

29

Imagerie du sein

H. TRISTANT

En l'état actuel des connaissances, la mammographie et l'examen clinique sont les piliers du dépistage du cancer mammaire. L'échographie joue un rôle d'appoint non négligeable. L'IRM et les autres nouvelles techniques d'imagerie semblent promises à un grand avenir, mais leurs indications précises sont encore en évaluation.

Conditions à respecter pour le dépistage mammographique en cas de prédisposition génétique

Chez les femmes qui y sont prédisposées génétiquement, plus de la moitié des cancers du sein surviennent avant 50 ans. Pour être efficace chez ces jeunes femmes ayant souvent des seins denses, le dépistage mammographique doit satisfaire à des critères spécifiques, et à un contrôle de qualité rigoureux.

Effets de l'âge, de la densité mammaire et du contexte familial sur la sensibilité du diagnostic mammographique

Le cap des 50 ans est constamment pris en référence pour le dépistage du cancer du sein et la densité de celui-ci est sensée diminuer fortement à cet âge qui serait marqué par une brusque régression glandulaire. En réalité, lors de la ménopause non traitée, cette involution est progressive et les modifications

du sein les plus rapides et les plus significatives sont une diminution de sa charge hydrique et une surcharge grasseuse radiotransparente, facilitant le dépistage des tumeurs. La densité des seins diminue progressivement (Stomper et coll., 1996), son estimation en fonction de l'âge varie selon les auteurs. Avant l'âge de 50 ans, 60 % des femmes ont des seins denses et 40 % des seins grasseux (Kopans, 1994b). La proportion des seins denses est seulement de 26 % dans la tranche d'âge 40-49 ans (Tabar et Dean, 1982). Quand les femmes ont moins de 35 ans, dans 30 % des cas leur sein en mammographie est surtout grasseux, dans 40 % des cas les deux tiers au moins de sa surface sont denses et dans un peu plus de 60 % des cas une partie au moins du parenchyme est localement remplacée par du tissu grasseux (Bassett et coll., 1991). Parmi les femmes de 25 à 29 ans, 38 % ont des seins à prédominance grasseuse (> 50 %) et 31 % des seins très denses (≥ 90 %) (Stomper et coll., 1996). Un sein de femme maigre peut rester indéfiniment très opaque, mais les mammographies d'une jeune femme très corpulente sont généralement faciles à analyser en raison de l'abondance du tissu grasseux, car le volume et la radiotransparence des seins sont corrélés (Stomper et coll., 1996).

De nombreuses publications récentes confirment celles d'il y a vingt ans (Wolfe, 1976a et b), en montrant qu'une grande densité mammaire est un facteur supplémentaire de risque de cancer (Boyd et coll., 1995a et b ; Byrne et coll., 1995 ; Lee et coll., 1994 ; Saftlas et coll., 1991 ; Thurfjell et coll., 1996). Elle expose également au risque d'un faux diagnostic négatif (Feig et coll., 1977) et se cumule au risque familial : les femmes combinant un type morphologique P2 ou DY de Wolfe (1976b) et un antécédent de cancer du sein dans la parenté de premier degré ont un risque relatif de 5,5 (IC à 95 % : 2,6-11,8), comparé à celui des femmes sans histoire familiale (Saftlas, 1989). Cependant, les types morphologiques mammaires se répartissent de la même façon chez les femmes qui ont ou n'ont pas d'antécédent familial de cancer du sein (Brisson, 1991 ; Kaufman et coll., 1991). La spécificité de la mammographie est similaire à tous les âges (Kerlikowske et coll., 1996b), mais en raison de la plus grande évolutivité des tumeurs, sa sensibilité est plus faible chez la femme jeune à haut risque familial (Kerlikowske et coll., 1996a). Elle serait moins bonne pour la détection des carcinomes infiltrants (CI) que pour celle des carcinomes canalaux in situ (CCIS), car ceux-ci comportent plus de microcalcifications qui les rendent détectables, même dans les seins denses. Wazer et coll. (1996) ont étudié 173 cancers du sein occultes à l'examen clinique, chez 694 patientes consécutives âgées de 26 à 83 ans : les femmes atteintes de CCIS avaient en moyenne 50 ans, alors que les femmes qui avaient un CI sans CCIS associé avaient en moyenne 65 ans. L'âge plus jeune ($P = 0,001$) aussi bien que les microcalcifications ($P = 0,0001$) sont fortement corrélés aux CCIS.

Optimisation de l'image mammographique des seins denses

Pour optimiser la qualité de l'image mammographique des seins denses, il est nécessaire de respecter des conditions techniques particulières (Jackson et coll., 1993) :

- utiliser des mammographes de la dernière génération, avec grille antidiffusante¹, générateur haute-tension, tubes à anode molybdène-rhodium ou molybdène-tungstène (Gingold et coll., 1995),
- choisir la meilleure combinaison film-écran,
- légèrement surexposer les clichés (Feig, 1994a ; Young et coll., 1994),
- augmenter le débit des rayons X (mAs) plutôt que le kilovoltage pour ne pas diminuer le contraste (Sickles et Weber, 1986),
- effectuer les incidences localisées, ou agrandies nécessaires,
- adapter l'exposition automatique,
- allonger le temps de développement des films (Tabar et Haus, 1989).

Influence du nombre d'incidences

Parmi les cancers non détectés par la mammographie, un certain nombre échappe au diagnostic car leur image est masquée par d'autres tissus opaques, ou par un corps étranger (prothèse), ou parce qu'elle ne figure pas sur le film en raison de sa localisation particulière (région sous claviculaire interne, périphérie du sein). L'utilisation de deux incidences au lieu d'une seule améliore nettement la sensibilité du dépistage (Tabar et coll., 1993 ; Andersson et coll., 1978 ; Wald et coll., 1995) et le rapport coût-efficacité serait similaire à celui d'une incidence (Wald et coll., 1995). Environ 80 % des cancers non visibles sur l'incidence oblique et visibles sur l'incidence de face s'observent dans des seins denses (Andersson et coll., 1978). La quasi-totalité des auteurs s'accorde à considérer que la combinaison des incidences oblique externe et de face « cranio-caudale » améliore la sensibilité et la spécificité du dépistage, et qu'elle est indispensable pour l'étude des seins denses, mais que l'on peut se dispenser d'une troisième incidence (Bassett et coll., 1983, 1987, 1993 ; Bryan et coll., 1995 ; Kreager et Kornguth, 1994 ; Muir et coll., 1984 ; Sickles et coll., 1986 ; Thurfjell et coll., 1994, 1995). La deuxième incidence peut montrer une asymétrie subtile, une distorsion architecturale signalant un cancer débutant et elle diminue le taux de reconvoqueries (Bryan et coll., 1995 ; Wald et coll., 1995). Il est possible d'apprécier la densité mammaire au premier tour du dépistage et de supprimer la deuxième incidence aux tours suivants quand la densité du sein est faible (Thurfjell, 1995 ; Ikeda et Sickles, 1988). Dans l'essai d'Edimbourg, cette suppression était systématique, ce qui est beaucoup moins satisfaisant et l'un des promoteurs reconnaît que cela a

1. La grille antidiffusante est indispensable pour l'étude des seins denses (Feig, 1994 ; Sickles, 1986). Le taux de CCIS est passé de 11 à 39 % quand la grille a été utilisée dans le Koppberg (Tabar, 1993).

permis d'attirer l'attention sur l'altération de la réduction de mortalité résultant d'un mauvais protocole de dépistage (Roberts et coll., 1990).

Intérêt de la double lecture

Un dépistage systématique impliquant 31 230 femmes du comté suédois d'Uppsala, a montré que deux lecteurs disposant d'une seule incidence mammographique détectent 10 % de cancers de plus que n'en détecte un seul lecteur disposant de deux incidences (Thurfjell, 1994). La deuxième lecture augmente de 9 à 15 % le nombre de cancers détectés (Anttinen, 1993 ; Thurfjell et coll., 1994 ; Warren et Duffy, 1995) et contribue de façon très significative à une bonne sensibilité et efficacité du dépistage en diminuant le taux de reconvoques de 45 % ($p = 0,01$) (Anttinen, 1993). En France, dans le cadre du dépistage systématique des Bouches-du-Rhône, grâce à la double lecture les experts ont détecté 15 % de cancers supplémentaires (62/427). Parmi ces tumeurs, 49 % avaient des dimensions inférieures à 10 mm et 38 % étaient de grade 1 (Séradour et coll., 1996), ce qui contribue à gagner de nombreuses années de survie. La double lecture semble plus efficace pour les femmes de 41 à 54 ans que pour les groupes plus âgés. Cependant, la multiplication des lectures augmente les désaccords sur la conduite à tenir, en particulier pour l'alternative surveillance ou reconvoque immédiate et même, dans 2 à 9 % des cas, sur le site des anomalies à biopsier (Elmore et coll., 1994), mais ces divergences observées dans cette étude s'expliqueraient en partie par le choix des mammographies proposées aux lecteurs (Kopans, 1994a).

Concordance entre les lecteurs

Le niveau d'agrément entre les lecteurs est un bon indicateur de la précision de l'interprétation des mammographies. Plusieurs études de la concordance des doubles lectures ou des lectures successives par un même lecteur montrent d'importantes variations dans les interprétations des mammographies de dépistage (Baines et coll., 1988 et 1990 ; Beam et coll., 1996 ; Ciccone et coll., 1992 ; Vineis et coll., 1988). La valeur du Kappa² est souvent inférieure à 0,60, ce qui est considéré comme un agrément médiocre (Landis et Koch, 1977). Il ressort de ces publications que pour réduire la mortalité du cancer du sein grâce au dépistage, il ne suffit pas de certifier la qualité technique des équipements et des images mammographiques, mais qu'il faut aussi améliorer la précision et la fiabilité des lecteurs.

Intérêt de la comparaison des clichés

Lorsqu'on dispose d'un examen précédent, beaucoup moins de mammographies sont considérées comme anormales et l'on réduit la morbidité et le coût

du dépistage. Les critères annexes du pronostic semblent également plus favorables, car les dimensions et le stade des cancers détectés sont plus petits (Frankel et coll., 1995).

Standardisation du compte-rendu mammographique

Pour homogénéiser la présentation des résultats des mammographies, l'American College of Radiology (ACR) recommande de standardiser les comptes-rendus en cinq catégories. Ce classement est également préconisé par le conseil de l'Ecole Européenne de Cancérologie (ESO) qui propose une classification similaire pour la clinique et la cytologie (Tubiana et coll., 1994).

Catégorie 1 : Négative. Il n'y a rien à signaler Les seins sont symétriques. Il n'y a ni masse, ni distorsion architecturale, ni calcification suspecte.

Catégorie 2 : Anomalies bénignes. Négative La mammographie est également négative mais le lecteur estime nécessaire de signaler les images des fibro-adénomes calcifiés involués, des calcifications sécrétoires multiples, de la graisse contenant des lésions telles que kyste huileux, lipome, galactocèle, et hamartomes de tonalité mixte (ils ont des aspects caractéristiques mais ils doivent être identifiés de façon formelle). Le lecteur doit également décrire les ganglions intramammaires, les prothèses, etc. et conclure qu'il n'y a pas de signe de malignité.

Catégorie 3 : Anomalies probablement bénignes. Un contrôle à court terme est suggéré Une anomalie classée dans cette catégorie doit avoir une haute probabilité de bénignité. On espère que la bénignité se confirmera après un court intervalle de surveillance, mais le radiologiste veut s'assurer de la stabilité. Des statistiques tendent à montrer que cette stratégie est efficace. A l'heure actuelle cette approche reste intuitive et des modifications futures sont probables, quand on aura mieux défini sa validité, l'intervalle requis et quelles sont les anomalies à surveiller.

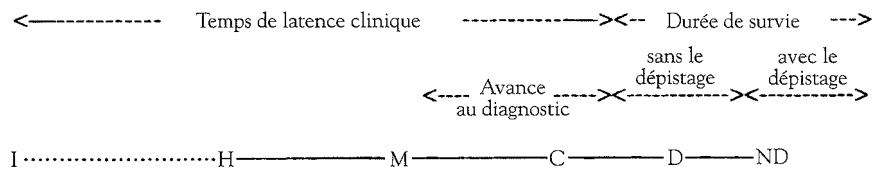
Catégorie 4 : Anomalie suspecte. Une biopsie est à envisager Ce sont des lésions qui n'ont pas les caractères typiques d'un cancer du sein mais qui sont probablement malignes. Le radiologiste a une conviction suffisante pour déclencher une biopsie. Si possible, il est recommandé de chiffrer la probabilité de malignité de l'anomalie décrite.

Catégorie 5 : Aspect malin La lésion est quasi certainement maligne. Les décisions appropriées doivent être prises.

Quelle périodicité pour le dépistage ?

L'histoire naturelle du cancer mammaire conditionne la périodicité de son dépistage. Plusieurs mois ou années s'écoulent avant que les signes de malignité histologiques (seuil de détection H), puis mammographiques (seuil de

détection M) soient décelables (Figure 29-1). La durée de la période où la tumeur est curable est variable. Elle comporte une première phase préclinique où le diagnostic radiologique est possible (avance au diagnostic) et parfois une phase clinique où le cancer est palpable (seuil de détection clinique C).



I = Temps d'induction des cellules normales en cellules hyperplasiques.
H = Point où des signes de malignité histologique sont décelables.
M = Point où la tumeur devient détectable par la mammographie.
C = Point où la tumeur devient cliniquement détectable.
D = Date du décès spontané. ND = Date du décès en cas de dépistage et de traitement.

Figure 29-1 Conséquences du dépistage sur l'histoire naturelle du cancer mammaire.

Pour que le dépistage réduise la mortalité par cancer du sein, celui-ci doit être détecté avant qu'il ait atteint son *niveau d'incurabilité* (métastases). Le *seuil de détection* est déterminé par ses dimensions macroscopiques et son type mammographique ou échographique. Plus la vitesse de croissance tumorale est faible, plus l'avance au diagnostic peut être forte et plus les chances de guérir des cancers qui auraient fini par menacer l'existence de la patiente augmentent (Figure 29-2). Une périodicité du dépistage supérieure à 1 an est moins efficace pour le dépistage des tumeurs les plus agressives. Plus la femme est jeune, plus l'allongement de la périodicité du dépistage augmente le taux des cancers de l'intervalle. Ce fait est prouvé non seulement avant 50 ans (Ikeda et coll., 1992 ; Johnson et Shekhdar, 1995 ; Tabar et coll., 1996), mais même en comparant le dépistage de 50 à 59 ans et de 60 à 64 ans (Threlfall et Woodman, 1997). Les analyses récentes indiquent qu'un long recul a été nécessaire pour observer un bénéfice du dépistage dans la tranche d'âge 40-49 ans, car dans la majorité des programmes la périodicité est très longue et ne permet d'obtenir une réduction de mortalité que pour les femmes dont les tumeurs ont un pronostic favorable ou intermédiaire (ACS, 1997 ; Duffy et coll., 1996). Le programme de Malmö a montré que le taux des cancers bien différenciés tubulaires est plus faible dans les cancers de l'intervalle (8 %) que dans l'ensemble des cancers détectés par le dépistage (23 %).

La mammographie biennale comportant une seule incidence est suffisante chez la majorité des femmes âgées de plus de 50 ans, au moins lorsque leurs seins ne sont pas trop denses (Leitch, 1995) , mais cette norme adaptée aux

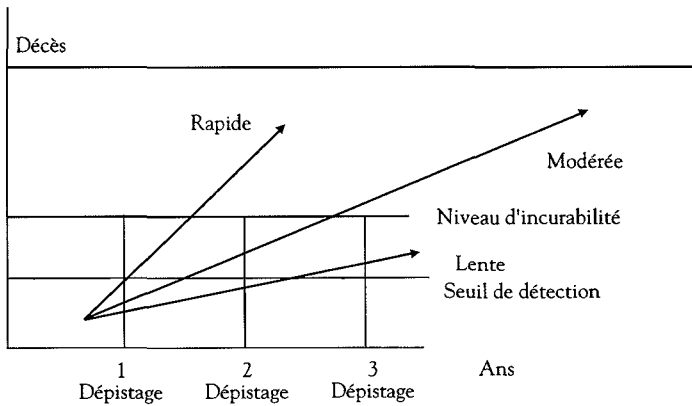


Figure 29-2 Le bénéfice du dépistage dépend du seuil de détection, de la périodicité du dépistage et de la rapidité avec laquelle le cancer devient incurable. D'après Kopans (1995d).

cancers d'évolution lente est peut-être trop optimiste, ce qui explique que les recommandations actuelles des principales sociétés savantes nord-américaines soient loin d'être unanimes et varient de un à trois ans (Jonhson et Shekhdar, 1995, Leitch, 1995).

La comparaison des résultats du dépistage organisé par le National Health Service (NHS) britannique et de ceux des programmes randomisés de Nimègue, de Stockholm et des deux comtés (femmes de 50-64 ans), qui ne comportaient qu'une incidence avec des périodicités respectives de 24, 28 et 33 mois, montre que la périodicité de trois ans après 50 ans est trop longue (Woodman et coll., 1995). Les taux de cancers de l'intervalle pour les 24 premiers mois ont été de 15,8/10 000 pour le NHS, de 15,7 pour le programme de Nimègue, de 19,2 pour le programme de Stockholm et seulement de 9,4 pour le programme des 2 comtés (femmes de 50-69 ans)³. L'incidence naturelle dans des populations témoins était de 17/10 000. Après 24 mois, le taux de cancers de l'intervalle dans le programme NHS rejoint celui des femmes non dépistées. Le taux des vrais cancers de l'intervalle augmentant avec l'allongement de la périodicité du dépistage, une amélioration peut être obtenue en la réduisant à 2 ans (Woodman et coll., 1995).

3. Une explication partielle de la faible incidence des cancers de l'intervalle pendant la troisième année du programme suédois est que la périodicité du dépistage n'est que de 33 mois, alors que dans le NHS la troisième année compte douze mois complets. Il est possible aussi que les radiologistes des 2 comtés aient mieux détectés les petits cancers que ceux du NHS. Leurs résultats sont voisins de ceux de Nimègue et de Stockholm, dont les responsables pensent que s'ils avaient allongé de 24 à 36 mois la périodicité, le taux de cancers de l'intervalle rejoindrait le taux de cancers des femmes non dépistées (Frisell, 1987). Il en est de même pour les auteurs du programme des deux comtés (Tabar, 1992).

