

Centre international de Recherche sur le Cancer Lyon, France

Béatrice Lauby-Secretan, PhD

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

Cette intervention est faite en toute indépendance vis-à-vis de l'organisateur de la manifestation. Je n'ai pas de lien d'intérêts avec le sujet traité.

Les *Monographies* et les *Handbooks*

- Connus et reconnus dans le monde entier
- Utilisés par de nombreuses institutions et organisations gouvernementales pour lutter contre l'épidémie du cancer
- Importante source d'information scientifique

POURQUOI?

- > Procédure transparente, bien établie au niveau international
- > Intégrité scientifique des experts
- Évaluation effectuée uniquement par les experts
- Évaluation obtenue par consensus



Objectifs et portée

- □ Les Handbooks représentent une première étape dans l'évaluation de l'effet préventif d'une intervention sur les cancers
 - basée sur les études scientifiques
- ☐ Ils ne présentent pas:
 - Mesure quantitative du bénéfice obtenu
 - Analyses risque-bénéfice
 - Recommandations pour des mesures préventives ou des réglementations, ou pour la recherche

« Aucune recommandation n'est formulée en ce qui concerne l'élaboration de réglementations ou de législations, celles-ci étant du ressort de chaque gouvernement et/ou d'autres organisations internationales. »





Processus de A à Z

M-12	M-10	M-8	M	M+2	M+6	M+8	M+12
Sélection de l'intervention		Rédaction des manuscrits		Relecture scientifique		Relecture des épreuves	
e international d	Sélection des experts	ır le Cancer	RÉUNION		Correction technique		Publication et communication



Conflits d'intérêts, transparence

- Nouvelle déclaration d'intérêts de l'OMS
- «Code of conduct»
- Formulaire de Confidentiality undertaking
- Les experts qui ont un conflit d'intérêt apparent ou présumés sont invités, mais avec un activité restreinte
- La liste préliminaire des participants est affichée sur le site 2 mois avant la réunion.
- Chaque étude est rédigée ou revue par une personne pas directement associée avec l'étude.
- L'entièreté du volume est le produit du Groupe de Travail, et les experts ne sont auteurs d'aucune partie du rapport.
- Absence d'interférence de la part des observateurs



Dissémination des résultats de l'évaluation

- ✓ Publication d'un résumé des évaluations dans le New England Journal of Medicine (3-4 mois), avec traduction française
- ✓ Affichage des évaluations sur internet
- ✓ Publication du rapport en ligne, en e-pub et sur papier (12-18 mois)



En français :



Centre international de Recherche



http://www.cancer-environnement.fr/506-Depistage-du-cancer-du-sein---point-de-vue-du-Groupe-de-Travail-du-CIRC.ce.aspx

IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 15 : Dépistage du cancer du sein

IARC, Lyon, France, 11-18 November 2014



Benjamin O. Anderson [unable to attend]
Ahti Anttila, Finland
Bruce K. Armstrong, Australia
Rajendra A. Badwe, India
Ronaldo Corrêa Ferreira da Silva, Brazil
Geertruida H. de Bock, The Netherlands
Harry J. de Koning, The Netherlands
Stephen W. Duffy, United Kingdom
lan Ellis, United Kingdom
Chisato Hamashima, Japan
Nehmat Houssami, Australia

Vessela Kristensen, Norway Anthony B. Miller, Canada Raul Murillo, Colombia Eugenio Paci, Italy Julietta Patnick, United Kingdom You-Lin Qiao, PR China Agnès Rogel, France Nereo Segnan, Italy Surendra S. Shastri, India Robert A. Smith, USA Marit Solbjør, Norway David B. Thomas, USA Elisabete Weiderpass, Norway

Invited specialists

Sylvia H. Heywang-Köbrunner, Germany Martin J. Yaffe, Canada

IARC Participants

David Forman
Larry von Karsa
Rengaswamy Sankaranarayanan



Les critères d'évaluation

Indications suffisantes :

L'intervention est **toujours** associée à l'effet étudié (augmentation ou diminution), et les facteurs liés au hasard et les biais ont pu être écartés avec certitude.

Indications limitées :

L'intervention est associée à l'effet étudié, mais les **facteurs de confusion** ou les **biais** n'ont pas pu être complètement écartés.

Indications insuffisantes :

Les données sont **manquantes** ou **lacunaires**, ou les informations disponibles ne sont pas suffisantes ou trop hétérogènes pour permettre de conclure.

