

Idée reçue: le Dépistage Organisé a amélioré la vie des femmes atteintes de cancers du sein

Quelles sont les données disponibles?

Florence Molinié

¹ FRANCIM (Réseau français des registres de cancers), Toulouse, France;

² Registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée, Nantes, France;

Hypothèses / Axes de réflexion : améliorer la vie des femmes?

Effets directs attendus

- Vivre plus longtemps / « Moins mourir »
- Vivre mieux
 - Moins de séquelles / moins de récidence
 - Réinsertion sociale / professionnelle
- Meilleure équité
- Mais effets négatifs : surdiagnostic et psychologiques



**Stade précoce
au diagnostic
=> Traitement
efficace et moins
agressif**

Effets indirects potentiels

- Performance radiologique
- Suivi de la performance du programme
- Communication large → normalisation sociale du cancer du sein
 - Prise de conscience? Effet psychologique positif? Intégration socio-professionnelle ?

Partie 1 : les données disponibles sur l'efficacité du programme de DO en France (hors mortalité)

Stade au diagnostic /traitement

- ❖ Question : les cancers découverts par DO sont-ils diagnostiqués à un stade plus précoce que les autres ?

Diagnostic plus précoce : Comparaison de la répartition du stade/traitement selon le mode de découverte

- ✓ Etudes internationales
- ✓ Etudes ponctuelles sur certains départements français
- ✓ Etude sur échantillon à partir des registres de population (réseau Francim) en 2012
 - 19 départements : 22% population française
 - 1 090 primo cancers (983 invasif=90%) chez des femmes de 50-74 ans
 - **DO 53% (51% invasif, 65% in situ) : de 32% à 66%**

%	DO (n=576)	Non DO (n=502)
Tis	12	7
T1N0	55	37
T234N0	10	13
N+M0	21	33
M+	1	9
nsp	1	1

%	DO (n=576)	Non DO (n=502)
Mastectomie*	17	30
Curage *	28	43
GAS*	76	59
Chimiothérapie*	33	50

Diagnostic plus précoce : Comparaison de la répartition du stade/traitement selon le mode de découverte

- DO 53% (51% invasif, 65% in situ) étendue 32-66%
- Diagnostic Clinique-DC 31% (34% invasif, 8% in situ) étendue 17-41%
- Dépistage individuel-DI 14% (13% invasif, 22% in situ) étendue 1-37% (13/19 <15%) => 9 départements /19 > 70% cancers découverts par dépistage

%	DO (n=576)	DC (n=340)
Tis	12	3
T1N0	55 >	29
T234N0	10	16
N+M0	21	38
M+	1 <	12
nsp	1	2
Mastectomie*	17	36
Curage *	28 <	51
GAS*	76	52
Chimiothérapie*	33 <	59

Diagnostic plus précoce : Comparaison de la répartition du stade/traitement selon le mode de découverte

- DO 53% (51% invasif, 65% in situ) étendue 32-66%
- Diagnostic Clinique-DC 31% (34% invasif, 8% in situ) étendue 17-41%
- Dépistage individuel-DI 14% (13% invasif, 22% in situ) étendue 1-37% (13/19 <15%) => 9 départements /19 > 70% cancers découverts par dépistage





%	DO (n=576)	DC (n=340)	DI (n=149)
Tis	12	3	15
T1N0	55	29	53
T234N0	10	16	7
N+M0	21	38	22
M+	1	12	1
nsp	1	2	2
Mastectomie*	17	36	19
Curage *	28	51	26
GAS*	76	52	77
Chimiothérapie*	33	59	30

❖ **Question : les différences de répartition observée selon le mode de découverte se traduisent-elles par une diminution des stades avancés dans le temps?**

Diagnostic plus précoce : évolution de la répartition par stade en population générale

Etudes sur échantillon à partir des registres de population (réseau Francim) en 1990, 2003, 2012

- 8 départements 14,21,25,34,38,67,80,81
- 1992 Primo cancers invasifs chez des femmes âgées de 50-69 ans

%	1990 (n=786)	2003 (n=695)	2012 (n=415)
DO		12 (0-30)	51 (31-62)
DI / surv	?	43 (30-54)	14 (2-36)
DClinique	>70%?	45 (36-59)	34 (21-44)
T1N0	37 	55 	49
T234N0	19 	12 	14
N+M0	39	29	31
M+	6	4	6

p<0,01

Traitements moins agressifs : évolution de la répartition des traitements en population générale

Etudes sur échantillon à partir des registres de population (réseau Francim) en 1990, 2003, 2012 (8 départements)

%	1990 (n=786)	2003 (n=695)	2007-08 <i>Cutuli2015</i>	2012 (n=415)
Mastectomie*	36	29	19	24
Curage*	92	81	55	41
GASentinelles*		30	57	70
Chimiothérapie*	27	45	53	50

*p<0,01

- Pas d'évolution des mastectomies à stade égal
- Augmentation de la chimiothérapie pour T1N0 de 15 à 22% (18 à 26 % cz non DO ; 4 à 20% cz DO)

✓ Etudes internationales

- Hétérogènes sur l'évolution des mastectomies (influence possible par IRM, taille, choix...)
- Homogènes sur l'augmentation des GAS et diminution du curage
- Homogènes sur l'augmentation de la chimiothérapie liée aux référentiels

Etude des **proportions** => biais lié à l'avance au diagnostic et au surdiagnostic (proportion de stade précoce ↗ de stade avancé ↘)

⇒ étude des **taux d'incidence** par stade pour minimiser ce biais

⇒ Synthèses *Autier et al 2009 et Tabar et al 2015*

Relation entre le risque de stade avancé et mortalité dans les essais

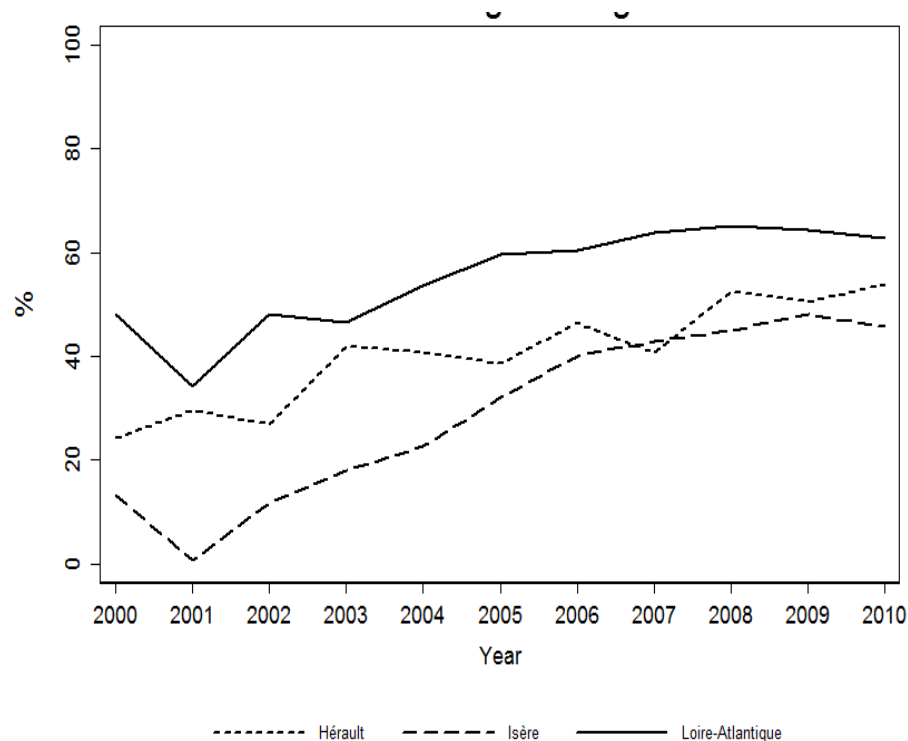
⇒ **Marqueur intermédiaire d'efficacité du DO sur la mortalité**

❖ **Question : le taux d'incidence des cancers de stade avancé a-t-il diminué ?**

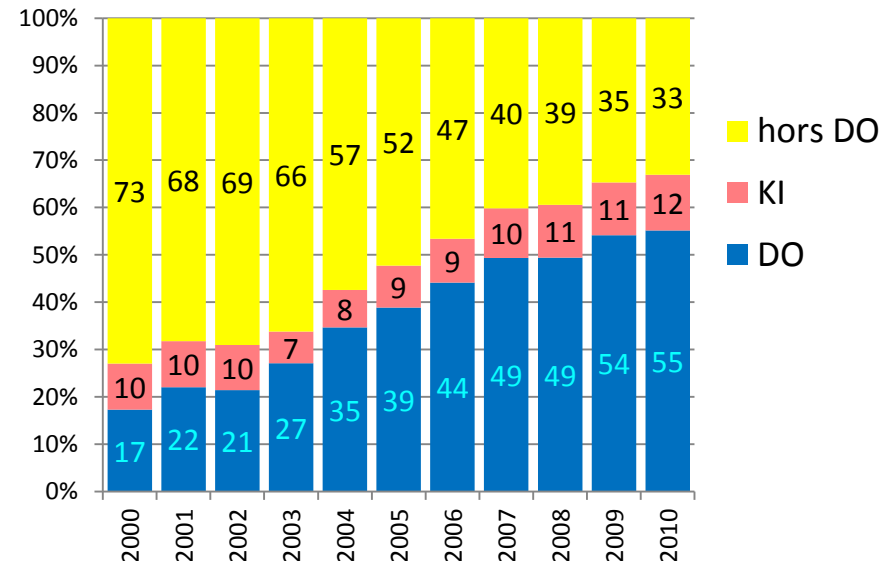
Diagnostic plus précoce: Tendence de l'incidence des cancers de stade avancé

✓ En France : une étude d'observation dans 3 départements pilotes pour le DO (34,38,44) (Molinié et al 2016)

- Période 2000-2010
- 16 905 cancers invasifs inclus
- Taux de participation de 29% à 54%



- 38% de cancers détectés par DO ↗
- 10% de cancers de l'intervalle (KI)
- 52% de cancers détectés hors DO ↘



Diagnostic plus précoce: Tendence de l'incidence des cancers de stade avancé

Evolution du taux d'incidence des cancers de stade avancé (T2+) = - 20% (-2% / an) chez les femmes de 50-74 ans (de 108 à 84 /100 000 PA)

Taux d'incidence des cancers de stade avancé stable chez les femmes <50 ans et >74 ans

✓ **Etudes internationales : résultats hétérogènes**

✓ **Limites des études**

- Evolution sous-jacente de l'incidence
- Biais de sélection du groupe témoin
- Prise en compte de l'évolution des pratiques (gg sentinelle)

❖ Question : la proportion plus faible de stade avancé parmi les cancers découverts par DO permet-elle une diminution des disparités sociales ?

Réduction des disparités sociales

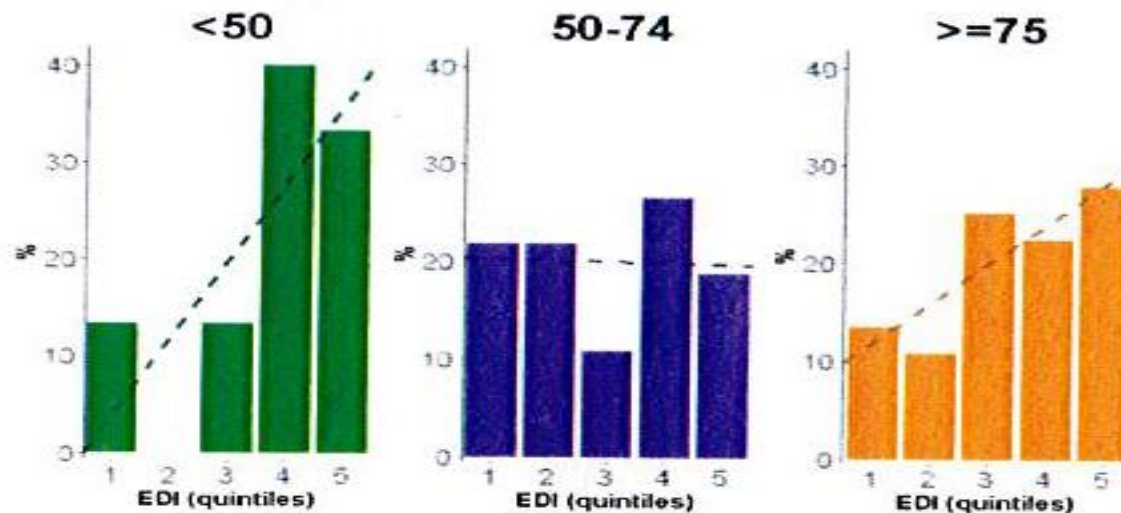
✓ Participation au DO en France

- 13 départements (*Ouedraogo 2014*); **Calvados** (*Pornet 2010*), **Baromètre Santé 2010**
- En faveur d'une moindre participation pour les femmes moins favorisées
- Relation complexe avec le médecin traitant/gynéco, le DI, évolution organisationnelle (bilan immédiat, mammo numérique...)

✓ Stade au diagnostic en France

- Côte d'Or (*Dialla et al 2015*) 50-74 ans (1998-2009): risque de stade avancé plus élevé pour les femmes en zone moins favorisée (EDI) et avec des comorbidités, **Institut Curie** (*Berger 2012*), **Hérault** (*Orsini 2016*)...
- **Francim** :13 départements - échantillon de 1380 cas en 2013

Advanced stages (ENCR 4-5) by EDI and age group



D'après Poster E Marrer Grell 2017

Partie 2 : les données disponibles sur la performance du programme de DO en France

Suivi du programme = recherche d'amélioration constante

- INCa = organisation nationale
- Santé publique France = évaluation performance
 - Structures de gestion = coordination locale

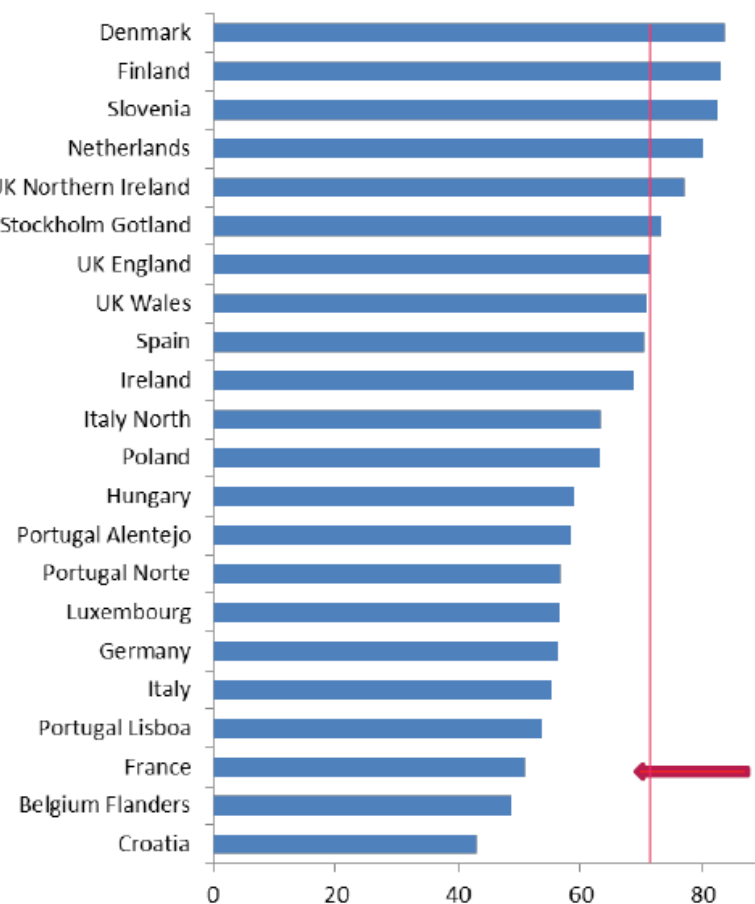
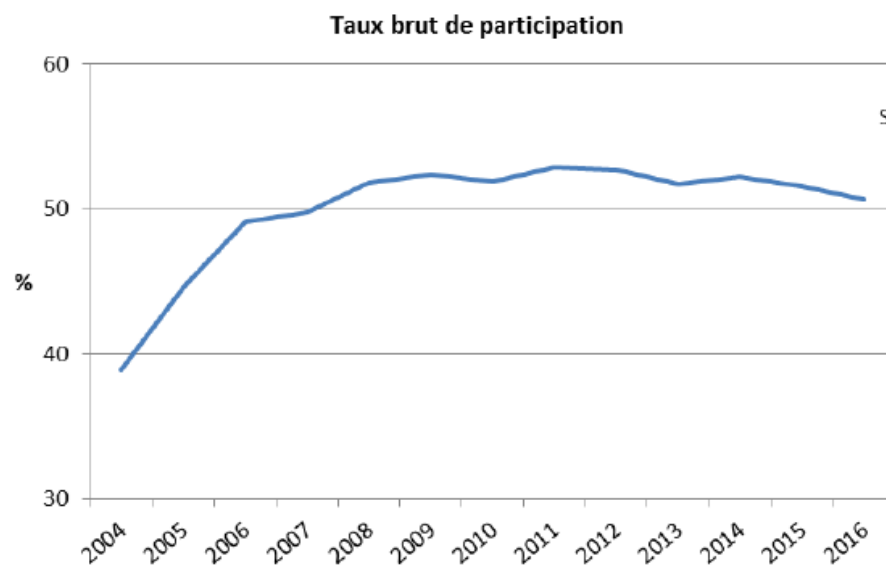
⇒ Place du forum annuel

Thème 2017 : quel impact du DO en France depuis 30 ans?

