe CT: 427 décès par cancer
 - groupe radiographie: 503 décès par cancer
 - ↓ relative de mortalité par cancer pulmonaire: 20%
 - ↓ relative de mortalité de toute cause: 6,7%
- nombre à dépister pour sauver un décès: 320

Indications de dépistage

- recommandations canadiennes sur le dépistage
 - adultes 55-74 ans
 - à haut risque de cancer pulmonaire selon l'histoire tabagique
 - peuvent bénéficier d'un dépistage annuellement pour 3 ans par CT scan
 - recommandation de niveau faible

CMAJ 2016

Indications de dépistage

- étude NELSON
 - 15 792 personnes, registre populationnel
 - 50-74 ans
 - fumeurs de
 - > 10 cig. / jour pour > 30 ans ou
 - > 15 cig. / jour pour > 25 ans
 - tabac actif \leq 10 ans
 - Pays-Bas et Belgique
 - CT scan basse dose vs soins standard
 - fréquence: 1 an, 2 ans, 4 ans et 6 ½ ans

Indications de dépistage

- étude NELSON
 - groupe CT: 157 décès par cancer
 - groupe contrôle: 214 décès par cancer
- ↓ relative de mortalité par cancer pulmonaire: 33% à 10 ans de suivi
- + bénéfique chez femmes: 26% ♂ et 39% ♀; similaire aussi dans NLST

Risques et bénéfices du dépistage

- conditions nécessaires au dépistage
 - programme de cessation tabagique
 - centres désignées avec équipe multidisciplinaire, lecture centrale en radiologie
 - ressources supplémentaires
 - registres nationaux: mesure de participation et résultats
- risques
 - radiation: basse dose, ultra basse dose?
 - détresse psychologique: transitoire
 - faux positifs: impact de mesure du diamètre (NLST) vs volume (NELSON)
 - surdiagnostic

Risques et bénéfices du dépistage

- analyse des facteurs de risque de cancer pulmonaire

risque à 5 ans de décès par cancer (%)	faux positifs par décès de cancer prévenu	nombre nécessaire pour dépistage
tous	108	302
0,15-0,55	1648	5276
0,56-0,84	181	531
0,85-1,23	147	415
1,24-2,00	64	171
>2,00	65	161

Risques et bénéfices du dépistage

- analyse des facteurs de risque de cancer pulmonaire
 - PLCOm2012: âge, race, éducation, IMC, MPOC, histoire personnelle de cancer, histoire familiale de cancer pulmonaire, tabac: durée-intensité-années depuis cessation
 - meilleure sensibilité et valeur prédictive positive que NLST

Tammemagi, NEJM 2013

- amiante, radon
- tabagisme passif
- fibrose pulmonaire idiopathique, VIH, radiothérapie (Hodgkin, sein)

Risques et bénéfices du dépistage

contexte québécois

- en attente de décision de la part du gouvernement pour remboursement
- suggestion de quelques centres de dépistage pour le début, recommandations de l'APPQ
 - programme encadré avec ressources
 - programme de cessation tabagique
 - radiologistes spécifiquement désignés, rapport standardisé

L'avenir

Nouvelles approches: diagnostic

biopsie liquide ou « plasma cell free DNA (cfDNA) »

- étude CCGA

Genome-Wide Sequencing for Early Stage Lung Cancer
Detection from Plasma Cell-Free DNA (cfDNA):
The Circulating Cell-free Genome Atlas (CCGA) Study

- 2800 participants, 174 avec cancer pulmonaire
- but: détecter cancer précocement avec haute spécificité

Oxnard, ASCO 2018

- cfDNA pour les cancers métastatiques

- 282 patients
- EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, ERBB2 et KRAS
- détection similaire au tissu

Leighl, AACR 2019

Nouvelles approches: diagnostic

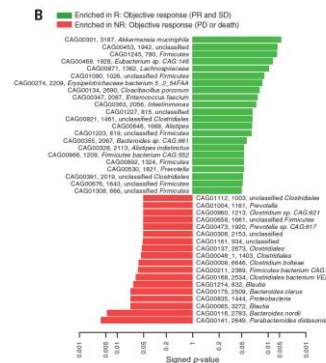
contexte québécois

- biopsie liquide: mutation T790M des patients EGFR
- biobanque microbiome (immunothérapie)
 - tissus, sang et données cliniques
 - recherche sur les cancers primaires et les métastases pulmonaires
 - 4 centres universitaires québécois
 - selles

Routy, CHUM

CANCER IMMUNOTHERAPY

Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors



Akkermansia muciniphila

Routy, Science 2018

Nouvelles approches: traitement

petites cellules

- atezolizumab (immunothérapie) combiné avec chimiothérapie
 - étude IMPOWER 133
 - 403 patients, contexte métastatique, ECOG 0-1
 - carboplatine-etoposide +/- atezolizumab x 4 cycles, +/- maintien
 - survie sans progression (médiane): 5,2 vs 4,3 mois (HR 0,77)
 - survie (médiane): 12,3 vs 10,3 mois (HR 0,70)

Horn, NEJM 2018

- nivolumab en 2^e ligne vs chimiothérapie
 - CheckMate 331, pas de bénéfice

Reck, ESMO Immuno-onco 2018

Nouvelles approches: traitement

non à petites cellules stade III

- durvalumab (immunothérapie) post chimio-radiothérapie concomitante
 - étude PACIFIC
 - 713 patients, contexte stades III non résécables, ECOG 0-1
 - chimio-radio conco +/- durvalumab IV aux 2 semaines pour 1 an
 - survie sans progression (médiane): 17,2 vs 5,6 mois (HR 0,51)
 - survie (médiane) à 24 mois: 66,3% vs 55,6% (HR 0,68)
 - bénéfiques dans certains sous-groupes? selon PD-L1?
 - pneumonites gr 3-4: 3,6% vs 3,0%

