

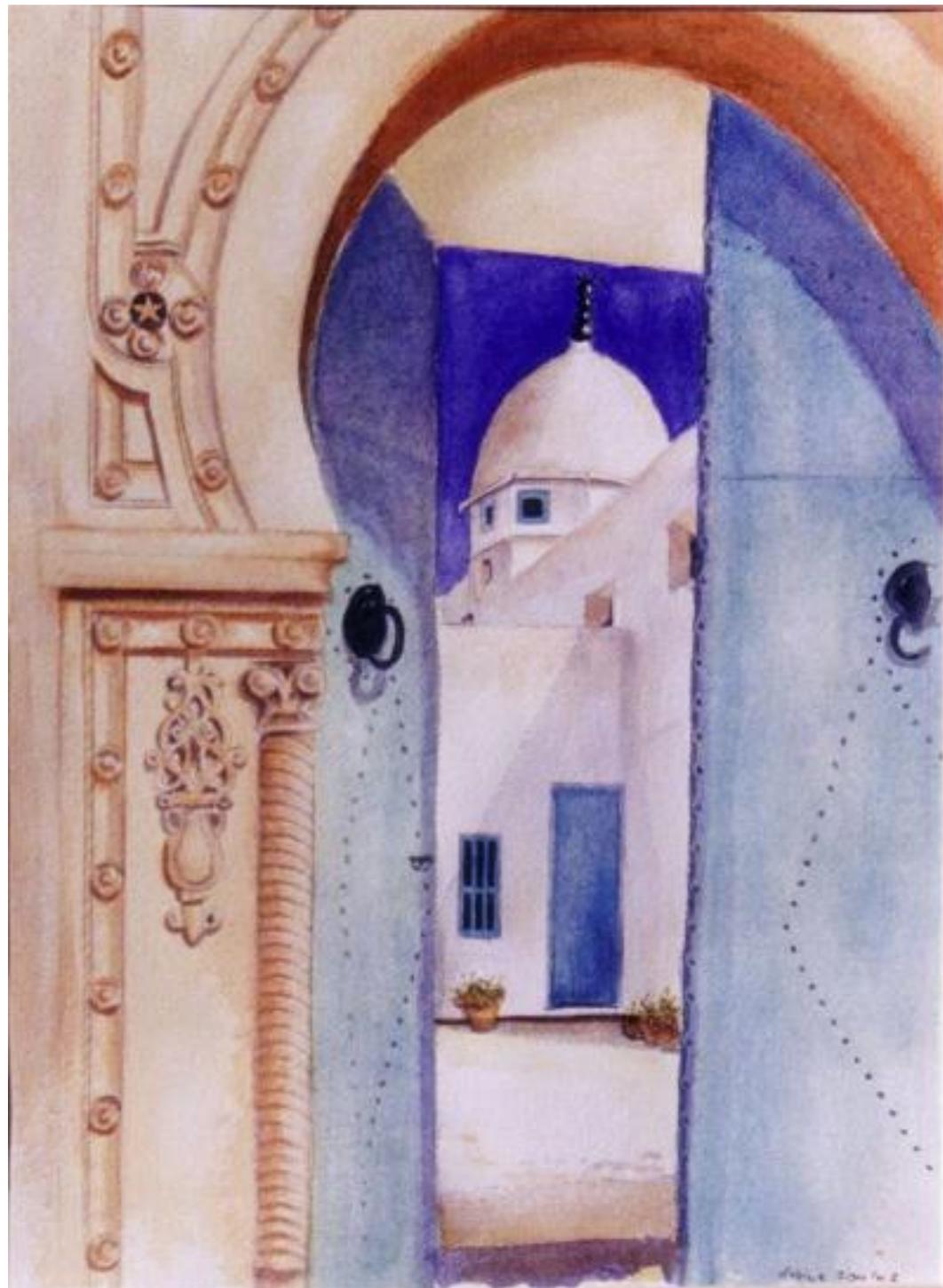


Place du
diagnostic
précoce du cancer
du sein dans la
lutte contre le
cancer du sein

M. Espié
Centre des
maladies du sein
Hôpital Saint Louis

Diagnostic précoce

- Comment l'obtenir?
 - Examen clinique médical
 - Auto-examen des seins
 - Dépistage organisé par la mammographie



Une expérience
française



Sur ces 30 dernières années, la présentation des cancers du sein a changé

- Les cancers du sein sont moins volumineux
 - Plus de grade I et de RE+
- Les cancers du sein s'accompagnent moins d'un envahissement ganglionnaire
- Les cancers in situ sont plus fréquents
- Les cancers lobulaires semblent en augmentation
- L'incidence a augmenté
- La mortalité a tendance à diminuer

Série de Paoli Calmettes

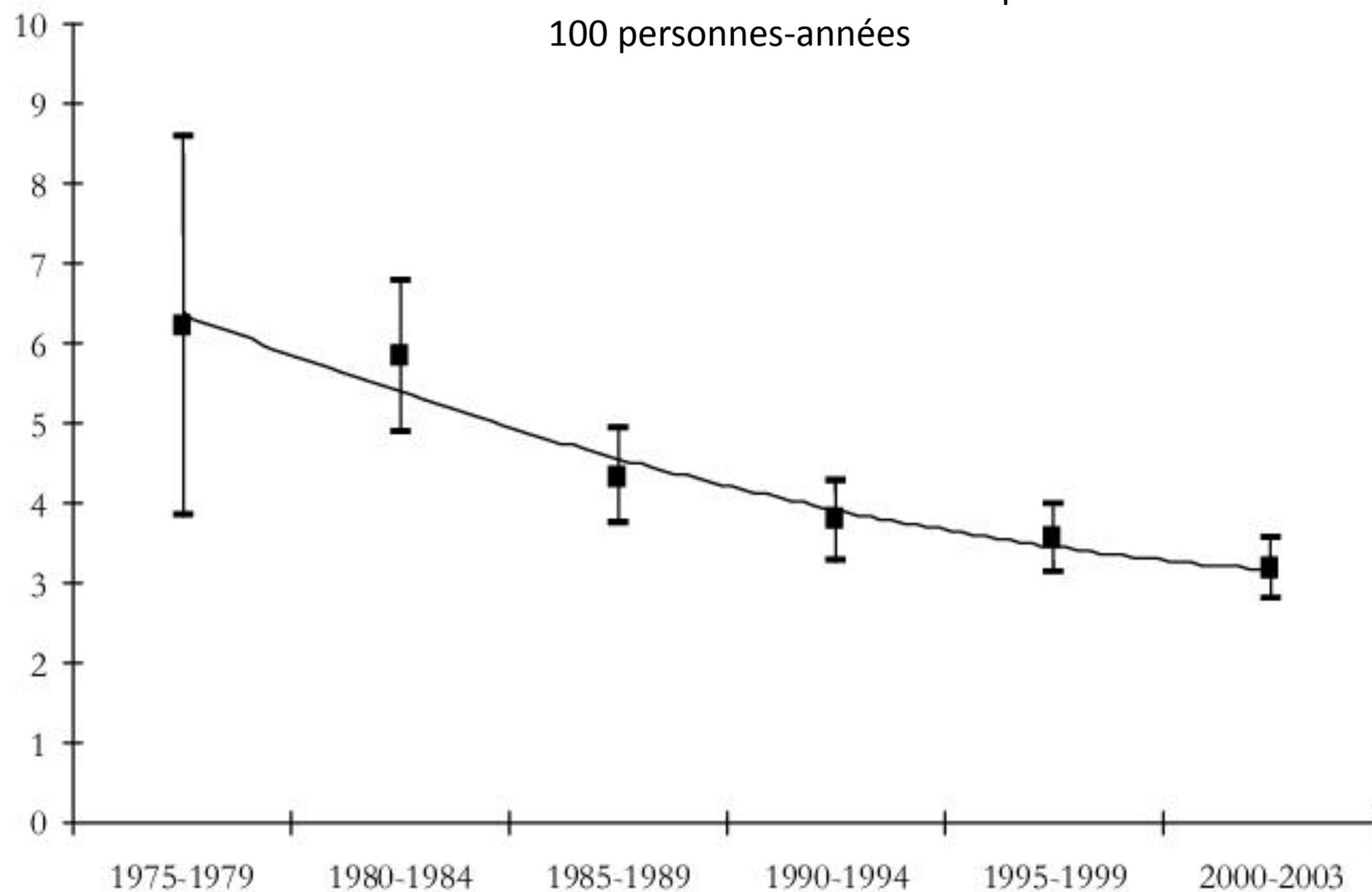
- Cohorte de 5722 femmes atteintes entre 1975 et 2003 (avant le dépistage organisé)
- Diminution du taux de décès de 48,8% sur trente ans soit 1,7% par an
- Survie actuarielle à 10 ans:
 - 1975-1979: 50% (45-55)
 - 1990-1994: 66% (63-69)
 - 2002-2003: 68% (64-72)
- Probabilité de décès en fonction du stade: OR = 3,16 (2,63-3,79) $p < 0,0001$

Évolution des cancers du sein 1975-2003

	1975- 1979	1980- 1984	1985- 1989	1990- 1994	1995- 1999	2000- 2003
Localisé	29,3%	37,9%	40,6%	51%	53,2%	54,5%
avancé	70,7%	62,1%	59,4%	49%	46,8%	45,5%
Grade I/II	68,7%	68,8%	72,2%	74,6%	72,2%	72,1%
versus III	31,3%	31,2%	27,8%	25,4%	27,8%	27,9%
RH pos	73,1%	79,8%	83,4%	78%	81,8%	81,6%
RH neg	26,9%	20,2%	16,6%	22%	18,2%	18,4%
Chimio oui	27,4%	32,7%	41,3%	41,8%	53,8%	67,6%
Chimio non	72,6%	67,3%	58,7%	58,2%	46,2%	32,4%