« R » Evolution des pratiques radiologiques

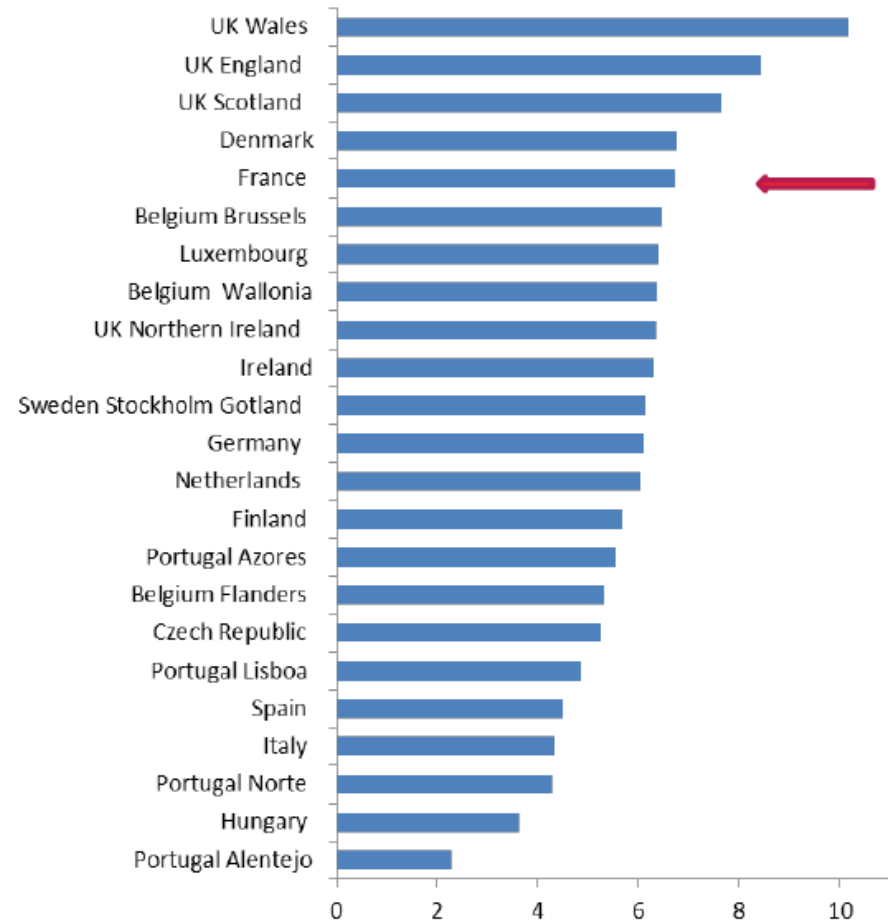
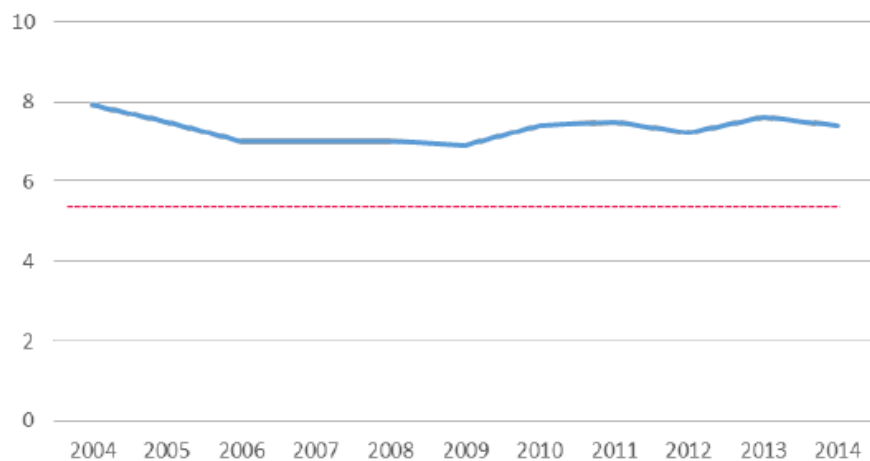
- ✓ Formation agréée
 - ✓ Cahier des charges radiologue
 - ✓ Seuil d'activité
 - ✓ CR structuré (ACR, BiRAD)
 - ✓ CAT décision collégiale
 - ✓ Transmission résultats ACR3,4,5 aux médecins ET aux SG
 - ✓ CTI
 - ✓ Bilan immédiat et examen clinique adapté au système français
 - ✓ Contrôle qualité du matériel ++ nécessaire mais non suffisant
- ⇒ **Standardisation et niveau de qualité élevé des pratiques sur tout le territoire pour toute les mammographies**

Participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein

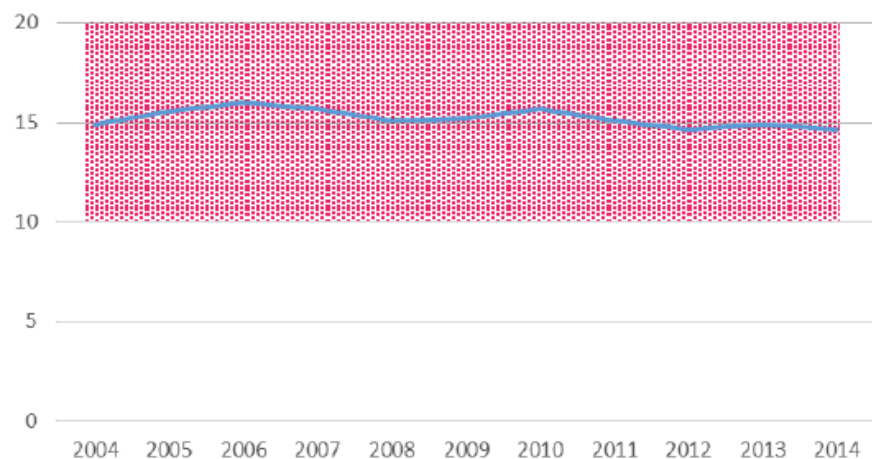


Programme : taux de cancers détectés

Taux de détection du cancer pour 1000 femmes dépistées

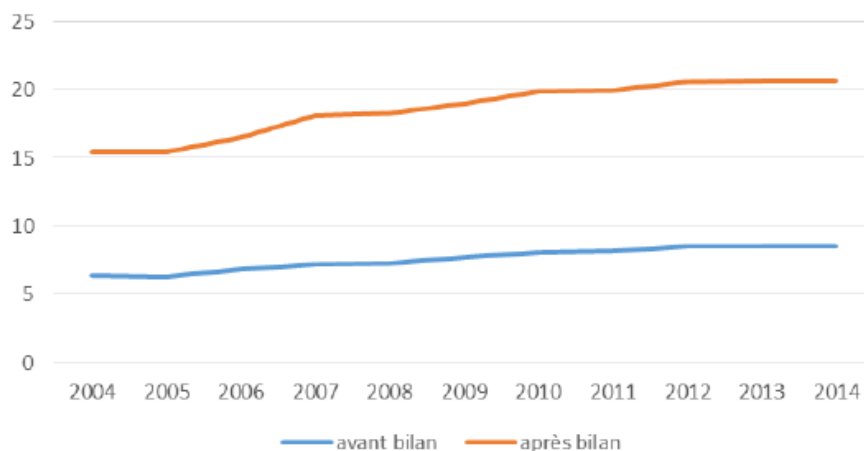


Cancers canaux in situ pour 100 cancers détectés



Programme : Valeur prédictive positive

Valeur Prédictive Positive pour 100 examens positifs



Les cancers d'intervalle du programme de dépistage des cancers du sein en France

Collaboration structures de gestion du dépistage et registres des cancers

=> 2 guides établis en 2014 par groupe de travail Santé publique France/ Structures de gestion / Registres des cancers

=> Etude

10 départements

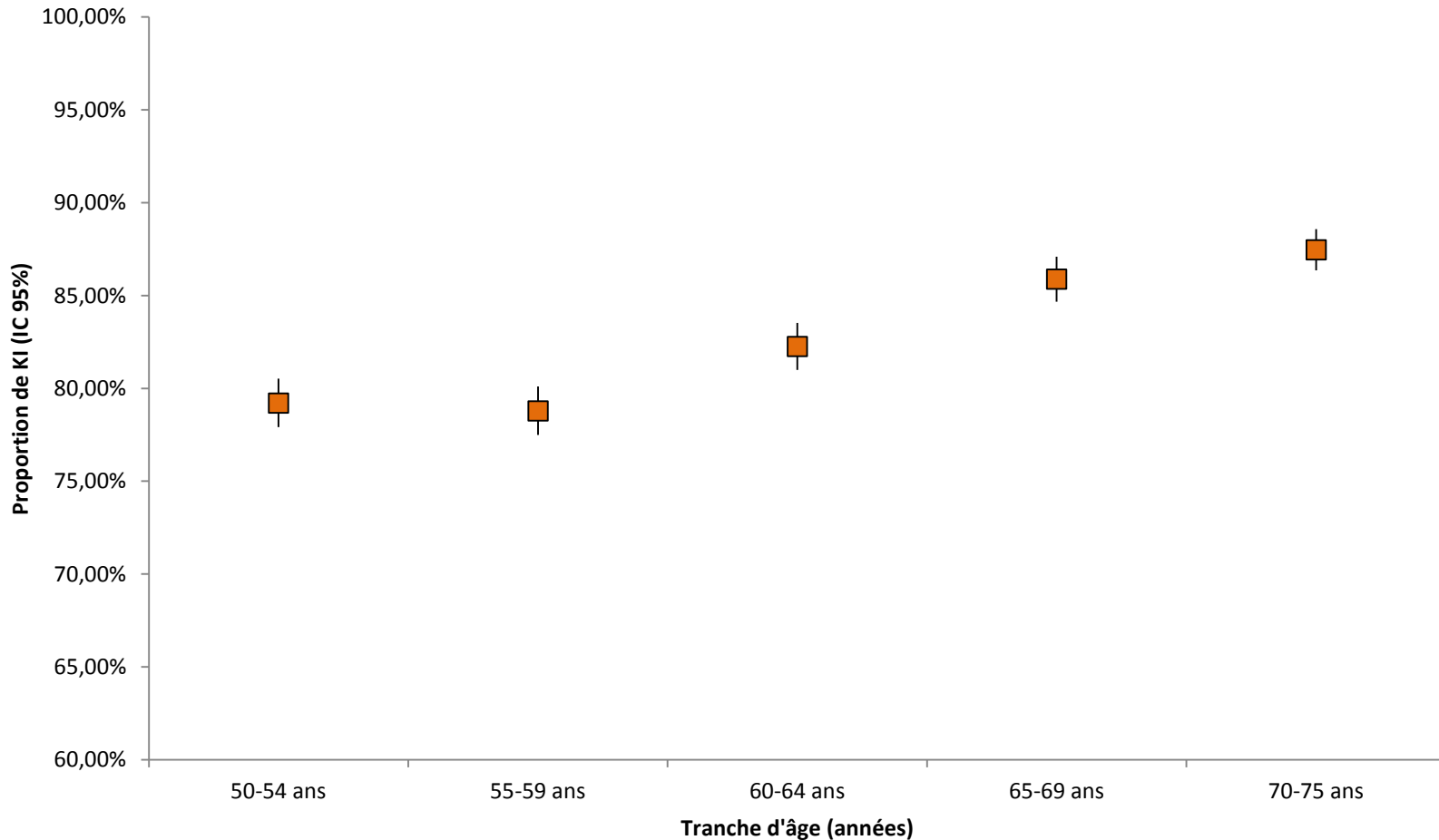
Dépistages 2004-2008 / cancers 2004-2010

