



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Le dépistage du cancer du poumon

Lung cancer screening

**E. Grolleau¹, M. Darrason¹, J. de Bermont¹,
B. Milleron², S. Couraud^{1,3,*}**

¹Service de Pneumologie Aigue Spécialisée et cancérologie Thoracique, Hôpital Lyon Sud, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France

²Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique, Paris, France

³Centre d'Innovation en cancérologie de Lyon (UR3738), faculté de médecine Lyon-Sud, Université Lyon 1, Oullins, France

MOTS-CLÉS

Cancer broncho-pulmonaire ;
Dépistage ;
Nodule pulmonaire

KEYWORDS

Bronchopulmonary cancer;
Screening;
Pulmonary nodule

Résumé

Plusieurs essais randomisés démontrent désormais qu'une stratégie de dépistage par scanner thoracique faiblement dosé sans injection de produit de contraste, diminue la mortalité par cancer broncho-pulmonaire. En France et en Europe, plusieurs sociétés savantes se sont prononcées pour la réalisation de ce dépistage chez des individus éligibles. Les critères d'éligibilité retenus sont : âge entre 50 et 75 ans, fumeur à plus de 10 cigarettes par jour depuis plus de 30 ans ou plus de 15 cigarettes pendant 25 ans, actif ou sevré depuis moins de 10 ans (option : sevrage de moins de 15 ans et tabagisme supérieur à 30 ans). Les biomarqueurs, notamment sanguins, sont une piste prometteuse. De même, l'optimisation de la sélection de la population éligible pour améliorer les performances globales du dépistage est une thématique majeure de recherche.

© 2021 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Several randomized trials showed that lung cancer screening by low-dose CT-scan reduces lung cancer mortality. In France and Europe, many academic societies published statement in favor of such a screening. In France, eligibility criteria are: age between 50 and 75, smoking more than 10 cigarettes per day during 10 years or 15cig/d during 25 years, current or former smoker quitting since less than 10 years (option : being smoker for more than 30 pack-year and quitting since less than 15 years). Biomarkers are highly promising, particularly blood biomarkers. The use of score to optimize and personalize eligibility is also a major topic for research.

© 2021 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sebastien.couraud@chu-lyon.fr (S. Couraud).

Introduction

L'intérêt de dépister les cancers broncho-pulmonaires est évident. Il s'agit en effet d'une maladie fréquente et grave. L'histoire naturelle et les facteurs de risque (au premier rang desquels les tabagismes actifs et passifs) sont bien connus. On sait notamment que le pronostic de la maladie est intimement lié au stade avancé de celle-ci, apprécié par la classification TNM notamment. Ainsi, les stades I ont une survie à 5 ans de l'ordre de 77 à 92 %, et les stades II de 53 à 60 %. Inversement, cette survie à 5 ans est fortement réduite pour les stades III (13-36 %) et plonge à moins de 10 % pour les stades IV [1]. Malheureusement, on sait aussi que la découverte de cancers de stades précoces est bien souvent fortuite puisque la maladie n'engendre des symptômes que tardivement. Ainsi, dans l'enquête KBP-CPHG-2010, seuls 18,3 % des cancers étaient diagnostiqués aux stades I/II [2]. Le pronostic des stades précoces est lié à l'efficacité des traitements (chirurgie +/- chimiothérapie adjuvante dans les stades I/II) [3]. Par ailleurs, la morbidité péri-opératoire de la chirurgie des cancers bronchiques a été améliorée par le développement des techniques de chirurgie vidéo-assistée [4]. Par conséquent, le cancer broncho-pulmonaire est un bon candidat au dépistage selon les critères de l'organisation mondiale de la santé.

Le débat sur le dépistage a été particulièrement relancé en 2011 avec la publication des résultats de l'étude NLST. Cette étude randomisée américaine comparait deux stratégies de dépistage (Radiographie thoracique versus scanner faiblement dosé annuel pendant 3 ans) chez plus de 53 000 individus. L'essai atteignait son objectif principal en démontrant une réduction significative de la mortalité par cancer broncho-pulmonaire de 20 % dans le bras expérimental (scanner) assortie d'une réduction significative de la mortalité de 6,7 % dans ce même bras [5]. Dans le même temps, l'étude randomisée PLCO mettait un terme définitif à l'utilité de la radiographie thoracique dans cette indication en montrant l'absence de réduction de la mortalité (spécifique et globale) dans un groupe dépisté annuellement comparé à un groupe contrôle sans dépistage radiologique, sur plus de 150 000 individus [6].

