

# Dépistage du cancer du poumon: les enjeux

Colloque de l'Escalade  
Genève, 5 décembre 2012

*Thierry Rochat, Service de Pneumologie, HUG*

## Le cancer bronchique c'est déprimant ...

Lors du diagnostic du ca bronchique NPC :

- 65% des cas sont à un stade inopérable
- 15% ne sont pas opérés en raison de co-morbidités
- 20% seront opérés et peuvent avoir un espoir de ttt curatif

Spiro SG et al, AJRCCM 2002, 166, 1166

## ***Les premières études 1968 - 2000***

6 grandes études randomisées :

dépistage par radiographie du thorax seule ou en  
combinaison avec cytologie des expectorations  
⇒ aucun effet sur la mortalité

## **Mayo Lung Project**

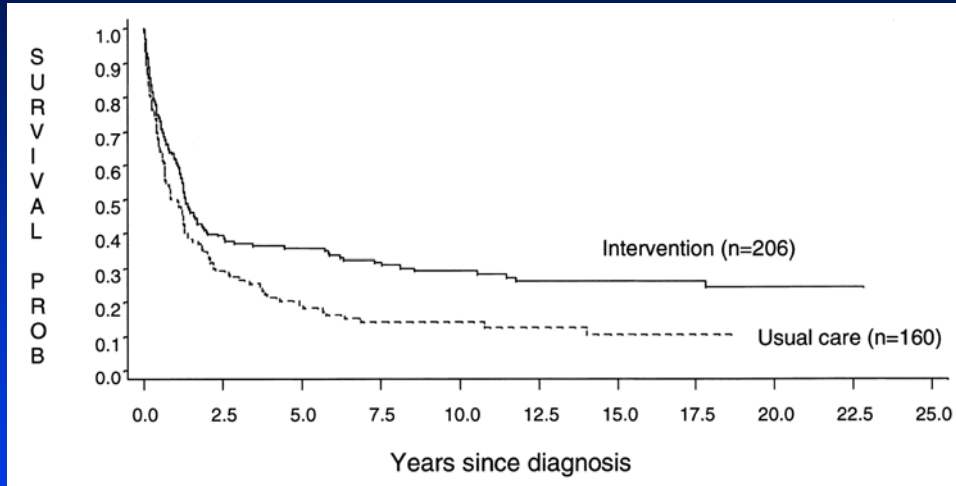
9211 participants, fumeurs

- Groupe avec intervention:  
Rx thorax + cytologie tous les 4 mois pdt 6 ans
- Groupe témoin (contrôle):  
Soins habituels

1971 – 1983, extension du follow up à 1996.

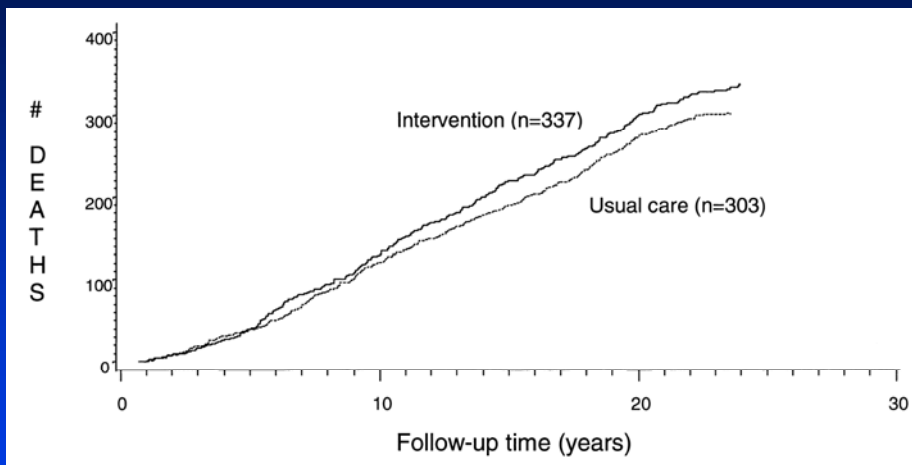
Marcus PM et al, J Natl Cancer Inst 2000

