

# 25

## Prévention et dépistage : le cancer du sein

A. BRÉMOND

---

### Introduction

Les patientes et les médecins espèrent que les mesures qu'ils appliquent ou proposent en vue de réduire un risque de maladie seront efficaces. Cependant, il existe de nombreuses confusions, illusions ou croyances, à différents niveaux. Il existe des confusions sur les réalités sous-tendues par les termes de prévention et de dépistage. De plus les patients et parfois les médecins s'illusionnent sur le niveau de l'efficacité de ces deux mesures.

### Définitions

(Leclerc et coll., 1990 ; Jenicek et Cléroux, 1982)

La prévention primaire est une méthode qui réduit ou supprime le risque de survenue d'une maladie. Son effet va se traduire par une diminution de l'incidence de l'affection dans le groupe qui applique cette mesure. Parmi les méthodes de préventions primaires, rappelons les vaccinations, l'abstention du tabac, la prise de certains médicaments, etc.

Le dépistage est encore appelé prévention secondaire (tous actes destinés à réduire la durée de la maladie ou en améliorer son évolution). Il en existe deux types principaux.

- Le dépistage peut rechercher des états précurseurs du cancer. Leur détection et leur traitement vont réduire l'incidence du cancer. Le meilleur exemple de ce type de dépistage est le frottis cervical qui en détectant les « dysplasies » permet une diminution de l'incidence du cancer invasif du col utérin et donc la mortalité.

- Dans la plupart des cas, le dépistage vise à détecter le cancer lui-même à un stade le plus précoce possible. Le dépistage va affecter la taille des tumeurs, il sera sans effet direct sur les autres paramètres de pronostic. Les dépistages du cancer du sein et de l'ovaire appartiennent à cette deuxième catégorie. Ils ne modifient pas l'incidence de la maladie (ils l'augmentent même dans les débuts de l'application du dépistage, puisque que l'on rassemble par l'action du dépistage des cas non encore détectés).

## **Raisons qui plaident en faveur du dépistage du cancer du sein**

Dix conditions doivent être examinées avant de décider de mettre en œuvre un dépistage. Elles ont été définies en 1986 par Wilson et Jungner pour l'Organisation mondiale de la santé.

- Le cancer du sein pose un problème de santé publique. Il est le plus fréquent des cancers de la femme avec une incidence de 80 à 90 pour 100 000 et par an et environ 9 700 décès par an. Le taux de survie à 10 ans n'est que de 50 % malgré les quelques progrès thérapeutiques enregistrés ces dernières années.
- L'histoire naturelle du cancer du sein est connue. Le cancer du sein a une phase pré-clinique longue dans la plupart des cas permettant de répéter les examens à une fréquence acceptable. Le risque d'envahissement ganglionnaire et métastatique croît avec l'augmentation de volume de la tumeur. En dessous de 1 cm le risque métastatique concomitant est très faible (Tubiana et Koscielny, 1987 ; 1990).
- Le cancer du sein peut être décelé à un stade précoce par la mammographie (0,5 à 10 mm). Cependant cette aptitude à déceler une petite tumeur dépend des opacités relatives de la glande et de la tumeur (cf. chap. 29 sur l'imagerie). Par contre il est très rare de pouvoir le déceler à moins de 1 cm à 1,5 cm par l'examen clinique (Strax, 1977 ; 1989).
- Le traitement du cancer du sein à un stade plus précoce apporte plus d'avantages que le traitement à un stade plus tardif : meilleure survie et conservation du sein plus fréquente (Anderson et coll., 1988 ; Baines et coll., 1990a et b ; Baines et To, 1990 ; Baines, 1994 ; Frisel et coll., 1986, 1991 ; Holmberg et coll., 1986 ; Hurley et Kaldor, 1992 ; Peeters et coll., 1989 et 1990 ; Rutqvist et coll., 1990 ; Shapiro et coll., 1982, 1988 ; Sigfusson et Hallgrimsson, 1990 ; Stomper et coll., 1988 ; Strax, 1977, 1989 ; Tabar et coll., 1985a et b, 1987, 1989, 1992, 1995).
- La sensibilité de la mammographie chez la femme de 50 ans et plus est d'environ 95 % avec une spécificité de 85 à 90 %. C'est donc un excellent test de dépistage.
- La mammographie est bien acceptée par les femmes. L'examen n'est pas trop pénible et sa durée est brève (Stomper et coll., 1988 ; Nielsen et coll., 1991).

