

Ajout d'un scanner abdominopelvien dans le bilan de cancer après un épisode thromboembolique veineux spontané ?

Référence

Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373:697-704.

Analyse de

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Question clinique

Chez des patients adultes ayant eu un premier épisode thromboembolique veineux non provoqué, quel est l'intérêt de l'ajout d'un scanner abdominopelvien en termes de diagnostic précoce de cancer et de mortalité à un bilan complet « de base » ?

Contexte

Un premier épisode thromboembolique veineux (TEV) (thrombose veineuse profonde, TVP, et/ou embolie pulmonaire, EP), « non provoqué » (càd non associé à un facteur de risque transitoire comme un traumatisme, une chirurgie majeure, une immobilisation prolongée ou une grossesse) peut être un signe précoce de cancer (1), qui est diagnostiqué chez jusqu'à 10% des patients dans l'année qui suit le diagnostic de TEV (2). Se pose dès lors la question d'un bilan visant à exclure un cancer occulte sous-jacent. Actuellement, les pratiques sont assez variables mais beaucoup de patients se voient proposer un scanner abdominopelvien. Peu de données existent sur le bénéfice clinique réel de cette démarche. Cet examen n'étant pas sans effets indésirables (irradiation), présentant un coût certain et potentiellement à risque de surdiagnostic, la question de sa plus-value en termes de diagnostic précoce de cancer mais surtout en termes de mortalité est pertinente.

Résumé

Population étudiée

- patients référés en deuxième ligne dans 9 centres spécialisés dans le suivi des TEV au Canada
- critères d'inclusion : patients ayant un premier épisode thromboembolique symptomatique (TVP proximale des membres inférieurs et/ou EP) non provoqué (absence de grossesse, de thrombophilie, de cancer connu ou de facteurs prédisposant, comme une immobilisation ou une chirurgie majeure, dans les 3 mois précédant l'étude)
- critères d'exclusion : patients âgés de moins de 18 ans, poids > 130 kg, allergies aux produits de contraste, insuffisance rénale (GFR < 60ml/min), patients refusant ou étant incapables de signer les documents de consentement, claustrophobie ou agoraphobie, colite ulcéreuse ou glaucome
- inclusion de 854 patients ; âge moyen est de 54 ans ; majorité d'hommes.

Protocole d'étude

Etude contrôlée randomisée multicentrique en protocole ouvert

- les patients recrutés recevaient, dans les 21 jours suivant leur épisode thromboembolique
 - soit un dépistage de cancer occulte qualifié de « limité » (DL) (n = 431) comprenant une anamnèse, un examen clinique, une prise de sang générale, une radio du thorax et

un dépistage du cancer du sein, du col de l'utérus et/ou de la prostate en fonction du sexe et de l'âge et selon les recommandations de la « Canadian Task Force on Preventive et Health Care and the U.S. Preventive Services Task Force » si non effectué dans les années précédentes

- soit un dépistage « limité + CT-scan abdominopelvien » (DL + CT) (n = 423) ; ce scanner avec produit de contraste comprend une gastrocoloscopie virtuelle
- les patients sont suivis pendant un an, avec des contrôles « à intervalle fixe », à l'aide d'une checklist pour la survenue de cancers quels qu'ils soient et qui seront confirmés par biopsie, pour la récurrence d'une TVE ou pour l'apparition d'effets indésirables.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire: proportion de nouveaux cancers diagnostiqués pendant l'année de suivi chez les patients ayant un dépistage de départ négatif (cancers occultes qualifiés de "ratés" par le dépistage de départ, en anglais "missed cancer")
- critères de jugement secondaires : mortalité liée au cancer à 1 an et mortalité globale à 1 an, délai au diagnostic de cancer pendant l'année de suivi, nombre total de nouveaux cancers, incidence des récurrences de TVE
- l'**analyse** est réalisée **en intention de dépister**
- les proportions sont comparées au moyen du **test exact de Fisher** et le délai au diagnostic de cancer pendant l'année de suivi au moyen de **courbe de Kaplan-Meier**.

