

Considérations sur le dépistage du cancer du sein avant 50 ans

Breast cancer screening before age 50: a point of view

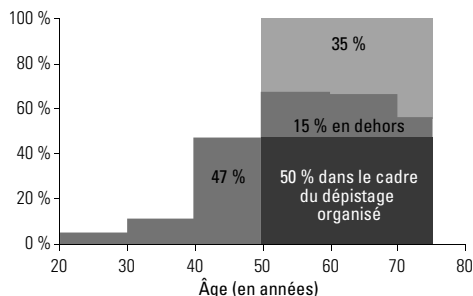
Mots-clés: Cancer du sein – Dépistage – Mammographie.

Keywords: Breast cancer – Screening – Mammography.

C. Hill*

Faut-il dépister le cancer du sein avant l'âge de 50 ans? Le débat fait rage partout, notamment aux États-Unis (1) et au Royaume-Uni (3), mais la plupart des pays d'Europe ne recommandent pas le dépistage avant 50 ans. En France, la question est un peu caduque dans la mesure où l'on pratique énormément de mammographies chez les femmes de moins de 50 ans (5): en 2005, près de la moitié (47%) des femmes âgées de 40 à 49 ans déclarait avoir eu une mammographie au cours des 2 dernières années: c'est à peine moins que dans la population cible du dépistage organisé, puisque seules 65% des femmes de 50 à 74 ans déclarent avoir eu une mammographie dans les 2 ans (*figure 1*). La plupart des dépistages réalisés avant 50 ans et ceux réalisés chez 15% des femmes de 50 à 74 ans ne sont pas faits dans le cadre du programme national, il n'y a donc pas de double lecture des mammographies.

FIGURE 1. Proportion de femmes déclarant avoir eu une mammographie dans les 2 ans en France (enquête sur un échantillon représentatif de 17 000 femmes interrogées en 2005, Baromètre Santé 2005, et données 2005-2006 du programme national de dépistage, www.invs.fr).



* Institut Gustave-Roussy, Villejuif.

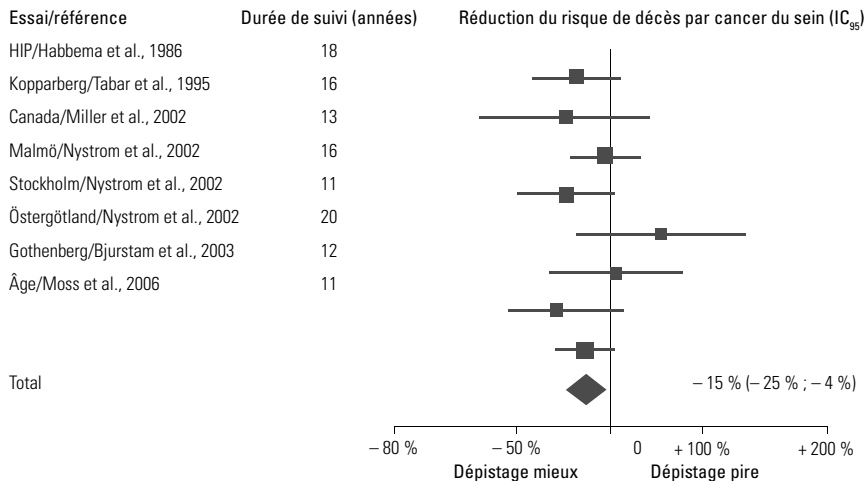
L'objectif du dépistage est d'avancer le diagnostic pour améliorer le pronostic et réduire la mortalité par cancer du sein. En contrepartie, on soumet des femmes en bonne santé à des examens complémentaires, ce qui est source de stress, pour exclure in fine un diagnostic de cancer, et on diagnostique des cancers qui ne seraient jamais devenus cliniquement décelables. L'objectif de cet article est de mettre en balance les avantages et les inconvénients du dépistage.

