

TECHNOLOGIES INNOVANTES AU CHEVET DU DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN : QUEL FUTUR POUR LES FEMMES ?

I.Thomassin-Naggara



DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN POURQUOI ? DONNEES HISTORIQUES

8 essais prospectifs randomisés (1960-1985)
Mammographie analogique
Diminution de la mortalité / age d'entrée (15-32%)

TABLEAU II

Réduction relative et absolue de mortalité par cancer du sein avec un dépistage tous les 2 à 3 ans pendant 11 ans

Âge en années	Nombre d'essais	Décès/Total		Réduction		Nombre de femmes à inviter au dépistage pour éviter un décès par cancer du sein (5) = 100 000/(4)
		Groupe dépisté (1)	Groupe témoin (2)	Relative (IC 95 % ¹) (3)	Absolute (4) = (2) × (3)	
40-49	8	448/152 300	625/195 919	15 % (4 %-25 %)	47 p. 100 000	2108
50-59	7	438/91 462	507/83 088	18 % (2 %-32 %)	110 p. 100 000	910
60-69	5	201/43 606	236/32 118	32 % (17 %-43 %)	232 p. 100 000	432
70-74	2	49/10 339	50/7307	32 % (-1 %-55 %)	222 p. 100 000	451



Hill C. Presse medicale 2014
d'après canadian task force



DEFIANCE DES FEMMES

4 Le Monde 21 octobre 2011 SCIENCE & TECHNO

Cancer du sein : le dépistage en examen

MÉDECINE

Alors que la campagne « Octobre rose » incite les femmes de 50 à 74 ans à se faire dépister, la polémique enfle sur le rapport bénéfice-risque des mammographies

Cancers : et si on en faisait trop ?

SANTÉ. En France, des milliers de patients atteints d'un cancer de la thyroïde ont été opérés et soumis à des traitements sévères sans que la gravité de leur cas le justifie.

UN CANCER, c'est le terreur intime de chacun. Un mal qui, en dépit des progrès de la médecine, reste encore avec toute fatalité. Quand il est très méchant ou détecté trop tard. Mais jusqu'où faut-il aller dans le repérage de tumeurs, qui pour certaines n'ont, au fil du temps et des études scientifiques, moins agressives ? Comment juger le risque, décider d'opérer ou d'attendre et de surveiller, car, si tous les petits cancers ne deviennent pas gros, « les gros ont tous, par définition, commencé petits », rappelle le cancérologue Alain Truillet. Ne pas en faire assez ou trop, c'est en faire trop ?

Aborder différemment la maladie
La question revient pour les cancers de la thyroïde avec cette étude de l'association du Centre international de recherche sur le cancer (CIIRC, IARC) publiée cet été dans le « New England Journal of Medicine » : les progrès de l'imagerie aidant, 200 000 personnes de 12 pays, depuis les années 1970, ont subi des examens de diagnostic de chaque année, seuls 4 000 meurent d'être traités trop de suite, selon le professeur Martin Schlumberger, endocrinologue à l'Université de Californie à Los Angeles, qui tire la sonnette d'alarme. En mai dernier, des chercheurs internationaux ont proposé de revoir les classifications papillaires de la classification des cancers pour que patients et médecins abordent différemment la maladie. Et se convainquent que parfois une surveillance active de la maladie

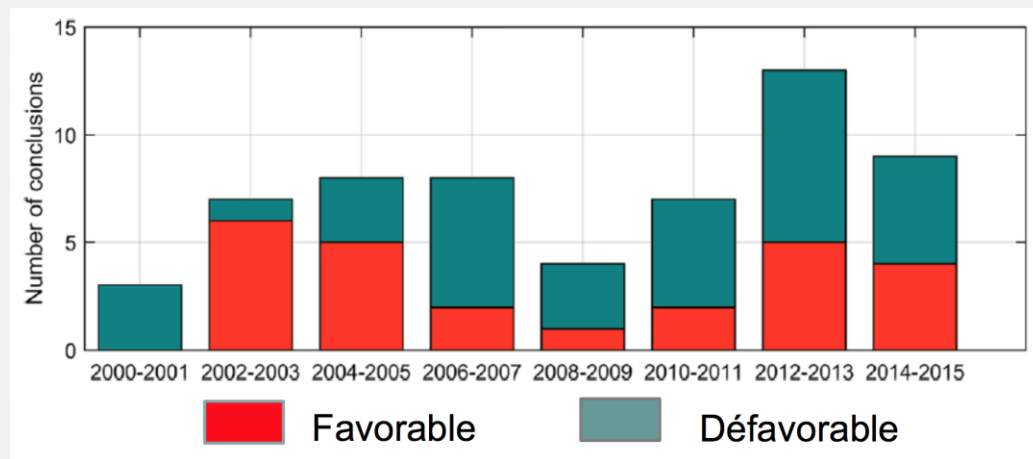
dernières années de surdiagnostic de cancer de la thyroïde. Près de 46 000 en France ! Des surdiagnostics synonymes de traitements pour 70 à 90 % des patients touchés par un carcinome papillaire de petite taille : opération, traitement à l'iode radioactif puis hormone de synthèse à vie pour compenser l'absence de cette glande qui régule notre organisme. C'est une qualité de vie amoindrie, comme le souligne une étude de l'association française de patients vivant sans thyroïde, car la France n'échappe pas au phénomène.

