

Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial

Effet du dépistage mammographique à partir de 40 ans sur la mortalité par cancer du sein (UK Age trial) : résultats finaux d'un essai contrôlé et randomisé

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30398-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30398-3/fulltext)

Résumé

Contexte

La fourchette d'âge appropriée pour le dépistage du cancer du sein reste un sujet de débat. Notre objectif était d'estimer l'effet du dépistage mammographique à l'âge de 40-48 ans sur la mortalité par cancer du sein.

Méthodes

Nous avons réalisé **un essai contrôlé et randomisé** impliquant 23 unités de dépistage du cancer du sein en Grande-Bretagne. Nous avons réparti au hasard des femmes âgées de 39 à 41 ans, en utilisant une randomisation individuelle, stratifiée par médecine générale, dans un rapport de 1:2, pour un dépistage mammographique annuel à partir de l'année d'inclusion dans l'essai jusqu'à l'année civile où elles ont atteint l'âge de 48 ans (groupe d'intervention), ou pour un dépistage standard sans dépistage jusqu'à l'invitation à leur premier dépistage du National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) vers l'âge de 50 ans (groupe témoin). Les femmes du groupe d'intervention ont été recrutées par invitation postale. Les femmes du groupe de contrôle n'étaient pas au courant de l'étude. **Le principal critère d'évaluation était la mortalité due aux cancers du sein** (le cancer du sein étant codé comme la cause sous-jacente du décès) diagnostiqués pendant la période d'intervention, avant le premier dépistage du NHSBSP. Pour étudier le moment de l'effet de la mortalité, nous avons analysé les résultats dans différentes périodes de suivi. Les femmes ont été incluses dans la comparaison primaire indépendamment du respect du statut de randomisation (analyse de l'intention de traiter). Le présent article rend compte de l'analyse de suivi à long terme. L'essai est enregistré dans le registre ISRCTN, ISRCTN24647151.

Conclusions

160 921 femmes ont été recrutées entre le 14 octobre 1990 et le 24 septembre 1997. 53 883 femmes (33-5%) ont été assignées au hasard au groupe d'intervention et 106 953 (66-5%) au groupe de contrôle. Entre la randomisation et le 28 février 2017, les femmes ont été suivies pendant une période médiane de 22 à 8 ans (IQR 21-8-24-0). Nous avons observé une réduction significative de la mortalité par cancer du sein après 10 ans de suivi, avec 83 décès par cancer du sein dans le groupe d'intervention contre 219 dans le groupe de contrôle (taux relatif [RR] 0-75 [95 % IC 0-58-0-97] ; p=0-029). Aucune réduction significative n'a été observée par la suite, avec 126 décès contre 255 décès survenant après plus de 10 ans de suivi (RR 0-98 [0-79-1-22] ; p=0-86).

Interprétation

La mammographie annuelle avant l'âge de 50 ans, commençant à 40 ou 41 ans, a été associée à **une réduction relative de la mortalité par cancer du sein**, qui a été atténuée après 10 ans, bien que la

réduction absolue soit restée constante. La réduction de la limite d'âge inférieure pour le dépistage de 50 à 40 ans pourrait potentiellement réduire la mortalité par cancer du sein.

Financement

Programme d'évaluation des technologies de la santé du National Institute for Health Research.

Introduction

Le Royaume-Uni, ainsi que de nombreux autres pays, dispose d'un programme de dépistage du cancer du sein qui propose une mammographie aux femmes âgées de 50 à 70 ans tous les 3 ans.¹

Il subsiste une incertitude quant à l'âge approprié pour commencer le dépistage, notamment en ce qui concerne le dépistage des femmes de moins de 50 ans². Les recommandations des organismes officiels et caritatifs varient.^{3, 4, 5}

Le dépistage mammographique dans cette tranche d'âge représente un plus grand défi qu'aux âges plus avancés, tant en termes de radiologie que de santé publique. Premièrement, la composition typique du sein est plus dense radiologiquement chez les jeunes femmes, ce qui **réduit la sensibilité de la mammographie**⁶.

Deuxièmement, **l'incidence et la mortalité du cancer du sein sont plus faibles chez les femmes de moins de 50 ans que chez les femmes de 50 ans et plus**, de sorte que le gain potentiel absolu du dépistage est plus faible.²

Troisièmement, il est prouvé que les tumeurs chez les femmes plus jeunes progressent plus rapidement, sont plus susceptibles d'être négatives pour les récepteurs d'œstrogènes et ont un grade histologique défavorable.^{5, 7}

Ainsi, il reste un intérêt pour les effets, tant favorables que défavorables, du dépistage par mammographie chez les femmes âgées de 40 à 49 ans.

