



MAI 2015

APPUI À LA DÉCISION

INDICATION DE LA TOMOSYNTHÈSE DANS UNE STRATÉGIE DE DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS DU SEIN

/juin 2014

e-cancer.fr



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce document doit être cité comme suit : © Indication de la tomosynthèse dans une stratégie de détection précoce des cancers du sein /juin 2014, appui à la décision , INCa, mai 2015

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

Indication de la tomosynthèse dans une stratégie de détection précoce des cancers du sein

Note de position s'appuyant sur un avis d'experts, réunis le 28 avril 2014

SOMMAIRE

1. Introduction	5
2. Objectifs	6
3. Méthode	7
3.1. Recherche et sélection documentaires.....	7
3.2. Recours à un groupe d'experts	8
4. Parc d'appareils et évaluation des notices d'instruction en France	9
5. Performance clinique de la tomosynthèse	10
5.1. « Tomosynthèse seule (3D) » vs « mammographie 2D standard seule »	10
5.2. « Tomosynthèse + mammographie 2D (« 2D+3D ») » vs « mammographie 2D standard seule ».....	10
5.3. « Tomosynthèse + 2D synthétique » vs « mammographie 2D seule »	15
5.4. Conclusion sur la performance clinique de la tomosynthèse	15
6. Impact potentiel sur le dispositif et prérequis à l'autorisation de la tomosynthèse dans le DOCS	17
7. Conclusion générale	22
8. Références bibliographiques	24
9. Annexes	25

1. INTRODUCTION

La tomosynthèse correspond à la réalisation d'une exploration mammographique, à l'aide d'un mammographe numérique plein champ, permettant une acquisition volumique du sein (3D). Elle repose sur la rotation d'un tube à rayons X, autour d'un point proche du détecteur, ce qui permet l'acquisition d'une série d'images mammographiques en 2 dimensions (2D) d'un sein comprimé, sous différents angles ; chacune de ces expositions est réalisée à dose réduite et, à partir des différentes projections 2D acquises, le volume du sein (en 3D) est alors reconstruit grâce à un algorithme mathématique complexe. Le volume du sein peut être visualisé, en balayant l'ensemble des images reconstruites en coupe épaisse (1 mm en général) dans des plans parallèles au détecteur. La compression du sein est similaire à celle réalisée sur un mammographe classique. Le temps de compression est en revanche plus long (5 à 6 secondes). Si la compression du sein était moindre, la dose délivrée devrait être a contrario plus élevée.

De grandes différences sont à noter selon les types d'appareils commercialisés, notamment en termes d'angle d'acquisition choisi ($\pm 7,5^\circ$ à $\pm 25^\circ$), de nombre de projections (9 à 25), de dose de rayons X délivrée, de type de détecteur (à conversion directe au sélénium amorphe [aSe] ou à conversion indirecte avec scintillateur à iodure de césium [CsI]), de mouvement du tube (continu ou non) ou encore de taille des pixels reconstruits.

Selon les experts, la tomosynthèse du sein apporte un confort de lecture et offre comme avantages une meilleure précision pour la caractérisation des anomalies et une réduction des risques de mauvaise interprétation de la 2D liée à la superposition d'images. De nombreuses études ont été publiées en ce sens dans le cadre du diagnostic.

Aux États-Unis, la tomosynthèse de marque Hologic en mode « Combo » (double acquisition des images en 2D et en 3D en une seule phase de compression du sein) a déjà été approuvée par la FDA en février 2011, aussi bien en diagnostic qu'en dépistage. Le courrier d'approbation précise que cette utilisation est restreinte aux professionnels ayant bénéficié d'une expérience/formation spécifique. Le logiciel C-View® de la marque Hologic (permettant de générer une image 2D synthétique à partir d'une seule acquisition 3D) a également été approuvé par la FDA en mai 2013.

En France comme dans l'ensemble des pays européens, le marquage CE de conformité à la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux est indispensable et suffisant à la mise sur le marché de ces appareils et à leur mise en service. La tomosynthèse est de ce fait déjà utilisée dans le cadre du diagnostic et du suivi de patientes atteintes d'un cancer du sein. À ce jour, la HAS n'a cependant pas publié d'évaluation d'un acte utilisant cette technique ; les explorations correspondantes ne sont donc pas inscrites à la nomenclature et ne sont pas prises en charge par l'Assurance maladie. Aucun contrôle qualité comparable à celui portant sur les mammographes numériques 2D n'a été développé pour ces équipements.

Bien qu'une pratique de dépistage du cancer du sein par tomosynthèse se soit développée dans le cadre de démarches individuelles, la tomosynthèse n'est à ce jour pas autorisée en France dans le programme organisé de dépistage du cancer du sein (DOCS) et son intérêt dans le cadre d'un tel programme reste toujours à évaluer. Quelques études portant sur sa performance dans le cadre du dépistage du cancer du sein ont été publiées en 2013, mais au rang des inconvénients est d'entrée pointée la dose de rayons X délivrée, largement supérieure dans certaines conditions d'utilisation à celle d'une mammographie 2D.

2. OBJECTIFS

Suite à une première note sur le sujet établie par l'INCa en mars 2013 en réponse à une demande de la DGS et faisant état des lacunes de la littérature, la DGS a saisi l'INCa le 21 janvier 2014 afin de réévaluer l'« Indication de la tomosynthèse et la place de cette technique d'investigation dans une stratégie de détection des cancers du sein » (cf. Annexe1).

L'enjeu est double et porte sur la détection précoce du cancer du sein en situation de dépistage :

- s'agit-il d'une innovation technologique dont le rapport « bénéfiques/risques » en situation de dépistage est favorable ce qui, en soi, pourrait légitimer une pratique de dépistage individuel par tomosynthèse ?
- le rapport bénéfiques/risques de cette innovation justifie-t-il son intégration dans le programme national de dépistage organisé 1) au risque sinon d'exposer les femmes participant au programme de dépistage organisé à des pertes de chance liées à une moindre performance du dispositif et 2) compte tenu que certains radiologues, attribuant d'ores et déjà, à tort ou à raison, une forte valeur ajoutée à cette nouvelle technologie, pourraient orienter les femmes ciblées par le dépistage organisé vers des pratiques de dépistage individuel du cancer du sein par tomosynthèse ?

Compte tenu des enjeux et de la pratique actuelle, la réponse à cette saisine a été ciblée sur l'évaluation de l'indication et de la place de la tomosynthèse en situation de dépistage du cancer du sein.