1 976 224 dépistages / 14 505 cancers dépistés / 3 069 cancers d'intervalle

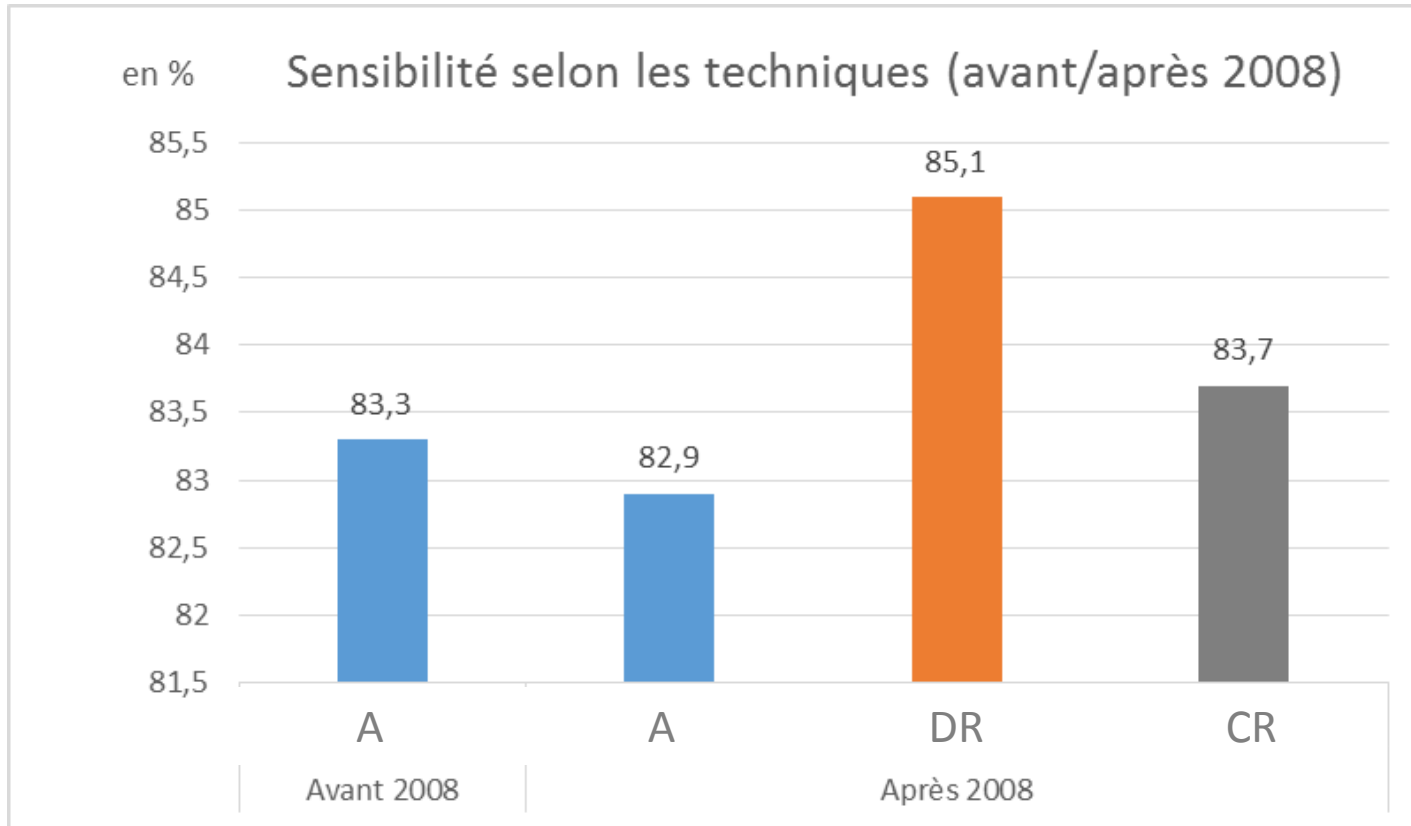
- Taux de cancers dépistés : 7,34 ‰
- Taux de cancers d'intervalle : 1,55 ‰
- Sensibilité du programme : 82,5 %

Evolution selon l'âge

**Sensibilité du programme, en fonction de la tranche d'âge, tous les départements
(N=3 069)**



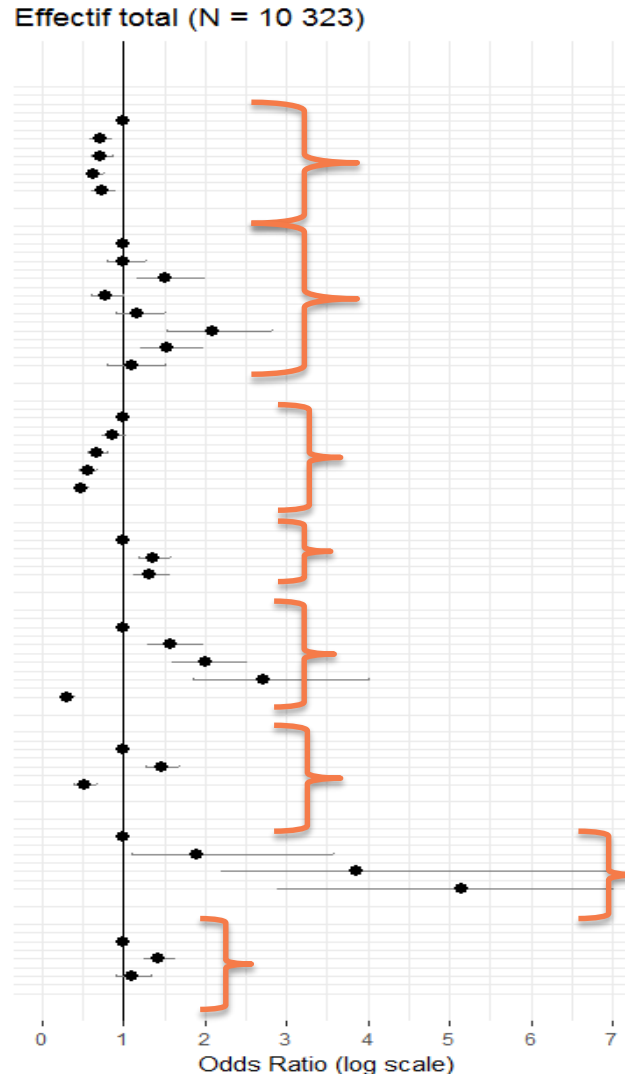
Évolution des sensibilités selon les techniques :



Pas de différence significative mais tendance à amélioration de la sensibilité avec la technologie « plein champ ».

Analyse multivariée 8 départements (cancers invasifs)

- Année de mammographie
 - 2004
 - 2005
 - 2006
 - 2007
 - 2008
- Département
 - A
 - B
 - C
 - D
 - E
 - F
 - G
 - H
- Classe d'âge
 - 50-54 ans
 - 55-59 ans
 - 60-64 ans
 - 65-69 ans
 - 70-75 ans
- Rang de la participation au DOCS
 - 1ère participation
 - 2e participation
 - 3e participation ou plus
- Densité mammaire
 - Type 1 - Seins clairs
 - Type 2 - Persistance de reliquats fibro-glandulaires
 - Type 3 - Seins denses de répartition hétérogène
 - Type 4 - Seins extrêmement denses de façon homogène
 - Inconnu
- Traitement Hormonal Substitutif au moment du dépistage
 - Non
 - Oui
 - Inconnu
- Taille des cancers
 - Invasif : < 10 mm
 - Invasif : 10 - 20 mm
 - Invasif : > 20 mm
 - Invasif : taille inconnue
- Envahissement ganglionnaire
 - Invasif - N0
 - Invasif - N+
 - Invasif - Nx



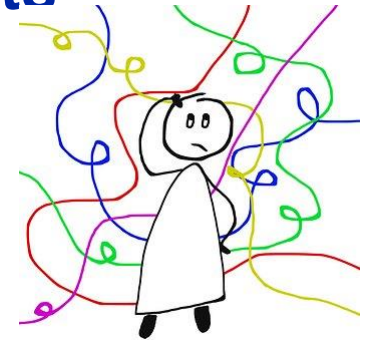
Synthèse

✓ Indicateurs de performance : des résultats satisfaisants

- Taux élevé de détection de cancer avec une proportion relativement limitée de cancer in situ (-> limitation du surdiagnostic)
- VPP en augmentation (-> diminution faux positif -> diminution anxiété)

✓ Indicateurs d'efficacité : des données dispersées mais des études en essor et des résultats encourageants

- Baisse des stades avancés et des mastectomies
- Effet sur les disparités sociales à confirmer



=> Limites des études d'observation

- Biais de participation **DI, autosélection**
- **Évolution du contexte** en parallèle
 - des FDR => évolution de **l'incidence** sous-jacente inconnue
 - des **pratiques de traitements**
 - de la **performance radiologique** (mammographe, tomosynthèse?...)

=> Pas d'étude randomisée, donc pas de lien démontré avec le DO mais un faisceau d'arguments



Quelles perspectives?

- ✓ 12 000 décès/an en France et survie plus faible pour les cancers de stade avancé
- ✓ Evaluation du programme français dans son contexte
- ✓ Pas d'essai randomisé possible : quelles perspectives
 - Suivre les indicateurs de performance : recueil par les SG + (tomosynthèse?)
 - Optimiser les échanges entre registres et structures de gestion
 - Disparités socio-économiques et géographiques
 - Modélisation du surdiagnostic de la mortalité : en cours
 - Taux d'incidence des cancers de stade avancé comme proxy de la mortalité: difficile mais possible +
 - Impact des évolutions d'organisation (accès au MT pour consultation 50 ans?) : **prévoir l'évaluation d'emblée**



Aucun lien d'intérêt

Merci de votre attention

Remerciements

Intervenants du forum
Stéphanie Ayrault

Effets négatifs

✓ Estimations internationales

- **CIRC IARC handbook prevention vol.15 : dépistage du cancer du sein**
 - 2 Essais randomisés contrôlés informatifs : **4–12%**
 - Etudes de cohortes ou cas-témoins : revue systématique du groupe de travail EUROSCREEN (2012) dans les programmes européens **1–10%**
 - Taux plus élevés dans d'autres études ou d'autres situations
 - **Préjudices psychosociaux** liés à l'invitation, à l'examen lui-même, à l'attente des résultats, à un résultat positif, et l'impact d'un examen sur la participation future

✓ **France : Isère** Modélisation - 50-74 ans – 2007-2010 (Seigneurin??)

- Cancer non progressif
 - **17%** [2,5-35,5%] et **5,5%** [0,8-9%] des cancers **in situ et invasifs** diagnostiqués
- Cancer surdiagnostiqué considérant l'espérance de vie
 - 1% et 1.1% de tous les cancers in situ et invasifs diagnostiqués

✓ **Diminution de participation (80 à 70%) au tour suivant de DO en cas de faux positif**

Contexte

Mise en place du programme de dépistage organisé (DO) du cancer du sein en France

- ✓ **Départements pilotes dès 1989 puis progressivement généralisation à tous les départements en 2004**
- ✓ **Principe :**
 - Courrier d'invitation
 - Femmes de **50-69** ans puis jusqu'à **74** ans en 2002
 - Tous les 3 ans puis tous les **2 ans** à partir de 2002
 - Cabinet de radiologie accrédité et sans avance de frais
 - Mammographie bilatérale 2 incidences/sein + **examen clinique (Cahier des charges 2002)**
 - **Bilan** complémentaire **immédiat** en cas d'anomalie
 - **Deuxième lecture** centralisée systématique en l'absence d'anomalie
 - Appareil **numérique** autorisé en **2008**
- ✓ **Taux de participation / Dépistage individuel (DI)**
 - Augmente 40% à **52% en 2010**

Bénéfices/limites

Désaccord d'experts sur le bénéfice et sur le risque

etude	Risque pour 1000 femmes = nb de surdiagnostic	Bénéfice pour 1000 femmes = nb décès évités	Durée suivi	Réduction mortalité estimée
Gozsche 2013	10	1	10 ans	20% (essai)
Loberg 2015	15	2	20 ans	20% (essai)
Marmot 2012	13	4	20 ans	20% (surdg19%)
CancerResearch UK	17	5	20 ans	20% (essai)
EUROSCREEN Paci 2014	4	8	20?	40%(obs. 6.5%surdg)

D'après Loberg2015, Cancer research UK et Catherine Hill

Diagnostic plus précoce: incidence des cancers de stade avancé

Incidence des cancers de stade avancé

- ✓ Essais randomisés : Risque relatif du taux d'incidence des stades avancés entre le bras intervention dépistage et le bras contrôle
- ✓ 2 Synthèses *Autier et al 2009* et *Tabar et al 2015*

Relation entre risque stade avancé et mortalité dans les essais

=> Marqueur intermédiaire d'efficacité du DO sur la mortalité

Essai	Stade avancé	RR	IC95%
Health insurance plan trial, USA	II+	0,85	0,69-1,05
Malmö trial, Sweden	II+	0,83	0,68-1,00
Two-County trial, Sweden	II+	0,69	0,61-0,78
CNBSS 1 trial, Canada	T>2cm	0,97	0,74-1,25
CNBSS 2 trial, Canada	T>2cm	0,84	0,65-1,07
Stockholm trial, Sweden	II+	0,88	0,68-1,12
Gothenburg trial, Sweden	N+	0,80	0,61-1,05
United Kingdom Age trial	T>2cm	0,88	0,73-1,05

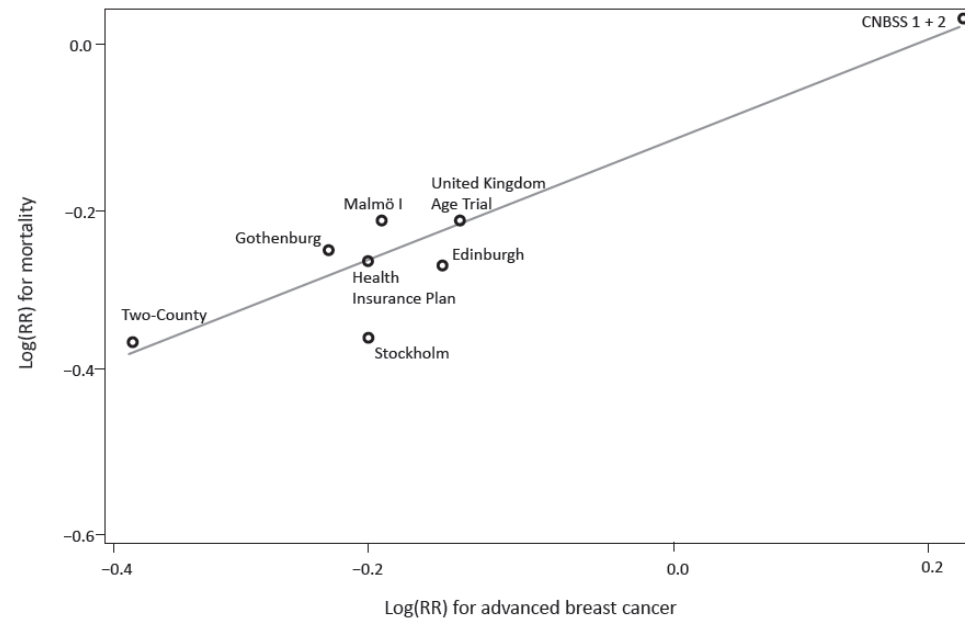


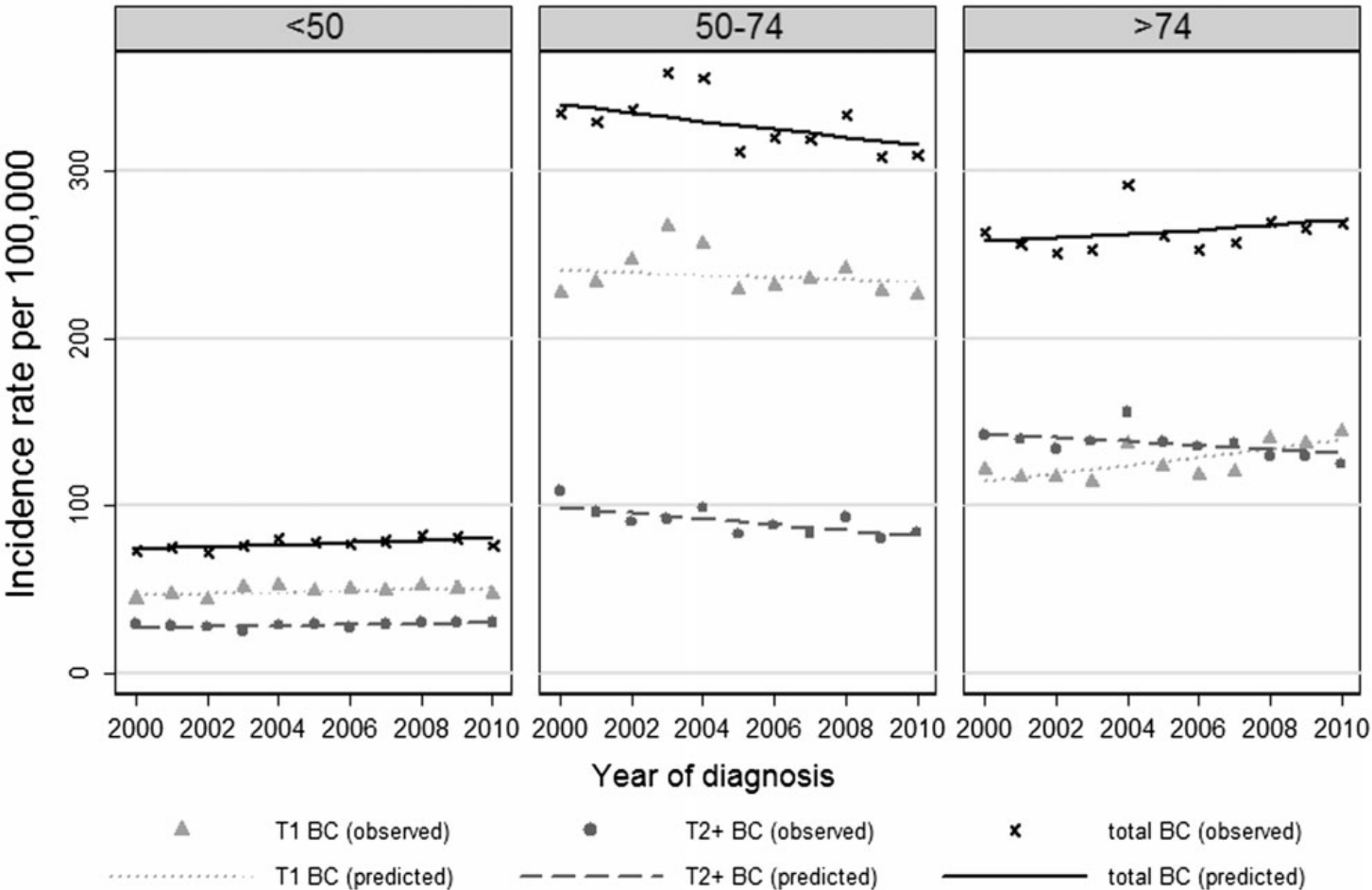
Tableau extrait de IARC (2016). *Breast cancer screening. IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 15:469p.*
<http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2016>