Deux grandes études britanniques sur le dépistage mammographique avant 50 ans sont l'essai AgeX⁸ d'étendre la fourchette d'âge du dépistage à 47-73 ans, et l'essai britannique Age 9 de dépistage annuel à partir de 40 ans. L'essai AgeX ne devrait pas donner de résultats avant 2026. L'essai Age britannique a donné des résultats de suivi sur 17 ans en 2015, montrant une réduction de la mortalité par cancer du sein grâce au dépistage annuel à partir de 40 ans, qui était significative dans les 10 premières années après la randomisation, et qui s'est atténuée par la suite⁹. Dans le présent document, nous présentons les résultats de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein dans le cadre de l'essai Age au Royaume-Uni après 23 ans de suivi.

La recherche dans son contexte

Preuves avant cette étude

Nous avons cherché dans PubMed sans restriction de date ni de langue avec les termes de recherche "breast" AND "screening" AND "mammography" AND "age" AND "trial". Cette recherche a donné **huit essais**. Les résultats de tous les essais (sauf l'essai britannique sur l'âge) ont inclus l'effet du dépistage après que les participantes de moins de 50 ans au moment de la randomisation aient

atteint l'âge de 50 ans. Dans les méta-analyses de ces essais, les examens de la Cochrane and US Preventive Services Task Force ont révélé une réduction de 13 à 16 % de la mortalité due au cancer du sein avec invitation au dépistage avant l'âge de 50 ans. Il existe une grande incertitude quant au surdiagnostic du cancer du sein dans cette tranche d'âge, car les estimations précédentes varient considérablement.

Des publications antérieures de l'essai britannique Age ont indiqué une réduction relative précoce de la mortalité par cancer du sein avec l'intervention du dépistage à partir de 40 ou 41 ans, et cette réduction a été atténuée après 10 ans. Les résultats sur l'incidence du cancer du sein ont indiqué un surdiagnostic faible ou nul, en plus de celui qui résulterait du dépistage chez les personnes âgées de 50 ans et plus.

Valeur ajoutée de cette étude

Les résultats obtenus ici, avec 6 années supplémentaires de suivi depuis la dernière publication, confirment la réduction précoce de la mortalité par cancer du sein associée au dépistage annuel par mammographie à partir de 40 ou 41 ans. Le taux relatif de mortalité par cancer du sein n'était pas significativement différent après 10 ans, mais la réduction absolue reste à peu près constante. Nos résultats confirment **la constatation d'un surdiagnostic minimal au-delà de celui qui se produirait lors du dépistage chez les personnes âgées de 50 ans et plus.**

Implications de toutes les preuves disponibles

Le dépistage mammographique entre 40 et 49 ans réduit la mortalité due au cancer du sein et n'ajoute pas grand-chose au fardeau du surdiagnostic. Il est nécessaire de mener des recherches pour déterminer si des progrès substantiels, tant dans la technologie de détection précoce que dans le traitement du cancer du sein, pourraient modifier la réduction de la mortalité par cancer du sein observée dans les essais contrôlés randomisés de dépistage dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans.

Méthodes

Conception de l'étude et participants

La conception de l'essai Age au Royaume-Uni a été décrite ailleurs.¹⁰

En bref, les femmes âgées de 39 à 41 ans ont été réparties au hasard entre un dépistage annuel jusqu'à l'année civile où elles ont atteint l'âge de 48 ans (groupe d'intervention), ou des soins habituels, c'est-à-dire aucun dépistage jusqu'au premier dépistage du National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) à environ 50 ans (groupe témoin). L'essai a été mené dans 23 unités de dépistage du cancer du sein en Angleterre, au Pays de Galles et en Écosse. Les femmes ont été identifiées à partir de listes de médecins généralistes (GP), qui ont ensuite été tenues par les autorités des services de santé familiale. Il n'y a pas eu d'exclusions formelles pour cause de comorbidités. **Toutefois, les médecins généralistes étaient informés des noms de leurs patientes figurant sur les listes de randomisation et pouvaient retirer les femmes qu'ils jugeaient inaptes à être invitées.** Le recrutement par centre est indiqué en annexe (p 1).

Les femmes du groupe d'intervention ont été invitées à participer par courrier. Elles ont reçu une **brochure d'information** sur l'essai avec leur lettre d'invitation. L'acceptation de l'invitation à participer au dépistage **a été considérée comme un consentement éclairé à la participation à**

l'essai. Les femmes du groupe témoin non invité n'étaient pas au courant de leur inclusion dans l'essai, qui a été jugé acceptable parce qu'il s'agissait d'une population géographiquement distincte qui fait l'objet d'un suivi pour surveiller le cancer et la mortalité et qui ne reçoit aucune dérogation aux soins habituels 9 .