Décès pour 100 personnes-années

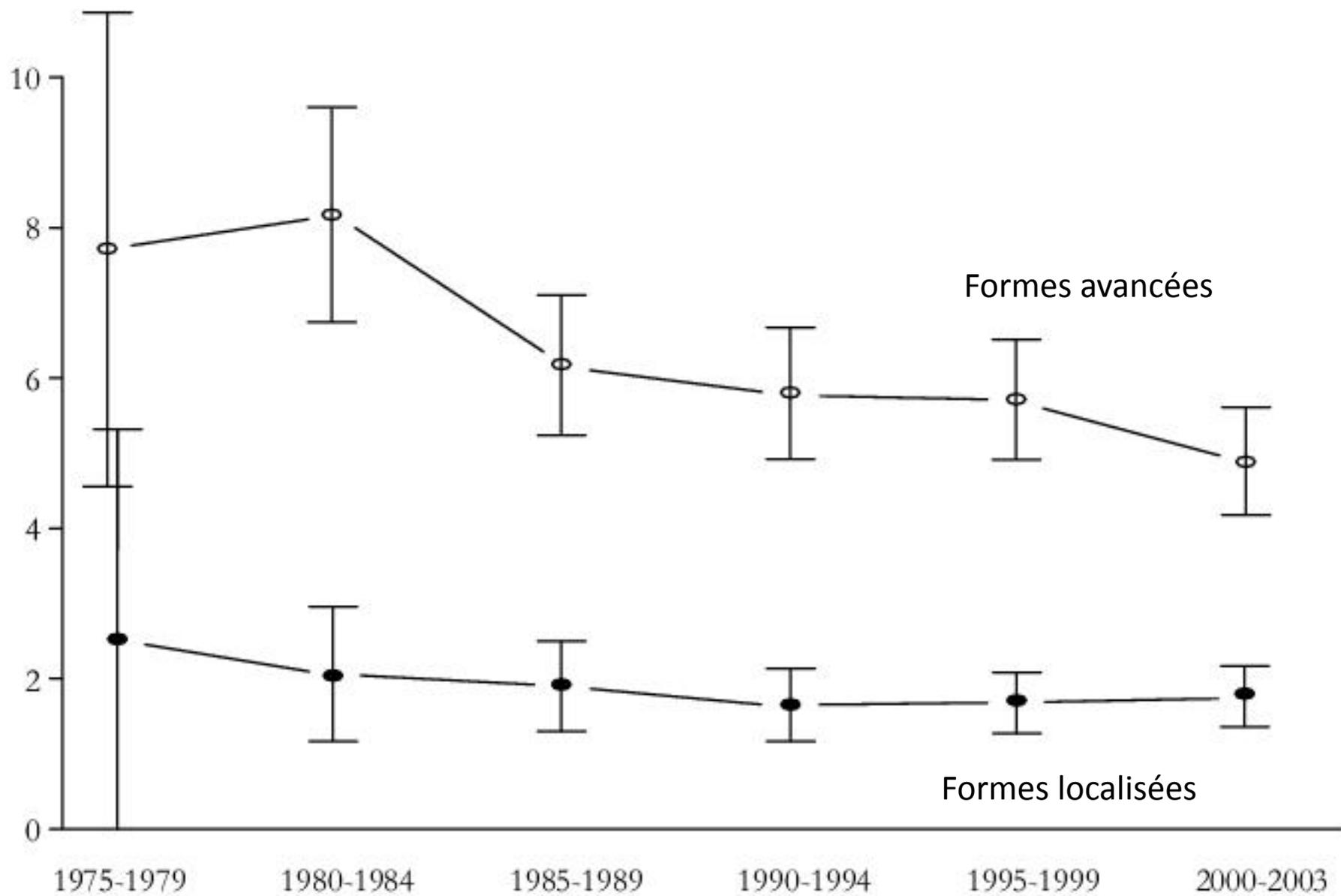
Évolution des taux de décès pour
100 personnes-années



Nombre de décès	26	149	213	219	262	248
Nombre de personnes-années	420	2 559	4 920	5 793	7 352	7 812