Tabar et al 2015 - IARC (2016). *Breast cancer screening. IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 15:469p.*
<http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2016>

Evolution de l'incidence des stades avancés 2000-2010

✓ Hérault, Isère, LA (n=16 905)

- 38% de cancers détectés par DO ➔
- 10% de cancers de l'intervalle (KI)



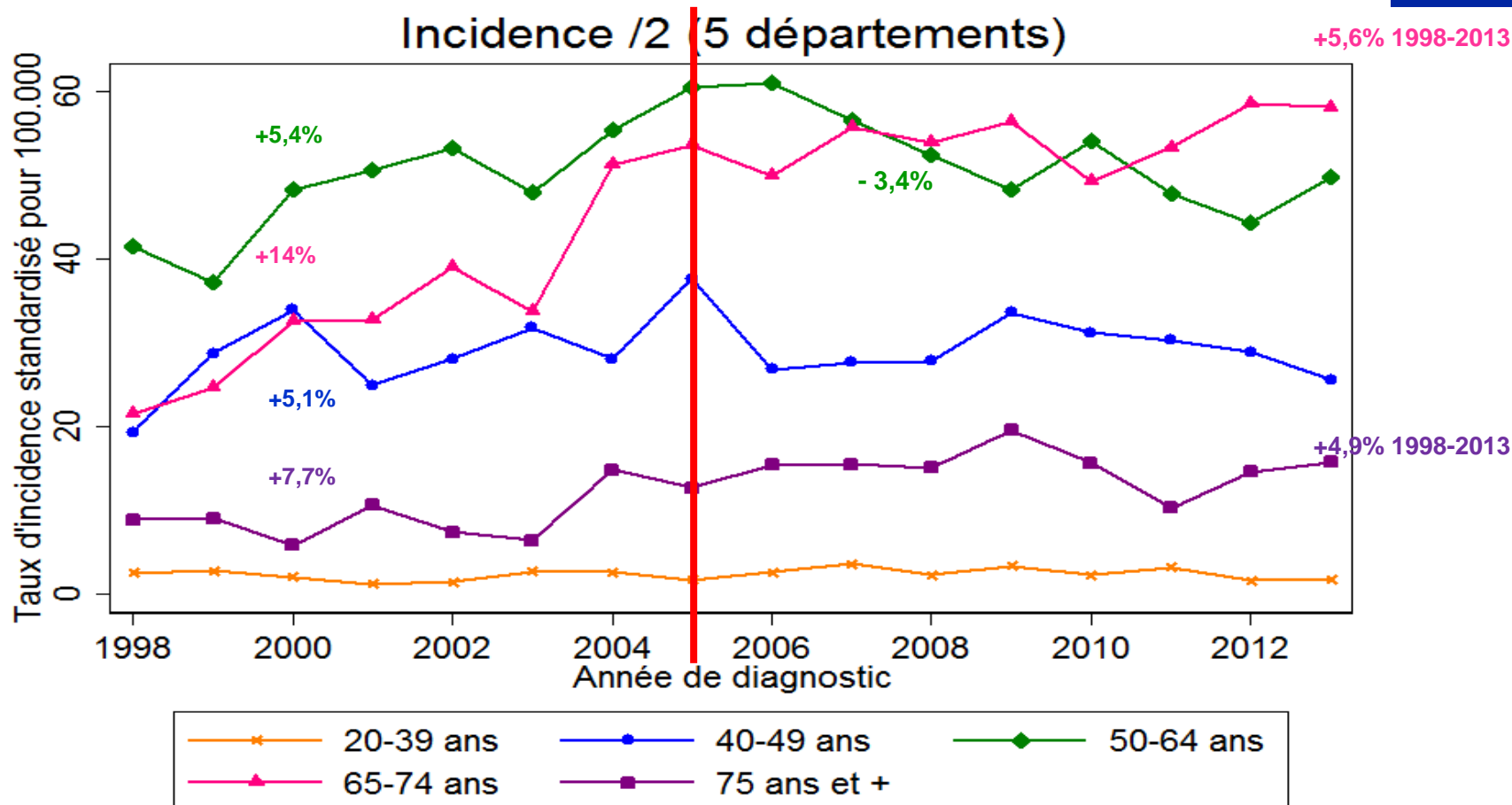
Globalement =
325 / 100 000
Stade précoce =
235 / 100 000
Stade avancé =
91 / 100 000

- 1,9% / an

De 108 à
84/100000

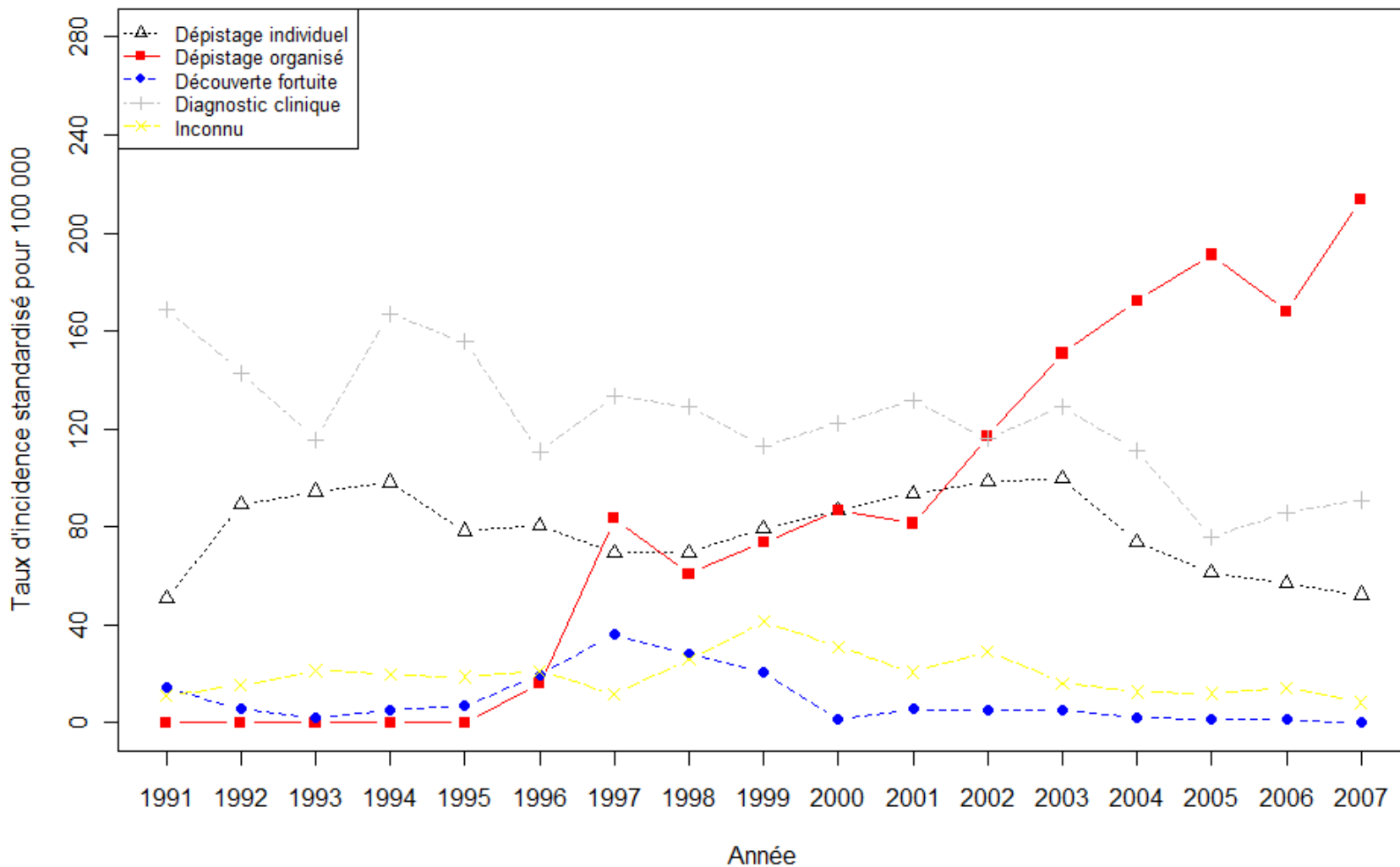
Graphs by Age group

Incidence - Résultats : Evolution des CCIS par âge



	Période			Période		
Classe d'âge	PAC (%)	1998-2005	p	PAC (%)	2005-2013	p
20-39 ans	- 1.7	-9.0 , +6.2	0.67	- 2.0	-7.7, +4.1	0.51
40-49 ans	+ 5.1	+1.8, +8.6	0.002	- 1.8	-4.4, +0.7	0.16
50-64 ans	+ 5.4	+3.0, +7.9	<0.001	- 3.4	-5.0, -1.7	<0.001
65-74 ans	+ 14,0	+9.7 ,+18.4	<0.001	+ 1.3	-1.1, +3.8	0.30
75 ans et +	+ 7.7	0, +16.0	0.049	+ 0.1	-4.3, +4.7	0.97

Evolution de l'incidence selon le mode de découverte (Loire-Atlantique)



Diagnostic plus précoce

Comparaison du stade selon le mode de découverte

Article vanier

- [11] Nagtegaal ID, Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, Sullivan EO, Tappenden N, et al. Prognosis and pathology of screen-detected carcinomas: how different are they? *Cancer* 2011;117(7):1360–8.
- [12] Pe´ rez-Fidalgo JA, Miranda J, Chirivella I, Iba´n´ez J, Bermejo B, Pons C, et al. Impact of a mammography screening programme on the breast cancer population of the Region of Valencia (Spain). *Clin Transl Oncol* 2008;10(11):745–52.
- [13] Swedish organised Service Screening Evaluation Group. Effect of mammographic service screening on stage at presentation of breast cancers in Sweden. *Cancer* 2007;109(11):2205–12.
- [14] Buiatti E, Barchielli A, Bartolacci S, Federico M, De Lisi V, Bucchi L, et al. The impact of organised screening programmes on the stage-specific incidence of breast cancer in some Italian areas. *Eur J Cancer* 2003;39(12):1776–82.
- [25] Weigel S, Batzler WU, Decker T, Hense HW, Heindel W. First epidemiological analysis of breast cancer incidence and tumor characteristics after implementation of population-based digital mammography screening. *Rofo*2009;181(12):1144–50.
- [26] Chuwa EW, Yeo AW, Koong HN, Wong CY, Yong WS, Tan PH, et al. Early detection of breast cancer through population-based mammographic screening in Asian women: a comparison study between screen-detected and symptomatic breast cancers. *Breast J* 2009;15(2):133–9.
- [27] Pa´lka I, Kelemen G, Orma´ndi K, La´za´r G, Nya´ri T, Thurzo´ L, et al. Tumor characteristics in screen-detected and symptomatic breast cancers. *PatholOncol Res* 2008;14(2):161–7.
- [28] Bare M, Bonfill X, Andreu X. Relationship between the method of detection and prognostic factors for breast cancer in a community with a screening programme. *J Med Screen* 2006;13(4):183.
- [29] Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in Rhode Island: an example of a well-screened population. *Cancer Control* 2004;11(4):222–30.
- [30] Jensen AR, Garne JP, Storm HH, Ewertz M, Cold S, Alvegaard T, et al. Stage and survival in breast cancer patients in screened and non-screened Danish and Swedish populations. *Acta Oncol* 2003;42(7):701–9.
- [31] Ernst MF, Roukema JA, Coebergh J-WW, Repelaer van Driel OJ, van Beek MWPM, van der Sangen MJC, et al. Breast cancers found by screening: earlier detection, lower malignant potential or both? *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(1):19–25.
- [32] Paziault M, Terrade FX, Fermeaux V, Pascal B, Darreye G, Dussartre C, et al. Caracte´ristiques anatomopathologiques des cancers du sein de´piste´s versus diagnostique´s hors de´pistage. *Bull Cancer* 2006;93(7):731–6.
- [33] Se´radour B, Allemand H, Schaffer P. French screening program of breast cancer. Results from 5 districts (1989–1994). *Bull Cancer* 1997;84(8):822–8.
- [34] Ganry O, Peng J, Dubreuil A. Evaluation of mass screening for breast cancer in the Somme district (France) between 1990 and 1996. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47(4):335–41.

