



9^E CONGRÈS NATIONAL DES RÉSEAUX DE CANCÉROLOGIE

4 & 5 octobre 2018 ■ Conseil Régional
Auvergne Rhône-Alpes à Lyon



Le dépistage du cancer: consolidation et innovations

Suzette Delaloge

Gustave Roussy / Unicancer



Dépistages des cancers

1. Les grands standards, leurs évolutions et questionnements
2. De la population générale aux populations à risque?
3. Rôle des réseaux de santé?

Dépistages des cancers

1. Les grands standards, leurs évolutions et questionnements
2. De la population générale aux populations à risque?
3. Rôle des réseaux de santé?

Les dépistages de cancers fréquents en population générale

Cancer	Méthode	Bénéfices	Limites
Sein	Mammographie Tomosynthèse (3D)	Mortalité spé ↓ 20%	Sensibilité 85% 25% cancers avancés Spécificité médiocre Surdiagnostics 10-20% Irradiation
CRC	Hemocult FIT Endoscopie	Mortalité spé ↓ 13-33% Incidence ↓ 18%, Mortalité spé ↓ 20-30%	Spécificité moyenne Cancers avancés restent fréquents Sensibilité moindre pour préneoplasies
Col	Pap test Pap test + HPV	Incidence et mortalité ↓ 50%	Faux positifs Surdiagnostics?
Prostate	PSA	Très discutés	Surdiagnostics 50%

Les dépistages de cancers fréquents en population générale: FRANCE

Cancer	Méthode	Bénéfices	Limites
Sein	Mammographie	Participation 2017: 49.5%	
	Tomosynthèse (3D)		25% cancers avancés Spécificité médiocre Surdiagnostics 10-20% Irradiation
CRC	Hemoccult	Mortalité spé ↓	Spécificité moyenne
	FIT	Participation 2017: 33.5%	
	Endoscopie	Incidence ↓ 18%, Mortalité spé ↓	Sensibilité moindre pour prénéoplasies
Col	Pap test	Participation test 62% (la plupart individuel)	
	Pap test + HPV		
Prostate	PSA	Très discutés	Surdiagnostics 50%

Dépistage du cancer colorectal

Hemoccult: réduction de la mortalité spécifique de 13-33%

Table 2. CRC Screening with gFOBT Trials

Location	Design	Screening age	Testing frequency	gFOBT positivity (%)	CRC incidence rate vs. control	CRC mortality rate vs. control	All cause mortality rate vs. control	CRC Mortality reduction (%)	Dukes' A % vs. control
Nottingham, UK ²⁴	RCT	45–74	Biennial vs. none	1.2–2.7	1.51 vs. 1.53 (per 1,000 patient yr)	0.70 vs. 0.81 (per 1,000 patient yr)	24.18 vs. 24.11 (per 1,000 patient yr)	13	20 vs. 11
Funen, Denmark ²⁵	RCT	45–75	Biennial vs. none	0.8–3.8	2.06 vs. 2.02 (per 1,000 patient yr)	0.84 vs. 1.00 (per 1,000 patient yr)	28.30 vs. 28.40 (per 1,000 patient yr)	16	22 vs. 11
Minnesota, USA ²⁶	RCT	50–80	Annual vs. biennial vs. none	1.4–5.3 3.9–15.4 (rehydrated)	32–33 vs. 39 (per 1,000)	0.67 vs. 1.00 (per 1,000)	342–340 vs. 343 (per 1,000)	33	30 vs. 22
Goteborg, Sweden ²⁷	RCT	60–64	Biennial	1.9 1.7–14.3 (rehydrated)	1.53 vs. 1.60 (per 1,000 patient yr)	0.53 vs. 0.64 (per 1,000 patient yr)	22.48 vs. 22.10 (per 1,000 patient yr)	16	26 vs. 9

CRC, colorectal cancer; gFOBT, guaiac fecal occult blood testing; RCT, randomized controlled trial.

Dépistage du cancer colorectal

Test immunologique > Hemocult (sensibilité, spécificité)

Table 4. FIT Screening Outcomes

Location, yr	Design	Age	FIT cut off (ng/mL)	FIT positivity (%)	FIT CRC incidence (%)	gFOBt positivity (%)	gFOBt CRC incidence (%)
Netherlands, 2008 ⁴⁸	RCT—FIT vs. gFOBt	50–75	100	5.5	0.2	2.4	0.1
Netherlands, 2010 ⁴⁹	RCT—FIT vs. gFOBt vs. FS	50–74	100	4.8	0.5	2.8	0.3
Scotland, 2013 ⁴²	Block evaluation of FIT	50–74	400	2.4	0.1	-	-

FIT, fecal immunochemical testing; CRC, colorectal cancer; gFOBt, guaiac fecal occult blood testing; RCT, randomized controlled trial; FS, flexible sigmoidoscopy.

