



HAL
open science

**Evaluation du dépistage du cancer du sein par
mammographie : estimation du surdiagnostic, de la
participation des femmes après un résultat faux positifs
et de l'incidence des cancers de l'intervalle**

Arnaud Seigneurin

► **To cite this version:**

Arnaud Seigneurin. Evaluation du dépistage du cancer du sein par mammographie : estimation du surdiagnostic, de la participation des femmes après un résultat faux positifs et de l'incidence des cancers de l'intervalle. Ingénierie biomédicale. Université de Grenoble, 2011. Français. NNT : 2011GRENS024 . tel-00637175

HAL Id: tel-00637175

<https://theses.hal.science/tel-00637175>

Submitted on 31 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Modèles, Méthodes et algorithmes en biologie**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Arnaud SEIGNEURIN

Thèse dirigée par **Marc COLONNA** et
codirigée par **José LABARERE**

préparée au sein du **Laboratoire Techniques de l'Ingénierie
Médicale et de la Complexité**
dans **l'École Doctorale Ingénierie de la Santé, la Cognition et
l'Environnement**

Evaluation du dépistage du cancer du sein par mammographie : estimation du surdiagnostic, de la participation des femmes après un résultat faux positif, et de l'incidence des cancers de l'intervalle

Thèse soutenue publiquement le **3 Octobre 2011**,
devant le jury composé de :

M. Michel VELTEN

Professeur des Universités, Strasbourg, Rapporteur

Mme. Christine LASSET

Maître de Conférence Universitaire, Lyon, Rapporteur

M. Pascal AUQUIER

Professeur des Universités, Marseille, Président

M. Olivier FRANÇOIS

Professeur des Universités, Grenoble, Examineur

M. Marc COLONNA

Directeur du Registre du Cancer de l'Isère, Grenoble, Co-directeur de thèse

M. José LABARERE

Maître de Conférence Universitaire, Grenoble, Co-directeur de thèse



Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mes deux directeurs de thèse qui m'ont aidé et soutenu au cours de ce travail. Merci beaucoup à Marc Colonna qui a été à l'origine de cette thèse et qui m'a permis de poursuivre le travail engagé depuis plusieurs années par le Registre du Cancer de l'Isère dans l'évaluation des dépistages. Je le remercie d'avoir guidé ce travail et de m'avoir apporté ses connaissances dans le domaine de l'épidémiologie des cancers. Je remercie également José Labarère pour sa disponibilité, pour la précision de ses remarques et critiques tout au long de cette thèse et pour son aide dans la rédaction des articles.

Je remercie particulièrement Olivier François pour l'analyse des données avec la méthode Approximate Bayesian Computation, pour son aide dans la réalisation des simulations, pour sa très grande disponibilité, et pour avoir accepté d'être examinateur de cette thèse.

Je remercie beaucoup Pierre Oudeville et Jean Monlong pour l'écriture en langage C du modèle de simulation de données.

Je tiens à remercier vivement Christine Lasset et Michel Velten pour avoir accepté d'avoir le rôle de rapporteur de cette thèse, ainsi que Pascal Auquier pour avoir accepté d'être examinateur de ce travail de thèse.

Je remercie Catherine Exbrayat, de l'Office De Lutte contre le Cancer, pour m'avoir transmis les données concernant le programme de dépistage du cancer du sein. Merci également à elle pour les réponses apportées à mes diverses questions sur l'organisation du programme de dépistage du cancer du sein.

Ce travail repose sur les données du Registre du Cancer de l'Isère et je souhaite remercier l'ensemble du personnel du Registre qui a contribué à enregistrer au cours des années les cas de cancer du sein. Plus particulièrement, Patricia Delafosse m'a apporté sa connaissance de

l'enregistrement des cancers et de la base de données du Registre et Florence Poncet m'a aidé techniquement à utiliser les bases de données du Registre et de l'ODLC.

Je voudrais ensuite remercier Patrice François pour avoir veillé au bon déroulement de cette thèse et plus généralement pour son aide et son soutien dans la préparation de la suite de ma carrière.

Enfin, j'ai une pensée pour ma femme, Pauline, mes enfants, Alexis et Margot, mes parents, ainsi que l'ensemble de ma famille et de ma belle famille.

Sommaire

1. CONTEXTE ET OBJECTIF	12
1.1. Données épidémiologiques du cancer du sein.....	12
1.1.1. Incidence et mortalité.....	12
1.1.2. Les facteurs de risque et les facteurs protecteurs.....	13
1.2. Prévention du cancer du sein	15
1.2.1. Prévention primaire	15
1.2.2. Prévention secondaire	16
1.3. Le dépistage du cancer du sein par mammographie	17
1.3.1. Le programme organisé de dépistage.....	17
1.3.2. Le dépistage individuel	19
1.4. L'évaluation du dépistage	20
1.4.1. Bénéfices	20
1.4.2. Effets indésirables	23
1.5. Objectifs	27
2. LE SURDIAGNOSTIC	29
2.1. Contexte	29
2.1.1. Définition et origine du surdiagnostic	29
2.1.2. Conséquences du surdiagnostic.....	30
2.1.3. Des données épidémiologiques évoquent la présence de surdiagnostic..	31
2.2. Revue de la littérature des méthodes d'estimation du surdiagnostic.....	33
2.2.1. Types de méthodes	33
2.2.1.1. Classification des méthodes	34
2.2.1.2. Problématique commune aux différentes méthodes.....	35
2.2.1.3. Méthodes basées sur les taux d'incidence annuels.....	36
2.2.1.4. Méthodes basées sur les incidences cumulées	40
2.2.1.5. Méthodes basées sur les taux de détection et les taux de cancers de l'intervalle	44
2.2.2. Estimation du surdiagnostic dans la littérature	48
2.2.2.1. Méthodes basées sur les taux d'incidence annuels.....	48
2.2.2.2. Méthodes basées sur l'incidence cumulée	49
2.2.2.3. Méthodes basées sur les taux de détection et les taux de cancers de l'intervalle	50

2.3.	Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère	52
2.3.1.	Problématique.....	52
2.3.2.	Méthodes	53
2.3.2.1.	Modèle.....	53
2.3.2.2.	Analyse ABC.....	62
2.3.3.	Résultats	65
2.3.3.1.	Distribution a posteriori des paramètres.....	66
2.3.3.2.	Estimation du surdiagnostic	69
2.3.4.	Discussion.....	73
2.3.4.1.	Résultat principal.....	73
2.3.4.2.	Points forts de la méthode	73
2.3.4.3.	Points faibles de la méthode.....	74
2.3.4.4.	Comparaisons avec les autres études	76
2.4.	Comparaison des méthodes d'estimation du surdiagnostic sur données simulées	78
2.4.1.	Problématique.....	78
2.4.2.	Méthodes	80
2.4.2.1.	Modèles de simulation	80
2.4.2.2.	Estimation du surdiagnostic	87
2.4.3.	Résultats	89
2.4.3.1.	Variation du nombre de cancers selon la durée de la phase pré-clinique, la participation et le risque de cancer	89
2.4.3.2.	Estimation du surdiagnostic	93
2.4.4.	Discussion.....	96
2.4.4.1.	Méthodes basées sur les taux d'incidence annuels.....	96
2.4.4.2.	Méthodes basées sur l'incidence cumulée	98
2.4.4.3.	Méthodes basées sur les taux de détection	99
3.	LA PARTICIPATION DES FEMMES AU DEPISTAGE APRES UN RESULTAT FAUX POSITIF	100
3.1.	Contexte	100
3.2.	Méthodes	101
3.2.1.	Classification ACR.....	101
3.2.2.	Population étudiée	102
3.2.3.	Enregistrement des données	103
3.2.4.	Analyses statistiques.....	104

3.3.	Résultats	104
3.3.1.	Caractéristiques de la population	104
3.3.2.	Participation lors de la vague suivante de dépistage.....	105
3.3.3.	Participation lors d'une des deux vagues suivantes de dépistage	107
3.4.	Discussion.....	108
3.4.1.	Participation selon le résultat négatif ou faux positif de la mammographie.....	108
3.4.2.	Participation selon la procédure diagnostique utilisée	110
3.4.3.	Limites	111
3.5.	Conclusion.....	111
4.	EVALUATION DE L'INCIDENCE DES CANCERS DE L'INTERVALLE APRES L'INTRODUCTION DE LA MAMMOGRAPHIE DE DEPISTAGE A DEUX INCIDENCES	113
4.1.	Contexte	113
4.1.1.	Les cancers de l'intervalle	113
4.1.2.	Problématique.....	113
4.2.	Méthodes	114
4.2.1.	Population étudiée	114
4.2.2.	Procédures de dépistage.....	114
4.2.3.	Enregistrement des données	115
4.2.4.	Analyses statistiques.....	115
4.3.	Résultats	117
4.3.1.	Taux de rappel.....	117
4.3.2.	Taux de détection	117
4.3.3.	Cancers de l'intervalle	118
4.4.	Discussion.....	121
4.4.1.	Comparaison avec les autres études	121
4.4.2.	Limites	122
4.5.	Conclusion.....	124
5.	CONCLUSION GENERALE	125
6.	ANNEXES : ARTICLES PUBLIES	127
6.1.	Incidence des cancers de l'intervalle	127
6.2.	Faux positifs.....	132
7.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	140

Valorisation des travaux de thèse

Articles publiés

- Seigneurin A, Exbrayat C, Labarère J, Colonna M. Comparison of interval breast cancer rates for two-versus single-view screening mammography: a population-based study. *Breast*. 2009 Oct;18(5):284-8.
- Seigneurin A, Exbrayat C, Labarère J, Delafosse P, Poncet F, Colonna M. Association of diagnostic work-up with subsequent attendance in a breast cancer screening program for false-positive cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May;127(1):221-8.

Article soumis

- Seigneurin A, François O, Labarère J, Oudeville P, Monlong J, Colonna M. Estimates of overdiagnosis in breast cancer screening with mammography: a population-based study.

Table des illustrations

Figures

Figure 1. Date de diagnostic et de décès pour un cancer dépisté ou diagnostiqué avant l'apparition de signes cliniques.....	17
Figure 2. Modalités pratiques du programme de dépistage organisé en France (D'après Duport et al. ¹⁷).....	18
Figure 3. Evolution schématique de la taille des tumeurs au cours du temps. Adapté de Welch ⁸⁷	30
Figure 4. Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein chez les femmes entre 1980 et 2005 en France (Taux standardisés sur la population mondiale). D'après Belot et al. ²	31
Figure 5. Stratégie de recherche des articles publiés décrivant une méthode d'estimation du surdiagnostic.....	33
Figure 6. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur les taux d'incidence annuels : estimation de l'incidence attendue sans dépistage par extrapolation.....	37
Figure 7. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur l'incidence cumulée : incidence cumulée pour des cohortes de femmes invitées au dépistage et non invitées.	40
Figure 8. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur l'incidence cumulée : cohortes de femmes invitées à trois vagues ou une seule vague de dépistage dans la méthode de Zahl et al. ⁷¹	41
Figure 9. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur les taux de détection et les taux d'incidence des cancers de l'intervalle : données nécessaires pour l'estimation des paramètres des modèles.	44
Figure 10. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur les taux de détection et les taux d'incidence des cancers de l'intervalle : histoire naturelle du cancer du sein selon le modèle de Olsen et al. ⁵⁶	45
Figure 11. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur les taux de détection et les taux d'incidence des cancers de l'intervalle : histoire naturelle du cancer du sein selon le modèle de Yen et al. ⁵⁷	46
Figure 12. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : sous modèle de la survenue des cancers et de leur histoire naturelle.....	54
Figure 13. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : sous modèle des dates de décès.....	55
Figure 14. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : sous modèle de la participation au dépistage.	55
Figure 15. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie pour les femmes nées entre 1900 et 1956.....	57
Figure 16. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : types de phases pré-cliniques et cliniques des cancers simulés.....	58

Figure 17. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distributions utilisées pour déterminer l'âge au début de la phase pré-clinique.	58
Figure 18. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distributions utilisées pour les temps de séjour en phase pré-clinique.....	59
Figure 19. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : étapes de la réalisation des 100 000 simulations.	64
Figure 20. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : acceptation des jeux de données simulés selon le seuil de tolérance.....	64
Figure 21. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : taux d'incidence médians prédits, taux d'incidence obtenus dans la meilleure simulation et taux observés de cancer du sein parmi les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006 en Isère.	66
Figure 22. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distributions a priori et a posteriori des paramètres du modèle principal.	67
Figure 23. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distribution prédictive a posteriori du surdiagnostic parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués après l'apparition de signes cliniques ou dépistés par mammographie chez les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006.....	69
Figure 24. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distribution prédictive a posteriori du surdiagnostic parmi l'ensemble des cancers dépistés par mammographie chez les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006.....	69
Figure 25. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distribution prédictive a posteriori du surdiagnostic (%) parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués après l'apparition de signes cliniques ou dépistés par mammographie chez les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006. Distributions obtenues en moyennant les résultats de chacun des modèles selon leur probabilité a posteriori.....	72
Figure 26. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distribution prédictive a posteriori du surdiagnostic (%) parmi l'ensemble des cancers dépistés par mammographie chez les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006. Distributions obtenues en moyennant les résultats de chacun des modèles selon leur probabilité a posteriori.	72
Figure 27. Simulation de données pour étudier l'impact d'un dépistage sur les taux d'incidence annuels, l'incidence cumulée et les taux de détection : âge au début de la phase pré-clinique.	82
Figure 28. Simulation de données pour étudier l'impact d'un dépistage sur les taux d'incidence annuels, l'incidence cumulée et les taux de détection : histoire naturelle des cancers.....	82
Figure 29. Simulation de données pour étudier l'impact d'un dépistage sur les taux d'incidence annuels, l'incidence cumulée et les taux de détection : distributions utilisées pour les temps de séjour en phase pré-clinique.....	83

Figure 30. Simulation de données pour évaluer les méthodes d'estimation du surdiagnostic basées sur les taux d'incidence annuels et sur l'incidence cumulée : risque cumulé de cancer du sein pour les différentes cohortes de naissance.....	85
Figure 31. Simulation de données pour évaluer les méthodes d'estimation du surdiagnostic basées sur les taux d'incidence annuels et sur l'incidence cumulée : phases pré-cliniques et cliniques des cancers simulés.....	85
Figure 32. Simulation de données pour évaluer les méthodes d'estimation du surdiagnostic basées sur les taux d'incidence annuels et sur l'incidence cumulée : distribution de la sensibilité de la mammographie (Distribution bêta (31,5 ; 3,5)).....	86
Figure 33. Simulation des taux d'incidence annuels en fonction de la durée des phases pré-cliniques, de la sensibilité de la mammographie et des taux de participation.....	90
Figure 34. Simulation de l'incidence cumulée en fonction de la durée des phases pré-cliniques, de la sensibilité, des taux de participation et du risque cumulé de cancer au cours de la vie.	91
Figure 35. Simulation des taux de détection pour 10 000 mammographies de vague prévalente en fonction du risque cumulé de cancer, du temps de séjour en phase pré-clinique, de la sensibilité, et du taux de participation.....	92
Figure 36. Simulation des taux de détection pour 10 000 mammographies de vague incidente en fonction du risque cumulé de cancer, du temps de séjour en phase pré-clinique, de la sensibilité, et du taux de participation.....	93
Figure 37. Participation des femmes au dépistage après un résultat faux positif : population étudiée.	103

Tableaux

Tableau 1. Essais randomisés contrôlés ayant évalué l'efficacité de la mammographie de dépistage. (D'après Humphrey et al. ¹⁴).....	22
Tableau 2. Estimation du surdiagnostic par les méthodes basées sur les taux d'incidence annuels.....	51
Tableau 3. Estimation du surdiagnostic par les méthodes basées sur les taux d'incidence cumulés.....	51
Tableau 4. Estimation du surdiagnostic par les méthodes basées sur les taux de détection.	51
Tableau 5. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distributions des temps de séjour en phase pré-clinique des tumeurs évolutives pour les 6 différents modèles étudiés.....	62
Tableau 6. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distributions a priori et estimations a posteriori des paramètres du modèle principal.	68
Tableau 7. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : estimation prédictive a posteriori de la proportion de surdiagnostic parmi les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006 pour les cancers in situ.....	70

Tableau 8.	Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : estimation prédictive a posteriori de la proportion de surdiagnostic parmi les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006 pour les cancers invasifs.	70
Tableau 9.	Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : facteur de Bayes calculé pour les six modèles.	71
Tableau 10.	Caractéristiques des jeux de données simulés pour étudier l'impact d'un dépistage sur les taux d'incidence annuels, l'incidence cumulée et les taux de détection.	83
Tableau 11.	Caractéristiques des jeux de données simulés pour évaluer les méthodes d'estimation du surdiagnostic basées sur les taux d'incidence annuels et sur l'incidence cumulée.	86
Tableau 12.	Estimation du surdiagnostic par des méthodes basées sur les taux d'incidence annuels et l'incidence cumulée, sur des données simulées.	95
Tableau 13.	Comparaison des caractéristiques des femmes éligibles pour participer à la vague suivante de dépistage organisé (n = 18 073) selon la catégorie ACR de la mammographie index.	105
Tableau 14.	Comparaison des caractéristiques des femmes éligibles pour participer aux deux vagues suivantes de dépistage organisé (n = 15 139) selon la catégorie ACR de la mammographie index.	105
Tableau 15.	Participation lors de la vague suivante de dépistage (n = 18 073).	106
Tableau 16.	Odds ratios non ajustés et ajustés (intervalle de confiance à 95%) de la participation lors de la vague suivante de dépistage (n = 18 073).	107
Tableau 17.	Participation lors d'une des deux vagues suivantes de dépistage (n = 15 139).	107
Tableau 18.	Odds ratios non ajustés et ajustés (intervalle de confiance à 95%) de la participation lors des deux vagues suivantes de dépistage (n = 15 139).	108
Tableau 19.	Taux de rappel, de détection, et d'incidence des cancers de l'intervalle pour les mammographies comportant un ou deux clichés par sein.	119
Tableau 20.	Taux de rappel, de détection, et d'incidence des cancers de l'intervalle pour les mammographies prévalentes comportant un ou deux clichés par sein.	119
Tableau 21.	Taux de rappel, de détection, et d'incidence des cancers de l'intervalle pour les mammographies incidentes comportant un ou deux clichés par sein.	120
Tableau 22.	Risques relatifs ajustés (intervalle de confiance à 95%) associés aux cancers de l'intervalle à 12 mois ou 24 mois.	120

1. Contexte et objectif

1.1. Données épidémiologiques du cancer du sein

1.1.1. Incidence et mortalité

Le cancer du sein arrive dans le monde en première position en termes d'incidence et de mortalité parmi les différentes localisations cancéreuses chez les femmes ¹. Le nombre total de nouveaux cancers chez la femme en 2005 en France était estimé à 140 000. Le cancer du sein avec près de 50 000 nouveaux cas, soit un taux brut de 159,2 pour 100 000, représentait plus du tiers de ces nouveaux cas ². Le nombre estimé de décès par cancer du sein en 2005 était d'environ 11 200, ce qui plaçait le cancer du sein en première position pour la fréquence des décès par cancer.

L'incidence du cancer du sein a augmenté au cours des dernières décennies dans la plupart des pays ¹. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale en France a presque doublé entre 1980 et 2005, passant de 56,8 à 101,5 pour 100 000 ². Cependant, une diminution de l'incidence du cancer du sein a été observée aux États-Unis entre 2001 et 2003 chez les femmes âgées de 50 à 70 ans ³. En France, les données issues des Affections de Longue Durée de l'assurance maladie avaient suggéré une diminution de l'incidence du cancer du sein à partir de 2004 pour les femmes âgées de plus de 50 ans ⁴, ce qui a été confirmé par les données des registres des cancers ⁵.

Les projections pour l'année 2010 estiment à plus de 52 000 le nombre de nouveaux cas de cancers du sein, et à plus de 11 000 le nombre de décès par cancer du sein ⁶.

1.1.2. Les facteurs de risque et les facteurs protecteurs

Severi et Baglietto ⁷ ont réalisé en 2009 une revue de la littérature des facteurs de risque et des facteurs protecteurs du cancer du sein invasif.

1.1.2.1. Facteurs de risque

Les facteurs de risque suivants ne sont pas nécessairement des facteurs causaux. Certains d'entre eux sont des marqueurs de l'exposition à d'autres facteurs de risque, qu'ils soient connus ou inconnus :

- Le sexe féminin.
- L'augmentation de l'âge.
- Résider dans un pays d'Amérique du nord, d'Europe, en Australie, en Nouvelle-Zélande par rapport à résider en Afrique ou en Asie.
- Des antécédents familiaux et des anomalies génétiques :
 - Mutations BRCA1, BRCA2, ATM ou p53.
 - Mutations CHEK2.
 - Avoir deux parents ou plus au premier degré atteints d'un cancer du sein.
 - Avoir un parent au premier degré ou plusieurs parents au second degré atteints d'un cancer du sein.
- Des pathologies mammaires :
 - Un antécédent de cancer du sein in situ.
 - Une densité mammaire importante.
 - Une hyperplasie mammaire atypique canalaire.
 - Une pathologie mammaire bénigne proliférante sans atypie.
- Des facteurs liés à la vie reproductive :
 - L'âge lors de la première menstruation inférieur à 12 ans.
 - L'âge de la ménopause supérieur à 55 ans.

- Des hormones exogènes ou endogènes :
 - Une concentration sanguine élevée d'androgènes et pour les femmes ménopausées, une concentration sanguine élevée d'œstrogène, d'IGF-1 ou de IGFBP-3.
 - Arrêt d'une prise de contraception orale depuis moins de 10 ans.
 - Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (œstrogène et progestatif).
- La taille et les facteurs liés au style de vie :
 - Une taille supérieure à 175 cm.
 - Un Body Mass Index supérieur à 25 kg/m² pour le risque de cancer après la ménopause.
 - Consommer quotidiennement au moins trois boissons alcoolisées.
- Les antécédents médicaux :
 - Un antécédent de radiothérapie pour une maladie de Hodgkin avant l'âge de 30 ans.
 - Une exposition in utero au diethylstilbestrol.
 - Un antécédent de cancers d'autres organes : ovaire, thyroïde, endomètre, colon, mélanome.
- Exposition environnementale :
 - Exposition aux radiations ionisantes à haute dose avant l'âge de 20 ans.

1.1.2.2. Facteurs protecteurs

Les facteurs protecteurs mis en évidence sont les suivants :

- Des facteurs liés à la vie reproductive :
 - Avoir accouché au moins une fois par rapport à n'avoir jamais accouché
 - Avoir accouché au moins quatre fois par rapport à n'avoir accouché qu'une seule fois
 - L'âge à la première naissance inférieur à 25 ans.
 - Avoir allaité pendant au moins 12 mois.

- Des hormones exogènes :
 - Prise de Tamoxifène pendant plus de 5 années.
 - Prise de Raloxifène.
- Des facteurs liés au style de vie :
 - Un Body Mass Index supérieur à 31 kg/m² pour le risque de cancer avant la ménopause.
 - Pratiquer une activité physique pendant au moins deux heures par semaine.

Severi et Baglietto ⁷ notent que la plupart des facteurs de risque du cancer du sein sont associés à des augmentations modérées du risque : les risques relatifs de cancer du sein chez les femmes exposées par rapport aux femmes non exposées sont majoritairement compris entre 1,5 et 2,0.

1.2. Prévention du cancer du sein

1.2.1. Prévention primaire

La mise en place d'une stratégie de prévention primaire apparaît difficile en raison des différents points suivants :

- L'origine multifactorielle et non complètement élucidée du cancer du sein.
- L'ampleur du risque entraîné par chacun des facteurs de risque est faible.
- Certains facteurs de risque ne sont pas accessibles à des mesures de prévention comme les facteurs liés à la vie reproductive.

Les messages généraux de prévention incitant à la pratique d'une activité physique régulière, à éviter l'obésité, à limiter la consommation d'alcool pourraient contribuer à limiter le nombre de cancers du sein. L'efficacité de tels messages est néanmoins difficile à quantifier.

1.2.2. Prévention secondaire

Les cliniciens ont dès la fin du 19^{ème} siècle observé que le diagnostic d'un cancer à un stade d'extension limité permettait de proposer un traitement curatif ^{8;9}. Ceci a conduit à l'hypothèse que la détection d'un cancer à un stade pré-clinique permettrait de le traiter avec davantage de chances de guérison.

Le cancer du sein remplit les principaux critères établis par l'Organisation Mondiale de la Santé ¹⁰ laissant présager qu'un programme de dépistage serait bénéfique ^{1;11;12} :

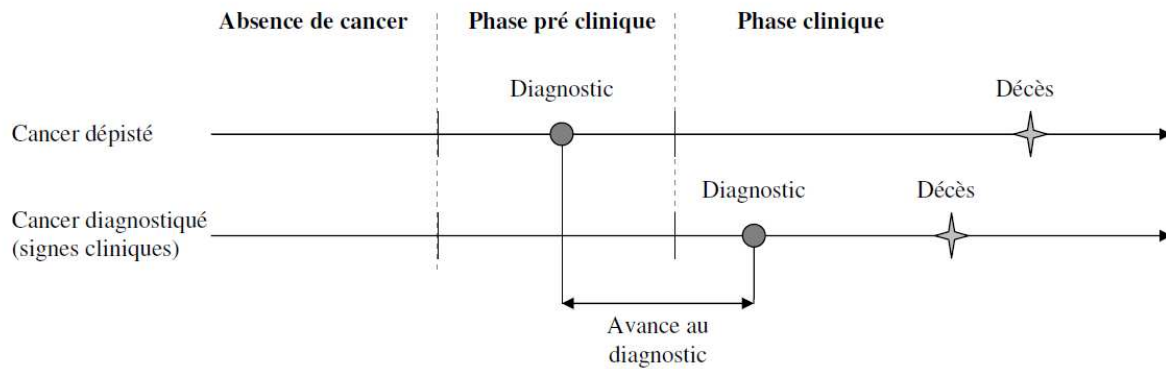
- Le cancer du sein est un problème important de santé publique puisqu'il arrive en première position en termes d'incidence et de mortalité par cancer chez les femmes dans la plupart des pays.
- Les moyens diagnostiques appropriés sont disponibles pour poursuivre les investigations des résultats positifs de la mammographie.
- Bien que l'histoire naturelle ne soit pas totalement connue, l'existence d'une phase asymptomatique est bien établie.
- Le test de dépistage par mammographie est efficace, non délétère et acceptable par la population.
- Le traitement repose sur la radiothérapie, la chirurgie, l'hormonothérapie, et la chimiothérapie, et il doit être plus efficace lorsqu'il est appliqué à un cancer de stade précoce qu'à un cancer de stade tardif.

Malgré l'existence de controverses ¹³, la capacité du dépistage par mammographie à entraîner une diminution de la mortalité a été démontrée par des essais randomisés ¹⁴ et des programmes de dépistage mis en place dans la population générale ¹⁵.

1.3. Le dépistage du cancer du sein par mammographie

Le dépistage consiste à détecter les cancers au cours de leur phase pré-clinique au moment où ils sont plus accessibles à un traitement curatif efficace (Figure 1).

Figure 1. Date de diagnostic et de décès pour un cancer dépisté ou diagnostiqué devant l'apparition de signes cliniques.



1.3.1. Le programme organisé de dépistage

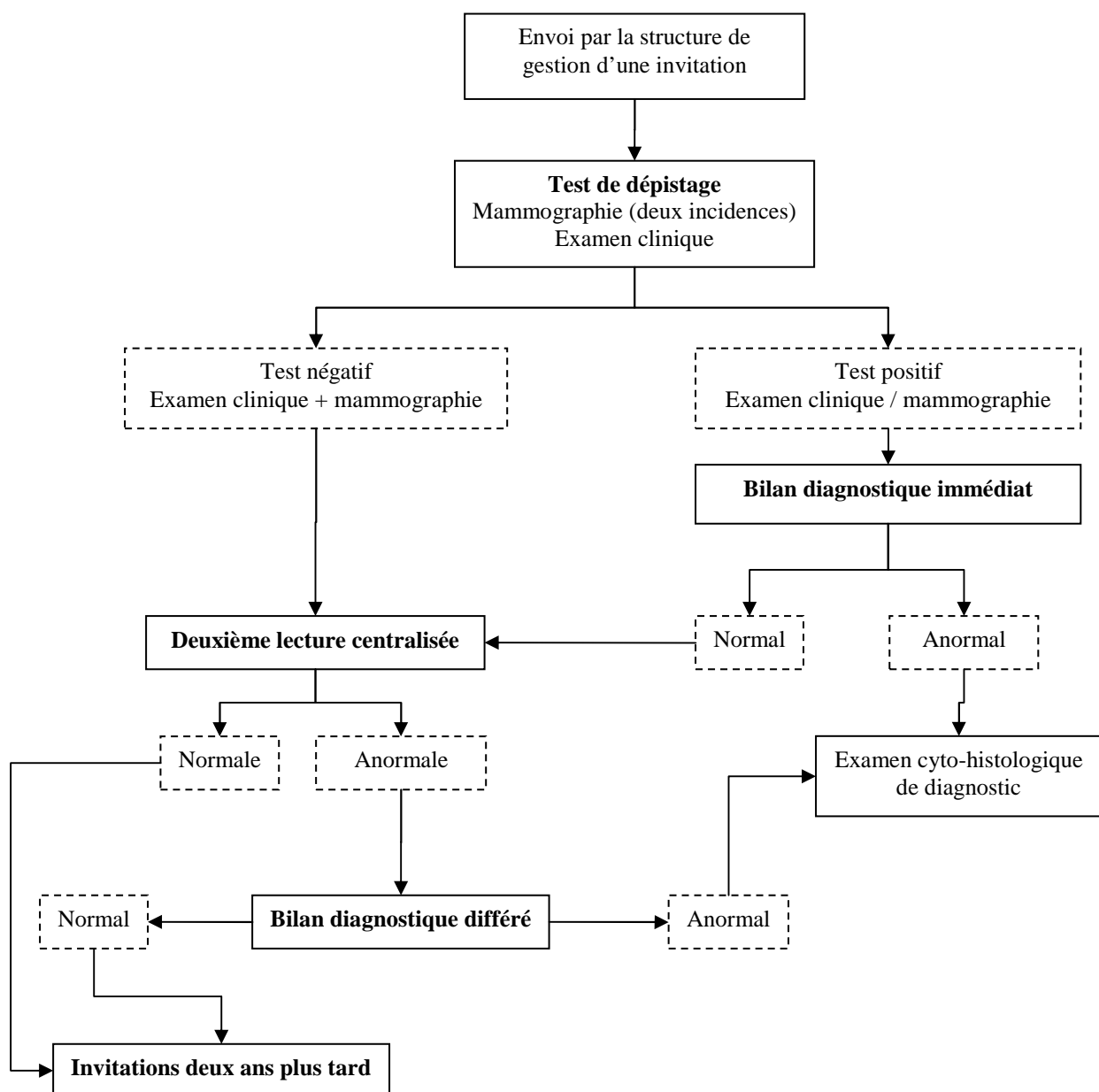
Plusieurs programmes expérimentaux de dépistage organisé du cancer du sein par mammographie ont été mis en place en France dès la fin des années 1980. Le département de l'Isère a fait partie des premiers départements concernés par le dépistage organisé avec la mise en place en 1991 d'un programme pilote de dépistage organisé du cancer du sein, sous l'égide de l'Office De Lutte contre le Cancer (ODLC).

Le programme s'adressait aux femmes âgées de 50 à 69 ans et la périodicité des invitations au dépistage était de 30 mois. Les tests de dépistage consistaient en la réalisation d'un cliché de mammographie (oblique externe) sans examen clinique préalable. Les mammographies considérées positives ou négatives en première lecture étaient systématiquement relues en deuxième lecture ¹⁶.

Le programme de dépistage organisé a été généralisé à l'ensemble des départements français au début de l'année 2004. Un cahier des charges national a précisé les modalités de ce programme (Figure 2) ¹⁷. Les femmes âgées de 50 à 74 ans affiliées ou ayant droit d'affiliés à un régime obligatoire d'assurance maladie sont invitées à réaliser tous les deux ans un test de dépistage. Celui-ci comprend un examen clinique réalisé par le médecin radiologue et une

mammographie comprenant deux clichés par sein (face et oblique externe), plus un cliché complémentaire si nécessaire. Un bilan diagnostique immédiat est réalisé par le radiologue en présence d'un résultat positif de la mammographie. Une deuxième lecture systématique des clichés est réalisée uniquement en cas d'interprétation normale lors de la première lecture. Ce bilan comporte une échographie ou la réalisation de clichés supplémentaires. Le programme garantit un égal accès au dépistage sur l'ensemble du territoire et fait bénéficier chaque femme de la même garantie de qualité et de prise en charge.

Figure 2. Modalités pratiques du programme de dépistage organisé en France (D'après Dupont et al. ¹⁷).



Le programme fait appel aux structures médicales existantes puisque les mammographies peuvent être réalisées dans les cabinets de radiologie publics et privés. Les radiologues qui participent au programme de dépistage organisé s'engagent à se former, à effectuer un contrôle de qualité de la chaîne de lecture des mammographies de leur cabinet et à transmettre les fiches d'interprétation des mammographies à la structure de gestion, ainsi que les clichés des mammographies qu'ils jugent normaux pour deuxième lecture.

Les structures de gestion coordonnent le programme au niveau local et transmettent les données nécessaires à l'évaluation à l'Institut de Veille Sanitaire.

1.3.2. Le dépistage individuel

La pratique du dépistage du cancer du sein en France se caractérise par la coexistence du programme de dépistage organisé et du dépistage individuel. Le dépistage individuel est réalisé à l'initiative de la femme et de son médecin généraliste, gynécologue ou radiologue, en dehors de toute invitation au dépistage organisé.

Un radiologue peut réaliser des mammographies dans le cadre du dépistage individuel ou dans le cadre du programme de dépistage organisé. Les données du dépistage individuel ne font cependant pas l'objet d'un recueil spécifique, et par conséquent le dépistage individuel n'est pas évalué. Le nombre de femmes concernées, le rythme et la qualité des examens effectués ne sont donc pas connus.

Quelques études spécifiques apportent néanmoins des précisions sur la pratique du dépistage individuel. L'enquête Baromètre Santé réalisée en 2005 en France montrait que 65% des femmes âgées de 50 à 74 ans interrogées déclaraient avoir réalisé une mammographie au cours des deux dernières années ¹⁸. Cette participation déclarée était supérieure aux données nationales françaises concernant la participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein qui était de 44,8% en 2005 ¹⁹. Par ailleurs, les femmes âgées de 40 à 49 ans, exclues des invitations au dépistage organisé, étaient 47% à déclarer avoir réalisé une

mammographie au cours des deux années précédentes. Ces données déclaratives soulignent l'importance de la pratique du dépistage individuel en France.

1.4. L'évaluation du dépistage

L'intérêt d'un programme de dépistage résulte de la balance entre les bénéfices apportés, c'est-à-dire la réduction de la mortalité, et les effets indésirables du programme ²⁰.

1.4.1. Bénéfices

1.4.1.1. Réduction de la mortalité par cancer du sein

Huit essais randomisés ont été réalisés depuis les années 1960 pour évaluer l'efficacité du dépistage du cancer du sein par mammographie (Tableau 1) : quatre essais suédois (Gothenburg ²¹, Stockholm ²², Malmö ²³, et Swedish Two County ²⁴), deux essais canadiens (Canadian National Breast Screening Study un ²⁵ et deux ²⁶), un essai américain (Health Insurance Plan ²⁷), et un essai écossais (Edinburgh ²⁸) ¹.

L'estimation provenant de l'essai Swedish Two County concernant le nombre de décès évités grâce au dépistage était de 8,8 décès évités pour 1000 femmes âgées de 50 à 69 ans dépistées pendant 20 ans ²⁹. En considérant le nombre de mammographies réalisées, 88 décès étaient évités pour 100 000 mammographies de dépistage.

Plusieurs méta-analyses ont étudié les données de ces essais randomisés et ont conclu que le dépistage était associé à une réduction de la mortalité par cancer du sein comprise entre 26% ³⁰ et 34% ³¹.

Seule la méta-analyse réalisée par Gotzsche et Olsen, publiée dans trois versions différentes ^{13;32;33}, ne concluait pas à une diminution de la mortalité en présence d'un dépistage du cancer du sein. Selon ces auteurs, des biais importants concernant la randomisation, l'exclusion des patientes après randomisation et la détermination des causes de décès existaient dans six essais. Les résultats de cette méta-analyse ne montraient aucune diminution de la mortalité par

¹ Sept essais randomisés ont été réalisés si l'on considère que les essais Canadiens comptent pour un seul essai.

cancer du sein (risque relatif de 0,97 (IC 95% : 0,82-1,14) à 13 ans) lorsque l'analyse portait sur les résultats des essais considérés comme ayant une qualité méthodologique moyenne ³². La mortalité par cancer du sein était diminuée uniquement lorsque l'analyse était restreinte aux trois études considérées de qualité méthodologique pauvre : risque relatif de 0,68 (IC 95% : 0,58- 0,78) à 13 ans ³². La version de l'analyse ayant mis en commun les données de toutes les études à l'exception de celles classées en « mauvaise qualité méthodologique », retrouvait une mortalité par cancer du sein diminuée avec un risque relatif de 0,80 (IC 95% : 0,71-0,89) à 13 ans ³³. Aucune version de l'analyse ne montrait de diminution de la mortalité globale associée au dépistage du cancer du sein ^{13;32;33}.

Le niveau de preuve de cette méta-analyse a été considéré comme peu élevé par l'expertise réalisée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé ³⁴ en raison du changement du critère de jugement principal entre les essais (mortalité par cancer du sein) et la méta-analyse (mortalité globale) et en raison de l'évaluation de la qualité méthodologique des essais sur des critères discutables.

Deux revues systématiques de la littérature, réalisées par Humphrey et al. ¹⁴ en 2002 et par Nelson et al. ²⁰ en 2009, ont évalué la qualité des huit essais selon les critères établis par l'US Preventive Services Task Force ³⁵. La qualité des essais a été cotée « fair » pour les quatre essais suédois et l'essai américain, « fair or better » pour les deux essais canadiens, et « poor » pour l'essai écossais. Nelson et al. ²⁰ concluaient que le dépistage était associé à une diminution de la mortalité par cancer du sein avec des risques relatifs de 0,86 (0,75-0,99) et 0,68 (0,54-0,87) respectivement pour les femmes âgées de 50 à 59 ans et de 60 à 69 ans.

La plupart des pays occidentaux ont mis en place des programmes de dépistage des cancers du sein ³⁶ et plusieurs études observationnelles ont montré que la mise en place de ces programmes de dépistage dans la population générale était associée à une diminution de la mortalité par cancer du sein ¹⁵.

Tableau 1. Essais randomisés contrôlés ayant évalué l'efficacité de la mammographie de dépistage. (D'après Humphrey et al.¹⁴ et Nelson et al.²⁰)

Essais	Année de début de l'essai	Population	Description de l'essai		Effectif des participantes		Intervention étudiée	Résultat	
			Classes d'âge	Intervalle entre deux invitations	Groupe intervention	Groupe contrôle		Risque relatif associé à la mortalité par cancer du sein (IC 95%)	mortalité toutes causes
HIP ²⁷	1963	Membres du Health Plan à New York (Etats-Unis)	50-64	12 mois	30 239	30 256	Mammographie et examen clinique des seins vs surveillance habituelle	0,79 (0,58 ; 1,06)	0,98
CNBSS-1 ³⁷	1980	Canada 15 centres	40-49	12 mois	25 214	25 216	Mammographie et examen clinique des seins vs surveillance habituelle	0,97 (0,74 ; 1,27)	1,02
CNBSS-2 ³⁸	1980	Canada 15 centres	50-59	12 mois	19 711	19 694	Mammographie et examen clinique des seins vs examen clinique des seins	1,02 (0,78 ; 1,33)	1,06
Edinburgh ²⁸	1978	Patientes de médecins généralistes à Edinburgh (Ecosse)	45-64	24 mois	28 628	26 015	Mammographie et examen clinique des seins vs surveillance habituelle	0,79 (0,60 ; 1,02)	0,8 *
Gothenburg ³⁹	1982	Population féminine née entre 1923 et 1944 résidant à Gothenburg (Suède)	40-59	18 mois	20 724	28 809	Mammographie vs surveillance habituelle	0,76 (0,56 ; 1,04)	0,98
Stockholm ³⁹	1981	Résidante du sud est de Stockholm	40-65	24-28 mois	40 318	19 943	Mammographie vs surveillance habituelle	0,91 (0,65 ; 1,27)	Non rapporté
Malmö ³⁹	1976-1978	Population féminine née entre 1923 et 1944 résidant à Malmö (Suède)	45-70	18-24 mois	21 088	21 195	Mammographie vs surveillance habituelle	0,82 (0,67 ; 1,00)	0,99
Swedish Two County ⁴⁰	1977	Population féminine des contés Ostergotland et Kopparberg (Suède)	40-74	24-33 mois	77 080	55 985	Mammographie vs surveillance habituelle	0,68 (0,59 ; 0,80)	1

Les résultats présentés pour chaque essai sont les plus récents publiés.

* : Risque relatif significativement inférieur à 1

1.4.1.2. Diminution des traitements lourds

Olsen et Gotzsche ³² concluaient à partir de l'analyse des données de certains essais randomisés que le dépistage du cancer du sein par mammographie augmentait le nombre de mastectomies d'environ 20%, principalement parce qu'ils considéraient que certains cancers dépistés n'auraient pas été diagnostiqués si les femmes n'avaient pas participé au dépistage (surdiagnostic).

Cependant, Paci et al. ⁴¹ ont rapporté les évolutions des taux de mastectomies, de chirurgie conservatrice du sein et du taux d'incidence du cancer du sein pendant la période 1990-1996 au cours de laquelle un programme de dépistage a été mis en place à Florence en Italie. Les taux d'incidence des cancers localisés et les taux de chirurgie conservatrice augmentaient au cours de la période avec le nombre de mammographies réalisées chaque année. A l'inverse, le taux de mastectomie diminuait au cours de cette période.

1.4.2. Effets indésirables

1.4.2.1. Surdiagnostic

Le surdiagnostic correspond au dépistage de cancers qui n'auraient pas évolué vers l'apparition de signes cliniques et par conséquent n'auraient jamais été diagnostiqués en l'absence de dépistage.

Les estimations du surdiagnostic sont controversées et varient de moins de 5% ⁴² à près de 36% ⁴³ des cas de cancers diagnostiqués annuellement, selon le type de méthode utilisé et les ajustements réalisés pour prendre en compte les biais.

1.4.2.2. Faux positifs

Les résultats faux positifs correspondent aux résultats de la mammographie classés comme positifs, c'est-à-dire aux anomalies détectées par la mammographie, alors que le bilan complémentaire ou le suivi réalisé conduit à exclure le diagnostic de cancer.