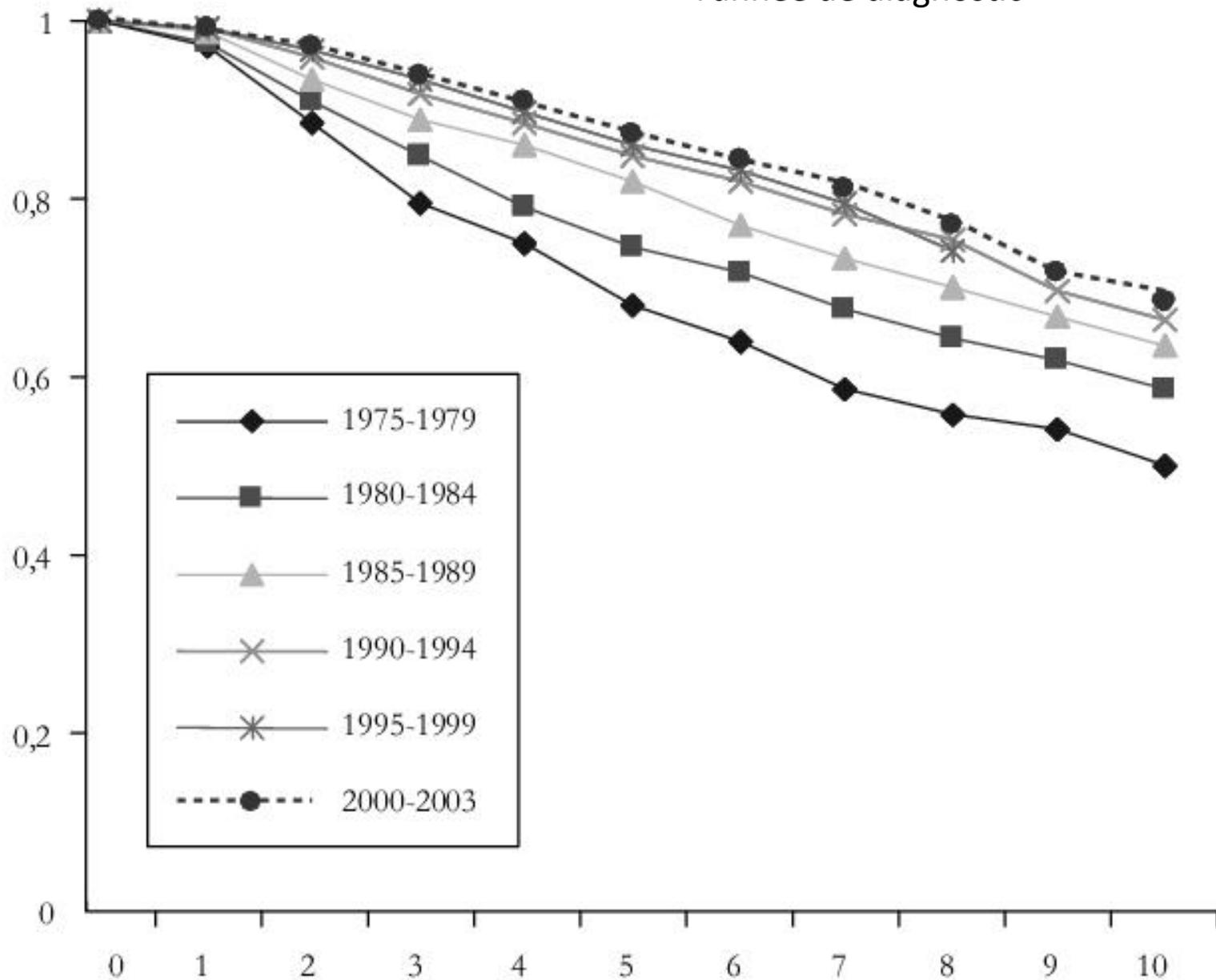
Décès pour 100 personnes-années

Taux de décès en fonction de l'atteinte initiale



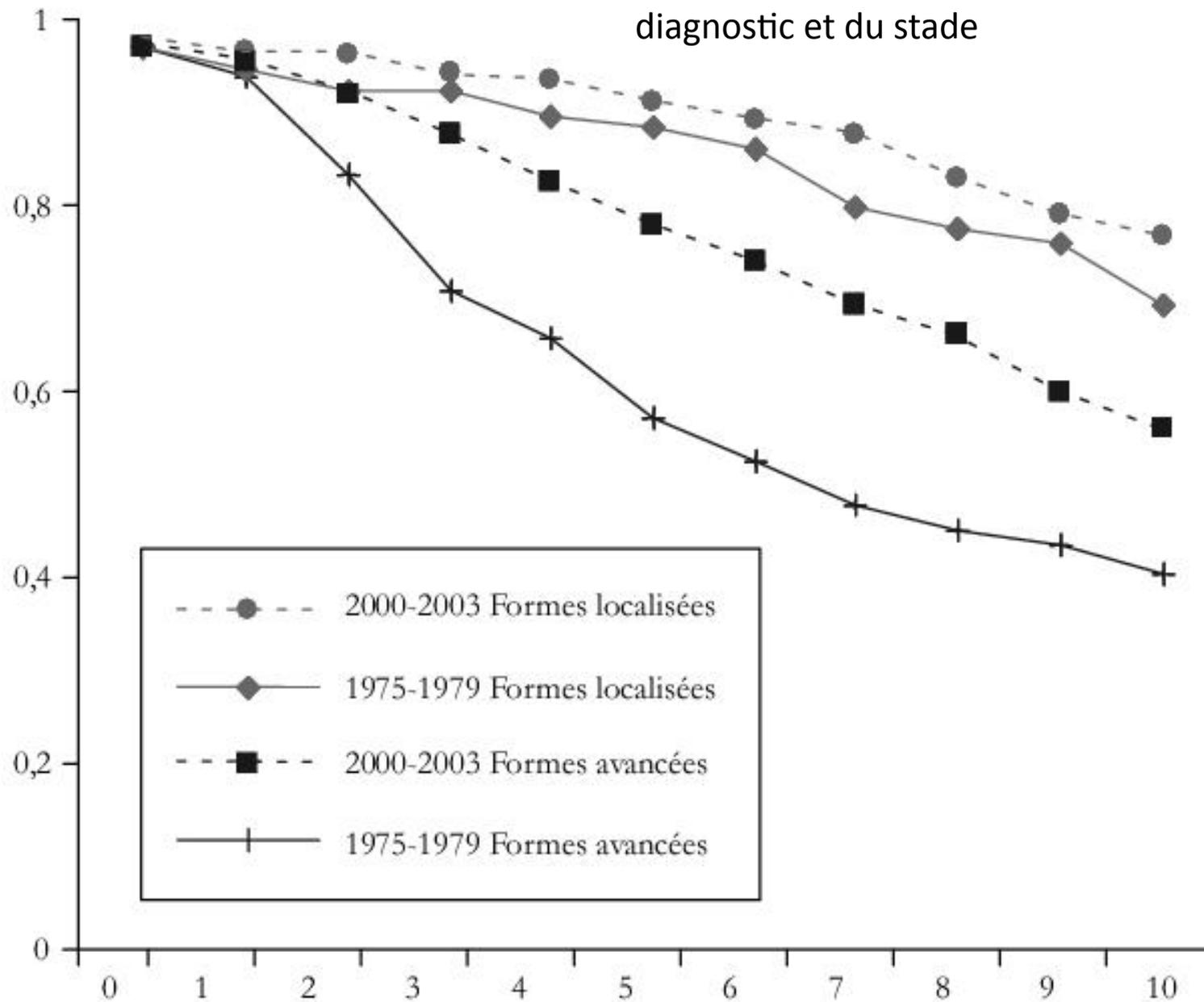
Probabilité de survie

Survie à 10 ans en fonction de l'année de diagnostic

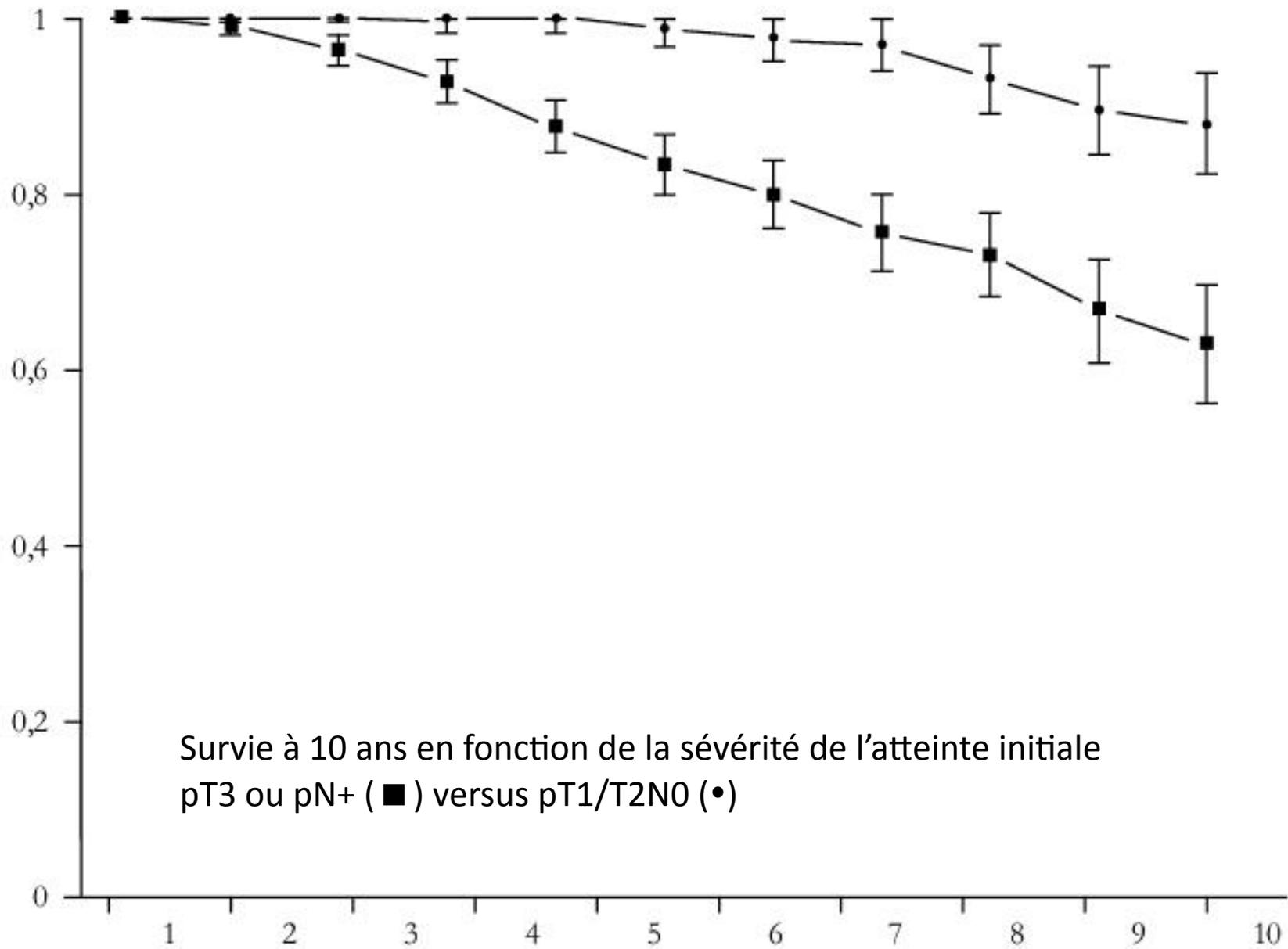


Probabilité de survie

Survie à 10 ans en fonction de l'année de diagnostic et du stade



Survie relative





Et le dépistage
organisé?

Rappels

- Femmes de 50 à 74 ans
- Un examen clinique effectué par le radiologue
- Mammographie tous les deux ans, deux incidences (face et oblique externe) un cliché supplémentaire si nécessaire
- Deuxième lecture systématique en cas d'examen normal
- Prise en charge dans le cadre du 1/3 payant

Résultats

- En 2010: 2 360 000 participantes soit 52% de la population cible des 50-74 ans

2004-2005	42,5%
2005-2006	46,9%
2006-2007	49,9%
2007-2008	50,9%
2008-2009	53%
2009-2010	52%

Participation la plus élevée entre 60 et 64 ans, diminution régulière après 65 ans

Résultats 2007

- 8% d'anomalies mises en évidence à la mammographie, 40% d'entre elles confirmées après bilan soit 3,4% des femmes dépistées
- 96% des mammographies revues en deuxième lecture
- 1,4% des femmes rappelées pour anomalie
- 14 500 cancers dépistés (6,7 cancers pour 1000 femmes dépistées)
- 9% dépistés par la deuxième lecture
- 35% des nouveaux cas de cancers infiltrants des femmes françaises de 50 à 74 ans

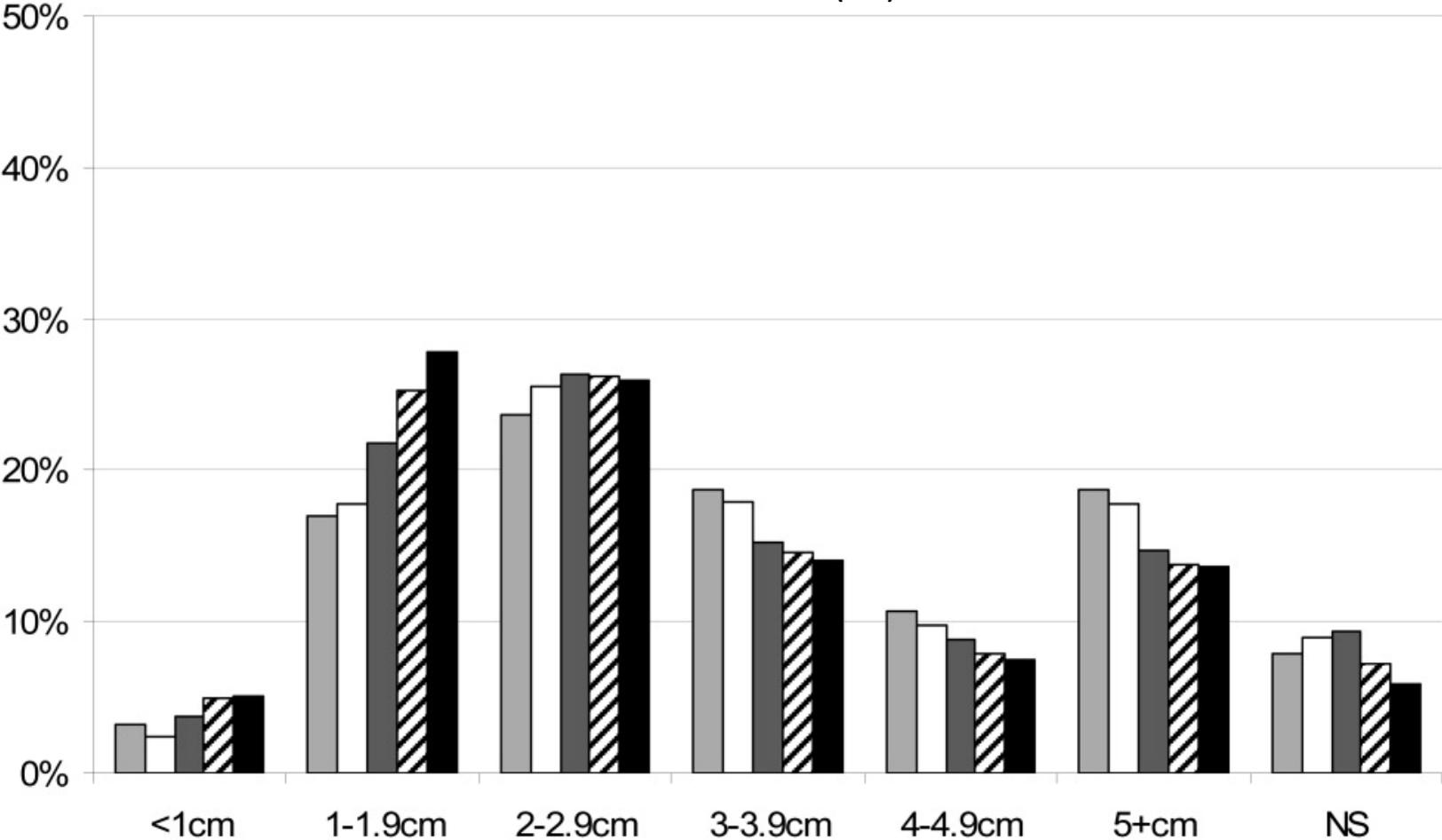


Qu'en est-il aux USA?

