

Epidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l'aspect moléculaire



Julien Mazières,
Unité d'Oncologie Cervico-Thoracique
Service de Pneumologie, Hôpital Larrey,
CHU Toulouse

Plan

- Epidémiologie descriptive
- Les grandes tendances
- Epidémiologie moléculaire

Epidémiologie

- Incidence du cancer bronchique en France en 2012 (source : INVS)
- Cancer « grave et fréquent »
 - 40 000 nouveaux cas (28 + 12)
 - 30 000 décès (21 + 9)

Tableau 1 Principaux indicateurs en 2012 pour le cancer du poumon en France (d'après l'Institut de veille sanitaire [INVS]).

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	91,3	74,4	51,7	28 211
	Femme	34,4	26,1	18,6	11 284
Mortalité	Homme	69,0	54,3	37,0	21 326
	Femme	26,3	18,4	12,9	8 623

Epidémiologie

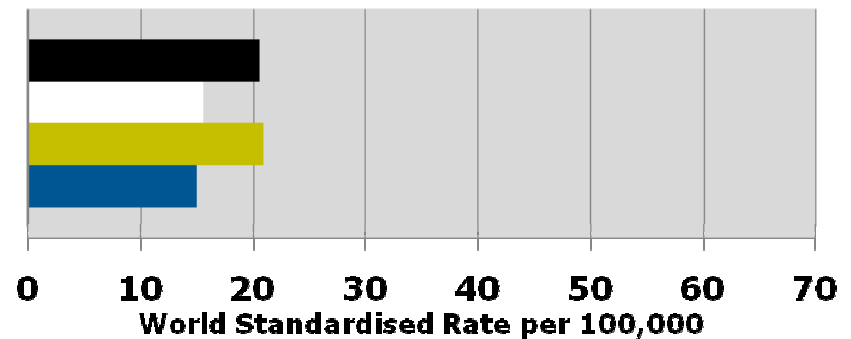
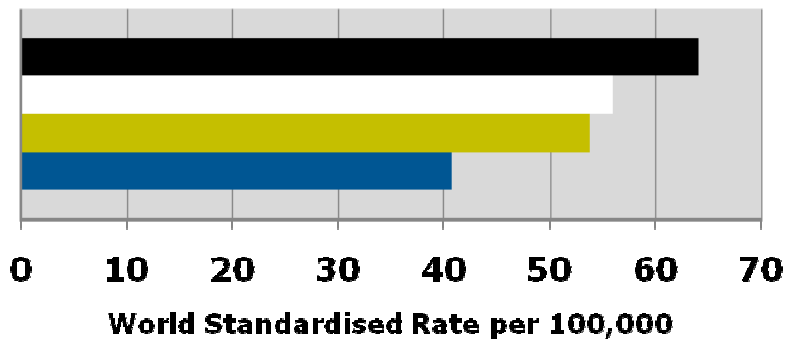
- Incidence du cancer bronchique en Belgique en 2012 (source : Belgium Cancer Registry) : 7500 / an.

Males

2008	Belgium	Germ Com
N	5,406	28
Rank	2nd (16,6%)	2nd (16,3%)

Females

2008	Belgium	Germ Com
N	1,776	14
Rank	3rd (6,5%)	3rd (10,1%)

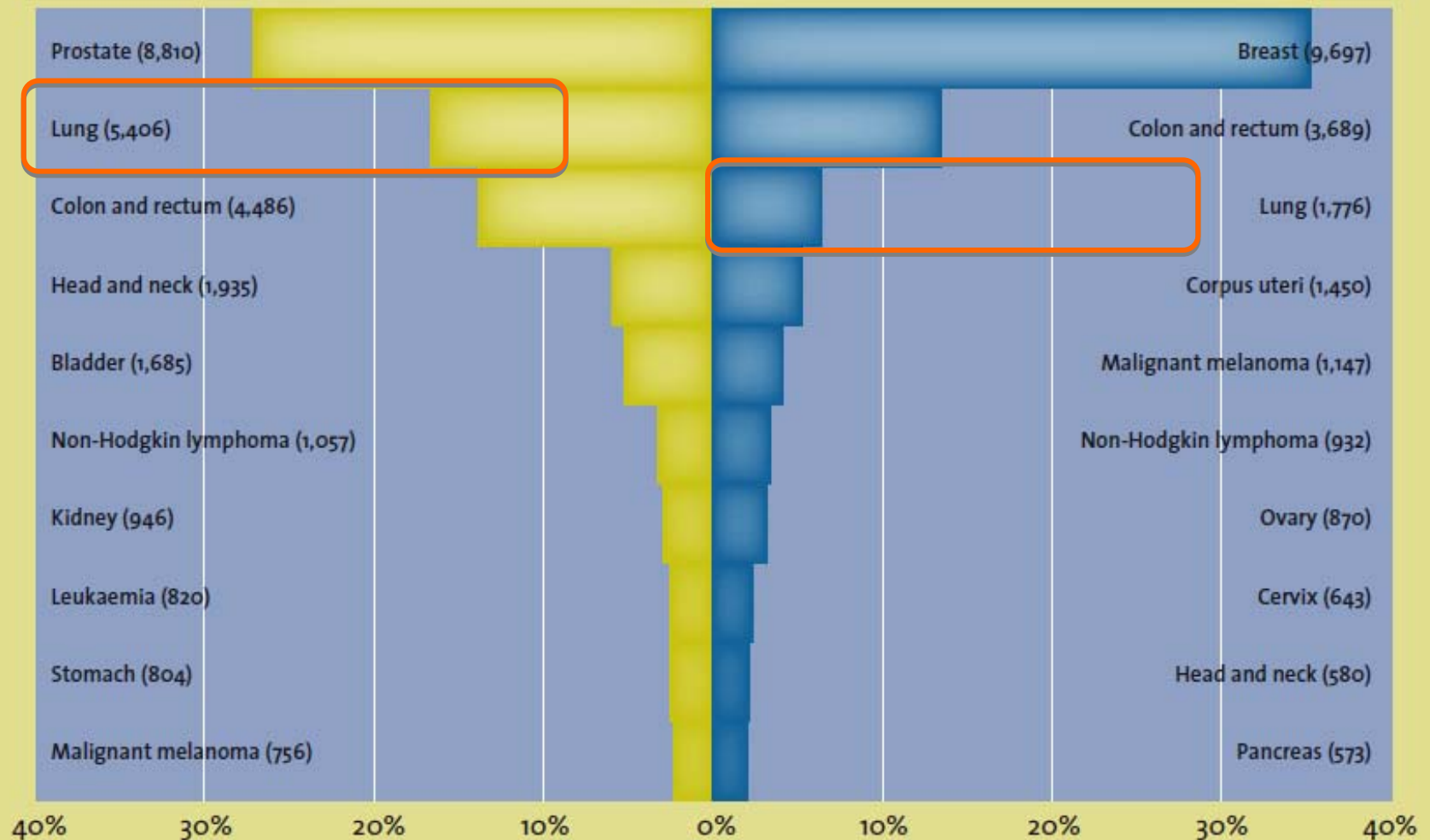


Wallonia
 Flanders
 Brussels
 German-speaking community

Epidémiologie

Figure 5 The ten most frequently occurring tumours by sex, Belgium 2008

■ males ■ females



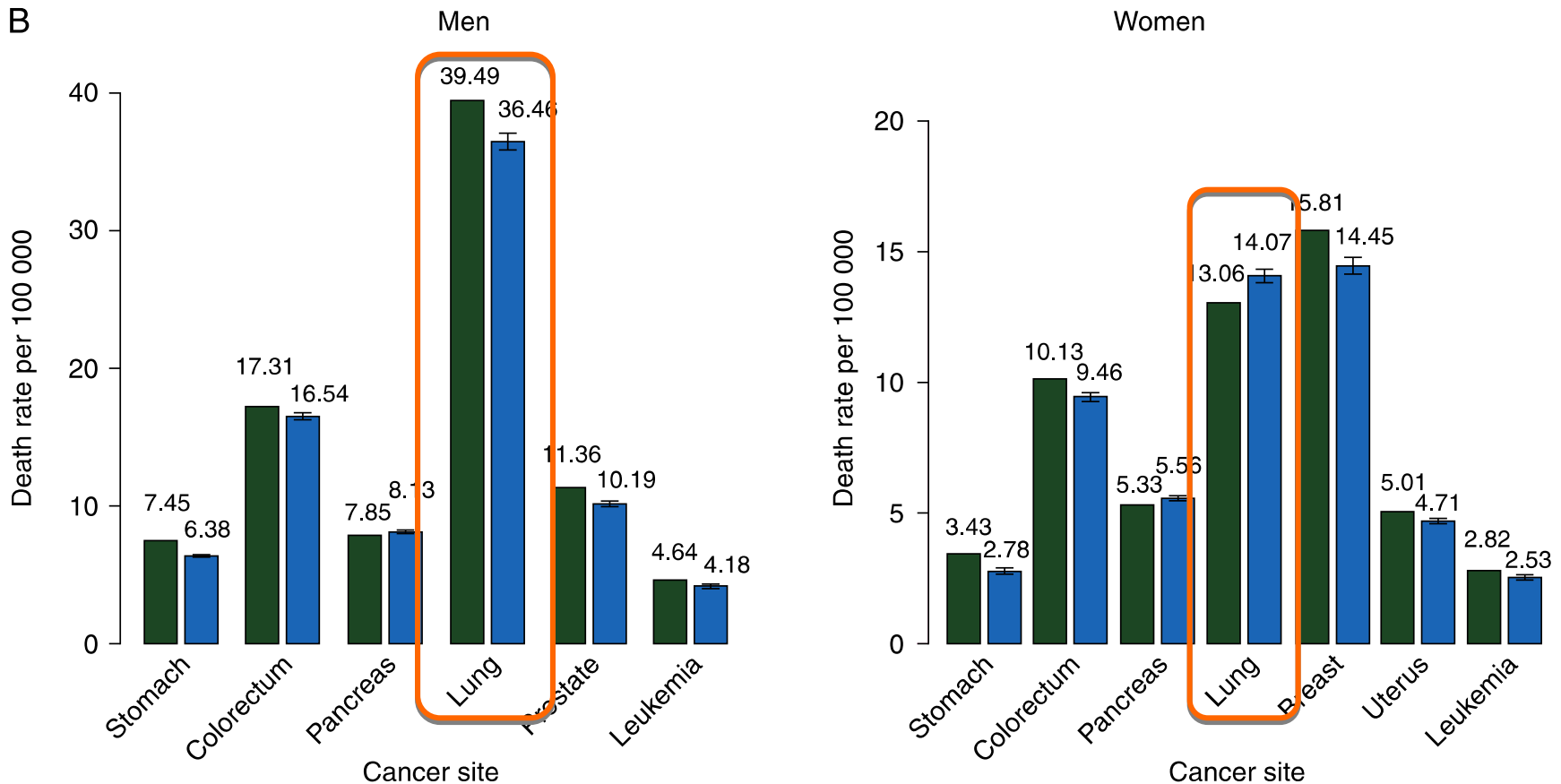
Epidémiologie

- Mortalité en Europe en 2009 et 2014

European cancer mortality predictions for the year 2014

M. Malvezzi^{1,2}, P. Bertuccio¹, F. Levi³, C. La Vecchia^{2*} & E. Negri¹

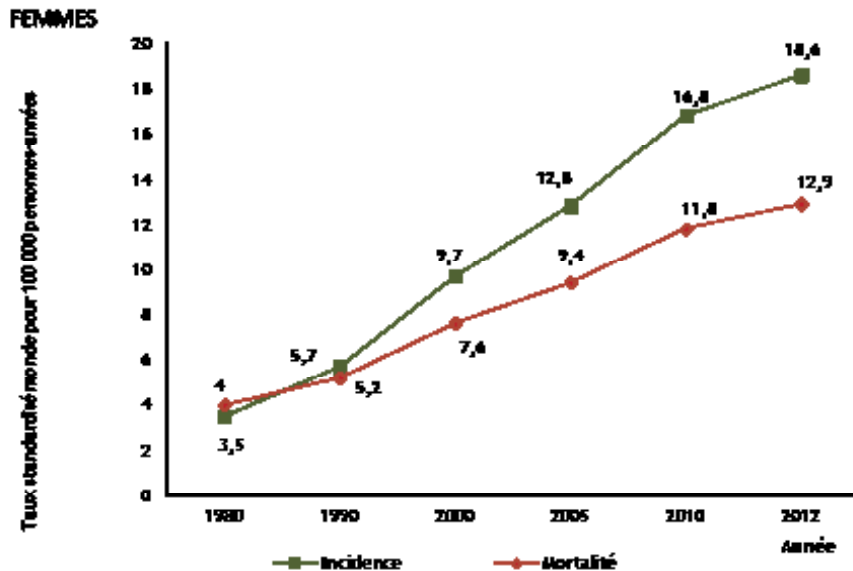
¹Department of Epidemiology, IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri', Milan; ²Department of Clinical Sciences and Community Health, Università Degli Studi di Milano, Milan, Italy; ³Cancer Epidemiology Unit, Institute of Social and Preventive Medicine (IUMSP), Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland



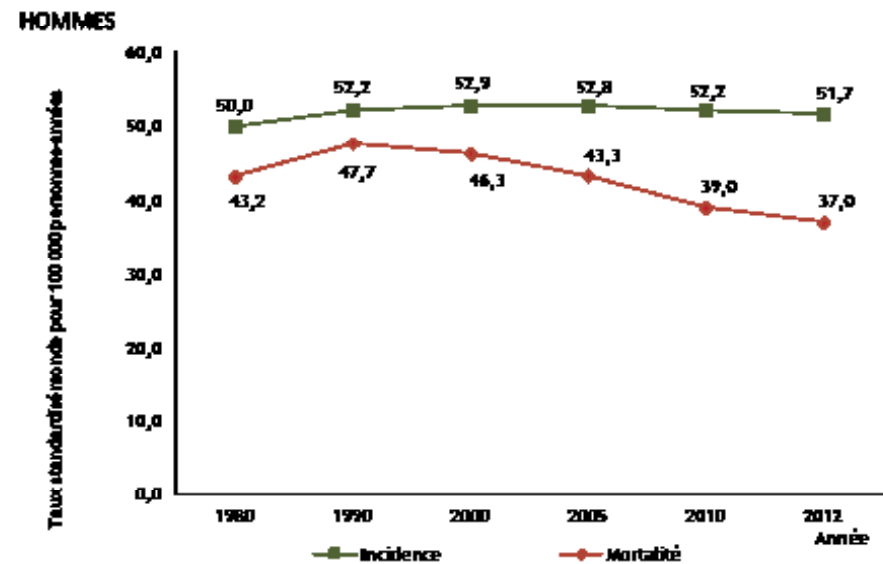
Selon le sexe

- Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du poumon de 1980 à 2012 en France

