

Dépistage du cancer du sein entre 40 et 49 ans

KCE reports 129B

Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé

Présentation : Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé est un parastatal, créé le 24 décembre 2002 par la loi-programme (articles 262 à 266), sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales, qui est chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie.

Conseil d'administration

Membres effectifs : Pierre Gillet (Président), Dirk Cuypers (Vice président), Jo De Cock (Vice président), Frank Van Massenhove (Vice président), Yolande Avondtrootd, Jean-Pierre Baeyens, Ri de Ridder, Olivier De Stexhe, Johan Pauwels, Daniel Devos, Jean-Noël Godin, Floris Goyens, Jef Maes, Pascal Mertens, Marc Moens, Marco Schetgen, Patrick Verertbruggen, Michel Foulon, Myriam Hubinon, Michael Callens, Bernard Lange, Jean-Claude Praet.

Membres suppléants : Rita Cuypers, Christiaan De Coster, Benoît Collin, Lambert Stamatakis, Karel Vermeyen, Katrien Kesteloot, Bart Ooghe, Frederic Lernoux, Anne Vanderstappen, Paul Palsterman, Geert Messiaen, Anne Remacle, Roland Lemeye, Annick Poncé, Pierre Smiets, Jan Bertels, Catherine Lucet, Ludo Meyers, Olivier Thonon, François Perl.

Commissaire du gouvernement : Yves Roger

Direction

Directeur général Raf Mertens

Directeur général adjoint: Jean-Pierre Closon

Contact

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE).
Cité Administrative Botanique, Doorbuilding (10^{ème})
Boulevard du Jardin Botanique, 55
B-1000 Bruxelles
Belgium

Tel: +32 [0]2 287 33 88

Fax: +32 [0]2 287 33 85

Email : info@kce.fgov.be

Web : <http://www.kce.fgov.be>

Dépistage du cancer du sein entre 40 et 49 ans

KCE reports 129B

FRANÇOISE MAMBOURG, JO ROBAYS, CÉCILE CAMBERLIN,
JOAN VLAYEN, JEANNINE GAILLY

KCE reports 129B

Titre: Dépistage du cancer du sein entre 40 et 49 ans

Auteurs: Françoise Mambourg, Jo Robays, Cécile Camberlin, Joan Vlayen, Jeannine Gailly

Experts externes: Myriam Provost (SSMG), Hilde Bosmans (KU Leuven), Hubert Thierens (radiologue UG), Pieter Vandenbulcke (Vlaamse Gemeenschap), Geert Villeirs (radiologue UG), Luc Bleyen (Borstkankerscreening, Gent), J.B. Burrion (Brummammo)

Validateurs externes: Jan-Willem Coebergh (Erasmus Medical Centre, Department of Public Health, Nederland), Geert Page (Jan Yperman ziekenhuis, België), Marie-Christine Wagnon (Programme Mammographie, Ministère de la Santé, Luxembourg), Marc Wayembergh (CHWAPI Tournai, groupe de travail onco du GGOLFB, membre du FIGO)

Conflits d'intérêt: aucun conflit déclaré

Disclaimer: Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Ce rapport a été approuvé à l'unanimité par les membres du Conseil d'administration. Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.

Mise en Page: Ine Verhulst

Bruxelles, 7 juillet 2010

Etude n° 2010-03-01

Domain: Good Clinical Practice (GCP)

MeSH: Breast Neoplasms ; Mass screening ; Mammography.

Classification NLM: WP 870

Langage: français

Format: Adobe® PDF™ (A4)

Dépôt légal: D/2010/10.273/29

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre fédéral d'expertise des soins de santé.

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd » (http://kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=3439&CREF=15799).

Comment citer ce rapport?

Mambourg F, Robays J, Camberlin C, Vlayen J, Gailly J. Dépistage du cancer du sein entre 40 et 49 ans. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des Soins de Santé (KCE). 2010. KCE Reports vol 129B. D2010/10.273/29



PREFACE

C'est le propre des études scientifiques et des recommandations de bonne pratique ou de bonne politique, d'être dépassées après un certain temps. La question de leur actualisation est alors d'autant plus pressante que le sujet traité concerne un enjeu sociétal important au cœur de l'actualité. Le rapport KCE relatif au dépistage du cancer du sein date déjà d'il y a cinq ans et il était prévu de le mettre à jour en 2011. Entretemps cependant une question urgente du Conseil Technique Médical de l'INAMI nous est parvenue au sujet de la pertinence d'un dépistage des femmes asymptomatiques et sans facteurs de risques dans la tranche d'âges de 40 à 49 ans. Nous avons donc décidé de produire déjà cette année une première partie de notre futur rapport pour répondre à cette question très spécifique.

Une analyse scientifique de l'évidence qui entoure un processus de dépistage met inmanquablement en avant des éléments qui paraissent moins "évidents" pour les cliniciens qui sont plus habitués à une logique diagnostique. A fortiori cela vaut pour la population générale qui a tendance à considérer spontanément qu'un dépistage précoce du cancer ne peut être qu'opportun. Lorsqu'on envisage les choses de manière plus large, ce qui est après tout la mission du KCE, on débouche automatiquement sur une vision beaucoup plus nuancée. La matière n'est pas simple et les données souvent assez limitées. Mais le plus difficile est encore peut-être de traduire les conclusions d'un tel rapport au niveau de la réalité vécue dans le cabinet de consultation du médecin généraliste ou du gynécologue. La façon optimale d'aborder ce problème de traduction dépasse le cadre du présent rapport. Celui-ci contient déjà les données épidémiologiques de base nécessaires pour les décideurs politiques et pour les cliniciens. Nécessaires mais certainement pas suffisantes. Dans le rapport complet qui va suivre, nous approfondirons certainement encore la question. Cette première partie apporte cependant déjà une première information sur ce sujet passionnant et important.

Jean Pierre CLOSON
Directeur général adjoint

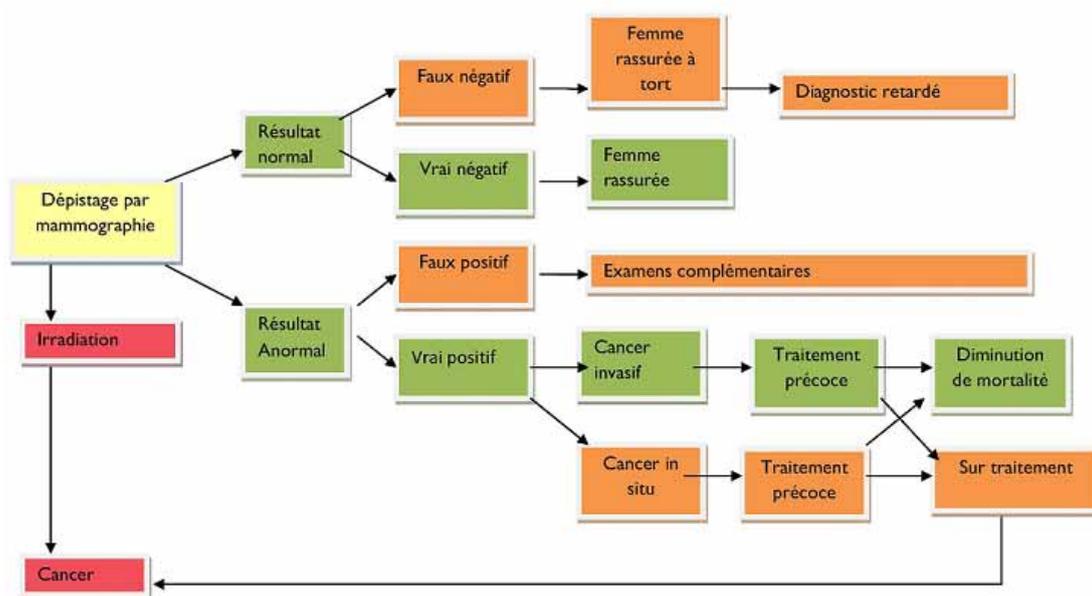
Raf MERTENS
Directeur général

Résumé

INTRODUCTION

La description du processus de dépistage du cancer du sein (voir figure 1) permet d'en visualiser les différentes étapes mais aussi de constater que ce processus complexe implique des bénéfices mais également des risques divers. Les principaux bénéfices attendus d'un dépistage du cancer du sein sont la diminution de la mortalité totale et la diminution de la mortalité spécifiquement liée à la maladie. Les risques liés à la participation au dépistage sont de trois ordres, à savoir le risque d'inclure des femmes en bonne santé dans un circuit d'exams diagnostiques anxiogènes voire invasifs (biopsies), celui de mettre leur santé en péril en induisant des cancers dus au rayonnement lié aux mammographies et celui de retarder le diagnostic en cas de résultat faussement négatif.

Figure 1 : Processus de dépistage



(Iconographie dérivée de la SR de Armstrong)

QUESTIONS DE RECHERCHE

1. Bénéfices du dépistage mammographique
 - Quel est l'impact du dépistage sur la mortalité spécifique des femmes entre 40 et 49 ans?
 - Quel est l'impact du dépistage sur la mortalité spécifique des femmes entre 40 et 49 ans qui participent au dépistage?
 - Quel est l'impact du dépistage sur la mortalité globale des femmes entre 40 et 49 ans?
 - Quel est l'impact du dépistage sur la mortalité spécifique des femmes entre 45 et 49 ans?
2. Effets négatifs du dépistage mammographique
 - Quels sont les risques induits par l'irradiation liée à la mammographie?
 - Quel est le taux de faux positifs et de faux négatifs?
 - Que savons-nous des examens complémentaires réalisés dans le cadre du dépistage?
 - Qu'en est-il du surdiagnostic et du surtraitement?
3. Estimation des effets éventuels de ce dépistage pour la Belgique en termes de risques et de mortalité.

METHODE

Ce rapport fait partie d'un projet plus large qui concerne la mise à jour du rapport publié en 2005 par le KCE. La revue de littérature a visé les nouvelles publications à partir de 2004 jusqu'à avril 2010 et a inclus les articles rédigés en Anglais, Français et Néerlandais. Selon les procédures en vigueur au KCE, les données probantes ont été recherchées tout d'abord dans les revues systématiques et les méta-analyses.

Quatre revues systématiques (SR) et une revue *health technology assessment* (HTA) ont été trouvées. Deux des SR sont antérieures à l'AGE trial, essai contrôlé randomisé de grande envergure, ce qui les rend obsolètes. In fine, deux SR datant de 2009, à savoir celle rédigée par Nelson pour l'USPSTF (United States Preventive Services Task Force) et la revue Cochrane rédigée par Götzsche, ainsi qu'une HTA rédigée par Deck pour l'AETMIS (Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (Québec)) ont servi de base à la majeure partie de ce rapport. Pour les questions relatives à la mortalité, des données probantes supplémentaires postérieures à la SR ont été recherchées dans Medline. Cette recherche n'a pas identifié de nouvelle RCT, ni de nouveaux éléments utilisables. Pour l'étude des risques au sujet desquels aucune SR ou revue HTA n'avait été retenue, la recherche de littérature s'est centrée sur les études primaires, sans restriction de date.

BÉNÉFICES DU DÉPISTAGE MAMMOGRAPHIQUE

Le premier et principal bénéfice attendu d'un dépistage est la diminution de la mortalité spécifiquement liée à la maladie dépistée. Il convient également de vérifier que cette diminution de la mortalité spécifique soit accompagnée d'une diminution de la mortalité totale. D'autre part, l'incidence augmentant avec l'âge, les études relatives aux femmes âgées de 45 à 49 ans ont fait l'objet d'une analyse spécifique.

MORTALITÉ SPÉCIFIQUE (40-49 ANS)

En n'incluant que les études randomisées de manière adéquate, la SR de Götzsche ne met pas en évidence de différence statistiquement significative en terme de réduction de la mortalité spécifique. En incluant toutes les études (randomisation optimale ou non), les deux SR mettent en évidence une diminution significative de la mortalité spécifique avoisinant les 15%. Dans notre pays, une telle réduction signifierait que le nombre de décès annuels dus au cancer du sein passerait de 20/100.000 femmes à 17/100.000.

MORTALITÉ SPÉCIFIQUE (40-49 ANS) DES FEMMES QUI PARTICIPENT

Seule la revue HTA de Deck évalue cet aspect particulier. Toutefois, l'estimation de la mortalité est basée sur des tailles d'échantillon qui n'ont pas le pouvoir statistique de détecter une différence. Ces résultats sont donc sujets à caution.

MORTALITÉ SPÉCIFIQUE (45-49 ANS)

Quel que soit le modèle utilisé (modèle de suivi ou méthode d'évaluation), la réduction relative de la mortalité spécifique pour les femmes dépistées entre 45 et 49 ans n'est pas statistiquement significative. Cette conclusion est basée sur des sous-groupes de faible amplitude constitués par les femmes qui commencent le dépistage à 45 ans et n'inclut pas l'AGE trial qui randomise les femmes à 40 ans. L'AGE trial est à la fois l'étude qui est la seule à se concentrer sur la tranche d'âge 40-49 ans, la plus fiable au point de vue méthodologique, et celle qui inclut le plus grand nombre de femmes.

MORTALITÉ GLOBALE (40-49 ANS)

La réduction relative de la mortalité globale (toutes causes confondues) pour les femmes dépistées entre 40 et 49 ans n'est significative ni à 7 ni à 13 ans de suivi. Cette absence de diminution peut notamment s'expliquer par les décès consécutifs à un recours plus fréquent à des traitements agressifs (chimiothérapie et radiothérapie) des lésions mises en évidence par le dépistage.

EFFETS NEGATIFS DU DÉPISTAGE

CONSÉQUENCES DES RADIATIONS

Le pouvoir oncogène des radiations n'est plus discutable mais l'estimation du nombre de cancers et de décès induits spécifiquement par les mammographies varie selon les modèles utilisés. Sur la base d'un risque estimé au départ des études publiées entre 1995 et 2005, on peut s'attendre à une moyenne de 4,1 décès supplémentaires induits par les radiations par dix mille femmes participant à un dépistage annuel de 40 ans à 49 ans. Sur la base d'un risque estimé au départ des données issues du programme de dépistage du NHS, on peut s'attendre à 1 cancer induit pour environ 15 cancers dépistés entre 40 et 44 ans et à 1 cancer induit pour environ 25 cancers dépistés entre 45 et 49 ans. Ce risque diminue fortement avec l'âge pour atteindre 1 cancer induit pour 100 cancers dépistés à partir de l'âge de 55 ans .

INVESTIGATIONS COMPLÉMENTAIRES

Par session de dépistage

La probabilité de s'entendre communiquer un résultat faussement positif varie selon les pays: de 13 à 14% aux USA à environ 8% au Royaume-Uni à chaque dépistage. Les résultats positifs étant suivis d'examen complémentaires, la probabilité de subir une biopsie (sans spécification du type de biopsie) est de 0.93% aux USA entre 40 et 49 ans mais cette proportion varie également selon les pays.

Pour un cycle de dépistage complet

Si un cycle de dépistage complet (9 mammographies entre 40 et 49 ans) est réalisé, le risque d'avoir un résultat faussement positif peut s'élever à 56%.

Femmes rassurées à tort

Aux Etats-Unis, la probabilité d'avoir un résultat faussement négatif est de à 0,10%. Ce phénomène concerne les femmes atteintes par la maladie qui - ayant été rassurées à tort - pourraient retarder une consultation médicale lors de l'apparition de symptômes.

SURDIAGNOSTIC ET SURTRAITEMENT

Il convient de faire clairement la distinction entre un résultat faussement positif et un cancer diagnostiqué par excès. Un faux positif est le résultat d'une erreur d'interprétation qui lorsque elle est corrigée permet d'affirmer qu'il n'y a pas présence de cellules cancéreuses.

Surdiagnostic

Le surdiagnostic (« overdiagnosis ») peut être défini comme la détection de cas de cancers qui n'auraient jamais été perçus cliniquement en l'absence de dépistage. En effet, toutes les néoformations cancéreuses détectées par mammographie ne se transforment pas automatiquement en cancer clinique (c-à-d en une maladie caractérisée par une prolifération incontrôlée de cellules envahissant d'autres tissus soit par invasion directe, soit par migration de cellules à distance).

L'estimation de l'ampleur du phénomène de « surdiagnostic » repose sur différents modèles. Cette estimation varie énormément et fait l'objet de débats intenses. L'hypothèse de l'école danoise (Gøtzsche) est basée sur le postulat que si une importante proportion des cancers est diagnostiquée à un stade précoce, on devrait observer une chute compensatoire de l'incidence après la fin du dépistage ; or, cette chute ne s'observe pas. Sur cette base, l'école danoise estime que le pourcentage de surdiagnostic peut atteindre 50%. Les autres auteurs ont des interprétations nettement plus restrictives. Toutefois, tous les auteurs acceptent que, sur base de modèles théoriques, le surdiagnostic représente un minimum de 10% des diagnostics posés.

Une autre manière d'estimer ce phénomène est basée sur l'évolution du nombre de carcinomes canaux in situ (CCIS) diagnostiqués. Le CCIS est défini comme une lésion non invasive (confinée à l'intérieur de la membrane basale) au moment du diagnostic et dont le risque de se développer dans l'avenir est faible. Par opposition au cancer in situ, un cancer est dit invasif à partir du moment où il n'est plus confiné à la membrane basale. Toutefois, même un cancer défini comme invasif peut évoluer très lentement, voire régresser.

Une proportion importante des petites tumeurs diagnostiquées par le dépistage est constituée par des CCIS. Au Royaume-Uni, le nombre de CCIS diagnostiqués a plus que doublé depuis l'instauration du dépistage ; 69% de cette augmentation serait attribuable au dépistage. Aux Etats-Unis, les CCIS représentent 28% des cancers dépistés chez les femmes entre 40 et 49 ans.

Surtraitement

Sachant qu'il n'est pas acceptable de laisser la patiente dans l'incertitude, la découverte d'un CCIS entraîne en général un traitement plus ou moins invasif. Or, ces CCIS peuvent rester latents pendant de nombreuses années et in fine, ne jamais se révéler pendant la vie de la patiente. Ces traitements dont on ne peut dire avec certitude s'ils sont d'une utilité quelconque sont qualifiés de « surtraitement » ; ce terme étant à comprendre dans son sens épidémiologique et non clinique. Au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, le nombre total de cas de CCIS traités par mastectomies a augmenté en nombre absolu. Cette augmentation des mastectomies est également rapportée chez les femmes jeunes. Les données concernant les traitements des CCIS ne sont pas disponibles pour la Belgique.

DONNÉES POUR LA BELGIQUE - ESTIMATION DES EFFETS ÉVENTUELS DU DÉPISTAGE (40-49 ANS)

Le risque de mortalité par cancer du sein est très faible dans cette tranche d'âge et s'élève à 20/100.000 femmes/année ; notons que cette tranche d'âge comprend actuellement en Belgique un peu moins de 800.000 femmes. En 2008, environ 22% des femmes de 40 à 49 ans ont subi une mammographie. Dans 80% des cas, une échographie était associée à la mammographie. L'interprétation de ces données est délicate car il est impossible de distinguer de manière précise les mammographies réalisées dans un but de dépistage (personne à risque ou non) des mammographies réalisées à des fins diagnostiques.

On constate une augmentation parallèle, constante mais faible, du nombre de mammographies (+ 2,3%, non significatif en 7 ans) et du nombre de diagnostics de cancer (+ 1% par an de cancers invasifs et + 3% par an de CCIS en neuf ans). L'interprétation de ces données est peu aisée, notamment parce que les données d'incidence sont basées sur un maximum de huit ans et que nous ne disposons pas de données relatives à la période précédant l'utilisation régulière de la mammographie.

On constate par ailleurs une diminution régulière de la mortalité par cancer du sein (- 5% par an sur base des données du Registre du Cancer). Cette diminution régulière de la mortalité est une tendance stable et continue qui s'observe depuis 1990 pour les 40-49 ans et ne s'observe pas dans les autres tranches d'âge.

SIMULATION DES EFFETS DU DEPISTAGE POUR LA BELGIQUE

Afin d'assister la prise de décision, il est utile d'illustrer les considérations issues de la littérature au moyen des données belges disponibles. Bien que cet exercice se base sur les meilleurs chiffres disponibles, il doit toutefois être interprété avec beaucoup de réserve, vu l'incomplétude des données relatives à l'incidence et à la mortalité spécifique, le fait que l'estimation de la réduction de mortalité est issue d'études relativement anciennes et difficilement extrapolables à la réalité belge actuelle, et l'incertitude qui entoure l'estimation des cancers induits et des fréquences de surtraitement. Quoique cette partie ne puisse être considérée comme une analyse décisionnelle en tant que telle, elle peut apporter des éléments d'information quantifiés.

Sur la base des estimations brutes disponibles pour la Belgique et des données issues de la littérature, on estime que pour épargner 3 (de 1 à 6) décès dus au cancer du sein, (sans baisse significative démontrable de la mortalité totale), il est nécessaire de proposer le dépistage à 100.000 femmes, de réaliser 45.000 mammographies, 2.080 biopsies (à l'aiguille ou par incision) suivies de 20 à 100 mastectomies partielles ou totales liées au problème du surdiagnostic et d'un nombre indéterminé de traitements divers des CCIS. Ce dépistage pourrait occasionner jusqu'à deux décès et cinq cancers supplémentaires dus aux radiations mais l'ampleur de ces effets néfastes ne peut être estimé avec certitude (Tableau 1).