Sur les 10 000 cancers de la thyroïde diagnostiqués chaque année, seuls 4 000 meurent d'être traités trop de suite, selon le professeur Martin Schlumberger, endocrinologue à l'Université de Californie à Los Angeles, qui tire la sonnette d'alarme. En mai dernier, des chercheurs internationaux ont proposé de revoir les classifications papillaires de la classification des cancers pour que patients et médecins abordent différemment la maladie. Et se convainquent que parfois une surveillance active de la maladie

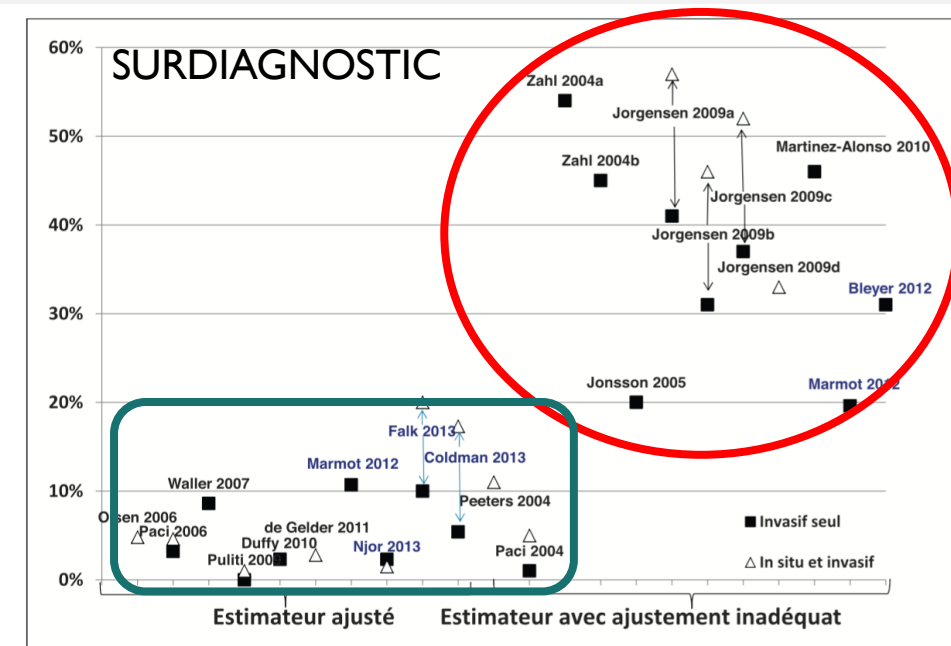
PHÉLICITATIONS! C'EST UNE FILLE!
ON PEUT LUI FAIRE LE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN ET L'OPÉRER PRÉVENTIVEMENT?

- Revues Cochrane 2001, 2003, 2011, 2013
- Pas de diminution de la mortalité spécifique

1 vie sauvée pour 200 FP et 10 surtraitées car surdiagnostic



Raichand et al. systematic reviews 2017



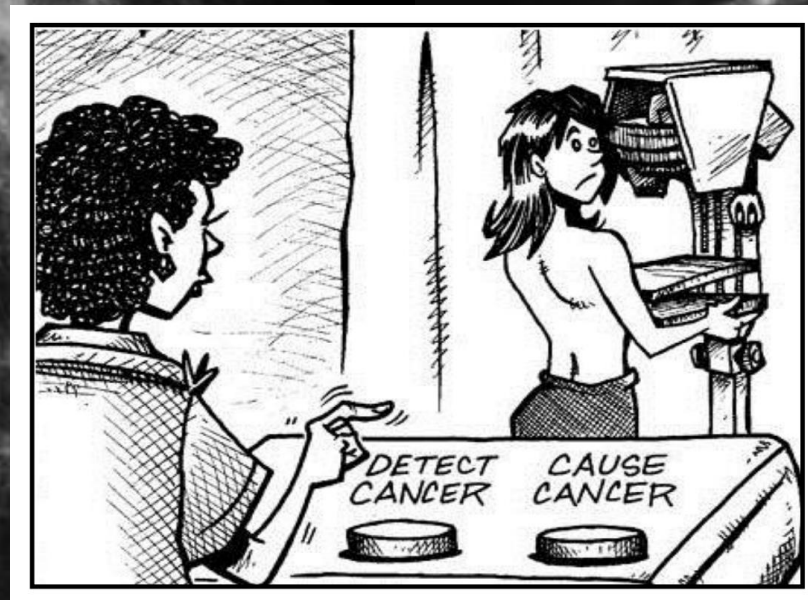


Nos ennemis ,ces méchants rayons !



10/12/2014 Mammographe Plein champs Low Dose marque A

12/12/2014 Mammographe Plein champs marque B

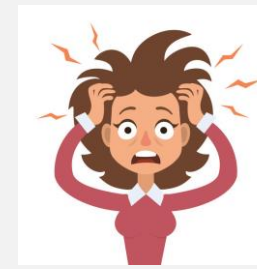


156-312 vies sauvées pour un cancer radio induit
(Effectif 1.700 000 de femmes)

Warren, Dance Young BJR 2016





Impact psychologique des reconvoqueries
et biopsies mammaires



Faux positifs :
en 20 ans 1 femme sur 5 risque un faux positif

TABLE 3. Data for Single-Year Cohort of Women Born in 1960 and Alive in 2000 (2.468 million) Who Followed Each Screening Regimen, Based on 2009 CISNET Models