L'évaluation de modalités de dépistage s'effectue habituellement selon les critères définis par l'OMS (1) et l'ANAES (2). Compte tenu de la littérature disponible, la réponse à cette saisine a simplement porté sur :

- l'évaluation en situation de dépistage du cancer du sein de la performance clinique et du risque lié à la dose délivrée de la tomosynthèse, seule, en complément d'une mammographie 2D ou après reconstruction 2D ;
- l'analyse de l'impact potentiel de l'autorisation de cette nouvelle technologie sur le programme de dépistage organisé du cancer du sein et la définition des besoins en termes de résultats et prérequis permettant de mener à bien l'évaluation en situation de dépistage et le déploiement de la technologie dans le cadre du programme.

3. MÉTHODE

L'élaboration de cette note de position a combiné une analyse critique de la littérature disponible et le recueil d'avis d'experts de sorte à formuler des propositions consensuelles quant à la place et au déploiement de la tomosynthèse dans le cadre du programme de dépistage et à définir les questions qui attendent encore des réponses (en précisant l'état d'avancement des études en cours le cas échéant) et les points qui nécessiteraient la mise en place de travaux complémentaires. Son cadrage a été validé en Comité d'évaluation des publications de l'INCa (Comep) le 6 mars 2014.

3.1. Recherche et sélection documentaires

La recherche documentaire a été effectuée en combinant :

- une interrogation systématique de la base Medline (*National library of medicine*, États-Unis) sur les 5 dernières années. Cette recherche visait en premier lieu à identifier les études, revues systématiques, méta-analyses, recommandations et autres travaux d'évaluation récents et déjà publiés au plan national et international. Les termes de recherche utilisés étaient les suivants : tomosynthesis or DBT or (three dimensional adj x-ray)[All Fields], Exp "breast neoplasms"[MeSH Terms], Early Detection of cancer or screening [All Fields];
- une consultation des sites Internet des organismes nationaux et internationaux (cf. Annexe 2)
- l'envoi d'un courrier aux fabricants des équipements de tomosynthèse en vue d'obtenir des informations complémentaires sur les résultats et études publiés ou en cours ;
- l'examen des références citées dans les articles analysés en vue de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des sources d'information ;
- la transmission par les experts d'articles de leurs propres fonds bibliographiques et la recherche d'abstracts dans les congrès des deux dernières années (notamment de l'*European Congress of Radiology* [ECR]).

L'ensemble des articles et abstracts identifiés a été mis à disposition du groupe d'experts sur un site partagé.

Sur un total de 280 articles et abstracts identifiés initialement, au final 8 articles et abstracts ont été sélectionnés compte tenu qu'ils portaient sur l'évaluation de la performance de la tomosynthèse du sein en situation de dépistage relativement à une mammographie 2D standard et pour une population féminine adulte.

La consultation de sites internet d'organismes nationaux et internationaux n'a pas permis d'identifier des recommandations d'utilisation de la tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein.

Compte tenu du type et du faible nombre d'études identifiées, des résultats encore attendus et au final, du caractère préliminaire de ce travail, le recours à une grille d'analyse de la qualité des études n'a pas été retenu.

3.2. Recours à un groupe d'experts

Le groupe d'experts a été constitué en respectant les règles permettant de garantir l'indépendance du groupe vis-à-vis des constructeurs ; les déclarations publiques d'intérêts ont été examinées selon les règles définies dans les procédures de l'INCa.

Le groupe était composé par :

- Dr Corinne Allieux (médecin coordinateur, Cap Santé plus 44, Nantes)
- Dr Bernard Asselain (médecin biostatisticien, Institut Curie, Paris)
- Dr Luc Ceugnart (radiologue, centre Oscar Lambret, Lille)
- Dr Michel Deghaye (radiologue libéral, ADC 77, Lieusaint)
- Dr Marianne Deschênes (ANSM, Saint-Denis)
- Dr Jean-Luc Gallais (médecin généraliste, Paris)
- Patrice Heid (ingénieur biomédical, Arcades sarl¹ & Association Arcades², Marseille)
- Alain Noël (radiophysicien, Nancy)
- Dr Olivier Scémama (médecin de santé publique, HAS, Saint-Denis-La Plaine)
- Valérie Soumet (ANSM, Saint-Denis)
- Dr Anne Tardivon (radiologue, Institut Curie, Paris)
- Dr Isabelle Thomassin-Naggara (radiologue, Hôpital Tenon, Paris)
- Odile Jullian (Dpt Dépistage, INCa)
- Florian Lançon (Dpt Dépistage, INCa)
- Frédéric de Bels (Dpt Dépistage, INCa)

Ce groupe s'est réuni le 28 avril 2014 dans les locaux de l'INCa. L'objectif était d'analyser de manière collective et critique la littérature disponible, et de recueillir l'avis des professionnels sur les préconisations potentielles quant à la place de la tomosynthèse dans le cadre du programme de dépistage et sur les travaux complémentaires nécessaires à l'évaluation. Selon les dispositions légales, les débats ont été enregistrés.

La présente note a été relue par l'ensemble des experts présents à la réunion et par deux autres experts qui n'avaient pas pu être présents : le Dr Laurent Verzaux (radiologue libéral, Le Havre) et Nicolas Thévenet (ANSM, Saint-Denis).

¹ Organisme agréé par l'ANSM pour la réalisation des contrôles de qualité externe pour les modalités de mammographie analogique et numérique.

² Association en charge du dépistage des cancers dans les Bouches du Rhône.

4. PARC D'APPAREILS ET ÉVALUATION DES NOTICES D'INSTRUCTION EN FRANCE

Au premier trimestre 2013, 4 constructeurs (Hologic, Siemens, IMS Giotto, General Electric) commercialisaient déjà des équipements de tomosynthèse sur le territoire national. D'autres constructeurs (Fuji, Philips, Planmed...) étaient encore en cours de développement ou s'annonçaient sur le marché. En mai 2013, le nombre d'installations disposant de la tomosynthèse était de l'ordre de 115 (d'après l'évaluation menée par l'ANSM) :

- Hologic : n=80
- Siemens : n=20 ;
- General Electric : n=10 ;
- IMS Giotto : n=5 ;

Au cours de l'année 2013, le parc d'appareils a poursuivi son développement. Un courrier de l'INCa a été envoyé en avril 2014 aux différents constructeurs de ces systèmes pour connaître le nombre de systèmes de tomosynthèse commercialisés sur le territoire début 2014. Seule la société Hologic a apporté l'information relative à son produit et fait état de l'installation de 84 systèmes de tomosynthèse, ce qui permet d'estimer la taille du parc à environ 130 appareils de tomosynthèse installés à ce jour. Le nombre approximatif d'explorations mammographiques réalisées annuellement par installation étant de quelques milliers (Communication personnelle d'un radiologue des Bouches-du-Rhône), on peut estimer que quelques centaines de milliers de femmes par an, tous âges confondus, réalisent un examen de tomosynthèse du sein sur l'ensemble du territoire français.