- Grâce aux éléments du bilan sénologique (examen clinique, clichés spéciaux, ponctions et échographie), le diagnostic et le traitement des anomalies détectées sont faciles à mettre en œuvre en évitant le recours trop fréquent à la biopsie chirurgicale (cf. chapitre 29).
- La périodicité des examens ne doit pas être trop grande. Les données de l'essai randomisé suédois permettent de déterminer la meilleure périodicité des examens. Elle dépend de la vitesse de croissance des cancers et de la sensibilité de la mammographie. Les propositions issues de ces études sont de deux à trois ans pour les femmes de 50 ans et plus et d'un an pour celles qui ont de 40 à 49 ans (Tabar et Faberberg (1987)).
- Les avantages du dépistage sont supérieurs aux inconvénients à condition d'une bonne organisation du contrôle et de l'évaluation (Hurley et Kaldor, 1992).
- Le coût du dépistage n'est pas trop élevé si l'examen est réduit à une simple mammographie unique par sein et que les examens complémentaires ne sont pas demandés trop souvent (taux de rappel inférieur à 10 %). Il se situe en bonne place parmi d'autres actions de santé (Tableau 25-1).

**Tableau 25-1 Coûts rapportés aux années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie** (en \$ US 1986). Forrest report. Ces données n'ont probablement pas de valeur absolue compte-tenu de leur ancienneté mais elles gardent une valeur relative indiquant que le dépistage peut être envisagé sous réserve du maintien de son efficacité.

Programme	coût/années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie
Dépistage de la phénylcétonurie	= 0
Anti-D post-partum	= 0
Anti-d ante-partum	1 220
By pass pour oblitération coronaire	3 500
Soins néo-nataux intensifs (1 000-1 400 g)	2 800
Dépistage du cancer du sein	3 000 environ
Dépistage insuffisance thyroïdienne(T4)	3 600
Traitement de l'HTA majeure	4 850
Traitement de l'HTA mineure	9 880
Traitement de la ménopause	18 160
Soins néo-nataux intensifs (500-999 g)	19 600
Intra-dermoréaction à l'école	13 000
Hémodialyse	40 200

## Quels bénéfices attendre de la prévention et du dépistage ?

Dans l'inconscient de beaucoup de patientes prévention et dépistage s'accompagnent naturellement de la suppression du risque de cancer. Au mieux, le bénéfice attendu est fortement majoré. Cette opinion est confortée par les messages d'information qui veulent inciter les femmes à participer au dépistage, utilisant parfois des artifices stylistiques à la fois naïfs et erronés. Par exemple, ces deux phrases sont exactes :

- le cancer de moins d'un centimètre guérit dans la plupart des cas ;
- le dépistage permet de diagnostiquer des cancers de moins d'un centimètre.

Leur juxtaposition laisse entendre que tous les cancers dépistés vont mesurer moins d'un centimètre et qu'ainsi la guérison est assurée. La vérité est malheureusement bien différente car ce sont seulement un quart des cancers dépistés qui mesurent moins d'un centimètre.

Les risques de cette information erronée, tronquée ou du type « prendre ces désirs pour des réalités » sont nombreux : frustration lorsqu'un cancer dépisté doit être traité par mastectomie et ou chimiothérapie, colère lorsqu'un événement défavorable survient (métastases, décès) dans une famille bien surveillée, risque médico-légal en cas de cancer de l'intervalle, risque de mauvais choix ou de regret par rapport au rejet d'une solution non proposée comme la chirurgie préventive.

### Bénéfices démontrés ?

Ils ont été évalués par huit essais randomisés (Shapiro et coll., 1988 ; Shapiro et coll., 1982 ; Sigfusson et Hallgrimsson, 1990 ; Stomper et coll., 1988 ; Strax, 1977, 1989) ; Tabar et coll. (1985 ; 1985 ; 1987 ; 1989 ; 1992 ; 1995) ; Nystrom et coll. (1993) ; Andersson et coll. (1988) ; Frisell et coll. (1986 ; 1991), Roberts et coll. (1990) ; Miller et coll. (1981 ; 1992 ; 1992).