Effets béné- fiques	Effets né- fastes

Dépistage par mammographie A. La réduction de la mortalité

Indications suffisantes que le dépistage par mammographie réduit la mortalité par cancer du sein chez les femmes âgées de 50 à 69 ans

Indications suffisantes que le dépistage par mammographie réduit la mortalité par cancer du sein chez les femmes âgées de 70 à 74 ans

Indications limitées que le dépistage par mammographie réduit la mortalité par cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 44 ans, et de 45 à 49 ans

Indications insuffisantes pour déterminer l'intervalle de temps optimal entre 2 dépistages par mammographie



Dépistage par mammographie B. Les effets néfastes

Indications suffisantes que le dépistage par mammographie détecte des cancers du sein qui n'auraient pas été diagnostiqués si la femme n'avait pas participé à un dépistage

Indications suffisantes que le risque de cancers radio-induits par mammographie chez les femmes de 50 ans et plus est largement compensé par la réduction de la mortalité par cancer du sein liée au dépistage par mammographie

Indications suffisantes qu'un résultat faux-positif lors d'une mammographie a des conséquences psychosociales à court terme



Dépistage par mammographie C. Le coût-efficacité

Il y a un bénéfice net à inviter les femmes âgées de 50 à 69 ans au dépistage par mammographie.

Le dépistage par mammographie est coûtefficace dans les pays à forte incidence de cancer du sein.



Autres méthodes de dépistage Examen clinique des seins

Indications insuffisantes sur la réduction de la mortalité par cancer du sein

Indications suffisantes pour le déplacement du stade des cancers détectés vers un stade plus précoce

Autopalpation

Indications insuffisantes que l'auto-palpation a un effet positif sur la mortalité ou sur les cancers de l'intervalle



Femmes à haut risque de cancer du sein

- Catégories étudiées :
 - Mutations BRCA1/2
 - Haut risque familial (pas de mutations connues)
 - Antécédents de cancer du sein
 - Carcinôme lobulaire in situ ou proliférations atypiques
- Techniques étudiées :
 - IRM complémentaire
 - Echographie complémentaire
 - Mammographie (comparée avec des femmes à risque moyen)
- Effets étudiés :
 - Réduction de la mortalité par cancer du sein
 - Sensibilité (augmentation / diminution)
 - Spécificité (augmentation / diminution)
 - Incrémentation du taux de détection

Centre international de Rechaux sde faux-positifs

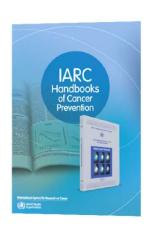


Conclusions

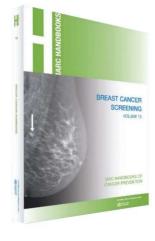
- Dépistage par mammographie
 - Le dépistage par mammographie permet de réduire la mortalité par cancer du sein chez les femmes âgées de 50 à 74 ans
 - Les données sont moins probantes chez les femmes âgées de 40 à 49 ans
 - Il n'a pas été possible de déterminer l'intervalle optimal de dépistage
 - Le dépistage par mammographie est source de surdiagnostic
- Autres techniques d'imagerie
 - Une échographie complémentaire chez les femmes aux seins denses avec mammographie négative apporte plus de préjudices que de bénéfices
 - La tomosynthèse apporte plus de bénéfices que de préjudices si la dose d'irradiation est réduite par reconstruction des images 2D (2D/3D)
- ☐ Femmes à haut risque
 - L'IRM complémentaire chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 est associée à :
 - une augmentation de la sensibilité ET
- une diminution de la spécificité Centre international de Recherche sur le Cancer



L'équipe des Handbooks du CIRC







Les *Handbooks* reçcoivent ou ont reçu un financement de :

- Institut National du Cancer (INCa), France
- The American Cancer Society, USA
- The Centers for Disease Control and Prevention

Les Monographies reçoivent un financement de :

- US National Cancer Institute (Cooperative Agreement 5-U01-CA33193)
- US NIEHS/National Toxicology Program
- Commission européenne (DG Employment, Social Affairs and Inclusion)



Merci de votre attention!

- Visitez notre site internet sur http://handbooks.iarc.fr/
- Tableau des évaluations http://handbooks.iarc.fr/docs/Vol15 Evaluations.pdf
- Poster sur les évaluations du dépistage du cancer du sein http://handbooks.iarc.fr/docs/HB15-Poster.pdf







Dépistage par mammographie A. La réduction de la mortalité par cancer du sein

Tranche d'âge (ans)	Réduction de la mortalité par cancer du sein
40–44	Limitées
45–49	Limitées
50–69	Suffisantes
70–74	Suffisantes
Intervalle optimal de dépistage	Insuffisantes

1. Chez les femmes de 50-69 ans (1)

Tranche d'âge (ans)	Réduction de la mortalité par cancer du sein
40–44	Limitées
45–49	Limitées
50–69	Suffisantes
70–74	Suffisantes
Intervalle optimal de dépistage	Insuffisantes