Les données du programme national français de dépistage organisé pour l'année 2008 retrouvaient 4,6% de résultats faux positifs parmi l'ensemble des mammographies réalisées ⁴⁴. Les conséquences des résultats faux positifs sont diverses ⁴⁵ : anxiété générée par l'annonce du résultat positif, préoccupations à propos du cancer du sein, effets indésirables potentiels des examens complémentaires réalisés pour exclure le diagnostic. Avoir reçu un résultat faux positif pourrait être associé à une moindre participation lors de la vague suivante de dépistage ⁴⁵. Parmi les femmes qui ont eu un résultat faux positif, la participation ultérieure au programme de dépistage pourrait être différente selon la procédure diagnostique utilisée pour exclure le diagnostic (surveillance radiologique, biopsie).

1.4.2.3. Cancers de l'intervalle et faux négatifs

Les cancers de l'intervalle sont des cancers diagnostiqués après une mammographie de dépistage négative et avant l'invitation suivante au dépistage. Ils comprennent d'une part des cancers qui sont apparus pendant cet intervalle et d'autre part des cancers présents lors du dépistage mais qui n'ont pas été détectés (résultats faux négatifs). La mise en évidence des résultats faux négatifs est difficile en raison de l'absence de gold standard auquel comparer le résultat de la mammographie, et les cancers de l'intervalle représentent une approximation des résultats faux négatifs.

Wang et al. ⁴⁶ ont analysé les cancers de l'intervalle dans le programme norvégien de dépistage du cancer du sein. Les cancers de l'intervalle étaient de moins bon pronostic que les cancers dépistés avec une proportion plus importante de cancers avec envahissement ganglionnaire et de tumeurs de grade trois. Un essai randomisé anglais a montré une augmentation du nombre de cancers dépistés lorsque des mammographies étaient réalisées avec deux clichés au lieu d'un seul par sein, ce qui suggérait que le nombre de clichés réalisés pouvait faire varier l'incidence des cancers de l'intervalle.

1.4.2.4. Inconfort de la mammographie

Armstrong et al.⁴⁷ ont réalisé une revue systématique de la littérature concernant les bénéfices et les risques du dépistage du cancer du sein par mammographie pour les femmes âgées de 40 à 49 ans. Ils ont identifié 22 études (essais randomisés, études de cohorte ou transversale) ayant investigué la douleur et l'inconfort associés à la mammographie. La prévalence de la douleur variait entre 28% et 77% selon la définition de la douleur retenue et la méthode de mesure employée.

Une étude transversale hollandaise⁴⁸ concernant 945 femmes estimait la prévalence d'une douleur modérée ou sévère lors de la mammographie à 72,9%. Au total, 2,7% des femmes déclaraient que la douleur ressentie lors de la mammographie pourrait les dissuader de participer à la prochaine vague de dépistage.

1.4.2.5. Anxiété et stress

Une revue systématique de la littérature a étudié les conséquences psychologiques négatives (inquiétude générale à propos du cancer du sein ou de la procédure de dépistage, anxiété) du dépistage du cancer du sein par mammographie⁴⁹. Les méthodes de mesure des effets psychologiques étaient hétérogènes des questionnaires validés spécifiquement pour évaluer les conséquences psychologiques du dépistage par mammographie (Psychological Consequences Questionnaire⁵⁰), des questionnaires validés utilisés dans un contexte plus général (Hospital Anxiety and Depression Scale⁵¹, General Health Questionnaire⁵²) ou des questionnaires non validés. Le dépistage n'avait pas de conséquences psychologiques négatives pour les femmes qui avaient un résultat négatif⁴⁹. Par contre, les femmes qui avaient reçu un résultat faux positif lors d'une mammographie présentaient une anxiété supérieure à court terme par rapport aux femmes qui avaient un résultat négatif. Les conséquences psychologiques à long terme étaient en revanche contradictoires.

1.4.2.6. Exposition aux radiations à faibles doses

Yaffe et Mainprize ⁵³ ont prédit le nombre de cancers du sein induits par l'exposition aux radiations reçues lors des mammographies de dépistage. La dose reçue sur chaque sein était estimée à 3,7 mGy ce qui correspondait à la dose moyenne reçue lors de mammographies numériques ⁵⁴. La relation entre la dose reçue et le nombre de cancers du sein induits était obtenue d'après les résultats de Preston et al. ⁵⁵ qui ont étudié huit cohortes de femmes ayant été exposées à de faibles ou de hautes doses de radiations ionisantes. Au total, Yaffe et Mainprize ⁵³ ont estimé que 8175 cancers du sein étaient diagnostiqués entre l'âge de 40 et de 74 ans dans une cohorte de 100 000 femmes. En considérant que cette cohorte participait annuellement au dépistage entre l'âge de 40 et 55 ans puis bi annuellement entre 55 et 74 ans, 86 cancers du sein étaient radio induits et ils entraînaient 11 décès. Le ratio entre le nombre de décès évités par le dépistage et le nombre de décès liés aux cancers radio induits était de 45 (497 décès évités par le dépistage et 11 décès parmi les cancers radio induits) entre 40 et 74 ans.

Les estimations réalisées à partir des données du programme anglais de dépistage retrouvaient un ratio supérieur avec 58 à 182 décès évités par le dépistage pour un décès lié à un cancer radio induit ⁵⁶.

1.5. Objectifs

L'objectif de ce travail était d'évaluer trois aspects du programme de dépistage du cancer du sein à partir des données de la structure de gestion du dépistage des cancers et du Registre du Cancer de l'Isère.

Après ce premier chapitre qui a présenté l'épidémiologie du cancer du sein et le contexte du dépistage, le deuxième chapitre concernera l'évaluation du surdiagnostic dont l'estimation dans la littérature est controversée.

- La première partie introduira la notion de surdiagnostic avec une présentation de ses origines possibles, de ses conséquences et des données épidémiologiques qui font suspecter son existence.
- Une revue de la littérature des méthodes d'estimation du surdiagnostic sera réalisée dans une deuxième partie. Nous décrirons et classerons les méthodes selon les données qu'elles utilisent, les méthodes de calcul du surdiagnostic, et les ajustements réalisés pour prendre en compte les biais. Les estimations du surdiagnostic publiées dans la littérature seront ensuite présentées selon le type de méthode utilisé.
- Dans une troisième partie, le surdiagnostic sera estimé dans le cadre du dépistage du cancer du sein dans le département de l'Isère. Nous développerons une méthode d'estimation du surdiagnostic prenant en compte les principaux biais mis en évidence dans la littérature.
- Dans une quatrième partie, nous analyserons les biais des méthodes d'estimation du surdiagnostic basées sur les taux d'incidence annuels et sur les incidences cumulées, en utilisant des données simulées dans lesquelles la valeur du surdiagnostic et l'histoire naturelle du cancer du sein sont définies.

Le troisième chapitre concernera les résultats faux positifs des mammographies de dépistage. Nous analyserons la participation ultérieure au programme de dépistage des femmes qui ont eu un résultat de mammographie faux positif. Plus particulièrement, la participation ultérieure au programme sera étudiée en fonction de la classification radiologique des mammographies.

Nous analyserons l'incidence des cancers de l'intervalle dans le quatrième chapitre. L'évolution de l'incidence des cancers de l'intervalle après l'introduction de la mammographie de dépistage à deux clichés sera étudiée.

Enfin, dans une conclusion générale, la fréquence des effets indésirables du dépistage sera discutée par rapport à l'effet bénéfique attendu du dépistage, et des perspectives de recherche seront présentées.

2. Le surdiagnostic

2.1. Contexte

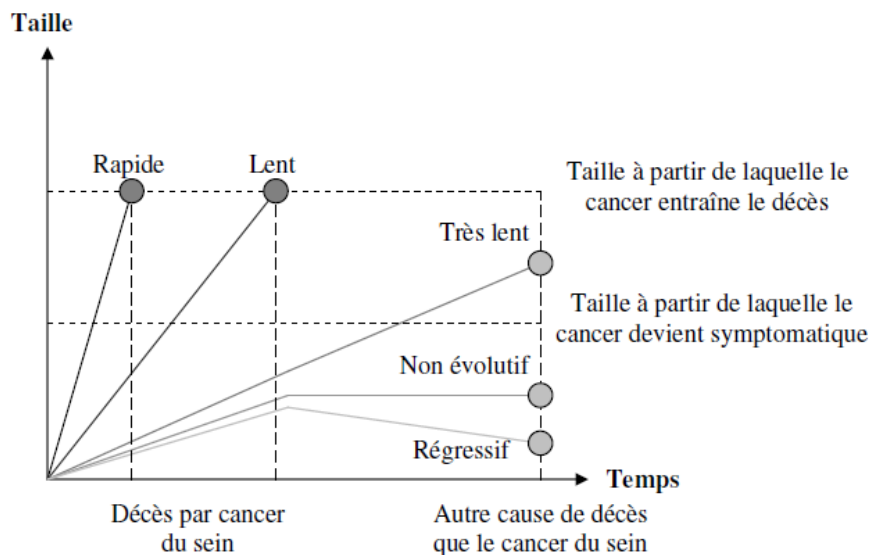
2.1.1. Définition et origine du surdiagnostic

Le surdiagnostic correspond au dépistage de cancers in situ ou invasifs qui n'auraient jamais évolué vers l'apparition de signes cliniques au cours de la vie d'une personne. Par conséquent, ces cancers n'auraient jamais été diagnostiqués en l'absence de participation à un dépistage ⁵⁷.

Deux raisons distinctes peuvent expliquer le surdiagnostic. La première concerne la présence de causes compétitives de décès. Une personne qui présente un cancer évolutif, c'est-à-dire aboutissant à l'apparition de signes cliniques, peut mourir d'une autre cause que le cancer avant que celui-ci ne devienne symptomatique. La deuxième explication concerne l'existence de tumeurs non évolutives ou régressives, c'est-à-dire de tumeurs qui n'évoluent pas vers l'apparition de signes cliniques. L'existence de telles tumeurs s'appuie sur quelques cas rapportés dans la littérature ⁵⁸⁻⁶² ainsi que sur la découverte de mécanismes biologiques qui stopperaient la progression des tumeurs ^{63;64}.

L'hétérogénéité des vitesses de progression des tumeurs est schématisée sur la figure 3. Des évolutions rapides ou lentes des tumeurs aboutissent à l'apparition de signes cliniques de cancer puis à un décès lié au cancer en l'absence de traitement. En revanche, des tumeurs évoluant très lentement ou des tumeurs non évolutives ne donnent pas de signes cliniques au cours de la vie d'une personne. Ces cancers ne sont donc pas diagnostiqués en l'absence de dépistage alors qu'une participation à un dépistage peut amener à les diagnostiquer ⁶⁵.

Figure 3. Evolution schématique de la taille des tumeurs au cours du temps. Adapté de Welch ⁶⁵.



2.1.2. Conséquences du surdiagnostic

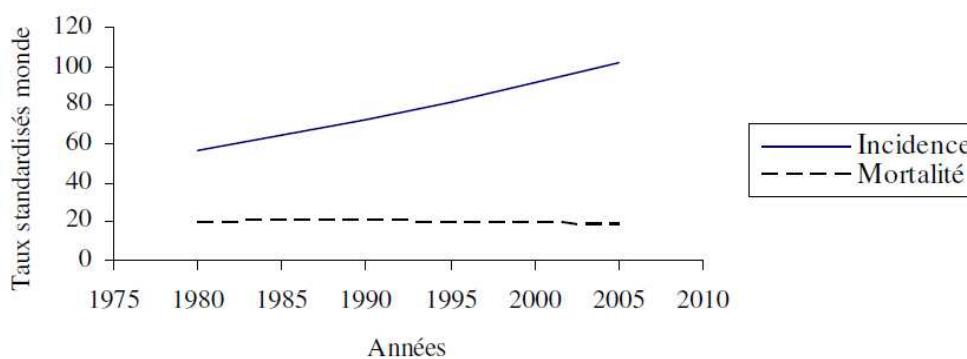
La principale conséquence du surdiagnostic est le sur-traitement ⁶⁶. En l'absence de marqueur biologique pouvant caractériser précisément l'évolutivité des tumeurs, les cliniciens proposent un traitement à l'ensemble des patientes chez qui un cancer du sein a été diagnostiqué. Le sur-traitement fait référence aux effets indésirables des divers traitements (chirurgie, radiothérapie ou hormonothérapie) mis en œuvre chez des femmes qui n'auraient pas été traitées en l'absence de dépistage, et qui par conséquent ne tirent pas de bénéfices du traitement puisque leur cancer serait resté asymptomatique au cours de leur vie. D'autres conséquences du surdiagnostic concernent les problèmes psychologiques et les difficultés sociales liées au diagnostic d'un cancer. Par exemple, une étude canadienne avait pour objectif d'évaluer les conséquences du diagnostic d'un cancer du sein sur l'accès aux assurances parmi une population sans récurrence depuis au moins deux années ⁶⁷. Près de 18% des 378 femmes ayant répondu au questionnaire déclaraient avoir été concernées par le refus d'une souscription d'une assurance vie ou par l'application de sur-primés en raison de leur antécédent de cancer du sein.

2.1.3. Des données épidémiologiques évoquent la présence de surdiagnostic

L'évolution des taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein au cours des dernières décennies a amené la communauté scientifique à s'interroger sur la présence de surdiagnostic dans le cadre du dépistage du cancer du sein ⁶⁵. L'analyse des données françaises ² au cours de la période 1980-2005 a montré une augmentation de l'incidence alors que la mortalité a diminué légèrement (Figure 4). L'augmentation de l'incidence semble avoir concerné des cancers de bon pronostic puisque la mortalité n'a pas suivi la même évolution que l'incidence. Des évolutions similaires ont été constatées dans la plupart des pays occidentaux ^{68;69}. L'interprétation de cette évolution divergente de l'incidence et de la mortalité demeure complexe. Trois hypothèses, non exclusives, sont compatibles avec cette évolution :

- Le dépistage a un effet bénéfique sur la mortalité : le diagnostic des cancers est plus précoce grâce au dépistage et les traitements sont plus efficaces lorsque les tumeurs sont peu étendues ce qui diminue la mortalité.
- L'efficacité des thérapeutiques s'est améliorée : les thérapeutiques utilisées pour traiter les cancers du sein sont devenues plus efficaces au cours du temps.
- Le dépistage entraîne du surdiagnostic : le nombre de cancers diagnostiqués a augmenté au cours de la période en raison du dépistage de tumeurs non évolutives, ou du dépistage de tumeurs évolutives qui n'auraient pas abouti à l'apparition de signes cliniques en raison du décès de la femme d'une autre cause que le cancer.

Figure 4. Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein chez les femmes entre 1980 et 2005 en France (Taux standardisés sur la population mondiale). D'après Belot et al. ².



Plusieurs études ont estimé le surdiagnostic lié au dépistage du cancer du sein à partir des résultats d'essais randomisés ou de programmes de dépistage mis en place dans la population générale. Les estimations du surdiagnostic varient de moins de 5% ⁴² à près de 36% ⁴³ des cas de cancers diagnostiqués annuellement. Ces résultats très variables posent la question des biais inhérents aux différentes méthodes utilisées ⁷⁰.

2.2. Revue de la littérature des méthodes d'estimation du surdiagnostic

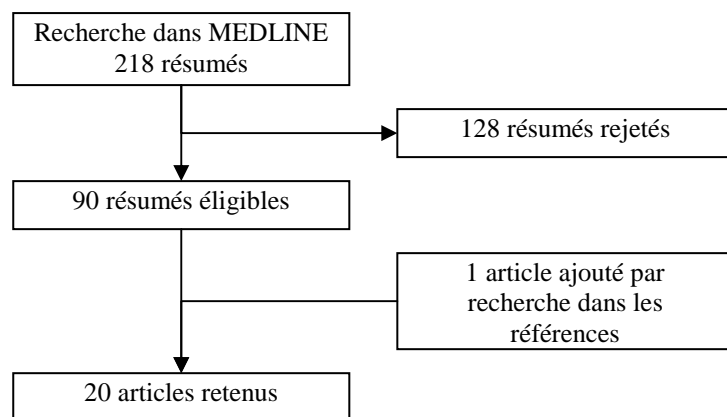
2.2.1. Types de méthodes

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature des articles rapportant une estimation quantitative du surdiagnostic des cancers du sein dans le cadre du dépistage par mammographie, et décrivant la méthode utilisée. Les articles publiés en anglais dans des revues à comité de lecture ont été sélectionnés. Une recherche dans MEDLINE des articles publiés entre le 1^{er} janvier 1980 et le 31 mai 2011 a été réalisée avec les termes suivants :

("overdiagnosis" OR "over-diagnosis" OR "overdetection" OR "over-detection" OR neoplasm regression, spontaneous [MeSH]) AND breast cancer.

Cette recherche a identifié 218 articles. La lecture des différents résumés puis des articles entiers a permis de retenir 20 articles qui décrivaient une méthode d'estimation quantitative du surdiagnostic dans le cadre du dépistage du cancer du sein. Un article a été ajouté après la consultation des références des articles précédemment identifiés (Figure 5).

Figure 5. Stratégie de recherche des articles publiés décrivant une méthode d'estimation du surdiagnostic.



Les données sur le design de l'étude, la méthode de calcul du surdiagnostic et les estimations du surdiagnostic ont été extraites pour chacune des 20 études retenues.

2.2.1.1. Classification des méthodes

Biesheuvel a proposé de classer les méthodes en trois grandes catégories ⁷⁰ :

- Le premier type de méthode consiste à comparer les taux d'incidence annuels de cancer du sein dans une population invitée au dépistage et dans une population non invitée.
- Le second type de méthode compare l'incidence cumulée de cancers du sein dans une cohorte de femmes invitée au dépistage et dans une cohorte de femmes non invitée.
- Les autres méthodes sont basées sur la modélisation de l'histoire naturelle du cancer du sein. Certaines méthodes utilisent des modèles de Markov ^{71;72} et d'autres sont basées sur des simulations ⁷³.

Depuis la publication de l'article de Biesheuvel ⁷⁰, de nouvelles méthodes ont été décrites dont certaines sont difficilement classables dans l'une de ces catégories. Ainsi, la méthode publiée par Martinez-Alonso ⁷⁴ utilise les taux d'incidence cumulés de cancer du sein pour différentes cohortes de femmes avec une modélisation de l'histoire naturelle de la maladie.

Nous proposons donc de classer les méthodes en trois catégories selon le type de données qu'elles utilisent :

- Les taux d'incidence annuels de cancer du sein dans une population.
- Les incidences cumulées de cancer du sein parmi différentes cohortes de naissances.
- Les taux de détection et les taux d'incidence des cancers de l'intervalle pour les premières et deuxièmes vagues de participation au dépistage.

2.2.1.2. Problématique commune aux différentes méthodes

Les différentes méthodes répertoriées dans la littérature pour estimer le surdiagnostic ont pour point commun d'utiliser un nombre de cancer observé dans une population invitée au dépistage. Certaines méthodes comparent ces données à celles d'un groupe contrôle dont la population n'est pas invitée au dépistage. En l'absence de groupe contrôle, une estimation du nombre de cancers attendus en l'absence de dépistage doit être réalisée. Par ailleurs, l'histoire naturelle du cancer du sein, et notamment la durée de séjour en phase pré-clinique, est modélisée par certains auteurs.

L'augmentation de l'incidence du cancer du sein constatée en présence d'un dépistage peut s'expliquer par différents phénomènes ⁷⁵ :

1. L'évolution de l'incidence du cancer du sein liée à l'évolution de la fréquence des facteurs de risque du cancer du sein.
2. Le dépistage de cancers prévalents occultes lors de la mise en place du dépistage.
3. L'augmentation périodique du nombre de cancers diagnostiqués lors des vagues de dépistage.
4. L'effet de l'avance au diagnostic qui implique un excès continu des taux spécifiques de l'âge pour les classes d'âge cibles du dépistage, puisque l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge. Par exemple, si l'avance au diagnostic moyenne est de deux ans et que la participation au dépistage est importante, l'incidence à l'âge de 52 ans en l'absence de dépistage sera observée à l'âge de 50 ans lorsque les femmes sont invitées au dépistage.
5. L'effet de vague prévalente pour les femmes débutant leur participation au dépistage explique une augmentation de l'incidence parmi la classe d'âge la plus jeune de la classe d'âge cible du dépistage.
6. L'existence de surdiagnostic.

Un ajustement inadéquat pour les différents facteurs influençant le nombre de cancers diagnostiqués en présence d'un dépistage pourra ainsi être à l'origine d'une estimation biaisée du surdiagnostic. Trois facteurs sont à prendre en compte pour estimer le surdiagnostic de façon non biaisée : l'avance au diagnostic, l'estimation du risque sous jacent de cancer, c'est-à-dire indépendant de l'effet du dépistage, et la participation au dépistage ⁷⁰.

2.2.1.3. Méthodes basées sur les taux d'incidence annuels

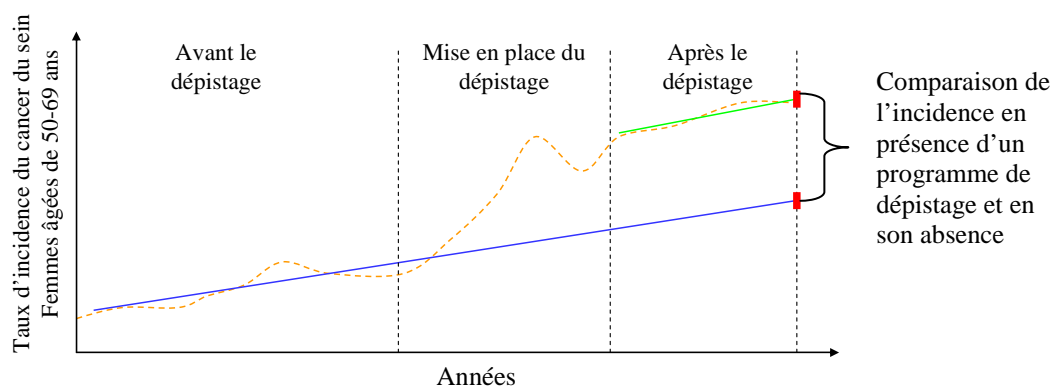
Principe général

Les taux d'incidence annuels en présence du dépistage et en l'absence de celui-ci sont comparés dans la classe d'âge cible du dépistage. La différence d'incidence constatée est la conséquence du dépistage et reflète en partie le surdiagnostic.

Cependant, l'interprétation des différences de taux d'incidence entre deux populations est délicate en raison du rôle important joué par plusieurs facteurs dans les changements des taux d'incidence annuels observés lorsqu'une population est invitée à un dépistage ⁷⁶. L'avance au diagnostic doit notamment être prise en compte et le risque de cancer du sein sous jacent doit être estimé correctement ⁷⁶. Un ajustement inexact pour ces différents facteurs peut aboutir à surestimer ou sous estimer le surdiagnostic ⁷⁰.

Le taux d'incidence annuel en l'absence de dépistage peut être obtenu à partir des données d'une population non invitée au dépistage comme c'est le cas avec le groupe contrôle d'un essai randomisé ²⁹. En l'absence de population contrôle non invitée au dépistage, l'incidence attendue sans dépistage doit être estimée par extrapolation de l'incidence d'une période précédant la mise en place du dépistage (Figure 6).

Figure 6. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur les taux d'incidence annuels : estimation de l'incidence attendue sans dépistage par extrapolation.



Une autre approche consiste à recourir à des simulations pour reproduire les courbes d'incidence observées en présence du dépistage. Fryback et al.⁷⁷ ont développé un modèle stochastique de simulation de données pour reproduire les courbes d'incidence et de mortalité du cancer du sein. Plusieurs sous-modèles étaient définis pour simuler l'effectif de la population, l'histoire naturelle de la maladie, le diagnostic et le traitement. De Koning⁷⁸ et al. ont utilisé le modèle de simulation MISCAN qui modélisait l'histoire naturelle du cancer du sein par différents états : une absence de cancer puis des phases pré-cliniques (carcinome canalaire in situ, T1a, 1b, 1c, T2+) suivies de phases cliniques (carcinome canalaire in situ, T1a, 1b, 1c, T2+).

Calcul de l'incidence attendue en l'absence de dépistage

Extrapolation de l'incidence attendue sans dépistage

L'extrapolation de l'incidence attendue en l'absence de dépistage pouvait être effectuée par une régression linéaire⁷⁹ ou une régression de Poisson^{29;80;81} réalisée sur les années précédant la mise en place du dépistage. Certaines méthodes présentaient néanmoins des particularités :

- Morrell⁸² extrapolait l'incidence de la période précédant la mise en place du dépistage avec un ajustement réalisé pour trois facteurs de risque de cancer du sein : l'obésité, l'utilisation du traitement hormonal substitutif de la ménopause et la nulliparité.

Par ailleurs, une autre méthode consistait à interpoler l'incidence des classes d'âge cible du dépistage (50-69 ans) à partir d'une régression linéaire réalisée sur les données des femmes des classes d'âge non invitées au dépistage.

- L'évolution de l'incidence du cancer du sein en l'absence de dépistage était obtenue à partir d'un modèle âge-période-cohorte dont les résultats étaient utilisés par l'ensemble des modèles du consortium CISNET ⁷⁸.

Utilisation des données d'un groupe contrôle

- Duffy et al. ²⁹ ont utilisé les données de l'essai randomisé suédois Two-County pour estimer le surdiagnostic. Le groupe dépistage était invité à une vague prévalente et deux vagues incidentes. Cet essai avait la particularité de proposer une invitation au dépistage dans le groupe contrôle six ou sept années après la date de la randomisation. L'incidence attendue en l'absence de dépistage était estimée par une régression de Poisson réalisée sur les données du groupe contrôle. Deux corrections étaient réalisées afin de prendre en compte d'une part l'âge plus élevé de la population du groupe contrôle lors de la vague prévalente de dépistage, et d'autre part l'augmentation de l'incidence au cours des années.

Ajustement pour l'avance au diagnostic

Les ajustements proposés pour l'avance au diagnostic étaient variables.

- Duffy et al. ²⁹ et Jorgensen et al. ⁷⁹ corrigeaient l'avance au diagnostic lorsqu'il existait un déficit compensatoire d'incidence dans la classe d'âge immédiatement supérieure à la classe d'âge cible du dépistage.
- Les années correspondant au début du programme de dépistage pouvaient être exclues ⁷⁹ ou non afin de retirer des analyses le pic d'incidence observé lors de la mise en place du dépistage.
- Certains auteurs corrigeaient l'avance au diagnostic en faisant des hypothèses sur les durées des phases pré-cliniques.

Paci et al. ⁸⁰ considéraient que les temps de séjour en phase pré-clinique suivaient des distributions exponentielles. La probabilité que le diagnostic clinique ait eu lieu un an après la date de dépistage, deux ans après et x années après la date de dépistage était calculée pour chaque cancer dépisté. Pour une année X, le nombre de cas corrigé pour

l'avance au diagnostic correspondait au nombre observé de cas incidents cette année X, diminué du nombre de cancers dépistés cette année X, et augmenté du nombre de cancers dépistés les années précédentes et qui auraient été diagnostiqués cliniquement au cours de l'année X.

Jonsson et al.⁸¹ ajoutaient la valeur de l'avance au diagnostic moyenne calculée pour l'ensemble des cancers, dépistés ou non, à l'âge au diagnostic. L'avance moyenne au diagnostic était obtenue à partir de données de la littérature concernant l'avance au diagnostic pour les cancers dépistés, et une estimation était réalisée pour calculer l'avance au diagnostic moyenne pour l'ensemble des cancers, qu'ils aient été dépistés ou non.

Morrell et al.⁸² décalaient de 2,5 ou 5 ans les estimations obtenues des taux d'incidence spécifiques de l'âge en l'absence de dépistage.

Fryback et al.⁷⁷ et De Koning et al.⁷⁸ prenaient en compte l'avance au diagnostic par la modélisation des phases pré-cliniques dans l'histoire naturelle des tumeurs.

Participation au dépistage

L'évolution du taux de participation au dépistage n'était pas prise en compte dans ces méthodes à l'exception des méthodes basées sur des simulations de données^{77;78}.

Calcul du surdiagnostic

Le surdiagnostic était calculé par la comparaison du taux d'incidence en présence de dépistage au taux d'incidence en l'absence de dépistage.

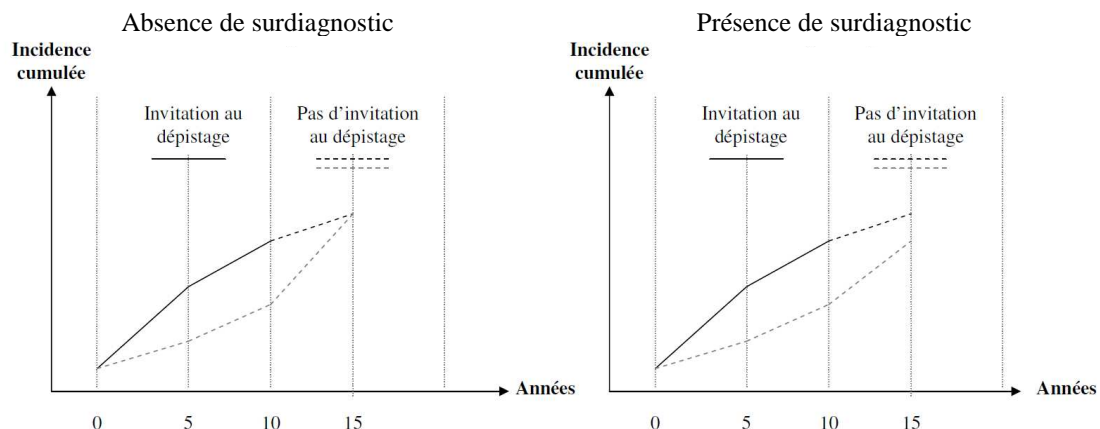
Le modèle de Fryback et al.⁷⁷ était particulier puisqu'il faisait l'hypothèse de l'existence de tumeurs de potentiel malin limité. L'estimation du surdiagnostic était obtenue par la proportion de ces tumeurs particulières parmi l'ensemble des tumeurs.

2.2.1.4. Méthodes basées sur les incidences cumulées

Principe général

Le principe de ces méthodes est de comparer l'incidence cumulée dans une cohorte de femmes invitées au dépistage à l'incidence cumulée dans une cohorte de femmes non invitées au dépistage. L'incidence cumulée est en général comparée quelques années après la fin des invitations au dépistage afin de prendre en compte l'effet de l'avance au diagnostic. En l'absence de surdiagnostic, l'incidence cumulée est identique entre les deux groupes. En présence de surdiagnostic lié au dépistage, un excès de cas de cancers du sein dans la cohorte invitée au dépistage par rapport à la cohorte non invitée est observé (Figure 7). La mesure du surdiagnostic est donc donnée par la comparaison de l'incidence cumulée de cancer du sein dans la cohorte invitée au dépistage et dans la cohorte non invitée.

Figure 7. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur l'incidence cumulée : incidence cumulée pour des cohortes de femmes invitées au dépistage et non invitées.



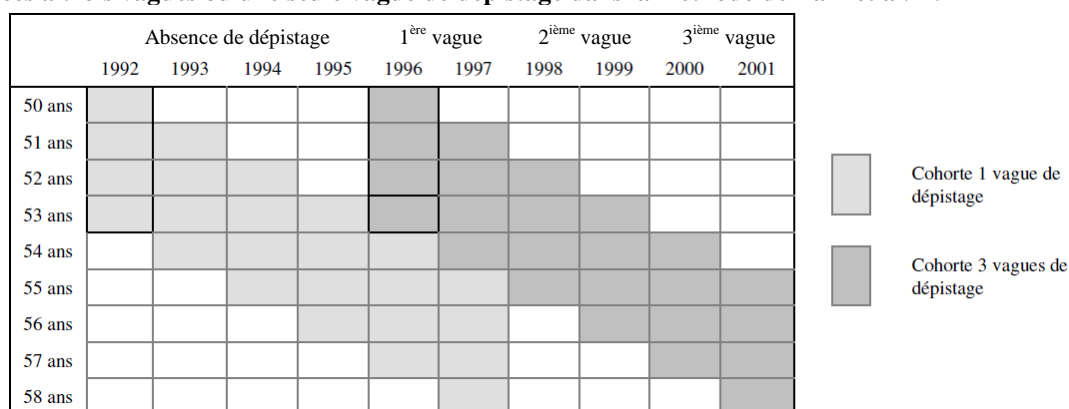
L'incidence cumulée attendue en l'absence de dépistage peut être observée si l'on dispose des données d'une cohorte contrôle. Cette incidence cumulée doit être estimée si l'on ne dispose pas de telles données.

Calcul de l'incidence cumulée en absence de dépistage

Utilisation des données d'une cohorte contrôle

Zackrisson et al.⁸³ et Moss⁸⁴ utilisaient les données d'une cohorte contrôle qui provenaient d'une population non invitée au dépistage dans le cadre d'un essai randomisé. Peeters et al.⁵⁷ aux Pays Bas comparaient l'incidence cumulée dans les villes de Nijmegen dans laquelle un programme de dépistage organisé de cancer du sein était présent, et d'Arnhem dans laquelle aucun programme organisé n'était mis en place. Zahl et al.⁸⁵ ont utilisé une cohorte contrôle plus ancienne de quatre années que la cohorte invitée au dépistage. La cohorte invitée au dépistage était constituée des femmes âgées de 50 à 53 ans en 1996 qui étaient invitées à trois vagues successives de dépistage jusqu'en 2001. La cohorte contrôle était constituée des femmes âgées de 50 à 53 ans en 1992 qui étaient invitées à une seule vague de dépistage en 1996-1997 (Figure 8).

Figure 8. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur l'incidence cumulée : cohortes de femmes invitées à trois vagues ou une seule vague de dépistage dans la méthode de Zahl et al.⁸⁵.



Estimation de l'incidence cumulée

Une cohorte contrôle non invitée au dépistage n'est en générale pas disponible lorsqu'un programme est implanté dans la population générale. Dans ce cas, l'incidence cumulée attendue en l'absence de dépistage était estimée par des méthodes différentes selon les auteurs :

Anttila et al.⁸⁶ ont estimé l'incidence cumulée en absence de dépistage à partir des données d'un modèle de Poisson âge-cohorte. Puliti et al.⁴² ont estimé l'incidence cumulée sans

dépistage d'après les données d'incidence de la période précédant la mise en place du dépistage. Un ajustement était réalisé pour prendre en compte les changements du risque sous-jacent de cancer du sein au cours du temps, ainsi que la structure d'âge de la population, par une régression de Poisson prenant en compte l'âge et l'année de diagnostic.

Martinez-Alonso et al.⁷⁴ ont estimé l'incidence cumulée sans dépistage par un modèle âge-cohorte incluant l'intensité de la participation au dépistage par mammographie ainsi que le taux de fécondité. Le calcul de l'incidence cumulée attendue en présence du dépistage et en considérant qu'il n'y avait pas de surdiagnostic était dérivé de ce modèle, qui prenait en compte l'avance au diagnostic et la participation au dépistage.

Avance au diagnostic

Pour s'affranchir du phénomène d'avance au diagnostic, les auteurs ont calculé l'incidence cumulée dans chaque groupe plusieurs années après la fin des invitations au dépistage. Selon les études, la durée de la période sans dépistage variait : l'incidence cumulée était calculée entre 0 et 4 années pour Anttila et al.⁸⁶, après une période minimale de 5 années pour Puliti et al.⁴², ou entre 5 et 15 années après la fin des invitations au dépistage pour Moss⁸⁴.

Dans le cas de l'étude de Zahl et al.⁸⁵, l'incidence cumulée était calculée immédiatement après la troisième vague de dépistage. Cette étude s'affranchissait du phénomène d'avance au diagnostic en calculant l'incidence cumulée après une vague de dépistage dans le groupe contrôle.

Une autre approche était de prendre en compte l'avance au diagnostic en modélisant la durée des phases pré-cliniques dans l'histoire naturelle du cancer⁷⁴.

Participation au dépistage

Deux biais pouvaient concerner la participation au dépistage : d'une part les femmes de la cohorte contrôle pouvaient participer au dépistage, et d'autre part les femmes de la cohorte invitée au dépistage pouvaient continuer à participer au delà de la période des invitations. La plupart des auteurs ne prenaient pas en compte ces biais éventuels. Moss ⁸⁴ a cependant réalisé des analyses séparées pour chaque essai randomisé puisque la contamination du groupe contrôle par le dépistage était différente ¹⁴.

Seule la méthode proposée par Martinez-Alonso et al. ⁷⁴ modélisait la dissémination de la mammographie par cohorte de naissance à partir de données de participation par âge issues de trois enquêtes transversales ⁸⁷.

Calcul du surdiagnostic

La mesure du surdiagnostic était obtenue par la comparaison de l'incidence cumulée dans la cohorte de femmes invitées au dépistage et de l'incidence cumulée attendue en l'absence de dépistage.

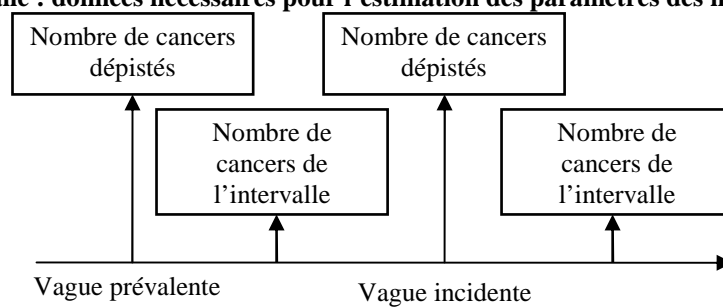
Martinez-Alonso et al. ⁷⁴ comparait l'incidence cumulée observée en présence de dépistage à l'incidence cumulée attendue en présence d'un dépistage et en considérant qu'il n'y avait pas de surdiagnostic.

2.2.1.5. Méthodes basées sur les taux de détection et les taux de cancers de l'intervalle

Principe général

Ces méthodes se basent sur une modélisation multi états de l'histoire naturelle du cancer du sein^{71;72;88}. Les états incluent : une absence de cancer, la présence d'un cancer pré-clinique évolutif, la présence d'un cancer clinique, et la présence d'un cancer non évolutif ou régressif. Les données utilisées pour estimer les paramètres du modèle comprennent le nombre de cancers dépistés en vague prévalente (première participation au dépistage), en vague incidente (participations ultérieures au dépistage), et en fonction du nombre de cancers de l'intervalle (Figure 9).

Figure 9. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur les taux de détection et les taux d'incidence des cancers de l'intervalle : données nécessaires pour l'estimation des paramètres des modèles.



La méthode d'estimation des paramètres du modèle consiste à exprimer les taux de cancers dépistés attendus en vague prévalente et incidente, ainsi que les taux attendus de cancers de l'intervalle, en fonction des paramètres :

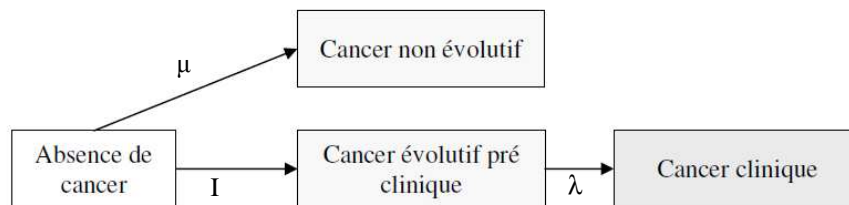
- I : l'incidence des cancers évolutifs pré-cliniques qui pourraient être dépistés par mammographie.
- λ : le temps de séjour en phase pré-clinique.
- S : la sensibilité de la mammographie.
- μ : l'incidence des cancers non évolutifs pré-cliniques et qui pourraient être dépistés par mammographie.

L'incidence des cancers du sein évolutifs est une estimation du modèle. L'effet de l'avance au diagnostic est pris en compte puisque le temps de séjour en phase pré-clinique est un des

paramètres du modèle. Le surdiagnostic est calculé en utilisant les estimations de μ , l'incidence des cancers non évolutifs pré-cliniques, et de I , l'incidence des cancers évolutifs pré-cliniques.

- Olsen et al.⁷¹ et Duffy et al.⁸⁸ ont proposé une histoire naturelle de la maladie comportant quatre états : deux d'entre eux correspondaient à l'évolution des cancers évolutifs et un état définissait la présence d'un cancer non évolutif (Figure 10). Les paramètres estimés par le modèle étaient les taux de transition entre les états (μ , I et λ) ainsi que la sensibilité.

Figure 10. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur les taux de détection et les taux d'incidence des cancers de l'intervalle : histoire naturelle du cancer du sein selon le modèle de Olsen et al.⁷¹.



μ : Taux d'incidence des cancers non évolutifs.
 λ : Taux de transition entre les cancers évolutifs pré-cliniques et cliniques.
 I : Taux d'incidence des cancers pré-cliniques évolutifs.

La population étudiée pour réaliser cette analyse était constituée des femmes qui avaient participé à une première mammographie de dépistage (vague prévalente) et qui avaient été invitées lors de la vague suivante de dépistage. Un suivi de quatre années était nécessaire pour enregistrer les cancers de l'intervalle : deux années après la vague prévalente et deux années après la vague suivante de dépistage.

Calcul du surdiagnostic

Les effectifs respectifs des cancers dépistés lors de la vague prévalente et lors de la vague incidente, ainsi que les effectifs des cancers de l'intervalle suivaient des distributions de Poisson. Les incidences attendues étaient exprimées en fonction de la sensibilité de la mammographie (S), de l'incidence des cancers évolutifs (I), de l'incidence des cancers non évolutifs (μ), du temps moyen de séjour en phase pré-clinique ($1/\lambda$), de l'âge moyen lors de la première vague de dépistage (a) et de la durée (t) entre les deux vagues de dépistage :

- Cancers dépistés lors de la vague prévalente :

$$\frac{SI}{\lambda} + (1 - e^{-\mu a})$$

- Cancers de l'intervalle après la vague prévalente :

$$\frac{I}{\lambda} \{ -S(1 - e^{-\lambda t}) + \lambda t \}$$

- Cancers dépistés lors de la vague incidente :

$$\frac{SI}{\lambda} (1 - S e^{-\lambda t}) + (1 - e^{-\mu a})$$

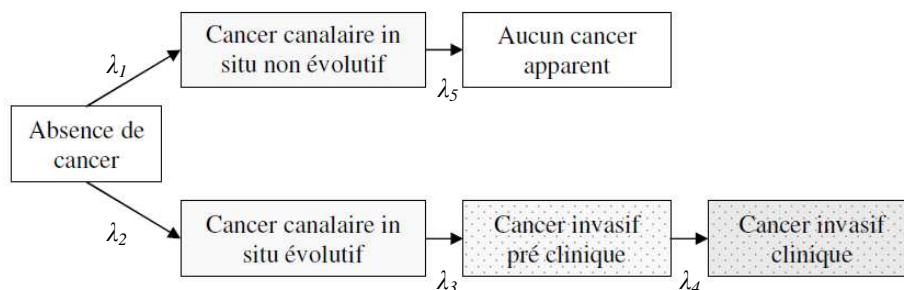
- Cancers de l'intervalle après la vague incidente :

$$\frac{I}{\lambda} \{ (1 - S)(1 - S e^{-\lambda t})(1 - e^{-\lambda t}) + \lambda t - (1 - e^{-\lambda t}) \}$$

Les différents paramètres (μ , λ et I) étaient estimés par une méthode bayésienne. Le surdiagnostic était calculé en utilisant les valeurs estimées de l'incidence des cancers non évolutifs (μ) et de l'incidence des cancers évolutifs (I).