Dépistage du cancer colorectal

Sigmoidoscopie souple, coloscopie : diminuent l'incidence de 18% et la mortalité de 22-31%

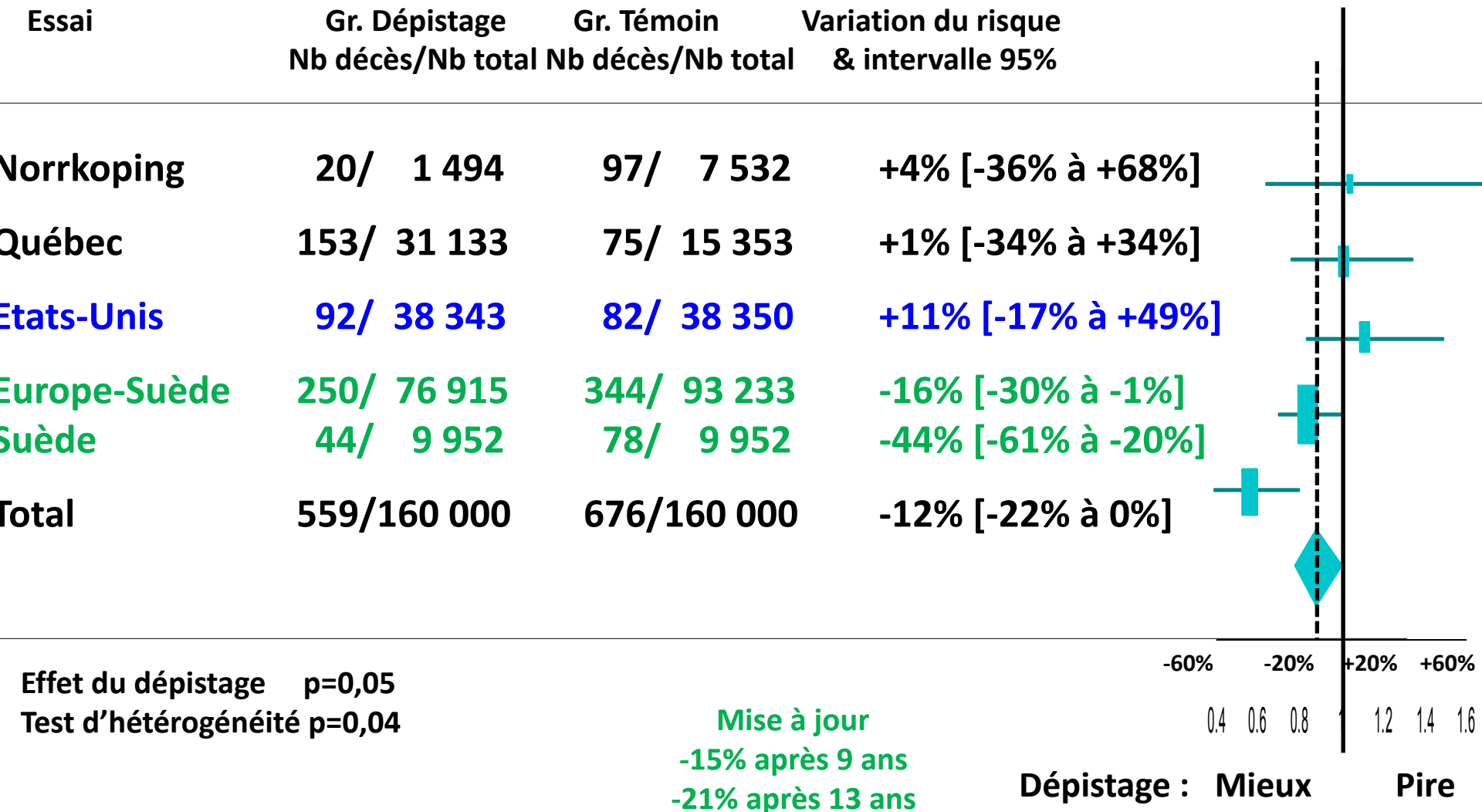
.... Mais morbidité + non faisable en routine + coûts!