- 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

1. Chez les femmes de 50-69 ans (2)

Tranche d'âge (ans)	Réduction de la mortalité par cancer du sein
40–44	Limitées
45–49	Limitées
50–69	Suffisantes
70–74	Suffisantes
Intervalle optimal de dépistage	Insuffisantes

- □ 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)



1. Chez les femmes de 50-69 ans (3)

Tranche d'âge (ans)	Réduction de la mortalité par cancer du sein
40–44	Limitées
45–49	Limitées
50–69	Suffisantes
70–74	Suffisantes
Intervalle optimal de dépistage	Insuffisantes

- ☐ 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

Indications suffisantes que le dépistage par mammographie réduit la mortalité par cancer du sein chez les femmes âgées de 50 à 69 ans



II. Chez les femmes de 70-74 ans

Tranche d'âge (ans)	Réduction de la mortalité par cancer du sein
40–44	Limitées
45–49	Limitées
50–69	Suffisantes
70–74	Suffisantes
Intervalle optimal de dépistage	Insuffisantes

□ 3 études de cohortes

Réduction de la mortalité par cancer du sein chez les femmes **invitées** ou **participant** au dépistage dans cette tranche d'âge :

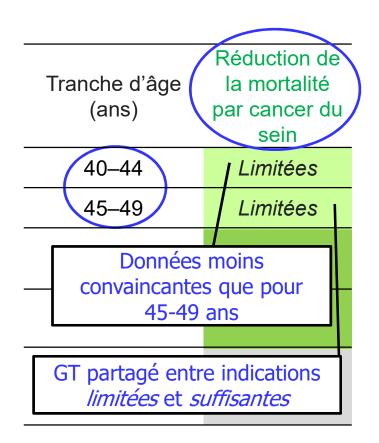
- ➤ 1^{ère} invitation à 68–83 ans : 11% (NS)
- ➤ 1^{ère} invitation à 65–74 ans : 4% (NS)
- ➤ 1^{ère} participation à 70-79 years : 35% (S)
- ☐ 1 étude cas-témoins
 - > 1^{ère} participation à 65-74 ans : 46% (S)

Indications suffisantes que le dépistage par mammographie réduit la mortalité par cancer du sein chez les femmes âgées de 70 à 74 ans



Cen

3. Chez les femmes de 40-49 ans



Difficultés méthodologiques pour étudier la réduction de la mortalité par cancer du sein spécifiquement pour cette tranche d'âge

- □ 1 étude de cohorte
 - > femmes de 40-49 ans : 21% (S)
 - femmes de 40–44 ans : 17% (NS)
 - femmes de 45–49 ans : 32% (S)
- ☐ Méta-analyse de 6 études cas-témoins
 - > réduction de 12% (NS)

Indications limitées que le dépistage par mammographie réduit la mortalité par cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 44 ans, et de 45 à 49 ans



4. Intervalle de dépistage optimal

Tranche d'âge (ans)	Réduction de la mortalité par cancer du sein
40–44	Limitées
45–49	Limitées
50–69	Suffisantes
70–74	Suffisantes
Intervalle optimal de dépistage	Insuffisantes

- Essais randomisés contrôlés
 - Intervalles de dépistage entre 12 et 33 mois
 - Différents protocoles d'études empêchent de comparer les intervalles utilisés en termes d'efficacité
- □ Une étude conçue spécifiquement pour évaluer l'intervalle optimal de dépistage évaluation par modélisation
 - réduction additionnelle de la mortalité pour un intervalle de 1 an comparé à 3 ans :
 5-11% selon le modèle (NS)
- ☐ Pas d'études de cohortes ou cas-témoins

Indications insuffisantes pour déterminer l'intervalle de temps optimal entre 2 dépistages par mammographie



Centre

Dépistage par mammographie B. Les effets néfastes

Possible adverse effects

Mammography screening detects breast cancers that would not have been diagnosed if the women had not been screened (overdiagnosis).	Sufficient
The risk of radiation-induced cancer from mammography in women aged 50 years and older is substantially outweighed by the reduction in breast cancer mortality from mammography screening.	Sufficient
Having a false-positive mammogram has short-term negative psychological consequences.	Sufficient



2. Surdiagnostic

Définition: Détection par dépistage de cancers du sein (*in situ* et invasifs) qui, en l'absence de dépistage, n'auraient jamais été détectés cliniquement (décès de la patiente d'une cause autre que le cancer du sein). A ce jour, ces cancers ne peuvent pas être différenciés de cancers qui progressent s'ils ne sont pas traités.