À ce stade, le scanner thoracique faiblement dosé apparaît donc comme la seule alternative crédible et efficace pour le dépistage du cancer broncho-pulmonaire. Voyons maintenant comment se positionne ce dépistage, 10 ans après les résultats de l'étude NLST.

Comment les données ont-elles évolué récemment ?

L'élément le plus marquant des dernières années provient de la publication de plusieurs essais pivots, dont une actualisation après un suivi de long terme de l'essai NLST. Mais c'est l'essai belgo-néerlandais NELSON qui a récemment apporté la plus importante contribution au domaine. Il s'agit d'un essai randomisé testant un scanner faiblement dosé à une stratégie contrôle sans intervention. La population éligible est différente de NLST : de 50 à 75 ans, fumeur à plus de 30 cigarettes par jours pendant 10 ans ou plus de 15 cigarettes par jour pendant plus de 25 ans ; actif ou sevré depuis moins de 10 ans. Les scanners étaient proposés aux intervalles suivants : initial

(Année 0), 1 an plus tard (Année 1), 2 ans après le précédent (Année 3), et, en option, 2,5 ans après le précédent (Année 5,5). L'objectif principal était la réduction de la mortalité par cancer du poumon de 25 % à 10 ans chez les hommes (l'essai était en effet restreint aux hommes dans le design initial). Près de 15 000 individus ont été randomisés dans l'essai [7,8]. Les résultats sont indéniablement positifs avec, chez les hommes, une réduction de la mortalité spécifique de 24 % à 10 ans, mais également à 8 ans, 9 ans et 11 ans. Chez les femmes (un sous-groupe minoritaire dans cet essai : 16 %), le bénéfice est beaucoup plus important, oscillant entre 54 % de réduction de la mortalité à 7 ans et 48 % à 10 ans. Ces résultats ont d'ailleurs récemment été intégrés pour élargir la population cible dans l'actualisation des recommandations américaines USPSTF, qui recommande pour sa part des critères d'inclusion très larges : 50-80 ans, fumeur à plus de 20 paquets-années actif ou sevré depuis moins de 15 ans [9]. Il faut ici rappeler un des éléments fondamentaux de NELSON : la technique d'interprétation des scanners. En effet, l'étude européenne se démarque de l'étude américaine sur ce point, de manière majeure. Les nodules solides sont ainsi caractérisés par leur volume (et non leur taille en deux dimensions comme dans NLST) [10]. De plus, le protocole introduit une catégorie intermédiaire (ou indéterminées) pour les nodules de volume moyen. Ces nodules sont ensuite contrôlés par un nouveau scanner, trois mois plus tard. Le temps de doublement volumique du nodule induit ensuite la prise en charge (dépistage négatif ou positif) [11]. Cette approche permet de réduire de manière très importante le nombre de test faussement positif (de près de 25 % dans NLST à 2,5 % dans NELSON) [5,12].

L'essai italien MILD a également rapporté des résultats positifs récemment [13]. Cet essai comparait trois stratégies : un bras contrôle (N = 1 723) et deux bras interventionnels, le premier avec un scanner annuel (N = 1 186) et un second avec un scanner tous les deux ans (N = 1 190). À 10 ans, on retrouve une réduction de la mortalité par cancer broncho-pulmonaire (HR = 0,61 [0,39-0,95]) dans les deux bras scanners groupés. Il n'y a pas de bénéfice en survie globale toutefois (essai non programmé sur cet objectif). Néanmoins, les auteurs ont effectué une analyse post-hoc (non programmée) explorant la survie globale dans les 5 premières années et la survie globale après 5 ans. La stratégie de dépistage s'avère positive (en survie globale) après 5 ans de dépistage.

