



International
Prevention
Research
Institute

Idée reçue?

Le dépistage organisé a diminué la mortalité par cancer du sein

Prof. Philippe Autier, MD, PhD.

Strathclyde Institute for Global Public Health at iPRI
International Prevention Research Institute (iPRI), Lyon (France)

Quelques indications sur le Dr Philippe Autier...

- 1992-96: Responsable du Projet Bruxellois de Dépistage du cancer du sein;
- 2002: Publication de l'évaluation du programme de dépistage mammographique du Luxembourg ans l'IJC, montrant ses bonnes performances;
- 2005-10: Chef du groupe d'épidémiologie des populations au CIRC (Lyon);
- 2005: Début des travaux sur le dépistage des cancers en 2005 avec la conviction que le dépistage mammographique est efficient selon les critères édictés par le "Handbook on breast cancer screening" du CIRC publié en 2002

Objectifs du dépistage des cancers

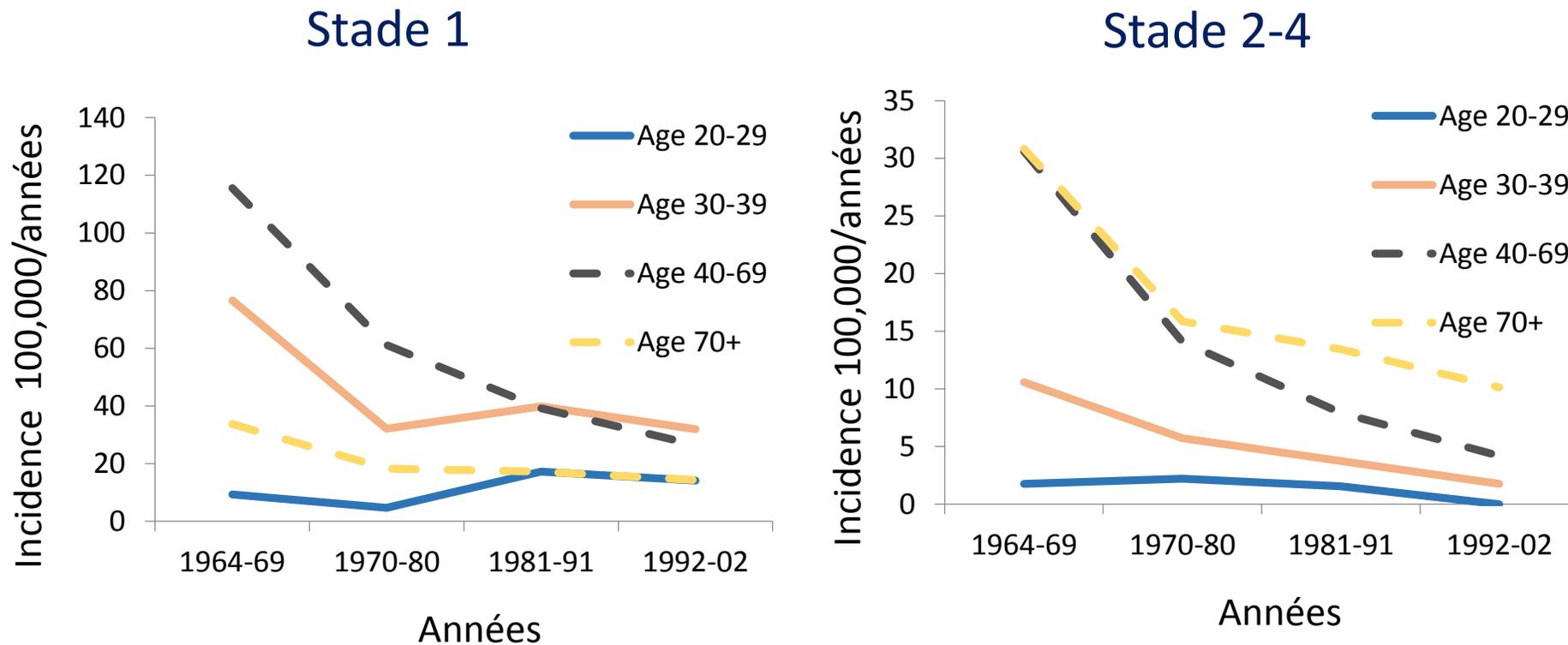
1. Empêcher le décès par cancer grâce à sa détection à un stade précoce quand il est encore curable → Prévention des cancers avancés, c'est-à-dire avec métastases disséminées dans les ganglions lymphatiques ou dans les organes distants.

→ Un dépistage efficient implique la réduction de l'incidence des cancers avancés.

2. Permettre des traitements moins invasifs et avec moins d'effets secondaires.

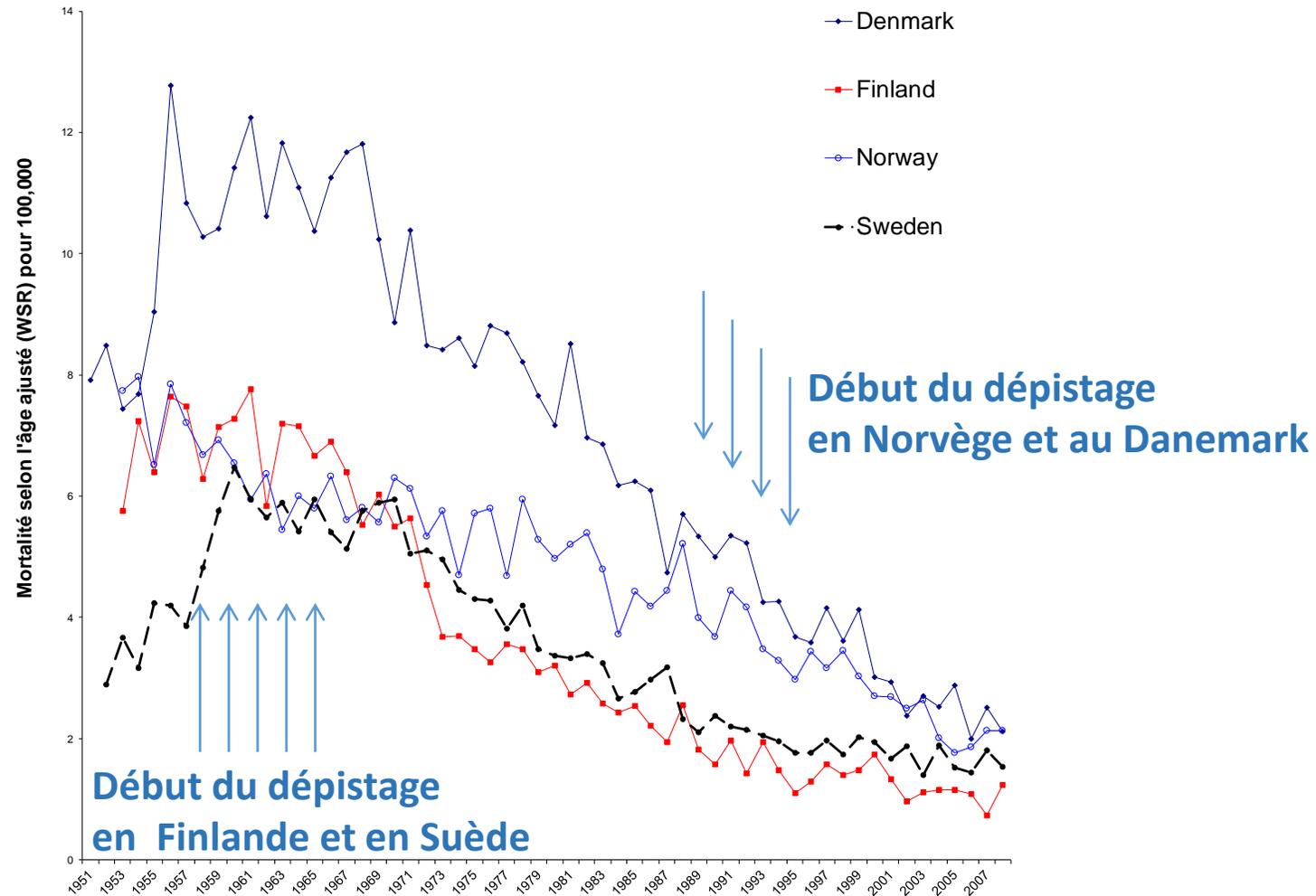
Incidence du cancer du col utérin en Islande, où le dépistage cytologique a débuté en 1960

(Sigurdsson et al, 1995)



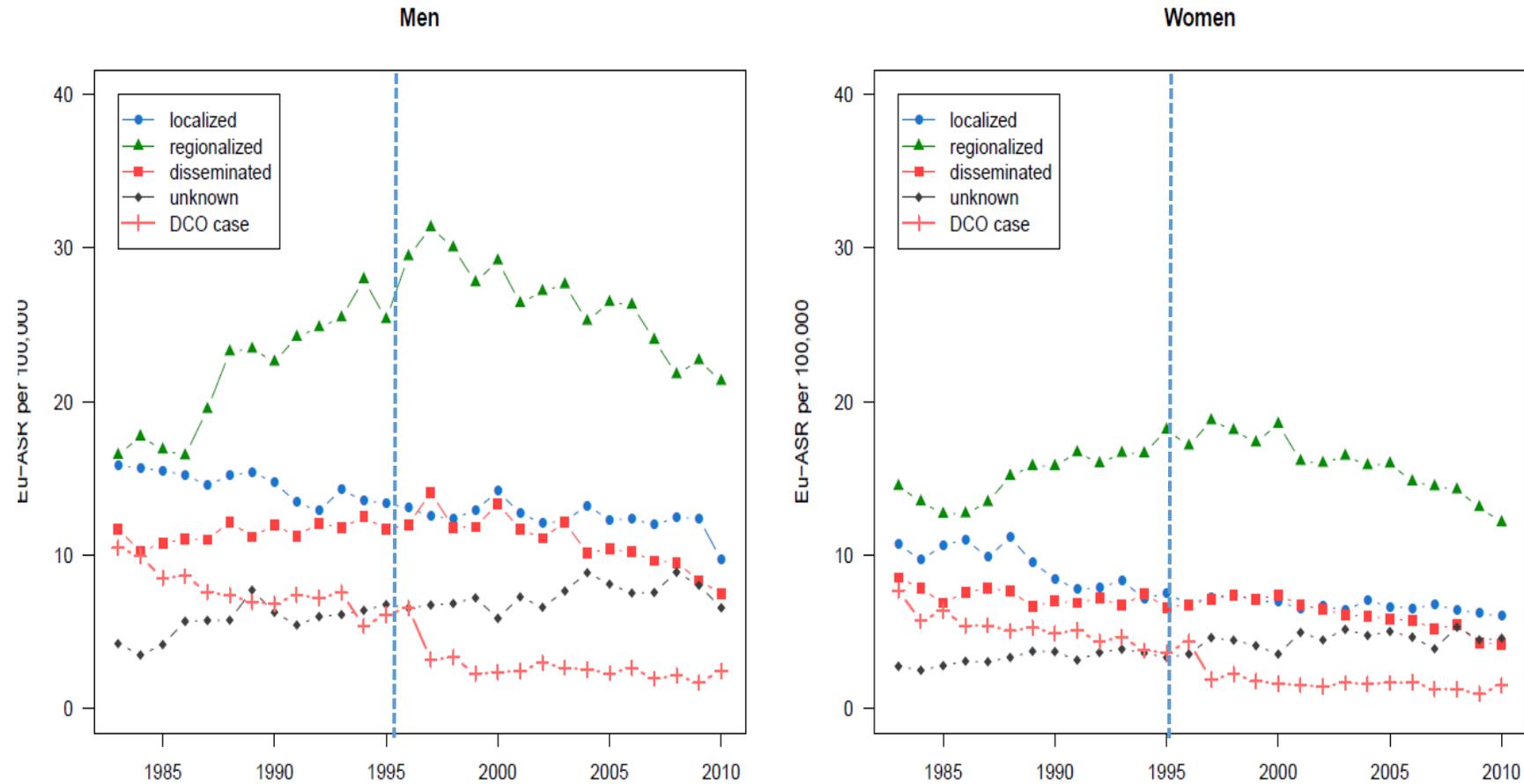
Mortalité par cancer du col utérin dans les pays nordiques

(Läärä et al, Lancet, 1996)

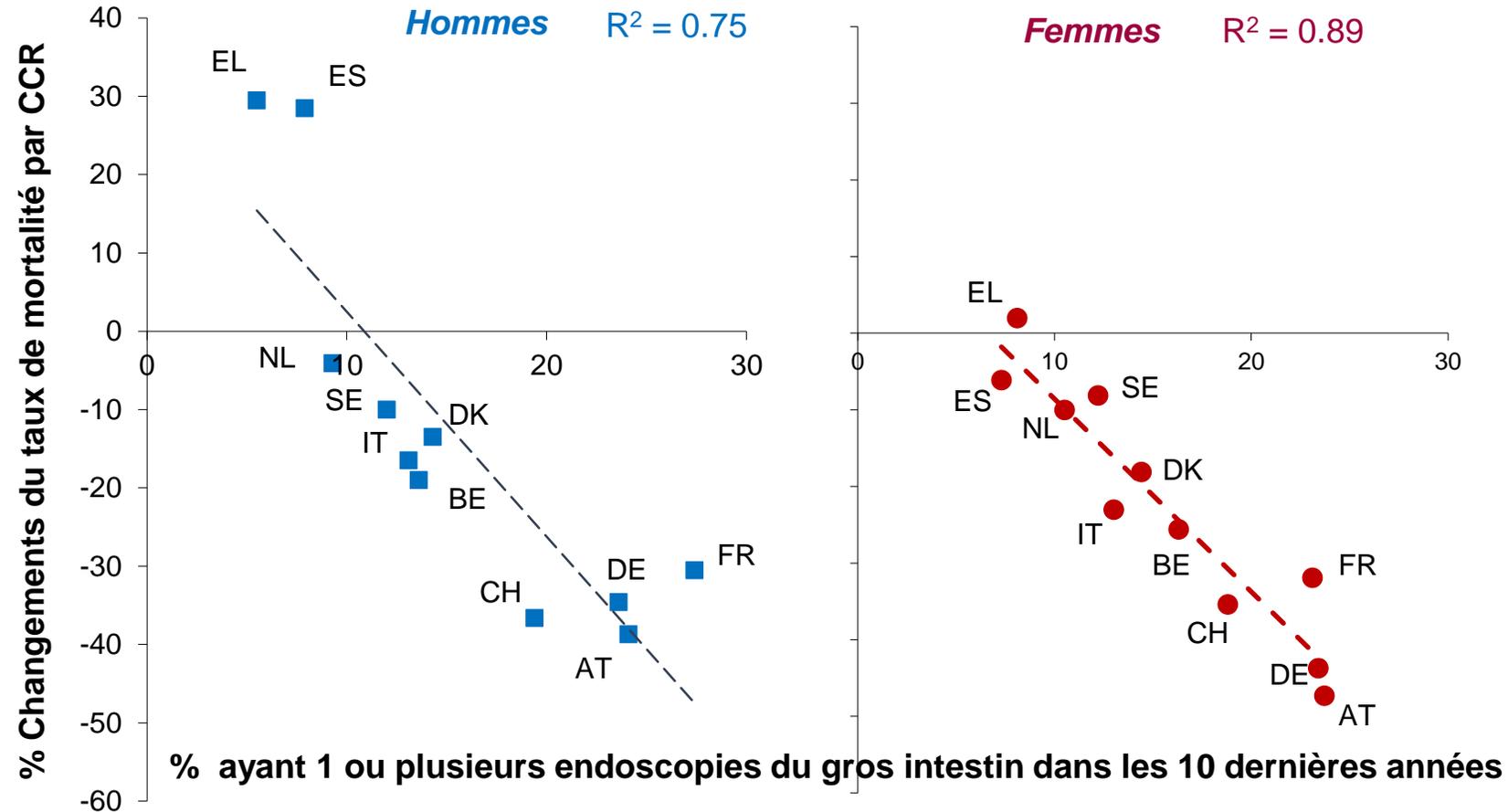


Autriche: incidence du cancer colorectal par stade

(Statistiques Autriche)

