



Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale

Mars 1999

Étude d'évaluation technologique

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en Mars 1999 ; il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 Paris Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 1998, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

Ce document a été réalisé à la demande de la Direction Générale de la Santé. Il synthétise les données disponibles sur les modalités et les résultats du dépistage systématique du cancer du sein dans la population générale. Il vise à répondre plus particulièrement aux questions suivantes :

1. Dans quelle(s) tranche(s) d'âge le dépistage systématique du cancer du sein apporte-t-il un bénéfice démontré pour les femmes ?
2. À quel rythme la mammographie de dépistage doit-elle être répétée ?
3. Quel est le nombre d'incidences radiographiques à réaliser pour optimiser le dépistage ?
4. Existe-t-il des groupes particuliers de femmes à exclure du dépistage ?

Ce document a été réalisé, sous la direction du Dr Hervé MAISONNNEUVE, directeur de l'évaluation, par le Dr Françoise LEFORT, chargée de projet, et le Dr Patrice DOSQUET du service des recommandations professionnelles de l'ANAES, dirigé par le Pr Alain DUROCHER.

Les résultats de l'analyse de la littérature ont été discutés et les recommandations ont été élaborées avec la collaboration du :

D^r Pierre HAEHNEL, radiologue, STRASBOURG

P^r Hélène SANCHO-GARNIER, épidémiologiste, MONTPELLIER

P^r Pierre SCHAFFER, épidémiologiste, STRASBOURG

D^r Brigitte SERADOUR, radiologue, MARSEILLE.

Nous tenons à remercier les membres du Conseil Scientifique de l'ANAES qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	4
STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	5
RECOMMANDATIONS.....	6
I. LE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE EST RECOMMANDÉ DANS LA TRANCHE D'ÂGE 50-69 ANS.....	6
II. LA RÉALISATION D'UNE MAMMOGRAPHIE TOUS LES DEUX ANS EST RECOMMANDÉE.....	6
III. LA RÉALISATION DE DEUX INCIDENCES MAMMOGRAPHIQUES EST RECOMMANDÉE AU MOINS LORS DES DEUX PREMIÈRES VAGUES DE DÉPISTAGE.....	6
IV. GROUPES DE FEMMES À EXCLURE DU PROGRAMME DE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE.....	7
ARGUMENTAIRE.....	8
I. INTRODUCTION	8
II. LES ÉTUDES DISPONIBLES.....	9
II.1. Types d'études disponibles	9
II.2. Études de cohortes	10
II.3. Études cas-témoins	11
II.4. Essai comparatif non randomisé	13
II.5. Essais contrôlés randomisés	14
III. LA MORTALITÉ PAR CANCER DU SEIN EN CAS DE DÉPISTAGE CHEZ LES FEMMES ÂGÉES DE 50 À 69 ANS	18
IV. LA MORTALITÉ PAR CANCER DU SEIN EN CAS DE DÉPISTAGE CHEZ LES FEMMES ÂGÉES DE 40 À 49 ANS	21
IV.1. Les essais contrôlés randomisés et les études cas-témoins	21
IV.2. Les méta-analyses	22
IV.3. Comment expliquer l'apparition retardée d'une réduction de la mortalité en cas de dépistage systématique chez les 40-49 ans ?	27
IV.4. Quels sont les bénéfices et les risques du dépistage chez les femmes de 40-49 ans ?	29
V. NOMBRE D'INCIDENCES À RÉALISER POUR OPTIMISER LE DÉPISTAGE	30
RÉFÉRENCES	32

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Les banques de données MEDLINE, EMBASE, HealthSTAR, PASCAL et COCHRANE ont été interrogées pour la période allant de 1993 à 1999. Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues.

La stratégie de recherche a porté sur :

↳ les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues de la littérature et méta-analyses. Cette recherche a été effectuée sur la période 1980-1998, toutes langues confondues.

Les mots clés initiaux suivants : Mammography OU Breast neoplasms OU Breast cancer ont été associés à : *Mass screening* OU *Screening* OU *Breast screening* (dans le titre) OU *Prevention screening* OU *Prevention* OU *Preventive medicine* OU *Prevention and control* et à : *Guideline(s)* OU *Practice guideline(s)* OU *Health planning guidelines* OU *Consensus development conference* OU *Medical decision making* OU *Decision trees* OU *Decision analysis* OU *Meta-analysis* OU *Literature review*.

↳ les facteurs de risques

Les mots clés initiaux ont été associés à : *Risk factor(s)* OU *Risk* OU *High risk population*.

↳ l'épidémiologie du cancer du sein et le traitement hormonal substitutif

Les mots clés initiaux ont été associés à : *Estrogen replacement therapy* OU *estrogen therapy* Ou *Progestational hormones* et à : *Epidemiology*.

522 références ont été obtenues sur MEDLINE, 152 sur EMBASE et 18 sur HealthSTAR.

RECOMMANDATIONS

I. LE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE EST RECOMMANDÉ DANS LA TRANCHE D'ÂGE 50-69 ANS

Dans la population générale, le bénéfice du dépistage du cancer du sein en terme de mortalité évitée est démontré dans la tranche d'âge 50-69 ans. Dans cette tranche d'âge, le dépistage systématique est donc recommandé.

Dans la tranche d'âge 70-74 ans, l'incidence du cancer du sein est élevée, mais les données concernant son dépistage de masse sont rares. Tenant compte des difficultés d'organisation à grande échelle, l'extension du dépistage à cette tranche d'âge paraît actuellement prématurée en France. Par contre, il est logique de recommander la poursuite du dépistage entre 70 et 74 ans pour les femmes précédemment incluses dans le programme de dépistage systématique entre 50 et 69 ans.

Dans la tranche d'âge 40-49 ans, le bénéfice du dépistage systématique en terme de mortalité évitée est faible et apparaît après au moins dix ans de suivi mammographique régulier et réalisé dans des conditions optimales. Les risques du dépistage ne sont pas nuls, en particulier le risque de faux positifs qui entraînent la réalisation d'examens complémentaires pour confirmer l'absence de cancer, sources en particulier d'inquiétudes inutiles et de traumatisme psychologique. De ce fait, la mise en œuvre du dépistage systématique dans cette tranche d'âge n'est pas actuellement recommandée. De plus, il est indispensable de faire d'abord la preuve de l'efficacité du dépistage de masse en France chez les femmes âgées de 50 à 69 ans, avant de l'étendre aux femmes plus jeunes chez lesquelles le bénéfice est actuellement incertain et controversé.

II. LA RÉALISATION D'UNE MAMMOGRAPHIE TOUS LES DEUX ANS EST RECOMMANDÉE

Le délai entre deux mammographies doit être toujours inférieur à trois ans. Lorsque la mammographie est répétée tous les trois ans, les cancers « d'intervalle » découverts au cours de la troisième année sont nettement plus nombreux. La réalisation d'une mammographie tous les deux ans est donc recommandée.

III. LA RÉALISATION DE DEUX INCIDENCES MAMMOGRAPHIQUES EST RECOMMANDÉE AU MOINS LORS DES DEUX PREMIÈRES VAGUES DE DÉPISTAGE

Si certains essais ou programmes ont pu montrer leur efficacité avec une seule incidence mammographique (oblique externe) dans des conditions optimales de réalisation, deux incidences mammographiques (oblique externe et craniocaudale), au moins lors de la première vague, améliorent les performances du dépistage. Les conditions de réalisation actuelles du dépistage systématique en France conduisent à proposer la réalisation de deux incidences mammographiques (oblique externe et craniocaudale) au moins lors des deux premières vagues de dépistage. Dans tous les cas, les conditions de réalisation des clichés doivent être optimales.

IV. GROUPES DE FEMMES À EXCLURE DU PROGRAMME DE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE

Le dépistage systématique du cancer du sein n'est pas recommandé chez les femmes ayant un cancer du sein connu et régulièrement suivies pour cela, ou chez celles qui ont une prédisposition familiale au cancer du sein, pour lesquelles il existe des recommandations spécifiques¹. Cependant, la bonne organisation du dépistage systématique impose que toutes les femmes de la tranche d'âge retenue soient invitées au dépistage. L'exclusion éventuelle d'une femme du dépistage systématique doit être décidée en étroite collaboration avec son médecin traitant.

¹ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ? Paris : INSERM, FNCLCC ; 1998.

ARGUMENTAIRE

I. INTRODUCTION

Le cancer du sein (KS) est le cancer le plus fréquemment observé et la principale cause de mortalité par cancer chez les femmes. On estime à environ 25 000 le nombre de femmes atteintes en France chaque année, et à environ 11 000 le nombre de celles qui en meurent. L'incidence est faible avant 35 ans, puis augmente régulièrement jusqu'à 75 ans. Ainsi (*tableau 1*), durant la période 1983-1987, l'incidence annuelle était de 86,8 (taux standardisé pour 100 000), passant de 4,7 avant 35 ans à 63,3 dans la tranche d'âge 35-39 ans, puis augmentant régulièrement jusqu'à 232,1 dans la tranche 70-74 ans (1).

Tableau 1. Estimation de l'incidence annuelle (pour 100 000) du cancer du sein en France métropolitaine d'après les données de l'INSERM pour la période 1983-1987 (1).