Table 5 . Flexible Sigmoidoscopy Screening Trials

Location	Design	Screening age	CRC incidence (control vs. intervention per 100,000 person yr)	CRC incidence reduction (%)	CRC mortality (control vs. intervention per 100,000 person yr)	CRC mortality reduction (%)	Adenoma detection rate (%)
Norway ^{50,57}	RCT Single FS vs. no screening	50–64	141 vs. 113	20	43 vs. 31	27	17
UK ^{52,54}	RCT Single FS vs. no screening	55–64	149 vs. 114	23	44 vs. 33	31	12.1
Italy ⁵⁴	RCT Single FS vs. no screening	55–64	176 vs. 144	18	44 vs. 35	22	-
USA ⁵⁵	RCT FS at year 0, and year 3 or 5 vs. no screening	55–74	152 vs. 119	21	39 vs. 29	26	-

CRC, colorectal cancer; RCT, randomized controlled trial; FS, flexible sigmoidoscopy.

Effet du dépistage du cancer de la prostate sur le risque de décès



Tomosynthèse: études comparatives

TABLE 2: Screening Outcomes of Conventional 2D Full-Field Digital Mammography (FFDM) Alone Compared With 2D FFDM Combined With Digital Breast Tomosynthesis (DBT)

Author, Year	No. of Examinations	Recall Rate (%)			Cancer Detection Rate/1000			Absolute Cancer Detection Rate
		2D	2D + DBT	% Change	2D	2D + DBT	% Change	
Multicenter								
Ciatto, 2013	7292 (2D)	5.5	3.5	-17	5.3	8.1	53%	2.8
						5.4	29%	1.2
						8.0	27%	1.9
						5.7	10%	0.5
Rose, 2013 ^a	6100 (2D + DBT) 13,856 (2D)	8.7	5.5	-37	4.0	5.4	35%	1.4 ^b
McCarthy, 2014	9499 (2D + DBT) 10,728 (2D)	10.4%	8.8	-15	4.6	5.5	20%	0.9
Greenberg, 2014 ^a	15,571 (2D + DBT) 54,684 (2D)	16.2	13.6	-16	4.9	6.3	29%	1.4
Durand, 2015 ^a	23,194 (2D + DBT) 9364 (2D)	12.3	7.8	-37	5.7	5.9	4%	0.2 ^b
Lourenco, 2015	8591 (2D + DBT) 12,577 (2D)	9.3	6.4	-31	5.4	4.6	-17%	-0.9 ^b
Sharpe, 2016	12,921 (2D + DBT) 80,149 (2D)	7.5	6.1	-19	3.5	50.4	54%	1.9
	5703 (2D + DBT)							

- Taux de détection + élevé (+ 20-30%)
- Moins de rappels/moins de faux positifs
- Moins de cancers d'intervalle

Tomosynthèse: mais

Etude en
population

Limité aux
« bons
cancers »?

Surdiagnostic?

France: accès en
individuel/
centres
spécifiques

Characteristic	Screening with DBT and SM (n = 37 185)	Screening with DM (n = 61 742)	Overall (n = 98 927)	PValue
Histologic type				
Ductal carcinoma in situ	65 (1.7)	50 (0.8)	115 (1.2)	<.001*
Invasive ductal carcinoma	208 (5.6)	272 (4.4)	480 (4.9)	.014
Invasive lobular carcinoma	42 (1.1)	45 (0.7)	87 (0.9)	.061
Tubular carcinoma	28 (0.8)	6 (0.1)	34 (0.3)	<.001*
Other invasive carcinomas	5 (0.1)	6 (0.1)	11 (0.1)	.590
Tumor diameter				
≤10 mm	119 (3.2)	109 (1.8)	228 (2.3)	<.001*
>10 to ≤20 mm	122 (3.3)	154 (2.5)	279 (2.8)	.030
>20 mm	38 (1.0)	57 (0.9)	95 (1.0)	.747
Missing	4	9	13	...
Lymph node involvement				
Positive	36 (1.0)	45 (0.7)	81 (0.8)	.341
Missing	11	7	18	...
Histologic grade				
Grade 1	123 (3.3)	86 (1.4)	209 (2.1)	<.001*
Grade 2	130 (3.5)	186 (3.0)	316 (3.2)	.233
Grade 3	28 (0.8)	56 (0.9)	84 (0.8)	.376
Missing	2	1	3	...
Subtype				
Luminal A	158 (4.2)	198 (3.2)	356 (3.6)	...
Luminal B Her2 negative	98 (2.6)	91 (1.5)	189 (1.9)	...
Luminal B Her positive	13 (0.3)	19 (0.3)	32 (0.3)	...
Her2 positive	1 (0.03)	6 (0.1)	7 (0.1)	...
Triple negative	10 (0.3)	12 (0.2)	22 (0.2)	...