L'approbation éthique a été obtenue auprès du Comité central d'éthique de la recherche de Londres.

Randomisation et masquage

Les femmes ont été assignées au hasard (1:2) au groupe d'intervention ou au groupe de contrôle. À partir du 1er avril 1992, la randomisation et l'attribution au groupe d'essai ont été effectuées sur le système informatique des autorités sanitaires à l'aide d'un logiciel ad hoc. La randomisation a utilisé la génération informatisée de numéros aléatoires et a été effectuée par le personnel des autorités sanitaires indépendamment des centres de dépistage et sans que les services de dépistage aient eu connaissance au préalable de l'état de la randomisation. Auparavant, dans trois centres qui ont commencé l'essai de manière précoce, lorsque la randomisation sur le système n'était pas encore disponible pour l'essai, des listes de numéros aléatoires ont été générées, également à partir d'un générateur de numéros aléatoires informatisé, par les coordinateurs de l'essai et appliquées aux listes de cabinets de médecins généralistes. Cette randomisation a également été effectuée indépendamment des services de dépistage, sans qu'ils aient connaissance du statut de la randomisation. Il n'a pas été possible de rendre les services de dépistage aveugles par la suite, car ils ont dû effectuer le dépistage auprès du groupe d'intervention. Une randomisation individuelle a été effectuée, stratifiée par cabinet médical, de sorte qu'un tiers des femmes de chaque cabinet ont été affectées au groupe d'intervention, mais sinon la randomisation était illimitée et débloquée. Pour chaque cabinet de médecine générale, l'ensemble de la répartition de la randomisation a été effectuée en un seul passage.

Procédures

La projection dans le cadre de l'essai s'est faite par **mammographie sur film à deux vues (analogique) au premier écran, avec une seule vue par la suite, sauf indication contraire**. Les mammographies étaient à double lecture (les deux lectures étaient faites localement). Toutes les femmes du groupe d'intervention ont été réinvitées à se faire dépister chaque année, à moins qu'elles n'en aient fait la demande. Les femmes ayant déménagé dans des régions non couvertes par l'essai n'ont pas été réinvitées à se faire dépister dans le cadre de l'essai, mais elles ont pu s'adresser elles-mêmes au centre de dépistage participant à l'essai précédent ou au plus proche. **Le dépistage dans trois centres a cessé prématurément (après quatre, cinq et six cycles de dépistage) en raison de l'incapacité des centres à gérer la charge de travail supplémentaire.** Les femmes ont été signalées au registre central du Service national de santé (NHS), et les personnes testées ont été informées de tous les cancers du sein, décès par cancer du sein et décès de toutes les autres causes, jusqu'au 28 février 2017. Depuis 2015, les notifications ont été fournies par NHS Digital. À l'âge de 50 ans, les deux groupes sont devenus éligibles pour une invitation au dépistage tous les 3 ans dans le cadre du NHSBSP, et ont reçu leur première invitation entre 50 et 52 ans. La phase d'intervention de l'essai a cessé pour chaque participant lorsqu'il a été invité à son premier dépistage dans le cadre du NHSBSP. L'arrêt dans tous les centres a suivi ce protocole, sauf dans trois centres qui ont dû arrêter le dépistage de manière anticipée pour des raisons de logistique et de capacité.

Résultats

Le principal critère d'évaluation était la mortalité due aux cancers du sein diagnostiqués pendant la période d'intervention de l'essai. Il a été défini comme la mortalité due à tous les cancers du sein diagnostiqués après la randomisation, mais avant la première invitation du NHSBSP, dans les deux groupes. Un décès était considéré comme étant dû à un cancer du sein s'il était indiqué comme cause sous-jacente du décès sur le certificat de décès. Les critères d'évaluation secondaires étaient la mortalité due à tous les cancers du sein diagnostiqués après la randomisation jusqu'à la date limite de collecte des données, la mortalité toutes causes confondues (dans l'ensemble de la population de l'essai et dans le sous-groupe des femmes atteintes du cancer du sein), la mortalité due à des causes autres que le cancer du sein (dans l'ensemble de la population de l'essai et dans le sous-groupe des femmes atteintes du cancer du sein) et l'incidence du cancer du sein.