Avant l’âge de 50 ans et plus généralement chez les femmes à seins denses, la tendance actuelle est de préconiser une mammographie *annuelle*, qui doit être effectuée avec un mammographe moderne et doit comporter *deux incidences*, oblique externe et crânio-caudale (Fagerberg et coll., 1985 ; Feig, 1994b ; Kopans, 1995 ; Leitch, 1995 ; Mettlin et Smart, 1994 ; Moskowitz, 1986 ; Sickles et Kopans, 1993 ; Smart, 1992 ; Tabar et coll., 1995 et 1996). Moskowitz considère que les résultats du BCDDP⁴ et ceux des essais hollandais et suédois récents suggèrent que pour être efficace, le dépistage de 40 à 49 ans doit également comporter un *examen clinique* (Moskowitz, 1986).

Inadaptation de certains essais randomisés à l’évaluation de l’efficacité réelle du dépistage chez les femmes jeunes, et notamment chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer du sein ?

De nombreux auteurs s’appuient sur les résultats des essais randomisés du dépistage mammographique pour contester son efficacité avant l’âge de 50 ans. Aucun des protocoles de ces essais, qui sont tous différents, ne répond pourtant à tous les critères souhaitables pour les femmes jeunes (Tableau 29-I). En 1963, année où le programme HIP a débuté, les mammographies étaient

Tableau 29-I Essais randomisés de dépistage mammographique avant 50 ans

Programme (année de démarrage)	Méthode	Fréquence et nombre de tours	Participation (premier dépistage)
HIP (1963)	Incidences face et profil ¹ + examen clinique	12 mois × 4	66,7 %
Malmö (1976)	1 ou 2 incidences	18-24 mois × 5	74 %
Kopparberg (1977)	1 incidence ¹	24 mois (40-49 ans) × 4	89,2 %
Östergötland (1978)	2 incidences (1989)	33 mois (50-74 ans) × 4	89,2 %
	1 ou 2 ² incidences	24 mois (40-49 ans) × 4	
Edimbourg (1979)	33 mois (50-74 ans) × 4	24 mois × 4	61 %
	1 ou 2 incidences ¹ + examen clinique		
Stockholm (1981)	1 incidence	28 mois × 2	80,7 %
Göteborg (1982)	2 incidences	18 mois × 4	82,7 %
CNBS-1 (1980) (40 à 49 ans)	Incidences face et profil ³ + examen clinique	12 mois × 5	100 % ⁴

¹ Pas de grille antidiffusante (Fagerberg et coll., 1985 ; Roberts et coll., 1984 ; Shapiro et coll., 1966). Ce point n’est pas toujours précisé dans la description des protocoles.

² Pour les femmes qui signalaient une masse anormale (Fagerberg et coll., 1985).

³ Face et profil, sans grille les premières années (Miller et coll., 1981 ; Yaffe, 1993).

⁴ Ce taux s’explique par la participation volontaire.

L’examen clinique et la mammographie ne sont généralement pas effectués simultanément.

4. Breast Cancer Detection Demonstration Project (1973-1981). 280 000 femmes volontaires, âgées de plus de 35 ans, ont eu chaque année pendant 4 ans un examen clinique et une mammographie avec 2 incidences.

effectuées sans compression mammaire, sans grille, avec une grande distance foyer-film, sur film métallurgique sans écran (Shapiro et coll., 1988). Le HIP et le CNBSS étaient les seuls programmes ayant une périodicité de 12 mois, mais la qualité d'exécution du CNBSS a été très insuffisante pendant ses premières années (Feig, 1994b ; Barnes, 1992 ; Kopans, 1990 ; Warren Burhenne et Burhenne, 1993). Il n'y avait pas de double lecture systématique au début du programme de l'Östergötland (Fagerberg et coll., 1985) ni dans le CNBSS (Baines et coll., 1986). Outre la qualité discutable des mammographies du CNBSS, le principal reproche qui lui est fait est que dans la toute première année de l'étude, 19 cancers au stade le plus agressif ont été décelés dans le groupe dépisté, au lieu de 5 cas similaires dans le groupe témoin. Une si grande disparité à un stade si précoce de l'étude s'expliquerait par l'inclusion dans le groupe dépisté, de la majorité des cancers évolués, incurables, détectés par l'examen clinique initial (Feig, 1994b).

De nombreuses études sont biaisées par le regroupement arbitraire de certaines tranches d'âge, car il accroît artificiellement la différence de fréquence du cancer du sein avant et après 50 ans (Figures 29-3 et 29-4) (Venta et Goodhart, 1996).

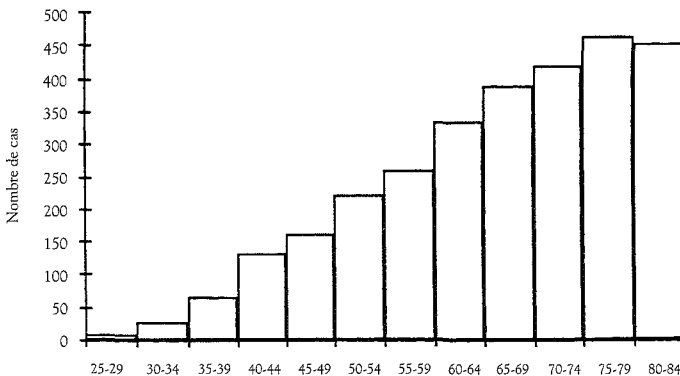


Figure 29-3 Incidence du cancer du sein selon l'âge pour 100 000 années-femmes. Données du programme. Surveillance, Epidemiology and End Results (1984-1988) (SEER, 1991) [1].

Le risque de développer un cancer du sein augmente en fait régulièrement avec l'âge : 1,52 % de 40 à 49 ans ; 2,48 % de 50 à 59 ans ; 3,43 % de 60 à 69 ans (ACS, mars 1997), et la valeur prédictive de la mammographie ne change pas brusquement à l'âge de 50 ans (Kopans et coll., 1996). En se basant sur la fausse assumption de ce brusque changement et en créant arbitrairement un groupe de femmes de moins de 50 ans et un second âgé de 50 ans et plus, on manipule les résultats et l'on en tire de fausses conclusions.

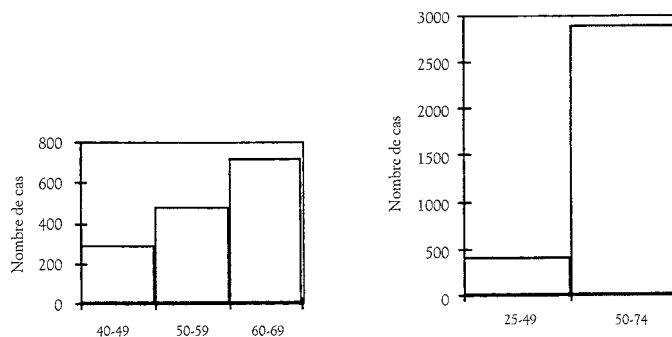


Figure 29-4 Exagération artificielle de la différence de fréquence entre les tranches d’âge, en regroupant arbitrairement les tranches d’âge représentées dans la figure 29-2.

De même que les biais de randomisation, un recul insuffisant pour laisser apparaître la réduction de mortalité⁵ réduit l’efficacité apparente du dépistage chez la femme jeune (Feig, 1994a ; Feig et coll., 1994). Pour qu’une différence apparaisse rapidement, il faut détecter précocement les cancers les plus rapidement évolutifs, ce qui ne peut être réalisé quand la périodicité du dépistage est trop longue. Il faut aussi attendre que les patientes meurent de leurs métastases avant d’observer une différence entre le groupe dépisté et le groupe témoin. De plus, aucun des programmes randomisés n’a un pouvoir statistique suffisant pour que ses résultats puissent être rapidement significatifs pour les femmes les plus jeunes et il en serait d’ailleurs de même pour les femmes plus âgées si on les regroupait par tranches d’âge de cinq ans (Feig et coll., 1996).

Pour le calcul de la baisse de mortalité obtenue grâce à un programme de dépistage mammographique randomisé, il est parfaitement légitime d’inclure les femmes qui y étaient invitées mais n’y ont pas participé et de ne pas se préoccuper du pourcentage de femmes du groupe de contrôle qui ont eu des mammographies par prescription individuelle pendant la durée du programme. Ce mode de calcul n’est pas en revanche approprié pour l’évaluation de l’efficacité de la mammographie dans le diagnostic des cancers. Il convient aussi de souligner que 34 % des années de vie perdues par suite d’un cancer du sein, résulteraient des cancers diagnostiqués avant l’âge de 50 ans (Shapiro et coll., 1988) et que le nombre de femmes atteintes entre 40 et 49 ans est plus élevé que ne le suggèrent les données statistiques, puisqu’en l’absence d’un dépistage dans cette tranche d’âge certains cancers sont détectés plus tard, quand la femme a dépassé l’âge de 50 ans (Kopans, 1995c). En contrepartie, certains estiment qu’une partie du bénéfice apparent du dépistage mammographique chez les

5. La modification de la courbe de la mortalité obtenue grâce au dépistage est plus lente pour les femmes jeunes que pour les plus âgées (Pelikan, 1993).

femmes âgées de 40 à 49 ans est due au diagnostic de cancers détectés quand elles ont dépassé l'âge de 50 ans (De Koning et coll., 1995 ; Flechter, 1997).

Renseignements fournis par les programmes non randomisés de dépistage mammographique du cancer du sein avant l'âge de 50 ans

On peut constater (Tableau 29-II) que les protocoles des dépistages du BCDDP et de l'Université de Californie du nord (UCSF) sont les mieux adaptés aux femmes jeunes. Smart, qui considère que le BCDDP prouve à l'évidence un bénéfice annuel identique pour les femmes âgées de 40-49 et 50-69 ans, insiste sur sa grande sensibilité résultant du très grand nombre de femmes étudiées (93 471 de 40 à 49 ans), de la forte participation (99,4 % au premier dépistage et 86 % au second) et du recul de 14 ans (Smart, 1994). La technique mammographique est bien meilleure que celle du HIP (90 % au lieu de 40 % des cancers détectés étaient visibles radiologiquement). Les taux des cancers de l'intervalle sont pratiquement les mêmes dans les tranches d'âge 40 à 49 ans, 50 à 59 ans et 60 à 69 ans. Le type, les dimensions, le grade des tumeurs ainsi que les taux de mortalité sont également similaires, avec cependant une survie légèrement meilleure pour le groupe le plus jeune. Les résultats plus anciens allaient dans le même sens (Schmitt et Threatt, 1984).

Tableau 29-II Protocoles de quelques programmes de dépistage non randomisés

Programme (année de démarrage)	Méthode	Fréquence	Participation (premier dépistage)
BCDDP (1973) ¹	2 incidences + clinique	12 mois x 4	99,4 %
UCSF (1985) ²	2 incidences + clinique	12 mois x 9	100 %
Uppsala (1988) ³	1 puis 1 ou 2 incidences (pour les seins denses)	18 mois (40-54 ans) 24 mois (> 54 ans)	87 %
Nimègue (1975) ⁴	1 incidence de profil (oblique à partir de 1982)	24 mois x 6	87 % (35-49 ans) 83 % (50-64 ans)

¹ Le taux de participation s'explique par la participation volontaire au dépistage.

² Etude rétrospective de 44.301 mammographies de femmes de 40 à 64 ans (Curpen et coll., 1995).

³ Mammographies effectuées sans grille antidiffusante (Thurfjell et Lindgren, 1994).

⁴ D'après Peeters et coll., 1989.

Le dépistage organisé par l'UCSF s'est également montré aussi efficace avant qu'après 50 ans, si l'on compare les dimensions moyennes et le stade évolutif des cancers détectés et le taux des extensions ganglionnaires axillaires et des métastases, les cancers de la femme jeune ayant même en moyenne le pronostic le meilleur (Curpen et coll., 1995).

Le programme d'Uppsala a prouvé la nécessité d'une périodicité courte du dépistage avant 50 ans et l'intérêt de la double incidence mammographique et

de la double lecture. Il a montré comme les deux précédents qu'il n'y a pas de différence substantielle des stades tumoraux avant et après 50 ans. Après 7 ans de recul, le taux de survie cumulatif des patientes atteintes d'un cancer a été de 92 % chez les femmes âgées de moins de 50 ans et de 87 % pour celles ayant plus de 50 ans (Thurfjell et Lindgren, 1996).

Lors du dépistage biennal de Nimègue, le taux des cancers de l'intervalle s'est élevé fortement chez les femmes âgées de moins de 50 ans dans la deuxième année qui a suivi le dépistage (Peeters et coll., 1989), ce qui tend à prouver que sa périodicité était trop longue. Les mauvais résultats de ce programme, en discordance complète avec ceux des autres programmes non randomisés comparables, font douter de la qualité de son protocole (Feig, 1996 ; Kopans, 1994c ; Thurfjell et Lindgren, 1996).

« Online » sur les controverses concernant le dépistage mammographique chez les femmes jeunes (mai 1997)

Malgré la médiocre adaptation des 8 programmes randomisés (y compris l'essai canadien) au dépistage chez les femmes jeunes, leur méta-analyse la plus récente montre une réduction de mortalité significative de 18 % (IC 95 % = 0,71-0,95) pour les femmes âgées de 40 à 49 ans, et de 26 % (IC 95 % = 0,63-0,88) en regroupant les résultats des 7 programmes randomisés les plus anciens (CNBSS exclus pour les raisons exposées plus haut) (Hendrick et coll., 1997). Les résultats individuels de deux programmes suédois révèlent aussi une réduction significative de la mortalité dans la tranche d'âges 40 à 49 ans. Avec un recul de 11 ans cette réduction est de 44 % (IC 95 % = 0,32-0,98) dans le comté de Gotenbourg (Bjurstam et coll., 1997) et de 36 % (IC 95 % = 0,45-0,89) dans le comté de Malmö (Andersson, 1997). Le bénéfice des programmes de dépistage est pourtant calculé sur l'ensemble des femmes à qui il a été proposé et non sur celles qui y ont réellement participé (Kopans, 1994c ; Smart et coll., 1995, conférence de Falun 1996). Qui plus est, d'après l'analyse des cancers de l'intervalle avant et près 50 ans, Feig (1995) considère même que la mortalité aurait dû être semblable dans les 2 tranches d'âge et que, grâce aux améliorations techniques actuelles, la réduction de mortalité pour les femmes âgées de 40 à 49 ans pourrait atteindre 35 %, avec un dépistage annuel par deux incidences (Feig, 1995). En fonction des données actuelles, l'*American Cancer Society* (ACS, 1997) remarque que le dépistage chez les femmes quadragénaires répond aux mêmes critères d'efficacité que ceux qui ont servi de base pour conclure que la mammographie apportait un bénéfice pour les femmes âgées de 50 ans (ACS, 1997).

Un certain nombre d'épidémiologistes et de spécialistes de la médecine préventive continuent cependant à mettre en doute l'efficacité de la mammographie dans la prévention secondaire du cancer du sein avant 50 ans et refusent

a fortiori de prendre en compte les résultats des programmes de dépistage mammographique non randomisés (Fletcher, 1997a,b ; Kelsey et Bernstein, 1996).

Espérant parvenir à un accord international, le *US National Cancer Institute* (NCI) a organisé une conférence de consensus sur le dépistage mammographique pour les femmes de 40 à 49 ans. Elle s'est tenue du 21 au 23 janvier 1997 à Bethesda (Maryland), sous la direction du *National Institute of Health* (NIH), et s'est achevée sur une surprenante conclusion de la part la table ronde chargée d'en tirer les conclusions : « A l'heure présente, les données disponibles ne garantissent pas une recommandation unique s'appliquant à toutes les femmes quadragénaires. Chaque femme doit décider pour elle-même si elle doit avoir une mammographie. » (NIH, 1997). Cette déclaration a été suivie de discussions orageuses (Fletcher, 1997b ; Smith, 1997 ; Taubes, 1997a). Le lendemain, l'ACS a confirmé sa recommandation d'un dépistage mammographique annuel ou biennal à partir de 40 ans, puis a réuni les 8 et 9 mars à Chicago une table ronde d'experts qui a conclu que les femmes quadragénaires devaient avoir des mammographies annuelles. Cette recommandation a été ratifiée le 22 mars. Entre temps, le 5 février 1997, le directeur du NCI, Richard Klausner, avait été convoqué à une audience de la commission du Sénat chargée des affaires juridiques et scientifiques et le Sénat avait demandé au NCI de modifier ses dernières recommandations.

La discussion qui portait sur la capacité du dépistage mammographique à réduire la mortalité par cancer du sein s'est peu à peu déplacée sur le terrain politico-économique et porte maintenant sur des problèmes de coût et d'efficacité et de politique de la santé (Fletcher, 1997a ; Huey, 1997 ; Marwick, 1997).

Les 18 membres du comité consultatif du NCI, le *National Cancer Advisory Board* (NCAB), se sont réunis sur le campus du NIH à Bethesda, sous la présidence de Barbara Rimer, professeur et directrice de la prévention du cancer et du contrôle de la recherche à la Duke University de Durham. Le 27 mars, après un vote à 17 voix contre une, le NCAB a conclu que les preuves étaient suffisantes pour prendre la décision de conseiller de débiter le dépistage à 40 ans (Huey, 1997 ; Taubes, 1997b). A la conférence de presse qui a suivi, le directeur du NCI, Richard Klausner, a déclaré que le NCI acceptait les recommandations du NCAB sur le dépistage mammographique et qu'en conséquence il recommandait le dépistage mammographique tous les ans, ou tous les deux ans, non seulement pour les femmes âgées de plus de 50 ans, mais aussi pour celles de la tranche d'âges de 40 à 49 ans (Christensen ; Huey, *Medscape Women's Health*, mai 1997). Ces directives restent donc légèrement différentes de celles de l'*American College of Radiology* (ACR) et de l'ACS qui recommandent pour la population générale un dépistage annuel, de 40 à 49 ans.

Pour les femmes qui ont un risque de cancer du sein supérieur à la moyenne, et notamment un risque familial, le NCI recommande qu'elles sollicitent l'avis

d'un médecin expert sur la nécessité éventuelle de commencer le dépistage avant 40 ans et sur la fréquence de ce dépistage à partir de 40 ans (Christensen ; Huey, *Medscape Women's Health*, mai 1997). L'indication éventuelle du dépistage mammographique pour les femmes à haut risque génétique n'est donc pas contestée par le NCI.

Problèmes éthiques et pratiques posés par la randomisation du dépistage mammographique chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer du sein

La prise en compte des données des programmes non randomisés devient d'autant plus nécessaire que, chez les femmes âgées de moins de 50 ans, la mise en œuvre d'un nouvel essai randomisé pose des problèmes pratiques et éthiques insurmontables. Elle n'est pratiquement plus envisageable aux États-Unis pour la population générale, selon le rapport de la conférence commune de l'*American Cancer Society*, du *National Cancer Institute* et de l'*International Union Against Cancer* (Eyre et coll., 1995). Une étude menée en Caroline du nord a montré qu'il est quasiment impossible de constituer un groupe témoin cohérent, car 19 % des médecins prescrivent des mammographies entre 30 et 39 ans et 34 % des femmes de cette tranche d'âges ont l'intention d'avoir une mammographie dans l'année en cours (Harris et coll., 1991).