Tableau 1 : Balance bénéfiques/risques pour 100.000 femmes invitées

<i>Bénéfices</i>	<i>Risques</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Un à six décès dus au cancer du sein évités par an • Pas de diminution statistiquement significative de la mortalité totale démontrée 	<ul style="list-style-type: none"> • Deux décès et cinq cancers supplémentaires induits par les radiations
<p><i>Pour ce résultat, on aura invité 100.000 femmes, chez qui on aura réalisé :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 45.000 mammographies • 2.080 biopsies • un nombre indéterminé de traitements divers des CCIS • 20 à 100 mastectomies partielles ou complètes liées au surdiagnostic suivies ou non de chimiothérapie et/ou radiothérapie 	

DISCUSSION

Pour qu'un dépistage soit recommandé, il est nécessaire que les bénéfices en termes de mortalité évitée soient supérieurs à la morbidité, la mortalité et les conséquences négatives occasionnées par celui-ci.

Les principaux bénéfices attendu d'un dépistage sont la diminution de la mortalité totale et la diminution de la mortalité spécifiquement liée à la maladie dépistée. Le risque de mortalité par cancer du sein est de 20 sur 100.000 femmes-année dans cette tranche d'âge. Selon les meilleures estimations des auteurs principaux, la diminution de la mortalité relative s'élève à 15% ; cette estimation n'est statistiquement significative que si des études de moins bonne qualité méthodologique sont incluses. D'autre part, le bénéfice quant à la mortalité totale (toutes causes confondues) n'est pas démontré.

Les risques liés à la participation au dépistage sont de trois ordres, à savoir le risque d'inclure des femmes en bonne santé dans un circuit d'exams diagnostiques anxiogènes voire invasifs (biopsies), celui de mettre leur santé en péril en induisant des cancers dus au rayonnement lié aux mammographies et celui de retarder ce diagnostic en cas de résultat faussement négatif.

Les inconvénients liés aux difficultés d'interprétation des mammographies sont passagers au niveau individuel, ce qui n'est pas le cas du problème des diagnostics excédentaires et des traitements. C'est ainsi qu'on aboutit notamment aux Etats-Unis à une augmentation paradoxale du nombre total de mastectomies partielles ou totales, alors qu'un argument invoqué en faveur du dépistage est précisément de diminuer le nombre des interventions mutilantes. Le fait que les radiations ionisantes délivrées lors des mammographies puissent induire des cancers potentiellement mortels existe, tout en restant impossible à quantifier de manière précise sur la base des données actuelles.

CONCLUSION

Le bénéfice attendu de ce dépistage est incertain, et les estimations basées sur la littérature et les données belges font apparaître que ses effets négatifs sont considérables. Or, la particularité du dépistage étant de s'adresser à une population en bonne santé, le premier principe applicable est le principe de précaution, c.à.d. de ne pas nuire (*primum non nocere*). Par conséquent, un dépistage organisé par mammographie des femmes asymptomatiques âgées de 40 à 49 ans et qui n'appartiennent pas à un groupe à haut risque n'est pas recommandé.

RECOMMANDATIONS DU KCE^a

Ce rapport est la première partie de la mise à jour du rapport « Dépistage du cancer du sein » (KCE 2005) ; cette mise à jour sera publiée dans son intégralité dans le courant de l'année 2011. Cette première partie fait suite à une question urgente formulée par le Conseil Technique Médical (CTM): « Du point de vue de l'assurance-maladie, un dépistage régulier par mammographie des femmes asymptomatiques âgées de 40 à 49 ans et qui n'appartiennent pas à un groupe à haut risque est-il indiqué? ».

- **Vu le bénéfice potentiel limité, les risques d'effets négatifs, et le niveau d'incertitude considérable entourant les estimations disponibles, le KCE répond par la négative à la question posée par le CTM et ne recommande donc pas un tel dépistage.**
- **Agenda de recherche**
 - **Le rapport complet, qui suivra cette première partie, devra se pencher sur l'attitude à recommander pour les femmes considérées comme étant à risque (notamment sur la base d'antécédents familiaux).**
 - **Le rapport complet envisagera l'attitude à recommander pour les femmes asymptomatiques et non à risque, qui demandent de leur propre initiative un examen de dépistage avant 50 ans. Il conviendra également d'étudier le cas des seins denses.**
 - **L'évaluation devra prendre en considération non seulement les aspects relatifs à la mortalité mais aussi ceux qui concernent la qualité de vie.**
 - **Dans ce contexte, il conviendrait d'étudier les possibilités de réaliser un document destiné aux femmes qui demandent le dépistage pour les informer des avantages, des limites et des risques potentiels du dépistage. Ce document devrait être utilisable dans la pratique clinique quotidienne, être rédigé dans un langage accessible pour la majorité des femmes et ne pas être dissuasif quant à la participation au dépistage à partir de 50 ans. Partant, son élaboration relève de compétences diverses et complémentaires. Ce document pourrait également servir à obtenir le consentement éclairé des intéressées.**

a Le KCE reste seul responsable des recommandations faites aux autorités publiques.

Scientific summary

Table des matières

LISTE DES ACRONYMES	3
GLOSSAIRE ¹	4
1 INTRODUCTION	5
2 QUESTIONS DE RECHERCHE	7
3 MÉTHODE	8
3.1 DESCRIPTION GÉNÉRALE	8
3.2 RECHERCHE DE DONNÉES PROBANTES	8
3.2.1 Revues systématiques et revues HTA	8
3.2.2 Etudes primaires additionnelles.....	9
3.3 EXTRACTION ET SYNTHÈSE DES DONNEES PROBANTES.....	9
3.4 EXTRACTION DES DONNÉES NATIONALES.....	9
3.5 FORMULATION DES RECOMMANDATIONS.....	9
4 IMPACT DU DÉPISTAGE SUR LA MORTALITÉ	10
4.1 DESCRIPTION DES ETUDES DISPONIBLES.....	10
4.2 RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ SPÉCIFIQUE DANS LA TRANCHE D'ÂGE DE 40 À 49 ANS.....	10
4.2.1 Effet pour les femmes invitées au dépistage	10
4.2.2 Effets pour les femmes qui participent au dépistage.....	11
4.3 RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ GLOBALE DANS LA TRANCHE D'ÂGE DE 40 À 49 ANS	12
4.4 RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ SPECIFIQUE DANS LA TRANCHE D'ÂGE DE 45 À 49 ANS.....	12
5 EFFETS NÉGATIFS DU DÉPISTAGE MAMMOGRAPHIQUE	14
5.1 CONSÉQUENCES DES RADIATIONS.....	14
5.1.1 Données issues des RS et de la revue HTA	15
5.1.2 Données issues de la mise à jour	16
5.1.3 Discussion	16
5.2 INVESTIGATIONS COMPLÉMENTAIRES.....	17
5.2.1 Données issues des RS et des MA.....	17
5.3 SURDIAGNOSTIC ET SURTRAITEMENT	18
5.3.1 Définitions.....	18
5.3.2 Méthodes utilisées pour estimer le surdiagnostic des cancers par dépistage mammographique.....	18
5.3.3 Surdiagnostic	19
5.3.4 Surtraitement et carcinomes canaux in situ	20
6 DONNÉES ET ESTIMATION DES EFFETS ÉVENTUELS DU DÉPISTAGE POUR LA BELGIQUE	22
6.1 INCIDENCE ET MORTALITÉ	22
6.1.1 Sources	22
6.1.2 Incidence	22
6.1.3 Mortalité.....	23
6.2 CONSOMMATION DE SOINS	24
6.2.1 Mammographies et échographies.....	24
6.2.2 Biopsies et traitements	25
6.3 INTERPRÉTATION DES RESULTATS POUR LA BELGIQUE.....	26
6.4 SIMULATION DES EFFETS DU DÉPISTAGE.....	26
7 DISCUSSION	28

8	APPENDIX	30
	APPENDIX 1 : LITERATURE REVIEW	30
	APPENDIX 2 : EVIDENCE TABLES.....	37
	APPENDIX 3 : DESCRIPTION OF METHODS	46
	APPENDIX 4: BELGIAN DATA.....	47
9	BIBLIOGRAPHIE	54

LISTE DES ACRONYMES

Abréviation	Description
AETMIS	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (Québec)
CPG	Clinical Practice Guideline
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
GCP	Good Clinical Practice
HTA	Health Technology Assesment
[IC95%]	Intervalle de confiance de 95%
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie Invalidité
KCE	Centre Federal d'expertise des soins de santé
MESH	Medical Subject Headings
M-A	méta-analyse / meta-analysis
NHS	National Health Service/ Service national de Santé Royaume -Uni
RCT	randomized controlled trial/ essai comparatif randomisé
RS	revue systématique
RTI	Le rapport de taux d'incidence est égal à l'incidence dans le groupe exposé divisée par l'incidence dans le groupe non exposé.
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results database of the United States National Cancer Institute
NHSBSP	National Health Service Breast Screening Program
NCBCSC	National Cancer Institute's Breast Cancer Surveillance Consortium
USPTSF	United States US Preventive Services Task Force
USA	United States of America
WHO	World Health Organisation

GLOSSAIRE ¹

Terme en Anglais	Terme en Français	Explication/Définition
Dose-effect relationship	Relation dose-effet	Association entre la dose et l'ampleur d'un effet gradué chez un individu ou une population.
Lead time biais	Biais de temps d'avance au diagnostic	Surestimation de la durée de survie attribuable au recul du point de départ dans la mesure de la survie observable lorsqu'un cancer est diagnostiqué précocement par un dépistage.
Poisson distribution	Distribution de Poisson	Fonction de distribution utilisée pour décrire la distribution d'échantillonnage de nombre isolés dans un continuum temporel.
Randomized controlled trial	essai comparatif randomisé	Expérience épidémiologique dans laquelle les sujets faisant partie d'une population sont répartis de façon aléatoire dans des groupes appelés groupe expérimental et groupe témoin, et qui feront ou non d'un acte (ici le dépistage) .
Relative risk	Risque relatif	Rapport du risque de décès chez les personnes exposées (ici au dépistage) versus le risque de décès chez les personnes non exposées.
Systematic review	Revue systématique	Application de stratégies visant à limiter les biais dans l'assemblage, l'évaluation critique et la synthèse de toutes les études pertinentes portant sur un sujet particulier. Les revues systématiques privilégient les publications qui utilisent des méthodes normalisées rigoureuses dans la sélection et l'évaluation des articles.

I INTRODUCTION

Ce rapport fait partie intégrante de la mise à jour du rapport « Dépistage du cancer du sein » publié par le KCE en 2005². Cette mise à jour sera terminée en 2011.

Ce rapport abrégé n'est qu'une partie de la mise à jour et fait suite à une question urgente formulée en ces termes par l'INAMI (Institut National d'Assurance Maladie Invalidité) au nom du Conseil Technique Médical: « Du point de vue de l'assurance-maladie, un dépistage régulier par mammographie des femmes asymptomatiques âgées de 40 à 49 ans et qui n'appartiennent pas à un groupe à haut risque est-il indiqué? ».

Ce rapport envisage essentiellement les aspects cliniques de ce problème et sera intégré dans la mise à jour du rapport complet au moment de la parution. Ce rapport complet actualisera les connaissances en matière de dépistage

Utilisateurs

Ce document est destiné aux décideurs politiques impliqués dans ces matières. Il s'adresse également aux médecins qui prescrivent ou réalisent des mammographies (gynécologues, généralistes et radiologues).

Public cible

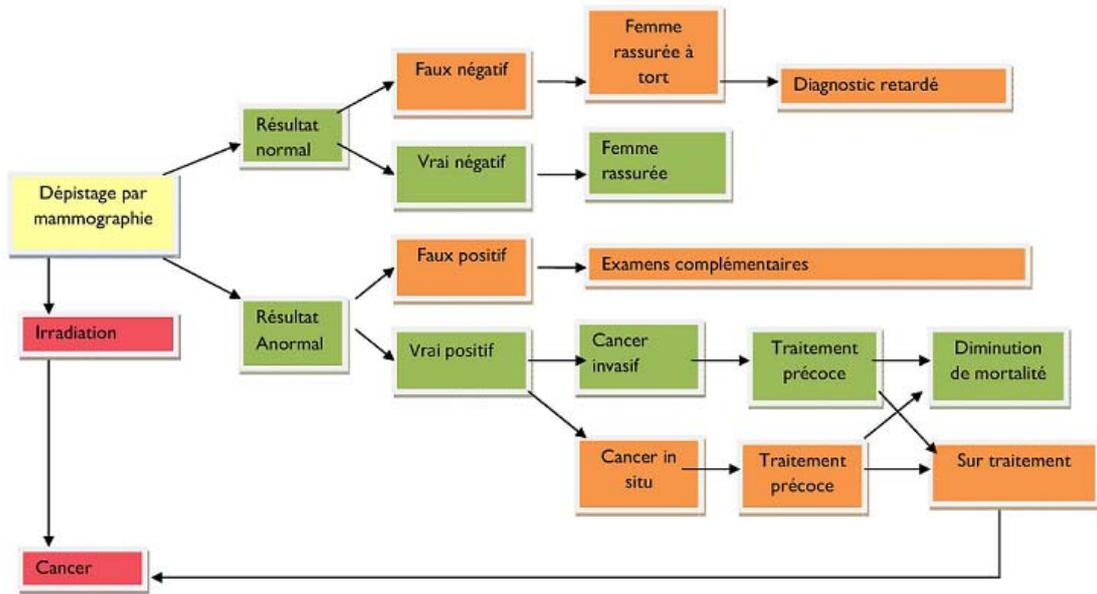
Ce rapport concerne uniquement les femmes asymptomatiques de 40 à 49 ans qui n'ont aucune raison clinique particulière de subir un dépistage par mammographie. Les patientes invitées à se faire dépister parce qu'elles présentent des facteurs de risque^a, celles qui détectent une anomalie ou celles chez qui une anomalie est détectée par un médecin n'entrent pas en considération ici.

Principes théoriques

Le premier et principal bénéfice attendu d'un dépistage est la diminution de la mortalité spécifiquement liée à la maladie dépistée et subséquemment de la mortalité totale. Le fait que la technologie utilisée permette de diagnostiquer des lésions peu avancées et donc potentiellement curables constitue une étape intermédiaire dans ce processus. Il s'agit donc d'une condition nécessaire mais qui n'est pas suffisante². On peut également émettre l'hypothèse que le dépistage réduise les complications telles que les métastases liées à la maladie. D'autre part, l'ampleur de la diminution de mortalité doit être suffisante pour contrebalancer les inconvénients et les risques induits par le dépistage. Les inconvénients sont essentiellement occasionnés par les résultats faussement positifs et les examens complémentaires (voir 5.2). Les risques sont liés au cancer induit par les radiations (voir 5.1), aux diagnostics par excès et à l'excès de traitements (voir 5.3). Le processus complet du dépistage est décrit dans la Figure 1.

^a La liste de ces facteurs de risque issue du rapport précédent sera mise à jour dans le rapport final².

Figure 1 : Processus de dépistage mettre nouvelle figure



2 QUESTIONS DE RECHERCHE

Les questions suivantes ont été étudiées:

1. Bénéfices du dépistage mammographique
 - Quel est l'impact du dépistage sur la mortalité spécifique des femmes entre 40 et 49 ans?
 - Quel est l'impact du dépistage sur la mortalité spécifique des femmes entre 40 et 49 ans qui participent au dépistage?
 - Quel est l'impact du dépistage sur la mortalité globale des femmes entre 40 et 49 ans?
 - Quel est l'impact du dépistage sur la mortalité globale des femmes entre 45 et 49 ans?
2. Effets négatifs du dépistage mammographique
 - Quels sont les risques induits par l'irradiation liée à la mammographie?
 - Quel est le taux de faux positifs et de faux négatifs?
 - Que savons-nous des examens complémentaires réalisés dans le cadre du dépistage?
 - Qu'en est-il du surdiagnostic et du surtraitement?
3. Estimation des effets éventuels de ce dépistage pour la Belgique en termes de risques et de mortalité

3 MÉTHODE

3.1 DESCRIPTION GÉNÉRALE

Ces recommandations constituent une mise à jour du rapport publiée en 2005 par le KCE². La revue de littérature a été limitée aux années 2004 (recherche précédente datant de 2004) à avril 2010 et a inclus les articles rédigés en Anglais, Français et Néerlandais. Selon les procédures en vigueur au KCE, les données probantes ont été recherchées tout d'abord dans les revues systématiques et les méta-analyses. Celles-ci ont été retenues ou rejetées sur la base d'une appréciation de leur qualité globale. Les articles inclus dans la version précédente de la recommandation, certaines publications des principaux auteurs des revues systématiques et certains articles référencés dans les revues systématiques ont également été consultés afin d'obtenir un maximum d'informations pertinentes.

3.2 RECHERCHE DE DONNÉES PROBANTES

3.2.1 Revues systématiques et revues HTA

3.2.1.1 Recherche

Les revues systématiques (RS) et les méta-analyses (MA) ont été recherchées dans Medline, Embase, la Cochrane Database of Systematic Reviews, la Database of Abstracts of Reviews of Effects et le Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, au moyen des mots clés suivants (MESH terms et texte libre) : Breast neoplasms and mass screening (or early detection) and mammography. Les publications identifiées ont été triées sur base du titre et du résumé en fonction des critères d'inclusion. Le texte complet des publications sélectionnées a ensuite été lu intégralement.

3.2.1.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion utilisés quel que soit le type de publication sont les suivants: population (40-49 ans, femmes en bonne santé ne présentant pas de facteur de risque), intervention (mammographie), type d'étude (SR, MA ou revue HTA).

3.2.1.3 Evaluation critique

La qualité des publications retenues après sélection sur base de l'article complet a été évaluée en utilisant les échelles d'évaluation spécifiques du Centre Cochrane des Pays-Bas (Dutch Cochrane Centre: www.cochrane.nl). La qualité de la revue HTA a été évaluée au moyen de l'échelle INAHTA (www.inahta.org).

3.2.1.4 Résultat

Cette recherche a permis de trouver soixante-quatre publications lesquelles ont été triées sur base du titre et de l'abstract. Après cette première sélection, 23 publications ont été retenues et 41 ont été exclues. Le texte complet des vingt-trois articles sélectionnés a ensuite été revu. Après révision, 9 publications ont été retenues et 14 exclues.

Publications évaluant la réduction de mortalité

Quatre SR et une revue HTA ont été trouvées : une publication de Baker^{3, 4}, une publication de l'ANAES⁵, une publication de Armstrong⁶, une publication de Götzsche⁷ et une revue HTA réalisée par Deck⁸ pour l'AETMIS. Trois des SR sont antérieures à l'AGE trial, essai comparatif randomisé de grande envergure⁹ ce qui les rend obsolètes. Par contre, nous avons pu utiliser la mise à jour de la revue de Armstrong⁶ réalisée par Nelson pour l'USPTSF¹⁰ ainsi que Götzsche⁷, et Deck⁸. In fine, deux RS et une HTA ont servi de base à cette partie du rapport.

Autres publications

Deux revues rédigées par Biesheuvel¹¹ et Jorgensen qui évaluent le surdiagnostic ont été trouvées¹². Deux publications^{13, 14} discutant de l'interprétation des données probantes ont également été retenues à titre documentaire.

Aucune publication permettant d'affirmer ou d'infirmer l'hypothèse selon laquelle le dépistage permette de réduire les complications telles que les métastases liées à la maladie n'a été trouvée.

Les revues systématiques et la revue de Health Technology Assessment (HTA) sélectionnés ont ensuite été actualisées pour chaque question clinique en recherchant des preuves supplémentaires dans Medline.

3.2.2 Etudes primaires additionnelles

Une recherche des essais comparatifs randomisés (RCT) postérieures à novembre 2008 (date de la recherche des deux RS) a été réalisée dans Medline et CENTRAL pour la mise à jour de chaque question clinique. Pour la question sur les risques, des études observationnelles ont été cherchées également. Cette recherche a été menée sur base de termes MESH et de texte libre combinés. Les études identifiées ont été triées sur base du titre et de l'abstract en fonction des critères d'inclusion (voir point 3.2.1.2). Le texte complet des articles sélectionnés a ensuite été lu intégralement.

La description complète de la recherche de données probantes est répertoriée dans l'annexe 1.

3.3 EXTRACTION ET SYNTHÈSE DES DONNEES PROBANTES

Pour chaque SR, les données suivantes ont été extraites et consignées dans les tables d'évidence : date de la recherche de littérature, année de la publication, études incluses dans la revue et résultats principaux.

Pour chaque RCT, les données suivantes ont été extraites et consignées dans les tables d'évidence : année de la publication, population incluse dans l'étude, intervention réalisée et résultats.

Les tables d'évidence sont répertoriées dans l'annexe 2.