- ☐ 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

Indications suffisantes que le dépistage par mammographie détecte des cancers du sein qui n'auraient pas été diagnostiqués si la femme n'avait pas participé à un dépistage

Centre



3. Cancers radio-induits

- □ Pas d'études épidémiologiques car nombre de cancers trop faible. Risque estimé par modélisation de données sur la base d'hypothèses (population étudiée, dose, durée, fréquence, temps de latence, modalités du dépistage...)
- Nombre estimé de décès par cancer du sein radio-induit :
 - Dépistage biennal à partir de 50 ans jusqu'à 74 ou 80 ans :
 - 1 à 7 décès pour 100 000 femmes dépistées
 - Dépistage annuel de 40 à 49 ans (avec suivi jusqu'à > 85 years) :
 - 4 à 11 décès pour 100 000 femmes dépistées
- Au moins 100 fois inférieur au nombre de décès évités par le dépistage par mammographie

Indications suffisantes que le risque de cancers radio-induits par mammographie chez les femmes de 50 ans et plus est largement compensé par la réduction de la mortalité par cancer du sein liée au dépistage par mammographie

4. Préjudices psychosociaux

- ☐ 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 cours 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

Indications suffisantes qu'un résultat faux-positif lors d'une mammographie a des conséquences psychosociales à court terme



Dépistage par mammographie C. Le coût-efficacité

- Estimé par modélisation de données épidémiologiques ; calculé du gain en années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY).
- ☐ Coût-efficacité du dépistage organisé chez les femmes de 50 à 69 ans :
 - Le dépistage organisé, qui est souvent **biennal**, est coût-efficace
 - ➤ Le dépistage **annuel** est moins efficace et moins coût-efficace que le dépistage biennal (augmentation disproportionnée des coûts et moindre retour sur investissement)
 - 70–80% de l'effet annuel est maintenu lorsque le dépistage est biennal

Il y a un bénéfice net à inviter les femmes âgées de 50 à 69 ans au dépistage par mammographie.

Le dépistage par mammographie est coût-efficace dans les pays à forte incidence de cancer du sein.

Centre international de Recherche sur le Cancer



Pas de données pour la tranche d'âge 70-74 ans

Autres techniques d'imagerie

1. Echographie complémentaire chez les femmes aux seins denses et avec une mammographie négative

☐ 9 études d'observation

Indications

Limitées

- Augmentation du taux de cancers détectés
 - entre 1,9 et 4,0 pour 1 000 examens (14%-48% des cancers détectés)
 - chez les femmes jeunes et à haut risque ; cancers précoces

Insuffisantes

- Cancers de l'intervalle
 - 1,1-1,7 pour 1 000 examens (2 études, pas de témoins ; valeurs similaires à celles pour mammographie seule)

Suffisantes

- Augmentation du taux de rappels et tests faux-positifs
 - entre 17 et 75 pour 1 000 examens (7 études)

Bénéfices < Préjudices



2. Tomosynthèse (3D)

Indications

Suffisantes

Limitées

Suffisantes

■ 5 études d'observation

- > Augmentation du taux de détection de cancers du sein
 - de 0,5 à 2,7 pour 1 000 examens (5 études)
 - cancers invasifs et in situ
- Réduction du taux de rappels et de tests faux-positifs (4 études)
- Augmentation de la dose d'irradiation : dose moyenne glandulaire approx. doublée
 - La reconstruction d'images 2D à partir de données acquises par tomosynthèse **réduit** de façon substantielle la dose d'irradiation par rapport à une double acquisition (1 étude)

Bénéfices > Préjudices



Femmes à haut risque (1)

- □ Catégories étudiées :
 - Mutations du gène BRCA1 ou BRCA2
 - Haut risque familial (pas de mutations connues)
 - Antécédents de cancer du sein
 - Carcinôme lobulaire in situ ou proliférations atypiques
- ☐ Techniques étudiées :
 - IRM complémentaire
 - Echographie complémentaire
 - Mammographie (comparée avec des femmes à risque normal)
- ☐ Effets étudiés :
 - Réduction de la mortalité par cancer du sein
 - Sensibilité (augmentation / diminution)
 - Spécificité (augmentation / diminution)
 - Incrémentation du taux de détection

Centre international de Rechaux sde faux-positifs



Femmes à haut risque (2)

Catégories étudiées :

- Mutations BRCA1/2
- Haut risque familial (pas de mutations connues)
- Antécédents de cancer du sein
- Carcinôme lobulaire in situ ou proliférations atypiques

Techniques étudiées :

- IRM complémentaire
- Echographie complémentaire
- Mammographie (comparée avec des femmes à risque moyen)

• Effets étudiés :

- Réduction de la mortalité par cancer du sein
- Sensibilité (augmentation / diminution)
- Spécificité (augmentation / diminution)
- Incrémentation du taux de détection

Centre international de Rechaux sde faux-positifs



 Malgré les progrès dans les traitements, on observe une prolongation de la longévité des patientes liée à un diagnostic plus précoce, notamment en comparaison des tumours nodes-négatives et nodes-positives. de l'intervention «sur le terrain», dans des conditions habituelles.