Analyse statistique

À l'origine, l'essai devait inclure 195 000 participants, prévoyant une analyse à 10 ans ; toutefois, ce chiffre a été révisé en raison d'un recrutement plus lent et d'une estimation modifiée du taux de mortalité probable du cancer du sein dans le groupe de contrôle. Par conséquent, l'essai a été conçu pour avoir une puissance de 90 % pour détecter une réduction de 20 % de la mortalité par cancer du sein dans le groupe d'intervention après 14 ans de suivi, en supposant une non-conformité de 30 %, un taux de mortalité dans le groupe de contrôle de 0-317 pour 1000 personnes-années de suivi et un test unilatéral. Ce plan d'essai aurait nécessité 65 000 femmes dans le groupe d'intervention et 130 000 dans le groupe témoin. En raison des problèmes de capacité dans les unités de dépistage, les comités de pilotage de l'essai et de surveillance des données ont décidé que le recrutement devrait cesser à 160 000 participants, ce qui donnerait 80 % de pouvoir pour détecter une réduction de 24 % de la mortalité par cancer du sein dans le groupe d'intervention après 10 ans de suivi. Le groupe de gestion des essais a décidé que des tests bilatéraux devraient être utilisés, afin de réduire le risque d'un résultat faussement positif. Avec 160 000 participants (53 000 dans le groupe d'intervention et 107 000 dans le groupe de contrôle) et le test bilatéral, il était possible de détecter une réduction de 26 % après 14 ans de suivi avec le test bilatéral, soit 88 %. Une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

Les données sur la mortalité, due au cancer du sein, à d'autres causes et à toutes les causes, ont été analysées par régression de Poisson, dans le but d'effectuer des tests de signification entre le groupe d'intervention et le groupe de contrôle, et d'estimer les taux relatifs (RR) pour le groupe d'intervention par rapport au groupe de contrôle, et les IC à 95 % pour ces taux¹¹.

Les estimations de Nelson-Aalen du risque cumulé ont également été calculées¹².

Les données sur l'incidence ont été analysées selon les mêmes méthodes que pour les données sur la mortalité. L'analyse primaire a comparé le résultat de la mortalité entre l'ensemble du groupe d'intervention et le groupe de contrôle selon le principe de l'intention de traiter. Nous avons également estimé l'effet par protocole du dépistage, ajusté pour tenir compte du biais d'autosélection par la méthode de Cuzick et ses collègues.¹³

En estimant l'effet sur la mortalité des cancers diagnostiqués pendant la période d'intervention de l'essai, il existe un biais potentiel contre l'intervention. Ce biais est dû au fait que le groupe d'intervention inclura la mortalité due aux cancers diagnostiqués lors du dépistage qui, autrement,

auraient été diagnostiqués lors du premier dépistage du NHSBSP ou après celui-ci, et pour lesquels les décès équivalents ne seraient donc pas inclus dans le groupe de contrôle. Ce biais peut être minimisé en incluant les cancers diagnostiqués lors d'un dépistage simultané à la fin de la période d'intervention dans les deux groupes.¹⁴

Nous avons donc effectué une analyse post-hoc secondaire redéfinissant les cancers de la période d'intervention comme étant ceux diagnostiqués jusqu'au premier dépistage du NHSBSP et incluant celui-ci dans les deux groupes. Nous avons donc procédé à une analyse post-hoc secondaire redéfinissant les cancers de la période d'intervention comme ceux diagnostiqués jusqu'au premier dépistage du NHSBSP dans les deux groupes et y compris celui-ci. Ce paramètre était donc la mortalité due à tous les cancers du sein diagnostiqués après la randomisation et soit avant soit au premier dépistage du NHSBSP dans les deux groupes. Nous avons également analysé la mortalité due à toutes les causes, aux causes autres que le cancer du sein, à tous les cancers (y compris le cancer du sein) et aux cardiopathies ischémiques. Nous avons notamment analysé les décès de toutes les causes, et de toutes les causes sauf le cancer du sein, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, afin de déterminer s'il y avait un biais dans la détermination de la cause du décès.

Nous avons entrepris une autre analyse post-hoc, estimant les années de vie sauvées du cancer du sein dans le groupe d'intervention, en calculant les années perdues à cause du cancer du sein jusqu'à la date de suivi final du 28 février 2017. Nous avons ensuite soustrait le nombre moyen d'années de vie perdues dans le groupe d'intervention du nombre moyen d'années de vie perdues dans le groupe de contrôle. L'importance de la différence entre les groupes a été calculée par des méthodes bootstrap.¹⁵

Nous avons ensuite calculé un IC de 95% sur le nombre total d'années de vie sauvées du cancer du sein dans le groupe d'intervention, sur la base du test de signification bootstrap.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec Stata (version 15.1). Le protocole de l'essai est donné en annexe (pp 2-6). Cet essai est enregistré auprès du registre ISRCTN, ISRCTN24647151.

Rôle de la source de financement

Les bailleurs de fonds de l'essai n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte des données, l'analyse des données, l'interprétation des données ou la rédaction du rapport. SMM, DV, DP et SWD ont eu accès aux données brutes. L'auteur correspondant a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et a eu la responsabilité finale de la décision de soumettre l'étude pour publication.