Tranches d'âge (ans)	0-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75 et +
Incidence *	4,7	63,3	119,7	187,3	177,3	182,8	211,3	220,0	232,1	220,4

* taux brut : 89,2 ; taux standardisé : 86,8 ; nombre de cas par an : 25277

Sous l'effet du dépistage par mammographie, une réduction d'environ 30 % de la mortalité par KS après 7 à 9 ans de suivi est clairement démontrée et acceptée sans controverse chez les femmes âgées de 50 à 69 ans inclus (voir plus loin). La réduction possible de la mortalité chez les femmes âgées de 40 à 49 ans est encore largement controversée, ce qui conduit à des recommandations professionnelles contradictoires. La mise à jour régulière des données de suivi des différents essais permet aux nombreux organismes et sociétés savantes concernés par le dépistage de réviser périodiquement leurs recommandations. En France, si la mammographie est recommandée pour les femmes âgées de 50 à 69 ans, selon un cahier des charges national encadrant le dépistage de masse organisé, aucune recommandation n'a été faite pour l'instant pour les femmes plus jeunes ou plus âgées.

Le présent document propose une synthèse des données disponibles sur le thème du dépistage systématique du KS par mammographie, dans le but de proposer d'éventuelles modifications des modalités du dépistage de masse organisé en France.

II. LES ÉTUDES DISPONIBLES

II.1. Types d'études disponibles

Selon leur méthodologie, les études disponibles concernant l'effet du dépistage systématique par mammographie sur la mortalité féminine par KS peuvent être classées suivant un niveau de preuve scientifique croissant (*tableau 2*).

Tableau 2. Études disponibles concernant l'effet du dépistage systématique par mammographie sur la mortalité féminine par cancer du sein.

Type d'étude	Nom de l'étude	Principale(s) référence(s)	Pays de réalisation	Année de début de l'étude	Année de dernière publication individuelle
Études de cohorte	Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP)	(2, 3)	USA	1973	1994
	Uppsala	(4)	Suède	1988 (?)	1996
Études cas - témoins	Nijmegen	(5)	Pays-Bas	1975	1994
	Utrecht (DOM project)	(6)	Pays-Bas	1974	1992
	Florence	(7)	Italie	1970	1989
	HIP Study	(8)	USA	1963	1991
	Malmö	(9)	Suède	1976	1991
	Guilford	(10)	Royaume-Uni	1979	1992
Essai comparatif non randomisé	United Kingdom Trial of Early Detection of Breast Cancer (UKTEDBC)	(11)	Royaume-Uni	1979	1993
Essais contrôlés randomisés	Health Insurance Program of Greater New York (HIP)	(12)	USA	1963	1988
	Les Deux Comtés	(13)	Suède	1977/1978	1995
	Malmö	(14)	Suède	1976	1997
	Edimbourg	(15)	Royaume-Uni	1979	1994
	Stockholm	(16)	Suède	1981	1991
	Göteborg	(17)	Suède	1982	1997
	NBSS1	(18)	Canada	1980	1992
	NBSS2	(19)	Canada	1980	1992

Plusieurs méta-analyses (MA) sur l'effet du dépistage systématique par mammographie sur la mortalité féminine par KS ont été publiées récemment (*tableau 3*).

Tableau 3. Méta-analyses disponibles concernant l'effet du dépistage systématique par mammographie sur la mortalité féminine par cancer du sein.

Référence	Essais retenus	Tranches d'âge étudiées	Année de Publication	Remarques
Nystöm (20)	Tous essais suédois	Tous âges inclus dans les essais	1993	-
Elwood (21)	Tous essais connus	40 à 49 ans	1993	-
Smart (22)	Tous essais connus	40 à 49 ans	1995	-
Kerlikowske (23)	Tous essais connus	Tous âges inclus dans les essais	1995	-
Glasziou (24)	Tous essais connus	40 à 49 ans	1995	MA très peu citée par les autres auteurs
Ferrini (25)	Tous essais suédois	40 à 49 ans	1996	Mise à jour de la MA de Nyström
Larsson (26)	Tous essais suédois	40 à 49 ans	1997	Mise à jour de la MA de Nyström
Hendrick (27)	Tous essais connus	40 à 49 ans	1997	Mise à jour de la MA de Smart
Demissie (28)	Tous essais connus	Tous âges inclus dans les essais	1998	7 à 9 ans de suivi

Il faut souligner qu'aucun des essais randomisés disponibles n'a été spécifiquement construit pour répondre à la question de l'âge optimal de début du dépistage (40 ans *versus* 50 ans).

Certains essais sont encore en cours et leurs résultats ne sont pas encore disponibles (29) :

- essais randomisés au Royaume-Uni et en Finlande comparant différents intervalles de dépistage. Pas de données publiées pour l'instant ;
- essai dit Eurotrial 40 : essai européen randomisé en population générale sur l'efficacité du dépistage avant 50 ans, sous les auspices de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ;
- essai au Royaume-Uni, comparant des femmes de 40 à 41 ans invitées au dépistage à des femmes non invitées avant 50 ans.

Pour ces essais, les analyses de mortalité ne seront pas disponibles avant 2010 à 2012.

II.2. Études de cohortes

Principe de ces études : mesurer les taux de survie chez des femmes volontaires pour le dépistage, grâce à une étude de suivi. Elles sont appelées « études prospectives avec groupes de comparaison externe » car leurs résultats sont habituellement comparés à ceux de groupes

de femmes non volontaires et représentatives de la population générale, et non à un groupe contrôlé apparié.

Études disponibles : l'étude BCDDP (2,3) et l'étude suédoise d'Uppsala (4).

Dans l'étude d'Uppsala terminée en 1994 (4), 56 881 femmes âgées de 39 à 71 ans ont été suivies en moyenne pendant 3,8 ans seulement (au maximum 7,3 ans) ; 30 657 (54 %) avaient moins de 50 ans. Une à quatre vagues de dépistage ont été réalisées suivant la date d'inclusion dans le programme ; 671 cancers ont été découverts, dont 70 % par le dépistage, les autres étant des « cancers de l'intervalle » (22 %) ou des cancers dépistés chez des femmes qui ne s'étaient pas présentées à la vague de dépistage précédente. La proportion de « cancers de l'intervalle » diminuait avec l'âge : 39 % ont été découverts chez les 39-44 ans et 15 % seulement chez les 65-71 ans. La survie était de 88 % sur l'ensemble de la cohorte, de 92 % chez les moins de 50 ans et 87 % pour les plus de 50 ans. Selon les facteurs pronostiques étudiés, le taux de survie cumulé était soit un peu supérieur chez les moins de 50 ans, soit identique dans les deux tranches d'âge, mais la durée de suivi était courte. Cette étude suggère au mieux que le dépistage avant 50 ans peut être efficace, sans le démontrer.

L'étude BCDDP (3) (auto-examen mensuel des seins, examen clinique et mammographie annuelle avec deux incidences pendant 5 ans) a été menée entre 1973 et 1981 ; 283 222 femmes volontaires (93 471 de 40-49 ans, 83 514 de 50-59 ans et 39 965 de 60-69 ans), issues de 29 districts urbains des USA, ont été incluses, sans groupe contrôlé (comparaison externe avec les femmes incluses dans le programme SEER du *National Cancer Institute* de 1977 à 1982, qui ne participaient généralement pas à un programme de dépistage). Seuls les cancers découverts par le dépistage étaient pris en compte. Après 14 ans de suivi, la survie était de 85%, 83 % et 84 % chez les femmes âgées respectivement de 40-49 ans, 50-59 ans et 60-69 ans au moment de la détection du cancer. La réduction de mortalité à 5 ans a été estimée à 50 % en cas de cancer invasif chez les femmes de moins et de plus de 50 ans ; en tenant compte des cancers *in situ*, la réduction de mortalité a été estimée à 63 % et 58 % respectivement chez les femmes de moins et de plus de 50 ans. Les « cancers de l'intervalle » étaient plus nombreux chez les 40-49ans (20 %) que chez les 50-59 ans (9 %).

Critiques méthodologiques : ces études de type non expérimental sont sujettes à de nombreux biais, notamment de sélection, et toute amélioration des taux de survie peut être due à des facteurs de confusion, indépendants du processus de dépistage lui-même. Il faut donc les interpréter avec prudence.

II.3. Études cas-témoins

Principe de ces études : les études cas-témoins (ECT) sont des études portant sur des cas de femmes décédées de KS, comparées à des témoins de la même population, atteintes ou pas de KS, mais non décédées de KS. L'exposition est définie comme la participation à au moins un dépistage par mammographie entre le début du programme de dépistage et le diagnostic de KS. Certaines de ces études ont été réalisées en même temps qu'un essai contrôlé randomisé (ECR) dans la même population.

Études disponibles : elles sont réunies dans le *tableau 4*. Les résultats des études sont donnés plus loin (*tableaux 6, 8 et 10*).

Critiques méthodologiques : ces études sont particulièrement exposées à des biais de sélection.

Tableau 4. Caractéristiques des études cas-témoins disponibles.