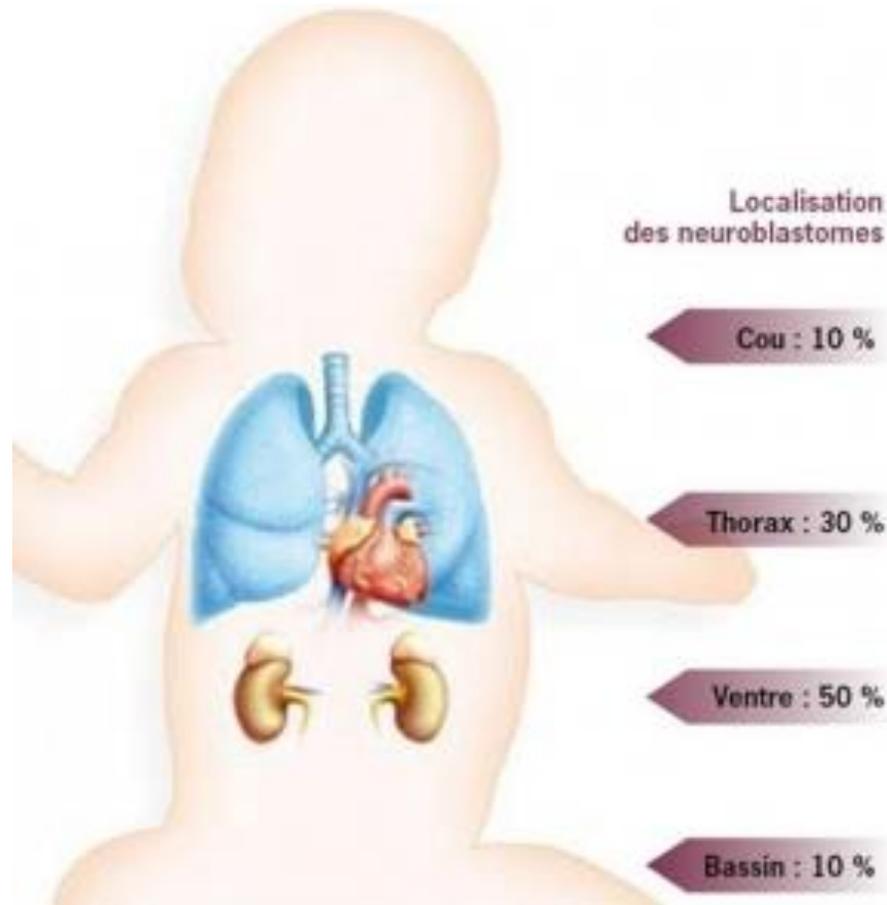


Proportions d'hommes et de femmes de 50 ans et plus qui, en 2004 et 2005, ont déclaré avoir passé un ou plusieurs examens endoscopiques du gros intestin (sigmoïdoscopie ou coloscopie) dans les 10 dernières années*, et changements (en %) de la mortalité par cancer colorectal de 1989 à 2010



*SHARE – www.share-project.org, summarised in Stock & Brenner, Endoscopy 2010

Le **neuroblastome**: cancer extra-cranien le plus fréquent avant l'âge de 5 ans (130 à 150 cas par an en France, dont la moitié avant 2 ans)

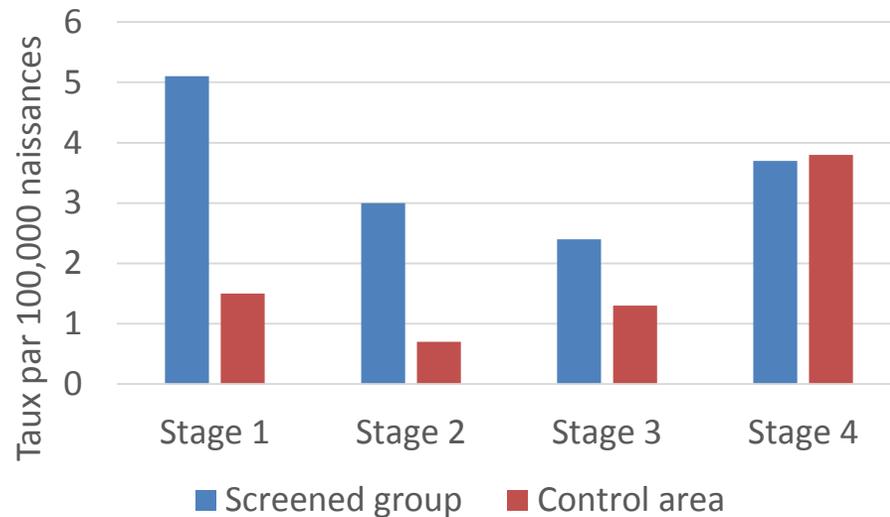


Dépistage du neuroblastome

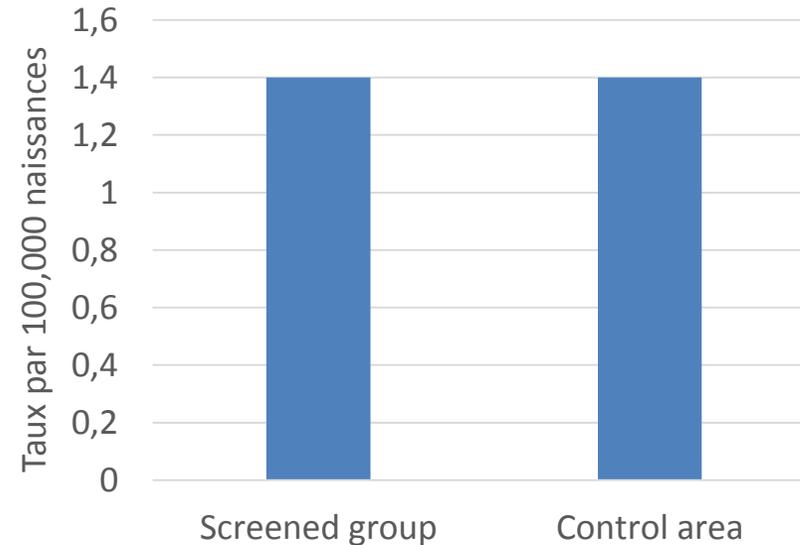
- Les enfants avec neuroblastome ont une concentration élevée de métabolites des catécholamines dans les urines (acide vanylmandélique et homovanilique)
- Dans les années 1980, promotion du dépistage de tous les enfants âgés de 1 an pour détecter une concentration élevée de catécholamines dans les urines.
- Programmes organisés mis en place au Japon (1970), au Canada (surtout au Québec de 1989 à 1994), et en Allemagne (1995).

Dépistage du neuroblastome chez les enfants âgés de 1 an (German Neuroblastoma Screening Project, Schilling, NEJM, 2002)

- Incidence
1995-2000
Enfants 12-60 mois



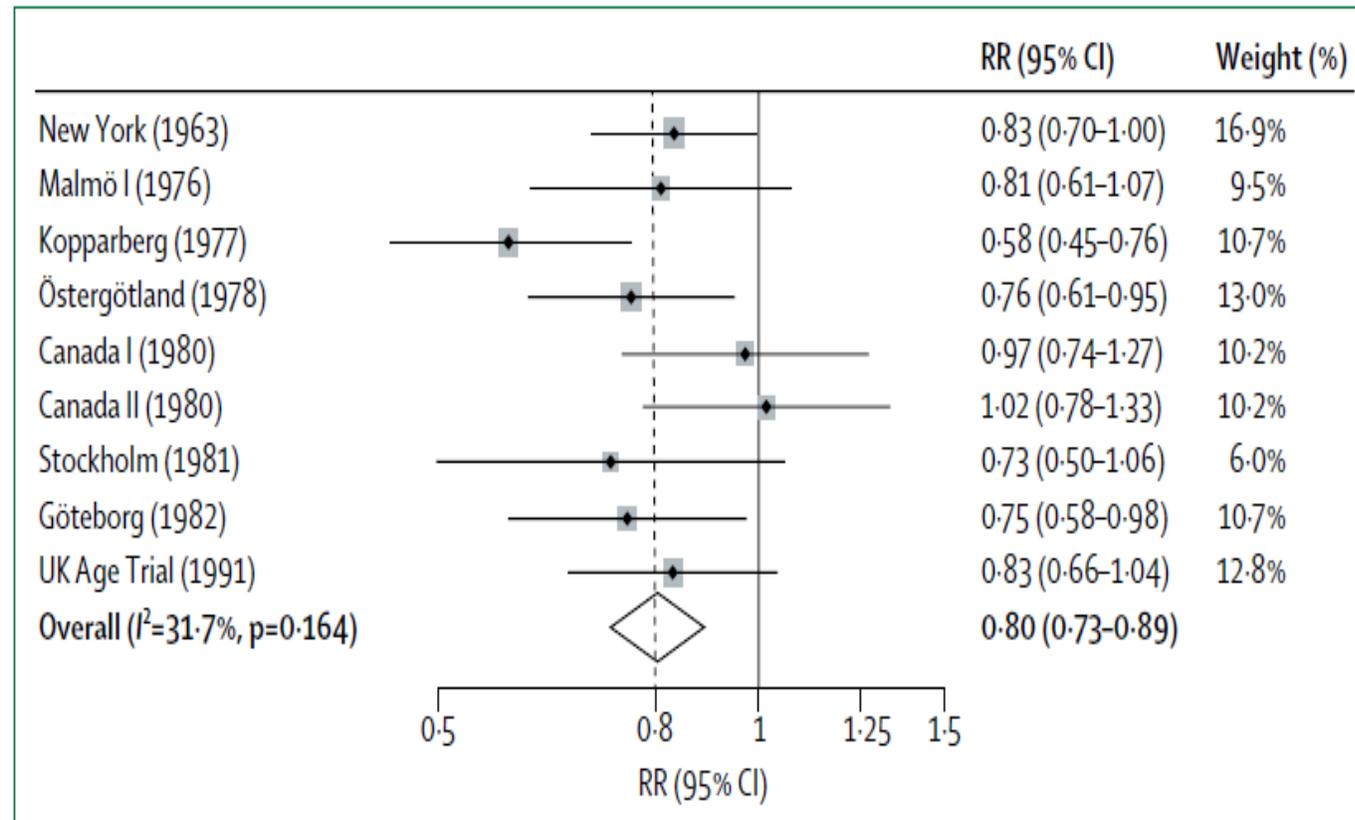
- Mortalité
1995-2000
Enfants 12-60 mois



Tous les programmes de dépistage du neuroblastoma ont été
interrompus début des années 1990

Essais randomisés sur le dépistage du cancer du sein: méta-analyse de la mortalité par cancer du sein après 13 ans de suivi (adapté du Cochrane Review, Independent UK Panel, Lancet, 2012)

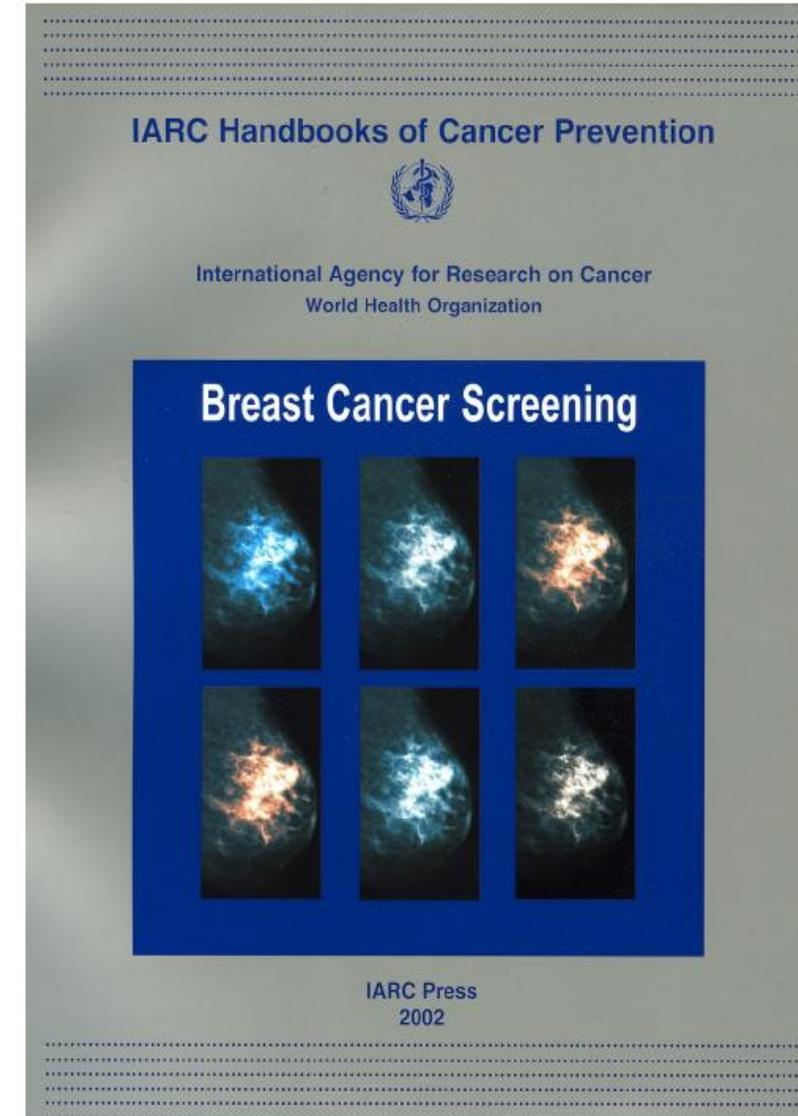
20 à 25% de réduction de la mortalité par
cancer du sein si >70% des femmes de 40 à 74
ans participent au dépistage



!!! Crise en 2000: **Groupe Cochrane Nordique**
(Gotzsche & Olsen, Lancet, 2000): Mammography
screening is not justifiable because most randomised
trials do not meet minimal quality criteria and thus,
their results are biased. 

Le Handbook de 2002 a concédé que les essais
randomisés souffraient d'imperfections, mais
ces imperfections n'invalidaient pas la
conclusion générale que le dépistage
mammographique est efficace

Réaction internationale en 2001



En 2002, très peu de données sur l'impact du dépistage MM dans les populations, donc le Handbook ne pouvait qu'émettre des recommandations sur les évaluations dans les populations

1. « ...the rate of advanced cancers is a useful determinant of [MMS] programme effectiveness. »
2. “Routine screening programmes can be evaluated most readily by time trends and differential mortality from the disease for which screening is being performed. Probably the best known is screening for cervical cancer (Laara et al., 1987)”
3. “Observational studies based on individual screening history, no matter how well designed and conducted, should not be regarded as providing evidence for an effect of screening”.