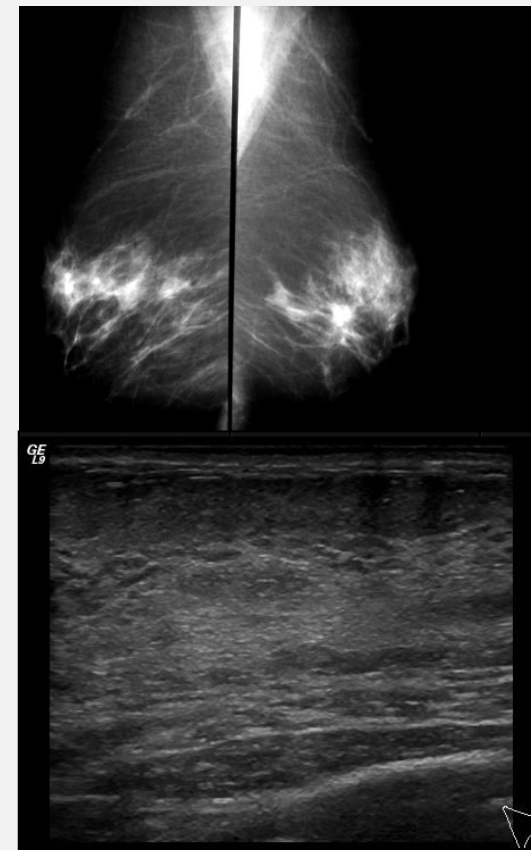
Screening Strategy ^a	Total No. of Mammographic Examinations	Total Deaths Averted	Life Year Gained	Total No. of Negative Recalls	Total No. of Benign Biopsies	LYG per Benign Biopsy
A40-84 	90.2 million	29,369	466,452	6.8 million	481,260	1.0
H45-79	49.0 million	22,829	367,732	4.1 million	286,288	1.3
B50-74 	27.3 million	17,153	271,480	2.3 million	162,888	1.7

^a A40-84: annual screening mammography at age 40 to 84 years. H45-79: hybrid strategy consisting of annual screening at age 45 to 54 years, then biennial screening at age 55 to 79 years. B50-74: biennial screening age 50 to 74 years.

SPECIFICITES DU DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN EN FRANCE

Enjeu majeur = Cible : 8.6 millions de femmes – Budget = 47.3 M€

	Cible Europe	France (2013-2014)
Cancers détectés	5‰	7‰
CCIS	10-20%	15%
C. Inv ≤ 10 mm	>20%	38%
C Inv N-	70%	77%
Taux de biopsie	<1.5%	0.84%
Dépistages anormaux L1		7% >>> 3% US
Dépistages anormaux L2		1,5% (12M€)
Taux de participation	>70%	53%















QUELLES SONT LES PISTES POUR L'AVENIR DU DEPISTAGE ?

- **Agir sur l'acquisition des images**
 - Quelle technologie pour augmenter sensibilité et spécificité ?
- **Agir sur les performances de lecture des images**
 - Pourrait on avoir une lecture expert dès le premier tour ?
- **Agir sur la pertinence >> vers un programme personnalisé**
 - Améliorer le rapport taux de detection / Taux de faux positifs

TOMOSYNTHESE MAMMAIRE

- Impact de la tomosynthèse (DBT) augmente la détection des cancers et réduit le nombre de faux positifs

	Date	Journal	n	Protocole	Nbre K détecté en +	Taux de rappel
Ciatto et al. STORM	2013	Lancet Oncol	7292	2D+3D / 2D	+2.7°/∞ (+34%) 	-20% 
Skaanne et al. OSLO	2013	Radiology	12621	2D+3D/2D	+2.3°/∞ (+27%) 	+27% 
Rose et al. TOPS	2013	AJR	1300/ 9500	2D+3D/2D	1.1°/∞ 	-37% 
Friedwald et al.	2014	JAMA	270000/174000	2D+3D/2D	1.2°/∞ 	-17% 
Haas et al.	2013	Radiology	13100/ 6100	2D+3D/2D	1.4°/∞ 	-30% 
McDonald et al.	2016	JAMA oncol	44468	2D+3D/2D	0.9°/∞ 	-23-34% 

TOMOSYNTHESE MAMMAIRE

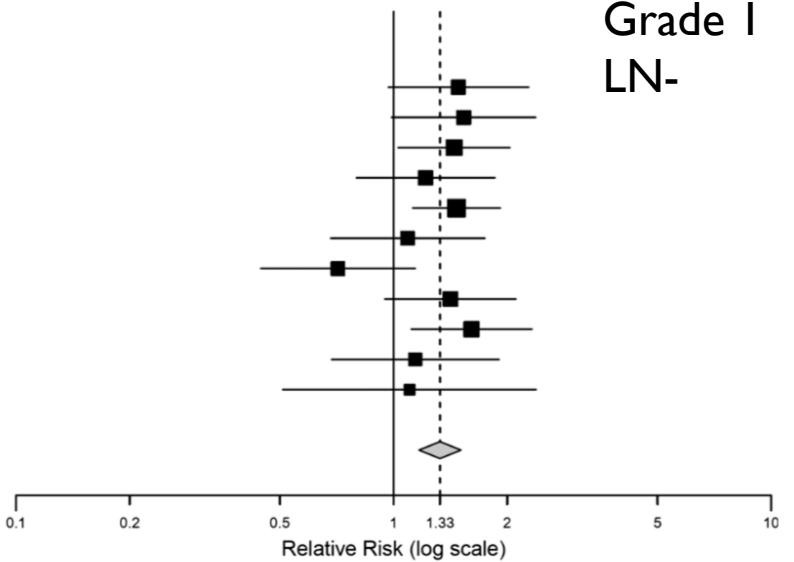
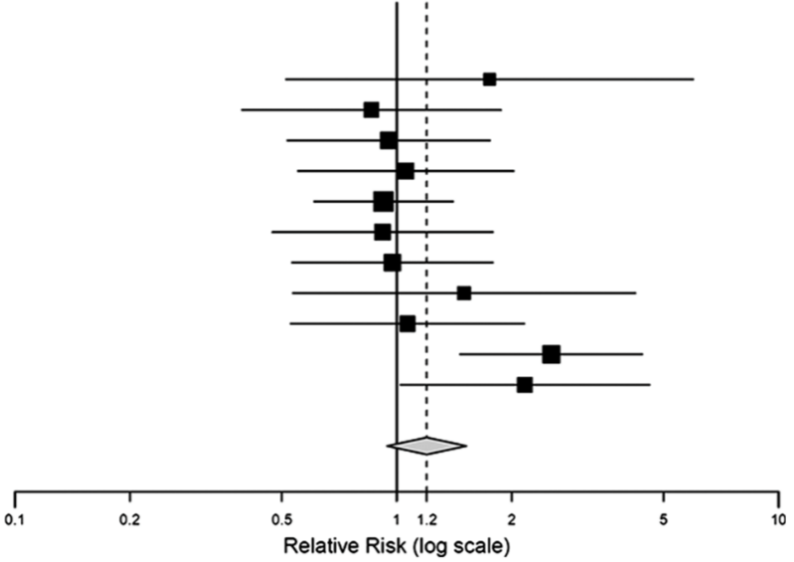
- 4 prospective trials, 7 retrospective trials, valeur ajoutée de la tomosynthèse mammaire
- Taux de détection DBT+2DMG > 2DMG