Évolution de la taille tumorale aux USA

■ 1975-79 □ 1980-84 ■ 1985-89 ▨ 1990-94 ■ 1995-99

Cancer du sein localisés (N-)



Taille tumorale et survie aux USA

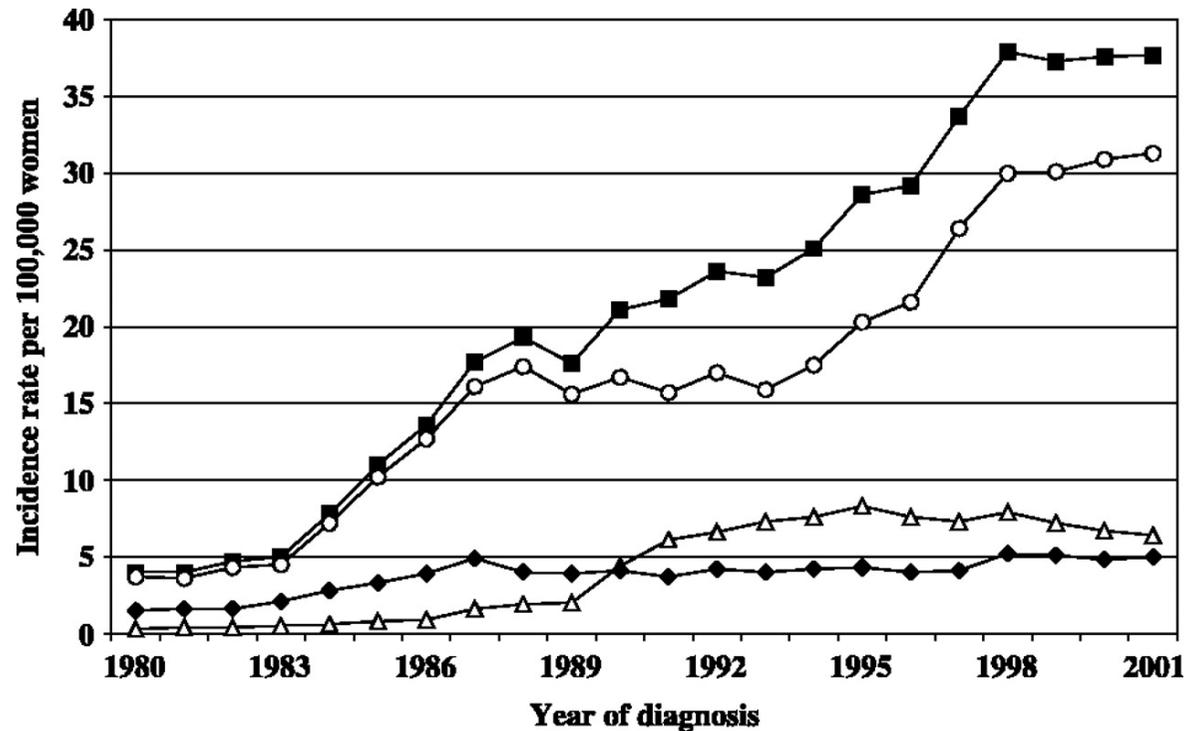
- < 10% de T < 1 cm entre 1975 et 1979
- 25% de T < 1 cm entre 1995 et 1999
- La survie à 5 ans (N-):
 - 96,9% pour les tumeurs de moins de 1 cm
 - 80,3% pour les tumeurs ≥ 5 cm
- Survie à 5 ans (N+):
 - 78,9% pour les tumeurs < 1 cm
 - 49,1% pour les tumeurs ≥ 5 cm

Cancers lobulaires aux USA

- 190 458 femmes de plus de 30 ans recrutées dans neuf registres épidémiologiques du cancer aux USA entre 1987 et 1999
- Augmentation globale très faible de l'incidence des cancers du sein: 206,7/100000 en 1987 à 214,1/100000 en 1999 (x 1,04)
- Pour les cancers lobulaires et ductulo-lobulaires: 19,8/100000 en 1987, 33,4/100000 en 1999 (x 1,65)
- La proportion de cancers avec une composante lobulaire est passée de 9,5% à 15,6%

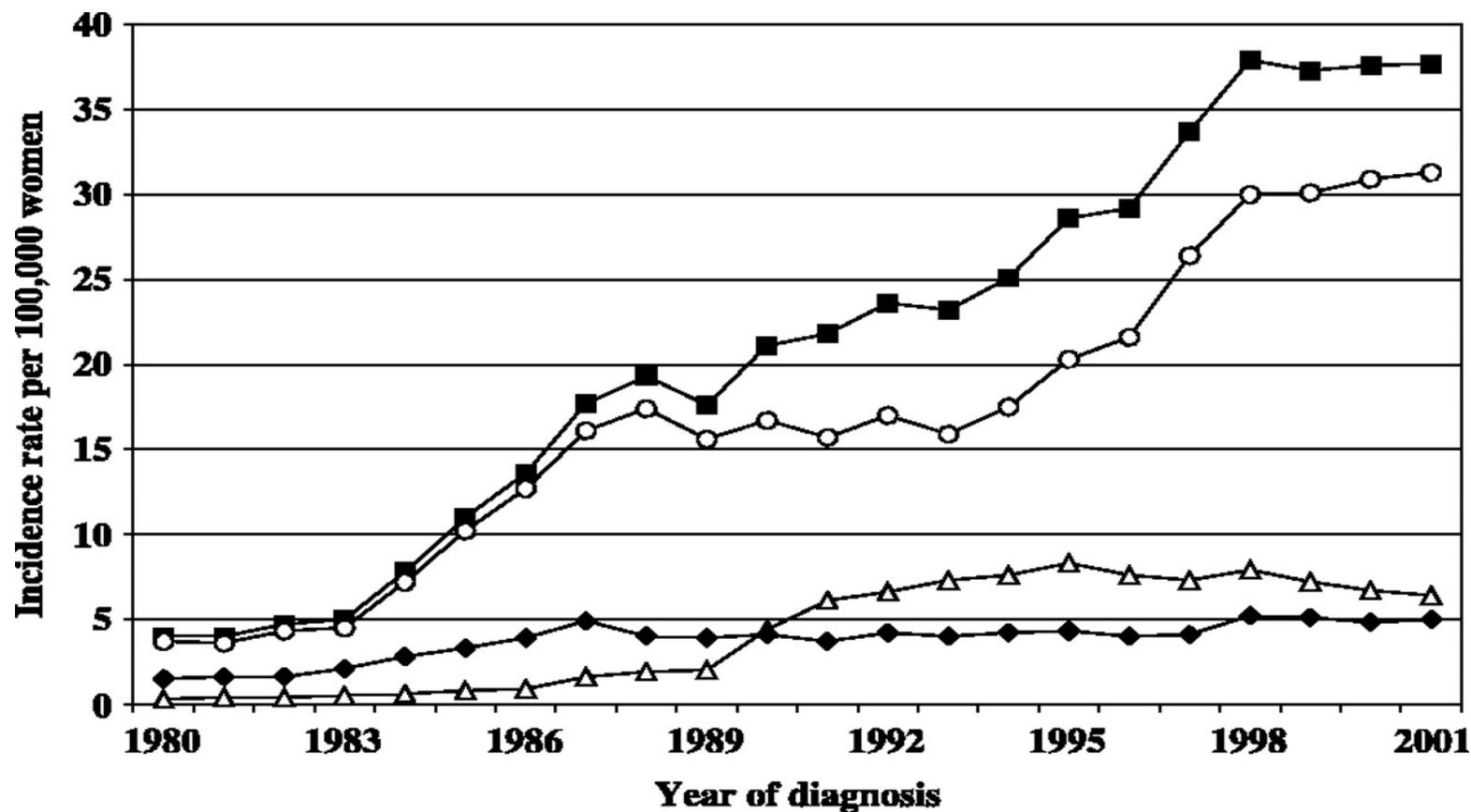
Cancers in situ

- Entre 1980 et 2001:
 - CIC x 7,2 (6,8-7,7)
 - CLIS x 2,6 (2,3-2,9)