Traitements moins agressifs

Evolution de la répartition des traitements et comparaison selon le mode de découverte

✓ Etudes internationales

- Puliti +10% participant/non participant, 5% pour k invasif ; -39% T2+, +60% pTis ; -19% N+ ; -32% taux mastectomie participant ; TIS +16% après/avant DO (18% participant 11% non participant)
- Nederend 2014 : BCS stable 6,1/1000 KDO – Mastectomie 0,9 (1997-98) à 1,9/1000 (2009-10) ; k invasif Mastect 10-12% (1997-99) à 15-20% (2007-10) ; CIS 0% à 11-18% ; augm mastect (IRM, marge, taille...)
- Cutuli 2015 : 80,7% BCS 50-70 ans en 2007-08 ; chimio 53% 50-70 ans ; diminution de 58% à 51% entre 2001-02 et 2007-08 tout age ; 41+16 (57%)% GAS , 43% curage sans GAS, 16+43 (59%) curage tout age ; 55% curage 50-70 ans
- IRDES Z Or 03/2017 : BCS 69,7 à 71,4% entre 2005-2012 (ecart departt 56-83% ; 15% à 46% GAS diminution disparités departt mais 13-62% +/-revenu, vol activite, type etb (disparité socioeco JAMA surg 2015)
- Hennigs 2016 : chimio 48% à 34% entre 2003-2014 dans un centre spé allemand, proportion neo de 40% à 65%
- Verschoor 2016 : stage I-IIIa chimioth 11% à 44% 1990 à 2012

Diagnostic plus précoce

Incidence des cancers de stade avancé

3 fois moins de stade III IV chez les participantes que chez non participantes (2 fois plus de stade I)

Hofvind2012 Domingo2013

- ✓ **Diminution (Foca2013, Helvie2014, simbrich2016, puliti2017)**
- ✓ **Pas de diminution (Nederend 2012 Autier/boniol2012 Bleyer/Welch2012)**

○

Diagnostic plus précoce

Incidence des cancers de stade avance

Plusieurs études internationales

✓ Essais randomisés

Risque relatif du taux d'incidence des stades avancé (TNM II+ ou taille >2cm) entre le bras DO et le bras nonDO compris entre 0,7*-0,8-0,9 selon les essais *p253handbook*

Méta analyse *Tabar et al 2015* 20% or greater reduction in advanced stage disease, there was an average breast cancer mortality reduction of 28% among women invited to screening (attenders and nonattenders combined)

✓ Etudes d'observation

- Hofvind2012 RR(TIs)=0,5* st III et IV invitées/non invitées
- Domingo2013
- Foca2013 IRR year 1 to 8 = 0,71* pT2-4
- Nederend 2012 pas de diminution k avance pendant 12 ans DO dans la pop DO (pas non plus dans la pop source?!)
- Autier/boniol2012 pas diminution
- Bleyer/Welch2012 diminution minimise forte augmentation stade preco
- Helvie2014 diminution 20% à 50% selon hyp ss jacente d'évolution incidence BC

Diagnostic plus précoce

Incidence des cancers de stade avancé

✓ Etudes d'observation

Plusieurs études internationales contradictoires

- Comparaison
 - Hofvind2012 RR(TIs)=0,5* st III et IV invitées/non invitées
 - Domingo2013
- Tendances
 - Foca2013 IRR year 1 to 8 = 0,71* pT2-4
 - Nederend 2012 pas de diminution k avance pendant 12 ans DO dans la pop DO (pas non plus dans la pop source?!)
 - Autier/boniol2012 pas diminution
 - Bleyer/Welch2012 diminution minimise forte augmentation stade preco
 - Helvie2014 diminution 20% à 50% selon hyp ss jacente d'évolution incidence BC
 - Hou?

Limites des études

- prise en compte de l'évolution de la prise en charge (gg sentinelle)
- groupe de comparaison
- évolution sous jacente de l'incidence
- Biais de sélection de participation

Quelles études possibles pour évaluer le DO ? (en dehors des indicateurs de suivi)

✓ **Essai randomisé => pas possible**

✓ **Etudes d'observation**

- **Etude de Cohorte type exposé/non exposé**

- avant /après ou ici/ailleurs ou invité/non invité ou participante/non participante
- -> Mortalité (ou proxi=stade avancé) /Incidence-based mortality cohorte

=> possible comparaison stade avancé/mortalité d'1 cohorte de participantes et 1cohorte de non participantes rétrospective : limite biais d'auto sélection pour la participation (risque de base de cancer et de décès différent entre les 2 cohortes), quelle durée de suivi

- **Etude cas témoin**

- Comparaison de la participation au DO chez des femmes décédées de ce cancer (cas) ou non décédées (témoin) : biais de sélection, ...

- **Etude écologique** : pas de causalité, biais de contexte (FDR, ttt...)

- Evolution dans le temps des taux de mortalité
- Evolution des stades avancés, (répartition des stades avancés)

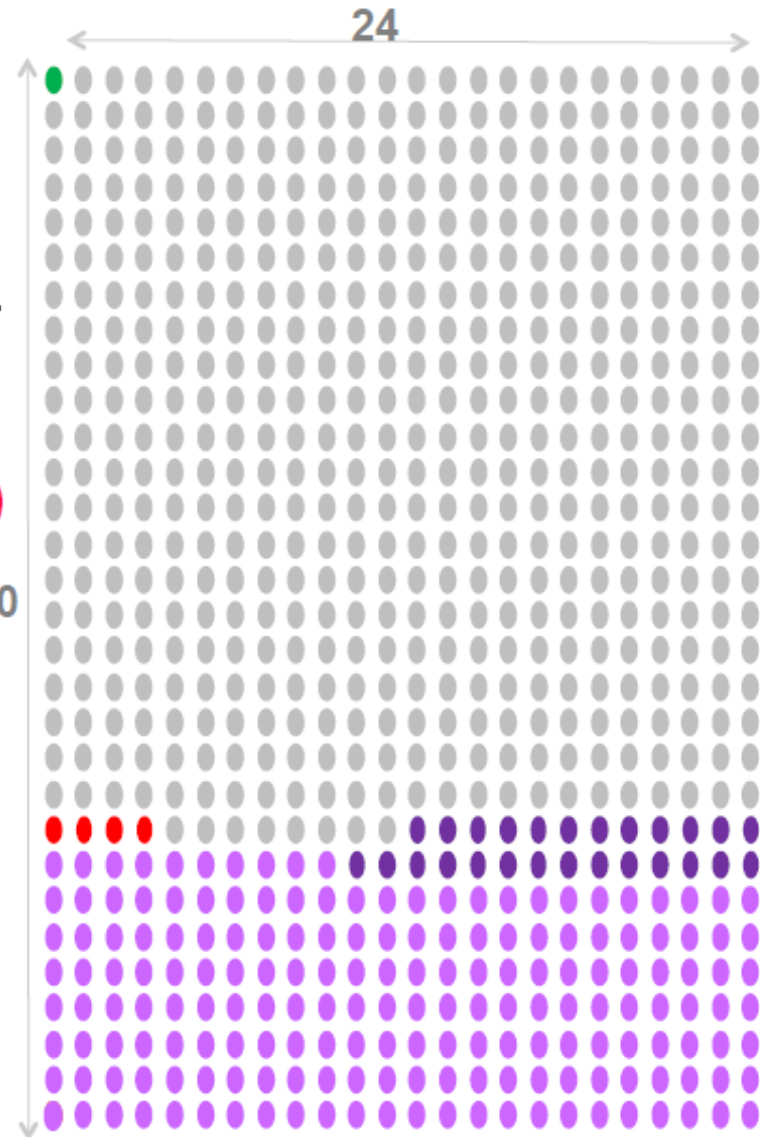
✓ **Etudes par modélisation**

Pour éviter **1 décès par cancer du sein** avec un suivi de 11 ans, il faut dépister 720 femmes de 50 à 69 ans tous les 2 ans.

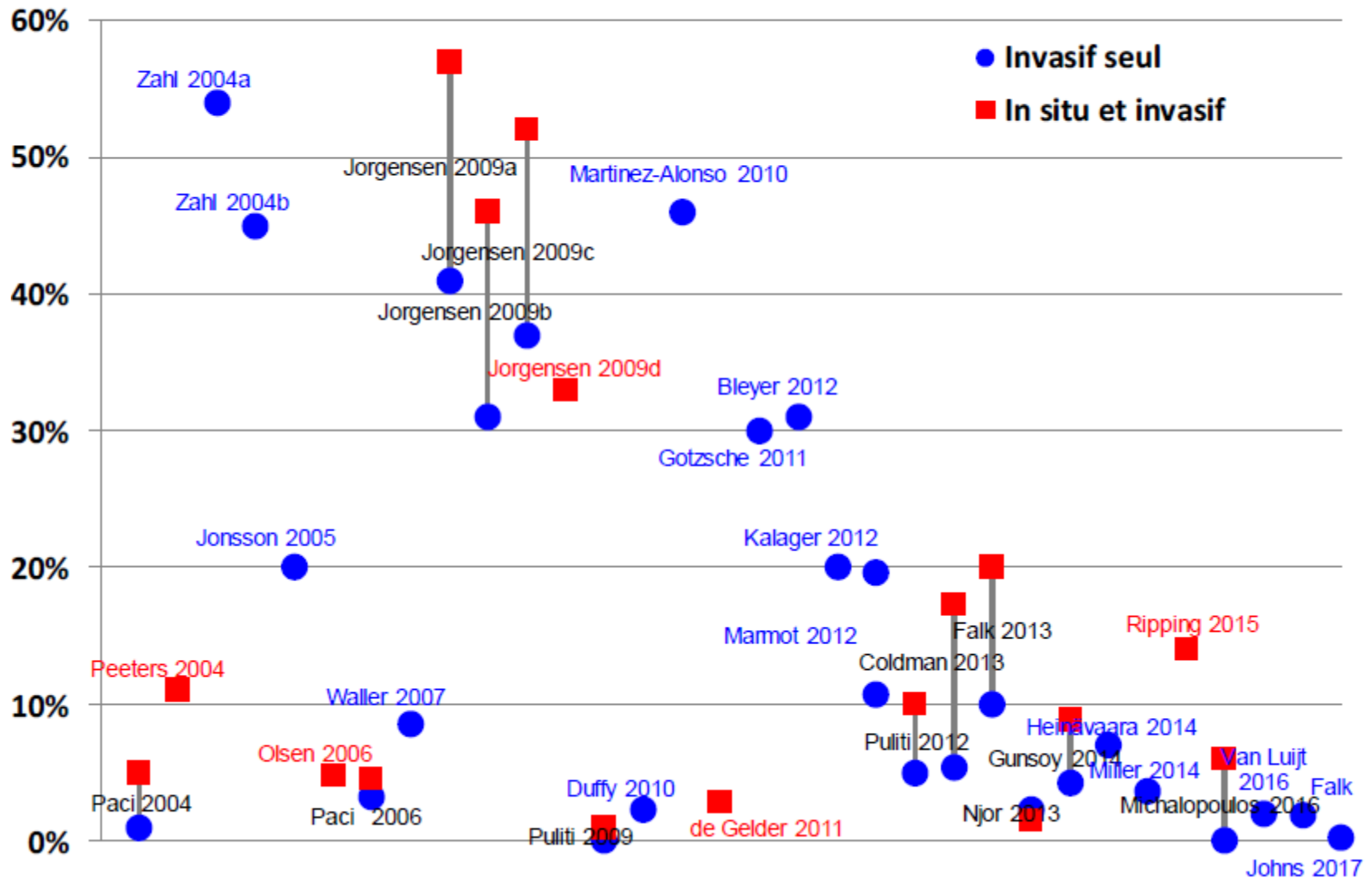
4 femmes seront opérées inutilement (surdiagnostic)

204 femmes auront une mammographie positive à tort, et 26 d'entre elles auront une biopsie pour confirmer l'absence de cancer

www.canadiantaskforce.ca



Estimations du surdiagnostic en % de l'ensemble des cas attendus sans dépistage, ordre des années de publication





*IARC Handbook of Cancer
Prevention Vol. 15 :*
Dépistage du cancer du sein

Centre international de Recherche sur le Cancer
Lyon, France

Béatrice Lauby-Secretan, PhD

Responsable du programme des *Handbooks*, Section des *Monographies du CIRC*

Bénéfice

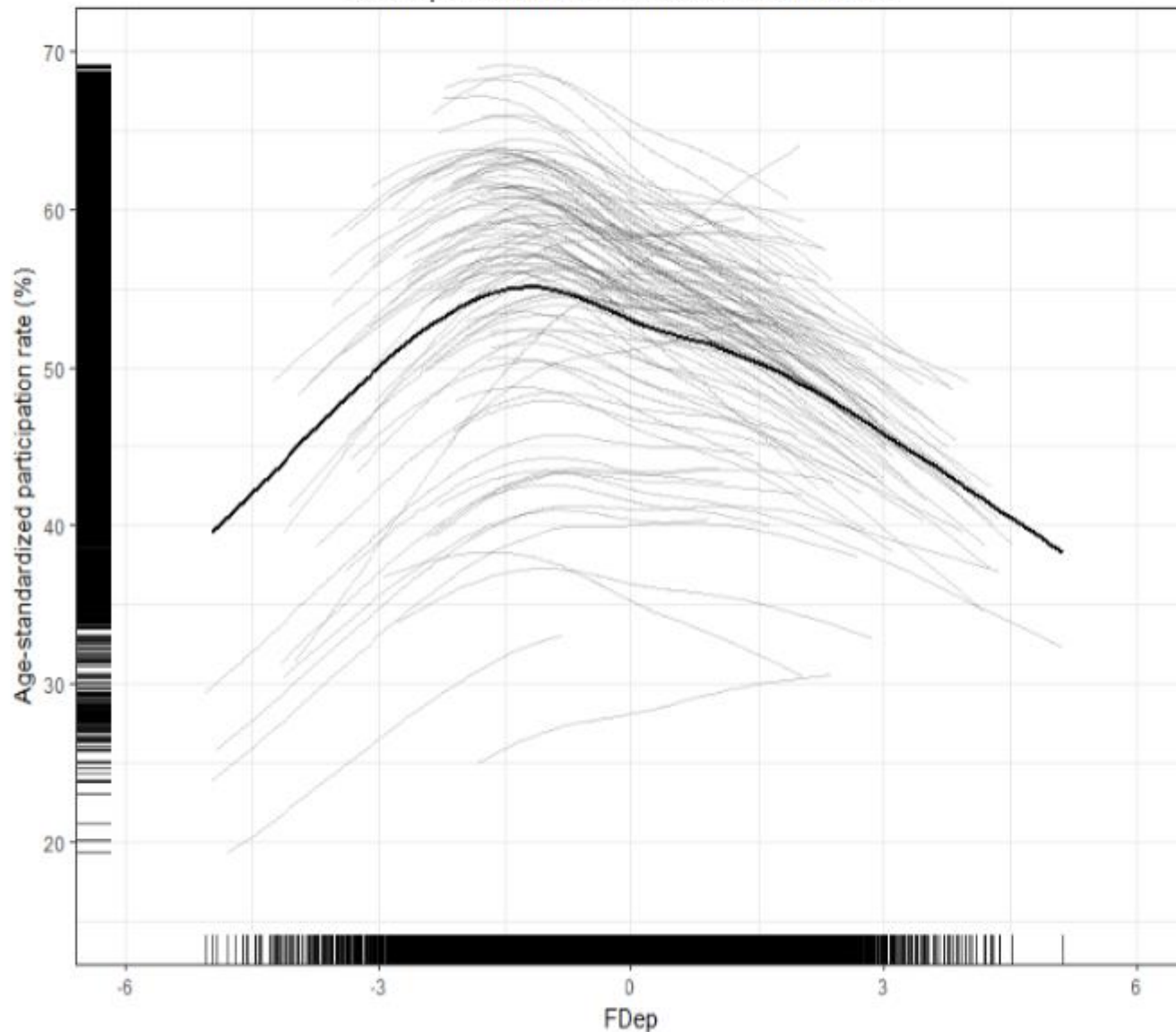
50-69 ans CIRC

- ✓ **10 essais randomisés contrôlés => Réduction de 10% à 35% de la mortalité associée au cancer du sein (significative dans 2 études)**
- ✓ **6 méta-analyses des essais randomisés => Réduction moyenne de 23% (SS) chez les femmes âgées de 50 à 69 ans au début de l'étude, invitées au dépistage**
- ✓ **20 études de cohortes, menées dans des pays/régions avec programmes organisés :**
 - 19 chez les femmes invitées au dépistage, en Suède, Norvège, Finlande, Danemark, Pays-Bas, R.U., Italie, Espagne, Canada => Réduction médiane, 23% (S)
 - 11 chez les femmes participant au dépistage, en Suède, Italie, Canada, Finlande, Norvège, USA => Réduction médiane, 40% (S)
- ✓ **20 études cas-témoins**
 - Considération des biais de sélection et autres biais => Réduction moyenne, 48%
 - 80 études écologiques identifiées et passées en revue : 5 études pertinentes => Résultats en accord avec ceux des études de cohortes et cas-témoins
- ✓ **Surdiagnostic**
 - Essais randomisés contrôlés : 2 essais informatifs : 4–12%
 - Etudes de cohortes ou cas-témoins
 - Revue systématique du Groupe de travail EUROSCREEN (2012) des évaluations de surdiagnostic dans les programmes européens 1–10%
 - Taux plus élevés dans d'autres études ou d'autres situations
- ✓ **Préjudices psychosociaux liés à l'invitation, à l'examen lui-même, à l'attente des résultats, à un résultat positif, et l'impact d'un examen sur la participation future**
- ✓ **Préjudices psychosociaux de résultats faux-positifs**
 - Évalués dans 7 revues systématiques (méta-données)
 - Anxiété à court terme, et possiblement à long terme
 - Auto-palpation plus fréquente
 - Niveaux élevés de stress et d'anxiété
 - Pensées plus fréquentes en rapport avec le cancer du sein