Grandes questions

- Impact insuffisant? La mortalité par ces cancers reste élevée
- Inégalités territoriales de mortalité par cancer
- Participation faible aux grands programmes de dépistage organisé
- Dépistage individuel: inéquités?
- Des acteurs intermédiaires modérément engagés et dispersés? (MG, radiologues, gynécologues..)
- Image détériorée+++

Dépistages des cancers

1. Les grands standards, leurs évolutions et questionnements
2. De la population générale aux populations à risque?
3. Rôle des réseaux de santé?

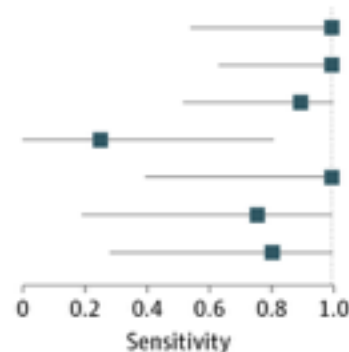
Les dépistages de cancers fréquents en population à risque

Cancer	Méthode	Situation	Standard?
Sein	Mammographie +/- IRM	Risques génétiques ATCD irradiation ATCD lésion à risque	OUI HAS
CRC	Endoscopie FIT	Risques génétiques ATCD lésion à risque	Coloscopie: OUI Coloscan: +/- Autres: non
Poumon	Low dose scan	Tabac	NON (en cours évaluation)

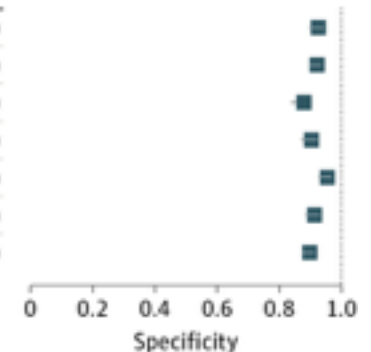
Dépistage FIT populations à risque

A Diagnosis of colorectal cancer

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)
Castro et al, ²⁹ 2014	6	47	0	542	1.00 (0.54-1.00)
Hazazi et al, ³¹ 2010	8	82	0	910	1.00 (0.63-1.00)
Levi et al, ³³ 2007	8	53	1	366	0.89 (0.52-1.00)
Ng et al, ³⁴ 2013	1	58	3	510	0.25 (0.01-0.81)
Otero-Estevéz et al, ³⁵ 2015	4	26	0	486	1.00 (0.40-1.00)
Quintero et al, ³⁶ 2014	3	58	1	576	0.75 (0.19-0.99)
Terhaar et al, ³⁷ 2012	4	111	1	925	0.80 (0.28-0.99)

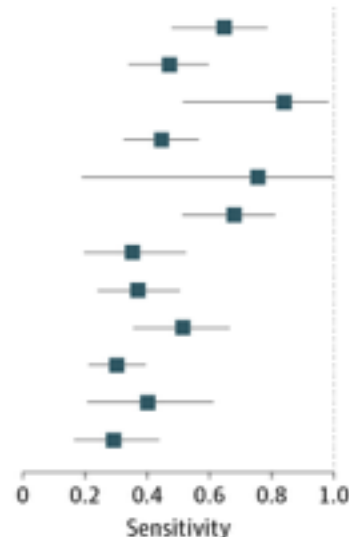


Specificity (95% CI)
0.92 (0.90-0.94)
0.92 (0.90-0.93)
0.87 (0.84-0.90)
0.90 (0.87-0.92)
0.95 (0.93-0.97)
0.91 (0.88-0.93)
0.89 (0.87-0.91)