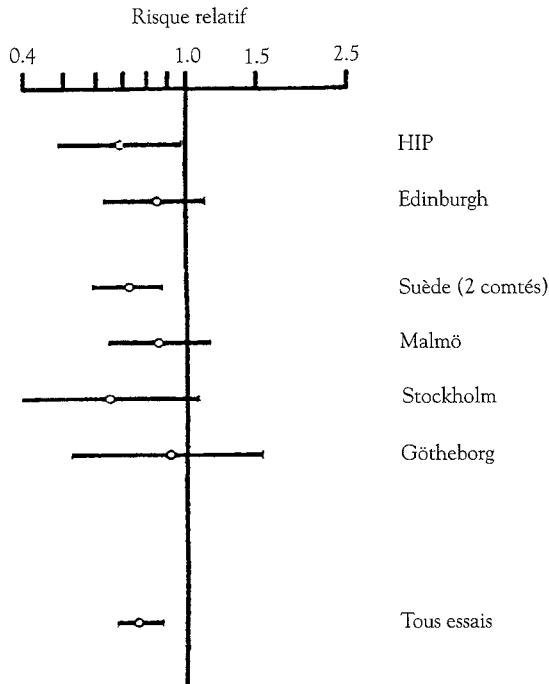
#### POUR LES FEMMES DE 50 ANS ET PLUS

Les résultats sont concordants. La réduction de mortalité varie de 25 à 30 % selon les essais comme le montrent les résultats isolés des études ainsi que ceux de la méta-analyse des six grands essais publiés (Figure 25-1).

#### POUR LES FEMMES DE 40 À 49 ANS

Les résultats sont plus discordants et aucun pris isolément n'est significatif. La méta-analyse donne une réduction de mortalité de 23 % lorsque l'essai canadien n'est pas inclus dans l'analyse (Figure 25-2 et Tableau 25-II). La prise en compte des seuls essais dont l'intervalle entre les examens est inférieur ou égal à 18 mois donne de meilleurs résultats.

Chez les femmes de 40 à 49 ans le taux de cancers de l'intervalle est plus élevé que chez les femmes plus âgées. Ceci peut en partie expliquer l'efficacité moindre du dépistage.



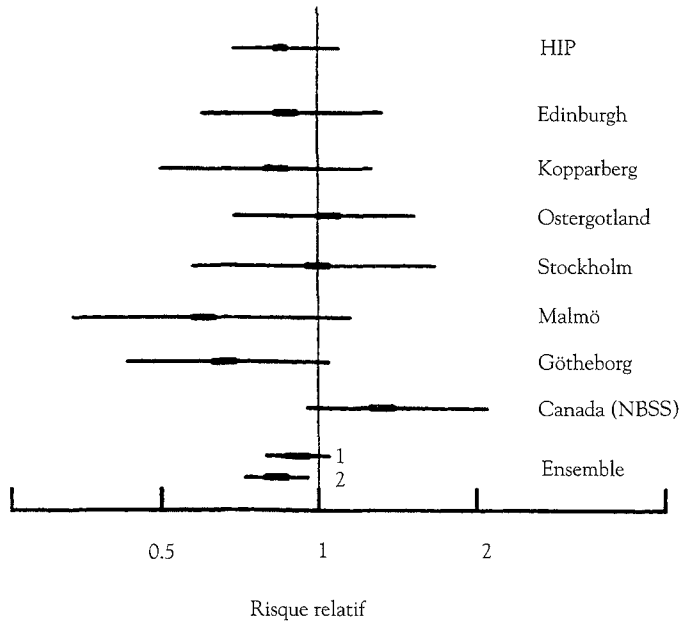
**Figure 25-1 Résultats de la méta-analyse chez les femmes de plus de 49 ans** (d'après les six grands essais pré-cités).

**Tableau 25-II Réduction de mortalité dans les essais suédois chez les femmes de 40 à 49 ans**

Ville	Risque Relatif
Malmö	0,5
Kopparberg	0,78
Ostergötland	1,17
Stokholm	1,07
Göteborg	0,73
Ensemble	0,87 [0,63-1,2]

Au total on peut retenir les recommandations de l'*European Group for Breast Cancer Screening* (EGBCS, 1994). Ce groupe réunit tous les pays qui en Europe organisent un dépistage des cancers du sein. Il est multidisciplinaire et comporte des radiologues mais aussi des cliniciens, des chirurgiens, des anatomopathologistes et des épidémiologistes. Il déclare en août 1994 (et rien ne vient contredire aujourd'hui ses conclusions) :

Risques héréditaires de cancers du sein et de l’ovaire : quelle prise en charge ?



Méta-analyse des huit essais incluant des femmes de 40 à 49 ans.  
 RR = 0,84 [0,69 - 1,02] (1)  
 En excluant le NBSS (problèmes méthodologiques et qualité des mammographies) :  
 RR = 0,76 [0,62 - 0,95] (2)

**Figure 25-2 Résultats de la méta-analyse chez les femmes de 40 à 49 ans** (prenant en compte les essais américains, britanniques, suédois).