Avantages du dépistage

Réduction relative de la mortalité par cancer du sein

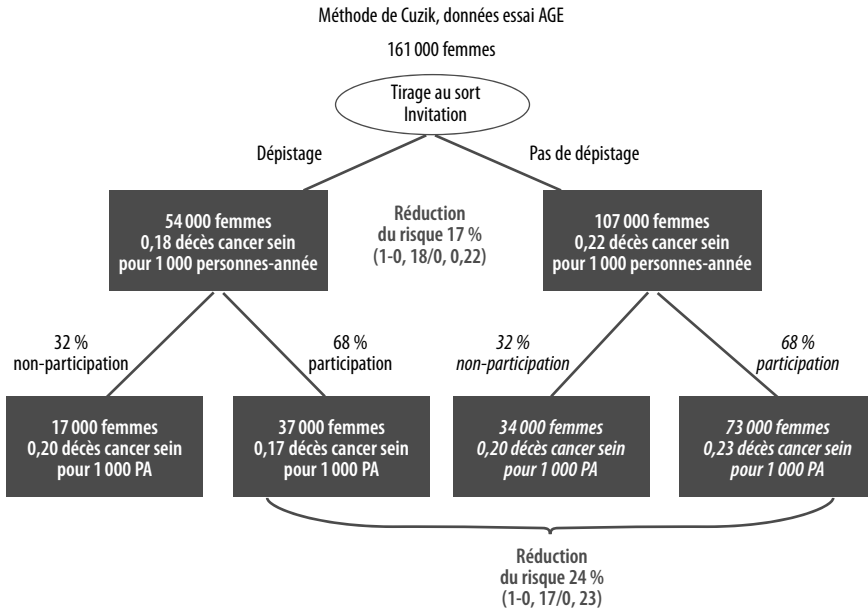
Les essais de dépistage dans la population des femmes âgées de 39 à 49 ans ont rassemblé des données sur 350 000 femmes et montrent une baisse du risque de décès par cancer du sein d'environ 15 %, avec une fourchette de précision de -25 % à +4 % (6) [figure 2].

FIGURE 2. Risque relatif de décès par cancer du sein dans les essais de dépistage par mammographie (femmes de 39 à 49 ans). Méta-analyse de 8 essais comparant la mortalité par cancer du sein chez 150 000 femmes invitées au dépistage à celle de 200 000 femmes témoins. Nombres de décès par cancer du sein observés : 448 versus 625.



Ce bénéfice est estimé en comparant les groupes en fonction du tirage au sort. Il sous-estime donc l'effet du dépistage réellement réalisé si la compliance n'est pas bonne, c'est-à-dire si des femmes du groupe dépisté n'ont pas été dépistées et si des femmes du groupe non dépisté ont été dépistées. La **figure 3** montre comment corriger l'estimation de la réduction du risque en fonction de la compliance dans le groupe dépisté, à partir des données d'un essai anglais (7). Dans cet essai, 32 % des femmes invitées au dépistage ne sont pas venues. Considérons les 32 % des femmes du groupe témoin qui ne seraient

FIGURE 3. Analyse des résultats de l'essai Âge (7) par la méthode de Cuzick (les données en italique sont déduites des autres données).



pas venues si on les avait invitées: elles ont le même risque de cancer du sein que les femmes non-participantes du groupe invité, soit 0,20 pour 1 000, car, comme elles, elles n'ont pas été dépistées. On en déduit, par différence, le risque des femmes de la population témoin qui seraient venues si on les avait invitées. C'est ce risque, égal à 0,23 pour 1 000, que l'on compare au risque de 0,17 pour 1 000 observé dans le groupe réellement dépisté. On obtient alors une réduction du risque de 24 % (1-0,23/0,17) après correction, ce qui revient à multiplier la réduction du risque obtenue sans prise en compte de la compliance qui est de 17 % (1-0,18/0,22) par 1,4 (8). Dans toute la suite, nous supposons que le dépistage réalisé avant 50 ans réduit le risque de décès par cancer du sein d'environ 20 %, ce qui correspond au résultat de la méta-analyse corrigé pour la non-compliance ($\approx 15\% \times 1,4$).

Réduction absolue de la mortalité par cancer du sein

Cette réduction est une réduction relative; pour la transformer en réduction absolue de risque de décès par cancer du sein, il faut connaître le risque de décès par cancer du sein. La réduction du risque observée dans les essais étant estimée avec un suivi médian variant selon les essais de 11 à 18 ans (les essais les plus récents ayant les suivis les plus courts), nous avons fondé nos calculs sur un suivi de 10 ans.

En France, en 2008, le risque de mourir d'un cancer du sein entre l'âge de 40 et 49 ans est de 0,20 %. Cela signifie qu'il faut suivre 1 000 femmes de 40 ans pendant 10 ans pour observer 2 décès par cancer du sein. Cette mortalité est observée avec 47 % de femmes dépistées. Si ce dépistage réduit le risque de 20 %, alors le risque de décéder d'un cancer du sein entre 40 et 49 ans est de 0,22 % chez les femmes non dépistées et de 0,18 % chez les femmes dépistées. La réduction absolue du risque est donc de 0,04 % (0,22 %-0,18 %); autrement dit, il faut dépister 2 200 femmes (1/0,04 %) pour éviter 1 décès en 10 ans de suivi.

À titre de comparaison, le risque de décès par cancer du sein entre 60 et 70 ans est de 6,9 %; 63 % des femmes ont un dépistage (5) et ce dépistage réduit le risque de 35 %. Le risque est donc de 0,90 % chez les femmes non dépistées et de 0,58 % chez les femmes dépistées. La réduction absolue du risque est de 0,32 % et il faut dépister 320 femmes pour éviter 1 décès en 10 ans de suivi. Ainsi, la réduction absolue du risque dépend beaucoup de l'âge au premier dépistage. Elle est 8 fois plus petite à 40 ans qu'à 60 ans.