Survie des participants avec ca pulmonaire diagnostiqué de 1971 à 1983



Marcus PM et al, J Natl Cancer Inst 2000

Décès cumulés par cancers pulmonaires : intervention vs soins ordinaires

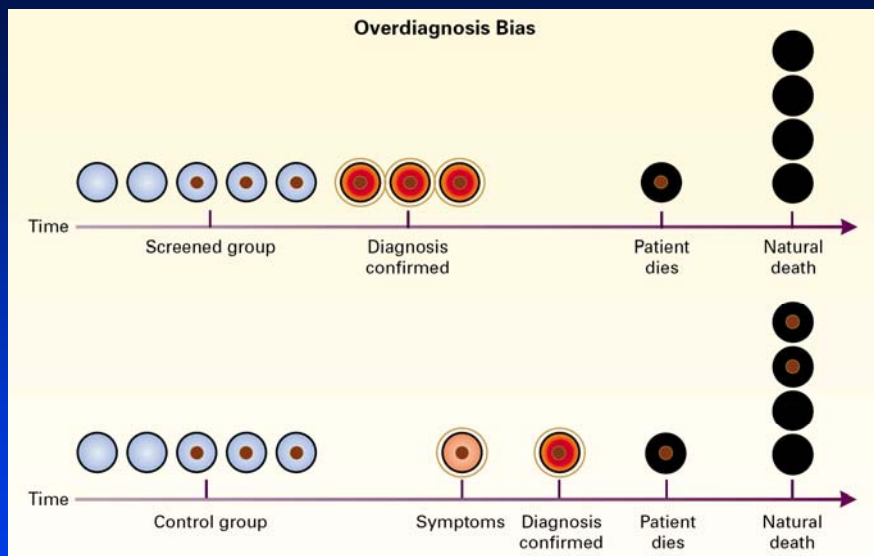


Marcus PM et al, J Natl Cancer Inst 2000

**La survie des cancers diagnostiqués  
est plus longue, mais  
la mortalité par cancer plus élevée !**

peut-on expliquer ce paradoxe ?

**Biais de sur-diagnostic  
(*overdiagnosis bias*)**



Patz EF et al NEJM 2000

Le biais de sur-diagnostic est la forme extrême du biais de durée.

L'un et l'autre expliquent une augmentation du nombre de tumeurs précoces dans le groupe dépistage, sans pour autant diminuer le nombre de tumeurs avancées.

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 4, 2011

VOL. 365 NO. 5

Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed  
Tomographic Screening

The National Lung Screening Trial Research Team\*

## NLST

n = 53'454 participants: 26'722 dépistage LDCT  
26'732 dépistage CXR

Trois dépistage à 1 an d'intervalle:  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$

*Critères d'inclusion:*

55-74 ans,  $\geq 30$  UPA, si ex-fumeur depuis  $\leq 15$  ans

## NLST (suite)

- 33 centres d'inclusion aux USA, sponsor: NCI
- dépistage « positif » si :  
nodule  $\geq 4$  mm *ou* adp *ou* épanchement pleural suspect  
→ investigations laissées libres à chaque centre

## NLST (suite)

Objectif primaire:  $\neq$  mortalité par ca pulmonaire

Recrutement: 2002 – 2004

Dépistage: → 2007

Suivi : 2009

Calcul de puissance:

90% pour une diminution de 21% de mortalité.

Screening Round	Low-Dose CT			
	Total No. Screened	Positive Result	Clinically Significant Abnormality Not Suspicious for Lung Cancer <i>no. (% of screened)</i>	No or Minor Abnormality
T0	26,309	7191 (27.3)	2695 (10.2)	16,423 (62.4)
T1	24,715	6901 (27.9)	1519 (6.1)	16,295 (65.9)
T2	24,102	4054 (16.8)	1408 (5.8)	18,640 (77.3)

### Investigations des cas positifs:

26'309 dépistages LDCT

7'191 positifs (27%)

6'369 investigués (90%)

5'153 CT itératifs

728 PET ou PET-CT

306 bronchoscopie

155 ponctions trans-thoraciques

297 chirurgie diagnostique

**270** ca pulmonaires (4% des positifs, 1% des dépistés)



### Stades des ca pulmonaires dépistés:

	LDCT	CXR
Stade I	400/635 (63%)	131/275 (48%)
Stade IIIb-IV	130/635 (21%)	84/275 (49%)