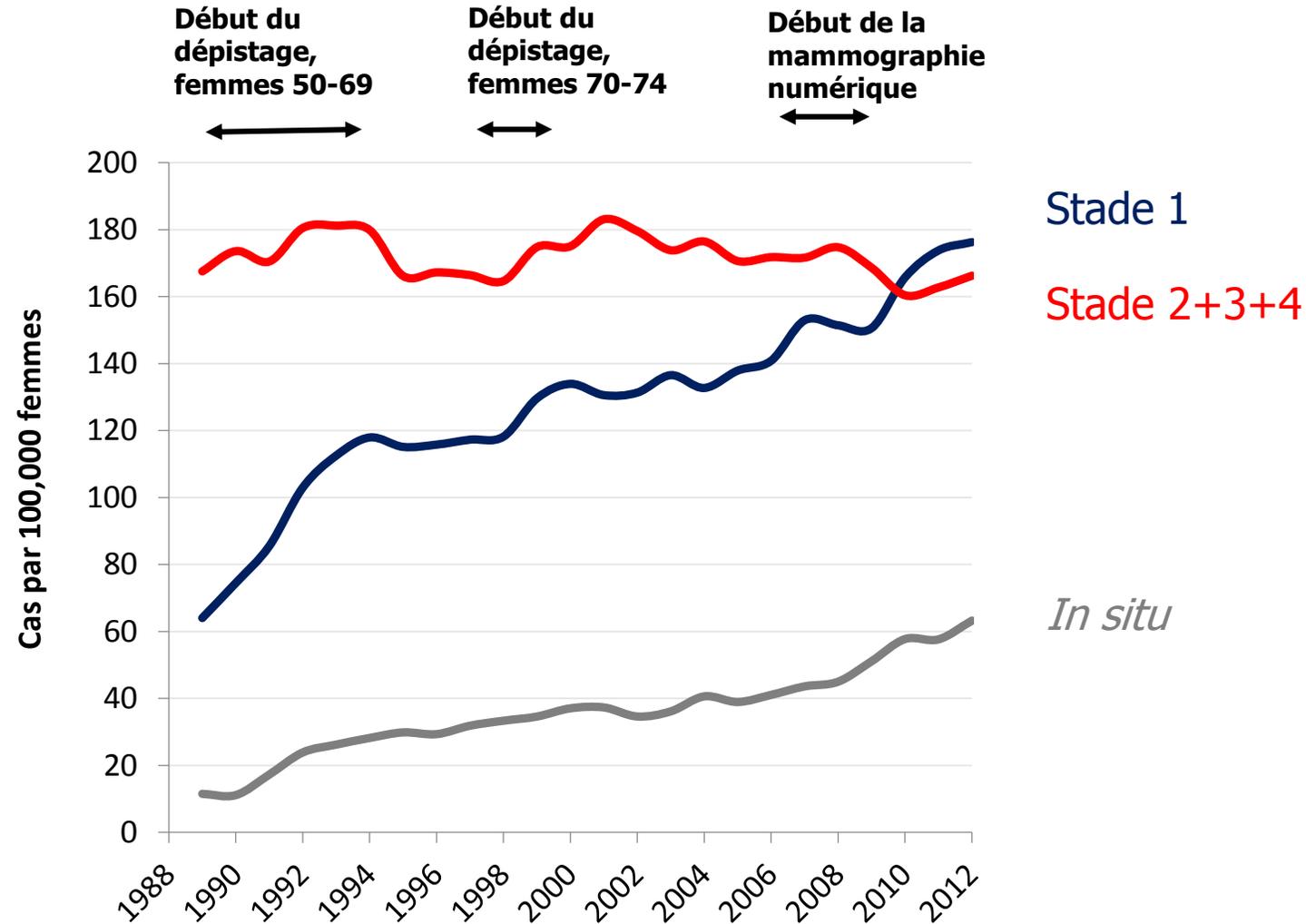
The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned?

Robert A. Smith, PhD^{a,*}, Stephen W. Duffy, MSc^b, Rhian Gabe, MPhil^b,
Laszlo Tabar, MD^c, Amy M.F. Yen, MSc^b, Tony H.H. Chen, PhD^d

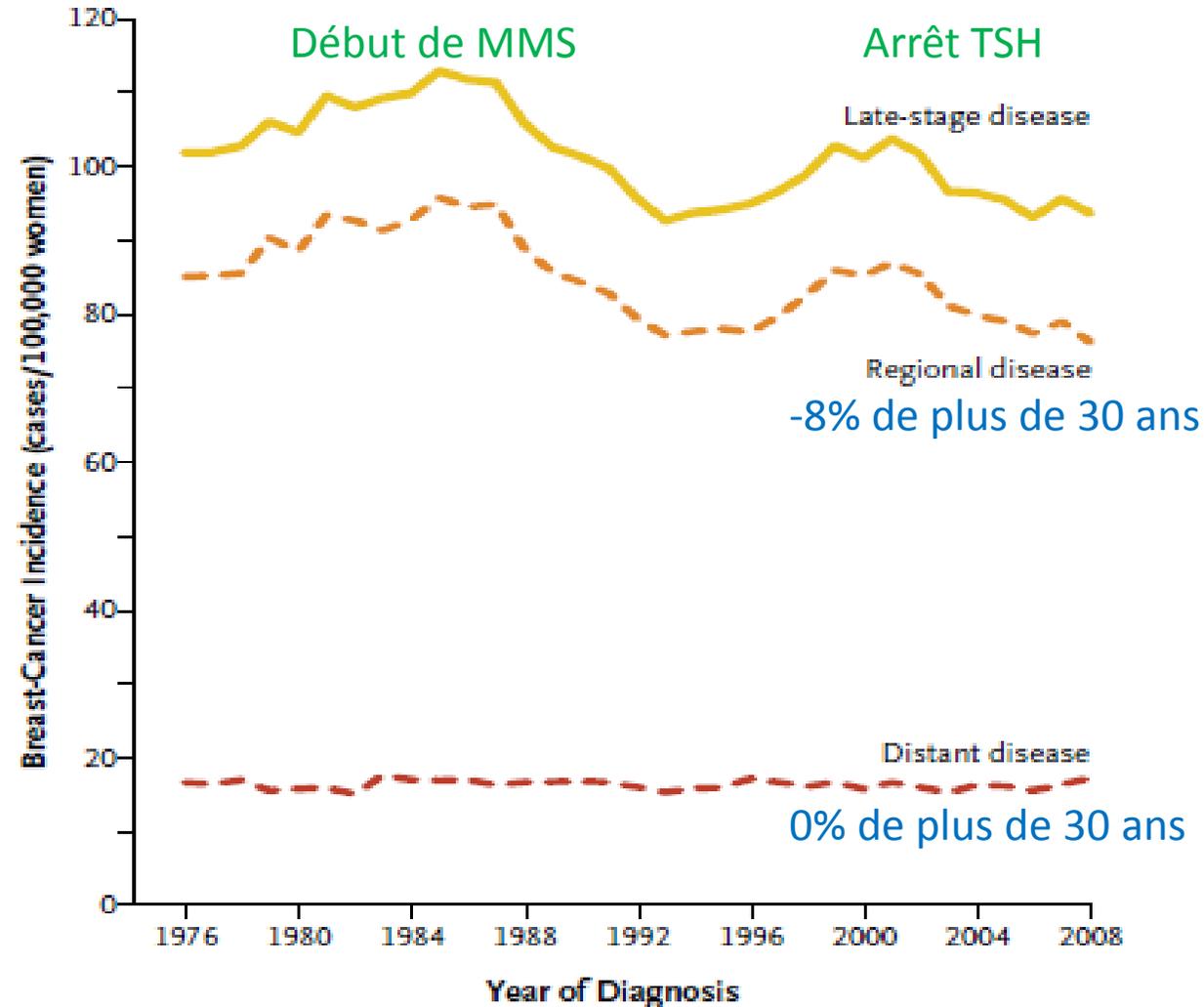
**“The key feature of a successful mammographic screening program
is a reduction in the incidence rate of advanced tumors.”**

L'élément clé d'un programme de dépistage mammographique réussi est
la réduction du taux d'incidence des tumeurs avancées.

Incidence du cancer du sein aux Pays-Bas chez les femmes de 50 ans et plus

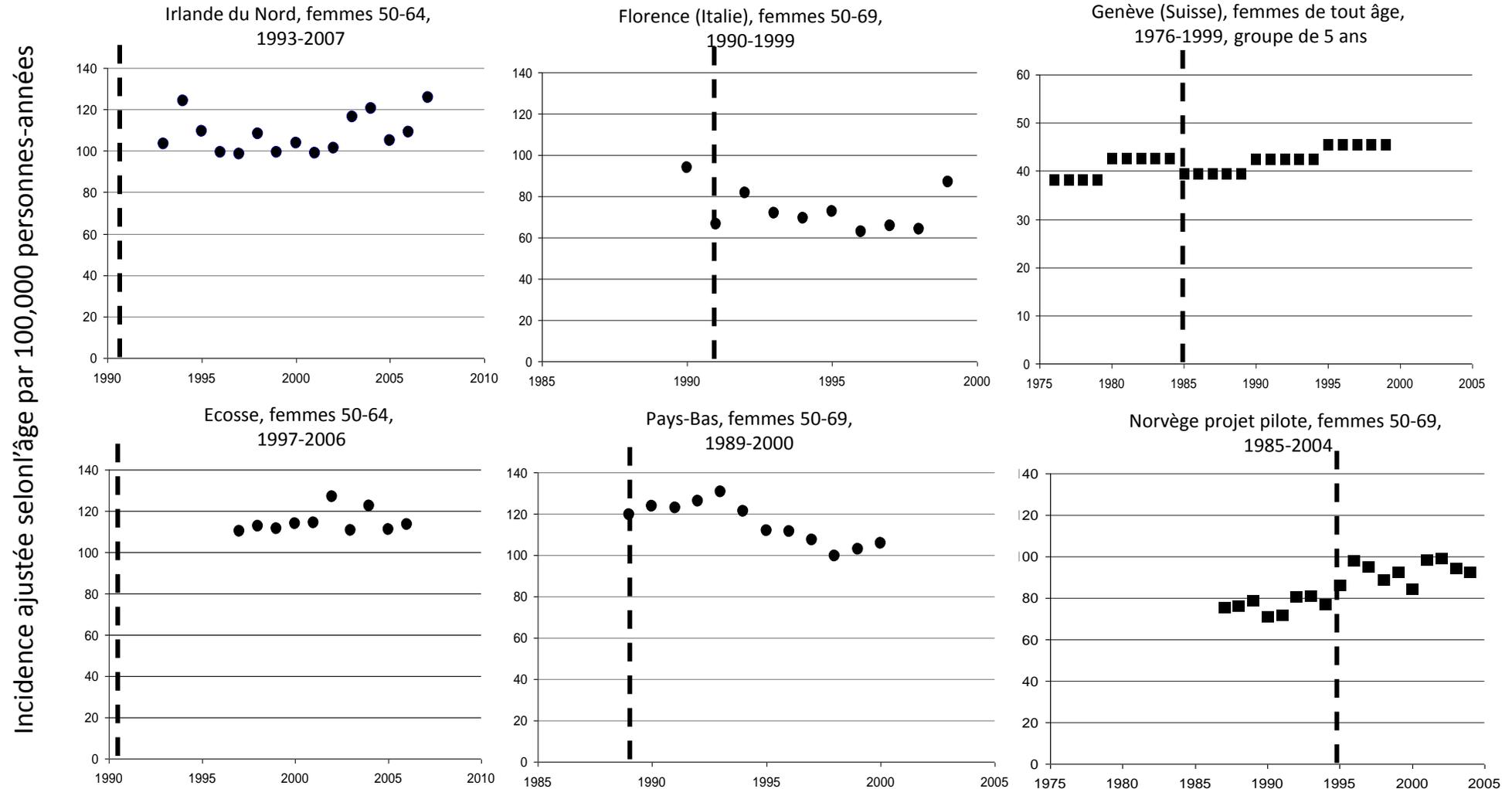


Tendances de l'incidence des cancers du sein avancés (cancer regional et distant) chez les femmes Américaines de 40 ans et plus (1976–2008) (Bleyer and Welsh, NEJM, 2012)



Taux d'incidence ajusté selon l'âge du cancer du sein avancé en Irlande du Nord, en Ecosse, à Florence (Italie), aux Pays-Bas, à Genève (Suisse) et en Norvège.

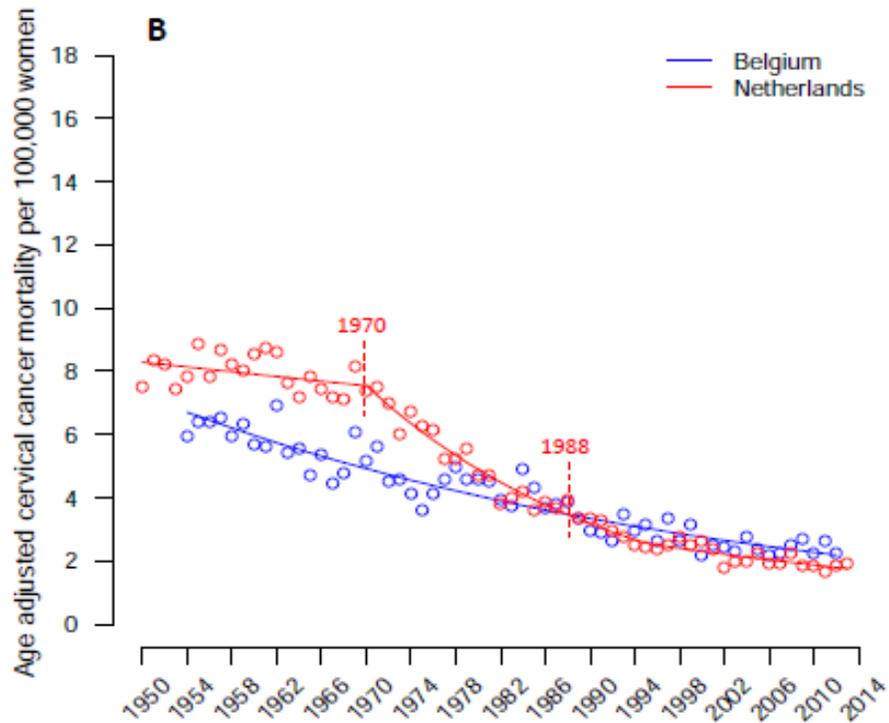
La barre verticale interrompue indique l'année de début de dépistage. Les critères du cancer avancé sont la taille de la tumeur > ou ≥ 20 mm (pointillé) ou cancer non-local (carré). Les taux ont été ajusté selon l'âge en utilisant la population standard mondiale (pour L'Irlande du Nord et l'Ecosse) et la population standard européenne (pour les Pays-Bas et Genève). Pour le projet pilote en Norvège et à Florence (Italie), aucune information sur l'ajustement selon l'âge n'a été donné.