Dans le même ordre d'idée, l'équipe de NLST a publié des résultats étendus, après 13 ans de suivi de la cohorte [14]. Ces résultats montrent que le bénéfice en survie globale observée après 6 ans et demi se maintient dans le temps (bien que s'atténuant progressivement). Les auteurs montrent également que le risque de surdiagnostic s'amenuise considérablement avec le suivi étendu, rejoignant des données déjà bien connues dans ce domaine [15].

Quelle est la place du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France aujourd'hui ?

En France, dans les suites de la publication de l'essai NLST, un groupe d'expert de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie

Thoracique (IFCT), du Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF) et de la Société d'Imagerie Thoracique, a rédigé un avis en 2012 [16]. Pour faire suite à la publication des résultats de l'essai NELSON, un groupe similaire s'est à nouveau réuni pour rédiger une actualisation de cet avis [17].

Le recours à un dépistage individuel des individus éligibles y est encouragé, dans des conditions précises. Ainsi, cet avis recommande de proposer le dépistage aux individus ayant les mêmes caractéristiques que les personnes incluses dans l'essai NELSON c'est à dire âgés de 50 à 74 ans, fumeurs à plus de 10 cigarettes par jour pendant plus de 30 ans ou plus de 15 cigarettes par jour pendant plus de 25 ans, actif ou sevré depuis moins de 10 ans (en option : les fumeurs à plus de 30 paquet-années et sevrés depuis moins de 15 ans restent éligibles).

Les individus éligibles doivent toujours considérer le sevrage tabagique et le prescripteur doit prendre soin de les motiver, les encourager et les accompagner. Les experts se sont également entendus sur un rythme surveillance, par scanner faiblement dosé, sans injection de produit de contraste. Ils proposent deux scanners à 1 an d'intervalle suivi d'une surveillance biannuelle en l'absence d'anomalie ou de BPCO chez le participant [18], et sans dépasser ce délai de 2 ans [19]. L'interprétation du scanner a été précisée, en tenant compte du volume et du temps de doublement volumique pour les nodules solides. L'algorithme décisionnel repose ici très largement sur le protocole suivi dans l'essai NELSON [10].

On notera également que les sociétés européennes de pneumologie et de radiologie ont également actualisés leur avis en faveur du dépistage en y intégrant les résultats les plus récents [20].

Sans vouloir minimiser les inconvénients ou les difficultés potentielles du dépistage des cancers broncho-pulmonaires, plusieurs surinterprétations ont été opposées. Une erreur fréquemment lue et entendue est celle de vouloir opposer la prévention et la lutte contre le tabac à la mise en place d'un dépistage organisé. Ce n'est pourtant aucunement l'objectif ! Au contraire, il est montré que l'association des deux est non seulement complémentaire mais probablement synergique [21]. Par ailleurs, nous avons montré que les coûts générés par l'organisation du dépistage pouvaient être couverts par une augmentation mineure (de l'ordre de 1 %) du prix du tabac [22]. Ceci aurait même un double effet : impact sur la prévalence d'une part et financement du dépistage d'autre part ! Autre exemple, le risque de sur-irradiation (auprès d'individus sains et ne présentant aucun symptôme qui plus est) est bien réel et doit absolument être pris en compte. Toutefois, il faut conserver à l'esprit que celle-ci reste faible et survient au cours d'une période de la vie des individus lors de laquelle le risque est le plus faible [16,23]. Une étude de modélisation a même montré que le bénéfice en mortalité spécifique du dépistage était faiblement impacté si l'on prenait en compte le risque lié aux cancers radio-induits [24]. Par ailleurs, l'évolution technologique en imagerie permet désormais une réduction de l'irradiation sans perte de qualité d'image.

En 2016, la Haute Autorité en Santé (HAS) a rendu un avis concernant la pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France sur la base d'une analyse critique de la littérature. L'institution considérait à l'époque « que les conditions de qualité, d'efficacité et de sécurité nécessaires à la réalisation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire

par tomodynamométrie thoracique à dose de rayons X qualifiée de faible chez des personnes fortement exposées au tabac ou l'ayant été ne sont pas réunies en France en 2016 », tout en encourageant la recherche dans ce domaine [25]. Cet avis ne tenant logiquement pas compte des résultats récents et notamment ceux de l'essai européen NELSON, il doit être désormais considéré comme périmé.