B Diagnosis of advanced neoplasia

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)
Antonio et al, ²⁸ 2011	27	40	15	264	0.64 (0.48-0.78)
Castro et al, ²⁹ 2014	30	23	34	508	0.47 (0.34-0.60)
Gimeno-García et al, ³⁰ 2009	10	9	2	95	0.83 (0.52-0.98)
Hazazi et al, ³¹ 2010	32	58	40	870	0.44 (0.33-0.57)
Hunt et al, ³² 1997	3	18	1	103	0.75 (0.19-0.99)
Levi et al, ³³ 2007	29	32	14	353	0.67 (0.51-0.81)
Ng et al, ³⁴ 2013	13	46	24	489	0.35 (0.20-0.53)
Otero-Estevéz et al, ³⁵ 2015	21	9	36	450	0.37 (0.24-0.51)
Quintero et al, ³⁶ 2014	23	38	22	555	0.51 (0.36-0.66)
Terhaar et al, ³⁷ 2012	32	83	74	852	0.30 (0.22-0.40)
Vleugels et al, ³⁸ 2015	10	10	15	138	0.40 (0.21-0.61)
Wong et al, ³⁹ 2014	14	47	34	559	0.29 (0.17-0.44)



Specificity (95% CI)
0.87 (0.83-0.90)
0.96 (0.94-0.97)
0.91 (0.84-0.96)
0.94 (0.92-0.95)
0.85 (0.78-0.91)
0.92 (0.88-0.94)
0.91 (0.89-0.94)
0.98 (0.96-0.99)
0.94 (0.91-0.95)
0.91 (0.89-0.93)
0.93 (0.88-0.97)
0.92 (0.90-0.94)



Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine

Leroy Hood and Stephen H. Friend

Abstract | Medicine will move from a reactive to a proactive discipline over the next decade—a discipline that is predictive, personalized, preventive and participatory (P4). P4 medicine will be fueled by systems approaches to disease, emerging technologies and analytical tools. There will be two major challenges to achieving P4 medicine—technical and societal barriers—and the societal barriers will prove the most challenging. How do we bring patients, physicians and members of the health-care community into alignment with the enormous opportunities of P4 medicine? In part, this will be done by the creation of new types of strategic partnerships—between patients, large clinical centers, consortia of clinical centers and patient-advocate groups. For some clinical trials it will necessary to recruit very large numbers of patients—and one powerful approach to this challenge is the crowd-sourced recruitment of patients by bringing large clinical centers together with patient-advocate groups.

Hood, L. & Friend, S. H. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **8**, 184–187 (2011); [doi:10.1038/nrclinonc.2010.227](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.227)

Dépistage personnalisé?

- Enjeu majeur de santé publique+++
- Un dépistage ciblé sur le risque devrait être plus efficace et plus coût-efficace mais:
 - Il faut identifier de façon fiable les situations à risque élevé ou un peu élevé
 - Il faut communiquer le risque de façon recevable
 - Il faut s'organiser pour la prise en charge de dépistage/prévention inhérents
 - Besoin d'expériences pilotes...

Les outils

- Scores de prédiction et outils mathématiques d'évaluation des risques+++
- Algorithmes décisionnels selon les niveaux de risque+++
- Interventions adaptées!!!
- Outils de communication sur le risque+++
- Outils d'évaluation des interventions+++