Sans parler des problèmes éthiques qu'elle poserait, la randomisation du dépistage chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer du sein semble encore plus utopique. Une méta-analyse portant sur 50 études a en effet montré que leur perception de leur vulnérabilité au cancer du sein est supérieure à celle de la population générale et que leur recours au dépistage individuel est plus fréquent (McCaul, 1996). Dans ces conditions, on voit mal comment le pouvoir statistique d'une étude serait suffisant pour que l'interprétation de ses résultats soit valable (Eyre et coll., 1995).

Résultats du dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque familial

Si le dépistage mammographique est proposé aux femmes génétiquement prédisposées au cancer du sein et qui ont un risque relatif de développer très jeunes ce cancer, ce dépistage doit débuter très tôt. Avant l'âge de 35 ans, la mammographie décele certains cancers non palpables, mêmes non invasifs (Gilles, 1995 ; Jeffries, 1990 ; Sananes, 1996 ; Shaw de Paredes). Dans la population générale, aucune donnée n'existe sur l'efficacité du dépistage mammographique systématique pour les femmes de moins de 40 ans. Leur risque d'être atteintes d'un cancer du sein est encore très faible (De Vathaire et coll., INSERM, 12/2/1997) et ce dépistage ne leur a en conséquence jamais été proposé.

Les premiers résultats d'une étude norvégienne sur le dépistage du cancer du sein chez 537 femmes à haut risque familial, âgées de 20 à 76 ans

(moyenne = 42,5 ans), ont été publiés récemment (Sætersdal et coll., 1996). Le dépistage comportait un examen clinique effectué par un chirurgien expert, une mammographie (avec les incidences complémentaires utiles) et/ou une échographie mammaire et le cas échéant une cytoponction, guidée par les ultrasons ou la stéréo-mammographie pour les lésions non palpables. Au total, huit carcinomes et cinq hyperplasies atypiques ont été détectés, au lieu de 1,6 et 0,3 respectivement attendus dans la population générale. De plus, un carcinome in situ a été découvert. Le nombre de cancers observés a été supérieur aux six cancers attendus en cas de transmission autosomique dominante. L'un des cancers détectés mesurait 2 cm et l'un des 21 ganglions axillaires était métastatique. Tous les autres cancers étaient classés T1-N0-M0. La grande fréquence des hyperplasies atypiques dans la population étudiée suggère aux auteurs qu'il s'agit peut-être de lésions précancéreuses et qu'elles doivent être traitées comme telles.

Effets délétères du dépistage mammographique

Risque carcinogène

En mai 1994, pour l'accréditation des installations de mammographie aux USA, l'*American College of Radiology* a fixé la dose normale pour chaque incidence mammographique à 1,38 mGy, soit 2,8 mGy par sein lors du dépistage standard (Mettler et coll., 1996). Ces valeurs sont dans la moyenne de celles qui sont rapportées dans divers pays (la dose moyenne est comprise entre 0,6 et 4,8 mGy). La relation entre la dose et l'incidence du cancer est probablement linéaire. Cependant les études japonaises sur la mortalité induite par des doses inférieures à 0,5 Gy montrent que l'intervalle de confiance inclut la valeur zéro, bien que le risque théorique de cancer soit significativement plus élevé à tous les âges à partir d'une dose de 0,3 Gy (Mettler et coll., 1996). Gohagan avait évalué le risque carcinogène hypothétique imputable à la mammographie annuelle à partir de 40 ans, avec un examen de base à 35 ans, jusqu'à 150 cancers induits pour 1 million de femmes pour la vie entière (Gohagan et coll., 1986). En 1994 Feig estime que si ce risque existait, il serait de l'ordre de 5 et non 150 cancers (Feig et Hendrick, 1994).

Tous ces chiffres comportent des incertitudes considérables et ils ont été récemment totalement remis en cause (Law, 1995 et 1997). Selon cet auteur, à partir de l'âge de 30 ans et pour des doses d'irradiation de 1 à 2 mGy/film (dose moyenne au milieu d'un sein épais de 4,5 cm), la proportion des femmes pour lesquelles la probabilité d'induire un cancer par la mammographie excéderait la probabilité d'en détecter un par le dépistage triennal est quasiment nulle. Le suivi à long terme des enfants et adolescents dont les seins ont reçu de fortes doses de radiations ionisantes dans leur jeune âge a montré que la radiosensibilité mammaire serait très forte de 0 à 19 ans (Hancock et coll.,

1993 ; Hildreth et coll., 1989 ; Land, 1995 ; Miller et coll., 1989 ; Nash et coll., 1979 ; Tokugana et coll., 1994), puis qu'elle chuterait brusquement de 20 à 29 ans et resterait stable ensuite⁶. Selon Mettler et coll. (1996) qui a calculé le risque et les bénéfices de la mammographie en fonction de l'âge pour des examens annuels de 35 à 75 ans, le bénéfice surpasserait le risque quel que soit l'âge. Il serait 25 fois supérieur au risque pour des examens annuels de 35 à 75 ans et 100 fois supérieurs pour des examens annuels de 50 à 75 ans (Mettler et coll., 1996).

Chez les femmes de 30 à 49 ans héréditairement prédisposées au cancer du sein, le dépistage mammographique systématique annuel poserait cependant un problème si le processus de la carcinogenèse était accéléré par les radiations ionisantes et si les cancers mammaires induits par la mammographie se développaient en majorité parmi elles (Den Otter et coll., 1993 et 1996). Cette hypothèse est particulièrement plausible chez les femmes hétérozygotes pour le gène de l'ataxie-télangiectasie, car leur radiosensibilité cellulaire est accrue (Swift et coll., 1991). Il est également probable que la radio-sensibilité est augmentée dans le syndrome de Li-Fraumeni (gène P53), mais l'hypersensibilité aux rayons X des femmes porteuses des mutations BRCA1 et BRCA2, bien que possible, n'est pas démontrée (Sankaranarayanan et Chakraborty, 1995). Au Japon, le suivi médical des survivantes exposées aux bombardements atomiques avant l'âge de 20 ans, et qui ont fait un cancer du sein avant l'âge de 35 ans, a permis de constater que l'incidence de ce cancer était six fois supérieure à celle observée chez les femmes irradiées plus tardivement, ce qui implique qu'elles pourraient appartenir à un groupe prédisposé génétiquement (Tokugana et coll., 1993). Selon Land (1994), il est possible que dans la même population, un âge plus jeune au moment de la première grossesse ait eu un effet protecteur non seulement contre les cancers spontanés, mais aussi contre ceux où les radiations ionisantes ont un effet inducteur (Land et coll., 1994).

Quoi qu'il en soit, chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer du sein, l'effet bénéfique attendu du dépistage avant 40 ans est nécessairement supérieur à celui qui serait observé dans la population générale, en raison du très fort risque pour ces femmes d'être atteintes très jeunes. Le taux de cancers détectés est en effet beaucoup plus élevé, même en tenant compte des difficultés diagnostiques dans les seins denses. Il n'y a actuellement aucune raison de supposer que le bénéfice obtenu soit insuffisant pour compenser le risque hypothétique, mais probable, de cancers radio-induits dont le dépistage précoce réduirait également la morbidité. Le rapport risque/bénéfice devrait pencher en faveur du bénéfice, si le risque dû aux radiations ionisantes n'est pas élevé de façon disproportionnée (Mettler et coll., 1996).

6. Pour les survivantes, soumises avant l'âge de 20 ans aux explosions atomiques japonaises, le risque relatif de faire un cancer du sein serait treize fois supérieur à celui des femmes non irradiées, au lieu de deux fois plus pour les femmes plus âgées.

L'importance de ce risque reste cependant controversée. Dans une approche théorique et mathématique, Den Otter et coll. (1996) s'autorisent à assimiler la cancérogenèse du sein à celle du rétinoblastome, tout en reconnaissant que leurs calculs sont basés sur des « approximations et des hypothèses » (Den Otter et coll., 1996). Ils émettent entre autres l'hypothèse que la sensibilité du sein pourrait être supérieure, ce qui supposerait que le nombre de mutations nécessaire pour transformer une cellule mammaire serait moins élevé que pour les cellules rétinienues. Ces affirmations sont contestées par le groupe d'expertise collective de l'INSERM, après consultation d'Ethel Moustaki, spécialiste de radiobiologie, de Dominique Stoppa-Lyonnet, onco-généticienne, de Jean-Marc Cosset, spécialiste du rétinoblastome et de Catherine Bonaïti, spécialiste de la génétique et l'épidémiologie du rétinoblastome. Il n'en reste pas moins que la surveillance mammographique de ces femmes ne doit pas commencer à un trop jeune âge et qu'elle doit être effectuée dans des structures radiologiques offrant les meilleures garanties de qualité dans la détection des cancers, en limitant au minimum le nombre des incidences et la dose de rayons X (Burke et coll., 1997 ; Law, 1997).

Faux diagnostics négatifs

Plusieurs études ont montré que leur taux, qui est voisin de celui des cancers de l'intervalle⁷, est d'autant plus élevé que la femme est plus jeune et que la densité mammaire est plus forte (Feig et coll., 1977 ; Fagerberg et coll., 1985 ; Pelikan et Moscovitch, 1993 ; Reintgen et coll., 1993). Un risque majeur est de rassurer à tort une patiente atteinte d'un cancer et de retarder le traitement de celui-ci. Les faux diagnostics négatifs résultent de la latence radiologique du cancer (cancer invisible), ou d'une erreur de lecture des mammographies (cancer non vu). Ils s'observent plus particulièrement pour les tumeurs d'évolution rapide et de pronostic grave (Ikeda et coll., 1992 ; Johnson et Shekdar, 1995), ce mauvais pronostic étant similaire à tous les âges (Feig, 1995). Le retard au diagnostic peut également être la conséquence d'un diagnostic inexact chez une femme reconvoquée à la suite du dépistage, d'une erreur du pathologiste ou de la récusation par un chirurgien d'une indication opératoire (Burhenne et coll., 1994).

Nous avons vu plus haut comment éviter les erreurs techniques et de lecture du dépistage mammographique et quelles étaient les conditions particulières à respecter en cas de prédisposition génétique au cancer du sein. C'est par leur application rigoureuse qu'il est possible de réduire le nombre des faux diagnostics négatifs, en réduisant celui des cancers « non vus ». Le pronostic des « vrais » cancers de l'intervalle, invisibles radiologiquement au moment du dépistage, semble identique à celui des cancers symptomatiques, diagnostiqués chez les femmes non dépistées (Brekelmans et coll., 1995 ; Burrell et

7. Les cancers de l'intervalle d'évolution rapide, de dimensions inférieures au seuil de visibilité radiologique au moment du dépistage (3 à 4 mm), ne sont pas des faux diagnostics négatifs.

coll., 1996). Pour détecter le plus tôt possible ce type de tumeurs, on ne peut compter, jusqu'à nouvel ordre, que sur la clinique. Il serait peut-être possible d'améliorer la sensibilité du dépistage en le complétant systématiquement ou non par une échographie mammaire ou par une autre méthode d'imagerie, mais cette amélioration reste hypothétique.

Faux diagnostics positifs

Bien qu'on ne puisse mettre sur le même plan l'angoisse d'avoir un compte-rendu mammographique anormal, avec l'anxiété qui en résulte, et l'angoisse de mourir d'un cancer du sein, il est d'autant plus souhaitable d'éviter les faux diagnostics positifs, qu'ils grèvent le coût du dépistage (Lidbrink et coll., 1996). Au premier tour d'un programme de dépistage mammographique systématique, 6 à 7 % des femmes dépistées sont reconvoquées pour un complément d'examen immédiat (Peeters, 1989) et la majorité des problèmes sont réglés avec quelques incidences supplémentaires. Au deuxième tour, la comparaison des clichés successifs réduit par deux le taux des reconvoications (Lidbrink et coll., 1996). La mammographie est responsable d'un plus grand nombre de biopsies avant 50 ans que chez les femmes plus âgées et l'augmentation régulière de sa sensibilité avec l'âge ne fait que refléter celle du taux des cancers (Kopans, 1995b). Les implications médico-légales diminuent la spécificité de la mammographie, particulièrement aux Etats-Unis. Cette spécificité est meilleure dans les pays scandinaves⁸ que dans les pays où le « vagabondage » médical est possible.

Kopans remarque que pour le diagnostic des cancers du sein, la sensibilité de la mammographie est meilleure que celle de l'examen clinique⁹, qu'en se fondant uniquement sur les résultats de ce dernier, le taux de biopsies inutiles serait plus fort et que pour le réduire il serait donc logique de commencer par supprimer l'examen (Kopans, 1995b) ! Parmi les aspects mammographiques interprétés comme nécessitant des explorations complémentaires, une partie seulement correspond à un risque réel. La revue d'un groupe de 26 057 femmes âgées de 30 ans et plus, ayant eu 41 747 mammographies de dépistage d'avril 1985 à septembre 1991, a montré que pour une patiente présentant une anomalie mammographique, la probabilité d'être réellement atteinte d'un cancer dépendait de l'aspect non spécifique, suspect ou typiquement malin de l'anomalie, de l'âge et du contexte familial (Kerlikowske et coll., 1996). La sensibilité de la première mammographie est meilleure que celle des suivantes, car les cancers prévalents sont plus typiques. La spécificité du dépistage s'améliore quand la comparaison avec un examen précédent est

8. 1,5 % des femmes reconvoquées pour une mammographie complète, 0,81 % ayant eu d'autres explorations complémentaires et 0,41 % atteintes d'un cancer du sein dans le programme de Stockholm (Lidbrink, 1996).

9. 25 à 30 % de cancers dans les biopsies demandées d'après l'examen clinique (Moffat, 1990), mais le chiffre varie, comme pour la mammographie, avec « l'agressivité » des lecteurs.

possible, mais elle est similaire à tous les âges. Quand on découvre une anomalie radiologique chez une patiente ayant une parente de premier degré atteinte d'un cancer du sein, la probabilité pour cette patiente d'être atteinte est 2 à 3 fois plus élevée que pour les femmes qui n'ont pas cet antécédent familial. En cas de prédisposition génétique, le risque de faux positif est donc en principe plus réduit pour un examen donné, mais il est plus élevé pour la vie entière en raison de la multiplication des examens.

Une solution pour les radiologistes qui veulent réduire le taux de faux positifs est d'accepter d'augmenter celui des faux négatifs (Feig, 1995). Nous avons vu que la double lecture des mammographies réduisait le nombre des reconvoqueries, mais qu'elle pouvait être la source de désaccords sur la conduite à tenir envers les patientes.

Il faut également prendre en compte les faux diagnostics histologiques de malignité. Hurley signale que sur 506 tumeurs de dimensions inférieures à 1 cm classées malignes dans le programme du BCDDP, une étude rétrospective a trouvé 66 lésions bénignes et 22 lésions « frontière » (Hurley et Kaldor, 1992). Cette difficulté très bien connue incite à préconiser la double lecture pour les pathologistes, comme pour les radiologistes.

Traitements trop agressifs du cancer mammaire

Le dépistage mammographique de certains cancers in situ (CIS) ou infiltrants, prouvés histologiquement et qui ne seraient jamais parvenus à un stade clinique tumoral manifeste durant la vie de la patiente, constitue un *biais de sélection des formes de bon pronostic* (*length bias* des Anglo-saxons) (Black et Ling, 1990) (Figure 29-5).

En d'autres termes, la découverte d'un cancer d'évolution lente, chez une patiente qui serait décédée des suites d'une autre affection, n'a pour elle que des conséquences négatives (Rosselli del Turco et Paci, 1993). Le taux de ces « surdiagnostics » est difficile à évaluer. Une étude suédoise citée par Hurley et basée sur des constatations autopsiques a conduit à l'hypothèse que 70 % des cancers du sein restent latents jusqu'au décès. Ce n'est sans doute pas le cas pour les tumeurs rapidement évolutives des femmes porteuses d'un gène de prédisposition. Le fait que tous les CIS évoluent vers l'infiltration est douteux et certains pourraient être biologiquement inactifs (Hurley et Kaldor, 1992). En l'absence de critère permettant de sélectionner ceux qu'on pourrait ne pas traiter, Sananes et coll. (1996) considèrent que la conservation du sein est logique quand l'exérèse est complète, avec un pronostic excellent (Sananes et coll., 1996).

Le dépistage d'un cancer est également dommageable pour une femme qui aurait été guérie par le même traitement si celui-ci avait été effectué plus tard, ce qui est fréquemment le cas pour les CIS. La non-réduction de la mortalité, bien que la durée de survie après le diagnostic soit plus longue constitue un

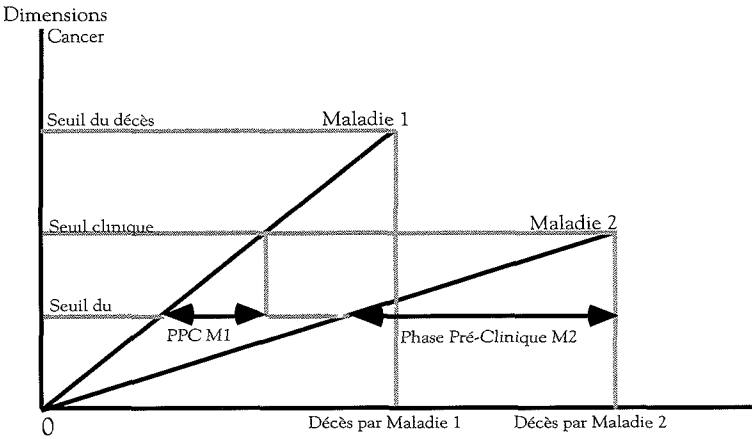


Figure 29-5 Biases de sélection des formes de bon pronostic. Dans les formes lentes (maladie 2), la patiente décède d’une autre affection que le cancer (d’après Black, 1990).

biais *d’avance au diagnostic* (*lead time bias* des Anglo-saxons) (Figure 29-6). La patiente sait plus tôt qu’elle est cancéreuse et en subit plus tôt les inconvénients (Black et Ling, 1990). La fréquence des CIS détectés par la mammographie serait particulièrement élevée chez les femmes jeunes (Peer et coll.,

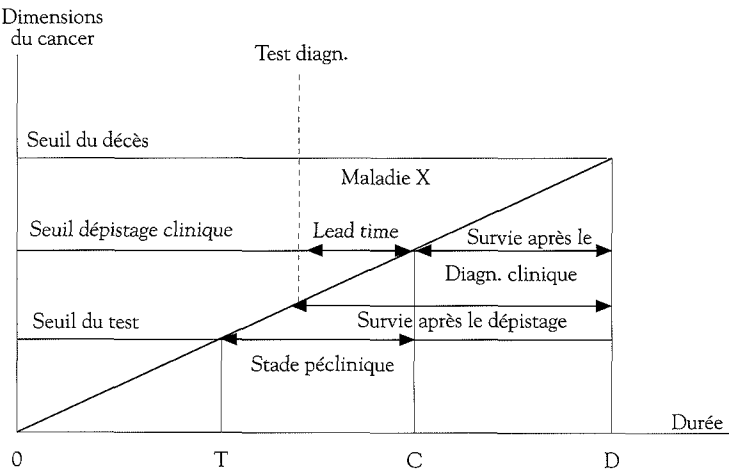


Figure 29-6 Biases d’avance au diagnostic (*lead time bias*). (D’après Black et Ling, 1990).

