

Le dépistage par tomodensitométrie thoracique à bas débit de dose diminue la mortalité à 10 ans par cancer du poumon chez des fumeurs actifs ou anciens de sexe masculin

Référence

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;382:503-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Question clinique

Le dépistage par tomodensitométrie thoracique à bas débit de dose apporte-t-il, par rapport à l'absence de dépistage, une diminution de la mortalité à 10 ans par cancer du poumon chez des fumeurs anciens ou actifs de sexe masculin ?

Contexte

Le cancer du poumon est la principale cause de mort par cancer. Il est très largement dû au tabagisme. Ce groupe cible pourrait donc bénéficier d'un dépistage, sujet qui a été controversé pendant longtemps. L'étude américaine NLST (pour « National Lung Screening Trial ») dont les premiers résultats ont été publiés en 2011 (1), a montré une diminution de 20% de la mortalité par cancer du poumon par un dépistage par tomodensitométrie (TDM) thoracique par rapport à la simple radiographie du thorax. Les résultats à plus long terme ont montré qu'il fallait dépister 303 personnes pour éviter une mort par cancer pulmonaire (2). Ces résultats, commentés dans Minerva (3-5), ont promu le dépistage du cancer du poumon par TDM dans la pratique médicale aux Etats-Unis. Dix ans plus tard, l'étude dite NELSON (pour « Nederlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek »), la première étude randomisée européenne de grande taille sur le sujet, vient confirmer l'intérêt de la TDM thoracique pour le dépistage du cancer pulmonaire.

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : fumeurs actuels (ayant fumé des cigarettes au cours des 2 dernières semaines) ou anciens qui avaient fumé > 15 cigarettes par jour pendant > 25 ans ou > 10 cigarettes par jour pendant > 30 ans ; un ancien fumeur a été défini comme celui qui avait cessé de fumer depuis ≤ 10 ans
- critères d'exclusion : les critères d'exclusion étaient des problèmes de santé modérés ou graves et une incapacité à monter deux volées d'escaliers ; un poids corporel supérieur à 140 kg ; des antécédents de cancer rénal, mélanome ou cancer du sein ; un diagnostic de cancer du poumon ou un traitement lié au cancer du poumon au cours des 5 dernières années ; une TDM thoracique passée au cours de la dernière année
- le recrutement des sujets à randomiser s'est fait à l'aide d'un questionnaire en 2003 et 2005, envoyé à 606409 personnes âgées de 50 à 74 ans qui vivaient dans quatre régions sélectionnées aux Pays-Bas et en Belgique grâce aux registres de population
- un total de 30959 répondants sur les 150920 qui ont retourné des questionnaires étaient éligibles ; les personnes éligibles ont été invitées à participer ; 15822 personnes (51,1%), qui ont donné leur consentement éclairé par écrit, ont subi la randomisation initiale (dans un rapport 1 : 1) de décembre 2003 à juillet 2006 ; trente participants étant décédés après avoir donné leur consentement éclairé et avant la date de randomisation, il y a eu un total de 15792

participants dans l'essai (13195 hommes, 2594 femmes et 3 participants dont le sexe n'était pas connu)

- un total de 13195 hommes ont été randomisés : 6583 au groupe de dépistage et 6612 au groupe témoin ; les caractéristiques de base ne différaient pas significativement entre les deux groupes ; à la randomisation, l'âge médian des participants était de 58 ans dans chaque groupe, avec un historique de tabagisme médian de 38,0 paquets-années (dans chaque groupe) ; dans l'ensemble, 44,9% des participants étaient d'anciens fumeurs.