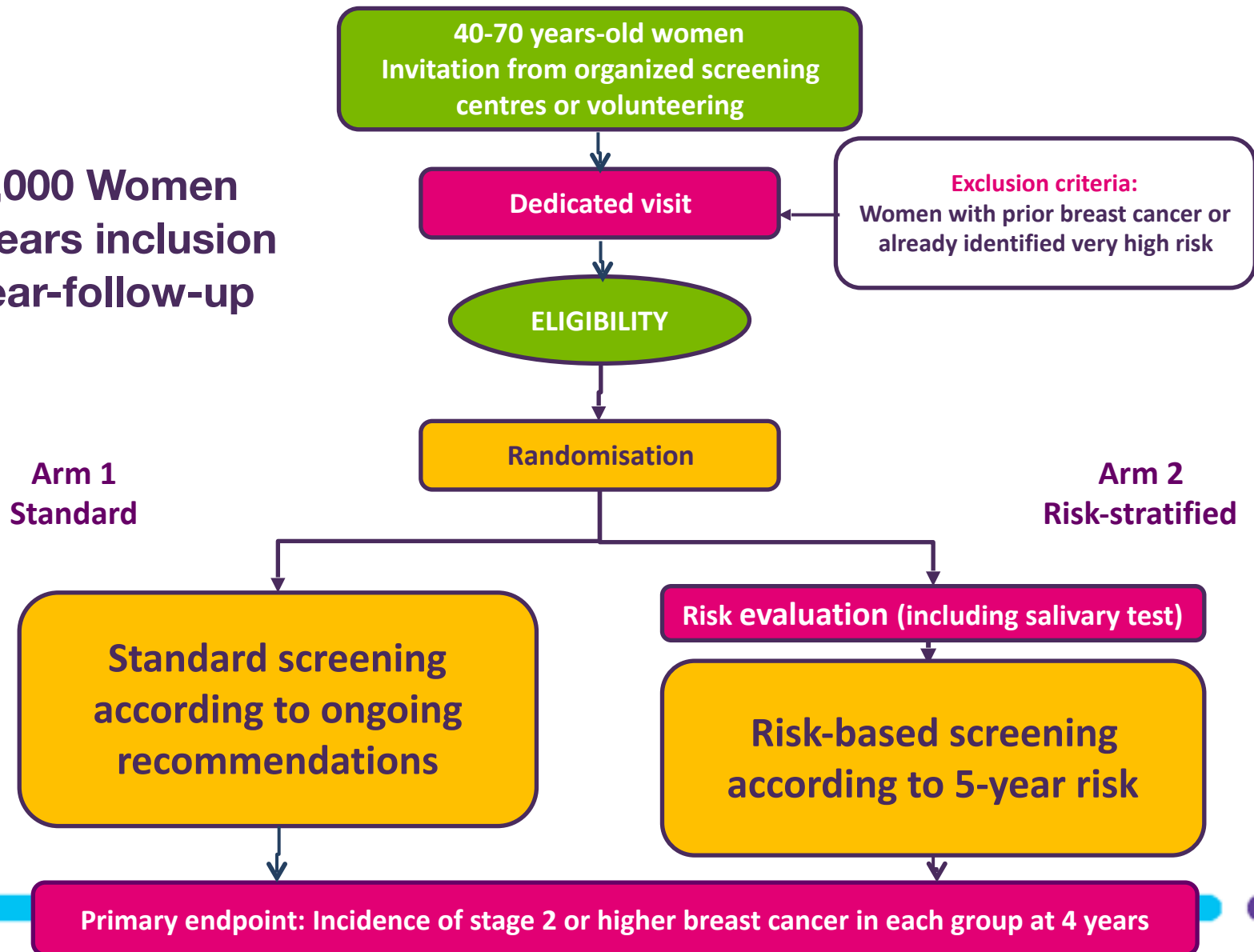


Etude internationale randomisée

comparant, chez les femmes âgées de 40 à 70 ans,
un **dépistage personnalisé** en fonction du **risque**
individuel de cancer du sein, au dépistage
standard