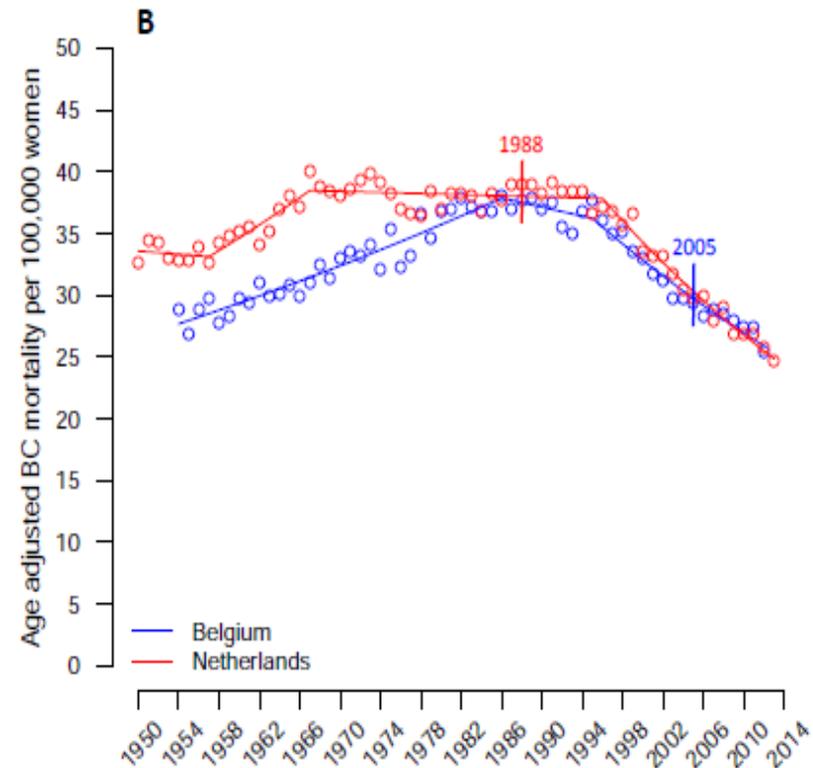
Evolution de la mortalité par cancer chez les femmes de tout âge en Belgique et aux Pays-Bas

(taux de mortalité ajusté sur l'âge - population standard Européenne)

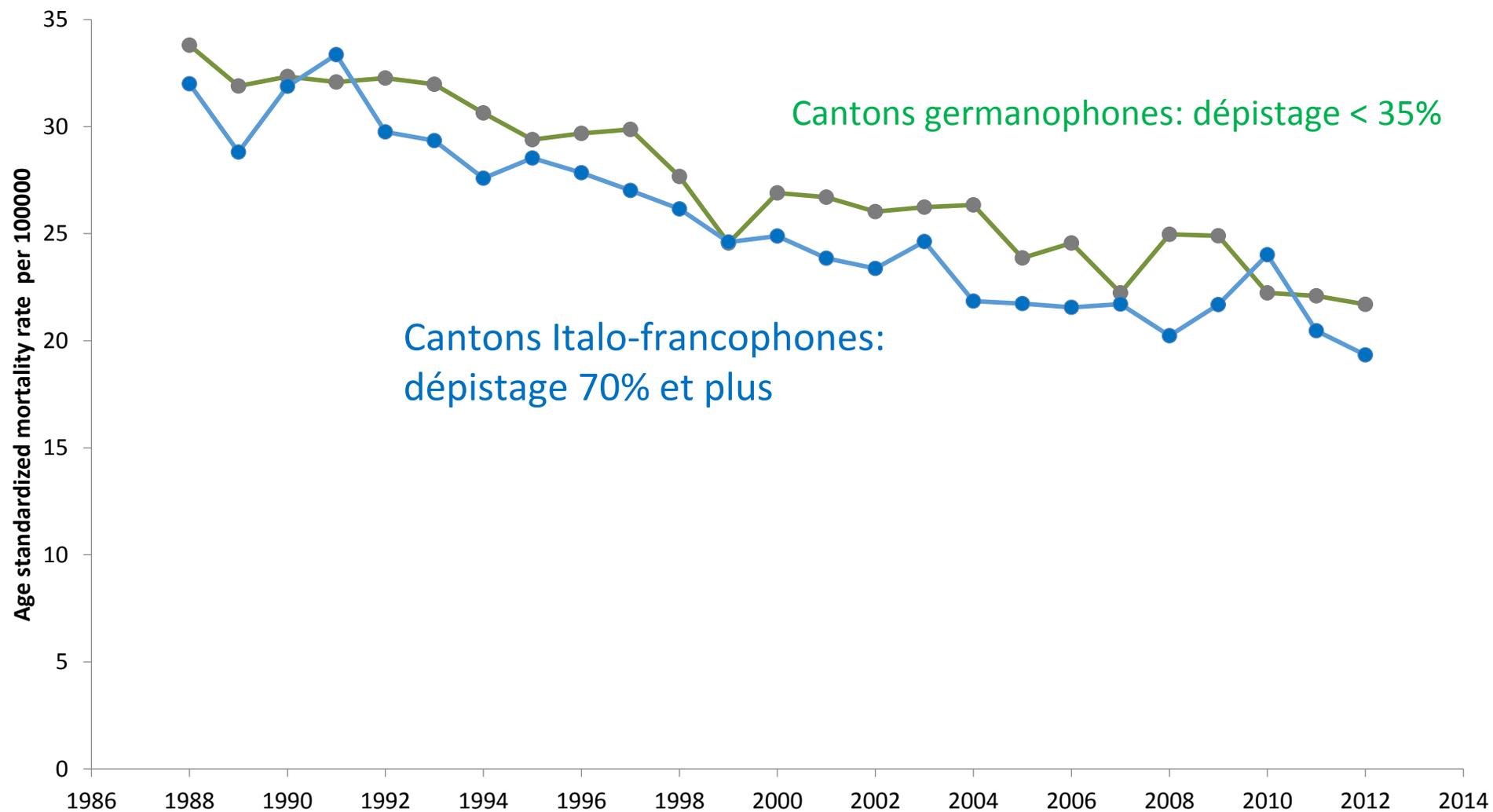
Cancer du col utérin



Cancer du sein



Mortalité par cancer du sein en Suisse (ajusté sur la European standard population), femmes de 0 à 95 ans, 1988-2012



Projections of the Breast Cancer Burden to U.S. Women: 1990-2000¹

LARRY G. KESSLER, SC.D., ERIC J. FEUER, PH.D., AND
MARTIN L. BROWN, PH.D.

*Applied Research Branch, National Cancer Institute, 9000 Rockville Pike, Building EPN,
Room 313, Bethesda, Maryland 20892*

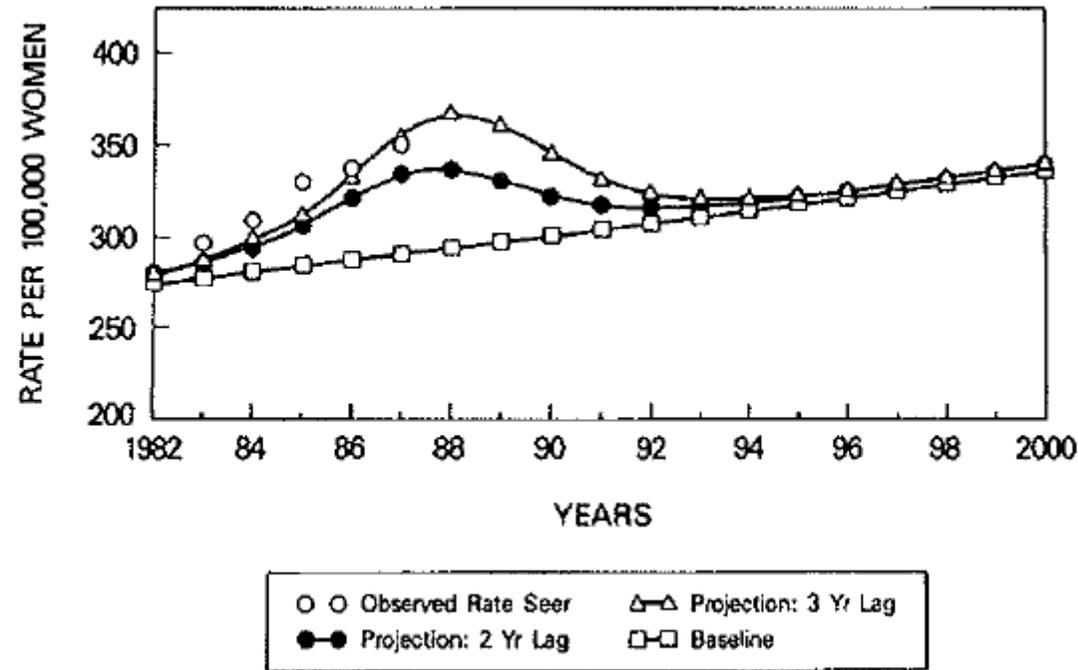
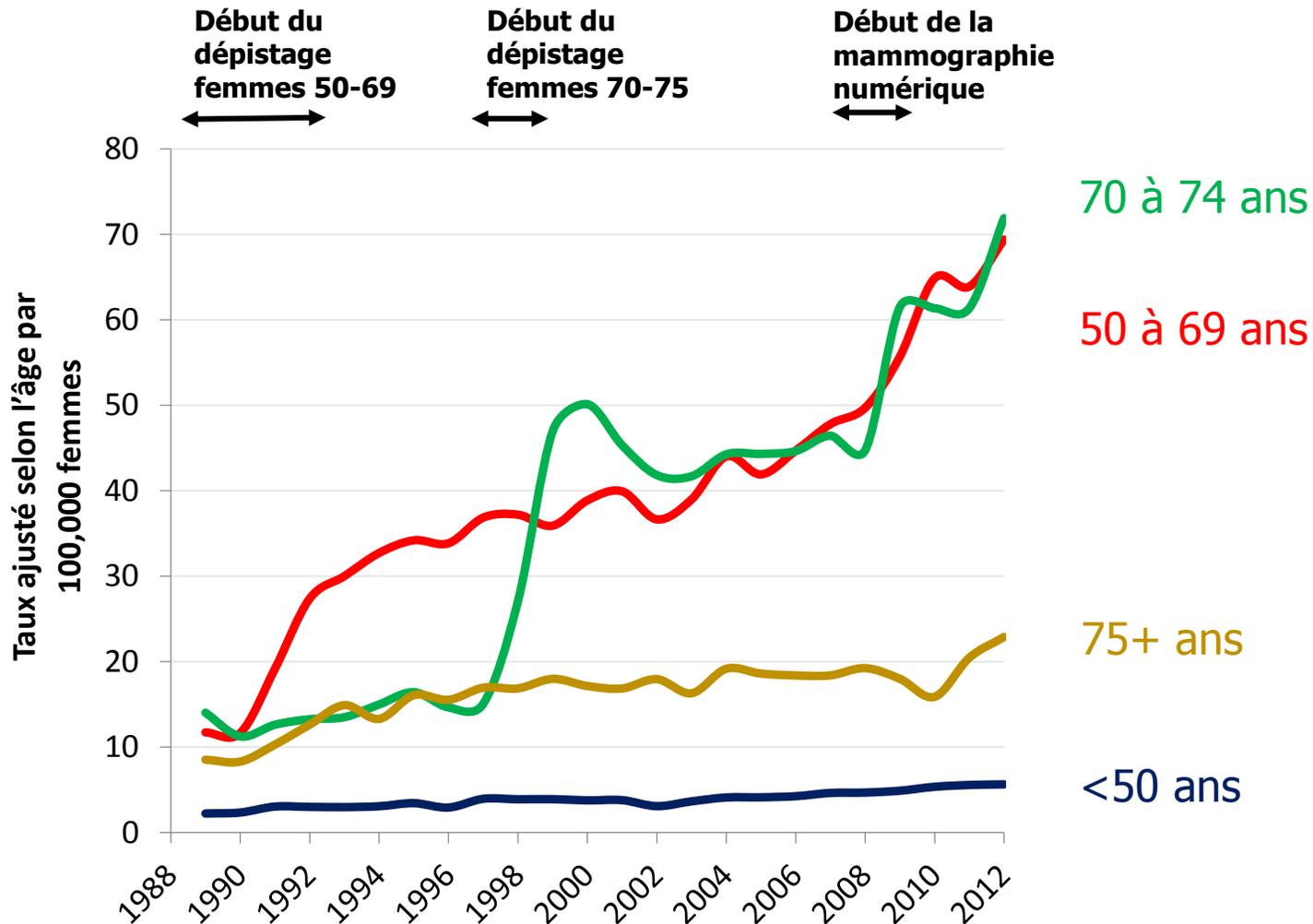
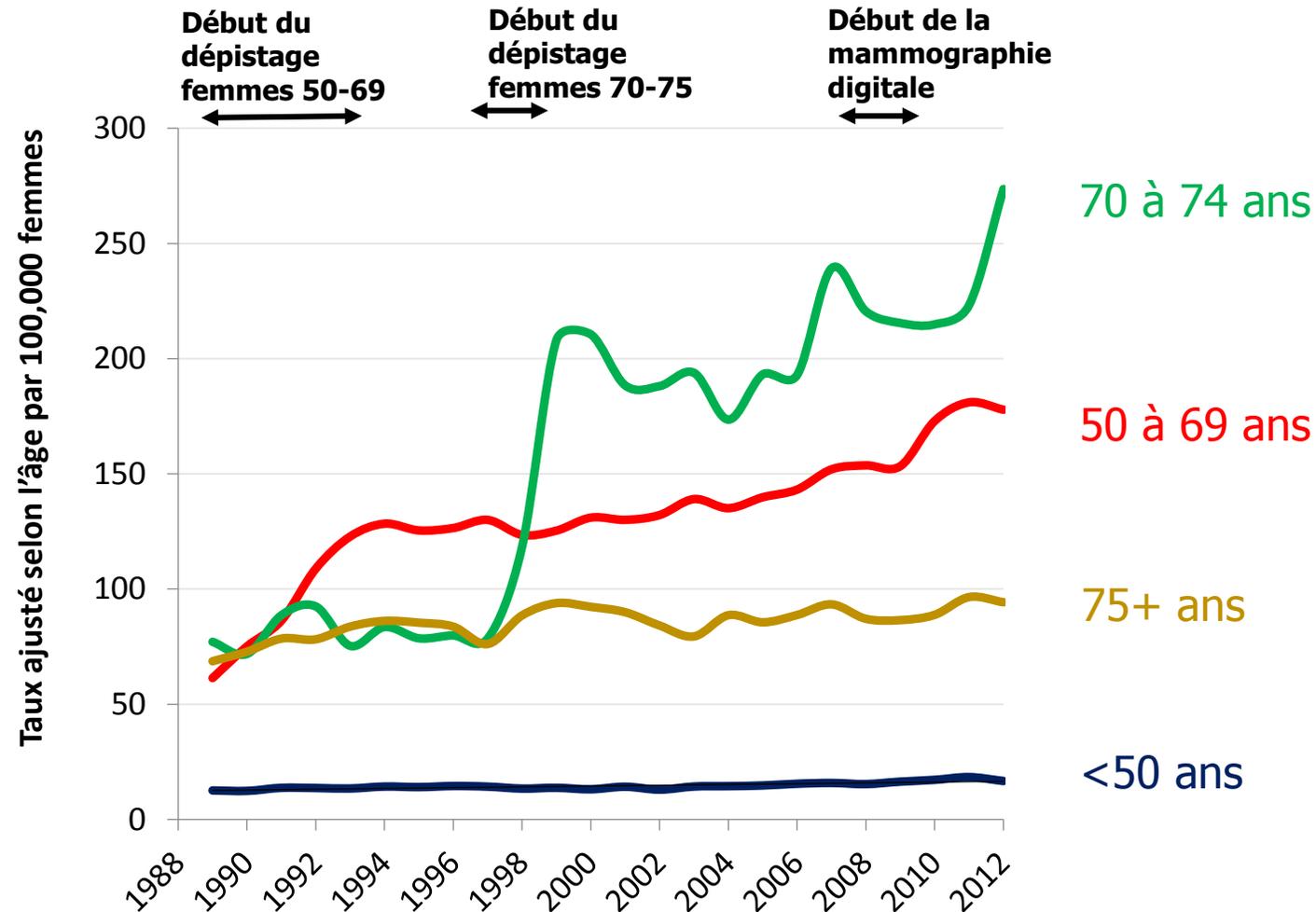


FIG. 3. Projections of breast cancer incidence: women ages 50 and over.