1996 ; Wazer et coll., 1996), cette affirmation étant cependant contredite par Sananes (1996) pour qui elle est identique à celle de la population générale (Sananes et coll., 1996)¹⁰.

Un rapport du congrès de 1989 de l'*European Organisation for Research on Treatment of Cancer* a noté que dans une population dépistée par la mammographie, la proportion de CIS canalaire est peut-être de 10 à 15 %. Il pourrait même atteindre 59 % (Baker, 1992). Enfin, le traitement des lésions malignes infiltrantes dont l'évolution spontanée aurait menacé la vie de la patiente peut être plus ou moins pénible et mutilant, pour un résultat équivalent sur la survie à long terme.

Attitude à adopter envers les lésions non palpables, probablement bénignes en mammographie

Surveillance de certaines anomalies probablement bénignes

Dans la population générale, parmi les cinq catégories d'anomalies mammographiques définies par l'ACR (1993), seules les anomalies ayant une haute probabilité d'être bénignes (troisième catégorie) peuvent être éventuellement soumises à une simple surveillance périodique. Sickles (1995) en a précisé les caractères :

- groupement de fines calcifications ayant toutes une forme ronde ou ovale, quelle que soit l'incidence ;
- masse solide non palpable, de forme ronde, ovale ou légèrement lobulée, dont l'ensemble du contour est régulier ;
- asymétrie de densité focale, visible sur deux incidences orthogonales, ayant des limites concaves et/ou étant mélangée à de la graisse ;
- diverses anomalies incluant un galactophore unique dilaté (sans écoulement mamelonnaire) et une distorsion tissulaire discrète, sans condensation centrale ;
- multiples lésions (habituellement trois ou plus) *similaires*, soit fines calcifications, soit masses bien limitées, distribuées au hasard dans les deux seins. On peut subdiviser les microcalcifications largement disséminées en deux sous-groupes, selon qu'elles sont dispersées ou regroupées en de multiples foyers ayant tous les mêmes caractères.

La validité de la surveillance de ces anomalies en tant qu'alternative sûre et économiquement efficace au diagnostic tissulaire immédiat (cytoponction, microbiopsie, biopsie chirurgicale) a été établie par plusieurs études prospectives à grande échelle pour la population générale, et plus particulièrement

10. La discordance peut s'expliquer, car il n'y a pas de dépistage mammographique organisé pour les femmes jeunes et leurs CIC sont le plus souvent des découvertes cliniques.

par deux séries comportant chacune plus de 20 000 mammographies, effectuées à l’Université de Californie de San Francisco (UCSF) (Sickles, 1991 et 1994) et à l’hôpital Pereira Rossell de Montevideo (Varas et coll., 1992). Les constatations initiales pour les 33 cancers qui ont été détectés dans ces deux séries par la surveillance des lésions probablement bénignes, ont montré que leur fréquence variait de 0,2 % à 1,4 % suivant le type de l’anomalie (0,7 % en moyenne) (Tableau 29-III).

Tableau 29-III Anomalies mammographiques probablement bénignes et nombre de cancers détectés parmi elles. (D’après Sickles, 1995)

Constatations cliniques	Cas (n = 4 533)	Cancers (n = 33)
Microcalcifications localisées de type bénin	1 338	5 (0,4 %)
Masses solides bien circonscrites	1 692	23 (1,4 %)
Asymétrie locale de densité	502	3 (0,6 %)
Microcalcifications généralisées de type bénin	616	1 (0,2 %)
Masses solides multiples bien circonscrites	329	1 (0,3 %)
Divers	53	0 (0 %)

Bien que ces 33 cancers aient été traités plusieurs mois après leur détection initiale, la surveillance ne semble pas avoir été la cause d’un dommage cliniquement mesurable. Pour les 24 cancers de l’UCSF il n’a pas été observé de récurrence tumorale avec un recul de 7,6 ans. Dans la série de Montevideo, qui avait 23 mois de recul en 1992, un seul des 9 cancers a récidivé de façon évidente, avec des métastases (il s’agissait d’une tumeur T1-N0). Le pourcentage de femmes surveillées a été de 11,2 % à l’UCSF et de 2,6 % à Montevideo et les taux respectifs de cancers dans les biopsies ont été de 38 % et 47 %, sans réduction du taux des cancers de bon pronostic. Le second protocole a une meilleure efficacité apparente, mais, parmi les cancers détectés, 22 % avaient des métastases ganglionnaires axillaires au lieu de 13,3 % chez Sickles.

Chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer mammaire, la surveillance des anomalies mammographiques probablement bénignes pose un problème spécifique. Il n’est pas évident que l’on puisse leur appliquer la même stratégie qu’à la population générale, en raison du jeune âge de certaines d’entre elles et de la plus grande évolutivité théorique de leurs lésions malignes. Les microcalcifications sont plus inquiétantes chez les femmes jeunes où la probabilité d’existence d’une dystrophie bénigne est faible (Hermann et coll., 1988). La découverte d’une image ronde, à contour régulier, solide ou latente en échographie doit aussi faire envisager l’éventualité d’un cancer mais, à l’inverse des microcalcifications, la probabilité d’une lésion maligne est d’autant plus faible que la femme est plus jeune (Sickles, 1994).

Une asymétrie tissulaire sans masse palpable n'est qu'exceptionnellement due à un cancer, ce qui peut justifier une simple surveillance (Kopans et coll., 1989). Enfin, le risque qu'un cancer se manifeste par des microcalcifications généralisées de type bénin ou par des nodules solides multiples bien circonscrits est quasiment négligeable (Sickles, 1995).

Cytoponctions et microbiopsies des anomalies probablement bénignes

Une analyse cellulaire ou tissulaire immédiate est toujours préférable à la surveillance si la qualité de celle-ci est incertaine, si la femme est anxieuse, ou si elle désire débiter une grossesse (Sickles et Parker, 1993). En dehors de ces circonstances, la femme porteuse d'un gène de prédisposition au cancer du sein risque quand même de subir un grand nombre de prélèvements mammaires. Le choix entre la surveillance, un prélèvement transcutané ou une biopsie chirurgicale est difficile et n'est pas définitivement évalué, mais la validité de la cytoponction (Fornage et coll., 1992 ; Giuseppetti et coll., 1995) ou de la microbiopsie (Ciatto et coll., 1993 ; Doyle et coll., 1995 ; Liberman et coll., 1995 ; Nguyen et coll., 1996 ; Parker et coll., 1994 ; Rubin et coll., 1995), en tant qu'alternatives à la biopsie chirurgicale a été largement démontrée. A la différence de la cytoponction qui reste un geste simple et bien supporté, la microbiopsie est plus agressive. Elle nécessite une anesthésie locale et une micro-incision, afin d'éviter de souiller le prélèvement par des lambeaux cutanés.

Aux Etats-Unis, les indications du diagnostic tissulaire pré-opératoire sont fortement influencées par des considérations médico-légales locales, car un retard au diagnostic supérieur à 6 mois n'est défendable devant un jury que dans une minorité de cas (Kern, 1994). Il n'est donc pas sûr que ces indications soient directement transposables dans notre système de santé. De plus, les équipes spécialisées nord-américaines utilisent presque toutes des mammographes numériques dédiés aux prélèvements stéréotaxiques, ce qui n'est pas le cas en France où ce type de matériel est encore très peu répandu.

Les microbiopsies sont effectuées, avec des aiguilles de 14 G et un pistolet à longue course, 23 mm. Elles comportent au minimum 4 à 5 prélèvements pour les opacités et plus encore pour les microcalcifications (Brenner et coll., 1996 ; Evans, 1995 ; Gisvold et coll., 1994 ; Liberman et coll., 1995 ; Nguyen et coll., 1996 ; Parker et coll., 1995). Dans une série de 314 microbiopsies, Dershaw et coll. (1996) ont montré que pour optimiser les résultats il avait été nécessaire dans 18 % des cas (56/314), de faire un deuxième prélèvement quand la première microbiopsie avait fait découvrir une atypie canalaire, ou quand il y avait une discordance radio-histologique, un prélèvement insuffisant ou une image de cicatrice radiaire (Dershaw et coll., 1993). Liberman et coll. (1995) considèrent que la découverte d'une hyperplasie canalaire justifie l'indication d'une biopsie chirurgicale (Liberman et coll., 1995). Dans sa série de 21 lésions étiquetées hyperplasies canalaire et opérées secondairement,

l'histologie a en effet décelé 11 carcinomes intracanalaires (52 %) et 3 carcinomes infiltrants (29 %). Enfin, la qualité des résultats dépend beaucoup de l'expérience de l'opérateur (Brenner et coll., 1996 ; Parker et coll., 1994).

MICROBIOPSIES DES MICROCALCIFICATIONS

Parker et coll. (1995) recommandent au moins une dizaine de microbiopsies sur chaque groupement de microcalcifications (Parker et coll., 1995). Un cliché extemporané des carottes prélevées, équivaut à une radiographie de pièce opératoire et permet de confirmer que les calcifications figurent bien dans le prélèvement, ce qui améliore la fiabilité du résultat (Lamarque et coll., 1995 ; Mainiero et coll., 1996). Pour les microcalcifications ambiguës, Contesso et coll. (1995) recommandent la biopsie chirurgicale d'emblée (Contesso et coll., 1995). De même que Liberman et coll. (1995), elle met en effet en doute la fiabilité de l'analyse des lésions frontalières sur des prélèvements microbiopsiques, car l'identification de ces lésions est déjà difficile sur une pièce opératoire complète, même pour des pathologistes chevronnés.

CYTOPONCTIONS ET MICROBIOPSIES DES OPACITÉS BIEN CIRCONSCRITES

Pour les opacités bien circonscrites probablement bénignes, la cytoponction ou la microbiopsie peuvent être envisagées avec une meilleure sécurité. Parker a rassemblé les résultats de 20 établissements ayant effectué 6 152 microbiopsies percutanées (Parker et coll., 1994). Parmi les 4 955 lésions considérées comme bénignes après la microbiopsie, 253 ont été opérées dans les six mois sur décision chirurgicale, ce qui a fait découvrir 10 cancers et 27 autres ont été opérées parce que l'anomalie avait augmenté de volume, ce qui a fait découvrir 5 cancers. Le risque de faux diagnostic négatif est 3,15 fois moins élevé pour les nodules bien circonscrits que pour les microcalcifications et est donc globalement assez faible.

Repérage des anomalies non palpables

Le repérage des microcalcifications s'effectue obligatoirement par les techniques radiologiques stéréotaxiques. Les masses non palpables latentes radiologiquement peuvent être directement ponctionnées sous contrôle échographique (Gordon, 1995). Pour les anomalies détectées à la fois par la mammographie et par l'échographie, le choix du meilleur protocole dépend beaucoup des compétences et des habitudes locales. Grâce à la microbiopsie, on économise une intervention chirurgicale chez les patientes qui ont un résultat bénin, mais chez celles qui ont un cancer on aurait évité la microbiopsie en décidant d'emblée d'une exérèse.

Velanovich a effectué une analyse décisionnelle prenant en compte les conséquences des biopsies et de la surveillance sur la durée et la qualité de vie des

patientes et destinée à faciliter l'indication raisonnée de la biopsie immédiate ou de la surveillance à 6 mois des anomalies mammographiques. Cette analyse a montré que pour les femmes jeunes ou ayant des antécédents familiaux majeurs, chez lesquelles un temps de doublement tumoral court est probable, une anomalie ayant 15 % de chances d'être maligne doit être biopsiée immédiatement et que les lésions considérées comme étant à plus faible risque peuvent être soumises à une surveillance à 6 mois, en adaptant la décision aux particularités de la qualité de vie des patientes (Velanovich, 1995).

Il ressort de tous ces éléments que de très nombreux facteurs entrent en jeu dans le choix de la surveillance ou des prélèvements cellulaires et tissulaires des lésions probablement bénignes chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer mammaire. La meilleure décision ne peut être prise que dans un cadre très spécialisé et de préférence collégial.

Mammographie numérique - aide automatisée au diagnostic

L'imagerie moderne évolue inéluctablement vers la numérisation. Il en va de même pour la mammographie, avec la numérisation secondaire, la fluorographie numérisée, les plaques photostimulables du type ERLM et les capteurs numériques CCD. La numérisation permet l'acquisition, l'analyse et le transfert à distance des images pour une télé expertise et leur archivage avec les comptes-rendus sur disque optique collectif ou personnel ou sur carte laser. Des logiciels d'aide automatisée au diagnostic sont déjà opérationnels.

Numérisation indirecte (ou secondaire)

La mammographie est lue par une caméra vidéo ou par le faisceau laser d'un scanner, puis le signal est transmis à un convertisseur analogique-numérique. Les possibilités de cette numérisation secondaire sont modestes car elle ne peut rien montrer de plus que ce qui est déjà visible sur le film lui-même (Eyre et coll., 1995). Elles sont limitées par la granularité, le contraste et les propriétés dynamiques du film (D'Orsi et Karellas, 1995).

Mammographie sur écran radio-luminescent à mémoire (ERLM)

Le film mammographique est remplacé par l'ERLM. L'énergie des rayons X est conservée par cet écran « phosphore » sous forme de piège à électrons. La lecture s'effectue par un spot laser qui transforme l'énergie électrique en émission lumineuse. La sensibilité des plaques est identique à celle des films low-dose argentiques classiques, mais leur gamme dynamique beaucoup plus large donne la possibilité de traitements secondaires de l'image, pouvant faire apparaître des calcifications faiblement contrastées dans les seins denses

(Adler et Wahl, 1995 ; Heywang-Köbrunner, 1992), ou au travers des prothèses (Tristant et coll., 1994b). Des ERLM de haute résolution spatiale sont à l'essai au Japon. La résolution des écrans actuels (0,1 mm) est inférieure à celle du film argentique, mais elle convient bien pour les agrandissements radiologiques directs (Adler et Wahl, 1995 ; Tristant et coll., 1994a).

Numérisation directe

L'image se forme en temps réel sur un support photo-luminescent couplé à une caméra CCD. En 1996, on en est encore à un stade expérimental, en raison de la complexité de la réalisation et du prix de revient prohibitif des matériels et du nombre considérable d'informations à traiter puis à stocker. Aucun appareil commercialisé ne couvre un champ suffisant pour montrer le sein en totalité et la résolution spatiale est limitée, mais la gamme de contraste est très supérieure à celle du film argentique. L'image est directement visible sur un écran radioscopique, ce qui facilite la stéréotaxie, la réalisation des microbiopsies ou des cytoponctions dirigées et la mise en place préopératoire des crochets métalliques de repérage. Le temps nécessaire au repérage des anomalies à ponctionner ou à biopsier est bref mais 17 % des images suspectes ne peuvent pas être repérées, en raison de leur localisation inaccessible (Dershaw et coll., 1993).

Aide automatisée au diagnostic

L'aide automatisée au diagnostic offre de très grandes perspectives pour la détection et la caractérisation des microcalcifications, voire des masses anormales. Elle devrait améliorer les performances des radiologistes en réduisant le nombre de faux diagnostics négatifs, car dans environ deux tiers des cas, le cancer qui n'a pas été vu est évident rétrospectivement (Andersson, 1984). Il est possible d'égaliser automatiquement l'exposition de chaque secteur mammaire, quelle que soit sa densité, en balayant le sein par un petit faisceau de rayons X (environ 4 cm²) et la dose d'exposition ne serait pas majorée par le système qui améliorerait la détection des microcalcifications par un facteur 8 et celle des détails architecturaux par un facteur 4 (Plewes et coll., 1995).

- Pour le diagnostic des microcalcifications, le taux de faux positifs peut être réduit en théorie de 50 % par un logiciel informatique qui indique par une flèche le siège des principaux groupes de calcifications ou les entoure dans un cercle et est en théorie capable de différencier les calcifications rondes, présumées bénignes, de celles qui sont allongées, en bâtonnets, a priori suspectes (Doi et coll., 1993 ; Sickles, 1986). La sensibilité de la détection est de 82 à 87 % avec 1 à 4 faux positifs par image, pour des microcalcifications à la limite de la visibilité (Chan et coll., 1988 et 1990 ; Nishikawa et coll., 1995).

- La détection automatique des masses anormales est basée sur leur densité optique, leur forme géométrique et sur les asymétries mammaires. La sensibilité pour l'identification des aspects stellaires serait de 100 % et la spécificité

de 82 % (Kegelmeyer et coll., 1994). Il est également assez facile de détecter les opacités bien circonscrites, mais le diagnostic des densifications tissulaires anormales est encore peu fiable.

- L'analyse automatique des densités mammaires a été proposée pour faciliter le diagnostic des cancers mais son rôle le plus utile est de sélectionner les seins les plus denses, à plus haut risque, pour que ces mammographies soient interprétées par des radiologues experts (Byng, 1996 ; Tahoces et coll., 1995). Pour les femmes prédisposées génétiquement au cancer, il est souhaitable que la première ou la deuxième lecture des mammographies soit faite systématiquement par un expert, quelle que soit la densité du sein, en raison des difficultés diagnostiques, en particulier chez les femmes les plus jeunes.

Echographie mammaire

L'échographie mammaire est une méthode d'imagerie bien adaptée à la femme jeune, puisqu'il s'agit d'une technique non ionisante. Elle est également très utile pour l'analyse des seins denses ou très hétérogènes, en particulier quand l'examen clinique est imprécis. Ses rôles principaux sont d'une part d'établir si une masse découverte par l'examen clinique ou par la mammographie est solide ou liquide, d'autre part de permettre le repérage de certaines masses non palpables et de guider les cytoponctions et les microbiopsies.

Fiabilité et limites de l'échographie

La fiabilité des résultats est très dépendante de la qualité du matériel et de la compétence de l'opérateur. La double lecture n'est pas possible, puisque les documents enregistrés ne représentent qu'une faible partie de ce qui a été vu à l'écran et l'échographie ne peut donc pas être utilisée comme seule méthode de dépistage.