Résultats

- 854 patients inclus : 67,4% avec une TVP, 32,6% avec une EP (12,3% avec une TVP associée à une EP)
- critère de jugement primaire :
 - pas de différence statistiquement significative ($p = 0,28$) dans l'incidence totale de cancers occultes dans les 2 groupes durant l'étude (càd au dépistage de base et durant la première année entre les 2 groupes) : 3,2% (n = 14) dans le groupe DL et 4,5% (n = 19) dans le groupe "DL + CT"
 - proportion de nouveaux cancers, càd "cancers ratés" par le dépistage : 29% (n = 4 sur 14, avec IC à 95% de 8 à 58) dans le groupe DL et 26% (n = 5 sur 19, avec IC à 95% de 9 à 51) dans le groupe DL + CT, différence statistiquement non significative ($p = 1$)
- critères de jugement secondaires :
 - mortalité liée au cancer à 1 an : 1,4% dans le groupe DL et 0,9% dans le groupe DL + CT, différence statistiquement non significative ($p = 0,75$)
 - délai moyen au diagnostic de cancer : 4,2 mois dans le groupe DL et 4 mois dans le groupe DL + CT, différence statistiquement non significative ($p = 0,88$)
 - aucune différence significative également pour les autres critères secondaires.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la prévalence de cancer était faible chez des patients avec un premier épisode de thromboembolie veineuse non provoqué et qu'un dépistage de routine par scanner abdominopelvien n'apportait pas de bénéfice clinique significatif.

Financement de l'étude

Heart and Stroke Foundation of Canada.

Conflits d'intérêts des auteurs

13 des 19 auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts ; 6 auteurs déclarent avoir reçu des honoraires de la Heart and Stroke Foundation of Canada et/ou de différentes firmes pharmaceutiques.

Discussion

Considération sur la méthodologie

La méthodologie de cet article est clairement décrite et semble correcte. De manière intéressante, les auteurs excluent explicitement une situation de « ghost-writing » en précisant que seuls les auteurs cités ont participé à la rédaction de l'article. Le protocole est ouvert. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont clairement mentionnés. Tous les patients ont subi une stratégie de dépistage de cancer correctement protocolée et la quasi-totalité des patients l'ont correctement suivie dans les 2 groupes (99% dans groupe DL vs 92% dans DL + CT). Les patients du groupe DL n'ont pas subi d'examen radiologique factice et les thérapeutes étaient au courant du type de dépistage de départ qu'avait reçu chaque patient mais il est peu probable que ce biais se marque de manière significative eu égard à la nature « objective » du critère mesuré (cancer prouvé par biopsie) et par le fait que tous les participants avaient reçu des instructions claires pour contacter l'équipe de suivi en cas de signes ou symptômes de cancer. Le calcul de la puissance statistique et le seuil de pertinence clinique associé (diminution de 3% de la proportion de cancers occultes « ratés » se révélant durant l'année de suivi avec le CT scan) pour le critère d'évaluation primaire est basé sur des études précédentes. Enfin, on relèvera qu'aucune information relative aux faux positifs n'est donnée.