### Ca dépistés vs ca non-dépistés

	Dépistage +	Dépistage -	2007-2009
LDCT (1060)	649	44	367
CXR (941)	279	137	525

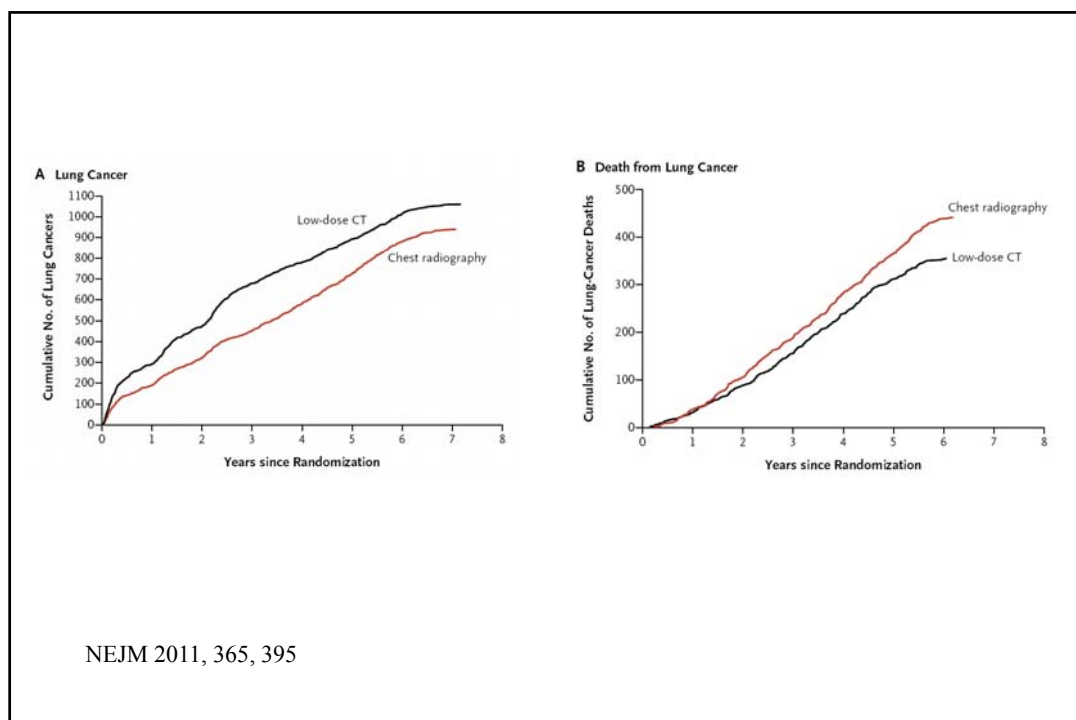
### Mortalité par ca pulmonaire

144'000 personnes-années dans chaque bras

LDCT: 247 / 100'000

CXR: 309 / 100'000

diminution de 20% de la mortalité par ca pulmonaire  
(95% CI: 7 – 27 %, p = 0.004)



## NLST : conclusion

Le dépistage par CT à faible irradiation (LDCT) réduit la mortalité par cancer du poumon de manière significative de 20% (IC : 7 à 27 %).

## NLST : questionnaire 1

Des populations de profil différent, dans des structures différentes vont-elles tirer le même bénéfice ?

- « healthy participant effect »

7 mio de sujets éligibles pour le NLST versus 94 mio de fumeurs aux USA

- mortalité opératoire NLST 1% versus hôpitaux US 4%

## NLST : questionnaire 2

**Sur-diagnostic (*overdiagnosis*):**

Le dépistage découvre un cancer qui serait resté occulte jusqu'à la fin de la vie du sujet.

LDCT: 1060 ca pulmonaires

CXR: 941 ca pulmonaires

→10 à 15 ans pour pouvoir estimer le sur-diagnostic

## NLST : questionnaire 3

Dépistage  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ... et après ?

L'incidence de cancers ne chute pas de  $T_0$  à  $T_2$

	T0	T1	T2
Total positive tests	7191 (100.0)	6901 (100.0)	4054 (100.0)
Lung cancer confirmed	270 (3.8)	168 (2.4)	211 (5.2)
Lung cancer not confirmed†	6921 (96.2)	6733 (97.6)	3843 (94.8)

→ dépistage annuel à vie ?

