

Effets indésirables mortels et cancers induits par radiothérapie des cancers du sein surdiagnostiqués en France

Bernard Junod* MPH, Philippe Nicot* GP, and Thierry Gourgues* GP

* Membre du Formindep - www.formindep.org

Contact: Junod.bernard@wanadoo.fr

Preventing Overdiagnosis Conference - Oxford, September 17th 2014

Conflits d'intérêts de Bernard Junod

- Bernard Junod a signé la charte du Formindep. « Il est en quête *"d'agir en toute indépendance et de se protéger des intérêts de nature industrielle, commerciale ou financière."*
- La déclaration de ces liens d'intérêts est en ligne :

https://www.formindep.org/diversdocs/decla_interet/di_bjunod.pdf

Presentation

1. Evaluation déductive versus inductive du surdiagnostic
2. Investigation de l'épidémie apparente de cancer du sein : 2010 versus 1980
3. Estimation de la mortalité cardiovasculaire et des cancers induits par la radiothérapie du cancer du sein surdiagnostiqué en 2010 en France
4. Comment améliorer les critères de définition de cancer du sein ?

Recherche sur le cancer déductive versus inductive

A. Histoire naturelle du cancer du sein

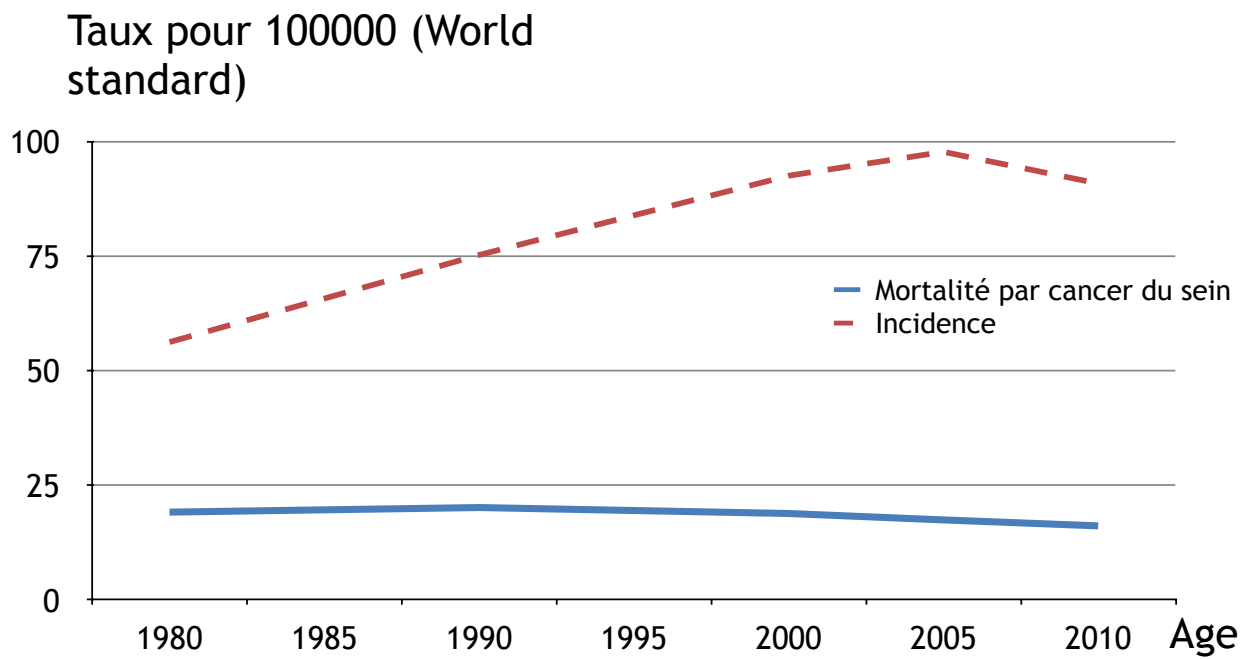
Inductive	Deductive
<i>Approche systémique</i>	<i>Modèle halstedien</i>
<i>Comment une biopsie peut-elle être prévisible dans la recherche d'un cancer progressif ?</i>	<ul style="list-style-type: none">- <i>De la cellule maligne aux métastases</i>- <i>La biopsie est fiable</i>
<i>Paul Broca, 1850 McKinnon, 1949</i>	<i>Halsted, 1894</i>

Spécificité de l'examen histologique pour le diagnostic du cancer

Spécificité: capacité d'exclure un cancer non progressif

- Le manque de spécificité reconnue lorsque l'histologie a été introduite au 19^e siècle:
 - 300 pages de P. Broca consacrées aux «pseudo-cancers»
 - Livre majeur de H. Lebert sur les maladies du cancer et maladie curable confondu avec le cancer
- La recherche systématique d'un cancer du sein à l'autopsie a révélé plus de «cancers» invasifs et beaucoup plus de « carcinomes canaux in situ» que prévu à partir des données du Registre
- L'histologie ne parvient pas à fournir la preuve de la progression