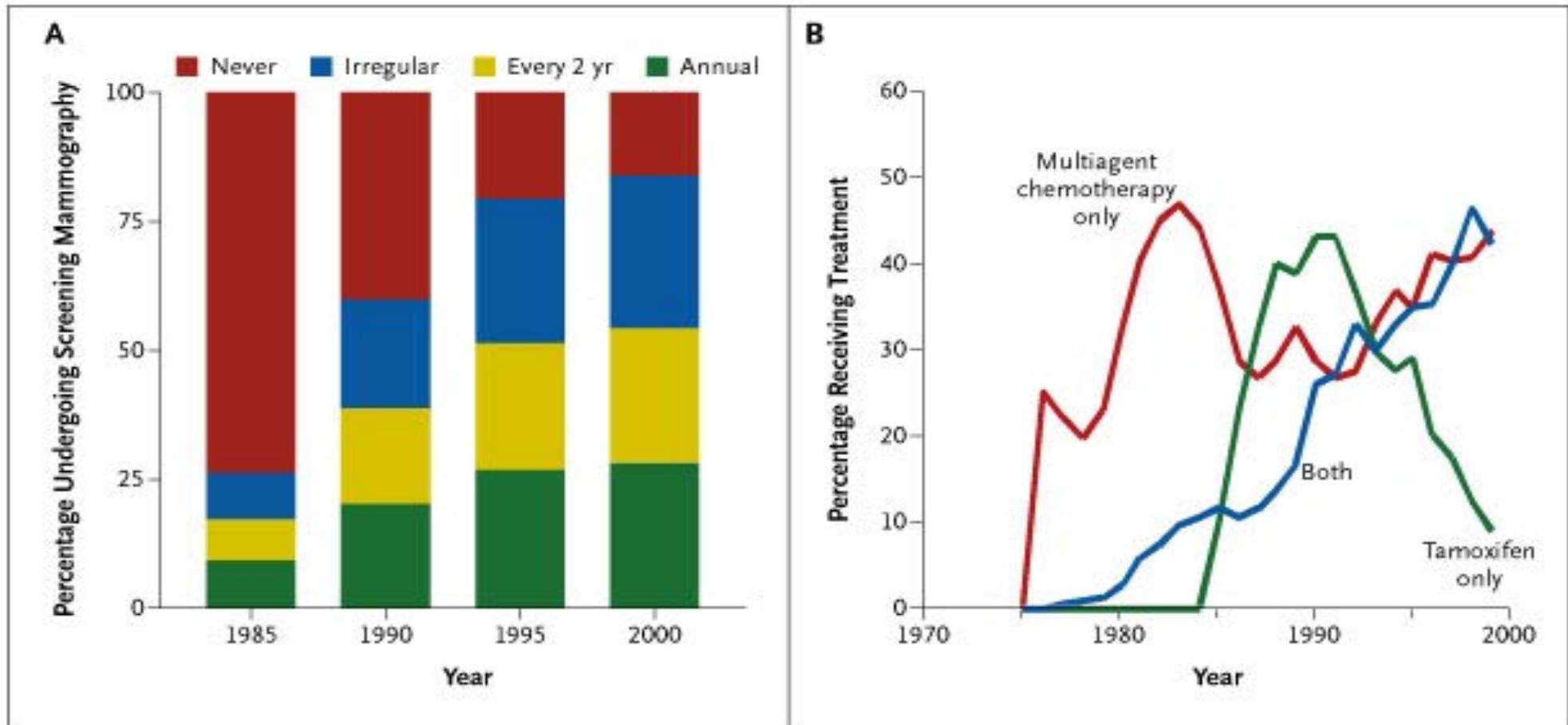
Age-adjusted incidence rates of different histological types of *in situ* breast carcinoma among women ages ≥ 30 years, 1980 to 2001. ■ , DCIS overall; ○ , noncomedo DCIS; △ , comedo DCIS; ◆ , LCIS.

Figure 1. Age-adjusted incidence rates of different histological types of in situ breast carcinoma among women ages ≥ 30 years, 1980 to 2001

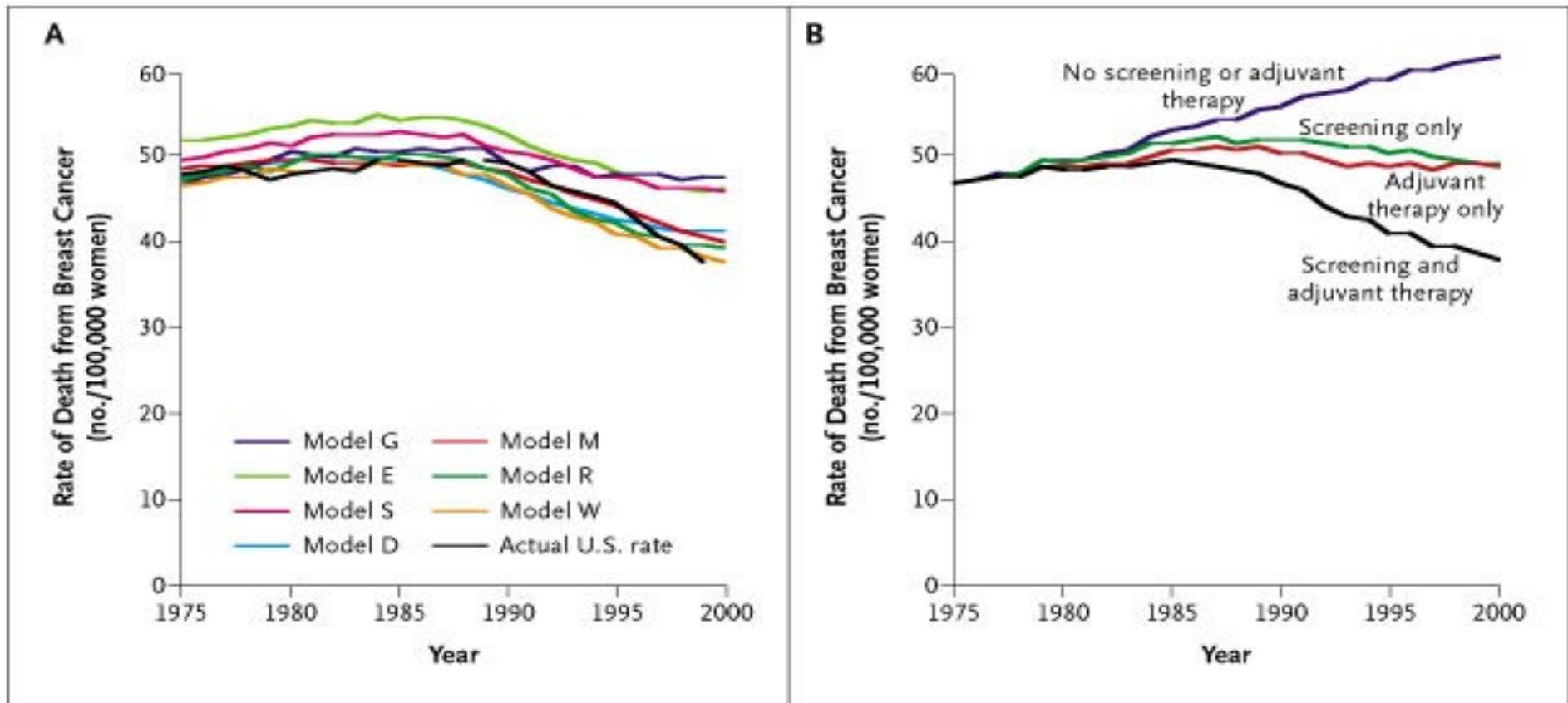


Li, C. I. et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1008-1011

Évolution des pratiques du dépistage et des traitements du cancer du sein entre 1975 et 2000



Effet combiné du dépistage et des traitements adjuvants sur la mortalité par cancer du sein





Et ailleurs, en
Europe?

DO et mortalité en Italie

- Étude cas/témoins dans le nord de l'Italie: IMPACT
- 2371 décès dont 1750 par cancer du sein observés parmi les femmes de 50-74 ans, 9484 témoins

	Cas/témoins	OR (IC)
Pas encore invitées	1093/4228	1
invitées	657/2772	0,75 (0,62-0,92)
Non dépistées	1453/5282	1
dépistées	297/1718	0,50 (0,42-0,60)
Non répondeuses	360/761	1
dépistées	2971/1307	0,46 (0,38-0,56)

➤ 25 à 50% de réduction de la mortalité

DO et mortalité par cancer du sein en Islande

- Débuté en 1987 à Reykjavik et généralisé en 1989: une mammographie tous les deux ans entre 40 et 69 ans
- Comparaison entre la mortalité des participantes et des non participantes
- OR =0,59 (0,41-0,84) après ajustement /biais OR = 0,65 (0,39-1,09)
- 35 à 40% de réduction de mortalité

DO et mortalité en Angleterre de l'est

- Étude cas témoins: femmes décédées d'un cancer du sein ayant été diagnostiqué entre 50 et 70 ans comparées à deux témoins non décédées, du même âge et de la même zone géographique (284 cas, 568 témoins)
- OR = 0,35 (0,24-0,50) après ajustement/biais: OR = 0,65 (0,48-0,88) (effet d'invitation)
- OR = 0,52 (0,32-0,84) (effet dépistage)
- 35 à 50% de réduction de la mortalité

DO et réduction de mortalité en Suède

- DO concernant 45% de la population féminine suédoise (566 423 femmes)
- 4778 décès par cancer du sein au total pendant la période (1980/85/89/90- 2000/01)
- 75% de participation, 5 cancers détectés pour 1000 femmes lors du premier dépistage, 4/1000 femmes pour les dépistages ultérieurs
- 45% de réduction de mortalité (RR = 0,55 IC: 0,51-0,59) entre la période de dépistage et la période avant dépistage (43% en éliminant le biais de « self selection »)
- Au bout de 13 ans de suivi, une vie sauvée pour 472 femmes dépistées

