

Dépistage radiologique du cancer du sein avant 50 ans: le pour et le contre

M. Espié

Centre des maladies du sein

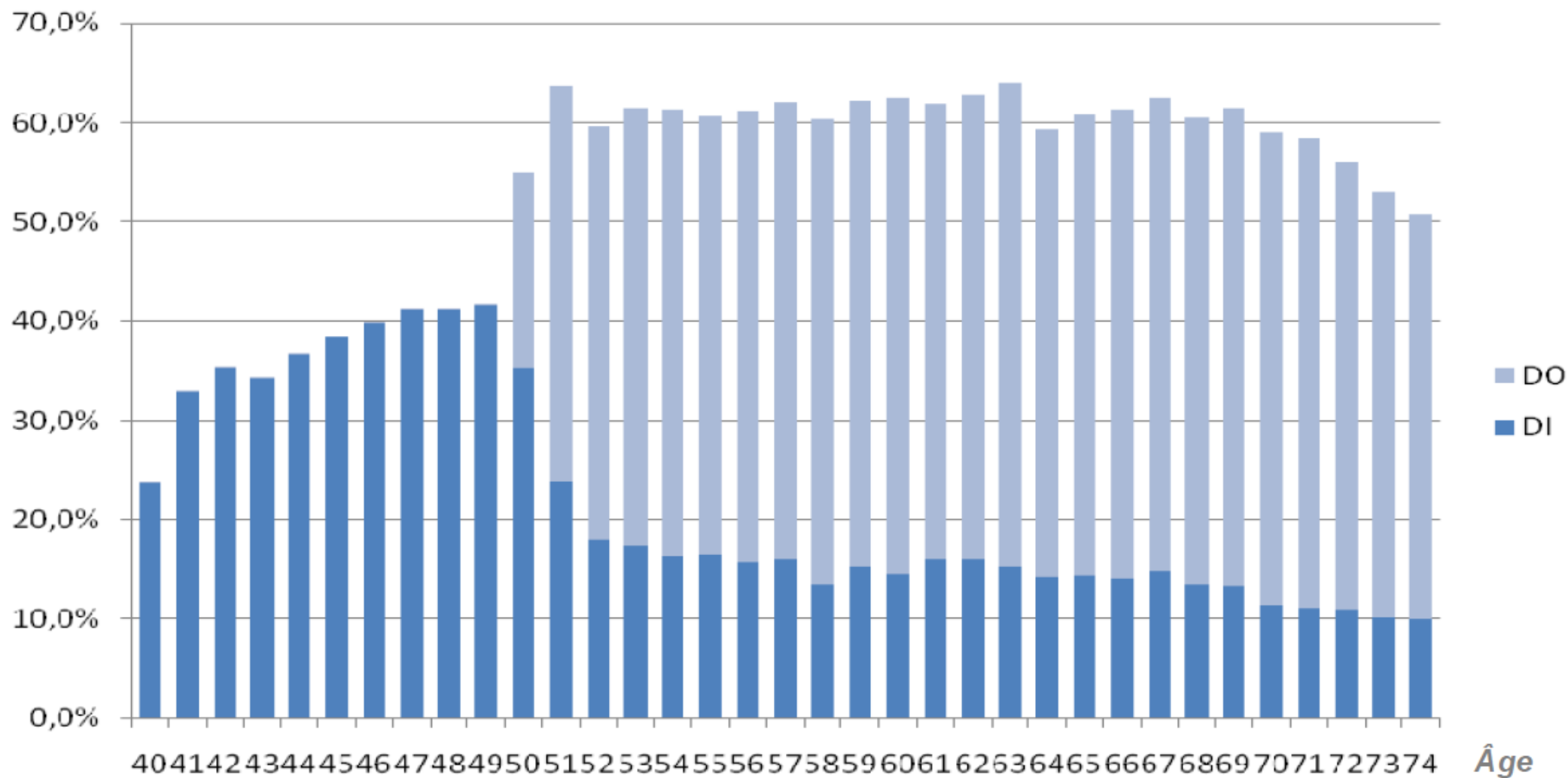
Hôpital Saint Louis APHP

Quelques chiffres

- 53 000 nouveaux cas de cancer du sein estimés en 2011, 48 000 en 2013...
- 49 814 en 2005 dont 10 599 avant 50 ans
- Entre 40 et 50 ans: 8 211 cas (16,5% de l'ensemble des cancers du sein)
- Quasi même nombre de cas entre 45-50 et 50-55 ans: 5017/5894
- 823 cas avant 35 ans
- Faible élévation de l'incidence, mais réelle de 1,6% par an entre 1990 et 2007 pour la tranche d'âge 20-49 ans
- 954 décès par cancer du sein observés entre 40 et 50 ans en 2006 mais décès au-delà

Quelques chiffres

- 77,6% des femmes entre 40 et 49 ans auraient eu au moins une mammographie
- Sur un échantillon de 37 558 femmes de 40-49 ans 13 864 ont eu une mammographie au cours des deux dernières années
- 23% de mammographie à 40 ans, 33% à 41 ans, 40% entre 47 et 50 ans



Note : DO : dépistage organisé – DI : dépistage individuel

Source : HAS 2011 (11)

Risques, dépistage

- À 40 ans: risque de développer un cancer du sein: 1/69 (1,44%)
- À 40 ans risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie: 1/8
- Aux USA la mortalité par cancer du sein chez les femmes diagnostiquées dans leur quarantaine est de 17%
- La réduction de mortalité attendue grâce au dépistages est de 15% dans cette tranche d'âge versus 22% pour la tranche 50-60 ans

Dépistage entre 40 et 50 ans

- Essai par essai pas de bénéfice démontré au dépistage organisé pour cette tranche d'âge
- Mais bénéfice mis en évidence par plusieurs métaanalyses de l'ordre de 15 à 20% de réduction de la mortalité
- Ce bénéfice est peut-être cependant obtenu par le dépistage de cancer chez ces femmes mais pour celles qui le poursuivent au-delà de 50 ans

Méta analyses 40-49 ans

Études	Essais repris	Suivi	RR
Larsson 1997	5	12,8	0,77 (0,59-1,01)
Nyström 1993, Cox 1997	8	10	0,93 (0,77-1,11)
Elwood 1993, Glasziou 1997	8	13,13	0,85 (0,71-1,01)
Glasziou 1992 Hendrick 1997	8	12,7	0,82 (0,71-0,95)
Smart 1995 Kerlikowske 1995	8	12	0,84 (0,71-0,99)
Berry 1998	8	12-15	0,82 (0,49-1,17)
Olsen Gotzsche 2001	2	13	1,03 (0,77-1,38)