Nom de l'étude et référence	Population-cible	Population des cas	Population des témoins	Calcul statistique	Remarques
Nijmegen (5)	Population générale 35 - 65 ans	femme décédée de KS, notifié sur le certificat de décès, après 1 ^{re} invitation au dépistage	femme vivante appariée sur l'âge, 1 cas / 5 témoins	<i>odds ratio</i> en série appariée suivant Mantel-Haenszel	hypothèse : même taux d'incidence et de mortalité à Nijmegen qu'à Arnhem
Utrecht (DOM project) (6)	Population générale 50 - 64 ans	femme décédée de KS, notifié sur certificat de décès, après 1 ^{re} invitation au dépistage	femme vivante quand le cas décède, appariée sur l'année de naissance 1 cas / 3 témoins	<i>odds ratio</i> en série appariée suivant Mantel-Haenszel	-
Florence (7)	Population générale rurale 40 - 70 ans	femme décédée de KS, notifié sur certificat de décès, après 1 ^{re} invitation au dépistage	femme vivante appariée sur l'âge 1 cas / 5 témoins	<i>odds ratio</i> en série appariée suivant Mantel-Haenszel	analyse de tendance selon Rothman et Boice puis régression multivariée
HIP Study (8)	Population générale <u>volontaire</u> 40 - 64 ans	391 décès par KS survenus dans les 14 ans de suivi parmi les femmes diagnostiquées dans les 7 premières années du dépistage	femme vivante appariée sur l'âge choisie au hasard 1 cas / 4 témoins	<i>odds ratio</i> , régression logistique conditionnelle, test de tendance linéaire et déviation à la linéarité	test de l'invitation au dépistage et test du biais de sélection par une ECT dont les résultats sur la mortalité sont comparés à ceux de l'ECR
Malmö (9)	Population générale urbaine 45 - 69 ans	femme décédée de KS	femme vivante appariée sur l'âge 1 cas / 5 témoins	<i>odds ratio</i> en série appariée suivant Mantel-Haenszel	l'essai est réétudié en utilisant une approche cas-témoin
Guilford (10)	Population générale urbaine 45 - 64 ans	femme décédée de KS	femme vivante appariée sur l'âge 1 cas / 5 témoins	<i>odds ratio</i> en série appariée suivant Mantel-Haenszel et régression logistique.	effet de la participation au dépistage et test du biais de sélection en intra et inter-district

II.4. Essai comparatif non randomisé

Étude disponible : un seul essai de ce type a été publié, celui de l'UKTEDBC, débuté entre 1979 et 1981 (11).

Il s'agit d'une comparaison non randomisée en population générale, réalisée chez 236 594 femmes âgées de 45 à 64 ans dans 8 districts sur une durée de 7 ans :

- dépistage par mammographie dans 2 districts, Edimbourg et Guilford, avec pour Edimbourg une organisation de type ECR (groupe dépisté et groupe contrôle) et pour Guilford de type ECT. Le dépistage était réalisé une fois par an, avec une mammographie et un examen clinique les 1^{re}, 3^e, 5^e et 7^e années, en alternance avec seulement un examen clinique les 2^e, 4^e et 6^e années ;
- apprentissage de l'auto-examen des seins dans 2 districts, Nottingham et Huddersfield ;
- pas d'intervention dans 4 districts témoins, Dundee, Oxford, Southmead, Stoke-on-Trent.

Les femmes étaient incluses à partir de la liste de patients de leur médecin traitant ; les femmes des 4 derniers districts étaient identifiées, mais n'étaient pas contactées. Le KS devait être la cause sous-jacente de la mort sur le certificat de décès, et les cas douteux ont été revus pour les classer correctement (décès de KS ou d'autre cause). L'analyse était, dans chaque district, une comparaison des cas observés de décès par KS avec les cas attendus sous deux hypothèses différentes : soit pas de différence de mortalité entre les 8 districts (1^{er} modèle statistique), soit différence de mortalité (2^e modèle).

Résultats en terme de mortalité par KS :

- entre 5 et 7 ans (11)

* groupe mammographie :

risque relatif brut (RR) et son IC_{95%} RR = 0,86 (0,69 – 1,08)

après ajustement 1^{er} modèle : RR = 0,80 (0,64 – 1,01)

ajusté sur SMR (*Standardised Mortality Ratio*) à 6-7 ans : RR = 0,54 (0,36 – 0,81)

* groupe auto-examen des seins :

risque relatif brut (RR) et son IC_{95%} RR = 1,10 (0,92 – 1,32)

après ajustement 1^{er} modèle : RR = 1,04 (0,86 – 1,26)

ajusté sur SMR à 6-7 ans : RR = 0,78 (0,57 – 1,07)

- à 10 ans (30)

* groupe mammographie :

pour les 45 - 64 ans RR = 0,80 (0,67 – 0,95)

pour les 45 - 49 ans RR = 0,74 (0,54 – 1,01)

RR non significatif dans les autres tranches d'âge de 5 ans entre 50 et 64 ans

II.5. Essais contrôlés randomisés

Huit ECR sont disponibles. Leur méthodologie varie selon plusieurs critères : le procédé de randomisation, le calcul du nombre de sujets nécessaire, le modèle statistique utilisé, l'analyse en intention de traiter et, pour les données de mortalité, la façon de confirmer que les décès enregistrés pendant la période d'étude sont bien dus au KS (*tableau 5*).

Toutes les analyses ont été réalisées « en intention de traiter ». À signaler que de nombreux auteurs ont réalisé ensuite une comparaison entre les femmes « refusantes » (les non-participantes du groupe dépistage) et le groupe contrôle. Il ne faut pas accorder beaucoup de crédit à cela car il s'agit d'une étude par sous-groupe ; cela ne peut seulement que donner quelques indications, à interpréter avec prudence.

Les modalités d'organisation (randomisation par exemple) et de réalisation du dépistage (une ou deux incidences mammographiques, examen clinique des seins associé, rythme du dépistage) des ECR et des ECTsont très variables (*tableaux 6 et 7* d'après la MA de Demissie (28)).

Tableau 5. Caractéristiques des essais contrôlés randomisés.

Nom de l'étude et référence	Pays, date de début	Population	Dernière mise à jour	Méthodologie
HIP (12)	USA, 1963	Sélectionnée : assurées d'une HMO <i>40 - 64 ans</i>	1988	Nb sujets nécessaire : exposé Causes de décès : révision à l'aveugle Randomisation : critiquable Statistique : comparaison de taux de cas fatals
Deux Comtés (31)	Suède, 1977-1978	Population générale urbaine <i>40 - 74 ans</i>	1997 *	Nb sujets nécessaire : non exposé Causes de décès : révision à l'aveugle par un panel Randomisation : par cluster Statistique : Mantel-Haenszel stratifié sur le comté, loi de Poisson par la suite
Malmö (14)	Suède, 1976	Population générale urbaine <i>45 - 69 ans</i>	1997 *	Nb sujets nécessaire : non exposé Causes de décès : selon certificat, pas de panel Randomisation : critiquable (½ cohorte de naissance dans un groupe, l'autre ½ dans l'autre groupe) Statistique : non précisée (loi de Poisson ?)
Edimbourg (15)	Royaume-Uni, 1979	Population générale urbaine <i>45 - 64 ans</i>	1997 *	Nb sujets nécessaire : exposé Causes de décès : révision à l'aveugle Randomisation : par cluster Statistique : régression logistique modifiée particulière
Stockholm (16)	Suède, 1981	Population générale urbaine <i>40 - 64 ans</i>	1997 *	Nb sujets nécessaire : non exposé Causes de décès : cancer présent au décès Randomisation : sur le jour de naissance dans le mois Statistique : loi de Poisson
Göteborg (17)	Suède, 1982	Population générale urbaine <i>40 - 59 ans</i>	1997 *	Nb sujets nécessaire : non exposé Causes de décès : selon le registre suédois des décès Randomisation : individuelle sans autre indication Statistique : loi de Poisson
NBSS1 (18)	Canada, 1980	Volontaires <i>40 - 49 ans</i>	1997 *	Nb sujets nécessaire : exposé Causes de décès : révision à l'aveugle par un panel Randomisation : très critiquable (grosses erreurs) Statistique : comparaison des cas observés / attendus par méthode de Morrison, comparaison survie / Logrank
NBSS2 (19)	Canada, 1980	Volontaires <i>50 - 59 ans</i>	1992	Idem à ci-dessus

* mise à jour pour la conférence de consensus du NIH, sauf essai HIP (18 ans de recul en 1988) et NBSS2 (concerne les femmes de 50 à 69 ans).

Tableau 6. Caractéristiques résumées des études cas-témoins, d'après Demissie (28).

Etudes	Année de début	Âge des femmes dépistées	Nombre de femmes		Variables d'appariement	Intervalle de dépistage (mois)	Nombre d'incidences	Examen clinique des seins	Suivi (années)	Participation		
			Cas	Contrôles						Vague	(%)	
Florence	1970	40-70	57	285	Âge, ville de résidence	30	2	Non	7	1	60	
			103	515						2	?	
										3	48	
										4-5	62-64	
										6-7	50-53	
DOM	1974	50-64	46	138	Âge	25,5	2	Oui	7	1	72	
			116	348						12	2-3	50-60
										4-5	30-42	
Nijmegen	1975	35-65	46	230	Âge, district de résidence, statut marital	24	1	Non	7	1	85	
			62	310						8	2	65
											3	57
											4	53
UK	1979	45-64	51	255	Âge	24	1	Oui	7	1	72	
										2-7	?	
HIP	1963	40-64	391	1564	Âge, durée minimale de survie	12	2	Oui	16			
Malmö	1976	45-69	60	300	Âge	18-24	2	Non	12	1	74	
												2-5

Tableau 7. Caractéristiques résumées des essais contrôlés randomisés, d'après Demissie (28)

Etudes	Année de début	Randomisation	Âge ^a	Participation		Nombre de femmes		Intervalle de dépistage (mois)	Nombre d'incidences	Examen clinique des seins	Suivi (années)
				Vague	(%)	Groupe dépistage	Groupe contrôle				
HIP	1963	Individuelle	40-64	1	67	30,239	30 756	12	2	Oui	16
				2	53						
				3	49						
				4	46						
Malmo	1976	Individuelle	45-69	1	74	21,088	21 195	18-24	2	Non	12
				2-5	70						
Deux Comtés Kopparberg	1977	Blocs	40-74	1	89	39,051	18 846	24-33	1	Non	12
				2	83						
Östergötland	1978	Blocs	40-74	3	84	39,034	37 936	24-33	1	Non	12
Edimbourg	1979	Blocs	45-64	1	61	23,226	21 904	24	2	Oui	10
				2 4	51 54						
				5 7	43 49						
NBSS 1	1980	Individuelle	40-49	1	100	25,214	25 216	12	2	Oui	7
NBSS 2	1980	Individuelle	50-59	2-3	88-90	19,711	19 694	12	2	Oui	7
				4-5	87-93						
Stockholm	1981	Individuelle	40-64	1	81	40,318	20 000	28	1	Non	8
				2	80						
Göteborg	1982	Individuelle	40-59	1	83	22,000	30 000	18	2	Non	7

a Tranches d'âge des participantes au début de l'étude

III. LA MORTALITÉ PAR CANCER DU SEIN EN CAS DE DÉPISTAGE CHEZ LES FEMMES ÂGÉES DE 50 À 69 ANS

Shapiro et coll. (12) publièrent il y a plus de 25 ans les résultats de l'étude HIP, démarrée en 1963. Cet essai incluait des femmes de 40 à 64 ans. Les modalités pratiques étaient particulières : les femmes randomisées dans le groupe d'étude (groupe « dépistage ») avaient une mammographie avec deux incidences et un examen clinique des seins pendant 4 années consécutives. Seuls, les essais canadiens ont repris, en le modifiant toutefois, ce mode de dépistage (18,19). Le bénéfice du dépistage était univoque puisque le RR de décès par KS chez les femmes âgées de 50 à 69 ans à l'entrée dans l'essai était de 0,65 (IC_{95%} = 0,46 - 0,92) avec un recul de 7 à 9 ans.