Plusieurs programmes sont en cours en France. En premier lieu, il faut citer l'initiative du département de la Somme et du dynamique Centre Hospitalier d'Abbeville qui a mis en place une cohorte « de vie réelle » dont les premiers résultats sont particulièrement démonstratifs. La participation est importante puisque plus de 70 % des individus recrutés ont effectué leur premier scanner. Les auteurs retrouvent également des résultats très proches de ceux de NELSON avec 5,7 % de test positif (2/3 faussement) permettant de détecter un cancer chez 26 patients, dont près de 80 % ont été réséqué chirurgicalement [26]. Malheureusement, on notera aussi que le second tour à un an, montre un effondrement très important de la participation à 34 % (Leleu O et al. CPLF 2021).

Il est actuellement difficile de mesurer la proportion de patients bénéficiant d'un dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France. En 2012, nous avons mené une enquête auprès de 242 médecins généralistes, pneumologues et oncologues thoraciques montrant que 18 %, 52 % et 81 % d'entre eux respectivement prescrivait cet examen en routine (35 % au total) [27]. En 2017, l'enquête EDIFICE 6 menée en population générale (N = 12 046 individus âgés de 18 à 69 ans) a montré que 15 % des 55-69 ans avaient déjà bénéficié d'un dépistage du cancer broncho-pulmonaire [28].

Quelles sont les perspectives autour du dépistage de cancer broncho-pulmonaire ?

Actuellement, la littérature fourmille de données concernant les perspectives et l'évolution du dépistage. On peut toutefois retenir trois pistes principales : les études sur les critères d'éligibilité de la population, celles sur les modalités du scanner et celles sur les biomarqueurs.

Définir les critères optimaux de l'éligibilité de la population est absolument majeur. En effet, une population bien ciblée augmentera la rentabilité du dépistage. Ainsi, une modélisation a montré qu'aux États-Unis, l'application d'un score d'estimation du risque permettrait de diminuer sensiblement (-17 %) le nombre de sujet à dépister pour diagnostiquer un cancer, augmenterait de 20 % le nombre de décès évitable, sans changer l'effectif de la population à dépister [29]. Il existe de nombreux scores de prédiction du risque de cancer broncho-pulmonaire en population générale mais leur efficacité n'a jamais été étudiée prospectivement dans un essai randomisé. Il est difficile de les comparer les uns aux autres, leur différence en termes de performance paraissant modestes [30]. Les scores PLCO (PLCOm2012, PLCO2014 et le récent PLCO2012results) semblent toutefois les plus adaptés et étudiés. Ainsi, l'étude ILST (International Lung Screening Trial) inclus

dans une stratégie de dépistage des participants éligibles selon les anciens critères USPSTF ET/OU selon les critères PLCOm2012 [31]. Des résultats préliminaires ont été présentés au congrès mondial du cancer du poumon en 2019. Ils montrent que 76 % des cancers sont détectés chez des participants éligibles selon USPSTF et PLCOm2012, mais que 1 % des cancers sont détectés chez des individus uniquement éligibles selon USPSTF seuls tandis que 23 % sont détectés chez des individus éligibles selon PLCOm2012 seuls (Lam et al. WCLC 2019 #PL02.02). Ces données viennent renforcer l'intérêt de ce type d'approche.