- Yen et al. ⁷² ont considéré une histoire naturelle du cancer du sein comprenant six états dont l'un d'entre eux correspondait à l'absence de maladie, alors que les quatre autres états définissaient les différentes phases de la maladie. Dans ce modèle, le passage par un cancer in situ était obligatoire avant l'apparition d'un cancer invasif et deux types de cancers in situ existaient : les cancers évolutifs qui pouvaient évoluer vers un cancer invasif clinique, et les cancers non évolutifs (Figure 11).

Figure 11. Méthode d'estimation du surdiagnostic basée sur les taux de détection et les taux d'incidence des cancers de l'intervalle : histoire naturelle du cancer du sein selon le modèle de Yen et al. ⁷².



Calcul du surdiagnostic

Les probabilités de progresser d'un état i à un état j pendant un intervalle de temps x , $P_{ij}(x)$, étaient exprimées en fonction des taux de transition λ entre les états. Par exemple, la probabilité qu'un cancer invasif pré-clinique soit présent lors de la participation à une vague prévalente de dépistage dépendait des taux de transition λ_1 , λ_2 , λ_3 et λ_4 , et de l'âge moyen lors de la participation à la vague prévalente de dépistage.

La vraisemblance du modèle comprenait les termes suivants :

- La probabilité de chacun des états lors d'une vague prévalente et lors d'une vague incidente de dépistage, exprimée en fonction des taux de transition λ entre les états.
- Les effectifs respectifs des cancers in situ et invasifs détectés en vague prévalente et en vague incidente.
- L'effectif des cancers de l'intervalle.
- L'âge moyen lors de la participation à la vague prévalente.

Les paramètres λ du modèle étaient estimés par une méthode de maximisation de la vraisemblance.

La proportion de cancers surdiagnostiqués en vague prévalente ou incidente pouvait être calculée à partir de l'estimation des taux de transition λ entre les états.

2.2.2. Estimation du surdiagnostic dans la littérature

Les résultats donnés dans la littérature ne sont pas directement comparables en raison du type de cancer considéré (invasif ou in situ), de la classe d'âge étudiée, de la méthode utilisée et de l'expression des résultats. Afin de pouvoir comparer les différents résultats publiés, le surdiagnostic a été recalculé pour chaque étude en utilisant la définition suivante qui correspond à la proportion de surdiagnostic parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués (dépistés ou diagnostiqués avant l'apparition de signes cliniques) :

$$SD = \left(\frac{\text{Incidence population dépistée} - \text{Incidence population non dépistée}}{\text{Incidence population dépistée}} \right) \times 100\%$$

2.2.2.1. Méthodes basées sur les taux d'incidence annuels

Les estimations du surdiagnostic obtenues avec les méthodes basées sur les taux d'incidence annuels variaient de moins de 5% du nombre de cancers diagnostiqués annuellement^{29;78;80} à plus de 35%^{43;77;81} (Tableau 2).

Les estimations étaient plus basses lorsqu'un ajustement était réalisé pour l'effet de l'avance au diagnostic en retirant le pic d'incidence lors de la mise en place du dépistage et en réalisant une éventuelle correction en fonction du déficit de cancers dans la classe d'âge immédiatement supérieure à la classe d'âge cible du dépistage. Par exemple, Duffy et al.²⁹ réalisait cette correction sur les données du programme de dépistage anglais et la proportion de surdiagnostic parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués chez les femmes âgées de 45 à 64 ans était de 2,9%.

Les résultats de Morrell et al.⁸² et Jonsson et al.⁸¹ faisaient exception : une correction globale était effectuée pour l'effet de l'avance au diagnostic en décalant l'ensemble des âges au diagnostic des cancers et les estimations du surdiagnostic étaient supérieures à 20% des cancers diagnostiqués.

La proportion élevée de surdiagnostic obtenue par Fryback et al.⁷⁷ (42%) est à part en raison du modèle particulier employé. Le cancer in situ était considéré comme un stade précurseur du cancer invasif et le surdiagnostic correspondait aux tumeurs de potentiel malin limité qui régressaient en quelques années avec une phase asymptomatique assez courte avant la régression.

2.2.2.2. Méthodes basées sur l'incidence cumulée

La proportion de surdiagnostic était inférieure à 10%^{42;57;83;89} lorsqu'un ajustement pour l'avance au diagnostic était réalisé en considérant une période suffisamment longue après la fin des invitations (Tableau 3).

Zahl et al.⁸⁵ retrouvaient cependant une proportion de surdiagnostic plus élevée avec 18,0% des cancers diagnostiqués. La méthode employée était particulière ce qui rendait la comparaison avec les résultats des autres méthodes difficile. D'une part la durée de suivi de la cohorte invitée au dépistage n'incluait pas de période sans invitations et d'autre part la cohorte contrôle était invitée à une vague prévalente de dépistage.

Anttila et al.⁹⁰ estimaient le surdiagnostic à 15,3% des cancers diagnostiqués avec un suivi court après la fin des invitations ce qui laissait supposer une prise en compte inadéquate de l'avance au diagnostic.

Enfin, Martinez-Alonso et al.⁷⁴ estimaient la proportion de surdiagnostic parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués entre 0,4% (IC 95% : -8,8% ; 12,2%) pour les femmes nées en 1935 et 31,8% (IC 95% : 18,5% ; 46,0%) pour les femmes nées en 1950. Des modélisations de la participation au dépistage, de la durée des phases pré-cliniques, et de l'incidence du cancer du sein en l'absence de dépistage étaient réalisées. L'augmentation de la proportion de surdiagnostic avec les cohortes de naissance pourrait avoir plusieurs explications. L'estimation de la proportion de surdiagnostic se basait sur les cancers diagnostiqués entre 50 et 54 ans pour les femmes nées en 1950 et pour les cancers diagnostiqués entre 50 et 69 ans pour les femmes nées en 1935. Les participations des femmes nées en 1950 étaient donc

davantage des premières participations au dépistage ce qui pourrait expliquer en partie la proportion de surdiagnostic supérieure.

2.2.2.3. Méthodes basées sur les taux de détection et les taux de cancers de l'intervalle

Les méthodes basées sur les taux de détection et les taux des cancers de l'intervalle exprimaient pour la plupart leurs résultats en proportion de surdiagnostic parmi les cancers dépistés en vague prévalente ou incidente (Tableau 4).

Les méthodes utilisées par Olsen et al.⁷¹ et Duffy et al.⁸⁸ se basaient sur un modèle d'histoire naturelle similaire. Leurs estimations pour les cancers invasifs et in situ étaient de moins de 10% de surdiagnostic parmi les cancers dépistés en vague prévalente et de moins de 1% des cancers dépistés en vague incidente.

Yen et al.⁷² retrouvaient une proportion de surdiagnostic supérieure avec plus de 20% des cancers in situ dépistés en vague prévalente et entre 4% et 21% des cancers in situ dépistés en vague incidente. Le modèle présentait la particularité de considérer que seuls les cancers in situ pouvaient être non évolutifs. Les différentes estimations étaient relativement imprécises avec des intervalles de confiance larges.

Tableau 2. Estimation du surdiagnostic par les méthodes basées sur les taux d'incidence annuels.

	Pays	Type d'étude	Types de cancer	Classe d'âge	Surdiagnostic % (IC 95%)
Morrell ⁹¹	Australie	PPG	INV	50-69	23,0 à 33,7 ^a
Jorgensen ⁷⁹	Royaume-Uni			50-64	29,1
	Canada, Manitoba			50-69	25,8
	Australie, NSW	PPG	INV	50-69	27,5
	Suède			50-69	26,2
	Norvège			50-69	29,7
Jorgensen ⁹²	Danemark	PPG	INV + IS	50-69	24,6
Jonsson ⁸¹	Suède	PPG	INV	50-59	35,1 (24,8 ; 44,1)
				60-69	17,4 (3,8 ; 29,1)
Zahl ⁴³	Norvège, contés AORH	PPG	INV	50-69	35,9 (29,6 ; 42,2)
	Suède				31,0 (29,1 ; 32,9)
Fryback ⁷⁷	Etats-Unis, Wisconsin	PPG	INV + IS	30-79	42,0
Paci ⁹⁵	Italie, Florence	PPG	INV + IS	50-69	5,0
Paci ⁸⁰	Italie, régions du centre et du nord	PPG	INV	50-74	3,1 (1,0 ; 5,7)
			INV + IS	50-74	4,4 (2,0 ; 6,5)
Duffy ²⁹	Angleterre	PPG	INV	45-64	2,9
	Suède	ECR	INV	50-69	11,8 ¹
De Koning ⁷⁸	Pays Bas	PPG	INV + IS	50-74	3,0

^a : Les résultats varient selon la correction utilisée pour l'avance au diagnostic et la méthode d'estimation de l'incidence sans dépistage.

Tableau 3. Estimation du surdiagnostic par les méthodes basées sur les taux d'incidence cumulés.

	Pays	Type d'étude	Types de cancer	Classe d'âge	Surdiagnostic % (IC 95%)
Zahl ⁸⁵	Danemark	PPG	INV	50-64	18,0 (13,8 ; 23,1)
Anttila ⁸⁶	Finlande	PPG	INV	50-59	15,3 (8,3 ; 21,3)
Zackrisson ⁸³	Suède, Malmö	ECR	INV + IS	55-69	9,1 (-1,0 ; 18,0)
					6,5 (-4,2 ; 15,3)
Moss ⁸⁹	Canada	ECR	INV	40-49	6,7 (-5,0 ; 16,0)
	Ecosse, Edinbourg	ECR	INV	50-59	1,7 (-10,2 ; 11,5)
				45-64	5,4 (-19,2 ; 16,5)
	Suède, Malmö	ECR	INV	45-70	19,0 (7,8 ; 27,6)
	Etats-Unis, New York	ECR	INV	40-64	4,4 (-14,1 ; 38,6)
Martinez-Alonso ⁷⁴	Espagne	PPG	INV	50-69	Cohorte 1935 : 0,4 (-9,6 ; 10,9)
					Cohorte 1950 : 31,8 (18,5 ; 46,0)
Peeters ⁵⁷	Pays Bas, Nijmegen	PPG	INV + IS	> 35	2,9 (-12,4 ; 15,3)
					1,0 (-16,3 ; 13,8)
Puliti ⁴²	Italie, Florence	PPG	INV + IS	60-69	1,0 (-5,3 ; 6,5)
			INV	60-69	-1,0 (-6,4 ; 4,8)

Tableau 4. Estimation du surdiagnostic par les méthodes basées sur les taux de détection.

	Pays	Type d'étude	Types de cancer	Classe d'âge	Surdiagnostic % (IC 95%)	
					Vague prévalente	Vague incidente
Olsen ⁷¹	Danemark	PPG	INV + IS	50-69	7,8 (0,3 ; 26,5)	0,5 (0,0 ; 2,1)
Duffy ⁸⁸	Suède, Two-County	ECR	INV + IS	40-74	3,1 (0,1 ; 10,9)	0,3 (0,1 ; 1,0)
	Suède, Gothenburg			39-59	4,2 (0,0 ; 28,8)	0,3 (0,0 ; 2,0)
Yen ⁷²	Suède, Two-County	ECR	IS	40-49	19	3
	Suède, Two-County	ECR	IS	50-59	23	4
	Suède, Two-County	ECR	IS	60-69	46	6
	Royaume-Uni	PPG	IS	50-64	39	21
	Pays Bas	PPG	IS	50-69	41	4
	Australie – Sud	PPG	IS	50-69	46	7
	Etats-Unis, NY	PPG	IS	40-64	42	6

Les abréviations utilisées dans les tableaux sont les suivantes :

PPG : programme dans la population générale

ECR : essai contrôlé randomisé

INV : cancer invasif

IS : cancer in situ

2.3. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère

2.3.1. Problématique

Les biais pouvant affecter les méthodes d'estimation du surdiagnostic concernent l'avance au diagnostic, l'évolution de l'incidence sous-jacente du cancer du sein, et l'évolution de la participation au dépistage ⁷⁰.

Toutes les méthodes ne proposaient pas d'ajustement pour ces trois facteurs. Ainsi, deux méthodes modélisaient explicitement la participation aux mammographies de dépistage pour prendre en compte ce biais ^{74;77}.

Par ailleurs, certaines méthodes d'ajustement étaient basées sur des hypothèses restrictives :

- Morrell et al. ⁸² émettaient l'hypothèse d'une avance au diagnostic de 2,5 ou 5 ans.
- L'évolution de l'incidence sous-jacente de cancer du sein à partir du début du programme de dépistage poursuivait l'évolution observée au cours de la période précédant le début du dépistage ⁷⁹.
- Les cancers surdiagnostiqués ne concernaient que des cancers in situ et non des cancers invasifs ⁷².

L'objectif de l'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère était de développer une méthode d'estimation prenant en compte les trois biais potentiels (avance au diagnostic, évolution de l'incidence sous-jacente du cancer du sein, et évolution de la participation au dépistage) ainsi que l'incertitude concernant la valeur des temps de séjour en phase pré-clinique, le risque sous-jacent de cancer du sein, ou la participation au dépistage individuel.

L'approche retenue était similaire à celle de Berry et al. ⁹⁴ qui ont estimé la contribution relative du dépistage par mammographie, de l'utilisation du Tamoxifène, et de l'augmentation de l'efficacité de la chimiothérapie, sur la diminution de la mortalité observée par cancer du sein aux Etats-Unis depuis 1990. L'absence de base de données incluant la participation au dépistage et les traitements reçus au cours de la vie des femmes a conduit ces auteurs à modéliser l'incertitude par une approche bayésienne. Nous avons donc développé un modèle

d’histoire naturelle du cancer du sein et de participation au dépistage avec une approche bayésienne.

2.3.2. Méthodes

Cette analyse a porté sur les femmes habitant le département de l’Isère. Un modèle a été construit dans le but de quantifier le surdiagnostic, défini par la proportion de cancers dépistés qui n’auraient pas évolué vers l’apparition de signes cliniques entre 1991 et 2006, en raison de l’absence de potentiel évolutif, parmi l’ensemble des cancers diagnostiqués chez les femmes âgées de 50 à 69 ans. La proportion de cancers non évolutifs a été prise en compte sous la forme d’un paramètre de valeur inconnue qui était estimé par une méthode bayésienne, l’Approximate Bayesian Computation (ABC).

2.3.2.1. Modèle

Vue d’ensemble du modèle

Nous avons développé un modèle de simulation stochastique dont le but était de répliquer les taux d’incidence standardisés de cancer du sein entre 1991 et 2006 dans le département de l’Isère. Le modèle simulait le parcours de 245 000 femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006. Pour chaque femme, nous avons simulé le risque cumulé au cours de la vie d’avoir un cancer du sein, l’histoire naturelle du cancer du sein, et la participation au dépistage par mammographie (Figures 12, 13, 14). Nous avons considéré que les cancers invasifs et in situ pouvaient être évolutifs, c’est-à-dire entraîner l’apparition de signes cliniques, ou non évolutifs, c’est-à-dire rester asymptomatiques.

Quatre sous-modèles étaient définis pour simuler respectivement la survenue des décès, des cancers du sein ainsi que la date de diagnostic. Certaines informations provenaient de données publiées^{77;94}. Les différentes distributions a priori utilisées pour le modèle principal sont présentées dans la figure 22.

Figure 12. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : sous modèle de la survenue des cancers et de leur histoire naturelle.

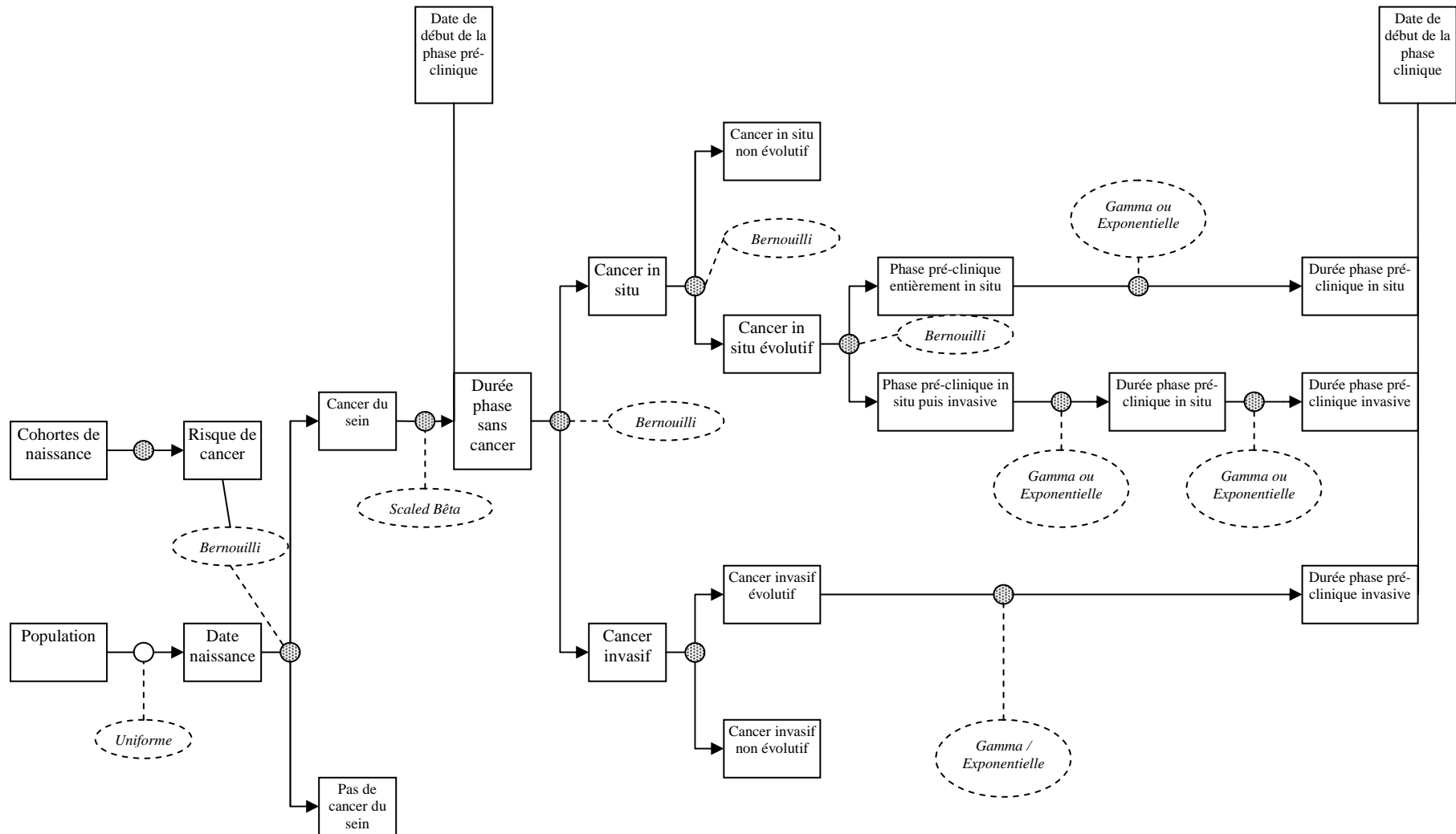


Figure 13. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : sous modèle des dates de décès.

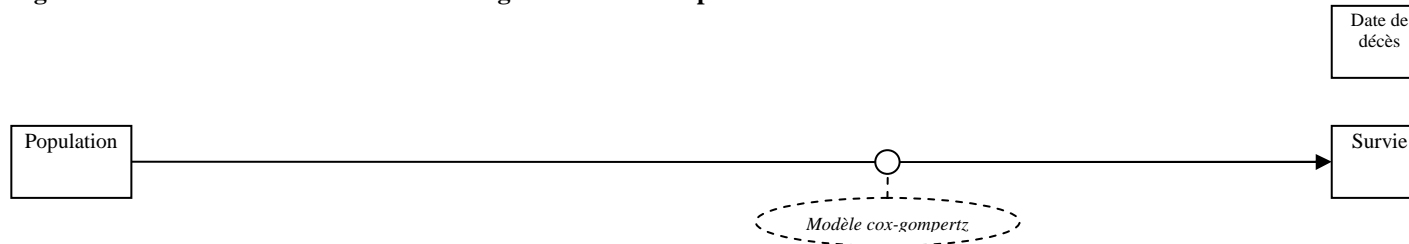
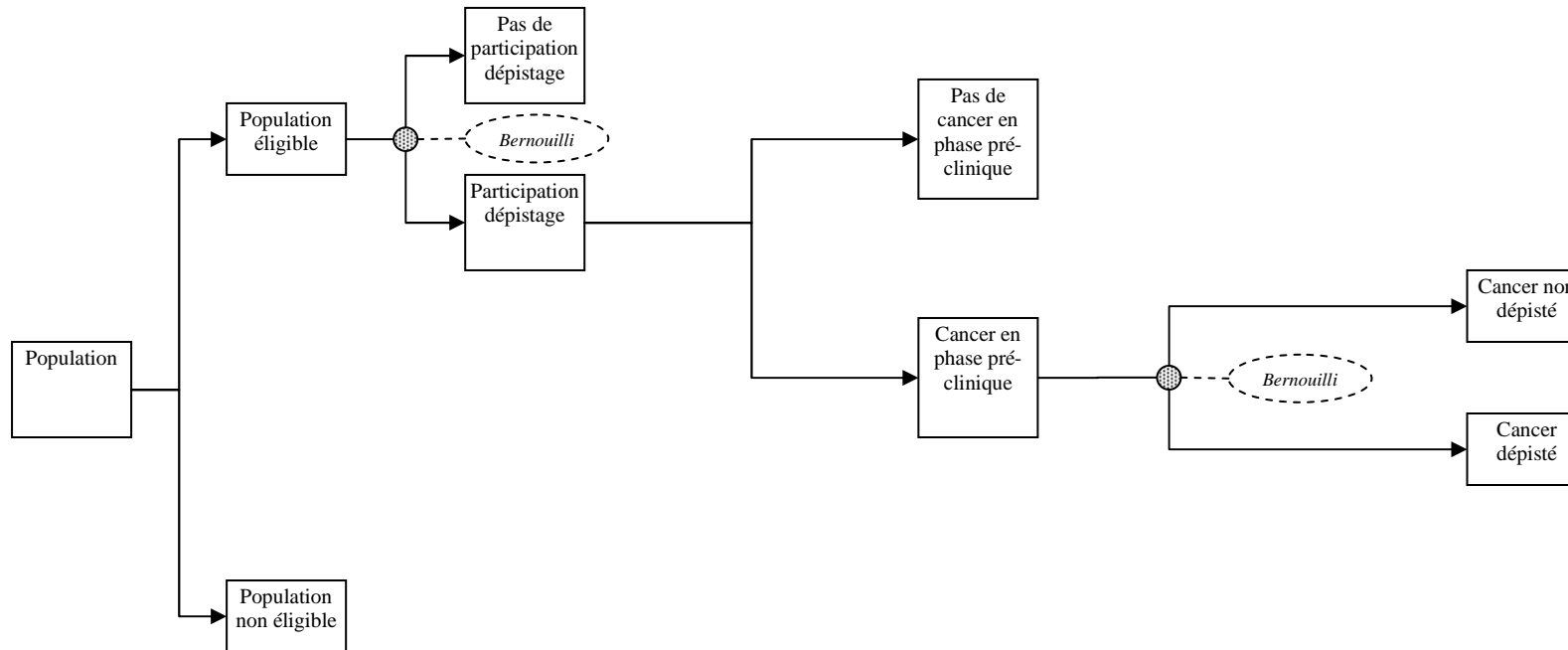


Figure 14. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : sous modèle de la participation au dépistage.



Mortalité toutes causes

Au total, les simulations ont porté sur 245 000 femmes nées entre 1922 et 1956 avec 7000 femmes par année de naissance. Pour chacune des femmes, la date de décès, quelle qu'en soit la cause, était simulée avec un modèle Cox-Gompertz dont l'âge de décès moyen était de 80 ans ⁹⁵.

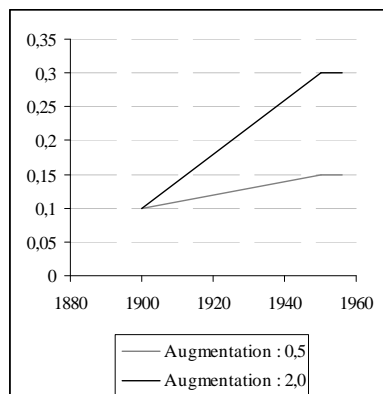
Probabilité de cancer du sein au cours de la vie

Pour chaque femme, l'apparition d'un cancer au cours de la vie était obtenue d'après le risque cumulé de développer un cancer du sein au cours de la vie. Nous avons fait l'hypothèse qu'une femme ne pouvait avoir qu'un seul cancer du sein au cours de sa vie et par conséquent nous n'avons pas modélisé les récurrences ou les seconds cancers du sein primitifs ⁷⁷. Le risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie pour une année de naissance donnée était obtenu d'une part en fonction d'une probabilité de base définie pour les femmes nées en 1900 et d'autre part en fonction d'une augmentation de ce risque avec les années de naissance successives entre 1900 et 1950. Nous avons considéré que le risque restait stable pour les femmes nées après 1950 (Figure 15 a). Ce risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie, indépendant du dépistage, ne peut être observé. Par conséquent, l'incertitude concernant la valeur de ce risque a été prise en compte avec l'approche bayésienne en utilisant des distributions a priori pour ces paramètres.

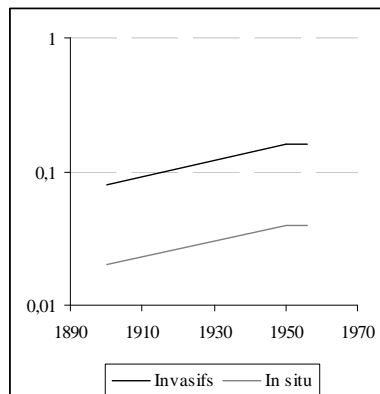
De plus, nous avons considéré que l'évolution du risque avec les cohortes de naissance successives pouvait être différente pour les cancers invasifs et pour les cancers in situ. La contribution relative des cancers in situ dans l'augmentation du risque de cancer du sein a été obtenue à partir d'une distribution uniforme a priori comprise entre zéro et un. Une valeur de zéro impliquait que la variation du risque de cancers in situ et invasifs avec les années de naissance successives était identique (Figure 15 b). Des valeurs supérieures impliquaient que l'augmentation du risque de cancer in situ était supérieure pour les cancers in situ par rapport aux cancers invasifs (Figure 15 c).

Figure 15. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie pour les femmes nées entre 1900 et 1956.

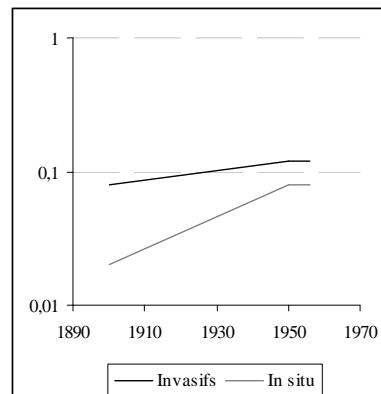
a : Risque cumulé de cancer du sein selon les cohortes.



b : Risque cumulé de cancer du sein in situ et invasif selon les cohortes



c : Risque cumulé de cancer du sein in situ et invasif selon les cohortes



a Progression minimale (trait gris clair) et maximale (trait gris foncé) du risque cumulé de cancer du sein avec les cohortes de naissance successives.

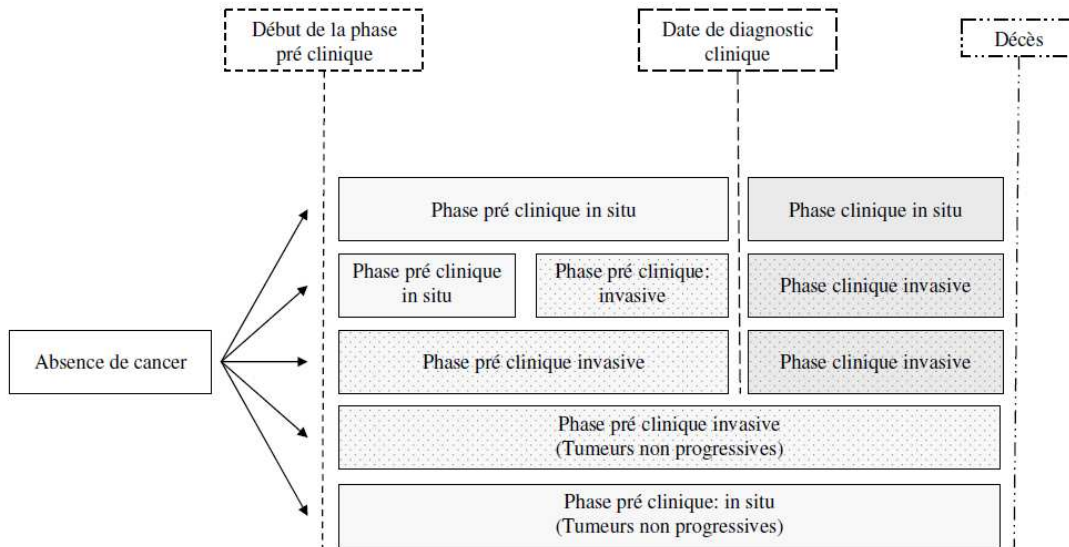
b Progression identique du risque cumulé de cancer du sein in situ et invasif avec les cohortes de naissance successives.

c Progression supérieure du risque cumulé de cancer du sein in situ par rapport au risque de cancer invasif avec les cohortes de naissance successives.

Histoire naturelle du cancer du sein

Nous avons simulé l'histoire naturelle des cancers du sein in situ et invasifs en considérant l'existence de cancers évolutifs, c'est-à-dire évoluant vers l'apparition de signes cliniques, et de cancers non évolutifs, c'est-à-dire n'évoluant pas vers l'apparition de signes cliniques (Figure 16). Trois types de cancers in situ ont été considérés : des cancers in situ non évolutifs, des cancers in situ évoluant vers l'apparition de signes cliniques au stade in situ, et des cancers in situ évoluant vers un stade invasif et diagnostiqués devant l'apparition de signes cliniques. Les cancers invasifs pouvaient être évolutifs ou non évolutifs. Pour chaque simulation, les deux paramètres du modèle correspondant respectivement à la proportion de cancers in situ et invasifs évolutifs ont été tirés aléatoirement dans deux distributions uniformes comprises entre 0,5 et 1,0.

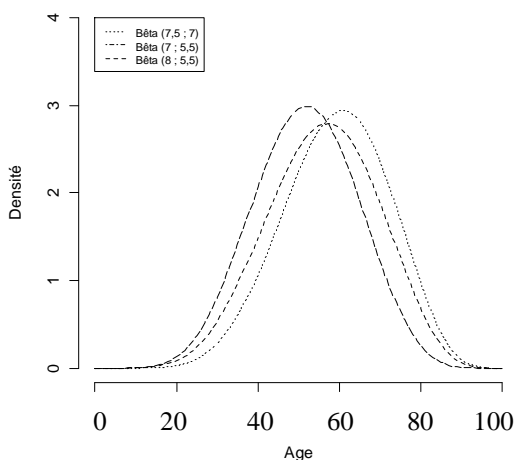
Figure 16. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : types de phases pré-cliniques et cliniques des cancers simulés.



- *Age au début de la phase pré-clinique*

L'âge au début de la phase pré-clinique a été simulé en utilisant une distribution bêta dont les valeurs ont été multipliées par 100 afin d'obtenir une étendue de 100 années (Figure 17). Cette approche est similaire à celle utilisée par d'autres auteurs pour déterminer l'âge lors du diagnostic de cancer ⁹⁶. Pour prendre en compte l'incertitude autour de l'âge de début de la phase pré-clinique (qui ne peut pas être observée directement), nous avons utilisé une distribution uniforme pour chacun des paramètres de la distribution bêta.

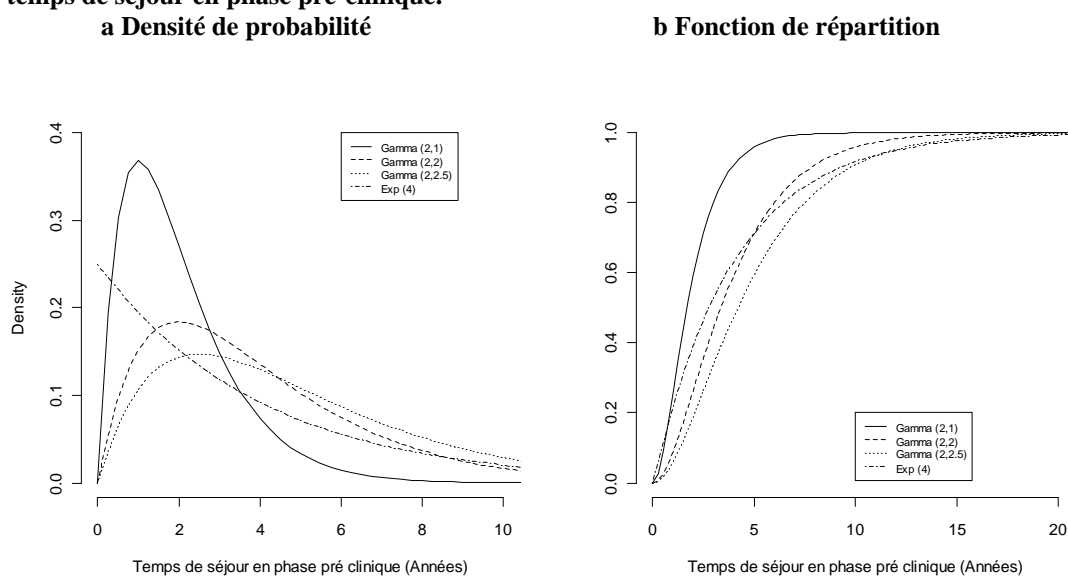
Figure 17. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distributions utilisées pour déterminer l'âge au début de la phase pré-clinique.



- *Temps de séjour en phase pré-clinique*

Plusieurs études ont utilisé des distributions exponentielles pour modéliser les durées de séjour en phase pré-clinique^{71;72}. Ces études se basaient en effet sur des modèles de Markov qui font l'hypothèse que les temps de séjour en phase pré-clinique suivent des distributions exponentielles. Les valeurs moyennes de ces distributions étaient comprises entre deux et quatre ans^{71;72;97;98}. Nous avons cependant choisi d'utiliser des distributions gamma pour modéliser les temps de séjour en phase pré-clinique puisque notre modèle ne nécessitait pas d'hypothèse particulière concernant ces distributions. Les distributions gamma comportent une proportion moins importante de temps de séjour très courts par rapport aux distributions exponentielles de moyennes identiques. Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées en considérant des distributions différentes pour les temps de séjour en phase pré-clinique (Figure 18).

Figure 18. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distributions utilisées pour les temps de séjour en phase pré-clinique.



Diagnostic des cancers

Les cancers du sein pouvaient être diagnostiqués avant l'apparition de signes cliniques ou pouvaient être dépistés par mammographie.

Dans le département de l'Isère, le dépistage du cancer du sein par mammographie pouvait être réalisé dans le cadre du dépistage individuel avant 1991. Le programme de dépistage organisé

a débuté en 1991 mais le dépistage individuel a continué entre 1991 et 2006. Nous avons pris en compte la coexistence du dépistage individuel et du dépistage organisé en considérant la probabilité de participer à un dépistage par mammographie au cours d'une période de deux années, qu'il soit organisé ou individuel.

Des informations précises existent sur la participation au dépistage organisé dans le département de l'Isère⁹⁹ mais les données sur le dépistage individuel sont limitées. Une étude a rapporté que le dépistage individuel représentait entre 20% et 40% de l'ensemble des mammographies réalisées en France en 1995¹⁰⁰. Cette information a été prise en compte en tirant aléatoirement la probabilité de participer à une mammographie de dépistage au cours d'une période de deux années. Afin de calculer la probabilité de participer à un dépistage, nous avons considéré la probabilité de participer à une mammographie de dépistage d'une part au cours de la période 1991-1992 à partir d'une distribution a priori uniforme, et d'autre part au cours de la période 2005-2006 à partir d'une autre distribution uniforme. Les bornes inférieures de ces deux distributions uniformes correspondaient au taux de participation au programme de dépistage organisé. Les bornes supérieures correspondaient à la somme du taux de participation au dépistage organisé et du taux de participation au dépistage individuel. Après avoir tiré aléatoirement les probabilités de participation pour les périodes 1991-1992 et 2005-2006, nous avons considéré que l'évolution de la participation entre ces deux périodes était linéaire.

Bien que nous nous soyons intéressé aux taux d'incidence entre 1991 et 2006 chez les femmes âgées de 50 à 69 ans, notre modèle devait considérer la participation au dépistage avant 1991 et pour les femmes âgées de moins de 50 ans. En effet, le calcul du taux d'incidence chez les femmes de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006 nécessitait de dénombrer les cancers diagnostiqués avant cette période pour cette classe d'âge particulière. L'effet de la participation au dépistage avant 50 ans ou avant 1991 a pu modifier le nombre de cancers diagnostiqués au cours de la période 1991-2006 pour la classe d'âge 50-69 ans en raison de

l'avance au diagnostic. Par exemple, un cancer qui aurait été diagnostiqué avant l'apparition de signes cliniques à l'âge de 52 ans en 1992 a pu être détecté par une mammographie de dépistage individuel à l'âge de 49 ans en 1989.

Nous avons d'abord considéré qu'environ 20% des femmes avaient participé à une mammographie de dépistage individuel au cours des périodes 1987-1988 et 1989-1990. L'incertitude de cette probabilité a été prise en compte en tirant aléatoirement cette valeur dans une distribution uniforme comprise entre 15% et 25%.

Ensuite, nous avons émis l'hypothèse qu'une proportion des femmes âgées de 40 à 49 ans participait au dépistage individuel. Nous avons considéré que la probabilité de réaliser une mammographie de dépistage individuel pour chacune des périodes de deux années était égale à la moitié de la probabilité de participer à une mammographie de dépistage pour les femmes âgées de 50 à 69 ans.

La sensibilité de la mammographie correspondait à la probabilité de diagnostiquer un cancer du sein lorsque celui-ci était présent au stade pré-clinique à la date de la mammographie. Sa valeur était définie par une distribution bêta de paramètres (31,5 ; 3,5) dont la moyenne était de 90%, ce qui donnait des valeurs de sensibilité similaires à celles retrouvées dans la littérature²⁰.

Les six différents modèles spécifiés

Six modèles différents ont été réalisés en considérant des distributions différentes pour les durées des phases pré-cliniques. Le modèle principal utilisait une distribution gamma de moyenne 4 ans pour les temps de séjour en phase pré-clinique. Quatre autres modèles utilisaient des distributions gamma de durées moyennes comprises entre 2 et 5 ans alors que le dernier modèle utilisait une distribution exponentielle pour les temps de séjour en phase pré-clinique (Tableau 5).

Tableau 5. Méthode d'estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distributions des temps de séjour en phase pré-clinique des tumeurs évolutives pour les six différents modèles étudiés.

Modèle	Distribution	Temps de séjour moyen en phase pré-clinique (années) selon le type de cancer			
		In situ	In situ évoluant vers invasif		Invasif
			<i>Phase in situ</i>	<i>Phase invasive</i>	
Modèle principal	Gamma	4,00	1,00	3,00	4,00
Analyse de sensibilité					
Modèle 1	Gamma	4,00	3,00	1,00	4,00
Modèle 2	Gamma	4,00	2,00	2,00	4,00
Modèle 3	Gamma	2,00	0,50	1,50	2,00
Modèle 4	Gamma	5,00	1,25	3,75	5,00
Modèle 5	Exponentielle	4,00	3,00	1,00	4,00

2.3.2.2. Analyse ABC

Principe général de la méthode

Dans l'inférence bayésienne standard, la probabilité a posteriori des paramètres θ d'un modèle est donnée par la formule suivante :

$$P(\theta|D) \propto P(D|\theta) \pi(\theta)$$

$P(\theta|D)$: distribution a posteriori de θ

$\pi(\theta)$: distribution a priori de θ

$P(D|\theta)$: vraisemblance

La méthode ABC découle des méthodes de rejet qui ont été développées pour estimer les paramètres de modèles pour lesquels le calcul de la vraisemblance est impossible en raison de sa complexité ^{101;102}. La méthode ABC consiste à remplacer l'évaluation explicite de la vraisemblance $P(D|\theta)$ par une distance entre les données observées et les données simulées par un modèle de paramètres θ .

Pour estimer le surdiagnostic, nous avons développé un modèle simulant l'apparition d'un cancer du sein ainsi que la participation au dépistage dans une population de femmes. Un des paramètres du modèle était utilisé pour estimer le surdiagnostic puisqu'il concernait l'apparition de cancers non évolutifs. Les valeurs des paramètres θ étaient définies par des distributions a priori.

Des jeux de données de données ont été simulés en utilisant des valeurs des paramètres θ tirées aléatoirement dans les distributions a priori.

Les taux d'incidence annuels du cancer du sein étaient les statistiques résumées calculées pour chacun des jeux de données simulés. Les valeurs de ces statistiques résumées étaient comparées aux taux d'incidence de cancer du sein observés dans le département de l'Isère.

Les valeurs des paramètres θ qui avaient généré des statistiques résumées proches des données observées (selon un seuil de tolérance définissant la proximité) étaient retenues pour former un échantillon approché de la distribution a posteriori des paramètres.

La réalisation des simulations étant consommatrice de temps, la proportion de simulations acceptées a été augmentée afin de limiter le nombre de jeux de données à simuler. La valeur des paramètres retenus devait alors être corrigée pour qu'ils forment un échantillon non biaisé de la distribution a posteriori des paramètres ^{101;102}.

Principales étapes de l'analyse

La proportion de cancers non évolutifs a été estimée en calibrant le modèle sur les taux d'incidence des cancers in situ et invasifs observés dans le département de l'Isère entre 1991 et 2006 ⁹⁹. Le principe de la méthode peut être résumé par les cinq étapes suivantes :

- *Définition du modèle statistique implicite*

Le modèle implicite défini avait pour objectif de reproduire les taux annuels d'incidence du cancer du sein. Ce modèle comprenait quatre sous-modèles : mortalité, risque de cancer du sein, histoire naturelle, dépistage. Les distributions a priori des paramètres du modèle ont été choisies ainsi que les statistiques résumées.