Incidence et mortalité du cancer du sein France 1980 - 2010



Le défaut de dépistage par auto-examen des seins (AES)

Indicateur	Femmes qui pratiquent l'AES	Femmes qui ne le pratiquent pas
<i>taux de létalité</i>	18.2 %	29.0 %
<i>Mortalité du cancer du sein</i>	1.04 %	1.03 %

^a Méta-analyse d'études disponibles chez les patientes - plus de 5 ans de suivi

^b Résultat obtenu sur de grandes populations au Royaume-Uni

Source: Hackshaw Ak, Paul EA. *British Journal of Cancer* 2003

Modèles déductifs et observation inductive :
Temps d'avancement par rapport au surdiagnostic

- *Comment des modèles déductifs expliquent la prévalence de cas :*

 sensibilité  Temps d'avancement augmenté à 4 ans

- *La prévalence mesurée par l'approche inductive*

 sensibilité



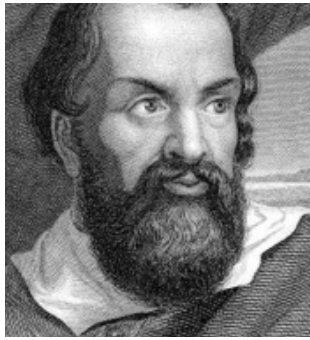
Temps d'avancement cliniquement pertinent augmenté au bout de 1 an environ



Augmentation du surdiagnostic

Faux modèles corrigés par Galilée et par Per-Henrik Zahl

Galilée
Cosmologie aristotélicienne



1610: La description précise des planètes de Jupiter par Galilée change les principes de la cosmologie aristotélicienne.

L'année suivant, Galilée a visité Rome et a été accueilli en héros.

Per-Henrik Zahl
Temps d'avancement dans les modèles

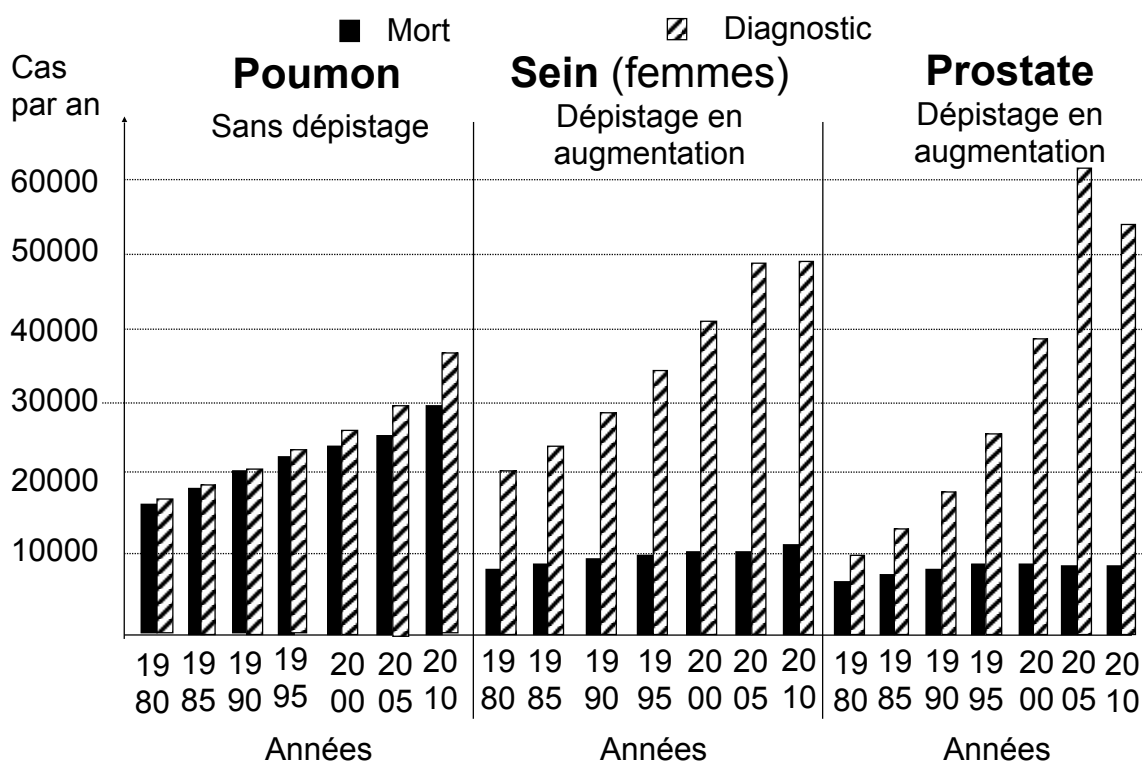


2013 : La publication du temps d'avancement cliniquement pertinent observé en Norvège par Zahl, Jørgensen et Gøtzsche change le point de vue Halstédien sur le dépistage du cancer du sein.