3.4 EXTRACTION DES DONNÉES NATIONALES

Pour l'estimation des effets du dépistage pour la Belgique, différentes sources de données ont été consultées: registre de population, registre du cancer, données de consommation issues de l'échantillon permanent et données de consommation de toute la population (voir annexe 5)

3.5 FORMULATION DES RECOMMANDATIONS

Sur base des données probantes, une première proposition de recommandation a été préparée par un groupe de travail restreint (FRM, JOR, KRD, RAM). Cette proposition accompagnée d'une première version du rapport et des tables d'évidence a été envoyée aux experts une dizaine de jours avant la réunion du 31 mai 2010.

4 IMPACT DU DEPISTAGE SUR LA MORTALITÉ

4.1 DESCRIPTION DES ETUDES DISPONIBLES

Afin de prouver une diminution de la mortalité, il faut disposer d'études qui comparent deux groupes de population semblables inclus aléatoirement dans un groupe (bras) «dépistage» et un groupe témoin (bras) «soins habituels». Les «soins habituels» diffèrent en fonction des pays concernés. Ces RCT sont au nombre de huit. Les résultats de chacun de ces essais de longue durée étant repris dans plusieurs publications par différents auteurs, il est plus aisé de les nommer d'après l'endroit où ils se sont déroulés. Le plus ancien est connu sous le nom de «essai de New York»¹⁵ et a débuté en 1963. Quatre essais ont été réalisés en Suède: à Malmö (l'essai de Malmö I et l'essai de Malmö II)¹⁶, dans deux autres comtés (l'essai des Deux Comtés (Two County)¹⁷, à Stockholm¹⁸ et à Göteborg¹⁹. Les autres essais ont été réalisés au Canada (partie a et b)²⁰ et au Royaume-Uni (Edinburgh, UK AGE Trial)^{9, 21}.

Les deux RS Gotzsche, 2009 #163; Nelson, 2009 #242} ont inclus sept des huit essais cités ci-dessus et ont exclu l'essai d'Edimbourg²¹ à cause de problèmes méthodologiques multiples liés notamment à une randomisation inadéquate⁷.

La revue HTA de l'AETMIS a inclus les huit essais précités⁸. La mise à jour réalisée pour les années 2009-2010 n'a pas permis de mettre en évidence d'autre RCT terminé ou en cours. La plupart des auteurs s'accordent pour dire que la réalisation d'un tel essai est improbable vu les moyens nécessaires (très grand échantillon et très long suivi) et le risque croissant de contamination du groupe de contrôle par le dépistage opportuniste.

4.2 RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ SPÉCIFIQUE DANS LA TRANCHE D'ÂGE DE 40 À 49 ANS

4.2.1 Effet pour les femmes invitées au dépistage

Nelson qualifie les essais de base comme étant de qualité moyenne, alors que Götzsche fait la distinction entre les études dont la randomisation a été optimale et celles dont la randomisation a été sub-optimale. D'autre part, ces deux auteurs n'incluent pas l'étude d'Edimbourg dont la qualité méthodologique est qualifiée de faible (randomisation non adéquate et biais multiples)^{7, 10}. Le risque relatif (RR) calculé par Nelson pour un suivi variant de 11 à 20 ans (femmes dépistées entre 40 et 49 ans) est de 0,85 ([IC95%] (0,75- 0,96)). La RS de Götzsche inclut les femmes de 40 à 70 ans mais présente des analyses différenciées par sous-groupes (<50 ans, >50 ans). Pour un suivi de 7 ans dans le groupe des <50 ans, le RR est de 0,94 ([IC95%] (0,78- 1,14)) en n'incluant que les études randomisées de manière optimale et de 0,89 ([IC95%] (0,77- 1,04)) en incluant toutes les études. Pour un suivi de 13 ans, Götzsche met en évidence un RR de 0,87 ([IC95%] (0,73- 1,03) (I square= 0%)) en n'incluant que les études randomisées de manière optimale et de 0,84 ([IC95%] (0,73- 0,96)) (I square = 32%) en incluant toutes les études. Le résultat ne devient statistiquement significatif que si toutes les études sont prises en compte.

Les résultats sont résumés dans la Table I.

Table 1: Réduction de la mortalité spécifique

Study ID	Ref	Population	Intervention	Results of meta-analysis	Comments	Level of evidence
Nelson	¹⁰	Screening of 348 219 women from 40 until 49 y	Routine care	Follow up from 11y until 20y : RR: 0.85 (0.75, 0.96)	Based on 8 RCT's of fair quality (New York 1963, Malmo I and II, Two County 1978, Canada 1980, Stockholm 1980, Göteborg 1982, UK AGE trial 1991)	High
Götzsche	⁷	At 7y follow up : Screening of 356 368 women from 40 until 49Y At 13 y follow up : Screening of 329 511 women from 40 until 49Y	Routine care	At 7 y follow up : AR* : RR: 0.94 (0.78, 1.14) SR:RR: 0.81(0.63, 1.05) All : RR: 0.89(0.77, 1.04) At 13 y follow up AR :RR: 0.90 (0.79, 1.02) Sub.R :RR: 0.75 (0.67, 0.83) All :RR: 0.84(0.74, 0.096)	Based on 8 RCT's ; 4 adequately randomised (A.R) : Canada 1980 a and b, Malmo I and UK AGE trial 1991, 4 suboptimally randomised (Sub.R) : New York 1963, Two County 1978, Stockholm 1980, Göteborg 1982	High

*Adequately randomised = A.R, Suboptimally randomised = S.R, All = all studies included

La méthodologie d'analyse utilisée dans la revue de l'AETMIS⁸ diffère en ce sens qu'il s'agit d'une mise à jour de l'analyse effectuée en 2005 avant la publication des résultats de l'AGE trial. Cette analyse classait les études par ordre de validité en fonction de la qualité de la randomisation, la comparabilité de base des cohortes, les exclusions pratiquées sur ces cohortes et le suivi de celles-ci. Dans la Table 10 en annexe 2, l'essai de qualité la plus faible (étude d'Edinbourg) se situe en bas du tableau. Pour chaque essai, le risque relatif cumulatif est la moyenne des résultats de cet essai combinés avec ceux de tous les autres essais ayant un score de validité plus élevé, pondérée par la taille des essais⁸. Sur base de cette méthode, l'auteur observe une diminution de la mortalité spécifique de 10% pour les essais les plus valides, de 12 à 14% pour les essais de qualité plus faible et de 13 à 15% pour tous les essais. Si l'on inclut tous les essais, la réduction de mortalité devient significative ([IC95%] (0,75-0,97)).

4.2.2 Effets pour les femmes qui participent au dépistage

Dans l'étude AGE, le taux de participation effectif à au moins un cycle de dépistage est de 81% (en tenant compte de toutes les femmes qui ont été dépistées au moins une fois). Quarante et un pour cent de toutes les femmes invitées ont participé à tous les cycles de dépistage ; ce qui représente 4,5 cycles en moyenne sur les 9 cycles prévus (Moss 2006).⁹ S'éloignant de la technique d'analyse "en intention de traiter" classique, Deck réalise un ajustement en excluant les non-participantes du calcul. En réalisant cet ajustement sur les données de l'étude AGE, Deck observe une réduction de 21% de mortalité (RR= 0,79). L'auteur applique ensuite la méthode de Cuzick²² aux données des essais de Göteborg et des Deux Comtés (les données des autres essais ne sont pas disponibles) (voir Table 11 en annexe).

Pour Göteborg, le RR calculé selon la méthode classique est 0,65 et selon la méthode de Cuzick ajustée pour la non participation de 0,56. Pour les Deux Comtés, le RR calculé selon la méthode classique est 0,93 et selon la méthode de Cuzick ajustée pour la non participation de 0,68. Les limites de cette analyse sont liées au fait que l'estimation de cette mortalité spécifique est basée sur des tailles d'échantillons qui n'ont pas le pouvoir de détecter une différence. En appliquant la technique de Cuzick, l'auteur ne tient pas compte des incertitudes autour de ces estimations. La méthode de Cuzick est décrite en annexe 3.

4.3 RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ GLOBALE DANS LA TRANCHE D'ÂGE DE 40 À 49 ANS

La mortalité globale (toutes causes confondues) a été étudiée par Götzsche dans la revue Cochrane⁷. La réduction du RR est de 0,97 ([IC95%] (0,90- 1,04)) après 7 ans de follow-up et de 0,98 ([IC95%] (0,92 - 1,04)) à 13 ans de suivi; elle n'est pas statistiquement significative (voir Table 12). Les études dont la randomisation était sub-optimale ne pouvant fournir une estimation pertinente, seules les études adéquatement randomisées ont été utilisées. L'auteur a choisi de prendre en compte la problématique de la réduction de la mortalité totale, même si la taille des échantillons des études de base n'ont pas été calculées pour mettre une différence en évidence. En effet, il est réducteur d'affirmer qu'une diminution de la mortalité spécifique entraînera automatiquement une diminution de la mortalité totale. Les raisons en sont notamment que le dépistage entraînant un recours plus fréquent à la radiothérapie, des décès peuvent être causés par ce type de traitement. Enfin, la classification du type de décès peut être biaisée dans le sens où le praticien serait influencé par le contexte (dépistage en cours ou non)⁷.

4.4 RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ SPECIFIQUE DANS LA TRANCHE D'ÂGE DE 45 À 49 ANS

Les bénéfices du dépistage augmentant avec l'âge, il est logique de formuler l'hypothèse qu'un dépistage commençant à 45 ans serait plus efficace qu'un dépistage commençant à 40 ans².

Nyström²³ a publié en 2002 une méta analyse des cinq études de dépistage effectuées en Suède (à Malmö I et Malmö II)¹⁶, dans les Deux Comtés¹⁷, à Stockholm¹⁸ et à Göteborg¹⁹. Cette méta-analyse présente le RR calculé selon l'âge au moment de l'entrée dans le dépistage (intervalles d'âge de cinq ans), au moyen de deux méthodes : le modèle de suivi ou la méthode d'évaluation. Le modèle de suivi inclut les cancers diagnostiqués après la date de randomisation et dont l'issue a été fatale avant la fin de la période de suivi. La méthode d'évaluation ne tient pas compte des décès par cancer du sein survenus chez les femmes dont le cancer a été diagnostiqué après le début du dépistage organisé à 50 ans dans le groupe de contrôle. Le modèle de suivi est le modèle utilisé le plus souvent dans les études. La méthode d'évaluation est utilisée afin d'éviter l'effet de dilution, mais présente le risque de surestimer les effets positifs en ne tenant pas compte des décès tardifs dus aux radiations. Le modèle de suivi appliqué à 75.000 années/femmes, montre un RR de 0,95 ([IC95%] (0,75 - 1,21))(non statistiquement significatif), le temps médian de suivi étant de 6,5 ans (entre 3 à 18 ans). La méthode d'évaluation appliquée à la même population, montre un RR réduit à 0,78 ([IC95%] (0,59-1,04) (non statistiquement significatif) (voir Table 13)²³.

Messages clés concernant la réduction de la mortalité

- Selon Götzsche, la réduction relative de la mortalité spécifique après 13 ans de suivi est de 13% (RR 0,87 (0,73- 1,03)) (résultat statistiquement non significatif) sur base des essais de la plus haute qualité (randomisation adéquate) et la réduction relative de la mortalité spécifique après 13 ans de suivi est de 16% (RR 0,84(0,73- 0,96))(résultat significatif) sur base de tous les essais.
- Selon Nelson, la réduction relative de la mortalité spécifique après 11 à 20 ans de suivi est de 15% (RR 0,85(0,75- 0,96)) (résultat statistiquement significatif) sur base de tous les essais.
- Selon Götzsche, la réduction relative de la mortalité globale (toutes causes confondues) pour les femmes dépistées entre 40 et 49 ans est de 3% (RR 0,97, (0,90- 1,04)) (résultat statistiquement non significatif) après 7 ans de suivi et de 2% (RR 0,98(0,92- 1,04)) (résultat statistiquement non significatif) à 13 ans de suivi sur base des essais adéquatement randomisés.
- Selon Njström, la réduction relative de la mortalité spécifique pour les femmes dépistées entre 45 et 49 est de 5% (RR 0,95 (0,75 - 1,21)) (résultat statistiquement non significatif) sur base du modèle de suivi et de 22% (RR 0,78, (0,59-1,04)) (résultat statistiquement non significatif) sur base de la méthode d'évaluation.

5 EFFETS NÉGATIFS DU DÉPISTAGE MAMMOGRAPHIQUE

5.1 CONSÉQUENCES DES RADIATIONS

Le fait que les rayonnements ionisants, qu'on appellera ici « radiation », soient associés au cancer s'appuie principalement sur l'effet observé chez des populations victimes de bombes nucléaires⁸. Les conséquences des radiations liées à la mammographie ont été recherchées dans un premier temps dans les RS et dans le rapport HTA de référence. Ces documents ont ensuite fait l'objet d'une mise à jour. La définition d'un certain nombre de termes techniques est nécessaire à la bonne compréhension de ce paragraphe:

- Grays (Gy): On calcule la dose de radiation absorbée par un tissu à partir de la dose de rayons X reçue à la peau, multipliée par des facteurs d'absorption propres à chaque organe, en utilisant des représentations mathématiques du corps humain²⁴. Cette dose est exprimée en grays (Gy). Dans les centres qui utilisent les doses les plus faibles, la dose moyenne utilisée pour le mammothest (2 incidences par sein au minimum) est de 3,4 mGy (équipement classique) et de 4,2 mGy (équipement digital). Les recommandations européennes sont de ne pas dépasser 1,8mGy par incidence, ce qui correspond à une dose totale de 3,6mGy. Toutefois, cette dose peut varier beaucoup en fonction du volume et de la densité du sein ainsi que du matériel utilisé⁸.
- Sieverts (Sv) : pondération de la dose reçue par chaque organe en fonction du type de radiations.
- LNT: "Linear to threshold hypothesis", hypothèse d'une dose-réponse linéaire.
- DDREF: "Dose and dose rate effectiveness factor". Le DDREF est un facteur de modification de l'association observée entre la dose totale et le risque de cancer du sein. Il est fonction de la dose totale et de l'intensité de celle-ci.
- ERR: excess relative risk/ excès de risque relatif. Cet excès peut être présenté en tenant compte de la dose moyenne reçue par la population étudiée sous la forme d'un coefficient d'excès de risque linéaire, exprimé par unité de dose (b).
- EAR: Excess absolute risk/ excès de risque absolu. Cet excès peut être présenté en tenant également compte de la dose moyenne reçue par la population étudiée sous la forme d'un coefficient d'excès de risque linéaire, exprimé par unité de dose et par unité de «temps au risque».
- RBE: Relative biological effectiveness (in causing mutational damage).
- DIR: Detection-to-induction ratio/ rapport du taux de détection/taux d'induction.

^b <http://www.cepn.asso.fr/> (Centre d'étude sur l'évaluation de la protection dans le domaine nucléaire)

5.1.1 Données issues des RS et de la revue HTA

Götzsche n'a pas inclus cette question dans sa RS⁷. Nelson s'est basé sur les résultats rapportés par la RS de Armstrong⁶. Toutefois, cette revue ne mentionne pas d'études postérieures à 2000. Le rapport de l'AETMIS inclut dix études détaillées dans la Table 2 ci-dessous⁸.

Description des études sélectionnées

Table 2: Description des études sélectionnées par AETMIS

Etude	Modèle dose/réponse	Population théorique	Risque estimé
Law 1995	National Radiological Protection Board (NRPB)	Programme de dépistage du National Health Service du Royaume-Uni	Tous les 3 ans : 1 mammo, 1 cliché /sein= 32 cancers/1.000.000 femmes
Andersson 1997	Non renseigné	Postulat :dépistage tts les deux ans,	Tous les 2 ans : 1 mammo, 2 clichés /sein= 1 décès /10.000 femmes en dix ans
Feig 1997	Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (rapport BEIR V, 2000)	Dépistage annuel à partir de 40 ans	Tous les ans : 1 mammo, 4 mGy= 20 cancers et 8 décès /100.000 femmes en dix ans
Mattson 2000(1), Mattson 2000(2)	Non renseigné	Dépistage tous les 18 mois à partir de 40 ans	Tous les 18 mois : 1 mammo, 1.5 cliché/sein en moyenne (1.5 mGy/cliché)= 5 à 24 décès /100.000 femmes en dix ans
Jung 2001	Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (rapport BEIR V, 2000), 0.20% de décès par Sv	Dépistage annuel à partir de 38 ans	Tous les ans : 2 clichés/sein (2 mGy/cliché)= 13.3 décès /100.000 femmes en dix ans
Säbel 2001	Based on Jung 2001		1 seule mammo, 1 mGy/cliché, 2 clichés/sein
Law 2001	National Radiological Protection Board (NRPB)	Programme de dépistage du National Health Service du Royaume-Uni : données récentes	Tous les 3 ans : 1 mammo, 2 clichés /sein(3.65mGy)= 116 cancers/1.000.000 femmes (entre 40 et 49 ans)
NHSBSP (NHS breast screening programme)2003	Estimations basée sur études Nord-Américaines	Si DDREF = 2	Tous les 3 ans : 1 mammo, 1 cliché /sein= 16 cancers/1.000.000 femmes à 40 ans 15 cancers/1.000.000 femmes à 40 ans
		Si DDREF = 1 (conforme aux études américaines)	Tous les 3 ans : 1 mammo, 1 cliché /sein= 32 cancers/1.000.000 femmes à 40 ans 30 cancers/1.000.000 femmes à 40 ans
Berrington (2005)	3 des 8 cohortes du modèle de Preston 2002	NHSBSP (NHS breast screening programme)2001-2	Tous les ans : 1 mammo, 2clichés /sein= 0.50 décès /1.000 à partir de 40 ans en dix ans

Toutes les études précitées adoptent un modèle théorique où le risque augmente de façon linéaire, sans seuil. Ce modèle est issu des études mesurant les conséquences de la bombe atomique (modèle LNT) qui applique l' hypothèse d'une dose-réponse linéaire.

De plus, la plupart de ces études appliquent un facteur de réduction de 2 (DDREF = 2) de l'association observée entre la dose totale et le risque de cancer du sein. D'autre part, vu qu'il est difficile de quantifier le risque associé aux radiations à dose faible telles celles émises lors des mammographies, ce risque est estimé dans les études précitées en extrapolant les risques observés pour d'autres radiations diagnostiques. Par exemple, Berrington se base sur une extrapolation du risque basée sur l'étude des conséquences de multiples examens fluoroscopiques lesquels génèrent une irradiation relativement similaires à celle de la mammographie²⁵. L'utilisation de populations théoriques dans ces études a pour objectif unique de quantifier le taux d'irradiation.

Analyse des résultats

Les conditions d'exposition (intervalle de dépistage, nombre d'incidence par sein, dose d'irradiation reçue) des études précitées sont très différentes et afin de pouvoir comparer leurs résultats, il s'est révélé nécessaire de procéder à des ajustements linéaires pour compenser les différences entre les paramètres utilisés. Cette façon de procéder a permis à l'auteur de calculer un taux de décès du à la radiation pour mille femmes participant pendant dix ans à un dépistage annuel à partir de l'âge de 40 ans (2 incidences par sein et 2.225 mGY par incidence). La description de cette analyse originale se trouve dans la Key question 2: Harms

Key question 2a :Radiation

Table 14⁸. Les résultats de cette analyse varient entre 0.09 et 0.72 décès/1000 avec une moyenne de 0,41 sur base du régime de dépistage uniforme décrit (Table 15). Selon Deck, on peut s'attendre à 4 décès supplémentaires induits par les radiations par dix mille femmes participant à un dépistage annuel de 40 ans à 49 ans.⁸

5.1.2 Données issues de la mise à jour

La mise à jour a permis de trouver des publications de Law et Heyes²⁶⁻²⁸ (voir Table 16). Ces deux publications se basent sur les données du NHS Breast Screening Programme (NHSBSP). Les données du NHSBSP sont les données issues du programme de dépistage du Royaume-Uni qui prévoit un intervalle de dépistage de 3 ans. Law définit le DIR comme étant le rapport entre le taux de détection et le taux d'induction de cancer. Un DIR est considéré comme largement suffisant s'il dépasse 100, ce qui veut dire qu'on peut s'attendre à 1 cancer induit pour 100 cancers dépistés. Law définit un minimum acceptable du DIR de 5 pour les femmes de plus de 40 ans et de 10 pour les femmes plus jeunes²⁹. La publication la plus récente de Law basée sur l'hypothèse LNT, étudie la variation du DIR en fonction de l'âge. Pour la tranche d'âge entre 40-44 ans, le DIR est de 13 ou 16 (EAR = 25, EER =13) selon les études. Pour la tranche d'âge entre 45-49 ans, le DIR est de 24 ou 27 (EAR = 56, EER =25) selon les études. Le DIR est franchement > 100 à partir de l'âge de 55 ans²⁸.

A l'opposé du modèle linéaire, l'hypothèse originale d'une oncogénicité accrue des radiations de basse énergie a été testée par Heyes. Celui-ci a réalisé une étude originale d'irradiation in vitro de cellules humaines (CGLI) et constaté que le pouvoir mutagène des radiations de faible intensité (29 kVp X rays) utilisées pour les mammographies est 4.42 (IC 2 à 6) supérieur à celui des radiations à haute intensité (type bombe atomique)²⁶. Dans l'hypothèse d'une dose-réponse linéaire, l'EBR (RBE) est de 1. Dans le modèle « in vitro », l'EBR varie entre 2 et 6. Si on applique un EBR de 1, le DIR devient moins favorable (<100) avant 55 ans, comme cela a été montré par Law. Si on applique un EBR de 2, le DIR devient moins favorable (<100) avant 65 ans²⁷ (voir Table 16).