**Tableau 25-III Incidence des cancers de l'intervalle en fonction de l'âge.** Cette incidence est plus élevée chez les femmes jeunes (Göteborg)

	Taux de cancers de l'intervalle (%)	
	40-49 ans	50-59 ans
1 <sup>er</sup> examen	0,4	0,2
2 <sup>e</sup> examen	0,9	0,7

- Le dépistage du cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans ne démontre toujours pas de bénéfice dans les essais actuels ; il ne doit donc pas être recommandé.

- De nouvelles informations sont nécessaires avant de pouvoir faire des recommandations, mais il faut noter que si une réduction de mortalité est obtenue, le nombre absolu de décès prévenus pourrait être trop faible pour que ce dépistage soit recommandé comme mesure de santé publique bien qu'un bénéfice individuel puisse exister.
- Le groupe soutient la réalisation d'un essai incluant un contrôle de qualité rigoureux comme ceux de l'*Eurotrial* et le *UK-Trial*.
- En attendant la preuve d'un bénéfice, le groupe recommande que chaque mammographie chez des femmes asymptomatiques de 40 à 49 ans soient faites dans des unités où un strict contrôle de qualité est en place, avec un personnel entraîné et ayant fait la preuve de son expertise dans le dépistage. De telles unités devraient faire au moins 5 000 examens par an chez les femmes plus âgées et devraient disposer des moyens nécessaires pour évaluer les patientes qui ont des mammographies anormales.
- Les femmes asymptomatiques qui demandent une mammographie doivent être informées de l'absence de bénéfice prouvé et des risques potentiels liés au dépistage mammographique. Par ailleurs il est impératif d'étudier les effets du dépistage dans un groupe particulier de femmes, celles qui appartiennent à des familles où la prédisposition génétique est établie.

#### EN DESSOUS DE 40 ANS

Aucune étude ne permet d'évoquer un bénéfice du dépistage.

Un autre bénéfice est l'augmentation des traitements conservateurs en cas de cancer du sein. Dans l'expérience de Stockholm le taux de conservation est de 11 % dans le groupe témoin et de 32 % dans le groupe dépisté (Frisell et coll., 1986).

### Quels sont les inconvénients de la prévention et du dépistage ?

La prévention primaire médicamenteuse expose aux effets secondaires de toute substance chimique. Ces effets peuvent être connus. Ils sont souvent incomplètement appréciés du fait d'un faible recul ou de leur application à des populations très différentes, par exemple des sujets atteints d'un cancer.

La prévention primaire par suppression de l'organe à risque comporte des inconvénients qui apparaissent d'emblée évidents aux patientes et aux médecins. Encore ces derniers risquent-ils de passer sous silence ou de minimiser certains d'entre eux, convaincus qu'ils sont de leur « nécessité » pour le patient.

Le dépistage expose aux risques propres des examens initiaux, à ceux des examens complémentaires et à des interventions thérapeutiques inutiles en cas de faux positifs. Les risques sont nombreux mais d'importances quantitatives et qualitatives variables :

*Inconfort de l'examen*

Le nombre de femmes qui trouvent pénible la mammographie est faible : 1 % environ. Un nombre plus important de femmes le jugent inconfortable (39 à 47 %) (Nielsen et coll, 1991 ; Stomper et coll., 1988).

*Risque d'investigations complémentaires inutiles (faux positifs du dépistage)*

Il est évalué par la valeur prédictive positive du test. Dans les études elle varie de 1,5 % à 38 % en fonction de l'âge. Plus importante à étudier est la valeur prédictive positive (VPP) de la biopsie. Elle varie de 23 % à 62 % au premier examen. Elle est de 17,8 à 77,8 % au second examen. Rappelons que la VPP représente le nombre de cancers trouvé par examen ou biopsie anormale.

**Tableau 25-IV Valeur prédictive positive du dépistage (et des examens complémentaires) en fonction de l'âge :** le taux de biopsies chirurgicales inutiles est plus élevé chez les femmes jeunes (Götheborg).

	Valeur prédictive positive du dépistage	
	40-49 ans	50-59 ans
1 <sup>er</sup> intervalle	43 %	64 %
2 <sup>e</sup> intervalle	66 %	83 %

**Tableau 25-V Taux de reconvoication après dépistage, valeur prédictive positive du test de dépistage et valeur prédictive positive après bilan complet et biopsie.** Les études 1 à 3 sont des essais randomisés, les autres correspondent à des études ouvertes. Il s'agit ici des premiers dépistages.

