

Cancer du sein :
désescalades
et prises en charge
de précision



SURVEILLANCE DES FEMMES ASYMPTOMATIQUES
À HAUT RISQUE DE CANCER DU SEIN :
OÙ EN EST-ON DES DÉSESCALADES ?

Le Bilan d'Imagerie Annuel n'est -il pas plus Néfaste que Bénéfique ?



Anne Tardivon
& le service de Radiologie
Institut Curie, site Paris



Pas de conflit d'intérêt à déclarer

Test(s)

Reproductible(s) => 2^{ème} lecture

Bien acceptés

Sensibilité très élevée

Spécificité la + élevée possible

Morbidité faible

Amélioration de la survie

Coût/ efficace

Non compliance

Faux négatifs

Faux positifs

- Suivi rapprochés
- Biopsies inutiles
- Stress
- Perte de confiance

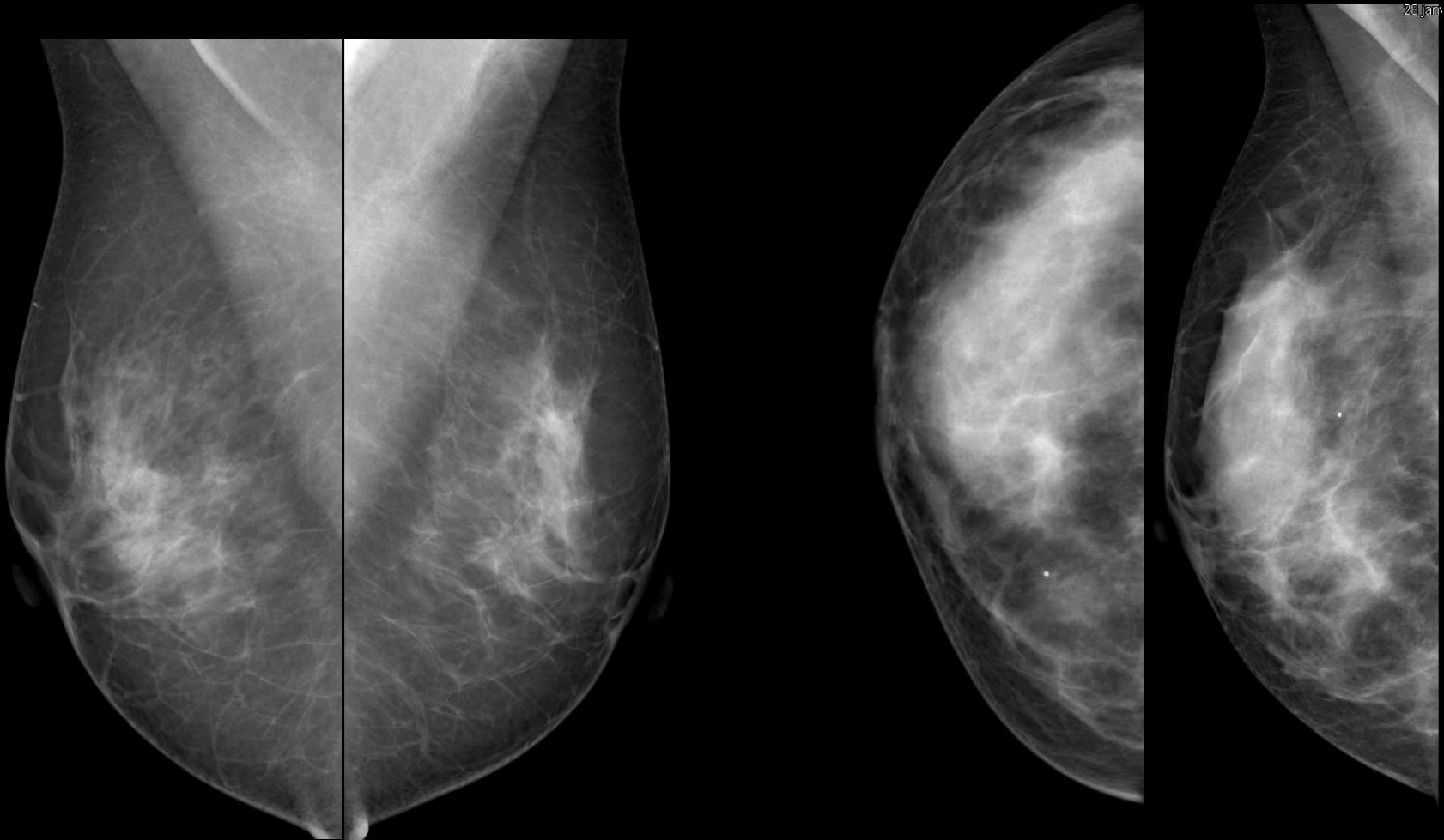
Cancer radio- induit
Sels de Gadolinium

Surdiagnostic
Pas de gain en survie

Coût

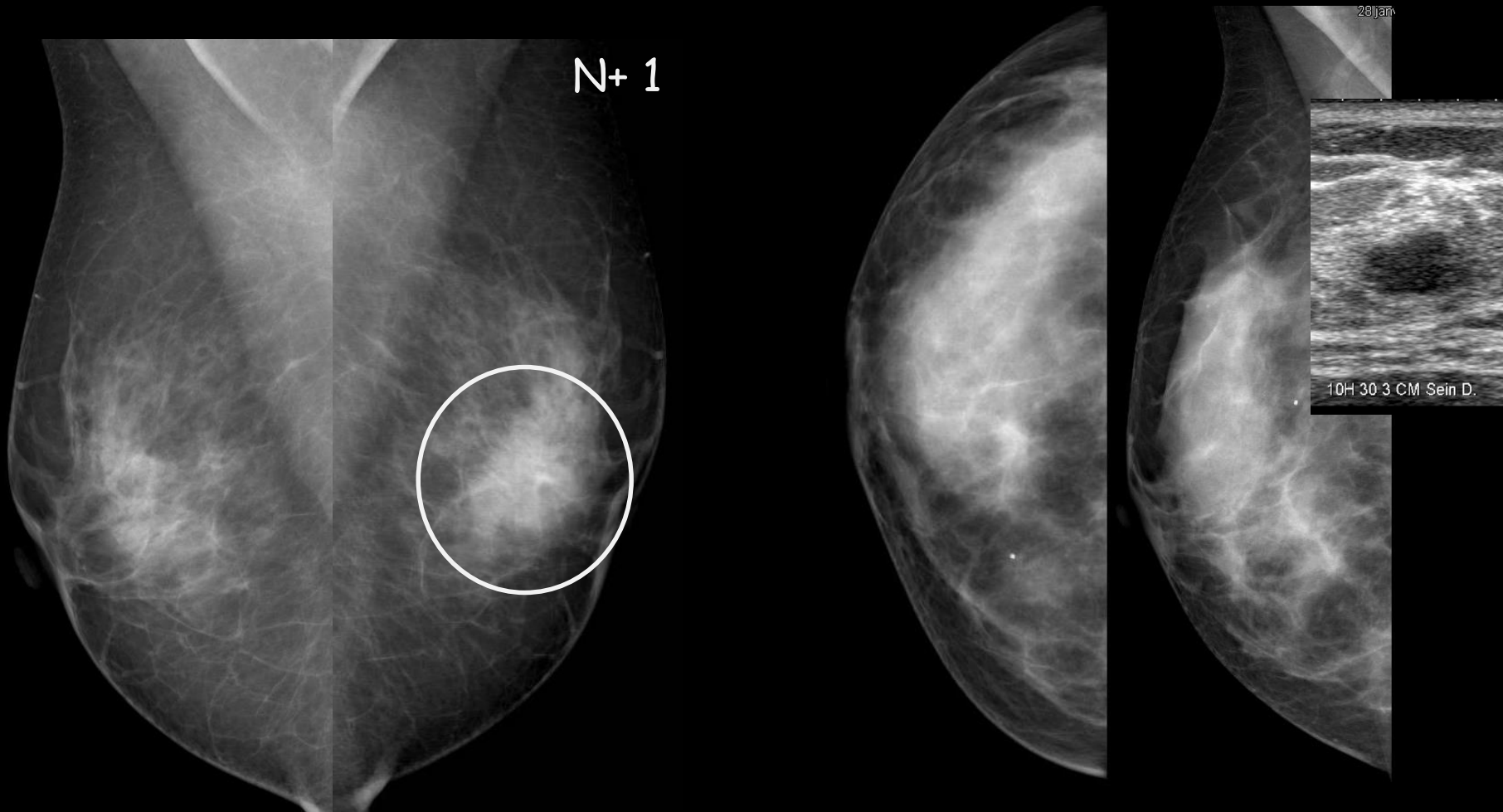
Mammographie Annuelle