- *Réalisation des simulations*

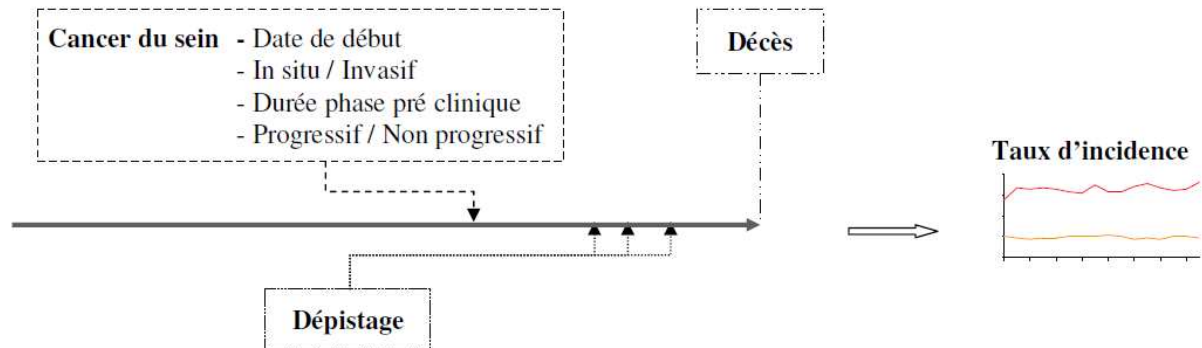
En pratique, nous avons simulé 100 000 jeux de données, chacun d'entre eux comprenant 245 000 femmes (Figure 19). Les paramètres du modèle étaient tirés aléatoirement à partir de leurs distributions a priori. Pour chacun des jeux de données simulés, nous avons calculé un ensemble de statistiques résumées incluant 16 taux d'incidence standardisés (de 1991 à 2006) respectivement pour les cancers invasifs et in situ.

Figure 19. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : étapes de la réalisation des 100 000 simulations.

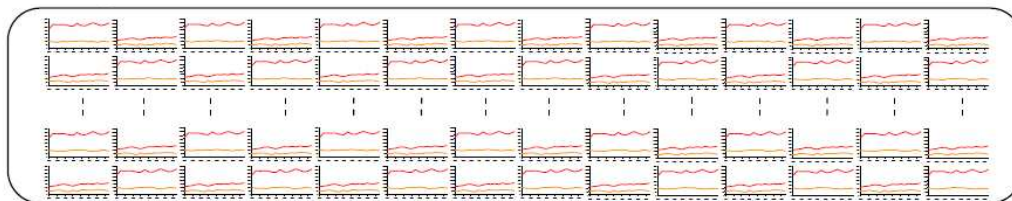
Simulation d'un jeu de données de 245 000 femmes.

Pour chaque femme :
Simulation de la date de décès, de l'apparition d'un cancer, et de la participation au dépistage.

Pour les 245 000 femmes :
Calcul du taux d'incidence annuel des cancers invasifs et in situ.



Simulation de 100 000 jeux de données de 245 000 femmes chacun.

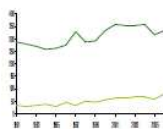


- *Acceptation des simulations selon le seuil de tolérance*

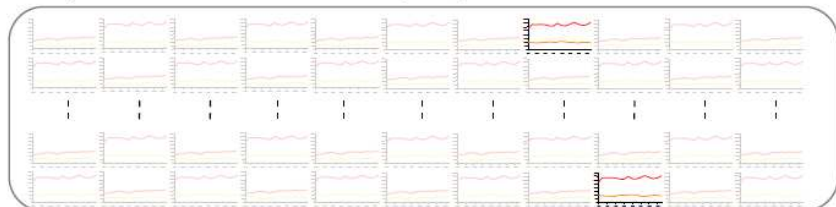
Nous avons ensuite sélectionné les 500 (0,5%) jeux de données qui présentaient la plus petite distance euclidienne entre les valeurs observées et simulées des taux d'incidence standardisés (Figure 20).

Figure 20. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : acceptation des jeux de données simulés selon le seuil de tolérance.

Données observées



500 jeux de données simulés les plus proches des données observées



- *Correction des valeurs des paramètres*

Les valeurs des paramètres ayant généré ces 500 courbes d'incidence ont ensuite été corrigées afin que ceux-ci forment une distribution a posteriori non biaisée.

- *Calcul de la valeur prédictive a posteriori du surdiagnostic*

L'estimation de la proportion prédite de cancers non évolutifs parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués dans l'Isère et parmi l'ensemble des cancers dépistés a été obtenue en utilisant les valeurs des paramètres a posteriori calculées précédemment avec le modèle de simulation.

Le surdiagnostic a été estimé pour le modèle principal ainsi que pour les cinq autres modèles qui utilisaient des distributions différentes pour les temps de séjour en phase pré-clinique.

Une estimation du surdiagnostic globale a été calculée en moyennant les résultats des six modèles selon leur probabilité a posteriori ¹⁰³. Les probabilités a posteriori des six modèles ont été comparées deux à deux par le facteur de Bayes (rapport des probabilités a posteriori de deux modèles).

Un code écrit en langage C a été utilisé pour réaliser les simulations et l'analyse par la méthode ABC a été réalisée avec le package ABC ² dans le logiciel R, version 2.12 (R foundation for statistical computing, Vienne).

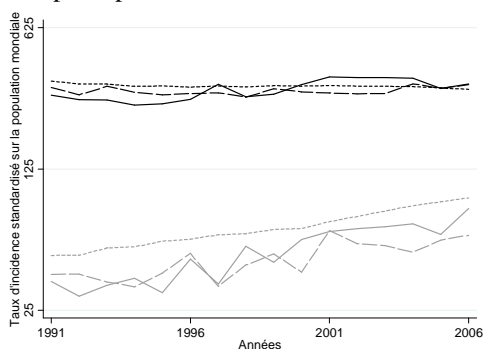
2.3.3. Résultats

La figure 21 représente les taux d'incidence standardisés médians de cancer du sein prédits entre 1991 et 2006 à partir des distributions a posteriori, ainsi que les taux d'incidence de la simulation la plus proche des taux observés. La médiane des courbes prédites est satisfaisante pour les cancers invasifs mais reste supérieure aux valeurs observées pour les cancers in situ. En revanche, les taux d'incidence de la meilleure simulation obtenue pour chaque modèle sont proches des taux observés pour les cancers in situ et invasifs.

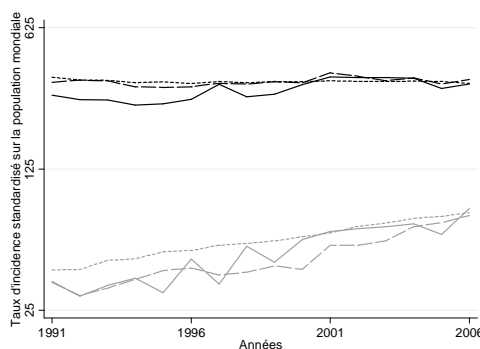
² Csillery K, François O, Blum M. ABC : estimation and model selection with Approximate Bayesian Computation. 2010.

Figure 21. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : taux d'incidence médians prédits, taux d'incidence obtenus dans la meilleure simulation et taux observés de cancer du sein parmi les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006 en Isère.

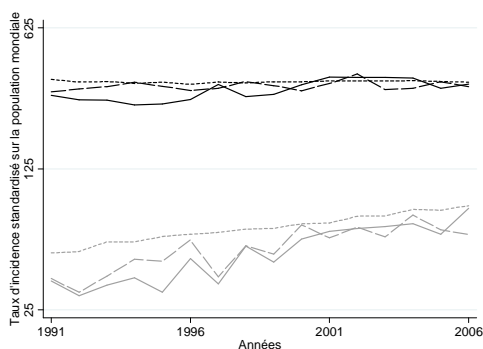
Modèle principal



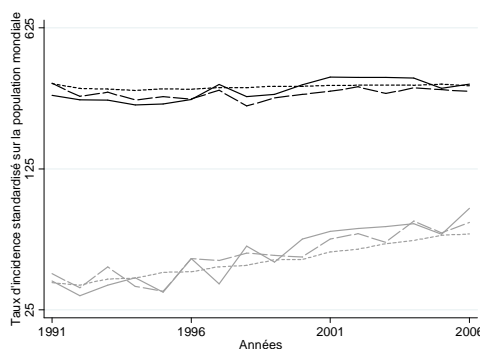
Modèle 1



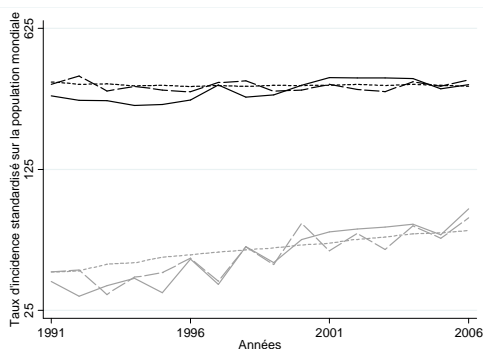
Modèle 2



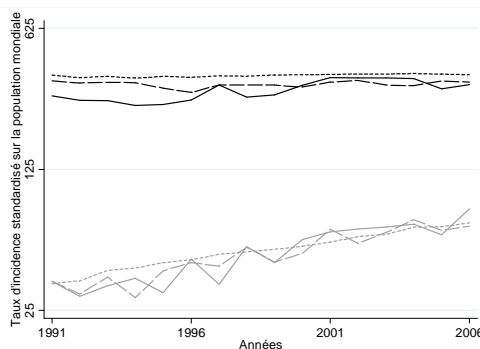
Modèle 3



Modèle 4



Modèle 5



Les taux d'incidence observés entre 1991 et 2006 sont représentés par les lignes pleines. Les taux d'incidence prédits médians sont représentés par les lignes à court pointillé. Les lignes à long pointillé représentent la simulation la plus proche des données observées. Les lignes noires représentent l'incidence des cancers invasifs et les lignes grises l'incidence des cancers in situ.

2.3.3.1. Distribution a posteriori des paramètres

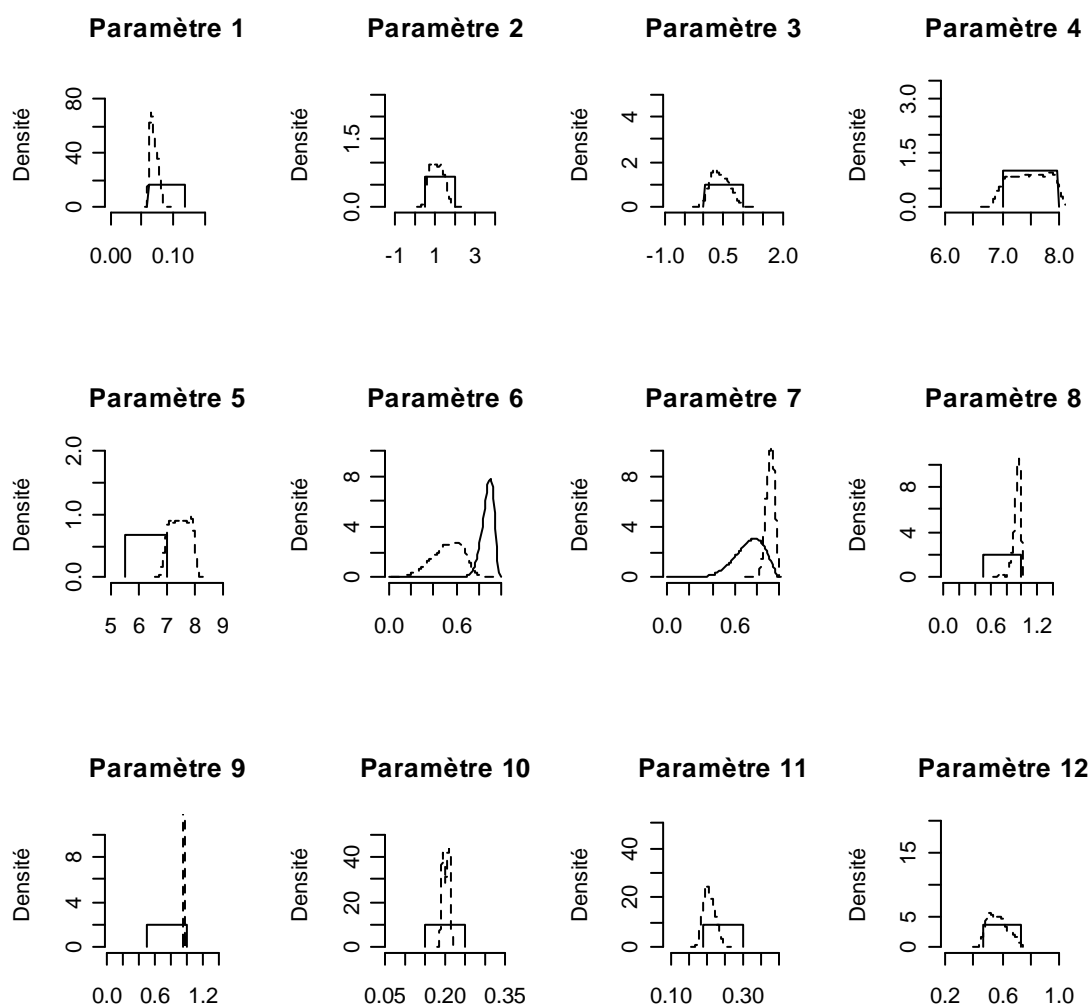
Les distributions a priori et a posteriori des paramètres sont présentées pour le modèle principal (Figure 22).

L'analyse ABC, avec la prise en compte de la distance entre les données observées (taux d'incidence du cancer du sein dans le département de l'Isère) et les données simulées (taux d'incidence simulés par le modèle que nous avons défini), aboutissait pour plusieurs paramètres à des distributions a posteriori très différentes de leurs distributions a priori. Par

exemple, les valeurs de la distribution a posteriori du paramètre neuf (proportion de cancers invasifs évolutifs) étaient supérieures à 95% avec une moyenne de 97%, alors que la distribution a priori de ce paramètre était uniforme entre 50% et 100%. En revanche, les distributions a priori et a posteriori du quatrième paramètre étaient similaires, ce qui témoignait de l'incertitude de l'estimation de la valeur de ce paramètre.

Les proportions moyennes de cancers non évolutifs étaient respectivement de 3% et 6% pour les cancers invasifs et in situ (Tableau 6). Les estimations a posteriori de la proportion de cancers non évolutifs étaient moins précises pour les cancers in situ (intervalle de crédibilité à 95% : 0% - 17%) que pour les cancers invasifs (intervalle de crédibilité à 95% : 3% - 4%).

Figure 22. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distributions a priori et a posteriori des paramètres du modèle principal.



Les distributions a priori sont représentées par des traits pleins et les distributions a posteriori par des traits pointillés.

Tableau 6. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distributions a priori et estimations a posteriori des paramètres du modèle principal.

Paramètres	Distributions a priori		Distributions a posteriori		
	Type (Paramètres)	Moyenne	Moyenne	IC 95%	
1	Probabilité cumulée au cours de la vie d'avoir un cancer du sein pour les femmes nées en 1900	Uniforme (0,06 - 0,12)	0,09	0,07	0,06 - 0,08
2	Augmentation de la probabilité cumulée d'avoir un cancer du sein au cours de la vie entre 1900 et 1950 (proportion de la valeur du risque en 1900)	Uniforme (0,50 - 2,00)	1,25	1,06	0,50 - 1,69
3	Augmentation de la probabilité d'avoir un cancer du sein in situ	Uniforme (0,0 - 1,0)	0,50	0,41	0,05 - 0,85
4	Age au début de la phase pré-clinique : paramètre 1 de la distribution bêta	Uniforme (7,00 - 8,00)	7,50	7,48	6,93 - 7,99
5	Age au début de la phase pré-clinique : paramètre 2 de la distribution bêta	Uniforme (5,50 - 7,00)	6,25	5,94	5,79 - 6,12
6	Proportion de cancers invasifs au début de la phase pré-clinique	$100 \times \text{bêta} (3 - 7)$	0,30	0,52	0,23 - 0,74
7	Proportion de cancers in situ évoluant vers un cancer invasif au cours de la phase pré-clinique	$100 \times \text{bêta} (8 - 2)$	0,80	0,91	0,84 - 0,97
8	Proportion de cancers in situ évolutifs	Uniforme (0,5 - 1,0)	0,25	0,06	0,00 - 0,17
9	Proportion de cancers invasifs évolutifs	Uniforme (0,5 - 1,0)	0,25	0,03	0,03 - 0,04
10	Probabilité de participer à un dépistage par mammographie au cours de la période 1987 - 1990 (période de deux années)	Uniforme (0,15 - 0,25)	0,20	0,20	0,19 - 0,21
11	Probabilité de participer à un dépistage par mammographie au cours de la période 1991 - 1992	Uniforme (0,19 - 0,30)	0,25	0,21	0,18 - 0,24
12	Probabilité de participer à un dépistage par mammographie au cours de la période 2005 - 2006	Uniforme (0,46 - 0,74)	0,60	0,57	0,46 - 0,71

Abréviations : IC pour Intervalle de Crédibilité

2.3.3.2. Estimation du surdiagnostic

Modèle principal

Pour les cancers in situ et invasifs, les estimations respectives de la proportion moyenne de cancers non évolutifs étaient de 1,5% et 28,0% de l'ensemble des cancers diagnostiqués après l'apparition de signes cliniques ou dépistés entre 1991 et 2006 (Figure 23). Quand l'analyse a été restreinte aux cancers dépistés par mammographie, le surdiagnostic représentait 3,3% des cancers invasifs et 31,9% des cancers in situ (Figure 24).

Figure 23. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distribution prédictive a posteriori du surdiagnostic parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués après l'apparition de signes cliniques ou dépistés par mammographie chez les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006.

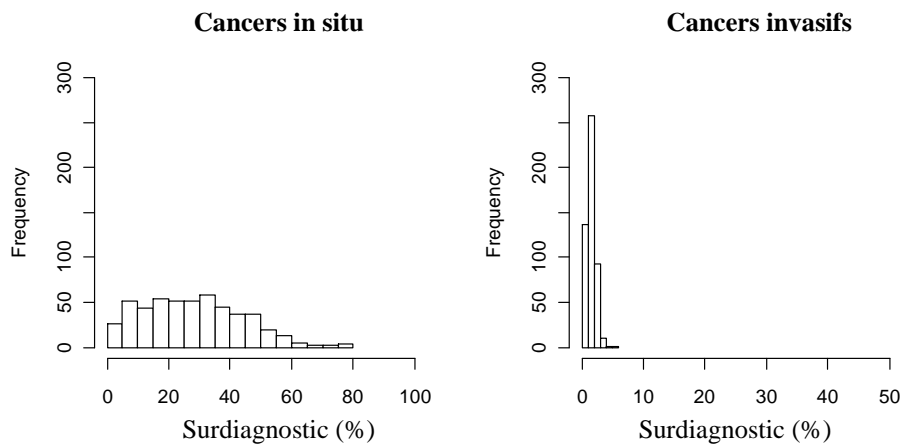
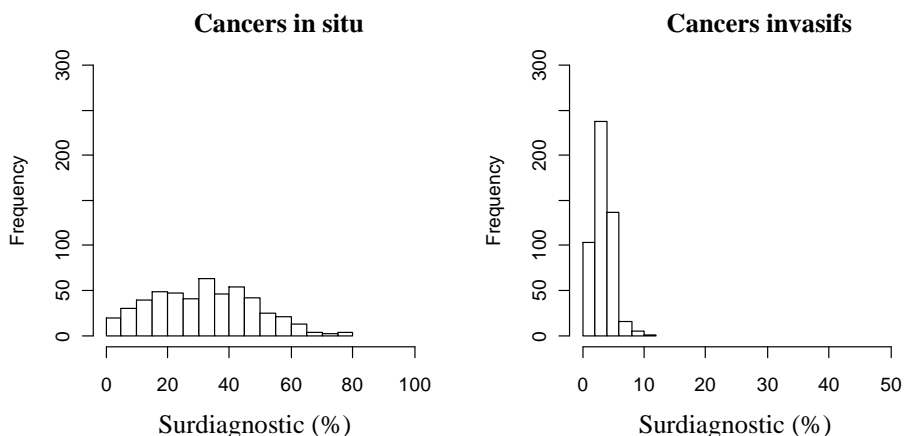


Figure 24. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distribution prédictive a posteriori du surdiagnostic parmi l'ensemble des cancers dépistés par mammographie chez les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006.



Analyses de sensibilité

Les résultats obtenus avec les six modèles différents sont présentés dans le tableau 7 pour les cancers in situ et dans le tableau 8 pour les cancers invasifs. Les modèles 1 à 5 qui utilisaient des distributions différentes pour les temps de séjour en phase pré-clinique ont retrouvé des proportions moyennes de surdiagnostic comprises entre 0,0% et 3,0% pour les cancers invasifs et entre 12,4% et 40,0% pour les cancers in situ. Les estimations les plus faibles étaient obtenues avec le modèle qui utilisait des distributions exponentielles pour les temps de séjour en phase pré-clinique.

Tableau 7. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : estimation prédictive a posteriori de la proportion de surdiagnostic parmi les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006 pour les cancers in situ.

Modèle	Distributions des temps de séjour en phase pré-clinique (Moyenne en année)	Cancers in situ			
		Parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués		Parmi l'ensemble des cancers dépistés	
		Moyenne	IC 95%	Moyenne	IC 95%
Modèle principal	Gamma (4)	28,0	2,2 – 59,8	31,9	2,9 – 62,3
Analyse de sensibilité					
Modèle 1	Gamma (4)	28,0	3,9 – 58,1	30,3	4,5 – 60,1
Modèle 2	Gamma (4)	51,7	13,2 – 80,4	54,7	15,4 – 81,8
Modèle 3	Gamma (2)	12,4	5,3 – 19,7	17,3	7,8 – 28,5
Modèle 4	Gamma (5)	39,6	10,5 – 61,4	43,5	13,9 – 63,3
Modèle 5	Exponentielle (4)	33,8	7,4 – 65,4	35,4	8,0 – 65,9

Abréviations : IC pour Intervalle de Crédibilité

Tableau 8. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : estimation prédictive a posteriori de la proportion de surdiagnostic parmi les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006 pour les cancers invasifs.

Modèle	Distributions des temps de séjour en phase pré-clinique (Moyenne en année)	Cancers invasifs			
		Parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués		Parmi l'ensemble des cancers dépistés	
		Moyenne	IC 95%	Moyenne	IC 95%
Modèle principal	Gamma (4)	1,5	0,3 – 2,9	3,3	0,7 – 6,5
Analyse de sensibilité					
Modèle 1	Gamma (4)	0,0	0,0 – 0,1	0,1	0,0 – 0,2
Modèle 2	Gamma (4)	0,2	0,0 – 0,5	0,4	0,1 – 1,0
Modèle 3	Gamma (2)	0,9	0,0 – 2,9	3,4	0,0 – 11,4
Modèle 4	Gamma (5)	3,0	0,3 – 7,6	5,8	0,7 – 14,5
Modèle 5	Exponentielle (4)	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,1

Abréviations : IC pour Intervalle de Crédibilité

Résultats moyennés selon la probabilité des modèles

Les deux modèles les plus probables a posteriori étaient le modèle 3 avec une probabilité de 68,0% suivi du modèle principal avec une probabilité de 17,7%. Le facteur de Bayes indiquait que le modèle trois était beaucoup plus fortement supporté par les données que les modèles 1, 2 et 5 avec des valeurs supérieures à 10. Le modèle 3 était davantage supporté par les données que le modèle 4 et que le modèle de référence (Tableau 9).

Tableau 9. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : facteur de Bayes calculé pour les six modèles.

	Modèle de référence					
	Modèle principal	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4	Modèle 5
Modèle principal	1,0	13,3	5,1	0,3	2,3	9,3
Modèle 1	0,1	1,0	0,4	0,0	0,2	0,7
Modèle 2	0,2	2,6	1,0	0,1	0,4	1,8
Modèle 3	3,8	51,0	19,8	1,0	8,9	35,8
Modèle 4	0,4	5,8	2,2	0,1	1,0	4,0
Modèle 5	0,1	1,4	0,6	0,0	0,2	1,0

L'estimation du surdiagnostic moyennée selon la probabilité a posteriori des différents modèles était de 18,4% (IC 95% : 5,3% ; 54,1%) parmi les cancers in situ diagnostiqués après l'apparition de signes cliniques ou dépistés par mammographie (Figure 25) et de 23,1% (IC 95% : 7,9% ; 59,4%) parmi les cancers in situ dépistés (Figure 26). Les estimations pour les cancers invasifs étaient de 1,2% (IC 95% : 0,0% ; 4,0%) et de 3,5% (IC 95% : 0,0% ; 11,1%) respectivement pour les cancers diagnostiqués après l'apparition de signes cliniques ou dépistés par mammographie (Figure 25), et pour les cancers dépistés par mammographie (Figure 26).

Figure 25. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distribution prédictive a posteriori du surdiagnostic (%) parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués après l'apparition de signes cliniques ou dépistés par mammographie chez les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006. Distributions obtenues en moyennant les résultats de chacun des modèles selon leur probabilité a posteriori.

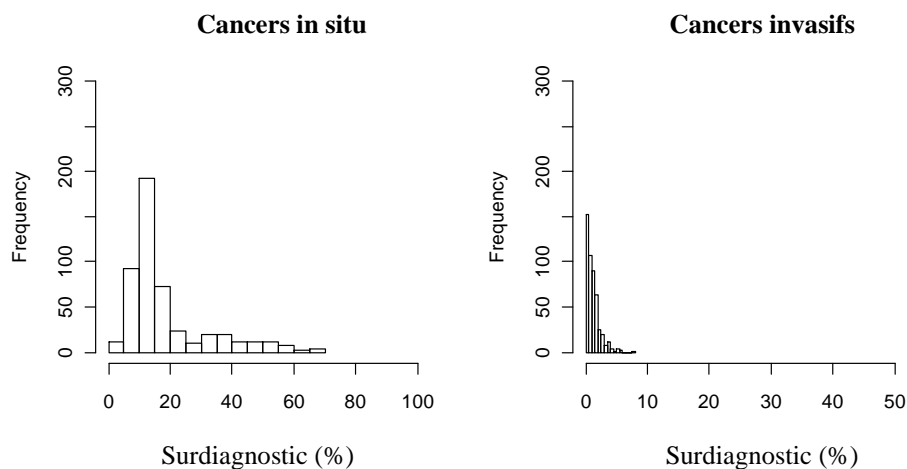
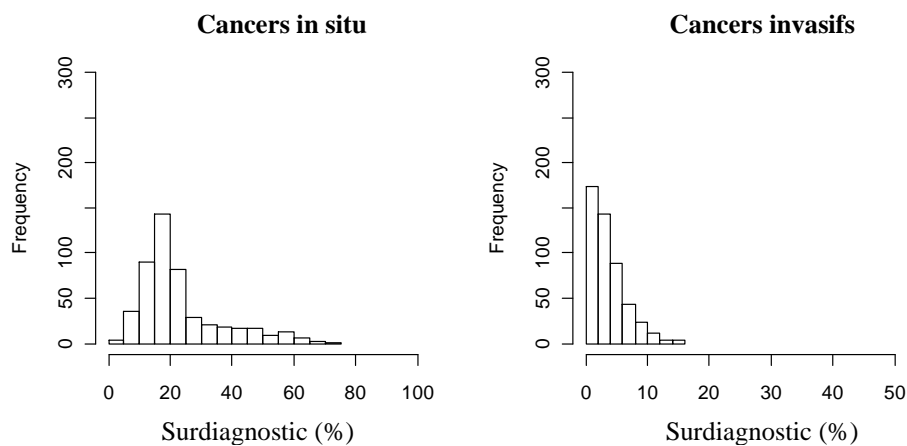


Figure 26. Estimation du surdiagnostic dans le département de l'Isère : distribution prédictive a posteriori du surdiagnostic (%) parmi l'ensemble des cancers dépistés par mammographie chez les femmes âgées de 50 à 69 ans entre 1991 et 2006. Distributions obtenues en moyennant les résultats de chacun des modèles selon leur probabilité a posteriori.



2.3.4. Discussion

2.3.4.1. Résultat principal

L'utilisation d'une méthode ABC a conduit à une estimation du surdiagnostic lié au dépistage par mammographie de cancers non évolutifs de 1,5% des cancers invasifs diagnostiqués et de 28,0% des cancers in situ diagnostiqués. Au cours de la période 1991 – 2006, les cancers du sein in situ ont représenté moins de 15% de l'ensemble des cancers du sein diagnostiqués. Par conséquent, le surdiagnostic était un phénomène d'amplitude limitée dans le département de l'Isère entre 1991 et 2006.

2.3.4.2. Points forts de la méthode

Les principaux points forts de la modélisation utilisée comprenaient les ajustements réalisés pour prendre en compte les biais potentiellement présents dans les méthodes d'estimation du surdiagnostic⁷⁰ et la prise en compte de l'incertitude entachant la valeur des paramètres.

Prise en compte des biais

Nous avons d'abord pris en compte la présence d'un dépistage individuel du cancer du sein par mammographie, susceptible de biaiser l'estimation du surdiagnostic⁷⁰, en simulant la probabilité globale de participer à un dépistage, qu'il soit individuel ou dans le cadre du programme de dépistage organisé.

Ensuite, le modèle comprenait la possibilité d'une augmentation du risque cumulé de cancer au cours de la vie pour les cohortes de naissance successives.

Enfin, l'avance au diagnostic a été prise en compte puisque l'histoire naturelle des tumeurs a été simulée avec une phase pré-clinique dont la durée a été définie par différentes distributions.

Prise en compte de l'incertitude concernant la valeur de certains paramètres

Un autre point fort de la modélisation était la prise en compte de l'incertitude autour de la valeur de paramètres tels que la participation au dépistage individuel ou le risque de cancer par cohorte de naissance, au travers de l'approche bayésienne, ce qui a évité de faire des hypothèses explicites trop restrictives.

2.3.4.3. Points faibles de la méthode

Les principales faiblesses du modèle résident dans l'incertitude de certains paramètres et dans la complexité de la modélisation.

Imprécision de certaines estimations

La prise en compte de l'incertitude concernant la valeur de certains paramètres a conduit à une estimation du surdiagnostic peu précise pour les cancers in situ. Le taux d'incidence relativement faible des cancers in situ a également contribué à cette estimation imprécise dont témoigne son intervalle de crédibilité large.

Complexité du modèle

La complexité du modèle est considérée comme un inconvénient majeur des approches basées sur la modélisation de l'histoire naturelle des tumeurs puisque l'évaluation des hypothèses et de leur validité est difficile ⁷⁰. Bien que des analyses plus simples semblent davantage transparentes, elles peuvent simplifier de manière exagérée la réalité et conduire à des estimations non valides.

Hypothèses

Différentes hypothèses ont été nécessaires concernant l'histoire naturelle des tumeurs et la participation au dépistage par mammographie.

- Nous avons d'abord considéré que le risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie d'une femme augmentait de façon linéaire avec les cohortes de naissance successives. Cependant, l'incertitude de la valeur de l'augmentation a été incluse dans le modèle en tirant aléatoirement la valeur de l'augmentation dans une distribution a priori. Nous avons

également considéré que l'augmentation du risque avec les cohortes de naissance successives pouvait être différente pour les cancers invasifs et pour les cancers in situ au début de la phase pré-clinique. La raison principale était l'existence possible de facteurs affectant de façon plus spécifique les cancers in situ que les cancers invasifs durant la phase pré-clinique. Par exemple, les compétences des radiologues et les performances des mammographes ont pu augmenter au cours des années ainsi que la performance de l'enregistrement des cancers in situ ¹⁰⁴.

- Nous avons dû spécifier une distribution pour l'âge au début de la phase pré-clinique. Cette donnée ne pouvant être observée, nous avons utilisé différentes distributions qui donnaient des âges réalistes lorsqu'on les comparait à l'âge au diagnostic des cancers du sein observé dans l'Isère. L'incertitude autour de cette distribution a été prise en compte dans le modèle puisque les deux paramètres de la distribution bêta utilisée étaient estimés par le modèle.
- Nous avons choisi des distributions gamma pour la durée des phases pré-cliniques. Cependant, lorsque des distributions exponentielles étaient utilisées, la proportion de surdiagnostic était inférieure.
- La durée moyenne définie pour la phase pré-clinique était de quatre ans pour les trois types de tumeurs évolutives : in situ, in situ évoluant vers une tumeur invasive durant la phase pré-clinique, et invasive tout au long de la phase pré-clinique. Des analyses complémentaires ont été réalisées en spécifiant des valeurs moyennes différentes pour ces durées et une estimation moyennée en fonction de la probabilité de chacun des modèles a été donnée. L'estimation du surdiagnostic varie selon la durée moyenne de la phase pré-clinique mais reste inférieure à 8% pour les cancers invasifs lorsqu'on spécifie une durée moyenne de cinq années.

- Les tumeurs pouvaient avoir cinq évolutions différentes au cours de la phase pré-clinique. Cette modélisation flexible de l'histoire naturelle permettait aux tumeurs in situ d'être ou non considérées comme des précurseurs des cancers invasifs.
- Enfin, l'absence de données précises concernant la participation au dépistage individuel a nécessité de modéliser la participation au dépistage organisé et individuel. Nous avons choisi un modèle simple de participation en considérant la probabilité de participer à un dépistage au cours d'une période de deux années sans prendre en compte de différences entre les classes d'âge. Nous avons également considéré que le dépistage réalisé dans le cadre individuel et organisé avait les mêmes performances.

2.3.4.4. Comparaisons avec les autres études

Les estimations du surdiagnostic sont présentées ci-dessous en proportion de surdiagnostic parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués. Nos estimations du surdiagnostic étaient cohérentes avec celles des essais randomisés et des programmes dans la population générale qui comparaient l'incidence cumulée de cancer du sein entre des populations invitées au dépistage ou non. La proportion de surdiagnostic était de 6,5% (IC 95% : -4,2% ; 15,3%) dans l'essai suédois de Malmö ⁸³ et 1,7% (IC 95% : -10,2% - ; 11,5%) pour les femmes âgées de 50 à 59 ans participant à l'essai Canadian National Breast Screening Study ⁸⁴. Des estimations comparables ont été rapportées dans le programme populationnel de la ville de Florence en Italie, en prenant en compte l'effet de l'avance au diagnostic ⁴². La comparaison de l'incidence cumulée de cancer du sein entre une cohorte de femmes invitées à trois vagues de dépistage et une cohorte de femmes invitées à une seule vague aboutissait à une estimation du surdiagnostic nettement supérieure dans l'étude de Zahl et al. (18,0%, IC 95% : 13,8% - 23,1%) ⁸⁵. Cela pourrait refléter la prise en compte inadéquate de l'avance au diagnostic en raison d'une période de suivi limitée après la fin des invitations au dépistage.

Nos résultats étaient aussi en accord avec ceux rapportés par les auteurs ayant utilisé des modèles multi états qui nécessitaient des hypothèses explicites concernant l'histoire naturelle

de la maladie et les temps de séjour en phase pré-clinique. La proportion de surdiagnostic estimée par Olsen et al.⁷¹ était respectivement de 7,8% (IC 95% : 0,3% ; 28,5%) et de 0,5% (IC 95% : 0,0% - 2,1%) pour les vagues prévalentes et incidentes du programme de dépistage de la ville de Copenhague au Danemark. Avec une approche similaire, Duffy et al.⁸⁸ retrouvaient une proportion de surdiagnostic lors des vagues prévalentes et incidentes de 3,1% (IC 95% : 0,1% ; 10,9%) et de 0,3% (IC 95% : 0,1% ; 1,0%) dans l'essai suédois Two County et de 4,2% (IC 95% : 0,0% ; 28,8%) et 0,3% (IC 95% : 0,0% ; 2,0%) dans l'essai suédois Gothenburg. Yen et al.⁷² ont quantifié le surdiagnostic seulement pour les cancers in situ, avec des estimations variant de 23% à 46% pour les vagues prévalentes et variant de 4% à 21% pour les vagues incidents.

Par contre, la plupart des études comparant les taux d'incidence annuels observés en présence du dépistage aux taux d'incidence estimés en l'absence de dépistage, retrouvaient une proportion de surdiagnostic supérieure. Une analyse des données de cinq programmes de dépistage organisés en Europe, en Australie, et au Canada, estimait le surdiagnostic à 35% (IC 95% : 29% ; 42%)⁷⁹. Cependant, aucun ajustement n'était systématiquement réalisé pour l'avance au diagnostic en dehors de l'exclusion de la période correspondant aux premières années de mise en place du dépistage. Des estimations similaires étaient rapportées dans le programme de dépistage norvégien, ce qui pourrait s'expliquer par le défaut d'ajustement pour l'avance au diagnostic et les variations de l'incidence sous-jacente du cancer du sein⁴³. Paci et al.⁸⁰ retrouvaient une proportion de surdiagnostic inférieure (3,1% des cancers invasifs) avec une méthode basée sur les taux d'incidence annuels et un ajustement pour l'avance au diagnostic reposant sur des hypothèses explicites, bien que non vérifiables.

2.4. Comparaison des méthodes d'estimation du surdiagnostic sur données simulées

2.4.1. Problématique

Les trois principaux biais dans les études visant à estimer le surdiagnostic ont été identifiés et discutés dans la littérature mais l'impact quantitatif de ces biais sur les estimations du surdiagnostic est difficile à déterminer⁷⁰. L'objectif de notre analyse était d'illustrer sur des données simulées la sensibilité des estimations du surdiagnostic à l'ajustement sur l'avance au diagnostic, au risque sous-jacent de cancer et à la participation au dépistage.

Notre analyse avait pour but de répondre aux questions suivantes concernant la prise en compte de l'avance au diagnostic, de la participation au dépistage, et de l'estimation de l'incidence en l'absence de dépistage pour les trois types de méthodes :

Méthodes basées sur les taux d'incidence annuels

- Lorsqu'une population est invitée à participer au dépistage, comment varient les taux d'incidence annuels en fonction des valeurs des temps de séjour en phase pré-clinique, de l'incidence sous-jacente et de la participation ?
- En dehors de l'exclusion du pic d'incidence observé lors de la première vague de dépistage (vague prévalente), un ajustement pour l'avance au diagnostic est-il nécessaire ?
- Une augmentation de la participation au dépistage au cours des années peut-elle entraîner un biais dans l'estimation du surdiagnostic ?
- L'estimation du taux d'incidence en l'absence de dépistage par l'extrapolation linéaire de l'incidence de la période précédant la mise en place du dépistage peut-elle biaiser l'estimation du surdiagnostic si l'évolution du risque cumulé de cancer par cohorte de naissance n'est pas linéaire avec les cohortes successives ?

Méthodes basées sur les incidences cumulées

- Comment varie l'incidence cumulée en fonction des valeurs des temps de séjour en phase pré-clinique et de la participation ?
- L'estimation du surdiagnostic peut-elle être biaisée lorsqu'on considère que deux cohortes de naissance espacées de quelques années ont le même risque de cancer dans une situation où la fréquence des facteurs de risque augmente avec les cohortes de naissance successives ?
- Lorsque la participation au dépistage augmente au cours du temps, l'estimation du surdiagnostic peut-elle être biaisée si les années de naissance des cohortes dépistage et contrôle sont proches ?

Méthodes basées sur les taux de détection

- Comment varient les taux de détection en fonction des valeurs des temps de séjour en phase pré-clinique, de l'incidence sous-jacente et de la participation ?

Pour cela deux approches utilisant des données simulées ont été utilisées. La première consistait à étudier la sensibilité de chacun des trois types de données utilisées (taux d'incidence annuels, incidence cumulée par cohorte, et taux de détection en vague prévalente et incidente) à la valeur du temps de séjour en phase pré-clinique, à l'incidence sous-jacente de cancer, et à la participation au dépistage. Par exemple, la mise en évidence d'une variation importante du taux de détection en vague prévalente selon la durée de la phase pré-clinique simulée impliquerait pour les méthodes qui estiment le surdiagnostic avec ces données d'estimer précisément cette durée de la phase pré-clinique sous peine d'obtenir une estimation biaisée du surdiagnostic.

La deuxième approche consistait à estimer le surdiagnostic sur des données simulées dont la quantité de surdiagnostic était connue avec des méthodes utilisées dans la littérature. L'objectif était d'évaluer le biais de l'estimation dans plusieurs situations fixées a priori concernant la variation d'incidence sous-jacente, le temps de séjour en phase pré-clinique et

l'évolution de la participation au dépistage. Cette analyse a été réalisée avec les méthodes basées sur les taux d'incidence annuels et l'incidence cumulée.

2.4.2. Méthodes

2.4.2.1. Modèles de simulation

Pour chaque femme, nous avons simulé la probabilité d'avoir un cancer au cours de la vie, l'histoire naturelle du cancer et la participation au dépistage par mammographie. L'hypothèse a été faite que les cancers in situ et invasifs pouvaient être évolutifs, c'est-à-dire évoluer vers l'apparition de signes cliniques, ou non évolutifs, c'est-à-dire rester dans la phase asymptomatique.

Nous avons considéré que les taux d'incidence observés de cancer du sein étaient déterminés par quatre facteurs : la mortalité toutes causes, la probabilité d'avoir un cancer au cours de la vie, l'histoire naturelle du cancer, et le diagnostic d'un cancer sur signes cliniques ou avec le dépistage par mammographie.

Données simulées pour étudier l'impact du dépistage sur les taux d'incidence annuels, l'incidence cumulée et les taux de détection

Les effets de l'avance au diagnostic, des changements dans le risque cumulé de cancer au cours de la vie et dans le taux de participation au dépistage ont été étudiés sur les trois types de données utilisées par les différentes méthodes d'estimation du surdiagnostic :

Nous avons simulé la survenue de cancer du sein et la participation au dépistage pour des femmes nées entre 1914 et 1960 afin de calculer les taux d'incidence annuels entre 1983 et 2010 pour les femmes âgées de 50 à 69 ans. Nous avons fixé le nombre de femmes par année de naissance à 500 000 afin que la variabilité aléatoire de l'incidence cumulée pour chaque année de naissance soit faible. Les cancers simulés étaient tous évolutifs.

- *Mortalité toutes causes*

Pour chaque femme, nous avons considéré que la survie était de 80 ans. Ceci permettait d'exclure l'effet des causes compétitives de décès sur les variations d'incidence constatées en présence d'un dépistage et sur les estimations du surdiagnostic.

- *Risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie*

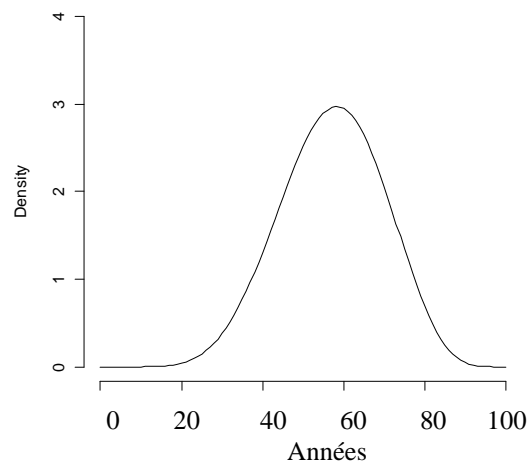
La survenue d'un cancer du sein a été simulée en fonction du risque cumulé de cancer du sein correspondant à chaque cohorte de naissance. Nous avons fait l'hypothèse qu'un seul cancer du sein pouvait survenir au cours de la vie et nous n'avons donc pas simulé les récurrences ni la survenue des seconds cancers⁷⁷.

Le risque de cancer au cours de la vie d'une femme pouvait soit être de 10% pour l'ensemble des cohortes de naissance successives, soit augmenter de 10% à 20% entre les cohortes de naissance 1900 et 1950 puis se stabiliser pour les cohortes plus récentes. Le calcul du risque cumulé de cancer du sein dans notre modèle de simulation nécessitait de prendre en compte les cohortes de naissance de 1900 à 1960. Une fois ce risque défini, les simulations de l'histoire naturelle des cancers et de la participation au dépistage ont été restreintes aux femmes nées entre 1914 et 1960.