## NLST : questionnaire 4

**Coût économique ?**

*« Number needed to screen to avoid one death from lung cancer was 320 »*

## **320 sujets participant au dépistage:**

3 x LDCT en deux ans

125 (39%) auront au moins 1 LDCT « positif »

112 (90%) seront investigués

88 CT itératifs

12 PET ou PET-CT

6 bronchoscopie

3 ponctions trans-thoraciques

5 chirurgie diagnostique

**1** ca pulmonaire guéri

## **Lung cancer screening with LDCT: costs, national expenditures and cost effectiveness**

Goulart BH et al, JNCCN 2012, 10, 267

Modèle d'impact budgétaire basé sur:

-nb d'éligibles aux USA selon les critères d'inclusion NLST

-nb de procédures diagnostiques dérivées des data NLST

-coûts de ces procédures selon Medicare/Medicaid

-coûts du traitement des cancers NPC selon Medicare

-sur-diagnostic estimé à 13%

Goulart BH et al, JNCCN 2012, 10, 267

Population 55 – 74 ans: 21% fumeurs, 42% ex-fumeurs

10% de ceux-ci: critères d'inclusion NLST

→ 3.5 mio éligibles

2.6 mio (75% participation) 1.7 mio (50% participation)

Goulart BH et al, JNCCN 2012, 10, 267

Coûts des procédures entrainées par le dépistage

Health Care Resource	Unit Cost (2011 US\$) <sup>13,14</sup>	Expenditures if 50% Screening Rate (US\$ Millions)	Expenditures if 75% Screening Rate (US\$ Millions)
Low-dose CT (LDCT) scan	527	915.0	1,372.5
Follow-up chest radiograph	92	6.5	9.7
Follow-up chest CT scan	527	127.6	191.4
Follow-up PET/CT scan	1,491	60.2	90.2
Percutaneous biopsy	979	8.6	12.9
Bronchoscopy without biopsy	1,226	10.7	16.1
Bronchoscopy with biopsy	1,270	13.6	20.4
Mediastinoscopy	3,814	13.0	19.5
Thoracoscopy	3,795	24.0	36.0
Thoracotomy	11,285	159.2	238.7
Major complications	10,096	2.9	4.4
Intermediate complications	6,072	38.4	57.6
Workup for lung cancer without screening*			32.5
<b>Total procedure and complication expenditures</b>		<b>1,347.1</b>	<b>2,036.9</b>

Goulart BH et al, JNCCN 2012, 10, 267

Ajustement des coûts par diminution des cas de stades avancés

Participation dépistage	50%	75%
n (mio)	1.7	2.6
Coûts des procédures (miard \$)	1.347	2.037
Gain p.r. au non-dépistage	0.044	0.066
Coût annuel total	1.303	1.971

Si on admet un NNS (number needed to screen) de 320 (NLST):

Coût d'une mort évitée par ca pulmonaire : 240'000 US \$

Goulart BH et al, JNCCN 2012, 10, 267

analyse de sensibilité

Parameter*	Range	Expenditures (US\$ Millions)
Prevalence of smoking $\geq$ 30 ppy <sup>†</sup>	5%–15%	969.2–2,972.5
Positive results rate	20%–40%	1,790.6–2,241.2
False-positive screening rate	75%–96.4%	1,578.0–1,970.8
Screening uptake rate	50%–100%	1,303.0–2,638.6
Cost of LDCT scan <sup>†</sup>	\$250–\$527	1,249.6–1,970.8
Overdiagnosis	0–20%	1,649.7–2,143.7

Goulart BH et al, JNCCN 2012, 10, 267  
Discussion

Actuellement coût annuel estimé du ca pulmonaire aux USA:  
12.1 milliards / an

Coûts additionnels d'un programme de dépistage (LDCT):  
+ 1.3 – 2.0 milliards / an (+ 12 – 19 %)  
pour éviter environ 8'000 décès prématurés / an

A enveloppe budgétaire constante :

→ suggestion de diminuer le remboursement d'une partie des chimiothérapies ?

### **Cost-effectiveness of CT screening for lung ca in USA**

McMahon PM et al, J Thorac Oncol 2011, 6, 1841

*Analyse sur un modèle de la population US \**

-dépistage par CT annuel

-analyse de base: > 50 ans, > 20 UPA, stop < 10 ans

-positif: attitude similaire à Fleishner

-taux de cessation tabagique: 3% annuel

-calcul du coût des QALYS

-analyses de sensibilité

\* McMahon PM et al, Radiology 2008



McMahon PM et al, J Thorac Oncol 2011, 6, 1841

Mortalité ↓ 15 à 28% avec un dépistage CT (vs 20% NLST)

Coûts des QALYS (US \$) :

Dépistage annuel	126'000 – 169'000
Restreint aux > 40 UPA	110'000 – 166'000
Cessation tabac ↑ 4 %	105'000 – 97'000
Cessation tabac ↑ 6 %	75'000 – 40'000
Cessation tabac ↓ 1,5 %	880'000 – 1'000'000
Adhésion dépistage 70%	180'000