INEFFICACE $\Rightarrow$ K de l'intervalle $> 50\%$

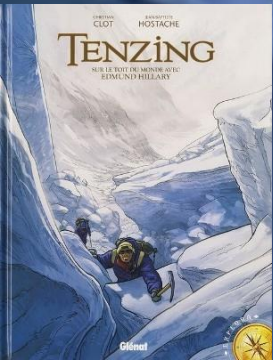


Mammographie Annuelle

INEFFICACE => K de l'intervalle > 50%



Mammographie + Echographie



Detection of Breast Cancer With Addition of Annual Screening Ultrasound or a Single Screening MRI to Mammography in Women With Elevated Breast Cancer Risk

Wendie A. Berg, MD, PhD

1394 JAMA, April 4, 2012—Vol 307, No. 13

Essai ACRIN 6666 (prospectif, multicentrique)

- 2004- 2006 : 2809 femmes => 2725 éligibles
 - Age médian de 55 ans
 - 8% avec un RA à 5 ans $\geq 1,7\%$ + seins de densité type d
 - 15% avec un RA à 5 ans $\geq 2,5\%$ (Gail)
 - 19% avec un RA cumulé $\geq 25\%$
 - 1% avec mutation délétère *BRCA*
- 612 femmes ont eu un examen IRM (1tour)

Résultats ACRIN 6666

111 cancers

Mammographie => 59 K
33 (30%) par Mx seule
Taille médiane: 11,5 mm
55% invasifs, 67% N0