- *Histoire naturelle du cancer du sein*

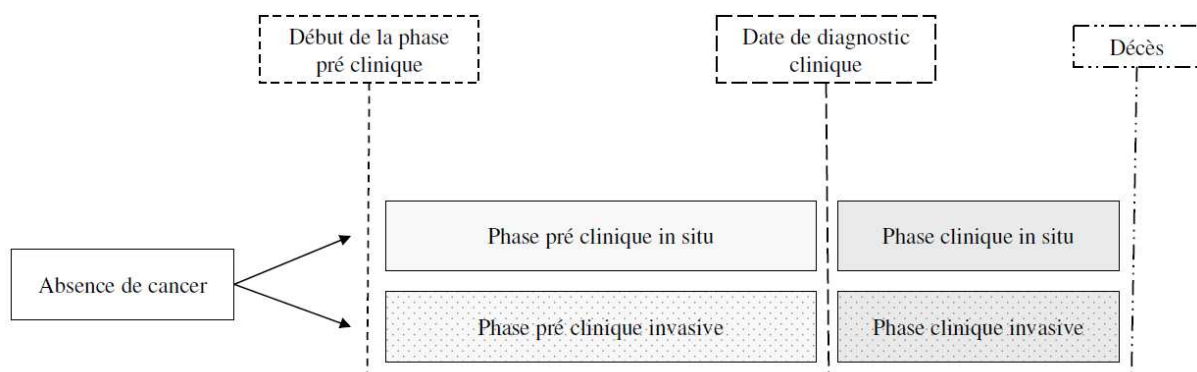
L'âge des femmes lors de l'apparition du cancer pré-clinique a été calculé à partir d'une distribution bêta (8 ; 6) dont les valeurs ont été multipliées par 100 pour obtenir une étendue variant de 0 à 100 ans (Figure 27). C'est une approche similaire à celle utilisée par d'autres auteurs pour déterminer l'âge au diagnostic de cancer⁹⁶.

Figure 27. Simulation de données pour étudier l'impact d'un dépistage sur les taux d'incidence annuels, l'incidence cumulée et les taux de détection : âge au début de la phase pré-clinique.



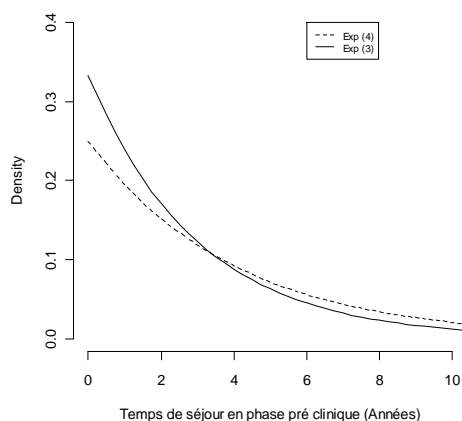
L'histoire naturelle des cancers du sein in situ et invasifs a été modélisée en considérant qu'ils évoluaient obligatoirement vers l'apparition de signes cliniques (Figure 28).

Figure 28. Simulation de données pour étudier l'impact d'un dépistage sur les taux d'incidence annuels, l'incidence cumulée et les taux de détection : histoire naturelle des cancers.



Des distributions exponentielles ont été utilisées pour déterminer les temps de séjour dans les phases pré-cliniques, dont les moyennes étaient trois ou quatre ans (Figure 29).

Figure 29. Simulation de données pour étudier l'impact d'un dépistage sur les taux d'incidence annuels, l'incidence cumulée et les taux de détection : distributions utilisées pour les temps de séjour en phase pré-clinique.



- *Diagnostic des cancers*

Pour chaque femme, la probabilité de participer à un dépistage du cancer du sein par mammographie a été fixée en fonction de l'année. Le programme de dépistage débutait en 1991 et concernait les femmes âgées de 50 à 69 ans sur toute la période 1991 – 2006. Aucune autre participation à un dépistage n'était possible avant l'âge de 50 ans ou en dehors de la période 1991 – 2006. La sensibilité de la mammographie était soit de 80%, soit de 90%. Les caractéristiques des neuf jeux de données simulés sont présentées dans le tableau 10.

Un jeu de données a été simulé pour chacune des huit situations concernant la participation au dépistage, le risque de cancer du sein par cohorte de naissance, la sensibilité et la durée moyenne des phases pré-cliniques spécifiées dans le tableau 10.

Tableau 10. Caractéristiques des jeux de données simulés pour étudier l'impact d'un dépistage sur les taux d'incidence annuels, l'incidence cumulée et les taux de détection.

	Participation en 1991-1992 et 2005-2006	Sensibilité	Risque cumulé de cancer Cohortes 1900 et 1950	Durée moyenne des phases pré-cliniques (années)
Données 1	0% ; 0%	90%	10% ; 10%	4
Données 2	50% ; 50%	90%	10% ; 10%	4
Données 3	50% ; 50%	90%	10% ; 10%	3
Données 4	50% ; 50%	80%	10% ; 10%	4
Données 5	50% ; 80%	90%	10% ; 10%	4
Données 6	50% ; 50%	90%	10% ; 20%	4
Données 7	50% ; 80%	90%	10% ; 20%	4
Données 8	50% ; 50%	90%	12%	4

Données simulées pour calculer le surdiagnostic

D'autres données ont été simulées pour étudier l'estimation du surdiagnostic par les méthodes basées sur les taux d'incidence annuels et par les méthodes basées sur les incidences cumulées. L'utilisation de ces méthodes nécessitait de calculer les taux d'incidence annuels entre 1984 et 2000 pour les femmes âgées de 50 à 69 ans. Un modèle stochastique similaire a donc été utilisé pour simuler l'apparition d'un cancer et le décès pour les femmes nées entre 1914 et 1950. A la différence du modèle de simulation précédant, nous avons introduit un état correspondant aux cancers non évolutifs.

Au total, 12 combinaisons de la proportion de cancers non évolutifs, de l'évolution du risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie avec les cohortes de naissance successives, et de l'évolution du taux de participation au cours des années ont été définies (Tableau 11). Pour chacune des ces 12 combinaisons, 100 jeux de données ont été simulés afin de prendre en compte la variabilité de la méthode d'estimation du surdiagnostic. Le nombre de femmes par année de naissance a été limité à 100 000 en raison du temps nécessaire pour simuler les 1200 jeux de données différents.

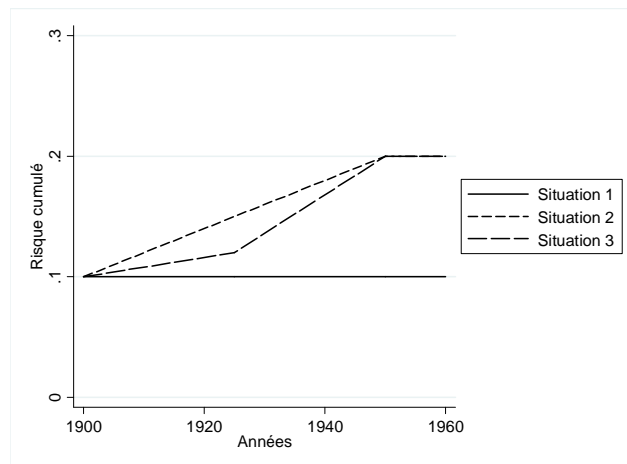
- *Mortalité toutes causes*

La survie était égale à 80 ans pour toutes les femmes.

- *Risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie*

Le risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie était fixé à 10% pour les femmes nées en 1900. Trois évolutions différentes de ce risque cumulé avec les cohortes de naissance successives étaient envisagées. Le risque était constant dans le premier scénario alors qu'il était multiplié par deux entre les femmes nées en 1900 et en 1950 pour les deuxième et troisième scénarios. Dans le deuxième scénario le risque augmentait de façon linéaire avec les cohortes de naissance successives. Le troisième scénario comprenait deux augmentations linéaires de pentes différentes pour les cohortes 1900 à 1925 puis pour les cohortes 1925 à 1950 (Figure 30).

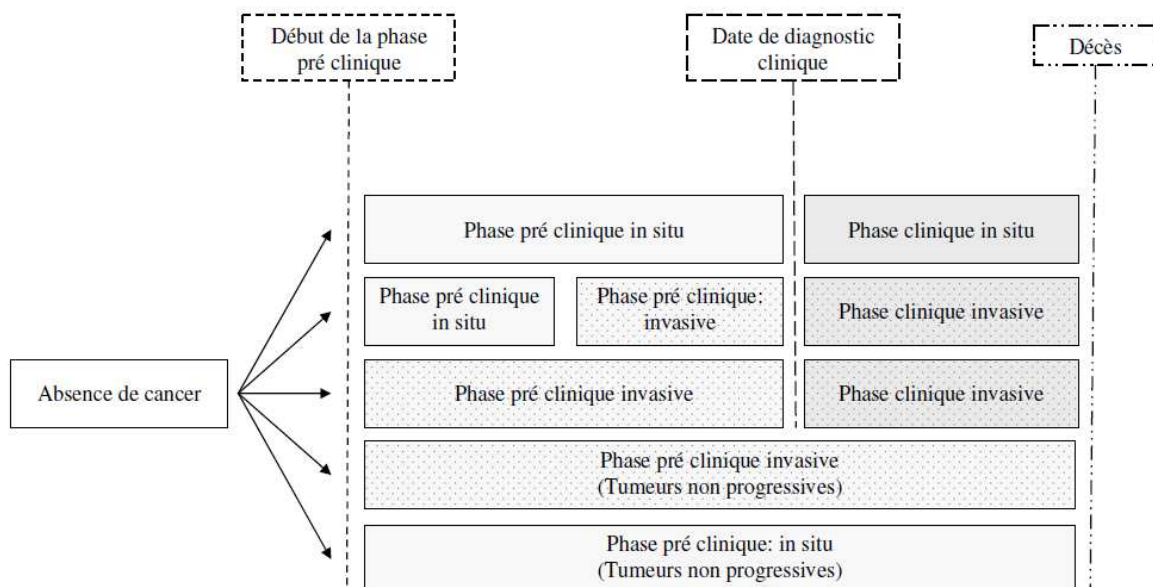
Figure 30. Simulation de données pour évaluer les méthodes d'estimation du surdiagnostic basées sur les taux d'incidence annuels et sur l'incidence cumulée : risque cumulé de cancer du sein pour les différentes cohortes de naissance.



- *Histoire naturelle du cancer du sein*

L'histoire naturelle des cancers du sein in situ et invasifs a été modélisée en considérant l'existence de cancers évolutifs, c'est-à-dire évoluant vers l'apparition de signes cliniques, et de cancers non évolutifs, restant au stade pré-clinique. Trois types différents de cancers in situ ont été considérés : des cancers in situ non évolutifs, des cancers in situ diagnostiqués avant l'apparition de signes cliniques, et des cancers in situ évoluant vers un cancer invasif pendant la phase pré-clinique (Figure 31).

Figure 31. Simulation de données pour évaluer les méthodes d'estimation du surdiagnostic basées sur les taux d'incidence annuels et sur l'incidence cumulée : phases pré-cliniques et cliniques des cancers simulés.



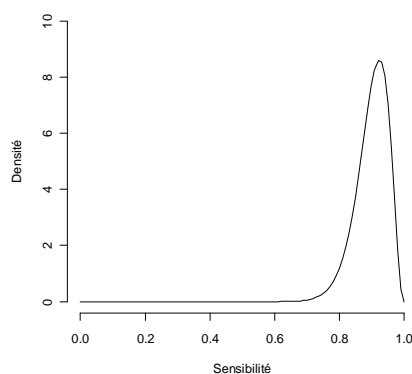
Deux situations ont été considérées. Dans la première, toutes les tumeurs générées étaient évolutives tandis que dans la deuxième, 20% des tumeurs étaient non évolutives.

L'âge des femmes lors de l'apparition du cancer pré-clinique a été spécifié selon la même méthode que celle décrite précédemment. Des distributions exponentielles ont été utilisées pour déterminer les temps de séjour dans les phases pré-cliniques.

- *Diagnostic des cancers*

Le programme de dépistage débutait en 1991 et concernait les femmes âgées de 50 à 69 ans sur toute la période 1991 – 2006. Aucune autre participation à un dépistage n'était possible avant l'âge de 50 ans ou en dehors de la période 1991 – 2006. La sensibilité de la mammographie était obtenue avec une distribution bêta de paramètres (31,5 ; 3,5) (Figure 32). La moyenne de cette distribution était de 90%.

Figure 32. Simulation de données pour évaluer les méthodes d'estimation du surdiagnostic basées sur les taux d'incidence annuels et sur l'incidence cumulée : distribution de la sensibilité de la mammographie (Distribution bêta (31,5 ; 3,5)).



Cent jeux de données différents ont été simulés pour chacune des 12 combinaisons listées dans le tableau 11.

Tableau 11. Caractéristiques des jeux de données simulés pour évaluer les méthodes d'estimation du surdiagnostic basées sur les taux d'incidence annuels et sur l'incidence cumulée.

	Proportion de tumeurs non évolutives	Risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie	Taux de participation au dépistage
Données 1	0%	Constant : 10%	Constant : 50%
Données 2	20%	Constant : 10%	Constant : 50%
Données 3	0%	Constant : 10%	Augmentation : 50% à 80%
Données 4	20%	Constant : 10%	Augmentation : 50% à 80%
Données 5	0%	Augmentation : Scénario 2	Constant : 50%
Données 6	20%	Augmentation : Scénario 2	Constant : 50%
Données 7	0%	Augmentation : Scénario 2	Augmentation : 50% à 80%
Données 8	20%	Augmentation : Scénario 2	Augmentation : 50% à 80%
Données 9	0%	Augmentation : Scénario 3	Constant : 50%
Données 10	20%	Augmentation : Scénario 3	Constant : 50%
Données 11	0%	Augmentation : Scénario 3	Augmentation : 50% à 80%
Données 12	20%	Augmentation : Scénario 3	Augmentation : 50% à 80%

2.4.2.2. Estimation du surdiagnostic

Les principaux ajustements proposés dans la littérature pour prendre en compte les biais dans l'estimation du surdiagnostic ont été étudiés pour deux types de méthodes : celles utilisant les taux d'incidence annuels et celles utilisant l'incidence cumulée. En revanche, une telle analyse pouvait difficilement être réalisée pour les méthodes basées sur les taux de détection. En effet, ces méthodes se basaient sur des hypothèses concernant l'histoire naturelle de la maladie. Par exemple, Yen et al.⁷² considéraient que seuls les cancers du sein in situ pouvaient ne pas être évolutifs et par conséquent le surdiagnostic ne pouvait concerner que des cancers in situ. Le biais mis en évidence dans l'estimation du surdiagnostic pourrait donc dépendre fortement de la définition de l'histoire naturelle de la maladie employée dans le modèle de simulation.

Méthode basée sur les taux d'incidence annuel

Nous avons utilisé une méthode similaire à celle de Jorgensen et al.¹⁰⁵. L'incidence du cancer du sein en l'absence de dépistage était estimée par l'extrapolation de l'incidence observée pendant la période précédant la mise en place du dépistage : une régression linéaire était réalisée sur les taux d'incidence des années 1983 – 1990 et les taux d'incidence des années 1997 – 2000 étaient extrapolés. Une autre régression était réalisée sur les taux d'incidence des années 1997 – 2000 afin de calculer l'incidence en présence du dépistage en lissant les fluctuations aléatoires des taux. L'avance au diagnostic était prise en compte par l'exclusion des années 1991 – 1996 correspondant au début du programme de dépistage. Le surdiagnostic était estimé par la comparaison du taux d'incidence observé en présence du dépistage au taux d'incidence estimé en l'absence de dépistage. La formule était la suivante :

$$SD = \left(\frac{\text{TxAN population dépistée} - \text{TxAN estimé sans dépistage}}{\text{TxAN population dépistée}} \right) \times 100\%$$

Méthode basée sur l'incidence cumulée

Deux cohortes de naissance de 100 000 femmes chacune ont été étudiées. Les femmes nées en 1920 constituaient la cohorte contrôle puisqu'elles étaient âgées de 70 ans en 1990 lors du début du programme de dépistage et donc n'y participaient pas. Les femmes nées en 1925 constituaient la cohorte dépistage puisqu'elles étaient âgées de 66 ans en 1991.

L'estimation du surdiagnostic était obtenue par la formule suivante :

$$SD = \left(\frac{\text{IC population dépistée} - \text{IC population non dépistée}}{\text{IC population dépistée}} \right) \times 100\%$$

Le surdiagnostic était calculé à partir des cancers diagnostiqués sur une période de 6 ou 12 ans, c'est-à-dire 2 ou 8 années après la fin des invitations au dépistage. Cela correspondait aux cancers diagnostiqués pendant les périodes 1987 – 1992 et 1991 – 1996 pour les cohortes contrôle et dépistage.

Une méthode utilisant l'incidence cumulée similaire à celle de Zahl et al.⁸⁵ a également été utilisée. La cohorte dépistage était constituée des femmes nées en 1936 et donc âgées de 51 ans en 1987. Ces femmes étaient invitées à trois vagues de dépistage. La cohorte contrôle comprenait les femmes nées en 1940 et donc âgées de 51 ans en 1991. Elles étaient invitées à une vague prévalente de dépistage.

2.4.3. Résultats

2.4.3.1. Variation du nombre de cancers selon la durée de la phase pré-clinique, la participation et le risque de cancer

Taux d'incidence annuels

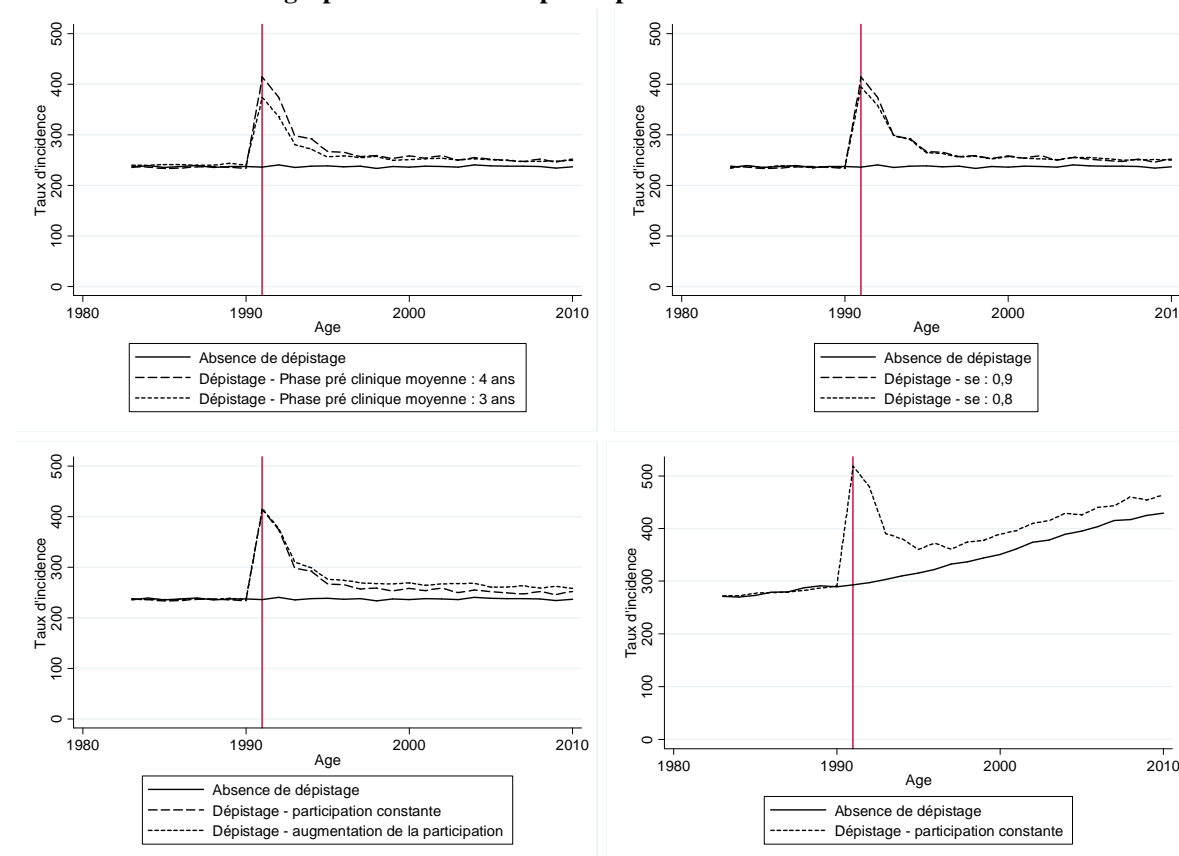
L'effet de l'avance au diagnostic était observé par la présence d'un pic d'incidence lors de la mise en place du programme de dépistage (Figure 33). Plusieurs années après le début du programme de dépistage, les taux d'incidence observés en présence d'un dépistage pour les femmes âgées de 50 à 69 ans restaient supérieurs à ceux observés sans aucun dépistage. Les taux d'incidence moyens pour la période 1997-2006 étaient respectivement de 306,9 et 286,1 pour 100 000 en présence et en l'absence de dépistage.

Des taux d'incidence supérieurs étaient observés lors des premières années de mise en place du programme lorsque le temps moyen de séjour en phase pré-clinique était de quatre années au lieu de trois années. Cependant, les taux d'incidence étaient similaires plusieurs années après le début du programme de dépistage avec des taux d'incidence d'environ 250 pour 100 000 pour la période 2000-2010 quel que soit le temps moyen de séjour en phase pré-clinique.

La valeur de la sensibilité de la mammographie avait un impact sur le taux d'incidence au cours du pic prévalent. Les taux d'incidence respectifs en 1991 étaient de 415 et 395 pour 100 000 pour une sensibilité de la mammographie de 90% et 80%. A distance du début du programme de dépistage, la valeur de la sensibilité n'avait pas de conséquence sur les taux d'incidence annuels puisqu'ils étaient similaires pour les deux valeurs de la sensibilité considérées, autour de 250 pour 100 000.

L'augmentation du taux de participation de 50% à 80% au cours de la période 1991-2006 a conduit à une augmentation du taux d'incidence annuel. Les taux d'incidence étaient respectivement de 252 et de 264 pour 100 000 lorsqu'on considérait que le taux de participation restait constant à 50% ou augmentait de 50% à 80% au cours de la période.

Figure 33. Simulation des taux d'incidence annuels en fonction de la durée des phases pré-cliniques, de la sensibilité de la mammographie et des taux de participation.



Incidence cumulée

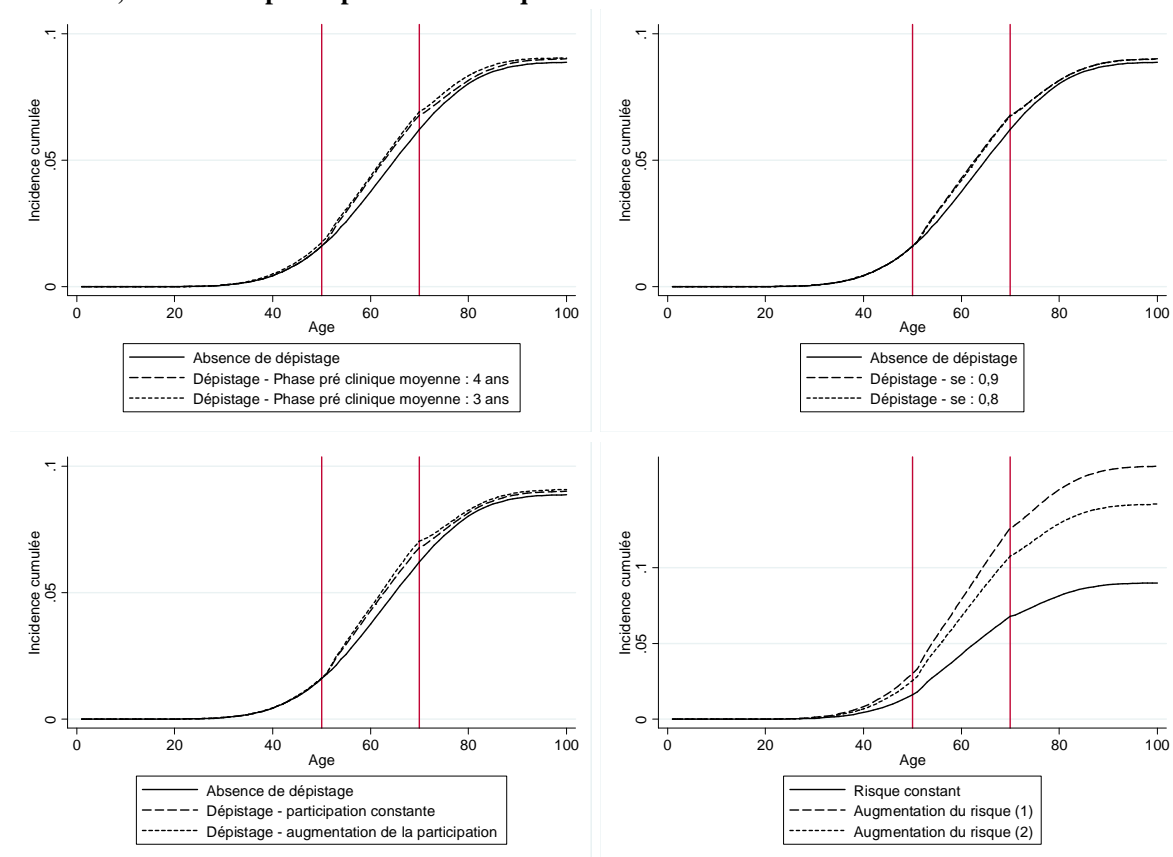
L'effet de l'avance au diagnostic sur l'incidence cumulée était constaté pendant la période d'invitation des femmes au dépistage. Les données provenant de deux cohortes, l'une invitée au dépistage entre l'âge de 50 ans et 69 ans, et l'autre non invitée, montraient une incidence cumulée similaire à l'âge de 50 ans (1,6%), puis une incidence cumulée supérieure à l'âge de 60 (4,3% versus 3,8%) et à l'âge de 70 ans (6,8% versus 6,2%) dans la population invitée au dépistage. Dix années après la fin de la période des invitations au dépistage, l'incidence cumulée était de 8,0% pour les deux populations. Lorsque les temps de séjour des phases pré-cliniques suivaient des distributions exponentielles de moyenne trois ans, l'incidence cumulée restait supérieure dans la cohorte de femmes invitées au dépistage plusieurs années après la fin des participations (Figure 34).

Les incidences cumulées calculées pour des durées moyennes des phases pré-cliniques de trois ou quatre ans au cours de la période d'invitations au dépistage étaient très proches : 4,3% et 4,4% à l'âge de 60 ans (Figure 34).

De même, les incidences cumulées calculées à l'âge de 60 ans lorsque la sensibilité de la mammographie était de 80% ou 90% étaient proches avec respectivement 4,3% et 4,2%.

Les données simulées avec une participation au dépistage constante ou une augmentation de la participation retrouvaient une incidence cumulée à l'âge de 60 ans de 4,3% et 4,4% (Figure 34).

Figure 34. Simulation de l'incidence cumulée en fonction de la durée des phases pré-cliniques, de la sensibilité, des taux de participation et du risque cumulé de cancer au cours de la vie.



Taux de détection

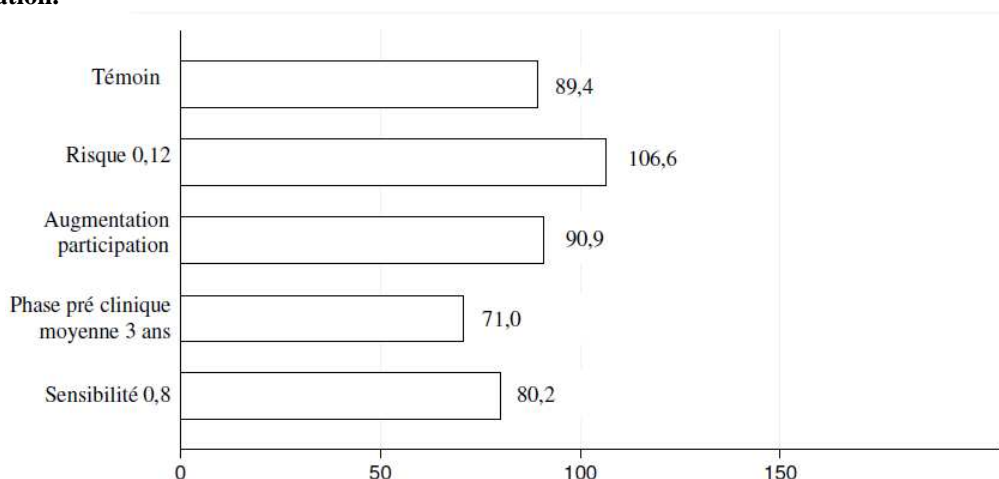
Les simulations des taux de détection en vague prévalente passaient de 89,4 à 106,6 pour 10 000 lorsque le risque cumulé de cancer au cours de la vie augmentait de 10% à 12% (Figure 35).

Les taux de détection simulés étaient supérieurs lorsque les phases pré-cliniques moyennes étaient de quatre ans au lieu de trois ans avec respectivement 89,4 et 71,0 cancers dépistés pour 10 000 mammographies de dépistage.

Lorsque la sensibilité de la mammographie était de 90%, le taux de détection était de 89,4 alors qu'il était de 80,2 pour 10 000 lorsque les données étaient simulées avec une sensibilité de 80%.

En revanche, la valeur du taux de participation avait peu d'influence sur la valeur du taux de détection : 89,4 lorsque la participation était constante et 90,9 pour 10 000 lorsque la participation augmentait entre 1991 et 2006.

Figure 35. Simulation des taux de détection pour 10 000 mammographies de vague prévalente en fonction du risque cumulé de cancer, du temps de séjour en phase pré-clinique, de la sensibilité, et du taux de participation.

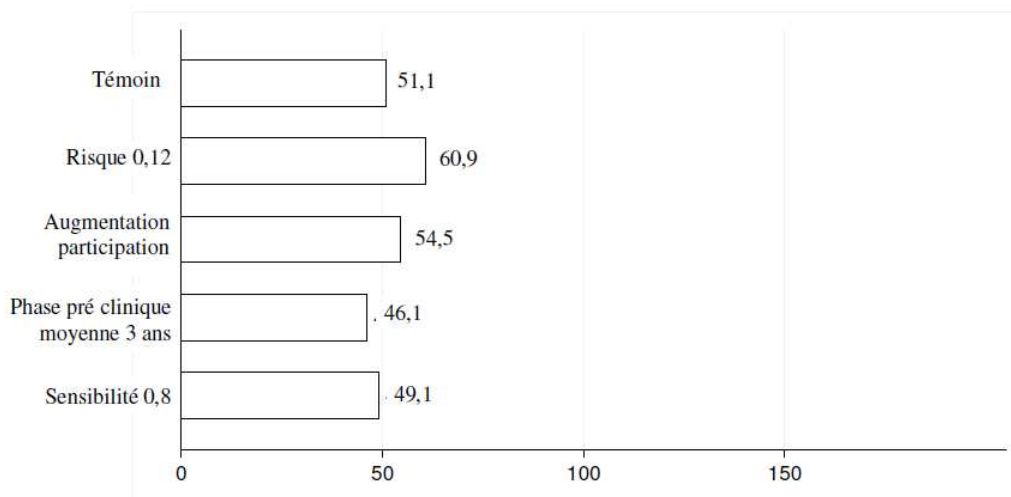


Caractéristiques du jeu de données témoin : risque cumulé 0,10 ; participation constante au dépistage ; phase pré-clinique moyenne de quatre ans ; sensibilité de 0,9.

Les taux de détection simulés en vague incidente étaient supérieurs lorsque le risque cumulé de cancer au cours de la vie était supérieur (Figure 36). Un temps moyen de séjour en phase pré-clinique de quatre ans entraînait des taux de détection en vague incidente supérieurs par rapport à un temps moyen de trois ans. En revanche, les valeurs du taux de participation et de

la sensibilité de la mammographie avaient peu d'impact sur les taux de détection en vague incidente.

Figure 36. Simulation des taux de détection pour 10 000 mammographies de vague incidente en fonction du risque cumulé de cancer, du temps de séjour en phase pré-clinique, de la sensibilité, et du taux de participation.



Spécifications du jeu de données témoin : risque cumulé 0,12 ; participation constante au dépistage ; phase pré-clinique moyenne de quatre ans ; sensibilité de 0,9.

2.4.3.2. Estimation du surdiagnostic

Méthode basée sur les taux d'incidence annuels

La méthode utilisée, qui ne proposait pas d'ajustement pour prendre en compte l'avance au diagnostic en dehors de l'exclusion des premières années correspondant à la mise en place du dépistage, surestimait la valeur du surdiagnostic dans les différents scénarios (Tableau 12). La surestimation était la plus importante lorsque l'on considérait que le risque cumulé de cancer avec les cohortes successives augmentait selon deux évolutions linéaires de pentes différentes et que le taux de participation au dépistage augmentait au cours de la période.

Des données simulées sans cancers non évolutifs conduisaient dans ce cas à une estimation du surdiagnostic d'environ 20% de l'ensemble des cancers diagnostiqués.

Lorsque les données étaient simulées avec 20% de cancers non évolutifs, l'application de la méthode retrouvait plus de 40% de surdiagnostic. Dans ce cas, la proportion réelle de cancers non évolutifs parmi les femmes âgées de 50 à 69 ans était de 27%. Cette proportion était supérieure à la proportion de cancers non évolutifs parmi l'ensemble des cancers du sein

survenant au cours de la vie des femmes que nous avons fixé à 20%. En effet, l'analyse était restreinte à la classe d'âge cible du dépistage, les femmes âgées de 50 à 69 ans, et les cancers non évolutifs débutant avant l'âge de 50 ans pouvaient être dépistés uniquement après 50 ans.

Méthode basée sur l'incidence cumulée

Le surdiagnostic était estimé précisément lorsque l'incidence cumulée était calculée quatre années après la fin des invitations au dépistage et qu'on considérait un risque de cancer constant avec les cohortes de naissances successives (Tableau 12). L'incidence cumulée calculée deux années après la fin de la période des invitations conduisait à une surestimation du surdiagnostic. Lorsque le risque de cancer augmentait avec les cohortes de naissance successives, le surdiagnostic était surestimé même si les cohortes contrôle et dépistage n'étaient séparées que de cinq ans.

Enfin, la méthode de Zahl et al.⁸⁵ surestimait la proportion de cancers non évolutifs pour les différents scénarios envisagés. En l'absence de cancers non évolutifs, l'estimation du surdiagnostic était d'environ 8% lorsque les données étaient simulées avec un risque cumulé de cancer constant pour les différentes cohortes et une probabilité de participation constante. Cette estimation était d'environ 18% lorsque la probabilité de participation augmentait et que le risque cumulé de cancer augmentait avec les cohortes de naissance successives.

Tableau 12. Estimation du surdiagnostic par des méthodes basées sur les taux d'incidence annuels et l'incidence cumulée, sur des données simulées.

		Méthode du taux d'incidence annuel		Méthode de l'incidence cumulée 1				Méthode de l'incidence cumulée 2	
		Valeur réelle moyenne	Estimation moyenne	A deux années		A quatre années		Valeur réelle moyenne	Estimation moyenne
				Valeur réelle moyenne	Estimation moyenne	Valeur réelle moyenne	Estimation moyenne		
• Risque constant • Participation constante	Données 1	0,0	7,8	0,0	12,0	0,0	3,1	0,0	8,1
	Données 2	25,6	31,4	38,5	46,2	34,3	38,5	13,0	17,5
• Risque constant • Participation en augmentation	Données 3	0,0	11,8	0,0	13,1	0,0	7,0	0,0	9,4
	Données 4	26,9	35,4	39,0	46,6	34,7	39,0	12,6	20,5
• Augmentation du risque (1) • Participation constante	Données 5	0,0	8,8	0,0	18,2	0,0	12,5	0,0	11,4
	Données 6	25,7	32,1	38,7	49,3	34,5	42,1	13,2	21,4
• Augmentation du risque (1) • Participation en augmentation	Données 7	0,0	13,0	0,0	18,3	0,0	12,4	0,0	13,6
	Données 8	27,0	36,5	39,0	50,1	34,8	43,0	12,8	23,8
• Augmentation du risque (2) • Participation constante	Données 9	0,0	17,0	0,0	15,0	0,0	9,1	0,0	15,3
	Données 10	25,8	39,0	38,7	48,0	34,4	40,7	13,2	24,9
• Augmentation du risque (2) • Participation en augmentation	Données 11	0,0	21,0	0,0	15,4	0,0	9,4	0,0	17,6
	Données 12	27,1	42,2	39,1	48,2	34,9	40,8	12,6	27,5

2.4.4. Discussion

Les résultats ont permis de mettre en évidence les principaux biais selon le type de méthode ainsi que leurs principales limites.

2.4.4.1. Méthodes basées sur les taux d'incidence annuels

Les résultats mettent en évidence trois points à prendre en compte pour estimer le surdiagnostic avec des méthodes basées sur les taux d'incidence annuels.

Avance au diagnostic

Le premier point qui a été débattu dans la littérature concerne l'ajustement pour l'avance au diagnostic. Zahl et al.¹⁰⁶ considéraient que l'exclusion de la vague prévalente de dépistage et une éventuelle correction lorsque l'incidence observée dans la classe d'âge immédiatement supérieure à la classe d'âge cible du dépistage était inférieure à l'incidence attendue étaient suffisantes pour prendre en compte l'avance au diagnostic. Biesheuvel et al.⁷⁰ recommandaient de réaliser un ajustement supplémentaire. Ces données simulées confirment la nécessité d'exclure des analyses les années correspondant à la mise en place du programme lorsqu'on estime le surdiagnostic. En effet, les taux d'incidence annuels au cours de cette période de mise en place variaient de façon importante en fonction de la sensibilité de la mammographie, de la durée des phases pré-cliniques, et de la participation au dépistage. Cela impliquerait que les durées des phases pré-cliniques et la sensibilité de la mammographie soient estimées précisément si l'on voulait utiliser ce type de données pour estimer le surdiagnostic.

En revanche, les taux d'incidence annuels calculés plusieurs années après la mise en place du dépistage étaient supérieurs aux taux d'incidence en l'absence de dépistage mais variaient peu selon la durée de la phase pré-clinique (moyenne de trois ans ou quatre ans) et la sensibilité de la mammographie. Un ajustement supplémentaire pour l'avance au diagnostic reste nécessaire même si l'on utilise les taux d'incidence à distance de la mise en place du dépistage.

Participation au dépistage

Le deuxième point concerne le taux de participation au dépistage. Ce taux de participation est rarement pris en compte par les études utilisant les taux d'incidence annuels. Selon les pays et les régions, la participation au programme de dépistage a augmenté au cours des années ⁸². L'analyse des données simulées a montré qu'une augmentation de la participation au dépistage entraînait une surestimation du surdiagnostic en raison du phénomène de l'avance au diagnostic qui est amplifié à mesure que la participation augmentait.

Incidence attendue sans dépistage

Enfin, l'absence de groupe contrôle identifiable et présentant les mêmes caractéristiques que le groupe dépistage dans la population générale pose le problème de l'estimation de l'incidence en l'absence de dépistage. Les méthodes consistant à extrapoler la tendance de l'incidence au cours des années précédant la mise en place du dépistage reposent sur l'hypothèse forte d'une tendance linéaire de l'incidence. Lorsque l'on simulait des données avec un risque cumulé de cancer au cours de la vie qui augmentait linéairement avec les années de naissance selon deux pentes différentes, l'application d'une telle méthode conduisait à une estimation biaisée du surdiagnostic. La prise en compte de l'incertitude de cette estimation de l'incidence en l'absence de dépistage est donc nécessaire.

Données nécessaires

Les données nécessaires à l'utilisation de cette méthode sont facilement accessibles puisqu'il suffit d'utiliser les taux d'incidence annuels de cancer du sein qui sont disponibles dans l'ensemble des zones géographiques couvertes par un registre du cancer.

Conclusion

Des ajustements pour l'évolution de la participation au dépistage et pour l'avance au diagnostic sont nécessaires mais la principale limite de ce type de méthode est l'estimation de l'incidence en l'absence de dépistage.

2.4.4.2. Méthodes basées sur l'incidence cumulée

Avance au diagnostic

L'effet de l'avance au diagnostic est pris en compte de façon adéquate et simple en calculant l'incidence cumulée plusieurs années après la fin des invitations au dépistage.

Participation au dépistage

Les données simulées avec une augmentation linéaire de la participation au dépistage de 50% en 1991 à 80% en 2006 au cours des années ne biaisent pas l'estimation du surdiagnostic.

Risque cumulé de cancer sans dépistage

L'estimation du risque cumulé de cancer en l'absence de dépistage est facile dans le cadre d'un essai randomisé dans lequel la cohorte contrôle n'est pas invitée à participer au dépistage. En revanche, l'identification d'une cohorte contrôle est délicate dans la population générale en raison de la dissémination importante du dépistage par mammographie, qu'il soit réalisé dans le cadre du dépistage organisé ou individuel. L'incidence cumulée dans la cohorte contrôle doit donc être estimée, ce qui pose le problème de la validité de cette estimation qui peut entraîner des biais importants dans l'estimation du surdiagnostic. Une solution retenue par certains auteurs est la comparaison de deux cohortes de femmes d'années de naissance différentes mais assez proches. La cohorte la plus ancienne n'ayant pas participé au dépistage puisqu'il n'était pas encore mis en place lorsque les femmes de cette cohorte étaient dans la classe d'âge cible. La simulation de données a montré que deux cohortes éloignées seulement de cinq ans pouvaient avoir des risques de cancer suffisamment différents pour entraîner un biais dans l'estimation du surdiagnostic.

Données nécessaires

Cette méthode nécessite de calculer l'incidence cumulée de cancer du sein plusieurs années après la fin des invitations au dépistage. En pratique, la disponibilité de ces données est limitée en dehors des essais randomisés en raison de l'importance du dépistage individuel, y compris pour les femmes plus âgées que la classe d'âge cible du dépistage.

Conclusion

Les deux principales limites de la méthode sont d'une part la nécessité d'obtenir une estimation précise du nombre de cancers en l'absence de dépistage, et d'autre part de calculer l'incidence cumulée plusieurs années après l'arrêt de la participation au dépistage, ce qui est délicat en dehors d'un essai randomisé.

2.4.4.3. Méthodes basées sur les taux de détection

Avance au diagnostic, participation au dépistage et risque de cancer sans dépistage

Les données simulées ont montré que les taux de détection varient de façon importante en fonction du risque cumulé de cancer au cours de la vie, de la durée de la phase pré-clinique, et de la sensibilité de la mammographie. L'estimation précise de ces différents paramètres est donc nécessaire pour obtenir une estimation non biaisée du surdiagnostic.

