

Quelle est l'efficacité d'un dépistage du cancer du sein à long terme (29 ans) ?

Analyse : B. Garmyn, Domus Medica Themaverantwoordelijke borstkankerscreening

Référence : Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.

Question clinique

Quelle est l'efficacité à long terme (29 années) d'une mammographie de dépistage versus soins courants chez des femmes âgées de 40 à 75 ans ?

Contexte

L'étude Swedish Two-County Trial a été la première RCT à montrer une diminution de la mortalité par cancer du sein après 7 ans pour des femmes âgées de 40 à 74 ans invitées pour une mammographie de dépistage¹. Cette nouvelle publication analyse les résultats de cette étude après une période de 29 ans.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 134 867 femmes âgées de 40 à 75 ans, recrutées dans 2 régions suédoises, le Dalarna (précédemment appelé le Kopparberg) et l'Östergötland
- exclusion des femmes avec antécédent de cancer du sein.

Protocole d'étude

- étude **randomisée en grappes**, stratifiée, contrôlée
- 45 « grappes » géographiques ; stratification selon le status socio-économique
- groupe de dépistage (n=77 080 femmes) : invitation pour mammographie non en **double lecture**, avec intervalles moyens de 24 mois pour les femmes âgées de 40 à 49 ans et de 33 mois pour les femmes âgées de 50 à 74 ans
- groupe contrôle (n=55 985 femmes) : soins courants
- durée de l'intervention (dépistage) : 7 ans.

Mesure des résultats

- différence de mortalité par cancer du sein entre le groupe de femmes invitées pour un dépistage (groupe dépistage) et le groupe contrôle après 29 ans de suivi
- adjudication des décès par cancer du sein par le Local Trial End Point Committee mais aussi par le Swedish Overview Committee.

Résultats

- nombre de cancers du sein et de décès par cancer du sein (avec incidence) : voir *tableau*
- différence de mortalité par cancer du sein entre le groupe dépistage et le groupe contrôle :
- sur base des données du Local Trial End Point Committee : RR de 0,69 (IC à 95% de 0,56 à 0,84 ; p<0,0001) ; gain de 42 années de vie par 1 000 personnes invitées pour un dépistage ; **Nombre Nécessaire à Dépister (NND)** par mammographie de 414 femmes, soit 1 334 mammographies durant 7 ans
- sur base des données du Swedish Overview Committee : RR de 0,73 (IC à 95% de 0,59 à 0,89 ; p=0,002) ; gain de 34 années de vie par 1 000 femmes invitées ; NND par mammographie de 519 femmes, soit 1 677 mammographies durant 7 ans.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une invitation pour une mammographie de dépistage apporte une forte diminution significative de la mortalité liée au cancer du sein. Une évaluation de l'impact global du dépistage, en particulier l'estimation du bénéfice absolu et du nombre nécessaire à dépister exige un suivi de plus de 20 ans en raison d'un constat d'un nombre de décès liés au cancer pouvant être évités augmentant avec le temps.

Tableau. Nombre de cas de cancers du sein et de décès liés à celui-ci (avec incidence) dans les groupes dépistage et contrôle ; données du Local Trial End Point Committee et données du Swedish Overview Committee.

Données du	Groupe (nombre de femmes)	Nombre de cancers du sein	Nombre de décès par cancer du sein
Local Trial End Point Committee	Groupe dépistage (n=77 080)	1 426 (1,85%)	351 (0,45%)
	Groupe contrôle (n=55 985)	1 042 (1,86%)	367 (0,65%)
Swedish Overview Committee	Groupe dépistage (n=77 080)	1 439 (1,86%)	339 (0,44%)
	Groupe contrôle (n=55 985)	1 049 (1,87%)	339 (0,60%)

Financement de l'étude : Swedish National Board of Health-care

Conflits d'intérêt des auteurs : aucun n'est mentionné ; certains des auteurs sont professionnellement concernés dans l'organisation du dépistage du cancer du sein.

Considérations sur la méthodologie

D'importantes discussions ont précédemment déjà été menées concernant le processus de randomisation dans les RCTs concernant le dépistage du cancer du sein. La première synthèse méthodique de Olsen pour la Cochrane Collaboration² ne prenait pas en considération les données initiales de la RCT discutée ici, en le justifiant par un manque de clarté dans le processus de randomisation et les incertitudes quant à la similitude des groupes intervention et contrôle. Suite à de vives critiques émises par le banc épidémiologique, Gøtzsche a repris les données de cette RCT dans sa mise à jour de la synthèse Cochrane.

La fiabilité des données concernant les décès est un problème important dans ce type d'étude. Il n'est pas toujours simple de déterminer la cause exacte d'un décès, certainement en cas de comorbidité. La complexité de cette attribution est illustrée dans cette étude : deux résultats différents sont donnés en fonction de la méthodologie choisie pour cette détermination. Le Local Trial End Point Committee, comité de la région étudiée, constitué de médecins radiologues, chirurgiens, oncologues et anatomo-pathologistes a utilisé les données patients mentionnées dans les dossiers et les données d'autopsie pour déterminer selon des directives strictes la cause du décès. Pour le Swedish Overview Committee qui couvre l'ensemble des régions de Suède, ce sont les données du registre national du cancer qui ont été utilisées avec différents critères d'inclusion ou d'exclusion pour le décès par cancer du sein. Le nombre de décès finalement attribués au cancer du sein est donc différent pour les 2 groupes d'évaluateurs. Après concertation³, ils sont arrivés à un consensus ce qui ramène les différences à moins de 10%.