Pour ce qui concerne les biomarqueurs, il faut bien comprendre que ceux-ci pourraient prendre trois places différentes dans la stratégie de dépistage. En amont du scanner, pour évaluer le risque individuel au sein de la population, en même temps que le scanner (test combiné interprété de manière associé), ou bien après la réalisation du scanner pour discriminer les nodules bénins des nodules malins [32]. Plusieurs types de biomarqueurs sont à l'étude. Les micro-ARN semblent particulièrement prometteurs [33-35]. Notamment, la partie « biomarqueurs » de l'essai italien MILD a été rapporté en congrès en 2019. Les résultats préliminaires montrent que l'analyse combinée des deux tests (signature mi-RNA sanguine ET résultat du scanner) améliore les performances (taux de détection) de la stratégie de dépistage. Plus récemment, plusieurs études ont rapporté l'intérêt d'un dépistage par analyse de l'ADN circulant sanguin (ou plus précisément de sa méthylation), dans une approche pan-tumorale très intéressante mais très préliminaire [36]. L'intérêt des cellules tumorales circulantes dans cette indication a été largement étudié par l'équipe de Nice. L'essai prospectif AIR a malheureusement montré les limites de cette approche [37]. Enfin, l'essai ELCS a élégamment démontré les performances d'un test sanguin permettant de détecter un panel d'auto-anticorps, lors d'un essai randomisé portant sur plus de 12 000 individus [38]. Enfin, il semble également logique de suivre les signatures spécifiques en composés organiques volatiles dans l'air expiré dont la littérature se densifie [39,40].

Conclusion

Plusieurs essais cliniques, dont certains menés en Europe, offrent désormais des résultats convergents et en faveur d'un dépistage par scanner faiblement dosé dans une population de fumeurs à partir de 50 ans. Les recommandations françaises et internationales sont homogènes sur l'évaluation de l'intérêt ce dépistage. Il reste néanmoins de nombreuses questions à investiguer, parmi lesquelles la question des biomarqueurs qui semblent particulièrement prometteurs mais encore préliminaires ; ainsi que la question de l'optimisation de la population à risque éligible.

Liens d'intérêts

E. Grolleau : aucun.

M. Darrason : aucun.

B. Milleron : aucun.

J. de Bermont : aucun.

Au cours des 5 dernières années, S. Couraud a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, travaux de recherche participation à des groupes d'experts, actions de conseil, rédaction d'articles de la part des laboratoires Roche et AstraZeneca.

Cet article fait partie du numéro supplément *Cours du GOLF 2021* réalisé avec le soutien institutionnel des laboratoires AstraZeneca, MSD, Novartis et Takeda.

Références

- [1] 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2016;11:39-51.
- [2] Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP-CPHG studies. *Lung Cancer Amst Neth* 2013;81:32-8.
- [3] Raz DJ, Zell JA, Ou S-HI, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007;132:193-9.
- [4] Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:244-9.
- [5] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- [6] Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2011;306:1865-73.
- [7] Horeweg N, van der Aalst C, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJM, et al. Participants' Results Of Three Rounds Of The Randomised Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial; A Volumetry-Based Computer Tomography Screening Strategy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A2344.
- [8] de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa1911793.
- [9] USPSTF Proposes Expanded Lung Cancer Screening. *Cancer Discov* 2020; doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2020-072. Online ahead of print.
- [10] US Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(10):962-970.
- [11] Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006;54:177-84.
- [12] Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 2013;42:1659-67.
- [13] van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9.