5.1.3 Discussion

Le pouvoir oncogène des radiations n'est plus discutable. Son amplitude estimée varie en fonction du modèle choisi. Si on accepte un seuil de DIR de 10, le risque devient acceptable à partir de 40 ans, mais cela signifie qu'on peut s'attendre à 1 cancer induit pour 10 cancers dépistés. Si on choisit un seuil de 100, le risque devient acceptable au plus tôt à 55 ans quel que soit le modèle.

Messages clés concernant les conséquences des radiations

- **Le pouvoir oncogène des radiations n'est plus discutable.**
- **Selon Deck, on peut s'attendre à une moyenne de 4,1 décès supplémentaires induits par les radiations par dix mille femmes participant à un dépistage annuel de 40 ans à 49 ans.**
- **Selon Law, on peut s'attendre à 1 cancer induit pour environ 15 cancers dépistés entre 40 et 44 ans et à 1 cancer induit pour environ 25 cancers dépistés entre 45 et 49 ans.**

5.2 INVESTIGATIONS COMPLÉMENTAIRES

La sensibilité de la mammographie est évaluée entre 77 à 95% selon les auteurs, la spécificité quant à elle, varie de 94 à 97%³⁰. L'indice de masse corporelle, la densité des seins et les fluctuations hormonales influencent également la sensibilité du test. Par ailleurs, les tests faussement positifs ont des conséquences lourdes pour les femmes en termes d'examen complémentaires: mammographies, échographies et biopsies².

5.2.1 Données issues des RS et des MA

Nelson présente les résultats de différentes études. Dans ces études, la probabilité d'avoir un résultat faussement positif varie de 0.9 à 6.5% à chaque dépistage et la probabilité d'avoir un résultat faussement positif varie de 21 à 49% pour un cycle de dépistage complet toutes tranches d'âges confondues. Dans la tranche d'âge qui nous concerne, Elmore estime que le risque d'avoir une mammographie faussement positive au terme de dix mammographies consécutives est de 56%³¹.

Sur base de données du BCSC (Breast Cancer Surveillance Consortium : consortium de surveillance du cancer du sein aux Etats-Unis), Nelson rapporte également que pour chaque femme de 40 à 49 ans qui participe à une session de dépistage, la probabilité d'avoir un résultat faussement positif est de 9.78%, la probabilité de subir un examen d'imagerie complémentaire est de 8.66%, la probabilité d'avoir un résultat faussement négatif est de 0,10%, la probabilité de subir une biopsie est de 0.93%. la très basse probabilité de faux négatif peut s'expliquer notamment par la faible incidence du cancer dans cette tranche d'âge. Par ailleurs, pour diagnostiquer un cancer invasif, il est nécessaire que 556 femmes subissent une mammographie, que 47 d'entre elles subissent un examen d'imagerie complémentaire et enfin que 5 d'entre elles subissent une biopsie¹⁰. Götzsche souligne que le taux de faux positifs diffère entre les USA (13 à 14%) et le Royaume-Uni (8%). Ces différences peuvent être liées au type de pratique tout comme à la population étudiée (voir Table 17)⁷.

Messages clés concernant les investigations complémentaires

- **Selon Elmore, par cycle de dépistage (10 mammographies), la probabilité d'avoir un résultat faussement positif est de 56%.**
- **Selon Nelson, par session de dépistage (1 mammographie), la probabilité d'avoir un résultat faussement positif est de 9.78%, la probabilité de subir un examen d'imagerie complémentaire est de 8.66%, la probabilité d'avoir un résultat faussement négatif est de 0,10%, la probabilité de subir une biopsie est de 0.93%.**
- **Selon Götzsche, la probabilité d'avoir un résultat faussement positif varie selon les pays: de 13 à 14% aux USA à 8% au Royaume-Uni pour une session de dépistage.**

5.3 SURDIAGNOSTIC ET SURTRAITEMENT

Le surdiagnostic (« overdiagnosis ») peut être défini comme la détection de cas de cancers qui n'auraient jamais été perçus cliniquement en l'absence de dépistage³². En effet, le dépistage met en évidence des tumeurs qui sont généralement de nature moins agressive que celles qui se manifestent cliniquement ce qui explique que toutes les cellules cancéreuses détectées par mammographie ne vont pas automatiquement se transformer en cancer (c-à-d en une maladie caractérisée par une prolifération incomparative de cellules envahissant d'autres tissus soit par invasion directe, soit par migration de cellules à distance). Une proportion de ces tumeurs est constituée par des « Ductal Carcinoma In Situ » (DCIS/CCIS), dont l'évolution naturelle en l'absence de traitement reste incertaine². Un certain degré de surdiagnostic est une conséquence inévitable du dépistage du cancer et une indéniable source d'effets néfastes³³.

Il convient de faire clairement la distinction entre un résultat faussement positif et un cancer diagnostiqué par excès. Un faux positif est le résultat d'une erreur d'interprétation qui lorsque elle est corrigée permet d'affirmer qu'il n'y a pas présence de cellules cancéreuses.

5.3.1 Définitions

- Length time biais: ce biais est associé à la vitesse de développement de la tumeur. Etant donné que les tumeurs peu agressives ont plus de chance d'être détectées et que leur pronostic est meilleur, les résultats du dépistage risquent d'être surestimés.
- Lead-time biais ou avance au diagnostic: ce biais est associé au fait que le moment du diagnostic est avancé par le dépistage ce qui allonge artificiellement la durée de survie.
- DCI: ductal carcinoma in situ/ CCIS : carcinomes canaux in situ

5.3.2 Méthodes utilisées pour estimer le surdiagnostic des cancers par dépistage mammographique

Trois méthodes sont essentiellement utilisées pour estimer cet excès de diagnostic : la méthode taux d'incidence, la méthode de l'incidence cumulative et la modélisation¹¹ (définitions complètes dans l'annexe 3. Ces méthodes sont appliquées soit aux données issues des essais comparatifs randomisés soit à des données issues de programme de dépistage existants. L'utilisation des différentes possibilités de modélisation n'est pas abordée ici. L'avantage lié à l'utilisation des données issues des essais comparatifs randomisés est que ces données reflètent précisément l'incidence du cancer dans la population qui ne participe pas au dépistage et que les deux populations (dépistées et non dépistées) sont semblables³⁴. D'autre part, les données issues de programme de dépistage existants reflètent plus fidèlement les conditions réelles de déroulement du dépistage. Le fait que les auteurs utilisent des méthodes différentes et qu'ils appliquent ces méthodes soit aux données issues de essais, soit aux données issues des programmes permet d'expliquer l'importante variation des résultats obtenus. Toutes les approches sont de surcroît basées sur des postulats préalables actuellement difficile à vérifier.

5.3.3 Surdiagnostic

5.3.3.1 Données issues des SR et de la revue HTA

D'après Nelson le pourcentage de cas de cancers qui n'auraient jamais été perçus cliniquement en l'absence de dépistage varie de moins de 1% à 30%, la plupart des estimations se trouvant entre 1 et 10%¹⁰. Götzsche fait état d'estimations beaucoup plus importantes, allant de 30% pour les estimations basées sur les essais randomisés à 40 voire 60% pour les estimations basées sur les études observationnelles⁷. Deck fait état des mêmes estimations et conclut qu'une estimation de 20% avec une marge d'erreur de 10% est « raisonnable » (voir Table 18). Sur base de ces données, l'auteur estime la fréquence du surdiagnostic pour le Québec à 3,7 pour 1000 femmes participant au dépistage entre 40 et 49 ans.

D'autre part, la recherche de littérature nous a permis d'identifier deux revues systématiques consacrées in extenso à ce phénomène ; la revue de Biesheuvel¹¹ incluse partiellement par Deck et la revue de Jorgensen¹². (Voir Table 19).

Biesheuvel a collationné toutes les publications estimant le pourcentage de surdiagnostic et évalué dans quelle mesure ces publications pouvaient comporter des biais. Les principales sources de biais identifiées par l'auteur sont soit: le risque de cancer n'est pas le même dans la population étudiée et dans le groupe de contrôle, la participation à l'étude est élevée dans le groupe de contrôle et basse dans le groupe d'étude, un dépistage a été réalisé dans le groupe de contrôle avant la fin de l'étude, l'ajustement pour l'avance au diagnostic (lead-time biais) a été réalisé de manière inadéquate. L'auteur rapporte que dans l'étude qu'il considère comme étant la moins entachée de biais, le pourcentage de surdiagnostic varie de - 4% à 7,1% pour les femmes de 40 à 49 ans, de 1,7% à 54,0% pour les femmes de 50 à 59 ans, de 7,0% à 21,1% pour les femmes de 60 à 69 ans (DCIS non inclus)¹¹

Jorgensen¹² a estimé l'étendue du surdiagnostic sur base des données des programmes de dépistage organisés. Il a réalisé une revue systématique et une méta-analyse de l'évolution de l'incidence du cancer du sein mesurée avant et après l'introduction de ces programmes. Il ne rapporte pas de chiffres spécifiques pour la tranche d'âge de 40 à 49 ans. Son estimation générale qui est de 52% [IC95%] (46 - 58) en incluant les cancers canaux in situ (CCIS), est de 35 % [IC95%] (29 - 42) si ceux-ci sont exclus.

5.3.3.2 Limitations de ces études

Les revues précitées aboutissent à des conclusions conflictuelles qui ont alimenté une controverse considérable.

La manière dont Biesheuvel¹¹ a ajusté les résultats pour éviter le biais du à l'avance du diagnostic (lead time biais) a été contestée par Zahl et Jorgensen³⁵ qui ont argué que les estimations étaient substantiellement sous-estimées pour plusieurs raisons. Les arguments avancés pour expliquer cette sous estimation sont : l'ajustement pour le biais du à l'avance du diagnostic (lead time biais) est trop important, l'augmentation théorique du nombre des cas de cancers est trop importante et le suivi trop long (> 5 ans) ce qui risque d'entraîner une dilution des résultats. D'autre part, la dispersion des estimations a été qualifiée comme étant très large.

Il est difficile de prendre position quant à la validité de la régression linéaire utilisée par Jorgensen¹² dans la comparaison de l'incidence observée à la suite du dépistage par rapport à l'incidence observable dans une population non soumise à celui-ci. L'auteur a extrapolé une augmentation linéaire de l'incidence du cancer sur base des tendances observées avant le dépistage et suivant le même modèle que l'augmentation linéaire observée pour les femmes trop jeunes pour participer au dépistage. D'autre part, le graphique illustrant l'article, montre une augmentation non-linéaire de l'incidence dès avant que le dépistage ne soit introduit au Royaume-Uni et en Norvège. Cette extrapolation est discutable d'autant plus que les discordances ne sont pas explicitées.

5.3.4 Surtraitement et carcinomes canaux in situ

Les traitements excédentaires sont notamment des conséquence de la mise en évidence de cancers non évolutifs dont les plus fréquents sont les carcinomes canaux in situ (CCIS). Une revue rapide de la littérature et des citations des auteurs des revues systématiques a permis de trouver des articles permettant de quantifier ce problème en Italie³⁶, aux Etats-Unis³⁷ et au Royaume-Uni³⁸.

5.3.4.1 Définition des carcinomes canaux in situ

Le CCIS est défini comme une lésion non invasive dont le degré d'invasivité est faible. L'évolution naturelle des CCIS en dehors de tout traitement n'est défavorable que dans 11% à 25% des cas après dix ans de suivi². Le CCIS est rarement détectable par l'examen clinique mais il l'est par la mammographie car il contient des microcalcifications.

Les données publiées par la banque de données du SEER (Données Epidémiologiques de l'Institut National du Cancer des Etats-Unis) ont montré un taux de survie à 10 ans de 96,6% des cas entre 1978 et 1983, soit avant le début du dépistage. Ce taux de survie s'élevait à 98,4% entre 1984 et 1989, après le début du dépistage. Le taux de mortalité standardisée à 10 ans s'élevait pour les CCIS à 1.9% entre 1984 et 1989, soit un taux six fois plus faible que le taux observé pour les cancers invasifs non métastasés³⁹.

5.3.4.2 Quantification des CCIS

Au Royaume-Uni, sur base des données du programme de dépistage incluant les femmes de 50 à 69 ans (NHSBSP), Dixon a établi que le nombre de CCIS diagnostiqués avait plus que doublé depuis l'introduction du dépistage : le nombre de cas étant passé de 1.500 en 1998/99 à 3.500 en 2007/8.

Aux Etats –Unis, l'augmentation d'incidence des CCIS pour la tranche d'âge des 40-49 ans qui s'élevait à 0,4 % entre 1973 et 1983 par an, soit avant le dépistage, est passée à 17,4% d'augmentation par an entre 1983 et 1992³⁷. Ernster a analysé de plus les données de 1996 et 1997, contenues dans sept des registres du National Cancer Institute's Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC), soit 653 833 mammographies réalisées pour 540 738 femmes de 40 à 84 ans. Parmi les cancers dépistés, le pourcentage de CCIS s'élevait à 28,2% [IC95%] (23,9% -32,5%) pour les femmes âgées de 40 à 49 ans. La sensibilité calculée pour tous les groupes d'âge était plus élevée pour la détection des CCIS 86,0% [IC95%] (83,2% - 88,8%) que pour la détection des cancers invasifs 75,1% [IC95%] (73,5% - 76,8%)⁴⁰.

En Toscane, Barchielli a analysé les données du registre des cancers de Toscane, où un dépistage par mammographie entre 50 et 69 ans est organisé depuis 1970. Tenant compte du rôle potentiel des modifications des facteurs de risque du cancer du sein, il estime que 69% de l'augmentation d'incidence des carcinomes in situ (mesurée entre 1985 et 1995) pouvait être attribuée directement au dépistage³⁶.

5.3.4.3 Traitement des CCIS

Etant donné qu'il est impossible de déterminer avec certitude le risque de transformation d'un CCIS en tumeur invasive, les lésions dépistées sont traitées.

Au Royaume-Uni, le nombre de femmes présentant un CCIS et subissant une mastectomie est passé de 500 en 1998/99 à 900 en 2007/8. Par ailleurs, le pourcentage de chirurgie conservatrice dans ce groupe est resté de 30%³⁸.

Aux Etats–Unis, la proportion des tous les cas de CCIS traitée par mastectomie est passée de 71 à 48% entre 1983 et 1992, alors que les traitements par exérèse de la tumeur seule ont augmenté de 25,6% à 53,3%. Toutefois, vu l'augmentation du nombre total de CCIS, le nombre total de mastectomies a augmenté en nombre absolu malgré une augmentation de la chirurgie conservatrice. Dans la tranche d'âge des 40-49 ans, 45% des CCIS ont été traités par mastectomie³⁷.

Messages clés concernant le surdiagnostic et le surtraitement

Sur base des modèles théoriques, le dépistage entraîne un excédent de diagnostics qui s'élève au minimum à 10 %.

Rôle des CCIS dans l'excédent de diagnostics sur base des données observées :

- **Au Royaume-Uni, le nombre de CCIS diagnostiqués a plus que doublé depuis l'instauration du dépistage ;**
- **69% de cette augmentation serait attribuable au dépistage ;**
- **Aux Etats-Unis, les CCIS représentent 28% des cancers dépistés chez les femmes entre 40 et 49 ans ;**

Rôle des CCIS dans l'excédent de traitements sur base des données observées :

- **Au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, le nombre total de cas de CCIS traités par mastectomies a augmenté en nombre absolu;**
- **L'augmentation des mastectomies est également rapportée chez les femmes jeunes;**
- **Les données concernant les traitements des CCIS ne sont pas disponibles pour la Belgique.**

6 DONNÉES ET ESTIMATION DES EFFETS ÉVENTUELS DU DÉPISTAGE POUR LA BELGIQUE

6.1 INCIDENCE ET MORTALITÉ

6.1.1 Sources

Les données présentées pour l'Europe proviennent de la base de données de l'Observatoire Européen du Cancer⁴¹ et sont reprises d'un article de Héry⁴².

Les données présentées pour la Belgique dans ce chapitre sont issues de deux sources : le Registre du Cancer (<http://www.registreducancer.be>) et l'INAMI. Le Registre du Cancer a pour mission de collecter des données sur les nouveaux cas de cancer en Belgique (Loi 39 du 13 décembre 2006). Les données présentées ci-dessous ont été fournies à la suite d'une demande spécifique adressées au Registre. Les premières données publiées par la « Ligue Flamande contre le Cancer » (Vlaamse Liga tegen Kanker) datent de 1999 et sont logiquement limitées à la Flandre. Etant donné l'incomplétude des données de la Communauté Française et de la région Bruxelloise, il a été décidé de se concentrer sur ces données (donc Communauté Flamande uniquement). Ce choix permet également de disposer d'un intervalle temporel suffisant pour évaluer d'éventuels changements d'incidence ou de mortalité. La méthode de régression de Poisson a été appliquée aux données issues du Registre du Cancer pour modéliser cette évolution dans le temps indépendamment des fluctuations annuelles.

6.1.2 Incidence

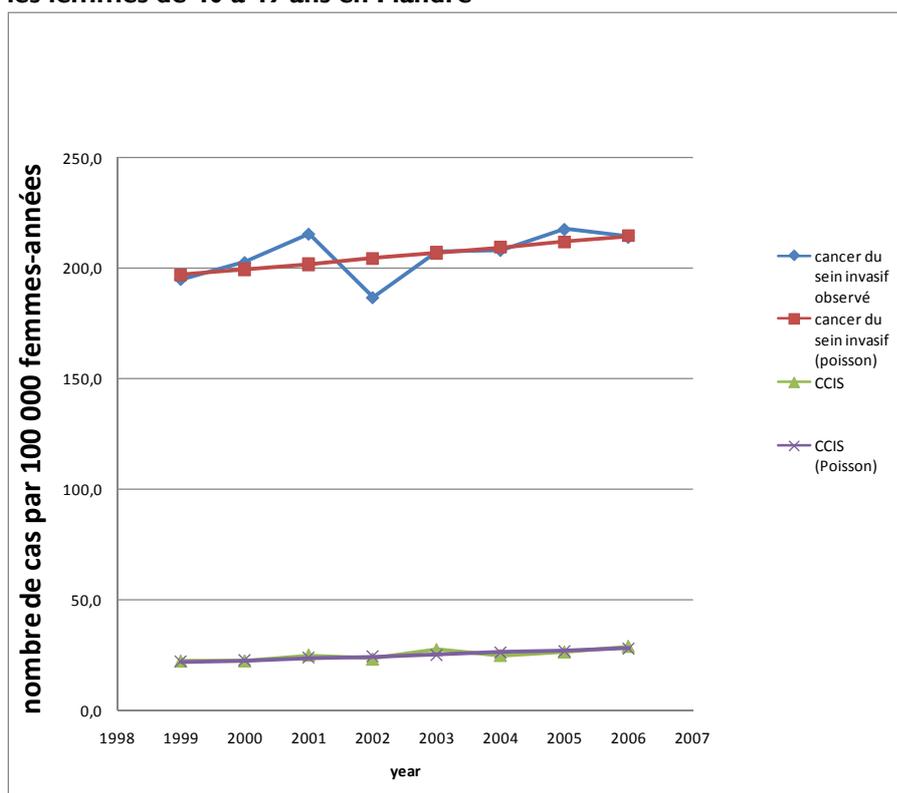
6.1.2.1 Europe

Héry a comparé l'incidence du cancer du sein entre 35 et 49 ans en Europe à la fin du XXème siècle. Celle-ci variait de 130,1/100 000 en France (1997) à 123,3/100 000 aux Pays-Bas (2003) et 112,5/100 000 en Allemagne (2000). Tous ces pays ont assisté entre 1990 et 2000 à une augmentation de l'incidence de ce cancer de 9,8% pour la France, 16,9% pour les Pays-Bas et 16,9% pour l'Allemagne⁴².

6.1.2.2 Belgique

Le graphique I reprend le taux d'incidence annuel des cancers invasifs et des CCIS pour 100 000 femmes de 1999 à 2006. (table 20 en annexe 4). Les données belges d'incidence et de mortalité paraissent plus élevées que les données européennes⁴² car les données européennes incluent la tranche d'âge des 35-40 où l'incidence et la mortalité du cancer sont très faibles.

Graphique I : Incidence du cancer du sein et des CCIS de 1999 à 2006 parmi les femmes de 40 à 49 ans en Flandre



Sur base des données de la Communauté Flamande, on constate une augmentation relative de l'incidence du cancer du sein de 1% par an (RTI 1,012 [IC95%] (1,002 – 1,022), $p < 0,017$) et de 9% pour la période concernée. L'augmentation de l'incidence des CCIS est de 3 % par an (RTI 1,034 [IC95%] (1,005-1,064), $p < 0,21$) et de 26 % pour la période concernée.