Méta-analyse Humphrey 2002

- Incluant 7 essais randomisés sur la mammographie :
 - Réduction du risque de décès: **RR = 0,85 (0,73-0,99)**
 - Pour réduire la mortalité d'un décès après 14 ans d'observation, nécessité de dépister 1792 femmes

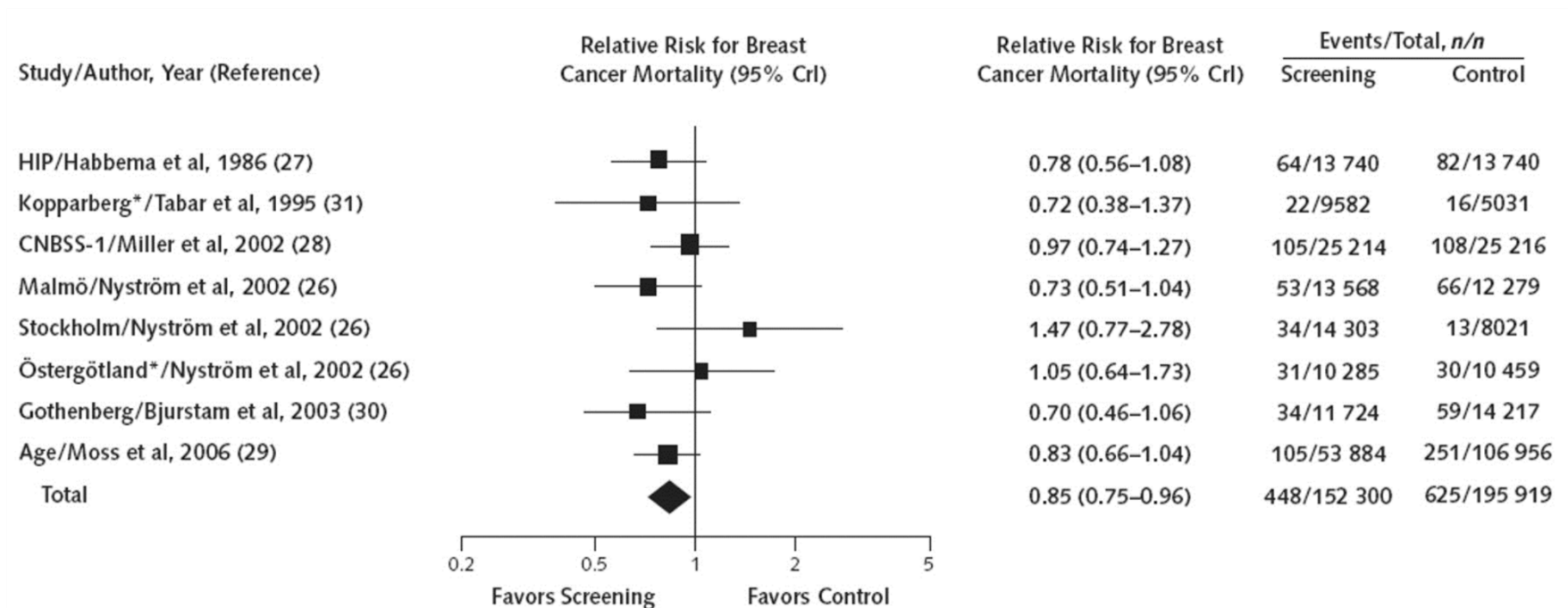
Humphrey LL, Ann Intern Med 2002; 137: 347-360

Les méta-analyses

- Méta analyse des publications effectuées entre 1966 et 2005, 117 études prises en compte
- 7 à 23% de réduction de la mortalité pour les essais randomisés
- Risque accru de mastectomie, risque diminué de chimiothérapie et d'hormonothérapie
- Le risque imputable à l'irradiation est faible
- Risque de faux positifs élevé 20 à 56% après 10 mammographies

Méta-analyse 2009

Réduction du risque de mortalité de 15% RR = 0,85 (0,75-0,96)



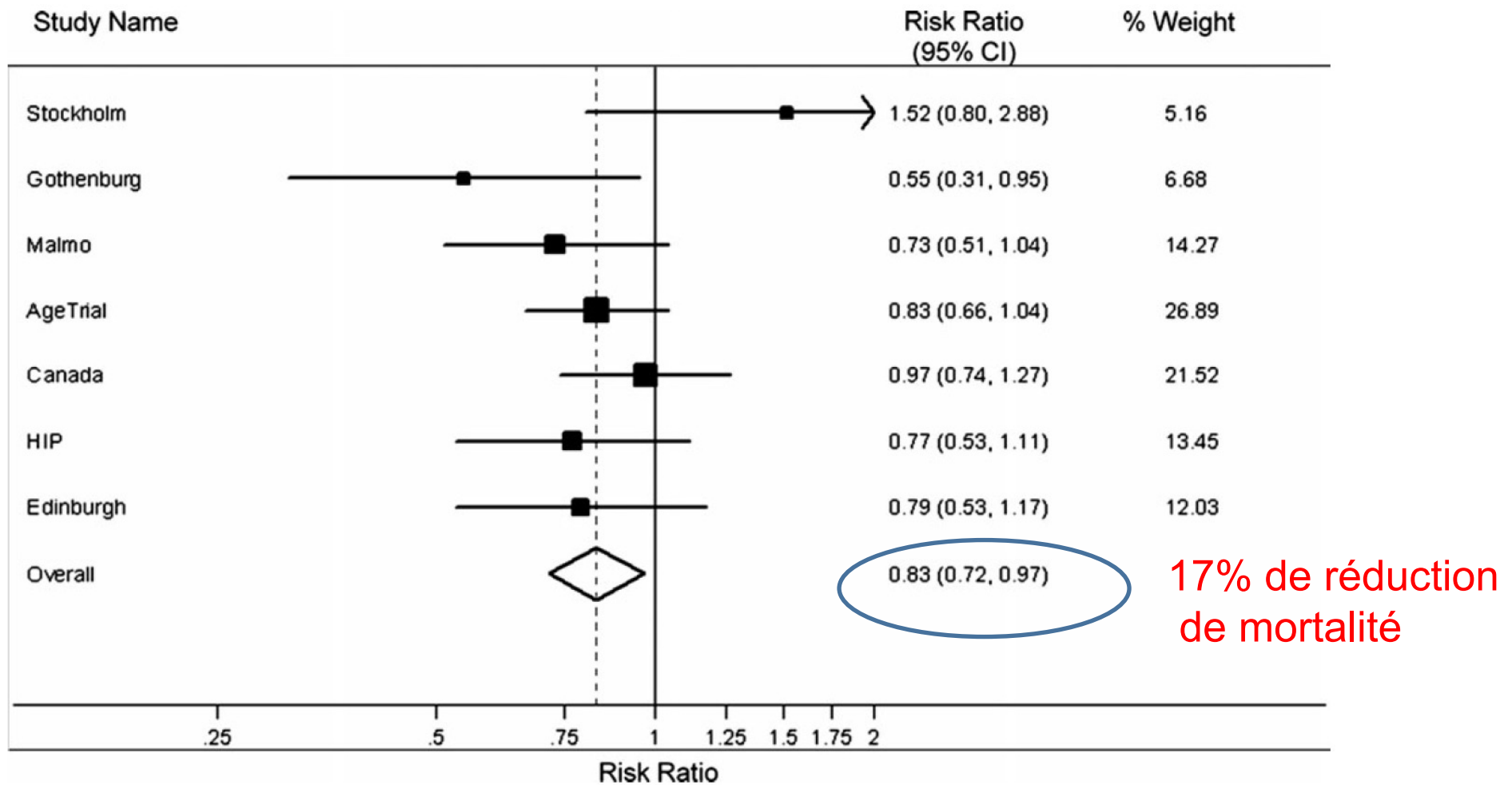
Nelson HD, Ann Intern Med. 2009;151(10):727-737