Lors de la réunion du groupe de travail, l'ANSM a fait part des conclusions de l'évaluation qu'elle a réalisée durant le premier semestre 2013 sur les notices d'instructions des appareils de tomosynthèse mis sur le marché en France. Cette évaluation montre, sur l'ensemble des notices, que :

- les indications médicales concernant le type d'examen préconisé avec l'option tomosynthèse (diagnostic, dépistage individuel ou organisé) et la population cible (âge,..) sont soit inexistantes soit imprécises, voire peuvent porter à confusion ;
- les informations relatives aux doses délivrées ne sont pas précises contrairement à ce qui est exigé dans l'annexe I de la directive 93/42/CEE.
- Aussi, des recommandations concernant les indications médicales et les doses, ainsi qu'un renvoi aux politiques nationales lorsque le dépistage organisé est encadré par des règles spécifiques seront portés à la connaissance des fabricants. Il leur sera demandé, en retour, les actions qu'ils comptent mettre en œuvre. L'ANSM envisage de publier ces recommandations.

5. PERFORMANCE CLINIQUE DE LA TOMOSYNTHÈSE

La tomosynthèse pourrait être intégrée dans le cadre du dépistage organisé de trois manières différentes :

- tomosynthèse seule (3D), en substitution à une mammographie 2D standard ;
- tomosynthèse + mammographie 2D (« 2D+3D ») ; elle intervient donc en complément d'une mammographie 2D réalisée sur le même appareillage, mais exposerait à une dose de rayons plus élevée ;
- tomosynthèse + image 2D synthétique (« 2Dsynth+3D »), en substitution à la 2D standard, ce positionnement permettant de réduire la dose d'exposition aux rayons X relativement à l'option précédente ;

Pour l'ensemble de ces situations, la performance de la tomosynthèse en dépistage a été évaluée en prenant comme comparateur la mammographie 2D standard, le cas échéant avec une seconde lecture. On note qu'aucune étude n'a rapporté de résultats sur le critère de mortalité et que l'analyse a donc été menée sur des critères de performance clinique (taux de détection de cancers, taux de faux positifs ou taux de rappels, etc.).

Les membres du groupe de travail confirment l'intérêt prioritaire d'étudier ces situations de dépistage, sans sous-estimer, pour autant, les possibilités de caractérisation de la tomosynthèse en complément d'une mammographie standard, au titre de bilan diagnostique immédiat (BDI).

5.1. « Tomosynthèse seule (3D) » vs « mammographie 2D standard seule »

Aucune étude robuste comparant en situation de dépistage la performance clinique de la tomosynthèse seule à celle de la mammographie seule, n'a été identifiée dans la littérature.

5.2. « Tomosynthèse + mammographie 2D (« 2D+3D ») » vs « mammographie 2D standard seule »

Quatre études cliniques internationales (3-6), publiées en 2013 et menées dans des situations de dépistages, ont été identifiées. Il s'agit de l'étude italienne STORM (3) (Trento-Verona), de l'étude norvégienne (OSLO) (4), et de deux études américaines (Yale University, New Haven) (5) et TOPS (Houston) (6)). Comme indiqué précédemment, aucune de ces études n'avait été conduite en prenant la mortalité comme critère d'évaluation.

❖ Caractéristiques des études

Seule la technologie Hologic (mode Combo) a fait l'objet d'études « cliniques ». Dans le cadre de ces études, deux incidences (face et oblique) ont été réalisées, pour chaque sein, en mammographie numérique 2D et en tomosynthèse 3D.

Ces études ont toutes été réalisées en situation de dépistage, auprès de femmes éligibles (cf. tableau 1 et 2). Aucune n'est randomisée ; deux d'entre elles (3,4) sont prospectives, concernent peu de centres (1 ou 2) et ont comparé des lectures 2D et « 2D+3D » sur les mêmes personnes ; les deux autres (5,6) sont rétrospectives et observationnelles et rapportent

donc la comparaison des deux approches sur des échantillons différents (pour l'une d'entre elles sur des échantillons non contemporains (6)).

Le nombre de participantes était de 7 292 et 12 631 pour les deux études prospectives, de 13 158 et 23 335 pour les deux études observationnelles. Les critères d'évaluation correspondaient à des critères en rapport avec la performance clinique et permettaient d'approcher la sensibilité et la spécificité de cette technologie (taux de détection de cancers, taux de rappels, faux positifs et VPP [valeur prédictive positive]).

Les périodes d'étude n'excédaient pas 13 mois et n'ont donc été publiés que des résultats correspondant à une seule vague de dépistage (vague prévalente sans suivi rapporté).

Toutes les études fournissent des résultats par niveaux de densité mammaire et trois d'entre elles (3,5,6) par tranches d'âge.

Tableau 1. Caractéristiques des études

Auteur, pays	Revue, année	Schéma d'étude, période	Caractéristique et taille de l'échantillon	Critères mesurés
Ciatto, Italie « STORM » (3)	Lancet 2013	Étude prospective, technique Hologic. 1 seul bras, comparaison des deux modes de lecture 2D et « 2D+3D » sur le même échantillon par le même radiologue Période : août 2011 à juin 2012	N= 7 292 Femmes âgées de 48 à 71 ans asymptomatiques venant se faire dépister Age médian : 58	Taux de détection, taux de rappel de faux positifs
Skaane, Norvège « OSLO » (4)	Radiology 2013	Étude prospective, technique Hologic. Comparaison des deux modes de lecture 2D et « 2D+3D » sur le même échantillon par deux radiologues indépendants Période : Nov 2010 à déc 2011	N= 12 631 Femmes âgées de 50 à 69 ans et participant au programme de dépistage	Taux de détection, taux de faux positifs, VPP
Haas, USA « YALE » (5)	Radiology 2013	Étude observationnelle rétrospective, technique Hologic. 4 centres dont 1 disposant d'une tomosynthèse Période : Oct 2011 à sept 2012	N= 13 158 (N1 =6 100 (2D+3D) ; N2=7 058 (2D)) La plupart des femmes âgées entre <u>40 et 69 ans</u> , venant se faire dépister	Taux de détection, taux de rappel
Rose, USA « TOPS » (6)	AJR 2013	Étude rétrospective, technique Hologic Comparaison non contemporaine Période : Mai 2011 à jan 2012	N= 23 355 (N1 =9 499 (2D+3D) ; N2=13 856 (2D)) <u>Femmes de plus de 18 ans</u> venant se faire dépister	Taux de détection, taux de rappel, VPP

❖ Forces et limites des études

Les deux études prospectives (3,4) apparaissent plus robustes que les deux études observationnelles et rétrospectives (5,6).