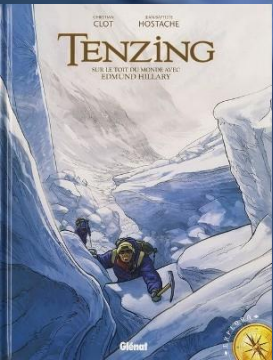
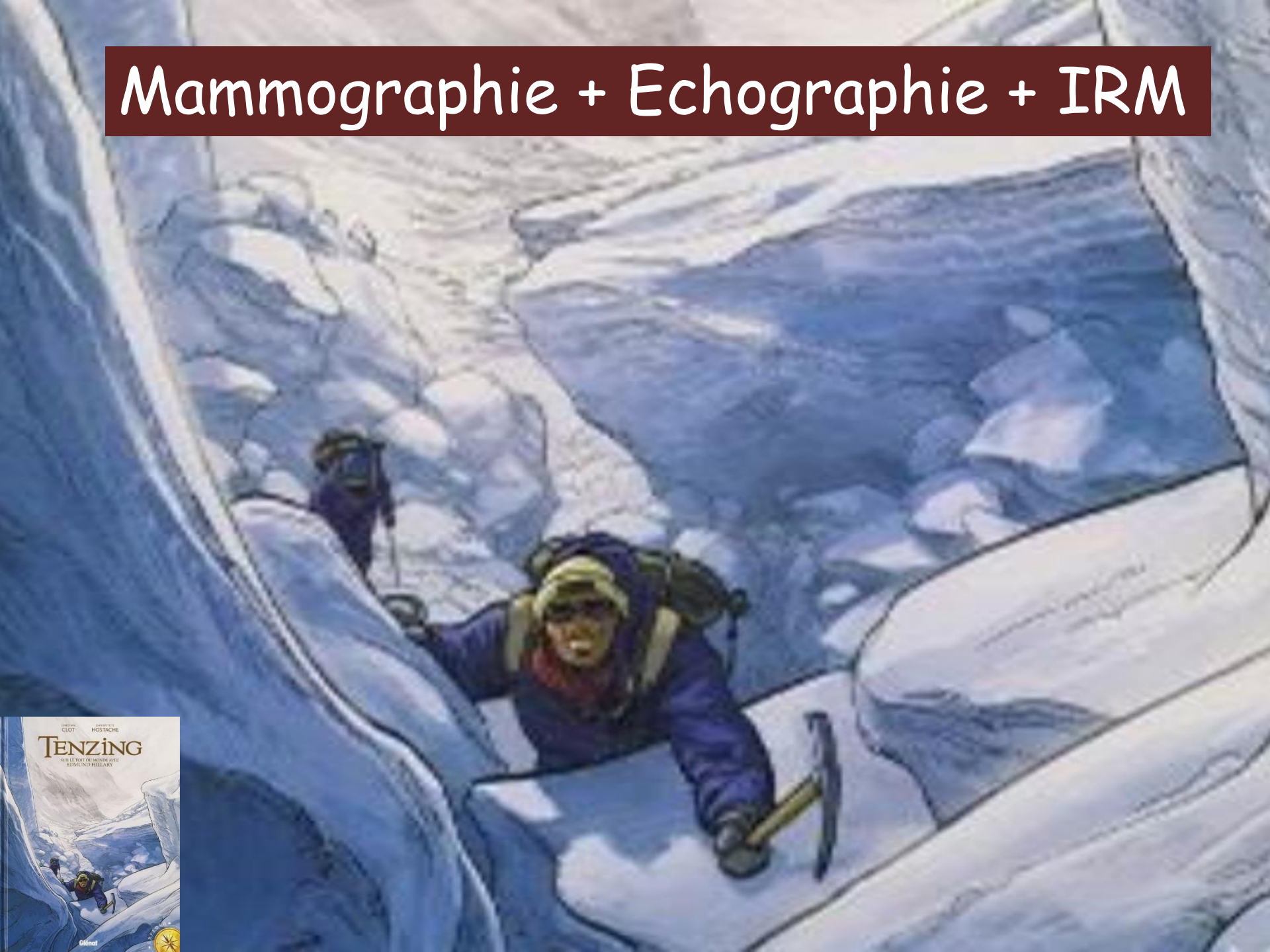
Echographie => 58 K
32 (29%) par écho seule
Taille médiane: 10 mm
94% invasifs, 96% N0

11 cancers non vus (9/11)
K de l'intervalle 8, 1%

Year	M+US	M	Supp. Yield, 95% CI	P-value
1	12.8	7.5	5.3 (2.1, 8.4)	.0001
2	10.0	6.4	3.6 (0.9, 6.4)	.004
3	13.8	9.9	3.9 (0.9, 6.8)	.004

	MAMMO	ECHO
Recall rate, %		
Screen 1	11.5 (10.3 to 12.8)	20.9 (19.3 to 22.5)
Screen 2,3	9.4 (8.6 to 10.3)	10.7 (9.8 to 11.6)
PPV1, % ^b		
Screen 1	6.5 (4.0 to 9.9)	4.3 (2.8 to 6.4)
Screen 2,3	8.6 (6.2 to 11.6)	6.6 (4.6 to 9.1)
Short-term follow-up rate, %		
Screen 1	3.2 (2.5 to 3.9)	11.1 (10.0 to 12.4)
Screen 2,3	1.6 (1.2 to 2.0)	3.9 (3.4 to 4.5)
Biopsy rate, %		
Screen 1	2.4 (1.9 to 3.1)	8.8 (7.7 to 9.9)
Screen 2,3	2.0 (1.6 to 2.5)	5.5 (4.9 to 6.2)
PPV3, % ^c		
Screen 1	29.2 (18.6 to 41.8)	9.0 (5.7 to 13.4)
Screen 2,3	38.1 (28.5 to 48.6)	11.7 (8.1 to 16.1)

Mammographie + Echographie + IRM



Essais Prospectifs Multicentriques

- Femmes asymptomatiques
 - Mutées ou non (RA cumulé > 15- 20%)
 - Indemnes ou non de cancer du sein
- Examens: IRM, mammographie $\pm$ écho (90 js)
- Rythme annuel
 - 1 essai avec écho en + à 6 mois
- Positivité des examens : $\pm$ ACR3, ACR4 et 5

Etudes Prosp.	Kriege 2004	Warner 2004	Leach 2005	Kuhl 2005	Sardanelli 2006	TOTAL
Nombre	1909	236	619	529	278	3571
% mutations	18.8%	100%	37.2%	8.1%	62.9%	29.2%
Nbre de tours	2.7	1.9	3	3.2	1.4	2.7
<u>SENSIBILITE</u>						
MammoG	40%	36.4%	40%	32.6%	58.8%	39.5%
Echographie	NR	33.3%	NR	39.5%	64.7%	43.2%
IRM	71.1%	77.3%	77.1%	90.7%	93.8%	80.7%
<u>VPP</u>						
MammoG	72%	88.9%	NR*	23.7%	76.9%	47.2%
Echographie	NR	29.2%	-	11.3%	64.7%	18.2%
IRM	57.1%	45.9%	NR*	50%	62.5%	53.1%