Données nécessaires

Une difficulté rencontrée dans la mise en œuvre de cette méthode concerne l'identification du caractère prévalent ou incident de la vague de participation. La réalisation fréquente de mammographie dans le cadre d'un dépistage individuel avant l'âge de 50 ans, qui ne fait pas l'objet d'un enregistrement systématique, rend difficile la distinction entre les premières participations au programme de dépistage organisé et les premières participations au dépistage, qu'il soit organisé ou individuel. La conséquence est une sous-estimation du taux de détection réel en vague prévalente ce qui peut biaiser l'estimation du surdiagnostic.

3. La participation des femmes au dépistage après un résultat faux positif

3.1. Contexte

Fréquence des résultats faux positifs

Les données du programme national français de dépistage organisé pour l'année 2008 retrouvaient 4,6% de résultats faux positifs parmi l'ensemble des mammographies réalisées ⁴⁴.

Les résultats faux positifs représentaient 6,5% de l'ensemble des mammographies réalisées dans une cohorte de femmes américaines ayant participé en moyenne à quatre mammographies entre 1984 et 1994 ¹⁰⁷. La proportion de résultats faux positifs parmi 83 416 femmes norvégiennes ayant participé à trois vagues de dépistage ¹⁰⁸ était de 3,5%, 2,2% et 2,0% respectivement pour les premières, deuxièmes et troisièmes vagues de participation.

A partir des données de trois vagues de participation au dépistage du cancer du sein dans le programme norvégien, le risque cumulé de résultat faux positif en considérant une participation biannuelle au cours d'une période de 20 années a été estimé à 21% ¹⁰⁸. Une étude de cohorte américaine concernant 2400 femmes ayant passé une mammographie en moyenne tous les deux ans pendant 10 ans retrouvait un risque cumulé de résultat faux positif de 49% ¹⁰⁷.

Conséquence d'un résultat faux positif

Les conséquences des mammographies faussement positives incluent l'anxiété générée à court terme ainsi que des préoccupations à plus long terme à propos du cancer du sein ^{45:49}.

Les résultats de la littérature concernant la participation des femmes après un résultat faux positif lors d'une mammographie sont discordants. Une méta-analyse de 12 études n'a pas retrouvé de relation significative entre le fait d'avoir reçu un résultat faux positif lors d'une mammographie et la participation lors de la prochaine vague de dépistage pour une population

de femmes européennes, une moins bonne participation pour une population de femmes canadiennes, et en revanche une meilleure participation aux Etats-Unis ⁴⁵.

Différentes procédures diagnostiques peuvent être réalisées lorsqu'une mammographie est considérée positive : des investigations radiologiques complémentaires immédiates, un suivi clinique et radiologique à court terme, ou une biopsie pour analyse anatomopathologique.

Objectif

Nous avons comparé dans cette analyse la participation ultérieure au programme de dépistage organisé des femmes qui avaient eu un résultat négatif lors d'une mammographie et de celles qui avaient eu un résultat faux positif. De façon plus spécifique, l'objectif était d'étudier pour les femmes qui avaient reçu un résultat faux positif les différences de participation ultérieure selon la classification ACR des mammographies.

3.2. Méthodes

3.2.1. Classification ACR

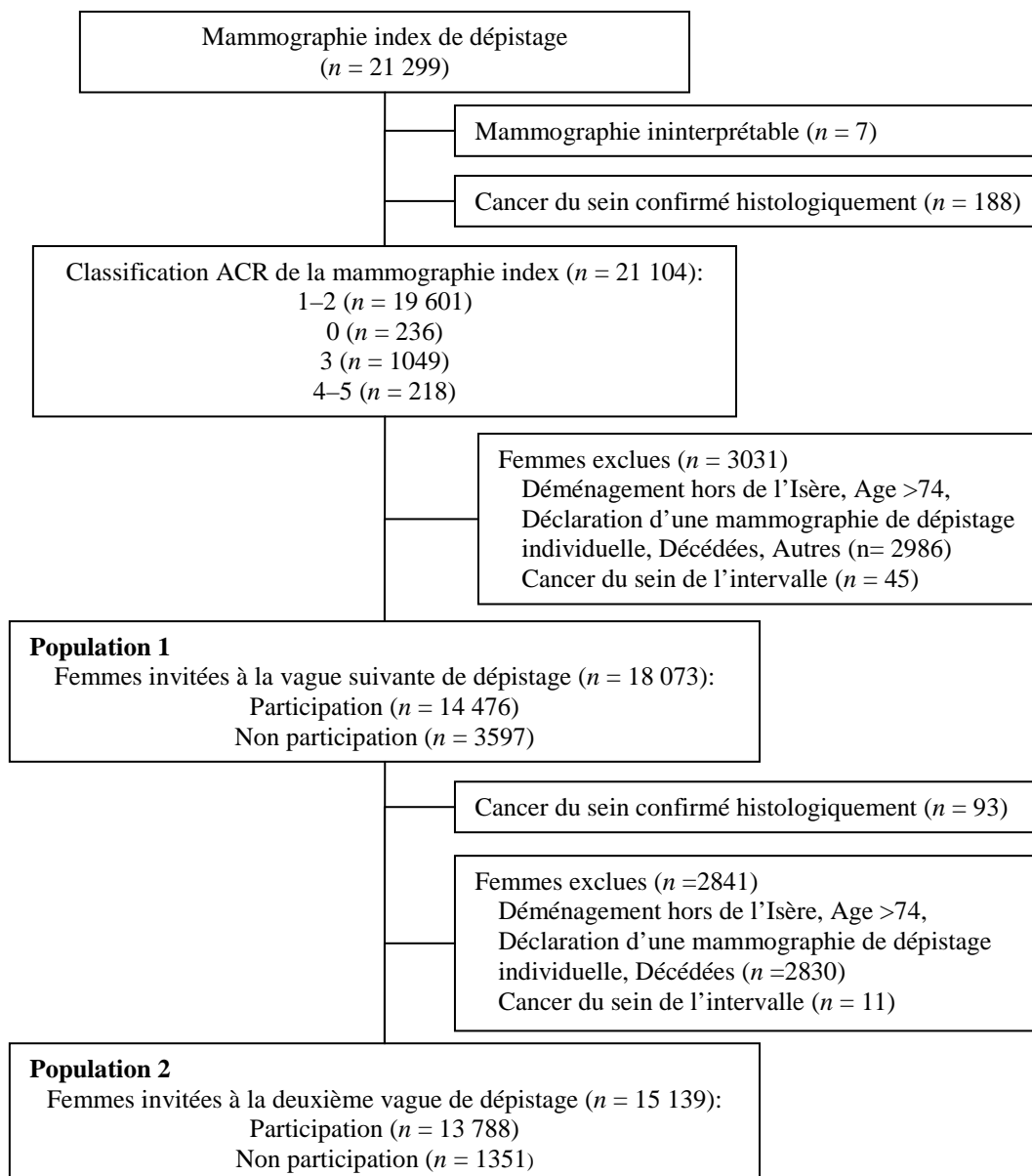
La classification ACR (American College of Radiology) servait à classer les mammographies ¹⁰⁹. Les mammographies classées ACR 1 (normales) ou 2 (anomalies bénignes) étaient considérées comme négatives. Un suivi clinique et radiologique pendant six mois était proposé aux femmes qui avaient une mammographie classée ACR 3 (forte probabilité de lésion bénigne). Une biopsie était recommandée pour les femmes qui avaient une mammographie classée ACR 4 (anomalie suspecte) ou 5 (anomalie maligne). Seules les mammographies classées ACR 1 ou 2 par le premier lecteur étaient relues par un deuxième lecteur. Les mammographies étaient classées dans la catégorie 0 lorsque le deuxième radiologue avait besoin de clichés supplémentaires pour pouvoir la classer définitivement.

3.2.2. Population étudiée

Les analyses ont concerné les participantes au programme de dépistage entre janvier 2002 et décembre 2003 qui avaient reçu un résultat négatif ou faux positif. Les mammographies négatives étaient celles classées ACR 1 ou 2 tandis que les faux positifs correspondaient aux mammographies classées ACR 0, 3, 4 ou 5 dont les examens complémentaires avaient exclu le diagnostic de cancer. Parmi les femmes qui avaient eu une mammographie index classée positive et qui avaient été invitées à la vague suivante, 6,8% ont été perdues de vue. Ces mammographies ont été considérées comme étant des faux positifs puisqu'aucun cancer n'a été enregistré par le registre jusqu'à la date de la prochaine invitation de ces femmes.

La participation à la vague de dépistage suivante a été estimée après exclusion des femmes qui avaient dépassé la limite d'âge du programme de dépistage (plus de 75 ans), qui avaient déménagé hors de l'Isère, qui avaient déclaré avoir participé au dépistage individuel, chez qui un cancer de l'intervalle avait été diagnostiqué, ou qui étaient décédées (Figure 37). La base de données des invitations était actualisée tous les trois mois à partir des données de l'assurance maladie. Par ailleurs les femmes pouvaient expliquer les raisons de leur refus de participer en complétant et en retournant un questionnaire envoyé avec la lettre d'invitation.

Figure 37. Participation des femmes au dépistage après un résultat faux positif : population étudiée.



3.2.3. Enregistrement des données

L'Office De Lutte contre le Cancer enregistrerait en routine les informations sur les participantes au programme de dépistage organisé : âge, participation antérieure au programme de dépistage organisé, résultats de la mammographie classés d'après la classification ACR, et les résultats du bilan diagnostique lorsqu'il était réalisé.

3.2.4. Analyses statistiques

Le critère de jugement principal était la participation lors de la vague suivante de dépistage (prévue dans les deux années après la participation index). Le critère de jugement secondaire était la participation lors d'au moins une des deux prochaines invitations. Les deux populations étudiées correspondant à ces deux critères de jugement sont précisées dans la figure 37.

Les taux de participation ont été calculés séparément selon la classification ACR de la mammographie index : 0, 1–2, 3, et 4–5. Les intervalles de confiance à 95% des taux de participation ont été calculés en utilisant une distribution binomiale.

La participation ultérieure a été étudiée avec une régression logistique qui comparait la participation des femmes ayant eu une mammographie classée ACR 0, 3, ou 4–5 par rapport à celles ayant eu une mammographie classée ACR 1–2. Les odds ratios étaient ajustés sur l'âge et sur une participation précédente au dépistage organisé.

3.3. Résultats

3.3.1. Caractéristiques de la population

Un total de 21 299 femmes ont participé au programme de dépistage entre janvier 2002 et décembre 2003, et 19 601 ont reçu une mammographie négative (classée ACR 1–2), 1503 ont reçu un résultat faux positif (classée ACR 0, 3, ou 4–5), et 188 ont eu un cancer dépisté, tandis que sept mammographies étaient techniquement insuffisantes (Figure 37). La population étudiée comprenait 18 073 femmes éligibles pour participer à la vague suivante du dépistage, et 15 139 femmes éligibles pour participer aux deux vagues suivantes du dépistage.

La répartition des classes d'âge différait selon la catégorie ACR de la mammographie index, de même que l'antécédent de mammographie de dépistage aussi bien pour la population des femmes éligibles à la vague suivante de dépistage (Tableau 13), que pour la population des femmes éligibles aux deux vagues suivantes de dépistage (Tableau 14).

Parmi les 18 073 femmes éligibles pour participer à la vague suivante du dépistage, 1127 (6,2%) ont reçu un résultat faux positif lors de la mammographie index : 191 (1,1%) ACR 0, 789 (4,4%) ACR 3, et 147 (0,8%) ACR 4-5. Un total de 16 946 femmes (93,8%) a reçu un résultat négatif lors de la mammographie index (ACR 1-2) (Tableau 16).

Tableau 13. Comparaison des caractéristiques des femmes éligibles pour participer à la vague suivante de dépistage organisé (n = 18 073) selon la catégorie ACR de la mammographie index.

	Catégorie ACR de la mammographie index								p
	0 (n = 191)		1-2 (n = 16 946)		3 (n = 789)		4-5 (n = 147)		
Age, n (%)									
50-54	66	(34,5%)	4909	(29,0%)	279	(35,4)	53	(36,0%)	0,005
55-59	34	(17,8%)	3083	(18,2%)	150	(19,0)	25	(17,0%)	
60-64	35	(18,3%)	3729	(22,0%)	165	(20,9)	28	(19,1%)	
65-69	31	(16,2%)	2837	(16,7%)	104	(13,2)	18	(12,2%)	
70-74	25	(13,1%)	2388	(14,1%)	91	(11,5)	23	(15,6%)	
50-74	191	(100,0%)	16946	(100,0%)	789	(100,0%)	147	(100,0%)	
Antécédent de mammographie, n (%)	114	(59,7%)	1044	(61,6%)	383	(48,5%)	83	(56,5%)	0,000

Tableau 14. Comparaison des caractéristiques des femmes éligibles pour participer aux deux vagues suivantes de dépistage organisé (n = 15 139) selon la catégorie ACR de la mammographie index.

	Catégorie ACR de la mammographie index								p
	0 (n = 155)		1-2 (n = 14 210)		3 (n = 653)		4-5 (n = 121)		
Age, n (%)									
50-54	57	(36,8%)	4433	(31,2%)	249	(38,1%)	46	(38,0%)	0,006
55-59	31	(20,0%)	2766	(19,5%)	132	(20,2%)	22	(18,2%)	
60-64	31	(20,0%)	3415	(24,0%)	149	(22,8%)	26	(21,6%)	
65-69	27	(17,4%)	2599	(18,3%)	89	(13,6%)	16	(13,2%)	
70-74	9	(5,8%)	997	(7,0%)	34	(5,2%)	11	(9,1%)	
50-74	155	(100,0%)	14210	(100,0%)	653	(100,0%)	121	(100,0%)	
Antécédent de mammographie, n (%)	89	(57,4%)	8562	(60,2%)	305	(46,7%)	66	(54,6%)	0,000

3.3.2. Participation lors de la vague suivante de dépistage

Les taux de participation lors de la vague suivante du dépistage étaient respectivement de 72,9% (IC 95% : 70,2% ; 75,5%) et 80,6% (IC 95% : 80,0% ; 81,2%) pour les femmes qui avaient reçu un résultat de mammographie faux positif et négatif. L'odds ratio associé à la participation ultérieure était de 0,65 (IC 95% : 0,57 ; 0,75) pour les femmes qui avaient eu un résultat faux positif par rapport à celles qui avaient eu un résultat négatif. Les taux de participation étaient plus faibles pour les femmes qui avaient eu des mammographies classées

ACR 0, 3 ou 4-5 par rapport à celles qui avaient une mammographie classée ACR 1-2 (Tableau 15).

Tableau 15. Participation lors de la vague suivante de dépistage (n = 18 073).

	Nombre de femmes éligibles	Participation effectif	Participation % (IC 95%)	p
Classification ACR de la mammographie index				0,000
0	191	133	69,6 (62,6 ; 76,0)	
1-2	16 946	13 654	80,6 (80,0 ; 81,2)	
3	789	586	74,3 (71,1 ; 77,3)	
4-5	147	103	70,1 (62,0 ; 77,3)	
Classes d'âge				0,000
50-54	5 307	4 012	75,6 (74,4 ; 76,7)	
55-59	3 292	2 677	81,3 (79,9 ; 82,6)	
60-64	3 957	3 365	85,0 (83,9 ; 86,1)	
65-69	2 990	2 527	84,5 (83,2 ; 85,8)	
70-74	2 527	1 895	75,0 (73,3 ; 76,7)	
Antécédent de mammographie				0,000
Non	7 053	5 165	73,2 (72,2 ; 74,3)	
Oui	11 020	9 311	84,5 (83,8 ; 85,2)	

Après ajustement sur l'âge et sur la participation antérieure au programme de dépistage organisé, avoir reçu une mammographie classée ACR 0, 3 ou 4-5 était associé à une moindre probabilité de participer à la vague suivante de dépistage (Tableau 16). L'effet était le même pour les femmes qui avaient déjà participé au programme de dépistage que pour celles qui participaient pour la première fois.

Pour les classes d'âge (Tableau 16), les valeurs des odds ratios ajustés associés à la participation lors de la vague suivante de dépistage étaient inférieures aux valeurs non ajustées. La prise en compte dans l'analyse multivariée de l'antécédent de mammographie, qui était associé à une meilleure participation lors de la vague suivante de dépistage, expliquait en partie ce résultat puisque la proportion de femmes ayant déjà participé au dépistage organisé augmentait avec les classes d'âge successives.

Tableau 16. Odds ratios non ajustés et ajustés (intervalle de confiance à 95%) de la participation lors de la vague suivante de dépistage (n = 18 073).

		Participation lors de la vague suivante de dépistage (n = 18 073)			
		OR non ajusté (IC 95%)		OR ajusté (IC 95%)	
Catégorie ACR de la mammographie index					
	1-2	1		1	
	0	0,5	(0,4 ; 0,8)	0,6	(0,4 ; 0,8)
	3	0,7	(0,6 ; 0,8)	0,8	(0,6 ; 0,9)
	4-5	0,6	(0,4 ; 0,8)	0,6	(0,4 ; 0,8)
Antécédent de mammographie					
	Non	1		1	
	Oui	2,0	(1,8 ; 2,1)	2,1	(1,9 ; 2,2)
Classes d'âge					
	50-54	1		1	
	55-59	1,4	(1,3 ; 1,6)	1,0	(0,9 ; 1,1)
	60-64	1,8	(1,6 ; 2,0)	1,2	(1,1 ; 1,4)
	65-69	1,8	(1,6 ; 2,0)	1,1	(1,0 ; 1,3)
	70-74	1,0	(0,9 ; 1,1)	0,6	(0,5 ; 0,7)

3.3.3. Participation lors d'une des deux vagues suivantes de dépistage

Lorsque l'analyse a été restreinte aux 15 139 femmes éligibles aux deux vagues suivantes de dépistage, les taux de participation étaient de 87,8% (IC95% : 85,6% ; 89,9%) pour les femmes qui avaient eu un résultat faux positif et 91,3% (IC95% : 90,8% ; 91,7%) pour celles qui avaient eu un résultat négatif (Tableau 17). En analyse multivariée, avoir reçu un résultat de mammographie classé ACR 0 ou 4-5 restait associé à une participation plus faible lors d'au moins une des deux vagues suivantes de dépistage (Tableau 18).

Tableau 17. Participation lors d'une des deux vagues suivantes de dépistage (n = 15 139).

	Nombre de femmes éligibles	Participation		p
		effectif	% (IC 95%)	
Classification ACR de la mammographie index				
				0,001
	0	132	85,2 (78,6 ; 90,4)	
	1-2	12 972	91,3 (90,8 ; 91,7)	
	3	582	89,1 (86,5 ; 91,4)	
	4-5	102	84,3 (76,6 ; 90,3)	
Classes d'âge				
				0,000
	50-54	4 260	89,0 (88,1 ; 89,9)	
	55-59	2 699	91,5 (90,4 ; 92,4)	
	60-64	3 369	93,0 (92,2 ; 93,8)	
	65-69	2 534	92,8 (91,8 ; 93,7)	
	70-74	926	88,1 (86,0 ; 90,0)	
Antécédent de mammographie				
				0,000
	Non	5 326	87,1 (86,2 ; 87,9)	
	Oui	8 462	93,8 (93,3 ; 94,3)	

Tableau 18. Odds ratios non ajustés et ajustés (intervalle de confiance à 95%) de la participation lors des deux vagues suivantes de dépistage (n = 15 139).

Participation lors d'une des deux vagues suivantes de dépistage (n = 15 139)				
	OR non ajusté (IC 95%)		OR ajusté (IC 95%)	
Classification ACR de la mammographie index				
1-2	1		1	
0	0,5	(0,4 ; 0,9)	0,5	(0,3 ; 0,9)
3	0,8	(0,6 ; 1,0)	0,9	(0,7 ; 1,1)
4-5	0,5	(0,3 ; 0,8)	0,5	(0,3 ; 0,9)
Antécédent de mammographie				
Non	1		1	
Oui	2,2	(2,0 ; 2,5)	2,4	(2,1 ; 2,8)
Classes d'âge				
50-54	1		1	
55-59	1,3	(1,1 ; 1,5)	0,9	(0,8 ; 1,1)
60-64	1,6	(1,4 ; 1,9)	1,0	(0,8 ; 1,2)
65-69	1,6	(1,3 ; 1,9)	0,9	(0,8 ; 1,1)
70-74	0,9	(0,7 ; 1,1)	0,5	(0,4 ; 0,6)

3.4. Discussion

Cette étude montre qu'un résultat faux positif lors d'une mammographie de dépistage était associé à une probabilité moins importante de participer à la vague suivante du programme de dépistage organisé. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative de participation en fonction de la catégorie ACR de la mammographie dont le résultat était faux positif.

3.4.1. Participation selon le résultat négatif ou faux positif de la mammographie

Dans notre étude, la participation au programme de dépistage lors de la vague suivante était de 72,9% parmi les femmes qui avaient reçu un résultat faux positif. Les comparaisons internationales retrouvent des participations variant de 27% à 52% au Canada ^{110;111}, 63% à 87% aux Etats-Unis ^{112;113}, et de 73% à 95% en Europe ^{114;115}. Les différences géographiques de participation lors de la vague suivante de dépistage peuvent s'expliquer par le niveau global de participation au programme de dépistage, par la durée de l'intervalle entre deux vagues, et par les procédures qui ont permis d'écarter le diagnostic de cancer ⁴⁵. Enfin, on ne peut exclure que des différences régionales de participation après une participation index reflètent une hétérogénéité de pratique du dépistage individuel ^{116;117}.

Par rapport aux femmes qui avaient reçu un résultat négatif lors d'une mammographie, avoir reçu un résultat faux positif était associé à un odds ratio de participation à la vague suivante de 0,6.

Les résultats obtenus par une méta-analyse d'études européennes ne montraient pas de relation entre le fait de recevoir un résultat de mammographie faux positif ou négatif et la participation ultérieure au dépistage. Cependant ces études portaient sur des participations au dépistage dans les années 1990 avec différentes périodicités des invitations, différentes classes d'âge cibles, différents taux de participation, ce qui pourrait expliquer en partie ces résultats discordants. De plus, la perception du dépistage pourrait avoir évolué différemment au cours des dernières décennies parmi les femmes qui ont reçu des résultats de mammographie négatifs ou faux positifs.

L'effet d'un résultat faux positif sur la participation au dépistage lors de la vague suivante pourrait également dépendre de l'attitude générale des femmes envers le dépistage. En effet, des taux de participation élevés reflètent une confiance supérieure dans l'intérêt du dépistage organisé. De façon intéressante, les taux de participation globaux dans notre étude étaient de 23,2%, 33,0%, 41,5% et 44,0% en 2004, 2005, 2006, et 2007, respectivement. Cette augmentation de la participation au programme de dépistage organisé a été concomitante de la réalisation de campagnes nationales de promotion du dépistage. Plusieurs pays européens présentaient un niveau de participation et des taux de participation lors de la vague suivante supérieurs à ceux retrouvés dans l'Isère^{114;118;119} ce qui suggère que le dépistage organisé était de manière générale mieux accepté qu'en France.

Plusieurs études se sont intéressées aux conséquences psychologiques à court et à long terme d'un résultat faux positif lors d'une mammographie de dépistage⁴⁵. Leurs résultats sont divergents et la relation entre les effets psychologiques d'un résultat faux positif lors d'une mammographie et la participation lors d'une vague suivante de dépistage n'est pas établie. Cependant, plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse qu'une anxiété importante augmente la

motivation des femmes pour participer au dépistage^{120;121} alors qu'un manque de confiance dans la mammographie et la crainte du diagnostic d'un cancer ou d'un traitement mutilant (mastectomie) diminuent la participation ultérieure au dépistage^{45;49}.

3.4.2. Participation selon la procédure diagnostique utilisée

Plusieurs explications sont possibles devant la constatation d'odds comparables associés à la participation lors de la vague suivante de dépistage pour les différentes catégories ACR des mammographies dont le résultat était faux positif.

Cette observation peut suggérer qu'un résultat faux positif entraîne une participation moindre lors de la vague suivante de dépistage, indépendamment du bilan diagnostique qui a été réalisé pour exclure le diagnostic de cancer. Des études antérieures ont rapporté une participation comparable lors de la vague suivante de dépistage pour les résultats faux positifs de la mammographie qui avaient nécessité la réalisation d'une imagerie complémentaire, d'une cyto-ponction, ou d'une biopsie chirurgicale^{114;122}. Cependant, ces études n'avaient pas mis en évidence de différence de participation lors de la vague suivante de dépistage entre les femmes qui avaient eu un résultat négatif ou faux positif.

Des différences dans les caractéristiques des femmes ont pu agir comme des facteurs de confusion de nos résultats. Ceci est cependant peu probable en raison du calcul d'odds ratios ajustés pour l'âge et l'antécédent de participation au dépistage, qui sont des déterminants importants de la participation au dépistage¹¹². Des facteurs de confusion non mesurés et non pris en compte dans notre analyse ne peuvent cependant pas être formellement exclus.

Notre étude n'avait peut-être pas la puissance nécessaire afin de pouvoir mettre en évidence des différences de participation parmi les femmes qui avaient eu des mammographies classées dans les différentes catégories ACR en raison du nombre limité de résultats faux positifs.

3.4.3. Limites

Tout d'abord, la non participation lors de la vague suivante de dépistage pourrait être expliquée par le décès ou un déménagement hors du département de l'Isère. Il est peu probable que nos estimations soient concernées par ce biais puisque les analyses ont été limitées aux femmes qui ont été réinvitées et que la base de données était actualisée régulièrement à partir des données de l'assurance maladie. De plus les femmes ou leurs proches pouvaient expliquer leur non participation en renvoyant un questionnaire postal.

La pratique du dépistage individuel peut expliquer en partie les différences de participation constatée. Cette information a été enregistrée partiellement par les questionnaires postaux et les femmes qui déclaraient avoir participé au dépistage individuel ont été retirées des analyses.

Il aurait été intéressant de conduire des entretiens auprès des femmes qui avaient reçu un résultat faux positif dans le but de connaître les motivations à l'origine de leur non participation à la vague suivante de dépistage. Ceci n'a pas pu être réalisé en raison du schéma rétrospectif de l'étude.

Le taux de participation au dépistage distingue notre étude des études précédemment publiées et nos résultats pourraient ne pas être généralisables aux programmes de dépistage dans lesquels les taux de participation sont plus élevés.

3.5. Conclusion

L'exclusion du diagnostic de cancer du sein après la réalisation d'une imagerie complémentaire, d'un suivi clinique ou radiologique, ou d'une biopsie chirurgicale est associée à une participation moins importante lors de la vague suivante de dépistage par rapport aux femmes qui avaient reçu un résultat négatif lors d'une mammographie de dépistage. Des études complémentaires devraient clarifier la participation lors d'au moins une des deux vagues suivantes de dépistage pour les femmes qui ont nécessité un suivi clinique et

radiologique pour exclure le diagnostic de cancer. Le nombre limité de femmes concernées suggérait en effet un possible défaut de puissance statistique.

Des études qualitatives seraient souhaitables pour préciser les motifs de non participation lors de la vague suivante de dépistage. Cependant, un suivi spécifique devrait être proposé aux femmes qui ont reçu un résultat faux positif lors d'une mammographie de dépistage dans l'objectif d'augmenter la participation ultérieure au programme. Des procédures de dépistage de qualité sont indispensables afin de maintenir un faible nombre de résultats faux positifs.

4. Evaluation de l'incidence des cancers de l'intervalle après l'introduction de la mammographie de dépistage à deux incidences

4.1. Contexte

4.1.1. Les cancers de l'intervalle

Les cancers de l'intervalle sont des cancers diagnostiqués dans l'intervalle entre deux invitations au dépistage, et après une mammographie de dépistage dont le résultat était négatif.

Ces cancers présentent des caractéristiques différentes des cancers dépistés, avec par exemple une taille supérieure et davantage de tumeurs de grade trois^{46;123}. Les cancers de l'intervalle sont traités de façon plus agressive que les cancers dépistés avec plus souvent de la chimiothérapie ou de la radiothérapie¹²³.

Ils peuvent correspondre aux résultats faux négatifs de la mammographie (cancers occultes ou cancers non détectés par le radiologue) ou être des cancers qui ont débuté après la participation au dépistage. L'incidence des cancers de l'intervalle varie selon la sensibilité de la mammographie et la durée de l'intervalle entre deux invitations⁴⁶.

Ils font donc partie des critères d'efficacité d'un programme de dépistage avec pour objectif de minimiser leur incidence¹⁹.

4.1.2. Problématique

Le protocole du dépistage organisé du cancer du sein dans le département de l'Isère a changé depuis son introduction en 1991. Notamment, le nombre de clichés réalisés par sein est passé d'un seul à deux. Un essai randomisé¹²⁴ anglais a montré que la réalisation de deux clichés par sein au lieu d'un seul a permis d'augmenter les taux de détection des cancers mais l'impact sur l'incidence des cancers de l'intervalle de ce changement de protocole et de l'ajout d'un deuxième cliché par sein n'a pas été étudié.

4.2. Méthodes

4.2.1. Population étudiée

Les analyses ont porté sur les femmes âgées de 50 à 69 ans qui ont participé au programme de dépistage organisé du cancer du sein dans l'Isère entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 2004. Les femmes âgées de 70 à 74 ans ont été exclues puisqu'elles n'étaient pas concernées par les anciennes modalités du protocole de dépistage qui se limitaient aux femmes âgées de 50 à 69 ans. Les carcinomes lobulaires in situ, les sarcomes et les lymphomes ont été exclus des analyses.

4.2.2. Procédures de dépistage

Deux procédures de dépistage différentes ont été utilisées au cours de la période étudiée. Entre 1994 et 1999, le programme comprenait un seul cliché oblique externe pour les femmes âgées de 50 à 69 ans ¹⁶. Entre 2000 et 2004, des mammographies avec deux clichés par sein (incidence craniocaudale et oblique externe) ont été réalisées. En 2002, le programme a été étendu aux femmes âgées de 50 à 74 ans, un examen clinique des seins a été ajouté, et la périodicité des invitations est passée de 30 à 24 mois en conformité avec le protocole national de dépistage du cancer du sein ¹⁷.

Pour l'ensemble de la période étudiée, les mammographies étaient réalisées par des radiologues formés à la lecture des mammographies de dépistage et étaient lues de façon indépendante par deux radiologues différents.

Chaque mammographie était classée selon l'American College of Radiology criteria (ACR) dérivée de la classification Breast Imaging Reporting and Data Systems ¹⁰⁹. Une mammographie classée dans les catégories 3, 4, ou 5 était considérée comme positive et nécessitait un bilan complémentaire (ACR 4 ou 5) ou une surveillance (ACR 3).

Entre 1994 et 1999, les femmes ayant participé au programme de dépistage étaient rappelées pour la réalisation d'un bilan complémentaire si la mammographie était considérée comme

positive par les deux radiologues ou par un troisième radiologue en cas de résultats discordants.

Entre 2002 et 2004, le protocole de dépistage considérait que la réalisation d'un bilan était nécessaire si une mammographie était considérée comme positive par au moins un des deux radiologues. Un bilan diagnostique pouvait être réalisé immédiatement lorsqu'une mammographie était considérée comme positive par le premier radiologue. Le rappel des femmes ayant participé au dépistage ne concernait donc que les femmes ayant eu une mammographie considérée normale en première lecture et considérée positive en deuxième lecture.

4.2.3. Enregistrement des données

Les cancers de l'intervalle ont été identifiés en croisant les données du Registre du Cancer de l'Isère concernant l'ensemble des cancers enregistrés parmi les habitants de l'Isère, et celles de l'Office de Lutte contre le Cancer qui permettaient d'identifier les cancers dépistés dans le cadre du programme organisé. Tous les cancers de l'intervalle ont été validés par une revue rétrospective des dossiers. La transmission des données entre l'ODLC et le registre du cancer de l'Isère a été réalisée après l'obtention d'un accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

4.2.4. Analyses statistiques

Le critère de jugement principal était la survenue de cancers de l'intervalle in situ ou invasif, diagnostiqués dans les 24 mois suivant une participation au dépistage qui n'avait pas abouti à la détection d'un cancer. Ce délai a été choisi pour prendre en compte le raccourcissement de l'intervalle entre deux invitations au dépistage, qui est passé de 30 à 24 mois lors du changement de protocole. La survenue de cancers de l'intervalle dans les 12 mois suivant une mammographie de dépistage a également été étudiée puisque les cancers de l'intervalle diagnostiqués entre 12 et 24 mois après le dépistage avaient une probabilité plus forte d'être des cancers dépistés dans le cadre du dépistage individuel.

Les taux de rappel, de détection, et d'incidence des cancers de l'intervalle à 12 et à 24 mois ont été calculés avec leur intervalle de confiance basé sur une distribution de Poisson. Afin de pouvoir comparer les deux périodes, nous avons défini le taux de rappel pour l'ensemble de la période étudiée par le nombre de mammographies classées positives parmi 100 femmes ayant participé au programme de dépistage organisé. Le taux de détection correspondait au nombre de cancers détectés par le dépistage parmi 10 000 femmes ayant participé au programme de dépistage organisé.

Ces différents taux ont été calculés pour l'ensemble des mammographies réalisées, pour les mammographies réalisées lors d'une première participation au programme de dépistage organisé (mammographies prévalentes), et pour les mammographies réalisées lors d'une participation ultérieure au programme de dépistage organisé (mammographies incidentes).

Trois modèles de régression de Poisson ont été réalisés pour estimer les risques relatifs que les femmes soient rappelées, qu'un cancer soit dépisté, et qu'un cancer de l'intervalle à 24 mois soit diagnostiqué, pour les mammographies comportant deux clichés par rapport à celles ne comportant qu'un seul cliché, après ajustement sur l'âge. Pour évaluer la robustesse des résultats, une quatrième régression a été réalisée pour estimer le risque relatif ajusté sur l'âge associé aux cancers de l'intervalle à 12 mois.

4.3. Résultats

Un total de 66 232 mammographies comportant un cliché par sein a été réalisé entre 1994 et 1999 et 31 377 mammographies comportant deux clichés par sein ont été réalisées entre 2002 et 2004.

Un effectif de 351 cancers a été dépisté et 158 cancers de l'intervalle à 24 mois ont été diagnostiqués entre 1994 et 1999. Pour la période comprise entre 2002 et 2004, 221 cancers du sein ont été dépistés, et 48 cancers de l'intervalle ont été diagnostiqués à 24 mois (Tableau 19).

4.3.1. Taux de rappel

Les taux de rappel pour les mammographies avec un cliché ou deux clichés par sein étaient respectivement de 8,2% (IC95% : 8,0% – 8,4%) et 7,9% (IC95% : 7,6% – 8,2%). Par contre, après ajustement sur l'âge, les mammographies avec deux clichés étaient associées à une diminution des rappels lors des mammographies prévalentes (0,80 [IC95% : 0,76 – 0,86]) et à une augmentation des rappels (1,19 [IC95% : 1,11 – 1,28]) pour les mammographies incidentes. L'interaction entre la période de réalisation des mammographies et le caractère prévalent ou incident de la mammographie était en effet significative (P d'interaction < 0,001).

4.3.2. Taux de détection

Les mammographies réalisées avec deux clichés étaient associées à des taux de détection supérieurs à ceux des mammographies ne comportant qu'un seul cliché par sein, aussi bien pour les mammographies prévalentes que pour les mammographies incidentes (Tableaux 14 et 15).

Après ajustement sur l'âge, les mammographies avec deux clichés restaient associées à un taux de détection supérieur, aussi bien pour les femmes qui participaient pour la première fois

ou pour celles qui avaient déjà participé au programme de dépistage organisé (1,37 [IC95% : 1,16 – 1,62]).

4.3.3. Cancers de l'intervalle

Les taux d'incidence des cancers de l'intervalle à 24 mois pour les mammographies réalisées avec un cliché et pour celles réalisées avec deux clichés par sein étaient les suivants :

- 23,9 (IC95% : 20,3 – 27,9) et 15,3 (IC95% : 11,3 – 20,3) pour 10 000 mammographies réalisées lors d'une première participation au dépistage ou lors d'une participation ultérieure (Tableau 19).
- 24,7 (IC95% : 19,3 – 31,1) et 17,3 (IC95% : 11,2 – 25,6) pour 10 000 mammographies prévalentes (Tableau 20).
- 23,2 (IC95% : 18,5 – 28,6), et 13,6 (IC95% : 8,6 – 20,3) pour 10 000 mammographies incidentes (Tableau 21).

Après ajustement sur l'âge, les mammographies comportant deux clichés étaient associées à une diminution du risque de cancer de l'intervalle à 12 mois (0,46 [IC95% : 0,23 – 0,92]) et à 24 mois (0,64 [IC95% : 0,46 – 0,88]) (Tableau 22). Aucune interaction n'était retrouvée dans le modèle de Poisson entre le nombre de clichés par mammographie et le fait de participer au dépistage organisé pour la première fois, ce qui suggérait que l'effet de la réalisation de deux clichés au lieu d'un seul n'était pas différent pour les femmes qui participaient au dépistage pour la première fois ou pour celles qui avaient déjà participé.

Tableau 19. Taux de rappel, de détection, et d'incidence des cancers de l'intervalle pour les mammographies comportant un ou deux clichés par sein.

	Nombre de mammographies	Rappel		Cancers dépistés		Cancers de l'intervalle à 12 mois		Cancers de l'intervalle à 24 mois	
		Effectif	Taux pour 100 femmes	Effectif	Taux pour 10 000 femmes	Effectif	Taux pour 10 000 femmes	Effectif	Taux pour 10 000 femmes
Mammographie avec un cliché									
1994	11089	899	8,1	66	59,5	6	5,4	21	18,9
1995	9783	789	8,1	53	54,2	10	10,2	29	29,6
1996	12266	895	7,3	67	54,6	10	8,2	29	23,6
1997	13027	1167	9,0	73	56,0	7	5,4	26	20,0
1998	9001	738	8,2	45	50,0	4	4,4	20	22,2
1999	11066	923	8,3	47	42,5	8	7,2	33	29,8
1994-1999	66232	5411	8,2	351	53,0	45	6,8	158	23,9
Mammographie avec deux clichés									
2002	6926	527	7,6	41	59,2	1	1,4	18	26,0
2003	10772	858	8,0	81	75,2	4	3,7	14	13,0
2004	13679	1101	8,0	99	72,4	5	3,7	16	11,7
2002-2004	31377	2486	7,9	221	70,4	10	3,2	48	15,3

Tableau 20. Taux de rappel, de détection, et d'incidence des cancers de l'intervalle pour les mammographies prévalentes comportant un ou deux clichés par sein.

	Nombre de mammographies	Rappel		Cancers dépistés		Cancers de l'intervalle à 12 mois		Cancers de l'intervalle à 24 mois	
		Effectif	Taux pour 100 femmes	Effectif	Taux pour 10 000 femmes	Effectif	Taux pour 10 000 femmes	Effectif	Taux pour 10 000 femmes
Mammographie avec un cliché									
1994	6283	656	10,4	44	70,0	3	4,8	11	17,5
1995	4975	515	10,4	33	66,3	3	6,0	17	34,2
1996	5193	537	10,3	31	59,7	5	9,6	14	27,0
1997	5630	674	12,0	29	51,5	5	8,9	12	21,3
1998	3432	389	11,3	17	49,5	2	5,8	6	17,5
1999	3626	479	13,2	13	35,9	3	8,3	12	33,1
1994-1999	29139	3250	11,2	167	57,3	21	7,2	72	24,7
Mammographie avec deux clichés									
2002	2906	262	9,0	15	51,6	0	0,0	9	31,0
2003	4956	450	9,1	34	68,6	3	6,1	6	12,1
2004	6550	601	9,2	42	64,1	4	6,1	10	15,3
2002-2004	14412	1313	9,1	91	63,1	7	4,9	25	17,3

Tableau 21. Taux de rappel, de détection, et d'incidence des cancers de l'intervalle pour les mammographies incidentes comportant un ou deux clichés par sein.

	Nombre de mammographies	Rappel		Cancers dépistés		Cancers de l'intervalle à 12 mois		Cancers de l'intervalle à 24 mois	
		Effectif	Taux pour 100 femmes	Effectif	Taux pour 10 000 femmes	Effectif	Taux pour 10 000 femmes	Effectif	Taux pour 10 000 femmes
Mammographie avec un cliché									
1994	4806	243	5,1	22	45,8	3	6,2	10	20,8
1995	4808	274	5,7	20	41,6	7	14,6	12	25,0
1996	7073	358	5,1	36	50,9	5	7,1	15	21,2
1997	7397	493	6,7	44	59,5	2	2,7	14	18,9
1998	5569	349	6,3	28	50,3	2	3,6	14	25,1
1999	7440	444	6,0	34	45,7	5	6,7	21	28,2
1994-1999	37093	2161	5,8	184	49,6	24	6,5	86	23,2
Mammographie avec deux clichés									
2002	4020	265	6,6	26	64,7	1	2,5	9	22,4
2003	5816	408	7,0	47	80,8	1	1,7	8	13,8
2004	7129	500	7,0	57	80,0	1	1,4	6	8,4
2002-2004	16965	1173	6,9	130	76,6	3	1,8	23	13,6

Tableau 22. Risques relatifs ajustés (intervalle de confiance à 95%) associés aux cancers de l'intervalle à 12 mois ou 24 mois.

	Cancers de l'intervalle			
	à 12 mois (IC 95%)		à 24 mois (IC 95%)	
Nombre de clichés par mammographie				
Un	1		1	
Deux	0,46	(0,23 ; 0,92)	0,64	(0,46 ; 0,88)
Antécédent de mammographie				
Non	1		1	
Oui	0,76	(0,43 ; 1,36)	0,89	(0,66 ; 1,20)
Classes d'âge				
50-54	1		1	
55-59	1,25	(0,60 ; 2,58)	1,06	(0,71 ; 1,58)
60-64	1,08	(0,51 ; 2,32)	1,17	(0,79 ; 1,74)
65-69	0,66	(0,27 ; 1,61)	0,93	(0,61 ; 1,43)

4.4. Discussion

4.4.1. Comparaison avec les autres études

Cette étude a mis en évidence une moindre incidence des cancers de l'intervalle à 24 mois pour les mammographies réalisées avec deux clichés par sein par rapport à celles réalisées avec un seul cliché. Nos résultats sont cohérents avec ceux d'études antérieures qui ont rapporté une augmentation des taux de détection après l'introduction de mammographies avec deux clichés par sein ^{125;126}. Bien qu'aucune autre étude ne se soit intéressée à l'impact de l'utilisation de mammographies avec deux clichés par sein sur l'incidence des cancers de l'intervalle, nos estimations sont en accord avec celles provenant d'autres programmes de dépistage utilisant deux clichés par sein ^{46;127;128} avec des taux d'incidence des cancers de l'intervalle à 12 mois compris entre 4,6 et 4,9 pour 10 000 femmes dépistées, et des taux d'incidence des cancers de l'intervalle à 24 mois compris entre 13,5 et 18,2 pour 10 000 femmes dépistées ^{46;128}.