DO et réduction de la mortalité en Finlande

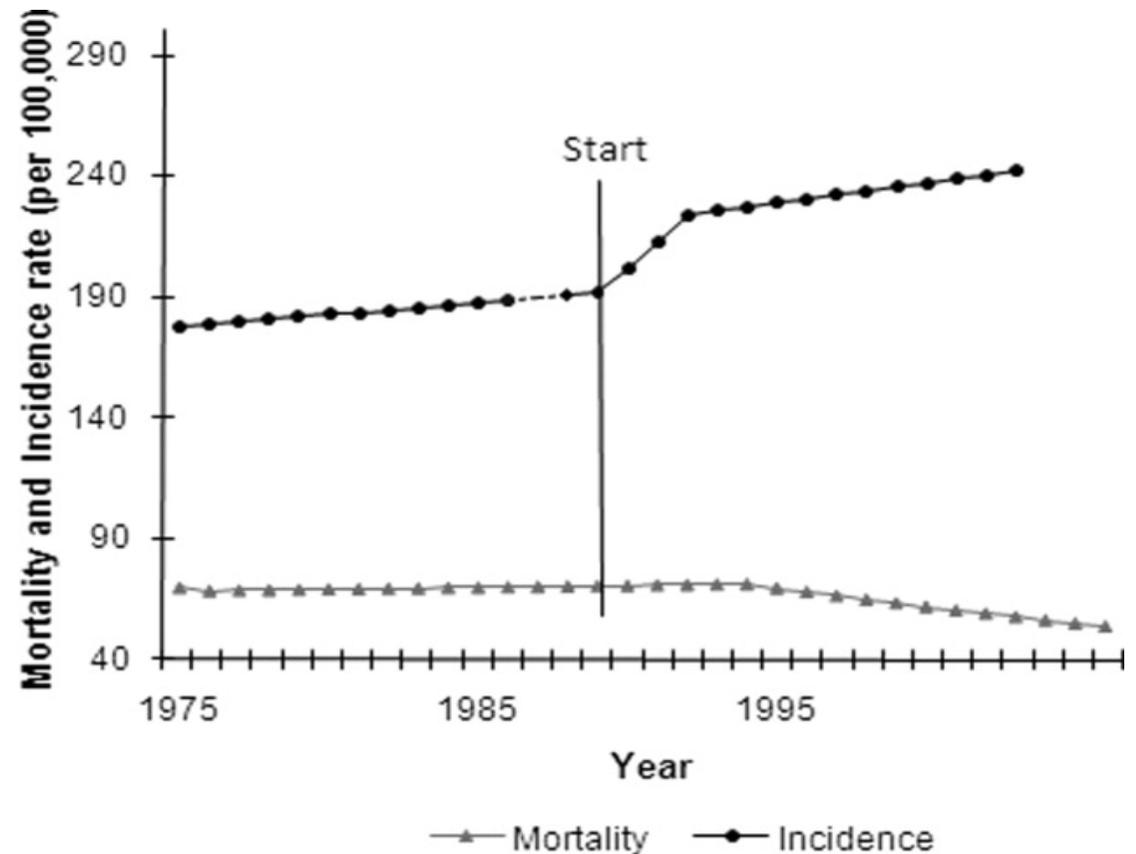
- DO analysé sur la période 1992-2003
- 361 848 femmes de 50 à 69 ans
- Médiane de suivi: 9,8 ans
- 617 décès par cancer du sein
- 22% de réduction de mortalité: RR = 0,78 (0,70-0,87)

DO et réduction de la mortalité aux Pays-Bas

- Dépistage débuté en 1989 pour les femmes âgées de 50 à 69 ans et en 1998 pour les femmes de 70-75 ans
- Participation de plus de 80%
- La mortalité (35-84 ans) s'est accrue jusqu'en 1994 puis a décliné de 2,3-2,8% par année pour les tranches d'âge 55-64 et 65-74 ans
- Pour la tranche d'âge 75-84 la mortalité a commencé à décroître à partir de 2001

DO et réduction de la mortalité aux Pays-Bas

- Il a été observé une élévation de l'incidence principalement entre 1989 et 1993, surtout pour la tranche d'âge 50-69 ans puis ultérieurement une augmentation de l'incidence pour la tranche d'âge 70-74 ans (effet dépistage)



Nombre de vies sauvées et sur-diagnostic

- Sur-diagnostic = diagnostic d'un cancer qui ne se serait pas manifesté du vivant de la personne (estimé entre 10 et 50% des cancers diagnostiqués par le dépistage)
- Selon Gotzsche (BMJ 2009) pour 2000 femmes dépistées pendant 10 ans on observerait une vie sauvée et 6 cancers seraient sur diagnostiqués

Analyse conjointe Suède (deux comtés) et Angleterre (BSP)

- Estimation du nombre de décès évités et des cas de sur diagnostic en comparant la population dépistée et non dépistée en Suède et l'évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en Angleterre
- Réduction de la mortalité associée au dépistage observée en Suède ($p < 0,001$) et en Angleterre ($p < 0,001$) respectivement: 8,8 et 5,7 décès par cancer du sein évités pour 1000 femmes dépistées
- 4,3 et 2,3 cancers sur-diagnostiqués pour 1000 femmes
- Donc 2 à 2,5 vies sauvées pour chaque cas de sur-diagnostic

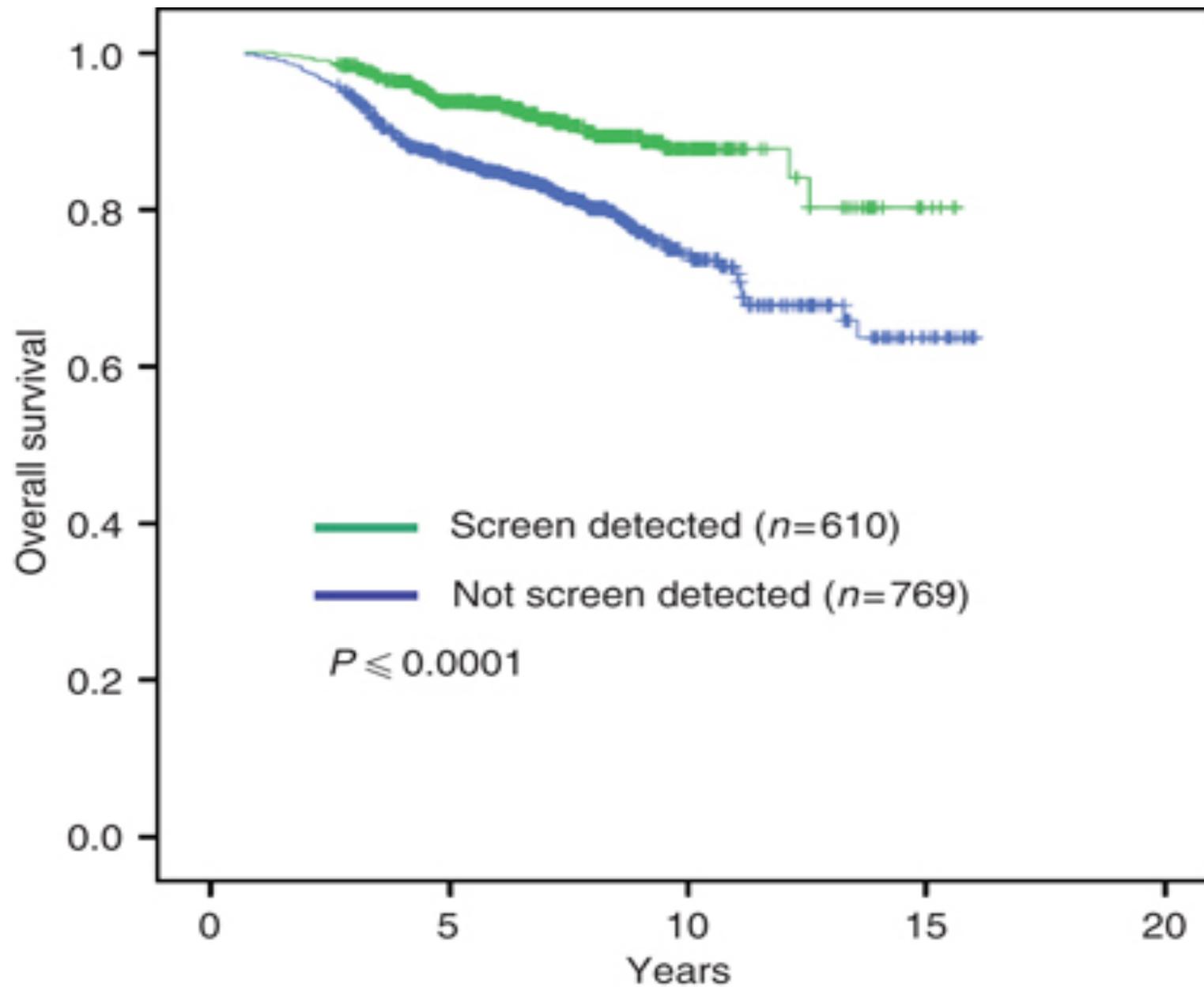
Dépistage et caractéristiques moléculaires (1)

- 1379 femmes (50-70 ans) dépistées en GB: 610 dépistés et 769 diagnostiqués hors dépistage
- Médiane de suivi 7 ans
 - Tumeurs de plus petites tailles: 85% de T < 2cm vs 59% p < 0,0001
 - Grade moins élevé: 34% de grade I vs 23% p < 0,0001
 - Moins de N+ : 25% vs 40% p < 0,0001
 - NPI plus favorable p < 0,0001
 - Moins de chimio adjuvante 17 vs 30% p < 0,0001
 - Davantage de RE+: 86% vs 74%, RP+ 74% vs 65%

Dépistage et caractéristiques moléculaires (2)

- Davantage de luminal A: 85% vs 72% $p < 0,0001$
- Moins de tumeurs basal like (triple négatif: 2 vs 6%, ou marqueurs « basaux » 5 vs 11%)
- Pas de différence pour les sous groupes:
 - Luminal B: 7% vs 5%
 - Her2: 5% vs 3%
- Sous-types: 1 = RE+ et/ou RP+ et HER2- ; 2 = RE+ et/ou RP+ et HER2 + ; 3 = RE-, RP- et HER2+ ; 4 = RE-, RP-, HER2 – et CK 5/6-, CK 14- et EGFR-; 5 = RE- RP- HER2- et CK 5/6 + et/ou CK14+ et ou EGFR+