Pour trois de ces études (3,4,6), toutes les femmes participantes ont été incluses dans les analyses, ce point n'étant pas précisé pour la dernière (5). Les sets d'image des deux modalités comparées ont été interprétés de manière indépendante dans 3 études (4-6) et de manière appariée (par le même radiologue) dans une étude (3) ; dans cette dernière étude l'interprétation des 2 mammographies d'une même personne par le même radiologue pouvait théoriquement d'un côté permettre de se prémunir contre un effet « observateur » (chaque radiologue voyant les mêmes personnes en 2D et « 2D+3D ») et consolider l'analyse (du fait de l'appariement) mais elle pouvait *a contrario* introduire un biais lié à la non indépendance de

ces lectures selon les modalités de lecture retenues et notamment le séquençage défini pour les deux lectures (effet sur une lecture « 2D+3D » du fait de caractère consécutif à la lecture 2D).

Le mode de recrutement des femmes n'était clairement explicite dans aucune étude (séquence consécutive de femmes ? ou sélection aléatoire de femmes ? procédure d'information ?). La question de la représentativité des participantes n'est pas clairement abordée ou discutée. On observe que pour les deux études observationnelles (5,6), une part des résultats présentés portent sur des femmes d'âge <40 ans.

Tableau 2. Forces et limites des études

Auteur, Pays	Forces de l'étude	Limites de l'étude
Ciatto, Italie « STORM » (3)	Étude prospective Toutes les participantes incluses dans les analyses pour les 2 modalités (2D et « 2D+3D »)	Même radiologue pour la lecture en 2D, puis en 3D+2D (données appariées, non indépendantes) Mode de recrutement et représentativité des participantes non précisés
Skaane, Norvège « OSLO » (4)	Étude prospective Toutes les participantes incluses dans l'analyse pour les 2 modalités (2D et 2D+3D). Interprétation indépendante des clichés.	Représentativité des femmes non précisée (Oslo SP seulement) Mode de recrutement des participantes non précisé
Haas, USA « YALE » (5)	Sets d'images, répartis dans chacun des deux scénarii, issus de populations indépendantes	Étude observationnelle rétrospective. Un seul centre (sur les 4) équipé de tomosynthèse. Pas de randomisation.
Rose, USA « TOPS » (6)	Toutes les participantes incluses dans les analyses Sets d'images, répartis dans chacun des deux scénarii, issus de populations indépendantes	Étude observationnelle rétrospective. Les périodes d'étude pour les groupes 2D et « 3D+2D » ne sont pas contemporaines

Enfin, il est à noter, notamment dans les études (3,4) que les mammographies 2D (comparateur) sont réalisées à partir de l'appareil numérique plein champ. Les résultats pourraient être encore accentués si des mammographies 2D réalisées à partir d'autres systèmes (analogiques, CR) étaient prises en compte, à titre de comparateur. Aucune de ces 4 études n'a été réalisée dans des conditions de fonctionnement similaires au programme de dépistage organisé français, la validité externe des résultats est donc limitée.

❖ Principaux résultats des études

Effet sur les taux de détection. Pour les 4 études retenues, les résultats montrent que le taux de détection de cancers est plus élevé avec la stratégie « 2D+3D » comparativement à la mammographie 2D standard seule (cf. tableau 3).

Une différence statistiquement significative est relevée pour les deux les plus robustes (3,4). Dans ces dernières, la valeur du taux de détection de cancers incrémental attribuable à la 3D est de 1.9‰ (soit une augmentation de 27 % relativement à la 2D) pour l'étude OSLO (4) et de 2.7‰ (soit une augmentation de 50 % relativement à la 2D) pour l'étude STORM (3).

Deux études indiquent que la proportion de cancers invasifs détectés était supérieure en lecture « 2D+3D » relativement à la lecture 2D, l'augmentation du taux de détection de cancers étant statistiquement significative ou proche de la significativité pour les cancers invasifs (4,6) (cf. tableau 4) et aucune différence significative n'étant observée pour les taux de détection des cancers canaux *in situ*.

Tableau 3. Taux de détection de cancers

Auteur, Pays	Groupe	2D+3D	2D	P value
Ciatto, Italie « STORM » (3)	Taux de détection des cancers (‰, 95% IC) (n=7 292)	8.1 (6.2, 10.4)	5.3 (3.8, 7.3)	<0.0001
Skaane, Norvège « OSLO » (4)	Taux de détection des cancers (‰) (n=12 621)	8.0	6.1	0.001
Haas, USA « YALE » (5)	Taux de détection des cancers (‰)	5.7 (n=6 100)	5.2 (n=7 058)	0.70
Rose, USA « TOPS » (6)	Taux de détection des cancers (‰)	5.4 (n=9 499)	4.0 (n=13 856)	0.18
	Taux de détection des cancers invasifs (‰)	4.3 (n=9 499)	2.8 (n=13 856)	0.07

Tableau 4. Nombre de cancers détectés en (2D+3D) et (2D)

Auteur, Pays	Groupe	Nb de cancers	Nb de cancers détectés par 2D+3D	Nb de cancers détectés par 2D
Skaane, Norvège « OSLO » (4)	Tous types de cancers	121	101	77
	Cancers invasifs	96	81 (80 %)	56 (73 %)
	Cancers in situ	25	20 (20 %)	21 (27 %)

Pour exemple, une nouvelle publication issue de l'étude STORM (7) apporte des premières informations sur l'intérêt de la seconde lecture dans les interventions « 2D+3D » et mammographie 2D standard seule. Les résultats font état d'un taux de détection de cancers incrémental (dû à la seconde lecture [vs première lecture]) de 0.55‰ dans l'intervention (2D+3D), néanmoins la différence relevée n'est pas statistiquement significative.

