Impact épidémiologique du dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique faiblement irradiant dans le département de la Somme

Amale Ait Addi

▶ **To cite this version:**

Amale Ait Addi. Impact épidémiologique du dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique faiblement irradiant dans le département de la Somme. Pneumologie et système respiratoire. 2020. dumas-02973878

HAL Id: dumas-02973878

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02973878

Submitted on 21 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Picardie Jules Verne
UFR de Médecine

Année universitaire 2019-2020
Thèse n° 2020-120

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
Spécialité : Pneumologie

Impact épidémiologique du dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique faiblement irradiant dans le département de la Somme.

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2020 par

AIT ADDI Amale

Président du Jury :

Monsieur le Professeur JOUNIEAUX Vincent

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur KRZISCH Claude

Monsieur le Professeur CHAUFFERT Bruno

Madame le Professeur ANDREJAK Claire

Directeur de Thèse et membre du jury :

Monsieur le Docteur LELEU Olivier

Remerciements

- **A Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pneumologie)
Chef du Service de Pneumologie, Pôle "Cœur - Thorax - Vaisseaux"
Responsable du Service de Soins continus respiratoires,Pôle « Anesthésie – Réanimations »

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse. Soyez assuré de ma plus profonde reconnaissance et de mon plus sincère respect. Merci pour ces quatre années d'internat au cours desquelles vous m'avez transmis vos connaissances et votre passion pour la pneumologie. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

- **A Monsieur le Professeur Claude KRZISCH**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Cancérologie, Radiothérapie)
Oncopôle

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Mes sincères remerciements pour l'accueil chaleureux et l'enseignement dont j'ai pu bénéficier lors de mon passage dans votre service. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

- **A Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Oncologie médicale)
Chef du Service d'Oncologie Médicale, CHU Amiens

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Vous m'avez également permis d'accéder au DESC de Cancérologie.
Veuillez trouver, ici, l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

- **A Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pneumologie)

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse, je te remercie pour ta disponibilité, ta patience et ton enseignement au cours de mon internat et plus particulièrement pour ton aide précieuse au cours de la réalisation de mon mémoire de DES, qui fut bousculée par les évènements de cette année si particulière.

- **A Monsieur le Docteur Olivier LELEU**

Praticien hospitalier (Pneumologie)
Chef du Service de Pneumologie, CH d'Abbeville

Vous m'avez fait l'honneur de me proposer ce travail et de diriger cette thèse qui s'appuie sur votre étude DEP KP80. Mes sincères remerciements pour votre confiance, votre disponibilité et votre aide précieuse pour la réalisation de ce travail.
J'espère que le résultat final répond à vos attentes.

Je remercie également l'équipe du Registre du Cancer de la Somme sans qui ce travail n'aurait pu être possible. Merci au Professeur GANRY et au Docteur ZERKLY Salah El din pour leur aide précieuse et leurs conseils, au Docteur LAPOTRE-LEDOUX Bénédicte pour sa disponibilité et son aide lors du recueil de données, ainsi qu'à Eric et l'ensemble de l'équipe qui m'a permis de mener à bien ce travail. Merci également à Antoine LELEU pour son aide au moment du recueil de données.

Je remercie tout particulièrement le Dr. Damien BASILLE pour son aide précieuse pour la réalisation des analyses statistiques de cette thèse.

Un grand merci à l'ensemble des médecins du service de Pneumologie et des Soins continus CTVR du CHU d'Amiens, Damien Basille, Eline Magois, Elodie Barras, Claire Poulet, Géraldine François, Bénédicte Toublanc, Isabelle Mayeux, Julien Monconduit, Pierre-Alexandre Roger, Camille Garoute, Hortense Carette, pour leur enseignement, leur disponibilité et leur confiance durant ses quatre années d'internat.

Je remercie l'équipe Pneumologie du CH d'Abbeville, Olivier Leleu, Mickaël, Sabrina, Estelle et Caroline pour leur accueil, leur bonne humeur, leur bienveillance et la formation qu'ils m'ont permis d'acquérir au cours du stage.

Je remercie les pneumologues du Cabinet de Pneumologie de la Clinique de l'Europe à Amiens, Olivier, Stéphanie, Nicolas, Charles et Youcef pour leur accueil chaleureux, leur confiance, leurs conseils et leur enseignement.

Je remercie également les oncologues du service de radiothérapie du CHU d'Amiens ainsi que du service d'oncologie médicale de Creil : Dr. Carola, Etienne Fessart, Alexandre Coutte, Dr. Henry, Dr. Grigoriu, pour votre accueil, votre compréhension, votre enseignement ainsi que pour m'avoir fait partager votre spécialité afin de me permettre de valider mon DESC de Cancérologie.

A tous les médecins que j'ai pu côtoyer et qui m'ont formé durant mon parcours, je vous remercie.

Merci à mes co-internes et aussi à mes anciens co-internes devenus maintenant chefs : Mickaël, Ugo, Mélanie, Lola, Florence, Marlène, Alice, Chloé, Ozaire, Olivier, Marion, Pauline, MAM, Sarah, Nour, Julia, Louis, Marie, Nicolas, Kelly, Vincent…pour tous les souvenirs partagés ensemble en stage ou en DES/DESC au cours de ces longues années d'internat loin de chez moi.

Merci à ma co-interne d'hépato-gastro Xixi pour ce semestre passé à Creil et ton amitié au cours de ces quatre années d'internat.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin mes proches qui m'ont encouragée tout au long de ces années parfois difficiles,

A mon fiancé, Amir, je te remercie pour ton soutien, tes encouragements et ta patience au cours de ces années.
Ma sœur jumelle, Amira, la personne qui me connaît le mieux, un grand merci pour ton soutien et ta capacité à me changer les idées dans les mauvais moments.

Mes plus profonds remerciements vont à mes parents, Saïd et Touria, sans lesquels je n'en serais pas là aujourd'hui, qui m'ont toujours encouragée et soutenue pendant ses longues années d'études, aucun mot ne saurait vous exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour le soutien et l'amour que vous m'avez apporté.
J'espère que vous êtes fiers de moi.

Table des matières

Résumé **5**
Abstract **6**
Abréviations utilisées **8**
1. Introduction **9**
1.1. Epidémiologie 9
1.2. Le cancer bronchique 9
1.2.1. Histologie 9
1.2.2. Classification TNM 13
1.2.3. Facteurs de risque 15
1.3. Le dépistage du cancer bronchique 16
1.3.1. Généralités sur le dépistage 16
1.3.2. Les biais des études de dépistage 17
1.3.3. Le dépistage du cancer bronchique 17
1.4. Etude DEP KP80 21
2. Matériel et méthodes **25**
2.1. Objectifs 25
2.2. Design de l'étude 25
2.3. Critères d'inclusion 25
2.4. Critères de non-inclusion 25
2.5. Variables recueillies 25
2.6. Classification TNM utilisée 26
2.7. Aspect réglementaire 26
2.8. Statistiques 26
2.9. Registre du Cancer de la Somme 26
3. Résultats **28**
3.1. Caractéristiques générales des patients 28
3.1.1. Age et sexe 28
3.1.2. Tabagisme 28
3.1.3. Centre de prise en charge 28
3.1.4. Dépistage 28
3.2. Principales caractéristiques liées au cancer 28
3.2.1. Histologie 28
3.2.2. Stade au diagnostic 29
3.2.3. Mutations donnant accès à une thérapie ciblée en première ligne de traitement chez les CBNPC non épidermoïdes disséminés (de stade IV) 30
3.2.4. Traitement 30

3.3. Délais de prise en charge....31
3.4. Analyse de survie....31
3.4.1. Survie selon le stade....31
3.4.2. Survie selon le sexe....32
3.4.3. Survie selon l'histologie....33
3.5. Comparaison entre les groupes dépistés et non-dépistés....34
3.5.1. Age....34
3.5.2. Sexe....34
3.5.3. Tabagisme....34
3.5.4. Histologie....36
3.5.5. Stade au diagnostic....36
3.5.6. Nature du premier traitement....37
3.5.7. Délais de prise en charge....37
3.5.8. Survie....37
3.6. Facteurs influençant la survie....40
4. Discussion....41
4.1. Interprétation des principaux résultats....41
4.1.1. Incidence dans le département de la Somme....41
4.1.2. Histologie....41
4.1.3. Stade au diagnostic et survie globale....41
4.1.4. Délais de prise en charge....42
4.2. Limites de l'étude....43
4.2.1. Effectifs....43
4.2.2. Caractère rétrospectif....43
4.3. Enjeux du dépistage du cancer bronchique....43
4.3.1. Surdiagnostic....43
4.3.2. Faux-positifs....44
4.3.3. Prévention du tabagisme....44
4.3.4. Techniques de dépistage complémentaires....44
5. Conclusion....45
Références bibliographiques....46

Résumé

Contexte : Le cancer du poumon reste un problème majeur de santé publique par son incidence et sa mortalité. Son principal facteur de risque est connu, le tabagisme. La possibilité d'un dépistage par scanner thoracique faiblement irradiant chez les sujets à risque a fait l'objet de plusieurs études à travers le monde, une réduction de la mortalité chez les sujets dépistés a été démontrée. A la suite de ces résultats, l'étude DEP KP80 a été mise en place dans le but d'expérimenter ce dépistage dans le département de la Somme. Il a été retrouvé une prévalence de 2,7% de cancers pulmonaires, avec une majorité de stades I ou II (77%).

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective menée à partir des données du Registre du Cancer de la Somme, sur les patients ayant présenté un cancer pulmonaire diagnostiqué entre mai 2016 et décembre 2017. Afin d'évaluer l'impact et l'intérêt du dépistage, nous avons comparé les caractéristiques du groupe des patients dépistés au groupe des patients non dépistés.

Résultats : Au total 644 patients ont été inclus. Parmi les résultats obtenus, on note une inversion significative de la répartition des stades (classification TNM 8ème édition) au diagnostic entre les deux groupes, avec chez les patients non dépistés une prédominance de stades disséminés ou localement avancés (69%) et une minorité de stades précoces (31,0%), contrairement aux patients dépistés chez lesquels on retrouvait une majorité de stades précoces (77,8%) et une plus faible proportion de stades localement avancés (22,2%). Cet effet était directement répercuté sur la survie, avec une différence significative entre les deux groupes. On notait également des différences significatives entre les deux groupes concernant l'âge, l'histologie, les traitements, et les délais de prise en charge.

Conclusion : Le dépistage du cancer du poumon par scanner faiblement irradiant a montré dans le département de la Somme, après comparaison avec les patients non dépistés, un impact sur le stade au diagnostic, avec une majorité de stades précoces permettant un traitement curatif, majoritairement par chirurgie, ce qui est un facteur pronostique majeur, avec un net bénéfice sur la survie des patients dépistés.

Abstract

Context: Lung cancer remains a major public health problem due to its incidence and mortality. The main risk factor is known, smoking. The possibility of low-dose chest CT screening for smokers has been the subject of several studies around the world, and a decrease in mortality in screened subjects has been demonstrated. Following these results, the DEP KP80 study was set up in order to experiment with this screening in the Somme department. A prevalence of 2,7% of lung cancers was found, with a majority of stages I or II (77%).

Method: Our retrospective study used data from the Somme Cancer Registry concerning all patients diagnosed with lung cancer between May 2016 and December 2017. To evaluate the impact and the interest of screening, we compared the characteristics of the group of screened patients to the group of non-screened patients.

Results: 644 patients were included. We noted a significant difference of the distribution of stages (TNM classification 8th edition) at diagnosis between the two groups, with in non-detected patients a predominance of disseminated or locally advanced stages (69%) and a minority of early stages (31.0%), unlike the patients screened in whom we found a majority of early stages (77.8%) and a lower proportion of locally advanced stages (22.2%). This effect was directly reflected on survival, with a significant difference between the two groups. There were also significant differences between the two groups regarding age, histology, treatments, and treatment delays.

Conclusion: Lung cancer screening by low-dose CT has shown in the Somme department, after comparison with unscreened patients, an impact on the stage at diagnosis, with a majority of early stages allowing curative treatment, mainly by surgery, which is a major prognostic factor, with a clear benefit for the survival of screened patients.

Abréviations utilisées

ADEMA 80 : Association pour le Dépistage des Maladies dans la Somme
AJCC : American Joint Committee on Cancer
ALD : Affection de longue durée
ALK : Anaplastic lymphoma kinase
BRAF : B-Raf
CBPC : Carcinome bronchique à petites cellules
CBNPC : Carcinome bronchique non à petites cellules
CHU : Centre hospitalier universitaire
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
CK7, CK20 : Cytokératine 7, cytokératine 20
CNEGC : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays
DLCST : Danish lung cancer screening trial
EBUS : Echoendoscopie bronchique (endobronchial ultrasound)
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
ELCAP : Early Lung Cancer Action Program
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer
IGR : Institut Gustave Roussy
IHC : Immunohistochimie
INCa : Institut National du Cancer
Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRM : Imagerie par resonance magnétique
ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening Trial
MILD : Multicentric Italian Lung Detection
mSV : millisievert
NELSON : NEderlands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek
NLST : National Lung Screening Trial
NOS : Not Otherwise Specified
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PLCO : Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
SIADH : Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique
TDV : Temps de doublement volumique
TNM : Classification TNM
TSM : Taux Standardisé Monde
TTF1 : Thyroid transcription factor-1
UH : Unité Hounsfield
UICC : Union for International Cancer Control

1. Introduction

1.1. Epidémiologie

D'après le dernier rapport de l'INCa (Institut National du Cancer) [1] on estime à 46 363 le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme. Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le troisième chez la femme.

Avec 33 117 décès estimés en 2018 dont 69 % chez l'homme, le cancer du poumon est au premier rang des décès par cancer chez l'homme et au second rang chez la femme.

Tous stades confondus, la survie globale est de 43 % à un an et de 14 % à 5 ans [1]. Le cancer du poumon est fréquemment diagnostiqué à un stade métastatique, inaccessible à un traitement chirurgical, avec une survie relative à 5 ans qui chute à moins de 4 % alors que cette survie est de plus de 50 % à 5 ans au cours des stades localisés opérables I ou II [1].

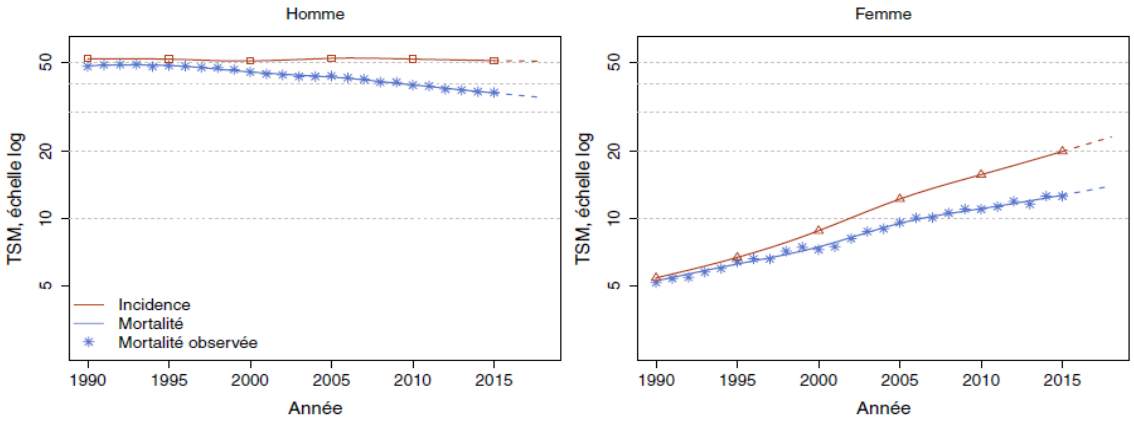

Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) [1]

Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont de 50,5 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 23,2 pour 100 000 personnes-années chez la femme (rapport hommes/ femmes égal à 2,2) [1]. Les taux de mortalité (TSM) sont respectivement de 34,7 et 14,0 (rapport hommes / femmes égal à 2,5) [1].