Inconvénients du dépistage

Faux positif

Mammographie anormale

Une mammographie anormale entraîne des examens complémentaires et un stress important pour la patiente. D'après les données d'un programme américain cité par Nelson (6), la proportion de faux positifs décroît avec l'âge, de 10 % entre 40 et 49 ans à 6 % entre 80 et 89 ans (**tableau I**). En France, dans le programme national de dépistage, 10 % des femmes de 50 à 74 ans avaient une mammographie positive après deux lectures en 2006 (9) et cette proportion décroissait avec l'âge de 13 % entre 50 et 54 ans à 8 % entre 70 et 74 ans. Par ailleurs, elle était plus élevée lors de la première mammographie (13 % versus 9 % dans le programme national 2004-2006). Nous avons utilisé les données américaines, car elles couvrent toutes les classes d'âge et ne sont pas très différentes des données françaises dans les classes d'âge communes.

En pratiquant une mammographie tous les 2 ans, le risque d'avoir au moins une mammographie positive devient important. On peut calculer ce risque en faisant l'hypothèse qu'il n'est pas modifié par le résultat de mammographies antérieures;

TABLEAU I. Faux positif de la mammographie dans un programme américain (d'après [6]).

Âge	Mammographies positives (%)	Biopsies (%)
40-49	9,8	0,9
50-59	8,6	1,1
60-69	7,9	1,2
70-79	6,9	1,2
80-89	5,9	1,1

Grille de lecture : à chaque dépistage entre 40 et 49 ans, 9,8 % des femmes ont une mammographie positive et n'ont pas de cancer, et 0,9 % des femmes ont une biopsie.

il est alors de 40 % pour une femme venue à 5 dépistages entre 40 et 49 ans. Près de la moitié des femmes qui viendraient régulièrement à partir de 40 ans auraient une mammographie positive avant 50 ans.

Biopsie

Dans le programme national de dépistage, une mammographie positive, observée chez 10 % des femmes, a entraîné une cytoponction ou une biopsie chez 13 % d'entre elles. Les données par âge ne sont pas disponibles, mais on peut utiliser les informations provenant du programme de dépistage américain, dans lequel la proportion de biopsies dans la population augmente avec l'âge (de 0,9 % entre 40 et 49 ans à 1,2 % entre 60 et 79 ans). En pratiquant un dépistage tous les 2 ans entre 40 et 49 ans, on peut estimer qu'en 10 ans, le risque de biopsie est égal à environ 5 %. Parmi les femmes venant se faire dépister régulièrement à partir de 40 ans, 1 femme sur 20 aura une biopsie avant 50 ans.

On obtient les résultats du **tableau II** : pour éviter 1 décès par cancer, il faut proposer des biopsies à 5 fois plus de femmes de 40 ans que de 60 ans.

TABLEAU II. Bilan du dépistage après 10 ans de suivi en fonction de l'âge au premier dépistage.

Âge	Femmes dépistées	Au moins 1 mammographie faux positif	Au moins 1 biopsie	Décès par cancer du sein en 10 ans	Décès par cancer du sein évité par le dépistage
40	2 200	900	100	4	1
50	1 000	360	50	4	1
60	320	110	20	2	1
70	500	150	30	4	1

Surdiagnostic

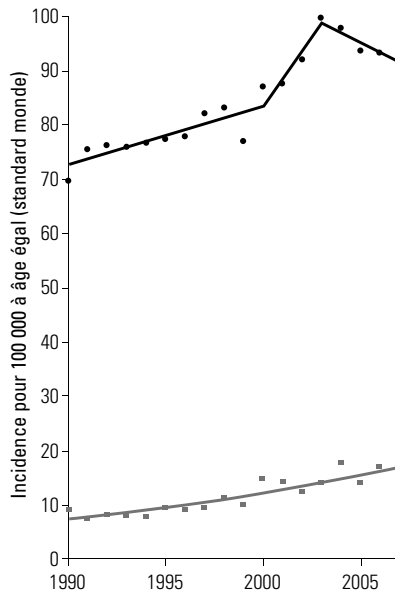
Le surdiagnostic consiste à diagnostiquer un cancer qui ne serait jamais devenu symptomatique du vivant de la femme. Il peut s'agir d'un cancer invasif chez une femme qui meurt d'autre chose avant l'apparition des symptômes, ou d'un cancer intracanalair ne devenant jamais invasif.