Efficacité du dépistage en fonction de l'âge

Âge	Nbre essais	RR mortalité
39-49	8	0,85 (0,75-0,96)
50-59	6	0,86 (0,75-0,99)
60-69	2	0,68 (0,54-0,87)
70-74	1	1,12 (0,73-1,72)

Irradiation pour une mammographie annuelle sur 10 ans: 60 mGys

Méta-analyse 2011



Les risques



Risque lié à l'irradiation

- Pour une cohorte de 100 000 femmes recevant annuellement 3,7 mGy au niveau des deux seins entre 40 et 55 ans puis tous les deux ans après jusqu'à 74 ans: 86 cancers induits et 11 décès radio-induits
- 136 années femme perdues pour 100 000 femmes versus 10 670 années femme de gagnées grâce au dépistage

Faux positifs: Données européennes

- **Faux positifs**: rappel des patientes en raison d'un doute sur la mammographie ne correspondant finalement pas à un cancer
- **Après 10 tours: 20% (8-21)**
 - **Sans procédures invasives: 17%** (nouveaux clichés, examen clinique)
 - **Avec procédures invasives: 3%** (microbiopsies, macrobiopsies, chirurgie)

Taux de rappel

- Variables suivant les pays:
 - Au bout de dix ans: 33 à 40% aux USA
 - Au bout de dix ans: 13% en Grande Bretagne
 - Au bout de dix ans: 1,01% aux Pays Bas
- Faux positifs:
 - 11% aux USA
 - 6,5% en Grande Bretagne
 - 0,54% aux Pays-Bas

Smith-Bindman, R JAMA, 2003: 2129-2137

Otten JD, JNCI 2005; 97: 748-54

Dépistage et cancer infiltrant

- Faux positifs de la mammographie: de 3,1% entre 70 et 79 ans (BI-RADS 1) à 9,9% entre 40 et 49 ans avec une mammographie BI-RADS 3 ou 4
- En l'absence de mammographie, stade plus avancé au diagnostic (données du Breast Cancer Surveillance Consortium)

Biopsies après faux positifs

- Leur nombre est donc variable suivant les pays:
 - Élevé aux USA
 - Plus faible en GB
 - Faible en Norvège
 - Très faible en Hollande
- Il est dépendant du système de santé de chaque pays et du degré de « judiciarisation » de la relation médecin-patient

Nombre de femmes devant être dépistées pour sauver une vie?

- 84 femmes doivent être dépistées tous les ans entre 40 et 84 ans pour sauver une vie (Hendrick Re, Helvie MA AJR 2012; 198: 723-728)
- USPSTF :
 - 1904 femmes doivent être *invitées* entre 40 et 49 ans pour sauver un vie, et *749 dépistées*
 - 1339 entre 50 et 59 ans (*351*)
 - 377 entre 60 et 69 ans (*233*)
- ≠ invitées (NNI) et dépistées (NNS) ..., problème des modèles choisis essais randomisés...année des essais...

Nombre de femmes devant être dépistées pour sauver une vie?

- 28 femmes doivent être dépistées annuellement ou 37 tous les deux ans pour sauver une année de vie pour les femmes entre 40 et 49 ans
- 40 femmes doivent être dépistées annuellement ou 45 tous les deux ans pour sauver une année de vie entre 70 et 79 ans...

Essai
randomisé
dédié: AGE

Autres études



Essai randomisé dédié

- Age trial : 160 921 femmes âgées de 39-41 ans ont été tirées au sort entre un groupe intervention ou témoins (1/2) en Grande Bretagne
- Mammographie annuelle jusqu'à 48 ans (2 incidences pour la première, une seule incidence oblique pour les suivantes)
- Initialement 190 000 femmes devaient être recrutées pour avoir 80% de chance de démontrer une réduction de 20% de la mortalité à 10 ans. Arrêt prématuré pour des raisons financières (80% \Rightarrow 60%)