CCIS

Invasif

Grade I
LN-

Studies	Estimate (95% C. I.)	DBT+FFDM	FFDM
STORM 2013*	1.750 (0.513, 5.975)	7/ 7294	4/ 7294
Rose 2013	0.858 (0.393, 1.873)	10/ 9499	17/ 13856
OTST 2013	0.952 (0.517, 1.756)	20/ 12621	21/ 12621
McCarthy 2014	1.056 (0.551, 2.024)	23/ 15571	15/ 10728
Greenberg 2014	0.923 (0.608, 1.402)	33/ 20943	66/ 38674
Durand 2015	0.918 (0.472, 1.784)	16/ 8591	19/ 9364
Lourenco 2015	0.973 (0.532, 1.781)	21/ 12921	21/ 12577
MBTST 2016	1.500 (0.534, 4.212)	9/ 7500	6/ 7500
STORM-2 2016*	1.067 (0.528, 2.156)	16/ 9677	15/ 9677
Sharpe 2016	2.540 (1.466, 4.399)	15/ 5703	83/ 80149
Powell 2017	2.165 (1.021, 4.592)	10/ 2304	21/ 10477
Overall (I²=29.37% , P=0.166)	1.198 (0.942, 1.524)	180/ 112624	288/ 212917





MAMMOGRAPHIE SYNTHÉTIQUE

UN PROCHE AVENIR POUR DIMINUER L'IRRADIATION

~60 coupes de tomosynthèse

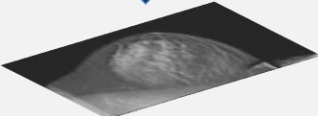
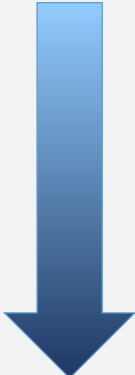
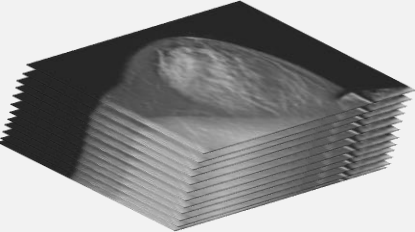
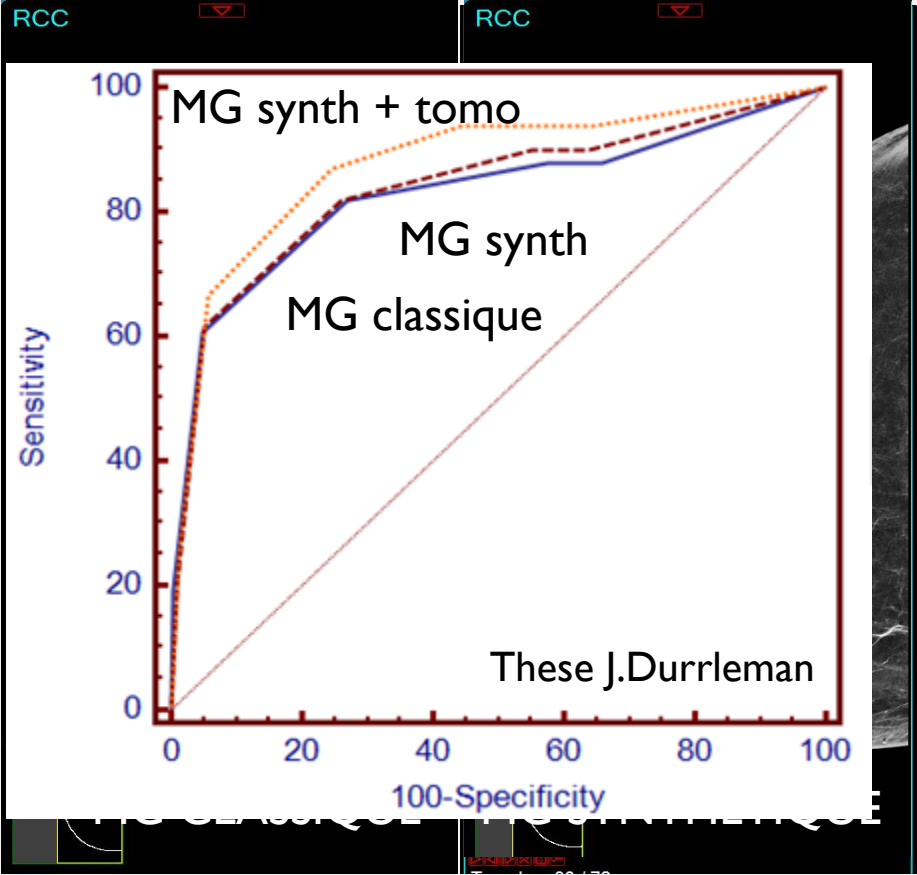