1.2. Le cancer bronchique

1.2.1. Histologie

Période	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2015
HISTOLOGIE					
Cancers à petites cellules	14,0	13,3	13,1	11,6	11,3
Cancers épidermoides	51,5	44,4	36,1	30,4	26,7
Adénocarcinomes	17,2	23,0	28,2	35,6	42,1
Autres	13,3	15,5	17,3	15,7	12,9
Sans histologie	4,0	3,8	5,3	6,7	7,0

Figure 2 : Distribution des types histologiques par période – Cancer du poumon chez l'homme [1].

L'arbre bronchique est recouvert d'un épithélium respiratoire pseudostratifié constitué des cellules épithéliales (ciliées ou mucosécrétantes) et de quelques cellules épithéliales neuroendocrines. Le chorion contient des glandes bronchiques. Le parenchyme comprend les bronchioles terminales, bronchioles respiratoires, et alvéoles. Les alvéoles sont tapissées de pneumocytes (types I et II).

La classification 2015 des tumeurs épithéliales du poumon de l'OMS [2] (Organisation Mondiale de la Santé) permet de distinguer quatre principales catégories de tumeurs :

- Les adénocarcinomes : Depuis les années 2000-2010, ils représentent environ 40% des cancers bronchiques [3]. Il s'agit de tumeurs malignes à différenciation épithéliale glandulaire. Cette différenciation peut être reconnue morphologiquement par la présence de glandes et/ou d'une mucosécrétion. Le degré de différenciation est variable et l'origine broncho-pulmonaire se caractérise classiquement en immunohistochimie (IHC) par un profil d'expression de cytokératines CK7+, CK20-. On décrit aussi un marquage TTF1+, néanmoins ces marqueurs sont des marqueurs d'orientation et ne sont pas spécifiques. Ils sont parfois associés à une addiction oncogénique, qui se recherche par la mise en évidence de mutations, notamment du gène EGFR, et les réarrangements de ROS1 et ALK.

On retrouve classiquement une localisation plutôt périphérique [3]. Plusieurs sous-types sont décrits et sont classés selon leur architecture prédominante qui constitue un facteur pronostique [4]. Cette classification ne peut s'appliquer que sur des tumeurs pulmonaires ayant bénéficié d'une résection chirurgicale emportant la totalité de la lésion, elle ne s'applique pas aux prélèvements biopsiques.

Parmi les adénocarcinomes de bas grade, on retrouve les adénocarcinomes in situ, et les adénocarcinomes avec invasion minime, qui présentent une architecture lépidique avec des foyers d'invasions de dimension inférieure à 5mm [3] [5].

Les adénocarcinomes de grade intermédiaire comprennent les adénocarcinomes lépidiques qui correspondent à une prolifération tumorale de cellules pneumocytaires non mucineuses associée à une zone invasive supérieure à 5mm et/ou une tumeur de taille supérieure à 3 cm, les adénocarcinomes à prédominance tubulaire (ou acinaire) dont les cellules tumorales s'organisent autour de la lumière glandulaire et les adénocarcinomes papillaires dont les cellules tumorales s'organisent autour d'un axe fibroconjonctif [3] [5].

Les adénocarcinomes de haut grade comprennent les adénocarcinomes solides qui ne présentent pas d'architecture glandulaire, les adénocarcinomes mucineux souvent multifocaux par la dissémination bronchogène, et les adénocarcinomes micropapillaires qui correspondent à des amas cellulaires sans axe fibrovasculaire, associés à un mauvais pronostic [3] [5].

L'ancienne dénomination « carcinome bronchiolo-alvéolaire » peut correspondre actuellement aux adénocarcinomes in situ, aux adénocarcinomes avec invasion minime, aux adénocarcinomes lépidiques et aux adénocarcinomes mucineux invasifs [3].

- Les carcinomes épidermoïdes : il s'agit d'une tumeur maligne à différenciation épithéliale malpighienne (reproduisant la morphologie d'un épithélium malpighien, en l'occurrence au niveau bronchique ils se développent à partir d'un épithélium malpighien métaplasique). On distingue les formes kératinisantes, non kératinisante et basaloïde, de plus mauvais pronostic. En immunohistochimie, on décrit habituellement un marquage TTF1 négatif et un

marquage P40 positif. La tumeur est le plus souvent proximale, mais peut être de localisation périphérique.

- Les tumeurs neuroendocrines : ces tumeurs se développent à partir des cellules neuroendocrines pulmonaires (ou cellules de Kulchitsky) présentes dans la paroi des voies aériennes chez l'adulte [(6)]. Ce sont des tumeurs exprimant une différenciation épithéliale neuroendocrine, caractérisée par l'expression de marqueurs neuroendocrines (chromogranine A, synaptophysine et anticorps anti-CD56), et parfois des peptides hormonaux (sérotonine, calcitonine). Ils sont donc parfois associés à un syndrome de sécrétion hormonale (Zollinger-Ellison, hypoglycémies, Cushing, syndrome carcinoïde, Shwartz-Barter…) mais le plus souvent cliniquement silencieux, même si des produits de sécrétion peuvent parfois y être identifiés par immunohistochimie.

Leur caractéristique principale est leur spectre évolutif très étendu entre les tumeurs neuroendocrines bien différenciées (de bas grade) et les tumeurs neuroendocrines peu différenciées (de haut grade). Elles se différencient par le nombre de mitoses, la présence de nécrose, et par la taille du cytoplasme et l'aspect du noyau. L'index de prolifération (Ki67) est très variable entre ces tumeurs (presque 100% dans les carcinomes bronchiques à petites cellules alors qu'il est inférieur à 5 % dans les tumeurs carcinoïdes typiques) [(5)].

- ❖ Parmi les tumeurs neuroendocrines de haut grade, on distingue habituellement :

- Le carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) : il s'agit d'un carcinome composé de cellules neuroendocrines très peu différenciées, de petite taille, se disposant en nappes diffuses. Elles expriment la plupart des marqueurs neuroendocrines et présentent souvent une nécrose étendue et un compte mitotique élevé. Il s'agit de la plus fréquente des tumeurs neuroendocrine pulmonaire, représentant dans la littérature environ 15% des cancers pulmonaires [(1)]. Il s'agit du cancer pulmonaire ayant la plus forte association au tabagisme [(7)]. Il se caractérise par une croissance rapide (temps de doublement d'environ 50 jours) et un fort potentiel métastatique. La survie à 5 ans est de moins de 5% [(7)]. S'y associent fréquemment des syndromes paranéoplasiques (SIADH, Syndrome de Cushing, hypercalcémie, syndrome myasthénique de Lambert-Eaton….).

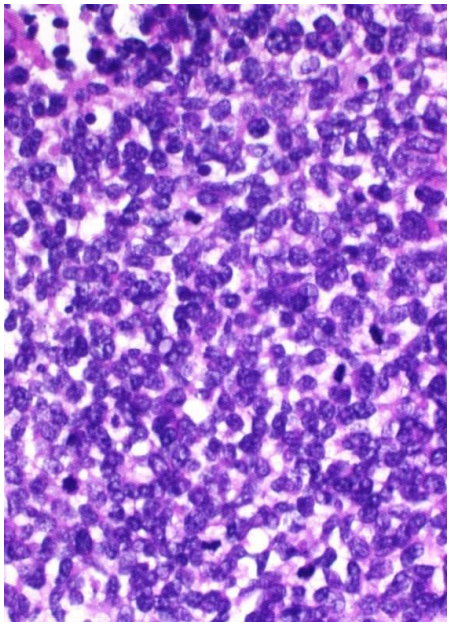

Figure 3 : Aspect microscopique d'un carcinome bronchique à petites cellules [(8)].

La tumeur se présente dans 85% des cas avec une forme hilaire/médiastino-hilaire : masse hilaire, masse médiastino-hilaire, adénopathie médiastinale isolée, et dans 15% des cas sous une forme périphérique.

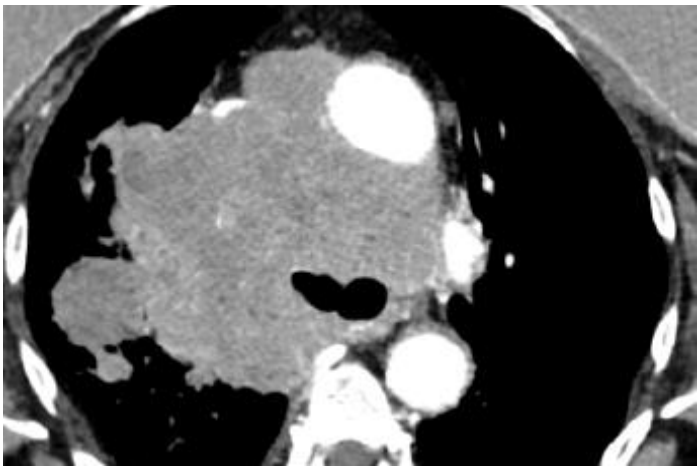

Figure 4 : Aspect scanographique d'un carcinome bronchique à petites cellules [9]

Il s'agit d'un cancer de mauvais pronostic, se présentant dans 70% des cas au stade IV au diagnostic [1].

- Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules du poumon (CNEGC)

Il est caractérisé par une prolifération de grandes cellules avec un cytoplasme abondant. Positif à au moins un marqueur neuroendocrine, et généralement TTF1+. Le diagnostic différentiel avec les autres cancers notamment CBPC, et CBNPC (carcinome bronchique non à petites cellules) peut être difficile sur les biopsies [5]. Il se présente généralement sous la forme d'une tumeur de grande taille, de localisation préférentiellement périphérique. Il est également moins souvent métastatique que le CBPC et moins chimiosensible [9].

❖ Les tumeurs neuroendocrines de bas grade et grade intermédiaire sont surtout fréquentes au niveau du tube digestif (appendice, grêle, pancréas). Au niveau pulmonaire, ce sont des tumeurs rares (<1% des cancers pulmonaires) [6]. Morphologiquement, il s'agit de tumeurs très bien différenciées. Elles présentent en général une croissance lente et longtemps focale, avec un bon pronostic. Des métastases à distance (ganglions, foie) sont possibles, mais souvent de croissance lente. On distingue deux formes histologiques au pronostic différent :

- Tumeur carcinoïde typique 80-90%

Il n'est pas connu d'association au tabac pour les formes typiques [6]. Les métastases sont rares. La survie à 10 ans est d'environ 90% [7].

- Tumeur carcinoïde atypique 10-20%

On note une faible association au tabac pour les formes atypiques. La survie à 10 ans est estimée de 35 à 87% [7]. La dissémination lymphatique ou à distance est beaucoup plus fréquente [6] [7].

En pratique, aucun critère morphologique cytologique ou architectural ne permet de différencier les carcinoïdes typiques des carcinoïdes atypiques. Seules les mitoses et la présence de nécrose punctiforme permettent cette distinction.

La présentation clinique et l'aspect radiologique varient selon la localisation. Les tumeurs centrales (endobronchiques) se manifestent souvent par de la toux, des expectorations, des hémoptysies ou des pneumopathies récidivantes. Les formes périphériques (au-delà des bronches segmentaires) sont souvent asymptomatiques et correspondent plus fréquemment à des tumeurs carcinoïdes atypiques. Les formes sécrétantes sont rares (syndrome carcinoïde, syndrome de Cushing, acromégalie).

- Les carcinomes indifférenciés (ou carcinome à grandes cellules pulmonaire) : il ne présente aucun signe morphologique ou fonctionnel de différenciation dans une lignée épithéliale particulière. Sur le matériel biopsique ou cytologique le diagnostic posé est celui de CBNPC-NOS *(not otherwise specified)*, le diagnostic de carcinome à grandes cellules ne pourra être confirmé que sur une pièce opératoire [(5)]. Pour l'anatomopathologiste, il s'agit d'essayer « au moins » de déterminer que le cancer est bien un carcinome, et exclure ainsi une autre tumeur maligne qui pourrait bénéficier d'un traitement spécifique (lymphome, mélanome, tumeur germinale…). L'essentiel est ensuite de n'identifier aucun signe morphologique de différenciation malpighienne, glandulaire et neuroendocrine, ce qui en fait un diagnostic d'exclusion. Le diagnostic s'appuie le plus souvent sur les techniques immunohistochimiques détectant des antigènes exprimés par des cellules épithéliales (cytokératines) et sur l'absence d'expression d'antigènes exprimés par les autres lignées : mésenchymateuse, mélanocytaire, lymphoïde...

A stade égal, il est assorti d'un pronostic encore plus défavorable que l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, en termes de survie globale et de survie sans récidive [(10)].

- Les carcinomes adénosquameux : Ces carcinomes sont rares, ils représentent moins de 5% des CBNPC [(11)], ils sont constitués par deux contingents tumoraux, l'un glandulaire adénocarcinomateux, l'autre malpighien de type carcinome épidermoïde, chacun de ces constituant compte pour plus de 10 % de la surface tumorale. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur de localisation périphérique [(11)].

- Les carcinomes sarcomatoïdes : Ils sont rares, également moins de 1% des cancers pulmonaires [(5)], ils comprennent 5 sous-groupes : carcinomes pléomorphes, carcinomes à cellules fusiformes, carcinomes à cellules géantes, carcinosarcomes et blastomes pulmonaires [(5)].

1.2.2. Classification TNM

La classification TNM est un système international de classement des cancers reposant sur la détermination du stade d'extension anatomique. Pour les cancers broncho-pulmonaires, cette classification est basée sur la taille des lésions, l'extension ganglionnaire ou à distance. Les modalités de classification tiennent compte de facteurs pronostiques. Elle permet donc de guider la prise en charge thérapeutique en fonction de chaque présentation TNM.

Cette classification repose sur trois paramètres :
T : extension locale de la tumeur primitive
N : absence ou présence et extension de l'atteinte ganglionnaire régionale
M : présence ou absence de métastases à distance

On distingue principalement le cTNM et le pTNM. Le cTNM désigne la classification clinique, établie avant tout traitement, à partir des données issues de l'examen clinique, des imageries initiales, des résultats biopsiques et de tout autre examen complémentaire contributif. Le pTNM est une classification anatomopathologique établie à partir de la pièce

chirurgicale, chez les patients opérés de leur tumeur. Elle est utilisée afin de déterminer l'utilisation d'un traitement adjuvant et d'estimer le pronostic.
Dans certains cas spécifiques, il peut être également utilisé un ycTNM ou ypTNM à l'issue d'un traitement néo-adjuvant.

A l'issue du classement de la tumeur sous forme de TNM, on peut déterminer un stade.

Cette classification évolue progressivement, la dernière version utilisée est actuellement la 8ème édition par l'IASLC Staging Project (UICC/AJCC/IASLC) [12].

T : Tumeur
Tx : Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions bronchopulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
T0 : Absence de tumeur identifiable
Tis : Carcinome *in situ*
T1 : Tumeur ≤ 3 cm dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches)

- T1a ≤ 1 cm
- T1b > 1 cm et ≤ 2 cm
- T1c > 2 cm et ≤ 3 cm

T2 : Tumeur > 3 cm mais ≤ 5cm avec l'un des éléments suivants d'extension :

- Envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène
- Existence d'une atélectasie (lobaire ou pulmonaire)
- De plus grand diamètre,
    - T2a > 3cm mais ≤ 4 cm
    - T2b > 4 cm mais ≤ 5 cm

T3 : Tumeur > 5 cm mais ≤ 7 cm ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants :

- Atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),
- Atteinte du nerf phrénique,
- Atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde,
- Nodules tumoraux dans le même lobe.

T4 : Tumeur > 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants :

- Médiastin,
- Cœur ou gros vaisseaux,
- Trachée,
- Diaphragme,
- Nerf récurrent,
- Œsophage,
- Corps vertébraux,
- Carène,
- Nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.

N : Adénopathies

Nx : Envahissement loco-régional inconnu
N0 : Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1 : Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe (la subdivision N1a / N1b n'est pas utilisée)
N2 : Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires (la subdivision N2a/N2b/N2c n'est pas utilisée)
N3 : Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques sus-claviculaires homo- ou contro-latérales.

M : Métastases
Mx : Dissémination à distance inconnue
M0 : Pas de métastase à distance
M1 : Existence de métastases :

- M1a : nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
- M1b : 1 seule métastase dans un seul site métastatique (incluant métastases ganglionnaires non-régionales uniques)
- M1c : plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints.

Classification T/M	N0	N1	N2	N3
Tis	0			
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Figure 5 : TNM 8ème édition [12]

1.2.3. Facteurs de risque

Un facteur de risque est une caractéristique associée à une probabilité plus élevée de maladie.