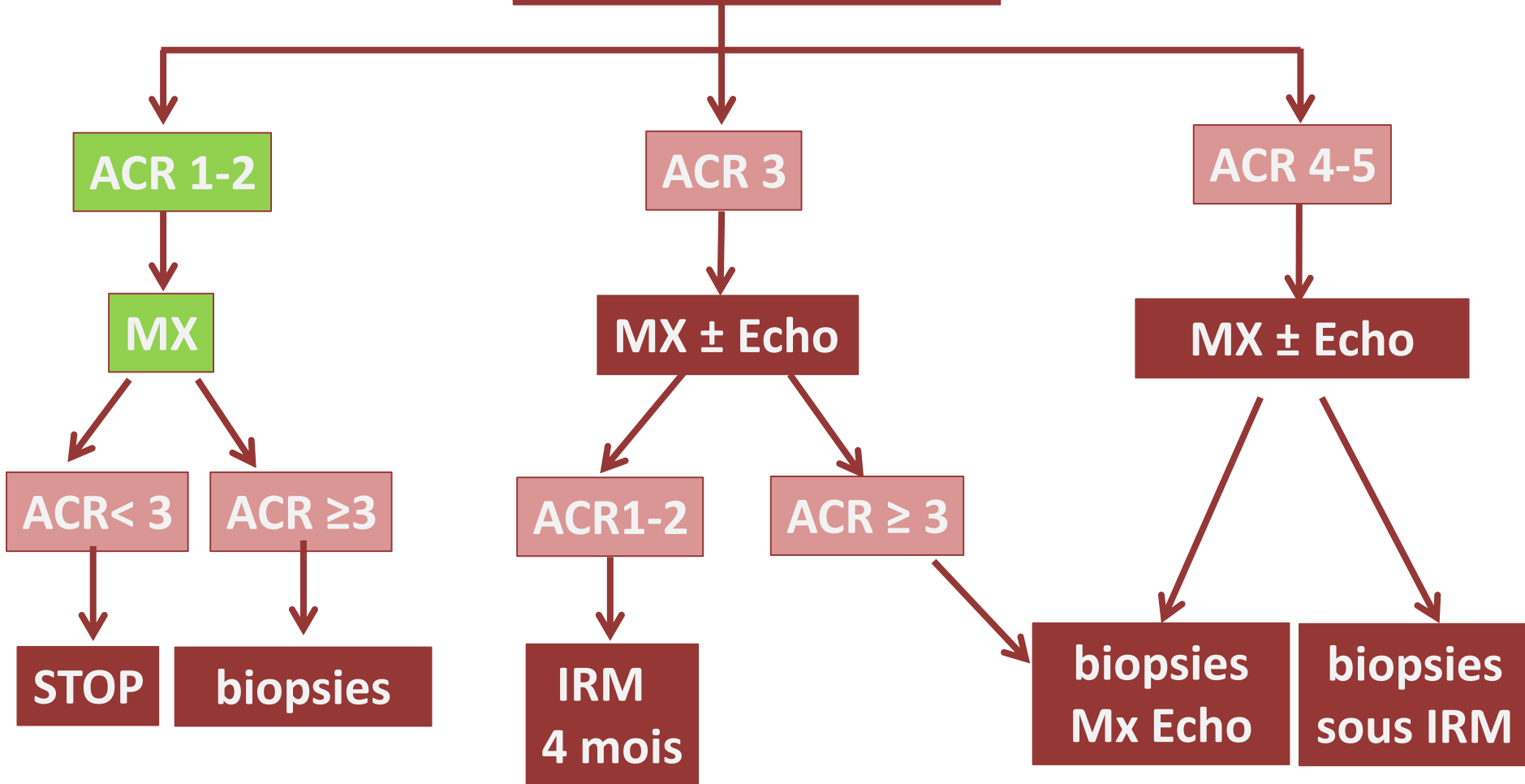
- **IRM + Mammo > IRM**
- **Cancers de l'intervalle < 8%**

Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high- risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? Eur Radiol, 2007, 17: 873-87

Pas de valeur ajoutée de l'échographie
si IRM normale ou bénigne



IRM Mammaire



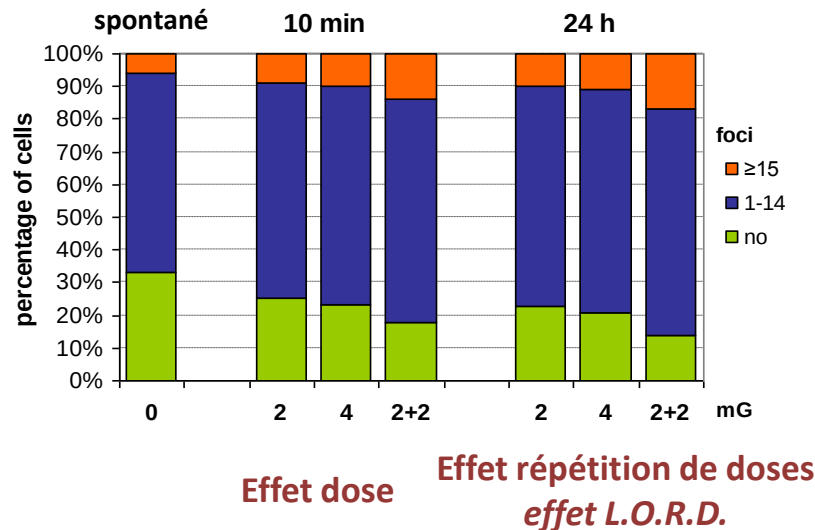
Désescalade

Pas de Mammographie qd IRM normale ?