Image Synthétique

- Logiciel**
- 1- Detection
 - 2- Contraste
 - 3- Sommation



PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE FORMATION DES RADIOLOGUES

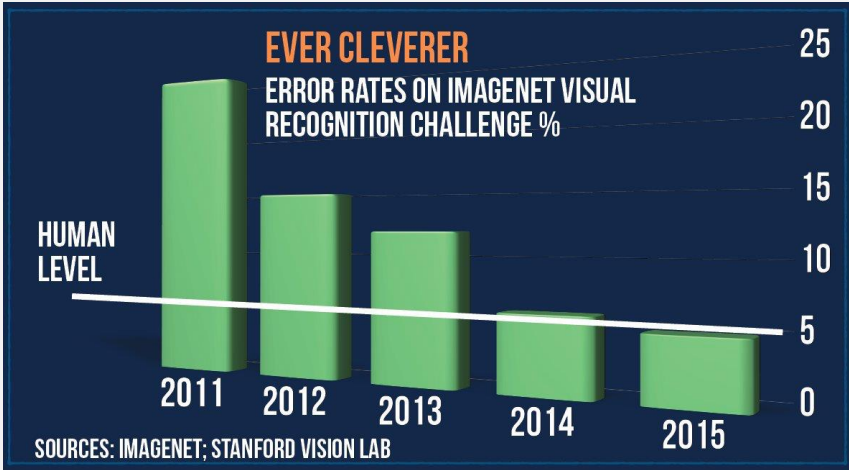
- Accréditation des radiologues : Formation initiale qualité et performance
- + Nombre minimum de mammographie lues
 - L1 (500 mammo/an)
 - L2 (2000 mammo/an)



Expertise fonction du nombre de mammographies lues/an

Acceptable Human performance	Sensibilité	Spécificité
Either	>ou=80%	> Ou = 85%
or	75-79%	88-97%

Criteria for identifying Radiologists With acceptable screening Mammography interpretive performance on Basis of Multiple Performance Measures . Miglioretti et al. 2015



PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE FORMATION DES ALGORITHMES

Enjeux

- Critères qualité

Sommes-nous prêts à pouvoir entrainer ces algorithmes d'IA en France ?

- Ne pas positiver de lésions bénignes (cohorte avec prévalence 7/1000)

PACS local

Mammographie	
Antériorité	2010
Patients	75 313
Examens	146 417
Séries	---
Compte-rendus	---

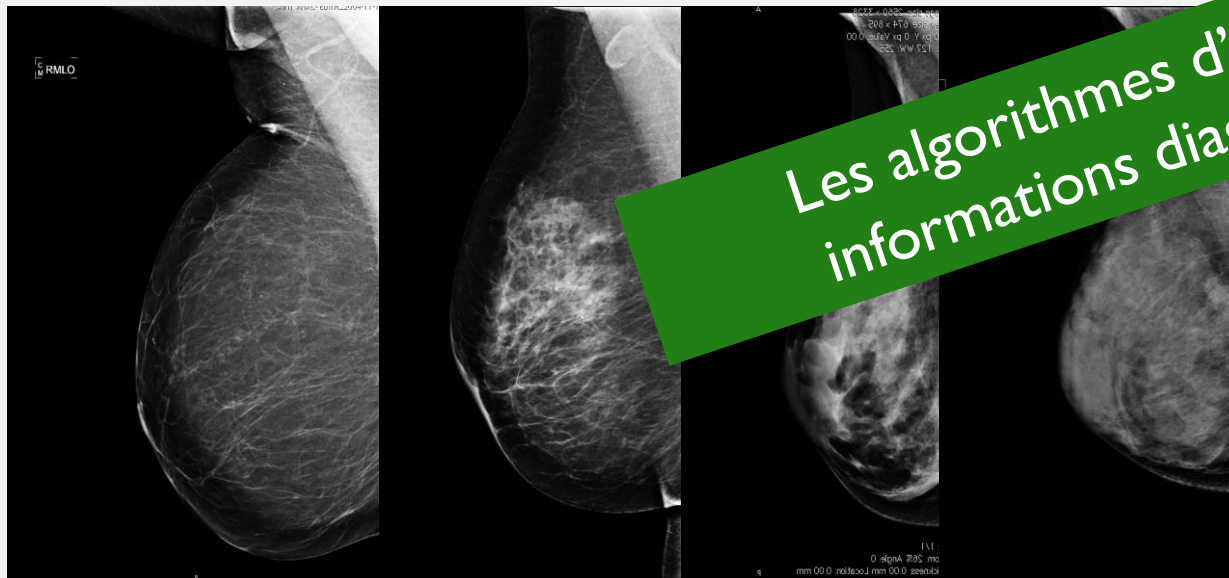
Tomosynthèse	
Antériorité	2015
Patients	26 463
Examens	27 779

Retour > 2ans	
Patients	13 136
Examens	---

PACS régional ou national

PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE EXAMENS ADDITIONNELS

- Variation en fonction de la densité mammaire



Densité A 15% Densité B 40% Densité C 35% Densité D 10%

Les algorithmes d'IA doivent ils intégrer ces informations diagnostiques additionnelles ?