Résultats

Le recrutement a eu lieu entre le 14 octobre 1990 et le 24 septembre 1997. 160 921 femmes ont été assignées au hasard soit au groupe d'intervention (n=53 914), soit au groupe de contrôle (n=107 007 ; figure 1). Après les exclusions et les pertes de traçabilité, 53 883 femmes (99-9% de celles qui ont été assignées au hasard) faisaient partie du groupe d'intervention et 106 953 (99-9%) du groupe de contrôle inclus dans l'analyse. Comme le rapportent Johns et ses collègues 16 à la première invitation, la participation au dépistage était de 36 622 écrans (68-1%) suite à 53 801 invitations dans le groupe d'intervention et ensuite de 176 746 (69-1%) suite à 255 618 invitations. Il y a eu 2134 (4-9%) faux positifs sur 43 709 résultats lors du premier dépistage d'intervention (pas nécessairement la première invitation) et 7041 (3-2%) sur 216 930 lors des dépistages d'intervention

suivants. Parmi les personnes ayant participé au dépistage pendant la période d'intervention, 7 893 (18-1 %) des 43 709 femmes ont obtenu au moins un résultat faux positif¹⁷.

En termes d'attrition due à la mortalité toutes causes confondues, à l'émigration ou à toute autre perte de suivi, 150 909 (93-8 %) des 160 836 femmes ont terminé un suivi de 20 ans, 38 988 (24-2 %) un suivi de 24 ans et 9605 (5-9 %) un suivi de 25 ans (avec des proportions relatives égales dans le groupe d'intervention et le groupe témoin ; données non présentées). Les participants ont été suivis pendant une période médiane de 22 à 8 ans (IQR 21-8-24-0) jusqu'à la date limite de collecte des données, le 28 février 2017.

Au cours de la période de suivi totale, il y a eu 10 439 décès, dont 683 (7 %) étaient des décès dus à des cancers du sein diagnostiqués pendant la période d'intervention. La mortalité par cancer du sein, au 28 février 2017, due aux cancers du sein diagnostiqués pendant la période d'intervention est indiquée dans le tableau 1. Les graphiques de mortalité cumulée sont donnés dans la figure 2A. La mortalité par grade de cancer est présentée en annexe (p 7). Après 10 ans de suivi, la mortalité par cancer du sein était significativement plus faible dans le groupe d'intervention que dans le groupe de contrôle, avec 83 décès dans le groupe d'intervention contre 219 décès dans le groupe de contrôle (RR 0-75 [95% CI 0-58-0-97] ; p=0-029). Après plus de 10 ans de suivi, aucune différence significative dans la mortalité par cancer du sein n'a été observée dans le groupe d'intervention par rapport au groupe de contrôle, avec 126 décès contre 255 décès au cours de cette période (0-98 [0-79-1-22] ; p=0-86). Dans l'ensemble, aucune réduction significative de la mortalité par cancer du sein n'a été observée dans le groupe d'intervention par rapport au groupe de contrôle, avec 209 décès dans le groupe d'intervention contre 474 dans le groupe de contrôle à la fin du suivi (0-88 [0-74-1-03] ; p=0-13).

L'effet par protocole du dépistage au cours de la période d'intervention, ajusté pour tenir compte du biais de sélection, a été une réduction significative de la mortalité par cancer du sein dans le groupe d'intervention par rapport au groupe de contrôle dix ans après la randomisation (RR 0-66 [95% CI 0-46-0-95] ; p=0-025), aucune réduction significative après plus de dix ans de suivi (0-98 [0-75-1-27] ; p=0-89), et aucune réduction significative dans l'ensemble (0-84 [0-68-1-04] ; p=0-11).

Le tableau 1 montre également la mortalité par cancer du sein pour l'analyse post-hoc secondaire des cancers diagnostiqués jusqu'au premier dépistage du NHSBSP inclus dans les deux groupes. Dix ans après la randomisation, les résultats étaient similaires à ceux de l'analyse primaire ; on a constaté une réduction significative de la mortalité dans le groupe d'intervention, avec 83 décès dans le groupe d'intervention contre 219 décès dans le groupe de contrôle (RR 0-75 [95% CI 0-58-0-97] ; p=0-029). Après plus de 10 ans de suivi, aucune réduction significative n'a été observée, avec 133 décès contre 279 décès (0-95 [0-77-1-17] ; p=0-63). Globalement, il n'y a pas eu de différence significative, avec 216 décès contre 498 décès (0-86 [0-73-1-01] ; p=0-068).