Participation au programme et défavorisation sociale



95 départements - 36 209 communes

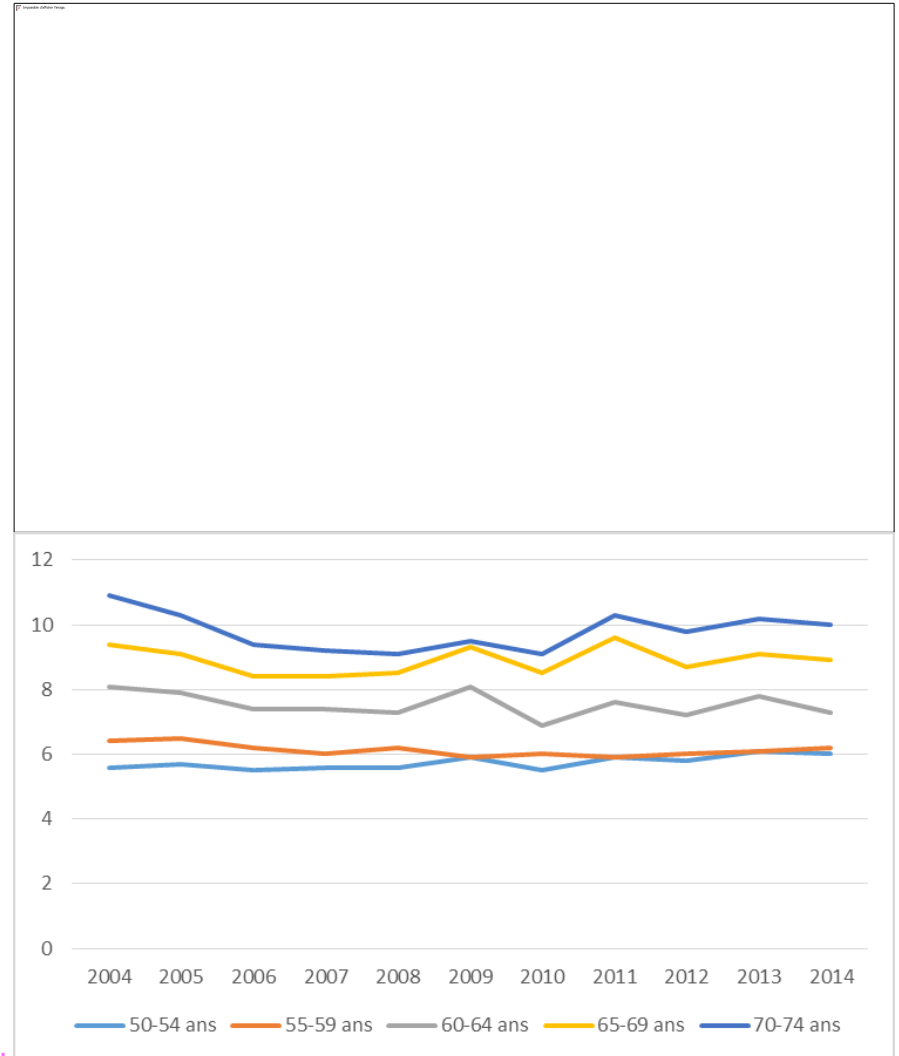
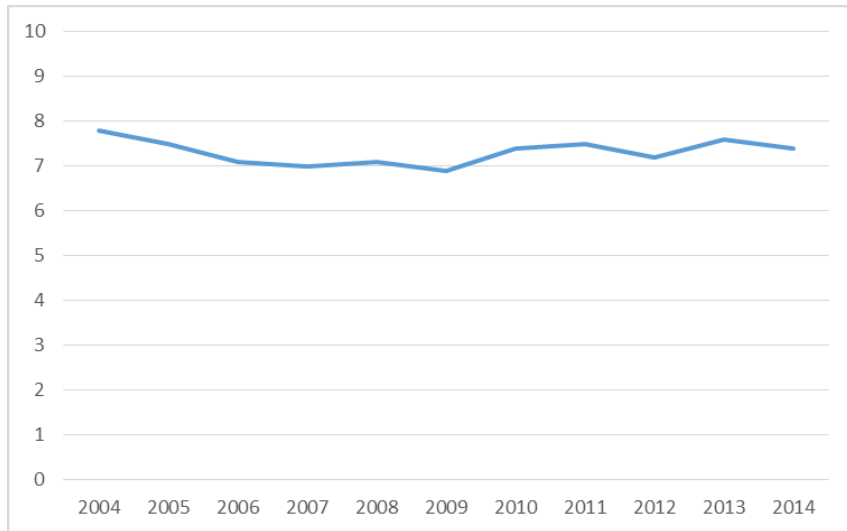


Variabilité départementale

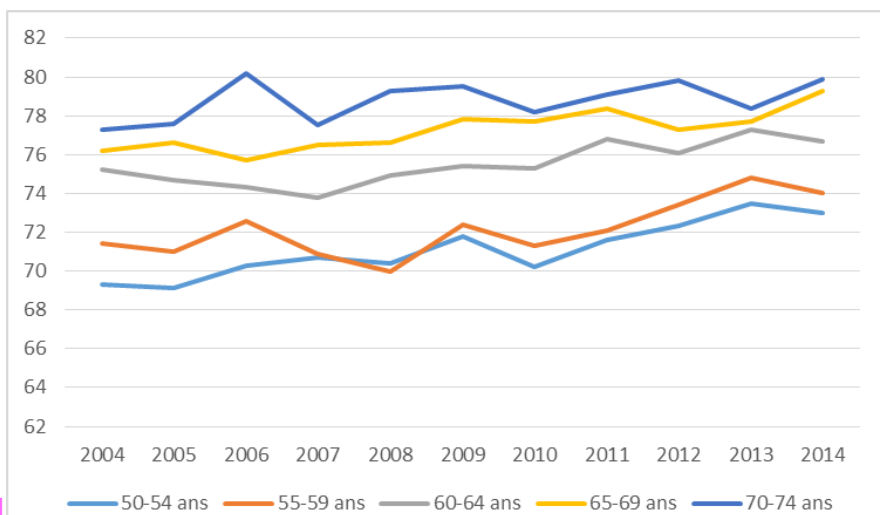
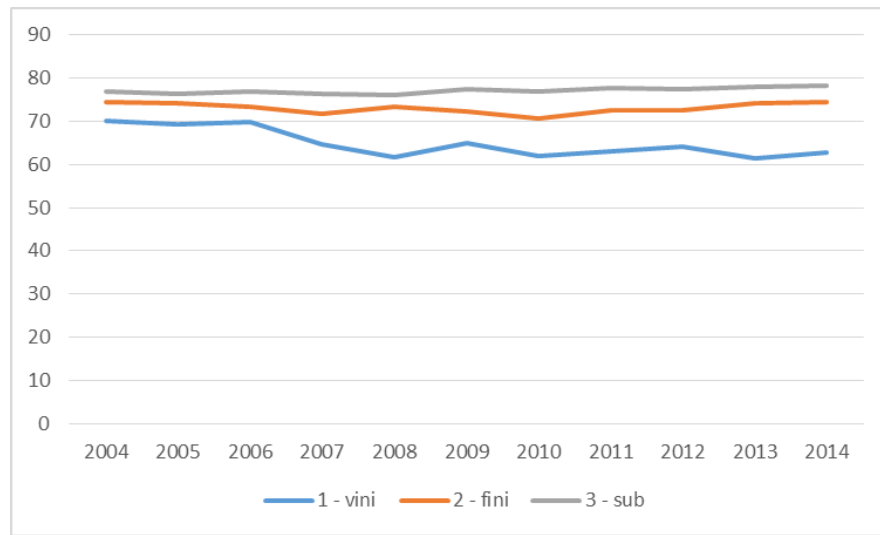
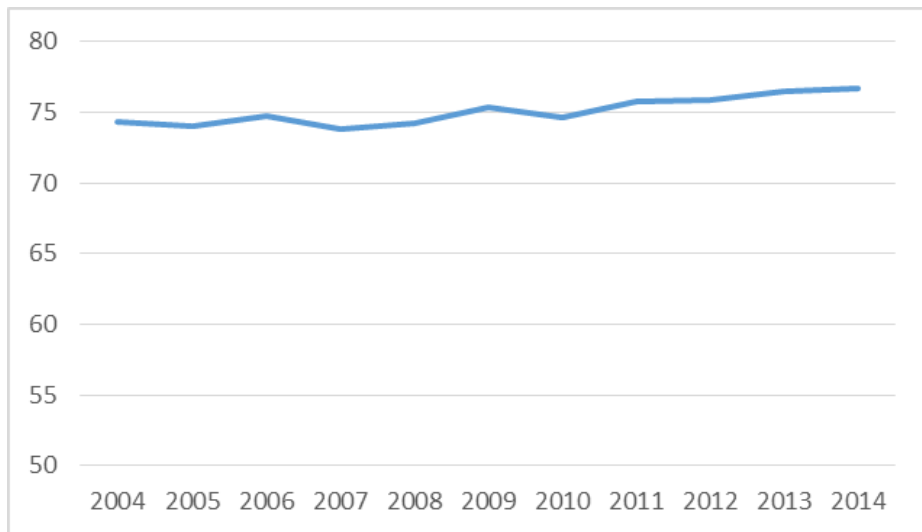
- Différences de **taux de participation** entre départements
- Différents **profils** de la relation FDep-participation