- Tabagisme

En France, un adulte sur trois déclarait fumer quotidiennement en 2014 [13].

Le tabac chronique est le premier facteur de risque évitable de cancers en France [14].
Il reste le facteur de risque dominant du développement d'un cancer du poumon. Environ 85% des cancers pulmonaires se développent chez des fumeurs ou des anciens fumeurs de cigarettes [15]. La fumée de tabac est la principale source de substances cancérogènes pour l'homme. Elle contient plus de 4 800 produits chimiques dont 250 sont classés par le CIRC comme étant dangereux pour la santé et 50 comme étant cancérogènes [14].
D'après Gandini *et al* [16], le risque relatif de cancer du poumon lié au tabagisme chronique est de 8,96 avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 6,73 et 12,1. Ce risque est à moduler et dépend de la quantité de cigarettes fumées par jour, de l'ancienneté du tabagisme et de l'âge d'entrée dans le tabagisme. L'impact de la durée du tabagisme étant plus élevé que celui du nombre de cigarettes fumées par jour.
Le risque de cancer ne diminue pas pendant de nombreuses années après l'arrêt du tabac [17]. Une diminution du risque de cancer du poumon chez les anciens fumeurs, par rapport aux fumeurs actuels semblables en tout autre point, est observée dans les 5 à 9 ans après l'arrêt du tabagisme, et cette diminution est proportionnelle à la durée de l'arrêt. Cependant les anciens fumeurs conservent un risque plus élevé de cancer du poumon comparé aux personnes du même âge n'ayant jamais fumé, même après une longue période d'abstinence. Par rapport aux non-fumeurs, le risque relatif de cancer broncho-pulmonaire est multiplié par 1,5 au-delà de 40 ans d'arrêt du tabagisme, par 5 après 10 à 19 ans d'arrêt, et par 16 après 5 ans d'arrêt [18]. Le risque de cancer broncho-pulmonaire, cumulé sur la vie entière (jusqu'à l'âge de 75 ans), a été estimé à 2 % chez les personnes ayant arrêté à l'âge de 40 ans, 6 % chez celles ayant arrêté à 50, 10 % chez les personnes ayant arrêté à 60 ans, ans et 16 % chez les personnes ayant continué à fumer [18].

- Expositions professionnelles

On retrouve également parmi les facteurs de risques, l'exposition professionnelle à des cancérigènes, notamment l'amiante. Le radon, les hydrocarbures polycycliques sont également reconnus comme cancérigènes bronchiques. Néanmoins, l'association avec le tabac ne permet pas toujours d'individualiser ces facteurs.

- Autres facteurs de risque

Comme pour tout cancer, on peut citer des susceptibilités génétiques, l'exposition aux radiations ionisantes, un antécédent de cancer, qui ont probablement un rôle dans la survenue de cancers pulmonaires chez certains patients mais dont l'influence est peu connue.

1.3. Le dépistage du cancer bronchique

1.3.1. Généralités sur le dépistage

Le dépistage est une action de prévention secondaire au sein d'une population, utilisée afin de réduire la gravité (décès par exemple) et la durée d'évolution d'une maladie dont la survenue n'a pas pu être empêchée.

Les tests de dépistage doivent donc permettre de séparer les personnes apparemment en bonne santé mais probablement atteintes d'une maladie donnée de celles qui en sont probablement exemptes. Ils n'ont pas pour objet de poser un diagnostic. Les personnes présentant un test de dépistage positif doivent en effet être adressées à leur médecin pour un diagnostic. Le dépistage se distingue de la démarche diagnostique qui amène un médecin à développer des investigations chez un individu présentant un ou plusieurs symptômes.

Il existe différents types de dépistage :
- Dépistage systématique : des mesures de grande envergure sont appliquées à des groupes entiers de population. La population n'est pas sélectionnée (c'est le cas du test de Guthrie).
- Dépistage sélectif ou ciblé : le dépistage est pratiqué dans certains groupes de population choisis en raison des risques élevés auxquels ils sont exposés. La population est sélectionnée sur des critères préalablement définis (par exemple la surveillance IRM des femmes BRCA mutées).
- Dépistage organisé ou communautaire : la population est recrutée dans la communauté. Le dépistage est proposé dans le cadre d'une campagne de dépistage et s'appuie sur la participation volontaire des sujets.
- Dépistage opportuniste : la population est recrutée pour le dépistage lors d'un recours aux soins : hospitalisation, visite médicale…

Un dépistage se traduit par une augmentation de l'incidence de la maladie dépistée, mais le but est d'obtenir une diminution de la mortalité attribuable à cette maladie.

Pour faire l'objet d'un dépistage organisé, une maladie doit présenter les dix critères définis par l'OMS [19] :
1. La maladie dont on recherche les cas constitue un problème majeur de santé publique.
2. Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
3. Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.
4. Il existe une phase de latence ou de début des symptômes où la maladie est décelable.
5. Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.
6. L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.
7. L'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
8. Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.
9. Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
10. La recherche des cas est un processus continu et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

Le rapport bénéfice/risque est à évaluer, généralement par le biais d'un essai randomisé de phase III montrant une diminution de la mortalité attribuable.

1.3.2. Les biais des études de dépistage

Le dépistage comporte des biais spécifiques,

- Biais d'avance au diagnostic (lead time) : il correspond à un allongement artificiel de la survie, sans repousser la date de décès
- Lenteur d'évolution (length time) : elle favorise la détection de tumeurs indolentes
- Surdiagnostic (overdiagnosis) : il s'agit de la détection de petites tumeurs malignes mais qui n'auraient pas évolué et n'auraient pas causer le décès du patient.

1.3.3. Le dépistage du cancer bronchique

En raison de sa prévalence, de sa mortalité et de son lien avec le tabagisme, le cancer bronchique semble être un bon candidat pour la mise en place d'un dépistage. Actuellement, il ne fait cependant pas l'objet d'un dépistage organisé. L'historique des études portant sur le dépistage du cancer bronchique permet de distinguer plusieurs étapes :

- Dépistage par radiographie de thorax

L'étude PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) qui a été menée de 1993 à 2001 a inclus 154.901 sujets âgés de 55 à 74 ans qui ont été randomisés pour être soumis à un dépistage annuel par radiographie thoracique pendant des années *versus* absence de dépistage. Après 12 ans de suivi, il est conclu à l'absence de différence significative d'incidence cumulée de cancer du poumon et de mortalité [20].

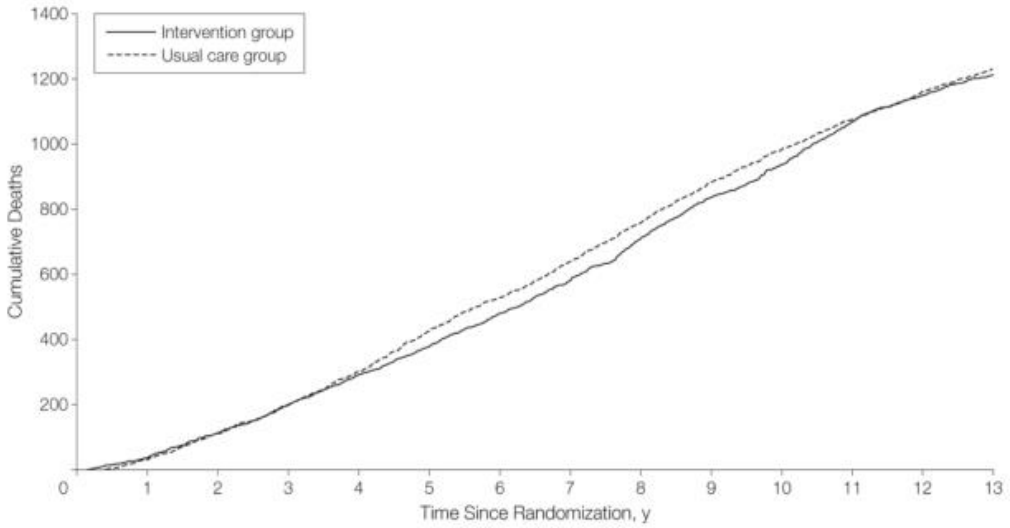

Figure 6 : Courbes de mortalités de l'étude PLCO [20]

L'absence de bénéfice sur la mortalité par un dépistage par radiographie de thorax, a été définitivement démontrée par l'essai PLCO Cancer Screening Trial.

- Dépistage par scanner thoracique

Dans les années 2000 plusieurs études ont cherché à implémenter des dépistages de cancer pulmonaire par scanner thoracique.

L'étude ELCAP (Early Lung Cancer Action Program) menée de 1993 à 2005 a inclu 31.567 sujets asymptomatiques à risque de cancer du poumon soumis à un dépistage par scanner. Au total, 412/484 (85%) des cancers dépistés étaient de stade I avec un taux de survie à 10 ans de 88% [21]. Cette étude observationnelle non contrôlée a permis de suggérer qu'un scanner de dépistage peut permettre le diagnostic de cancer du poumon à un stade plus précoce. Cela ne démontrait pas pour autant un bénéfice sur la mortalité.

L'étude NLST (National Lung Screening Trial) aux Etats-Unis est la première grande étude prospective randomisée comparant le dépistage par scanner faible dose à un dépistage par radiographie thoracique avec pour critère principal de jugement la mortalité par cancer pulmonaire dans une population à haut risque de cancer du poumon.
Elle a inclu 53 454 sujets entre 2002 et 2004. Les critères d'inclusion visaient une population avec un âge compris entre 55 et 74 ans, fumeurs ou anciens fumeurs (30 paquets-années),

sevrés depuis moins de 15 ans, sans antécédent de cancer pulmonaire, asymptomatiques, n'ayant pas bénéficié d'un scanner thoracique au cours des 18 derniers mois. Trente-trois institutions ont participé au dépistage. Les patients inclus bénéficiaient d'un dépistage annuel, avec un suivi de 5 à 7 ans.
Dans cette étude, le test était considéré positif en présence de signe de suspicion de cancer pulmonaire, notamment: la présence d'un nodule non calcifié de diamètre supérieur ou égal à 4 mm ou tout autre signe de suspicion (collapsus lobaire, adénopathies hilaires et/ou médiastinales, lésion endobronchique). Le test était considéré négatif en l'absence de signe de suspicion de cancer pulmonaire, notamment en présence de nodule non calcifié de diamètre inférieur à 4 mm ou tout autre nodule bénin calcifié.
Les résultats ont montré une réduction de 20% de la mortalité par cancer du poumon dans le groupe ayant bénéficié du dépistage par scanner. On note également une réduction de 6,7% du taux de décès, toutes causes confondues parmi les sujets du bras scanner comparé à ceux ayant eu un dépistage par radiographie thoracique [22].

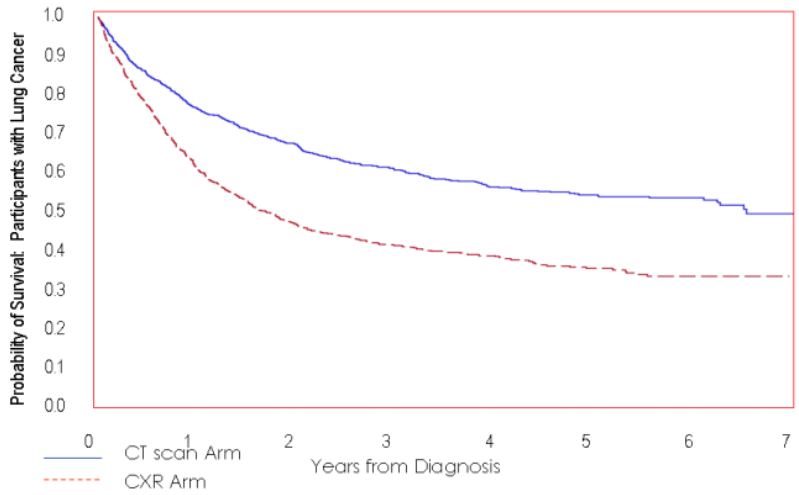

Figure 7 : Courbes de survie de l'étude NLST [22]

Cependant ce bénéfice a été observé au prix d'un fort taux de faux-positifs. Il faut noter que 25 % des scanners montraient des nodules de plus de 4 mm et que 96 % d'entre eux se sont révélés être des faux positifs. D'autres limites ont été relevées, la représentation démographique des participants au NLST est différente de celle de la population générale qui présenterait les critères d'inclusion du NLST (« the healthy volunteer effect in screening trial » [23]. Le NLST s'est appuyé sur des centres d'excellence : la mortalité opératoire était de 1% au cours du NLST comparée au 3-5% en moyenne nationale [24].

Parmi les dommages liés au dépistage, ont été étudiés notamment :

- L'irradiation : Des scanners faible dose annuels chez un fumeur agé de 50 ans entraineraient une augmentation de 0,5% de développer un cancer pulmonaire [25]
- Les complications des procédures diagnostiques invasives : des complications majeures sont survenues au cours d'une évaluation diagnostique chez 3,3% des participants du bras scanner faible dose, presque exclusivement après une procédure invasive. On note un décès survenant dans les deux mois suivant une procédure diagnostique chez 0,8% des participants [26].
- Le surdiagnostic/le surtraitement : La probabilité qu'un adénocarcinome mini-invasif ou lépidique prédominant soit un surdiagnostic est de 80% [27]. Plus de 18% de tous les cancers détectés par scanner faible dose au cours du NLST semblent être des tumeurs indolentes.

D'autres études randomisées contrôlées de plus petit effectif ont été réalisées, notamment au Danemark (DLST[28]) et en Italie (Italung [29], DANTE [30] et MILD [31]), en incluant environ 1000 à 2000 patients dans chaque bras. Les résultats publiés pour les trois premières d'entre elles ne retrouvaient pas de réduction de la mortalité statistiquement significative, mais néanmoins leurs résultats suggéraient tout de même une tendance qui semblait en accord avec les résultats issus de l'étude NLST.

Afin de confirmer les conclusions de l'étude NLST sur une autre population, une étude européenne impliquant les Pays-Bas et la Belgique, a été mise en place : il s'agit de l'étude NELSON.

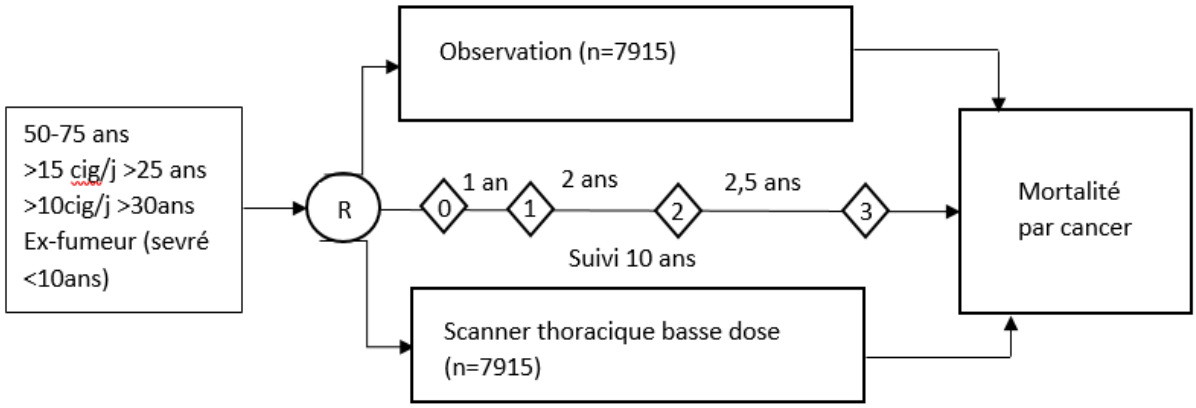

Figure 8 : Schéma de l'étude NELSON [32]

Contrairement à l'étude NLST qui présentait parmi ses inconvénients un nombre important de faux-positifs, l'algorithme de l'étude NELSON introduisait l'étape d'un scanner de contrôle à 3 mois pour les nodules considérés de taille intermédiaire. Le temps de doublement du volume du nodule était par la suite déterminé. Pour les nodules dont le temps de doublement était inférieur à 400 jours, des investigations supplémentaires étaient entreprises tandis que pour les nodules dont le temps de doublement était supérieur ou égal à 400 jours, le dépistage était considéré négatif.