Etude	Taux de rappel %	VPP dépistage %	VPP biopsie %
1 - Deux-Comtés	5	12	50
2 - Malmö	3,4	22	61
3 - Stockholm	5,1	7,7	61,8
4 - Royaume-Uni	8	6,4	32
5 - Canada (NBSS)	6	8,6	14,5
6 - Nimègue < 50 ans	11,3	20,5	29,6
> = 50 ans	14,7	38	51
7 - Utrecht	4,9	14,8	32,3
8 - Florence	21,8*	1,5	23

\* Les patientes avec des seins denses ou des signes cliniques ont été reconvoquées.



**Tableau 25-VI Mêmes résultats que précédemment mais portant sur le second examen de dépistage.** Le taux de rappel et les VPP sont meilleurs.

Etude	Taux de rappel %	VPP dépistage %	VPP biopsie %
1 - Deux-Comtés	2,5	12	75
2 - Malmö	3,8	10,3	33
3 - Stockholm	3,2	9,6	77,8
4 - Royaume-Uni	5	4,3	50
5 - Nimègue < 50 ans	8,3	21,3	34
> = 50 ans	9	49,3	69,4
6 - Utrecht	1,7	30,9	64,7
7 - Florence	8,8*	3,4	45

**SURTRAITEMENT D'ANOMALIES MAMMAIRES DÉPISTÉES**

*Cancers qui n'auraient pas entraîné le décès de la patiente* Il peut s'agir de cancers survenus chez des sujets âgés qui sont atteintes par des cancers de faible évolutivité. Parfois même ces cancers lentement évolutifs et découverts au stade infra-clinique n'auraient pas été découverts par la patiente (Peeters et coll., 1989).

*Carcinomes in situ qui n'auraient pas progressé vers le cancer invasif* L'étude de Page montre que 28 % des carcinomes in situ traités par simple excision donnent dans les 16 ans un cancer invasif et donc que 72 % des patientes ne développeront jamais de cancer du sein. Un traitement appliqué à tous les carcinomes in situ « surtraite » donc 72 % des patientes.

*Erreurs de classification anatomopathologique* Elle a été étudiée dans le cadre du BCDDP (Beahrs et coll., 1979). Sur 506 cancers de moins d'un centimètre de diamètre et revus par un groupe d'experts, 66 étaient en réalité des tumeurs bénignes et 22 des lésions de bas grade.

**RISQUE DE FAUSSE RASSURANCE (FAUX NÉGATIFS)**

L'attention de la femme et/ou de son médecin peut être éteinte chez cette patiente qui vient d'avoir une mammographie « normale ». De ce fait la découverte d'une anomalie palpatoire risque d'être plus souvent négligée car la patiente et son médecin sont rassurés par le précédent test normal. Ceci a été suggéré par Andersson (1988) à Malmö.

**RISQUE DE CANCER RADIO-INDUIT**

Il n'existe que pour un dépistage trop précoce et/ou des installations radiologiques mal contrôlées. Ce risque passe de 10 cancers/million de femmes examinées avec un seul cliché de 50 ans à 69 ans à 150 par million avec deux

clichés annuels à partir de 40 ans avec une mammographie de départ à 35 ans. Ceci est évalué avec une dose de 0,12 rad pour deux vues par sein. La relation entre dose et risque étant linéaire à partir d'un seuil, une dose deux fois plus élevée (0,24 rad) donnerait des risques de cancers induits plus substantiels (voir chap. 29).

Récemment une polémique a porté sur le risque des radiations délivrées par la mammographie chez les patientes porteuses d'une mutation génique. Il s'agit d'un risque hypothétique basé sur un modèle expérimental non validé (Den Otter et coll., 1993 ; 1996). Néanmoins des études ultérieures devront être réalisées pour vérifier si les critiques négatives de cette hypothèse sont fondées.

#### RISQUE DE MORBIDITÉ PSYCHOLOGIQUE EN CAS DE TEST POSITIF

(Bleiker et coll., 1995 ; Hurley et Kaldor, 1992)

Les évaluations montrent que ce risque est important, mais après que les tests aient rassuré les patientes l'anxiété et la dépression décroissent. Cependant une attitude, fréquente en France et aux Etats-Unis, qui consiste à surveiller à trois, six mois et un an des anomalies a priori bénignes peut prolonger la phase d'anxiété.

On peut dire, que pour les femmes de plus de 49 ans, à condition d'un bon contrôle de qualité et d'une bonne évaluation du dépistage, les bénéfices dépassent les inconvénients.