Incidence du cancer du sein in situ (ajusté selon l'âge) parmi les femmes de 50 ans et plus, Pays-Bas, 1989 à 2012



Incidence du cancer du sein de stade 1 (ajusté selon l'âge) parmi les femmes de 50 ans et plus, Pays-Bas, 1989 to 2012



Importance du surdiagnostic

Pour 10 cancers du sein in situ ou invasifs dépistés par la mammographie (avec ou sans examen par ultrason), **3 à 5 de ces cancers seraient du surdiagnostic.**

(estimations Norvège, USA, Independent Panel au RU, et par Autier et al pour les Pays-Bas)

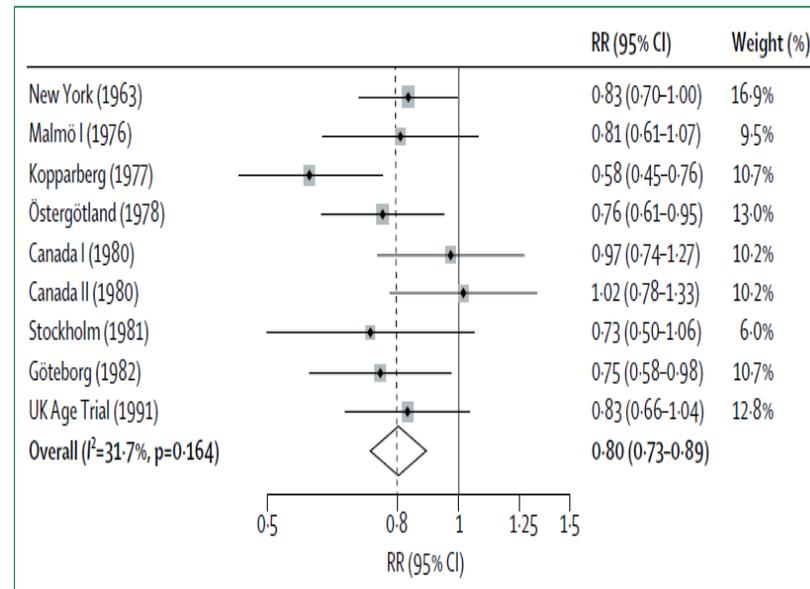
Bilan des dépistages des cancers

	Cancer du col utérin	Cancer du colon	Neuroblastome	Cancer du sein
	Cytologies; HPV	Sang occulte; endoscopies	Dosage catécholamines dans les urines	Mammographie
Incidence des cancers avancés	Diminution	Diminution	Pas de diminution	Pas de diminution ou limité
Influence sur la mortalité causée par le cancer	Oui	Oui	Non	Non ou limité
Incidence des cancers	Diminution	Diminution	Augmentation	Augmentation
Surdiagnostic	Limité	Limité	Important	Important

La seule différence entre le dépistage du neuroblastome et le dépistage du cancer du sein est l'existence des essais randomisés sur le dépistage du cancer du sein

QUI A RAISON ?

- Les essais randomisés en Suède, RU et USA sont corrects;
- Les essais randomisés canadiens sont "biaisés"



- Les deux essais canadiens sont corrects
- Malmö publié dans le BMJ est correct, Ensuite???
- Les autres essais randomisés en Suède, RU et USA sont "biaisés"

Première perspective (~Handbook de 2002): Les évaluations basées sur l'incidence des cancers avancés et la comparaison des tendances de mortalité par cancer du sein indiquent l'absence d'efficacité du dépistage mammographique,

→ Les essais randomisés conduits en Suède et en Angleterre sont biaisés et ont surestimés l'efficacité du dépistage mammographique.

Seconde perspective: Les essais randomisés conduits en Suède sont adéquats et ont démontré que le dépistage MM est efficace, donc:

- On change les méthodes d'évaluation → méthodes qui obtiennent les mêmes résultats que les essais randomisés suédois (« incidence-based » non contrôlées, études cas-témoin, modélisations).

>> **Contradiction**: quid alors de évaluations du dépistage des cancers du col utérin, colorectal et du neuroblastome?

Une approche critique des essais randomisés sur le dépistage du cancer du sein réalisés aux USA et en Suède indiquent que ces essais ont largement surestimés la réduction de mortalité que l'on peut attendre du dépistage mammographique

Statistical analyses in Swedish randomised trials on mammography screening and in other randomised trials on cancer screening: a systematic review

Philippe Autier^{1,2}, Mathieu Boniol^{1,2}, Michel Smans², Richard Sullivan³ and Peter Boyle^{1,2}

¹Institute of Global Public Health at iPRI, International Prevention Research Institute, University of Strathclyde, Ecully Lyon 69130, France



RESEARCH ARTICLE

Observed and Predicted Risk of Breast Cancer Death in Randomized Trials on Breast Cancer Screening

Philippe Autier^{1,2*}, Mathieu Boniol^{1,2}, Michel Smans², Richard Sullivan³, Peter Boyle^{1,2}

1 Strathclyde Institute of Global Public Health at iPRI, Lyon, France, 2 International Prevention Research Institute (iPRI), Lyon, France, 3 Institute of Cancer Policy, Kings Health Partners Cancer Centre, Brompton Wing, Guy's Campus, London, United Kingdom

Thèse: les essais randomisés aux USA, en Suède et en Angleterre qui ont largement surestimé la capacité du dépistage à réduire la mortalité par cancer du sein. **Cause principale: le design “laissé en l’état”***

6 essais en faveur du dépistage
(HIP, TCT, MMST I, Stockholm, Göteborg, UK 40-49):

- Femmes invitées au dépistage;
- Les femmes du groupe contrôle n’étaient pas informées qu’elles participaient à un essai randomisé;
- Aucun consentement informé signé par les femmes du groupe contrôle;
- Tout le suivi était purement administratif, via les registres en utilisant les identifiants individuels.

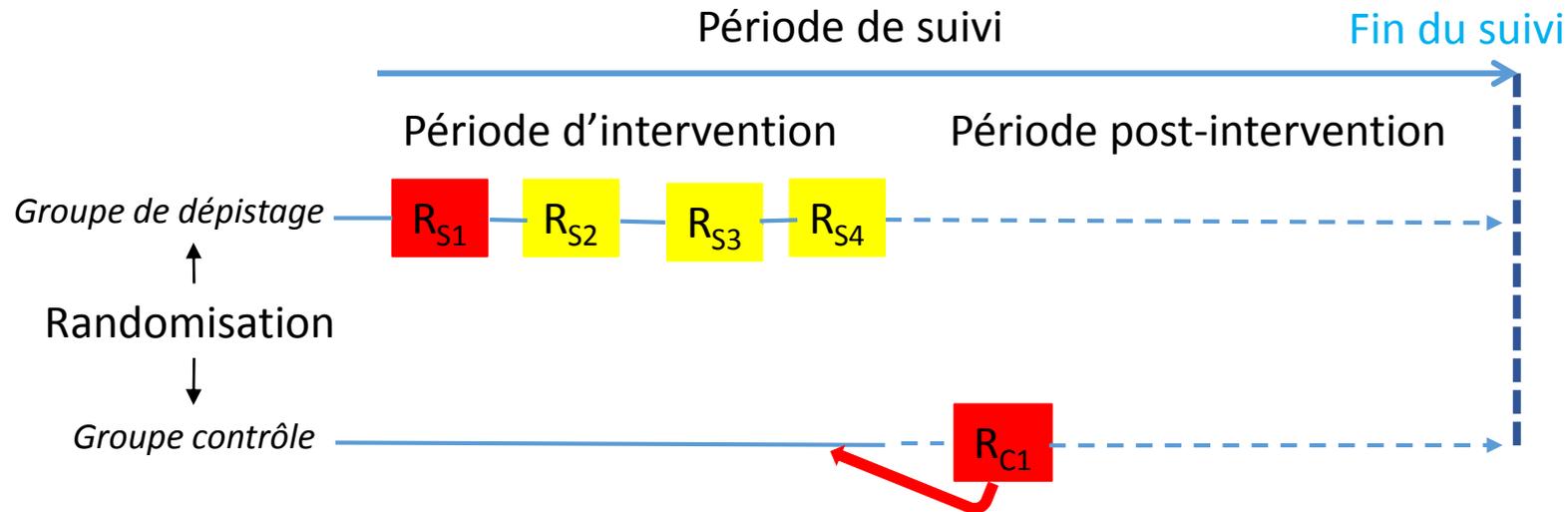
Canadian NBSS I & II,
en défaveur du dépistage:

- Femmes volontaires;
- Groupe dépisté et contrôle randomisés pour la mammographie ou pour l’examen physique des seins;
- Les femmes des deux groupes avaient une surveillance active (auto-examen);
- Consentement informé signé par les femmes des deux groupes.

*«left to nature» (LTN) – « laissé en l’état »

Analyse statistique des essais randomisés suédois sur dépistage mammographique

(Autier et al, JRSM, 2015)



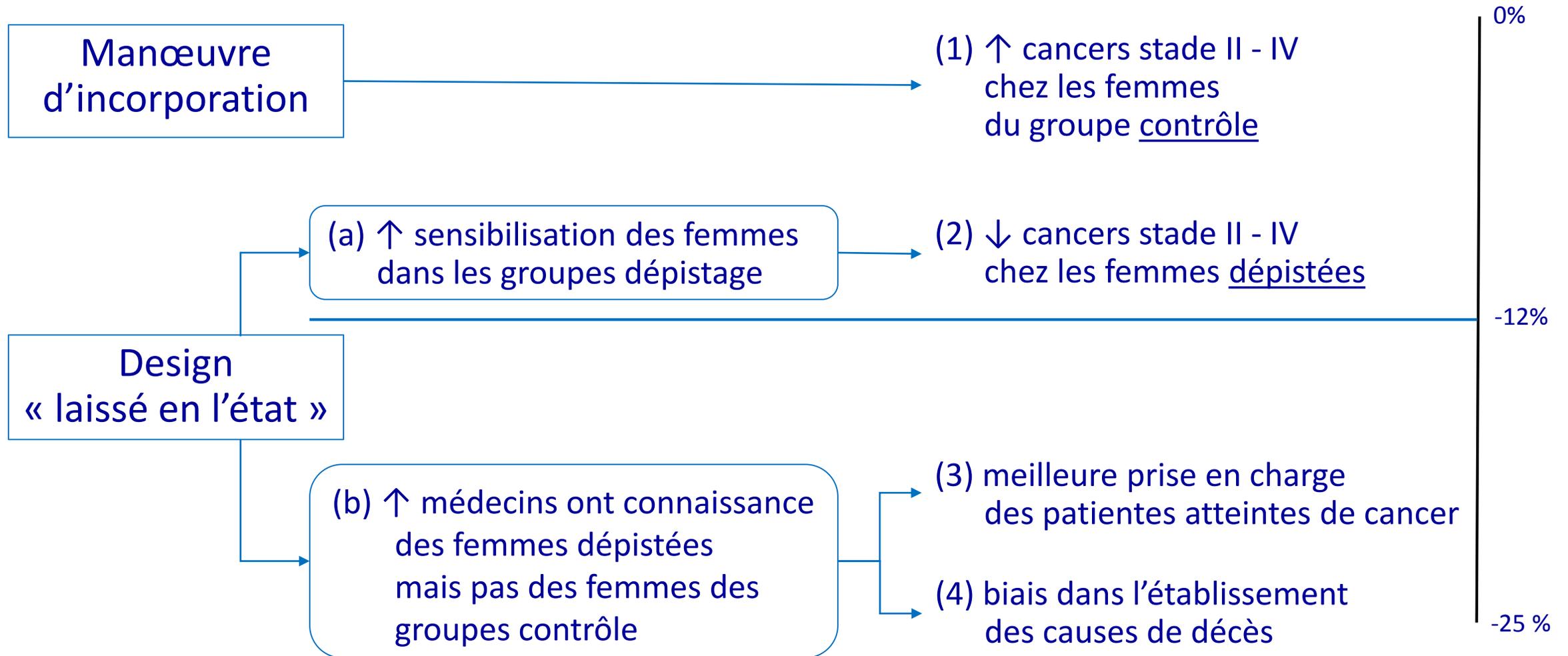
Risque relatif de décès par cancer =

Nbre de décès par cancer du sein dans le groupe de dépistage, dûs aux cancers détectés pendant la période d'intervention
(Nbre de décès par cancer du sein dans le groupe contrôle, dûs aux cancers détectés pendant la période d'intervention)
+ (Nbre de cancer du sein dûs aux cancers détectés lors du premier dépistage des femmes dans le groupe contrôle)]

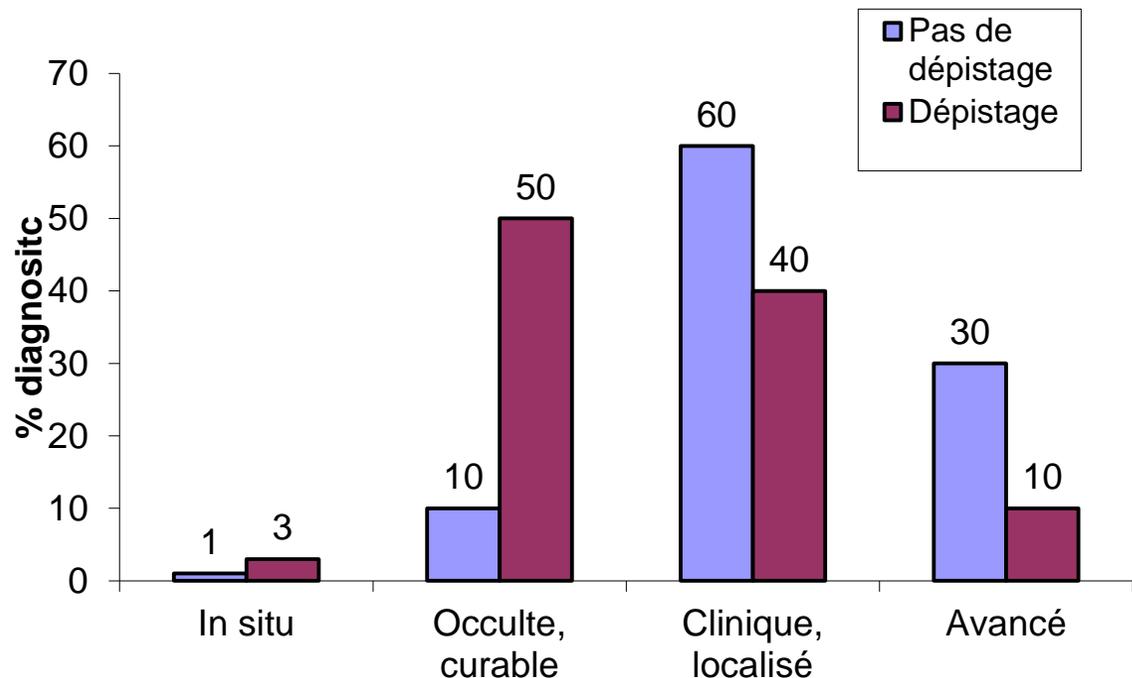
R_S Phase de dépistage prévalent

R_S Phase de dépistage incident

L'influence du design « laissé en l'état » et de la manœuvre d'incorporation sur les résultats des essais randomisés sur le dépistage mammographique en Suède et au Royaume-Uni