Femmes



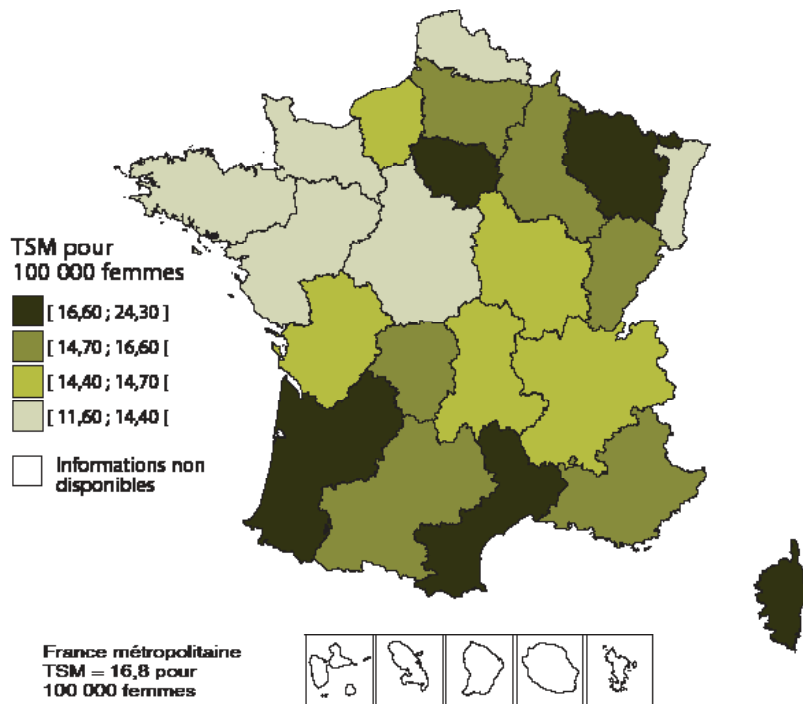
Hommes



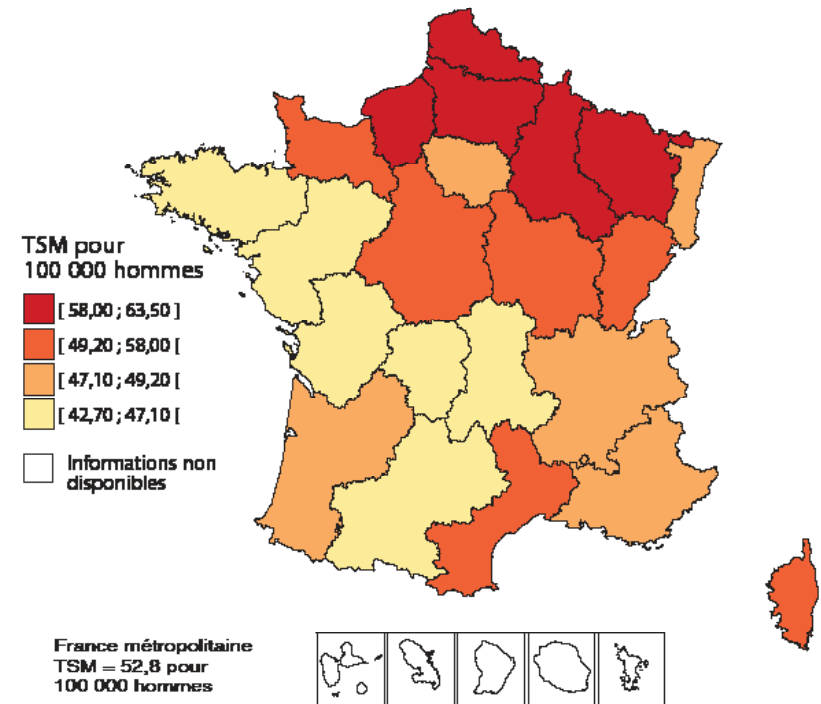
Selon le sexe et la région

- Taux standardisé d'incidence du cancer du poumon à l'échelle régionale en France + DOM (2005-2009)

Femmes



Hommes



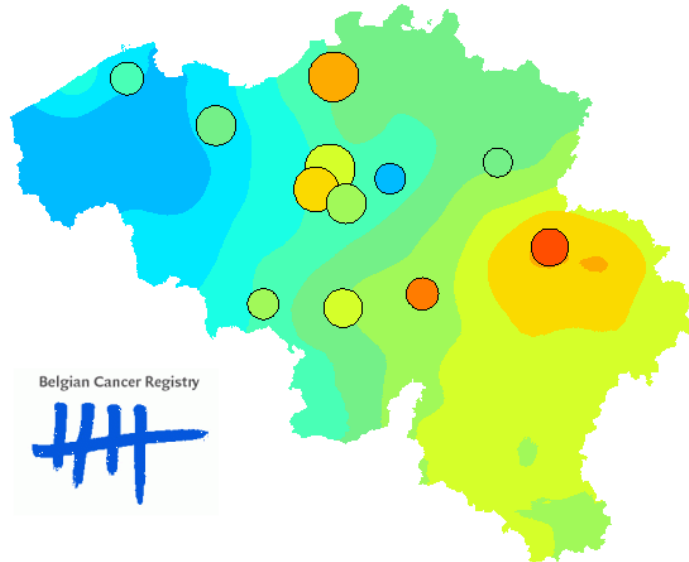
Selon le sexe et la région

- Incidence du cancer du poumon en Belgique selon les régions et les villes (2004-2008)

Femmes

Incidence of lung cancer
Females, Belgium, 2004-2008

/ 100,000



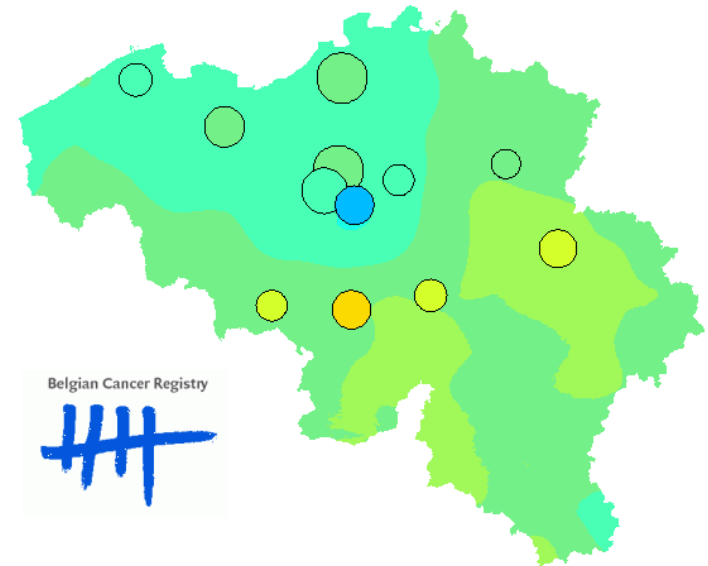
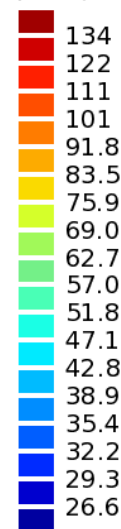
Ref: Belgium

Finnish Cancer Registry 04.03.2011

Hommes

Incidence of lung cancer
Males, Belgium, 2004-2008

/ 100,000

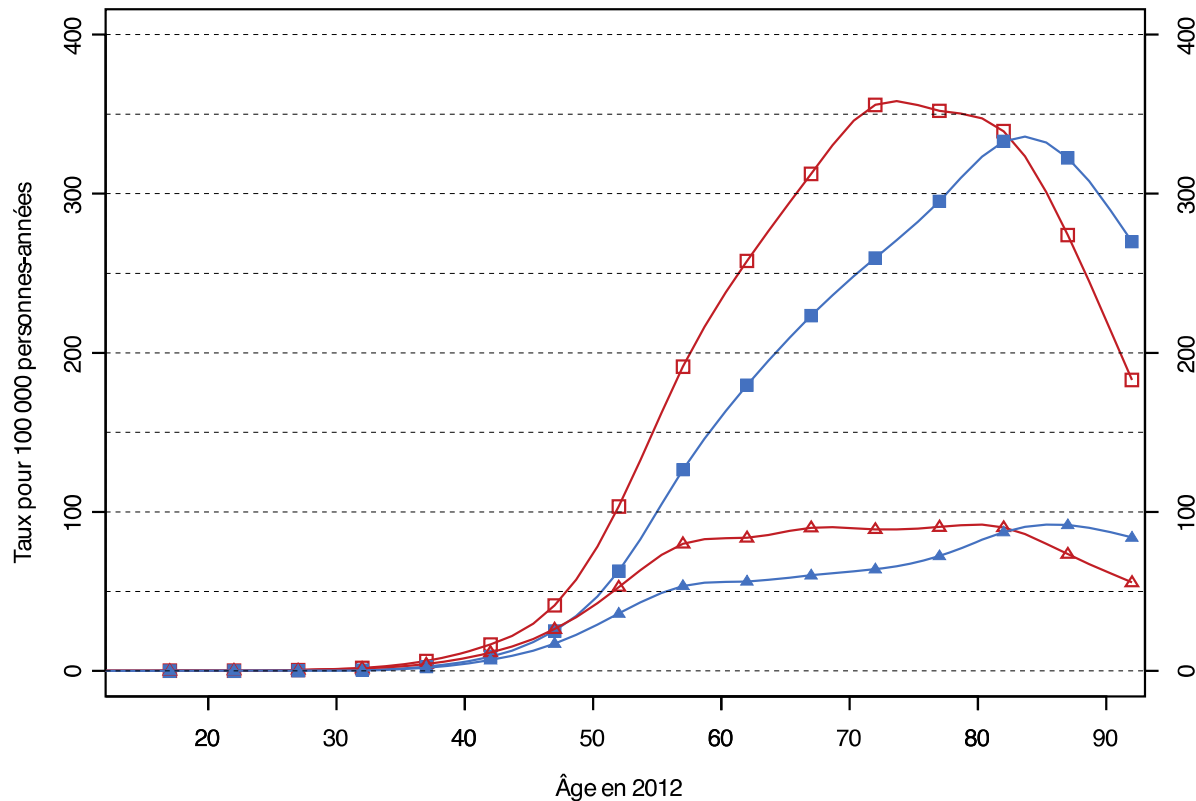


Ref: Belgium

Finnish Cancer Registry 04.03.2011

Selon l'âge et le sexe

- Incidence et mortalité du cancer du poumon en France selon l'âge en 2012.
 - Pic chez les hommes (65 ans)
 - Plateau chez les femmes (50-80 ans)

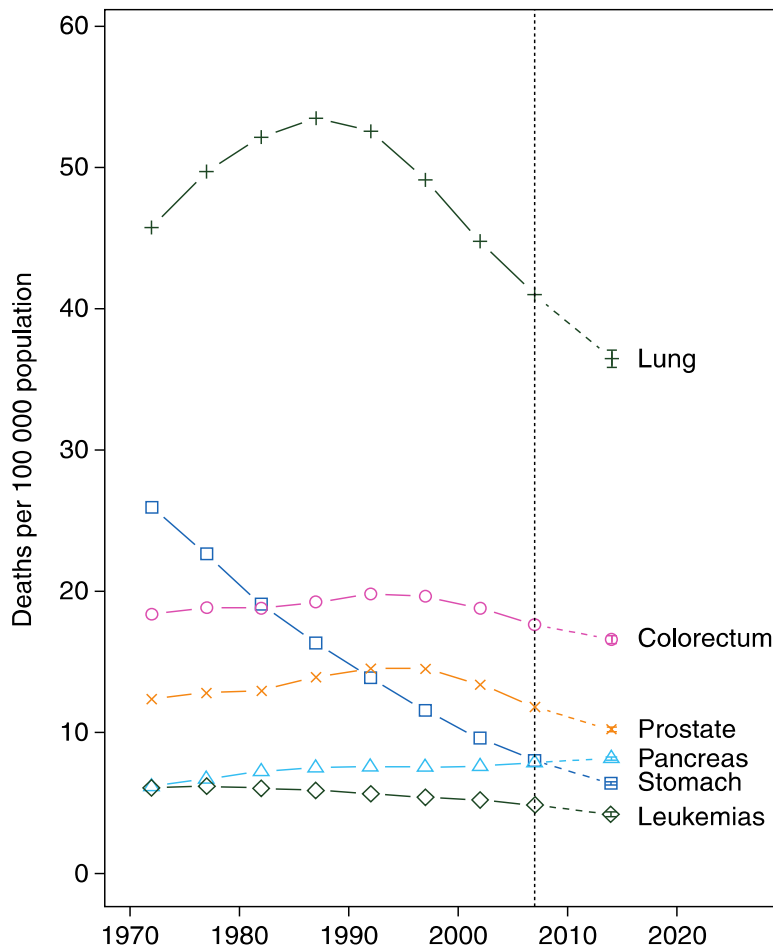


□ — Incidence Homme △ — Incidence Femme ■ — Mortalité Homme ▲ — Mortalité Femme

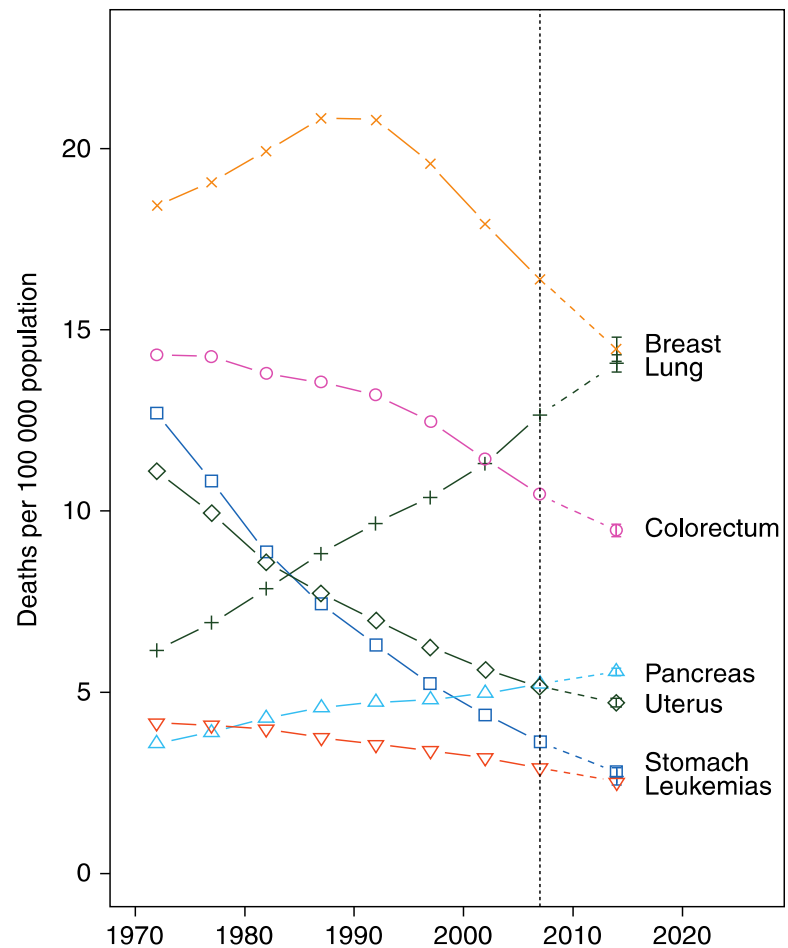
Tendances dans le temps

- Evolution de la mortalité par cancer et par quinquennat de 1970-74 à 2010-14 en Europe.