6.1.3 Mortalité

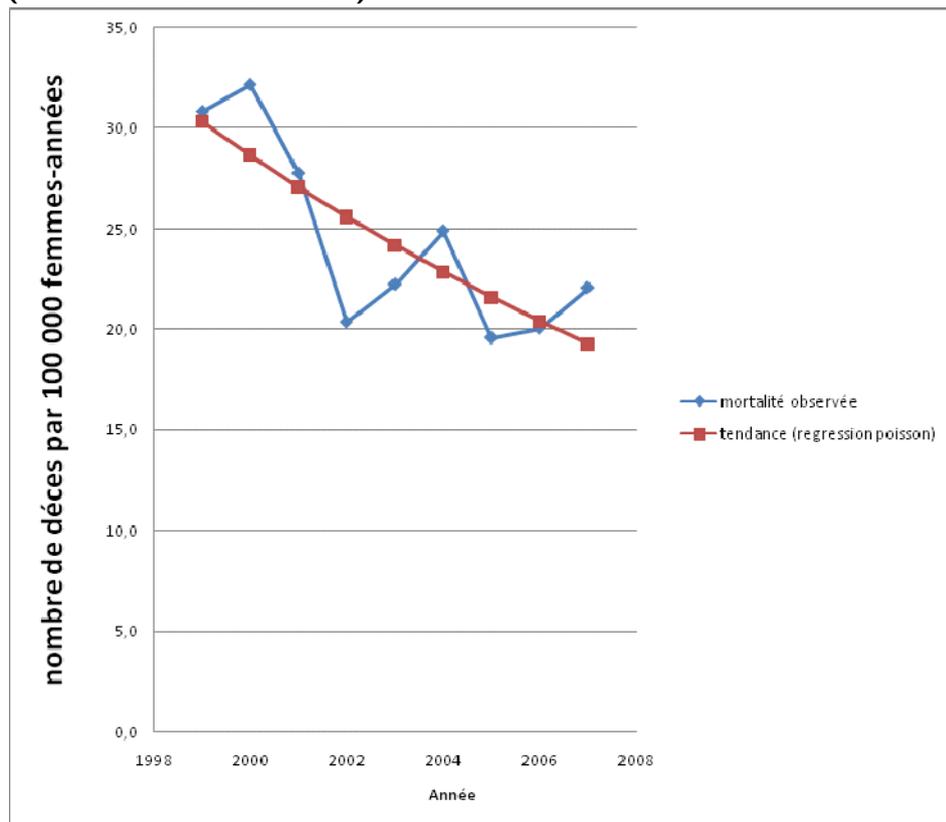
6.1.3.1 Europe

Parallèlement à l'augmentation de l'incidence, les pays voisins ont assisté entre 1990 et 2000 à une diminution de la mortalité due au cancer du sein chez les femmes âgées de 35 à 49 ans. La mortalité spécifique est passée de 20,8 à 18,4/100 000 en France (-8,6%), de 26,6 à 23,2/100. 000 (-18,6%) aux Pays-Bas et de 24,7 à 16/100 000 (-36%) en Allemagne ⁴².

6.1.3.2 Belgique

On a constaté dans notre pays une diminution de la mortalité spécifique de 22% entre 1990 et 1997 (passant de 28,6 à 23,8/100 000) pour les femmes âgées de 35 et 49 ans ⁴². Le graphique 2 reprend le taux de mortalité spécifique des cancers du sein pour 100. 000 femmes de 1999 à 2006 (données de base en annexe 4).

Graphique 2 : Mortalité par cancer du sein de 1999 à 2006 en Flandre (femmes entre 40 et 49 ans)



Sur base des données de la Communauté Flamande, on constate une diminution de mortalité spécifique de 5 % par an (RTI 0,945 ([IC95%] 0,922- 0,968)) et de 30 % pour la période concernée.

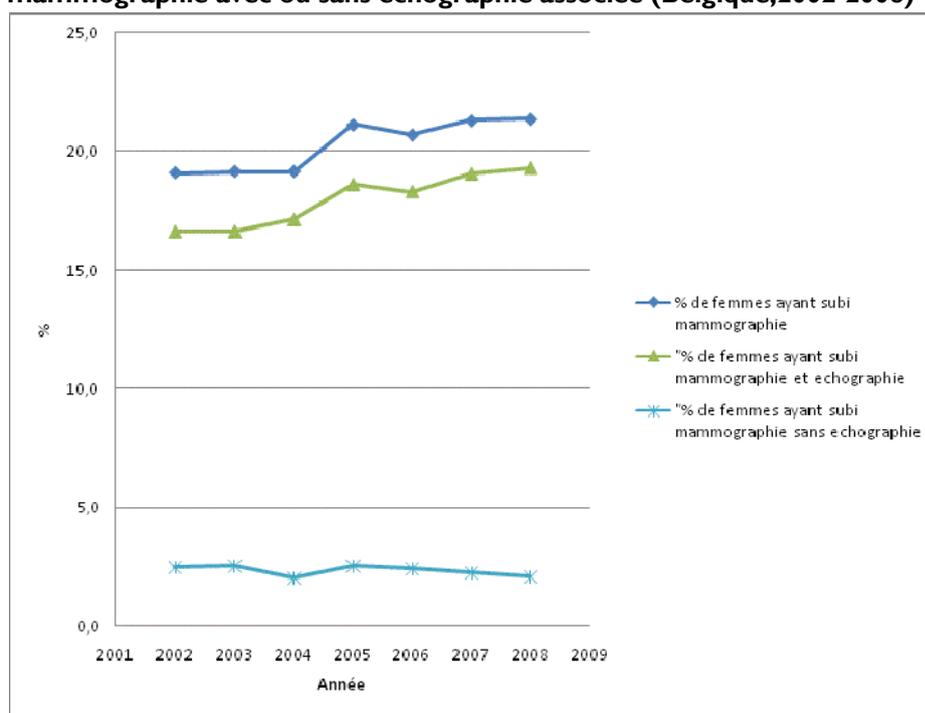
6.2 CONSOMMATION DE SOINS

Aucun dépistage du cancer du sein n'est actuellement organisé avant 50 ans en Belgique. Toutefois, il est de notoriété publique que le code de nomenclature intitulé « mammographie diagnostique » est utilisé dans le cadre du dépistage opportuniste. Cette particularité belge doit être gardée à l'esprit, car elle justifie la plus grande prudence dans l'interprétation des données de consommation de soins. Les données présentées ci-dessous sont issues de l'échantillon permanent géré par l'INAMI et ont trait aux années 2002 à 2008. L'échantillon, dont le niveau d'observation de base est l'individu, rassemble les données administratives (anonymisées) d'un quarantième de tous les bénéficiaires du pays avant 65 ans et d'un vingtième des bénéficiaires de plus de 65 ans.

6.2.1 Mammographies et échographies

En moyenne, par an et pour tout le pays, 20% des femmes âgées de 40 à 49 ans subissent une mammographie. Ce nombre est passé de 18,9% à 21,6% en 7 ans (de 2002 à 2008), soit une augmentation absolue de 3% et une augmentation relative de 14%. La régression selon la méthode de Poisson montre une augmentation relative annuelle de 2,3 % ([IC95%] (1,6- 2,8) p value < 0,006). Dans 80% des cas, une échographie est associée à la mammographie. La proportion des mammographies associées à une échographie augmente (augmentation relative annuelle de 2,8 % ([IC95%] (2,2-3,4) p value < 0,006), alors que la proportion des mammographies non associées à une échographie enregistre une baisse annuelle de 2,1 % ([IC95%] (0,5-3,8) p value < 0,015). Cette inversion de tendance indique que l'échographie est de plus en plus souvent associée à la mammographie.

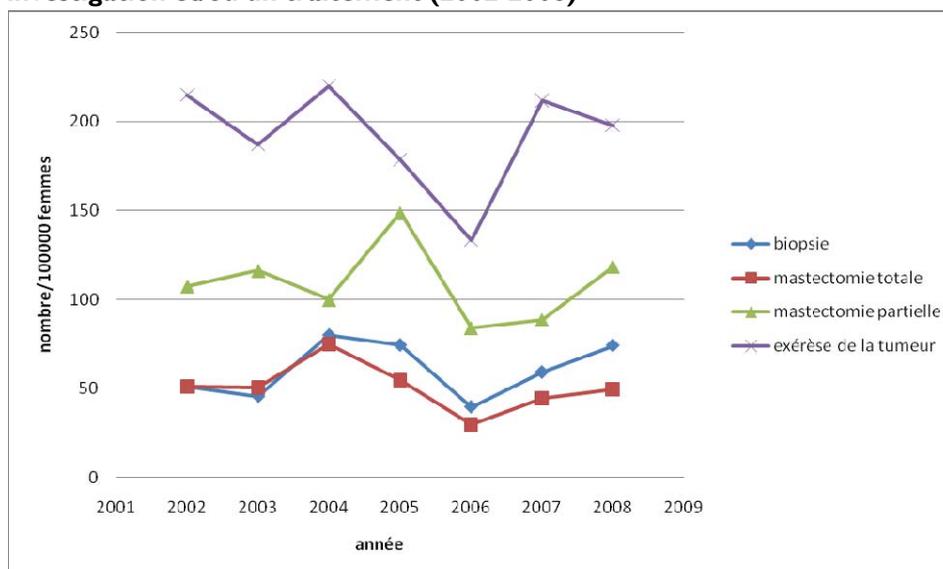
Graphique 3 : Pourcentage des femmes entre 40 et 49 ans ayant subi une mammographie avec ou sans échographie associée (Belgique, 2002-2008)



6.2.2 Biopsies et traitements

Le nombre d'investigations et de traitements (biopsies dont les biopsies à l'aiguille, exérèse d'une tumeur, mastectomie partielle ou totale) reste stable. Une régression selon la méthode de Poisson ne montre de tendance significative pour aucune de ces données. Le graphique 4 illustre cette évolution en fonction du temps. Pour des raisons d'échelle, le nombre des biopsies à l'aiguille qui est près de dix fois plus élevé que les autres valeurs n'est pas inclus dans le graphique. Toutefois, il reste stable autour de 1100 par 100000 femmes (les chiffres absolus ainsi que les numéros de nomenclature utilisés sont dans la table 22 en annexe 4). La nomenclature utilisée jusque fin 2008 étant peu explicite, la répartition exacte des interventions pratiquées reste floue.

Graphique 4: Nombre de femmes entre 40 et 49 ans ayant subi une investigation et/ou un traitement (2002-2008)



6.3 INTERPRETATION DES RESULTATS POUR LA BELGIQUE

Les résultats présentés pour la Belgique concernent exclusivement les femmes entre 40 et 49 ans. Leur d'interprétation est délicate car il est impossible de distinguer les mammographies réalisées dans un but de dépistage (personne à risque ou non) des mammographies réalisées à des fins diagnostiques. D'autre part, les données d'incidence sont basées sur un maximum de huit ans et nous ne disposons pas de données relatives à la période précédant l'utilisation régulière de la mammographie. Enfin, l'interprétation des données de consommation est également difficile vu que le nombre de femmes qui constituent l'échantillon permanent est trop faible pour refléter tout-à-fait fidèlement une pathologie relativement rare.

Les tendances relevées dans l'analyse de ces données sont :

- Une augmentation constatée du nombre de mammographies (+ 3%, sur base des données de l'échantillon permanent)
- Une augmentation des diagnostics de cancer (+ 1% de cancers invasifs et + 3% de CCIS, sur base des données du Registre du Cancer)
- Une diminution régulière de la mortalité (-5% par an sur base des données du Registre du Cancer).
- Une relative stabilité des actes invasifs tels les biopsies et/ou les traitements dans cette tranche d'âge (sur base des données de l'échantillon permanent).

6.4 SIMULATION DES EFFETS DU DÉPISTAGE

Afin de faciliter la prise de décision, il est utile d'illustrer les considérations issues de la littérature au moyen des données belges disponibles. Cet exercice a toutefois été limité par l'incomplétude des données relatives à l'incidence et à la mortalité spécifique et le fait que l'estimation de la réduction de mortalité est issue d'études relativement anciennes et difficilement extrapolables à la réalité belge actuelle. Quoique cette partie ne puisse être considérée comme une analyse décisionnelle en tant que telle, elle peut apporter des éléments d'information quantifiés. Le schéma et les explications qui sous-tendent le paragraphe suivant se trouvent en annexe 4, table 23.

Sur base des estimations brutes disponibles pour la Belgique et des données issues de la littérature, on estime que pour épargner 3 (de 1 à 6) décès, il est nécessaire de proposer le dépistage à 100 000 femmes, de réaliser 45 000 mammographies, 2 080 biopsies (à l'aiguille ou par incision) suivies de 20 à 100 mastectomies partielles ou totales liées au problème du surdiagnostic et d'un nombre indéterminé de traitements divers des CCIS. Ce dépistage pourrait occasionner deux décès et cinq cancers supplémentaires dus aux radiations mais ces estimations ne reposent pas sur des certitudes.

Balance bénéfiques/risques pour 100.000 femmes invitées

Bénéfices

- Un à six décès dus au cancer du sein pourraient être évités par an
- Pas de diminution statistiquement significative de la mortalité totale démontrée

Risques

Deux décès et cinq cancers supplémentaires induits par les radiations

Pour ce faire, il est nécessaire de réaliser :

- 45.000 mammographies
- 2.080 biopsies
- un nombre indéterminé de traitements divers des CCIS
- 20 à 100 mastectomies partielles ou totales liées au problème du surdiagnostic , suivies ou non de chémo/radiothérapie

7 DISCUSSION

Aborder la question du dépistage est un défi conceptuel pour les cliniciens car il leur impose de changer de paradigme. En médecine curative, les cliniciens ont une obligation de moyens, en matière de dépistage, ils ont une obligation de résultat. Le dépistage impose à des bien portants des contraintes qui ne se justifient que si, en contrepartie, leur santé est améliorée⁴³. D'autre part, en médecine curative, les cliniciens traitent des patients qui présentent des plaintes ou des signes d'appel, un diagnostic de maladie est à ce moment fort probable. A l'inverse, le dépistage s'adresse à une population en bonne santé; il convient dans cette population de minimiser les risques de faux positifs qui peuvent faire considérer une personne en bonne santé comme malade pour une période indéterminée. Il est donc essentiel de s'assurer que les bénéfices procurés par le dépistage soient supérieurs aux effets négatifs potentiels.

Le premier et principal bénéfice attendu d'un dépistage est la diminution de la mortalité spécifiquement liée à la maladie dépistée. Les principaux auteurs^{7, 8, 10} s'accordent pour évaluer la diminution de la mortalité à 15% mais un doute persiste quant au bénéfice sur la mortalité totale (toutes causes confondues). Il n'a pas été possible de lever ce doute, vu que la taille des études primaires n'a pas été calculée de manière à pouvoir mesurer cette différence.

Les risques liés à la participation au dépistage sont de deux ordres, à savoir le risque d'inclure des femmes en bonne santé dans un circuit d'examen diagnostiques anxiogènes⁷ voire invasifs (biopsies), et celui de mettre leur santé en péril.

Le risque de s'entendre communiquer un résultat d'examen faussement positif varie de 8 à 13% par examen, le risque cumulé pour tout le cycle de dépistage pouvant dépasser un sur deux³¹ selon les pays, l'attitude plus ou moins défensive des cliniciens et les caractéristiques des femmes. Sur base des données du registre du cancer des Etats-Unis, le risque de subir une biopsie s'élève à 1 pour mille femmes participant une fois au dépistage¹⁰.

Les inconvénients liés aux difficultés d'interprétation des mammographies sont certes anxiogènes mais présentent l'indéniable avantage d'être passagers, ce qui n'est pas le cas du problème des diagnostics excédentaires. Le problème principal de ces diagnostics est que les lésions repérées sont constituées de cellules cancéreuses dont la capacité invasive est inconnue. Il n'est actuellement pas possible de déterminer parmi ces lésions quelles sont celles qui seront un jour perçues cliniquement et pourront éventuellement conduire au décès de la personne. Un autre paramètre à prendre en compte est que ni la vitesse de développement de la lésion, ni le risque de la personne de décéder d'une autre affection ne sont connus. Il y a un consensus fort pour admettre qu'un certain degré de surdiagnostic est une conséquence inévitable du dépistage du cancer³³. Toutefois, l'estimation de l'ampleur de ce phénomène repose sur différents modèles théoriques appliqués de surcroît à des populations dont les caractéristiques sont différentes (populations incluses dans les essais randomisés ou participantes au dépistage). Les résultats de ces estimations varient énormément de 7%¹¹ à > 50%⁷. Toutefois, Biesheuvel lui-même accepte un excédent de diagnostics qui s'élève au minimum à 10 %, ces estimations théoriques font l'objet de débats intenses^{11, 12}. Il est peut-être plus judicieux de se concentrer sur les conséquences de ces diagnostics excédentaires, à savoir le surtraitement. Ce surtraitement est notamment attribué à l'augmentation de l'incidence des CCIS qui a été pratiquement multipliée par six en trente ans aux Etats-Unis⁴⁴. Comme l'évolution des CCIS est incertaine, ceux-ci font pratiquement toujours l'objet d'un traitement. C'est ainsi qu'on assiste à une augmentation du nombre total de mastectomies, malgré l'augmentation du nombre de CCIS traités par chirurgie conservatrice. Il s'agit là d'un résultat paradoxal en ce sens qu'un argument invoqué pour réaliser le dépistage est précisément de diminuer le nombre des amputations mammaires.

On assiste par ailleurs ces dernières années à une prise de conscience des effets négatifs induits par les radiations ionisantes délivrées lors des examens radiologiques. Selon les sources, on peut s'attendre à 4 décès supplémentaires induits par les radiations pour dix mille femmes participant à un dépistage annuel de 40 ans à 49 ans⁸, ou à 1 cancer induit pour environ 15 cancers dépistés entre 40 et 44 ans et à 1 cancer induit pour environ 25 cancers dépistés entre 45 et 49 ans²⁸. Quoiqu'il soit difficile de se prononcer sur ces estimations qui sont issues de modèles, les auteurs s'accordent pour reconnaître que le problème existe et mérite d'être pris en considération.

En conclusion, la quantification exacte des avantages et des inconvénients du dépistage reste sujette à incertitude. Toutefois, les estimations basées sur les auteurs et les données belges, font apparaître que les effets négatifs du dépistage sont considérables comparés à un bénéfice net assez faible en terme de mortalité. Ces considérations ont amené notamment l'USPTSF à revoir la recommandation en vigueur aux Etats-Unis, où le dépistage n'est plus recommandé dans cette tranche d'âge.

De même, les experts belges concluent que le dépistage organisé par mammographie des femmes asymptomatiques âgées de 40 à 49 ans et qui n'appartiennent pas à un groupe à haut risque n'est pas recommandé.

8 APPENDIX

APPENDIX I : LITERATURE REVIEW

SEARCH FOR EVIDENCE

Systematic reviews (SR) and meta analyses (MA)

Sources

A broad search of electronic databases (Medline, EMBASE, CDSR and CRD) was conducted in April 2010.

Table 3: Search for SR and MA

Search questions	Benefit and harms of mammography screening (40-49 y)	
Note	Specific search for systematic reviews and meta-analysis	
Date	19/04/2010	
Keywords	Breast neoplasms (MESH) and mass screening (or early detection) (MESH) and mammography (MESH)	
Medline (OVID): Filter SR or M-A	1 meta-analysis.pt,ti,ab,sh. (34320) 2 1 or (meta anal\$ or metaanal\$).ti,ab,sh. (43943) 3 (methodol\$ or systematic\$ or quantitativ\$).ti,ab,sh. (587986) 4 ((methodol\$ or systematic\$ or quantitativ\$) adj (review\$ or overview\$ or survey\$)).ti,ab,sh. (26974) 5 (medline or embase or index medicus).ti,ab. (35113) 6 ((pool\$ or combined or combining) adj (data or trials or studies or results)).ti,ab. (9902) 7 6 or 4 or 3 or 5 (617772) 8 7 and review.pt,sh. (89857) 9 8 or 2 (123211) 10 Case report.tw. (155782) 11 Letter.pt. (688298) 12 Historical article.pt. (263201) 13 Review of reported cases.pt. (0) 14 Review,multicase.pt. (0) 15 or/10-14 (1098097) 16 9 not 15 (120194) 17 Breast/ or Breast Diseases/ (30692) 18 Neoplasms/ (216515) 19 17 and 18 (535) 20 exp Breast Neoplasms/ (171445) 21 (breast\$ adj5 neoplas\$).tw. (2552) 22 (breast\$ adj5 cancer\$).tw. (135552) 23 (breast\$ adj5 carcin\$).tw. (31765) 24 (breast\$ adj5 tumo\$).tw. (23421) 25 (breast\$ adj5 metasta\$).tw. (16572) 26 (breast\$ adj5 malig\$).tw. (7358) 27 exp Carcinoma, Ductal, Breast/ (8447) 28 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 (207098) 29 mammography.mp. (23584) 30 screening.mp. (273992) 31 16 and 28 and 29 and 30 (221) 32 limit 31 to (yr="2004 - 2010" and "all adult (19 plus years)" and (dutch or english or french)) (28) 33 from 32 keep 1-28 (28)	27 (1 duplicate)
Embase	'cancer screening'/exp/mj OR 'cancer screening'/exp AND ('breast cancer'/exp/mj OR 'breast cancer'/exp) AND ('mammography'/exp/mj OR 'mammography'/exp) AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND	6

	[review]/lim AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim) AND [female]/lim AND [adult]/lim AND [2004-2010]/py	
CDSR	Breast neoplasms (MESH) and early detection (MESH) and mammography (MESH) and limit 2004-2010	7
CRD (DARE) and (HTA)	Breast neoplasms (MESH) and mass screening (MESH) and mammography (MESH) and limit 2004-2010	DARE : 13 HTA : 17

In- and exclusion criteria

This report is a update of previous KCE report (search made in 2004), thus we used a date restriction (2004 – 2010) and a language restriction (English, Dutch, and French). Exclusion criteria used for selection based on title, abstract or full text were : wrong population, wrong intervention, wrong outcome, wrong design, wrong key question, wrong age of population, wrong publication and duplicates. Sixty four articles were found . After a first selection based on title and abstract, 23 were selected and 41 excluded . After a second selection based on full text, 9 were selected and 14 excluded .