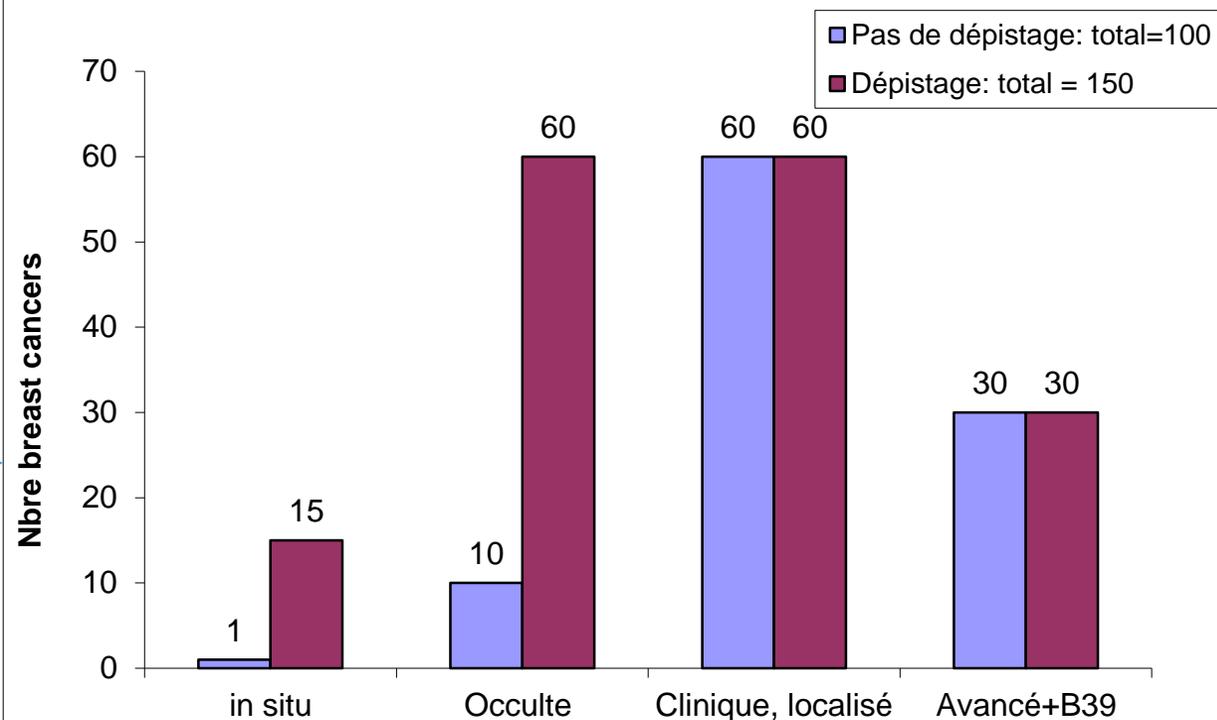
Impact du dépistage sur 100 cancers invasifs du sein: scénario idéal



Attention aux « % »

% cancers cliniques et avancés : 90% des cancers invasifs avant le dépistage → 50 % avec le dépistage

Impact observé du dépistage du cancer du sein



% cancers cliniques et avancés : 90% des cancers invasifs avant le dépistage → 60 % avec le dépistage

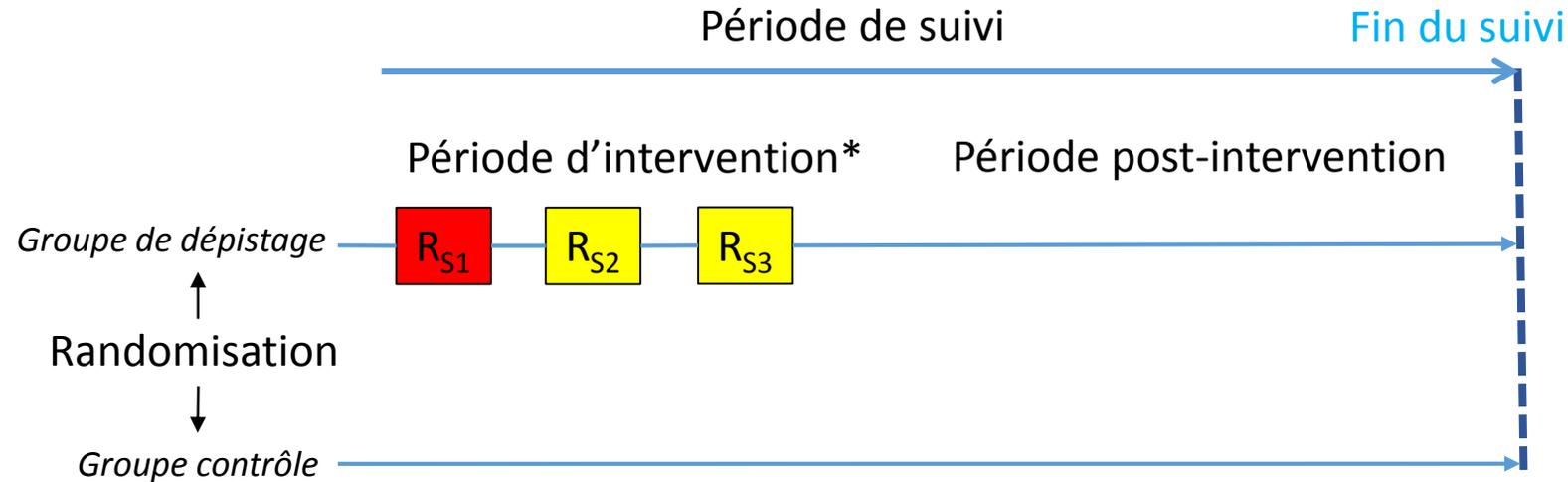
Le dépistage mammographique a-t-il diminué la mortalité par cancer du sein?

- Sans doute, mais de manière marginale, peu perceptible au niveau des populations;
 - On est loin des diminutions de mortalité annoncées par les essais randomisés suédois.
- Certainement beaucoup moins que ce qui est obtenu avec le dépistage des cancers colorectaux et du col utérin;
- Surdiagnostic+++

Merci pour votre attention

Analyse statistique dans 17 essais randomisés de dépistage d'un cancer autre que le cancer du sein

(Autier et al, JRSM, 2015)



Risque relatif de décès par cancer =

$$\frac{\text{Nbre de décès par cancer dans le groupe dépisté, concernant les cancers détectés pendant la période de suivi}}{\text{Nbre de décès par cancer dans le groupe contrôle, concernant les cancers détectés pendant la période de suivi}}$$

*Le nombre de dépistages peut varier de 1 à 6, en fonction du type de cancer dépisté et de la méthode de dépistage

R_S (red box) Dépistage prévalent

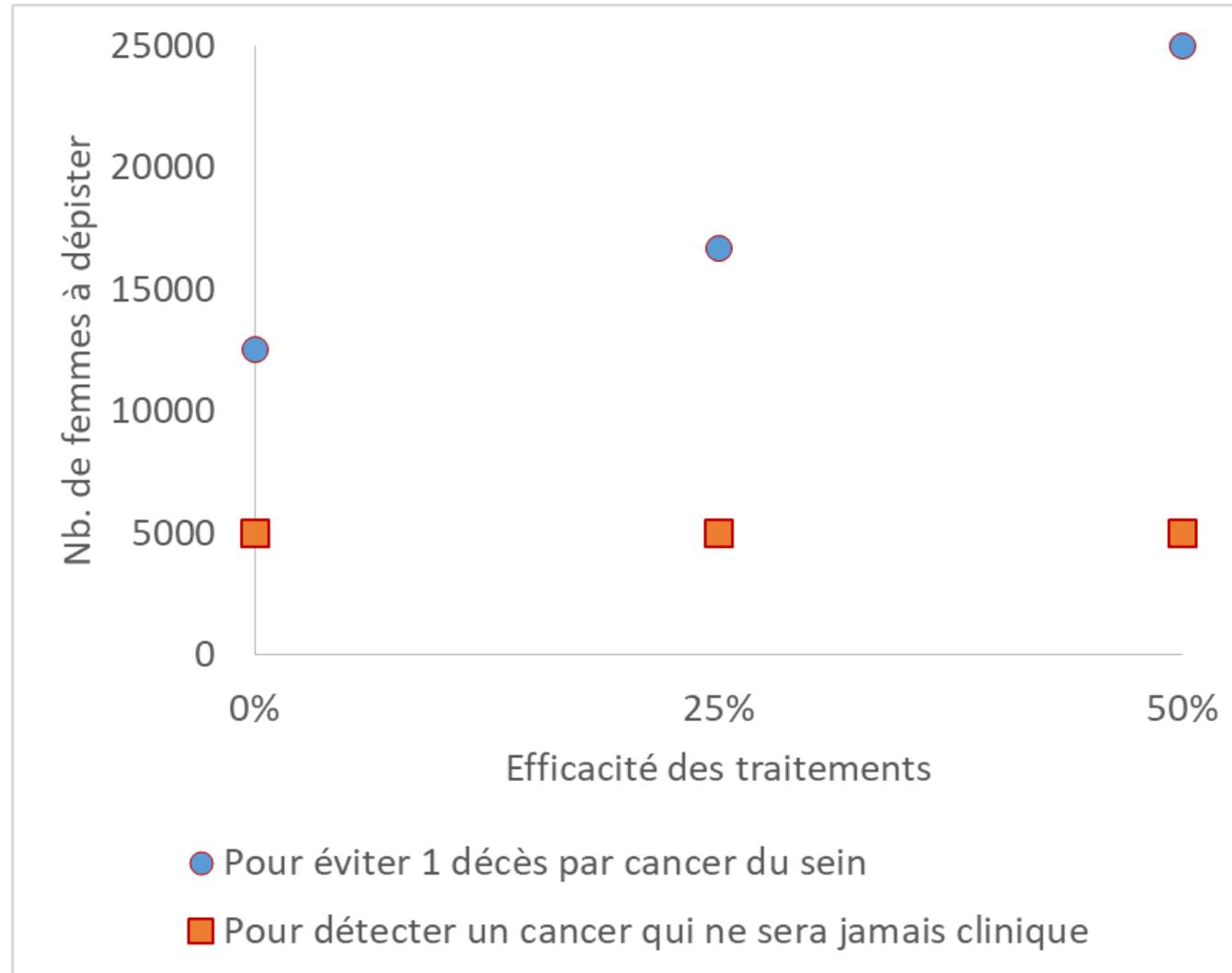
R_S (yellow box) Dépistage incident

Tous les programmes de dépistage du neuroblastome ont été interrompus début des années 1990 pour trois raisons:

Par rapport aux pays ou régions sans dépistage:

1. Pas de diminution de l'incidence des neuroblastomes avancés dans les pays/régions avec dépistage;
2. Pas de réduction de la mortalité par neuroblastome dans les pays/régions avec dépistage;
3. Augmentation considérable de l'incidence des petits neuroblastomes dans les pays/régions avec dépistage, la plupart étant des tumeurs non progressives, qui souvent régressent spontanément.

Nombre de femmes qu'il faut dépister pour éviter un décès par cancer du sein, en admettant une efficacité du dépistage de 20% (Birnbaum et al, Ann Int Med, 2016; Autier Ann Int Med, 2016)



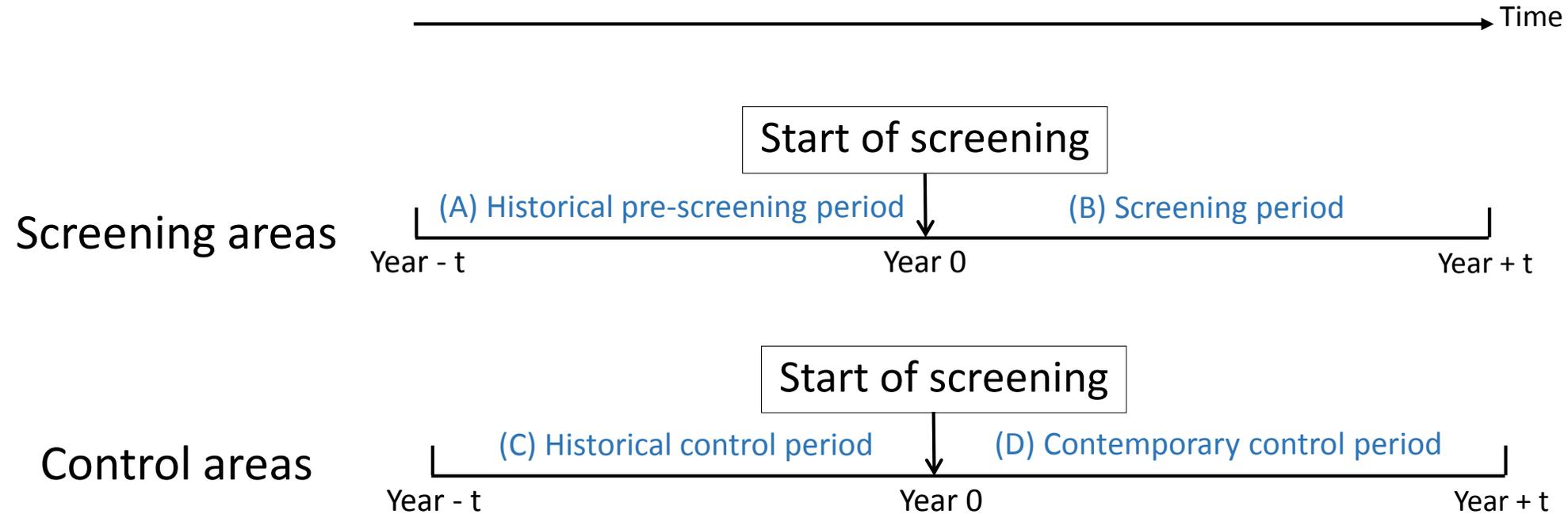
Que faire?

1. Information indépendante aux femmes, qui choisiront de participer ou non au dépistage mammographique.

Concertation Nationale en France en 2016 (également en Norvège, Canada)

2. Cibler le dépistage en fonction des facteurs de risque de **décéder** d'un cancer du sein.
3. Tant que la mammographie sera là, il n'y aura pas de recherche adéquatement financée pour mettre au point une méthode de dépistage réellement efficace.

Design optimal des études « incidence-based »