	Sensibilité	Spécificité
Densité A	71.8%	90.1%
Densité B	74%	93%



Meta analysis Zu et al. 2016

	ADD US
Taux de K supplémentaire	4.4‰
Dont invasifs	89-93%
Tx de rappels	14%

Densité type 3 50%
-
75%

Les algorithmes d'IA pourraient ils prédire le risque de cancer du sein ?



Densité mammaire

Un facteur de risque modéré dont l'impact est significatif en combinaison avec d'autres facteurs (age, alcool, pathologie benigne proliférative ..)

Radiology

Abra M. Jeffers, PhD, MPhil
Weiva Sieh, PhD, MD
Jafi A. Lipson, MD
Joseph H. Rothstein, MS
Valerie McGuire, PhD
Alice S. Whittemore, PhD
Daniel L. Rubin, MD, MS

Breast Cancer Risk and Mammographic Density Assessed with Semiautomated and Fully Automated Methods and BI-RADS¹

- Etude cas contrôle (âge/race)
- N=125 / 274 (cancer / sain)
- Logiciel automatique analyse de densité pour prédire le risque de cancer

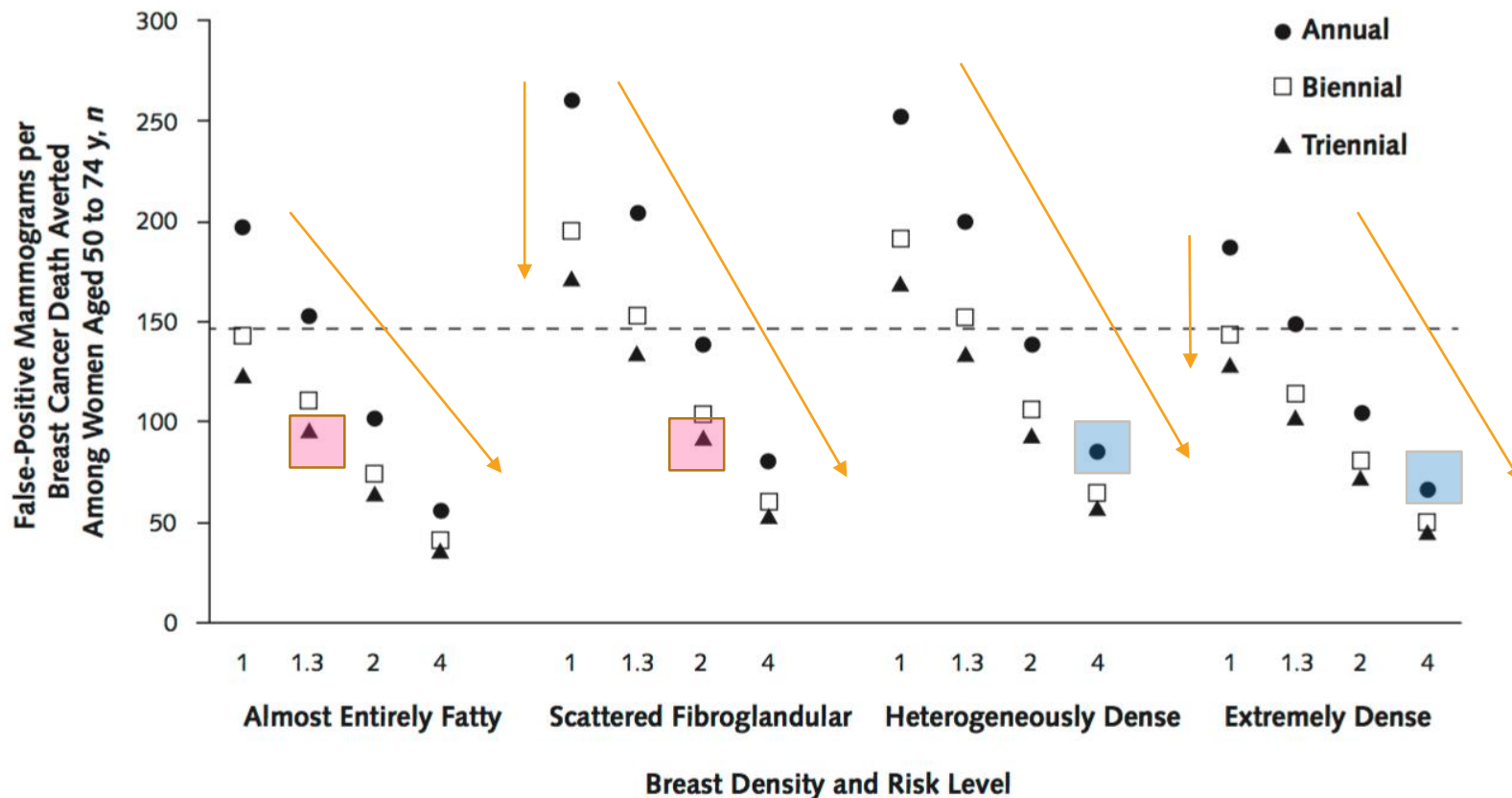
Table 3

Breast Cancer Risk Associated with BI-RADS and Volpara Density Categories

Density Category	BI-RADS	Volpara
Almost entirely fatty	0.38 (0.17, 0.84)*	0.77 (0.35, 1.67)
Scattered areas of fibroglandular density	1.00	1.00
Heterogeneously dense	2.35 (1.34, 4.12) [†]	1.67 (0.85, 3.26)
Extremely dense	2.06 (0.85, 4.97)	2.05 (0.90, 4.64)
P value for trend	<.001	.02