Des critères différentiels malin/bénin ont été testés avec plus ou moins de succès depuis plus de 10 ans (Heywang et coll., 1984 ; Richter et coll., 1995b ; Stavros et coll., 1995). Ils ont une valeur d'orientation mais leur fiabilité est relative. Selon Ciatto, la sensibilité de l'échographie n'est pas affectée par l'âge des patientes, mais elle l'est fortement par les dimensions tumorales et par l'histologie¹¹. Les cancers détectés grâce à la découverte en mammographie de microcalcifications isolées sont en grande majorité latents en échographie¹², mais celle-ci est déterminante pour le diagnostic de nombreux cancers non palpables et latents radiologiquement. Elle est directement responsable

11. 76,1 % des T1 et 87,1 % des T2 et 7,4 % des CCIS au lieu de 83,4 % des CCI-CLI ont une traduction échographique plus ou moins caractéristique.

12. Une étude rétrospective portant sur 79 « petits » cancers a montré que 48/79 (61 %) étaient visibles en échographie, dont un seul des 26 cancers révélés par des microcalcifications isolées.

de quelques cytoponctions, microbiopsies ou biopsies chirurgicales inutiles, mais elle évite celles d'un grand nombre de lésions suspectes cliniquement et radiologiquement (Ciatto et coll., 1994). Chez les femmes à haut risque génétique, une cytoponction ou une microbiopsie dirigées semblent préférables à une simple surveillance, même quand l'aspect échographique d'une masse est très en faveur d'une lésion bénigne.

Les chiffres publiés doivent être interprétés avec prudence. Un grand nombre d'études comparent en effet les résultats de l'échographie à ceux de mammographies de qualité insuffisante, ou sont faites sans comparaison.

Indications de l'échographie chez les femmes à haut risque génétique

Il est assez communément admis que l'échographie devrait être la méthode diagnostique de choix chez les femmes symptomatiques âgées de moins de 30 ans, car elle permet des diagnostics plus précis que la mammographie (Harper et coll., 1981 ; Jackson, 1990 ; Williams et coll., 1986). Les femmes fortement prédisposées génétiquement dès leur jeune âge au cancer du sein ne sont pas dispensées pour autant de la mammographie, bien que sa fiabilité soit insuffisante en raison de la forte densité mammaire de la majorité des patientes non ménopausées. Il est donc justifié de préconiser le dépistage clinique et mammographique, et de le compléter par une échographie chaque fois que ces examens semblent insuffisants pour rassurer temporairement la patiente.

Gordon et Goldenberg (1995) a étudié rétrospectivement les enregistrements des échographies mammaires de 12 706 femmes, dont l'examen avait été demandé après la découverte d'une masse palpable ou après la détection mammographique d'une masse non palpable. Ses résultats montrent que l'échographie peut détecter des cancers occultes en mammographie dans des seins radiologiquement denses et peut faire modifier le protocole thérapeutique quand une deuxième localisation est découverte dans un sein pour lequel on prévoyait un traitement conservateur ou dans le sein controlatéral¹³. L'auteur considère que ce complément d'examen est sans doute à préconiser pour le dépistage chez les femmes à haut risque familial ayant des seins denses. Il recommande également que toute lésion solide détectée incidemment par

Parmi les autres types de cancers, 47/53 (88,7 %) ont été détectés par les ultrasons. Les cancers visibles étaient tous figurés par des masses hypoéchogènes, dont les trois quarts avec atténuation postérieure (Potterton, 1994).

13. Toutes les lésions ont été classées selon qu'elles étaient ou non palpables et visibles ou latentes en mammographie. Certaines masses solides ont été analysées par une cytoponction à l'aiguille fine échoguidée, ou par une biopsie chirurgicale. L'échographie a détecté 1 575 masses solides non palpables et invisibles radiologiquement, ce qui a conduit à effectuer 279 cytoponctions et à découvrir 44 cancers chez 30 patientes (2,8 % des 1 575 masses solides), dont 16 lésions multifocales. Ces 30 patientes avaient toutes des seins denses, 10 avaient une masse d'aspect malin cliniquement et 5 des signes radiologiques de cancer. Les quinze autres patientes avaient des anomalies d'aspect bénin, dont 9 palpables et 6 visibles en mammographie (kystes, FA, condensations tissulaires bénignes).

les ultrasons soit explorée par une cytoponction échoguidée, ou soit attentivement surveillée par des coupes séquentielles (Gordon et Goldenberg, 1995). Chez les femmes ayant des seins très radiotransparents la mammographie est fiable et on peut se dispenser de l'échographie.

Nouveautés en échographie mammaire. Perspectives d'avenir

MÉTHODE DE RICHTER

Une nouvelle méthode échographique de différenciation des nodules bénins et malins bien circonscrits a été récemment décrite en 1995 par Richter et coll. Le sein est comprimé comme par un mammographe, entre une plaque de Plexiglas, perméable aux ultrasons et une plaque d'acier. Le système analyse les modification des échos et l'augmentation de la vélocité du faisceau ultrasonore à la traversée de la lésion, ainsi que le rehaussement de l'image de la plaque d'acier. La technique a été critiquée car la mesure est sujette à erreur, ce qui nécessite une évaluation prospective avant de la valider cliniquement (Kimme-Smith, 1995). Certains fabricants préparent d'autres appareils où le balayage échographique s'effectue automatiquement sur un mammographe. La compression mammaire est maintenue pendant l'enregistrement des images radiologiques et échographiques sous la même incidence, et l'imagerie est éventuellement complétée par des prélèvements guidés.

SONDES DE HAUTE FRÉQUENCE

La meilleure résolution spatiale des sondes de haute fréquence facilite la différenciation des nodules solides et liquides ainsi que la détection des cancers infracliniques pouvant mesurer moins de 1 cm de diamètre. Les sondes multifréquences à large bande se généralisent. La fréquence centrale est de 5 MHz. En la faisant varier de 3 à 10 MHz, on couvre en grande partie les indications habituelles de l'imagerie bidimensionnelle et du Doppler. Les sondes de très haute fréquence (15 à 20 MHz) produisent les meilleures images des tissus très superficiels (Casier et Ghomary, 1996). Avec des fréquences de 13 MHz, 80 % des seins peuvent être explorés, l'unique limite de la méthode étant la détection des lésions profondes dans les seins volumineux (Maestro et coll., 1995).

ECHOGRAPHIE DOPPLER COULEUR

Les tumeurs secrètent des facteurs angiogéniques qui favorisent l'apparition de néovaisseaux, de shunts artério-veineux, de lacs veineux et d'une hypervascularisation périphérique (Cosgrove et coll., 1990 ; Dock, 1993 ; Watt et coll., 1986). Pour mettre ces phénomènes en évidence, plusieurs équipes ont testé successivement le Doppler continu (Burns et coll., 1982), le Doppler

pulsé (Jackson, 1988 ; Piccoli, 1992) et le Doppler couleur (DC) (Balumastro, 1994 ; Bergonzi et coll., 1990 ; Cosgrove et coll., 1993 ; Dixon et coll., 1992 ; Fournier et coll., 1992). Les études histologiques révèlent que les signaux Doppler détectés par l'échographie Doppler couleur sont corrélés avec la néovascularisation anarchique pénétrant la lésion depuis sa périphérie et faite de vaisseaux sanguins à paroi amincie et de larges shunts artérioveineux (Lee et coll., 1996), mais l'ensemble de l'angiogenèse tumorale constatée par les pathologistes ne peut pas être mise en évidence, en raison du très faible calibre de cette néovascularisation.

Actuellement, le DC ne semble pas intervenir de façon significative dans la différenciation des tumeurs malignes et bénignes et dans les décisions thérapeutiques¹⁴. Chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer, de même que dans la population générale, la présence d'un signal DC dans les cancers du sein au stade T1, en suggérant une dissémination précoce du cancer, peut avoir une importante signification clinique en détectant ceux de petites dimensions, apparemment récents, mais agressifs (Lee et coll., 1996). Le DC peut aussi être utile pour localiser les cancers occultes révélés par une métastase axillaire (Lee et coll., 1996), pour détecter les tumeurs intra et parakystiques (Bokobsa et coll., 1994), et pour l'analyse des nodules apparus sur les prothèses (Tristant et coll., 1994b). L'existence d'un signal DC dans un carcinome canalaire invasif serait un élément pronostique défavorable (Sterns et coll., 1996). La valeur prédictive serait intéressante au cours de la surveillance des cancers mammaires sous chimiothérapie, car elle devancerait de 4 semaines la régression clinique et échographique (Maestro et coll., 1995). Enfin, l'imagerie tridimensionnelle apparaît en DC, ce qui fait envisager de l'utiliser en écho-angiographie (Casier et Ghomary, 1996).

ECHOGRAPHIE SOUS PRODUIT DE CONTRASTE

Le développement des examens sous produit de contraste permettrait de diminuer les bruits de paroi au cours des examens réalisés par le mode « Doppler énergie » et de visualiser les flux lents dans les vaisseaux de faible calibre, ce qui améliorerait la détection et l'étude de la vascularisation des tumeurs (Casier et Ghomary, 1996). Le délai de mise en service de ces systèmes est incertain, notamment en raison de leur coût, mais ils sont très prometteurs et pourraient concurrencer l'IRM.

IRM mammaire

Les performances de l'IRM mammaire, à l'origine très décevantes, ont été totalement transformées en 1985 par l'utilisation conjointe d'une antenne de

14. Pour le diagnostic des cancers, la sensibilité du DC est chiffrée, selon les séries publiées, de 68 à 98 % et sa spécificité de 43 à 97 %, les discordances s'expliquant par les variations dans les matériels et la technique des opérateurs (Maestro, 1995).

surface et d'une substance paramagnétique (gadolinium). De même que pour le Doppler couleur, cette technique est fondée sur la propriété qu'ont les tumeurs de sécréter des facteurs angiogéniques qui stimulent la néovascularisation. Il en résulte une prise de contraste et un rehaussement de l'image paraissant presque constant, à l'origine pour les tumeurs malignes (Heywang et coll., 1986).

Sensibilité de l'IRM pour le diagnostic des cancers

En 1992, Kaiser fait état de résultats extraordinaires de l'IRM dans le diagnostic et la différenciation des lésions mammaires¹⁵ (Kaiser, 1992). A la même époque, Harms chiffre la sensibilité de la mammographie à 55 % et celle de l'IRM à 94 % (Harms et coll., 1993). D'autres travaux récents confirment qu'elle est excellente, ce qui permet de détecter des cancers non palpables (Gilles et coll., 1994), ou latents en imagerie conventionnelle, et d'évaluer les groupes de microcalcifications découverts par la mammographie (Gilles et coll., 1996). Les faux négatifs ne sont pas toujours explicables. Certains sont attribués à des artefacts, aux défauts d'exploration de certains secteurs (gaps), et aux erreurs d'interprétation (Heywang-Köbrunner et coll., 1994). Leur taux réel est de l'ordre de 5 % (Weinreb et Newstead, 1995).

Spécificité de l'IRM

Dans les publications récentes, la spécificité de l'IRM varie selon les auteurs de 40 à 70 % (Gilles et coll., 1995 ; Harms et coll., 1993 ; Heywang-Köbrunner, 1994). Ce résultat assez moyen n'est pas surprenant, car l'angiogenèse, qui prédomine à la périphérie des tumeurs malignes, existe également dans certaines tumeurs bénignes (Heywang et coll., 1987). En principe, les cancers sont rehaussés rapidement par le gadolinium (2 mn) alors que les lésions bénignes le sont plus lentement (8 mn), mais certaines tumeurs malignes ont un rehaussement lent. De nombreux cancers ont été décrits comme ayant un rehaussement localisé et irrégulier ou le long d'un canal mais le rehaussement diffus peut s'observer dans les lésions malignes et bénignes (Adler et Wahl, 1995). Pour que l'IRM soit efficace, il faut des images de haute résolution en trois dimensions et un temps d'acquisition rapide. Les méthodes supprimant la graisse de l'image sont utiles.

Indications de l'IRM

La technique est très prometteuse mais est encore adolescente et l'IRM ne peut être choisie comme seule méthode d'imagerie mammaire. C'est un examen de troisième intention, dont les indications actuelles, encore en évaluation, sont les problèmes difficiles. Les protocoles d'études ne sont pas harmonisés. Il n'y a pas de contrôle de qualité et l'interprétation des images est à

15. Sensibilité = 97,3 %, VPP = 83,7 %, VPn = 99,7 %, Spécificité = 96,1 %.

améliorer (Weinreb et Newstead, 1994). Des problèmes se posent en raison de la multiplicité des techniques spécifiques d'un modèle ou d'une marque de machine, du manque de consensus sur les techniques optimales et les principes de l'interprétation.

Malgré ces réserves, l'IRM a le mérite de différencier les récidives des cicatrices radiaires et des masses palpables d'origine indéterminée (Gilles et coll., 1993). Elle semble plus fiable que la mammographie et l'échographie mammaire pour la mise en évidence des localisations multiples et de l'extension réelle des tumeurs (Boetes et coll., 1995). Elle est utile pour l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie dans les grosses tumeurs du sein (Gilles et coll., 1994b) et pour le diagnostic des lésions infracliniques (Adler et Wahl, 1995 ; Gilles et coll., 1994a et 1995 ; Heywang-Köbrunner et coll., 1994).

IRM et dépistage du cancer du sein

Pour le groupe de travail sur l'IRM de la Conférence commune de l'ACS, du NCI et de l'*International Union Against Cancer* sur la faisabilité d'une étude du dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40-49 ans (20-21 avril 1994), « il n'est pas évident que l'IRM puisse jouer un rôle dans le dépistage au cours de la prochaine décennie et il ne serait pas judicieux de l'inclure dans un programme d'étude, car elle pourrait donner de faux espoirs ». Des questions majeures se posent à propos de son taux élevé de faux diagnostics positifs l'IRM. En raison de la nécessité d'injecter du gadolinium par voie intraveineuse, mammaire est coûteuse et probablement mal acceptable pour le public (Eyre et coll., 1995).

Weinreb considère également qu'on ne peut pas sérieusement prétendre que l'IRM est capable de remplacer maintenant ou dans un futur proche la mammographie pour le dépistage du cancer du sein dans la population générale, mais qu'une de ses indications potentielles est la surveillance des femmes génétiquement prédisposées au cancer du sein, son utilisation dans ce contexte restant purement spéculative et nécessitant une étude coût-efficacité attentive (Weinreb et Newstead, 1994). En raison de sa grande sensibilité, qui semble être peu influencée par les dimensions tumorales, l'IRM permet quasiment d'éliminer l'éventualité d'une lésion maligne quand il n'y a pas de rehaussement par le gadolinium, tout en explorant la totalité du parenchyme mammaire. On peut donc espérer l'utiliser pour réduire le nombre des actes opératoires, ce qui peut s'avérer très utile chez les femmes à haut risque.

IRM « interventionnelle »

Bien qu'il soit possible d'effectuer des prélèvements guidés par l'IRM (Fischer et coll., 1994 ; Gorczyca et coll., 1995 ; Sittek et coll., 1996), il n'est pas aisé

d'affirmer qu'une anomalie décelée a bien été biopsiée, ce qui a une importance cruciale au cours du dépistage. Selon Muller¹⁶, pour effectuer une cytoponction ou une microbiopsie d'une anomalie suspecte au cours d'une IRM, il faut que la lésion mesure au moins 10 mm et qu'elle ne soit pas située trop près du gril costal (Muller, 1996). De plus, la technique peut être mise en échec par des artefacts dus au matériel de ponction ou à la mobilité de la patiente.

Mammographie optique

Les prototypes des mammographes optiques modernes reprennent les principes de l'ancienne transillumination (Leggett, 1996). Le sein est traversé par un faisceau lumineux émis par des diodes laser de faible puissance, détecté du côté opposé par une photodiode. Le système qui tient compte de l'épaisseur et l'hétérogénéité du sein, amplifierait le contraste des tissus cancéreux en raison de l'augmentation des flux sanguins résultant de l'angiogenèse tumorale. L'interprétation des images est faite automatiquement, d'après les données numériques, ce qui évite toute subjectivité.

Diagnostic électrophysiologique du cancer du sein

La mesure de la bio-impédance électrique des tissus mammaires a été proposée pour la détection et le diagnostic différentiel des tumeurs (Morimoto et coll., 1990 ; Piperno et coll., 1990 ; Surowiec et coll., 1988). On les détecte en mesurant à la peau des différences de potentiel, car elles modifient l'hydratation des tissus mammaires et la perméabilité de la membrane cellulaire, ce qui produit des variations significatives de l'impédance électrique. Dans les deux systèmes qui sont actuellement expérimentés en France, les appareils fonctionnent comme un électrocardiogramme, avec des électrodes réceptrices à la peau.

Le système Biofield®, dont les résultats ne sont pas encore publiés, est testé dans une étude multicentrique européenne prospective en double aveugle, dans 5 pays et 8 centres, dont l'Institut Gustave Roussy. La taille des lésions n'est pas un facteur limitant, le gradient étant plus marqué autour d'un petit cancer que d'un gros. La méthode, qui est indolore et non toxique, donne un index rattaché à une rapidité de prolifération cellulaire et les résultats peuvent être interprétés sans aucune connaissance particulière, le but étant de donner une réponse binaire par oui ou par non. La sensibilité pour le diagnostic des cancers serait bonne, avec une médiocre spécificité. Il semble donc s'agir d'une nouvelle technique aussi simple qu'efficace, qui pourrait transformer complètement la façon d'étudier les cancers du sein.

16. Communication orale au Congrès.

Le T-Scan®, de conception assez voisine de celle du système Biofield, mesure avec une électrode à la surface du sein les courants électriques de faible intensité et produit en temps réel une image basée sur les variations locales de l'impédance électrique. Son objectif est de servir au dépistage des cancers latents, mais les résultats ne sont pas définitivement validés par des études multicentriques.

Si la sensibilité du diagnostic électrophysiologique des cancers du sein était confirmée, cette méthode n'utilisant pas les radiations ionisantes serait très utile pour les jeunes femmes à haut risque, mais son intégration aux protocoles de dépistage n'est pas encore à l'ordre du jour.

Médecine nucléaire

Le mérite principal de la médecine nucléaire, dont la place en imagerie mammaire reste encore à définir, est de prendre en compte des phénomènes biologiques qui échappent aux autres méthodes d'imagerie.

Tomographes à émission de positons (PET)

Le PET forme une image à partir des rayons gamma émis par des radio-pharmaceutiques marqués au C^{11} ou à l' O^{15} , administrés par voie intraveineuse. La méthode sert à évaluer le flux sanguin ou l'utilisation et l'extraction d'oxygène par la tumeur (Beaney et coll., 1984). Il est possible de détecter de petits cancers hormono-dépendants, d'apprécier les récepteurs hormonaux et de prédire si un cancer va répondre au traitement en utilisant comme traceur le 18F-fluoro-17- β -estradiol, ce dont l'imagerie traditionnelle n'est pas capable (Dehdashti et coll., 1991 ; McGuire et coll., 1991), mais la spécificité est imparfaite car des récepteurs stéroïdiens sont aussi présents dans de nombreuses pathologies bénignes (dysplasies proliférantes) (Heywang-Köbrunner, 1992).