Mammographie

- Mutations *BRCA* => troubles réparations ADN
- Rayonnement basse énergie
 - ⇒ Doubles cassures de l'ADN
 - ⇒ Effets dose et de répétition de dose



Si la réduction de mortalité par dépistage annuel est de 15%-25% chez les femmes jeunes :

25-29 ans => PAS de bénéfice

30-34 ans => Proche de 0

≥35 ans => BENEFICE NET

Berrington de Gonzalez A et al, JNCI Feb 4, 2009
Colin C et al. Int J Radiation Biol 2011

- Gain en sensibilité de la Mx **NON SIGNIFICATIF**
 - Données de 6 essais (*BRCA1*= 1219, *BRCA2*= 732)
 - ⇒ +3,9% pour *BRCA1*
 - ⇒ + 12,6% pour *BRCA2*

Femmes avec mutations *BRCA2*, < 40 ans
=> 1/3 des K détectés par MX seule

- Etude multicentrique, *BRCA 1* (n= 93)
 - Gain de la MX : 2 CCIS (2/94K= **2,1%**, à 50 & 67 ans)
 - Cancers de l'intervalle: 4,3%

Pas de bénéfice de la Mx en dessous de l'âge de 40 ans

Warner E et al. Breast J 2011; 17: 9- 17

Phi XA et al. Br J Cancer 2016; 114: 631- 7

Obdeijn IM et al. Breast Cancer Res Treat 2014; 144: 577- 82

Recommandations* (INCa 2016)

Femmes indemnes avec IRM normale

Mx numérique

PAS de tomosynthèse

Début à 30 ans avec 1 seule incidence/sein

- Attention! à paraître

Désescalade

IRM diagnostique vs IRM de dépistage ?



- 1- J'y pensais malgré moi..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 2- J'essayais de maîtriser mes émotions chaque fois.
que j'y pensais ou que quelque chose me le rappelait..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 3- J'essayais de l'effacer de ma mémoire..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 4- Mon sommeil a été perturbé parce que des images ou
des pensées à ce propos défilaient dans ma tête..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 5- J'ai été envahie par des bouffées d'émotion à ce sujet..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 6- J'en ai rêvé..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 7- J'ai écarté tout ce qui risquait de me le rappeler..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 8- Il m'a semblé que cela ne m'était jamais arrivé ou
que je l'avais seulement imaginé..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 9- J'ai essayé de ne pas en parler..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 10- Des images à ce sujet surgissaient dans ma tête..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 11- Tout m'y faisait penser..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 12- J'étais consciente d'avoir été très impressionnée par cet
événement mais je refusais de m'en occuper..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 13- J'ai essayé de ne pas y penser..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 14- Tout me rappelait les émotions ressenties..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 15- Mes sentiments à ce propos étaient comme anesthésiés..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
- 16- Même ma vie sexuelle en a été perturbée..... ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

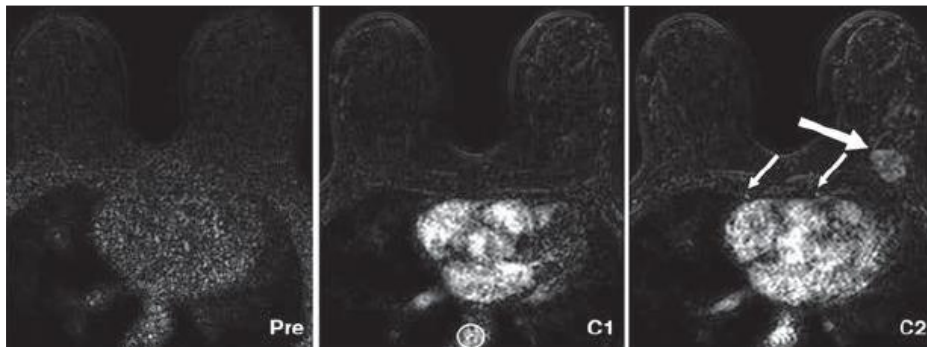
Table 2 Severity of stress in a population of high-risk women presenting for their first screening MRI

Clinical significance	IES score	N	%
None	0	15	14.6
Subclinical	1–15	43	41.7
Minor	16–25	22	21.3
Moderate	26–44	20	19.4
Severe	>44	3	2.9
Total		103	100

	Baseline Mean (SD)	At MRI 2 Mean (SD)	Change in stress	P- value
MRI 1 normal (All, $n = 32$)				
Intrusion	10.5 (8.5)	7.8 (6.9)	−2.7	0.20
Avoidance	9.1 (7.1)	10.4 (8.4)	+1.3	0.35
Total IES	19.6 (13.8)	18.1 (14.1)	−1.5	0.50
Mutation carriers (MRI 1 normal) ($n = 2$)				
Intrusion	13.5 (14.8)	18 (15.5)	+4.5	0.18
Avoidance	14.5 (19.1)	17 (12.7)	+2.5	0.66
Total IES	28 (33.9)	35 (28.3)	+7	0.18
MRI 1 abnormal (All, $n = 34$)				
Intrusion	5.7 (7.1)	5.1 (6.1)	−0.6	0.51
Avoidance	6.5 (7.6)	9.5 (8.4)	+3.0	0.03
Total IES	12.3 (13.6)	14.6 (13.4)	+2.4	0.14
Mutation carriers (MRI 1 abnormal) ($n = 7$)				
Intrusion	6.5 (5.9)	8.1 (6.6)	+1.6	0.50
Avoidance	8.6 (5.8)	15.6 (8.9)	+7	0.07
Total IES	15.1 (10.5)	23.7 (13.9)	+8.6	0.08

2 pistes

- Protocole « abrégé »
 - 2 temps après injection
 - Réponse binaire
- Imagerie ultra- rapide
 - Séquence dynamique de 7 secondes
- Tps d'examen / 2, Tps lecture <3min (L2)