Pour les femmes plus jeunes une incertitude persiste tant au niveau des bénéfices (faibles) que des risques (plus élevés).

### **Quels sont les bénéfices et les risques réels des mesures de prévention et de dépistage chez les sujets à haut risque familial**

Les données manquent faute d'expériences de dépistage dans ces populations. En se basant sur l'âge de survenue de ces cancers et donc de la précocité de démarrage du dépistage on peut s'attendre à de moins bonnes sensibilité et spécificité. Au contraire la valeur prédictive positive sera plus élevée car la prévalence du cancer sera plus grande. Les données du dépistage avant 50 ans montrent un bénéfice potentiel du dépistage dans des conditions de qualité particulières : peu de lecteurs mais des experts, gestion intégrale par la même équipe du dépistage et des examens complémentaires, contrôle de qualité des installations et évaluation permanente du fonctionnement de l'ensemble des procédures de dépistage.

Plus encore qu'en matière de thérapeutique du sujet malade, la prévention et le dépistage qui s'adressent au sujet sain doivent ils faire l'objet d'une information exacte, simple mais intelligible et complète. La personne, même à haut

risque de cancer, doit pouvoir prendre sa décision en toute connaissance des risques encourus ainsi que des avantages et des inconvénients des mesures qui lui seront proposées face à ce risque.

Les bénéfiques, face à l'abstention, apparaissent moins favorables que ce que la plupart des personnes (patientes et médecins) imaginent et aucune méthode n'est dénuée d'inconvénient (Tableau 25-VII).

**Tableau 25-VII Avantages et inconvénients des différentes mesures.** Exemple du cancer du sein et des sujets présentant une mutation caractérisée

	Réduction d'incidence	Risque de cancer	Risque cumulé de décès à 20 ans	Inconvénients
Rien	0 %	80 %	40 %	Angoisse face à l'abstention
Tamoxifène	30 %	56 %	28 %	Prise quotidienne d'un médicament Métrorragies, Bouffées de chaleurs Kyste de l'ovaire, Cancer de l'endomètre Rares troubles visuels, Affections vasculaires
Mastectomie avec reconstruction	95 %	4 %	2 %	Intervention chirurgicale lourde Cicatrices Troubles psychologiques
Dépistage	0 %	80 %	28 %* 32 %**	Examens fréquents Probabilité élevée d'avoir au moins une fois un test faux + Risque annuel élevé d'avoir une biopsie chirurgicale Risque des radiations Impact psychologique

\* A partir de 40 ans.

\*\* A partir de 30 ans (estimation).

La même analyse peut être faite pour les cancers de l'ovaire bien que le nombre de données soit plus réduit (Tableau 25-VIII).

Devant ces difficultés, ces incertitudes et ces risques, la prévention et le dépistage des sujets à risque familial élevé et plus certainement encore celle des sujets porteurs d'une mutation avérée devraient être réalisés par des équipes spécialisées, pluridisciplinaires et évaluées.

Le petit nombre de sujets à très haut risque devrait justifier la mise en place de structures médicales peu nombreuses qui en outre devraient animer des réseaux. Il est important que ces derniers soient constitués de personnes ayant reçu une formation spécialisée et signent une convention avec le centre animateur du réseau.

C'est à ce prix que la prise en charge des sujets à risque élevé peut être envisagée. Considérer ces patientes de la même façon que la population générale représenterait un risque d'effets délétères supérieurs au bénéfice potentiel tout autant qu'à un amoindrissement de ces bénéfices.

**Tableau 25-VIII Avantages et inconvénients du dépistage du cancer de l'ovaire.** Exemple développé chez des sujets présentant une mutation caractérisée

	Réduction de l'incidence	Risque de cancer	Risque cumulé de décès à 20 ans	Inconvénients
Rien	0 %	60 % + 80 % de décès	48 %	Angoisse face à l'abstention
Castration	90 %	6 %	4,8 %	Intervention chirurgicale Ménopause précoce Prise d'un traitement substitutif
Dépistage	0 %	60 %	Probablement au niveau de 24 % avec une réduction de mortalité de 50 %	Suggestion des examens annuels Risque d'explorations complémentaires invasives (coelioscopie) Risque de chirurgie inutile

## BIBLIOGRAPHIE

ANDERSSON I, ASPEGREN K, JANZON L et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer : the Malmo mammographic screening trial. *B M J* 1988 **297** : 943-948

BAINES CJ. The Canadian National Breast Screening Study : a perspective on criticisms. *Ann Int Med* 1994 **120** : 326-334