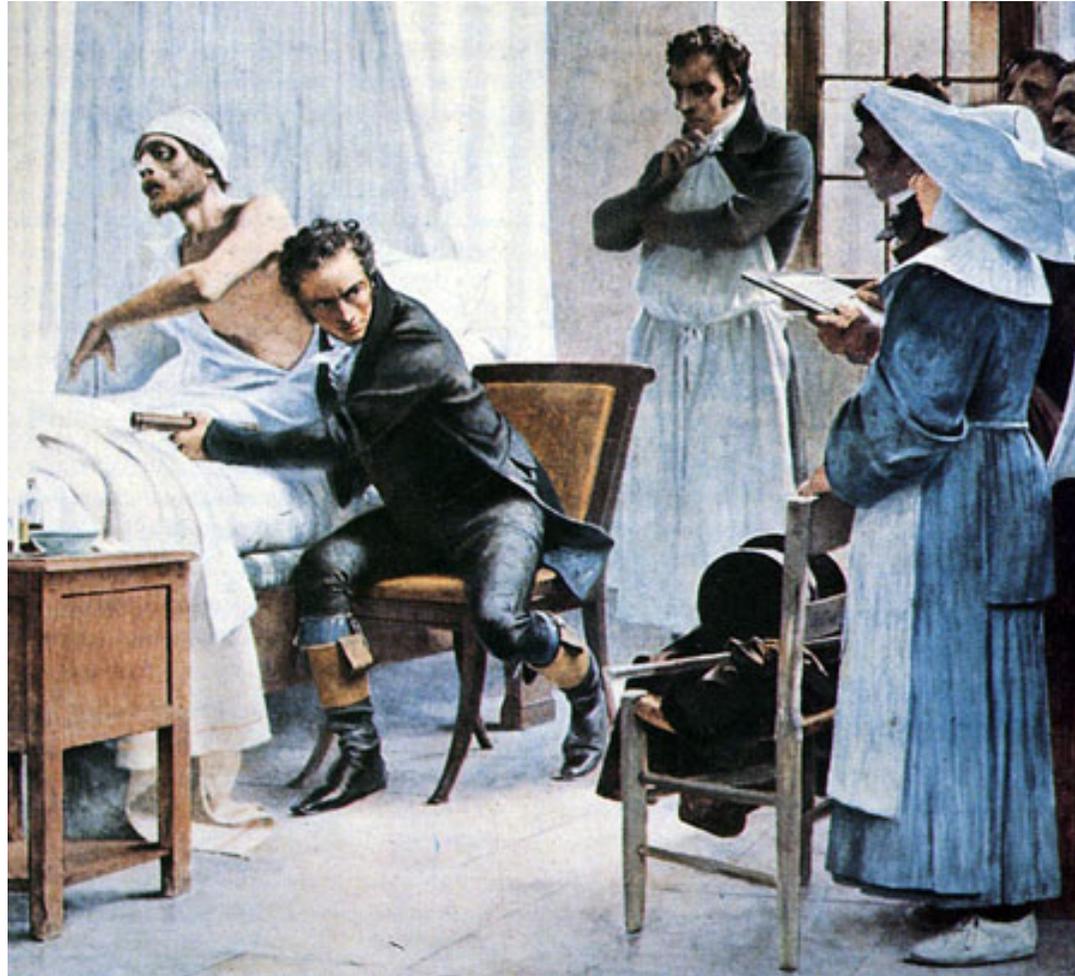
Survie globale en fonction du mode de diagnostic



Conclusion (1)

- Grace au diagnostic précoce par la mammographie le pronostic des cancers du sein des femmes de plus de 50 ans a changé
- Les tumeurs de plus petite taille sont généralement de plus bas grade, moins indifférenciée et s'accompagnent d'un moindre envahissement ganglionnaire
- On note moins de tumeurs triple négatives ou surexprimant HER2
- L'amélioration de la survie est liée au diagnostic précoce et à l'efficacité des traitements médicaux

Et l'examen clinique



Détection des cancers du sein non vus en mammographie

- Les études récentes de dépistage du cancer du sein montrent que 5 à 15 % des cancers sont diagnostiqués par l'examen clinique seul (Bancej C 2003, Bobo JK 2000, Oestreicher N 2002, Newcomer LM 2002)
- Étude canadienne de dépistage organisé (Bancej C 2003) :
 - Examen clinique seul: 4,6% (premier tour), 5,9% (deuxième tour)
 - Sans examen clinique: 30 cancers non diagnostiqués pour 100 000 examens
 - Sans mammographie: 250 à 310 cancers non diagnostiqués pour 100 000 examens

Modalités de diagnostic du cancer du sein aux USA (Wisconsin)

- 3197 femmes atteintes d'un cancer du sein
- 55% diagnostic par la patiente elle-même
- 35% diagnostic par la mammographie
- 10% autres dont examen médical
- La probabilité que la tumeur soit découverte à un stade avancé est moins forte lorsque le diagnostic a été fait par la mammographie: $OR=0,3$ (0,2-0,4) ou par l'examen clinique médical $OR=0,6$ (0,4-0,7)

Détections des cancers du sein chez les femmes jeunes < 45 ans aux USA

- 71% auto examen
- 9% examen clinique médical
- 20% mammographie systématique
- Cancers découverts à un stade avancé:
 - Mammographie: 25%
 - Examen clinique médical: 39%
 - Auto examen: 47%
- Plus le cancer survient à un âge jeune, plus il est découvert par la patiente elle même

Essai CNBSS2 au Canada

- Essai randomisé comparant entre 1980 et 1988 chez 39 405 femmes âgées de 50 à 59 ans la mammographie annuelle associée à un examen clinique à l'examen clinique seul, 7 ans de suivi
- Taux de détection:
 - M + EC: 7,20/1000
 - EC: 3,45/1000
- Pas d'atteinte ganglionnaire:
 - M + EC: 217
 - EC: 184
- Décès observés par cancer du sein: pas de différence
 - M + EC: 38
 - EC: 39

Essai CNBSS2

- Taux de détection lors du premier tour:
 - M+EC: 7,20/1000
 - EC: 3,45/1000
- Cancers in situ:
 - M+EC: 71
 - EC: 16
- Cancers infiltrants:
 - M+EC: 267
 - EC: 148
- 119 cancers de différence se réduisant à 66 au bout de 5 ans (349/283) et se réduisant au fil du temps
- 3,6 ans « d'avance » pour l'association M+EC et 1,5 pour l'EC seul
- Davantage de N+ dans le bras M+EC initialement se rééquilibrant ultérieurement

Essai CNBSS2

- Critiques:
- Qualité des mammographies
- Mauvaise observance
- Davantage de N+ sous M+EC lors du premier tour
- Amélioration des thérapeutiques.....

Études comparant mammographie et examen clinique (1963-1988)

Études	N cancers	M+EC %	M seul %	EC seul %
HIP	132	22	33	45
Edimbourg	88	71	26	3
NBSS 1	255	36	40	24
NBSS 2	325	35	53	12
BCDDP	2045	50	40	9
W London	29	34	34	31

Étude de l'Ontario

- Comparaison entre les centres qui proposaient ou non un examen clinique en sus de la mammographie
- Lors du premier tour, taux de détection des cancers plus élevé: 3,8 vs 2,4 per 1000; sensibilité: 47,4% vs 32,0%
- Mais excès de faux positifs et de taux de rappel
- Pour 10 000 femmes dépistées, 4 cancers diagnostiqués en plus et 8,7% de faux positifs versus 6,5%
- 55 faux positifs par cancer dépisté

Expérience de la Mayo Clinic

- Étude rétrospective des modalités diagnostiques
- 782 patientes
- 75% ont eu une mammographie dans les 24 mois
- 2/3 des patientes étaient âgées de 50 à 75 ans
- Les femmes < 50 ans se présentent plus souvent avec une masse palpable ($p < 0,0001$)
- 36% des patientes avec une masse palpable avaient eu une mammographie dans les deux ans

Étude de la Mayo Clinic

- Les patientes diagnostiquées par AES ou ECS ont eu des tumeurs plus volumineuses (2,4 vs 1,3 cm $p < 0,0001$), le stade T et le grade étaient plus élevés ($p < 0,0001$ et $p < 0,01$) RE – ($p = 0,0003$) et triple neg ($p = 0,0005$)
- 39% de N+ versus 18% ($p < 0,0001$) , embolies 19% vs 12% $p = 0,03$ pas de différence pour HER2
- ECS et AES continuent à jouer un rôle important dans le diagnostic du cancer du sein