Hommes



Femmes

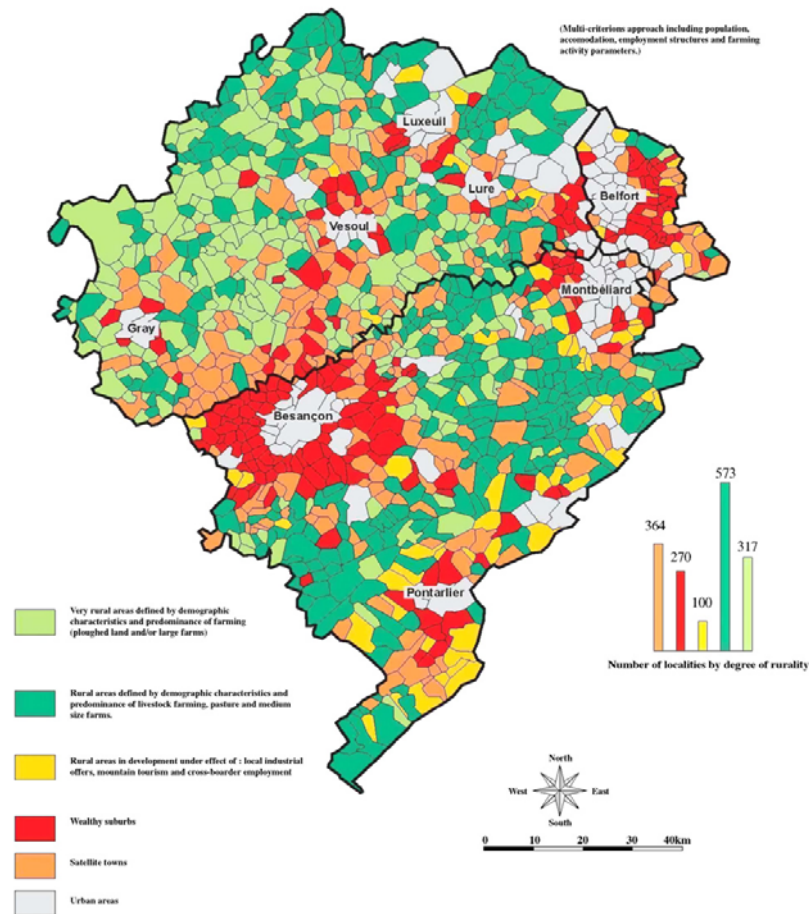


Selon le type d'habitat

Rurality and survival differences in lung cancer: A large population-based multivariate analysis

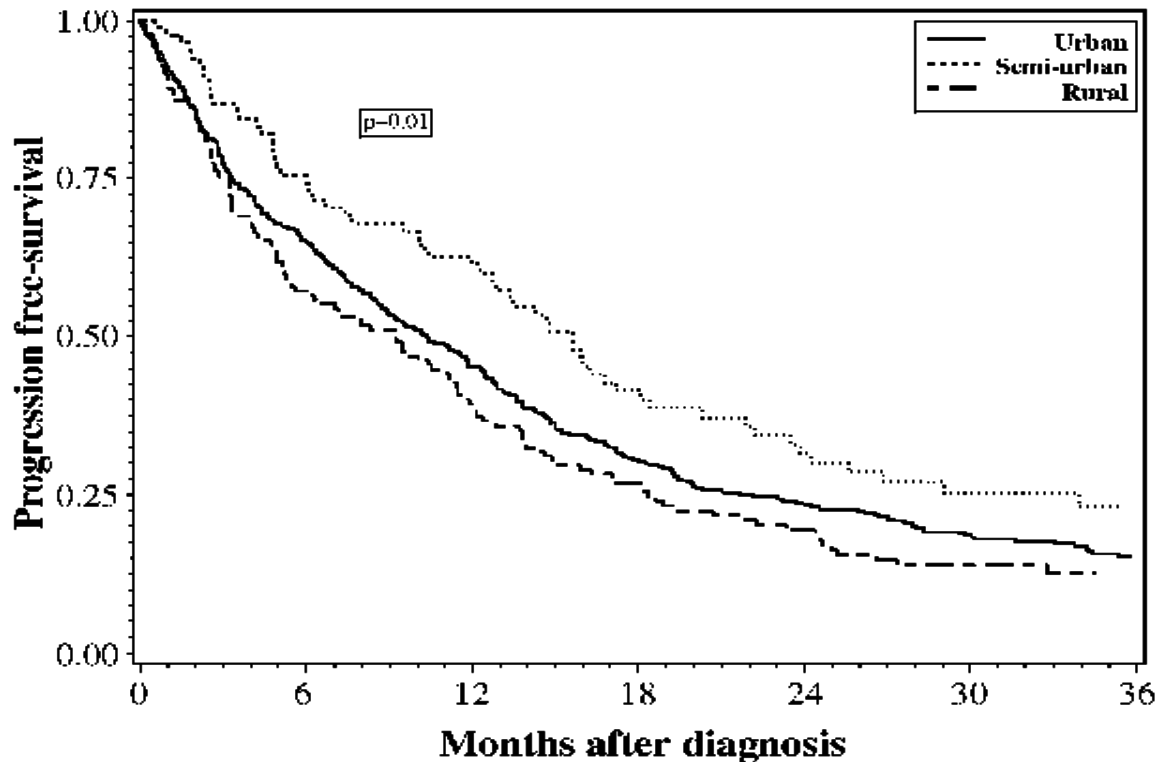
Astrid Pozet^a, Virginie Westeel^{a,b,*}, Pascal Berion^c, Arlette Danzon^{a,d},
Didier Debievre^e, Jean-Luc Breton^f, Alain Monnier^g, Jean Lahourcade^h,
Jean-Charles Dalphin^{a,b}, Mariette Mercier^{a,i}

- Analyse en Haute-Saône, Doubs et Territoire de Belfort.
- Classification de la région selon le degré de ruralité



Selon le type d'habitat

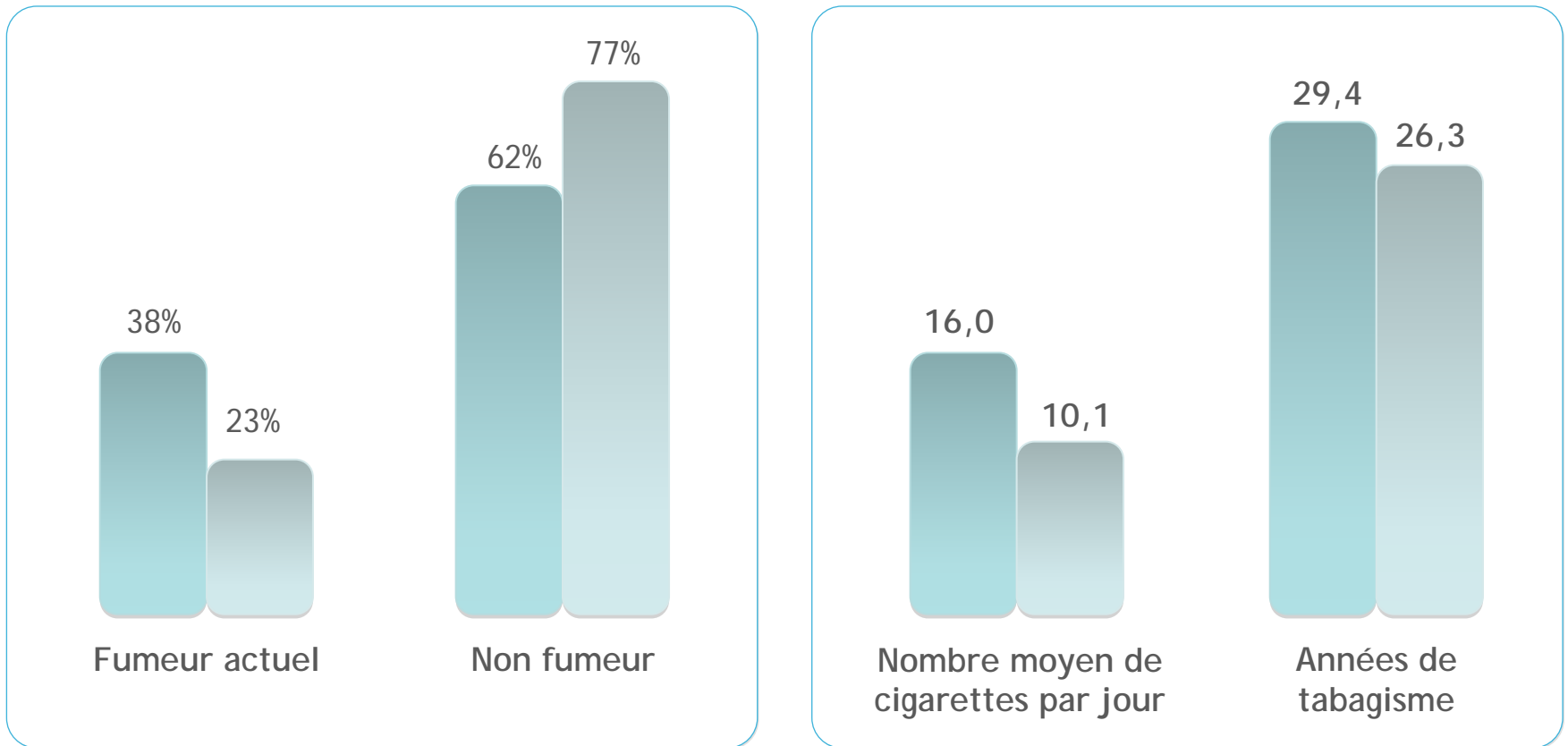
- Pas de différences en terme de caractéristiques des patients, stades, prise en charge selon le lieu
- Survie sans progression inférieure dans la population rurale (HR 1,42)



Urbain
Semi-urbain
Rural

Cancer bronchique chez les défavorisés.

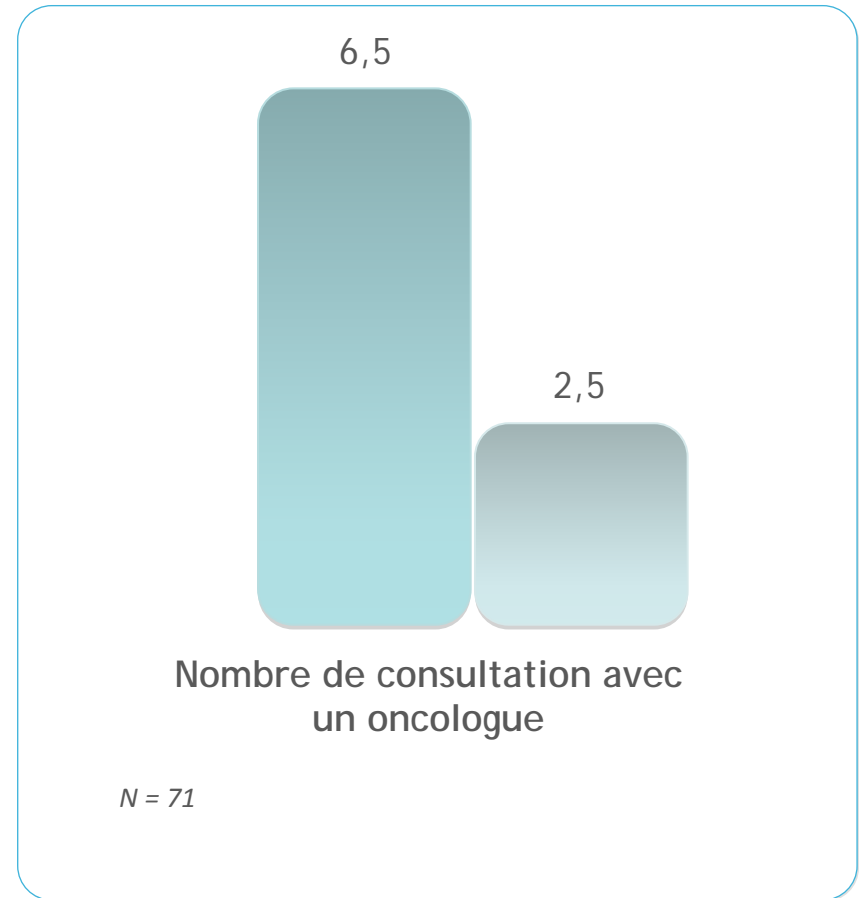
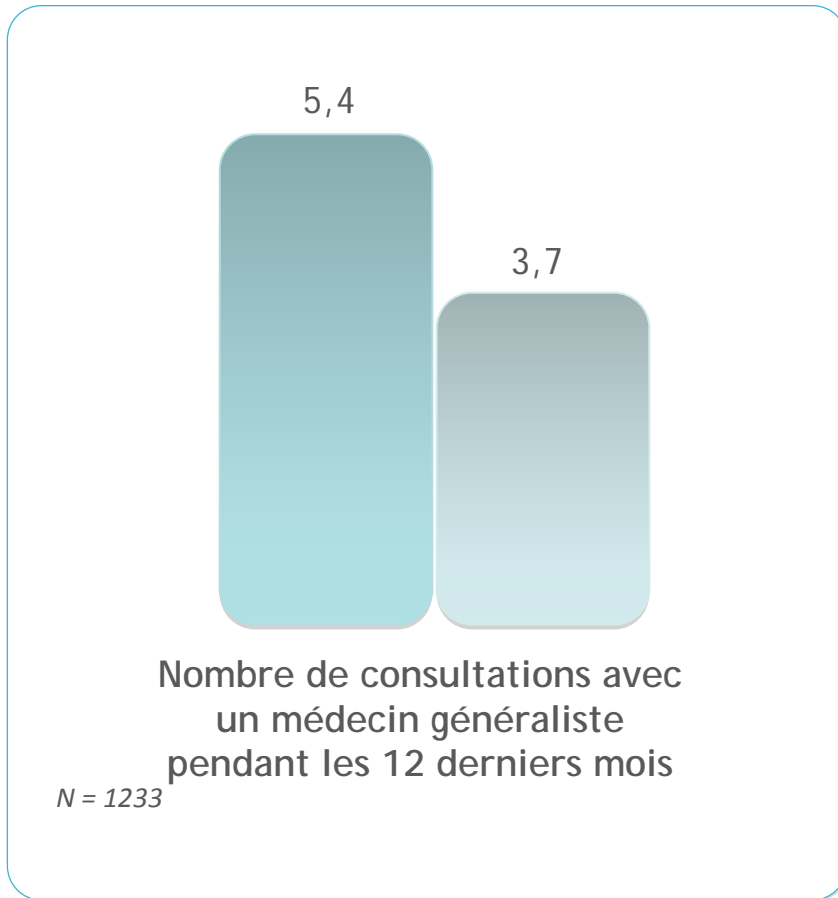
- étude EDIFICE 3 sur 1603 personnes interrogées par téléphones (33% classées comme « défavorisées » par un score basé sur 11 items)
- Analyse des facteurs de risque
 - Tabagisme *



Cancer bronchique chez les défavorisés.