Tailoring Breast Cancer Screening Intervals by Breast Density and Risk for Women Aged 50 Years or Older: Collaborative Modeling of Screening Outcomes

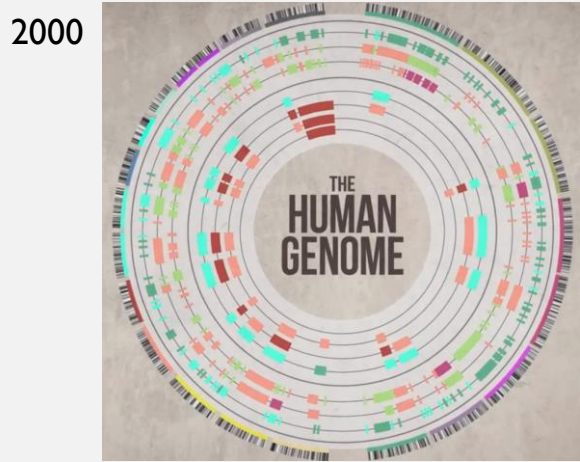
Amy Trentham-Dietz, PhD*; Karla Kerlikowske, MD, MS*; Natasha K. Stout, PhD†; Diana L. Miglioretti, PhD; Clyde B. Schechter, MD, MA; Mehmet Ali Ergun, MSc; Jeroen J. van den Broek, MS; Oguzhan Alagoz, PhD; Brian L. Sprague, PhD; Nicolien T. van Ravesteijn, PhD; Aimee M. Near, MPH; Ronald E. Gangnon, PhD; John M. Hampton, MS; Young Chandler, DrPH, MS, MPH; Harry J. de Koning, MD, PhD; Jeanne S. Mandelblatt, MD, MPH‡; and Anna N.A. Tosteson, ScD‡; on behalf of the Breast Cancer Surveillance Consortium and the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network§



VERS UN DEPISTAGE STRATIFIE SELON LE RISQUE

Risque genetique

Medecine de precision



\$3,000,000,000	2003 Human Genome Project	
\$20,000,000	2006 1st individual genome	
\$2,000,000	2007 1st NGS Genome	
\$200,000	2008 1st 30x genome	
\$10,000	2010 1st sub-10K genome	
\$1,000	2014 1st \$1,000 genome	
\$100	2017 1st \$100 genome	

Patiente à très haut risque



new network to strengthen personalized medicine for Canadians



Autres patientes

THE PRECISION MEDICINE INITIATIVE

DEPISTAGE STRATIFIE BASE SUR LA MEDECINE DE PRECISION

Breast Cancer Screening in the Precision Medicine Era: Risk-Based Screening in a Population-Based Trial

Yiwey Shieh, Martin Eklund, Lisa Madlensky, Sarah D. Sawyer,
Carlie K. Thompson, Allison Stover Fiscalini, Elad Ziv, Laura J. van't Veer,
Laura J. Esserman, Jeffrey A. Tice, on behalf of the Athena Breast Health
Network Investigators

JNCI J Natl Cancer Inst (2017) 109(5)

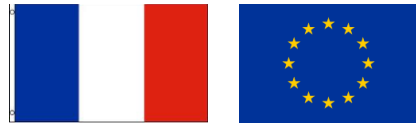


Wisdom trial (California UCSF, UCSD and Sweden)

Women **I**nformed to **S**creening **D**epending **O**n **M**easures of Risk

- registered at ClinicalTrials.gov and supported by the National Cancer Institute-funded Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC)
- Essai prospectif multicentrique randomisé : mammographie annuelle / dépistage personnalisé
- Début en 2016 , durée 5 ans
- Nombre de femmes : 100,000

DEPISTAGE STRATIFIE BASE SUR LA MEDECINE DE PRECISION



My-PeBS (My-Personal Breast Screening)

A Randomized, Preference-Tolerant, Comparison Of
Risk-Stratified versus Standard Breast Cancer
Screening In European Women Aged 40-74

Principal Investigateur : Suzette Delaloge (Unicancer)
Horizon 2020 (12 Millions euros)
20 centres européens



40-70 years-old women
Invitation by screening centers
or self-referral



Dedicated visit

Exclusion criteria:
Women with prior breast cancer or
already identified very high risk

N = 85 000 pts
randomized over 2.5
years

ELIGIBLE

Randomisation

Baseline mammogram acc. to
standard guidelines

Arm 1 : standard

Arm 2 :Risk based

	Bas risque	Risque modéré	Haut risque	Tres haut risque
Risque	< 1% à 5 ans	1-1.67% à 5 ans	≥ 1.67% à 5 ans	➤ 6% à 5 ans ➤ ou 20% lifetime
Dépistage proposé	Mammo / 4 ans	Mammo / 2 ans	Mammo / an	Mammo + MRI /an
Et		Sein dense + US or ABUS		

DEPISTAGE STRATIFIE BASE SUR LA MEDECINE DE PRECISION

Quels Enjeux ?