Sept autres ECR (31) ont été publiés après l'étude de Shapiro (12). Il s'agit des 4 essais suédois (14, 16, 17), de l'essai britannique d'Edimbourg (15) et des 2 essais canadiens (18, 19). Suivant le cas, l'essai suédois des « Deux Comtés » (31) est analysé comme 1 seul essai ou comme 2 essais.

Ce sont donc les Suédois qui ont organisé le plus d'ECR de grande envergure, incluant ainsi 60% de l'ensemble des femmes ayant participé à des ECR concernant le dépistage du KS (29). Mais les modes d'organisation dans un même pays n'ont pas été uniformes tant pour l'âge des femmes incluses à l'entrée de l'essai que pour le processus de randomisation ou pour les modalités pratiques du dépistage (1 ou 2 incidences mammographiques).

Seul l'essai suédois des « Deux Comtés » (31) a inclus des femmes âgées de 70-74 ans.

Pour tous ces essais (sauf les NBSS1 (18) et NBSS2 (19) canadiens), les auteurs ont séparé secondairement la population étudiée en sous-groupes d'âge, le plus souvent 40 à 49 ans/50 à 69 ans ou 50 à 69 ans/70 à 74 ans, et ont comparé l'efficacité du dépistage dans ces différentes classes d'âge *a posteriori*.

La méta-analyse de Demissie (28) est la plus récemment publiée. Il a synthétisé les RR et les *odds ratio* (OR) des différents ECR et ECT avec un suivi moyen de 7 à 9 ans, en fonction de l'âge des femmes à l'entrée dans ces études. Pour comparaison, les résultats sont également exposés tous âges confondus (*tableau 8*).

Tableau 8. Décès par cancer du sein : risques relatifs (IC_{95%}) pour les essais contrôlés randomisés ou *odds ratio* (IC_{95%}) pour les études cas-témoins après 7-9 ans de suivi, d'après Demissie (28).

ÉTUDES		RR (IC _{95%}) ou OR (IC _{95%})	RR (IC _{95%}) ou OR (IC _{95%})
		Femmes âgées de 40 - 74 ans à l'inclusion dans l'étude	Femmes âgées de 50 - 74 ans à l'inclusion dans l'étude
ESSAIS CONTRÔLÉS RANDOMISÉS			
HIP		0,71 (0,55 – 0,92)	0,65 (0,46 – 0,92)
Deux Comtés			
Kopparberg		0,64 (0,45 – 0,90)	0,61 (0,42 – 0,89)
Östergötland		0,74 (0,55 – 0,99)	0,69 (0,50 – 0,94)
Malmö		0,96 (0,68 – 1,35)	0,79 (0,51 – 1,24)
Edimbourg		0,83 (0,58 – 1,18)	0,80 (0,54 – 1,17)
NBSS2		0,97 (0,62 – 1,52)	0,97 (0,62 – 1,52)
Stockholm		0,80 (0,53 – 1,22)	0,65 (0,40 – 1,08)
Göteborg		0,86 (0,54 – 1,37)	0,91 (0,53 – 1,55)
Résultat méta-analyse		0,76 (0,69 – 0,83)^a	0,70 (0,63 – 0,78)^a
ÉTUDES CAS-TÉMOINS			
DOM Project		0,30 (0,13 – 0,71)	0,30 (0,13 – 0,71)
Nijmegen		0,51 (0,26 – 0,99) ^b	0,26 (0,10 – 0,67) ^d
Florence		0,57 (0,35 – 0,92)	0,49 (0,26 – 0,89) ^d
Royaume-Uni		0,51 (0,27 – 0,98)	-
Malmö		0,42 (0,22 – 0,78)	-
Résultat méta-analyse		0,44 (0,38 – 0,50)^c	0,32 (0,28 – 0,38)^c

a : test d'hétérogénéité non significatif

b : inclut des femmes âgées de 35 - 39 ans

c : test d'hétérogénéité significatif

d : âge au diagnostic de KS

Trois MA des seuls ECR ont été publiées avant celle de Demissie (20, 21, 23) (*tableau 9*).

Tableau 9. Décès par cancer du sein : comparaison des risques relatifs de décès dans quatre méta-analyses des essais contrôlés randomisés, tous âges confondus, chez les femmes de plus de 50 ans.

Auteur	Nombre d'années de suivi	Femmes de + 40 ans à l'inclusion	Femmes de + 50 ans à l'inclusion
		RR (IC ₉₅ %)	RR (IC ₉₅ %)
Elwood (21)	7 ans	-	0,66 (0,55 – 0,79) ^a
Nyström (20)	5 à 13 ans	0,76 (0,66 – 0,87)	0,71(0,57 – 0,89) 50-59 ans
			0,71(0,56 – 0,91) 60-69 ans
Kerlikowske (23)	7 à 12 ans	0,79 (0,71 – 0,87)	0,74 (0,66 – 0,83)
Demissie (28)	7 à 9 ans	0,76 (0,69 – 0,83)	0,70 (0,63 – 0,78)

a : sur 5 essais : HIP, Malmö, Deux Comtés, Edimbourg, Stockholm

Ces MA ont toutes montré une réduction significative de la mortalité après au moins 5 ans de suivi chez les femmes de plus de 50 ans. Cette réduction du risque varie de 26 % à 34 %. Ces résultats bénéfiques en terme de mortalité surviennent alors que seuls les ECR HIP et « Deux Comtés » montraient individuellement une réduction à peine significative de mortalité par KS.

Pour les femmes de 50 à 69 ans, la réduction de mortalité sous l'influence du dépistage est universellement reconnue. Tous les pays occidentaux ont donc établi leurs recommandations en matière de dépistage par mammographie pour les femmes de plus de 50 ans dès les premiers résultats significatifs des ECR. Ces recommandations se sont vu ensuite confortées par les résultats des MA.

Le délai optimal entre deux mammographies chez les femmes de 50 à 74 ans a été étudié par Kerlikowske dans sa MA (23). La réduction de mortalité par KS est identique si le dépistage est réalisé tous les 12 mois ou tous les 18 à 33 mois (réduction de 23 % dans les deux cas). Dans cette MA, il n'y a pas de comparaison disponible entre un dépistage réalisé tous les deux ans ou tous les trois ans. Dans la MA des essais suédois, Nyström (20) souligne que, lors de la première vague de dépistage, le nombre des cancers de « l'intervalle » dans la population dépistée approche celui des cancers dans la population non dépistée au cours de la troisième année, si le délai entre deux vagues est de trois ans. Cela suggère que le délai entre deux vagues de dépistage ne devrait pas dépasser deux ans. Dans l'étude « Deux Comtés », Tabar (32) souligne que peu de « cancers de l'intervalle » sont observés dans les deux premières années qui suivent une vague de dépistage chez les femmes de plus de 50 ans, alors que leur taux augmente au cours de la troisième année et atteint presque 50 % de celui des cancers observés dans la population sans dépistage systématique.

IV. LA MORTALITÉ PAR CANCER DU SEIN EN CAS DE DÉPISTAGE CHEZ LES FEMMES ÂGÉES DE 40 À 49 ANS

IV.1. Les essais contrôlés randomisés et les études cas-témoins

Dans la tranche d'âge 40–49 ans, les résultats des ECR sont beaucoup plus difficiles à analyser et les conclusions restent controversées.

Le *tableau 10* résume les résultats des ECR et des ECT en terme de risque de décès après 7 à 9 ans de suivi (28).

Tableau 10. Décès par cancer du sein : risques relatifs (IC_{95%}) pour les essais contrôlés randomisés ou *odds ratio* (IC_{95%}) pour les études cas-témoins en cas de dépistage débuté chez des femmes âgées de 40-49 ans, après 7-9 ans de suivi, d'après Demissie (28).