Conformément aux résultats retrouvés dans plusieurs études précédentes ¹²⁴, nous avons retrouvé des taux de rappel inférieurs avec l'utilisation de deux clichés mammographiques pour les femmes qui participaient au dépistage organisé pour la première fois (9,1% versus 11,2%). Certaines anomalies identifiées sur l'incidence oblique externe pourraient être mises hors de cause par la seconde incidence, ce qui diminuerait le nombre de faux positifs. Cependant, la réalisation d'un bilan diagnostique immédiat pour les femmes ayant participé entre 2002 et 2004, a pu également contribuer à diminuer le nombre de résultats faux positifs. De façon opposée, les mammographies comprenant deux incidences étaient associées à des taux de rappel supérieurs pour les vagues incidentes de dépistage (6,9% versus 5,8%) malgré la réalisation du bilan diagnostique immédiat. L'effet de l'ajout d'un second cliché sur le taux de rappel est débattu dans la littérature ^{126;129}. Les résultats de l'essai randomisé réalisé par le "United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research" (UKCCCR) ¹³⁰ ont montré

que certaines lésions nécessitant des évaluations supplémentaires étaient identifiées uniquement par le second cliché. En effet, pour 26% des cancers qui avaient nécessité deux clichés pour être dépistés, le cliché oblique externe était classé normal ou présentant des anomalies bénignes, tandis que sur le second cliché, un cancer était suspecté ou probable. Les tumeurs qui nécessitaient deux clichés pour être dépistées étaient plus petites que les tumeurs identifiées uniquement par le cliché oblique externe. Dans notre étude, la taille médiane des tumeurs dépistées en vague incidente était inférieure à celle des tumeurs dépistées en vague prévalente. Les taux de rappel supérieurs constatés pour les vagues de dépistage incidentes lorsque deux clichés par sein étaient réalisés pourraient être expliqués par certaines lésions identifiées uniquement grâce au deuxième cliché. Les conséquences de cette proportion supérieure de mammographies considérées comme positives sont limitées par l'organisation du programme français de dépistage qui limite le nombre de femmes effectivement rappelées lorsqu'une mammographie est considérée positive après la première lecture grâce la réalisation d'un bilan diagnostique immédiat.

4.4.2. Limites

Ce travail présente un certain nombre de limites en raison d'une part du caractère observationnel de l'étude et d'autre part en raison des modifications concomitantes intervenues dans le protocole de dépistage ou dans l'épidémiologie du cancer du sein. Une attention particulière a été portée afin de prendre en compte ces facteurs.

Premièrement, l'incidence du cancer du sein n'était pas stable sur la période étudiée¹³¹ ce qui peut amener des difficultés d'interprétation des variations des taux de détection et d'incidence. Cependant, l'augmentation d'incidence du cancer du sein au cours de la période étudiée ne peut pas expliquer une diminution de l'incidence des cancers de l'intervalle.

Deuxièmement, l'introduction de l'examen clinique des seins a été suivie par une augmentation de 0,14% du taux de détection en 2003 en France¹³² ce qui ne semble pas pouvoir expliquer une diminution de l'incidence des cancers de l'intervalle. Les résultats

nationaux français du programme de dépistage¹³³ permettent d'estimer que la réalisation d'un examen clinique des seins aurait pu au maximum éviter un cancer de l'intervalle pendant la période 2002-2004 dans l'Isère. Ceci repose sur l'hypothèse que ce cancer diagnostiqué lors de l'examen clinique alors que la mammographie était considérée comme normale, aurait été diagnostiqué dans les 24 mois après la participation au dépistage en l'absence d'examen clinique des seins. En corrigeant l'effet de l'ajout de l'examen clinique des seins, le taux d'incidence des cancers de l'intervalle à 24 mois aurait ainsi été de 15,6 au lieu de 15,3 pour 10 000 femmes dépistées.

Troisièmement, pour prendre en compte le raccourcissement de l'intervalle entre deux invitations qui est passé de 30 à 24 mois, nous avons étudié l'incidence des cancers de l'intervalle à 24 mois pour l'ancien et le nouveau protocole. De même, nous avons restreint notre analyse aux femmes âgées de 50 à 69 ans puisque les femmes de 70 à 74 ans n'étaient pas invitées au dépistage dans l'ancien protocole.

Quatrièmement, les changements organisationnels intervenus dans la réalisation de la seconde lecture et du bilan diagnostique ne semblent pas pouvoir expliquer une diminution du nombre de cancers de l'intervalle.

Cinquièmement, le dépistage individuel coexiste en France avec le dépistage organisé et certaines femmes peuvent participer aux deux modalités de dépistage. Aucune donnée fiable n'existe sur le dépistage individuel et on ne peut exclure que certains cancers de l'intervalle ne soient, en fait, des cancers dépistés par le dépistage individuel. Cependant, il est peu probable que le dépistage individuel explique la diminution d'incidence des cancers de l'intervalle constatée puisque cela supposerait que la participation au dépistage individuel dans les deux années suivant une participation au dépistage organisé se soit accrue au cours de la période étudiée. De plus, nos résultats sont similaires pour les cancers de l'intervalle à 12 mois et à 24 mois. Le dépistage individuel affecte peu les cancers de l'intervalle à 12 mois

puisque la probabilité qu'une femme participe au dépistage individuel moins de 12 mois après une participation au dépistage organisé est faible.

4.5. Conclusion

L'utilisation d'une technique de mammographie avec deux clichés pour les mammographies prévalentes et incidentes est associée à une diminution du taux d'incidence des cancers de l'intervalle. Ces données devraient être confirmées par une étude spécifique prenant en compte les limites de cette analyse. Néanmoins, nos résultats apportent des preuves supplémentaires de l'intérêt de réaliser deux clichés mammographiques au lieu d'un seul aussi bien pour les mammographies prévalentes que pour les mammographies incidentes. La contrepartie est une augmentation du nombre de femmes rappelées, c'est-à-dire du nombre de femmes qui ont une mammographie considérée comme positive. La réalisation du bilan diagnostique immédiat prévue dans le protocole de dépistage en France limite le nombre de femmes effectivement rappelées.

5. Conclusion générale

Le dépistage du cancer du sein, comme toute intervention en santé publique, doit faire l'objet d'une réflexion sur ses avantages et ses inconvénients.

Bénéfices et effets indésirables du dépistage

Notre estimation du surdiagnostic parmi l'ensemble des cancers du sein dépistés entre 1991 et 2006 était de 3,3% des cancers invasifs et 31,9% des cancers in situ. Parmi l'ensemble des mammographies de dépistage réalisées entre 2002 et 2004, 6,2% des résultats étaient faux positifs. Au cours des années 2002 et 2003, 15,3 cancers de l'intervalle étaient diagnostiqués dans les 24 mois suivant la participation, pour 10 000 mammographies réalisées.

Nos projections de la fréquence des effets indésirables pour 100 000 mammographies étaient donc de 153 cancers de l'intervalle et 6200 résultats faux positifs dont 800 avaient nécessité des investigations complémentaires invasives pour exclure le diagnostic de cancer. Parmi les 561 cancers invasifs et les 143 cancers in situ dépistés, 19 cancers invasifs (IC 95% : 4 - 36) et 46 cancers in situ (IC 95% : 4 - 89) étaient dépistés alors qu'ils n'auraient pas évolué vers l'apparition de signes cliniques, ce qui aboutissait à un total de 65 cancers surdiagnostiqués. Cette estimation est néanmoins imprécise en raison de l'incertitude du surdiagnostic des cancers in situ.

Ces résultats sont à mettre en regard du nombre de décès évités par le dépistage. En faisant l'hypothèse que le nombre de décès évités dans le programme de dépistage du département de l'Isère était similaire à ce qui avait été estimé dans le cadre de l'essai Suédois Swedish Two County (88 décès évités pour 100 000 mammographies de dépistage réalisées), 1,4 décès était évité pour un cancer surdiagnostiqué (in situ ou invasif). Pour chaque décès évité, nos estimations des autres effets indésirables étaient d'environ 70 mammographies considérées positives en l'absence de cancer du sein, dont neuf résultats avaient conduit à la réalisation

d'investigations invasives, et d'environ deux mammographies considérées normales alors qu'un cancer avait été diagnostiqué dans les deux années suivant la participation au dépistage.

Le rapport entre les bénéfices et les effets indésirables est-il acceptable ?

En considérant la fréquence du surdiagnostic, qui est le principal effet indésirable potentiel du dépistage, le rapport entre les bénéfices et les risques est en faveur du programme de dépistage. Notre estimation du surdiagnostic ne remet pas en cause l'intérêt du programme de dépistage du cancer du sein par mammographie.

Cependant, la réponse à cette question n'est pas donnée uniquement par l'évaluation quantitative du dépistage mais concerne aussi l'acceptabilité des risques par les femmes invitées au dépistage. Dans ce cadre, une information complète sur les bénéfices et les risques du dépistage devrait être délivrée aux femmes afin qu'elles puissent faire un choix éclairé.

Perspectives de recherche

Nous avons estimé le surdiagnostic parmi les femmes âgées de 50 à 69 ans, en considérant l'ensemble des participations au dépistage. Cette estimation pourrait être affinée par une analyse prenant en compte une évolution différente des tumeurs selon les classes d'âge. Le surdiagnostic pourrait également être estimé en fonction du rang de participation au dépistage et du temps écoulé depuis la dernière participation.

D'autres perspectives de recherche existent afin d'estimer plus précisément le surdiagnostic des cancers in situ. Le suivi d'une cohorte de femmes et le recueil des participations à l'ensemble des mammographies de dépistage, y compris les mammographies de dépistage individuelles, permettrait de connaître la participation au dépistage de façon précise. Des données biologiques concernant l'agressivité des cancers pourraient être ajoutées dans les modèles d'estimation du surdiagnostic.

Enfin, une analyse décisionnelle qui intégrerait outre nos résultats, les coûts du dépistage et les utilités associées aux différents états de santé pourrait être conduite.

6. Annexes : articles publiés

6.1. Incidence des cancers de l'intervalle

Author's personal copy

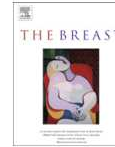
The Breast 18 (2009) 284–288



Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst



Original article

Comparison of interval breast cancer rates for two-versus single-view screening mammography: A population-based study

A. Seigneurin^{a,b,*}, C. Exbrayat^c, J. Labarère^{b,d}, M. Colonna^a

^aRegistre du Cancer de l'Isère, 23 Chemin des Sources, F-38240 Meylan, France

^bTechniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité (TIMC), Unité Mixte de Recherche 5525, CNRS, Université Joseph Fourier, Grenoble, France

^cOffice de Lutte contre le Cancer, 19 Chemin de la Dhuy, Maupertuis BP 139, F-38244 Meylan, France

^dQuality of Care Unit, Grenoble University Hospital, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 June 2009

Received in revised form

30 July 2009

Accepted 31 July 2009

Keywords:

Breast cancer

Mass screening

Two-view mammography

Interval cancer

ABSTRACT

Objective: To determine whether the implementation of two-view mammography was followed by a reduction in the rates of interval cancers.

Material and method: We analyzed the data concerning women aged 50–69 who attended the breast cancer screening program between January 1, 1994 and December 31, 2006 in Isère, France. We performed Poisson regressions to estimate age-adjusted rate ratios of women being recalled, cancer detection, and interval cancer for two-view compared to single-view mammography.

Results: After adjusting for age, two-view mammography was associated with a higher risk of cancer detection (1.37 [95% CI, 1.16–1.62]) and with a decreased risk of 12-month (0.46 [95% CI, 0.23–0.92]) and 24-month (0.64 [95% CI, 0.46–0.88]) interval cancer.

Conclusion: Two-view mammography for first and subsequent screens is associated with lower rates of interval breast cancer. This is at the expense of an increased number of women being recalled for further assessment after subsequent screens.

© 2009 Published by Elsevier Ltd.

Introduction

Many Western countries have introduced breast cancer screening programs for women aged 50 years or older.¹ The benefit from these programs is largely dependent on the quality of the screening mammography.² The advantages of two-view over single-view mammography for first cancer screening have been established by a well-designed randomized controlled trial, showing a 24% increase in the detection rate and a 19% reduction in the recall rate for assessment with two-view mammography.³ Compared to a single oblique external mammography, two-view (craniocaudal plus oblique) mammography is more likely to detect smaller cancers,⁴ particularly among women with dense breast tissue.⁵

In Europe, most organized breast cancer screening programs use two-view mammography at the first and subsequent screens^{6,7} and some use two-view mammography at the first screen with single-view mammography for subsequent screens.⁸ Evaluation studies consistently reported an increase in the detection rates following the introduction of two-view mammography in routine practice.^{9,10}

No studies have assessed the impact of two-view mammography on interval cancers. An interval cancer is diagnosed after a negative screening mammography and before the next scheduled screen.¹¹ Interval cancers include true interval cancers that have developed to become mammographically evident after the initial screen, missed cancers that are present at the time of screening but not recognized by the radiologist, and occult cancers that are not visible mammographically.¹² Interval breast cancers are more likely to have pejorative prognostic factors. Women with screen-detected breast cancer have a substantial survival advantage over those with symptomatic breast cancer after adjusting for lead time and length bias.¹³ Interval cancer rates are indicative of screening effectiveness and are therefore monitored by most breast cancer screening programs.

In this study, we aimed to determine whether the implementation of two-view mammography for first and subsequent cancer screening was followed by a reduction in the interval cancer rate.

Participants and methods

Study design

We analyzed the original data from an ongoing cancer registry for participants in a population-based breast cancer screening program between January 1994 and December 2004 in Isère,

* Corresponding author. Registre du Cancer de l'Isère, 23 Chemin des Sources, F-38240 Meylan, France. Tel.: +33 4 76 90 76 10; fax: +33 4 76 41 87 00.
E-mail address: aseigneurin@chu-grenoble.fr (A. Seigneurin).

a French administrative entity with nearly 1.2 million inhabitants. Although the breast cancer screening program started in Isère in 1991, quality control of mammographs was implemented in 1993.¹⁴ For this reason, we did not analyze data on mammographies performed between January 1991 and December 1993.

Screening procedures

Two different screening procedures were used during the study period. First, from 1994 to 1999, the program consisted of a single oblique external view mammography for women aged 50–69.¹⁵ Second, two-view mammography (craniocaudal and oblique external) was used for both first and subsequent screens, from 2000 to 2004. In 2002, the program was extended to women aged 50–74 and included clinical breast examination and the screening interval was shortened from 30 to 24 months in order to comply with the nationwide breast cancer screening program requirements.¹⁶

For the two screening procedures, mammographies were performed by trained radiographers and were read independently by two board-certified radiologists with specific training in screening mammographies and who met standard performance criteria.¹⁴ Each screening mammography was categorized using the American College of Radiology criteria (ACR) derived from Breast Imaging Reporting and Data Systems.¹⁷ A mammography categorized in categories 3, 4, or 5 was classified as positive and warranted further work-up including diagnostic imaging, clinical evaluation, biopsy (ACR categories 4 and 5), or clinical and radiological surveillance (ACR category 3). From 1994 to 1999, women were recalled for diagnostic work-up if the mammographies were classified as positive by the two radiologists or by a third radiologist in the case of disagreement. From 2002 to 2004, our breast screening program guideline recommended that women undergo diagnostic work-up if the mammographies were classified as positive by at least one of the two radiologists. The first reading included an additional view or ultrasonography if necessary. The diagnostic work-up was immediately realized if the mammography was categorized as positive by the first reader. The woman had to be recalled only if the second reader considered the mammography as positive. Nevertheless, we will define recall rate for both screening procedures as the number of positive mammographies per 100 women screened.

Women who reported a personal history of breast cancer, breast lump, or blood stained or watery nipple discharge at the time of screening were excluded from the screening program. Similarly, women with cancer detected on screening mammography were excluded from the subsequent screening rounds and were proposed a specific follow-up.

Study population

The present analysis focused on women aged 50–69 who attended the population-based breast cancer screening program between January 1, 1994, and December 31, 2004. Women aged 70–74 were excluded from the analysis since they were not eligible for the screening program before 2002.

In 2000, two-view mammographies were progressively introduced but the former specifications of the program were still used. In 2001, the radiologists practicing in private facilities did not record data on screening mammographies, because of unsatisfied professional demands. As a result, data were available for only 494 participants, although more women underwent a screening mammography that year. We therefore elected to exclude from the analysis data on screening mammographies performed in 2000 and 2001.

In accordance with previous studies,¹⁸ we excluded women diagnosed with in situ lobular carcinomas from the present

analysis, although a few studies suggest that in situ lobular carcinomas are nonobligate precursor lesions for invasive carcinomas.¹⁹ Women who were diagnosed with breast sarcomas or lymphomas were also excluded because breast cancer screening with mammography is designed to detect epithelial cancers.

Data collection

Data on participants in the breast cancer screening program were obtained from the Office De Lutte contre le Cancer (ODLC), which coordinates cancer screening in Isère.¹⁴ Information on participant characteristics included age, screening mammography findings, results of diagnostic work-up, and detected breast cancer. We defined a first screening mammography as the first mammography a woman underwent in the breast cancer screening program. Conversely, subsequent screening mammographies included all mammographies a woman underwent in the breast cancer screening program after a first mammography.

Data on interval breast cancer cases were provided by the Isère Cancer Registry. This population-based registry covered the entire resident population of Isère and collected cases from different sources including histopathology laboratories, oncology departments, and computerized hospital discharge databases. All cases were validated using a structured chart review.

To identify interval breast cancer cases, the ODLC cancer screening data set was linked with the Isère Cancer Registry records for all invasive and in situ breast cancers that arose clinically between January 1, 1994, and December 31, 2006, using the subjects' first name, last name, and date of birth. Inconsistencies and matching failures were checked manually.

Study outcomes

Our primary study outcome was interval breast cancer defined as an invasive or in situ carcinoma that was diagnosed within 24 months of a screening mammography that did not result in a cancer finding. This time frame was chosen to avoid confounding from the screening interval being shortened from 30 to 24 months between the two study periods. We also studied interval breast cancer diagnosed within 12 months of a screening mammography to assess the robustness of our findings. More specifically, interval cancers included all cancers that were diagnosed after negative mammographies (ACR categories 1 and 2) or negative diagnostic work-up for positive mammographies (ACR categories 3–5).

We also documented detection rates, defined by the number of screen-detected and histologically confirmed invasive or in situ carcinomas per 10,000 women screened, and recall rates, calculated by the percentage of participants recalled, as described above.

Statistical analyses

We computed recall, cancer detection, and 24-month interval cancer rates and their corresponding Poisson-based 95% confidence interval for single- and two-view mammographies separately. We performed three separate Poisson regressions to estimate age-adjusted rate ratios of women being recalled, cancer detection, and 24-month interval cancer for two-view compared to single-view mammography. Age was entered into the models as a categorical covariate with 5-year intervals from 50 to 69. Because recall, cancer detection, and interval cancer rates may vary by whether women have undergone previous screening program mammography,⁸ we tested for significance a first-order interaction term between two-view mammography and history of a previous screening program mammography for each regression. To assess the robustness of our findings, we performed a fourth Poisson regression to estimate age-

adjusted rate ratios of 12-month interval cancers. Two-sided *P* values of less than 0.05 were considered statistically significant. Analyses were performed using Stata version 9.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Results

A total of 66,232 single-view and 31,377 two-view screening mammographies were performed from 1994 to 1999 and from 2002 to 2004, respectively (Table 1). These included 29,139 single-view and 14,412 two-view first screening mammographies (Table 2) and 37,093 single-view and 16,965 two-view subsequent screening mammographies (Table 3). Overall, 5411 and 2486 women were recalled, 351 and 221 breast cancers were detected, 158 and 48 24-month interval breast cancers occurred for single- and two-view screening mammographies, respectively (Table 1).

The overall recall rates for single- and two-view mammographies were 8.2% (95% CI, 8.0–8.4) and 7.9% (95% CI, 7.6–8.2), respectively (Table 1). However, in comparison to single-view mammography, two-view mammography was associated with a lower recall rate among participants undergoing first mammographies (9.1% [95% CI, 8.6–9.6] versus 11.2% [95% CI, 10.8–11.5]) but with a higher rate among participants undergoing subsequent mammographies (6.9% [95% CI, 6.5–7.3] versus 5.8% [95% CI, 5.6–6.1]) (Tables 2 and 3). After adjusting for age, two-view mammography was associated with a decreased risk of recall for first screens (0.80 [95% CI, 0.76–0.86]) and an increased risk (1.19 [95% CI, 1.11–1.28]) for subsequent screens (*P* for interaction <0.001).

Two-view mammography was associated with higher cancer detection rates per 10,000 women screened than single-view mammography for all (70.4 [95% CI, 61.4–80.4] versus 53.0 [95% CI, 47.6–58.8]), first (63.1 [95% CI, 50.8–77.5] versus 57.3 [95% CI, 48.9–66.7]), and subsequent (76.6 [95% CI, 64.0–91.0] versus 49.6 [95% CI, 42.7–57.3]) screening mammographies (Tables 1–3). After adjusting for age, two-view mammographies remained associated with a higher risk of cancer detection (1.37 [95% CI 1.16–1.62]) for women with and without a history of previous screening program mammography. The median size of detected cancers was 12 mm and 10 mm for first and subsequent mammographies, respectively, both for one-view and two-view mammography.

The 24-month interval cancer rates associated with single-view and two-view mammographies were 23.9 (95% CI, 20.3–27.9) and 15.3 (95% CI, 11.3–20.3), 24.7 (95% CI, 19.3–31.1) and 17.3 (95% CI, 11.2–25.6), and 23.2 (95% CI, 18.5–28.6), and 13.6 (95% CI, 8.6–20.3) for all, first, and subsequent mammographies, respectively

(Tables 1–3). After adjusting for age, two-view mammography was associated with a decreased risk of 12-month (0.46 [95% CI, 0.23–0.92]) and 24-month (0.64 [95% CI, 0.46–0.88]) interval cancer. No significant interaction was found between two-view mammography and history of previous screening program mammography, suggesting that the effect of two-view versus single-view mammography was not different for participants undergoing first or subsequent screening mammographies.

Mammographies realized during the transition period 2000–2001 were excluded from Poisson regressions because of unavailable data on number of views. Detection and interval cancer rates were similar to those observed during the 1994–1999 period for first and subsequent screens mammography; detection rates were respectively 68.6 and 49.7 per 10,000 women screened, and 24-months interval cancers rates were respectively 26.8 and 27.3 per 10,000 women screened.

Discussion

In this population-based cancer screening program, which involved nearly 98,000 mammograms during a 9-year period, the introduction of two-view mammography was followed by a substantial decrease in the rate of 24-month interval breast cancer (from 23.9 to 15.3 per 10,000 women screened). This finding provides additional evidence on the benefits of performing two-view mammography for first and subsequent screens given that it is implemented in most organized cancer screening programs in Europe.

Interestingly, the decrease in the rate of 24-month interval breast cancer (age-adjusted relative risk difference, 36%) was paralleled by similar improvement in the cancer detection rate (age-adjusted relative risk difference, 37%) after introduction of two-view mammography. As noted by others,⁴ additional information from the second (i.e., craniocaudal) view likely contributes to reducing the number of missed cancers, resulting in higher cancer detection rates and lower interval cancer rates. Our findings are supported by previous studies that reported increased cancer detection rates after the introduction of two-view mammography for first⁹ and subsequent¹⁰ screens, respectively. High detection rates for subsequent screens were observed in the two-view period. The reduction in the screening interval should have a downward effect on detection rates. However, both the introduction of two-view mammography, and the increase of the underlying trend in incidence – from 339 to 428 per 100,000 women aged 50–69 between 1994–1999 and 2002–2004 – could have contributed to increase the detection rates.

Table 1
Recall, detection, and interval breast cancer rates for single- and two-view mammographies.

	Number of screening mammographies	Number of women recalled	Recall rate per 100 women screened	Number of cancers detected	Detection rate per 10,000 women screened	Number of 1-year interval cancers	One-year interval cancer rate per 10,000 women screened	Number of 2-year interval cancers	Two-year interval cancer rate per 10,000 women screened
<i>Single-view mammography</i>									
1994	11,089	899	8.1	66	59.5	6	5.4	21	18.9
1995	9783	789	8.1	53	54.2	10	10.2	29	29.6
1996	12,266	895	7.3	67	54.6	10	8.2	29	23.6
1997	13,027	1167	9.0	73	56.0	7	5.4	26	20.0
1998	9001	738	8.2	45	50.0	4	4.4	20	22.2
1999	11,066	923	8.3	47	42.5	8	7.2	33	29.8
1994–1999	66,232	5411	8.2	351	53.0	45	6.8	158	23.9
<i>Two-view mammography</i>									
2002	6926	527	7.6	41	59.2	1	1.4	18	26.0
2003	10,772	858	8.0	81	75.2	4	3.7	14	13.0
2004	13,679	1101	8.0	99	72.4	5	3.7	16	11.7
2002–2004	31,377	2486	7.9	221	70.4	10	3.2	48	15.3

Table 2
Recall, detection, and interval breast cancer rates for first single- and two-view mammographies.

	Number of screening mammographies	Number of women recalled	Recall rate per 100 women screened	Number of cancers detected	Detection rate per 10,000 women screened	Number of 1-year interval cancers	One-year interval cancer rate per 10,000 women screened	Number of 2-year interval cancers	Two-year interval cancer rate per 10,000 women screened
<i>Single-view mammography</i>									
1994	6283	656	10.4	44	70.0	3	4.8	11	17.5
1995	4975	515	10.4	33	66.3	3	6.0	17	34.2
1996	5193	537	10.3	31	59.7	5	9.6	14	27.0
1997	5630	674	12.0	29	51.5	5	8.9	12	21.3
1998	3432	389	11.3	17	49.5	2	5.8	6	17.5
1999	3626	479	13.2	13	35.9	3	8.3	12	33.1
1994–1999	29,139	3250	11.2	167	57.3	21	7.2	72	24.7
<i>Two-view mammography</i>									
2002	2906	262	9.0	15	51.6	0	0.0	9	31.0
2003	4956	450	9.1	34	68.6	3	6.1	6	12.1
2004	6550	601	9.2	42	64.1	4	6.1	10	15.3
2002–2004	14,412	1313	9.1	91	63.1	7	4.9	25	17.3

Although no previous studies have investigated the impact of two-view mammography on interval breast cancer, our estimates were in accordance with those reported by screening programs using two-view mammography. Similar interval cancer rates were calculated in New South Wales, Australia²⁰ (DCIS and invasive), Norway¹⁸ (invasive), and Wales²¹ (invasive) with respectively 4.6, 4.6, and 4.9 1-year interval cancer rates per 10,000 women screened. Two-year interval cancer rates in our study were similar to those reported by screening programs with comparable specifications and underlying incidence (range, 13.5 in Wales²¹ to 18.2 per 10,000 women screened in Norway¹⁸).

Consistent with previous studies,³ we found lower recall rates with the use of two-view mammography for women undergoing first screening mammographies (9.1% versus 11.2%). Some abnormalities seen on the oblique view could be dismissed once the second view was read, corresponding to fewer false-positive results. However, an immediate diagnostic work-up for women screened between 2002 and 2004 could also reduce the number of false-positive results. In contrast, two-view mammography was associated with higher recall rates for subsequent breast cancer screening (6.9% versus 5.8%) despite the immediate diagnostic work-up. The impact of changing from single- to two-view mammography on the recall rate is highly debated.^{10,22} The results from the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) randomized trial⁴ showed that some lesions requiring further assessment were only identified by the second view. Indeed, for 26% of cancers that required two views to be

detected, oblique views were classified as normal or benign, whereas on the second-view cancer was suspected or probable. Tumors that required two views to be detected were smaller than tumors identified only with the oblique view. In our study, the median size of the tumors detected was smaller for subsequent than for first screens. Higher recall rates for subsequent breast cancer screening with two-view mammography could be explained by the increased number of lesions identified only with the second view. The organization of the French breast cancer screening program limits the real number of women being recalled by allowing an immediate diagnostic work-up after a first reading positive mammography.

The potential limitations of our study should be acknowledged. First, the incidence of breast cancer steadily increased over the study period in Isère.²³ Although the increasing incidence of breast cancer may have confounded the changes in cancer detection rates between the two study periods, it could not explain the decreased rate of interval breast cancer following the introduction of two-view mammography from 2000.

Second, in order to comply with the nationwide requirements, the program's specifications were modified in 2002, with the introduction of a clinical breast examination and the shortening of the screening interval from 30 to 24 months. The introduction of clinical breast examination was followed by a 0.14% increase in the cancer detection rate in 2003 in France²⁴ and was unlikely to explain the decreasing rate of interval cancer observed after the introduction of two-view mammography in our study. To account

Table 3
Recall, detection, and interval breast cancer rates for subsequent single- and two-view mammographies.

	Number of screening mammographies	Number of women recalled	Recall rate per 100 women screened	Number of cancers detected	Detection rate per 10,000 women screened	Number of 1-year interval cancers	One-year interval cancer rate per 10,000 women screened	Number of 2-year interval cancers	Two-year interval cancer rate per 10,000 women screened
<i>Single-view mammography</i>									
1994	4806	243	5.1	22	45.8	3	6.2	10	20.8
1995	4808	274	5.7	20	41.6	7	14.6	12	25.0
1996	7073	358	5.1	36	50.9	5	7.1	15	21.2
1997	7397	493	6.7	44	59.5	2	2.7	14	18.9
1998	5569	349	6.3	28	50.3	2	3.6	14	25.1
1999	7440	444	6.0	34	45.7	5	6.7	21	28.2
1994–1999	37,093	2161	5.8	184	49.6	24	6.5	86	23.2
<i>Two-view mammography</i>									
2002	4020	265	6.6	26	64.7	1	2.5	9	22.4
2003	5816	408	7.0	47	80.8	1	1.7	8	13.8
2004	7129	500	7.0	57	80.0	1	1.4	6	8.4
2002–2004	16,965	1173	6.9	130	76.6	3	1.8	23	13.6

for the shortening of the screening interval, we analyzed the incidence of interval cancers within 24 months of screening mammography throughout the entire study period. Detection and interval cancer rates observed during the transition period 2000–2001 were similar to those observed during the one-view mammography period. However, the lack of information on the number of views limited the interpretation of these rates. As the introduction of 2-view mammography was progressive from 2000, these results suggested that mostly 1-view mammographies were realized in 2000.

Third, individual and organized breast cancer screening coexist in France, with some women undergoing both individual and organized screening mammographies. Because no reliable data exist on individual screening, we cannot exclude that some interval cancers in our study were actually detected by individual screening mammography. However, this was unlikely to explain the lower rate of interval breast cancer observed after the introduction of two-view mammography since there is no evidence that individual screening changed during the study period. Moreover, individual screening was unlikely to affect the 1-year breast cancer interval rates because the likelihood that a woman underwent a second, individual screening mammography within 1 year of an organized screening mammography was low.

In conclusion, this population-based study shows that the use of two-view mammography for first and subsequent screens is associated with lower rates of interval breast cancer. This is at the expense of an increased number of women being recalled for further assessment at subsequent screens. These findings are important to take into account because not all breast cancer screening programs perform two-view mammography at subsequent screens.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Ethical consent

No ethical consent was required.

Acknowledgements

This study was supported by the contribution of a research grant from the “Comité de l’Isère de la Ligue Nationale Contre le Cancer”. Ms. Linda Northrup from English Solutions (Voiron, France) provided assistance in preparing and editing the manuscript.

References

1. Yankaskas BC, Klabunde CN, Ancelle-Park R, Rennert G, Wang H, Fracheboud J, et al. International comparison of performance measures for screening mammography: can it be done? *J Med Screen* 2004;11:187–93.

2. Klabunde C, Bouchard F, Taplin S, Scharpantgen A, Ballard-Barbush R. Quality assurance for screening mammography: an international comparison. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:204–12.

3. 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.

4. Hackshaw AK, Wald NJ, Michell MJ, Field S, Wilson AR. An investigation into why two-view mammography is better than one-view in breast cancer screening. *Clin Radiol* 2000;55:454–8.

5. Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening: evidence and practice in Europe 2008. *Eur J Cancer* 2008;44:1404–13.

6. Patnick J. NHS breast screening: the progression from one to two views. *J Med Screen* 2004;11:55–6.

7. Sarkeala T, Anttila A, Forsman H, Luostarinen T, Saarenmaa I, Hakama M. Process indicators from ten centres in the Finnish breast cancer screening programme from 1991 to 2000. *Eur J Cancer* 2004;40:2116–25.

8. Fracheboud J, de Koning HJ, Beemsterboer PM, Boer R, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. Nation-wide breast cancer screening in The Netherlands: results of initial and subsequent screening 1990–1995. National evaluation team for breast cancer screening. *Int J Cancer* 1998;75:694–8.

9. Young KC, Wallis MG, Blanks RG, Moss SM. Influence of number of views and mammographic film density on the detection of invasive cancers: results from the NHS breast screening programme. *Br J Radiol* 1997;70:482–8.

10. Blanks RG, Bennett RL, Patnick J, Cush S, Davison C, Moss SM. The effect of changing from one to two views at incident (subsequent) screens in the NHS breast screening programme in England: impact on cancer detection and recall rates. *Clin Radiol* 2005;60:674–80.

11. Houssami N, Irwig L, Ciatto S. Radiological surveillance of interval breast cancers in screening programmes. *Lancet Oncol* 2006;7:259–65.

12. Taylor R, Supramaniam R, Rickard M, Estoesta J, Moreira C. Interval breast cancers in New South Wales, Australia, and comparisons with trials and other mammographic screening programmes. *J Med Screen* 2002;9:20–5.

13. Lawrence G, Wallis M, Allgood P, Nagtegaal ID, Warwick J, Cafferty FH, et al. Population estimates of survival in women with screen-detected and symptomatic breast cancer taking account of lead time and length bias. *Breast Cancer Res Treat*; Jul 12, 2008 [Epub ahead of print].

14. Billette d V, Exbrayat C, Garnier A, ncelle-Park R, Ferley JP, Jestin C. Evaluation of a combined screening programme for breast, cervical and colorectal cancers in France. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:26–35.

15. Exbrayat C, Garnier A, Colonna M, Assouline D, Salicru B, Winckel P, et al. Analysis and classification of interval cancers in a French breast cancer screening programme (department of Isere). *Eur J Cancer Prev* 1999;8:255–60.

16. Dupont N, ncelle-Park R, Boussac-Zarebska M, Uhry Z, Bloch J. Are breast cancer screening practices associated with sociodemographic status and healthcare access? Analysis of a French cross-sectional study. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:218–24.

17. Stines J. BI-RADS: use in the French radiologic community. How to overcome with some difficulties. *Eur J Radiol* 2007;61:224–34.

18. Wang H, Bjurstam N, Bjorndal H, Braaten A, Eriksen L, Skaane P, et al. Interval cancers in the Norwegian breast cancer screening program: frequency, characteristics and use of HRT. *Int J Cancer* 2001;94:594–8.

19. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res* 2003;5:258–62.

20. Rickard MT, Taylor RJ, Fazli MA, El HN. Interval breast cancers in an Australian mammographic screening program. *Med J Aust* 1998;169:184–7.

21. Fielder H, Rogers C, Gower-Thomas K, Monypenny I, Dallimore N, Brook D, et al. Results from 10 years of breast screening in Wales. *J Med Screen* 2001;8:21–3.

22. Osborn GD, Beer H, Wade R, Brook D, Stevens G, Evans J, et al. Two-view mammography at the incident round has improved the rate of screen-detected breast cancer in Wales. *Clin Radiol* 2006;61:478–82.

23. Seigneurin A, Colonna M, Remontet L, Delafosse P, Ecochard R. Artefact-free trends in breast cancer incidence over two decades in a whole French department. *Breast* 2008;17:580–6.

24. Seradour B, ncelle-Park R. Breast cancer screening: are results of French and international programmes comparable? *J Radiol* 2006;87:1009–14.

6.2. Faux positifs

Breast Cancer Res Treat
DOI 10.1007/s10549-010-1118-2

EPIDEMIOLOGY

Association of diagnostic work-up with subsequent attendance in a breast cancer screening program for false-positive cases

Arnaud Seigneurin · C. Exbrayat · J. Labarère ·
P. Delafosse · F. Poncet · M. Colonna

Received: 10 March 2010 / Accepted: 6 August 2010
© Springer Science+Business Media, LLC. 2010

Abstract The objective of this study is to determine whether the likelihood of returning for routine breast cancer screening differed for false-positive cases depending on the diagnostic work-up. Using the original data from a French population-based breast cancer screening program, we compared the attendance rates at the subsequent round of screening for 16,946 and 1,127 participants who received negative (i.e., American College of Radiology, ACR, categories 1–2) and false-positive mammograms, respectively. False-positive mammograms were categorized ACR 0 (i.e., warranting additional imaging evaluation), 3 (i.e., warranting clinical and imaging follow-up), and 4–5 (i.e., warranting biopsy). We estimated the odds ratios of attendance at subsequent screening round using logistic regression, adjusting for age and history of previous mammography. The attendance rates at the subsequent screening round were 80.6% for women who received negative mammograms versus 69.6, 74.3, and 70.1% for women who received false-positive mammograms

warranting additional imaging evaluation, clinical and imaging follow-up, or biopsy, respectively. In comparison to women who received negative mammograms, the corresponding adjusted odds ratios of returning for routine screening were 0.6 [95% confidence interval (CI) 0.4–0.8], 0.8 (95% CI 0.6–0.9), and 0.6 (95% CI 0.4–0.8). No significant differences were found in odds ratios of attendance across ACR categories among women who received false-positive mammograms. Similar figures were observed for attending at least one of the two subsequent screening rounds. In conclusion, in comparison to women with normal or benign findings on index mammograms, false-positive cases warranting additional imaging evaluation, clinical and imaging follow-up, or biopsy had uniformly decreased odds of attending subsequent routine screening rounds.

Keywords Breast cancer · Mass screening · False positive · Re-attendance

A. Seigneurin (✉) · P. Delafosse · F. Poncet · M. Colonna
Registre du Cancer de l'Isère, Centre Hospitalier
Universitaire de Grenoble, BP 217, Pavillon E,
38043 Grenoble Cedex 9, France
e-mail: aseigneurin@chu-grenoble.fr

A. Seigneurin · J. Labarère
Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité, Unité
Mixte de Recherche 5525, Centre National de la Recherche
Scientifique, Université Joseph Fourier, Grenoble, France

C. Exbrayat
Office de Lutte contre le Cancer, Meylan, France

J. Labarère
Quality of Care Unit, Grenoble University Hospital,
Grenoble, France

Introduction

Based on evidence that screening mammography helps save lives by detecting breast cancer in its earlier stages [1], many Western countries have implemented breast cancer screening programs for women aged 50 years or older [2]. Yet, screening mammography also has adverse effects including the consequences of false-positive results [3].

A false-positive mammogram causes short-term anxiety and psychological distress as well as long-term breast cancer-related concerns [4, 5]. Whether or not receiving a false-positive mammogram undermines attendance at subsequent scheduled screening mammography is

Published online: 31 August 2010

 Springer

controversial. A meta-analysis of 12 studies reported no significant relationship between false-positive mammograms and return for routine screening among European women, a decreased likelihood of re-attendance among Canadian women who received false-positive results, and even an increased likelihood of re-attendance among women who received false-positive results in the United States [4].

Different diagnostic procedures including further imaging evaluation, short-term clinical and radiological follow-up, and surgical biopsy may be proposed to women who received positive mammograms. Few studies focused on the adverse psychological consequences of false-positive mammograms according to the diagnostic procedure used to exclude cancer. As part of the Uppsala County screening program in Sweden [6], no differences in adverse psychological consequences and comparable levels of re-attendance rates were found depending on the diagnostic procedure by which the result was ultimately determined (i.e., imaging evaluation, fine-needle aspiration, or surgical biopsy).

In this study, we compared attendance rates at subsequent routine screening between women who received negative and false-positive mammograms. More specifically, we aimed to determine whether the likelihood of returning for routine breast cancer screening differed depending on the diagnostic work-up as rated by the American College of Radiology (ACR) category assigned to the index mammogram.

Participants and methods

Study design and setting

We analyzed the original data from an ongoing population-based breast cancer screening programme in Isère, a French administrative entity with nearly 1.2 million inhabitants.

Screening procedure and diagnostic work-up

The program, which was coordinated and monitored by the Office De Lutte contre le Cancer, routinely screened women aged 50–74 every 2 years [7]. For both index and subsequent mammograms, eligible women were sent a personal letter inviting them to make an appointment at their convenience. Nonattendees were sent a reminder within 6 months.

Two-view mammography and clinical breast examination were performed for both first and subsequent screens. Mammographies were performed by trained radiographers and were read independently by two board-certified

radiologists with specific training in screening mammography and who met standard performance criteria [8].

Each mammogram was categorized using the ACR criteria derived from the Breast Imaging Reporting and Data Systems [9]. Mammograms assigned to ACR category 1 (i.e., negative) or 2 (i.e., benign finding) by the two radiologists were considered negative and did not warrant further work-up. Women with mammograms assigned to ACR category 3 (i.e., lesion with a high probability of being benign) by at least one of the two radiologists were proposed clinical and radiological follow-up usually for a 6-month period. Women with mammograms assigned to ACR category 4 (i.e., suspicious abnormality) or 5 (i.e., highly suggestive of malignancy) were recommended surgical biopsy. Mammograms were assigned to ACR category 0 when the second radiologist proposed additional imaging evaluation.

Study sample

The present analysis focused on participants who received negative or false-positive mammograms between January 2002 and December 2003. Negative mammograms were defined as mammograms categorized ACR 1–2 (i.e., mammograms with normal or benign findings), while false-positive mammograms included mammograms categorized ACR 0 (i.e., warranting additional imaging evaluation), 3 (i.e., warranting clinical and radiological follow-up), or 4–5 (i.e. warranting biopsy) that were ultimately concluded to be negative for malignancy after further diagnostic work-up. Women who did not comply with the diagnostic work-up (6.8%) were considered false-positive cases if they were not recorded by the Isère Cancer Registry. This population-based registry covered the entire resident population of Isère and collected cases from different sources including histopathology laboratories, oncology departments, and computerized hospital discharge databases.

In accordance with previous reports [10, 11], attendance rates at subsequent routine screening rounds were estimated after excluding women who were over the screening age range (i.e., 75 and older), had moved out of Isère, had undergone earlier self- or general practitioner-referred private screening, had developed interval breast cancer, or were deceased. The database of women eligible for routine breast cancer screening was updated every 3 months, using the information provided by the local public health insurance agencies. Additionally, women could explain the reasons for not attending routine screening mammography by completing and returning a questionnaire sent along with the invitation letter. Data on interval breast cancer cases were provided by the Isère Cancer Registry [7]. All cases of interval cancer were validated using a structured chart review.

Data collection

The Office de Lutte contre le Cancer routinely collected information on participant characteristics including age, previous history of routine breast cancer screening, screening mammography findings categorized using the ACR criteria, and the results of the diagnostic work-up.

Study outcomes

Our primary study outcome was attendance at the following routine screening round. The following routine screening round was scheduled 2 years after the index mammogram for women with normal or benign findings. Since false-positive cases were sent a personal invitation letter 2 years after the index mammogram and two reminders 6 and 12 months after the first invitation, we considered that a woman re-attended if she participated up to 1 year after the second reminder, i.e., within 2 years after the first invitation. This strategy prevented us from underestimating attendance rates at subsequent screening rounds because of delays resulting from additional evaluation among false-positive cases. Our secondary outcome was attendance at one or more of the two following routine screening rounds (i.e., scheduled 2 and 4 years after the index mammography, respectively).