On peut aussi utiliser des marqueurs tels que le GLUT1 (*Glucose Transport Molecule*), le Fluoro 18 -désoxy-glucose (FDG) et le C^{11} -méthionine, en comparant leur métabolisme dans les cancers primitifs du sein et dans les tissus normaux (Wahl et coll., 1991). En raison de l'élimination par voie urinaire du marqueur radioactif, l'organe critique pour le FDG est la vessie, ce qui limite son utilisation aux femmes âgées (Kopans, 1995a).

L'inconvénient majeur du PET est la complexité et le coût élevé des examens, la faible période des traceurs radioactifs et le faible nombre d'appareils disponibles. Les patientes sont exposées à une irradiation corps entier, ce qui limite ses applications qui restent expérimentales en pathologie mammaire car leur efficacité clinique n'est pas prouvée (Kopans, 1995a).

Emetteurs de simples photons (SPET)

Des anticorps monoclonaux marqués au Tl^{201} ou au Tc^{99m} sestamibi, réactifs vis-à-vis des cancers mammaires, ont permis de localiser et de fournir des

images de nombreux cancers primitifs et de foyers métastatiques (Ryan, 1988). Leur sensibilité semble bonne (Campeau et coll., 1992 ; Khalkhali, 1994 ; Stuntz et coll., 1995). La précision de la lymphoscintigraphie mammaire au Tc^{99m} sestamibi pour la détection des métastases ganglionnaires axillaires est voisine de celle des ultrasons (Lam et coll., 1996). Après avoir injecté quelques μCi du marqueur au voisinage du site tumoral, il est possible de détecter la radioactivité dans le ganglion « sentinelle » axillaire, vers lequel s'effectue préférentiellement le drainage lymphatique et où apparaissent les premières métastases (Kopans, 1995a ; Reintgen et coll., 1995), mais la méthode revient assez cher, ce qui limite son usage.

Spectroscopie par résonance magnétique

Des expériences menées in vivo avec le P^{31} ont montré que la spectroscopie par résonance magnétique est capable de déceler des modifications du métabolisme phosphorique dans certains cancers de grandes dimensions, mais les séries étudiées sont limitées et les résultats sont discutés par certains auteurs. A condition de résoudre les problèmes techniques qu'elles posent, les spectroscopies au C^{13} ou protonique, dont la définition serait meilleure, pourraient aussi devenir intéressantes (Heywang-Köbrunner, 1992).

Conclusions

En l'état actuel des techniques de dépistage, la surveillance clinique et paraclinique des femmes prédisposées génétiquement au cancer mammaire ne permet de réduire qu'en partie la mortalité due à cette affection. Elle constitue cependant une alternative raisonnable à la prévention chirurgicale, dont les inconvénients majeurs sont l'irréversibilité, la morbidité et l'importance du préjudice esthétique, la femme n'étant pas pour autant à l'abri d'un cancer mammaire (Eldar et coll., 1984 ; Hyland, 1985 ; Pennisi et coll., 1977). Le choix de la surveillance est une option à long terme. On peut espérer voir apparaître dans les décennies à venir des améliorations décisives des méthodes diagnostiques et thérapeutiques, voire de la prévention du cancer du sein.

Les modalités de la surveillance doivent être choisies en tenant compte de l'âge et de la morphologie. Pour dépister les cancers au stade où ils sont définitivement curables, plusieurs conditions sont indispensables :

- la surveillance clinique et paraclinique doit débuter tôt : 5 ans avant l'âge où un cancer du sein a été découvert chez la parente du premier degré atteinte la plus jeune, ou de toutes façons vers l'âge de 30 ans ;
- si l'on préconisait l'auto-examen du sein, celui-ci devrait être enseigné très tôt (vers l'âge de 20 ans) et être effectué au moins tous les trois mois. Il permettrait peut-être de déceler quelques cancers de l'intervalle encore curables, mais le bénéfice en terme de mortalité reste hypothétique ;

- les mammographies doivent être annuelles pour les femmes non ménopausées ou ayant des seins denses. Il n'est pas évident qu'on puisse réduire cette périodicité à deux ans chez la femme ménopausée, malgré le ralentissement théorique de la vitesse de croissance tumorale ;
- dans tous les cas des critères précis sont à respecter pour le dépistage mammographique :
 - conditions techniques et contrôle de qualité rigoureux,
 - deux incidences (face et oblique externe) au premier examen, éventuellement une seule incidence oblique externe pour les examens suivants, à condition que le sein soit radiotransparent et qu'on puisse comparer les mammographies successives, ce qui est de toutes façons toujours utile,
 - contrôle de l'état clinique par le radiologiste qui interprète la mammographie,
 - première lecture immédiate, puis double lecture systématique des films (à moyen terme, l'aide automatisée au diagnostic devrait réaliser cette double lecture avec une fiabilité satisfaisante),
 - comparaison systématique avec les examens précédents.

A l'issue de l'examen clinique et mammographique, pour accélérer la prise des décisions, il semble logique que le radiologiste effectue d'emblée les incidences mammographiques complémentaires et l'échographie mammaire lorsqu'il les juge nécessaires. En résolvant immédiatement les cas les plus simples et notamment en différenciant les kystes des nodules solides, on évite en effet aux patientes des frayeurs inutiles (Fentiman, 1988).

En cas de découverte d'une anomalie mammographique, selon que la bénignité ou la malignité est probable (catégories 3 à 5 de la classification de l'ACR), la décision de surveiller la patiente ou de procéder à des investigations complémentaires doit reposer sur un accord collégial.

- Le dépistage radiologique est systématiquement complété par un examen clinique médical semestriel, dont le rôle est de détecter si possible les cancers de l'intervalle.
- L'échographie mammaire est indiquée lorsque la fiabilité de l'examen clinique et mammographique semble insuffisante, ou chez les très jeunes femmes pour préciser la nature solide ou liquide d'un nodule découvert avant qu'elles n'aient atteint l'âge du dépistage mammographique systématique. Il est également logique de l'associer systématiquement à la mammographie chez les femmes ayant des seins denses, cette particularité morphologique constituant un risque supplémentaire de développer un cancer.
- L'IRM ne peut pas être choisie comme seule méthode d'imagerie, car elle ne détecte pas les microcalcifications et son coût actuel est très élevé. En raison de sa grande sensibilité, on peut y avoir recours pour réduire le nombre des biopsies ou pour rechercher les cancers multifocaux.
- Les autres techniques sont plus ou moins prometteuses. La plus séduisante, encore en évaluation, est l'échographie Doppler couleur sous produit de

contraste. De même que l'IRM ou certaines techniques de médecine nucléaire, elle visualiserait en effet les flux lents dans les vaisseaux de faible calibre résultant de l'angiogenèse tumorale. Le prix de revient de cette échographie est compétitif et les prélèvements guidés sont faciles. Le diagnostic électrophysiologique semble ouvrir des perspectives intéressantes, mais son efficacité reste à confirmer.

BIBLIOGRAPHIE

SEER Cancer Statistics Review. 1973-1991. Tables and Graphs, National Cancer Institute. *NIH Publ* 1991 **91-2789** : Table II-40

American College of Radiology. *Breast Imaging Reporting and Data System*, Reston, VA : American College of Radiology, 1993

American Cancer Society. *Workshop on guidelines for breast cancer detection*. Chicago, march 7-9, 1997. In : Internet : 1997

Breast cancer screening for women ages 40-49. NIH consensus Statement Online 1997 January 21-23 [cited year, month, day]. 1997 **15(1)** : in press

ADLER DD, WAHL RL. New methods for imaging the breast : techniques, findings, and potential. *Am J Roentgenol* 1995 **164** : 19-30

ANDERSSON I. What can we learn from interval carcinomas ? In : S Br  nner, B Langfeldt, P Andersen : *Early detection of breast cancer*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, Tokyo, 1984, 161-163

ANDERSSON I. Results from the Malm   breast screening trial. In : *Program and abstracts. NIH Consensus development conference : breast cancer screening for women ages 40-49*. National Institute of Health, Bethesda, Washington, D.C., 1997

ANDERSSON I, HILDELL J, M  HLOW A, PETTERSSON H. Number of projections in mammography : influence on detection of breast disease. *Am J Roentgenol* 1978 **130** : 349-351

ANTTINEN I, PAMILO M, SOIVA M, ROIHA M. Double reading of mammography screening films--one radiologist or two ? *Clin Radiol* 1993 **48** : 414-21

BAINES CJ, MCFARLANE DV, MILLER AB. Sensitivity and specificity of first screen mammography in 15 NBSS centres. *Can Assoc Radiol J* 1988 **39** : 273-6

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** : 971-976

BAINES CJ, MCFARLANE DV, WALL C. Audit procedures in the National Breast Screening Study : mammography interpretation [published erratum appears in *J Can Assoc Radiol* 1987 Mar ; 38(1) : 59]. *Can Assoc Radiol J* 1986 **37** : 256-60

BAKER LH. Breast Cancer Detection Demonstration Project : five year summary report. *Cancer* 1982 **32** : 194-225

BALU-MAESTRO C. Place actuelle de l'échographie Doppler en mastologie. *J Le Sein* 1994 **4** : 188-191

BARNES D. Mammographers blast cancer screening study. *Diagn Im Int* 1992 **8** : 43-48

BASSETT LW, BUNNELL DH, JAHANSHAH R, GOLD RH, ARNDT RD, LINS-MAN J. Breast cancer detection : one versus two views. *Radiology* 1987 **165** : 95-97

BASSETT LW, GOLD RH. Breast radiography using the oblique projection. *Radiology* 1983 **149** : 585-587

BASSETT LW, HIRBAWI IA, DEBRUHL N, HAYES MK. Mammographic positioning : evaluation from the view box. *Radiology* 1993 **188** : 803-806

BASSETT LW, YSRAEL M, GOLD RH, YSRAEL C. Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age. *Radiology* 1991 **180** : 831-5

BEAM CA, LAYDE PM, SULLIVAN DC. Variability in the interpretation of screening mammograms by US radiologists. Finding from a national sample. *Arch Intern Med* 1996 **156** : 209-213

BEANEY R, LAMMERTSMA A, JONES T, MCKENZIE C, HALNAN K. Positron emission tomography for in vivo measurement of regional blood flow, oxygen utilization, and blood volume in patients with breast carcinoma. *Lancet* 1984 **8369** : 131-134

BERGONZI LW, CALLIADA F, PASSAMONTI C, CAMPANI R, BOTTINELLI O, GENOVESE E, BOZZETTI E, CORSI G, LEONI P, BOZZINI A. Il contributo del color Doppler nella valutazione echografica dei noduli mammari. *Radiol Med* (Torino) 1990 **79** : 178-181

BJURSTAM N, BJORNEL L, DUFY SW. The Gothenburg breast cancer screening trial : results from 11 years follow-up. In : *Program and abstracts. NIH Consensus development conference : breast cancer screening for women ages 40-49*, National Institute of Health, Bethesda, Washington, D.C., 1997

BLACK WC, LING A. Is earlier diagnosis really better ? The misleading effects of lead time and length biases. *Am J Roentgenol* 1990 **155** : 625-30

BOETES C, MUS RD, HOLLAND R, BARENTSZ JO, STRIJK SP, WOBBS T, HENDRIKS JH, RUYS SH. Breast tumors : comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995 **197** : 743-7

BOKOBSA J, ELBAZ J, BENMUSSA M, TRISTANT H. Evaluation de l'échographie Doppler couleur dans les tumeurs intra et parakystiques du sein (à propos de 12 cas). *Gynécologie* 1994 **2** : 2-6

- BOYD NF, BYNG JW, JONG RA, FISHELL EK, LITTLE LE, MILLER AB, LOCKWOOD GA, TRITCHLER DL, YAFFE MJ. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk : results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995a **87** : 670-675
- BOYD NF, FISHELL E, JONG R, MACDONALD JC, SPARROW RK, SIMOR IS, KRIUKOV V, LOCKWOOD G, TRITCHLER D. Mammographic densities as a criterion for entry to a clinical trial of breast cancer prevention. *Br J Cancer* 1995b **72** : 476-479
- BREKELMANS CT, PEETERS PH, DEURENBERG JJ, COLLETTE HJ. Survival in interval breast cancer in the DOM screening programme. *Eur J Cancer* 1995 **31** : 1830-1835
- BRENNER RJ, FAJARDO L, FISHER PR, DERSHAW DD, EVANS WP, BASSETT L, FEIG S, MENDELSON E, JACKSON V, MARGOLIN FR. Percutaneous core biopsy of the breast : effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *Am J Roentgenol* 1996 **166** : 341-6
- BRISSE J. Family history of breast cancer, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Epidemiology* 1991 **2** : 440-444
- BRYAN S, BROWN J, WARREN R. Mammography screening : an incremental cost effectiveness analysis of two view versus one view procedures in London. *J Epidemiol Community Health* 1995 **49** : 70-8
- BURHENNE HJ, WARREN BURHENNE L, GOLDBERG F, HISLOP TG, WORTH AJ, REBBECK PM, KAN L. Interval breast cancers in the Screening Mammography Program of British Columbia : analysis and classification. *Am J Roentgenol* 1994 **162** : 1067-71
- BURKE W, DALY M, GARBER J, BOTKIN J, KAHN JO, LYNCH P, MCTIERNAN A, OFFIT K, PERLMAN J, PETERSEN G, THOMSON E, VARICCHIO C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997 **26** : 997-1003
- BURNS PN, HALLIWELL M, WELLS PNT. Ultrasonic Doppler studies of the breast. *Ultrasound Med Biol* 1982 **8** : 127-143
- BURRELL HC, SIBBERING DM, WILSON ARM, PINDER SE, EVANS AJ, YEOMAN LJ, ELSTON CW, ELLIS IO, BLAMEY RW, ROBERTSON JFR. Screening interval breast cancers : mammographic features and prognostic factors. *Radiology* 1996 **199** : 811-817
- BYNG JW, BOYD NF, FISHELL E, JONG RA, YAFFE MJ. Automated analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol* 1996 : 909-923
- BYRNE C, SCHAIRER C, WOLFE J, PAREK N, SALANE M, BRINTON L, HOOVER R, HAILE R. Mammographic features and breast cancer risk : effects with time, age and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 1622-29
- CAMPEAU R, KRONEMER K, SUTHERLAND C. Concordant uptake of ^{99m}Tc-sestamibi and Tl-201 in unsuspected breast tumor. *Clin Nucl Med* 1992 **17** : 936-937

- CASIER P, GHOMARI M. L'échographie. *J Radiol* 1996 **77** : 46-50
- CHAN HP, DOI K, VYBORNY CJ, LAM KL, SCHMIDT RA. Computer-aided detection of microcalcifications in mammograms. Methodology and preliminary clinical study. *Invest Radiol* 1988 **23** : 664-71
- CHAN HP, DOI K, VYBORNY CJ, SCHMIDT RA, METZ CE, LAM KL, OGURA T, WU YZ, MAC MAHON H. Improvement in radiologist's detection of clustered microcalcifications on mammograms : the potential of computer-aided diagnosis. *Invest Radiol* 1990 **25** : 1102-1110
- CHRISTENSEN D. NCI changes mammogram policy for women in their 40. Medscape Women's Health. Internet : <http://www.medscape.com>. 1997 **4(5)**
- CIATTO S, CATARZI S, MORRONE D, ROSSELLI-DEL-TURCO MR. Fine-needle aspiration cytology of non palpable breast lesions : US versus stereotaxic guidance. *Radiology* 1993 **188** : 195-198
- CIATTO S, ROSSELLI DEL TURCO M, CATARZI S, MORRONE D. The contribution of ultrasonography to the differential diagnosis of breast cancer. *Neoplasma (Czech Republic)* 1994 **41** : 341-345
- CICCONE G, VINEIS P, FRIGERIO A, SEGNAN N. Inter-observer and intra-observer variability of mammogram interpretation : a field study. *Eur J Cancer* 1992 **28A** : 1054-1058
- CONTESSO G, BARNEON G, TRANBALOC P. « Du bon usage de la cytologie et de la microbiopsie à l'aiguille dans le diagnostic et le suivi des maladies du sein ». Interprétation des biopsies à l'aiguille. *J Le Sein* 1995 **5** : 89-92
- COSGROVE DO, BAMBER JC, DAVEY JB, MCKINNA JA, SINNETT HD. Color Doppler signals from breast tumors. Work in progress. *Radiology* 1990 **176** : 175-80
- COSGROVE DO, KEDAR RP, BAMBER JC, AL-MURPHY B, DAVEY JBN. Breast diseases : Color Doppler US in differential diagnosis. *Radiology* 1993 **189** : 99-104
- CURPEN B, SICKLES E, SOLLITO R, OMINSKY S, GALVIN H, FRANKEL S. The comparative value of mammographic screening for women 40-49 years old versus women 50-64 years old. *Am J Roentgen* 1995 **164** : 1099-1103
- D'ORSI C, KARELLAS A. On line for digital mammography. *Lancet* 1995 **346** : 263-64
- DE KONING H, BOER R, WARMERDAM P, BEEMSTERBOER P, VAN DER MAAS P. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish Breast Cancer-Screening Trials. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 1217-23
- DEHDASHTI F, MCGUIRE AH, VAN BROCKLIN HF, SIEGEL BA, ANDRIOLE DP, GRIFFETH LK, POMPER MG, KALZENELLENBOGEN JA, WELCH MJ. Assessment of 21-(18F)fluoro-16alpha-ethyl-19-norprogesterone as a positron-emitting radiopharmaceutical for the detection of progesterin receptors in human breast carcinomas. *J Nucl Med* 1991 **32** : 1532-1537

DEN OTTER W, MERCHANT T, BEIJERINCK D, KOTEN JW. Breast cancer induction due to mammographic screening in hereditarily affected women. *Anticancer Research* 1996 **16** : 3173-76

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

DERSHAW DD, FLEISCHMAN RC, LIBERMAN L, DEUTCH B, ABRAMSON AF, HANN L. Use of digital mammography in needle localization procedures. *Am J Roentgenol* 1993 **161** : 559-562

DERSHAW DD, MORRIS EA, LIBERMAN L, ABRAMSON AF. Nondiagnostic stereotaxic core breast biopsy : results of rebiopsy. *Radiology* 1996 **198** : 323-5

DIXON JM, WALSH J, PATERSON D, CHETTY U. Colour Doppler ultrasonography studies of benign and malignant breast lesions. *Br J Surg* 1992 **79** : 259-260

DOCK W. Duplex sonography of mammary tumors : a prospective study of 75 patients. *J Ultrasound Med* 1993 **12** : 79-82