Mise en perspective des résultats

Nous avons récemment analysé⁴, une étude norvégienne⁵ évaluant l'efficacité d'un dépistage bisannuel du cancer du sein. Après 10 ans de suivi, les auteurs de cette étude observent une diminution des décès liés à cette pathologie de 28%. Suivant les auteurs, 2/3 de la réduction de la mortalité est à attribuer à des **facteurs confondants** tels que l'augmentation de la conscience d'une nécessité de surveillance, de meilleures techniques diagnostiques, une meilleure stadification, une amélioration des traitements en équipes multidisciplinaires et des chimiothérapies plus performantes. Une récente méta-analyse des programmes de dépistage en cours montre que l'ampleur d'effet dans des études d'observation se situe dans une marge de 16% à 36%. Un tiers de cette réduction de mortalité serait, selon les chercheurs, attribuable aux progrès de la chimiothérapie adjuvante⁶. L'étude suédoise Two-County Trial que nous analysons ici est, parmi les RCTs originales, celle qui possède le suivi le plus long. Le rapport original montrait, après 7 ans, une réduction de mortalité de 30%¹. Cette publication plus récente montre que ce bénéfice est maintenu durant un suivi de 29 ans post randomisation. Cette réduction relative de mortalité peut être exprimée par un gain de 34 jusqu'à 42 années de vie par 1 000 femmes invitées pour un dépistage pendant 7 ans. Suivant les auteurs, ces résultats sous-estiment encore la performance réelle d'un dépistage par mammographie en raison de l'absence de correction pour le **biais du temps d'avance au diagnostic**. La plupart des décès par cancer évités étaient en effet des décès liés à des tumeurs qui ne seraient devenues cliniquement significatives que 10 ans plus tard. Ce gain est notoirement plus élevé que dans d'autres études. Une mise à jour récente de la synthèse méthodique de Gøtzsche pour la Cochrane⁷ reprend 7 RCTs sur le dépistage du cancer du sein. Elle montre qu'une invitation pour mammographie

de dépistage dans la tranche d'âge 40-70 ans diminue la mortalité liée à ce cancer de 15% à 20%. Cette différence d'ampleur de résultat versus la Two-County Trial peut être liée à une différence entre protocoles d'étude mais peut aussi être attribuée aux différences dans les processus globaux de prise en charge. Ce n'est effectivement pas la mammographie en elle-même qui détermine les chances de survie mais bien le traitement et le suivi après le diagnostic (précoce).

Il est dommage que les chercheurs de la Two-County Trial n'aient pas détaillé leurs données par tranches d'âge. Différentes synthèses méthodiques^{7,8} ont montré une moindre efficacité chez des femmes âgées <50 ans. L'intervalle entre dépistages est également plus important dans d'autres études : 24 mois pour le groupe 40-49 ans et 33 mois pour le groupe 50-74. Il est donc difficile d'extrapoler les résultats au dépistage organisé en Belgique avec un intervalle de 24 mois dans le groupe d'âge 50 à 70 ans. L'incidence de cancer du sein est, dans cette Two-County Trial, similaire dans le groupe dépistage (0,0185) et dans le groupe contrôle (0,0186). La proportion de surdiagnostics (12%) est estimée par les auteurs à la moitié des décès par cancer du sein⁹. Elle ne représente qu'une fraction faible du nombre de cancers du sein mis en évidence. Cette proportion est faible pour un programme ne pratiquant pas la double lecture, avec donc une spécificité plus basse que celle des programmes actuels. Ce problème du surdiagnostic semble avoir été minimisé par les auteurs de cette recherche. Des synthèses méthodiques^{7,10} montrent qu'une tumeur sur 3 découvertes lors d'un dépistage ne deviendrait jamais cliniquement significative. La façon de calculer un surdiagnostic dans la Two-County Trial constitue à nouveau matière à discussions méthodologiques.

Conclusion de Minerva

Les résultats de cette RCT montrent qu'une mammographie de dépistage apporte à long terme une diminution de la mortalité par cancer du sein chez des femmes âgées de 40 à 75 ans. Il n'est cependant pas possible, sur base de ces résultats, de préciser pour quelle(s) tranche(s) d'âge ce dépistage est le plus intéressant. De plus le bénéfice net de la mammographie de dépistage est difficile à isoler en raison du rôle joué dans cette diminution de mortalité par d'autres éléments comme le traitement et le post-traitement.

Pour la pratique

La plupart des guides de pratique recommandent un dépistage généralisé du cancer du sein chez les femmes âgées de 50 à 69 ans^{11,12}. Le bénéfice d'un dépistage du cancer du sein doit être mis en balance avec le risque de résultats d'examen faussement positifs avec, comme conséquences, des examens complémentaires (inutiles et coûteux) et une grande inquiétude, avec le risque de faux négatifs (cancers d'intervalle) et avec le risque lié à l'irradiation de la mammographie de dépistage^{11,12}. Les données à plus long terme de l'étude Two-County Trial (29 ans) confirment un gain en termes de mortalité observé dans la publication initiale (7 ans) mais n'apportent pas d'éléments neufs par rapport aux recommandations actuelles.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be