ÉTUDES	Femmes âgées de 40 - 49 ans à l'inclusion dans l'étude
	RR (IC _{95%}) ou OR (IC _{95%})
ESSAIS CONTRÔLÉS RANDOMISÉS	
HIP	0,81 (0,53 – 1,24)
Deux Comtés	
Kopparberg	0,76 (0,32 – 1,77)
Östergötland	1,03 (0,50 – 2,10)
Malmö	1,29 (0,74 – 2,25) ^a
Edimbourg	0,98 (0,45 – 2,10)
NBSS1	1,36 (0,84 – 2,21)
Stockholm	1,04 (0,53 – 2,05)
Göteborg	0,73 (0,27 – 1,97)
Résultat méta-analyse	0,93 (0,75 – 1,14)^b
ÉTUDES CAS-TÉMOINS	
DOM Project	-
Nijmegen	1,23 (0,31 – 4,81) ^c
Florence	0,83 (0,37 – 1,85) ^d
Royaume-Uni	-
Malmö	-
Résultat méta-analyse	0,88 (0,47 – 1,63)^e

a : âge entre 45 et 54 ans ; b : test d'hétérogénéité non significatif ; c : inclut des femmes de 35 à 39 ans ; d : âge au diagnostic de cancer ; e : test d'hétérogénéité significatif

Le *tableau 11* résume la mise à jour la plus récente des résultats des seuls ECR. Dans deux ECR, le RR devient faiblement significatif.

Tableau 11. Décès par cancer du sein : mises à jour les plus récentes des risques relatifs (IC 95 %) en cas de dépistage par mammographie entre 40 et 49 ans, d'après Demissie (28).

ÉTUDES	Nombre d'années de suivi	Femmes âgées de 40 - 49 ans à l'inclusion dans l'étude
RR (IC 95 %)		
HIP	18	0,77 (0,53 – 1,11)
Deux Comtés		
Kopparberg	15,2	0,67 (0,37 – 1,22)
Östergötland	14,2	1,02 (0,59 – 1,77)
Malmö	12,7 *	0,64 (0,45 – 0,89)
Edimbourg	12,6	0,81 (0,54 – 1,20)
NBSS1	10	1,10 (0,78 – 1,54)
NBSS2	-	-
Stockholm	12	1,05 (0,53 – 2,09)
Göteborg	12	0,56 (0,32 – 0,98)

* moyenne de suivi de deux cohortes MMST1 et MMST2

Devant l'impossibilité de conclure à une réduction significative de la mortalité chez les 40-49 ans, des MA ont été réalisées, avec mise à jour itérative de toutes les données.

IV.2. Les méta-analyses

Il est important d'étudier la qualité des MA disponibles car les groupes d'experts s'appuient sur elles pour estimer au mieux les preuves scientifiques. Cette qualité sera étudiée ci-dessous selon différents critères :

- description de la méthode de sélection des articles (méthode de randomisation, données de bases, nombre et révision des causes de décès, personnes-années de suivi, analyse en intention de traiter, etc.) ;
- méthode de MA décrite ;
- réalisation ou non d'un test d'hétérogénéité en fonction de la méthode de MA ;
- différents ajustements sur les méthodes de randomisation, sur la durée du suivi.

Les principaux points de la qualité des MA sont exposés sous forme d'un tableau synthétique. Elles sont en général de bonne qualité. Deux MA seulement ne rapportent pas de test de l'hétérogénéité, ce qui est gênant au plan méthodologique. Le *tableau 12* reprend au plan méthodologique toutes les MA disponibles.

Tableau 12. Caractéristiques méthodologiques des méta-analyses.

Auteur	Méthodologie de la MA	Critiques et remarques méthodologiques
Elwood 1993 (21)	<i>Sélection des articles</i> : pas d'indication <i>Standardisation causes décès</i> : pas d'indication <i>Statistique</i> : estimateur de Mantel-Haenszel sur un suivi de 7 ans depuis l'entrée <i>Hétérogénéité</i> : testée (χ^2 de tend. linéaire et χ^2 d'hétérogénéité sur les ratio de taux de mortalité en fonction des années de suivi)	Estimation du nombre de décès et de PA par année de suivi, par graphes et données publiées sous l'hypothèse d'une perte de suivi de 0.5 % par an.
Nyström 1993 (20)	<i>Sélection des articles</i> : pas d'indication <i>Standardisation causes décès</i> : étudiée <i>Statistique</i> : estimateur de Mantel-Haenszel selon 1 modèle « suivi » et 1 modèle « évaluatif » <i>Hétérogénéité</i> : testée, non significative	MA sérieuse, bien faite, robustesse des tests statistiques
Kerlikowske 1995 (23)	<i>Sélection des articles</i> : décrite, rigoureuse <i>Standardisation causes décès</i> : pas d'indication <i>Statistique</i> : méthode de Greenland, modèle à effets fixes, divers ajustements <i>Hétérogénéité</i> : testée non significative	MA sérieuse, bien faite, calée sur un suivi fixe (7 - 9 ans ou 10 - 12 ans). NBSS1 est inclus dans le calcul de l'estimateur
Smart 1995 (22)	<i>Sélection des articles</i> : pas d'indication <i>Standardisation causes décès</i> : pas d'indication <i>Statistique</i> : estimateur de Mantel-Haenszel, 4 MA différentes : avec/sans NBSS1, avec données publiées et avec données les plus récentes (certaines non publiées) <i>Hétérogénéité</i> : non rapportée	Estimation du nombre de PA de suivi pour 3 essais : HIP, Göteborg et NBSS. Hétérogénéité non testée. L'auteur essaye-t-il de « triturer » les données pour faire apparaître une réduction significative de mortalité ?
Glasziou 1995 (24)	<i>Sélection des articles</i> : avec score de qualité des ECR <i>Standardisation causes décès</i> : étudiée <i>Statistique</i> : estimateur de Mantel-Haenszel, variance de Robin-Breslow-Greenland, divers ajustements <i>Hétérogénéité</i> : testée, non significative	MA sérieuse, bien faite, calée sur des données des ECR <u>publiés individuellement</u> , avec NBSS1 (puis sans NBSS1 sur demande de Furnival (32))
Ferrini 1996 (25)	<i>Sélection des articles</i> : pas d'indication <i>Standardisation causes décès</i> : recodage des cas de décès des ECR suédois par un panel <i>Statistique</i> : estimateur de Mantel-Haenszel <i>Hétérogénéité</i> : non rapportée	MA réalisée avec et sans NBSS1. Comment les auteurs ont-ils récupéré les données de suivi en PA des essais HIP, NBSS1 et Göteborg, alors que Smart avait dû les estimer pour sa MA? Si des hypothèses ont été faites, elles n'apparaissent pas.
Hendrick 1997 (27)	<i>Sélection des articles</i> : pas d'indication <i>Standardisation causes décès</i> : pas d'indication <i>Statistique</i> : estimateur de Mantel-Haenszel, puis modèle de Breslow à effets aléatoires <i>Hétérogénéité</i> : testée, non significative	MA sérieuse, bien faite. Plusieurs MA faites avec 2 modèles différents, avec/sans NBSS1, avec les données les plus récentes,
Larsson 1997 (26)	<i>Sélection des articles</i> : pas d'indication <i>Standardisation causes décès</i> : étudiée <i>Statistique</i> : estimateur de Mantel-Haenszel <i>Hétérogénéité</i> : non rapportée	Mise à jour de celle de Nyström
Demissie 1998 (28)	<i>Sélection des articles</i> : rigoureuse <i>Standardisation causes décès</i> : pas d'indication <i>Statistique</i> : méthode de Greenland. Divers ajustements <i>Hétérogénéité</i> : non significative pour les ECR, significative pour les ECT	MA sérieuse, bien faite. Ajustements en fonction de différentes variables (intervalle de dépistage, nombre d'incidences...). Calée à 7-9 ans de suivi. Compare la différence de réduction de mortalité entre ECR et ECT

Les résultats des MA sont exposés dans le *tableau 13*, en fonction d'un recul croissant depuis l'entrée dans le dépistage. En caractères gras, apparaissent les résultats significatifs sur la mortalité.

Tableau 13. Décès par cancer du sein : résultats des méta-analyses chez les femmes de 40 à 49 ans.

Auteur	Années de suivi	Femmes âgées de 40 - 49 ans à l'inclusion	RR (IC 95%)	Remarques
Elwood (21)	7 ans		1,08 (0,85 – 1,39) → 0,99 (0,74 – 1,32) →	avec NBSS1 sans NBSS1
Cox (34)	7 ans		1,04 (0,81 – 1,33)	
Glasziou (24)	5 - 12 ans (données publiées individuellement)		0,95 (0,77 – 1,18) 0,87 (0,69 – 1,11) →	sans NBSS1 ^c
Kerlikowske (23)	7 - 9 ans		1,02 (0,82 – 1,27)	
Demissie (28)	7 - 9 ans		0,93 (0,75 – 1,14)	
Nyström (20)	5 - 13 ans		0,87 (0,63 – 1,20)	
Kerlikowske (23)	10 - 12 ans		0,83 (0,65 – 1,06)	
Smart (22)	7 - 18 ans		0,90 (0,73 – 1,10) → 0,82 (0,66 – 1,03) → 0,84 (0,69 – 1,02) → 0,76 (0,62 – 0,95) →	avec NBSS1 sans NBSS1 Deux Comtés à 13 ans et Göteborg + 2 ans id et sans NBSS1
Ferrini (25)	10 - 18 ans		0,85 (0,71 – 1,01) ^b → 0,76 (0,62 – 0,93)^b →	avec NBSS1 sans NBSS1
Larsson (26)	10 - 15,5 ans		0,77 (0,59 – 1,01) →	tous essais suédois
Hendrick (27)	- 18 ans (12,5 en moyenne)		0,71 (0,57 – 0,89) → 0,82 (0,71 – 0,95) →	tous essais suédois tous essais

a : cité par Hendrick (27)