DOI K, GIGER ML, NISHIKAWA RM, HOFFMANN KR, MACMAHON H, SCHMIDT RA, CHUA KG. Digital radiography. A useful clinical tool for computer-aided diagnosis by quantitative analysis of radiographic images. *Acta Radiologica* 1993 **34** : 426-439

DOYLE AJ, MURRAY KA, NELSON EW, BRAGG DG. Selective use of image-guided large-core needle biopsy of the breast : accuracy and cost-effectiveness. *Am J Roentgenol* 1995 **165** : 281-284

DUFFY SW, CHEN HH, TABAR L, FAGERBERG G, PACI E. Sojourn time, sensitivity and positive predictive value of mammography screening for breast cancer in women aged 40-49. *Internat J Epidemiol* 1996 **25** : 1139-45

ELDAR S, MEGUID MM, BEATTY JD. Cancer of the breast after prophylactic subcutaneous mastectomy. *Am J Surg* 1984 **148** : 692-3

ELMORE JG, WELLS CK, LEE CH, HOWARD DH, FEINSTEIN AR. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Eng Med* 1994 **331** : 1493-1499

EVANS PE. Stereotaxic fine-needle aspiration and core biopsy. *RSNA Categorical Course in Breast Imaging*. 1995 : 151-160

EYRE H, SONDIK E, SMITH R, KESSLER L. Communication from the American Cancer Society, the National Cancer Institute, and the International Union Against Cancer. Joint meeting on the feasibility of a study of screening premenopausal women (40-49 years) for breast cancer : april 20-21, 1994. *Cancer* 1995 **75** : 1391-1403

FAGERBERG G, BALDETORP L, GRONTOFT O, LUNDSTROM B, MANSON JC, NORDENSKJOLD B. Effects of repeated mammographic screening on breast cancer stage distribution. Results from a randomised study of 92 934 women in a Swedish county. *Acta Radiol [Oncol]* 1985 **24** : 465-73

FEIG SA. Determination of mammographic screening intervals with surrogate measures for women aged 40-49 years (editorial ; comment). *Radiology* 1994a **193** : 311-4

FEIG SA. Mammographic screening of women aged 40 to 49 years. Is it justified ? *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994b **21** : 587-606

FEIG SA. Estimation of currently attainable benefit from mammographic screening of women aged 40-49 years. *Cancer* 1995 **75** : 2412-9

FEIG SA. Methods to identify benefit from mammographic screening of women aged 40-49 years. *Radiology* 1996 **201** : 309-316

FEIG SA, HENDRICK RE. Risk, benefit, and controversies in mammographic screening. *RSNA Categorical Course in Physics* 1994 : 121-137

FEIG SA, SHABER GS, PATCHESKY A, SCHWARTZ GF, EDEIKEN J, LIBSHITZ HI, NERLINGER R, CURLEY RF, WALLACE JD. Analysis of clinically occult and mammographically occult breast tumors. *Am J Roentgenol* 1977 **128** : 403-408

FENTIMAN S. Pensive women, painful vigils : consequences of delay in assessment of mammographic abnormalities. *Lancet* 1988 **i** : 1041-1042

FISCHER U, VOSSHENRICH R, BRUHN H, KEATING D, RAAB BW, OESTMANN JW. MR-guided localization of suspected breast lesions detected exclusively by postcontrast MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995 **19** : 63-6

FLETCHER S. Breast cancer screening in women aged under 50. Slower and smaller benefits, and more frequent adverse effects. *Br Med J* 1997a **314** : 764-65

FLETCHER S. Wither scientific deliberation in health policy recommendations. Alice in the wonderland of breast cancer screening. *N Engl J Med* 1997b **336** : 1180-1183

FORNAGE BD, COAN JD, DAVID CL. Ultrasound guided needle biopsy of the breast and other interventional procedures. *Radiol Clinics North Am* 1992 **30** : 167-185

FOURNIER D, DREYER JL, HESSLER C, SCHNYDER P. Echographie Doppler couleur en sénologie : réalité du flux tumoral. *Revue Imag Méd* 1992 **10** : S193-194

FRANKEL SD, SICKLES EA, CURPEN BN, SOLLITTO RA, OMINSKY SH, GALVIN HB. Initial versus subsequent screening mammography : comparison of findings and their prognostic significance. *Am J Roentgenol* 1995 **164** : 1107-1109

FRISELL J, EKLUND G, HELLSTROM L, SOMELL A. Analysis of interval breast carcinomas in a randomized screening trial in Stockholm. *Breast Cancer Res Treat* 1987 **9** : 219-25

GILLES R, GALLAY X, TARDIVON A, ROCHARD F, GUINEBRETIERE J, ROULEAU P, MASSELOT J, ARRIAGADA R, VANEL D. Breast cancer in women 35 years old or younger : clinical and mammographic features. *Eur Radiol* 1995 **5** : 630-632

GILLES R, GUINEBRETIERE J-M, LUCIDARME O, CLUZEL P, JANAUD G, FINET J-F, TARDIVON A, MASSELOT J, VANEL D. Non palpable breast tumors : diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994a **191** : 625-631

GILLES R, GUINEBRETIERE J-M, TOUSSAINT C, SPIELMAN M, RIETJENS M, PETIT J-Y, CONTESSO G, MASSELOT J, VANEL D. Locally advanced breast cancer : contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1994b **191** : 633-638

GILLES R, GUINEBRETIERE J-M, SHAPEERO LG, LESNIK A, CONTESSO G, SARRAZIN D, MASSELOT J, VANEL D. Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging : preliminary results in 26 patients. *Radiology* 1993 **188** : 473-478

GILLES R, MEUNIER M, BOYER B, LUCIDARME O, TARDIVON A, CHEREL P, HAGAY C. Imagerie par résonance magnétique du sein : techniques et indications actuelles. *J Le Sein* 1995 **5** : 212-220

GILLES R, MEUNIER M, LUCIDARME O, ZAFRANI B, GUINEBRETIERE JM, TARDIVON AA, LE GAL M, VANEL D, NEUENSCHWANDER S, ARRIAGADA R. Clustered breast microcalcifications : evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996 **20** : 9-14

GINGOLD EL, WU X, BARNES GT. Contrast and dose with Mo-Mo, Mo-Rh and Rh-Rh target-filter combinations in mammography. *Radiology* 1995 **195** : 639-644

GISVOLD JJ, GOELLNER JR, GRANT CS, DONOHUE JH, SYKES MW, KARSELL PR, COFFEY SL, JUNG S. Breast biopsy : a comparative study of stereotaxically guided core and excisional techniques. *Am J Roentgenol* 1994 **162** : 815-820

GIUSEPPETTI GM, BALDASSARRE S, LUCARELLI F. Lesioni non palpabili della mammella. Possibilità diagnostiche dei radiogrammi di centratura stereotassica. *Radiol Med (Torino)* 1995 **90** : 714-8

GOHAGAN JK, DARBY WP, SPITZNAGAL EL, MONSEES DS, TOME AE. Radiogenic breast cancer effect of mammography screening. *J Natl Cancer Inst* 1986 **77** : 71-76

GORCZYCA DP, DEBRUHL ND, SULLENBERGER PC, FARRIA D, SINHA S, BASSETT LW. Wire localization of breast lesions before biopsy : use an MR-compatible device in phantoms and cadavers. *Am J Roentgenol* 1995 **165** : 835-838

GORDON PB, GOLDENBERG SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer* 1995 **76** : 626-630

HANCOCK SL, TUCKER MA, HOPPE RT. Breast Cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993 **85** : 25-31

HARMS SE, FLAMIG DP, HESLEY KL, MEICHES MD, JENSEN RA, EVANS WP, SAVINO DA, WELLS RV. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance : clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1993 **187** : 493-501

HARPER A, KELLY-FRY E, NOE J. Ultrasound breast imaging : the method of choice for examining the young patient. *Ultrasound Med Biol* 1981 **7** : 231-237

HARRIS RP, FLETCHER SW, GONZALEZ JJ, LANNIN DR, DEGNAN D, EARP JA, CLARK R. Mammography and age : are we targeting the wrong women ? A community survey of women and physicians. *Cancer* 1991 **67** : 2010-4

HENDRICK RE, SMITH RA, RUTLEDGE JH, SMART CR. Benefit of screening mammography in women ages 40-49 : a meta-analysis of new randomized controlled trial results. In : *Program and abstracts. NIH Consensus development conference : breast cancer screening for women ages 40-49*, National Institute of Health, Bethesda, Washington, D.C., 1997

HERMANN GH, JANUS C, SCHWARTZ IS, PAPATESTAS A, HERMANN DG, RABINOWITZ JG. Occult malignant breast lesions in 114 patients : relationship to age and presence of microcalcifications. *Radiology* 1988 **169** : 321-324

HEYWANG SH, BASSERMANN R, FENZL G, NATHRATH W, HAHN D, BECK R, KRISCHKE I, EIERMANN W. MRI of the breast-histopathologic correlation. *Eur J Radiol* 1987 **7** : 175-82

HEYWANG SH, HAHN D, SCHMIDT H, KRISCHKE I, EIERMANN W, BASSERMANN R, LISSNER J. MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1986 **10** : 199-204

HEYWANG SH, LIPSIT ER, GLASSMAN LM, THOMAS MA. Specificity of ultrasonography in the diagnosis of benign breast masses. *J Ultrasound Med* 1984 **3** : 453-61

HEYWANG-KOBRUNNER SH. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Invest Radiol* 1994 **29** : 94-104

HEYWANG-KÖBRUNNER SH. Nonmammographic breast imaging techniques. *Curr Opin Radiol* 1992 **4** : 146-54

HEYWANG-KOBRUNNER SH, HAUSTEIN J, POHL C, BECK R, LOMMATZSCH B, UNTCH M, NATHRATH WB. Contrast-enhanced MR imaging of the breast : comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1994 **191** : 639-46

HILDRETH NG, SHORE RE, DVORETSKY PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 1989 **321** : 1281-84

HUEY FL. NIH consensus statement on breast cancer screening for women in their 40s : how will it affect patient care ? Medscape Women's Health. *Internet* : <http://www.medscape.com>. 1997 **2**(3)

HURLEY SF, KALDOR JM. The benefits and risks of mammographic screening for breast cancer. *Epidemiol Rev* 1992 **14** : 101-129

HYLAND WT. Subcutaneous mastectomy. Promises and pitfalls. *Surgical Clinics of North Am* 1985 **65** : 373-381

IKEDA DM, ANDERSSON I, WATTSGARD C, JANZON L, LINELL F. Interval carcinomas in the Malmo Mammographic Screening Trial : radiographic appearance and prognostic considerations. *Am J Roentgenol* 1992 **159** : 287-94

IKEDA DM, SICKLES EA. Second-screening mammography : one versus two views per breast. *Radiology* 1988 **168** : 651-6

JACKSON VP. Duplex sonography of the breast. *Ultrasound Med Biol* 1988 **14**, **supl** : 131-7

JACKSON VP. The role of US in breast imaging. *Radiology* 1990 **177** : 305-11

JACKSON VP, HENDRICK RE, FEIG SA, KOPANS DB. Imaging of the radiographically dense breast. *Radiology* 1993 **188** : 297-301

JEFFRIES D, ADLER D. Mammographic detection of breast cancer in women under the age of 35. *Invest Radiol* 1990 **25** : 67-71

JOHNSON A, SHEKH DAR J. Interval cancers in the National Health Service breast screening program. *Br J Radiol* 1995 **68** : 862-869

KAISER WA. MRM promises earlier breast cancer diagnosis. *Diagn Imag Intern* 1992 : 44-50

KAUFMAN Z, GARTIN IH, HAYES R, MICHELL MJ, BAUM M. The mammographic parenchymal patterns of nulliparous women and women with a family history of breast cancer. *Clin Radiol* 1991 **43** : 385-88

KEGELMEYER WP Jr, PRUNEDA JM, BOURLAND PD, HILLIS A, RIGGS MW, NIPPER ML. Computer-aided mammographic screening for spiculated lesions. *Radiology* 1994 **191** : 331-7

KELSEY JL, BERNSTEIN L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996 **17** : 47-67

KERLIKOWSKE K, GRADY D, BARCLAY J, SICKLES EA, ERNSTER V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 1996a **276** : 33-38

KERLIKOWSKE K, GRADY D, BARCLAY J, SICKLES EA, ERNSTER V. Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. *JAMA* 1996b **276** : 39-43

KERN KA. Medicolegal analysis of the delayed diagnosis of cancer in 338 cases in the United States. *Arch Surg* 1994 **129** : 397-404

KHALKHALI I, MENA I, JOUANNE E, DIGGLES L, VENEGAS R, BLOCK J, ALLE K, KLEIN S. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994 **178** : 491-7

KIMME-SMITH C. Can quantitative ultrasound measurements help avoid breast biopsy ? [comment]. *Am J Roentgenol* 1995 **165** : 832-3

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

KOPANS DB. The accuracy of mammographic interpretation [editorial ; comment]. *N Engl J Med* 1994a **331** : 1521-2

KOPANS DB. Conventional wisdom : observation, experience, anecdote, and science in breast imaging. *Am J Roentgenol* 1994b **162** : 299-303

KOPANS DB. Efficacy of screening mammography for women in their forties [letter]. *J Natl Cancer Inst* 1994c **86** : 1721-2 (discussion 1722-5)

KOPANS DB. Other breast imaging techniques. In : DB Kopans, EB Mendelson : *Syllabus : a categorical course in breast imaging*, RSNA Publications, 1995a : 209-215

KOPANS DB. Re : Interval breast cancer in the screening mammography program of British Columbia : analysis and classification (Reply). *Am J Roentgenol* 1995b **164** : 1298-99

KOPANS DB. Screening mammography and the controversy concerning women aged 40-49 years. *RSNA Categorical Course in Breast Imaging*. 1995c : 39-49

KOPANS D. Screening mammography and public health policy : the need for perspective. Wright CJ, Mueller CB. *Lancet* 1995 **346** : 29-32 (reply). *Lancet* 1995d **346** : 437-438

KOPANS DB, MOORE RH, MCCARTHY KA, HALL DA, HULKA CA, WHITMAN GJ, SLANETZ PJ, HALPERN EF. Positive predictive value of breast biopsy performed as a result of mammography : there is no abrupt change at age 50 years. *Radiology* 1996 **200** : 357-360

KOPANS DB, SWANN CA, WHITE G, MCCARTHY KA, HALL DB, BELMONTE SJ, GALLAGHER W. Asymmetric breast tissue. *Radiology* 1989 **171** : 639-643

KREAGER JA, KORNGUTH PJ. Mammography for screening high-risk patients for cancer : value of including a lateral projection. *Am J Roentgenol* 1994 **162** : 295-7

LAM WWM, YANG WT, CHAN YL, STEWART IET, METREVELI C, KING W. Detection of axillary lymph node metastases in breast carcinoma by technetium-99 sestamibi breast scintigraphy, ultrasound and conventional mammography. *Eur J Nucl Med* 1996 **23** : 498-503

LAMARQUE JL, LAURENT JC, PUJOL J, GUERRIN B, EL'MRINI K, BOULET P, MOUROU MY, BINET A. Du bon usage de la cytologie et de la microbiopsie stéréoguidée en pratique médicale courante. *J Le Sein* 1995 5 : 143-154

LAND C. Studies of cancer and radiation dose among atomic bomb survivors. *JAMA* 1995 274 : 402-407

LAND C, HAYAKAWA N, MACHADO S, YAMADA Y. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. II. Interactions with radiation dose. *Cancer Causes Control* 1994 5 : 167-176

LANDIS JR, KOCH GG. The measurements of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977 33 : 159-174

LAW J. Risk and benefit associated with radiation dose in breast cancer screening programmes- an update. *Br J Radiol* 1995 68 : 870-876

LAW J. Cancers detected and induced in mammographic screening : new screening schedules and younger women with family history. *Br J Radiol* 1997 70 : 62-69

LEE M, PETRAKIS N, WRENSCH M, KING E, MIIKE R, SICKLES E. Association of abnormal nipple aspirate cytology and mammographic pattern and density. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1994 3 : 33-36

LEE WJ, CHU JW, HUANG CS, CHANG MF, CHANG KJ, CHEN KM. Breast cancer vascularity : Doppler sonography and histopathology study. *Breast Cancer Res Treat* 1996 37 : 291-298

LEGGETT K. Optical mammography offers promise as alternative to X-ray detection. *Biophotonics International* 1996 : 56-57

LEITCH AM. Controversies in breast cancer screening. *Cancer* 1995 76 : 2064-2069

LIBERMAN L, COHEN MA, DERSHAW DD, ABRAMSON AF, HANN AF, ROSEN PP. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions. *Am J Roentgenol* 1995 164 : 1111-1113

LIBERMAN L, DERSHAW DD, ROSEN PP, ABRAMSON AF, DEUTCH BM, HANN LE. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy : how many core biopsy specimens are needed ? *Radiology* 1994 192 : 793-795

LIBERMAN L, FAHS MC, DERSHAW DD, BONACCIO E, ABRAMSON AF, COHEN MA, HANN LE. Impact of stereotaxic core breast biopsy on cost of diagnosis. *Radiology* 1995 195 : 633-637

LIDBRINK E, ELFVING J, FRISSELL J, JONSSON E. Neglected aspects of false positive findings of mammography in breast cancer screening : analysis of false positive cases from the Stockholm trial. *BMJ* 1996 312 : 273-6

MAESTRO C, CHAUVEL C, MELIA P, GASPERONI A, BAQUE MC. Nouveautés en échographie mammaire. In : ATD Vanel, J Masselot : *Imagerie du sein - Enseignement post-universitaire*, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, 1995 pp. 201-208

MAINIERO MB, PHILPOTTS LE, LEE CH, LANGE RC, CARTER D, TOCINO I. Stereotaxic core needle biopsy of breast microcalcifications : correlation of target accuracy and diagnosis with lesion size. *Radiology* 1996 **198** : 665-9

MARWICK C. Other voices weigh in on mammography decision. *JAMA* 1997 **277** : 1027-28

MCCAUL KD, BRANSTETTER AD, SCHROEDER DM, GLASGOW RE. What is the relationship between breast cancer risk and mammography screening ? A meta-analytic review. *Health Psychology* 1996 **15** : 423-429

MCGUIRE A, DEHDASHTI F, SIEGEL B, LYSS A, BRODACK J, MATHIAS C, KALZENELLENBAGEN J, WELCH M. Positron tomographic assessment of 16alpha-18F-fluoro-17beta-estradiol uptake in metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1991 **32** : 1526-1531

METTLER FA, UPTON AC, KELSEY CA, ASHBY RN, ROSENBERG RD, LINVER MN. Benefits versus risks from mammography : a critical reassessment. *Cancer* 1996 **77** : 903-9

METTLIN C, SMART CR. Breast cancer detection guidelines for women aged 40 to 49 years : rationale for the American Cancer Society reaffirmation of recommendations. American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 1994 **44** : 248-55