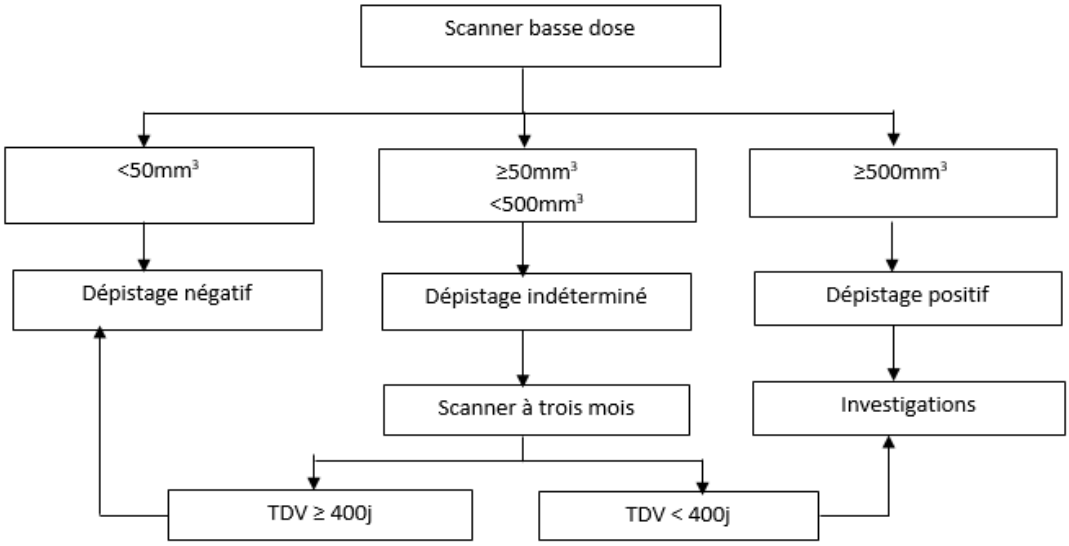

Figure 9 : Algorithme de prise en charge des nodules au cours de l'étude NELSON [32]. TDV : temps de doublement volumique.

Ainsi, l'étude a permis d'inclure 15789 sujets, répartis entre les groupes contrôle et dépistage, avec un suivi sur dix ans. Au total, il était retrouvé 2,2% de tests positifs et 0,9% de cancers. On notait 9,2% de tests indéterminés, ayant fait l'objet d'un scanner de contrôle intermédiaire.

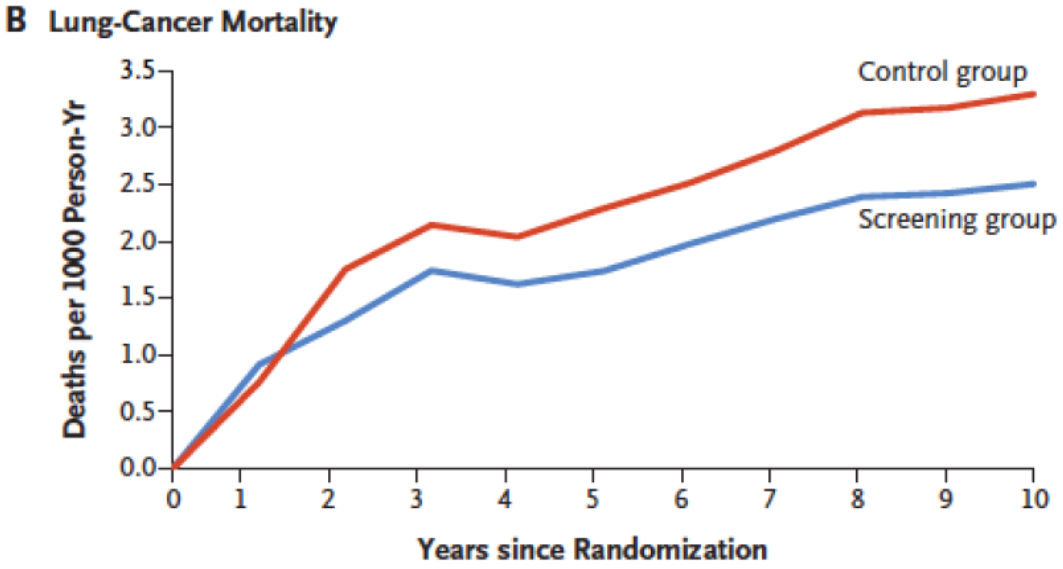

Figure 10 : Courbes de mortalité de l'étude NELSON [32]

L'analyse de survie permettait de conclure à une réduction de mortalité par cancer du poumon significative dans le groupe des patients dépistés (environ -24%).

À la suite de ces résultats, la plupart des sociétés savantes recommandent aujourd'hui le dépistage du cancer du poumon [33] [34].

1.4. Etude DEP KP80

En France, la Haute Autorité de Santé a conclu en 2016 que les conditions pour mettre en place un dépistage organisé du cancer du poumon n'étaient pas présentes [35].
Une étude prospective multicentrique a été mise en place dans le département de la Somme par le Dr. Leleu avec l'appui de la structure ADEMA80 en charge des dépistages organisés d'autres cancers dans le département (sein et colon) afin d'étudier la faisabilité d'un dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique faiblement irradiant tout en optimisant les algorithmes de décisions afin de réduire le nombre de faux-positifs.
Les patients pouvaient être inclus par des médecins généralistes ou des pneumologues.
Les critères d'inclusion correspondaient à ceux utilisés par l'étude NLST, à savoir :

- Age compris entre 55 et 74 ans
- Fumeurs actifs ou sevrés depuis moins de 15 ans
- Avec une exposition d'au moins 30 paquets-année
- Asymptomatiques

Les critères d'exclusion comprenaient un antécédent de cancer dans les cinq dernières années, une altération de l'état général ou des comorbidités cardiologiques ou respiratoires sévères contre-indiquant une chirurgie thoracique.

Le scanner thoracique faiblement irradiant était réalisé dans des centres de radiologie en conformité avec la charte de bonne pratique du scanner basse irradiation. L'irradiation était de 1,6mSv correspondant à l'irradiation annuelle naturelle.
La durée d'inclusion prévue était de deux ans, l'étude avait commencé en mai 2016 et prévoyait un scanner annuel, sauf en cas de résultat positif.

En cas de découverte d'un nodule solide, la stratégie dépendait des caractéristiques du nodule ainsi que de ses dimensions :
En présence de caractéristiques de bénignité probable, pouvant évoquer une malformation artérioveineuse pulmonaire, un ganglion intra-pulmonaire, un tuberculome ou un hamartochondrome, le dépistage était considéré négatif. Les critères de bénignité retenus étaient les suivants [36] :

- vaisseaux convergents aux deux extrémités,
- forme triangulaire ou polygonale à contours lisses et réguliers de siège périphérique et mesurant moins de 10mm (lobes inférieurs et carène),
- siège juxta-scissural avec forme ovalaire, lenticulaire ou quadrangulaire, de contours lisses et réguliers, mesurant moins de 10mm,
- critères diagnostiques d'hamartochondrome (amas graisseux de -40 à -80 UH)
- calcification diffuse et intense ou centrale en cible.

En cas de nodule de diamètre strictement inférieur à 5mm, le dépistage était également considéré comme négatif, et un nouveau scanner thoracique faiblement irradiant était programmé à un an.

La découverte d'un nodule solide de dimension supérieure ou égale à 10mm était considéré comme un dépistage positif et le patient était orienté vers une consultation de pneumologie en vue d'effectuer des explorations complémentaires et d'être présenté en RCP.

Pour les nodules solides dont le diamètre était compris entre 5 mm et strictement inférieur à 10mm, le résultat du dépistage était considéré comme indéterminé et un scanner de contrôle était programmé à trois mois. En comparant au précédent scanner, les radiologues pouvaient déterminer le temps de doublement du nodule en mesurant son volume. En cas de temps de doublement supérieur ou égal à 400 jours, de régression ou de stabilité du nodule, le dépistage était considéré comme négatif, et un nouveau scanner était prévu un an plus tard. En cas de temps de doublement inférieur à 400 jours, ou d'augmentation de diamètre de plus de 25% ou supérieure ou égale à 2mm, le dépistage était considéré comme positif et le patient orienté vers une consultation de pneumologie et son dossier présenté en RCP à l'issue des examens complémentaires (TEP-scanner, fibroscopie bronchique, imagerie cérébrale…).

Concernant la découverte de nodules en verre dépoli, la conduite à tenir reposait sur les dimensions ainsi que sur la présence d'une composante solide (nodule mixte).

- En cas de nodule en verre dépoli pur et de diamètre strictement inférieur à 5 mm, le dépistage était considéré comme négatif et un nouveau scanner de dépistage était prévu un an plus tard.
- En cas de nodule en verre dépoli de diamètre supérieur ou égal à 5 mm et/ou avec une composante solide, un traitement d'épreuve par antibiothérapie était mis en place et le scanner était contrôlé trois mois plus tard :
    - En cas de stabilité ou d'une composante solide inférieure à 5 mm, le dépistage était considéré indéterminé et le patient orienté en consultation de pneumologie.

- En cas de croissance supérieure ou égale à 2mm ou d'apparition d'une composante solide ou d'une composante solide supérieure à 5mm, le dépistage était considéré positif et le patient orienté vers une consultation de pneumologie.
- En cas de régression du nodule, le dépistage était considéré comme négatif et un nouveau scanner de dépistage était prévu un an plus tard.

Au total, 1307 patients éligibles ont été recrutés de mai 2016 à décembre 2018 et se sont vu proposer la réalisation d'un premier scanner de dépistage. Parmi eux, 358 ont été exclus (suite à un refus, ou ne se sont pas présentés au scanner ou bien car les critères d'inclusion n'étaient finalement pas respectés ou des critères d'exclusion étaient présents). Au total, 949 patients ont réalisé le scanner de dépistage. Finalement, 31 cancers du poumon ont été diagnostiqués chez 26 patients ce qui représente une prévalence de 2,7% (en rapportant au nombre de scanners réalisés initialement) [37].

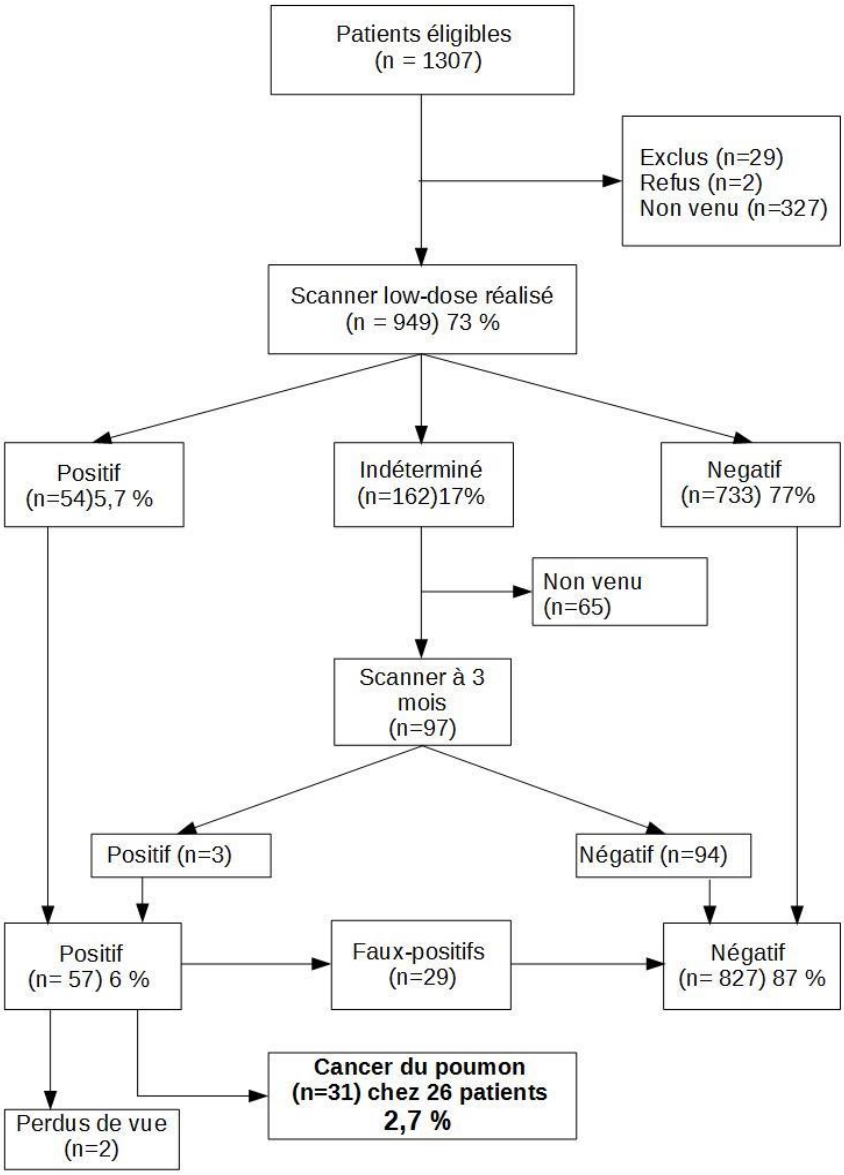

Figure 11 : Flow-chart de l'étude DEP KP80[37]

Les résultats de prévalence obtenus sont donc comparables à ceux des deux grandes études citées précédemment, NLST (2,4%) [22] et NELSON (2,6%) [38]. Parmi ces cancers, 70,9% d'entre eux se sont révélés être des adénocarcinomes dont 19,3% d'adénocarcinomes *in situ*. Au diagnostic, 67,7% des cancers ont été détectés à des stades précoces (0 et I). A titre de comparaison, l'étude NLST retrouvait 63% de stades I [22] et l'étude NELSON en retrouvait 66% [38]. Parmi les patients dépistés dans l'étude DEP KP80, 76,9% ont été traités par chirurgie, la majorité par lobectomie. Seuls deux patients ont nécessité une prise en charge par pneumonectomie. La prise en charge chirurgicale est un marqueur d'efficacité étant prédictif d'une survie à 5 ans de près de 80% pour les cancers de stades localisés [39]. Le taux de faux-positifs était de 3,1% grâce notamment à l'étape du scanner de contrôle à 3 mois pour les dépistages considéré indéterminés au premier scanner. Cette étude n'avait pas pour but de démontrer un impact sur la mortalité en raison d'un nombre relativement faible de participants en comparaison aux grandes études (NLST et NELSON) qui par leurs effectifs ont réussi à démontrer ce bénéfice [22] [38], mais à retrouver des résultats comparables et à montrer la faisabilité de ce dépistage dans des conditions de vraie vie en France.

2. Matériel et méthodes

2.1. Objectifs

- Objectif principal : comparer la répartition des différents stades de cancer bronchique au diagnostic entre patients dépistés et non-dépistés dans la Somme.

- Objectifs secondaires :
    - Décrire les caractéristiques épidémiologiques du cancer bronchique dans la Somme sur la période étudiée
    - Comparer les survies entre patients dépistés et non dépistés
    - Identifier les facteurs impactant la survie

2.2. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique menée à partir des données du Registre des Cancers de la Somme (CHU d'Amiens), portant sur les patients domiciliés dans la Somme et ayant été diagnostiqués d'un cancer bronchique entre mai 2016 et décembre 2017, période au cours de laquelle le dépistage dans le cadre de l'étude DEP KP80 était en cours dans le département.
Après inclusion de l'ensemble de ces patients, ceux-ci ont été répartis en deux groupes : les patients dépistés dans le cadre du programme DEP KP80 et ceux n'ayant pas été dépistés.
Les caractéristiques des patients et de leur maladie au moment du diagnostic, ainsi que les traitements reçus et les données de survie disponibles ont ensuite pu être comparés entre les deux groupes.

2.3. Critères d'inclusion

Tout patient adulte domicilié dans la Somme ayant fait l'objet d'un diagnostic de cancer bronchique entre mai 2016 et décembre 2017, enregistré par le Registre des Cancers de la Somme.

2.4. Critères de non-inclusion

Patients atteints de tumeurs bénignes, de mésothéliomes pleuraux, de tumeurs thymiques, germinales, de sarcomes, d'hémopathies ou de localisations secondaires pulmonaires d'une tumeur extra-thoracique.