b : mise à jour des essais suédois et recodage des données de mortalité

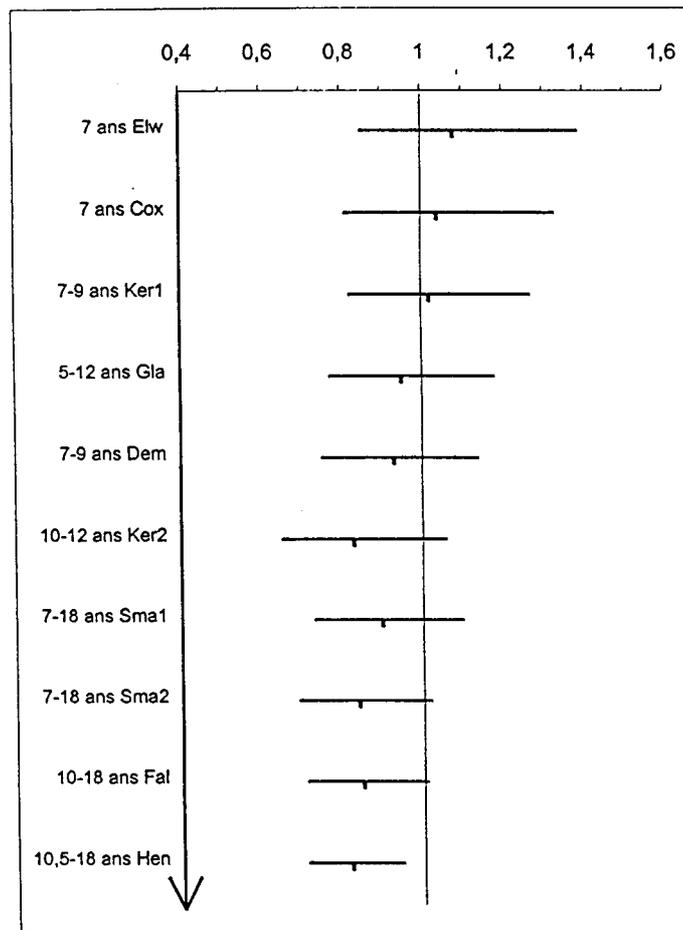
c : sur demande de Furnival (33)

L'essai canadien NBSS1 (18), particulièrement critiqué, montrait à 7 ans une augmentation de la mortalité dans le groupe dépistage. Les possibles explications de ces résultats paradoxaux ont été largement discutés : NBSS1 était essentiellement fondé sur le volontariat, les femmes avaient un examen clinique des seins avant la randomisation, la randomisation s'effectuait sur place. Un nombre anormalement élevé de femmes avec des tumeurs de stade avancé ont été incluses dans le groupe dépistage, ce qui a complètement faussé les statistiques de suivi et de mortalité, tous ces essais étant exploités avec des modèles statistiques étudiant des maladies rares (loi de Poisson notamment). De plus, la

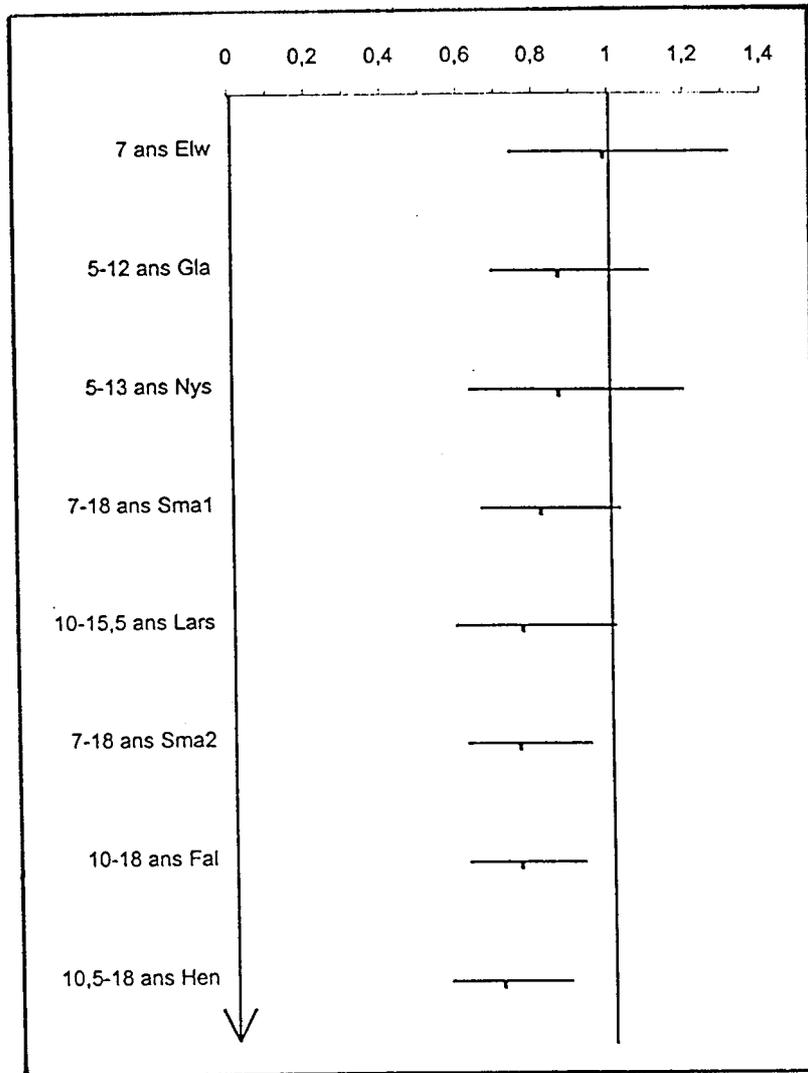
qualité des clichés mammographiques était mauvaise dans les premières années de l'essai. En raison de la planification différente de cet essai par rapport à la majorité des autres et des graves déficiences dans la comparabilité initiale des deux groupes de femmes, la plupart des auteurs de MA ont exclu l'essai canadien NBSS1 de leur analyse dans un second temps.

Pour plus de lisibilité, ces résultats sont présentés ci-dessous sous forme graphique. Le *graphe 1* correspond à l'ensemble des MA qui ont inclus l'essai canadien NBSS1 (18). Le *graphe 2* comprend les MA qui ont exclu l'essai canadien NBSS1. Les MA des essais suédois sont indiquées dans le second graphe (elles ne comprennent pas l'essai canadien, ni les essais HIP et Edimbourg). Dans le schéma, à côté du nombre d'années de suivi, figurent les trois premières lettres du nom de l'auteur principal ; lorsqu'un auteur a exposé plusieurs MA dans son article (par exemple à 7-9 ans, puis à 10-12 ans), un indice 1 ou 2 a été ajouté (Sma1 ou Sma2).

Graphe 1. Décès par cancer du sein : résultats des différentes méta-analyses en fonction de la durée du suivi, incluant NBSS1 (RR et IC 95 %)



Grphe 2. Décès par cancer du sein : résultats des différentes méta-analyses en fonction de la durée du suivi, excluant NBSS1 (RR et IC 95 %)



Si on accepte les résultats de ces MA, avec néanmoins une réserve méthodologique pour celle de Smart, une réduction significative de mortalité apparaît progressivement lorsque la durée de suivi augmente.

Lorsque l'on tient compte de l'essai canadien controversé NBSS1 (18), la réduction significative de mortalité n'apparaît significative que dans la MA d' Hendrick (27).

Lorsque l'on ne tient pas compte de l'essai canadien NBSS1 (18), la réduction de mortalité apparaît plus tôt dans le temps :

- avec un recul de 7 à 18 ans, Smart dans sa MA des données les plus récentes atteint le seuil de signification statistique ;
- cette réduction significative a été confirmée au meeting de Falun (25) et par Hendrick (27) lorsque le suivi augmente entre 10 à 18 ans ou entre 10,5 à 18 ans. L'essai HIP (8) n'a pas été remis à jour après 18 ans de suivi, car il ne faut plus attendre d'éléments nouveaux pour cet essai avec un suivi aussi long.

IV.3. Comment expliquer l'apparition retardée d'une réduction de la mortalité en cas de dépistage systématique chez les 40-49 ans ?

De nombreux arguments ont été rapportés par les différents auteurs.

a) Quasiment tous les auteurs citent la « contamination » des groupes contrôles, c'est-à-dire l'accessibilité des femmes des groupes contrôles à la mammographie en dehors de l'essai. Cette contamination a provoqué une dilution de l'effet bénéfique de la mammographie, qui est renforcée de plus par la non-adhésion des femmes des groupes « dépistage », dans lesquels, classiquement, des tumeurs de grade plus péjoratif sont détectées chez les femmes refusant le dépistage par rapport aux femmes acceptant le dépistage. C'est le biais de sélection du meilleur échantillon.

b) L'influence des résultats des essais suédois de Malmö et de Göteborg (14,17) dans les MA peut expliquer aussi l'apparition retardée de la réduction de mortalité, car ces essais sont *individuellement significatifs* après 12 ans de suivi (cf. *tableau 10*) :

- essai Malmö (14), parce que, dans la cohorte MMST II, il y a une majorité de femmes de 45 à 49 ans chez qui le risque de cancer du sein et la cinétique de croissance tumorale s'approchent certainement plus de ceux des femmes de plus de 50 ans que de ceux des femmes de 40 à 44 ans ;
- essai Göteborg (17), parce que le rythme de dépistage est de 18 mois, c'est-à-dire un rythme particulièrement soutenu, plus apte à trouver des « cancers de l'intervalle », de croissance rapide chez la femme jeune. À noter que 55 % des décès dans le groupe « dépistage » sont dus aux « cancers de l'intervalle ».

c) La sensibilité de la mammographie. Les seins à tonalité grasseuse chez les femmes de plus de 50 ans, ménopausées pour une grande part, permettent une meilleure détection des tumeurs de petite taille et donc de bon pronostic (23). *A contrario*, la forte densité du sein chez les femmes de moins de 50 ans abaisse la sensibilité de la mammographie (20-22). Une seconde incidence augmente la sensibilité de la mammographie en la faisant passer de 60 - 70 % à 81 % (23).