BAINES CJ, MCFARLANE DV, MILLER AB. The role of the reference radiologist. Estimates of inter-observer agreement and potential delay in cancer detection in the national breast screening study. *Invest Radiol* 1990 **25** : 971-6

BAINES CJ, MCFARLANE DV, MILLER AB. The role of the reference radiologist. Estimates of inter-observer agreement and potential delay in cancer detection in the national breast screening study. *Invest Radiol* 1990 **25** : 971-6

BAINES CJ, MILLER AB, KOPANS DB, MOSKOWITZ M, SANDERS DE, SICKLES EA, TO T, WALL C. Canadian National Breast Screening Study : assessment of technical quality by external review. *Am J Roentgenol* 1990 **155** : 743-7

BAINES CJ, TO T. Changes in breast self-examination behavior achieved by 89,835 participants in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1990 **66** : 570-6

BEAHR OH, SHAPIRO S, SMART C. Summary report of the working group to review the National Cancer Institute-American Cancer Society Breast Cancer Detection demonstration Projects. *J Natl Cancer Inst* 1979 **62** : 641-693

BLEIKER EM, VAN DER PLOEG HM, ADÈR HJ, VAN DAAL WA, HENDRIKS JH. Personality traits of women with breast cancer : before and after diagnosis. *Psychol Rep* 1995 **76** : 1139-1146

CHU KC, CONNOR RJ. Analysis of the temporal patterns of benefits in the Health Insurance Plan of Greater New York trial by stage and age. *Am J Epidemiol* 1991 **133** : 1039-49

CHU KC, SMART CR, TARONE RE. Analysis of breast cancer mortality and stage-distribution by age for the Health Insurance Plan Study : a randomized trial with breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 1988 **80** : 1125-1132

de KONING HJ, BOER R, WARMERDAM PG, BEEMSTERBOER PM, VAN DER MAAS PJ. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials see comments. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 1217-1223

DEN OTTER W, MERCHANT TE, BEIKERINCK D, KOTEN JW. Breast cancer induction due to mammographic screening in hereditarily affected women. *Anticancer Res* 1996 **16** : 3173-3176

DEN OTTER W, MERCHANT TE, BEIKERINCK D, KOTEN JW. Exclusion from mammographic screening of women genetically predisposed to breast cancer will probably eliminate mammographically induced breast cancer. *Anticancer Res* 1993 **13** : 1113-1116

DERSHAW DD. Mammographic screening in women 40 to 49 years old. *Ann N Y Acad Sci* 1995 **768** : 53-59

EGBCS. Consensus statment on screening under 50s. *Lancet* 1994 **344** : 813

FEIG SA. Follow-up studies of the health insurance plan study and the breast cancer detection demonstration project screening trials in the USA. Recent Results. *Cancer Res* 1990 **119** : 39-52

FORREST P. *Breast Cancer Screening* by a working group chaired by Sir Patrick Forrest, report to the Health Ministers of England, Whales, Scotland and Northern Ireland

FRISELL J, EKLUND G, HELLSTROM L et al. Randomized study of mammography screening-preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991 **18** : 49-56

HOLMBERG L, TABAR L, ADAMI HO, BERGSTROM R. Survival in breast cancer diagnosed between mammographic screening examinations. *Lancet* 1986 **ii** : 27-30

FRISELL J, GLAS U, HELLSTROM L. Randomized mammographic screening-for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons. *Breast Cancer Res Treat* 1986 **8** : 45-44 Her Majesty's Stationery Office, London, 1986

HURLEY SF and KALDOR JM. The benefits and risks of mammographic screening for breast cancer. *Epidemiol Rev* 1992 **14** : 101-130

JENICEK M, CLÉROUX R. *Epidémiologie*. Edisem, Saint-Hyacinthe, 1982

KOPANS DB. The Canadian screening program : a different perspective. *Am J Radiol* 1990 **155** : 748-749

LECLERC A, PAPOZ L, BRÉART G, LELLOUCH J. *Dictionnaire d'épidémiologie*. Frison Roche Ed., Paris, 1990

MILLER AB, BAINES CJ, TO T et al. Canadian National Breast Screening Study : 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can Med Assoc J* 1992 **147** : 1477-1488

MILLER AB, BAINES CJ, TO T et al. Canadian National Breast Screening Study : 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can Med Assoc J* 1992 **147** : 1459-1476

MILLER AB, CHAMBERLAIN J, DAY NE, HAKAMA M, PROROK PC. Report on a Workshop of the UICC Project on Evaluation of Screening for Cancer. *Int J Cancer* 1990 **46** : 761-9