Nouvelles approches: traitement

traitements: adjuvant et néoadjuvant

- néoadjuvant
 - phase 1
 - 21 patients, stades I > 2 cm, II ou IIIA
 - nivolumab IV jour -28 et -14, puis chirurgie
 - 45% ont réponse pathologique majeure ($\leq 10\%$ cellules tumorales), corrèle avec charge mutationnelle

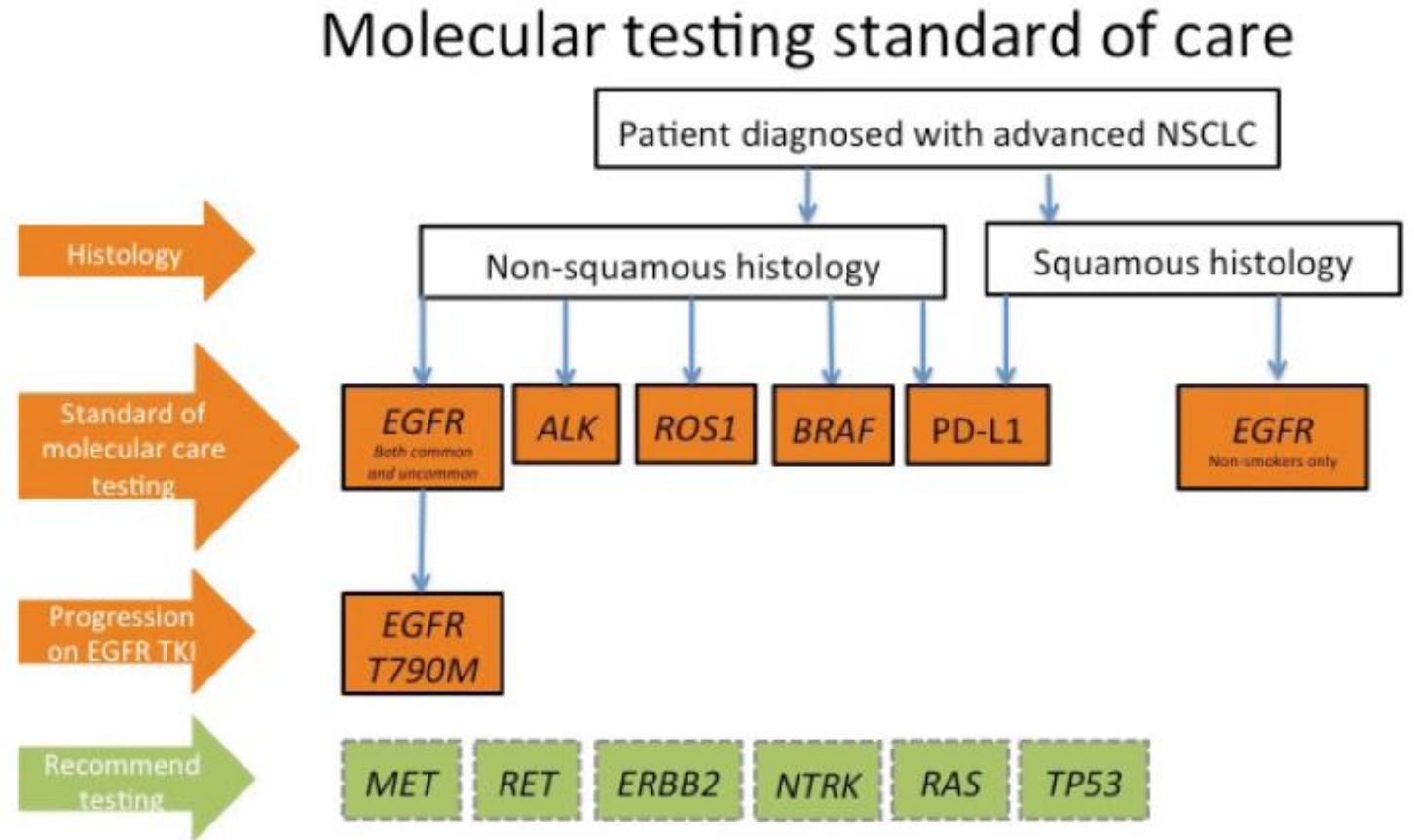
Forde, NEJM 2018

Nouvelles approches: traitement

- adjuvant: plusieurs études d'immunothérapie en cours
 - nivolumab
 - durvalumab (BR 31)
 - pembrolizumab (PEARLS)
 - atezolizumab (IMPOWER 010)

Nouvelles approches: traitement

- tests moléculaires
 - adénocarcinomes
 - épidermoïdes: PD-L1 (squamous)



Nouvelles approches: traitement

thérapies ciblées pour les cancers métastatiques:

- EGFR

- osimertinib: meilleure survie sans progression que gefitinib/erlotinib, incluant les métastases cérébrales Soria, NEJM 2018

- ALK

- brigatinib: traitement post crizotinib Kim, JCO 2017
meilleure survie sans progression que crizotinib Camidge, NEJM 2018
- lorlatinib: autre option de traitement Solomon, Lancet Onco 2018

- ROS1

- crizotinib: option de traitement Shaw, NEJM 2014

Conclusion

- dépistage
 - bénéfiques avec CT thorax faible dose, davantage chez femmes
 - analyse par volumétrie supérieure
 - meilleure sélection des patients?
 - en attente de la décision du gouvernement
- biopsie liquide (cfDNA): très prometteur
- nouveautés thérapeutiques en immunothérapie (petites cellules et stade III) et en thérapie ciblée