2014: Per-Henrik est venu à Oxford. Nous lui souhaitons chaleureusement la bienvenue!

Mort par cancer et diagnostic de cancer invasif avec et sans dépistage

Poumon, sein et prostate. France 1980-2010



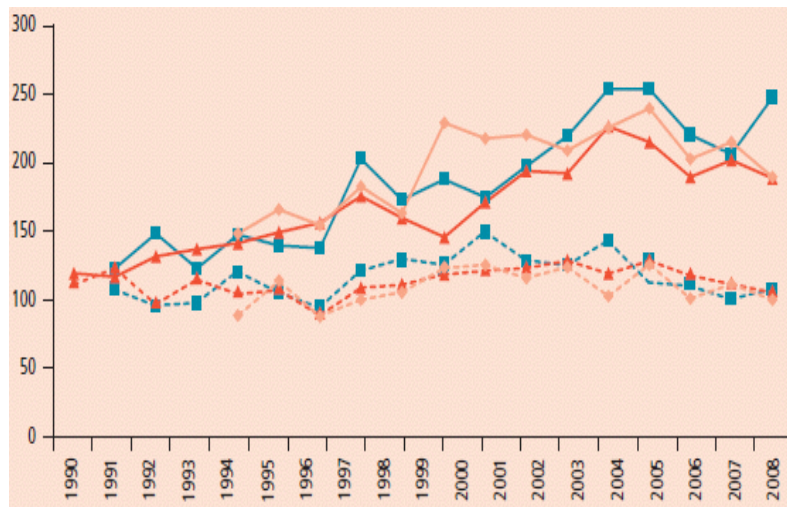
Incidence constante pour les stades avancés Quatre registres français - 1990-2008

■ Loire-Atlantique

▲ Isère et Tarn

● Hérault

Incidence standardisé pour 100 000



← Stade précoce

← Stade avancé

An

Calcul du surdiagnostic du cancer du sein chez les femmes âgées de 35 ans ou plus en 2010

Procedure

- Obtenir une incidence de cas cliniquement pertinents en 1980
- Appliquer l'incidence des cas cliniquement pertinents en 1980 aux femmes âgées de 35 ans ou plus en 2010
- Soustraire le résultat précédent des diagnostics observés incidents pour obtenir le nombre de cas surdiagnostiqués en 2010

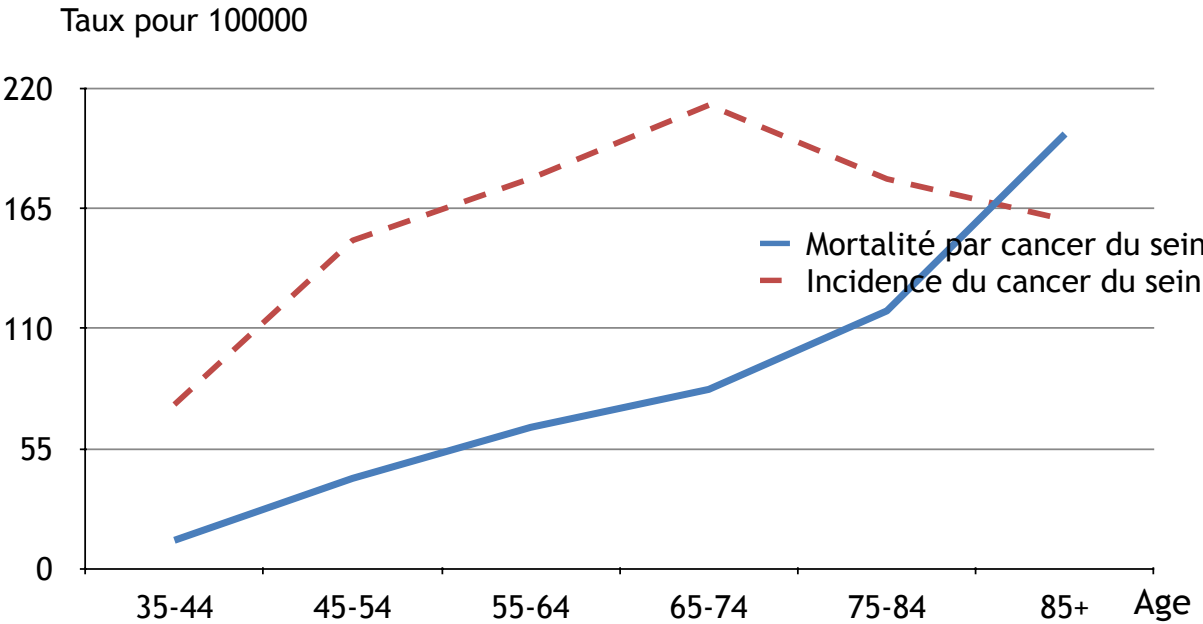
Comparaison entre 1980 et 2010 Référence - France