2.5. Variables recueillies

Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies :

- Sexe
- Age
- Tabagisme
- Quantification du tabagisme en paquets-années
- Dépistage dans le cadre de l'étude DEP KP80 ou non
- Date de l'imagerie pathologique initiale
- Histologie
- Date d'histologie
- Présence de mutations pour les CBNPC non-épidermoïdes

- Date de RCP
- Nature du traitement
- Date du premier traitement
- En cas de chirurgie, nature de la chirurgie
- Classification TNM (8ème édition)
- Stade TNM (8ème édition)
- Date de décès ou de dernières nouvelles
- Etablissement au sein duquel le patient a été pris en charge

2.6. Classification TNM utilisée

Pour chaque patient la stadification du cancer a été vérifiée, et complétée et/ou remise à jour si besoin selon la classification TNM 8ème édition [12] à partir des données d'imagerie, du TEP, des examens endoscopiques (fibroscopie bronchique, EBUS) et des pièces opératoires pour les patients opérés. Le stade a été déterminé à partir du pTNM pour les patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale et à partir du cTNM pour les autres patients.

2.7. Aspect réglementaire

Il s'agit d'une étude sur données rétrospectives, qui correspond donc à une étude hors Loi Jardé, qui a reçu l'autorisation de la CNIL. Une déclaration a été faite auprès de la DRCI du CHU d'Amiens.

2.8. Statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écarts-types ou médianes et écarts interquartiles en fonction de leur distribution.
L'analyse de comparaison entre les groupes dépistés et non dépistés a été réalisée par test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, cette analyse a été réalisée par le test t de Student ou le test U de Mann Whitney en fonction de leur distribution.
L'analyse de survie des patients a été réalisée par la méthode du Log Rank.
L'analyse multivariée de la survie a été réalisée par un modèle de Cox.
Les différences de résultats avec une valeur de $p<0,05$ ont été considérées significatives.
Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel PASW Statistics 18.

2.9. Registre du Cancer de la Somme

Depuis les années 1970 existent en France des registres de cancers généraux ou spécialisés dans le but d'assurer une surveillance épidémiologique nationale et locale des cancers.

Les registres de cancers généraux recueillent des informations sur tous les cancers.
Les registres de cancers spécialisés recueillent de nombreuses informations sur certains cancers (par exemple les hémopathies malignes, les mésothéliomes) ou concernant des populations spécifiques (enfants).

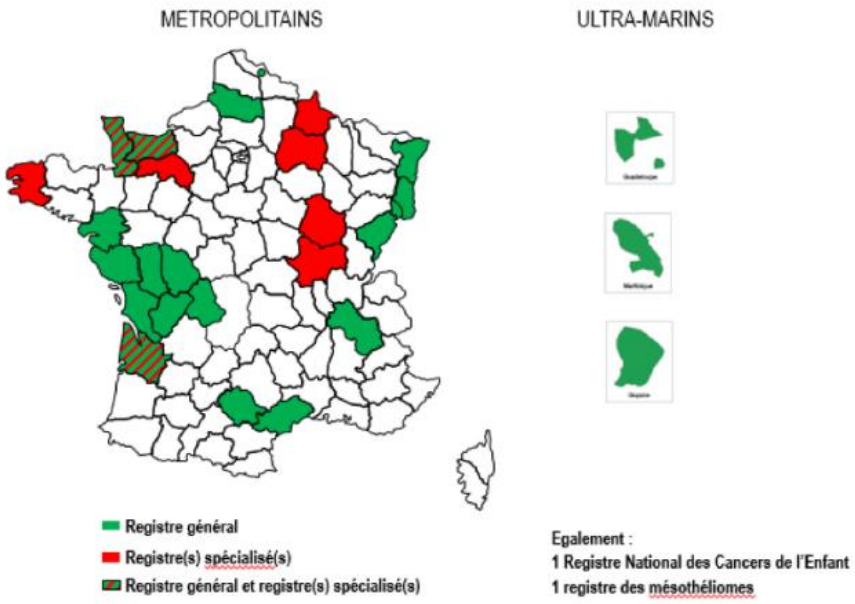

Figure 12 : Carte des départements couverts par un registre des cancers général ou spécialisé (registres dont les données sont utilisées pour la surveillance nationale des cancers, juin 2019) [40].

Le Registre du Cancer de la Somme a été créé en 1982. Il a pour mission de recenser tous les cas de cancer diagnostiqués dans la population du département. Il fonctionne en lien avec de nombreux acteurs locaux et nationaux dont l'INCa, et permet d'obtenir une description précise de la situation concernant la survenue de cancers au sein du département au cours du temps.
Les données sont collectées à partir des établissements de santé du département, des laboratoires d'anatomo-pathologie, des données médico-administratives issues du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et des affections longue durée (ALD). Les données de mortalité sont fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc, Inserm).

3. Résultats

L'étude a permis d'inclure au total 644 patients. Il s'agit de l'ensemble des patients domiciliés dans la Somme pour lesquels un diagnostic de cancer bronchique a été établi entre mai 2016 et décembre 2017, et ayant été enregistrés par le Registre du Cancer de la Somme.

3.1. Caractéristiques générales des patients

3.1.1 Age et sexe

Parmi les 644 patients inclus, 465 étaient des hommes (72,2%) et 179 étaient des femmes (27,8%).
L'âge moyen au moment du diagnostic était 65,4 ± 9,9 ans. L'âge minimum était 32 ans et l'âge maximum 91 ans.

3.1.2. Tabagisme

Parmi les 602 patients chez lesquels cette donnée était disponible, on retrouvait 547 patients fumeurs (actifs ou sevrés) soit 90,9% et 55 patients non-fumeurs (9,1%).
Le tabagisme a pu être quantifié chez 492 patients, on retrouvait en moyenne un tabagisme estimé à 42,5 ± 20,1 paquets-années.

3.1.3. Centre de prise en charge

Un patient ayant pu fréquenter plusieurs établissements notamment lors de la prise en charge thérapeutique qui peut nécessiter le recours à des services spécialisés (radiothérapie, chirurgie thoracique notamment), le centre de prise en charge désigné dans l'étude pour chaque patient correspondait à l'établissement de santé au sein duquel la plus grande partie du suivi du patient a été effectuée, en général où se trouvait son pneumologue ou oncologue référent.

Deux cent quarante-deux patients (37,6%) ont été pris en charge par le CHU d'Amiens, principalement au sein du service de Pneumologie. Deux-cent treize patients (33,1%) ont été suivis au sein du cabinet de Pneumologie de la Clinique de l'Europe et cent-vingt patients (18,6%) au sein du centre hospitalier d'Abbeville. Soixante-neuf patients (10,7%) ont été suivis dans d'autres centres, notamment par d'autres pneumologues libéraux en cabinet, ou au sein d'autres cliniques ou centres hospitaliers du département (centres hospitaliers de Péronne et Doullens par exemple) ou à l'extérieur du département (centre hospitalier de Saint-Quentin, IGR, CHRU de Lille).

3.1.4. Dépistage

Parmi les patients inclus sur la période considérée, 18 patients (2,8%) ont été diagnostiqués suite à leur inclusion dans le protocole du dépistage du cancer du poumon DEP KP80. Les 626 autres patients (97,2%) n'ont pas été diagnostiqués dans le cadre du dépistage. Les circonstances de découvertes étaient variables : principalement à la suite de symptômes, mais aussi au cours du suivi dans le cadre d'un autre cancer, découverte fortuite…

3.2. Principales caractéristiques liées au cancer

3.2.1. Histologie

On retrouvait 314 adénocarcinomes soit 48,9%, 163 carcinomes épidermoïdes soit 25,4% et 70 carcinomes bronchiques à petites cellules soit 10,9%. On retrouvait également 46 carcinomes bronchiques non à petites cellules indifférenciés soit 7,2% et 13 tumeurs carcinoïdes (typiques ou atypiques) soit 2,0%.
Les autres histologies ont été regroupées et désignées par « autres » ce qui correspondait à 19 patients soit 3,0%. On retrouvait au sein de ce groupe les histologies suivantes : les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, les carcinomes adénosquameux, les carcinomes sarcomatoïdes, les carcinomes composites et les carcinomes adénoïdes kystiques.
Il n'y avait pas de diagnostic histologique chez 17 patients soit 2,6% (cette absence de diagnostic histologique correspondait aux situations suivantes : échec d'obtention malgré plusieurs examens, état général altéré ne permettant pas la réalisation d'explorations invasives, décès avant obtention d'une histologie, refus du patient d'explorations ou patient perdu de vue). Enfin, chez deux patients la donnée était manquante.

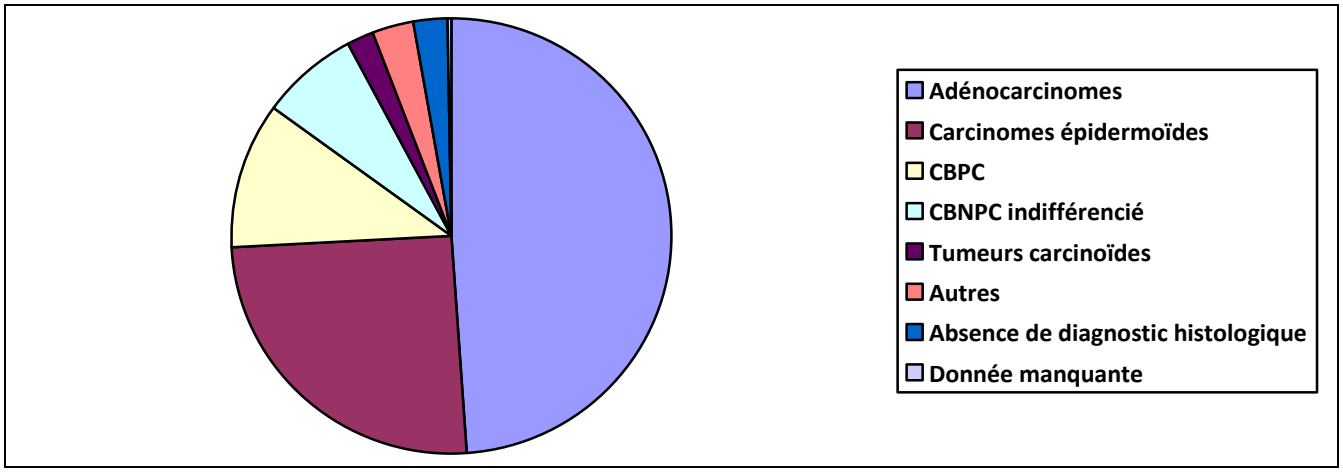

Figure 13 : Répartition des types histologiques.

3.2.2. Stade au diagnostic (TNM 8ème édition)

Les stades des cancers, déterminés à partir de la classification TNM (8ème édition) au moment du diagnostic se répartissaient de la façon suivante :

- Stade 0 : 4 patients, soit 0,6%
- Stades I : 144 patients soit 23%. Parmi eux, on comptait 54 patients de stade IA1 soit 8,6%, 43 patients de stade IA2 soit 6,9%, 11 patients de stade IA3 soit 1,8% et 36 patients de stade IB soit 5,7%.
- Stades II : 55 patients soit 8,8%. Parmi eux, on comptait 11 patients de stade IIA soit 1,8% et 44 patients de stade IIB soit 7,0%.
- Stades III : 134 patients soit 21,4%. Parmi eux, on comptait 67 patients de stade IIIA soit 10,7%, 49 patients de stade IIIB soit 7,8% et 18 patients de stade IIIC soit 2,9%
- Stades IV : 290 patients soit 46,2%. Parmi eux, on comptait 63 patients de stade IVA soit 10,0% et 227 patients de stade IVB soit 36,2%.

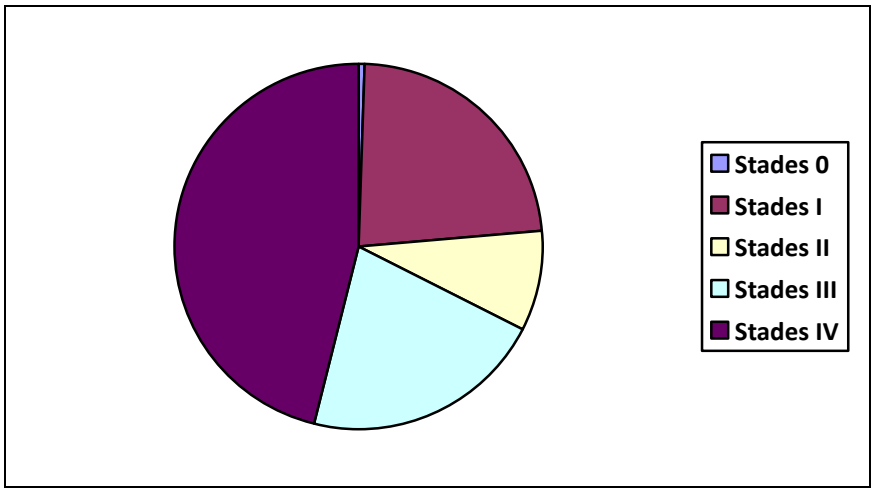

Figure 14 : Répartition des stades au diagnostic

Cette information était manquante chez 17 patients soit 2,6%.

3.2.3. Mutations donnant accès à une thérapie ciblée en première ligne chez les CBNPC non épidermoïdes disséminés (de stade IV)

La recherche de ces mutations (EGFR, ROS1, ALK notamment) est recommandée chez les CBNPC non épidermoïdes disséminés (de stade IV). Elle est parfois réalisée même sur les pièces opératoires de CBNPC non épidermoïdes de stades localisés opérés.
Les mutations RAS n'ayant actuellement pas d'implication thérapeutique, elles n'ont pas été comptabilisées même si elles étaient identifiées.
Les thérapies ciblées visant les mutations HER2, BRAF V600e et C-MET étant parfois controversées, ces mutations ne sont pas toujours systématiquement recherchées et identifiées.

Dans notre étude, une information concernant le statut mutationnel était disponible pour 291 patients soit 45,2 %.
Chez 187 patients soit 64,3%, les mutations étaient absentes.
Une mutation était identifiée chez 48 patients soit 16,5%. On retrouvait une mutation EGFR conférant une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine-kinase chez 33 patients, une expression d'ALK-EML4 chez 6 patients et une mutation de ROS1 chez 2 patients.
On retrouvait également une mutation de BRAF chez 8 patients (v600e chez 4 patients), et une mutation HER2 chez 1 patient.

3.2.4. Traitements

La nature du premier traitement réalisé était recueillie. Pour la chirurgie, on retrouvait 227 patients, soit 36,3%. Onze patients avaient bénéficié d'un traitement par radiothérapie stéréotaxique soit 1,8%. Quatre patients avaient bénéficié d'une radiothérapie conventionnelle seule soit 0,6%.
61 patients avaient bénéficié d'une association radio-chimiothérapie soit 9,7%.
26 patients ont bénéficié d'une première ligne de traitement par chimiothérapie néo-adjuvante soit 4,2%. A la suite de la chimiothérapie néo-adjuvante, 10 patients ont bénéficié d'une chirurgie, 11 patients d'une association radio-chimiothérapie, 2 patients d'une chimiothérapie palliative et 3 patients d'une immunothérapie seule (de deuxième ligne).
192 patients soit 30,7% ont reçu une chimiothérapie palliative en première ligne. 17 patients ont reçu une thérapie ciblée en 1ère ligne soit 2,7%.

14 patients (2,2%) ont reçu un traitement regroupé au sein de la catégorie « autres » : il s'agissait soit d'immunothérapie en première ligne, d'association radio-chimiothérapie néo-adjuvante dans le cadre de tumeurs de Pancoast-Tobias, d'une cryothérapie ou bien d'une surveillance rapprochée.
On retrouvait également 26 patients décédés avant d'avoir pu recevoir tout traitement (4,2%) et 48 patients (7,7%) pour lesquels il avait été décidé d'une abstention thérapeutique et de soins de confort exclusifs.
La nature du premier traitement était inconnue chez 18 patients soit 2,8%.

Pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie à visée curative, c'est-à-dire au total 237 patients, le type de chirurgie était précisé pour 225 d'entre eux.
173 patients soit 76,9% ont bénéficié d'une lobectomie. 4 patients soit 1,8% ont bénéficié d'une bilobectomie. 23 patients soit 10,2% ont bénéficié d'une pneumonectomie. 15 patients soit 6,7% ont bénéficié d'une segmentectomie et 8 patients (3,6%) ont bénéficié d'une résection atypique (wedge). Enfin, 2 patients ont bénéficié d'une autre chirurgie (il s'agissait en l'occurrence d'un curage ganglionnaire médiastinal seul et d'une surrénalectomie (métastasectomie) chez des patients chez qui la tumeur primitive n'était pas identifiable et qui n'avaient qu'une seule localisation secondaire).

3.3. Délais de prise en charge

Les délais de prise en charge entre premier contact et le diagnostic, la RCP et le premier traitement avaient pu être déterminés.
Entre le premier contact et le diagnostic, on retrouvait une médiane de 21 [6-49] jours.
Entre le premier contact et la RCP, on retrouvait une médiane de 34 [20-58] jours.
Entre le premier contact et la date du premier traitement, on retrouvait une médiane de 50 [34-83] jours.

3.4. Analyse de survie

Au moment de la fin du recueil de données (juillet 2020), 351 patients (soit 54,5%) étaient déjà décédés. Les 293 autres patients (45,5%) étaient considérés vivants bien que parmi eux se trouvaient des patients perdus de vue dont la date de dernières nouvelles était antérieure à 2019 (en considérant arbitrairement qu'un patient chez lequel un diagnostic récent de cancer bronchique a été réalisé, quel que soit le stade, est vu au moins une fois par an). Ainsi on retrouvait 80 patients dont la date de dernières nouvelles était en 2016, 2017 ou 2018.
Des courbes de survie ont été réalisées à compter de la date de 1er contact.

3.4.1. Survie en fonction du stade

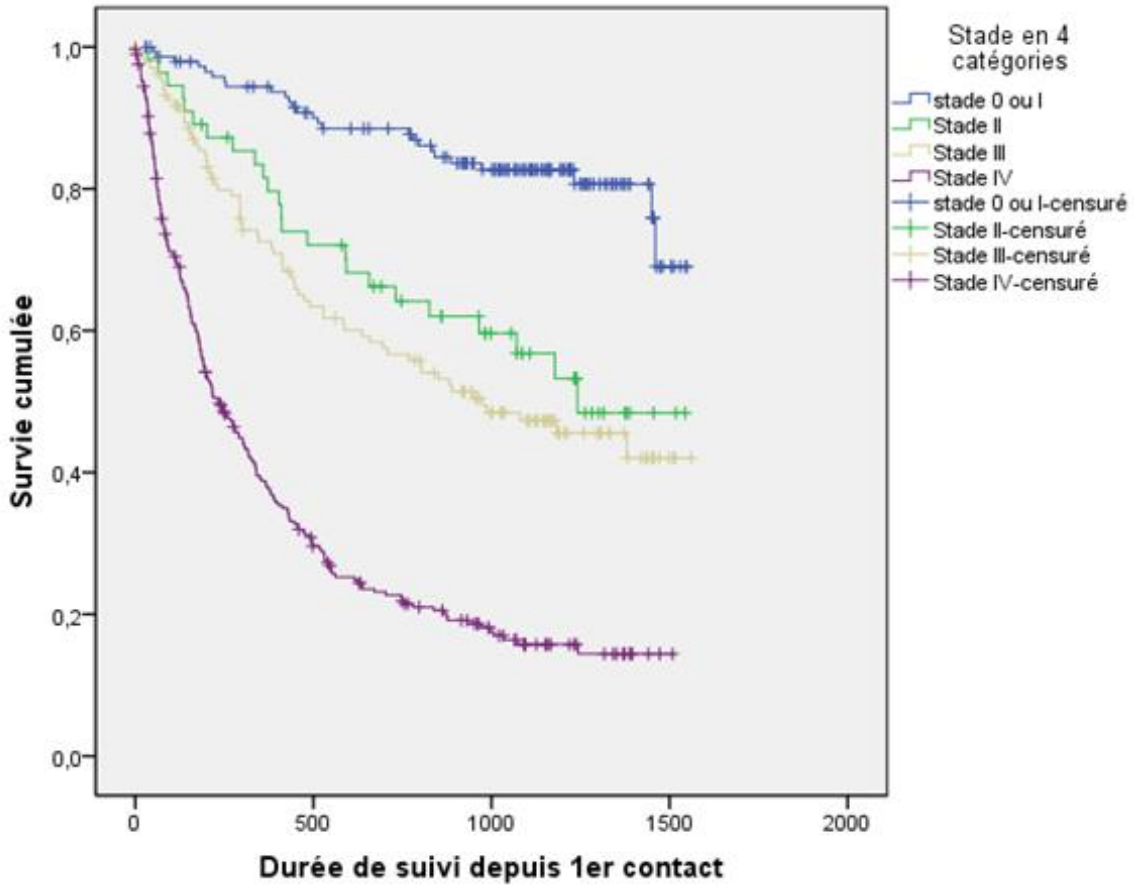

Figure 15 : Courbes de survie en fonction du stade au moment du diagnostic

Pour les patients de stades 0 ou I, la médiane de survie n'était pas calculable car la majorité des patients étaient encore vivants à la date du recueil de données.
Pour les patients de stades II (IIA et IIB) on retrouvait une médiane de survie de 1241 jours soit environ 3,4 ans.
Pour les patients de stades III (IIIA, IIIB et IIIC) on retrouvait une médiane de survie de 974 [575-1372] jours soit environ 2,6 ans.
Pour les patients de stade IV (IVA et IVB), on retrouvait une médiane de survie de 234 [177-291] jours soit environ 7,8 mois.
Les différences de survie entre les différents stades étaient significatives avec une valeur de p<0,001.

3.4.2. Survie en fonction du sexe

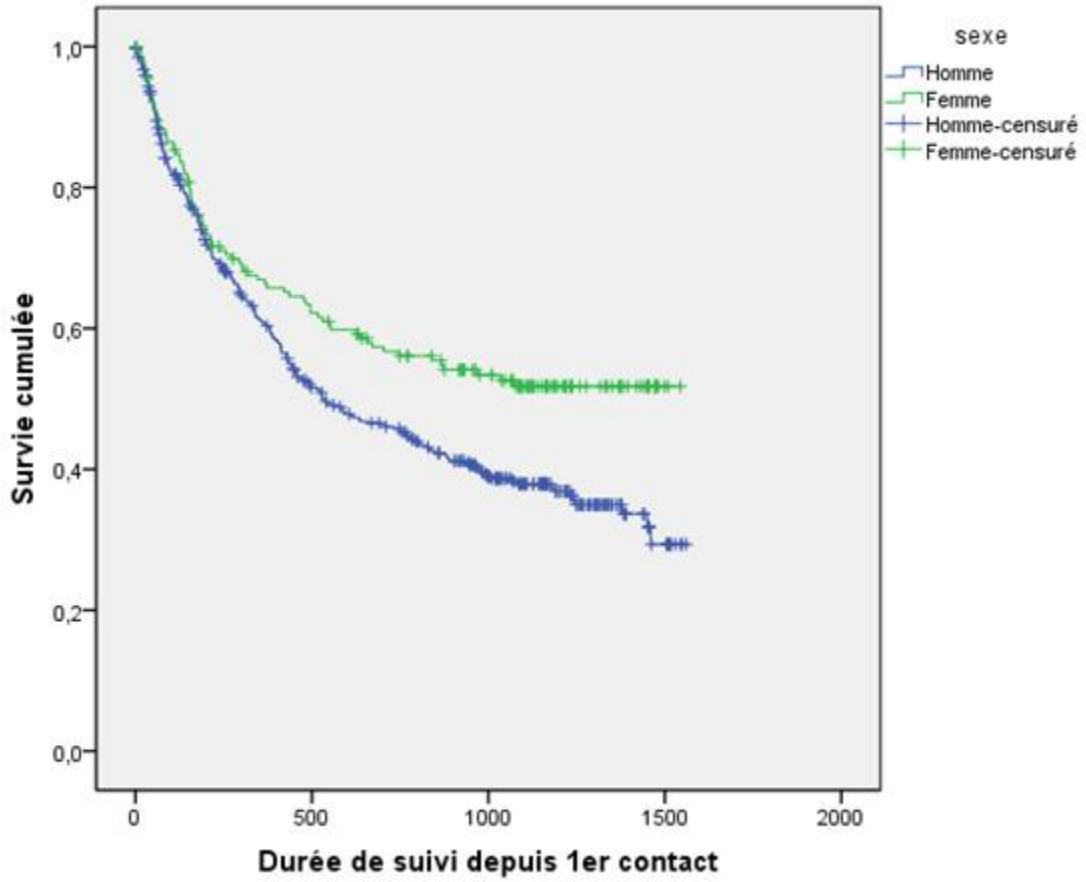

Figure 16 : Courbes de survie en fonction du sexe.

Pour les hommes, on retrouvait une médiane de survie de 531 [374-687] jours soit environ 17,7mois.
Pour les femmes, la médiane de survie n'était pas calculable car la majorité d'entre elles étaient encore vivantes au moment du recueil de données.
La différence entre les délais de survie était significative avec un *p*=0,003.

3.4.3. Survie en fonction de l'histologie

Une analyse de survie a été réalisée en individualisant les CBPC des autres types histologiques.

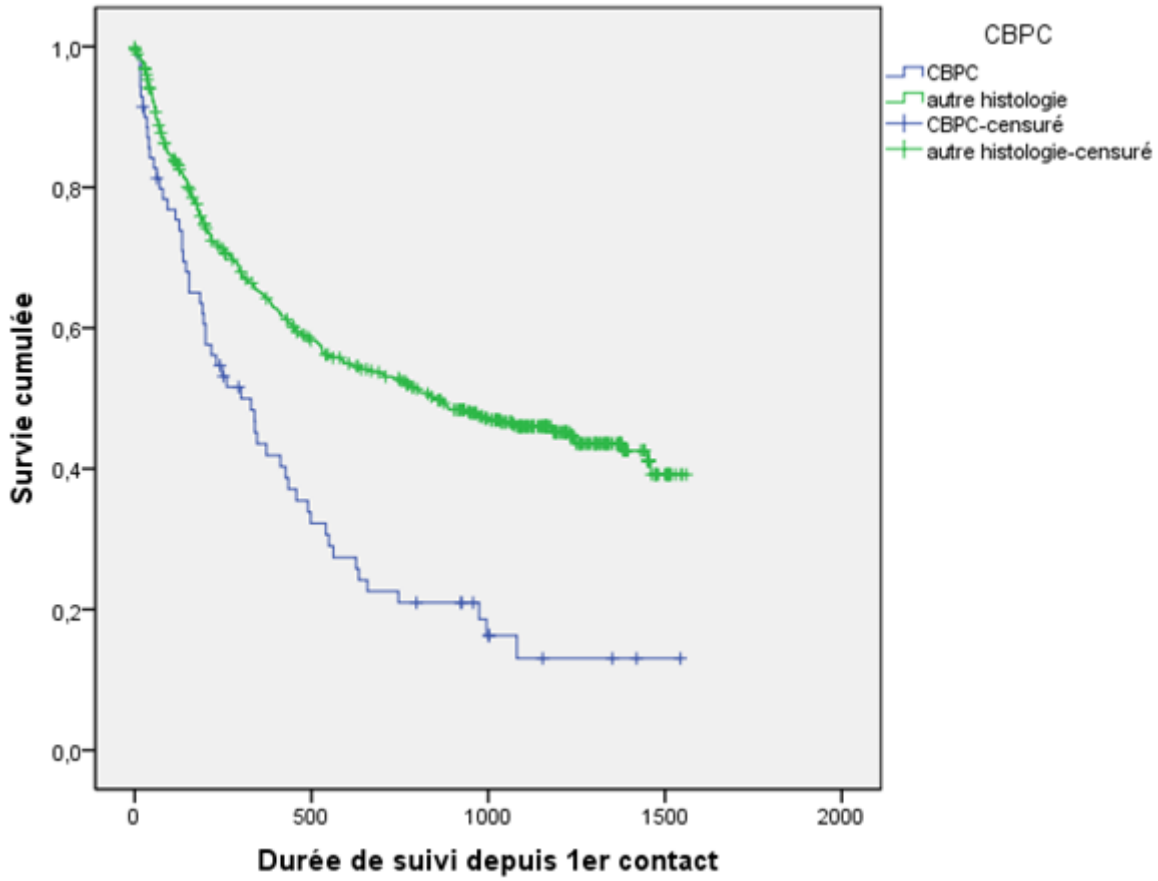

Figure 17 : Courbe de survie en fonction du type histologique.

Pour les carcinomes bronchiques à petites cellules, on retrouvait une médiane de survie de 301 [179-423] jours soit environ 9,9 mois.
Pour les autres histologies regroupées, on retrouvait une médiane de survie de 850 [584-1116] jours soit environ 2,3 ans.
La différence de survie était significative avec une valeur de p<0,001.

3.5. Comparaison entre les groupes dépistés et non-dépistés

Les résultats sont présentés dans le tableau I.

3.5.1. Age

On retrouvait chez les patients non dépistés une moyenne d'âge de 65,5 ± 10,0 ans et chez les patients dépistés elle était de 61,8±5,8 ans, avec une différence significative (p=0,018).

3.5.2. Sexe

On retrouvait la même proportion d'hommes (72,2%) et de femmes (27,8%) entre les deux groupes.

3.5.3. Tabagisme

Lorsque cette donnée était disponible, on retrouvait chez les patient non dépistés 531 patients fumeurs (ou anciens fumeurs), soit 90,6% et chez les patient dépistés 16 fumeurs, soit 100%.
Lorsque le tabagisme a pu être quantifié, on retrouvait chez les patients non dépistés une moyenne de 42,8±20,3 paquets-années et chez les patients dépistés une moyenne de 35,0±11,4 paquets-années, sans différence significative (p=0,127).

Tableau I : Comparaison des principales caractéristiques entre les groupes dépistés et non dépistés.

		Non-dépistés	**Dépistés**	***p***
Age (années)		65,5±10,0	61,8±5,8	0,018
Sexe	Hommes	452 (72,2%)	13 (72,2%)	1,000
	Femmes	174 (27,8%)	5 (27,8%)	1,000
Tabagisme	Oui	531 (90,6%)	16 (100,0%)	-
	Paquets-années	42,8±20,3	35,0±11,4	0,127
Histologie (en 4 catégories)	Adénocarcinome	302 (49,8%)	12 (66,7%)	-
	Carcinome épidermoïde	160 (26,4%)	3 (16,7%)	-
	CBPC	69 (11,4%)	1 (5,6%)	-
	Autre	76 (12,5%)	2 (11,1%)	-
Stade au diagnostic	Stades 0 à IIB	189 (31,0%)	14 (77,8%)	<0,001
	Stades III ou IV	420 (69,0%)	4 (22,2%)	<0,001
Nature du traitement initial	Chirurgie	212 (36,4%)	15 (83,3%)	<0,001
	Pas de chirurgie	370 (63,6%)	3 (16,7%)	<0,001
Type de chirurgie	Lobectomie ou plus	188 (89,5%)	12 (80%)	-
	Wedge, segmentectomie	22 (10,5%)	3 (20,0%)	-
Délai de prise en charge (entre 1er contact et traitement)		50 [34-83]	81 [49-95]	0,017
Survie globale		616 [465-767]	-	0,004

3.5.4. Histologie

Afin de simplifier les analyses, les différentes histologies ont été regroupées en quatre catégories : adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes, carcinomes bronchiques à petites cellules et autres.
Dans le groupe des patients n'ayant pas été dépistés, on retrouvait 302 (49,8%) adénocarcinomes, 160 (26,4%) carcinomes épidermoïdes, 69 (11,4%) carcinomes bronchiques à petites cellules et 76 (12,5%) d'autres histologies. Dans le groupe des patients dépistés, on retrouvait 12 adénocarcinomes soit 66,7%, 3 carcinomes épidermoïdes soit 16,7%, 1 carcinome bronchique à petites cellules soit 5,6% et 2 histologies classées dans « autres » soit 11,1%. La significativité des différences entre les groupes n'était pas calculable.