Dépistage individuel

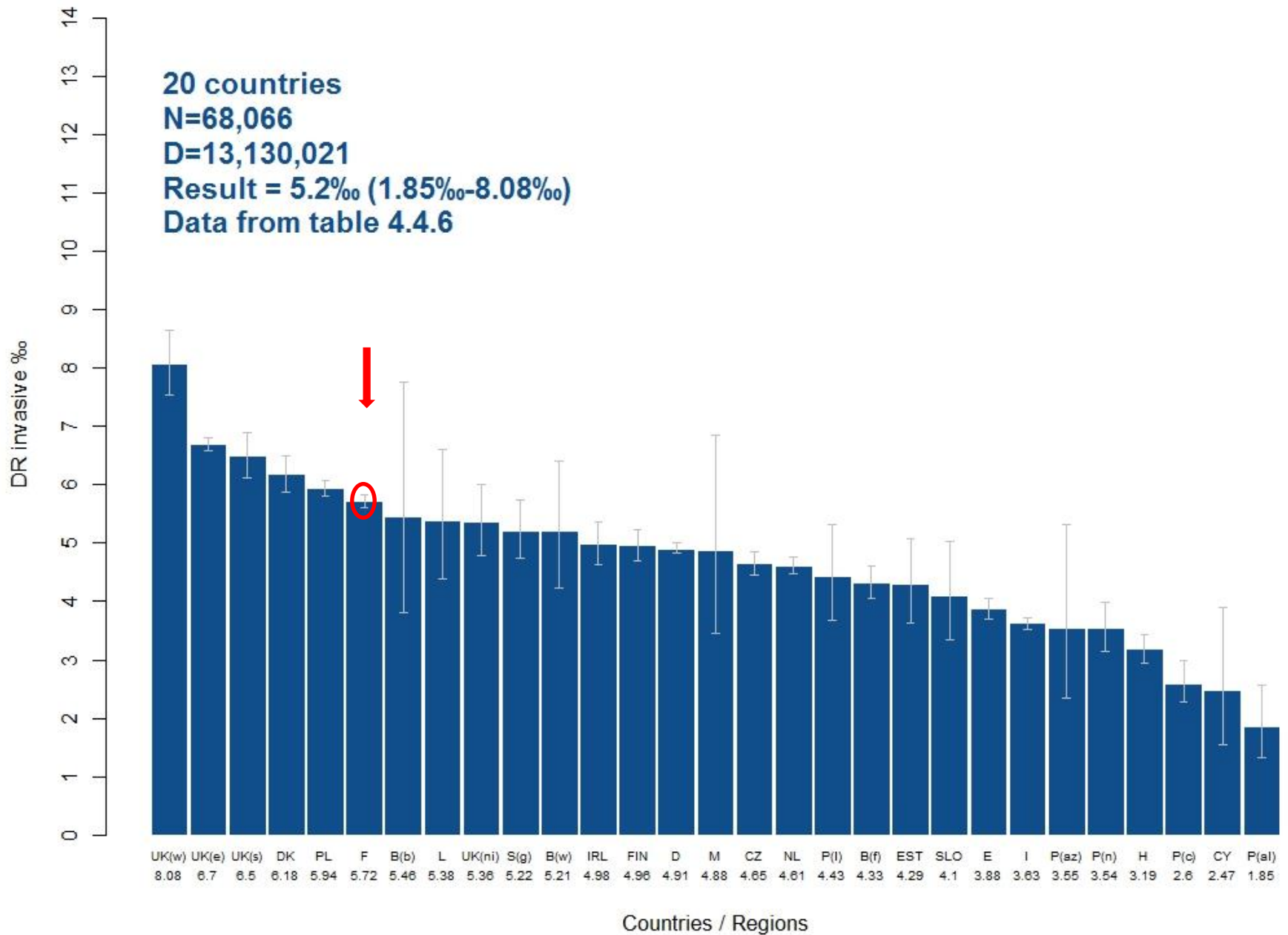
Taux de cancer pour 1000 dépistées



Proportion de cancers invasifs N0



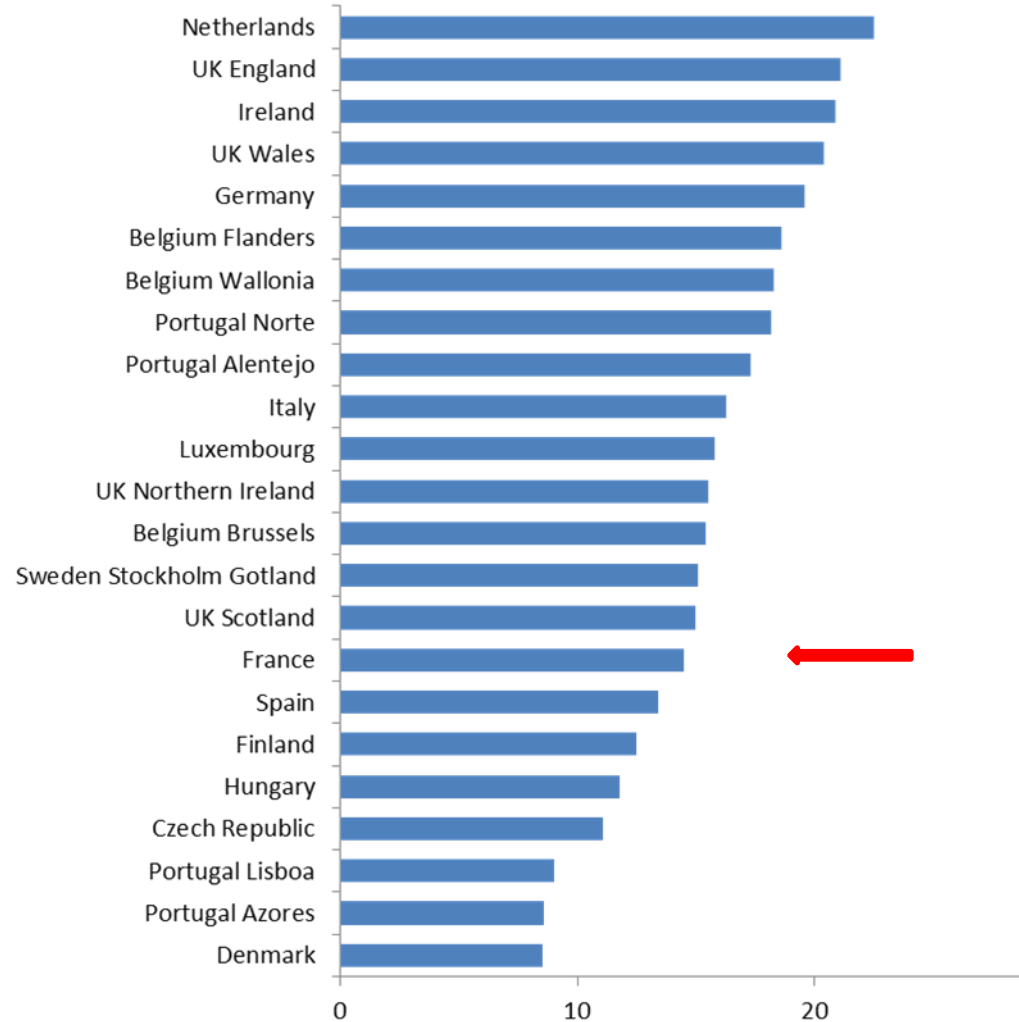
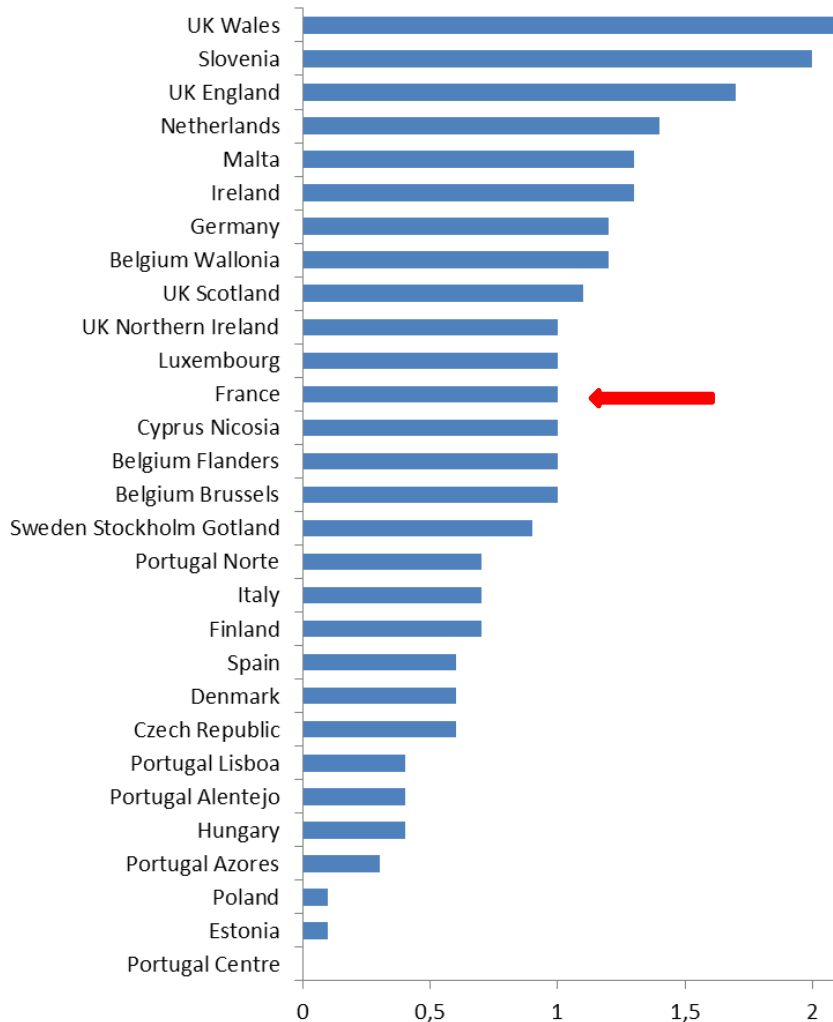
BREAST - Detection rate of invasive carcinoma (Women, 50-69 years)



Cancers in situ

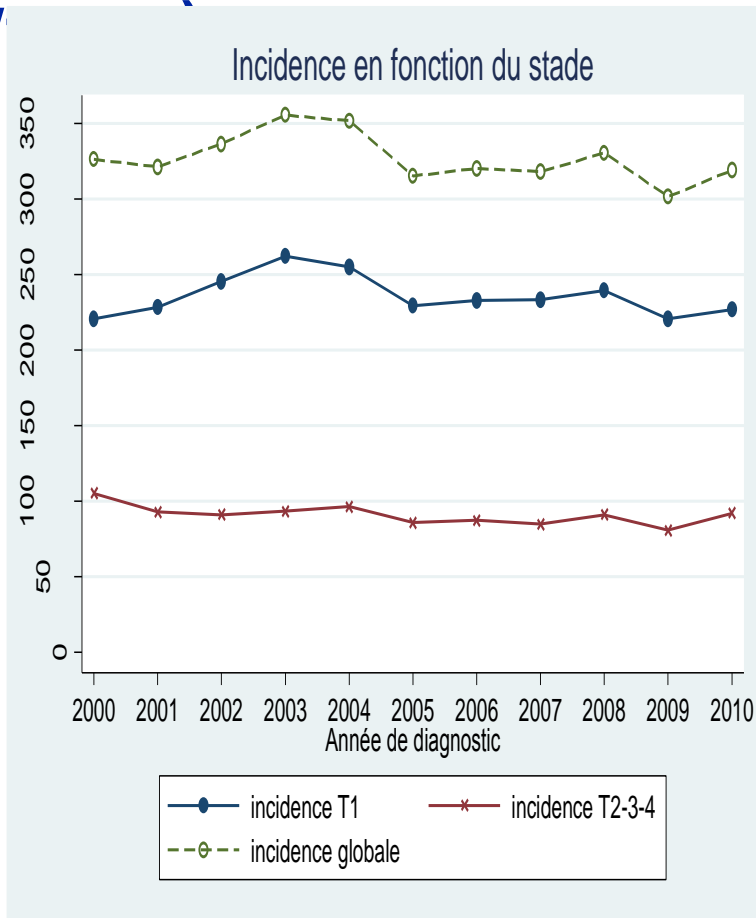
Taux pour 1000 dépistées

Proportion pour 100 cancers



Diagnostic plus précoce: Tendence de l'incidence des cancers de stade avancé

Evolution du taux d'incidence des cancers de stade avancé (T2+) = **- 1,9% / an** chez les femmes de 50-74 ans (de 108 à 84



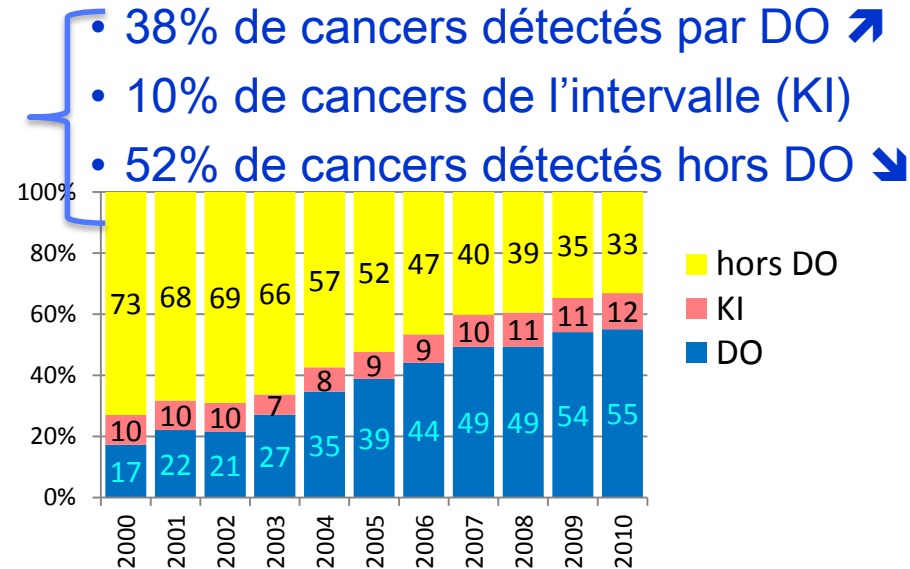
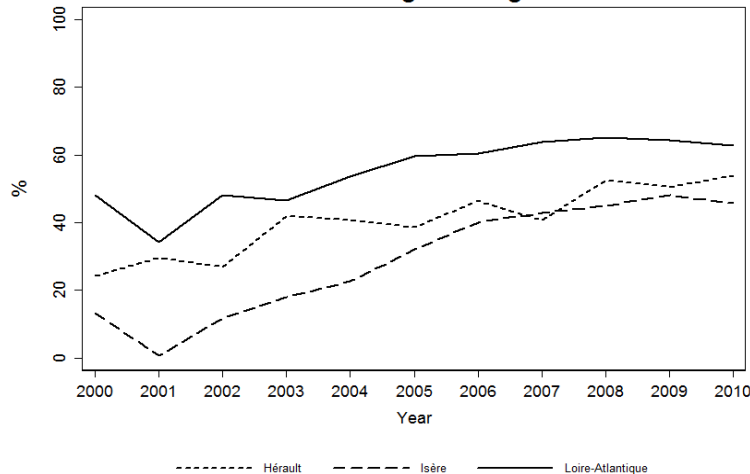
Département	Taux (%) moyen de participation	TIS cancers stade avancé (/100 000)	Evolution TIS cancers stade avancé (% moyen/an)
1	32	86,7	- 0,9 NS
2	41	88,4	- 1,9
3	55	95,3	- 2,7

- ✓ Taux d'incidence des cancers de stade avancé stable chez les femmes <50 ans et >74 ans
- ✓ **Limites des études**
 - **Evolution sous-jacente de l'incidence**
 - **Prise en compte de l'évolution des pratiques (gg sentinelle)**

Diagnostic plus précoce: Tendence de l'incidence des cancers de stade avancé

✓ En France : une étude d'observation dans 3 départements pilotes pour le DO (34,38,44) (Molinié et al 2016)

- Période 2000-2010
- 16 905 cancers invasifs inclus
- Taux de participation de 29% à 54%



=> Evolution du taux d'incidence des cancers de stade avancé (T2+) =
- 20% chez les femmes de 50-74 ans (de 108 à 84 /100 000 PA)

Taux d'incidence des cancers de stade avancé stable chez les femmes <50 ans et >74 ans

Diagnostic plus précoce: Tendence de l'incidence des cancers de stade avancé

Evolution du taux d'incidence des cancers de stade avancé (T2+) = **- 20%** (-2% / an) chez les femmes de 50-74 ans (de 108 à 84 /100 000 PA)

Département	Taux (%) moyen de participation	TIS cancers stade avancé (/100 000)	Evolution TIS cancers stade avancé (% moyen/an)
1	32	86,7	- 0,9 NS
2	41	88,4	- 1,9
3	55	95,3	- 2,7

- Taux d'incidence des cancers de stade avancé stable chez les femmes <50 ans et >74 ans

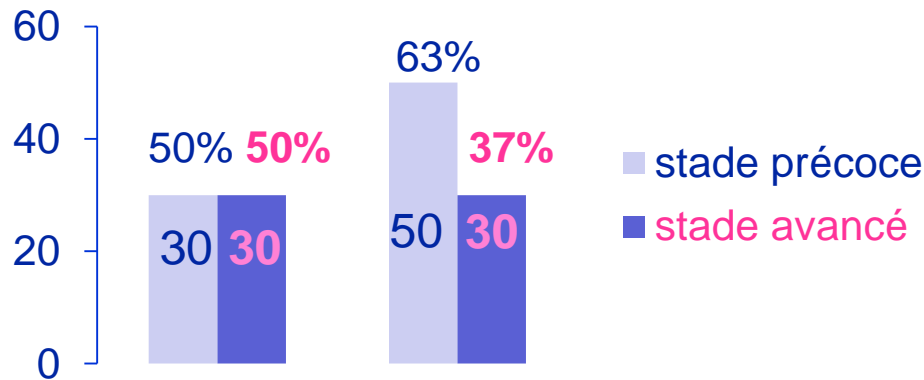
✓ **Etudes internationales : résultats hétérogènes**

✓ **Limites des études**

- Evolution sous-jacente de l'incidence
- Biais de sélection du groupe témoin
- Prise en compte de l'évolution des pratiques (gg sentinelle)

Etude des **proportions** => biais lié à l'avance au diagnostic et au surdiagnostic (proportion de stade précoce ↗ de stade avancé ↘)

⇒ étude des **taux d'incidence** par stade pour minimiser ce biais



✓ Synthèses *Autier et al 2009 et Tabar et al 2015*

Relation entre le risque de **stade avancé et mortalité** dans les essais

=> Marqueur intermédiaire d'efficacité du DO sur la mortalité

Quelles perspectives?

- ✓ **12 000 décès/an en France et survie plus faible pour les cancers de stade avancé**
 - ✓ **Théorie dépistage à un stade plus précoce reste valide sous réserve**
 - ✓ **Chaque programme doit être évalué dans son ensemble**
 - ✓ **Pas d'essai randomisé possible : quelles perspectives**
 - Préciser l'effet du DO sur les **disparités socio-économiques de stade** avancé au diagnostic : quelle population concernée, quels leviers possibles, **quel impact des évolutions d'organisation** (accès au MT pour consultation 50 ans?)
 - **suivre les indicateurs de performance et développer les échanges entre registres et structures de gestion** (sensibilité du DO, comparaison des stades selon le mode de découverte => utile par rapport **aux modifications d'organisation /des pratiques** (tomosynthèse?...)
 - étudier **l'évolution des taux d'incidence des cancers de stade avancé** comme proxy de la diminution de mortalité en fonction de la participation : **difficile**
 - Modélisation du surdiagnostic : **en cours**
 - Envisager d'autre type d'étude type cohorte incidence based mortality ?
- Connaissance de l'histoire naturelle des cancers et du risque individuel

Réduction des disparités sociales

DO équitable : invitation de toutes les femmes + information

✓ Participation au DO en France

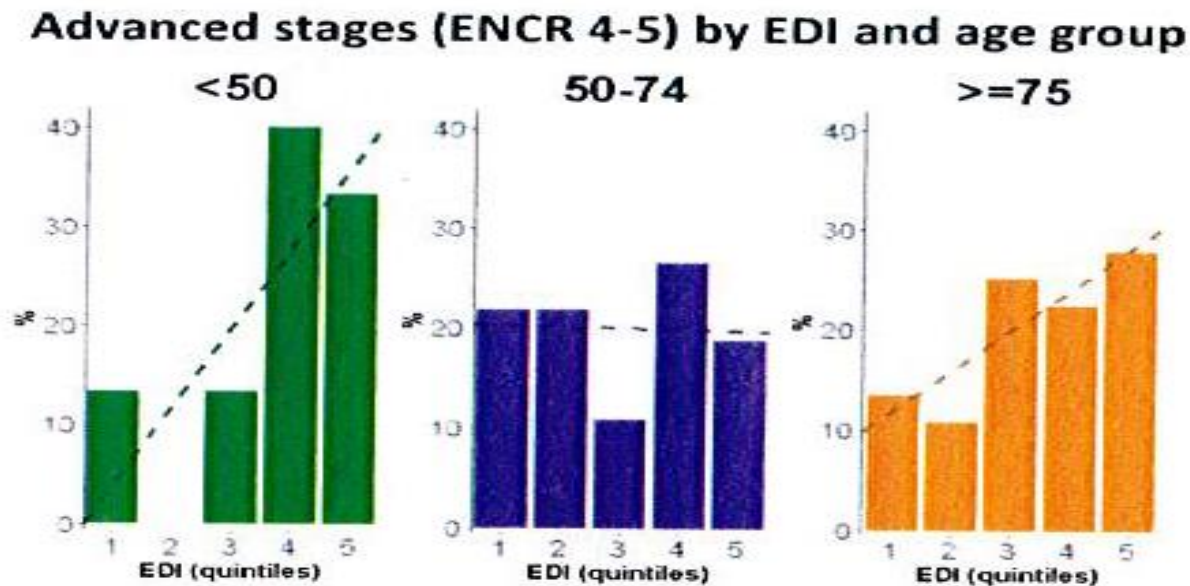
- 13 départements (Ouedraogo 2014)(autre étude Calvados Pornet 2010)
 - 51-74 ans (2010-11) : moins bonne participation si femme <55 ou >69 ans, >15min d'un centre de mammo, résidence rurale, plus défavorisé (EDI)
- Baromètre Santé 2010

Entre 2005 et 2010 : diminution des disparités sociales de réalisation d'une mammographie dans les 2 années précédentes
- Relation complexe avec le DI, rôle du médecin traitant/gynéco, campagne de communication, évolution organisationnelle (bilan immédiat, mammo numérique...)