d) La cinétique tumorale. D'une part, les tumeurs des femmes jeunes sont souvent de nature hétérogène, avec des contingents cellulaires à potentiel de croissance variable d'où une progression tumorale plus rapide (25). Le temps moyen de « séjour » (*sojourn time* : durée de la phase préclinique pendant laquelle la mammographie est déjà positive) dans le groupe d'âge 40-49 ans (1,7 an) est court (35). Le temps d'avance au diagnostic (*lead time bias*) est donc court également. Un intervalle de dépistage trop long (24 mois ou plus) n'est pas efficace pour détecter ces tumeurs de développement rapide et de mauvais pronostic (27). Elles deviennent palpables cliniquement entre deux vagues de dépistage ou sont dépistées radiologiquement peu de temps avant qu'elles ne soient devenues cliniquement parlantes. Dans ce cas, le bénéfice de la mammographie est faible (36), à moins de réaliser un dépistage annuel (32). Un fort taux de « cancers de l'intervalle » diminue la sensibilité de la mammographie et traduit l'apparition de tumeurs à croissance rapide (21). Plus on veut détecter de tumeurs à potentiel de développement agressif, plus il faut raccourcir l'intervalle entre deux vagues de dépistage. Ainsi, dans l'essai des « Deux Comtés », le dépistage n'a pas prévenu les décès précoces des femmes porteuses d'un carcinome grade 3 par exemple, mais a prévenu les décès tardifs liés aux tumeurs moins agressives (25).

D'autre part, le taux élevé de carcinomes intracanalaires *in situ* chez les 40-49 ans par rapport aux plus de 50 ans et leur lente progression vers un cancer invasif nécessitent un temps plus long pour produire une différence de mortalité entre les femmes dépistées et les non dépistées (22). Tout dépend donc du type de tumeur que l'on prend en compte : toutes tumeurs détectées (et on risque de diluer l'effet de la mammographie) ou tumeurs invasives seulement.

e) La puissance des essais. La controverse sur le dépistage chez les femmes de 40-49 ans a également porté sur la puissance de ces essais. La population d'étude pour les femmes de 40 à 49 ans se devait d'être large, car l'incidence du KS chez ces femmes est plus basse, et, à stade tumoral égal, leur taux de mortalité est plus faible que chez les femmes plus âgées (13, 22, 27, 37). Pour de nombreux auteurs, le nombre de femmes jeunes incluses dans ces essais est insuffisant (22, 27, 38). Certains auteurs ont critiqué les analyses par sous-groupe d'âge, en estimant que les essais avaient été construits avec une puissance adéquate à prouver une réduction de mortalité tous âges confondus, et qu'il ne fallait pas s'étonner de ne pas arriver à mettre en évidence une réduction significative du risque de décès chez les femmes jeunes. Quand on étudie cet argument, on se rend compte que les auteurs n'ont pas souvent présenté leur calcul du nombre de sujets nécessaire (cf. *tableau 6*). Au meeting de Falun, il a été rappelé que les données regroupées concernant les femmes de 40 à 49 ans constituent « un formidable corps d'information sur 244 000 femmes » (25), correspondant certainement à l'une des MA les plus importantes jamais réalisées.

f) Peu d'auteurs s'intéressent aux traitements reçus par les femmes suite au dépistage d'une tumeur. Glaziou argumente que la chimiothérapie est efficace chez les femmes jeunes. Si la détection d'une tumeur à un stade précoce ne s'accompagne pas de l'utilisation de chimiothérapie, l'effet bénéfique supplémentaire de cette dernière en plus du dépistage pourrait ne pas être observé chez les femmes dépistées. De plus, si les traitements sont différents d'un groupe de femmes à l'autre, on pourrait masquer l'effet du dépistage par un effet dû au traitement (24).

IV.4. Quels sont les bénéfices et les risques du dépistage chez les femmes de 40-49 ans ?

Les bénéfices les plus couramment admis sont :

- la réduction de la mortalité : on a vu qu'elle apparaît tardivement chez les femmes âgées de 40-49 ans, après un suivi moyen d'au moins 12 ans (25, 27), sans prendre en compte les résultats paradoxaux de l'essai canadien NBSS1 ;
- l'utilisation de thérapeutiques chirurgicales moins mutilantes, l'utilisation moins fréquente de traitements systémiques (hormonothérapie, chimiothérapie) (20) ;
- une diminution de la récurrence tumorale (37) ;
- une amélioration de la qualité de vie et de l'image de soi grâce à une chirurgie moins mutilante. Elwood indiquait en 1993 que l'on ne disposait pas de données à ce sujet (21).

Les risques et effets secondaires liés au dépistage les plus couramment admis sont :

- le risque de faux positif : il est encore plus important chez les femmes de 40-49 ans, que chez les femmes plus âgées. Elmore a estimé que le risque cumulé de faux positif chez les femmes jeunes était de 30,3 % (IC₉₅ % : 23,9–39,4) après 5 dépistages et de 56,2 % (IC₉₅ % : 39,5–75,8) après 10 mammographies de dépistage, contre 23,8 % et 47,3 % respectivement, chez les femmes de plus de 50 ans (39). Les faux positifs entraîneront des « rappels » pour mammographie de contrôle, et la faible sensibilité de la mammographie dans cette tranche d'âge aboutira à des examens complémentaires inutiles allant jusqu'à la biopsie chirurgicale ;
- l'anxiété induite et l'impact psychologique de l'annonce d'un résultat suspect et des examens ultérieurs, en particulier en cas de faux positifs, sont mal connus et ne doivent pas être sous-estimés (29) ;
- pour les femmes chez qui on détectera un KS et qui ne tireront aucun bénéfice de ce dépistage (c'est-à-dire les femmes qui décéderont malgré tout de leur cancer), la connaissance de ce diagnostic péjoratif plusieurs années avant sa révélation clinique est susceptible d'engendrer une dégradation prolongée de leur qualité de vie ;
- le dépistage par mammographie entraîne un « surdiagnostic » et un « surtraitement » de ces lésions qui n'auraient peut-être jamais fait parler d'elles (cancers dits « insignifiants ») (25) ;
- il ne faut pas oublier le risque de cancers radio-induits, lorsque l'on soumet une population à un dépistage répété, même si ce risque est estimé comme très faible ;
- le risque de faux négatif : la fausse assurance d'un résultat de dépistage négatif risque de pousser certaines femmes à ne pas consulter tout de suite en cas d'anomalie clinique, avec une perte de chance liée au retard de prise en charge ;
- l'augmentation paradoxale de la mortalité (non significative statistiquement) chez les femmes dépistées, 7 à 9 ans après l'entrée dans le dépistage, qui a été rapportée dans les essais de Malmö, Stockholm et NBSS1 (14,16,18) ;
- la baisse de l'adhésion des femmes au dépistage. Elle est progressive au cours du temps et proposer un dépistage à des femmes âgées de 40 à 49 ans risque d'abaisser leur taux de participation au cours de la décennie suivante, c'est-à-dire à l'âge où le dépistage est montré efficace.

Vraisemblablement, aucun essai concernant le dépistage systématique du KS ne sera plus commencé dans les années à venir. Les recommandations en matière de dépistage chez les femmes âgées de 40-49 ans reposeront donc désormais sur les essais déjà publiés et les rares essais encore en cours.

Proposer en routine un dépistage mammographique systématique aux femmes âgées de 40 à 49 ans nécessiterait plusieurs conditions :

- un rythme de dépistage compris entre 12 et 18 mois, de façon à tenir compte de l'évolutivité tumorale et de la fréquence des « cancers de l'intervalle » dans cette tranche d'âge ;
- avec une double incidence pour améliorer la sensibilité de la mammographie ;
- avec une double lecture pour diminuer la proportion de « rappels » pour mammographie de contrôle ;
- une qualité optimale des clichés mammographiques ;
- maintenir cet effort de dépistage pendant au moins 10 ans puisque la réduction de mortalité n'apparaîtra qu'après ce délai.

V. NOMBRE D'INCIDENCES À RÉALISER POUR OPTIMISER LE DÉPISTAGE

Le nombre de clichés mammographiques à réaliser pour un dépistage de masse reste discuté (40). Les différents ECT et les ECR ont été réalisés avec une ou deux incidences mammographiques (*tableaux 5 et 6*). Le cahier des charges actuel du programme national de dépistage en France ne recommande que la réalisation d'un seul cliché (oblique externe), mais le dépistage comporte déjà deux incidences (oblique externe et craniocaudale) dans certains départements faisant partie de ce programme.

Dans sa méta-analyse publiée en 1995, Kerlikowske (23) a étudié la question du nombre d'incidences à partir des essais contrôlés randomisés. Les résultats sont analysés dans le *tableau 13*. Les essais suédois « Deux Comtés » (13) et Stockholm (16) ont été réalisés avec une seule incidence mammographique, alors que les autres essais l'ont été avec deux incidences (12, 14, 15, 18-20). Le dépistage du KS s'accompagne d'une nette diminution de la mortalité chez les femmes âgées de 50 à 74 ans quel que soit le nombre d'incidences mammographiques. En reprenant les publications, Kerlikowske souligne que la sensibilité de la mammographie est proche (86 à 95 % avec une incidence et 88 % avec deux incidences), et que le taux de rappel est identique (5 % avec une incidence et 3,4 à 6 % avec deux incidences). Chez les femmes de 40 à 49 ans, il n'y a pas de diminution de la mortalité quel que soit le nombre d'incidences réalisées. Cependant, même si les résultats de la MA ne sont pas significativement différents, deux incidences pourraient peut-être apporter un effet favorable (*tableau 13*).