Protocole de l'étude

- les volontaires éligibles ont été randomisés (1 : 1) entre être dépisté par TDM ou être témoin ; les participants du groupe témoin n'ont subi aucun dépistage ; les participants dans le groupe de dépistage ont été invités à subir quatre cycles de dépistage par une TDM à faible dose, effectuée dans les quatre sites de dépistage attirés à la randomisation et puis à 1 an, 3 ans et 5,5 ans ; hormis les lectures locales, toutes les images ont été analysées de manière centralisée à l'aide d'un logiciel semi-automatisé ; en fonction du volume et du temps de doublement du volume, un dépistage pouvait être négatif, indéterminé ou positif ; les nodules détectés étaient pris en charge selon le même protocole de gestion (6)
- les données de suivi ont été extraites par consultation des registres nationaux à environ 5, 7 et 10 à 11 ans de suivi complet ; elles n'ont pu être récupérées pour 18 personnes (13 hommes et 5 femmes) faute de récupération du formulaire de consentement numérique ; pour les trois centres hollandais, les données sur le bilan, le diagnostic et le stade du cancer, le traitement, l'état vital et la cause du décès ont été obtenues grâce à des liens avec le Centre néerlandais d'études généalogiques et héraldiques, Statistics Netherlands et le Dutch Cancer Registry ; pour le centre belge (Leuven), des données sur la population étaient disponibles concernant la date de randomisation, le sexe, la date du diagnostic de cancer du poumon et la date et la cause du décès de tous les Belges décédés
- à noter que l'essai s'est concentré sur les hommes car au moment de l'initiation (2000 à 2004), seul un petit nombre de femmes étaient éligibles ; en raison de l'importance de l'inclusion des femmes, un échantillon de femmes à haut risque a été approché pour participer (dite « sous-analyse » dans le manuscrit)
- une stratification de la randomisation selon l'exposition à l'amiante, initialement prévue, s'est avérée irréalisable faute d'information adéquate.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaire : l'objectif principal de l'essai consistait en une comparaison de la mortalité par cancer du poumon entre le groupe de dépistage et le groupe témoin (analyse principale, hommes ; sous-analyses, femmes), selon le principe de l'intention de dépister
- critères de jugement secondaires : les objectifs secondaires étaient de comparer entre les deux groupes la mortalité toutes causes confondues et l'incidence du premier diagnostic enregistré de cancer du poumon.

Résultats

- à 10 ans de suivi, respectivement 156 et 206 hommes avec une date connue de diagnostic étaient morts du cancer du poumon dans le groupe de dépistage et dans le groupe témoin (respectivement 2,50 et 3,30 décès pour 1000 années-personnes), ce qui donne un rapport de taux cumulatif de décès par cancer du poumon de 0,76 (avec IC à 95% de 0,61 à 0,94 ; $p = 0,01$) ; la mortalité toutes causes confondues à 10 ans de suivi était de 13,93 et de 13,76 décès pour 1000 années-personnes respectivement parmi le groupe de dépistage et le groupe témoin (rapport de taux de 1,01 avec IC à 95% de 0,92 à 1,11)
- les analyses des données du petit sous-échantillon de femmes (avec une date connue de diagnostic de cancer du poumon) ont montré un résultat non significatif avec un rapport de taux de mortalité par cancer du poumon de 0,67 (avec IC à 95% de 0,38 à 1,14) à 10 ans de suivi

- au suivi de 10 ans, l'incidence cumulée de cancer du poumon était de 5,58 et 4,91 cas pour 1000 années-personnes respectivement chez les participants masculins du groupe de dépistage (341 cancers) et chez les sujets du groupe témoin (304 cancers) (rapport des taux de 1,14 avec IC à 95% de 0,97 à 1,33)
- 59,0% (203 sur 344) de tous les cancers du poumon dans le groupe de dépistage ont été détectés lors du dépistage et 12,8% (44 sur 344) étaient des cancers d'intervalle ; les cancers du poumon détectés par le dépistage étaient beaucoup plus souvent diagnostiqués au stade IA ou IB (58,6%), alors que, en dehors des TDM de dépistage, seulement 14,2% (groupe de dépistage) et 13,5% (groupe témoin) des participants atteints de cancers du poumon diagnostiqués hors dépistage étaient au stade IA ou IB ; le cancer de stade IV a été diagnostiqué chez près de la moitié des participants atteints de cancers du poumon et chez seulement 9,4% des cancers détectés par le dépistage
- une analyse de sensibilité a été réalisée pour la mortalité par cancer du poumon, notamment pour les 50% des participants qui répondaient aux critères d'éligibilité du NLST (The U.S.-based National Lung Screening Trial) ; chez les hommes éligibles au NLST, le rapport des taux à 10 ans de suivi était de 0,82 (avec IC à 95% de 0,64 à 1,05) ; si tous les décès par cancer du poumon, sans restriction concernant la date connue du diagnostic, étaient inclus, le rapport de taux serait de 0,76 (avec IC à 95% de 0,62 à 0,94) chez tous les hommes dans l'essai NELSON et de 0,81 (avec IC à 95% de 0,63 à 1,04) chez les hommes éligibles au NLST
- un total de 22600 TDM ont été réalisées dans le groupe dépistage ; la participation aux différents cycles de dépistage était en moyenne de 90,0% (avec IC à 95% de 76,9 à 95,8) ; dans 9,2% des TDM (2069 sur 22600), un résultat « indéterminé » a nécessité la répétition de la TDM pour calculer le temps de doublement du volume du nodule suspect ; au dépistage de base, le pourcentage de tests « indéterminés » était le plus élevé (19,7%), après quoi il a diminué entre 1,9% et 6,7% de la première à la cinquième année ; lors des cycles de suivi, 55% des nouveaux nodules ont disparu ; enfin, 467 des 22600 TDM (2,1%) étaient positifs au test et ont nécessité un examen complémentaire, ce qui a conduit à diagnostiquer 203 cancers du poumon détectés par dépistage ; la valeur prédictive positive globale d'un test de dépistage positif était de 43,5% ; cela signifie que 264 des 22600 participants sélectionnés au cours de tous les cycles (1,2%) ont eu un test faussement positif
- aucun événement indésirable n'a été signalé.