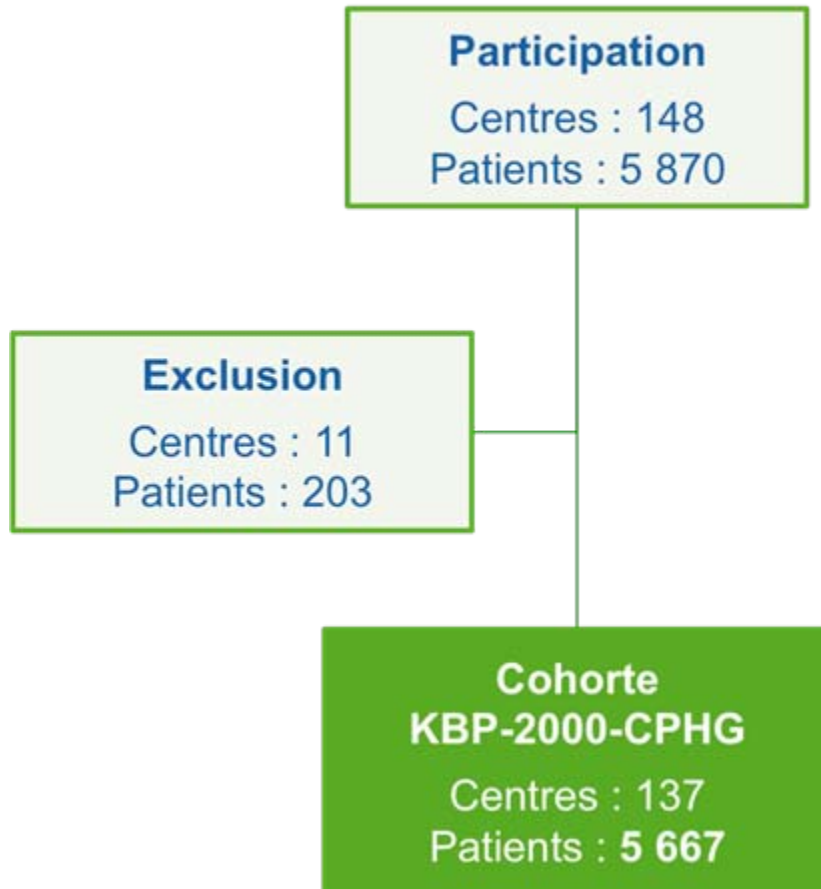
- Analyse des facteurs de risque

- Accès aux soins *

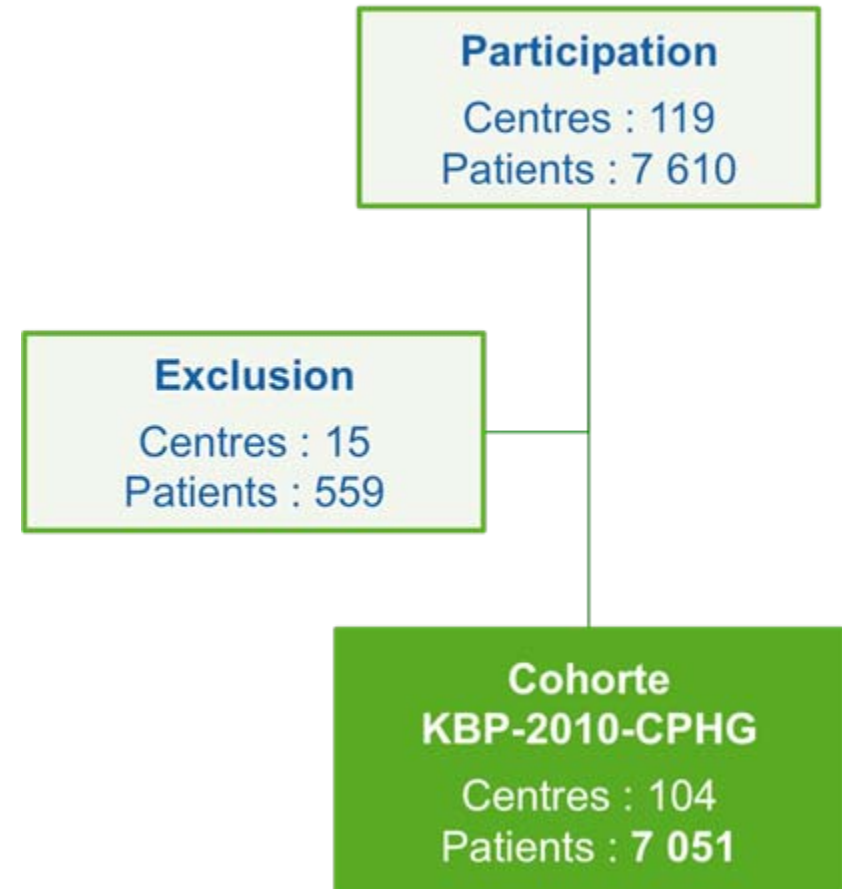


Les grandes tendances : étude KBP-CPHG.

KBP-2000-CPHG



KBP-2010-CPHG



Les grandes tendances : étude KBP-CPHG.

- Caractéristiques des patients

		KBP-2000-CPHG	KBP-2010-CPHG	valeur de p
Age moyen :	(ans)	64,3 +/-11,5	65,5 +/-11,3	<0,0001
Sexe :	Femmes Hommes	16% 84%	24% 76%	<0,0001
Performance status :	0 1 2 3 4	27% 38% 18% 14% 3%	27% 42% 18% 10% 3%	<0,0001
Tabagisme :	Fumeurs actifs Ex-fumeurs Non-fumeurs	53% 40% 7%	49% 40% 11%	<0,0001

Les grandes tendances : étude KBP-CPHG.

- Caractéristiques des tumeurs

		KBP-2000-CPHG	KBP-2010-CPHG	valeur de p
Histologie :	Petites cellules	17%	14%	<0,0001
	Non à petites cellules	83%	86%	
	<u>Si non à petites cellules</u>			<0,0001
	- Épidermoïde	47%	30%	
	- Adénocarcinome	35%	53%	
	- Grandes cellules	14%	12%	
	- Bronchiolo-alvéolaire	1%	1%	
	- Autre seul	2%	3%	
	- Associations	1%	1%	
Stade :	Stade 0 à IIB	23%	18%	<0,0001
	Stade IIIA	14%	14%	
	Stade IIIB	20%	10%	
	Stade IV	43%	58%	

Facteurs de risque

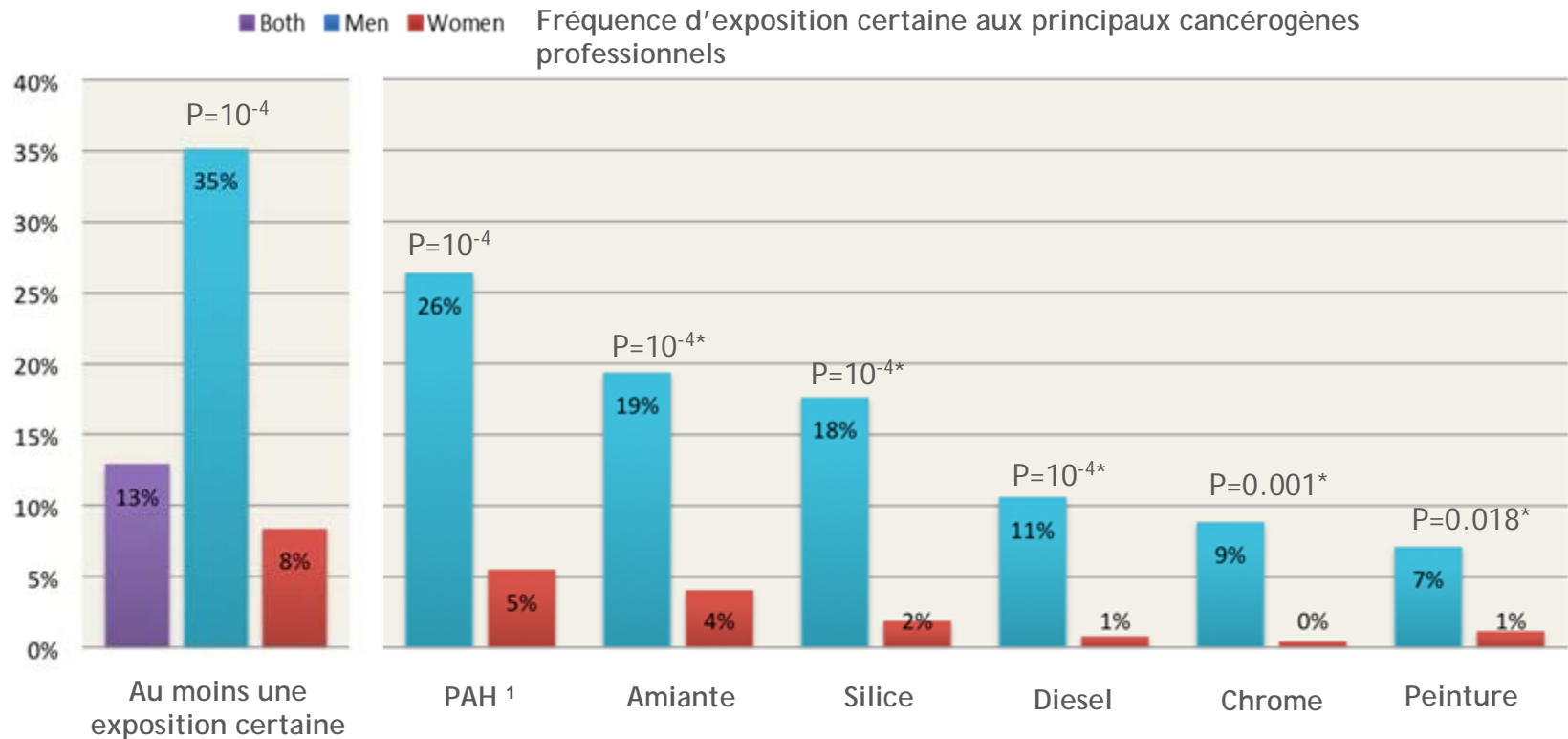
- Tabagisme

for more
information
on lung cancer,
keep smoking.

—— *the lung association british colombia*

Facteurs de risque

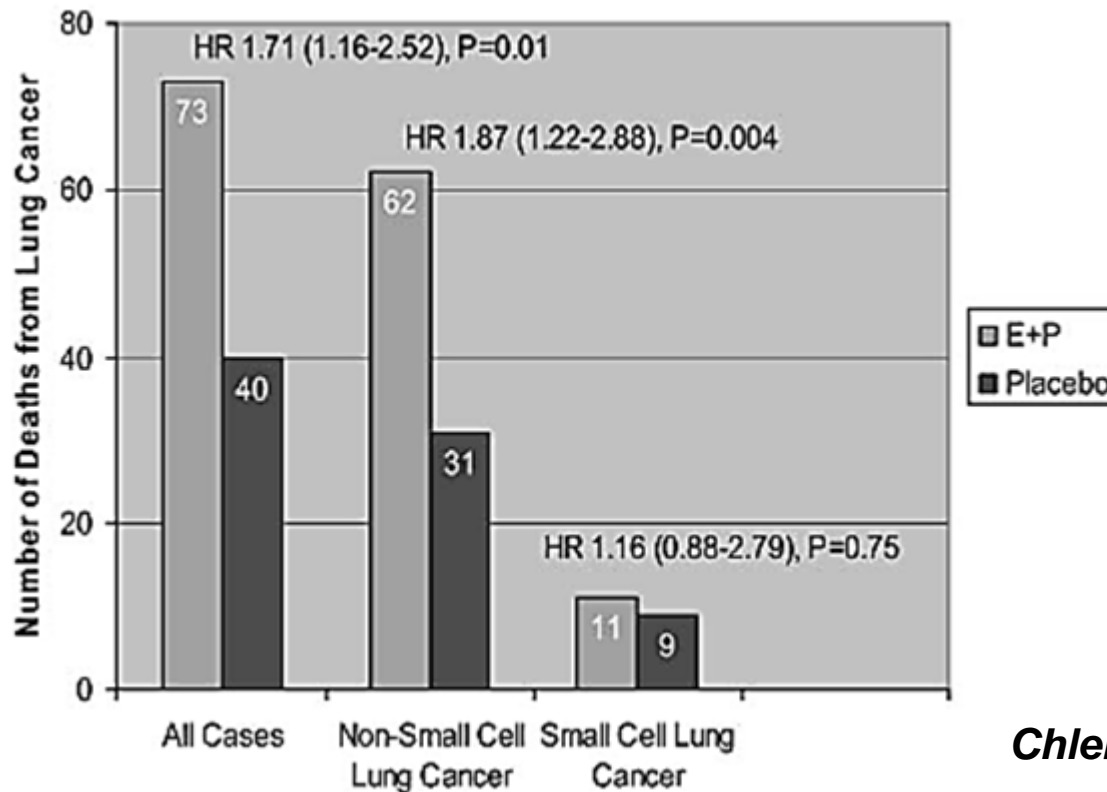
• Chez les non-fumeurs. Etude BIOCAST-IFCT



1. Poly-Aromatic Hydrocarbons : hydrocarbures

Facteurs de risque

- Chez les non-fumeurs. Rôle des hormones.
- Impact négatif de la combinaison progestérone/oestrogène sur la survenue de cancer bronchique. Essai WHI sur 16608 femmes ménopausées



Les grandes tendances : synthèse

- Une augmentation majeure des femmes qui va se poursuivre
- Une augmentation des non-fumeurs suggérant de nouveaux facteurs de risque
- Une augmentation du nombre et du pourcentage de stades IV
- Une augmentation des adénocarcinomes indépendante des changements survenus en termes d'âge, de sexe ou de tabagisme
- De possibles inégalités selon le lieu d'habitat et le statut social.