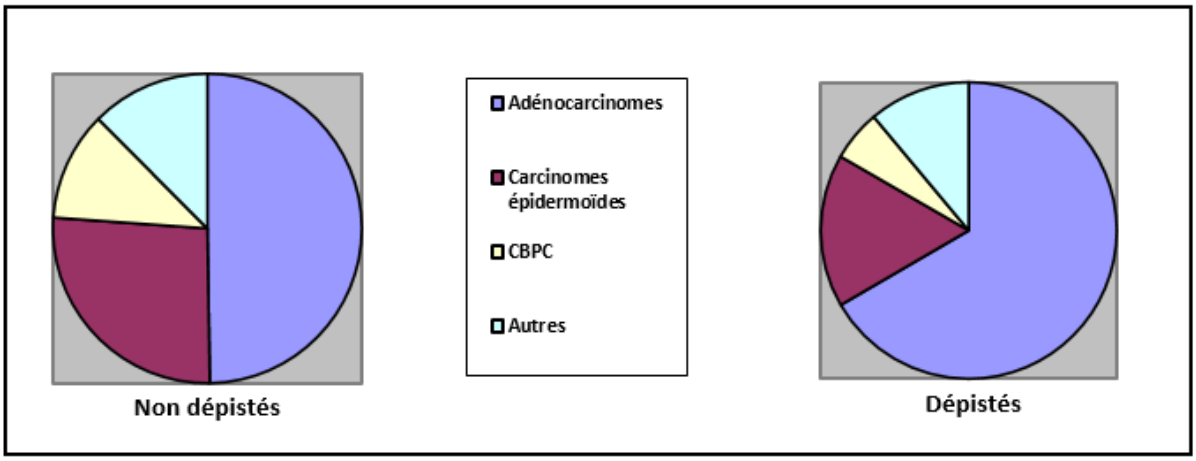

Figure 18 : Comparaison des histologies entre les deux groupes.

3.5.5. Stade au diagnostic

Les stades ont également été regroupés, deux catégories ont été définies : les stades 0 à IIB et les stades IIIA à IVB.
Chez les patients non dépistés, 189 présentaient au diagnostic un stade compris entre le stade 0 et le stade IIB soit 31,0%. Au sein des patients dépistés, 14 d'entre eux présentaient un stade entre le stade 0 et le stade IIB soit 77,8%. La différence était significative avec un $p<0,001$.
Un stade compris entre IIIA et IVB était diagnostiqué chez 420 patients non dépistés soit 69,0%, et chez 4 patients dépistés soit 22,2%. La différence entre les deux groupes était significative avec un $p<0,001$.

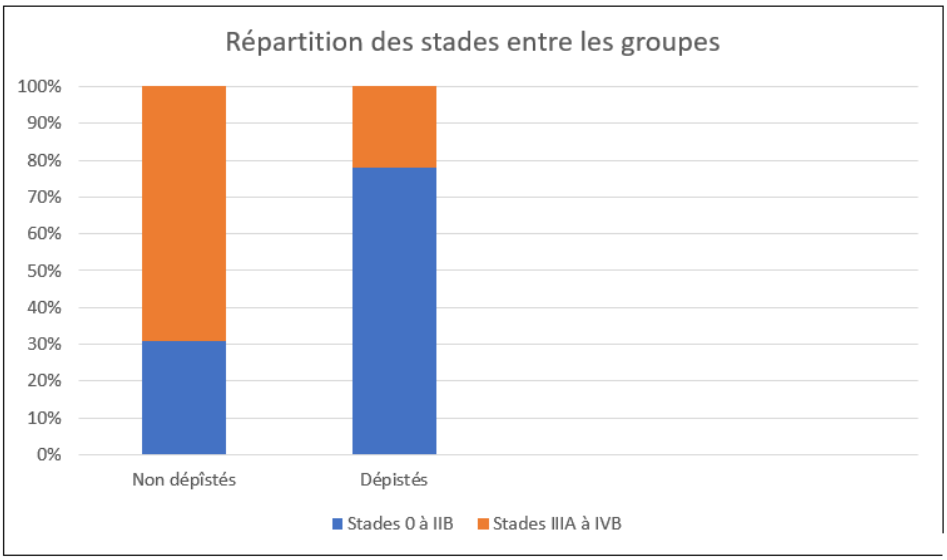

Figure 19 : Répartition des stades entre les groupes

3.5.6. Nature du premier traitement

Le taux de traitement par chirurgie a été comparé entre les deux groupes. Chez les patients non dépistés, 212 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical soit 36,4%. Chez les patients dépistés le taux de traitement chirurgical était de 15 patients soit 83,3%. La différence entre les deux groupes était significative avec un p<0,001.
Concernant le type de chirurgie, au sein du groupe des patient non dépistés, 188 soit 89,5% ont bénéficié d'une résection par lobectomie ou plus étendue (bilobectomie, pneumonectomie) et 22 soit 10,5% ont bénéficié d'une segmentectomie ou d'une résection atypique. Au sein du groupe des dépistés, 12 patients soit 80% ont bénéficié d'un traitement par lobectomie ou plus étendu et 3 patients soit 20% ont bénéficié d'une résection plus limitée par segmentectomie ou résection atypique. La valeur du p n'était pas calculable.

3.5.7. Délais de prise en charge

Concernant le délai entre le 1er contact et la date du premier traitement, on retrouvait chez les non-dépistés un délai médian de 50 [34-83] jours et chez les patients dépistés un délai médian de 81 [49-95] jours. La différence entre les deux groupes était significative avec un p=0,017.

3.5.8. Survie

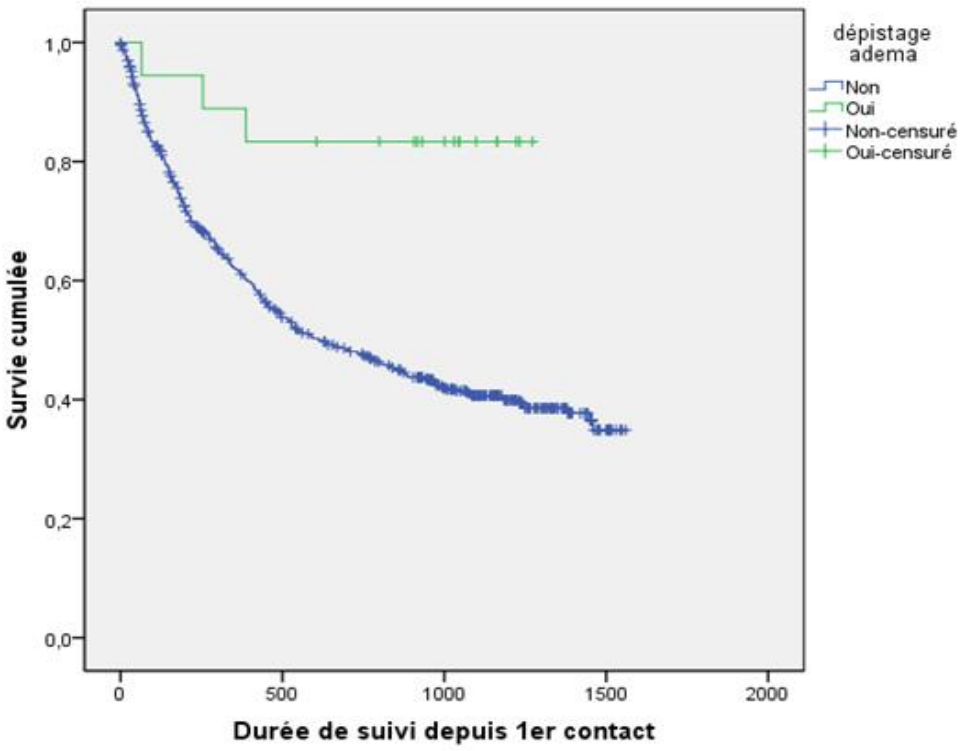

Figure 20 : Courbes de survie des groupes non-dépistés et dépistés.

On retrouvait pour le groupe des patients non-dépistés une médiane de survie de 616 [465-767] jours soit environ 1,7 ans, tandis que la médiane de survie des patients dépistés n'est pas encore calculable. La différence entre les deux groupes est significative avec un p=0,004.

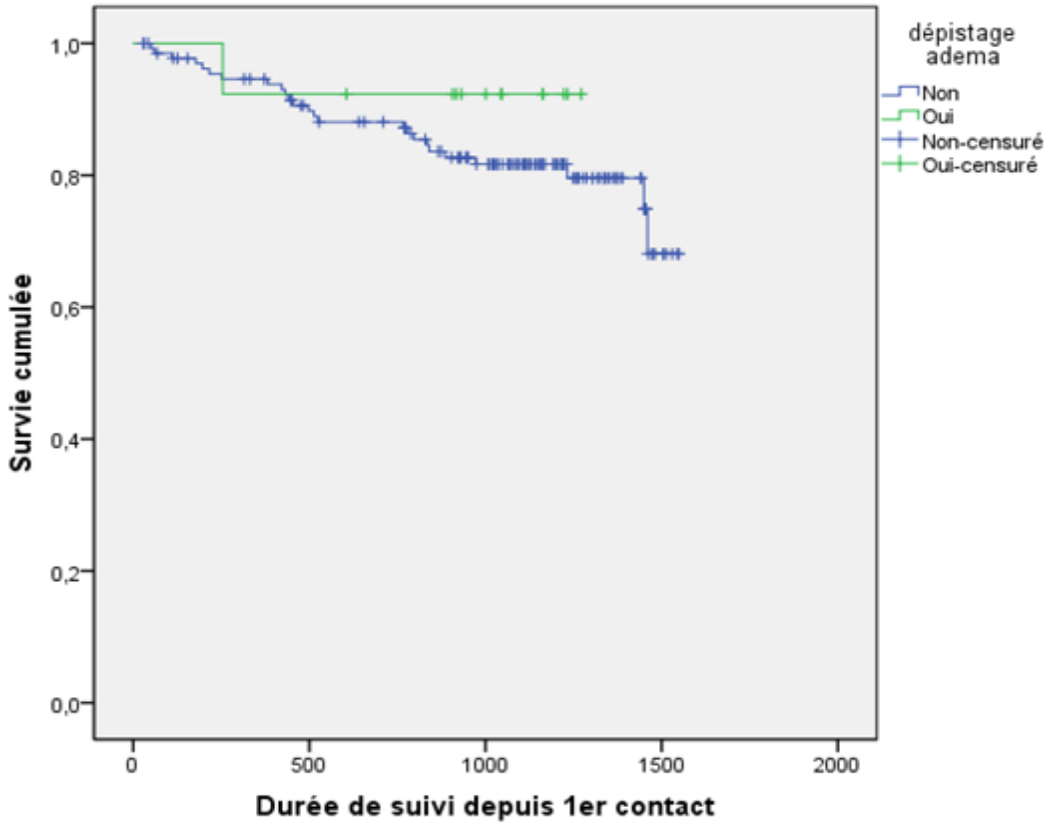

Figure 21 : Courbes de survie des patients de stade I, dépistés et non dépistés.

Si on comparait seulement les patients de stades I (IA1, IA2, IA3, IB) au sein des deux groupes, les médianes de survie n'étaient pas calculables dans les deux groupes, mais les courbes de survie ont été comparées et il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes avec un p=0,373.

3.6. Facteurs influençant la survie

Une analyse multivariée a été réalisée afin de déterminer quels sont les facteurs influençant la survie globale des patients.

Les résultats sont présentés dans le tableau II :

Tableau II : Facteurs influençant la survie.

Facteurs	**Hazard Ratio (HR)**	***p***
Sexe (femme)	0,65 [0,50-0,85]	0,001
Age	1,02 [1,01-1,03]	0,004
Histologie (CBPC)	1,53 [1,14-2,06]	0,005
Stade I (référence)	-	<0,001
Stade II	2,85 [1,58-5,16]	0,001
Stade III	3,83 [2,37-6,19]	<0,001
Stade IV	10,11 [6,53-15,66]	<0,001

Le sexe féminin apparaît comme étant significativement un facteur protecteur, indépendamment des autres facteurs, avec un HR à 0,65 [0,50-0,85], p=0,001.

Les facteurs de risque qui étaient identifiés sont les suivants :

- l'âge, HR = 1,017 [1,01-1,03], p=0,04
- une histologie de type carcinome bronchique à petites cellules, HR =1,530 [1,14-2,06], p=0,05
- tout stade supérieur au stade I (qui était en référence). Pour les stades II, on retrouvait un HR de 2,85 [1,58-5,16], p=0,001. Pour les stades III, on retrouvait un HR de 3,83 [2,37-6,19], p<0,01. Pour les stades IV, on retrouvait un HR de 10,11 [6,53-15,66], p<0,001.

4. Discussion

4.1. Interprétation des principaux résultats

4.1.1 Incidence dans le département de la Somme et caractéristiques générales

Sur le plan descriptif, l'étude a permis de faire un « état des lieux » de la situation épidémiologique du cancer bronchique dans le département de la Somme. On retrouve une incidence de 626 cancers (en retirant les cancers diagnostiqués suite au dépistage) sur la période s'étendant de mai 2016 à décembre 2017, le département de la Somme comptant une population de 572 000 habitants au moment où l'étude DEP KP80 a été initiée. Tout sexe confondu, on estime donc à 73 cas/100 000 personnes-années l'incidence brute dans le département. En tenant compte du nombre d'hommes et de femmes dans le département, on obtient chez les hommes un taux d'incidence brute d'environ 108 cas/100 000 personnes-années. Pour la femme, on obtient un taux d'incidence brute d'environ 41 cas/100 000 personnes-années. A titre de comparaison, le dernier rapport d'incidence édité par le Registre du Cancer de la Somme [41] sur la période 2010-2014 retrouvait un taux d'incidence brut chez l'homme de 106,9 cas /100 000 personnes-années et chez la femme 31,4 cas/100 000 personnes-années. En France en 2018, d'après le dernier rapport de l'INCa [1], on retrouvait un taux d'incidence brut chez l'homme de 99,1 cas/100 000 personnes-années et chez la femme 45,1 cas/100 000 personnes-années. On retrouve donc dans le département chez l'homme une incidence plus élevée que chez la femme mais stable et en revanche en augmentation chez la femme, ce qui est comparable aux données retrouvées dans le dernier rapport de l'INCa [1].

On notait une différence significative de la moyenne d'âge des patients, qui s'élevait à 65,5±10,0 ans chez les patients non dépistés contre 61,8±5,8 ans chez les patients dépistés, s'expliquant par la limitation d'âge faisant partie des critères d'inclusion pour le dépistage, entre 55 et 74 ans.

4.1.2 Histologie

La répartition des types histologiques au diagnostic chez les patients non dépistés retrouvait 49,8% d'adénocarcinomes, 26,4% de carcinomes épidermoïdes, 11,4% de carcinomes bronchiques à petites cellules et 12,5% d'autres histologies, ce qui est comparable aux données du dernier rapport de l'INCa [1] retrouvant sur la période 2010-2015, en France, chez l'homme, 42,1% d'adénocarcinomes, 26,7% de carcinomes épidermoïdes, 11,3% de carcinomes bronchiques à petites cellules et 12,9% d'autres histologies.
La répartition des histologies au sein du groupe des patients dépistés ne suivait pas cette tendance avec une plus grande prédominance des adénocarcinomes (66,7%). Les carcinomes épidermoïdes représentaient 16,7%, les CBPC 5,6% et les autres histologies 11,1%.
Cette différence peut s'expliquer par la particularité du dépistage qui tend à détecter des tumeurs d'évolution lente, les tumeurs d'évolution rapide se présentant plus fréquemment à un stade évolué et symptomatique (correspondant aux « cancers de l'intervalle » lorsqu'ils surviennent entre deux examens de dépistage). Cette particularité a été décrite au cours de l'étude NELSON [42], au cours de laquelle les cancers de l'intervalle étaient plus souvent diagnostiqués à un stade avancé (III, IV), plus souvent des carcinomes bronchiques à petites cellules et moins souvent des adénocarcinomes.

4.1.3. Stade au diagnostic et survie globale

Comme attendu, on retrouve entre les non-dépistés et les dépistés une répartition des stades au diagnostic très différente : on retrouvait chez les non dépistés 31,0% de patients ayant un stade localisé (de 0 à IIB) et 69,0% de patients ayant un stade localement avancé ou disséminé (de IIIA à IVB). Chez les patients dépistés, on retrouvait 77,8% de patients présentant un stade localisé (de 0 à IIB) contre 22,2% présentant un stade localement avancé ou disséminé (stade IIIA à IV). En l'occurrence, chez les patients dépistés il n'y avait aucun stade IV. Les différences de répartition des stades entre les deux groupes étaient significatives (p<0,001).