Kuhl CK et al. JCO 2014; 32: 2304-10
Abe H et al. AJR 2016; 207: 1159-66

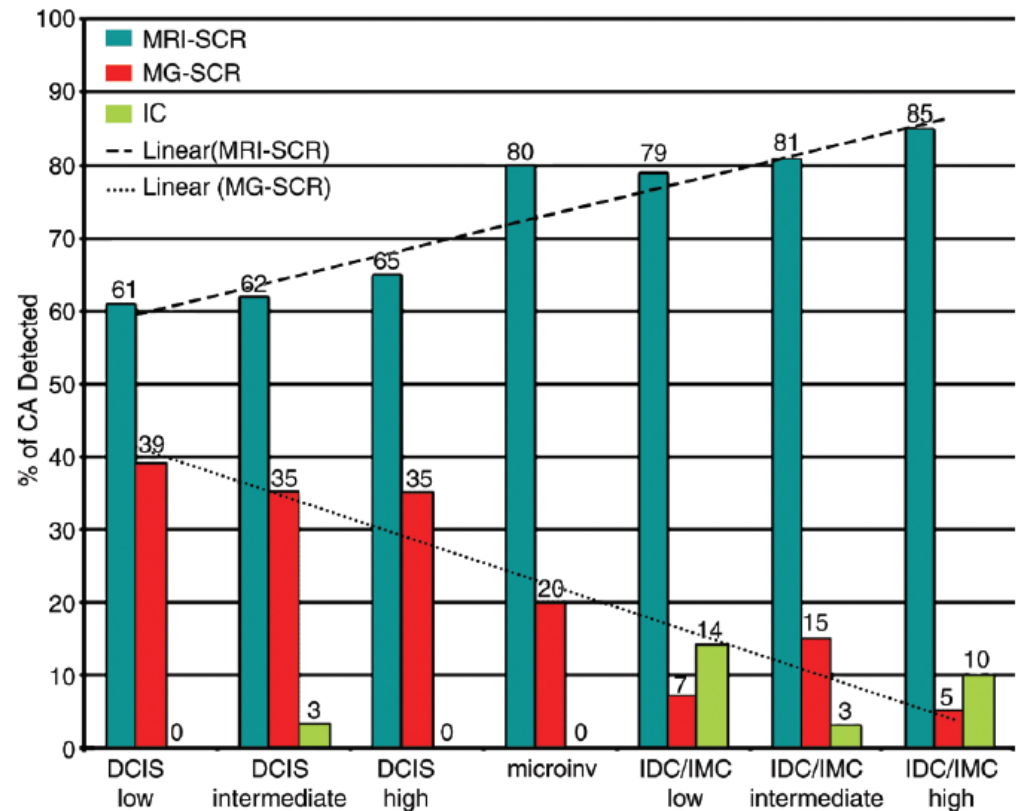
Janice S. Sung, MD
 Sarah Stamler, MD
 Jennifer Brooks, PhD
 Jennifer Kaplan, MD
 Tammy Huang, MD
 D. David Dershaw, MD
 Carol H. Lee, MD
 Elizabeth A. Morris, MD
 Christopher E. Comstock, MD

Volume 280: Number 3—September 2016

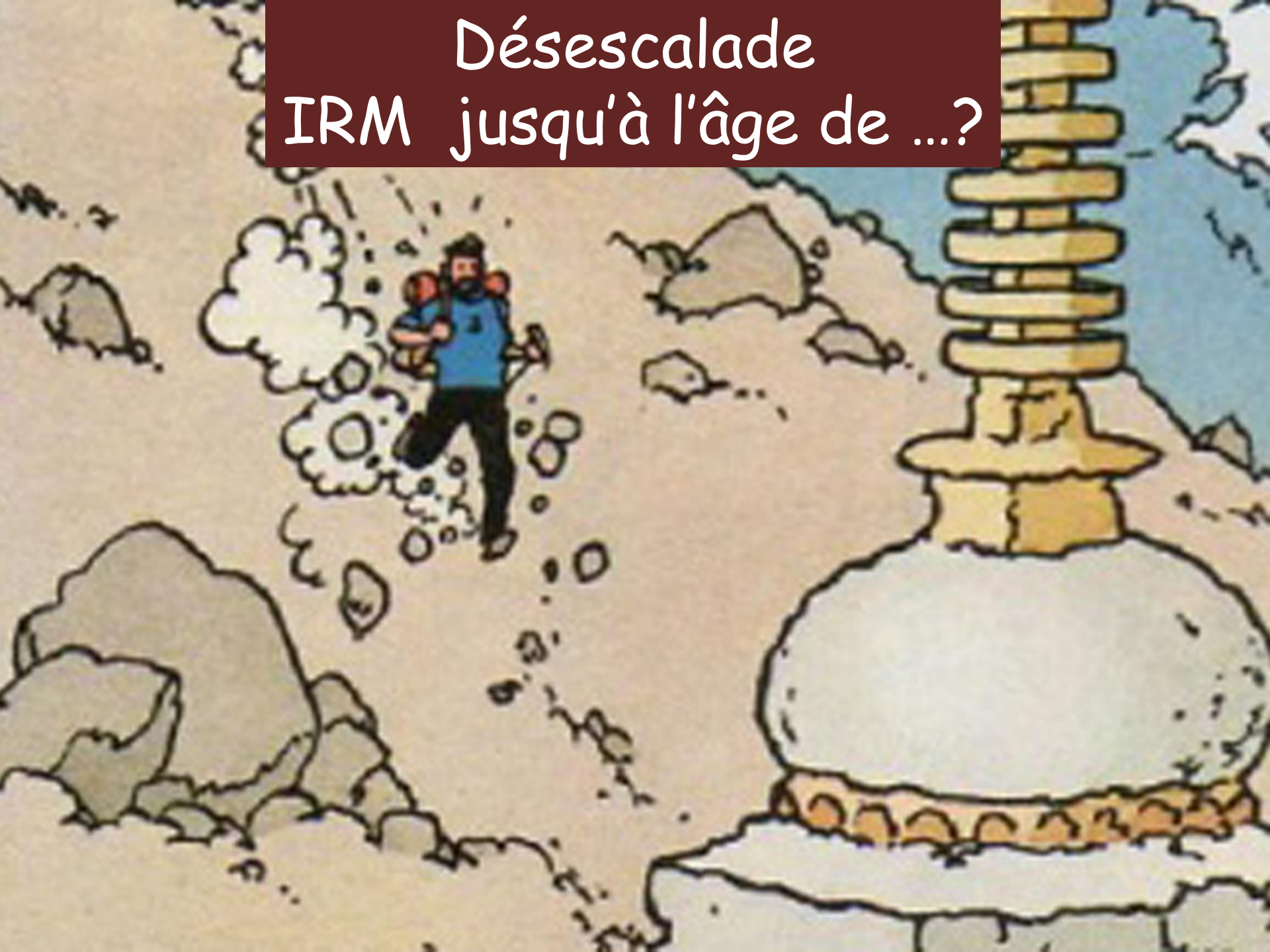
Breast Cancers Detected at Screening MR Imaging and Mammography in Patients at High Risk: Method of Detection Reflects Tumor Histopathologic Results¹