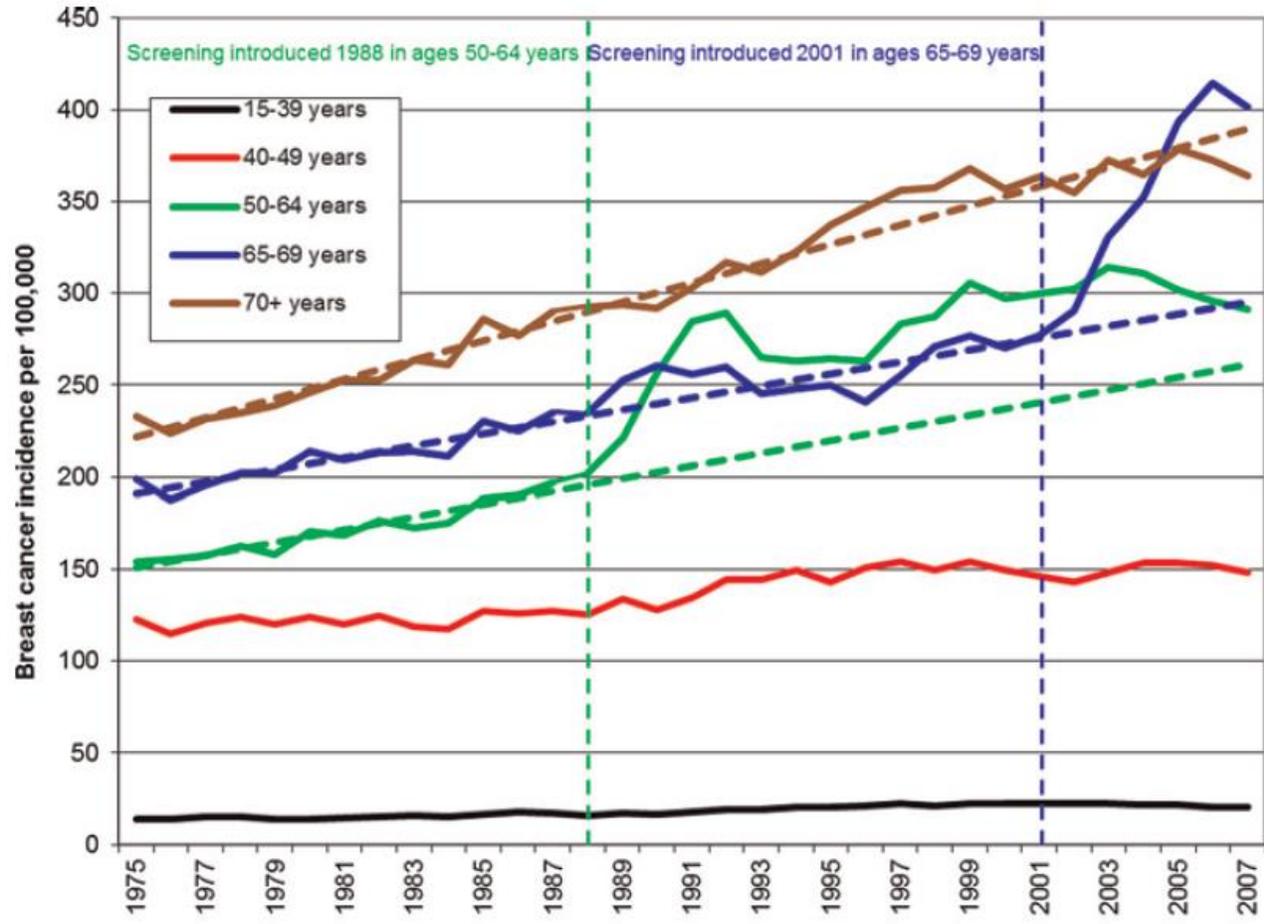


t = time (in years) of observation for each period

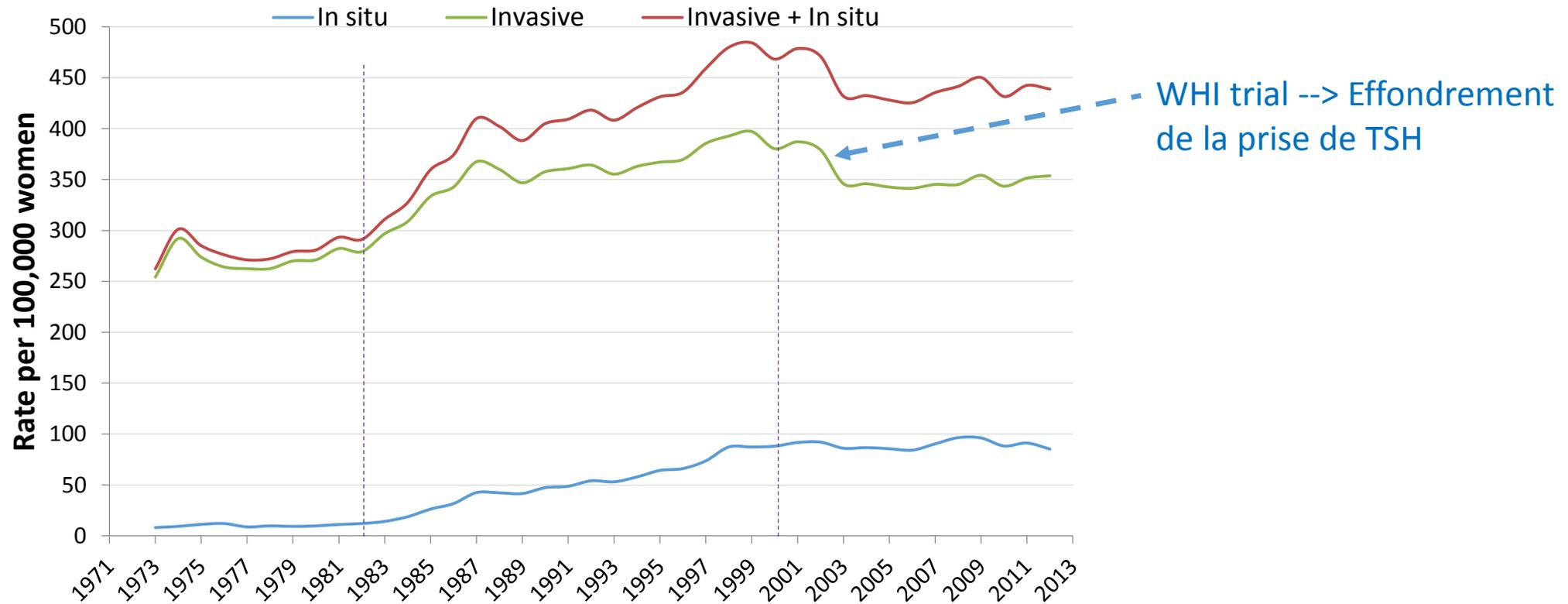
The four periods of observation (A), (B), (C) and (D) are of the same duration t.

Events of interest in each period are breast cancer deaths related to breast cancer cases diagnosed during the period

Incidence rates of invasive breast cancer (DCIS not included) in the UK 1975–2007. Background incidence projected from the pre-screening trends (dotted lines) (see <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats>)



Incidence (ajustée sur l'âge) des cancers du sein in situ et infiltrants chez les femmes américaines de 50 ans et plus (données du SEER)

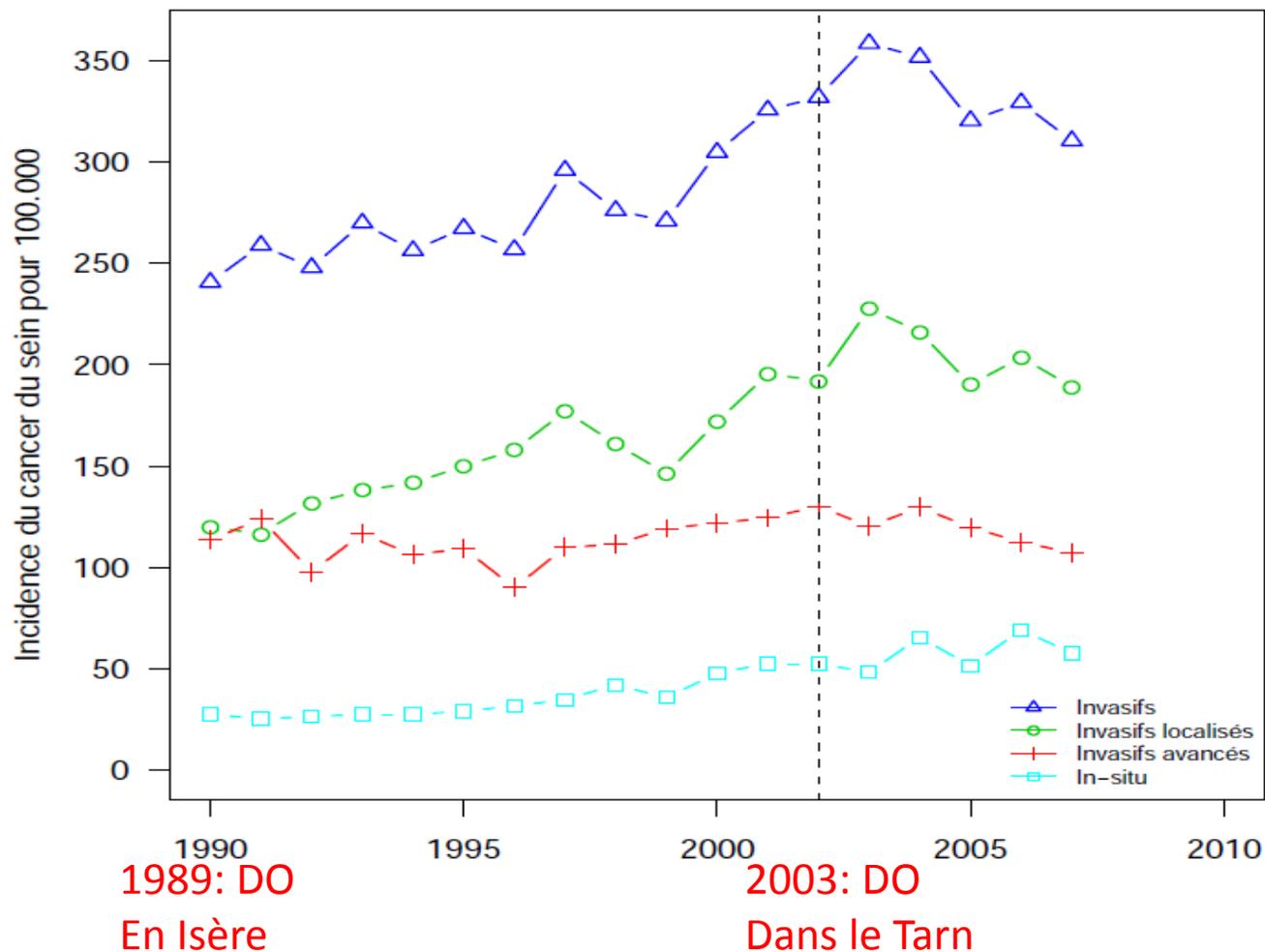


La mammographie de dépistage est un problème sérieux....

- Pour la médecine: les essais randomisés ont largement surestimés l'efficacité du dépistage mammographique;
 - Une analyse indépendante des données de ces essais est nécessaire;
 - situation ressemblant à celle du dépistage du neuroblastome, et aussi le dépistage du cancer de la prostate par le PSA.
- Pour les femmes:
 - Pas de diminution des femmes diagnostiquées avec un cancer du sein avancé ou métastatique;
 - surdiagnostic, surtraitement, effets psychologiques, sexualité perturbée, vie affective etc... , pour un bénéfice incertain en terme de vies sauvées;
 - Pas de diminution des mastectomies totales;
 - 1990: 1 femme sur 12
2005: 1 femme sur 8
2020: 1 femme sur 6 etc..
- Pour la société: coût+++ pour un résultat quasi nul et pas mal de dégâts.

Incidence des cancers du sein dans les départements de l'Isère (1,2 m) et du Tarn (375,000)

(b) Incidence du cancer du sein par stade



13. Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB, Poncet F, Grosclaude P, Colonna M. Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol* 2011;22:329-34.

Surdiagnostic: cancer qui n'aurait pas été détecté pendant la vie d'une femme si le dépistage n'existait pas

Il existe deux définitions du cancer:

1. Cancer clinique qui peut être mortel en l'absence de traitement efficace (définition basée sur le comportement clinique);
2. Cancer identifié comme tel au microscope, sans savoir s'il va évoluer, rester quiescent ou régresser (définition basée sur l'histologie)
→ Clinique + surdiagnostic, mais difficile de distinguer les deux types de cancer en cas de cancer précoce (stade 1).

A cela il faut ajouter des lésions qui sont le plus souvent traitées:

1. Cancers in situ (cancers?)
2. Lésions de signification inconnue (lésion columnaire; atypie épithéliale).

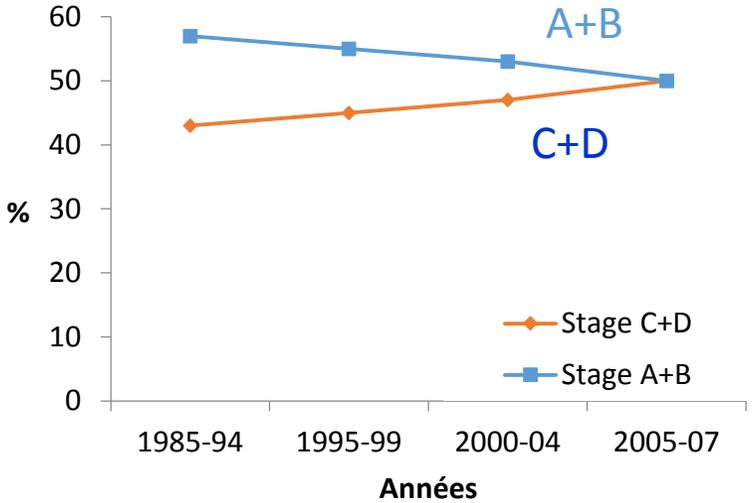
Quantification du surdiagnostic

- Définition: Excès du nombre de cancer pendant une période de dépistage ou dans une population dépistée, par rapport à une période ou une population sans dépistage.
- Estimation dérivées des essais randomisés: 19% des cancers du sein parmi les femmes invitées au dépistage (UK Panel).
 - Sous-estimé car dans ces essais, 2 à 5 sessions de dépistage, alors qu'en population, les femmes peuvent se rendre à 10+ sessions de dépistage.
- Pays-Bas (notre estimation) parmi les femmes invitées au dépistage:
 - 22% (19% chez Ripping et al, 2015)
 - 30% après mammo digitale;
- 44% des cancers détectés par le dépistage seraient du surdiagnostic
→ >50% avec la MM-digitale.

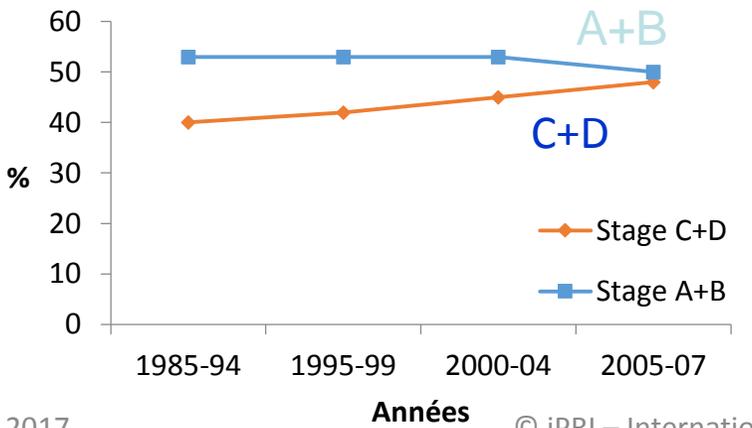
Tendance dans la distribution du cancer colorectal par stade

Sud des Pays-Bas
(Lemmens et al, 2010)

Colon

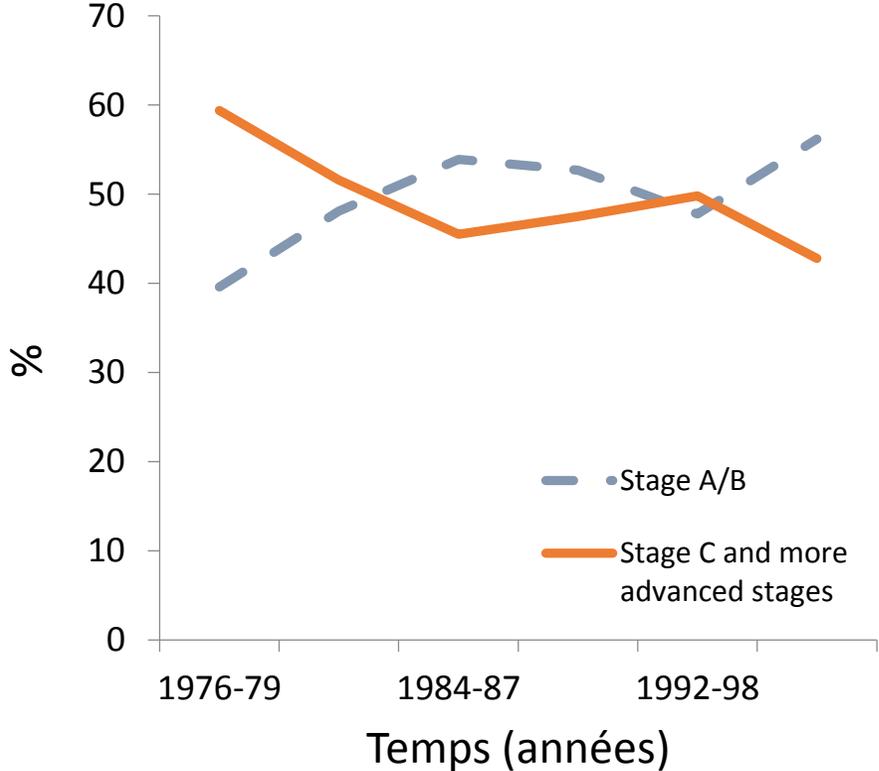


Rectum



Bourgogne, France
(Faivre-Finn et al, 2002)