Tableau 13. Risque relatif de décès par cancer du sein chez les femmes dépistées par rapport aux femmes non dépistées en fonction du nombre d'incidences mammographiques réalisées et de l'âge au moment du dépistage, d'après Kerlikowske (23).

Nombre d'incidences	Femmes âgées de 40 à 74 ans – RR (IC 95 %)	Femmes âgées de 50 à 74 ans – RR (IC 95 %)	Femmes âgées de 40 à 49 ans – RR (IC 95 %)
1 incidence	0,79 (0,64 – 0,90)	0,70 (0,58 – 0,84)	1,02 (0,73 – 1,44)
2 incidences	0,80 (0,70 – 0,92)	0,83 (0,71 – 0,97)	0,87 (0,68 – 1,12)

Plusieurs études récentes anglaises sont disponibles sur cette question. Une étude contrôlée randomisée, comparant la réalisation d'un seul cliché mammographique et de deux clichés, avec un seul lecteur, a été publiée par Wald en 1995 (41). Cette étude a été réalisée en

Angleterre sur un total de 40 163 femmes âgées de 50 à 64 ans, participant à une première vague de dépistage systématique du KS dans 9 centres participant au programme national britannique. La réalisation de deux clichés permettait de détecter 24 % de plus de cancers du sein (IC_{95 %} : 16-31%). La prévalence du cancer détecté était de 6,84 pour 1 000 avec deux clichés et de 5,52 pour 1 000 avec un seul cliché. La proportion de femmes rappelées pour un examen de contrôle était de 15 % inférieure (IC_{95 %} : 6-23 %) en réalisant deux clichés (6,97 %) comparativement à un seul (8,16 %). Wald estimait que, sur les 15 ans du programme de dépistage, 412 vies pour 100 000 femmes pouvaient être sauvées en réalisant un seul cliché et 99 vies supplémentaires en réalisant deux clichés. Une première vague avec deux clichés permettait dans la classe d'âge 50 à 64 ans de dépister plus de cancers avec un taux de rappel inférieur, comparativement à un dépistage avec un seul cliché.

En analysant rétrospectivement (données 1991-1993/4) les résultats du programme de dépistage britannique (dépistage de toutes les femmes entre 50 et 64 ans, avec une mammographie tous les 3 ans), Young (42) a montré que l'utilisation de films radiologiques de haute densité (de 1,4 à 1,8) et de deux incidences mammographiques au lieu d'une seule augmentait significativement de 25 % (IC_{95 %} : 18-32 %) le nombre de KS invasifs dépistés au cours de la première vague.

Une autre étude britannique rétrospective (43) montrait également que deux incidences au cours de la première vague en 1994-95 permettaient de détecter 42 % de plus de petits cancers invasifs (< 15mm), 7 % de plus de cancers invasifs plus volumineux (> 15 mm) et 3 % de plus de cancers *in situ*. Au cours de la seconde vague (44), deux incidences permettaient de détecter 27 % (IC_{95 %} : 6-53 %) de plus de cancers invasifs en 1994-95 et 23 % (IC_{95 %} : 5-44 %) en 1995-96, par rapport à une seule incidence. Une étude réalisée à partir de dossiers issus de la deuxième vague (45) a montré une augmentation de la sensibilité (globalement de 6,8 % et de 8,9 % en cas de cancers invasifs) et de la spécificité (de 5,4 %) de la mammographie en utilisant deux incidences comparativement à une seule.

Il n'a pas été retrouvé d'ECR comparant le nombre d'incidences au cours de la deuxième vague.

De nombreux programmes de dépistage recommandent la réalisation de deux incidences mammographiques afin d'augmenter la sensibilité de la détection du KS et de diminuer le taux de rappel des femmes dépistées. La situation française et en particulier la réalisation du dépistage dans des structures de radiologie non spécialisées dans le dépistage du KS invitent à la réalisation de deux clichés mammographiques lors de la première vague et même de la deuxième vague.

RÉFÉRENCES

1. De Vathaire F. Estimation de l'incidence des cancers en France 1983-1987. Paris: INSERM; 1996.
2. Baker LH. Breast cancer detection demonstration project: 5 year summary report. *CA Cancer J Clin* 1982; 32:194-225.
3. Smart CR. Highlights of the evidence of benefit for women aged 40-49 years from the 14 year follow-up of the breast cancer detection demonstration project. *Cancer* 1994; 74:296-300.
4. Thurffjell EL, Lindgren JAL. Breast cancer survival rates in women younger and in those older than 50 years: effect of mammography screening. *Radiology* 1996; 201:421-6.
5. Verbeek ALM, Holland R, Sturmans F, Hendriks JHCL, Mravunac M, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen Projects, 1975-1981. *Lancet* 1984; 1222-4.
6. Colette HJA, Rombach JJ, Day NE, De Waard F. Evaluation of screening for breast cancer in a non-randomised study (the DOM project) by means of a case-control study. *Lancet* 1984; june 2:6.
7. Palli D, Rosselli DT, Buiatti E, Carli S, Ciatto S, Toscani L, et al. A case-control study of the efficacy of non-randomized breast cancer screening program in Florence (Italy). *Int J Cancer* 1986; 38:501-4.
8. Friedman DR, Dubin N. Case-control evaluation of breast cancer screening efficacy. *Am J Epidemiol* 1991; 133:974-84.
9. Gullberg RG, Andersson I, Janzon L, Ranstam J. Screening mammography [letter]. *Lancet* 1991; 337:244.
10. Moos SM, Summerley ME, Thomas BT, Ellman R, Chamberlain JOP. A case-control evaluation of the effect of breast cancer screening in the United Kingdom trial of early detection of breast cancer. *J Epidemiol Comm Health* 1992; 46:362-4.
11. UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group. First results on mortality reduction in the UK trial of early detection breast cancer. *Lancet* 1988; 411-6.
12. Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 1971; 215:1777-85.
13. Tabar L, Fagerberg G, Duffy S, Day N. The Swedish two-county trial of mammographic-screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Comm Health* 1989; 43:107-14.
14. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988; 297:943-8.
15. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990; 335:241-6.
16. Frisell J, Eklund G, Hellström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18:49-56.
17. Bjurstram N, Björnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. The Gothenburg breast screening trial. First results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997; 80:2091-9.
18. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147:1459-76.
19. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147:1477-88.
20. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341:973-8.
21. Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. *Online J Curr Clin Trials* 1993; 32:1-50.
22. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge J, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 1995; 75:1619-26.
23. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:149-54.
24. Glasziou PP, Woodward AJ, Mahon CM. Mammographic screening trials for women aged under 50. A quality assessment and meta-analysis. *Med J Aust* 1995; 162:625-9.
25. Ferrini R, Mannino E, Ramsdell E, Hill L. Breast-cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. Swedish Cancer Society and the Swedish National Board of Health and Welfare. *Int J Cancer* 1996; 68:693-9.
26. Larsson LG, Andersson I, Bjurstram N, Fagerberg G, Frisell J, Tabar L, et al. Updated overview of the swedish randomized trials on breast cancer screening with mammography: age group 40-49 at randomization. *J Nat Cancer Inst Monogr* 1997; 22:57-61.
27. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge J, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nat Cancer Inst Monogr* 1997; 22:87-92.
28. Demissie K, Mills OF, Rhoads GG. Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:81-91.
29. Larsson LG. Controversies in screening with mammography. *Acta Oncol* 1997; 36:675-9.
30. Feig SA. Methods to identify benefit from

mammographic screening of women aged 40-49 years. *Radiology* 1996; 201:309-16.

31. Tabar L, Gad A, Holmberg LH, Ljungquist U, Fagerberg CJG, Baldetorp L, et al. Reduction from breast cancer after mass screening with mammography. Randomized trial from the Breast Cancer Screening working group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985; 829-32.

32. Tabar L, Fagerberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations ? – An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987 ;55 :547-51.

33. Furnival CM, Hirst C. Mammographic screening trials for women aged under 50. *Med J Aust* 1995; 163:384-5.

34. Cox B. Variation in the effectiveness of breast screening by year of follow-up. *J Nat Cancer Inst Monogr* 1997; 22:69-72.

35. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish two-county trial. *Cancer* 1995; 75:2507-17.

36. Feig SA, D'orsi CJ, Hendrick RE, Jackson VP, Kopans DB, Monsees B, et al. American College of Radiology guidelines for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:29-33.

37. Leitch AM. Controversies in breast cancer screening. *Cancer* 1995; 76:2064-9.

38. Kopans DB. Updated results of the trials of screening mammography. *Surg Oncol Clin N Am* 1997; 6:233-63.

39. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338:1089-96.

40. Van Dijck JA, Verbeek AL, Hendrick JH, Holland R. One-view versus two-view mammography in baseline screening for breast cancer: a review. *Br J Radiol* 1992; 65:971-6.

41. Wald NJ, Murphy P, Major P, Parkes C, Townsend J, Frost C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ* 1995 ; 311 :1189-93.

42. Young KC, Wallis MG, Blanks RG, Moss SM. Influence of number of views and mammographic film density on the detection of unvasive cancers : résultats from the NHS breast screening Programme. *Br J Radiol* 1997 ; 70 :482-8.

43. Blanks RG, Moss SM, Wallis MG. A comparison of two view and one view mammography in the detection of small invasive cancers: results from the National Health Service breast screening programme. *J Med Screen* 1996; 3:3.

44. Blanks RG, Moss SM, Wallis MG. Use of two view mammography compared with one view in the detection of small invasive cancers: further results from the National Health Service breast screening program.

J Med Screen 1997; 4:98-101.

45. Blanks RG, Given-Wilson RM, Moss SM. Efficiency of cancer detection during routine repeat (incident) mammographic screening: two versus one view mammography. *J Med Screen* 1998; 5:141-5.