On retrouve cette inversion de la répartition des stades au diagnostic également dans les études randomisées portant sur le dépistage, l'étude NELSON [43] rapporte 58,6% de stades IA et IB parmi les cancers dépistés contre 13,5% parmi les cancers non-dépistés. Concernant les stades IV, ils concernaient 45,7% des cancers diagnostiqués chez les patients non-dépistés et seulement 9,4% pour les cancers dépistés.

L'analyse de la survie en fonction du stade retrouvait une médiane de survie décroissante à mesure que le stade de la maladie au diagnostic était élevé. Pour les patients de stades 0 ou I, la médiane de survie n'était pas calculable, pour les stades II elle était d'environ environ 3,4 ans, pour les stades III de 2,6 ans et pour les stades IV environ 7,8 mois. On retrouvait des valeurs comparables à celles de la base de données utilisée pour l'établissement de la classification TNM 8ème édition par l'IASLC [44].

La différence de répartition des stades entre les deux groupes est prédictive de la survie, qui apparaît dans notre étude significativement plus longue dans le groupe des patients dépistés. C'est l'inversion de la répartition des stades au diagnostic grâce au dépistage qui permet cet allongement de la survie, avec une majorité de stades localisés chez les patients dépistés. Quand on comparait la survie des stades I chez les deux groupes, il n'était d'ailleurs pas retrouvé de différence significative.

Lors de l'analyse multivariée, les facteurs de risques influant péjorativement sur la survie étaient l'âge, le type histologique (CBPC) et principalement le stade au diagnostic. Plus le stade était avancé et plus la force de l'association était forte. Le sexe féminin apparaissait en revanche comme un facteur protecteur, ce qui était déjà décrit dans l'étude de Paesman *et al* [45].

4.1.4. Délais de prise en charge

Concernant les délais de prise en charge, on note une différence significative entre les patients non dépistés et dépistés, avec chez les patients non dépistés un délai médian entre le 1er contact (correspondant environ à la première imagerie pathologique) et le premier traitement de 50 [34-83] jours soit environ 7,1 semaines et chez les patients dépistés un délai médian de 81 [49-95] jours soit environ 11,5 semaines, p=0,017. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence :

D'une part la répartition des stades différente au diagnostic. Avec une majorité de stades avancés et donc symptomatiques chez les patients non dépistés conférant un caractère d'urgence et incitant à une prise en charge rapide, tandis que chez les patients dépistés, la taille limitée de la tumeur et la découverte lors d'un examen de dépistage favorise la réalisation d'examens de contrôle, notamment l'étape du scanner à 3 mois, parfois après antibiothérapie, la réalisation d'un bilan pré-opératoire plus approfondi peut également allonger le délai (épreuve d'effort, médiastinoscopie, réhabilitation respiratoire chez les patients présentant une limitation fonctionnelle à la chirurgie), avant de prendre une décision chirurgicale.

D'autre part, on note également que les patients du groupe dépisté traités par radiothérapie stéréotaxique ont eu un délai de prise en charge nettement plus long, pouvant être en lien avec la réalisation d'explorations dans le but d'obtenir une histologie et parce qu'à cette période cette technique n'était pas disponible dans le département.

De plus, le fait même du dépistage peut expliquer un allongement du délai de prise en charge, les patients étant considérés « en bonne santé » même s'ils sont à risque et ne bénéficiant pas auparavant d'un suivi spécialisé.

Dans une étude de Leveque *et al* [46], le délai médian entre la première imagerie pathologique et le traitement était de 9,6 semaines soit environ 67 jours. Il était décrit des délais significativement plus courts dans les stades tardifs et les carcinomes à petites cellules. L'étude Powell *et al*. [47] retrouve également un délai médian entre la première radiographie thoracique et le traitement de 10,3 semaines.

4.2. Limites de l'étude

4.2.1. Effectif du groupe dépisté

Le faible nombre de patients dans le groupe « dépistés » par rapport au groupe contrôle constitue une des principales limites de l'étude. Néanmoins, les résultats retrouvés correspondent aux tendances qui se dégagent de plus grandes études portant sur le dépistage ce qui permet d'exploiter les résultats obtenus de façon plus sereine.

4.2.2. Etude rétrospective

Le caractère rétrospectif de notre étude peut prêter à un biais d'information avec des données manquantes, limitant ainsi l'interprétation des résultats obtenus.

L'information sur le score OMS des patients au moment du diagnostic n'était disponible que chez un nombre limité de patients. S'agissant d'un facteur pronostic connu [45], cette donnée aurait pu être exploitée et apporter un éclairage supplémentaire aux résultats de survie obtenus.

Un biais est également possible du fait d'erreurs en rapport avec la saisie manuelle des informations extraites des dossiers. De même, le recueil s'étant fait auprès du Registre du Cancer de la Somme, qui lui-même enregistre les cas de cancers des patients domiciliés dans le département à partir de plusieurs sources et notamment des codages transmis par les départements d'information médicale des établissements de santé, il est possible que le nombre de cancers enregistré ne soit pas exhaustif. Néanmoins, les résultats d'incidence sont en corrélation avec les tendances nationales, ce qui permet d'estimer que ce biais a eu probablement peu d'impact sur notre étude.

4.3. Enjeux du dépistage du cancer bronchique par scanner faiblement irradiant.

4.3.1. Surdiagnostic

Les cancers de stade localisé diagnostiqués lors du dépistage auraient-ils tous évolué en l'absence de traitement curatif ? Le surdiagnostic se défini par la détection de petites tumeurs malignes qui n'auraient pas évolué et n'auraient pas causé le décès du patient. Il s'agit d'un inconvénient de ce type de dépistage, pouvant entraîner des coûts supplémentaires, de l'anxiété chez le patient et de la morbidité voire de la mortalité associée

au « surtraitement ». L'enjeu est donc de déterminer si le bénéfice, incontestable chez les patients pour lesquels la tumeur aurait évolué vers un stade avancé, dépasse les effets néfastes du surdiagnostic entrainé par le dépistage. Il est difficile de prédire le taux de cancers surdiagnostiqués au cours de ces dépistages. Néanmoins, compte tenu de la mortalité des formes avancées, la balance semble en faveur du dépistage.

4.3.2. Faux positifs

La proportion relativement élevée de faux-positifs constatés durant l'étude NLST a pu être considérablement réduite par l'étape du scanner à 3 mois pour les nodules considérés intermédiaires.

4.3.3. Prévention du tabagisme

Le dépistage du cancer bronchique par scanner thoracique faiblement irradiant chez les patients à haut risque ne doit pas occulter la prévention primaire qui repose avant tout sur la lutte contre le tabagisme.

4.3.4. Techniques de dépistage complémentaires

- La réalisation de « biopsies liquides » dans un but de dépistage est actuellement en cours de développement. La recherche de cellules tumorales circulantes (CellSearch, ISET) a donné lieu à une étude [48] ayant permis d'observer qu'après avoir détecté des cellules tumorales circulantes chez cinq patients sains (3%), un suivi par scanner thoracique annuel a été mis en place, et a conduit au diagnostic de cancer bronchique chez ses 5 patients dans un intervalle de 1 à 4 ans ayant suivi le prélèvement initial. Les sujets chez lesquels n'avaient pas été détectées ces cellules, n'avaient pas développé de cancer bronchique au cours de la même période. Les résultats restent à confirmer, il s'agissait d'une étude monocentrique avec un faible nombre de patients mais ils sont prometteurs, suggérant que les cellules tumorales circulantes peuvent être détectées avant que le cancer ne soit visible, ce qui présente un intérêt évident dans la détection précoce du cancer.

- La détection de l'ADN tumoral circulant pourrait également présenter un intérêt, elle est actuellement utilisée lors des stades avancés pour le séquençage ciblé de gènes pertinents sur le plan thérapeutique mais pourrait être utilisée dans le dépistage précoce des cancers, couplée au scanner thoracique faiblement irradiant, comme dans l'étude BioMILD [50].

- Les composés organiques volatils, présents dans l'haleine du sujet, et produits par l'ensemble des cellules de l'organisme, spécifiques d'une cellule ou d'un organe pourraient également présenter un intérêt [49].

- De façon rétrospective, des scores basés sur des paramètres cliniques ont été développés et validés, à partir notamment de la cohorte de personnes ayant participé à l'essai initial NLST.

Le score PLCO2012 intègre l'âge, l'index de masse corporelle, le niveau socio-économique, l'existence d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive, les antécédents de cancer, le statut du tabagisme et l'ethnie. Il a été utilisé en combinaison au scanner lors de l'essai ILST [51] (International Lung Screening Trial) dans le but de l'évaluer en comparaison à un deuxième score (USPSTF) et de mieux sélectionner les patients nécessitant un dépistage par scanner thoracique.

A l’avenir l’utilisation de biomarqueurs et/ ou de scores cliniques couplés à l’imagerie permettrait de mieux sélectionner les patients devant bénéficier d’explorations invasives, en permettant parmi les fumeurs éligibles à un dépistage d’établir un profil de risque individuel.

Conclusion

Le stade initial du cancer bronchique est un facteur pronostique majeur. Les cas diagnostiqués à un stade avancé, de mauvais pronostic, restent cependant actuellement les plus fréquents, 69% des patients non-dépistés dans notre étude présentant au diagnostic un cancer bronchique de stade compris entre IIIA et IVB. Le dépistage fait apparaître une inversion de la répartition des stades au diagnostic, avec dans notre étude 77,8% de patients dépistés présentant un cancer de stade 0 à IIB, facteur prédictif d'une meilleure survie, grâce à la possibilité de la réalisation d'un traitement curatif, majoritairement par chirurgie.

La mise en place d'une stratégie de dépistage par scanner thoracique faiblement irradiant éventuellement couplée à des biomarqueurs et/ou un score de risque individuel pourrait permettre à l'avenir une réduction de la mortalité par cancer bronchique, chez les sujets à risque, tout en poursuivant les campagnes de lutte contre le tabagisme.

Références bibliographiques

(1) Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018*. *Volume 1 – Tumeurs solides*. Santé publique France, 2019. 372 p.

(2) International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France, 2020, 613p.

(3) Lantuejoul S, Rouquette I, Brambilla E, Travis WD. Nouvelle classification OMS 2015 des adénocarcinomes pulmonaires et prénéoplasies. *Ann Pathol*, 2016;36:5-14.

(4) Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, KrisMG, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol*,2011;24:653-64.

(5) Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors - Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*,2015;10:1243-1260.

(6) Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*,2015;26:1604-1620.

(7) Sayeg Y, Sayeg M, Baum RP, et al. Pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Pneumologie*,2014;68:456-477.

(8) Guyétant S, Cours DESC de Cancérologie, 2016.

(9) Chassagnon G, Cours DU d'imagerie thoracique, Université Paris Descartes, 2018.

(10) Pelosi G, Barbareschi M, Cavazza A, Graziano P, Rossi G, Papotti M. Large cell carcinoma of the lung: a tumor in search of an author. A clinically oriented critical reappraisal. *Lung Cancer*,2015;87:226-231.

(11) Li C, Lu H. Adenosquamous carcinoma of the lung. *Onco Targets Ther*, 2018;11:4829-4835.

(12) International Association for the Study of Lung Cancer. *IASLC Staging Handbook in thoracic oncology.* USA, 2016, 188p.

(13) Guignard R, Beck F, Wilquin JL, Andler R, Nguyen-Thanh V, Richard JB, Arwidson P. La consommation de tabac en France et son évolution : résultats du Baromètre santé 2014. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*,2015;17-18:281-8.

(14) Haute Autorité de Santé. Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/referentiel_tabac.pdf. Janvier 2015.

(15) Paoletti L, Jardin B, Carpenter MJ, Cummings KM, Silvestri GA. Current status of tobacco policy and control. *J Thorac Imaging,*2012;27:213-219.

(16) Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*,2008;122:155-64.

(17) Pisters KM, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*,2005;23:3270-3278.

(18) Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*,2000;321:323-9.

(19) Wilson JMG, Jungner G, World Health Organization. *Principles and practice of screening for disease*. 1968,168p.

(20) Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*,2011;306:1865-1873.

(21) Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS, et al. OS Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006; 355:1763-1771.

(22) Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*,2011; 365:395-409.

(23) Ederer F, Church TR, Mandel JS. Sample Sizes for Prevention Trials Have Been Too Small. *Am J Epidemiol*,1993;137:787-796.

(24) Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015;191:19-33.

(25) Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med*,2013;159:411-420.

(26) Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lungcancer:asystematicreview. *JAMA*,2012;307:2418-2429.

(27) Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*,2014;174:269-274.

(28) Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016;193:542-551.

(29) Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*,2017;72:825-831.

(30) Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015;191:1166-1175.

(31) Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*, 2019;30:1162-1169.

(32) National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*,2011; 365:395-409.

(33) Duchemann B, Brillet PY. Dépistage du cancer bronchique, quoi de nouveau à l'heure de l'ATS 2015 ? *Rev Mal Respir,*2015;7:245-52.

(34) Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *EurRadiol,*2015;25:2519-31.

(35) Haute Autorité de Santé. Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France : point de situation sur les données disponibles: analyse critique des études contrôlées randomisées. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2001613/fr/pertinence-du-depistage-du-cancer-broncho-pulmonaire-enfrance-point-de-situation-sur-les-donnees-disponibles-analyse-critique-desetudes-controlees-randomisees. Novembre 2019

(36) Leleu O, Auquier M, Carre O, Chauffert B, Dubreuil A, Petigny V, Trancart B, Berna P, Jounieaux V. Dépistage des cancers bronchopulmonaires par tomodensitométrie thoracique à faible dose dans la Somme. *Rev mal respi,*2017;34:262-267.

(37) Leleu O, Basille D, Auquier M, Clarot C, Hoguet E, Pétigny V, Aïtaddi A, Milleron B, Chauffert B, Berna P, Jounieaux V. Lung Cancer Screening by Low-Dose CT Scan: Baseline Results of a French Prospective Study. *Clinical Lung Cancer*,2019;21:145-52.

(38) Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J*,2013;42:1659-67.

(39) Henschke C, McCauley D, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*,1999;354:99-105.

(40) Santé Publique France. Cancers : une surveillance locale et nationale. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers. Mai 2020.

(41) Lapôtre-Ledoux B, Ganry O, Trécherel E. Incidence des cancers de la Somme pour la période 2010 – 2014. http://www.chu-amiens.fr/wp-content/uploads/2017/06/CHU-Amiens-Picardie-Registre-Cancer-Somme-Incidence-2010-2014.pdf Juin 2017.

(42) Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol*, 2014;15:1342-1350.

(43) de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*, 2020;382:503-513.

(44) Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2016;11:39-51.

(45) Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. *J Clin Oncol*,1995;13:1221-30.

(46) Leveque N, Brouchet L, Lepage B, Hermant C, Bigay-Gamea L, Plat G, Dahan M, Riviere D, Didier A, Mazieres J. Analyse des délais de prise en charge des cancers thoraciques : étude prospective. *Rev Mal Respir*,2014;31:208-2013.

(47) Powell AA, Schultz EM, Ordin DL, et al. Timeliness across the continuum of care in veterans with lung cancer. *J Thorac Oncol*,2008;3:951-957.

(48) Ilie M, Hofman V, Long-Mira E, et al. "Sentinel" circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*, 2014;9:e111597.

(49) Amundsen T, Sundstrøm S, Buvik T, Gederaas AO, Haaverstad R. Can dogs smell lung cancer? First study using exhaled breath and urine screening in unselected patients with suspected lung cancer. *Acta Oncologica*, 2014;53:307-315.

(50) Pastorino U, Boeri M, Sestini S, Sabia F, Silva M, Suatoni P, Verri C, Cantarutti A, Sverzellati N, Corrao G, Marchianò A, Sozz G. Blood MicroRNA and LDCT Reduce Unnecessary LDCT Repeats in Lung Cancer Screening: Results of Prospective BioMILD Trial. *J Thorac Oncol*, 2019;14:s5-s6.

(51) Lim KP, Marshall H, Tammemägi M, et al. Protocol and Rationale for the International Lung Screening Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(4):503-512.