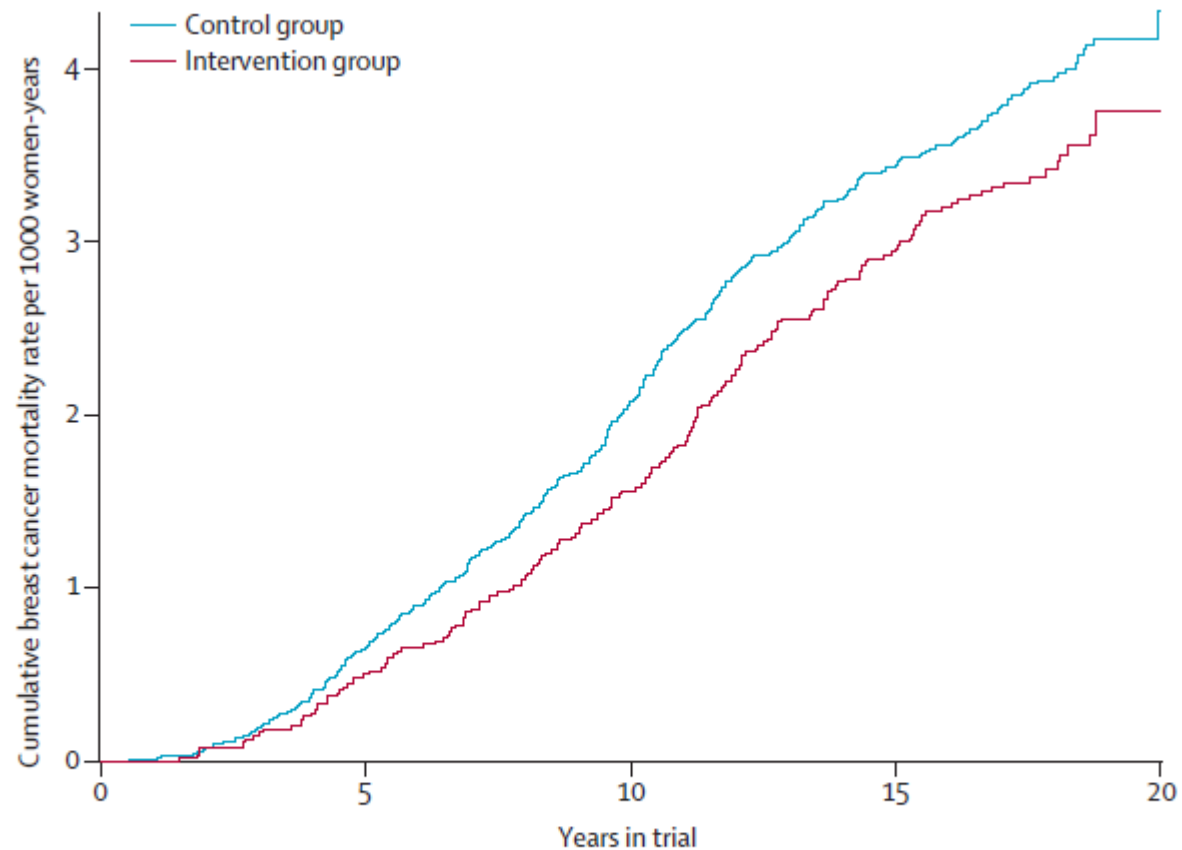
Essai randomisé dédié

- 68 à 70% de participation dans le groupe mammographie (81% au moins une mammographie, en moyenne 4,5 mammographies effectuées)
- 10,7 ans de moyenne de suivi
- Réduction de la mortalité par cancer du sein: RR = 0,83 (0,66-1,04)
- Réduction en valeur absolue: 0,40 pour 1000 femmes dépistées
- Réduction de la mortalité ajustée sur la non observance: 24% RR = 0,76 (0,51-1,01)
- Faux positifs 5% lors du premier dépistage, 3% après

Essai âge avec le recul...

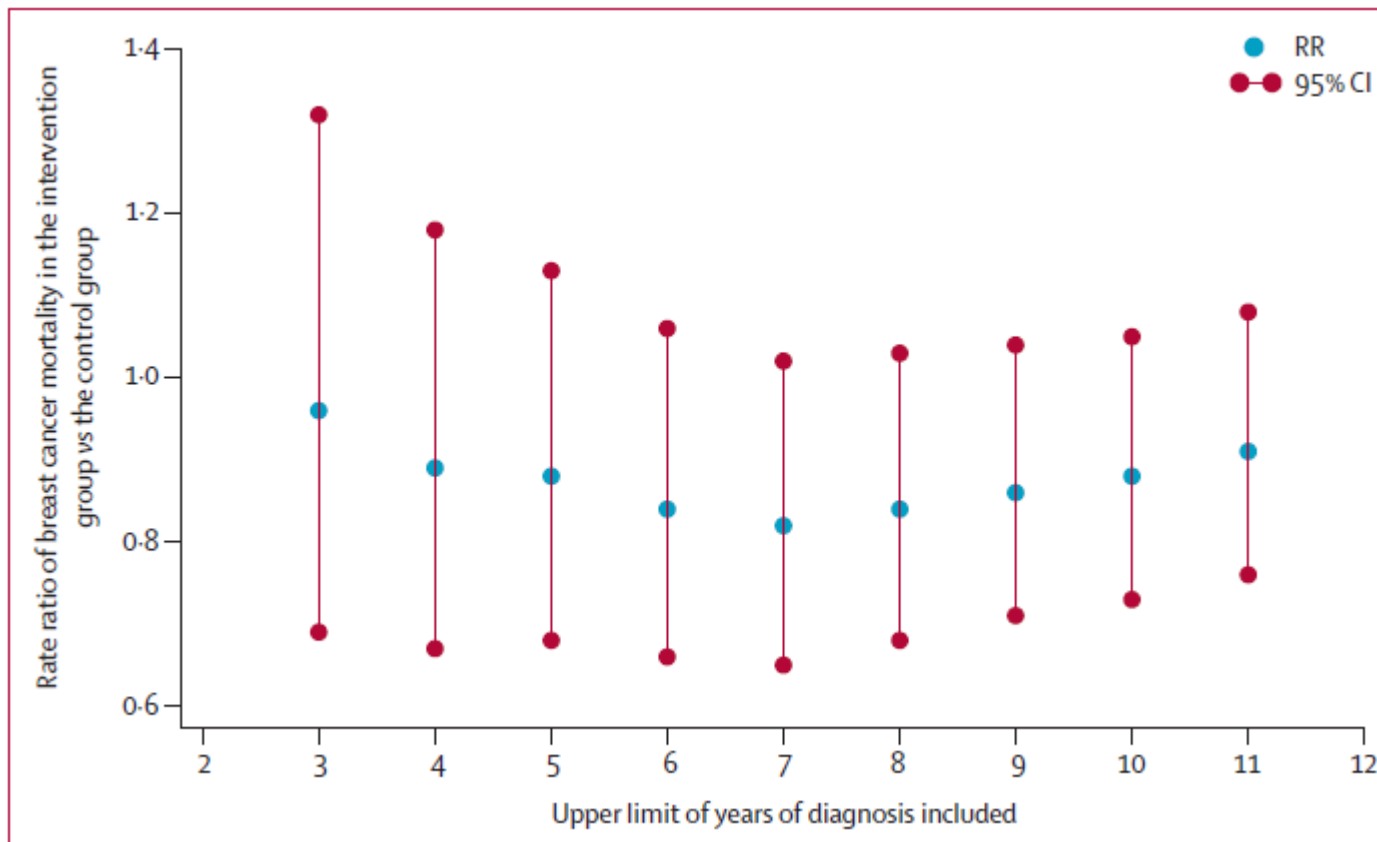
- 160 921 participantes 53 883 randomisées dans le bras dépistage 106 953 dans le bras suivi usuel
- Médiane de suivi de 17 ans (16,8-18,8)
- Mortalité par cancer du sein: RR = 0,88 (0,74-1,04)
- Réduction significative de la mortalité pendant les 10 premières années: RR = 0,75 (0,58-0,97) (période d'intervention) mais pas après: RR = 1,02 (0,80-1,30)
- Pour les participantes, pendant les dix premières années RR = 0,64 (0,45-0,94)

Mortalité par cancer du sein au cours de la phase d'intervention



Number at risk						
Control	106 953	105 864	104 537	102 678	5439	
Intervention	53 883	53 267	52 657	51 734	2650	