Epidémiologie moléculaire

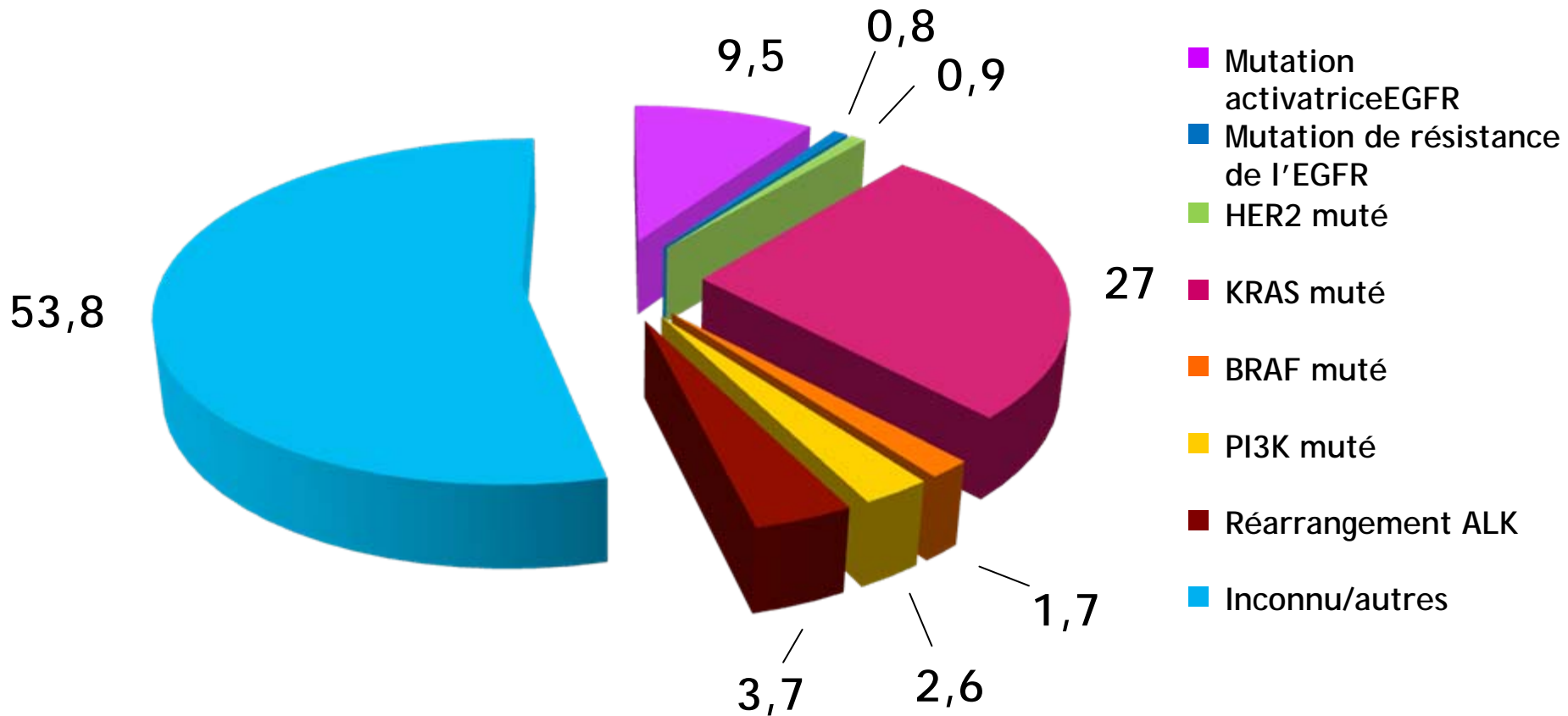


Epidémiologie moléculaire



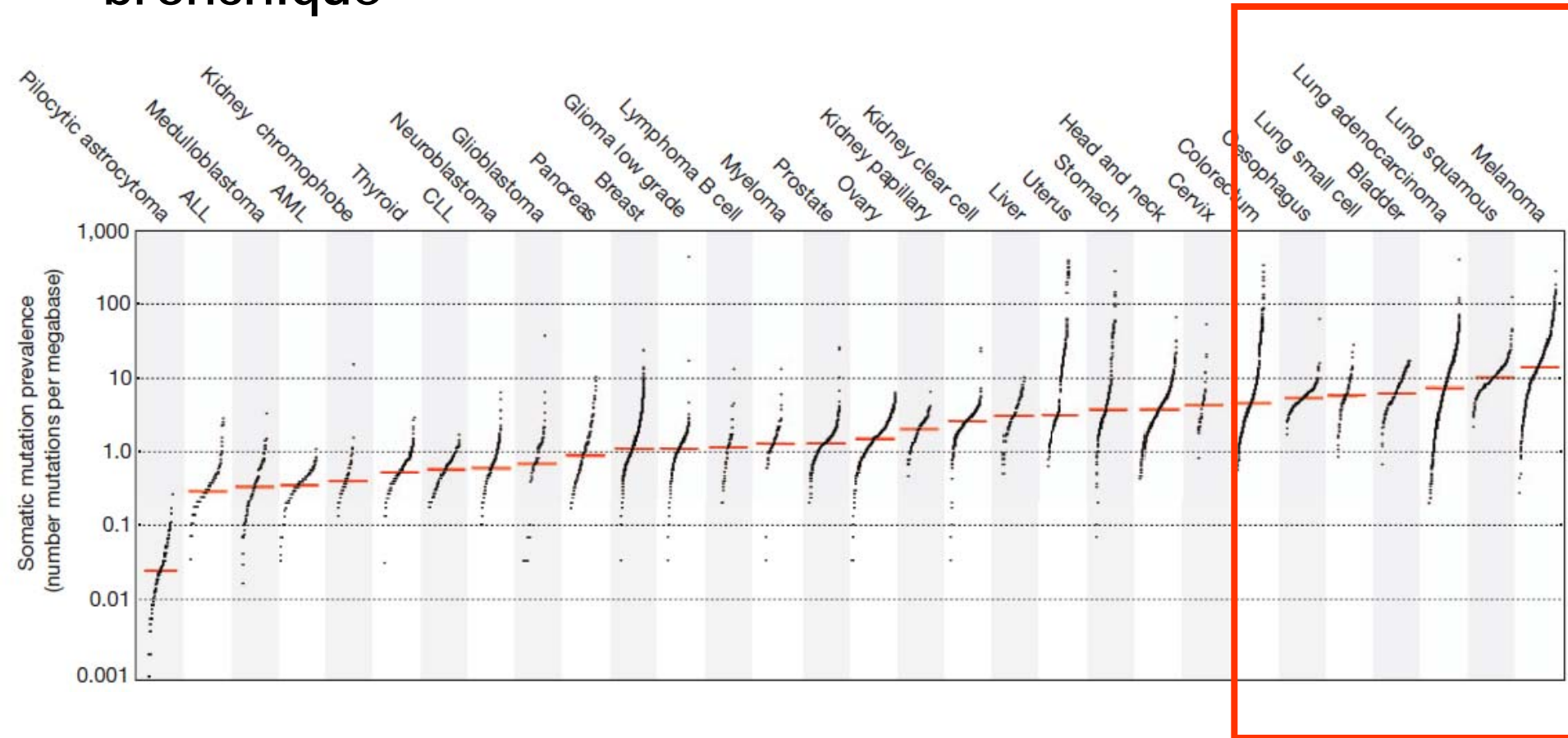
Epidémiologie moléculaire

BIOMARQUEURS FRANCE : résultats (n = 9 911)



Cancer bronchique et profil mutationnel.

Fréquence des mutations somatiques dans le cancer bronchique



Epidémiologie moléculaire (selon le sexe)

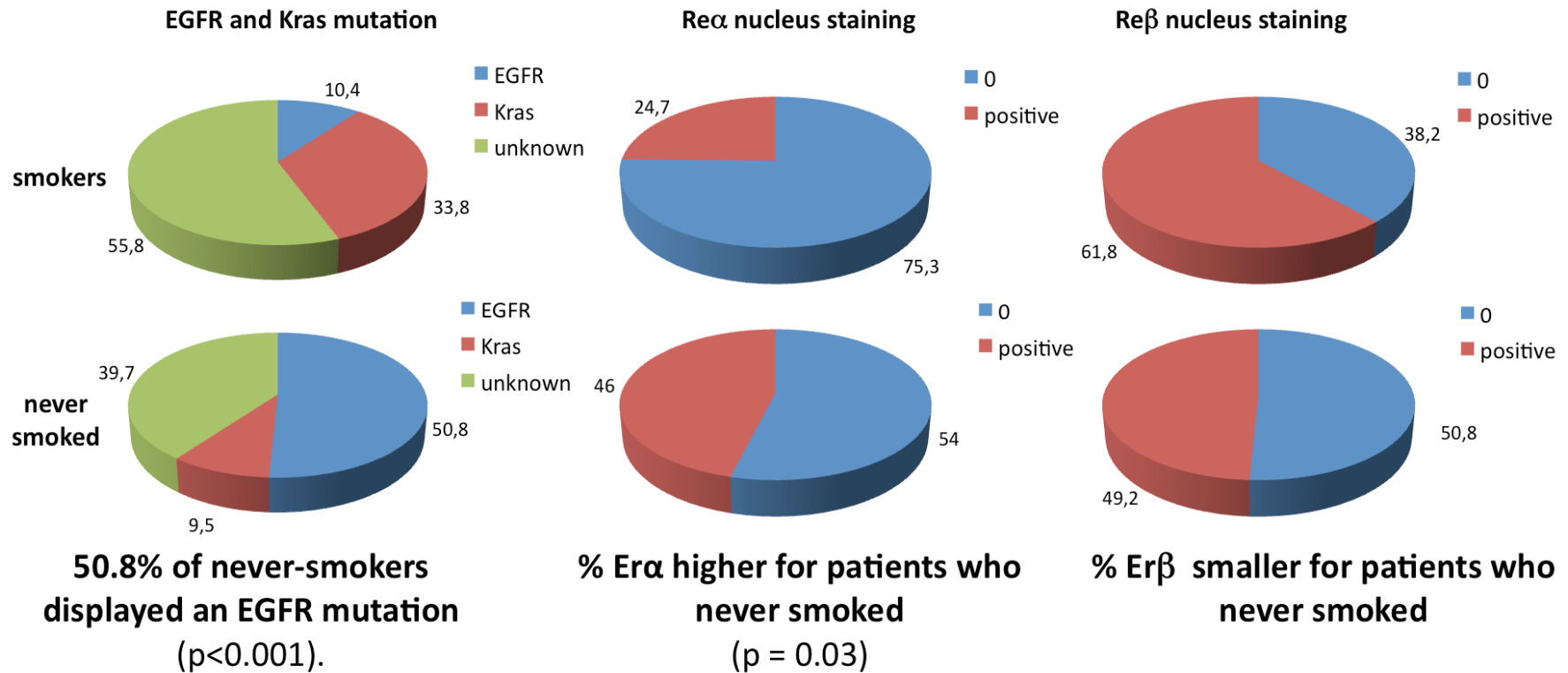
**Fréquence des anomalies moléculaires selon le sexe.
Etude biomarqueurs France**

N = 9842	Hommes (%)	Femmes (%)
EGFR	3.9	16.8
ALK	2.7	5.4
KRAS	27.9	25.3
BRAF	1.5	2.0
PI3K	2.5	2.9
HER2	0.5	1.5
Total	39 %	53,9 %

Cancer bronchique féminin

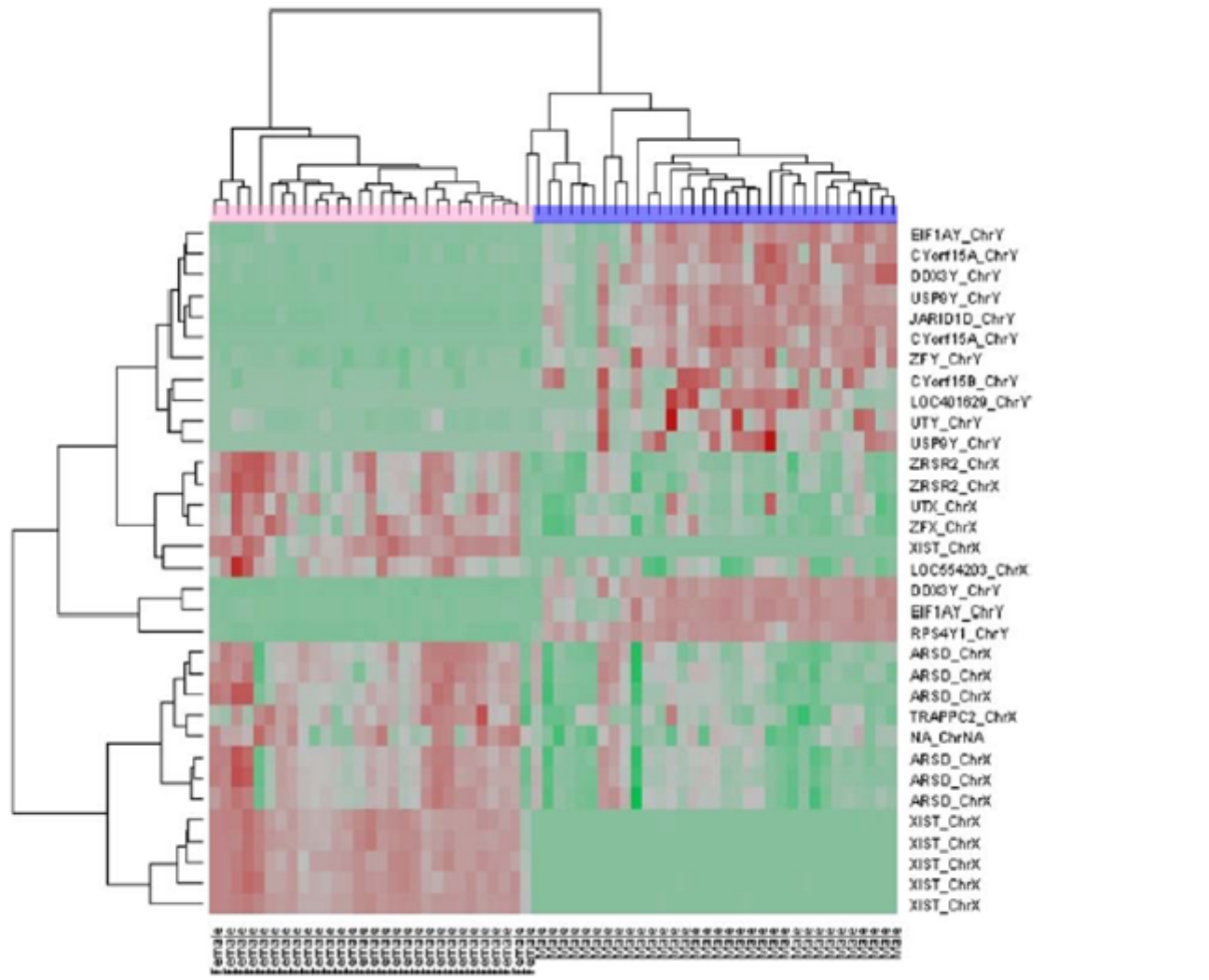
- Incidence plus importante des mutations de l'EGFR et de l'expression des récepteurs hormonaux dans le cancer bronchique des non-fumeuses.