Critères en lien avec la spécificité. L'analyse de l'ensemble des critères en rapport avec la spécificité indique que la tomosynthèse « 2D+3D » est plus spécifique que la mammographie 2D standard :

- l'étude STORM (3) rapporte que le taux de rappel de faux positifs est moins élevé en « 2D+3D » comparativement à la mammographie seule (degré de signification non précisé dans la publication, calcul a posteriori : $p < 0.001$).
- l'étude OSLO (4) rapporte que le taux de faux positifs diminue de manière statistiquement significative, la réduction étant de l'ordre de 15 % (cf. tableau 5).
- les deux études américaines (5,6) montrent que le taux de rappel est statistiquement moins élevé pour la stratégie « 2D+3D » comparativement à la mammographie seule,
- deux études (4,6) montrent que la valeur prédictive positive est plus élevée en « 2D+3D » comparativement à la mammographie seule, la différence n'étant statistiquement significative que pour une seule des études (6) (cf. tableau 6).

Tableau 5. Taux de rappel et taux de faux positifs

Auteur, Pays	Groupe	2D+3D	2D	P value
Ciatto, Italie « STORM » (3)	Taux de rappel des faux positifs (%; 95% IC) (n=7 235 *) * sans cancer du sein	1.0 (0.8, 1.3)	2.0 (1.6, 2.3)	NR
Skaane, Norvège « OSLO » (4)	Taux de faux positifs (‰) (n=12 621)	53.1	61.1	<0.001
Haas, USA « YALE » (5)	Taux de rappel (%)	8.4 (n=6 100)	12.0 (n=7 058)	<0.01
Rose, USA « TOPS » (6)	Taux de rappel (%)	5.5 (n=9 499)	8.7 (n=13 856)	<0.001

Tableau 6. Valeur prédictive positive

Auteur, Pays	Groupe	2D+3D	2D	P value
Skaane, Norvège « OSLO » (4)	VPP (%) (n=12 621)	29.1	28.5	0.72
Rose, USA « TOPS » (6)	VPP (%)	10.1 (n=9 499)	4.7 (n=13 856)	<0.001

Des analyses par sous-groupes selon la densité mammaire ont été réalisées dans les 4 études retenues. Trois études (3,5,6) fournissent des résultats par tranches d'âge.

Analyse des effets par tranches d'âge. L'analyse en fonction des tranches d'âge ne semble pas montrer de variation probante de la performance selon l'âge, hormis potentiellement dans l'une des études observationnelles (5) (cf. Annexe 3) :

- l'étude STORM (3) montre que les taux de détection de cancers sont significativement plus élevés en « 2D+3D » comparativement à la mammographie seule, aussi bien dans le groupe des femmes de plus de 60 ans que celui des femmes de moins de 60 ans. Cette même étude indique que le taux de rappel de faux positifs est moins élevé en « 2D+3D » comparativement à la mammographie seule, pour les plus de 60 ans et les moins de 60 ans, mais aucune différence statistiquement significative n'est rapportée ;
- l'étude « YALE » (5) montre que les taux de rappel sont significativement moins élevés, en « 2D+3D » comparativement à la mammographie seule, pour les femmes de moins de 40 ans, celles entre 40 et 49 ans, entre 50 et 59 ans, entre 60 et 69 ans. En revanche, aucune différence significative n'a été trouvée chez les femmes de plus de 70 ans. Dans cette étude, la plus grande réduction en termes de taux de rappel concerne le groupe de femmes de moins de 50 ans ;
- enfin, l'étude TOPS (6) fait état de taux de rappel moins élevés en « 2D+3D » comparativement à la mammographie seule, dans le groupe des moins de 50 ans, des 50 à 64 ans et des plus de 64 ans, cependant aucune différence statistiquement significative n'est rapportée.

Analyse des effets en fonction de la densité mammaire. L'analyse des résultats en fonction de la densité mammaire ne semble pas montrer de variation probante de la performance selon la classification BI-RADS, que ce soit pour les taux de détection des cancers (3,4) ou pour les taux de rappel (3,5,6) (cf. Annexe 3) :

L'étude STORM (3) montre que les taux de détection de cancers sont plus élevés, en « 2D+3D » comparativement à la mammographie seule, de manière significative dans le groupe des femmes avec une faible densité mammaire, mais de manière non significative dans celui des femmes avec une forte densité mammaire.

L'étude OSLO (4) fait apparaître que les taux de détection de cancers invasifs sont plus élevés, en « 2D+3D » comparativement à la mammographie seule, dans tous les sous-groupes définis par la densité mammaire, cependant aucune différence significative n'est rapportée.

L'étude « YALE » (5) montre que les taux de rappel sont significativement moins élevés, en « 2D+3D » comparativement à la mammographie seule, pour tous les groupes définis par la densité mammaire, hormis pour le groupe de femmes BI-RADS 1. De plus, la réduction la plus importante est retrouvée pour le groupe de femmes BI-RADS 4.

Enfin, deux études (3,6) indiquent que les taux de rappel sont moins élevés, en « 2D+3D » comparativement à la mammographie seule, pour tous les groupes définis par la densité mammaire, mais aucune différence significative n'est rapportée.

Dose délivrée. Les études d'Oslo et STORM (3,4), indiquent que la dose délivrée en « 2D+3D » est environ deux fois plus élevée que celle délivrée dans le cadre d'une mammographie numérique seule (2D). Néanmoins, les valeurs des doses moyennes délivrées ne sont pas précisées. Une autre publication de l'équipe d'Oslo (8) décrite ci-dessous précise que la dose moyenne délivrée pour une acquisition « 2D+3D » serait de l'ordre de 3,53 mGy, alors qu'elle serait de 1,58 mGy pour une acquisition 2D. (Cf. également les doses mesurées lors de la première série de tests sur les 5 premiers constructeurs du marché, § VI « Définition d'un protocole de contrôle qualité de la tomosynthèse »).

5.3. « Tomosynthèse + 2D synthétique » vs « mammographie 2D seule »

Aucune étude comparant la performance clinique de la tomosynthèse + une image 2D synthétique (« 2D synth + 3D ») à celle de la mammographie 2D standard seule en situation de dépistage n'a été identifiée dans la littérature.

Néanmoins, une comparaison de l'efficacité clinique entre les interventions (2D synth + 3D) et (2D + 3D) a été rapportée dans une publication de l'équipe d'Oslo (8) en 2014 (étude de non infériorité). Les résultats obtenus ne montrent pas de différence significative, sur des critères de sensibilité et spécificité, entre les deux types d'interventions (et pour la période utilisant la dernière version du logiciel C-view). Par ailleurs, l'intervention « 2D synth + 3D » est caractérisée par une réduction de 45 % de la dose moyenne d'irradiation délivrée (3,53 vs 1,95 mGy).

5.4. Conclusion sur la performance clinique de la tomosynthèse

Aucune étude prenant la mortalité comme critère d'évaluation n'a été identifiée.