Conclusion des auteurs

Chez des sujets à haut risque, la mortalité par cancer du poumon est significativement plus faible chez ceux qui ont subi un dépistage par TDM volumétrique que chez ceux qui n'ont subi aucun dépistage.

Financement de l'étude

Netherlands Organization of Health Research and Development, the Dutch Cancer Society (KWF Kankerbestrijding), the Health Insurance Innovation Foundation (Innovatiefonds Zorgverzekeraars), G.Ph. Verhagen Stichting, the Rotterdam Oncologic Thoracic Study Group, the Erasmus Trust Fund, Stichting tegen Kanker, Vlaamse Liga tegen Kanker, Lokaal Gezondheidsverleg (LOGO) Leuven. Siemens Allemagne a fourni quatre postes de travail et un logiciel pour les mesures de volume.

Conflits d'intérêts des auteurs

Certains des investigateurs ont reçu des honoraires ou ont des contrats avec des fabricants dont Siemens.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

La population de fumeurs a été clairement définie. Les définitions ne correspondent cependant pas à celles de l'essai américain NLST. Seuls 50% des patients européens auraient été éligibles pour celui-ci.

L'avantage de l'essai NELSON est un vrai bras contrôle sans dépistage alors que le NLST a pris comme bras contrôle un dépistage par radiographie thoracique.

La randomisation a été centrale, réalisée par un opérateur externe. Le protocole initial a été revu avec des modifications et un nouveau plan statistique en 2006 alors que le recrutement des volontaires était terminé. Le plan initial ne prévoyait que le recrutement de sujets masculins vu le faible tabagisme chez les femmes à l'époque. Des femmes ont cependant été incluses et analysées à part. Le choix des critères de jugement primaire et secondaires est correct et clairement défini et analysé. L'analyse s'est faite en intention de dépister. L'article ne rapporte pas le nombre de sujets à dépister pour éviter une mort par cancer pulmonaire, on peut le calculer à environ 130.

L'étude a porté sur des centres venant de deux pays, les Pays-Bas et la Belgique. L'extraction des données des volontaires, y compris la cause de décès, s'est faite en consultant les registres nationaux. La procédure est clairement rapportée dans l'article pour les centres hollandais contrairement à l'institution belge.

L'essai était bien calibré avec une puissance évaluée à 90% et des tests bilatéraux ont été effectués. Le protocole a été bien suivi avec très peu de perte de patients. Les auteurs ne rapportent pas d'effets indésirables. Ils n'ont cependant pas eu accès aux données des bilans et des traitements. Bien que cela soit inclus dans le protocole, l'article ne rapporte pas les conséquences du dépistage (ou de son absence) sur la qualité de vie. On ne sait également pas l'impact de la participation à l'essai sur la poursuite du tabagisme des sujets randomisés.

Les auteurs ont basé le dépistage des nodules sur leur volumétrie (6) et non sur des mesures uni- ou bidimensionnelles de(s) axe(s) comme c'est souvent le cas. Ils ont recouru à des logiciels radiologiques pour calculer ces volumes. Dans les cas dits indéterminés, l'évolution du volume du nodule par des TDM répétées a permis de le classer comme suspect ou non.

Interprétation des résultats

Les résultats concernant les objectifs primaire (mortalité par cancer du poumon) et secondaires (mortalité toutes causes confondues et incidence du premier diagnostic enregistré de cancer du poumon) sont clairement analysés et sont en faveur du dépistage chez les hommes pour l'objectif primaire. Pour les femmes, une analyse à part a été rapportée mais manque de puissance pour être conclusive même si la tendance est en faveur du dépistage. Idéalement, l'étude devrait être répétée chez les femmes avec des considérations statistiques adéquates.