La différence absolue dans la mortalité due au cancer du sein était de -0-6 décès pour 1000 femmes invitées au dépistage (95 % IC -1-3 à 0-1). Cela correspond à 1 667 femmes devant être invitées et, compte tenu du taux de participation moyen de 69 %, à 1 150 devant subir un dépistage dans la tranche d'âge des 40-49 ans pour éviter un décès par cancer du sein, soit un peu moins d'un décès par cancer du sein évité pour 1 000 femmes dépistées. Ce résultat est relativement stable dans le temps, comme le montre la distance à peu près constante entre les deux courbes de mortalité de la figure 2A. Dans une analyse post-hoc, le groupe de contrôle a perdu 8442-5 (95 % IC 7766-2-9118-7) années de vie à cause du cancer du sein, soit 78-9 années pour mille femmes, et le groupe

d'intervention a perdu 3632-4 (95 % IC 3201-1-4063-6) années de vie à cause du cancer du sein, soit 67-4 années pour mille femmes. Ainsi, il y a eu 11-5 (95% CI 1-0-22-0) années sauvées pour mille femmes invitées (p=0-031), soit 620 années de vie sauvées au total.

Aucune différence significative dans la mortalité toutes causes confondues n'a été constatée entre les deux groupes à la fin du suivi, avec 3507 décès dans le groupe d'intervention contre 6932 décès dans le groupe de contrôle (RR 1-01 [95% CI 0-96-1-05] ; p=0-66). La mortalité due à des causes autres que le cancer du sein n'était pas non plus différente entre les deux groupes, avec 3169 décès contre 6189 décès (1-02 [0-97-1-07] ; p=0-43). Nous avons également analysé les décès dus à tous les cancers (y compris le cancer du sein) et aux cardiopathies ischémiques. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne les décès dus à tous les cancers, avec 1770 décès contre 3564 (0-99 [0-93-1-05] ; p=0-74), ou les décès dus aux cardiopathies ischémiques, avec 230 décès contre 444 (1-03 [0-87-1-20] ; p=0-72).

Nous avons également étudié les décès de toutes causes, et de toutes causes sauf le cancer du sein, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, afin de déterminer si le traitement des cancers avait un effet différentiel sur la mortalité entre le groupe d'intervention et le groupe de contrôle. Il y a eu une réduction significative des décès toutes causes confondues chez les femmes atteintes d'un cancer du sein dans le groupe d'intervention, avec 418 décès dans le groupe d'intervention contre 928 dans le groupe de contrôle (RR 0-87 [95% CI 0-77-0-98] ; p=0-024), et aucune réduction significative des décès toutes causes confondues sauf le cancer du sein dans le groupe d'intervention, avec 93 décès contre 208 (0-86 [95% CI 0-67-1-11] ; p=0-24).

L'incidence cumulée du cancer du sein par groupe d'essai est présentée à la figure 2B, et l'incidence du cancer du sein par groupe d'essai et par période de suivi est présentée au tableau 2. Pour l'ensemble des cancers, jusqu'à juste avant le premier dépistage du NHSBSP, on comptait 953 cancers du sein dans le groupe d'intervention contre 1 731 dans le groupe de contrôle (RR 1-09 [95% CI 1-00-1-19] ; p=0-047). Jusqu'au premier dépistage du NHSBSP, 1125 cancers ont été recensés contre 2247 cancers (0-99 [0-93-1-07] ; p=0-79). À la fin du suivi, on comptait 2617 cancers contre 5260 cancers (0-99 [0-94-1-04] ; p=0-70). Ainsi, il n'y avait pas de différence dans l'incidence totale du cancer du sein entre le groupe d'intervention et le groupe de contrôle, y compris après le début du dépistage du NHSBSP. Les résultats ne montrent aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'incidence des cancers invasifs. Davantage de cancers in situ ont été signalés dans le groupe d'intervention pendant la période d'intervention que dans le groupe de contrôle, qui a été atténué sans différence significative à la fin du suivi (tableau 2).

La période d'intervention a été définie comme la période allant de la randomisation jusqu'à la période précédant immédiatement le premier examen du NHSBSP. Les RR et les IC à 95 % concernent l'incidence du cancer du sein dans le groupe d'intervention par rapport au groupe de contrôle. RR = taux relatif. NHSBSP=National Health Service Breast Screening Programme (Programme de dépistage du cancer du sein du Service national de santé).

Discussion

Les résultats de l'essai britannique Age à 23 ans de suivi confirment pour la plupart ceux qui ont été rapportés après 17 ans de suivi. 9

On a constaté une réduction substantielle et significative de la mortalité due au cancer du sein, de l'ordre de 25 %, associée à l'invitation à une mammographie annuelle entre 40 et 49 ans au cours des 10 premières années. Cet effet a été atténué par la suite, l'intervention n'ayant que peu ou pas d'effet sur les décès par cancer du sein survenant 10 ans ou plus après la randomisation. Toutefois, le bénéfice absolu est resté à peu près constant jusqu'à la fin du suivi, avec environ un décès évité pour 1000 femmes dépistées.