Critical Appraisal

KEY QUESTION 1 : MORTALITY REDUCTION

We found four SR: one published by Baker^{3,4}, one by ANAES, one by Armstrong⁶ one by Götzsche, and one HTA written by Deck for ETMIS. One RCT published by Moss⁹ was also found. This RCT published in 2006 and including 160.000 is the (seule) RCT focused on women between 40-49. Unfortunately, Baker, ANAES and Armstrong did not include this RCT, but the update of Baker made for USPTSF and written by Nelson¹⁰ did it. We selected finally the two SR and the HTA including Moss for critical appraisal.

KEY QUESTION 2: HARMS

We found reviews focused on overdiagnosis written by Biesheuvel¹¹ and Jorgensen¹².

OTHER QUESTIONS

Two papers published by Holmberg¹³ and Freedman¹⁴ and discussing the interpretation of evidence were found.

Additional evidence

For each question, the evidence – identified through the included SRs – was updated by searching Medline and CENTRAL after the search date of the SR. A combination of appropriate MeSH terms and free text words was used. The identified articles were selected based on the title and the abstract. For all eligible studies, the full-text was retrieved. In case no full-text was available, the study was not taken into account for the final recommendations. The quality of the retrieved RCTs was assessed by using the checklists of the Dutch Cochrane Centre (www.cochrane.nl).

Key question 1 : mortality reduction**Table 4: Search for additional RCTs**

Search questions	Benefit and harms of mammography screening (40-49 y)	
Note	Specific search for RCT's	
Date	27/04/2010	
Keywords	Breast neoplasms (MESH), mass screening (or early detection) (MESH), mammography (MESH)	
Medline (OVID): Filter RCT	<ol style="list-style-type: none"> 1 Randomized controlled trials/ (66083) 2 Randomized controlled trial.pt. (289038) 3 Random allocation/ (67885) 4 Double blind method/ (105956) 5 Single blind method/ (13834) 6 Clinical trial.pt. (460563) 7 exp clinical trial/ (606505) 8 or/1-7 (718664) 9 (clinic\$ adj trial\$).tw. (146686) 10 ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. (105209) 11 Placebos/ (28712) 12 Placebo\$.tw. (125428) 13 Randomly allocated.tw. (12231) 14 (allocated adj2 random).tw. (654) 15 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (312732) 16 8 or 15 (842155) 17 Case report.tw. (155883) 18 Letter.pt. (688664) 19 Historical article.pt. (263287) 20 Review of reported cases.pt. (0) 21 Review,multicase.pt. (0) 22 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (1098644) 23 16 not 22 (822810) 24 Breast/ or Breast Diseases/ (30717) 25 Neoplasms/ (216644) 26 24 and 25 (535) 27 (breast\$ adj5 neoplasm\$).tw. (1588) 28 (breast\$ adj5 cancer\$).tw. (135654) 29 (breast\$ adj5 carcin\$).tw. (31778) 30 (breast\$ adj5 tumo\$).tw. (23438) 31 (breast\$ adj5 metasta\$).tw. (16580) 32 (breast\$ adj5 malig\$).tw. (7361) 33 exp Breast Neoplasms/ (171606) 34 exp Carcinoma, Ductal, Breast/ (8460) 35 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 (207174) 36 mammography.mp. (23598) 37 screening.mp. (274211) 38 36 or 37 (288429) 39 23 and 35 and 38 (2326) 40 limit 39 to (yr="2008 -Current" and "all adult (19 plus years)" and (dutch or english or french)) (241) 41 from 40 keep 1-241 (241) 42 from 41 keep 1-241 (241) 	Medline (OVID): Filter RCT
CENTRAL	Breast neoplasms (MESH) and early detection (MESH) or mammography (MESH) (manual limit 2008-2010) in title , abstracts or key words	61
CENTRAL	Breast neoplasms (MESH) and mass screening (MESH) or mammography (MESH) in title , abstracts or key words ,(manual limit 2008-2010)	50 (7 not included in previous search)
Update	Total without duplicates	245

IN- AND EXCLUSION CRITERIA

We used the same criteria as described above. After a first selection based on title and abstract, 4 trials⁴⁵⁻⁴⁸ were selected and 241 excluded. After a second selection based on full text, none was selected.

Key question 2: harms

Table 5: Update of evidence found in SR and HTA

Search questions	Radiation harms of mammography screening (40-49 y)
Note	Update of HTA (ETMIS)
Date	03/05/2010
Keywords	Breast neoplasms, mammography/ adverse effects, mass screening/ adverse effects
Medline (OVID): Filter RCT	Case report.tw. (156081) 2 Letter.pt. (689184) 3 Historical article.pt. (263481) 4 Review of reported cases.pt. (0) 5 Review,multicase.pt. (0) 6 or/1-5 (1099551) 7 Breast/ or Breast Diseases/ (30731) 8 Neoplasms/ (216844) 9 7 and 8 (536) 10 exp Breast Neoplasms/ (171800) 11 (breast\$ adj5 neoplas\$.tw. (2557) 12 (breast\$ adj5 cancer\$.tw. (135752) 13 (breast\$ adj5 carcin\$.tw. (31777) 14 (breast\$ adj5 tumo\$.tw. (23441) 15 (breast\$ adj5 metasta\$.tw. (16582) 16 (breast\$ adj5 malig\$.tw. (7361) 17 exp Carcinoma, Ductal, Breast/ (8472) 18 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 (207367) 19 Mammography/ae [Adverse Effects] (517) 20 Mass Screening/ae [Adverse Effects] (325) 21 19 or 20 (763) 22 18 and 21 (443) 23 22 not 6 (379) 24 limit 23 to (yr="2005 -Current" and "all adult (19 plus years)" and (dutch or english or french)) (44) 25 from 24 keep 1-44 (44)

IN- AND EXCLUSION CRITERIA

We used the same criteria as described above. After a first selection based on title and abstract, five papers^{27, 28, 49-51} were selected and 39 excluded. After a second selection based on full text, two papers were retained^{27, 28}. Two others papers from Heyes were found by reference searching^{26, 52}.

QUALITY APPRAISAL OF SELECTED SR OR MA

Table 6: Quality appraisal of selected SR or MA

Reference of review		Nelson (USPTSF) ¹⁰	Götsche (Cochrane) ⁷				Deck (ETMIS) ⁸						
Interventie	mammography screening	Search : Dec 2008	Search : Nov 2008				?						
Controle behandeling	no mammog screening												
Name of appraiser	FRM												
		Ja	Nee	±	?	Ja	Nee	±	?	Ja	Nee	±	?
Methoden													
1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?		x				x				x			
2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?		x				x				x			
1. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?		x				x				x			
2. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?													
4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?					x	x					x		
3. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?		x				x							
4. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?					x	x							
6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?					x	x							
7. Is meta-analyse op een correcte manier uitgevoerd?						x							
Algemeen oordeel													
7. Zijn de resultaten van de systematische review valide en toepasbaar?		x				x							
8. Zijn de resultaten van de systematische review valide en toepasbaar?													
Toepasbaarheid													
9. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Belgische situatie?		x				x							
10. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Belgische situatie?													
11. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?													
Conclusie													
12. Conclusie met betrekking tot de systematische review													
RCT's of good or fair quality were included						excellente qualité méthodologique , résultats présentés en fonction de la qualité des études de base				Description de la SR attendue , doute sur qualité car Edinbourg inclus			

QUALITY APPRAISAL OF SELECTED HTA

Table 7: Quality appraisal of HTA review⁸

	Item	Yes	Partly	No
Preliminary				
1	Appropriate contact details for further information?	x		
2	Authors identified?	x		
3	Statement regarding conflict of interest?	x		
4	Statement on whether report externally reviewed?	x		
5	Short summary in non-technical language?	x		
Why?				
6	Reference to the question that is addressed and context of the assessment?	x		
7	Scope of the assessment specified?	x		
8	Description of the health technology?		x	
How?				
9	Details on sources of information?	x		
10	Information on selection of material for assessment?	x		
11	Information on basis for interpretation of selected data?		x	
What?				
12	Results of assessment clearly presented?	x		
13	Interpretation of the assessment results included?	x		
What then?				
14	Findings of the assessment discussed?	x		
15	Medico-legal implications considered?			x
16	Conclusions from assessment clearly stated?	x		
17	Suggestions for further action?	x		

RCTs included in MA

Quality appraisal of RCT's included in M-A is based on classification of Cochrane SR⁷. Götzsche classified RCT's as adequately randomised , suboptimally randomised or likely to be biased . As seen below, Götzsche and Nelson included the same studies, although Deck included the Edinburgh trial.

Table 8: Trials included in meta-analyses

SR	New York/ HIP 1963	Malmö I 1976	Malmö II 1978 (Nyström 2002)	Two county Kopparberg and Stergland	Edinburgh trial	Canada 1980 a (CNBSS)	Canada 1980 b	Stockholm trial (1981)	Göteborg 1982a	UK age Trial 1991 (Moss)
Götzsche 2009 ⁷	S.R	AR	SR	S.R.	Not AR and biased, OUT	AR	AR	SR	SR	A.R
Nelson 2009 ¹⁰	IN	IN	IN	IN	OUT	IN	IN	IN	IN	IN
Deck 2009 ⁸	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN

A.R = Adequately randomised , S.R = Suboptimally randomised,

APPENDIX 2 : EVIDENCE TABLES

KEY QUESTION 1 : BENEFIT

Key question 1a : specific mortality reduction for woman between 40-49y

Table 9: Evidence form systematic reviews and meta analysis (breast cancer mortality reduction in intervention group)

Study ID	Ref	Population	Intervention	Results of meta-analysis	Comments	Level of evidence
Nelson (Lit Search: Dec 2008)	¹⁰	Screening of 600 830 women from 40 until 49 y	Routine care	Follow up from 11y until 20y : RR: 0.85 (0.75, 0.96)	Based on 8 RCT's of fair quality (New York 1963, Malmo I and II, Two County 1978, Canada 1980, Stockholm 1980, Göteborg 1982, UK AGE trial 1991)	High
Götzsche (Lit Search: Nov 2008)	⁷	Screening of 600 830 women from 40 until 49Y	Routine care	Follow up 7 y : AR : RR: 0.94 (0.78, 1.14) SubR:RR: 0.81(0.63, 1.05) All : RR: 0.89(0.77, 1.04) Follow up 13 y : AR :RR: 0.87 (0.73, 1.03) Sub.R :RR: 0.80 (0.64, 0.98) All :RR: 0.84(0.73, 0.96)	Based on 8 RCT's ; 4 adequately randomised (A.R) : Canada 1980 a, Malmo and UK AGE trial 1991, 5 of 6 suboptimally randomised (Sub.R) : New York 1963, Kopparberg, Malm II, , Stockholm 1980, Göteborg 1982 , Stergtland	High

Adequately randomised = A.R, Suboptimally randomised = S.R

Table 10: Evidence form HTA review : Breast cancer screening among women aged 40 – 49 Relative risks (intention to treat) with confidence reported for each study together with the results of a stepwise meta-analysis and cumulative CI

Study ID	Relative risk	Confidence interval	Cumulative RR	Cumulative CI
UK Age Trial (UK)	0,83	(0,66-1,04)	0,83	(0,66-1,04)
NBSS-I (Canada)	0,97	(0,74-1,27)	0,89	(0,75-1,06)
Malmö (Sweden)		(0,58-1,77)	0,9	(0,76-1,06)
Stockholm (Sweden)	1,08	(0,54-2,17)	0,91	(0,77-1,07)
Göteborg (Sweden)	0,65	(0,40-1,05)	0,87	(0,75-1,02)
HIP (USA)	0,75	(0,50-1,11)	0,86	(0,74-0,99)
TCS (Sweden)	0,93	(0,63-1,36)	0,86	(0,75-0,99)
Edinburgh (UK)	0,75	(0,48-1,18)	0,85	(0,75-0,97)

Key question 1b : specific mortality reduction for woman participating between 40-49y

Table 11: Evidence form HTA review : Breast cancer screening among women aged 40 – 49 Crude RR and and RR adjusted following Cuzick (1997)²²

Study ID	Relative risk (crude, intention to treat)	Results of adjusted RR following the method of Cuzick	study
UK Age Trial (UK)	0,83	0,76	Moss et al., 2006
NBSS-1 (Canada)	0,97	n.d.	
Malmö (Sweden)	0,96	0,92	Andersson et al., 1988
Stockholm (Sweden)	1,08	n.d.	
Göteborg (Sweden)	0,65	0,56	Bjurstam et al., 2003
HIP (USA)	0,75	n.d.	
TCS (Sweden)	0,93	0,68	Cuzick et al., 1997
Edinburgh (UK)	0,75	n.d.	

Key question 1c : overall mortality reduction for woman between 40-49y

Table 12: Overall mortality reduction for woman between 40-49y (KCE table)

study ID	journal	patient characteristics	outcome	intervention	comparison intervention	rate outcome in intervention group	rate outcome in comparison group	relative effect	95% CI relative effect	sample size	n studies	based on studies
Gotzche & Nielsen	Cochrane review	Women < 50 years old	overall mortality	Breast cancer screening with mammography	no intervention	413/25214	413/25216	1.00	0.87, - 1.14	219324	3 studies	UK Age Trial (UK)
						176/3987	170/4067	1.06	0.86, - 1.30			NBSS-1 (Canada)
						960/53884	1975/106956	0.96	0.89, - 1.04			Malmö (Sweden)
							POOLED	0.98	0.92, - 1.04			

KEY QUESTION 2: HARMES

Key question 2a :Radiation

Table 14: Mortality induced by radiation (source: Deck 2009)⁸

Décès dus à la radiation : dépistage annuel de 1 000 femmes pendant 10 ans à partir de l'âge de 40 ans									
SOURCE	ESTIMATION PUBLIÉE	DÉCÈS VS DIAGNOSTICS	COHORTE	CLICHÉS PAR SEIN	MGY/CLICHÉ	INTERVALLE (ANS)	FACTEUR DE RÉDUCTION DE DOSE	DÉCÈS PAR 1 000 FEMMES	SOURCE DES DONNÉES SUR LE MODÈLE DE RADIATION
<i>Régime standard</i>	<i>Y original</i>	1	1 000	2	2,25	1	1	<i>Y ajusté</i>	<i>Voir la note.</i>
Law, 1995	31,6	0,5	1 000 000	1	1	3	2	0,43	NRPB
Andersson et Janzon, 1997	1	1	10 000	2	2	2	1	0,23	n.d.
Feig et Hendrick, 1997	8	1	100 000	1,6	2,5	1	1	0,09	LSS, Can. Tuberculosis Study; BEIR V
Mattsson <i>et al.</i> , 2000 (1)	5	1	100 000	1,5	1,5	1,5	1	0,15	Massachusetts Fluoroscopy Study
Mattsson <i>et al.</i> , 2000 (2)	24	1	100 000	1,5	1,5	1,5	1	0,72	Benign Breast Disease Study
Jung, 2001	13,3	1	100 000	2	2	1,67	1	0,25	BEIR V
Säbel <i>et al.</i> , 2001	0,009	0,3	100	2	1	10	1	0,61	Basé sur Jung, 1998
Law et Faulkner, 2001	116	0,5	1 000 000	2	1,825	10	1	0,72	Law, 1995; tableau 3, p. 40-44 + 45-49; NRPB
NHSBSP, 2003	15	0,3	1 000 000	1	1	10	2	0,41	NRPB, 1993; tableau 1, âge 45 ans
Berrington de Gonzalez et Reeves, 2005	0,5	1	1 000	2	2,25	1	1	0,50	Preston, 2002 (3 cohortes); tableau 1

Abréviations : BEIR: [Committee on the] Biological Effects of Ionizing Radiation (États-Unis); LSS: *LifeSpan Study* (Hiroshima); NHSBSP: National Health Service Breast Screening Programme; NRPB: National Radiation Protection Board (Royaume-Uni).

Note : Pour chaque étude, Y ajusté = Y original x le produit des rapports entre les facteurs de l'étude et le facteur correspondant du régime de dépistage standard.

Table 15: Evidence form HTA review

Study ID	Ref	Population	Intervention	Results	Comments	Level of evidence
Deck 2009	⁸	Annual screening between 40-49y; 2 views/breast, 2.225 mGY per view	Routine care	Risk of death for 1.000 women : Vary between 0.09 to 0.72 , mean : 0.41	Based on 10 study : Law 1995, Andersson 1997, Feig 1997, Mattson 2000 (1), Mattson 2000(2), Jung 2001, Säble 2001, Law 2001, NHSBSP 2003, Berrington 2005	Low ?

Table 16: Update of SR and HTA review

Study ID	Ref	Population	Intervention	Outcome	Comments
Law 2007	²⁸	NHSBSP	Estimation of DIR following age	Age : 40-44 DIR : 16-13 (EAR : 25, EER : 13) Age : 45-49 DIR : 27-24 (EAR : 56, EER : 25)	
Heyes 2004	²⁶	Cells in vitro, immortalized human cell line (CGLI)	Comparison of : (a) an atomic bomb simulation spectrum and (b) 2.2 MeV electrons from a strontium-90/yttrium-90 (90Sr/90Y) radioactive source comparable to mammography irradiation	Relative biological effectiveness (RBE(M)) of 4.42 +/- 2.02 was observed for neoplastic transformation by mammography.	
Heyes 2006	²⁷	NHSBSP, number of breast cancer induced is based on Law 2002	Estimation of DIR following some RBE values	If RBE = 1 , DIR <100 only for women < 55 y (Law) If RBE = 2, DIR <100 only for women < 65 y If RBE > 2, all values of DIR <100	

Key question 2b :False positive and negative results

Table 17: False positive and false negative mammography results (KCE table)

Review	Study	Type of study	Findings	Range
Nelson 2009	Mushlin et al, 1998	meta- analysis	probability of false positive screening per screening	0,9 % to 6,5 %
	Olivotto et al, 1998 Hofvind et al, 2004 Elmore et al, 1998	observational	cumulative probability of false positive screening result for women in general over 10 years of screening	21 % to 49 %
	Elmore et al, 1998	observational	cumulative probability of false positive screening result for women aged 40-49	up to 56 %
	BCSC*	routine data	probability per screening round of false positive screening result for women aged 40-49	9.78 %
			probability per screening round that additional imaging is needed for women aged 40-49	8,66%
probability per screening round of a False-negative mammography result for women aged 40-49			0,10%	
Probability that biopsy is needed for women aged 40-49			0,93%	
Patients undergoing mammography to diagnose 1 case of invasive breast cancer for women aged 40-49	556			
Patients undergoing additional imaging to diagnose 1 case of invasive breast cancer for women aged 40-49	47			
Patients undergoing biopsy to diagnose 1 case of invasive breast cancer for women aged 40-49	5			
Gotzsche & Nielsen	Elmore et al, 1998	observational	cumulative probability of false positive screening result for women in general over 10 years of screening	49%
			cumulative probability of a bioptie for women in general over 10 years of screening	19%
			increase in false positive rates in one screening round over a 7 years period	from 4 % to 7 %
	Smith - Bindtman 2003	observational	probability per screening round of false positive screening result for women aged 50-54 in USA	13 to 14 %
			probability per screening round of false positive screening result for women aged 50-54 in UK	8%
	Hofvind et al, 2004	observational	cumulative probability of false positive screening result for women in general over 10 years of screening	21%

*BCSC breast cancer surveillance consortium (USA)

Key question 2c : Overdiagnosis and overtreatment

Table 18: Overdiagnosis and overtreatment : conclusions of the 3 reviews (KCE table)

Review	Study	Type of study	Findings	Range	Remarks
Nelson 2009	Moss, 2005	review of RCT	the absolute excess cumulative incidence of invasive and in situ breast cancer attributed to overdiagnosis among women randomly assigned to screening mammography	0.07 to 0.73 per 1000 woman-years	
	Paci et al, 2006 Olsen et al, 2006 Duffy et al, 2005	Modelled estimations	Rates of overdiagnosis'	less than 1%	The author probably means proportion.
	Zahl et al, 2004	Modelled estimations	Rates of overdiagnosis'	30%	
	De Koning et al, 2006	Modelled estimations	Rates of overdiagnosis'	Between 1 and 10 %	
Shapiro 1977; Shapiro 1982; Shapiro 1989).	Review	The level of overdiagnosis and overtreatment in the trials that did not introduce early screening in the control group, a	30%		
Gotzsche & Nielsen	(Barratt 2005; Douek 2003; Fletcher 2003; Gøtzsche 2004; Jonsson 2005; Ries 2002; WHO 2002, Zahl 2004	Observational studies	Incidence increases of reported for Australia, Finland, Norway, Sweden, UK and USA	40% to 60%	
	Paci et al, 2004	?	Proportion of overdiagnosed cases	5%	
	Olsen et al, 2003	?	no overdiagnosis		
	jorgensen 2009	systematic review	overdiagnosis, adjusted for decreases in incidence for invasive cancer	35%	
			overdiagnosis, adjusted for decreases in incidence for invasive cancer, with carcinoma in situ included	52%	
Deck. 2009 (ETMIS)	Zackrisson et al., 2006 Biesheuvel et al., 2007		Proportion of overdiagnosed cases for invasive cancer	5 - 50 %	Unclear where Deck bases the estimations, labeled 'reasonable on
			Proportion of overdiagnosed cases for invasive cancer, in the less biased studies	10 - 20 %	
	Zackrisson et al., 2006 Gotzsche, 2006		Proportion of overdiagnosed cases for cancers in situ	10%	
			Proportion of overdiagnosed cases for cancers in situ	30%	
	Deck		estimated anual incidence of overdiagnosis in women between 40 - 49 in Quebec	3.7 per 1000 women years.	