Ces résultats vont dans le même sens que ceux de l'essai américain NLST. Il y a cependant une différence majeure entre les deux études en ce qui concerne le bras contrôle : l'européen était sans dépistage et l'américain avec un dépistage par une radiographie thoracique.

Un des problèmes dans les études de dépistage est l'obtention de faux positifs. La méthode de détection volumétrique des nodules, examen répété en cas de diagnostic indéterminé (9,2%), a permis de réduire le pourcentage de patients avec un test positif par rapport à l'essai américain : 2,1% (NELSON) contre 24% (NLST). En cas de test positif, les valeurs prédictives positives pour un cancer du poumon étaient respectivement de 43,5% et 3,8%. La surdétection initiale due aux résultats indéterminés a un effet négatif transitoire sur la qualité de vie des participants comme l'a montré une étude faite sur un échantillon de 733 patients (7). Il faut cependant bien garder à l'esprit que la volumétrie n'est pas encore pratiquée en routine dans beaucoup de centres. Dans l'étude, elle a conduit à un algorithme de mise au point des nodules détectés (6). Il est donc très important de recourir à la même méthodologie si on veut appliquer à sa propre pratique l'étude NELSON et il faut convaincre les radiologues d'acquérir le logiciel ad hoc.

Le recrutement des volontaires ne s'est pas fait sur une base clinique (rencontre médecin – patient) mais par un courrier envoyé à des sujets cibles identifiés dans des registres de population. Les patients randomisés pour une TDM ont été envoyés dans les services radiologiques universitaires des institutions participantes. En cas de test positif, le patient a été référé à son médecin traitant pour la mise au point du nodule et le traitement de l'éventuel cancer détecté. Les données cliniques ont été extraites également de registres. Il n'y a donc pas eu de suivi clinique à proprement parler des sujets. C'est une des faiblesses de NELSON, comme de NLST d'ailleurs. Il n'a pas été possible pour cette raison d'évaluer l'impact du dépistage sur la poursuite du tabagisme des sujets. Les investigateurs, conscients de ce biais potentiel, ont évalué un échantillon de sujets hollandais contactés par questionnaire (8). Ils ont constaté que dans

les deux bras, il y avait une tendance plus importante au sevrage tabagique que dans la population générale. Chez les sujets de l'essai, ceux sans dépistage se sevreraient plus que ceux dépistés. L'étude prévoit une évaluation économique. Celle-ci n'est pas rapportée dans l'article. Elle sera d'ailleurs très difficile sans avoir les données cliniques exactes car elle ne doit pas se limiter aux examens radiologiques mais envisager les traitements administrés et les mises au point, y compris celles inutiles en cas de faux positifs. Il en est de même pour l'évaluation des effets indésirables. Enfin, il n'a pas été observé d'impact du dépistage sur la mortalité globale. C'était un objectif secondaire de l'essai qui n'avait pas la puissance pour mettre en évidence une différence significative de l'effet observé. Le NLST n'a pas non plus montré d'effet sur la mortalité globale.

Conclusion de Minerva

L'étude Nelson montre que, chez des sujets tabagiques à haut risque, la mortalité par cancer du poumon est significativement plus faible chez ceux qui ont subi un dépistage par TDM à faible dose avec évaluation volumétrique des nodules détectés à la randomisation et puis à 1 an, 3 ans et 5,5 ans que chez ceux qui n'ont subi aucun dépistage. Il n'y a pas d'impact significatif sur la mortalité globale. En suivant le protocole de l'étude, 2,1% des TDM réalisées s'avèrent positives avec une valeur prédictive positive de 43,5% pour un cancer pulmonaire. On peut calculer le NND à environ 130.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Pour les Américains, suite à l'étude NLST, le dépistage du poumon est entré dans la pratique courante comme le recommandent le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (9) et CHEST (American College of Chest Physicians) (10). En Europe, les sociétés scientifiques ne voulaient pas faire de fortes recommandations sur la base de la seule étude américaine, que ce soient l'European Society of Radiology (ESR) et l'European Respiratory Society (ERS) (11), le groupe d'Oncologie de la Société de Pneumologie de langue française (SPLF) (12) ou l'European Society of Medical Oncology (ESMO) (13).

Les recommandations européennes vont très probablement évoluer vers un message positif en faveur du dépistage du cancer du poumon par TDM chez les patients à risque mais il faudra bien se rappeler que ce dépistage devra se faire en respectant le protocole de l'étude NELSON (TDM à faible dose en suivant un algorithme basé sur la volumétrie des nodules détectés). L'évaluation économique devrait cependant être très difficile sur base de cet essai.

Références voir site web