Seule la technologie Hologic en mode Combo (double acquisition des images en 2D et en 3D en une seule phase de compression du sein) a fait l'objet d'études visant à évaluer la performance clinique de la tomosynthèse en situation de dépistage. Aucun résultat n'est publié pour les autres constructeurs, en situation de dépistage.

Les 4 études identifiées sont concordantes et indiquent que la performance clinique de la tomosynthèse en mode combo « 2D+3D » est supérieure à celle de la mammographie 2D standard tant pour ce qui est de l'augmentation de la détection des cancers du sein, notamment des cancers invasifs (ce qui est plutôt rassurant pour ce qui est des risques de surdiagnostic), que pour la réduction des taux de rappel. Les deux études les plus robustes suggèrent que le taux de détection de cancers incrémental attribuable à la tomosynthèse serait de l'ordre de 2‰ relativement à une acquisition standard 2D par une technologie « DR », chiffre qui pourrait probablement être revu à la hausse compte tenu de la composition du parc français de mammographes (comprenant des installations analogiques et numériques CR). Ces deux études présentent néanmoins des limites parmi lesquelles celle d'inclure peu de centres (1 ou 2) et de ne présenter l'analyse que pour une vague de dépistage. Elles ne permettent pas par exemple de renseigner l'effet de cette technologie sur les cancers de l'intervalle et la sensibilité du programme en situation réelle et en population générale.

La dose moyenne d'irradiation de l'intervention (2D+3D) serait de l'ordre de 3.5 mGy (pour un matériel de marque Hologic), ce qui se situe au-delà du seuil acceptable d'irradiation (2.5 mGy), pour une incidence de mammographie standard, tel que défini dans le protocole européen de contrôle qualité (9). Il apparaît donc opportun de s'engager dans le développement de la tomosynthèse recourant à une seule acquisition 3D et permettant de générer une image 2D synthétique « 2Dsynth +3D », ce qui pourrait permettre de réduire de façon importante la dose d'irradiation délivrée (autour de 2mGy). De premiers résultats semblent indiquer que la performance de la tomosynthèse « 2Dsynth+3D » serait équivalente à celle de la « 2D+3D » (non-infériorité à confirmer).

Les études disponibles n'apportent pas d'information et ne permettent pas de se prononcer en l'état sur :

- l'incidence des cancers de l'intervalle ;
- la taille des cancers détectés ;
- l'intérêt d'une seconde lecture ;
- la possibilité, en termes de performance, d'utiliser une seule incidence en situation de dépistage, pour ce qui est de l'acquisition 3D.

D'autres études sur la performance clinique de cette technologie, en situation de dépistage, sont en cours et devraient faire l'objet de publications dans les mois à venir :

- l'étude prospective de Malmö (Suède) dont les résultats préliminaires d'une analyse intermédiaire sur 7 500 femmes venant se faire dépister ont été présentés à l'ECR 2014 et qui porte sur la technologie Siemens avec une seule incidence par sein (10) ; cette étude prévoit d'inclure 15 000 femmes. Les résultats préliminaires font état d'un taux de détection de cancers incrémental attribuable à la 3D de 2.2‰, correspondant à un ordre de grandeur comparable à ceux retrouvés dans les études d'OSLO et STORM ;
- l'étude clinique TOMMY (UK), dont les premiers résultats sur des femmes rappelées suite à un dépistage pour la réalisation d'une tomosynthèse ont été également présentés à l'ECR 2014 (11) et suggèrent une amélioration forte en spécificité et faible en sensibilité.

Les études STORM et OSLO ont été poursuivies et incluront prochainement les résultats liés à une seconde vague ce qui permettra une analyse des effets sur les cancers de l'intervalle.

6. IMPACT POTENTIEL SUR LE DISPOSITIF ET PRÉREQUIS À L'AUTORISATION DE LA TOMOSYNTHÈSE DANS LE DOCS

Ces points concernent successivement :

- la production de données par les autres constructeurs ;
- la mise en place en conditions réelles d'une étude multicentrique sur la performance de la tomosynthèse, en situation de dépistage ;
- la réalisation de modélisations visant à produire des éléments nécessaires à l'évaluation qui ne pourront être acquis ou disponibles à court terme ;
- l'expérimentation de la faisabilité de l'intégration de la tomosynthèse et de la dématérialisation dans le DOCS ;
- le déploiement de la technologie et la remise en question des types d'installations les moins performantes dans le cadre du DOCS ;
- la définition d'un protocole de contrôle qualité de la tomosynthèse ;
- l'évaluation et la valorisation de l'acte et la réalisation d'une étude médico-économique ;
- la mise en place d'une formation des radiologues et des manipulateurs en radiologie à la tomosynthèse.

Sensibilisation des constructeurs à la production de données. Les études publiées portent toutes sur des équipements de marque Hologic, une étude concernant le matériel de marque Siemens étant cependant en cours. Compte tenu des variations importantes sur le plan technique, en termes de qualité et de fait probablement en termes de performance clinique des matériels selon les marques, il paraîtrait opportun, dès lors que l'on considèrerait que la performance de ce nouveau type de technologie justifie son utilisation dans le cadre des programmes de DOCS, de limiter la possibilité d'utiliser un appareil de tomosynthèse dans le programme de DOCS aux marques qui ont démontré spécifiquement la performance de leur installation par la publication d'études en situation réelle de dépistage en population générale et sur un nombre de personnes suffisant. Des recommandations pourraient être alors produites au niveau national et les matériels des marques retenues pourraient figurer sur une liste d'agrément définie par le ministre en charge de la santé.

Mise en place d'une étude multicentrique sur la performance de la tomosynthèse en situation réelle de dépistage. Le DOCS présente des typicités fortes :

- présence d'un BDI qui fait que l'on ne peut pas attendre, avec la tomosynthèse en France et dès lors que ce BDI serait maintenu, une réduction du taux de rappel de la même ampleur que celle constatée dans les études publiées ;
- existence d'une seconde lecture par un radiologue indépendant ;
- maillage et dispositif s'appuyant sur les radiologues libéraux (ce qui est très différent d'un centre expert comme celui d'Oslo).

Il apparaît opportun d'envisager à court terme la mise en place d'une étude multicentrique comparative visant à évaluer la performance de la tomosynthèse (a minima du mode « 2Dsynth+3D » et le cas échéant du mode « 2D+3D ») et du programme l'incluant (taux de détection de cancer, taux de rappel, type de cancers détectés (invasifs/CCIS), taille des cancers détectés, etc. ; sensibilité et spécificité du programme sur au moins deux vagues de dépistage, cancers de l'intervalle, etc.) en situation réelle de dépistage en population générale (50-74 ans) et tenant compte de l'organisation de la radiologie française (ou proposant une organisation spécifique). Ses objectifs secondaires pourraient être d'évaluer l'intérêt du BDI et de la 2^{de} lecture suite à une tomosynthèse et l'impact de l'utilisation de la tomosynthèse sur la réalisation d'échographies complémentaires. Cette étude pourrait utiliser le protocole de contrôle qualité de la tomosynthèse en cours ou finalisé.