MILLER AB, HOWE GR, WALL C. The national study of breast cancer screening : protocol for a Canadian randomized controlled trial of screening for breast cancer in women. *Clin Invest Med* 1981 **4(3/4)** : 227-258

NIELSEN BB, MIASKOWSKI CC, DIBBLE SL. Pain and discomfort associated with film-screen mammography. *J Natl Cancer Inst* 1991 **83** : 1754-1756

NYSTROM L, RUTQVIST LE, WALL S et al. Breast cancer screening with mammography : overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993 **341** : 973-978

PEETERS PH, VERBEEK AL, STRAATMAN H, HOLLAND R, HENDRIKS JHC, MRVUNAC M, ROTHENGATTER C, VAN DIJK-MILATZ A, WERRE JM. Evaluation of overdiagnosis of breast cancer in screening with mammography ; results of the Nijmegen Programme. *Int J Epidem* 1989 **18** : 295-299

PEETERS PH, VERBEEK AL, ZIELHUIS GA, VOOIJS GP, HENDRIKS JH, MRVUNAC M. Breast cancer screening in women over age 50. A critical appraisal. *Acta Radiol* 1990 **31** : 225-31

QUINN M, ALLEN E. Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. United Kingdom Association of Cancer Registries. *Brit Med J* 1995 **311** : 1391-1395

ROBERTS MM, ALEXANDER FE, ANDERSON TJ, CHETTY U, DONNAN PT, FORREST P, HEPBURN W, HUGGINS A, KIRKPATRICK AE, LAMB J, MUIR BB, PRESCOT RJ. Edinburgh trial of screening for breast cancer : mortality at seven years. *Lancet* 1990 **i** : 241-246

RUTQVIST LE, MILLER AB, ANDERSSON I, HAKAMA M, HAKULINEN T, SIGFUSSON BF, TABAR L. Reduced breast-cancer mortality with mammography screening – an assessment of currently available data. *Int J Cancer Suppl* 1990 **5** : 76-84

SAARINEN WALD NJ, MURPHY P, MAJOR P, PARKES C, TOWNSEND J, FROST C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *Brit Med J* 1995 **311** : 1189-1193

SHAPIRO S, VENET W, STRAX P et al. *Periodic screening for breast cancer - The Health insurance plan project and its sequelae, 1963-1986*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1988

SHAPIRO S, VENET W, STRAX P et al. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982 **69** : 349-355

SIGFUSSON BF, HALLGRIMSSON P. Breast cancer screening in Iceland : preliminary results. *Recent Results Cancer Res* 1990 **119** : 94-9

STOMPER PC, KOPANS DB, SADOWSKI NL. Is mammography painful ? *Arch Intern Med* 1988 **148** : 521-524

STRAX PH. Control of breast cancer through mass screening : from research to action. *Cancer* 1989 **63** : 1881

STRAX PH. Screening of breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1977 **20** : 781-801

TABAR L, FABERBERG et al. What is the optimum interval between mammographic screening examinations ? – an analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987 **55** : 547-551

TABAR L, FABERBERG G, DUFFY SW, DAY NE. The swedish two-county trial of mammographic screening for breast cancer : recent results and calculation of benefit. *J Epid Comm Health* 1989 **43** : 107-114

TABAR L, FAGERBERG CJ, GAD A et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography : randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985 **1** : 829-832

TABAR L, FAGERBERG G, CHEN HH, DUFFY SW, GAD A. Screening for breast cancer in women aged under 50 : mode of detection, incidence, fatality, and histology. *J Med Screen* 1995 **2** : 94-98

TABAR L, FAGERBERG G, DUFFY SW et al. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992 **30** : 187-210

TABAR L, GAD A, HOLMBERG L, LUNDGWIST U. Significant reduction in advanced breast cancer results of the first seven years of mammography screening in Kopparberg Sweden. *Diag Imag Clin Med* 1985 **54**

THOMAS B, PRICE J, BOULDER P. The Guilford breast screening project. *Clin Oncol* 1983 **9** : 121-129

TUBIANA M, KOSCIELNY S. Histoire naturelle des cancers humains et facteurs pronostiques. L'exemple du cancer du sein. *Bull Cancer* 1987 **74** : 43-57

TUBIANA M, KOSCIELNY S. The natural history of breast cancer : implications for a screening strategy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 **19** : 1117-20

WILSON JMG, JUNGNER G. *Principles and practise of screening for disease* World Health Organisation. 1986 WHO Public Health Paper. 34