- [14] Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged Lung Cancer Screening Reduced 10-year Mortality in the MILD Trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2019;30:1162-9.
- [15] Black WC, Chiles C, Church TR, Gareen IF, Gierada DS, Mahon I, et al. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial National Lung Screening Trial Writing Team 1. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2019;14:1732-42.
- [16] Marcus PM, Bergstrahl EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:748-56.
- [17] Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Mennecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2013;24:586-97.
- [18] S. Couraud, G. Ferretti, B. Milleron, A. Cortot, N. Girard, V. Gounant, F. Laurent, O. Leleu, E. Quoix, M.-P. Revel, M. Wislez, V. Westeel, G. Zalcman, A. Scherpereel, A. Khalil, Recommandations de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société de pneumologie de langue française, et de la Société d'imagerie thoracique sur le dépistage du cancer bronchopulmonaire par tomодensitométrie à faible dose d'irradiation, *Rev Mal Respir*, 2021; 7138(3): 225-329.
- [19] Patz EF, Greco E, Gatsonis C, Pinsky P, Kramer BS, Aberle DR. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multi-centre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol* 2016;17:590-9.
- [20] Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers J-W, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017;72:48-56.
- [21] Kauczor H-U, Baird A-M, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Respir J* 2020;55.
- [22] Carreras G, Gorini G, Paci E. Can a national lung cancer screening program in combination with smoking cessation policies cause an early decrease in tobacco deaths in Italy? *Cancer Prev Res Phila Pa* 2012;5:874-82.
- [23] Gendarme S, Perrot É, Reskot F, Bhoowabul V, Fourre G, Souquet P-J, et al. [Economic impact of lung cancer screening in France: A modeling study]. *Rev Mal Respir* 2017;34:717-28.
- [24] Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
- [25] Kong CY, Lee JM, McMahon PM, Lowry KP, Omer ZB, Eisenberg JD, et al. Using radiation risk models in cancer screening simulations: important assumptions and effects on outcome projections. *Radiology* 2012;262:977-84.
- [26] Coureau G, Salmi LR, Etard C, Sancho-Garnier H, Sauvaget C, Mathoulin-Pélissier S. Low-dose computed tomography screening for lung cancer in populations highly exposed to tobacco: A systematic methodological appraisal of published randomised controlled trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2016;61:146-56.
- [27] Leleu O, Basille D, Auquier M, Clarot C, Hoguet E, Pétigny V, et al. Lung Cancer Screening by Low-Dose CT Scan: Baseline Results of a French Prospective Study. *Clin Lung Cancer* 2020;21:145-52.
- [28] Couraud S, Girard N, Erpeldinger S, Gueyffier F, Devouassoux G, Llorca G, et al. Physicians' knowledge and practice of lung cancer screening: a cross-sectional survey comparing general practitioners, thoracic oncologists, and pulmonologists in France. *Clin Lung Cancer* 2013;14:574-80.
- [29] Couraud S, Greillier L, Brignoli-Guibaudet L, Lhomel C, Viguier J, Morère JF, et al. Current and Former Smokers: Who Wants To Be Screened? *Clin Lung Cancer* 2018;19:493-501.
- [30] Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, Cheung LC, Chaturvedi AK. Development and Validation of Risk Models to Select EverSmokers for CT Lung Cancer Screening. *JAMA* 2016;315:2300-11.
- [31] Ten Haaf K, Jeon J, Tammemägi MC, Han SS, Kong CY, Plevritis SK, et al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *PLoS Med* 2017;14:e1002277.
- [32] Lim KP, Marshall H, Tammemägi M, Brims F, McWilliams A, Stone E, et al. Protocol and Rationale for the International Lung Screening Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:503-12.
- [33] Couraud S, Milleron B. Lung cancer screening: what is new since the NLSST results? *Curr Pulmonol Rep* 2016;5:130-9.
- [34] Cazzoli R, Buttitta F, Di Nicola M, Malatesta S, Marchetti A, Rom WN, et al. microRNAs derived from circulating exosomes as noninvasive biomarkers for screening and diagnosing lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2013;8:1156-62.
- [35] Sozzi G, Boeri M, Rossi M, Verri C, Suatoni P, Bravi F, et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32:768-73.
- [36] Carozzi FM, Bisanzio S, Falini P, Sani C, Venturini G, Lopes Pegna A, et al. Molecular profile in body fluids in subjects enrolled in a randomised trial for lung cancer screening: Perspectives of integrated strategies for early diagnosis. *Lung Cancer Amst Neth* 2010;68:216-21.
- [37] Chen X, Gole J, Gore A, He Q, Lu M, Min J, et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nat Commun* 2020;11:3475.
- [38] Marquette C-H, Boutros J, Benzaquen J, Ferreira M, Pastre J, Pison C, et al. Circulating tumour cells as a potential biomarker for lung cancer screening: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8:709-16.
- [39] Sullivan FM, Mair FS, Anderson W, Armory P, Briggs A, Chew C, et al. Earlier diagnosis of lung cancer in a randomised trial of an autoantibody blood test followed by imaging. *Eur Respir J* 2021;14;57:2000670.
- [40] Schumer EM, Trivedi JR, van Berkel V, Black MC, Li M, Fu X-A, et al. High sensitivity for lung cancer detection using analysis of exhaled carbonyl compounds. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:1517-22.
- [41] van de Goor R, van Hooren M, Dingemans A-M, Kremer B, Kross K. Training and Validating a Portable Electronic Nose for Lung Cancer Screening. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2018;13:676-81.