Interprétation des résultats

Cette appellation de cancer « raté », (en anglais « missed » cancer) est peut-être un abus de langage, les cancers apparus durant l'année de suivi après le dépistage de base (à savoir 2 leucémies aiguës, 2 cancers gynécologiques, 1 mélanome, 2 cancers colorectaux, 1 cancer de la prostate et 1 cancer du pancréas) n'étaient peut-être pas détectables du tout au moment du dépistage de base, soit du fait des moyens utilisés soit du fait de leur faible développement. La puissance et la durée du suivi n'étaient peut-être pas suffisantes pour détecter un effet sur les importants critères de jugement secondaires (comme la mortalité). Même si les auteurs rappellent que 60% des cancers occultes dans ces situations sont diagnostiqués rapidement après l'épisode de TEV et que le risque décroît progressivement pour rejoindre celui de la population générale à 1 an, ce qui justifie la durée du suivi pour le critère primaire. L'histoire naturelle des « cancers ratés » pendant l'étude discutée ici est fort variable et vouloir démontrer un effet sur la mortalité pourrait nécessiter un suivi plus long. Le suivi était ici très systématisé et probablement plus « complet » que dans les soins usuels courants, ce qui a pu théoriquement minimiser l'ampleur de l'effet de l'intervention. A noter que les risques de surdiagnostic (par exemple la mise en évidence d'« incidentalome » au scanner) n'ont pas été mesurés et les auteurs rappellent que l'irradiation liée au type de scanner abdominal utilisé dans l'étude équivaut à 442 radiographies du thorax standard (3). Il nous semble que l'intervention étudiée ici est extrapolable au contexte belge puisqu'elle met en évidence des résultats en faveur d'une « désescalade » dans les moyens diagnostiques, ce qui est particulièrement de la prérogative de la première ligne, au travers d'une information individualisée et complète au patient. Cette étude avait mis en place un protocole de qualité correct à appliquer en cas de TVE non provoquée comprenant une anamnèse, un examen clinique, une prise de sang générale, une radio thorax et un dépistage du cancer du sein, du col de l'utérus et/ou de la prostate en fonction du sexe et de l'âge si non effectués dans les années précédentes, ce que le médecin généraliste peut également coordonner. Cependant, une synthèse méthodique avec méta-analyse de la Cochrane Collaboration publiée en 2015 (4) mentionnait qu'aucune conclusion quant à l'utilité d'un examen de dépistage de cancer occulte dans le cadre d'un premier épisode thromboembolique veineux (TEV) non provoqué ne pouvait être réalisée, au vu de la faiblesse des preuves existantes, tant en termes de diminution de la mortalité liée au cancer qu'en termes de mortalité totale.

Conclusion de Minerva

Cette étude pertinente et méthodologiquement correcte indique que l'ajout d'un CT-scan abdominopelvien systématique dans le cadre d'un bilan complet suivant un premier épisode

thromboembolique veineux non provoqué n'apporte pas de bénéfice en termes de détection de cancers occultes alors qu'il est responsable d'une forte irradiation.

Pour la pratique

Un guide de pratique clinique du NHG-Standaard publié en 2015 (5) ne recommande pas le dépistage de routine autre que clinique de cancers occultes en cas de thromboembolie veineuse. En 2012, NICE (6) recommandait chez les patients ayant eu un épisode thromboembolique veineux non provoqué, en première intention, seulement une anamnèse, un examen clinique complet, une radiographie du thorax et une prise de sang ainsi qu'une analyse d'urine. Il ne recommandait un scanner abdominopelvien qu'au-delà de 40 ans pour les patients ne présentant pas d'indices de cancer sur base de ces examens de première ligne. Les résultats de l'étude randomisée contrôlée discutée ici montre que chez les patients présentant une TVE non provoquée, un dépistage systématique par CT-scan abdominopelvien n'apporte pas de bénéfice en terme de détection de cancers occultes dans le cadre d'un bilan complet basé sur une anamnèse, un examen clinique, une prise de sang, une radiographie du poumon et un dépistage du cancer du sein, du col de l'utérus et/ou de la prostate en fonction du sexe et de l'âge si non effectués dans les années précédentes. De plus, début 2016, nous ne savons pas nous prononcer quant à l'utilité d'un examen de dépistage de cancer occulte dans le cadre d'un premier épisode thromboembolique veineux (TEV) non provoqué.

Références

1. Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
2. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323-33.
3. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-86.
4. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in patients with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 3.
5. NHG-werkgroep Diepe veneuze trombose en longembolie. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2015;58:26-35.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE guidelines [CG144]. Published: 2012.