Figure 1: Biomarker incidence in females who have never smoked



Cancer bronchique féminin

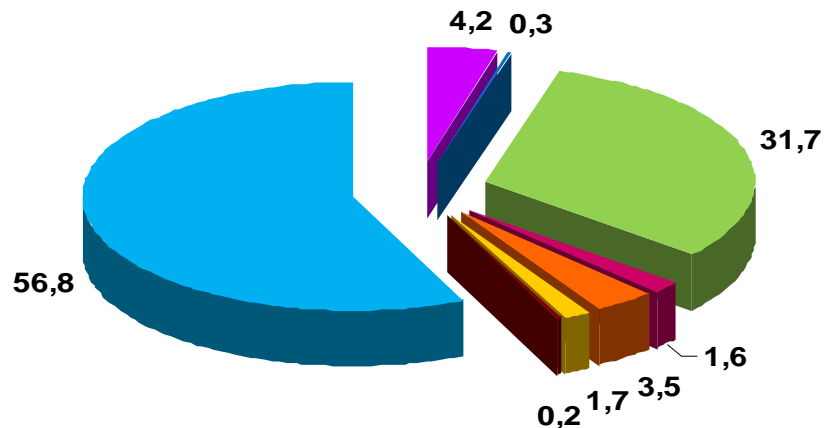
- Expression différentielle de certains gène selon le sexe.



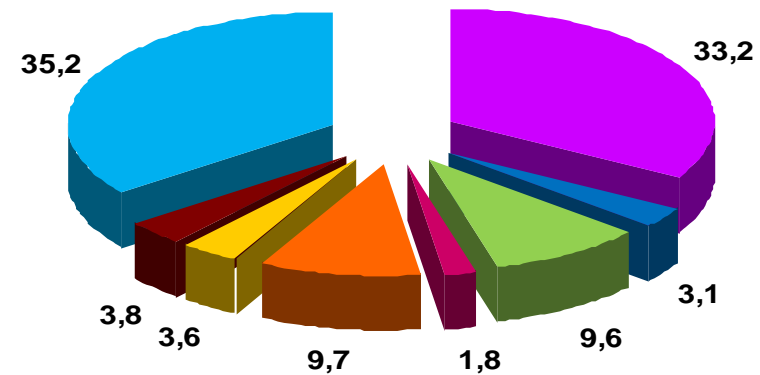
Epidémiologie moléculaire (selon le tabac)

Fréquence des anomalies moléculaires selon le tabagisme. Etude biomarqueurs France

Fumeurs



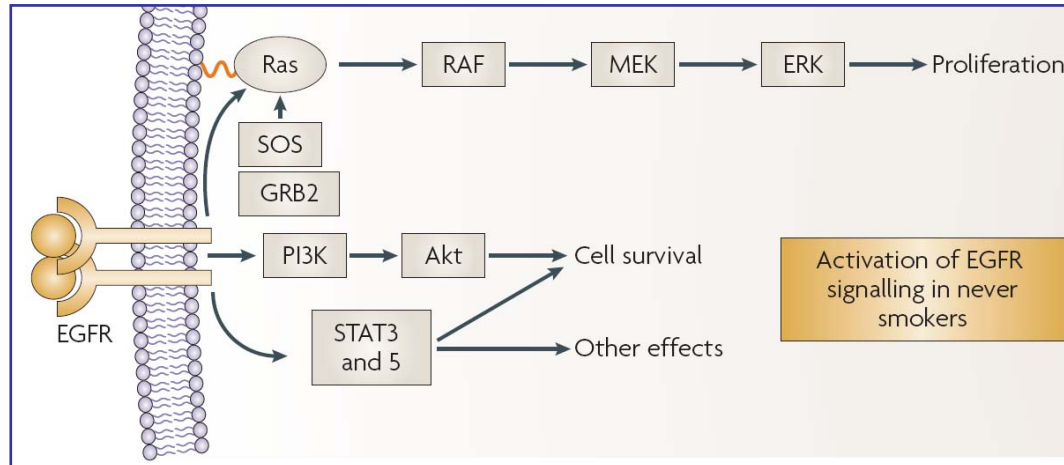
Non-fumeurs



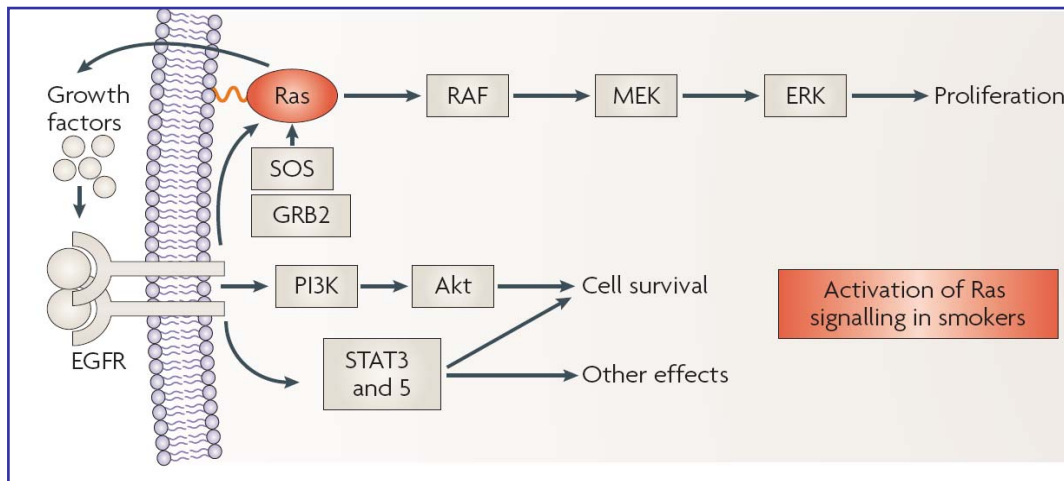
Epidémiologie moléculaire (selon le tabac)

Différences moléculaires (EGFR, KRas)

Non fumeur



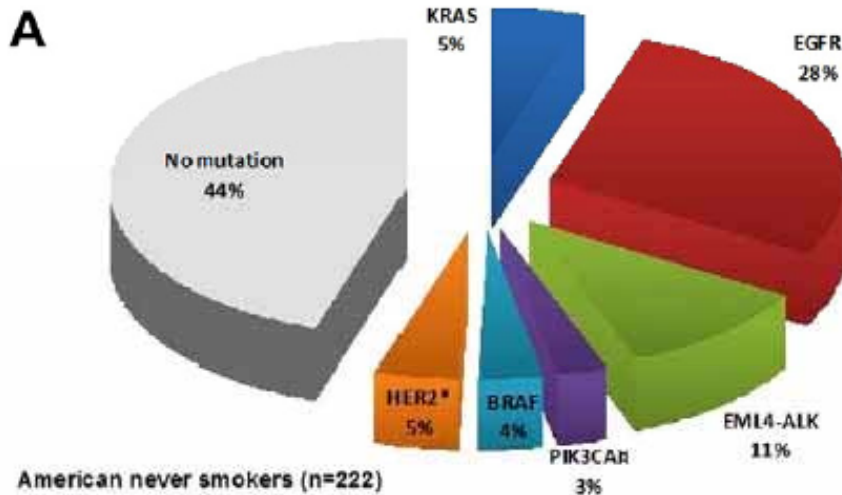
Fumeur



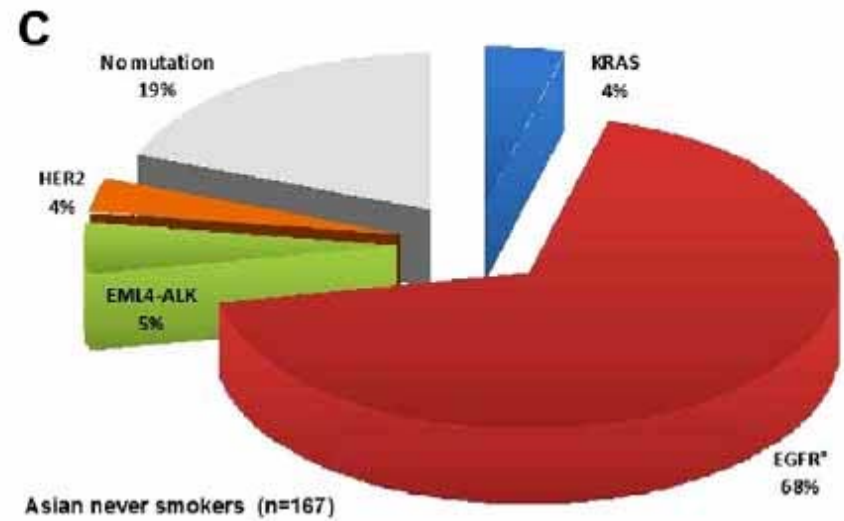
Epidémiologie moléculaire (selon l'ethnie)