Table 19 a and b : Overdiagnosis and overtreatment : reviews made by Jørgensen and Biesheuvel ^{11, 12} (KCE table)

jorgensen & Gotzsche 2009	systematic review of observational studies, metaanalysis + modelling	modelled risk ratios		I2 was 59%, this may reflect more the large sample sizes in the individual studies.
		England and Wales	1.57 (1.53 to 1.61)	
		Manitoba, Canada	1.44 (1.25 to 1.65)	
		New South Wales, Australia	1.53 (1.44 to 1.63)	
		Sweden	1.46 (1.40 to 1.52)	
		Norway	1.52 (1.36 to 1.70)	
Overall (pooled analysis)	1.52 (1.46 to 1.58)			

Type of study	Study	agegroup	estimations of overdetection as reported by primary authors (CI)	recalculated by reviewer as %	Remarks
estimates of overdetection in included studies using the cumulative-incidence method					
RCT	Malmö (Moss)	45-69	ARD: 0.50 (0.18-0.81) per 1000 women years	23.6	ARD: absolute risk difference
RCT	Malmö (Götzsche)	45-69	RR: 1.32 (1.17-1.49)	32.0	RR: relative risk
RCT	Canada 1 (Moss)	40-49		7.1	considered by reviewer as least biased estimate
RCT	Canada 1 (Götzsche)	40-49	RR: 1.30 (1.13-1.50)	30.0	Different calculations in the review of Moss, 2005 or Götzsche, 2004
RCT	Canada 2 (Moss)	50-59	ARD: 0.04 (-0.22 to 0.31) per 1000 women years	1.7	
RCT	Canada 2 (Götzsche)	50-59	RR: 1.26 (1.10-1.44)	25.9	
RCT	Stockholm (Moss)	40-64	ARD: -0.04 (-0.18-0.10) per 1000 women years	-4.7	
RCT	Stockholm (Götzsche)	40-64	RR: 1.49 (1.23-1.80)	49.0	
RCT	Gothenburg (Moss)	39-59	ARD: -0.17 (-0.42 to -0.08) per 1000 women years	-10.0	
RCT	Gothenburg (Götzsche)	39-49	RR: 1.13 (0.90-1.41)	13.0	
RCT	Two County(Moss)	40-74	ARD: -0.13 (-0.29 to 0.04) per 1000 women years	-5.1	
RCT	Two County (Götzsche)	40-74	RR: 1.33 (1.22-1.45)	32.8	
RCT	Health Insurance Plan (Moss)	40-64	ARD: 0.09 (-0.24 to 0.39) per 1000 women years	4.6	
RCT	Edinburgh(Moss)	45-64	ARD: 0.11 (-0.15 to 0.38) per 1000 women years	5.7	
RCT	Zackrisson et al (Sweden)	45-54 55-69 45-69	RR: 1.08 (0.99-1.17) RR: 1.07 (0.96-1.18) RR: 1.07 (0.99-1.17)	8.0 7.0 7.0	considered by reviewer as least biased estimate
RCT	Peeters et al (Netherlands)	35-44 45-54 55-64 >65 ≥35	RR: 1.08 RR: 1.41 RR: 1.19 RR: 0.87 RR: 1.11	8.0 41.0 19.0 -13.0 11.0	
population based programme	Paci et al (Italy)	50-84	RR: 1.02 (0.98-1.06)	2.0	period 1990-1999
population based programme	Paci et al (Italy)	50-54 55-59 60-64 65-69 70-74 50-74	RR: 107.4% (102-1.3) RR: 99.4% (94-105) RR: 100.7% (96-106) RR: 105.7% (101-111) RR: 109.7% (105-115) RR: 104.6% (102-107)	7.4 -0.6 0.7 5.7 9.7 4.6	period 1990-1999
estimates of overdetection in included studies using the incidence rate method					
	Zahl et al (Sweden)	50-69 70-74 75-78	1.45 (1.41-1.49) 1.01 (0.96-1.05) 0.88 (0.84-0.92)	45 1 -12	
	Zahl et al (Norway)	50-69 70-74	1.56 (1.42-1.73) 0.89 (0.70-1.12)	56 -11	
	Jonsson et al (Sweden)	40-49 50-59 60-69 70-74	1.22 (0.99-1.51) 1.54 (1.34-1.78) 1.62 (1.43-1.84) 1.84 (1.50-2.24)	22 54 62 84	
	Jonsson et al (Sweden)	40-49 50-59 60-69 70-74	0.96 (0.77-1.21) 1.54 (1.33-1.79) 1.21 (1.04-1.41) 1.03 (0.82-1.30)	-4 54 21 3	considered by reviewer as least biased estimate

APPENDIX 3: DESCRIPTION OF METHODS

Method of Cuzick

This method of analysis is used for estimating the magnitude of a treatment effect among compliers in a clinical trial which is asymptotically unbiased and respects the randomization. The approach is valid even when compliers have a different baseline risk than non-compliers. Adjustments for contamination (use of the treatment by individuals in the control arm) are also developed. When the baseline failure rates in non-compliers and contaminators are the same as those who accept their allocated treatment, the method produces larger treatment effects than an 'intent-to-treat' analysis, but the confidence limits are also wider, and (even without this assumption) asymptotically the efficiencies are the same. In addition to providing a better estimate of the true effect of a treatment in compliers, the method also provides a more realistic confidence interval, which can be especially important for trials aimed at showing the equivalence of two treatments. In this case the intent-to-treat analysis can give unrealistically narrow confidence intervals if substantial numbers of patients elect to have the treatment they were not randomized to receive²².

Limits of the method: Cuzick adjusted the RR using the mortality rate in the non responders. No statistical inference around this adjusted RR's is done, but uncertainty around the estimate is high due to the fact that the mortality rate in the non responders is based on limited data. Treating this simulations as point estimates is therefore misleading.

Length time bias

The **length time bias** is a bias in medical studies associated with how long a tumor takes to grow. Faster-growing tumors are more likely to be missed than slower ones, and have a poorer prognosis. Since slower-growing tumors are more likely to be detected, this presents a bias in the resulting data that estimates a better prognosis than the actual prognosis.

Lead time bias

Lead time is the length of time between the detection of a disease (usually based on new, experimental criteria) and its usual clinical presentation and diagnosis (based on traditional criteria).

Lead time bias is the bias that occurs when two tests for a disease are compared, and one test (the new, experimental one) diagnoses the disease earlier, but there is no effect on the outcome of the disease-- it may appear that the test prolonged survival, when in fact it only resulted in earlier diagnosis when compared to traditional methods. It is an important factor when evaluating the effectiveness of a specific test.

Cumulative-incidence method

In this method the cumulative incidence among a group of women who are screened, for example, from age 50 years to 68 years is compared with the cumulative incidence in an unscreened group over the same time period. Because the incidence rate of breast cancer dips in the several years after screening stops due to the lead-time effect of screening, the surveillance of breast cancers in both groups should continue for at least several years after screening ends. If there is no overdetection, the cumulative incidence after this time will be identical in the two groups. If there is overdetection due to screening there will be an excess of cases of breast cancer in the screened group compared with the unscreened group after this time. As with the incidence-rate method, the cumulative incidence in the unscreened population can be observed or estimated. This method will include any overdetection associated with both prevalent cancers (in initial screening rounds) and incident cancers (in subsequent rounds). For this reason the cumulative-incidence method is theoretically a more robust method for the estimation of overdetection than the incidence-rate method¹¹.

Incidence-rate method

Investigators can compare the average annual incidence of breast cancer in a specified age group over a certain period in screened women with that in unscreened women of the same age. When over-detection is not present there will be no difference in incidence (apart from a difference due to lead time, see below). However, increased incidence in the screened group after adjustment for lead time shows over-detection. The incidence in screened women is simply observed in the screened population. The incidence rate in unscreened women can be observed, as in the control group of a randomised trial, or it can be estimated on the basis of the incidence before screening or in other populations not offered screening ¹¹.

APPENDIX 4: BELGIAN DATA

Table 20 : Invasive breast cancer and in situ breast cancer amongst women aged 40-49, observed and estimated incidence rate / 100.000 women per year in Flanders (Belgium) (1999-2006)

Year	Invasive breast cancer		DCIS	
	observed	estimated (poisson)	observed	estimated (poisson)
1999	194,9	197,3	22,1	22,1
2000	202,6	199,7	22,2	22,8
2001	215,6	202,1	24,8	23,6
2002	186,6	204,6	23,0	24,4
2003	207,2	207,0	27,3	25,3
2004	208,1	209,6	24,7	26,1
2005	217,7	212,1	26,2	27,0
2006	214,1	214,7	28,8	28,0

Breast cancer (age group 40 - 49) : observed and estimated specific mortality rate / 100 000 women per year in Flanders (Belgium) (1999-2006)

Year	observed	estimated (poisson)
1999	30,8	30,3
2000	32,2	28,6
2001	27,8	27,1
2002	20,4	25,6
2003	22,2	24,2
2004	24,9	22,9
2005	19,6	21,6
2006	20,0	20,4
2007	22,1	19,3

Table 21: Evolution of mammography alone and in combination with echography in time amongst women 40 - 49 (Belgium) (%) (2002-2008)

year	% mammography	% mammography + echography	% mammography alone
2002	19,1	16,6	2,5
2003	19,2	16,6	2,5
2004	19,2	17,1	2,0
2005	21,1	18,6	2,5
2006	20,7	18,3	2,4
2007	21,3	19,1	2,2
2008	21,4	19,3	2,1

450096	Mammography	mammografie
450100	Mammography	mammografie
460132	Echography	echografie
460143	Echography	echografie

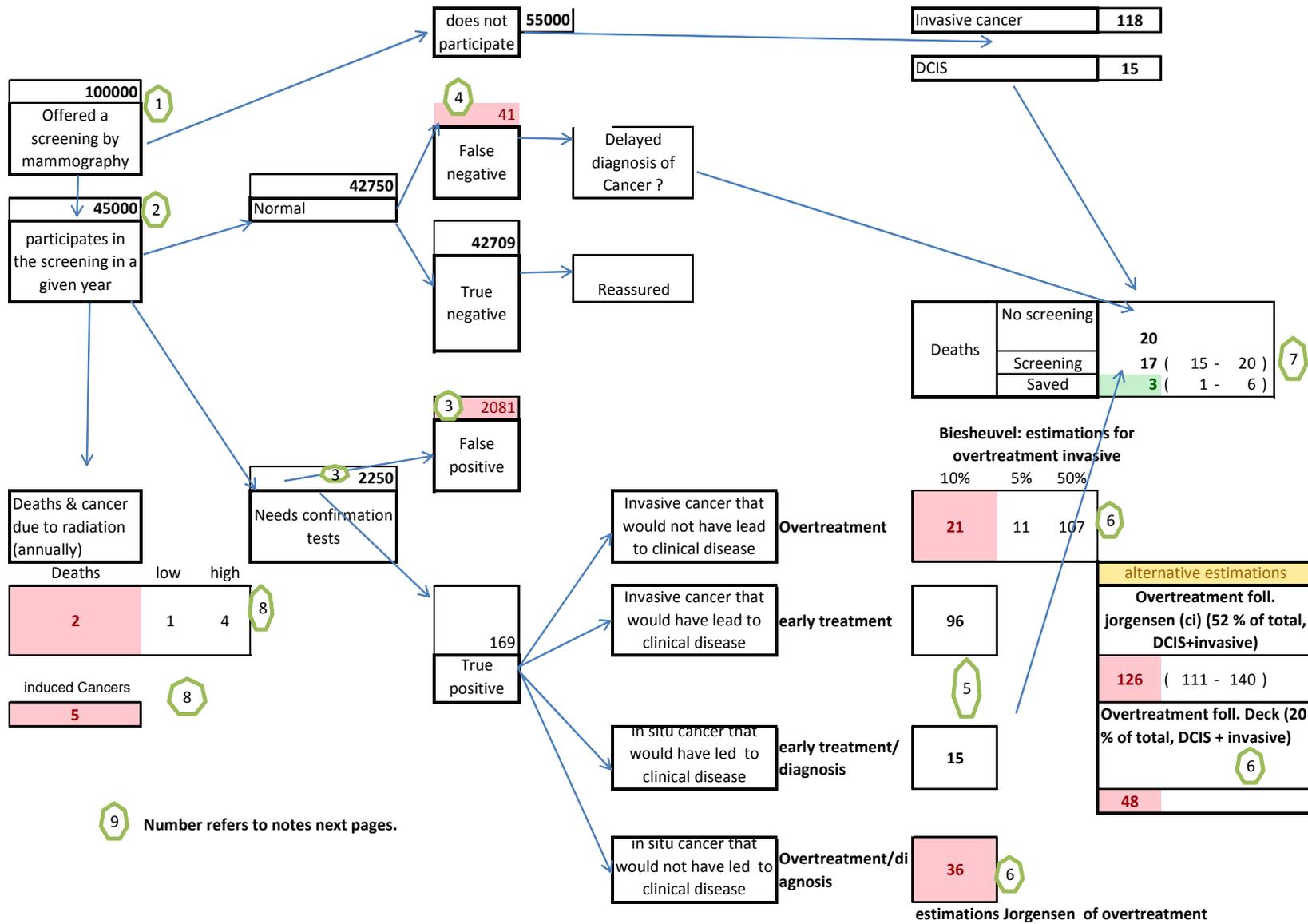
Table 22 : Evolution of interventions in time amongst women 40 - 49 (Belgium) per 100 000 women (2002-2008).

Row Labels	Biopsy	Fine needle aspiration	Halsted	mastectomy	partial mastectomy	tumor removal
2002	51	1094	20	31	107	215
2003	45	1111	15	35	116	187
2004	80	1204	25	50	100	220
2005	74	1085	5	50	149	178
2006	40	1077	15	15	84	133
2007	59	1270	20	25	89	212
2008	74	1161	20	30	119	198

227091	Biopsy	Biopsie
227102	Biopsy	Biopsie
355670	Fine needle aspiration	Ponctions+cytologie
355681	Fine needle aspiration	Ponctions+cytologie
226973	Halsted/Pathey	
226984	Halsted/Pathey	
227010	mastectomy	
227021	mastectomy	
227032	tumor removal	
227043	tumor removal	
227054	partial mammectomy	
227065	partial mammectomy	
227091	biopsy incision	
227102	biopsy incision	
355670	punction	
355681	punction	

355681	Ponction de la glande mammaire pour examen cytologique ou injection
226951	Ingreep volgens Urban
226962	Ingreep volgens Urban
226973	Ingreep volgens Halsted of Pattey met ex tempore pathologisch-anatomisch onderzoek
226984	Ingreep volgens Halsted of Pattey met ex tempore pathologisch-anatomisch onderzoek
227010	Verwijderen van een gezwel uit de weke weefsels boven de spierfascia maar met volledige resectie van het orgaan waarin het gezwel is gelegen
227021	Verwijderen van een gezwel uit de weke weefsels boven de spierfascia maar met volledige resectie van het orgaan waarin het gezwel is gelegen
227032	Verwijderen van een gezwel of cyste uit de borstklier
227043	Verwijderen van een gezwel of cyste uit de borstklier
227054	Gedeeltelijke mammelectomie of tumorectomie, geassocieerd met een curage van de okselklieren
227065	Gedeeltelijke mammelectomie of tumorectomie, geassocieerd met een curage van de okselklieren
227091	Incisie voor biopsie van de borstklier
227102	Incisie voor biopsie van de borstklier
355670	Punctie van de borstklier voor cytologisch onderzoek of inspuiting
355681	Punctie van de borstklier voor cytologisch onderzoek of inspuiting

Table 23 : Simulation of the effects of offering screening for Belgium



1	100 000 women offered screening	
2	Proportion of women that partipates in the screening	
	Moss et al. 2006	45%
3	Proportion false positives	
	european norms for mammography screening	5%
4	proportion false negatives	
	expert opinion	sensitivity 70%
5	Estimated incidences for belgium in 2006	
	DCIS	28/100000
	invasive cancer	214/100000
6	Overdiagnosis	
	<u>Invasive cancer</u>	
	Zackrisson et al., 2006	5 - 50 %
	Biesheuvel et al., 2007	10 - 20 %
	<u>In situ cancer</u>	
	Jorgensen	17%
	<u>ALL (in situ + invasive)</u>	
	Jorgensen	1.52 (1.46 to 1.58) meaning 52 % overdiagnosis
	Deck	1.2 meaning 20 % overdiagnosis
7	Program effect	
	Mortality (Belgium)	20,4/100000
	Götzsche	RR 0,84 (ci 0,73 - 0,96)
8	Radiation	
	<u>Deaths</u>	
	Deck	41/100000 over 10 years (range : 9 to 72)
	<u>Induced cancers</u>	
	Law	116/1000000 over 10 years

All figures are reported for one round, there were information was reported in the literature over a 10 year period effects were adjusted accordingly assuming that risks were spread evenly over the 10 years. We discuss the different assumptions used in the simulation.



The numbers correspond to the numbers in the green boxes such as this one

1. 100 000 women offered screening.
2. In the UK AGE trial Moss et al reported an average of 4.5 screenings done over a period of 10 women years. Based on this we assume that 45 % will participate each year.
3. Proportion of women with a positive screening result needing some form of confirmation test. After discussion with experts it became clear that it is difficult to know what the exact burden of this is in Belgium, given the fact that in the reported statistics in Belgium no distinction is made between screening mammography and other. It also not clear what confirmation tests are typically done in a screening context in Belgium. Therefore we choose the European norm of 5 %, knowing that this is more a target than a reality. The highest estimations (e.g. Nelson, 9.8, see table) are overestimations in the Belgian context given the fact that the total proportion of women needing confirmation is lower (screening and symptomatic-). This may be partly due to the fact that in Belgium mammography and echography is done in parallel. To estimate the number of false positives we simply subtracted the estimation of the number of confirmed cases from the number of women with a positive screening result.
4. False negatives. This is very difficult to estimate due to the large variation in the literature. It may be lower in Belgium due to the systematic use of echography in parallel. We used the estimation after discussin with experts of 70 %. This is consistent with the estimations put forward in the review Humphrey et al, (the review of Nelson et al. is an update of this review), ranging from 70 to 95 % for all agegroups but stating that sensitivity is lower in the agegroup 40 - 49.
5. Baseline incidences: we spread the incident cancers proportionally out between participating and non participating women
 - a. Invasive cancers. We used the estimation (Poisson interpolation) for 2006 based on the data of the cancer registry. Part of these would not be found however by the screening, as participation is typically only around 45 %
 - b. In situ cancer. We used the estimation (Poisson interpolation) for 2006 based on the data of the cancer registry. However, it is difficult to know what proportion would actually have evolved. Part of these would not be found however by the screening, as participation is typically only around 45 %.
6. Overdiagnosis: as it is one of the most important parameters in the discussion we put different scenarios.
 - a. the most conservative estimation is put forward by Biesheuvel et al at 10 %. So we assume in this scenario that 10 % of the observed invasive cancers would be added and would be overdiagnosed. However, this needs to be complemented by the overdiagnosis due to DCIS, as these are not included. For this we used the estimation of Jorgensen of 17 %. The estimation for DCIS is not very robust, moreover, it is not clear how DCIS is typically managed in Belgium and therefore what the consequences are.
 - b. Jorgensen put forward a global figure of 52 % and Deck of 20 % global overdiagnosis, DCIS + invasive. We put these estimations in a separate box.

7. Impact of the program on specific mortality. All reviewers and the UK AGE study put forward a similar reduction, we choose the estimation from Götzsche with its CI. We used a Poisson interpolation of the specific mortality figures coming from the cancer registry for 2006, the last available, as base for the reduction. There is already some opportunistic screening ongoing in that year, but this was also the case in most studies where the estimation of the reduction was based on.
8. We used the estimations of Deck to estimate the number of deaths related to radiation and the estimations of law 2001 to estimate the number of cancers related radiation. Uncertainty about this two parameters is extremely high however and it is unclear in what degree radiation related deaths are taken into account in the estimations of reductions in mortality based on RCT's, as there cancers may occur late and fall outside the typical follow up period of the RCT's. They may at least partly offset the gains of the program.