85,000 Women
2.5 years inclusion
4 year-follow-up





UK 10000 femmes/ 3 centres

France 20000
femmes / 30
départements

Belgique 10000 femmes / 3 régions

Italie 30000 femmes / 6 régions

Israël 15000 femmes / 11 centres



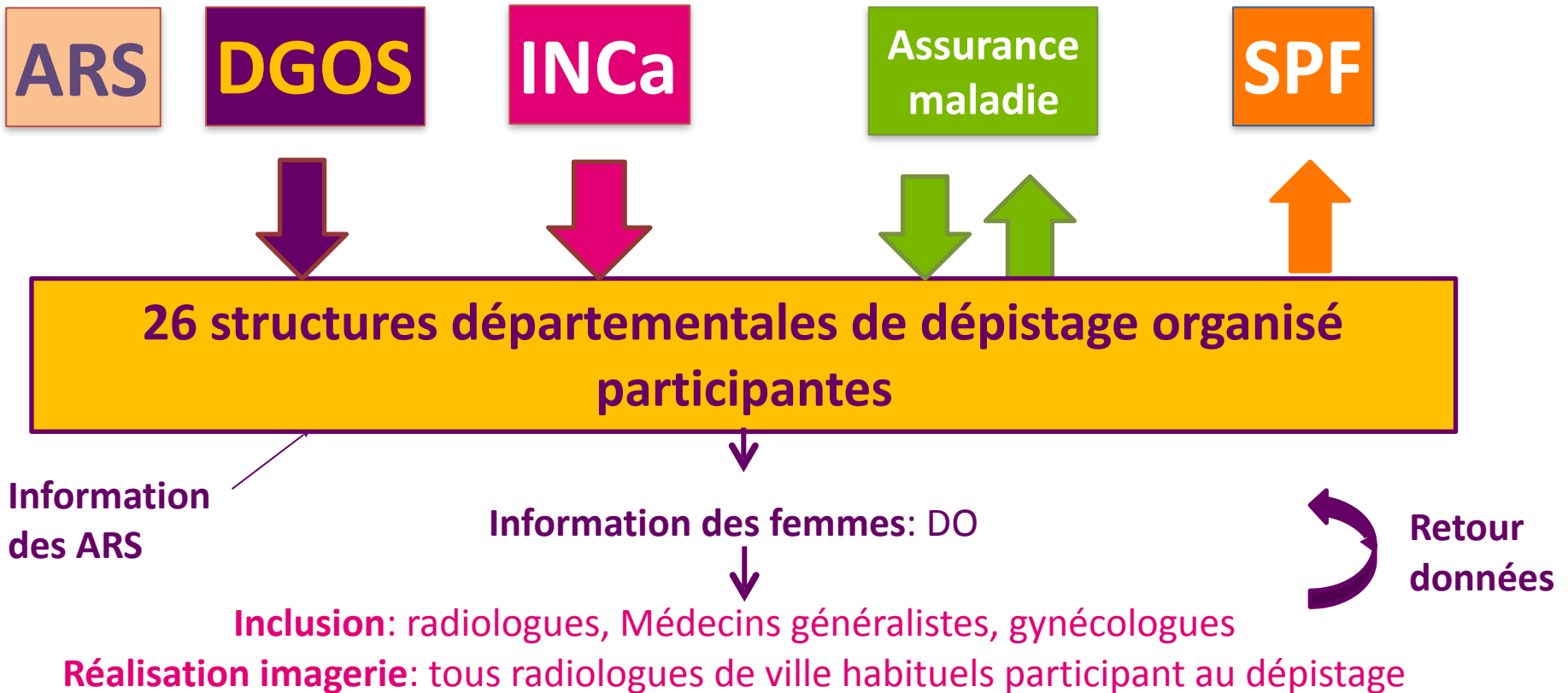
- **MyPEBS compare deux modèles de dépistage du cancer du sein**
 1. Standard (selon le standard du pays)
 2. Basé sur le risque individuel de cancer du sein
- **Bases de la comparaison**
 - Démontrer que le dépistage stratifié réduit les cancers du sein avancés
 - Démontrer qu'il réduit d'autres inconvénients du dépistage: surdiagnostics, faux positifs, ...
 - Démontrer que son impact socio-psychologique est favorable et qu'il peut toucher tout le monde
 - Démontrer que cette approche est coût-efficace
- **MyPEBS prépare les futures recommandations de dépistage en Europe**