Avec les résultats obtenus sur 17 ans, nous avons supposé que l'absence d'effet après 10 ans était due à un effet moindre de l'intervention sur la mortalité due aux tumeurs de grade 3, certains décès par cancer du sein ayant été reportés plutôt qu'évités. Les résultats actualisés ici ne confirment pas cette théorie du report, étant donné que la réduction absolue de la mortalité par cancer du sein est restée à peu près constante sur le long terme. Toutefois, les données actualisées sont cohérentes avec l'intervention ayant un effet moindre sur la mortalité due aux cancers de grade 3. On a constaté une réduction substantielle de la mortalité dans le groupe d'intervention pour les cancers du sein de grade 1 et 2, mais aucune différence dans la mortalité pour les cancers du sein de grade 3. De même, la survie pour les cancers du sein de grade 1 et 2 dans le groupe d'intervention était plus élevée que celle des cancers correspondants dans le groupe de contrôle, alors que la survie pour les cancers du sein de grade 3 était la même dans les deux groupes¹⁸.

Il convient de noter que dans le cadre de l'essai mené dans les deux comtés suédois¹⁹ chez les femmes âgées de 40 à 74 ans (dont 73 % étaient âgées de 50 ans ou plus), la réduction de la mortalité due au cancer du sein s'est surtout manifestée dans les cancers de grade 3. Toutefois, ils ont également constaté un effet réduit sur les cancers de grade 3 dans la tranche d'âge des 40-49 ans⁷.

L'effet précoce significatif sur la mortalité par cancer du sein, qui perd de son importance avec le suivi à long terme, reflète le fait que les décès évités par l'intervention ont eu lieu dans les dix premières années suivant la randomisation. Toutefois, il n'y a pas eu de décès supplémentaires dus au cancer du sein après 10 ans de suivi, de sorte que le bénéfice absolu de l'intervention reste le même à long terme. Ce résultat n'est pas sans précédent dans le domaine du dépistage du cancer. L'essai National Lung Screening²⁰ aux États-Unis a révélé que le nombre absolu de décès par cancer du poumon évités par un dépistage par tomodensitométrie à faible dose restait à peu près constant de 6 ans à 13 ans de suivi, alors que la réduction relative de la mortalité par cancer du poumon était atténuée de 20 % à 6 ans à 14 % à 13 ans.

Dans l'ensemble, nos résultats sont conformes à une méta-analyse des essais randomisés de la mammographie²¹.

Toutefois, notre essai a recruté spécifiquement des femmes entre 39 et 41 ans, de sorte que l'ensemble du dépistage de l'essai a eu lieu avant l'âge de 50 ans. Les autres essais n'avaient pas cette caractéristique de conception.

Il n'y avait aucune indication d'un effet de l'intervention sur les décès de causes autres que le cancer du sein, et aucun effet sur la mortalité toutes causes confondues. Ce dernier point est prévisible, puisque l'effet sur la mortalité toutes causes confondues est essentiellement dû à des causes de décès sur lesquelles l'intervention n'a aucun effet²².

Dans cet essai, les décès par cancer du sein dus à des cancers diagnostiqués pendant la phase d'intervention ne représentaient que 683 (7 %) de l'ensemble des 10 439 décès. Il est également

intéressant de noter qu'il n'y avait aucune preuve d'une augmentation des décès dus à des causes autres que le cancer du sein chez les femmes diagnostiquées avec un cancer du sein dans le groupe d'intervention. Il a été suggéré que la réduction observée de la mortalité par cancer du sein dans cet essai et dans d'autres essais de dépistage pourrait être due à une mauvaise classification de la cause du décès ou à l'absence de comptabilisation des décès dus à d'autres causes chez les femmes atteintes d'un cancer du sein en tant qu'effet indirect du dépistage (comme les décès dus à des maladies cardiaques à la suite d'un recours accru à la radiothérapie). 23

L'absence d'augmentation du risque de décès d'autres causes chez les femmes atteintes d'un cancer du sein dans le groupe d'intervention de cette étude suggère que cette préoccupation n'est pas justifiée.