Statistical analyses

We compared baseline characteristics depending on ACR category using the Chi-square test. We computed point estimates of attendance rate and their corresponding 95% confidence intervals (CIs) from the binomial distribution for women who received mammograms with normal or benign findings (i.e., ACR 1–2), warranting additional imaging evaluation (i.e., ACR 0), clinical and radiological follow-up (i.e., ACR 3), or biopsy (i.e., ACR 4–5) separately.

We performed multivariable logistic regression to estimate the odds ratios of attendance at subsequent screening rounds for women warranting additional imaging evaluation, clinical and radiological follow-up, or biopsy in comparison to those who received mammograms with normal or benign findings. Odds ratios were adjusted for age (5-year categories) and previous history of routine screening. Because attendance at the following rounds may vary depending on whether women have undergone a previous screening program mammography [12], we tested for significance a first-order interaction term between ACR category and history of previous screening program mammography.

Two-sided *P* values less than 0.05 were considered statistically significant. Analyses were performed using

Stata version 10.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Results

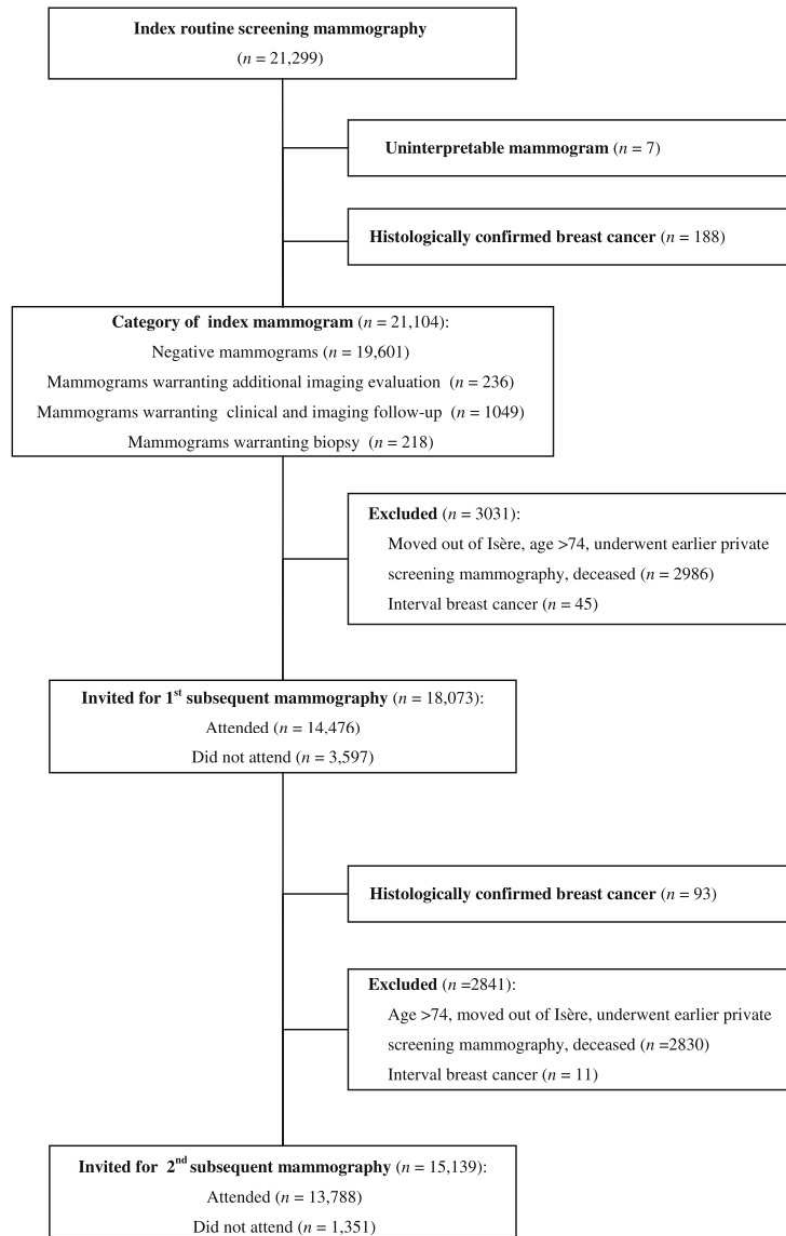
Overall 21,299 women were screened between January 2002 and December 2003, including 19,601 women who received mammograms with normal or benign findings, 1,503 women who received false-positive mammograms, 188 women who were diagnosed with histologically confirmed breast cancer, and 7 women for whom the mammogram was technically inadequate (Fig. 1). Our analytical samples consisted of 18,073 women who were eligible for attending the first subsequent routine screening round (i.e., scheduled 2 years after the index mammography), and 15,139 women who were eligible for attending both the first and second subsequent routine screening rounds (i.e., scheduled 2 and 4 years after the index mammography, respectively).

Of 18,073 women eligible for attending the following routine screening, 16,946 (93.8%) received index mammograms with normal or benign findings and 1,127 (6.2%) received false-positive index mammograms, including 191 (1.1%) mammograms warranting additional imaging evaluation, 789 (4.4%) warranting clinical and radiological follow-up, and 147 (0.8%) warranting biopsy (Table 1). False-positive cases were younger and more likely to have a history of a previous screening program mammography than women who received mammograms with normal or benign findings.

The overall attendance rates at the first subsequent screening were 72.9% (95% CI 70.2–75.5) and 80.6% (95% CI 80.0–81.2) for women who received false-positive and negative mammograms, respectively (odds ratio 0.6, 95% CI 0.6–0.7). Re-attendance rates were lower for false-positive cases with mammograms warranting additional imaging evaluation, clinical and radiological follow-up, or biopsy than for women who received mammograms with normal or benign findings at baseline (Table 2).

After adjusting for age and history of previous screening program mammography, false-positive mammograms warranting additional imaging evaluation, clinical and radiological follow-up, or biopsy remained associated with decreased odds of returning for subsequent routine screening (Table 3). No significant interaction was found between ACR category and history of previous screening mammography.

In order to account for delays in diagnostic work-up, we analyzed participation rates at longer time to follow-up for women who received false-positive mammograms (i.e., 4 years after the index mammogram) in comparison to negative cases (i.e., 3.5 years after the index

Fig. 1 Flow-chart of women's enrollment

mammogram). These new results neither modify our conclusions with regard to the association of diagnostic work-up with the attendance at the first subsequent screening round nor did it alter the magnitude of its effect.

When restricting the analysis to 15,139 women eligible for the two subsequent routine screening rounds, re-attendance rates were 87.8% (95% CI 85.6–89.9%) and 91.3% (95% CI 90.8–91.7%) for women who received

Table 1 Comparison of characteristics of women eligible for attending the first ($n = 18,073$) and the two ($n = 15,139$) subsequent screening rounds depending on the category of the index mammogram

Category of index mammogram	Women eligible for the first subsequent screening ($n = 18,073$)				Women eligible for both the first and second subsequent screenings ($n = 15,139$)					
	Mammograms warranting additional imaging evaluation ($n = 191$)	Negative mammograms ($n = 16,946$)	Mammograms warranting clinical and imaging follow-up ($n = 789$)	Mammograms warranting biopsy ($n = 147$)	P value	Mammograms warranting additional imaging evaluation ($n = 155$)	Negative mammograms ($n = 14,210$)	Mammograms warranting clinical and imaging follow-up ($n = 653$)	Mammograms warranting biopsy ($n = 121$)	P value
Age [n (%)]										
50–54	66 (34.5)	4,909 (29.0)	279 (35.4)	53 (36.0)	0.005	57 (36.8)	4,433 (31.2)	249 (38.1)	46 (38.0)	0.006
55–59	34 (17.8)	3,083 (18.2)	150 (19.0)	25 (17.0)		31 (20.0)	2,766 (19.5)	132 (20.2)	22 (18.2)	
60–64	35 (18.3)	3,729 (22.0)	165 (20.9)	28 (19.1)		31 (20.0)	3,415 (24.0)	149 (22.8)	26 (21.6)	
65–69	31 (16.2)	2,837 (16.7)	104 (13.2)	18 (12.2)		27 (17.4)	2,599 (18.3)	89 (13.6)	16 (13.2)	
70–74	25 (13.1)	2,388 (14.1)	91 (11.5)	23 (15.6)		9 (5.8)	997 (7.0)	34 (5.2)	11 (9.1)	
History of previous screening, n (%)	114 (59.7)	10,439 (61.6)	383 (48.5)	83 (56.5)	0.000	89 (57.4)	8,562 (60.2)	305 (46.7)	66 (54.6)	0.000

false-positive and negative mammograms at baseline, respectively (odds ratio 0.7, 95% CI 0.6–0.8). In comparison to women who received mammograms with normal or benign findings at baseline, re-attendance rates were lower for false-positive cases with index mammograms warranting additional imaging evaluation or biopsy but not for those warranting clinical and radiological follow-up (Table 2). In multivariable analysis, false-positive mammograms warranting additional imaging evaluation or biopsy remained associated with decreased odds of attending at least one of the two subsequent screening rounds relative to mammograms with normal or benign findings (Table 3). Yet, no significant differences were found in odds ratios of attending subsequent screening rounds across ACR categories among false-positive cases.

Discussion

In this population-based study, receiving a false-positive mammogram was associated with a decreased likelihood of returning for subsequent routine breast cancer screening rounds. Unexpectedly, we did not find evidence of statistically significant differences in the adjusted odds of subsequent attendance according to ACR category among women who experienced recalls for ultimately negative findings.

As few as 72.9% of women who received false-positive mammograms returned for subsequent routine breast cancer screening in our study. This finding is at variance with the results of previous surveys, suggesting that a substantial fraction of women actively participating in screening mammography would be willing to be recalled for either a noninvasive or a invasive diagnostic procedure if it resulted in even a small increase in the chance of detecting a cancer [13, 14]. Published estimates of the re-attendance rate after receiving false-positive mammograms range between 27 and 52% in Canada [15, 16], 63 and 87% in the US [10, 17], and 73 and 95% in Europe [6, 18]. As noted by others [4], regional differences in re-attendance rates are likely to reflect variations in baseline participation in routine screening as well as screening interval and procedures. In most European countries, screening programs are implemented at the national level, contributing to higher participation rates than in the US. These regional differences may also reflect heterogeneity in opportunistic screening [19, 20].

Overall, compared to women with negative mammograms, receiving a false-positive mammogram was associated with a 0.6 odds ratio of returning for routine screening in our study. This finding was at variance with the results from a meta-analysis of European studies, which failed to show any relationship between a false-positive

Table 2 Attendance rates depending on baseline characteristics

	Attendance at the first subsequent screening (<i>n</i> = 18,073)			Attendance at the first and/or second subsequent screening (<i>n</i> = 15,139)		
	Eligible women	Attendance	% (95% CI)	Eligible women	Attendance	% (95% CI)
Category of index mammogram						
Warranting additional imaging evaluation	191	133	69.6 (62.6–76.0)	155	132	85.2 (78.6–90.4)
Negative	16,946	13,654	80.6 (80.0–81.2)	14,210	12,972	91.3 (90.8–91.7)
Warranting clinical and imaging follow-up	789	586	74.3 (71.1–77.3)	653	582	89.1 (86.5–91.4)
Warranting biopsy	147	103	70.1 (62.0–77.3)	121	102	84.3 (76.6–90.3)
Age						
50–54	5,307	4,012	75.6 (74.4–76.7)	4,785	4,260	89.0 (88.1–89.9)
55–59	3,292	2,677	81.3 (79.9–82.6)	2,951	2,699	91.5 (90.4–92.4)
60–64	3,957	3,365	85.0 (83.9–86.1)	3,621	3,369	93.0 (92.2–93.8)
65–69	2,990	2,527	84.5 (83.2–85.8)	2,731	2,534	92.8 (91.8–93.7)
70–74	2,527	1,895	75.0 (73.3–76.7)	1,051	926	88.1 (86.0–90.0)
History of previous screening						
No	7,053	5,165	73.2 (72.2–74.3)	6,117	5,326	87.1 (86.2–87.9)
Yes	11,020	9,311	84.5 (83.8–85.2)	9,022	8,462	93.8 (93.3–94.3)

Table 3 Unadjusted and adjusted odds ratios (95% confidence interval) of attending the first subsequent screening round (*n* = 18,073) and one of the two subsequent screening rounds (*n* = 15,139)

	Attendance at the first subsequent screening round (<i>n</i> = 18,073)		Attendance at the first and/or second subsequent screening rounds (<i>n</i> = 15,139)	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Category of index mammogram				
Negative	1	1	1	1
Warranting additional imaging evaluation	0.5 (0.4–0.8)	0.6 (0.4–0.8)	0.5 (0.4–0.9)	0.5 (0.3–0.9)
Warranting clinical and imaging follow-up	0.7 (0.6–0.8)	0.8 (0.6–0.9)	0.8 (0.6–1.0)	0.9 (0.7–1.1)
Warranting biopsy	0.6 (0.4–0.8)	0.6 (0.4–0.8)	0.5 (0.3–0.8)	0.5 (0.3–0.9)
History of previous screening				
No	1	1	1	1
Yes	2.0 (1.8–2.1)	2.1 (1.9–2.2)	2.2 (2.0–2.5)	2.4 (2.1–2.8)
Age				
50–54	1	1	1	1
55–59	1.4 (1.3–1.6)	1.0 (0.9–1.1)	1.3 (1.1–1.5)	0.9 (0.8–1.1)
60–64	1.8 (1.6–2.0)	1.2 (1.1–1.4)	1.6 (1.4–1.9)	1.0 (0.8–1.2)
65–69	1.8 (1.6–2.0)	1.1 (1.0–1.3)	1.6 (1.3–1.9)	0.9 (0.8–1.1)
70–74	1.0 (0.9–1.1)	0.6 (0.5–0.7)	0.9 (0.7–1.1)	0.5 (0.4–0.6)

mammogram and attendance at subsequent screening [4]. However, most of these studies were conducted in the early or mid-1990s, with different screening intervals and procedures, age range, and baseline participation rates, which may explain these apparently conflicting observations. Additionally, the attitude toward breast cancer screening and behavioral intent might have evolved differently over the last decade among women receiving normal and false-positive mammograms.

The effect of a false-positive result on subsequent screening behavior might depend on the general attitude of women toward screening. Indeed, higher participation rates likely reflect greater confidence in the benefit of routine breast cancer screening. Interestingly, the overall attendance rates in our study were 23.2, 33.0, 41.5 and 44.0% in 2004, 2005, 2006, and 2007, respectively. The increase in participation rates paralleled a nationwide mass media campaign aimed at promoting breast cancer screening. Yet,

participation rates in Isère and in France still fall below the estimates observed in other European countries [6, 11, 21], a finding that might explain the lower odds of returning for breast cancer screening after receiving a false-positive mammogram in our study.

Although a number of studies have investigated both short- and long-term psychological consequences of receiving false-positive mammograms [4], their findings were inconsistent and the relationship between the psychological effects of a false-positive mammogram and subsequent participation remains unproven. However, several authors have speculated that higher levels of anxiety motivate women to participate [22, 23] while lack of confidence in mammography and fear of finding breast cancer or having the breast removed are potential deterrents to subsequent participation [4, 5].

There are several potential explanations for the comparable odds of attending subsequent screening rounds across ACR categories among women who received false-positive mammograms. First, this negative finding may suggest that being recalled because of a false-positive mammogram results in decreased subsequent participation, independent of the diagnostic work-up that ultimately excluded malignancy. Although we did not find evidence supporting this hypothesis, previous studies reported comparable attendance rates at subsequent screening for false-positive cases who underwent additional imaging evaluation, fine-needle aspiration, or surgical biopsy [6, 24]. However, these studies also failed to show any difference in subsequent participation rates between women with false-positive and negative mammograms. Second, imbalances in baseline characteristics across study groups might have confounded our results. This was unlikely to occur since odds ratios were adjusted for age and previous history of screening mammography, which are strong determinants of participation [10]. However, unidentified or unmeasured confounding characteristics cannot be formally excluded. Third, our study might have been underpowered in detecting differences across study groups due to the relatively limited numbers of false-positive cases. Indeed, women who received false-positive mammograms warranting clinical and radiological follow-up had similar odds of attending at least one of the two subsequent screening rounds compared to women who received negative mammograms. However, the odds of subsequent attendance did not significantly differ among ACR categories for false-positive cases, possibly as a consequence of a statistical power issue.

The potential limitations of our study should be acknowledged. First, nonattendance at subsequent screening may be related to death or a change in residence. This was unlikely to affect our estimates as our analytical sample consisted of women who were reinvited. Indeed,

the database is updated regularly by local public health insurance agencies. In addition, women or a family member could report the reasons for refusal to participate by returning a postal questionnaire.

Second, opportunistic screening might partly explain the low attendance rates observed in our study. Physician or self-referred screening mammography was partly collected by postal questionnaire and women who declined to participate in the organized screening program because of concurrent opportunistic screening were excluded from our analysis.

Third, it would have been interesting to conduct interviews with false-positive women in order to elucidate the reasons for nonattendance at subsequent screenings. However, this could not be done because of our study design.

Fourth, the participation rates distinguish our study from previous research and our results may not extend to other settings or countries with higher participation rates.

In summary, excluding breast cancer after additional imaging evaluation, clinical and radiological follow-up, or surgical biopsy motivated by abnormal findings on index mammograms results in uniformly decreased subsequent attendance in the routine screening program. Additional research should clarify re-attendance after clinical and radiological follow-up for the two subsequent routine screening rounds, since the number of false-positive cases was relatively limited, suggesting a possible lack of statistical power. Although further qualitative study is needed, specific follow-up should be proposed to women who receive false-positive mammograms in order to increase re-attendance rates. High-quality screening procedures are crucial to maintaining low rates of false-positive mammograms.

Acknowledgements This study was funded by grants from the Comité de l'Isère de la Ligue Nationale Contre le Cancer, Grenoble, France and the Institut National du Cancer, Paris, France. Ms. Linda Northrup from English Solutions (Voiron, France) provided assistance in preparing and editing the manuscript.

References

1. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW (2005) Screening for breast cancer. *JAMA* 293:1245–1256
2. Yankaskas BC, Klabunde CN, Ancelle-Park R, Rennert G, Wang H, Fracheboud J et al (2004) International comparison of performance measures for screening mammography: can it be done? *J Med Screen* 11:187–193
3. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW (1998) Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 338:1089–1096
4. Brewer NT, Salz T, Lillie SE (2007) Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 146:502–510

5. Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J (2005) The psychological impact of mammographic screening. A systematic review. *Psychooncology* 14:917–938
6. Lampic C, Thurfjell E, Sjoden PO (2003) The influence of a false-positive mammogram on a woman's subsequent behaviour for detecting breast cancer. *Eur J Cancer* 39:1730–1737
7. Seigneurin A, Exbrayat C, Labarere J, Colonna M (2009) Comparison of interval breast cancer rates for two-versus single-view screening mammography: a population-based study. *Breast* 18:284–288
8. Billette de Villemeur A, Exbrayat C, Garnier A, Ancelle-Park R, Ferley JP, Jestin C (2007) Evaluation of a combined screening programme for breast, cervical and colorectal cancers in France. *Eur J Cancer Prev* 16:26–35
9. Stines J (2007) BI-RADS: use in the French radiologic community. How to overcome with some difficulties. *Eur J Radiol* 61:224–234
10. Pinckney RG, Geller BM, Burman M, Littenberg B (2003) Effect of false-positive mammograms on return for subsequent screening mammography. *Am J Med* 114:120–125
11. Hofvind SS, Wang H, Thoresen S (2003) The Norwegian Breast Cancer Screening Program: re-attendance related to the women's experiences, intentions and previous screening result. *Cancer Causes Control* 14:391–398
12. Fracheboud J, de Koning HJ, Beemsterboer PM, Boer R, Hendriks JH, Verbeek AL et al (1998) Nation-wide breast cancer screening in The Netherlands: results of initial and subsequent screening 1990–1995. National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. *Int J Cancer* 75:694–698
13. Ganott MA, Sumkin JH, King JL, Klym AH, Catullo VJ, Cohen CS et al (2006) Screening mammography: do women prefer a higher recall rate given the possibility of earlier detection of cancer? *Radiology* 238:793–800
14. Schwartz LM, Woloshin S, Sox HC, Fischhoff B, Welch HG (2000) US women's attitudes to false positive mammography results and detection of ductal carcinoma in situ: cross sectional survey. *BMJ* 320:1635–1640
15. Chiarelli AM, Moravan V, Halapy E, Majpruz V, Mai V, Tatla RK (2003) False-positive result and reattendance in the Ontario Breast Screening Program. *J Med Screen* 10:129–133
16. Johnson MM, Hislop TG, Kan L, Coldman AJ, Lai A (1996) Compliance with the screening mammography program of British Columbia: will she return? *Can J Public Health* 87:176–180
17. Lipkus IM, Halabi S, Strigo TS, Rimer BK (2000) The impact of abnormal mammograms on psychosocial outcomes and subsequent screening. *Psychooncology* 9:402–410
18. O'Sullivan I, Sutton S, Dixon S, Perry N (2001) False positive results do not have a negative effect on reattendance for subsequent breast screening. *J Med Screen* 8:145–148
19. Aro AR, de Koning HJ, Absetz P, Schreck M (2001) Two distinct groups of non-attenders in an organized mammography screening program. *Breast Cancer Res Treat* 70:145–153
20. Klabunde CN, Sancho-Garnier H, Taplin S, Thoresen S, Ohuchi N, Ballard-Barbash R (2002) Quality assurance in follow-up and initial treatment for screening mammography programs in 22 countries. *Int J Qual Health Care* 14:449–461
21. Brett J, Austoker J (2001) Women who are recalled for further investigation for breast screening: psychological consequences 3 years after recall and factors affecting re-attendance. *J Public Health Med* 23:292–300
22. McCaul KD, Branstetter AD, Schroeder DM, Glasgow RE (1996) What is the relationship between breast cancer risk and mammography screening? A meta-analytic review. *Health Psychol* 15:423–429
23. Vernon SW (1999) Risk perception and risk communication for cancer screening behaviors: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 25:101–119
24. Andersen SB, Vejborg I, von Euler-Chelpin M (2008) Participation behaviour following a false positive test in the Copenhagen mammography screening programme. *Acta Oncol* 47: 550–555

7. Références bibliographiques

- (1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2893-2917.
- (2) Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008; 56(3):159-175.
- (3) Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356(16):1670-1674.
- (4) Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P. Baisse de l'incidence des cancers du sein en 2005 et 2006 en France : un phénomène paradoxal. *Bull Cancer* 2008; 95(1):11-15.
- (5) Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB, Poncet F, Grosclaude P, Colonna M. Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol* 2011; 22(2):329-334.
- (6) Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2008.
http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/donnees_localisation/sein.pdf
- (7) Severi G, Baglietto L. Breast cancer risk factors: a review of the evidence. Surry Hills, New South Wales: National Breast and Ovarian Cancer Centre; 2009.
<http://canceraustralia.nbooc.org.au/view-document-details/rfrw-breast-cancer-risk-factors-a-review-of-the-evidence>
- (8) Herman GE. An Address on the Early Diagnosis of Cancer of the Cervix Uteri: Delivered before the East Surrey District of the South-Eastern Branch of the British Medical Association. *Br Med J* 1894; 1(1741):1009-1012.
- (9) White WH. The early diagnosis and treatment of cancer of the stomach. *Br Med J* 1909; 1(2518):828-829.
- (10) Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: Organisation mondiale de la santé; 1970.
- (11) Sancho-Garnier H. Principes généraux du dépistage : application au cancer du sein. In: Seradour B, editor. *Le dépistage du cancer du sein, un enjeu de santé publique*. 2 ed. Springer; 2007. 53-62.
- (12) *Le cancer du sein : conduite à tenir devant une image mammographique infraclinique anormale*. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé; 1998.
- (13) Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355(9198):129-134.
- (14) Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137(5 Part 1):347-360.

- (15) Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer* 2009; 45(11):1916-1923.
- (16) Exbrayat C, Garnier A, Colonna M, Assouline D, Salicru B, Winckel P et al. Analysis and classification of interval cancers in a French breast cancer screening programme (département of Isere). *Eur J Cancer Prev* 1999; 8(3):255-260.
- (17) Duport N, Ancelle-Park R, Boussac-Zarebska M, Uhry Z, Bloch J. Are breast cancer screening practices associated with sociodemographic status and healthcare access? Analysis of a French cross-sectional study. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17(3):218-224.
- (18) Guilbert P, Gautier A. Baromètre santé 2005 :premiers résultats. Inpes ed. 2006.
- (19) Gorza M, Ancelle-Park R, Bloch J. Programme national de dépistage du cancer du sein en France : résultats 2005. Institut de Veille Sanitaire; 2008.
- (20) Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151(10):727-742.
- (21) Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Erikson O et al. The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):53-55.
- (22) Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45(3):263-270.
- (23) Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmo Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):63-67.
- (24) 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(10):2507-2517.
- (25) 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. *CMAJ* 1992; 147(10):1459-1476.
- (26) 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. *CMAJ* 1992; 147(10):1477-1488.
- (27) Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L. Current results of the breast cancer screening randomized trial: the health insurance plan (HIP) of greater New York study. In: Day NE, Miller AB, editors. *Screening for Breast Cancer*. Toronto: Hans Huber; 1988. 3-15.
- (28) Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999; 353(9168):1903-1908.

- (29) Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010; 17(1):25-30.
- (30) Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273(2):149-154.
- (31) Nystrom 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(8851):973-978.
- (32) Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358(9290):1340-1342.
- (33) Olsen O, Gotzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001877.
- (34) Dépistage du cancer du sein par mammographie : évaluation de la méta-analyse de Gotzsche et Olsen. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé; 2002.
- (35) Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001; 20(3 Suppl):21-35.
- (36) Yankaskas BC, Klabunde CN, Ancelle-Park R, Rennert G, Wang H, Fracheboud J et al. International comparison of performance measures for screening mammography: can it be done? *J Med Screen* 2004; 11:187-193.
- (37) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002; 137(5 Part 1):305-312.
- (38) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(18):1490-1499.
- (39) Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359(9310):909-919.
- (40) Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(4):625-651.
- (41) Paci E, Duffy SW, Giorgi D, Zappa M, Crocetti E, Vezzosi V et al. Are breast cancer screening programmes increasing rates of mastectomy? Observational study. *BMJ* 2002; 325:418.
- (42) Puliti D, Zappa M, Miccinesi G, Falini P, Crocetti E, Paci E. An estimate of overdiagnosis 15 years after the start of mammographic screening in Florence. *Eur J Cancer* 2009; 45(18):3166-3171.

- (43) Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328(7445):921-924.
- (44) Lastier D, Salines E, Danzon A. Programme de dépistage du cancer du sein en France : résultats 2007-2008, évolutions depuis 2004. Institut National de Veille Sanitaire; 2011.
- (45) Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 2007; 146(7):502-510.
- (46) Wang H, Bjurstam N, Bjorndal H, Braaten A, Eriksen L, Skaane P et al. Interval cancers in the Norwegian breast cancer screening program: frequency, characteristics and use of HRT. *Int J Cancer* 2001; 94(4):594-598.
- (47) Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146(7):516-526.
- (48) Keemers-Gels ME, Groenendijk RP, van den Heuvel JH, Boetes C, Peer PG, Wobbes TH. Pain experienced by women attending breast cancer screening. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 60(3):235-240.
- (49) Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J. The psychological impact of mammographic screening. A systematic review. *Psychooncology* 2005; 14(11):917-938.
- (50) Cockburn J, De LT, Hurley S, Clover K. Development and validation of the PCQ: a questionnaire to measure the psychological consequences of screening mammography. *Soc Sci Med* 1992; 34(10):1129-1134.
- (51) Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6):361-370.
- (52) Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med* 1979; 9(1):139-145.
- (53) Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology* 2011; 258(1):98-105.
- (54) Hendrick RE, Pisano ED, Averbukh A, Moran C, Berns EA, Yaffe MJ et al. Comparison of acquisition parameters and breast dose in digital mammography and screen-film mammography in the American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194(2):362-369.
- (55) Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD, Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002; 158(2):220-235.
- (56) Law J, Faulkner K. Radiation benefit and risk at the assessment stage of the UK Breast Screening Programme. *Br J Radiol* 2006; 79(942):479-482.
- (57) Peeters PH, Verbeek AL, Straatman H, Holland R, Hendriks JH, Mravunac M et al. Evaluation of overdiagnosis of breast cancer in screening with mammography: results of the Nijmegen programme. *Int J Epidemiol* 1989; 18(2):295-299.

- (58) Krutchik AN, Buzdar AU, Blumenschein GR, Lukeman JM. Spontaneous regression of breast carcinoma. *Arch Intern Med* 1978; 138(11):1734-1735.
- (59) Ross MB, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Lukeman JM. Spontaneous regression of breast carcinoma: follow-up report and literature review. *J Surg Oncol* 1982; 19(1):22-24.
- (60) Powles TJ, Hickish T. Breast cancer response to hormone replacement therapy withdrawal. *Lancet* 1995; 345(8962):1442.
- (61) Dussan C, Zubor P, Fernandez M, Yabar A, Szunyogh N, Visnovsky J. Spontaneous regression of a breast carcinoma: a case report. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 65(3):206-211.
- (62) Lewison EF. Spontaneous regression of breast cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1976; 44:23-26.
- (63) Mooi WJ, Peeper DS. Oncogene-induced cell senescence--halting on the road to cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(10):1037-1046.
- (64) Serrano M. Cancer regression by senescence. *N Engl J Med* 2007; 356(19):1996-1997.
- (65) Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(9):605-613.
- (66) Paci E, Duffy S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis and overtreatment in service screening. *Breast Cancer Res* 2005; 7(6):266-270.
- (67) Stewart DE, Cheung AM, Duff S, Wong F, McQuestion M, Cheng T et al. Long-term breast cancer survivors: confidentiality, disclosure, effects on work and insurance. *Psychooncology* 2001; 10(3):259-263.
- (68) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
- (69) Autier P, Boniol M, La VC, Vatten L, Gavin A, Hery C et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010; 341:c3620.
- (70) Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol* 2007; 8(12):1129-1138.
- (71) Olsen AH, Agbaje OF, Myles JP, Lynge E, Duffy SW. Overdiagnosis, sojourn time, and sensitivity in the Copenhagen mammography screening program. *Breast J* 2006; 12(4):338-342.
- (72) Yen MF, Tabar L, Vitak B, Smith RA, Chen HH, Duffy SW. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer* 2003; 39(12):1746-1754.
- (73) Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009; 151(10):738-747.
- (74) Martinez-Alonso M, Vilaprincho E, Marcos-Gragera R, Rue M. Breast cancer incidence and overdiagnosis in Catalonia (Spain). *Breast Cancer Res* 2010; 12(4):R58.

- (75) Duffy SW. Some current issues in breast cancer screening. *J Med Screen* 2005;(12):128-133.
- (76) Duffy SW, Lyng E, Jonsson H, Ayyaz S, Olsen AH. Complexities in the estimation of overdiagnosis in breast cancer screening. *Br J Cancer* 2008;(99):1176-1178.
- (77) Fryback DG, Stout NK, Rosenberg MA, Trentham-Dietz A, Kuruchittham V, Remington PL. The Wisconsin Breast Cancer Epidemiology Simulation Model. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):37-47.
- (78) de Koning HJ, Draisma G, Fracheboud J, de Brujin A. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res* 2006; 8(1):202.
- (79) Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009; 339:b2587.
- (80) Paci E, Miccinesi G, Puliti D, Baldazzi P, de Lisi V, Falcini F et al. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res* 2006; 8(6):R68.
- (81) Jonsson H, Johansson R, Lenner P. Increased incidence of invasive breast cancer after the introduction of service screening with mammography in Sweden. *Int J Cancer* 2005;(117):842-847.
- (82) Morrell S, Barratt A, Irwig L, Howard K, Biesheuvel C, Armstrong B. Estimates of overdiagnosis of invasive breast cancer associated with screening mammography. *Cancer Causes Control* 2010; 21(2):275-282.
- (83) Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006; 332(7543):689-692.
- (84) Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2005; 7(5):230-234.
- (85) Zahl PH, Maehlen J, Welch HG. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med* 2008; 168(21):2311-2316.
- (86) Anttila A, Koskela J, Hakama M. Programme sensitivity and effectiveness of mammography service screening in Helsinki, Finland. *J Med Screen* 2002; 9(4):153-158.
- (87) Rue M, Carles M, Vilaprincho E, Martinez-Alonso M, Espinas JA, Pla R et al. Dissemination of periodic mammography and patterns of use, by birth cohort, in Catalonia (Spain). *BMC Cancer* 2008; 8:336.
- (88) Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, Vitak B, Bjurstam N, Bjorneld L et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7(6):258-265.
- (89) Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2005; 7(5):230-234.

- (90) Anttila A, Koskela J, Hakama M. Programme sensitivity and effectiveness of mammography service screening in Helsinki, Finland. *J Med Screen* 2002; 9(4):153-158.
- (91) Morrell S, Barratt A, Irwig L, Howard K, Biesheuvel C, Armstrong B. Estimates of overdiagnosis of invasive breast cancer associated with screening mammography. *Cancer Causes Control* 2009.
- (92) Jorgensen KJ, Zahl PH, Gotzsche PC. Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. *BMC Womens Health* 2009; 9:36.
- (93) Paci E, Warwick J, Falini P, Duffy SW. Overdiagnosis in screening: is the increase in breast cancer incidence rates a cause for concern? *J Med Screen* 2004; 11(1):23-27.
- (94) Berry DA, Inoue L, Shen Y, Venier J, Cohen D, Bondy M et al. Modeling the impact of treatment and screening on U.S. breast cancer mortality: a Bayesian approach. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):30-36.
- (95) Bender R, Augustin T, Blettner M. Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models. *Stat Med* 2005; 24(11):1713-1723.
- (96) Silcocks PB, Robinson D. Simulation modelling to validate the flow method for estimating completeness of case ascertainment by cancer registries. *J Public Health (Oxf)* 2007; 29(4):455-462.
- (97) Chen HH, Duffy SW. A Markov Chain Method to estimate the tumour progression rate from preclinical to clinical phase, sensitivity and positive predictive value for mammography in breast cancer screening. *The statistician* 1996;(45):307-317.
- (98) Paci E, Duffy SW. Modelling the analysis of breast cancer screening programmes: sensitivity, lead time and predictive value in the Florence District Programme (1975-1986). *Int J Epidemiol* 1991; 20(4):852-858.
- (99) Seigneurin A, Exbrayat C, Labarere J, Colonna M. Comparison of interval breast cancer rates for two-versus single-view screening mammography: a population-based study. *Breast* 2009; 18(5):284-288.
- (100) Wait S, Schaffer P, Seradour B, Chollot M, Demay M, Dejouhanet S. Le dépistage spontané du cancer du sein en France. *Bull Cancer* 1997; 84(6):619-624.
- (101) Beaumont MA, Zhang W, Balding DJ. Approximate Bayesian computation in population genetics. *Genetics* 2002; 162(4):2025-2035.
- (102) Blum MG, Francois O. Non-linear regression models for Approximate Bayesian Computation. *Stat Comput* 2010; 20(1):63-73.
- (103) Kass RE, Raftery AE. Bayes factor. *JASA* 1995; 90:377-395.
- (104) Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(4):1008-1011.
- (105) Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009; 339:b2587.

- (106) Zahl PH, Jorgensen KJ, Maehlen J, Gotzsche PC. Biases in estimates of overdetection due to mammography screening. *Lancet Oncol* 2008; 9(3):199-201.
- (107) 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(16):1089-1096.
- (108) Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004; 101(7):1501-1507.
- (109) Stines J. BI-RADS: use in the French radiologic community. How to overcome with some difficulties. *Eur J Radiol* 2007; 61(2):224-234.
- (110) Chiarelli AM, Moravan V, Halapy E, Majpruz V, Mai V, Tatla RK. False-positive result and reattendance in the Ontario Breast Screening Program. *J Med Screen* 2003; 10(3):129-133.
- (111) Johnson MM, Hislop TG, Kan L, Coldman AJ, Lai A. Compliance with the screening mammography program of British Columbia: will she return? *Can J Public Health* 1996; 87(3):176-180.
- (112) Pinckney RG, Geller BM, Burman M, Littenberg B. Effect of false-positive mammograms on return for subsequent screening mammography. *Am J Med* 2003; 114(2):120-125.
- (113) Lipkus IM, Halabi S, Strigo TS, Rimer BK. The impact of abnormal mammograms on psychosocial outcomes and subsequent screening. *Psychooncology* 2000; 9(5):402-410.
- (114) Lampic C, Thurfjell E, Sjoden PO. The influence of a false-positive mammogram on a woman's subsequent behaviour for detecting breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(12):1730-1737.
- (115) O'Sullivan I, Sutton S, Dixon S, Perry N. False positive results do not have a negative effect on reattendance for subsequent breast screening. *J Med Screen* 2001; 8(3):145-148.
- (116) Aro AR, de Koning HJ, Absetz P, Schreck M. Two distinct groups of non-attenders in an organized mammography screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 70(2):145-153.
- (117) Klabunde CN, Sancho-Garnier H, Taplin S, Thoresen S, Ohuchi N, Ballard-Barbash R. Quality assurance in follow-up and initial treatment for screening mammography programs in 22 countries. *Int J Qual Health Care* 2002; 14(6):449-461.
- (118) Brett J, Austoker J. Women who are recalled for further investigation for breast screening: psychological consequences 3 years after recall and factors affecting re-attendance. *J Public Health Med* 2001; 23(4):292-300.
- (119) Hofvind SS, Wang H, Thoresen S. The Norwegian Breast Cancer Screening Program: re-attendance related to the women's experiences, intentions and previous screening result. *Cancer Causes Control* 2003; 14(4):391-398.
- (120) McCaul KD, Branstetter AD, Schroeder DM, Glasgow RE. What is the relationship between breast cancer risk and mammography screening? A meta-analytic review. *Health Psychol* 1996; 15(6):423-429.
- (121) Vernon SW. Risk perception and risk communication for cancer screening behaviors: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1999;(25):101-119.

- (122) Andersen SB, Vejborg I, von Euler-Chelpin M. Participation behaviour following a false positive test in the Copenhagen mammography screening programme. *Acta Oncol* 2008; 47(4):550-555.
- (123) Rayson D, Payne JI, Abdoell M, Barnes PJ, MacIntosh RF, Foley T et al. Comparison of clinical-pathologic characteristics and outcomes of true interval and screen-detected invasive breast cancer among participants of a Canadian breast screening program: a nested case-control study. *Clin Breast Cancer* 2011; 11(1):27-32.
- (124) 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(7014):1189-1193.
- (125) Young KC, Wallis MG, Blanks RG, Moss SM. Influence of number of views and mammographic film density on the detection of invasive cancers: results from the NHS Breast Screening Programme. *Br J Radiol* 1997; 70(833):482-488.
- (126) Blanks RG, Bennett RL, Patnick J, Cush S, Davison C, Moss SM. The effect of changing from one to two views at incident (subsequent) screens in the NHS breast screening programme in England: impact on cancer detection and recall rates. *Clin Radiol* 2005; 60(6):674-680.
- (127) Rickard MT, Taylor RJ, Fazli MA, El HN. Interval breast cancers in an Australian mammographic screening program. *Med J Aust* 1998; 169(4):184-187.
- (128) Fielder H, Rogers C, Gower-Thomas K, Monypenny I, Dallimore N, Brook D et al. Results from 10 years of breast screening in Wales. *J Med Screen* 2001; 8(1):21-23.
- (129) Osborn GD, Beer H, Wade R, Brook D, Stevens G, Evans J et al. Two-view mammography at the incident round has improved the rate of screen-detected breast cancer in Wales. *Clin Radiol* 2006; 61(6):478-482.
- (130) Hackshaw AK, Wald NJ, Michell MJ, Field S, Wilson AR. An investigation into why two-view mammography is better than one-view in breast cancer screening. *Clin Radiol* 2000; 55(6):454-458.
- (131) Seigneurin A, Colonna M, Remontet L, Delafosse P, Ecochard R. Artefact-free trends in breast cancer incidence over two decades in a whole French Departement. *Breast* 2008; 17(6):580-586.
- (132) Seradour B, Ancelle-Park R. Dépistage organisé des Cancers du Sein : peut-on comparer les résultats du programme français aux résultats internationaux ? *J Radiol* 2006; 87(9):1009-1014.
- (133) Gorza M, Salines M, Danzon A, Bloch J. Programme de dépistage du cancer du sein en France : résultats 2006. Institut de Veille Sanitaire; 2009.

Résumé

L'intérêt du dépistage organisé du cancer du sein par mammographie dépend de la balance entre la réduction de la mortalité et les effets indésirables du programme. L'objectif était d'évaluer trois aspects du dépistage organisé du cancer du sein (surdiagnostic, cancer de l'intervalle, et conséquences d'un résultat faux positif) à partir des données du registre des cancers de l'Isère.

Nous avons utilisé une méthode Approximate Bayesian Computation pour estimer le surdiagnostic lié à la détection de cancers non-évolutifs. Le surdiagnostic représentait respectivement 1,5% (Intervalle de crédibilité à 95% : 0,3% – 2,9%) et 28,0% (Intervalle de crédibilité à 95% : 2,2% – 59,8%) des cancers invasifs et in situ diagnostiqués. La comparaison sur données simulées des méthodes publiées d'estimation du surdiagnostic a montré que, les méthodes basées sur les taux d'incidence annuels étaient les moins sensibles aux biais.

L'adoption dans le cadre du programme de dépistage de mammographies comportant deux clichés par sein au lieu d'un seul a été suivie d'une diminution de l'incidence des cancers de l'intervalle à 12 et à 24 mois.

Concernant les femmes avec un résultat faux positif, la réalisation d'une imagerie supplémentaire, d'une biopsie ou d'un suivi radiologique pour exclure le diagnostic diminuait la participation ultérieure au dépistage organisé.

En conclusion, l'intérêt du programme de dépistage du cancer du sein par mammographie n'est pas remis en cause avec une balance bénéfique risque de 1,4 décès évité pour un cancer surdiagnostiqué (in situ ou invasif).

Summary

The public health interest of breast cancer screening program depends on the balance between the reduction of mortality and the side effects. The aim of this project was to investigate three issues of breast cancer screening (i.e., overdiagnosis, interval cancers, and consequences of false positive results) using the original data from the registre des cancers de l'Isère, France.

We used an Approximate Bayesian Computation method to quantify the magnitude of overdiagnosis due to the detection of non-progressive cancers. Our estimates were 1.5% (95% credibility interval: 0.3% – 2.9%) and 28.0% (95% credibility interval: 2.2% – 59.8%) for invasive and in situ cancers, respectively. A simulation-based comparison of published methods designed to estimate overdiagnosis showed that annual incidence methods were robust and less influenced by potential biases.

The implementation of 2-view mammography instead of 1-view mammography was followed by a decrease in both 12 month and 24 month incidence of interval cancers.

Additional imaging evaluation, clinical and radiological follow-up, or surgical biopsy for investigating abnormal findings on index mammograms resulted in uniformly decreased subsequent attendance in the routine screening program for false positive cases.

To conclude, the interest of the breast cancer screening program was not modified by our results with 1.4 life saved for one overdiagnosed breast cancer (in situ and invasive).