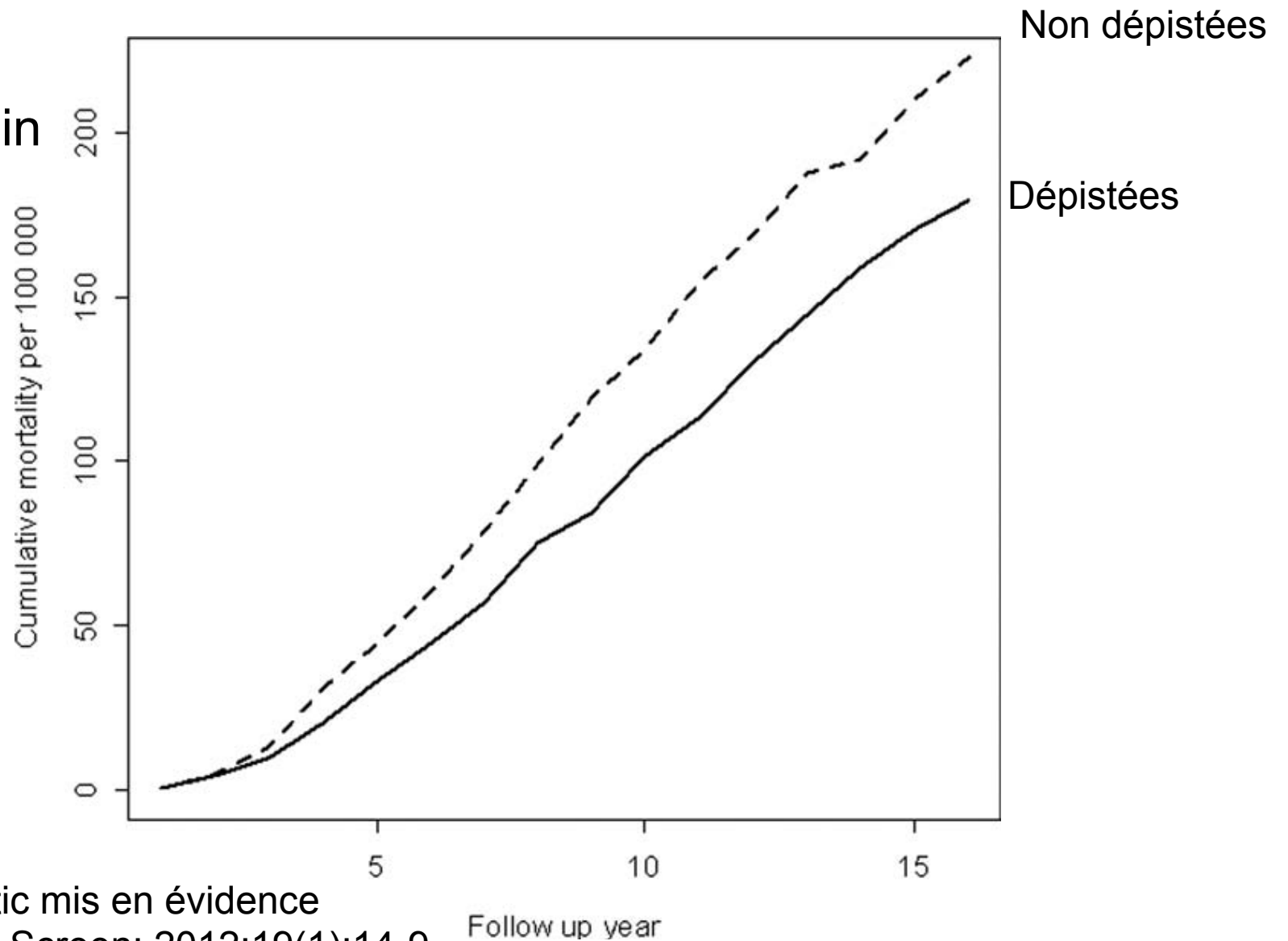
Mortalité en fonction de la période du diagnostic



Efficacité du dépistage 40-49 ans évaluation du SCRY (Sweedish Mammography Screening in Young Women)

- Étude comparant 620 620 femmes de 40 à 49 ans invitées ou non à participer au dépistage (1986-2005)
- Majoritairement deux incidences et double lecture, intervalle entre 18 et 24 mois
- 803 décès par cancer du sein dans le groupe dépisté contre 1238 dans le groupe témoins, suivi moyen 16 ans
- RR = 0,74 (0,66-0,83) femmes invitées/non invitées
- RR = 0,71 (0,62-0,80) femmes dépistées/non invitées

Étude SCRY Mortalité par Cancer du sein



Pas de surdiagnostic mis en évidence
Hellquist BN J Med Screen; 2012;19(1):14-9

Mammographie de surveillance avant 50 ans et antécédents familiaux

- Femmes de moins de 50 ans en Grande Bretagne avec soit: 1 ATCD familial au premier degré \leq 40 ans ou 1 ATCD bilatéral avant 50 ans ou 2 ATCD au premier degré ou un au premier degré et un au deuxième degré dans la même branche parentale et avant 60 ans, ou un ATCD au premier ou au deuxième degré avec un cancer du sein et des ovaires avant 60 ans, ou 3 antécédents de cancer du sein ou des ovaires dans la même branche quel que soit l'âge ou un ATCD de cancer du sein au premier degré chez un homme ou un cancer du sein chez un homme au deuxième degré si avant 50 ans....
- Risque minimum de 3% de développer un cancer du sein

Mammographie de surveillance avant 50 ans et antécédents familiaux

- 6710 femmes recrutées entre 2003 et 2007, mammographie annuelle (2 clichés), comparaison avec des femmes non dépistées de l'étude AGE et d'une étude hollandaise
- 105 cancers diagnostiqués lors du screening (77%) et 28 (21%) dans l'intervalle
- Dans le groupe dépisté tumeurs plus petites ($p=0,0094$) moins souvent N+ ($p=0,0083$) avec un grade plus favorable ($p=0,0072$) que dans le bras témoin de l'étude AGE
- Meilleurs NPI ($p=0,00079$)
- A 10 ans réduction de la mortalité $RR = 0,8 (0,66-0,96) p = 0,022$

Étude FH01

- Étude actualisée: 165 cancers dépistés
- 5/1000
- 122 cancers diagnostiqués lors du dépistage (74%), 39 cancers d'intervalle (24%) et 4 (2%) diagnostiqués chez des femmes ne s'étant pas rendues au dépistage
- 26% de CIC
- Cancers plus petits ($p=0,004$), moins souvent N+ ($p = 0,003$) avec un grade plus favorable ($p = 0,002$) que dans le bras témoin de l'étude AGE
- 40% de réduction de mortalité $HR = 0,60 (0,37-0,98) p=0,04$

Impact du dépistage

- 311 patientes de 40 à 49 ans traitées pour un cancer du sein sur une période de dix ans étudiées en fonction du mode de diagnostic : mammographie (145) ou non (166)