- Profil moléculaire et ethnie

Non fumeur américain

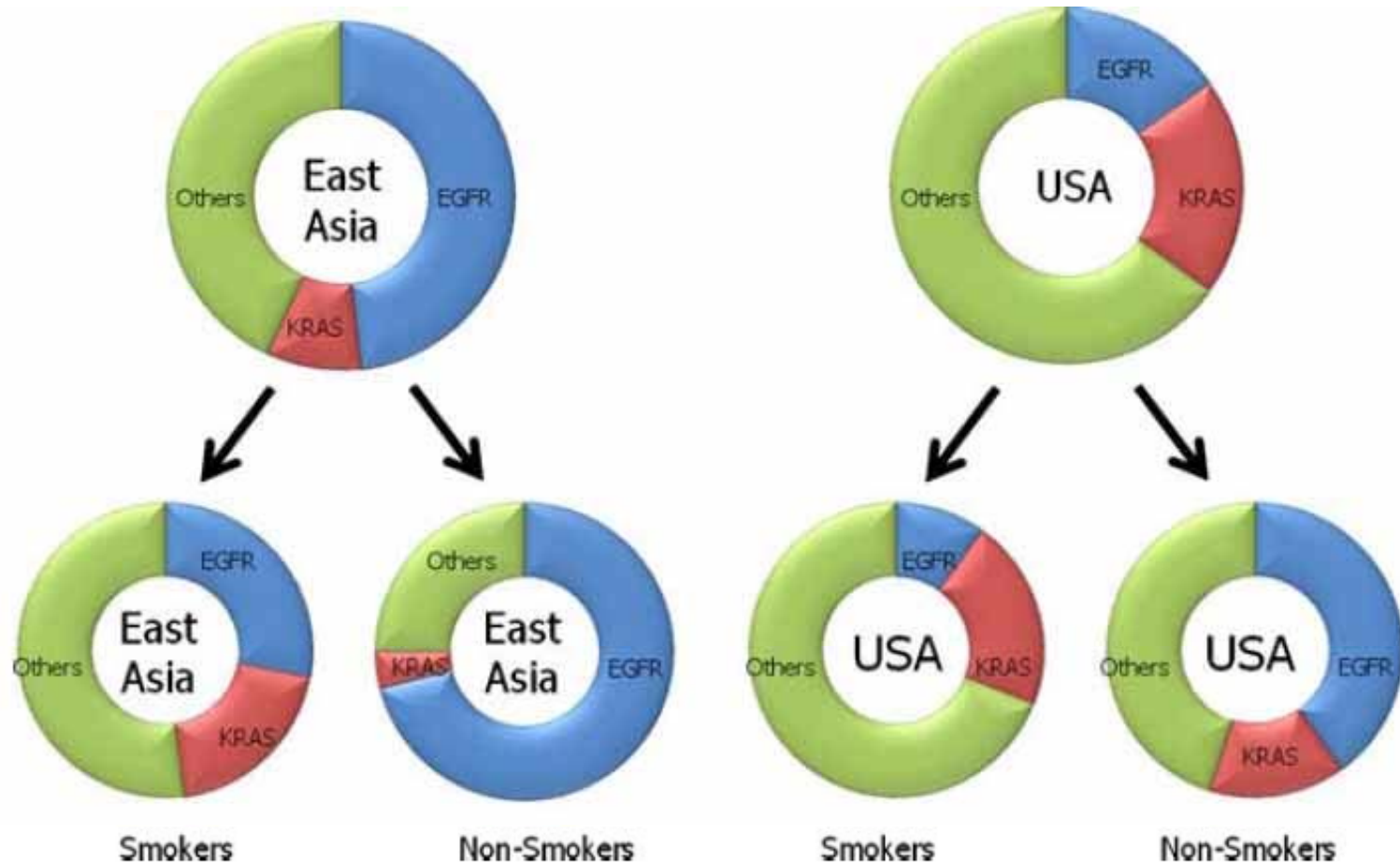


Non fumeur asiatique



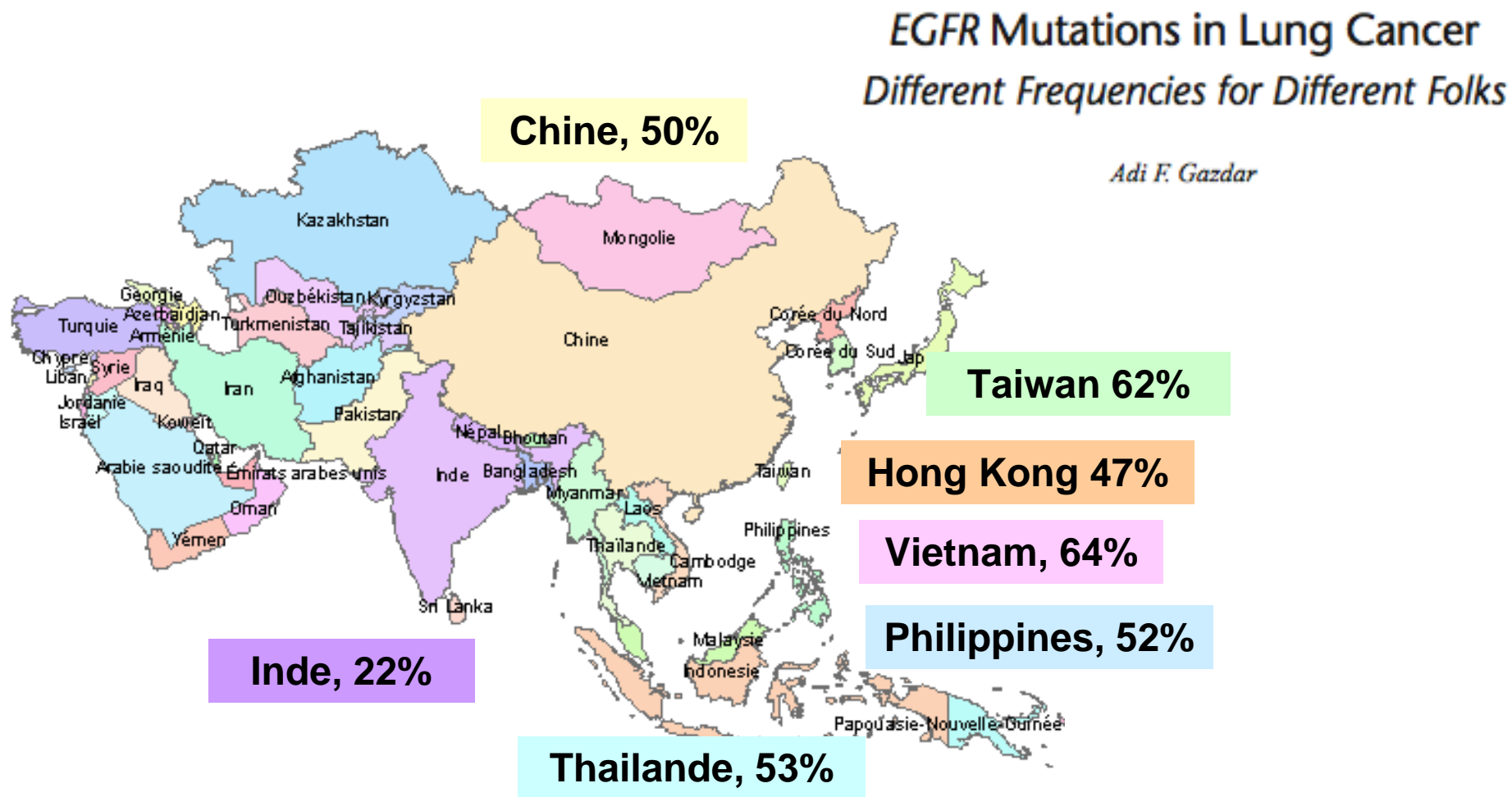
Epidémiologie moléculaire (selon l'ethnie)

Mutations K-ras et EGFR en fonction de l'ethnie et du tabagisme



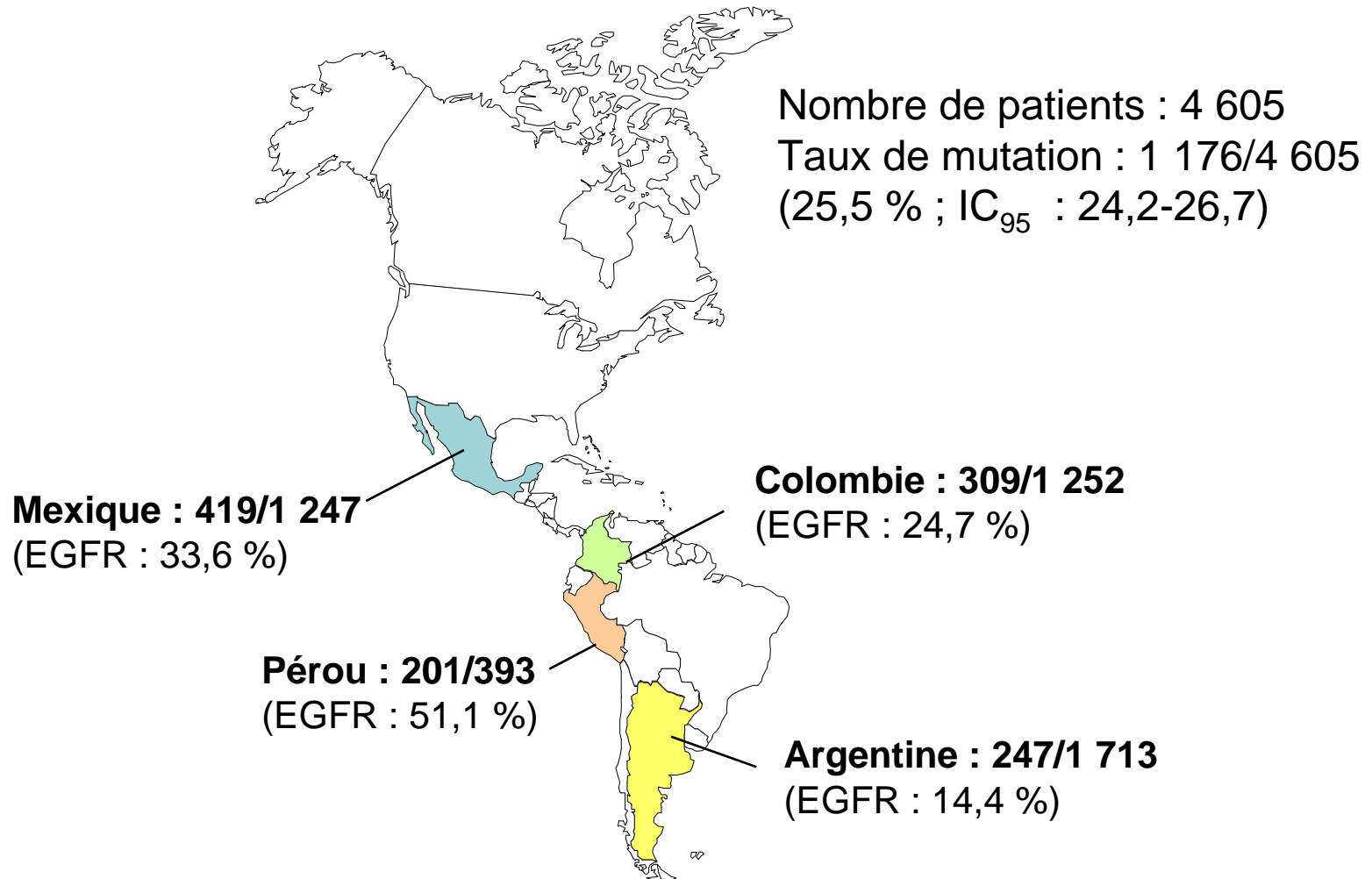
Epidémiologie moléculaire

- La modification de l'épidémiologie selon l'origine des patients. Exemple de l'Asie.



Epidémiologie moléculaire

- La modification de l'épidémiologie selon l'origine des patients. Exemple de l'EGFR en Amérique du Sud.



Autres oncogènes : BRAF

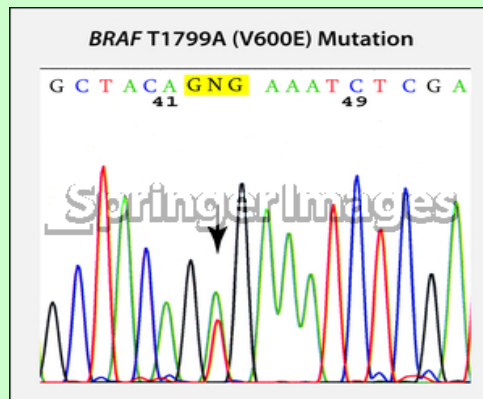
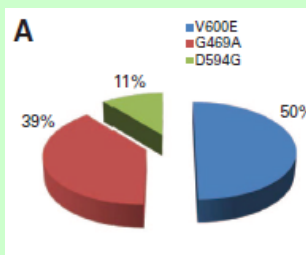
Anomalie

Mutation ponctuelle
1.5 à 2%
Exon 15 (ou 11)

Population

Adénocarcinome (100%),
Micro-papillaire (V600E)
Femmes (36%) et hommes (64%)
Fumeurs (60%) et non-fumeurs (40%)

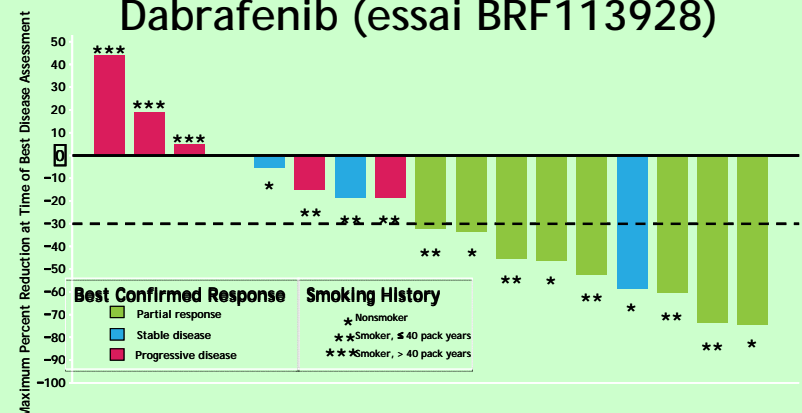
Diagnostic Séquençage



Traitement

Vemurafenib (AcSé)

Dabrafenib (essai BRF113928)



Autres oncogènes : HER2

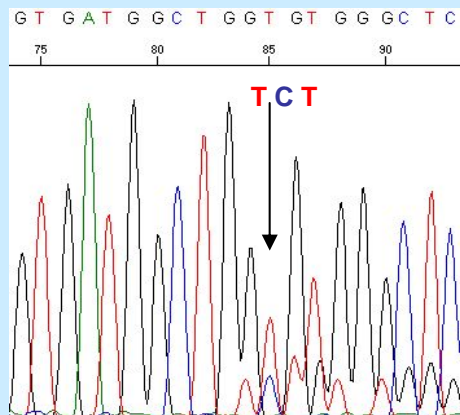
Anomalie

Insertion exon 20
ou mutation ponctuelle
0.9 à 2%

Population

Adénocarcinome (100%),
Souvent multifocal et excavée
Femmes (70%) et hommes (30%)
Fumeurs (50%) et non-fumeurs (50%)

Diagnostic Séquençage



Traitement

Trastuzumab (hors AMM)

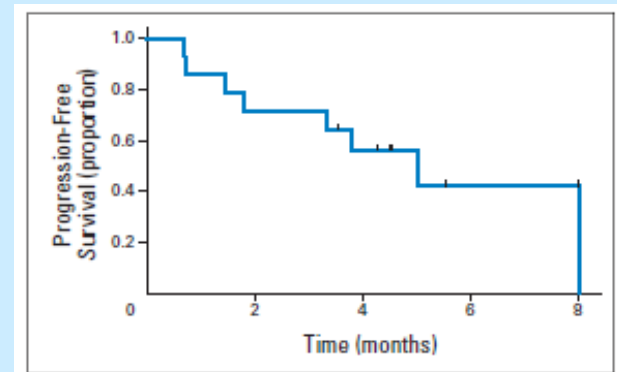
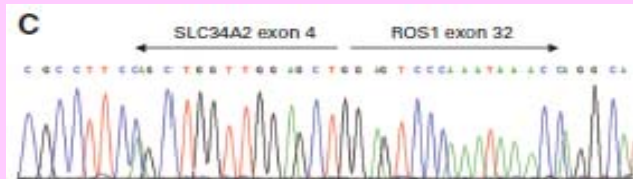


Fig 3. Progression-free survival of stage IV patients treated with anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) targeted drugs (n = 15). Only first-line HER2-targeted treatments were analyzed.