McMahon PM et al, J Thorac Oncol 2011, 6, 1841

Coûts des QALYS (même modèle):

Programme stop tabac (avec succès 30% - 4%)	11'400 – 69'300
Stratégie combinée	> 100'000

Coûts des QALYS (comparaison):

Dépistage cancer du sein	47'700 *
Dépistage ca colo-rectal	13'000 – 32'000 **

\* Stout NK, 2006 \*\* Pignone M, 2002

Si le coût des QALYS' est prohibitif, par quelle stratégie peut-on espérer le diminuer ?

en ciblant une population à plus haut risque que ne le fait la NLST ?

## When the Average Applies to No One: Personalized Decision Making About Potential Benefits of Lung Cancer Screening

Peter B. Bach, MD, MAPP, and Michael K. Gould, MD, MS

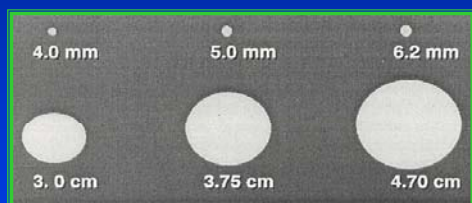
Risk Factors	Deaths From Lung Cancer (Without Screening) per 1000 Persons, <i>n</i>	Deaths From Lung Cancer (With Screening) per 1000 Persons, <i>n</i>	Lung Cancer Deaths Averted per 1000 Persons, <i>n</i>	Persons Needed to Be Screened Annually for 3 y to Prevent 1 Death From Lung Cancer Over 6 y, <i>n</i>
62 year old male current 1.5 PPD smoker for 35 y	19.5	15.6	3.9	256
55-year-old female former 1-PPD smoker for 30 y who just quit	4.0	3.2	0.8	1236
70-year-old current 2-PPD smoker for 55 y	60.9	48.7	12.2	82
50-year-old male former 1-PPD smoker for 20 y who quit 10 y ago with an occupational asbestos exposure history for 10 y who quit 15 y ago	1.6	1.3	0.3	3180

en limitant les investigations en cas de CT « positif » ?

## Croissance d'un nodule

Rappels : ♦ la croissance doit tenir compte de l'augmentation du volume ( $V = 4/3 \pi R^3$ ) et non pas du diamètre

♦ Le temps de doublement en volume d'un nodule malin: 30-400j  
( 26% d'augmentation du diamètre)



Taux de croissance identique !

## Raffinement du suivi: volume et temps de doublement

Volume: moyenne de 2 diamètres → calcul automatique

Temps de doublement:

< 400 j. = positif (très suspect de malignité)

400 – 600 j = indéterminé

> 600 j. = négatif (probablement bénin)

## NELSON study (Dutch-Belgian)

van Klaveren RJ et al. NEJM 2009, 361, 2221

n = 7'557 participants, 59±6 ans, 42±19 UPA :

- nodules > 500 mm<sup>3</sup> (> 9.8 mm) → investigations
- nodules 50 – 500 mm<sup>3</sup> (4.6 – 9.8 mm) →  
nouveau CT à 3 mois →  
si temps de doublement < 400 j. → investigations  
sinon → nouveau CT à 1 an et idem

## **NELSON study** (NEJM 2009, 361, 2221)

### Résultats:

21% ont un CT « positif »,  
mais seuls 2.6% sont investigués

→ cancers pulmonaires:  $70 / 7'557 = 0.9\%$

risque de rater un cancer: 1/1'000 à 1 an

3/1'000 à 2 ans

...mais l'étude NELSON montrera-t-elle une diminution de la mortalité comme l'étude NLST ?

### **...et pour conclure:**

le dépistage du cancer du poumon par CT thoracique dans une population sélectionnée, à risque, diminue la mortalité spécifique

le coût d'un cas ainsi dépisté et guéri est actuellement prohibitif et vient ajouter une charge considérable à l'assurance de base !

on attend avec intérêt le résultat final des études européennes et leur analyse économique

## American Lung Association 2012

Pour une charte éthique, s'opposer à :

- promouvoir le dépistage en utilisant la peur du cancer
- faire croire que le risque peut être éliminé par le dépistage
- recruter des patients en faisant de la publicité pour le dépistage
- offrir des scanners à coûts réduits pour faire des revenus avec les examens complémentaires

<http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/lung-cancer-screening-guidelines>