	M	NM	p
Taille tumorale	20,68	30,38	P<0,0001
Ganglions +	24,78%	55,92%	P<0,0001
SSR à 5 ans	94% (87-97)	71% (62-78)	
SG à 5 ans	97% (92-99)	78% (69-85)	

Impact de la mammographie de dépistage sur l'évolution des femmes avec un cancer entre 40 et 49 ans

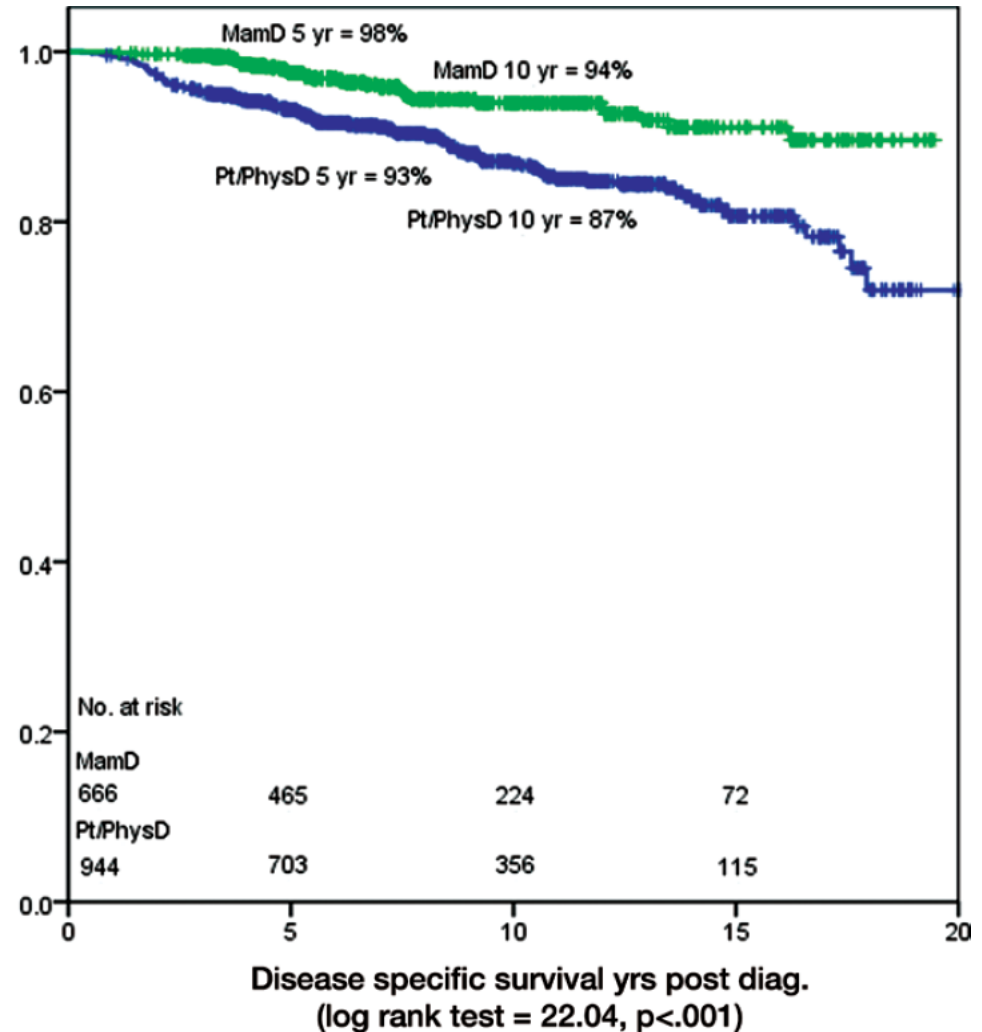
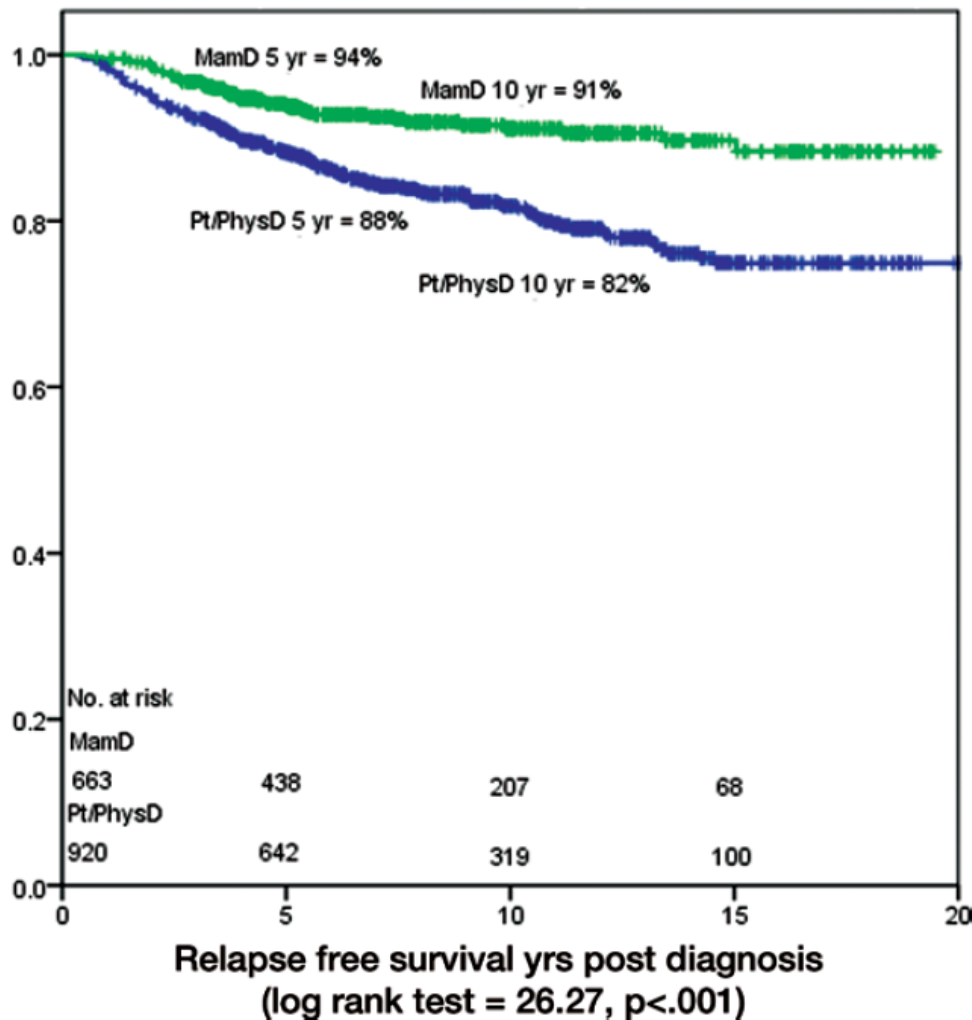
- 1977 patientes suédoises de 40-49 ans, ayant eu un cancer du sein entre 1990 et 2008, cancer dépisté soit par la mammographie de dépistage, soit par la patiente ou le médecin
- Moyenne de suivi: 8,87 ans
- Sur la période augmentation du nombre de cancers diagnostiqués par la mammographie (28-58% versus 73-42%)
- Les cancers détectés par la mammographie ont davantage été traités par tumorectomie (67% vs 48%) et ont eu moins de mastectomie 25 vs 47% $p < 0,001$