Radiology

- A combined breast cancer screening program with annual MR imaging and mammography reduced the interval cancer rate compared with that in the general population.
- Because breast MR imaging allows detection of 118 or 144 (82%) invasive cancers, and most of the cancers detected at mammography were ductal carcinoma in situ, annual breast MR imaging may be the most effective single modality to screen women at high risk for biologically important invasive cancers.



Désescalade
IRM jusqu'à l'âge de ...?



Magnetic Resonance Imaging Improves Breast Screening Sensitivity in *BRCA* Mutation Carriers Age ≥ 50 Years: Evidence From an Individual Patient Data Meta-Analysis

Xuan-Anh Phi, Nehmat Houssami, Inge-Marie Obdeijn, Ellen Warner, Francesco Sardanelli, Martin O. Leach, Christopher C. Riedl, Isabelle Trop, Madeleine M.A. Tilanus-Linthorst, Rodica Mandel, Filippo Santoro, Gek Kwan-Lim, Thomas H. Helbich, Harry J. de Koning, Edwin R. Van den Heuvel, and Geertruida H. de Bock

Characteristic	Total Group (N = 1,951)		Women Diagnosed With Breast Cancer (n = 183)*	
	No.	%	No.	%
Age at study entry, years				
Median	41		45	
IQR	34-49		38-51	
< 40	864	44.3	70	38.3
40-49	650	33.3	70	38.3
50-59	329	16.9	33	18.0
≥ 60	108	5.5	10	5.4
Gene mutation				
<i>BRCA1</i>	1,219	62.5	112	61.2
<i>BRCA2</i>	732	37.5	71	39.0

Table 4. Sensitivity and Specificity of Mammography and MRI in Women With *BRCA1/2* Mutations

Age (years)	Mammography				MRI				MRI Plus Mammography			
	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI
All ages	39.6	30.1 to 49.9	93.6	88.8 to 96.5	85.3 ^a	69.1 to 93.8	84.7 ^b	79.0 to 89.1	93.4 ^a	80.2 to 98.0	80.3 ^c	72.5 to 86.2
< 50 (n = 1,514)	40.0	30.5 to 50.3	93.0	87.8 to 96.0	85.7 ^a	69.4 to 94.1	83.5 ^d	77.6 to 88.1	93.2 ^a	79.3 to 98.0	78.7 ^a	70.6 to 85.0
≥ 50 (n = 437)	38.1	22.4 to 56.7	95.9 ^a	92.1 to 97.9	84.4 ^f	61.8 to 94.8	88.5 ^{gh}	83.5 to 92.2	94.1 ^a	77.7 to 98.7	85.3 ^h	78.5 to 90.2

France: nouvelle recommandation=> IRM jusqu'à 65 ans

Impact sur la Survie

- Oui pour *BRCA2*
- ???? pour *BRCA1*
 - Progr Norvégien (2001-2011, n= 802)
 - Survie à 5 ans : 75% (IC: 56- 86%)
 - Survie à 10 ans: 69% (IC: 48-83%)

Evans DG et al. Hered Cancer Clin Pract 2016; 14:8

Moller P et al. Breast Cancer Res Treat 2013; 139: 155-61

Passaperuma K et al. Br J Cancer 2012; 107: 24- 30

Coût / Efficacité

- STIC IRM (933 femmes à très haut risque)
 - coût additionnel à consentir pour détecter un cancer supplémentaire par IRM = 15 146 €
- Programme français du DO (chiffres 2008)
 - Coût d'un cancer dépisté = 13 510 €



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Questions / Réponses

**Participation au dépistage du cancer du sein :
Recommandations de la HAS pour les femmes de 50 à 74 ans**

Un Rendez- Vous Manqué....

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2016-1185 du 30 août 2016 relatif à la participation des assurés pour les frais liés au dépistage spécifique du cancer du sein en cas de risque élevé

Notice : le présent décret définit les situations cliniques dans lesquelles est supprimée la participation des assurés aux frais relatifs à certains actes techniques nécessaires au dépistage du cancer du sein (mammographie annuelle et, le cas échéant, échographie) : antécédent familial de cancer du sein ou de l'ovaire et lorsque l'assuré est porteur d'une mutation constitutionnelle prédisposant au cancer du sein ; antécédent familial de cancer du sein ou de l'ovaire et lorsqu'une évaluation par un onco-généticien démontre un risque personnel élevé ou très élevé de cancer du sein ; antécédent personnel d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire in situ.