Autres oncogènes : ROS1

Anomalie

Translocation
1.5 à 2%

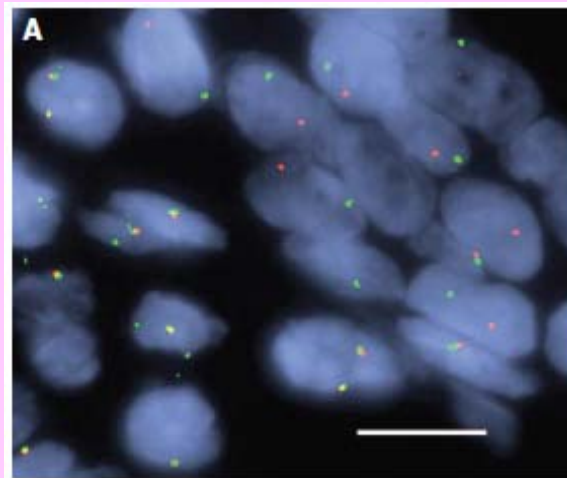


Population

Adénocarcinome (100%),
Composante lépidique
Femmes (61%),
Non fumeurs (78%)

Diagnostic

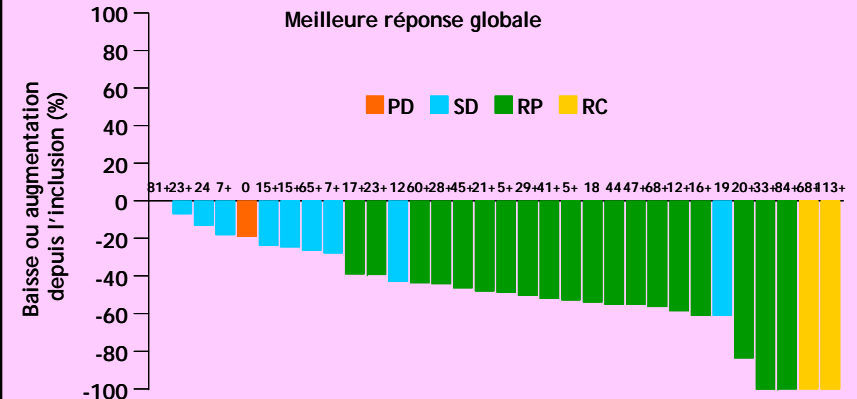
FISH
(IHC)



Traitement

Crizotinib

Meilleure réponse globale



Nouveaux oncogènes : BRAF

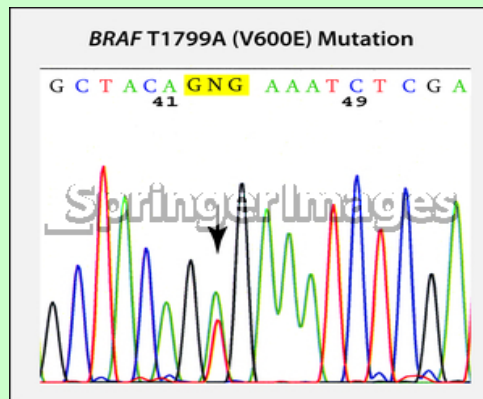
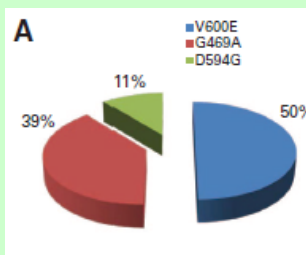
Anomalie

Mutation ponctuelle
1.5 à 2%
Exon 15 (ou 11)

Population

Adénocarcinome (100%),
Micro-papillaire (V600E)
Femmes (36%) et hommes (64%)
Fumeurs (60%) et non-fumeurs (40%)

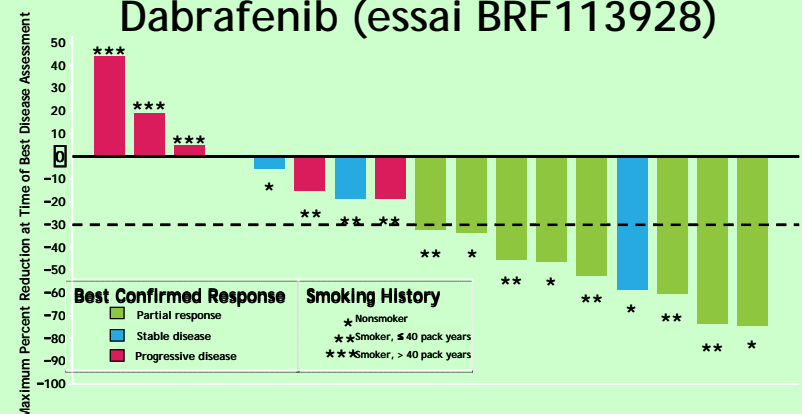
Diagnostic Séquençage



Traitement

Vemurafenib (AcSé)

Dabrafenib (essai BRF113928)



Nouveaux oncogènes : HER2

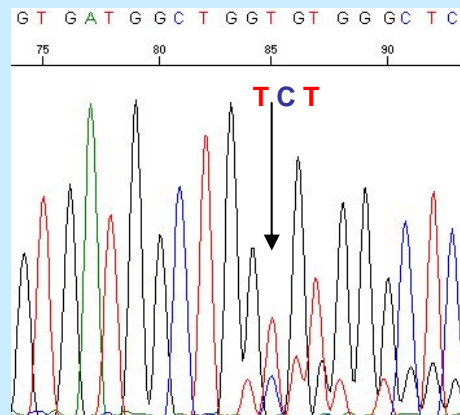
Anomalie

Insertion exon 20
ou mutation ponctuelle
0.9 à 2%

Population

Adénocarcinome (100%),
Souvent multifocal et excavée
Femmes (70%) et hommes (30%)
Fumeurs (50%) et non-fumeurs (50%)

Diagnostic Séquençage



Traitement

Trastuzumab (hors AMM)

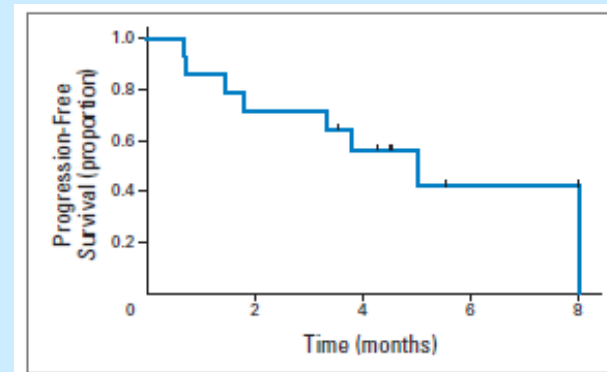


Fig 3. Progression-free survival of stage IV patients treated with anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) targeted drugs (n = 15). Only first-line HER2-targeted treatments were analyzed.

Nouveaux oncogènes : ROS1

Anomalie

Translocation
1.5 à 2%

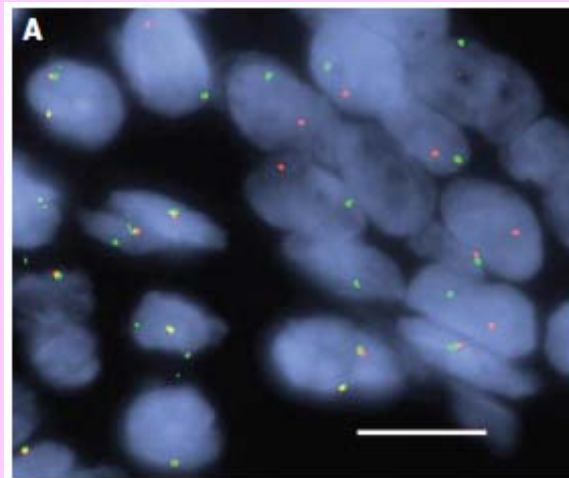


Population

Adénocarcinome (100%),
Composante lépidique
Femmes (61%),
Non fumeurs (78%)

Diagnostic

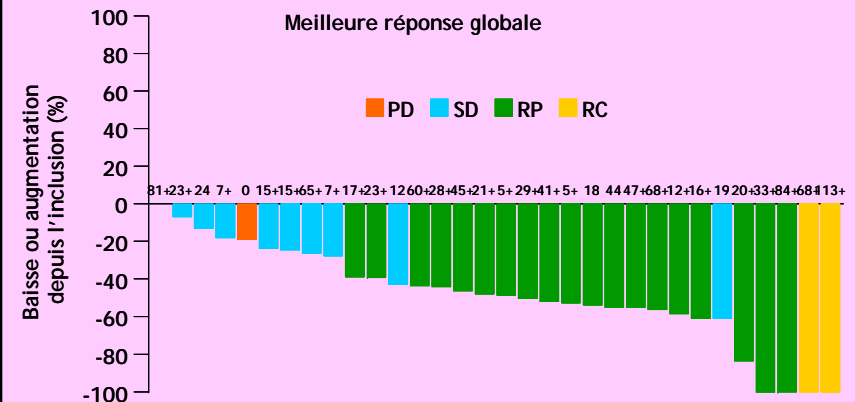
FISH
(IHC)



Traitement

Crizotinib

Meilleure réponse globale



Epidémiologie moléculaire : synthèse

Cible	Traitements	%	Caractéristiques
EGFR	Erlotinib, Gefitinib Afatinib	10%	Femmes, non-fumeurs, asiatique (et Am. du sud), adénocarcinome
ALK	Crizotinib, Ceritinib	4%	Hommes et femmes, quelques fumeurs, adénocarcinomes
KRas	Trametinib, Selumetinib	27%	Fumeurs (G12C) et parfois non-fumeurs (G12D). Plutôt adénocarcinomes.
BRaf	Vemurafenib, Dabrafenib	2%	Fumeurs et non-fumeurs. Adénocarcinomes
PI3K	BKM120	2%	Pas de profil particulier. Présent dans les épidermoïdes
HER2	Trastuzumab, Afatinib	1%	Femmes, non-fumeurs, adénocarcinomes
ROS1	Crizotinib, Ceritinib	1%	Homme et femmes, faible tabagisme, adénocarcinome

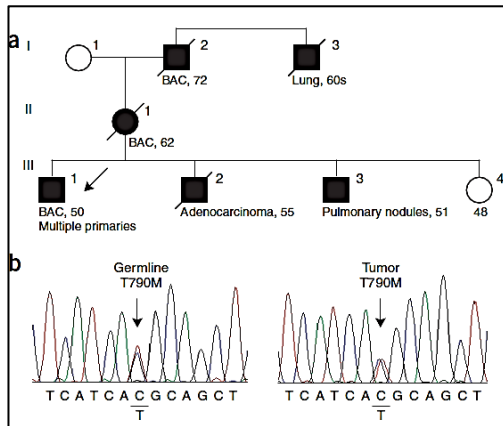
Epidémiologie moléculaire

- L'épidémiologie familiale. Les mutations germinales.

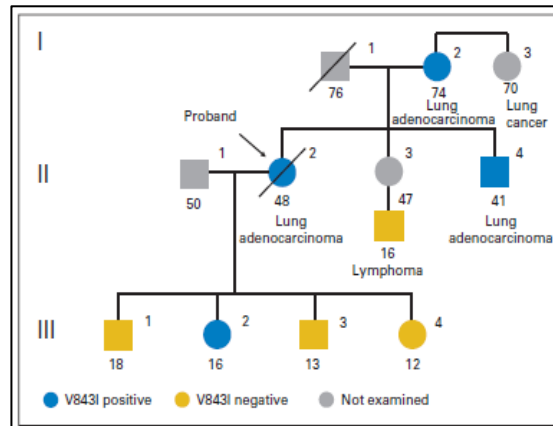
EGFR T790M

EGFR V843I

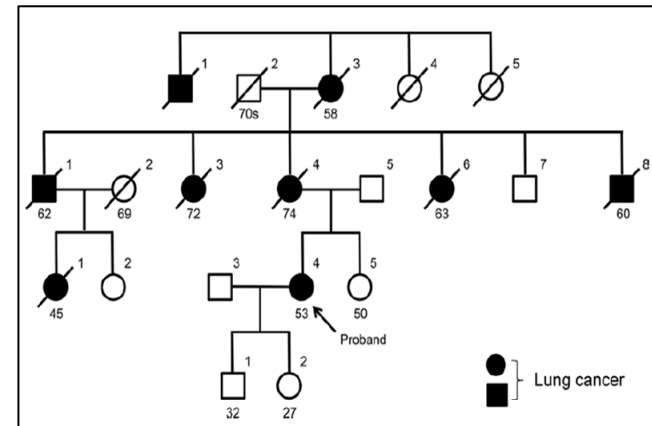
HER2 V660D



- Famille d'ADK lépidique
- 3 décédés
- Pas de réponse au TKIs
- Mutations activatrices associées



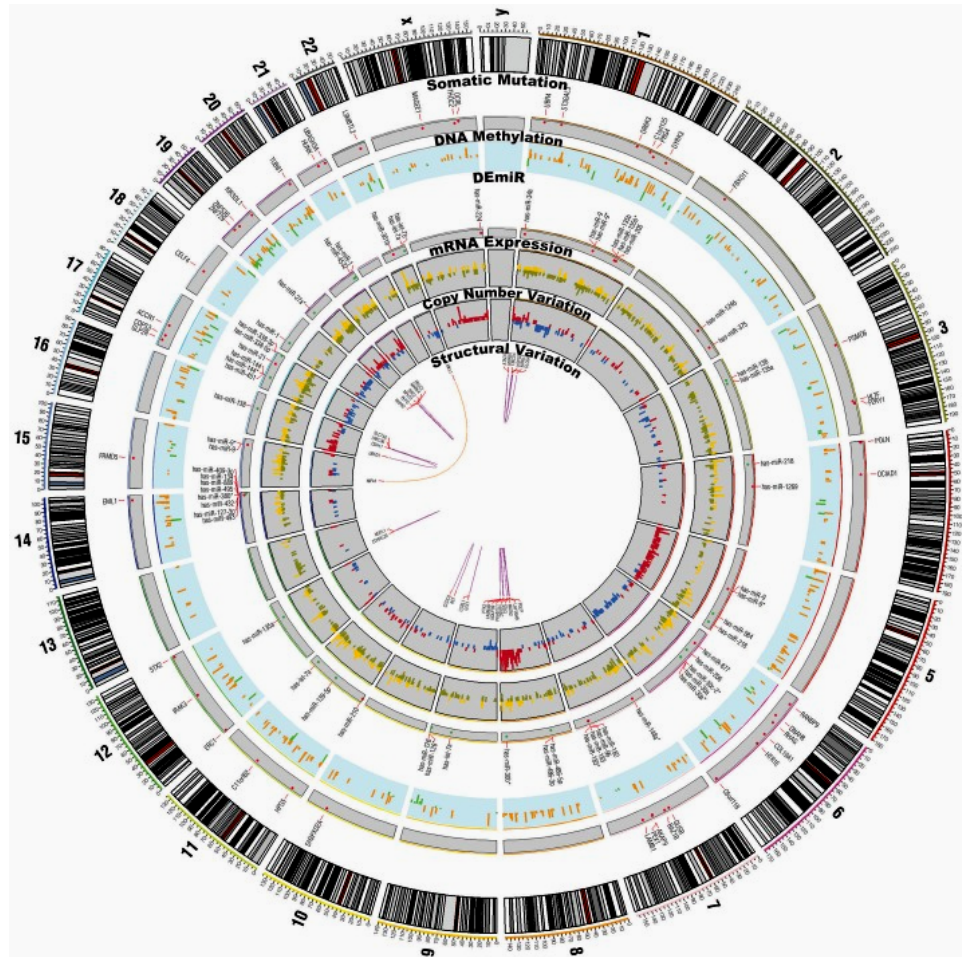
- Famille d'ADK papillaire
- 3 opérés (en vie) et une décédée (pas de réponse aux TKI)
- Mutation associée L858R



- Mutation du domaine intra-membranaire (exon 17)
- Famille d'ADK invasifs multifocaux et d'ADK in situ/HAA
- Pas d'autre mutation associée... oncogénique.

Epidémiologie moléculaire

- Les nouveaux profils moléculaire à l'ère du NGS. Exemple d'une femme coréenne non-fumeuse.



Conclusion

- ✓ Modification récente de l'épidémiologie classique et moléculaire
- ✓ Base du traitement personnalisé « à la carte »
- ✓ Différence et particularités à étudier dans un but de prévention/ dépistage.
- ✓ Interactions génétique/environnement à étudier.