Impact de la mammographie de dépistage sur l'évolution des femmes avec un cancer entre 40 et 49 ans

- 13% des cancers détectés par la mammographie ont été traités par chirurgie + chimiothérapie versus 22% ($p < 0,001$) et 31% par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie versus 59% ($p < 0,001$)
- La survie sans rechute à 5 ans était de 92% versus 88% ($p < 0,001$)
- Détection de stade plus précoce grâce à la mammographie de dépistage

Survie en fonction du mode de diagnostic

(Malmgren JA Radiology 2012; 262: 797-806)



Modalités thérapeutiques en fonction du mode de diagnostic

- Étude rétrospective de toutes les patientes de 40-49 ans traitées dans un hôpital américain
- 230 patientes (149 dépistées, 81 non dépistées)
 - Stade plus précoce au diagnostic ($p = 0,001$)
 - Tumeurs plus petites ($p < 0,001$)
 - Moins d'envahissement ganglionnaire ($p = 0,005$)
 - Moins de chimiothérapie ($p = 0,042$)

Dépistage 40-49 et mortalité en Hollande

- Comparaison entre les femmes dépistées ou non:
- 40-49: OR = 0,50 (0,30-0,82)
- 50–59 : OR = 0,54 (0,35–0,85)
- 60–69: OR = 0,65 (0,38–1,13)

Individualiser le dépistage pour cette tranche d'âge?



Individualiser le dépistage?

- Mammographie de référence à 40 ans
- Adapter le dépistage en fonction des facteurs de risque?
 - Une femme de 40 ans sans facteur de risque notable a 1 risque sur 80 de développer un cancer du sein dans les 8 ans et 1 risque sur 400 d'en décéder. Une mammographie tous les deux ans détectera environ 2 cancers sur 3 et réduira son risque d'en décéder de 15%. Elle risque dans 40% des cas d'avoir un test supplémentaire et dans 3% des cas d'avoir une biopsie

Facteurs de risque (40-49 ans)

- Quels sont les facteurs de risque notables ($RR \geq 2$)
 - Antécédent familial au premier degré de cancer du sein:

Antécédents	RR	IC
0	référence	
1	2,14	1,92-2,38
2	3,84	2,37-6,22
≥ 3	12,05	1,70-85,16

Lancet. 2001;358:1389-99

Nelson HD, Ann Intern Med. 2012;156:635-648.

Facteurs de risque (40-49 ans)

- Densité mammaire:

Densité	RR	IC
1	0,46	0,37-0,58
2	Référence	
3	1,62	1,51-1,75
4	2,04	1,84-2,26

Kerlikowske K, J Clin Oncol. 2010;28:3830-7.
Nelson HD, Ann Intern Med. 2012;156:635-648.

Autres facteurs de risque (30-49 ans)

- Ethnie, IMC, activité physique, consommation d'alcool, tabac : RR < 1,3
- Âge de premières règles, parité, nombre d'enfants, âge lors de la première grossesse, allaitement, pilule...: RR < 1,25
- Biopsie antérieure: RR = 1,87 (hors atypies)

Nelson HD, Ann Intern Med. 2012;156:635-648.

Rapport cout efficacité

- Oui mammographie de référence à 40 ans
- Oui tous les deux ans entre 40 et 49 ans
 - Si mammographie BI-RADS 3 ou 4
 - Ou si antécédent de biopsie et antécédent familial
- Si la mammographie est BI-RADS 1 ou 2 et qu'il n'existe pas de facteurs de risque: débuter à 50 ans

Dépistage 40-50 et niveau de risque

- Définir le seuil de risque chez les femmes de 40-50 ans pour lequel le rapport bénéfice/risque du dépistage est identique à celui des femmes de 50-74 ans
- Si le $RR \geq 1,9$: même rapport bénéfice risque (année de vie gagnée/faux positifs) avec une mammographie tous les deux ans

Adapter le dépistage au risque?

- Modèle prenant en compte
 - la densité mammaire
 - Antécédent familial au premier degré
 - Antécédent personnel de biopsie mammaire
- 4 groupes:
 - Faible risque: BIRADS 1 et au plus un facteur de risque, ou BIRADS 2 sans facteur de risque associé
 - Risque moyen-faible: BIRADS 1 + 2 facteurs de risque ou BIRADS 2 + 1 facteur ou BIRADS 3 ou 4 sans risque associé

Adapter le dépistage au risque?

- 4 groupes (suite)
 - Risque moyen-haut: BIRADS 2 et deux facteurs, ou BIRADS 3 ou 4 et 1 facteur de risque
 - Risque élevé: BIRADS 3 ou 4 et deux facteurs de risque
- Dépistage proposé:
 - Annuel pour le risque élevé
 - Tous les deux ans pour le risque moyen haut
 - Tous les trois ans pour le risque moyen faible
 - Tous les 5 ans pour le faible risque

Quelles recommandations?

- USPSTF: à partir de 50 ans, avant individualiser le dépistage et si oui, tous les deux ans
- American Cancer Society: tous les ans à partir de 40 ans
- NCCN: tous les ans à partir de 40 ans
- NCI: tous les ans ou tous les deux ans dès 40 ans
- American college of physicians: individualiser le dépistage et si oui, tous les un ou deux ans
- American college of radiology: tous les ans à partir de 40 ans
- American college of obstetricians gynecologists tous les ans ou tous les deux ans à partir de 40 ans
- Canadian task force: individualiser la décision, si oui tous les ans ou deux ans
- NHSUK : tous les trois ans entre 47 et 73 ans
- HAS: 50-74 ans

Et en France (HAS)

- Pas de dépistage avant 50 ans
- Sauf:
 - Hyperplasie atypique (mammos annuelles sur 10 ans)
 - ATCD irradiation thoracique (IRM + mammos + écho/ans)
 - ATCD personnel de cancer du sein (mammos ± écho/ans)
 - Score D'Eisinger ≥ 3 : oncogénétique
 - Très haut risque: IRM mammos ± échographie dès 30 ans
 - Haut risque: mammos + écho à partir de 40 ans ± IRM

Dépistage entre 40 et 50 ans

- Si OUI, comment?
- Par quelles techniques
 - Mammographie numérique
 - Tomosynthèse
 - Échographie
- À quel rythme?
- Avec quel niveau de faux positifs, de faux négatifs?
- À quel coût pour la société?
- Avec quels bénéfices pour la société ?