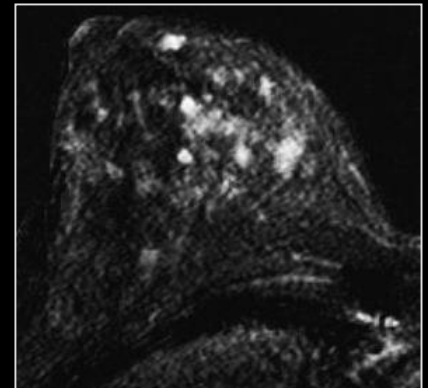
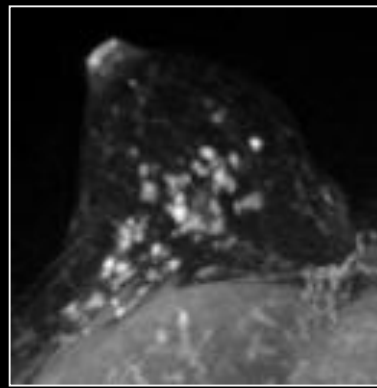
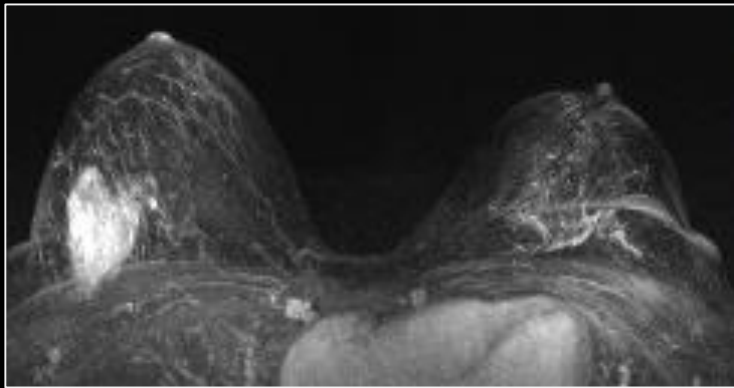
« Après avoir vérifié que l'assuré relève de l'une des situations mentionnées aux a à c, le service du contrôle médical lui délivre une attestation de prise en charge à présenter au médecin pratiquant les actes techniques. »

Fait le 30 août 2016.

Un % Faible Reste Très Difficile à Surveiller....

Rehaussement Matriciel (faux positifs +++)

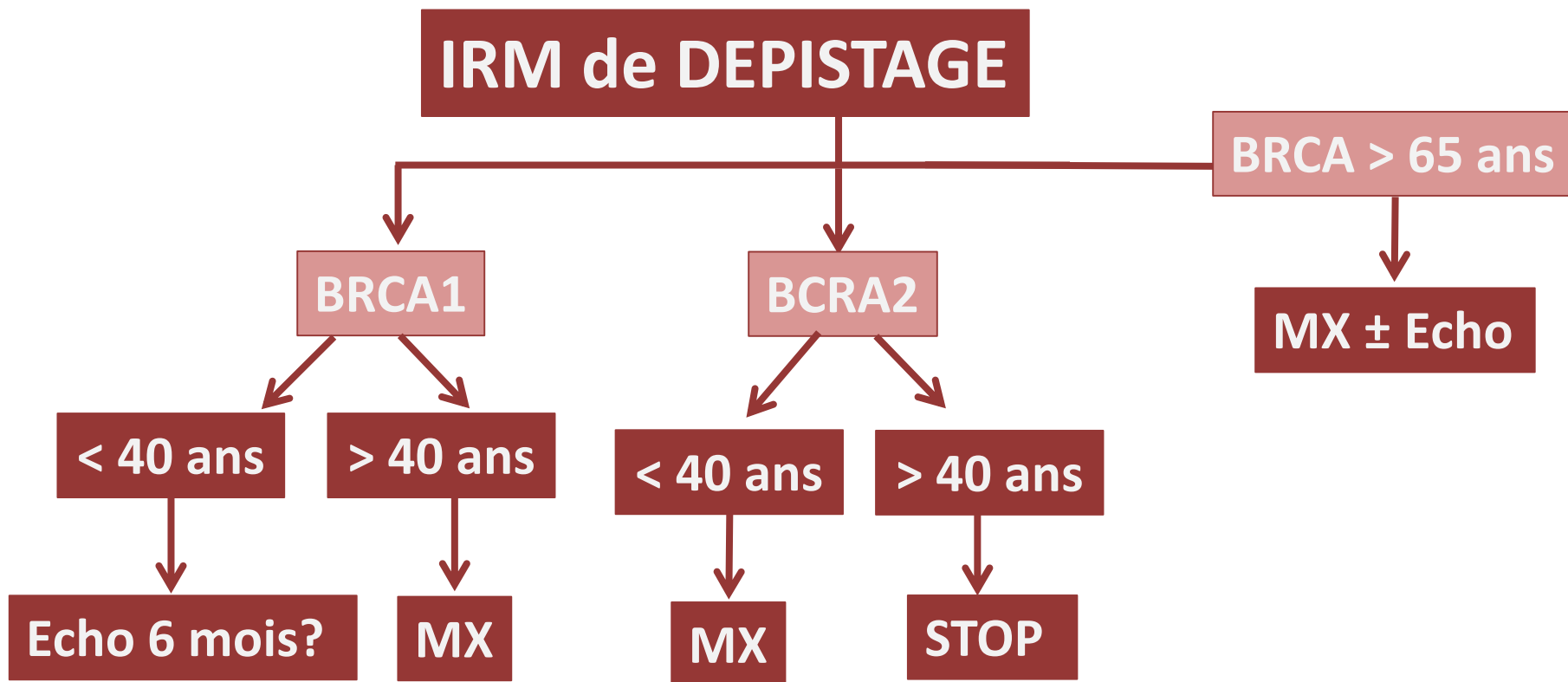
Type d'Anomalie IRM (20 experts, 2014)	ACR2	ACR3
Foyers multiples, diffus, bilatéraux > 5 mm	60%	40%
Rehaussement homogène, régional, unilatéral cinétique ascendante	10%	80%
	10% difficile !	



Avancée de l'âge de l'annexectomie prophylactique
Mise sous Tamoxifène

Schrading S et al. Radiology 2014; Volume 271 (1)

A EVALUER



Conclusions

- Information aux femmes
 - Evolutivité du protocole de surveillance
- S'appropriier la culture « dépistage »
 - Dépister les cancers « pertinents »
- Cohérence du discours inter- spécialités
- Désescalade = cahier des charges des radiologues?

Pederson HJ et al. Clin Breast Cancer 2015; 15: 348- 52