Les résultats concernant l'incidence du cancer du sein suggèrent **au pire un surdiagnostic modeste dans ce groupe d'âge**, et que tout cancer surdiagnostiqué serait autrement diagnostiqué lors du dépistage du NHSBSP à partir de 50 ans. Par conséquent, le dépistage dans la tranche d'âge des 40-49 ans **ne semble pas s'ajouter aux cas surdiagnostiqués**. lors du dépistage à l'âge de 50 ans et plus. Il peut y avoir eu un certain surdiagnostic dans le groupe d'intervention et pendant la période d'intervention, qui a été équilibré lorsque le groupe de contrôle a bénéficié d'un dépistage dans le cadre du NHSBSP. **Cependant, nous ne pouvons pas observer ou estimer directement le surdiagnostic dans un essai où le groupe de contrôle reçoit également un dépistage, bien que plus tard que le groupe d'intervention.**

Cette étude présente plusieurs limites, dont certaines sont liées à la période de l'intervention. Le dépistage au cours de la période d'intervention s'est déroulé tout au long des années 1990 et au début des années 2000, au cours desquelles des changements considérables ont eu lieu en matière de diagnostic, de dépistage et de thérapie. La méthode de dépistage était la projection de films et consistait principalement en une mammographie à vue unique. Le taux moyen de non-participation était de 31 %, et trois centres ont dû cesser le dépistage de manière précoce en raison de problèmes de capacité⁹ ., 16

Ces facteurs suggèrent que le bénéfice de mortalité observé dans l'essai est conservateur. D'une part, étant donné que les thérapies ont considérablement évolué au cours des dernières décennies, il est possible que le dépistage ait moins de chances de réduire la mortalité à notre époque. D'autre part, des résultats récents suggèrent que même avec des thérapies systémiques adjuvantes efficaces, le diagnostic et le traitement à un stade précoce présentent encore un avantage substantiel en termes de survie.^{24, 25}

Nos résultats suggèrent une réduction de la mortalité par cancer du sein avec une mammographie annuelle chez les femmes âgées de 40 à 49 ans dans les 10 premières années de suivi, et aucun surdiagnostic en plus de celui qui résulte du dépistage à l'âge de 50 ans et plus. Une évaluation plus poussée du dépistage chez les femmes de moins de 50 ans, avec des protocoles de dépistage et de traitement modernes, est justifiée.

Contributeurs

SMM et HC ont développé le protocole de l'essai. HC a présidé le groupe de gestion de l'essai pendant le déroulement de l'essai. AE était responsable de l'examen radiologique. L'OIE était responsable de l'examen pathologique. DV était responsable des analyses des données primaires.

SWD, SS, OB, LJ et JM ont contribué à l'analyse statistique. DP et LJ étaient responsables de l'informatique de l'étude. RAS et PDS ont contribué à la supervision de l'analyse statistique et à l'interprétation des résultats. SWD a produit la première ébauche du manuscrit. Tous les auteurs ont participé à l'interprétation des résultats et ont vu et approuvé la version finale du manuscrit.

Déclaration d'intérêts

Le SWD fait état de subventions de l'Institut national de recherche en santé, en plus de celles accordées pour cet essai. PDS fait état de subventions de l'Institut national de recherche en santé, pendant la réalisation de l'étude ; et d'honoraires personnels de GRAIL, en dehors des travaux soumis. SMM fait état de subventions accordées par le National Institute for Health Research Technology Assessment, l'American Cancer Society, Cancer Research UK, le ministère de la santé, le Medical Research Council et le US National Cancer Institute, pendant la réalisation de l'étude. Tous les autres auteurs ne déclarent aucun intérêt concurrent.

Partage des données

Les données individuelles des participants sont conservées dans le cadre d'un accord de partage de données avec NHS Digital, et toute demande de données individuelles des participants sera transmise à NHS Digital. Toutes les autres données peuvent être partagées sous réserve de la politique de partage des données de notre institut, disponible à l'adresse suivante : <https://www.qmul.ac.uk/wolfson/about-us/centres/ccp/data-sharing>. Les demandes doivent être adressées à l'auteur correspondant (SWD).

Remerciements

L'essai a été soutenu par le programme d'évaluation des technologies de la santé du National Institute for Health Research, et par un financement supplémentaire de l'American Cancer Society. Les subventions qui ont expiré avant 2012 ont été reçues du Medical Research Council, de Cancer Research UK, du Department of Health and Social Care et de l'Institut national du cancer des États-Unis. Nous remercions Chris Wale et Raissa Frank pour la gestion des données. Nous remercions les anciens membres du groupe de gestion des essais, notamment Lynda Bobrow, Elisabeth Kutt et Carol Record. Nous remercions les équipes multidisciplinaires des centres d'essai participants pour la collecte des informations administratives et cliniques nécessaires à cet essai. SWD, DP, DV et OB ont contribué à ce travail dans le cadre du programme de l'unité de recherche sur les politiques de sensibilisation au cancer, de dépistage et de diagnostic précoce, financé par le programme de recherche sur les politiques du National Institute for Health Research (numéros de subvention 106/0001 et PR-PRU-1217-2601). Les opinions exprimées sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement celles de l'Institut national de recherche en santé ou du ministère de la santé et de l'aide sociale.