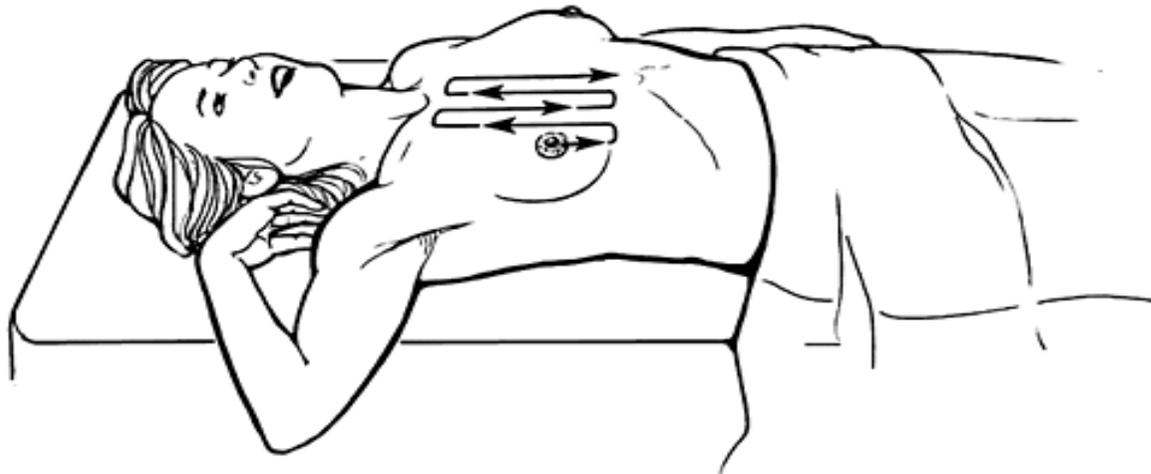
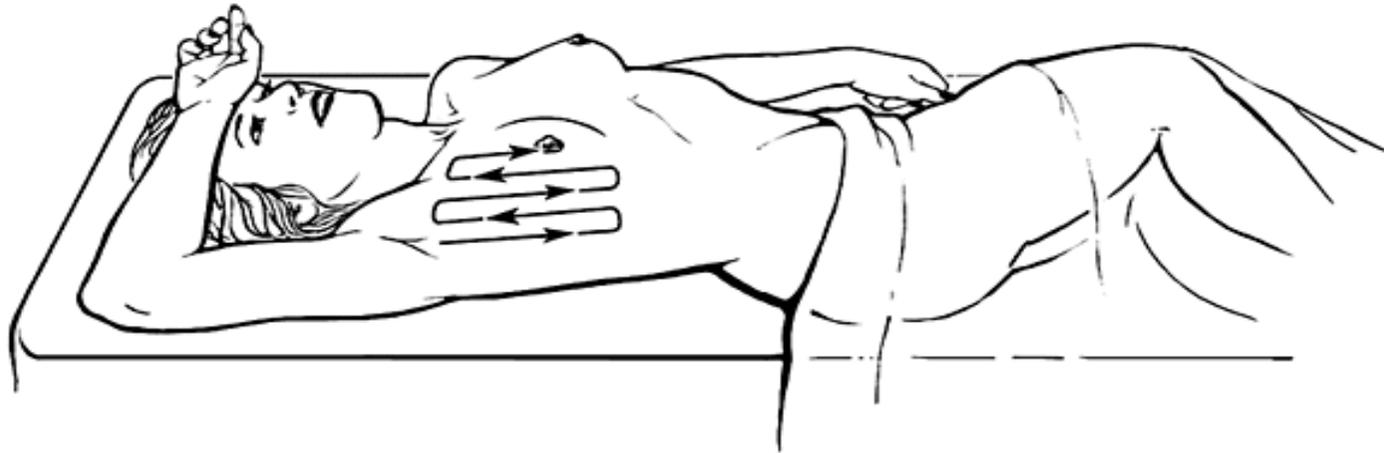
Sensibilité de l'examen clinique au vu de ces études:

- 54% (48-60%)
- 60% en cas d'examen clinique seul
- Spécificité : 94% (90-97%) (essai canadien)
- Paramètres humains
 - Durée de l'examen: **5 à 10 minutes** = 69% de sensibilité dans l'essai canadien
 - Technique de l'examen: méthodique, quadrant par quadrant, du bout des doigts, la main à plat, en tournant, en exerçant des pressions différentes
 - Expérience de l'opérateur

Examen clinique, paramètres liés aux patientes

- Âge : examen clinique plus difficile chez les femmes jeunes: sensibilité de 86% entre 20 et 49 ans et de 96% après 50 ans (Seidman H 1987)
- Consistance du sein, volume du sein, « nodularité »
- Caractéristiques du cancer (taille, consistance, limites, mobilité, localisation...)
- Sur modèles de seins en silicone la sensibilité augmente avec la taille du nodule:
 - 14% pour 3 mm , 79% pour 10 mm
 - 42% pour un nodule peu dur, 72% pour un nodule plus dur

Position de la patiente et sens de la palpation pour l'examen clinique du sein



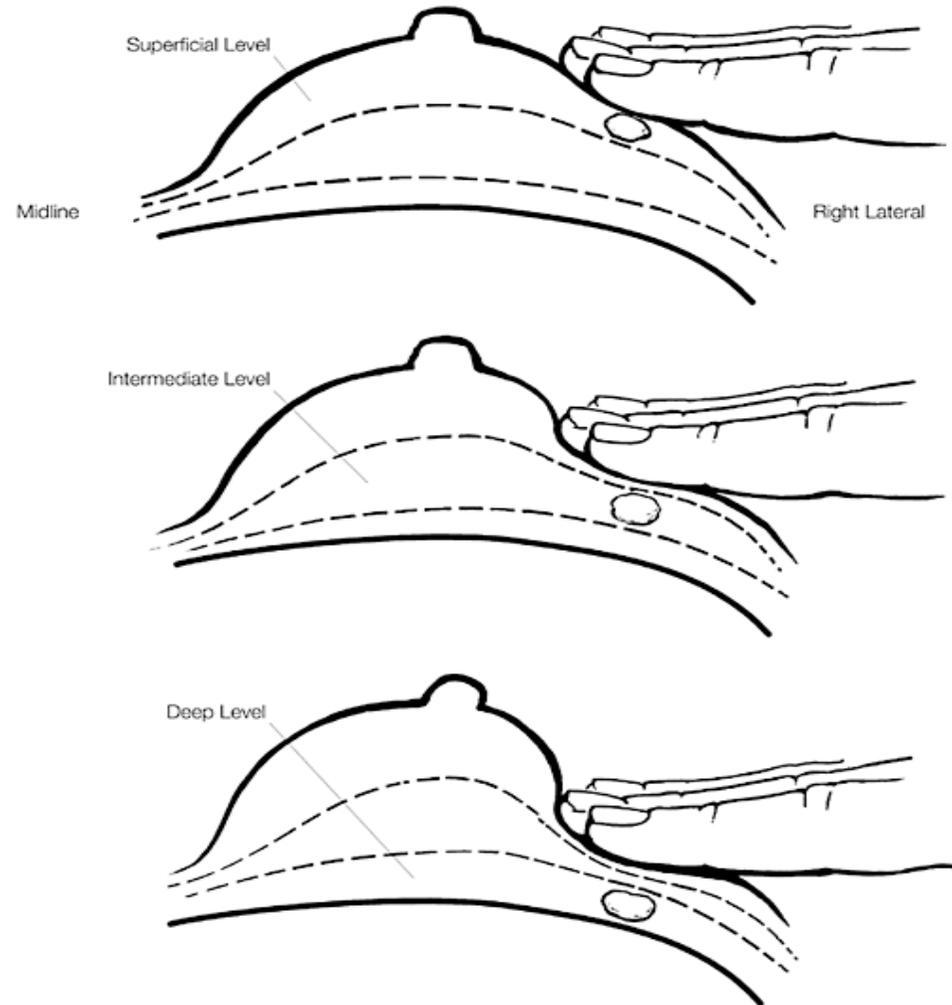
Barton, M. B. et al. JAMA 1999;282:1270-1280.

Technique de la palpation



Barton, M. B. et al. JAMA 1999;282:1270-1280.

Palpation: degré de pression de la glande mammaire



Barton, M. B. et al. JAMA 1999;282:1270-1280.



Auto-examen des seins (AES)

- 2 études randomisées numériquement importantes, l'une en Russie, l'autre en Chine
- Pas de bénéfice démontré en réduction de la mortalité
- Mais essais critiquables (enseignement, observance, biais... traitements effectués?)
- Méta analyse publiée: RR = 1,05 (0,90-1,24)
- Majoration du nombre de biopsies pour des anomalies bénignes: RR = 1,88 (1,77-1,99)

Auto-examens des seins

- Majoration de l'anxiété
- Nécessite régularité et observance +++ et donc des femmes motivées
- Qui la pratique? (femmes incluses dès l'âge de 30 ans dans l'essai chinois)
- Comment l'a-t-on enseigné?
- Et pourtant!
- Avant l'âge du dépistage organisé ce sont majoritairement les femmes qui découvrent leur tumeur, et ceci est vrai y compris dans des populations à risque

Auto-examen des seins

- 147 femmes à risque (>20%) recrutées entre 2004 et 2007 à l'université de Duke aux USA
- Tous les ans: examen clinique et mammographie
- Deux à trois fois par an enseignement de l'auto examen
- IRM dans l'intervalle et échographie guidée si anomalie
- 14 cancers détectés chez 12 femmes (8,1%) sur une période de 36 mois

Auto examen des seins

- 24 / 147 femmes se sont découvertes une masse qui correspondait à 6 cancers entre 0,3 et 2,1 cm tous N-
- Sensibilité: 58,3%, spécificité: 87,4% valeur prédictive positive: 29,2%
- Le délai depuis le dernier examen IRM était compris entre 6 à 12 mois , la relecture en aveugle des IRM n'a permis de ne retrouver qu'un seul cancer
- L'auto examen a permis de diagnostiquer 6/14 des cancers apparus (43%)
- Les cancers diagnostiqués par l'IRM ne pouvaient pas l'être par l'AES

Conclusion

- Il existe un bénéfice à diagnostiquer les cancers du sein de manière précoce
- Le dépistage organisé par la mammographie a démontré son efficacité chez les femmes de 50 à 74 ans (20 à 25% de réduction de la mortalité au prix d'une part de surdiagnostic)
- L'examen clinique et l'auto-examen des seins sont controversés en l'absence d'études montrant un gain en réduction de mortalité à l'exception de l'essai Canadien

Conclusion (2)

- Je reste cependant convaincu qu'il vaut mieux trouver les cancers du sein à un stade précoce même si des tumeurs de petite taille peuvent être très agressive à la différence de tumeurs volumineuses parfois plus indolentes
- Dépister n'est pas tout! Il faut proposer aux femmes des traitements efficaces et acceptables!



Je vous remercie