- Modèles de score du risque accessibles validés avec informatisation des données et aide décisionnelle intégrée
- Confidentialité
- Assurance des données
- Information des patientes +++

Formation des médecins à communiquer sur le risque ++
(pour améliorer l'adhésion au programme)

1. O'Brien et al. (CanIMPACT program). Curr Oncol 2017
2. Martinez et al. J Women Health 2017
3. Feldman. JAMA Int Med 2014

DEPISTAGE STRATIFIE BASE SUR LA MEDECINE DE PRECISION

La médecine personnalisée introduit de la complexité et nécessite des nuances qui peut être difficile à gérer en pratique clinique

DÉPISTAGE
DES CANCERS
DU SEIN

S'INFORMER ET DÉCIDER
2 consultations
pour informer sur
le risque

- À 25 ans
- À 50 ans

PRISE DE DECISION PARTAGEE AVEC LES FEMMES (« Share decision-making»)

Données issues d'un questionnaire réalisé auprès de 10 000 femmes suédoises portant sur le dépistage stratifié sur le risque

- 94% des femmes sont très intéressées de connaître leur risque personnel
- 90% des femmes seraient d'accord pour être dépistées plus souvent si recommandé par médecin
- 20% des femmes seraient d'accord pour être dépistées moins souvent si recommandé par médecin

CONCLUSION

Short communication

Artificial intelligence for breast cancer screening: Opportunity or hype?



Nehmat Houssami ^{a,*}, Christoph I. Lee ^b, Diana S.M. Buist ^c, Dacheng Tao ^d

^a *Sydney School of Public Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Australia*

^b *Department of Radiology, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA*

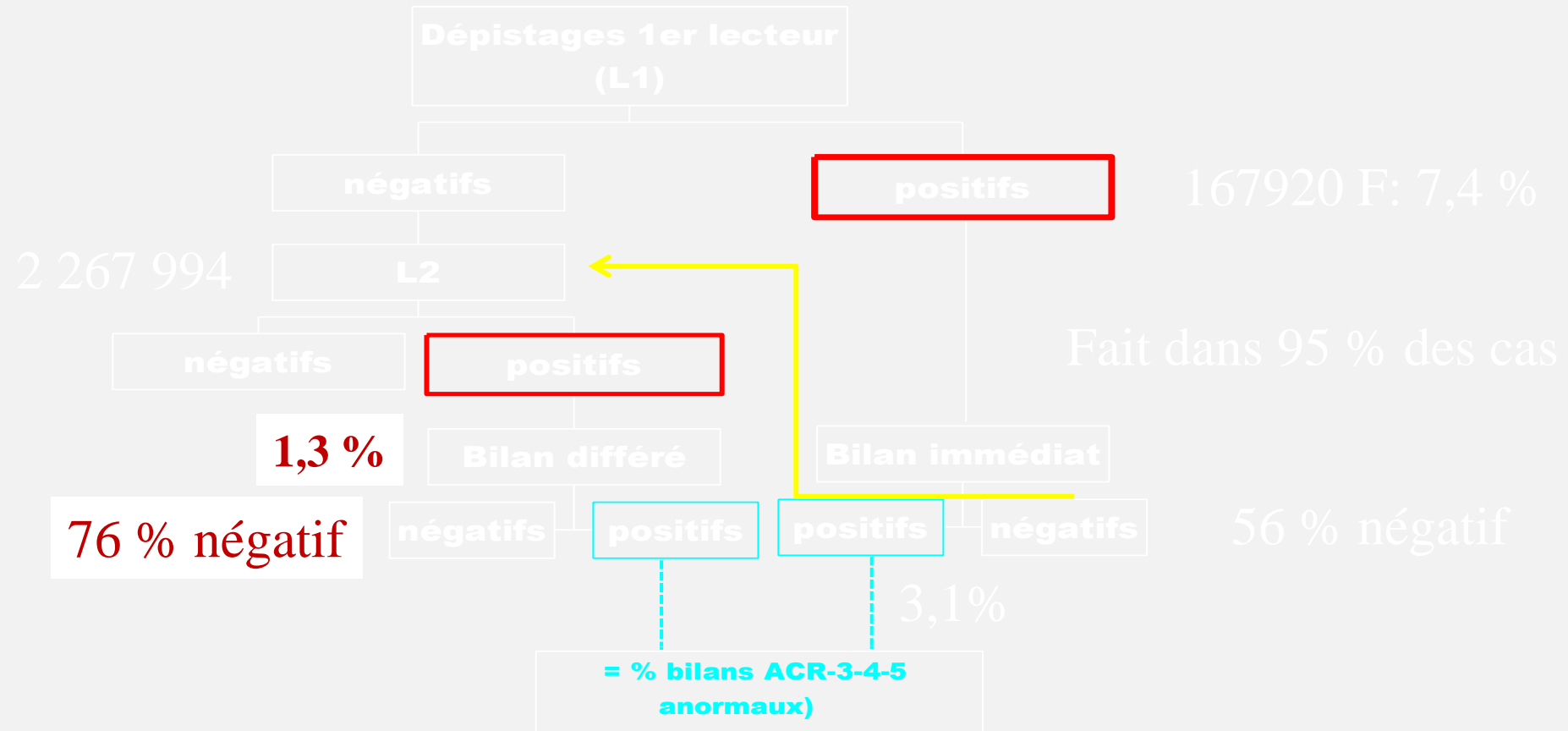
^c *Kaiser Permanente Washington Health Research Institute, Seattle, WA, USA*

^d *UBTECH Sydney AI Centre, School of Information Technologies, University of Sydney, Australia*

SYNTHESE - DEBAT

- Est on prêt en France à entrainer des algorithmes d'IA ?
 - Données de mammographie et de tomosynthèse
- Les algorithmes d'IA doivent ils intégrer ces informations diagnostiques additionnelles ?
- Les algorithmes d'IA pourraient ils prédire le risque de cancer ?
- Quelle place du radiologue sénologue dans le futur ?

prescriptions de bilans de diagnostic



3,5 % des femmes dépistées sont positives