Réduction des disparités sociales

✓ Stade au diagnostic en France

- Côte d'Or (Dialla 2015)
 - 50-74 ans (1998-2009) : risque de stade avancé plus élevé pour les femmes dans une zone moins favorisée (EDI) et avec des comorbidités
- Francim : 13 départements - échantillon de 1380 cas en 2013

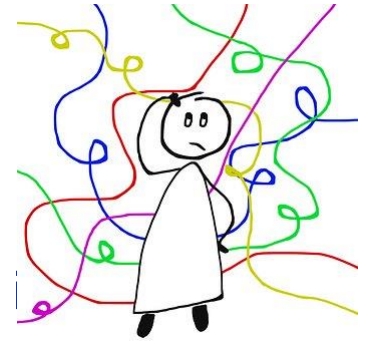


D'après Poster E Marrer Grell 2017

Synthèse

Etude de l'efficacité du DO

- ✓ Quelles sont les données? quelques études d'observation départementales puis pluridépartementales, en essor
 - ✓ Limites des études d'observation => pas de lien démontré avec le DO mais faisceau d'arguments
 - Biais de participation (**autosélection**)
 - Biais lié au **DI**
 - **Évolution du contexte** en parallèle
 - des FDR => évolution de **l'incidence** sous jacente
 - des **pratiques**
 - évolution des recommandations et de **l'efficacité des traitements**
 - évolution de la stadification
 - évolution de la **performance radiologique** (mammographe, tomosynthèse?...)
- => décalage inévitable dans le temps pour l'évaluation



Synthèse

- ✓ **Des résultats encourageants pour les indicateurs d'efficacité**
 - Baisse des stades avancé et des mastectomies
 - Effet sur les disparités sociales à confirmer
- ✓ **Des résultats satisfaisant pour les indicateurs de performance du programme**
 - Taux élevé de détection de cancer avec une proportion relativement limitée de cancer in situ
 - VPP en augmentation
- ✓ **Pas de preuve de l'absence d'impact positif du DO**
- ✓ **Rester humble par rapport aux données mais continuer de décrire/surveiller/évaluer**



Quelles perspectives?

- ✓ 12 000 décès/an en France et survie plus faible pour les cancers de stade avancé
- ✓ Théorie dépistage à un stade plus précoce reste valide sous réserve
- ✓ Chaque programme doit être évalué dans son ensemble
- ✓ Pas d'essai randomisé possible : quelles perspectives
 - Suivre les indicateurs de performance : recueil par les SG +
 - Optimiser les échanges entre registres et structures de gestion
 - Disparités socio-économiques et géographiques
 - Taux d'incidence des cancers de stade avancé comme proxy de la mortalité: difficile
 - Modélisation du surdiagnostic de la mortalité : en cours
 - Impact des évolutions d'organisation (accès au MT pour consultation 50 ans?) : prévoir l'évaluation d'emblée

Traitements moins agressifs : évolution de la répartition des traitements en population générale

Etudes sur échantillon à partir des registres de population (réseau Francim) en 1990, 2003, 2012 (8 départements)

- Pas d'évolution des mastectomies à stade égal
- augmentation de la chimiothérapie pour T1N0 de 15 à 22% (18 à 26 % cz non DO ; 4 à 20% cz DO)

%	1990 (n=786)	2003 (n=695)	2007-08 <i>Cutuli2015</i>	2012 (n=415)
Mastectomie*	36	29	19	24
Curage*	92	81	55	41
GASentinelles*		30	57	70
Chimiothérapie*	27	45	53	50

✓ Etudes internationales

- Hétérogènes sur l'évolution des mastectomies (influence possible par IRM, taille, choix...)
- Homogènes sur l'augmentation des GAS et diminution du curage
- Homogènes sur l'augmentation de la chimiothérapie liée aux référentiels

Diagnostic plus précoce : Comparaison de la répartition du stade/traitement selon le mode de découverte

- DO 53% (51% invasif, 65% in situ) étendue 32-66%
- **Diagnostic Clinique-DC 31%** (34% invasif, 8% in situ) étendue 17-41%
- **Dépistage individuel-DI 14%** (13% invasif, 22% in situ) étendue 1-37% (13/19 <15%) => 9 départements /19 > 70% cancers découverts par dépistage

%	DO (n=576)	Non DO (n=340)	DC (n=340)	DI (n=149)
Tis	12	7	3	15
/3				
T1m	3	2	0.3	6
T1a	8	3	2	9
T1b	27	12	6	29
T1c	42	37	36	40
T2	18	29	36	14
T3	2	6	8	2
T4	0.6	10	13	0
N0	76	56	50	75
N1m	3.5	3	2.6	3.4
N1+	20	40	45	20

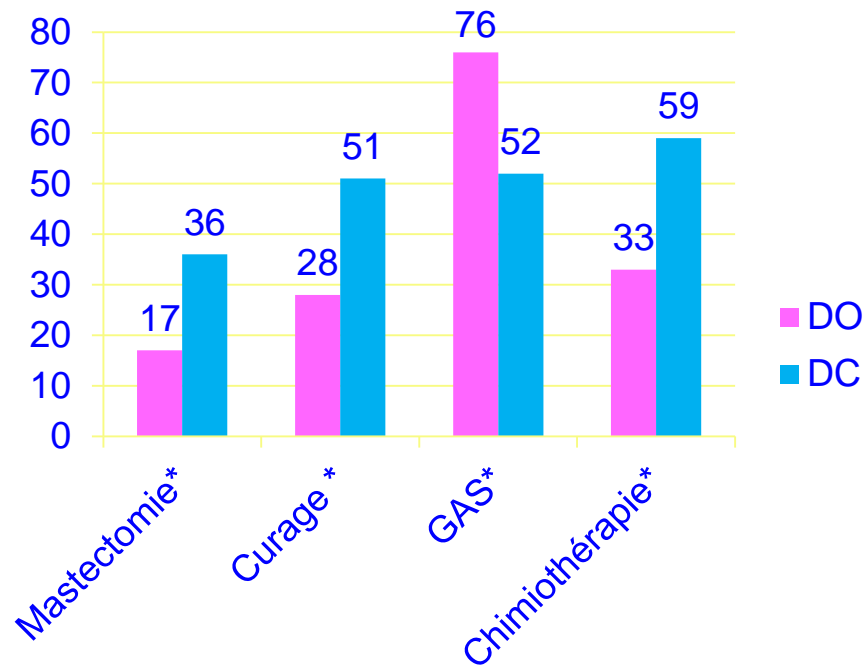
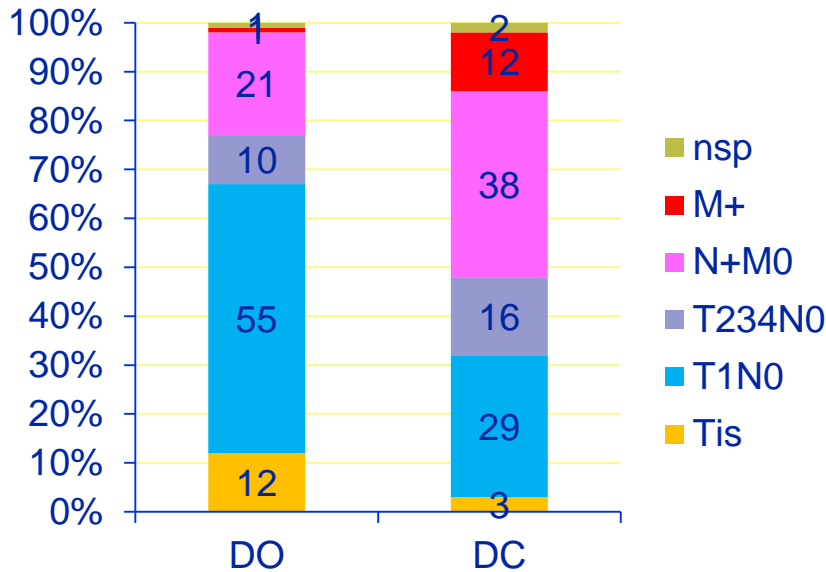
Diagnostic plus précoce : Comparaison de la répartition du stade selon le mode de découverte

- DO 53% (51% invasif, 65% in situ) : 32% à 66%
 - **DI 14%** (13% invasif, 22% in situ) : 1% à 37% (13/19 <15%)
 - **DC 31%** (34% invasif, 8% in situ) : 17% à 41%
- => 9 départements /19 > 70% cancers découverts par dépistage

%	DO (n=576)	DC (n=340)	DI (n=149)
Tis	12	3	15
T1N0	55	29	53
T234N0	10	16	7
N+M0	21	38	22
M+	1	12	1
nsp	1	2	2

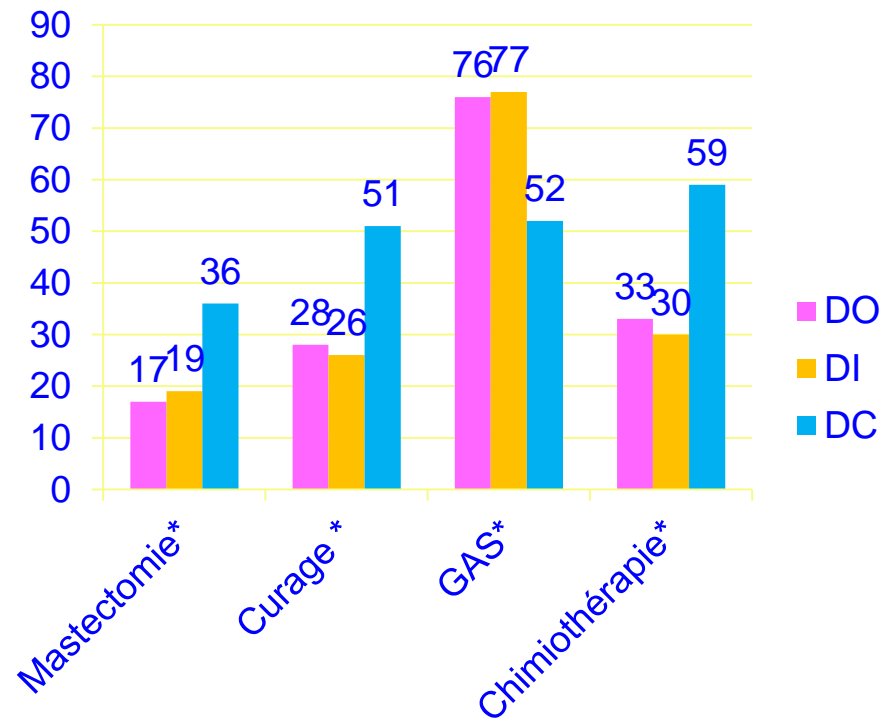
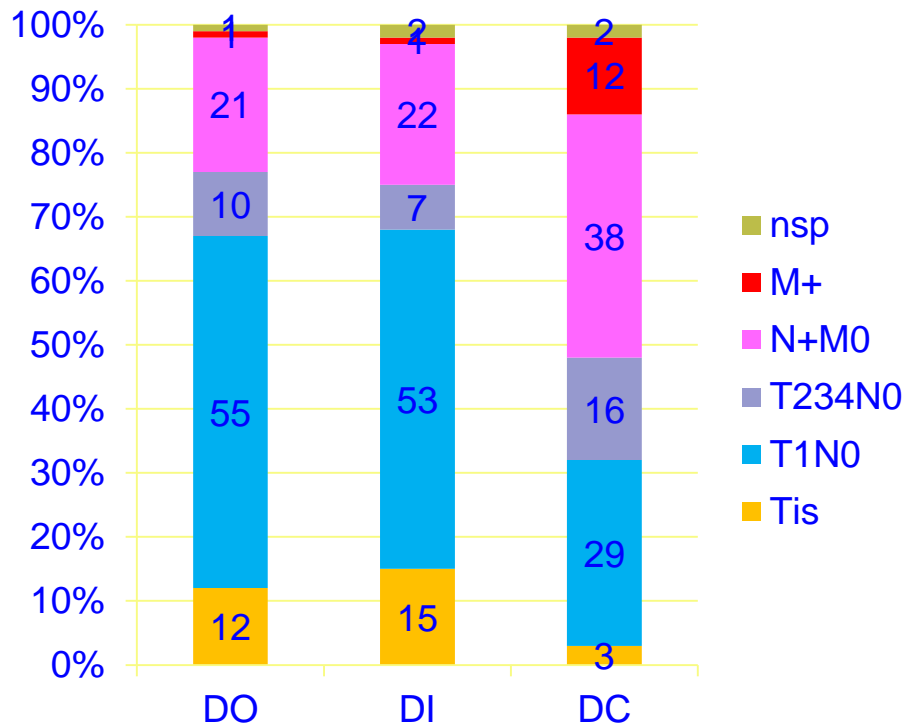
Diagnostic plus précoce : Comparaison de la répartition du stade/traitement selon le mode de découverte

- DO 53% (51% invasif, 65% in situ) étendue 32-66%
- Diagnostic Clinique-DC 31% (34% invasif, 8% in situ) étendue 17-41%
- Dépistage individuel-DI 14% (13% invasif, 22% in situ) étendue 1-37% (13/19 <15%) => 9 départements /19 > 70% cancers découverts par dépistage



Diagnostic plus précoce : Comparaison de la répartition du stade/traitement selon le mode de découverte

- DO 53% (51% invasif, 65% in situ) étendue 32-66%
- Diagnostic Clinique-DC 31% (34% invasif, 8% in situ) étendue 17-41%
- Dépistage individuel-DI 14% (13% invasif, 22% in situ) étendue 1-37% (13/19 <15%) => 9 départements /19 > 70% cancers découverts par dépistage



Programme : autres cancers de bon pronostic