Modélisation. Compte tenu des éléments nécessaires à l'évaluation qui ne pourront être acquis ou disponibles à court terme, il serait opportun de solliciter la mise en œuvre de modélisations permettant d'estimer :

- l'impact de la tomosynthèse à plus long terme sur l'incidence des cancers du sein (selon qu'ils sont invasifs ou CCIS), la mortalité par cancer du sein ;
- son impact sur le surdiagnostic ;
- la fréquence optimale de réalisations des examens par tomosynthèse en situation de dépistage ;
- son impact à plus long terme sur l'incidence des cancers de l'intervalle ;
- son impact en termes de cancers radio-induits (si nécessaire selon les protocoles d'intervention qui seront retenus et doses de rayons X délivrées)

Expérimentation sur la faisabilité de l'intégration de la tomosynthèse et de la dématérialisation dans le dispositif national de dépistage organisé. En l'état, le cahier des charges du programme du DOCS impose une seconde lecture des mammographies par un radiologue indépendant. L'une des actions du nouveau Plan cancer 2014-2019 porte par ailleurs sur la dématérialisation des mammographies. Le groupe d'experts estime que la taille d'images 3D (plusieurs gigaoctets) semble aujourd'hui trop importante pour entrevoir une transmission d'images par fibre optique, ce qui nécessiterait une analyse plus approfondie. La dématérialisation en vue par exemple d'une seconde lecture d'image de tomosynthèse pourrait de ce fait être compliquée à mettre en œuvre, mais il est observé qu'une transmission sur supports amovibles tels que des disques durs externes (d'une capacité de plusieurs téraoctets) pourrait toujours être envisagée. Avant d'envisager son autorisation dans le cadre du programme de dépistage organisé et son inscription dans le cahier des charges national et dès lors que les gains en termes de performance seraient reconnus, il apparaîtra donc incontournable de mettre en place des expérimentations portant sur la dématérialisation de la seconde lecture de la tomosynthèse (tant au niveau de la transmission des images (2D, 2Dsynth ou 3D ?) que des modalités d'interprétation des secondes lectures [consoles, etc.]) et de manière plus générale de tester et de définir les modalités d'échange des informations entre radiologues et structures de gestion en place, notamment en vue de contribuer à l'évaluation du dispositif.

Déploiement de la technologie et remise en question des types d'installations les moins performantes dans le cadre du programme de DOCS. Compte tenu du coût des installations, de l'évolution potentielle de la radiologie en France et de celle du dispositif de dépistage organisé (liées par exemple aux possibilités de dématérialisation), le groupe d'experts

considère que le nombre d'installations de tomosynthèse sera nécessairement limité et que cela engagera à repenser l'organisation du programme de dépistage, notamment en termes de maillage.

L'autorisation d'une nouvelle technologie avec une meilleure performance dans le programme de DOCS reposera de fait la question de l'autorisation ou non des installations les moins performantes dans le cadre des programmes de dépistage organisé. Par ailleurs, le protocole de contrôle qualité de la tomosynthèse en cours de définition (cf. ci-dessous) devrait prévoir l'ajout d'un test sur la qualité image finale, ce qui aura nécessairement des conséquences sur le protocole de contrôle qualité des mammographes 2D et remettra en question les installations les moins performantes au niveau technique.

La question concerne tout particulièrement et a minima les installations analogiques restantes (cf. rapport INCa relatif à la performance de la mammographie dans le DOCS (12)). La question sera de savoir s'il faut attendre que ces installations analogiques disparaissent progressivement ou s'il faut prendre l'initiative d'interdire leur utilisation dans le cadre du programme de dépistage ? Au cours du premier semestre 2013, 8 % des clichés du programme de DOCS étaient réalisés en utilisant un système analogique. Les résultats de la nouvelle enquête de l'INCa sur la performance de la mammographie, attendus fin 2015, permettront d'apporter une nouvelle estimation de la proportion de mammographies analogiques restantes fin 2014 et de la performance des différents types d'installation en situation réelle de dépistage. Ces nouveaux éléments permettront d'aider à la décision.

Définition d'un protocole de contrôle qualité de la tomosynthèse. Lors de l'introduction de la technologie numérique dans le cadre du programme de DOCS, la disponibilité d'un contrôle qualité des installations (par l'ANSM) avait été l'un des prérequis à l'autorisation d'utilisation dans le cadre du programme. Dans la mesure où cette technologie n'avait pour l'heure pas fait l'objet d'une évaluation par une instance nationale, l'ANSM ne s'est en l'état pas engagée dans la rédaction d'un protocole de contrôle qualité de la tomosynthèse.

En revanche, depuis environ 5 ans, un protocole de contrôle qualité de la tomosynthèse est en cours de rédaction par l'Euref. Suite à l'obtention par l'association Arcades du soutien financier de l'INCa, dans le cadre de l'appel à projets 2013, la faisabilité de ce protocole de contrôle qualité est actuellement testée sur des sites en France. La présentation du protocole Euref au congrès RSNA en décembre 2013 a permis de rallier les médecins américains et il semble désormais exister un consensus international sur le protocole de contrôle qualité en cours de validation. Une première série de tests sur les cinq premiers constructeurs sur le marché (Hologic, Fuji, General Electric, Siemens et IMS Giotta) s'est terminée en avril 2014. Elle a essentiellement permis de travailler sur la dose délivrée, la qualité image et de s'assurer de la faisabilité du protocole en cours. Les premières conclusions sont que le protocole est tout à fait applicable, néanmoins le poids des données à analyser reste encore très conséquent, et qu'il existe une très grande hétérogénéité entre les différents constructeurs.