Il est difficile d'estimer le surdiagnostic. Une façon d'aborder le problème est d'étudier la fréquence des cancers du sein dans des séries d'autopsies systématiques pratiquées chez des femmes décédées sans cancer du sein clinique. Une revue de 7 études ayant inclus 67 à 221 cas a montré une prévalence médiane des cancers invasifs de 1,3 % et une prévalence des cancers intracanaux de 8,9 % (10). La prévalence de l'ensemble de ces cancers était donc très élevée : entre 40 et 49 ans, on trouvait un cancer intracanalair à l'autopsie chez près de 40 % des femmes (11).

Dans le programme de dépistage national, les cancers intracanaux représentent 1 cancer dépisté sur 6 (9) et, d'après les données des registres du Tarn et de l'Isère (12), la fréquence des cancers du sein intracanaux a doublé entre 1990 et 2007 alors que la fréquence des cancers invasifs baisse de 1,7 % par an depuis 2003 (figure 4).

L'histoire naturelle des lésions intracanaux trouvées par mammographie systématique est assez mal connue. Dans quelle proportion les femmes porteuses de ces lésions développent-elles un cancer invasif ailleurs, dans le même sein ou dans l'autre sein? Hughes et al. (13) ont suivi une cohorte de 670 femmes âgées de 28 à 88 ans (médiane : 60 ans) ayant un cancer intracanaux traité par chirurgie seule. Ils ont observé 5 % et 3 % de cancers invasifs ipsilatéraux à 5 ans selon que la lésion initiale était de grade élevé ou non, et 10 % et 3 % de récidives de cancer intracanaux. Ils ont aussi observé 4 % de cancers controlatéraux (invasifs ou intracanaux). Le traitement de ces lésions intracanaux est sujet à débat. Irradiation et exérèse des ganglions axillaires sont des traitements pénibles avec des effets secondaires à long terme. Est-il vraiment utile de les infliger à toutes les femmes lorsque le risque de cancer invasif est si faible (14)?

FIGURE 4. Évolution de la fréquence des cancers du sein invasifs et intracanaux : données des registres du Tarn et de l'Isère (d'après [12]).



Conclusion

Pour éviter 1 décès par cancer du sein en 10 ans de suivi, il faut dépister 2 200 femmes de 40 ans. En 10 ans, 900 d'entre elles auront au moins une mammographie positive et 100 auront une biopsie. À 60 ans, pour obtenir le même résultat, il faut dépister 320 femmes, dont 110 auront une mammographie positive et 20 une biopsie dans les 10 ans. Les avantages augmentent avec l'âge alors que les inconvénients diminuent. Avant de décider de procéder à un dépistage systématique dans une population de femmes en bonne santé, il est nécessaire de connaître :

- leur risque de mourir d'un cancer du sein ;
- la réduction du risque apportée par le dépistage ;
- les inconvénients de ce dépistage.

La décision est ensuite affaire de choix personnel. En dehors des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, la décision de dépistage est aujourd'hui discutée seulement en termes de limite d'âge, mais rien n'oblige à le faire. Il serait tout aussi légitime de raisonner en termes de risque personnel, en proposant par exemple le dépistage à toutes les femmes de 50 ans et aux femmes de 40 ans ayant des facteurs de risque plaçant leur risque au niveau de celui d'une femme de 50 ans de la population générale.

Remerciements à Sylvie Guérin et Brigitte Séradour pour leur relecture attentive et leurs commentaires constructifs.

Références bibliographiques

- [1] Pettiti DB, Calonge N, LeFevre ML, Melnyk BM, Wilt TJ, Schwartz JS. Breast cancer screening: from Science to recommendation. *Radiology* 2010;256:8-14.
- [2] Djulbegovic B, Lyman GH. Screening mammography at 40-49 years: regret or no regret? *Lancet* 2006;368:2035-7.
- [3] McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;341:233-5.
- [4] Heath I. It is not wrong to say no. *BMJ* 2009;338:1534.
- [5] Beck F, Guilbert P, Gautier A. *Baromètre Santé 2005. Saint Denis (Fra) INPES 2007.* 593p.
- [6] Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-37.
- [7] Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L for the trial management group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2053-60.
- [8] Cuzick J, Edwards R, Segnan N. Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials. *Stat Med* 1997;16:1017-29. Erratum in: *Stat Med* 2007;26:3821.
- [9] Gorza M, Salines E, Danzon A, Bloch J. Programme de dépistage du cancer du sein en France: résultats 2006. *Saint-Maurice (Fra), sept.2009, 8p.* www.inves.sante.fr
- [10] Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med* 1997;127:1023-8.
- [11] Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medico-legal autopsies. *Br J Cancer* 1987;56:814-9.
- [12] 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* 2010 [Epub ahead of print].
- [13] Hughes LL, Wang M, Page DL et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *JCO* 2009;27:5319-24.
- [14] Lagios MD, Siverstein MJ. Ductal carcinoma in situ: dilemma or denouement. *JCO* 2010;28:e218.