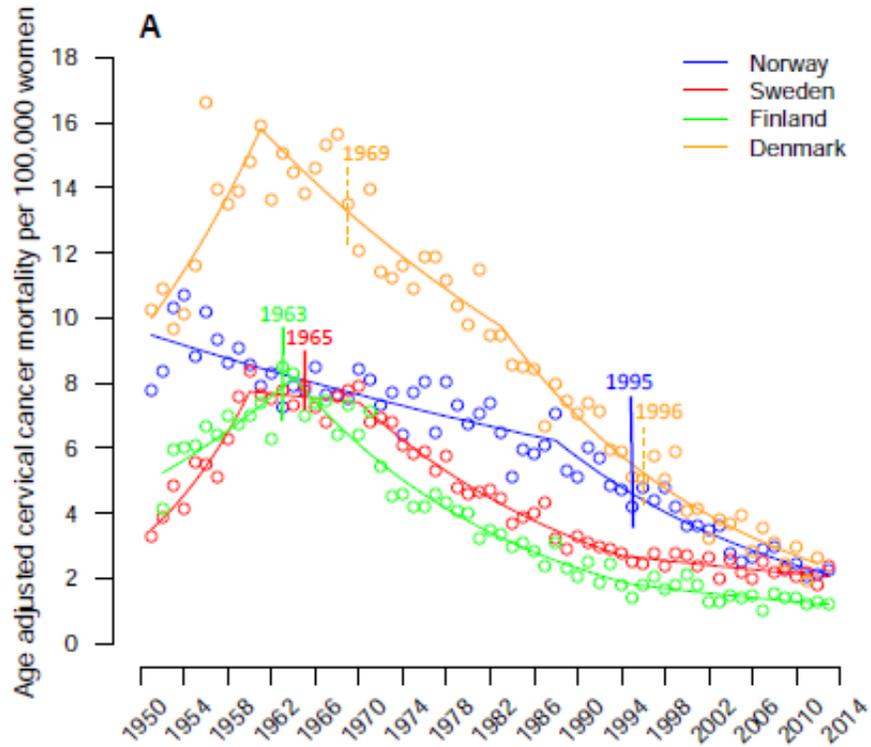
Colon et rectum



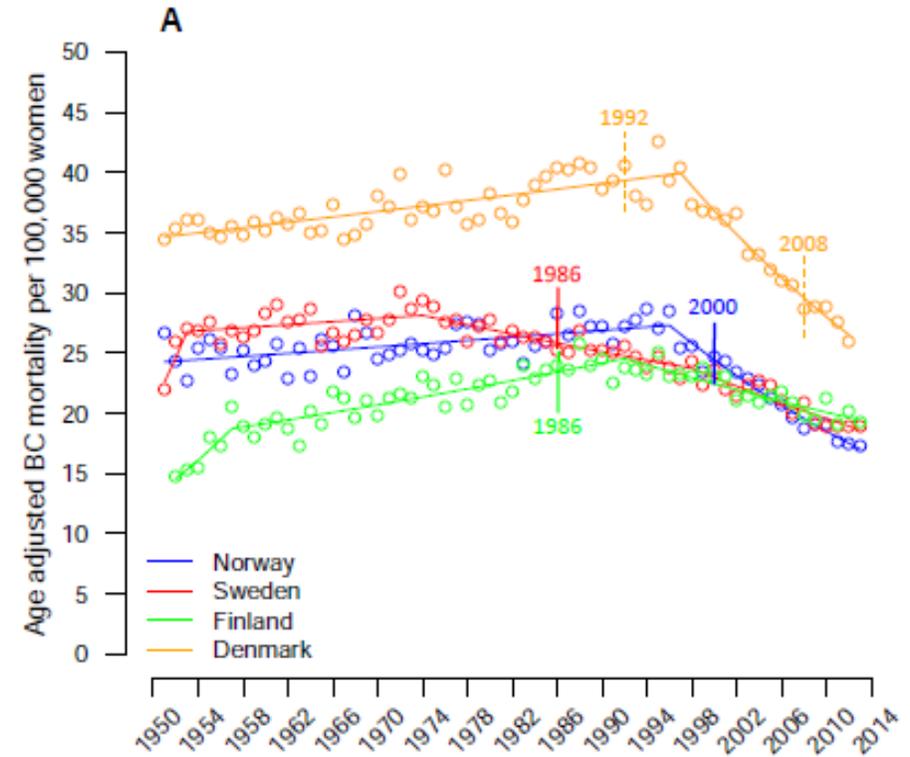
Evolution de la mortalité par cancer chez les femmes de tout âge dans les pays nordiques

(taux de mortalité ajusté sur l'âge - population standard Européenne)

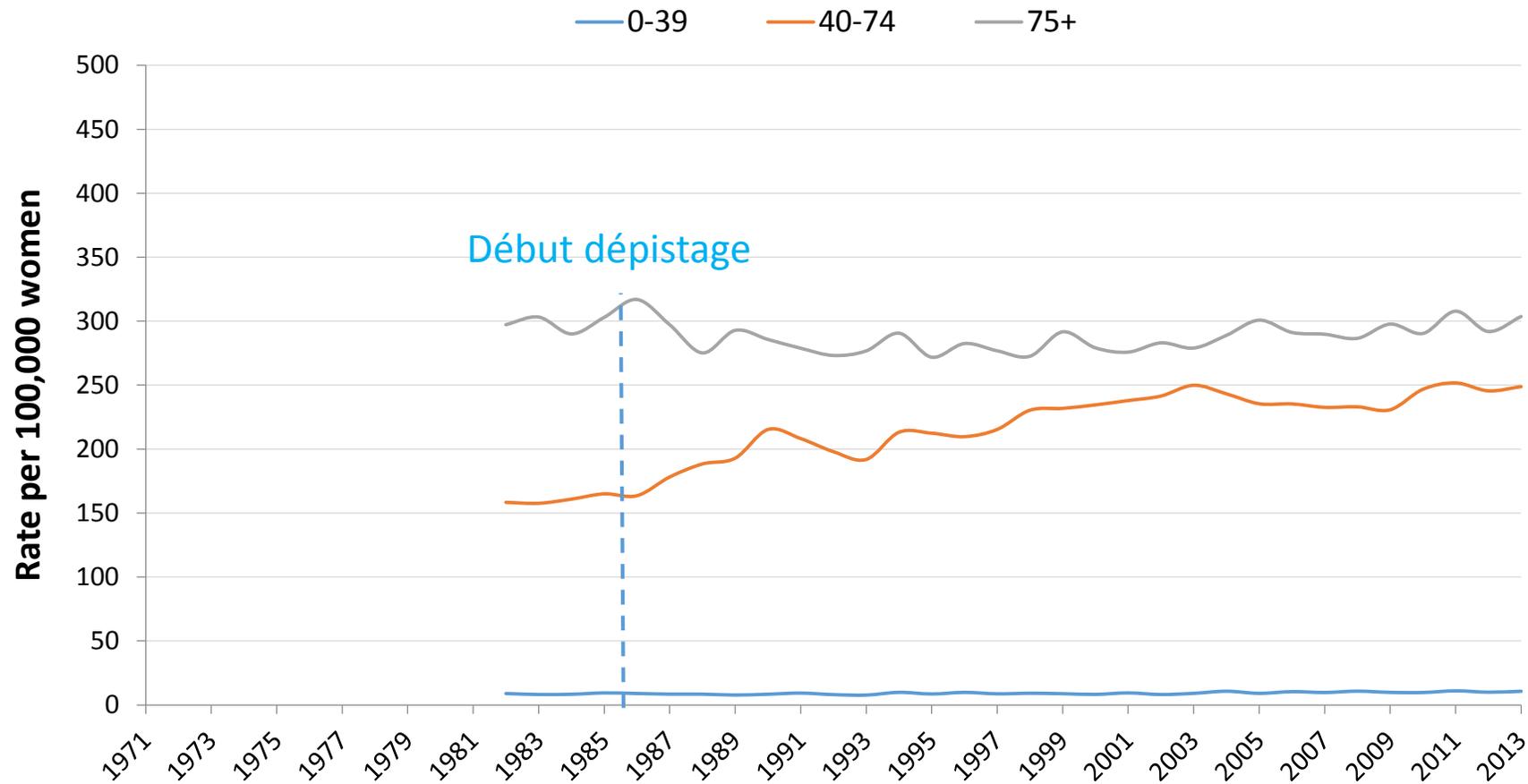
Cancer du col utérin



Cancer du sein



Incidence des cancers du sein invasifs en Suède (NordCan): augmentation de l'incidence entre 40 et 74 ans mais pas de diminution après 75 ans



Le cancer du sein *in situ* est une nuisance

European Journal of Cancer 39 (2003) 1755–1760

The relative contributions of screen-detected *in situ* and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease

S.W. Duffy^{a,*}, L. Tabar^b, B. Vitak^c, N.E. Day^d, R.A. Smith^e, H.H.T. Chen^f, M.F.A. Yen^g

“We conclude that compared with downward stage-shifting of invasive tumours, detection of DCIS plays a small part in saving lives from breast cancer.”

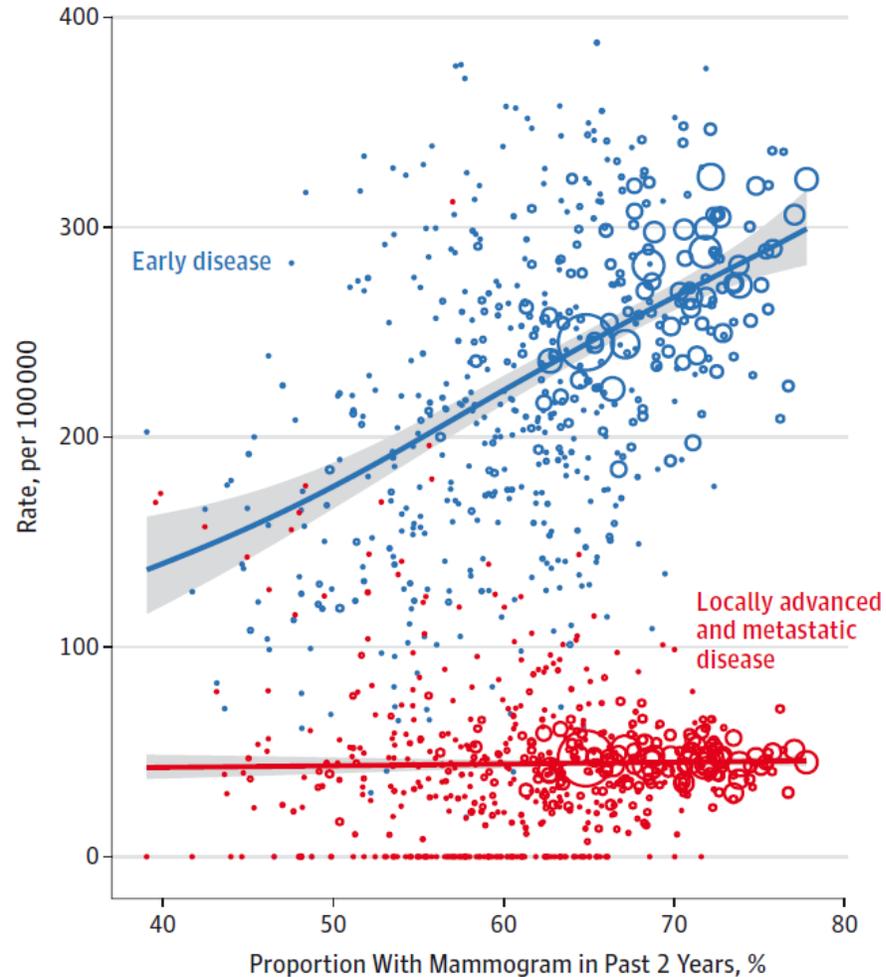
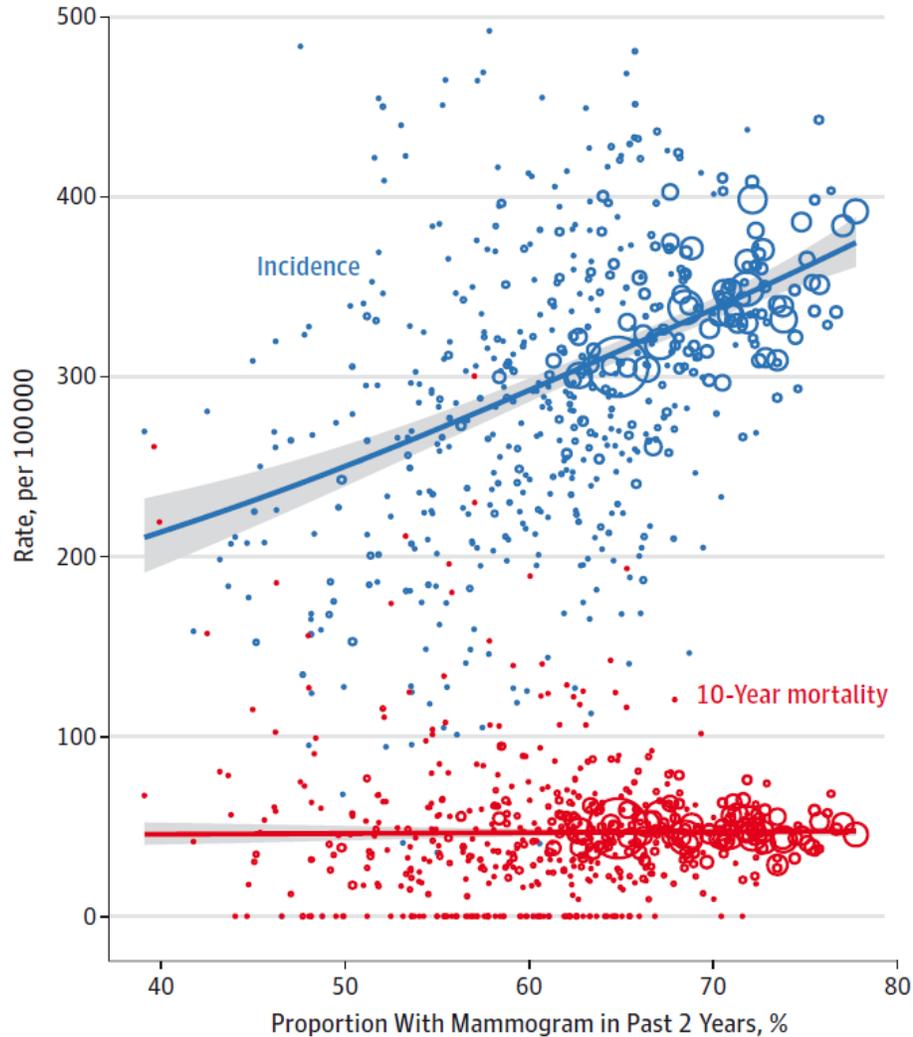
Nous concluons que (...) la détection du carcinome canalaire *in situ* (DCIS) joue un faible rôle dans la diminution du nombre de décès par cancer du sein.

Si une meilleure prise en charge et un biais dans l'établissement des causes de décès ont eu une influence, les deux facteurs devraient conduire à une plus longue survie spécifique des cancers de stades II – IV détectés dans les groupes dépistage par rapport aux groupes contrôle

→ MAIS, les essais suédois et l'essai anglais Age-trial, n'ont jamais publié des statistiques sur la survie spécifique par stade pour les groupes dépistage et les groupes contrôle séparément

Harding et al, Arch. Int. Med., July 2015

16 million women 40 years or older who resided in 547 counties reporting to the SEER during the year 2000. 53 207 were diagnosed with breast cancer that year and followed up for the next 10 years.



Pays-Bas: évaluation du programme national de dépistage de 1989 à 1997

1989-97: femmes de 50 à 69 ans invitées au dépistage MM tous les deux ans. Ensuite les femmes de 50 à 75 ans ont été invitées.

La participation au dépistage a toujours été aux environ de 80%

- La mortalité par cancer du sein semble diminuer plus rapidement dans les régions du pays où le dépistage a été mis en place plus tôt (Otto et al, Lancet, 2003);
- L'incidence des cancers du sein avancés a commencé à diminuer peu après le démarrage du programme de dépistage (Fracheboud et al, BJC, 2004).