MyPeBS en France

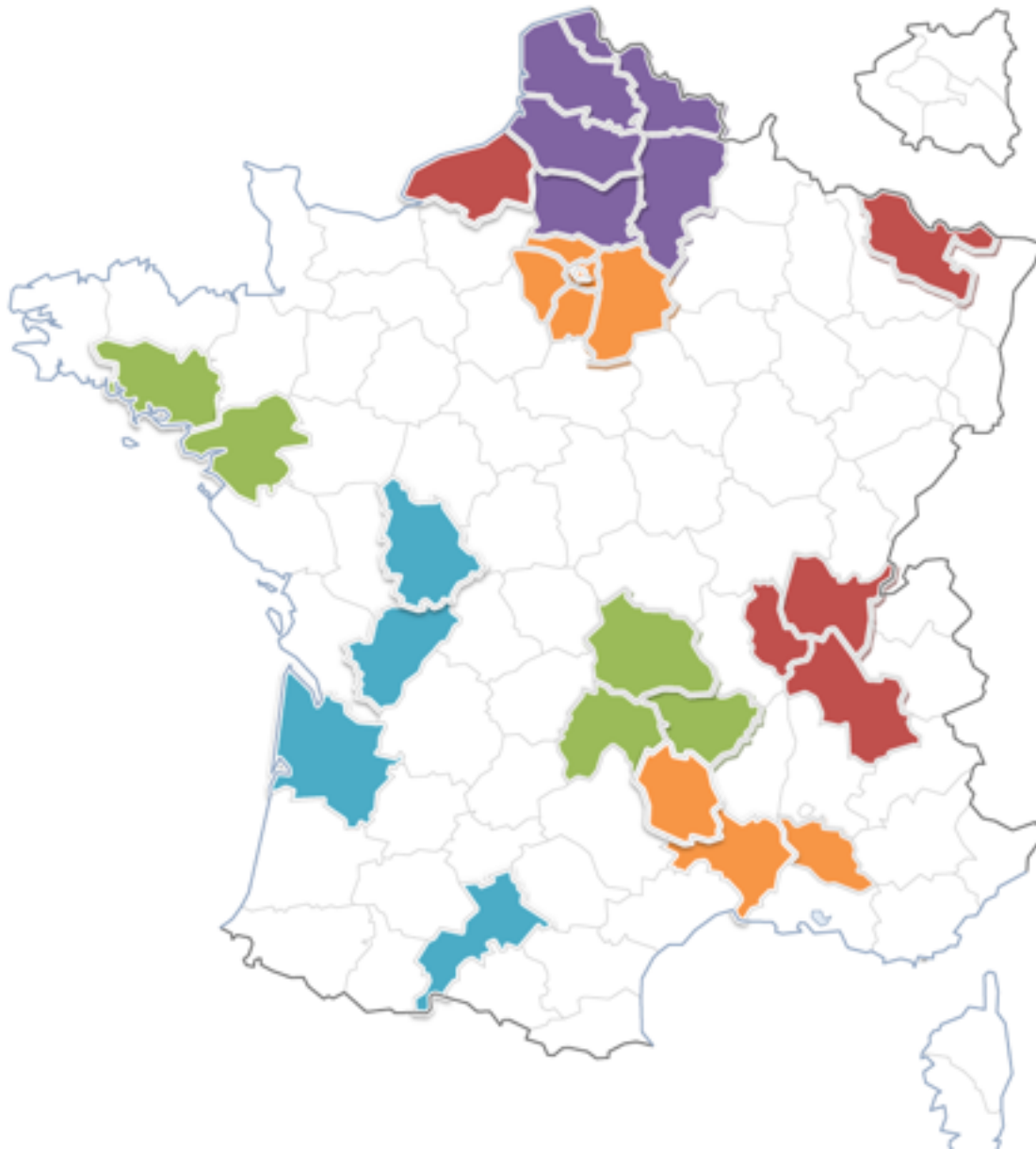
l'étude est insérée dans le dépistage tel qu'il est organisé actuellement

Accord de toutes les tutelles et autorités de santé





France: carte des départements participants



**26 structures de dépistage
participantes = 30 départements**

Ile de France (N=8) : 75, 77, 78, 91, 92, 93, 94, 95

Hauts de France (N=5): 59, 80, 62, 02, 60

Grand Sud ouest (N=4): 33, 86, 16, 31

PACA (N=1): 84

Ouest+ (N=2): 44, 56

Normandie (N=1): 76

Rhône alpes (N=3): 69, Ain/Isère ; Ardoc (Puy de
dôme, Cantal; Haute Loire)

Occitanie N=1 : Gard/Lozère

Grand Est (N=1): 57 (Moselle)

Dépistages des cancers

1. Les grands standards, leurs évolutions et questionnements
2. De la population générale aux populations à risque?
3. Rôle des réseaux de santé?

Expérience pilote avortée!...

Patients selected by primary care physicians

ONCO 94 PATIENTS' COORDINATION

Prior evaluation:
behaviors,
knowledge,
anxiety, distress

Estimated high
breast cancer risk
(family-non genetic and
personal reasons)

Estimated high
melanoma risk
(family and personal
reasons)

Estimated high HPV-
related cancer risk

Heavy smokers
who want to quit

One stop Personalized Prevention Assessment, information and counselling

Communication of personal risk, Group information, Education to
surveillance, Personalized screening and prevention program

Choice of 5 health objectives to be evaluated at 1 year

Patients followed by primary care physicians

H48 evaluation:
knowledge, anxiety,
distress

1-year evaluation:
behavior, knowledge,
anxiety, distress,
satisfaction

Conclusions...

- Le dépistage « de masse » peine à atteindre ses objectifs à l'échelle de la santé publique
- Nous avons aujourd'hui les connaissances scientifiques pour aller vers un dépistage et une prévention plus personnalisés
- Ces évolutions semblent associées à une image plus positive?
- Les preuves de concept sont en cours!
- L'organisation ad-hoc de la prise en charge santé est à définir et à réinventer (ensemble!)

MERCI