	1980	2010
<i>Toute cause de mort pour 100000^a</i>	2080	1368
<i>Mort par cancer du sein pour 100000^a</i>	65	61
<i>Nombres d'installations de mammographies</i>	308	(2511) ^b

^a Standard: Femmes âgées de 35 ans ou plus en 2010

^b Données obtenues en 2000 (dernière année de l'enregistrement des installations de mammographe)

Quelle a été l'incidence des tumeurs cliniquement pertinentes en 1980?
Incidence et mortalité du cancer du sein - France 1980



Tumeurs cliniquement pertinentes

obtenir la vraie incidence pour 100000 in 1980

L'incidence des tumeurs cliniquement pertinentes en 1980 =
valeur moyenne géométrique de l'incidence et
de la mortalité du cancer du sein

Incidence observée des cancers du sein^a : 152

Mortalité observée des cancers du sein^a : 65

Incidence des tumeurs cliniquement pertinentes^b :
 $(152 \times 65)^{0.5} = 102$

^a Taux appliqués selon l'âge aux femmes âgées de 35 ans ou plus en 2010

^b Incidence applicable aux femmes âgées de 35 ans ou plus en 2010

Surdiagnostic du cancer du sein en 2010 *Femmes âgées de 35 ans ou plus en France*

Surdiagnostic du cancer du sein en 2010 =	
Nombre de diagnostics observés - nombre attendu de tumeurs cliniquement pertinentes	
Diagnosics de cancers invasifs en 2010	48301
Incidence des tumeurs cliniquement pertinentes en 2010 ^a	19369
Surdiagnostics des cancers invasifs en 2010	28932
Augmentation des carcinomes canaux in situ de 1980 à 2010 ^b	7665
Total de cas surdiagnostiqués en 2010 : 28932 + 7665 =	36597

^a *Taux des tumeurs cliniquement pertinentes en 1980 appliqués aux femmes âgées de 35 ans ou plus en 2010*

^b *Extrapolation des données publiées pour l'année 1990 et pour l'année 2005*

Nombre de cas de cancers du sein surdiagnostiqués
surtraités par radiothérapie
Estimation pour des femmes âgées de 35 ou plus - France 2010

Proportion de cas surdiagnostiqués traités par radiothérapie :
80% ^a

Nombre de cas surdiagnostiqués traités par radiothérapie :

• Cancer invasif :	80% x 28932 =	23146
• Carcinome canalaire in situ :	80% x 7665 =	6132
Total :		29278

^a Source:

- *Kirova YM et al. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2007*
- *Allemani C et al. Eur J Cancer. 2010*

Morts d'origine cardiovasculaire et cancer induit par la radiothérapie de cas surdiagnostiqués de cancer du sein
Estimation pour des femmes âgées de 35 ans ou plus en France en 2010

Morts d'origine cardiovasculaire en 30 ans attribuable à la radiothérapie des cas surdiagnostiqués de cancer du sein en 2010 :

- Cancer invasif : $23146 \times 0.0288^a = 667$
- Carcinome canalaire in situ : $6132 \times 0.0288^a = 176$

Total **843**

Cancer d'autres sites que le sein à 10,5 années attribuable à la radiothérapie des cas surdiagnostiqués de cancer du sein en 2010 :

- Cancer invasif : $23146 \times 0.0073^b = 169$
- Carcinome canalaire in situ : $6132 \times 0.0288^b = 45$

Total **214**

^a Bouillon K et al. *J Amer Coll Cardiology* 2011

^b Kirova YM et al. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007

Discussion

- Hypothèses:
 - Même incidence à âge égal des cancers progressifs en 2010 comme en 1980
 - L'incidence des cancers progressifs se situait entre le taux de mortalité du cancer du sein et le taux d'incidence du diagnostic du cancer du sein avant le dépistage par la mammographie
- Question soulevée par le résultat:
Comment améliorer les critères de définition de cancer du sein ?

Conclusion:

Se concentrer sur l'histoire naturelle du cancer

Si discordance lors de la cotation d'une mammographie :

Essai contrôlé randomisé

Conception : comparaison de la biopsie immédiate avec la surveillance active avant de décider de biopsier ou non.

Résultat : Mise en lumière des diagnostics du cancer du sein (y compris surdiagnostic), de la mortalité du cancer du sein, et de la mortalité globale.

Toute question bienvenue !

Trois attitudes éprouvées envers le surdiagnostic



Eluder



Réfuter



Affronter