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Last, editor. Dictionnaire d'épidémiologie. Canada: EDISEM; 2004.
2. Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Dépistage du cancer du sein. Report. Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE); 2005 Avril. KCE reports 11B (D/2005/10.273/06) Available from: <http://kce.fgov.be/Download.aspx?ID=98>
3. Baker S, Wall M, Bloomfield A. Breast cancer screening for women aged 40 to 49 years--what does the evidence mean for New Zealand? *N Z Med J.* 2005;118(1221):U1628.
4. Baker S, Wall M, Bloomfield A. What does the evidence mean for New Zealand? *New Zealand Med. J.* 2005;118(1221).
5. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Opportunité d'étendre le programme national de dépistage du cancer du sein aux femmes âgées de 40 à 49 ans : actualisation. Paris: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES); 2004. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272309/opportunite-detendre-le-programme-national-de-depistage-du-cancer-du-sein-aux-femmes-agees-de-40-a-49-ans
6. 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):516-26.
7. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD001877.
8. Deck W. Mammographie de dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans : mise à jour. Report. Québec: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS); 2009. Vol. 5 : No 8 Available from: http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/phpwcms_filestorage/9206a8b1789823fdb3c9c163d94e388c.pdf
9. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9552):2053-60.
10. 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. *Annals of Internal Medicine.* 2009;151(10):727-37.
11. 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):1129-38.
12. Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *Bmj.* 2009;339.
13. Holmberg L, Duffy SW, Yen AMF, Tabar L, Vitak B, Nystrom L, et al. Differences in endpoints between the Swedish W-E (two county) trial of mammographic screening and the Swedish overview: methodological consequences. *J Med Screen.* 2009;16(2):73-80.
14. Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol.* 2004;33(1):43-55.
15. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997(22):27-30.
16. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ.* 1988;297(6654):943-8.
17. Tabar L, Dean PB, Kaufman CS, Duffy SW, Chen HH. A new era in the diagnosis of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2000;9(2):233-77.
18. Larsson LG, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabar L, et al. Updated overview of the Swedish Randomized Trials on Breast Cancer Screening with Mammography: age group 40-49 at randomization. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997(22):57-61.
19. Bjurstam N, Bjorneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nystrom L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer.* 2003;97(10):2387-96.

20. 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):305-12.
21. 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):1903-8.
22. Cuzick J, Edwards R, Segnan N. Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials. *Stat Med.* 1997;16(9):1017-29.
23. 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):909-19.
24. Amis ES, Jr., Butler PF, Applegate KE, Birnbaum SB, Brateman LF, Hevezi JM, et al. American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *J Am Coll Radiol.* 2007;4(5):272-84.
25. Berrington de Gonzalez A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer.* 2005;93(5):590-6.
26. Heyes GJ, Mill AJ. The neoplastic transformation potential of mammography X rays and atomic bomb spectrum radiation. *Radiat Res.* 2004;162(2):120-7.
27. Heyes GJ, Mill AJ, Charles MW. Enhanced biological effectiveness of low energy X-rays and implications for the UK breast screening programme. *Br J Radiol.* 2006;79(939):195-200.
28. Law J, Faulkner K, Young KC. Risk factors for induction of breast cancer by X-rays and their implications for breast screening. *Br J Radiol.* 2007;80(952):261-6.
29. Law J, Faulkner K. Concerning the relationship between benefit and radiation risk, and cancers detected and induced, in a breast screening programme. *Br J Radiol.* 2002;75(896):678-84.
30. Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, 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):347-60.
31. Elmore JG, Barton MB, Moceri 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):1089-96.
32. 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):689-92.
33. Cancer IAfRo. Breast cancer screening. Oxford. UK: 2002. Oxford University Press
34. Moss S. Overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5):230-4.
35. Zahl P-H, Jorgensen KJ, Maehlen J, Gotzsche PC. Biases in estimates of overdiagnosis due to mammography screening. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):199-201; author reply -2.
36. Barchielli A, Paci E, Giorgi D. Recent trends of in situ carcinoma of the breast and mammographic screening in the Florence area, Italy. *Cancer Causes Control.* 1999;10(4):313-7.
37. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA.* 1996;275(12):913-8.
38. Dixon JM. Breast screening has increased the number of mastectomies. *Breast Cancer Res.* 2009;11 Suppl 3:S19.
39. Maass N, Alkasi O, Bauer M, Jonat W, Souchon R, Meinhold-Heerlein I. Actual management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(5):699-705.
40. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(20):1546-54.
41. ECO/OEC Lyon;c 2009 [cited 05/25/2010]. Database of European Cancer Observatory Observatoire Européen du Cancer

42. Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1187-94.
43. Tubiana M. [Benefits and limitations of mass screening. The natural history of breast cancer]. *Bull Acad Natl Med.* 1998;182(8):1593-610; discussion 610-1.
44. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):170-8.
45. Berg WA. Benefits of screening mammography. *JAMA.* 2010;303(2):168-9.
46. Hiatt RA, Pasick RJ, Stewart S, Bloom J, Davis P, Gardiner P, et al. Cancer screening for underserved women: The breast and cervical cancer intervention study. 2008;American Association for Cancer Research Inc.. 17(8):1945-9.
47. Kalager M, Haldorsen T, Bretthauer M, Hoff G, Thoresen SO, Adami HO. Improved breast cancer survival following introduction of an organized mammography screening program among both screened and unscreened women: a population-based cohort study. 2009;11(4):R44.
48. Perez-Fidalgo JA, Miranda J, Chirivella I, Ibanez J, Bermejo B, Pons C, et al. Impact of a mammography screening programme on the breast cancer population of the Region of Valencia (Spain). *Clin Transl Oncol.* 2008;10(11):745-52.
49. Golubicic I, Borojevic N, Pavlovic T. Risk factors for breast cancer: is ionizing radiation among them? *J.* 2008;13(4):487-94.
50. Harris R. Effectiveness: the next question for breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1021-3.
51. Law J, Faulkner K. Radiation benefit and risk at the assessment stage of the UK Breast Screening Programme. *Br J Radiol.* 2006;79(942):479-82.
52. Heyes GJ, Mill AJ, Charles MW. Mammography-oncogenecity at low doses. *J Radiol Prot.* 2009;29(2A):A123-32.

This page is left intentionally blank.

KCE reports

1. Efficacité et rentabilité des thérapies de sevrage tabagique. D/2004/10.273/2.
2. Etude relative aux coûts potentiels liés à une éventuelle modification des règles du droit de la responsabilité médicale (Phase I). D/2004/10.273/4.
3. Utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier dans le cas de la pyélonéphrite aiguë. D/2004/10.273/6.
4. Leucoréduction. Une mesure envisageable dans le cadre de la politique nationale de sécurité des transfusions sanguines. D/2004/10.273/8.
5. Evaluation des risques préopératoires. D/2004/10.273/10.
6. Recommandation nationale relative aux soins prénatals: Une base pour un itinéraire clinique de suivi de grossesses. D/2004/10.273/14.
7. Validation du rapport de la Commission d'examen du sous financement des hôpitaux. D/2004/10.273/12.
8. Systèmes de financement des médicaments hospitaliers: étude descriptive de certains pays européens et du Canada. D/2004/10.273/16.
9. Feedback: évaluation de l'impact et des barrières à l'implémentation – Rapport de recherche: partie I. D/2005/10.273/02.
10. Le coût des prothèses dentaires. D/2005/10.273/04.
11. Dépistage du cancer du sein. D/2005/10.273/06.
12. Etude d'une méthode de financement alternative pour le sang et les dérivés sanguins labiles dans les hôpitaux. D/2005/10.273/08.
13. Traitement endovasculaire de la sténose carotidienne. D/2005/10.273/10.
14. Variations des pratiques médicales hospitalières en cas d'infarctus aigu du myocarde en Belgique. D/2005/10.273/12
15. Evolution des dépenses de santé. D/2005/10.273/14.
16. Etude relative aux coûts potentiels liés à une éventuelle modification des règles du droit de la responsabilité médicale. Phase II : développement d'un modèle actuariel et premières estimations. D/2005/10.273/16.
17. Evaluation des montants de référence. D/2005/10.273/18.
18. Utilisation des itinéraires cliniques et guides de bonne pratique afin de déterminer de manière prospective les honoraires des médecins hospitaliers: plus facile à dire qu'à faire.. D/2005/10.273/20
19. Evaluation de l'impact d'une contribution personnelle forfaitaire sur le recours au service d'urgences. D/2005/10.273/22.
20. HTA Diagnostic Moléculaire en Belgique. D/2005/10.273/24, D/2005/10.273/26.
21. HTA Matériel de Stomie en Belgique. D/2005/10.273.28.
22. HTA Tomographie par Emission de Positrons en Belgique. D/2005/10.273/30.
23. HTA Le traitement électif endovasculaire de l'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA). D/2005/10.273.33.
24. L'emploi des peptides natriurétiques dans l'approche diagnostique des patients présentant une suspicion de décompensation cardiaque. D/2005/10.273.35
25. Endoscopie par capsule. D2006/10.273.02.
26. Aspects médico-légaux des recommandations de bonne pratique médicale. D2006/10.273/06.
27. Qualité et organisation des soins du diabète de type 2. D2006/10.273/08.
28. Recommandations provisoires pour les évaluations pharmacoéconomiques en Belgique. D2006/10.273/11.
29. Recommandations nationales Collège d'oncologie : A. cadre général pour un manuel d'oncologie B. base scientifique pour itinéraires cliniques de diagnostic et traitement, cancer colorectal et cancer du testicule. D2006/10.273/13.
30. Inventaire des bases de données de soins de santé. D2006/10.273/15.
31. Health Technology Assessment : l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate. D2006/10.273/18.
32. Feedback: évaluation de l'impact et des barrières à l'implémentation - Rapport de recherche: partie II. D2006/10.273/20.
33. Effets et coûts de la vaccination des enfants Belges au moyen du vaccin conjugué antipneumococcique. D2006/10.273/22.
34. Trastuzumab pour les stades précoces du cancer du sein. D2006/10.273/24.

35. Etude relative aux coûts potentiels liés à une éventuelle modification des règles du droit de la responsabilité médicale – Phase III : affinement des estimations. D/2006/10.273/27.
36. Traitement pharmacologique et chirurgical de l'obésité. Prise en charge résidentielle des enfants sévèrement obèses en Belgique. D/2006/10.273/29.
37. Health Technology Assessment Imagerie par Résonance Magnétique. D/2006/10.273/33.
38. Dépistage du cancer du col de l'utérus et recherche du Papillomavirus humain (HPV). D/2006/10.273/36
39. Evaluation rapide de technologies émergentes s'appliquant à la colonne vertébrale : remplacement de disque intervertébral et vertébro/cyphoplastie par ballonnet. D/2006/10.273/39.
40. Etat fonctionnel du patient: un instrument potentiel pour le remboursement de la kinésithérapie en Belgique? D/2006/10.273/41.
41. Indicateurs de qualité cliniques. D/2006/10.273/44.
42. Etude des disparités de la chirurgie élektive en Belgique. D/2006/10.273/46.
43. Mise à jour de recommandations de bonne pratique existantes. D/2006/10.273/49.
44. Procédure d'évaluation des dispositifs médicaux émergents. D/2006/10.273/51.
45. HTA Dépistage du Cancer Colorectal : état des lieux scientifique et impact budgétaire pour la Belgique. D/2006/10.273/54.
46. Health Technology Assessment. Polysomnographie et monitoring à domicile des nourrissons en prévention de la mort subite. D/2006/10.273/60.
47. L'utilisation des médicaments dans les maisons de repos et les maisons de repos et de soins Belges. D/2006/10.273/62
48. Lombalgie chronique. D/2006/10.273/64.
49. Médicaments antiviraux en cas de grippe saisonnière et pandémique. Revue de littérature et recommandations de bonne pratique. D/2006/10.273/66.
50. Contributions personnelles en matière de soins de santé en Belgique. L'impact des suppléments. D/2006/10.273/69.
51. Besoin de soins chroniques des personnes âgées de 18 à 65 ans et atteintes de lésions cérébrales acquises. D/2007/10.273/02.
52. Rapid Assessment: Prévention cardiovasculaire primaire dans la pratique du médecin généraliste en Belgique. D/2007/10.273/04.
53. Financement des soins Infirmiers Hospitaliers. D/2007/10 273/06
54. Vaccination des nourrissons contre le rotavirus en Belgique. Analyse coût-efficacité
55. Valeur en termes de données probantes des informations écrites de l'industrie pharmaceutique destinées aux médecins généralistes. D/2007/10.273/13
56. Matériel orthopédique en Belgique: Health Technology Assessment. D/2007/10.273/15.
57. Organisation et Financement de la Réadaptation Locomotrice et Neurologique en Belgique D/2007/10.273/19
58. Le Défibrillateur Cardiaque Implantable.: un rapport d'évaluation de technologie de santé D/2007/10.273/22
59. Analyse de biologie clinique en médecine général. D/2007/10.273/25
60. Tests de la fonction pulmonaire chez l'adulte. D/2007/10.273/28
61. Traitement de plaies par pression négative: une évaluation rapide. D/2007/10.273/31
62. Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'intensité (IMRT). D/2007/10.273/33.
63. Support scientifique du Collège d'Oncologie: un guideline pour la prise en charge du cancer du sein. D/2007/10.273/36.
64. Vaccination HPV pour la prévention du cancer du col de l'utérus en Belgique: Health Technology Assessment. D/2007/10.273/42.
65. Organisation et financement du diagnostic génétique en Belgique. D/2007/10.273/45.
66. Drug Eluting Stents en Belgique: Health Technology Assessment. D/2007/10.273/48.
67. Hadronthérapie. D/2007/10.273/51.
68. Indemnisation des dommages résultant de soins de santé - Phase IV : Clé de répartition entre le Fonds et les assureurs. D/2007/10.273/53.
69. Assurance de Qualité pour le cancer du rectum – Phase I: Recommandation de bonne pratique pour la prise en charge du cancer rectal D/2007/10.273/55
70. Etude comparative des programmes d'accréditation hospitalière en Europe. D/2008/10.273/02
71. Recommandation de bonne pratique clinique pour cinq tests ophtalmiques. D/2008/10.273/05
72. L'offre de médecins en Belgique. Situation actuelle et défis. D/2008/10.273/08

73. Financement du programme de soins pour le patient gériatrique dans l'hôpital classique : Définition et évaluation du patient gériatrique, fonction de liaison et évaluation d'un instrument pour un financement approprié. D/2008/10.273/12
74. Oxygénothérapie Hyperbare: Rapid Assessment. D/2008/10.273/14.
75. Guideline pour la prise en charge du cancer oesophagien et gastrique: éléments scientifiques à destination du Collège d'Oncologie. D/2008/10.273/17.
76. Promotion de la qualité de la médecine générale en Belgique: status quo ou quo vadis ? D/2008/10.273/19.
77. Orthodontie chez les enfants et adolescents D/2008/10.273/21
78. Recommandations pour les évaluations pharmacoéconomiques en Belgique. D/2008/10.273/24.
79. Remboursement des radioisotopes en Belgique. D/2008/10.273/27.
80. Évaluation des effets du maximum à facturer sur la consommation et l'accessibilité financière des soins de santé. D/2008/10.273/36.
81. Assurance de qualité pour le cancer rectal – phase 2: développement et test d'un ensemble d'indicateurs de qualité. D/2008/10.273/39
82. Angiographie coronaire par tomодensitométrie 64-détecteurs chez les patients suspects de maladie coronarienne. D/2008/10.273/41
83. Comparaison internationale des règles de remboursement et aspects légaux de la chirurgie plastique D/2008/10.273/44
84. Les séjours psychiatriques de longue durée en lits T. D/2008/10.273/47
85. Comparaison de deux systèmes de financement des soins de première ligne en Belgique. D/2008/10.273/50.
86. Différenciation de fonctions dans les soins infirmiers :possibilités et limites D/2008/10.273/53
87. Consommation de kinésithérapie et de médecine physique et de réadaptation en Belgique. D/2008/10.273/55
88. Syndrome de Fatigue Chronique : diagnostic, traitement et organisation des soins. D/2008/10.273/59.
89. Evaluation des certains nouveaux traitements du cancer de la prostate et de l'hypertrophie bénigne de la prostate. D/2008/10.273/62
90. Médecine générale: comment promouvoir l'attraction et la rétention dans la profession ? D/2008/10.273/64.
91. Appareils auditifs en Belgique: health technology assessment. D/2008/10.273/68
92. Les infections nosocomiales en Belgique : Volet I, Etude Nationale de Prévalence. D/2008/10.273/71.
93. Détection des événements indésirables dans les bases de données administratives. D/2008/10.273/74.
94. Soins maternels intensifs (Maternal Intensive Care) en Belgique. D/2008/10.273/78.
95. Implantation percutanée des valvules cardiaques dans le cas de maladies valvulaires congénitales et dégénératives: A rapid Health Technology Assessment. D/2007/10.273/80.
96. Construction d'un index médical pour les contrats privés d'assurance maladie. D/2008/10.273/83.
97. Centres de réadaptation ORL/PSY : groupes cibles, preuves scientifiques et organisation des soins. D/2009/10.273/85.
98. Évaluation de programmes de vaccination généraux et ciblés contre l'hépatite A en Belgique. D/2008/10.273/89.
99. Financement de l'hôpital de jour gériatrique. D/2008/10.273/91.
100. Valeurs seuils pour le rapport coût-efficacité en soins de santé. D/2008/10.273/95.
101. Enregistrement vidéo des interventions chirurgicales par endoscopie : une évaluation rapide. D/2008/10.273/98.
102. Les infections nosocomiales en Belgique: Volet II: Impact sur la mortalité et sur les coûts. D/2009/10.273/100.
103. Réformes dans l'organisation des soins de santé mentale : étude d'évaluation des 'projets thérapeutiques' - 1er rapport intermédiaire. D/2009/10.273/05.
104. Chirurgie assistée par robot: health technology assessment. D/2009/10.273/08
105. Soutien scientifique au Collège d'Oncologie: recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge du cancer du pancréas. D/2009/10.273/11
106. Imagerie par résonance magnétique : analyse de coûts. D/2009/10.273/15
107. Indemnisation des dommages résultant de soins de santé. Phase V: impact budgétaire de la transposition du système français en Belgique. D/2009/10.273/17

108. Le Tiotropium dans le traitement des BronchoPneumopathies Chroniques Obstructives: Health Technology Assessment. D/2009/10.273/19
109. A propos de la valeur de l'EEG et des potentiels évoqués dans la pratique clinique. D/2009/10.273/22
110. La tomographie par émission de positrons en Belgique: une mise à jour. D/2009/10.273/25
111. Interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques dans la maladie d'Alzheimer : une évaluation rapide. D/2009/10.273/28
112. Politiques relatives aux maladies orphelines et aux médicaments orphelins. D/2009/10.273/31
113. Le volume des interventions chirurgicales et son impact sur le résultat : étude de faisabilité basée sur des données belges. D/2009/10.273/34.
114. Valves endobronchiales dans le traitement de l'emphysème pulmonaire avancé: un rapid Health Technology Assessment. D/2009/10.273/38
115. Organisation des soins palliatifs en Belgique. D/2009/10.273/41
116. Evaluation rapide des implants inter-épineux et des vis pédiculaires pour la stabilisation dynamique de la colonne vertébrale lombaire. D/2009/10.273/45
117. Utilisation des coagulomètres portables chez les patients sous anticoagulants oraux: Health technology Assesment. D/2009/10.273/48.
118. Avantages, désavantages et faisabilité de l'introduction de programmes "P4Q" en Belgique. D/2009/10.273/51.
119. Douleur cervicales atypiques: diagnostic et traitement. D/2009/10.273/55.
120. Comment assurer l'autosuffisance de la Belgique en dérivés stables du plasma? D/2009/10.273/58.
121. Étude de faisabilité de l'introduction en Belgique d'un système de financement « all-in » par pathologie. D/2010/10.273/02
122. Le financement des soins infirmiers à domicile en Belgique. D/2010/10.273/06
123. Réformes dans l'organisation des soins de santé mentale: etude d'évaluation des 'projets thérapeutiques' – 2ème rapport intermédiaire. D/2010/10.273/09
124. Organisation et financement de la dialyse chronique en Belgique. D/2010/10.273/12
125. Impact du visiteur médical indépendant sur la pratique des médecins de première ligne. D/2010/10.273/15
126. Le système du prix de référence et les différences socio-économiques dans l'utilisation des médicaments moins onéreux. D/2010/10.273/19.
127. Rapport coût-efficacité du traitement antiviral de l'hépatite B chronique en Belgique. Partie I: Examen de la littérature et résultats d'une étude nationale. D/2010/10.273/23.
128. Un premier pas vers la mesure de la performance du système de soins de santé belge. D/2010/10.273/26
129. Dépistage du cancer du sein entre 40 et 49 ans. D/2010/10.273/29.