MILLER A, HOWE G, WALL C. The national study of breast cancer screening. *Clin Invest Med* 1981 **4** : 227-258

MILLER AB, HOWE GR, SHERMAN GJ, LINDSAY JP, YAFFE MJ, DINNER PJ, RISCH HA, PRESTON DL. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989 **321** : 1285-89

MOFFAT L, KETCHAM A. Has mammography led to too many breast biopsies. *J Surg Oncol* 1990 **45** : 1-3

MORIMOTO T, KINOUCI Y, IRITANI T, KIMURA S, KONISHI Y, MITSUYAMA N, KOMAKI K, MONDEN Y. Measurement of the electrical bio-impedance of breast tumors. *Eur Surg Res* 1990 : 86-92

MOSKOWITZ M. Breast cancer : age-specific growth and rates and screening strategies. *Radiology* 1986 **161** : 37-41

MUIR B, KIRKPATRIK A, ROBERTS M, DUFFY S. Oblique-view mammography : adequacy for screening. *Radiology* 1984 **151** : 39-41

MULLER DG. IRM interventionnelle du sein. Expérience clinique. In : Société française de mastologie et de pathologie mammaire. *Du bon usage de l'IRM*, Monaco, 20-21 juin 1996

NASH C, GREGG EC, BROWN RH, PILLAI K. Risks of exposure to X-Rays in patients undergoing long-term treatment for scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1979 **61-A** : 371-74

NGUYEN M, MCCOMBS MM, GHANDEHARI S, KIM A, WANG H, BARSKY SH, LOVE S, BASSETT LW. An update on core needle biopsy for radiologically detected breast lesions. *Cancer* 1996 **78** : 2340

NISHIKAWA RM, GIGER ML, DOI K, VYBORNY CJ, SCHMIDT RA. Computer-aided detection of clustered microcalcifications on digital mammograms. *Med Biol Eng Comput* 1995 **33** : 174-8

PARKER SH, BURBANK F, JACKMAN RJ, AUCREMAN CJ, CARDENOSA G, CINK TM, COSCIA JL Jr., EKLUND GW, EVANS WPR, GARVER PR et al. Percutaneous large-core breast biopsy : a multi-institutional study. *Radiology* 1994 **193** : 359-64

PARKER SH, STAVROS T, DENNIS MA. Needle biopsy techniques. *Radiol Clinics North Am* 1995 **33** : 1171-1186

PEER PG, VERBEEK AL, STRAATMAN H, HENDRIKS JH, HOLLAND R. Age-specific sensitivities of mammography screening for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996 **38** : 153-160

PEETERS PHM, VERBEEK ALM, HENDRIKS JHCL, VAN BON MJH. Screening for breast cancer in Nijmegen. Report of 6 screening rounds, 1975-1986. *Int J Cancer* 1989 **43** : 226-230

PELIKAN S, MOSKOWITZ M. Effects of lead time, length bias, and false-negative assurance on screening for breast cancer. *Cancer* 1993 **71** : 1998-2005

PENNISI VR, CAPOZZI A, PERE FM. Subcutaneous Mastectomy data. A preliminary report. *Plastic Reconstr Surg* (Baltimore). 1977 **59** : 53-56

PICCOLI W. Current utilization and future techniques of breast ultrasound. *Curr Opin Radiol* 1992 **4** : 139-145

PIPERNO G, FREI EH, MOSHITZKY M. Breast cancer screening by impedance measurements. *Frontiers Med Biol Engng* 1990 **2** : 111-117

PLEWES D, SABOL J, SOUTAR I, CHEVRIER A, SHUMAK R. Role of equalisation mammography of dense breasts. *Med Biol Eng Comp* 1995 **33** : 167-173

POTTERTON AJ, PEAKMAN DJ, YOUNG JR. Ultrasound demonstration of small breast cancers detected by mammographic screening. *Clin Radiol* 1994 **49** : 808-13

REINTGEN D, BERMAN C, COX C, BAEKEY P, NICOSIA S, GREENBERG H, BUSH C, LYMAN GH, CLARK RA. The anatomy of missed breast cancers. *Surg Oncol* 1993 **2** : 65-75

REINTGEN K, ALBERTINI J, BERMAN C, CRUSE CW, FENSKE N, GLASS F, PULEO C, WANG X, WELLS K, RAPAPORT D, DECONTI R, MESSINA J, HELLER R. Accurate nodal staging of malignant melanoma. *Cancer Control* 1995 : 405-414

RICHTER K. Clinical amplitude/velocity reconstructive imaging (CARI) - A new sonographic method for detecting breast lesions. *Br J Radiol* 1995a **68** : 375-384

RICHTER K, HEYWANG-KÖBRUNNER S. Quantitative parameters measured by a new sonographic method for differentiation of benign and malignant breast disease. *Invest Radiol* 1995b **30** : 401-411

RICHTER K, HEYWANG-KÖBRUNNER S. Sonographic differentiation of benign from malignant breast lesions : value of ultrasound velocity. *Am J Roentgenol* 1995 **165** : 825-831

ROBERTS M, ALEXANDER F, ANDERSON T, CHETTY U, DONNAN P, FORREST P, HEPBURN W, HUGGINS A, KIRKPATRICK A, LAMB J, MUIR B, PRESCOTT R. Edinburgh trial of screening for breast cancer : mortality at seven years. *Lancet* 1990 **335** : 241-246

ROBERTS M, ALEXANDER F, ANDERSON T, FORREST A, HEPBURN W, HUGGINS A, KIRKPATRICK A, LAMB J, LUTZ W, MUIR B. The Edinburgh randomised trial of screening for breast cancer : description of methods. *Br J Cancer* 1984 **47** : 1-6

ROSSELLI DEL TURCO M, PACI E. Mammography and overdiagnosis. *An Oncol* 1993 **4** : 9-10

RUBIN E, DEMPSEY PJ, PILE NS, BERNREUTER WK, URIST MM, SHUMATE CR, MADDOX WA. Needle-localization biopsy of the breast : impact of a selective core needle biopsy program on yield. *Radiology* 1995 **195** : 627-631

RYAN K, DILLMAN R, DENARDO S, DENARDO G, BEAUREGARD B, HAGAN P, AMOX DG, CLUTTER ML, BURNETT KG, RULOT CM, SOBOL RE, ABRAMSON I, BARTHOLOMEW R, FRINCKE J, BIRDWELL CR, CARLO DJ, O'GRADY LF, HALPERN S. Breast cancer imaging with in-111 human IgM monoclonal antibodies : preliminary studies. *Radiology* 1988 **167** : 71-75

SAETERSDAL A, DORUM A, HEIMDAL K, HELGERUD P, SAGER EM, BOHLER P, TRETLI S, KVINNSLAND S, MOLLER P. Inherited predisposition to breast carcinoma. Results of first round examination of 537 women at risk. *Anticancer Res* 1996 **16** : 1989-92

SAFTLAS AF, HOOVER RN, BRINTON LA, SZKLO M, OLSON DR, SALANE M, WOLFE JN. Mammographic densities and risk of breast cancer. *Cancer* 1991 **67** : 2833-2838

SAFTLAS AF, WOLFE JN, HOOVER RN, BRINTON LA, SCHAIRER C, SALANE M, SZKLO M. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989 **129** : 518-526

SANANES S, CLOUGH KB, ZAFRANI B, FOURQUET A, DURAND JC. Cancer intracanalair du sein chez la femme de moins de 35 ans. *Bull Cancer* 1996 **83** : 395-399

SANKARANARAYANAN K, CHAKRABORTY R. Cancer predisposition, radio-sensitivity and the risk of radiation-induced cancers. I. Background. *Radiat Res* 1995 **143** : 121-43

SCHMITT E, THREATT B. Characteristics of breast cancer in an incident cancer population. *Am J Roentgenol* 1984 **143** : 403-406

SRADOUR B, WAIT S, JACQUEMIER J, DUBUC M. Dual reading in a non-specialized breast cancer screening programme. *The Breast* 1996 **5** : 398-403

SHAPIRO S, STRAX P, VENET L. Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography. Methodology and early observations. *JAMA* 1966 **195** : 731-738

SHAPIRO S, VENET W, STRAX P, VENET L. *Periodic screening for breast cancer : the Health Insurance Plan project and its sequelae, 1963-1986*. Baltimore, Md : Johns Hopkins University Press, 1988

SHAW DE PAREDES E, MARSTELLER L, EDEN B. Breast cancers in women 35 years of age and younger : mammographic findings. *Radiology* 1990 **177** : 117-119

SICKLES EA. Mammographic features of 300 consecutive non palpable breast cancers. *Am J Roentgenol* 1986 **146** : 661-663

SICKLES EA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions : results in 3,184 consecutive cases [see comments]. *Radiology* 1991 **179** : 463-468

SICKLES EA. Non palpable, circumscribed, noncalcified solid breast masses : likelihood of malignancy based on lesion size and age of patient. *Radiology* 1994 **192** : 439-442

SICKLES EA. Management of probably benign breast lesions. In A Haus, M Yaffe : *Syllabus : a categorical course in breast imaging* (CD-ROM), RSNA Publications, 1995,

SICKLES EA, KOPANS DB. Deficiencies in the analysis of breast cancer screening data. *J Natl Canc Inst* 1993 **85** : 1621-1624

SICKLES EA, PARKER SH. Appropriate role of core breast biopsy in the management of probably benign lesions. *Radiology* 1993 **188** : 315

SICKLES EA, WEBER WN. High contrast mammography with a moving grid : assessment of clinical utility. *Am J Roentgenol* 1986 **146** : 1137-1139

SICKLES EA, WEBER WN, GALVIN SH, SOLLITTO RA. Baseline screening mammography : one vs two views per breast. *Am J Roentgenol* 1986 **147** : 1149-1153

SITTEK H, KESSLER M, MÜLLER-LISSE U, UNTCH M, BOHMERT H, REISER M. Techniken der präoperativen Markierung nicht-palpabler Mammaläsionen in der MRT. *Rofo Fortschr Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996 **165** : 84-7

SMART C. Mammographic screening : efficacy and guidelines. *Curr Op radiol* 1992 **4** : 108-117

SMART C. Highlights of the evidence of benefit for women aged 40-49 years from the 14 years follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer* 1994 **74** : 296-300

SMART C, HENDRICK R, RUTLEGE III J, SMITH R. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years : current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 1995 **75** : 1619-1626

SMITH O. Dissension greets breast cancer panel consensus. *Nature Medicine* 1997 **3** : 255

STAVROS AT, THICKMAN D, RAPP CL, DENNIS MA, PARKER SH, SISNEY GA. Solid breast nodules : use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995 **196** : 123-34

STERNES EE, SENGUPTA S, SAUNDERS F, ZEE B. Vascularity demonstrated by doppler ultrasound and immunohistochemistry in invasive ductal carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1996 **40** : 197-203

STOMPER PC, D'SOUZA DJ, DINITTO PA, ARREDONTO MA. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. *Am J Roentgenol* 1996 **167** : 1261-1265

STUNTZ ME, KHALKHALI I, MOSS JF, KLEIN SR. Breast imaging techniques and their application in breast disease. *The Breast J* 1995 **1** : 284-294

SUROWIEC AJ, STUCHLY S, BARR JR, SWARUP A. Dielectric properties of breast carcinoma surrounding tissues. *IEEE Trans Biom Engng* 1988 **35** : 257-263

SWIFT M, MORRELL D, MASSEY RB, CHASE CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N England J Med* 1991 **325** : 1831-1836

TABAR L, DEAN P. Mammographic parenchymal patterns. Risk indicator for breast cancers ? *JAMA* 1982 **247** : 185-189

TABAR L, DUFFY SW, BURHENNE LW. New Swedish breast cancer detection results for women aged 40-49. *Cancer* 1993 **72** : 1437-1448

TABAR L, FAGERBERG G, CHEN H, DUFFY S, SMART C, GAD A, SMITH R. Efficacy of breast cancer screening by age - New results from the swedish two-county trial. *Cancer* 1995 **75** : 2507-2517

TABAR L, FAGERBERG G, DUFFY SW, DAY NE, GAD A, GRONTOFT O. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clinics North Am* 1992 **30** : 187-210

568 TABAR L, HAUS AG. Processing of mammographic films : technical and clinical considerations. *Radiology* 1989 **173** : 65-9

TABAR L, LARSSON LG, ANDERSSON I, DUFFY SW, NYSTRÖM L, RUTQVIST LE. Breast cancer screening with mammography in women 40-49 years. Report of the organizing committee and collaborators, Falun Meeting, Falun, Sweden (21 and 22 march, 1996). *Int J Cancer* 1996 **68** : 693-699

TAHOCES PG, CORREA J, SOUTO M, GOMEZ L, VIDAL JJ. Computer-assisted diagnosis : the classification of mammographic breast parenchymal patterns. *Phys Med Biol* 1995 **40** : 103-17

TAUBES G. The breast-screening brawl. The controversy over whether regular mammograms should be recommended to women in their forties has been stoked by uncertain evidence, opposing world views, and plenty of invective. *Science* 1997a **275** : 1056-59

TAUBES G. NCI reverses one expert panel, sides with another. *Science* 1997b **276** : 27-28

THRELFALL A, WOODMAN CBJ. Breast screening programme : should the interval between tests depend on age ? *Lancet* 1997 **349** : 472

THURFJELL E. Mammography screening. One versus two views and independent double reading. *Acta Radiol* 1994 **35** : 345-50

THURFJELL E. Mammography screening methods and diagnostic results. *Acta Radiol Suppl* 1995 **395** : 1-22

THURFJELL E, HSIEH CC, LIPWORTH L, EKBOM A, ADAMI HO, TRICHOPOULOS D. Breast size and mammographic pattern in relation to breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 1996 **5** : 37-41

THURFJELL EL, LERNEVALL KA, TAUBE AAS. Benefit of independent double reading in a population-based mammography screening program. *Radiology* 1994 **191** : 241-244

THURFJELL EL, LINDGREN JAA. Population-based mammography screening in Swedish clinical practice : prevalence and incidence screening in Uppsala County (see comments). *Radiology* 1994 **193** : 351-357

THURFJELL EL, LINDGREN JAA. Breast cancer survival rates with mammographic screening : similar favorable rates for women younger and those older than 50 years. *Radiology* 1996 **201** : 421-426

TOKUNAGA M, LAND CE, AOKI Y, YAMAMOTO T, ASANO M, SATO E, TOKUOKA S, SAKAMOTO G, PAGE DL. Proliferative and nonproliferative breast disease in atomic bomb survivors. Results of a histopathologic review of autopsy breast tissue. *Cancer* 1993 **72** : 1657-65

TOKUNAGA M, LAND CE, TOKUOKA S, NISHIMORI I, SODA M, AKIBA S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiat Res* 1994 **138** : 209-223

TRISTANT H, BENMUSSA M, BOKOBSA J, ELBAZ P. Numérisation directe en mammographie. Les écrans radio-luminescents à mémoire. *Gynécologie* 1994a **2** : 7-13

TRISTANT H, SERIN D, HAZEBROUCQ V, BOKOBSA J, BENMUSSA M, ELBAZ P. *Imagerie des prothèses et plasties mammaires*. Médecine-Sciences-Flammarion, Paris, 1994b, 184 p

TUBIANA M, HOLLAND R, KOPANS DB, KURTZ JM, PETIT JY, RILKE F, SACCHINI V, TORNBERG S. Commission of the European Communities "Europe Against Cancer" programme. European School of Oncology Advisory Report. Management of non-palpable and small lesions found in mass breast screening. *Eur J Cancer* 1994 **30A** : 538-547

VATHAIRE DE F, KOSCIELNY S, REZVANI A, LAPLANCHE A, ESTÈVE J, FERLAY J. *Estimation de l'incidence des cancers en France 1983-1987*. Paris, Éditions INSERM, 1997

VARAS X, LEBORGNE F, LEBORGNE J. Non palpable, probably benign lesions : role of follow-up mammography. *Radiology* 1992 **184** : 409-414

VELANOVICH V. Immediate biopsy versus observations for abnormal findings on mammograms : an analysis of potential outcomes and costs. *Am J Surg* 1995 **170** : 327-332

VENTA LU, GOODHARTZ LA. Age and interval for screening mammography : whom do you believe ? *Sem Surg Oncol* 1996 **12** : 281-289

VINEIS P, SINISTRERO G, TEMPORELLI A, AZZONI L, BIGO A, BURKE P, CICCONE G, FASCIANO F, FERRARIS R, FRIGERIO A, GENOVESE MG, LUPARIA E, PTOENZONI F, SEGNA N. Inter-observer variability in the interpretation of mammograms. *Tumori* 1988 **74** : 275-9

WAHL R, CODY R, HUTCHINS G, MUDGETT E. Primary and metastatic breast carcinoma : initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analog 2-[F-18]-fluoro-deoxy-2-D-glucose (FDG). *Radiology* 1991 **179** : 765-770

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. *Br Med J* 1995 **311** : 1189-1193

WARREN BURHENNE LJ, BURHENNE HJ. The canadian national breast screening study : a canadian critique. *Am J Roentgenol* 1993 **161** : 761-763

WARREN R, DUFFY S. Comparison of single reading with double reading of mammograms, and change in effectiveness with experience. *Br J Radiol* 1995 **68** : 958-962

WATT AC, ACKERMAN LV, WINDHAM JP, SHETTY PC, BURKE MW, FLYNN MJ, GRODINSK C, FINE G, WILDERMAN SJ. Breast lesions : Differential diagnosis using digital subtraction angiography. *Radiology* 1986 **159** : 39-42

WAZER DE, GAGE I, HOMER MJ, KROSNICK SH, SCHMID C. Age-related differences in patients with nonpalpable breast carcinomas. *Cancer* 1996 **78** : 1432-7

WEINREB JC, NEWSTEAD G. Controversies in breast MRI. *Magn Reson Q* 1994 **10** : 67-83

WEINREB JC, NEWSTEAD G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995 **196** : 593-610

WILLIAMS S, KAPLAN P, PETERSEN JC, LIEBERMAN R. Mammography in women under age 30 : is there a clinical benefit ? *Radiology* 1986 **161** : 49-51

WOLFE J. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976a **37** : 2486-2492

WOLFE JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976b **126** : 1130-1139

WOODMAN CBJ, THRELFALL AG, BOGGIS CRM, PRIOR P. Is the three year breast screening interval too long ? Occurence of interval cancers in NHS breast screening programme's north western region. *Br Med J* 1995 **310** : 224-226

YAFFE MJ. Correction : Canada study (letter). *J Natl Cancer Inst* 1993 **85** : 435

YOUNG K, WALLIS M, RAMSDALE M. Mammographic film density and detection of small breast cancers. *Clin Radiol* 1994 **49** : 461-465