Tomosynthèse: Étude scandinave prospective

- 29 652 femmes invitées 12 631 d'accord pour participer à l'étude
- Mammos versus mammos+ tomos
- Taux de détection: 6,1 pour 1000 versus 8,0 pour 1000 (27% de plus, $p = 0,001$)
- Faux positifs: 61,1 pour 1000 versus 53,1 pour 1000 (15% en moins, $p < 0,001$)
- 25 cancers infiltrants détectés en plus (40% $P < 0,001$)

Tomosynthèse et dépistage USA (reflet de la « vraie vie »)

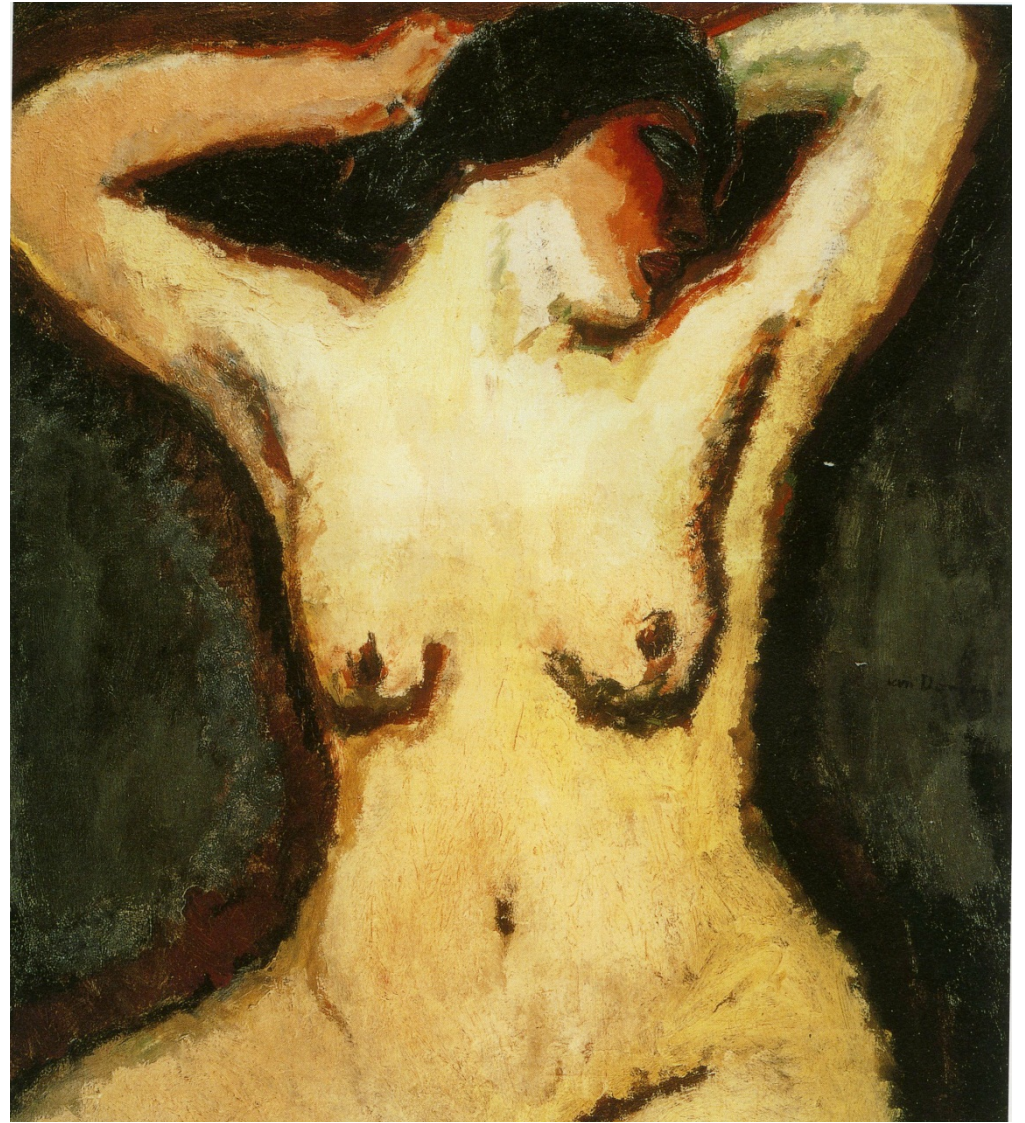
- 454 850 examens: 281 187 par mammographie numérique et 173 663 par mammographie numérique + tomosynthèse
- Mammos: 29 726 rappels, 5056 biopsies 1207 cancers (815 infiltrants et 392 in situ)
- Tomos: 15 541 rappels, 3285 biopsies, 950 cancers (707 infiltrants, 243 in situ)
- Soit **pour 1000 dépistages: 15% de rappels en moins: 91 vs 107 (p<0,001)** et un **taux accru de détection de cancers infiltrants (4,1 vs 2,9/1000 soit 41% p<0,001)**

Dépistage organisé du cancer du sein entre 40 et 50 ans



Complexité
du problème
que va
illustrer la
discussion!

**MERCI POUR
VOTRE
ATTENTION**



Le Score d'Eisinger

Le score d'Eisinger est un score prenant en compte l'ensemble des antécédents familiaux, validé pour l'indication de la consultation d'oncogénétique. Il permet également de graduer le risque de cancer du sein en l'absence de mutation.

Antécédents familiaux

Mutation BRCA1 ou 2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Cotation

Résultats

Les cotations doivent être additionnées pour chaque cas de la même branche parentale (paternelle ou maternelle).

Interprétation :

Score = 5 ou plus : excellente indication

Score = 3 ou 4 : indication possible

Score = 1 ou 2 : utilité médicale faible

Sources : Eisinger F., Bressac B., Castaigne D., Cottu P.H., Lansac J., Lefranc J.P., et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bull Cancer 2004;91(4):219-37.

Caractéristiques des tumeurs dépistées ou non

- Revue de 45 études et méta analyse (> 40 000 patientes)
- **Taille tumorale: plus de T1 en cas de dépistage**
 - T1: RR= 1,6 (1,4-1,8) 78,5% de pT1 versus 61,7%
- **N: plus de N+ en l'absence de dépistage**
 - N+: RR = 1,3 (1,26-1,37) 26,8% de N+ versus 46,3%
- Relation taille – ganglions: l'augmentation du risque d'envahissement ganglionnaire en association avec la taille et la même quel que soit le mode de diagnostic: pas de différence biologique majeure