D'autre part, cette première série de tests a également permis d'obtenir des résultats en termes de doses délivrées (dose de référence pour un sein théorique de 53 mm d'épaisseur comprimée et de composition de 70/30 en tissu grasseux et tissu glandulaire). Les résultats apparaissaient variables entre les différentes marques, aussi bien en acquisition 2D, qu'en tomosynthèse. Selon les marques, les doses relevées variaient de 1.00 à 1.40 mGy pour une incidence 2D et de 1.20 à 3.00 mGy pour une incidence 3D. En mode combo (2D+3D), les doses délivrées variaient de 2.40 à 4.00 mGy (cf. tableau 7). Pour rappel, la dose acceptable (limite) du protocole européen, pour la même épaisseur de sein et pour une seule incidence 2D, est de 2.50 mGy, et la dose souhaitable de 2.00 mGy. Ces mesures préliminaires sont à considérer avec prudence, car la qualité image intrinsèque à chaque système (donc la détection des

cancers) n'était pas mise en perspective ; elles permettent néanmoins de constater l'hétérogénéité des réglages en fonction des constructeurs.

Tableau 7. Dose délivrée en fonction des différentes marques*

Marque	Dose 2D	Dose 3D	Dose COMBO
Hologic	1.20	2.00	3.20
Siemens	1.10	2.00	3.10
IMS Giotto	1.40	1.70	2.60
General Electric	1.20	1.20	2.40
Fuji (mode ST)	1.00	1.50	2.50
Fuji (mode HR)	1.00	3.00	4.00

*Attention : valeur relevée sur une installation par marque, sans tenir compte de la qualité image à ce niveau de dose.

Une deuxième série de tests devrait être menée ultérieurement. À cette occasion, un sixième constructeur, Planmed, sera également contrôlé.

La finalisation du protocole européen de contrôle qualité de la tomosynthèse est annoncée pour le premier semestre 2015. L'ANSM pourrait alors prévoir l'intégration de ce protocole de contrôle qualité dans la réglementation française, en vue de sa mise en pratique sur le territoire français. Par ailleurs, la question du lien entre le protocole de contrôle qualité de la tomosynthèse et la performance clinique en pratique de cette nouvelle technologie devra se poser. Enfin, des organismes de contrôle qualité externe devront être agréés par l'ANSM.

Évaluation et valorisation de l'acte. Le coût d'investissement est relativement important, même si cette technologie offre la promesse d'un gain à la fois en sensibilité et à la fois en spécificité. En fonction des différents constructeurs, le prix (catalogue) se situe dans une fourchette de 90 000 à 600 000 € (pour l'ensemble, mammographe numérique et l'option tomosynthèse). Le prix (catalogue) du logiciel C-view (Hologic) se situe, quant à lui, aux environs de 50 000 €. Compte tenu des gains escomptés en termes de performance, ces éléments posent la question, dès lors que la HAS aurait émis un avis favorable à l'inscription de l'acte à la nomenclature et qu'il serait autorisé dans le cadre du dépistage organisé, de la juste valorisation d'un examen de dépistage utilisant la tomosynthèse en vue de l'amortissement des installations et justifient la mise en œuvre d'une analyse médico-économique.

Le représentant de la HAS, membre du groupe de travail, précise que cette évaluation ne figure actuellement pas au programme de la HAS, mais que la HAS pourrait être saisie à ce sujet, notamment dans le cadre de sa mission d'évaluation des actes en vue de l'admission au remboursement ou d'évaluation des actions et programmes de santé publique. Les résultats d'une expérimentation sur sites s'avéreront probablement particulièrement utiles dans le cadre de l'évaluation de cet acte.

Mise en place d'une formation des radiologues et des manipulateurs en radiologie à la tomosynthèse. Actuellement, en France les constructeurs organisent des sessions de « formation » à la tomosynthèse, notamment avec une perspective diagnostique, sous forme de Workshop. Ces sessions sont animées par des radiologues, possédant une expertise dans l'utilisation de cette nouvelle technologie mais le fait qu'elles relèvent des constructeurs pose la question de l'objectivité des informations transmises et des conséquences en termes de santé publique.

Parmi les propositions du groupe d'experts, il ressort :

- de mettre en place une formation conjointe (organismes de formation et constructeurs) utilisant les moyens techniques (consoles et support technique) des différents constructeurs agréés et les moyens pédagogiques indépendants de l'organisme de formation après validation par les instances nationales, notamment l'INCa ;
- d'autoriser les radiologues et manipulateurs en radiologie français à assister à des formations européennes, déjà mises en place par l'EUREF et agréées au niveau national.

Enfin, une réflexion serait en cours par l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) sur la mise en place d'un groupe de travail ayant pour objectif d'encadrer les formations proposées à l'utilisation des dispositifs médicaux, par les constructeurs aux professionnels de santé.

7. CONCLUSION GÉNÉRALE

Les données de la littérature portent uniquement sur une marque d'appareil de tomosynthèse. Elles sont convergentes et globalement en faveur d'une performance supérieure de la tomosynthèse de marque Hologic en mode Combo relativement à la mammographie 2D standard (DR), tant au niveau des taux de détection (de l'ordre de +2%) que de la spécificité.

La dose délivrée en « 2D+3D » est environ deux fois plus élevée que celle délivrée dans le cadre d'une mammographie numérique seule (2D), au-delà du seuil acceptable, pour une incidence 2D, tel que défini dans le protocole européen de contrôle qualité. Il apparaît donc particulièrement opportun de s'engager dans le développement de la tomosynthèse proposant une reconstruction d'une image 2D synthétique, à partir d'une seule acquisition 3D, ce qui pourrait permettre de réduire de façon substantielle la dose d'irradiation délivrée aux femmes (1,95 mGy vs. 3,53 mGy) d'autant que de premiers résultats semblent indiquer que la performance de la tomosynthèse « 2Dsynth+3D » serait équivalente à celle de la « 2D+3D » (non-infériorité à confirmer).

Si l'intégration de la tomosynthèse dans les programmes de dépistage semble pouvoir être envisagée à moyen terme pour les matériels des fabricants qui auront démontré la performance de leur matériel par des études significatives en population et en situation de dépistage, en l'état les résultats disponibles pour la seule technologie Hologic en mode Combo méritent d'être consolidés par d'autres études. Il serait souhaitable qu'au moins une étude multicentrique comparative, en population et en situation de dépistage, tenant compte des spécificités françaises et portant en priorité sur la performance du mode « 2Dsynth+3D » (et le cas échéant sur celle du mode « 2D+3D »), soit mise en place. Des études devraient également évaluer a minima l'intérêt de la seconde lecture et l'impact de cette technologie sur l'incidence des cancers de l'intervalle. Une expérimentation en situation réelle devra être menée en France afin d'examiner la faisabilité de son intégration et de la dématérialisation dans le programme de DOCS.

D'autres travaux sont en cours et permettront d'apporter des éléments d'information complémentaires sur l'impact de cette technologie sur l'incidence des cancers de l'intervalle et pour d'autres marques (Siemens). Une veille sur la littérature sera menée de sorte à pouvoir réaliser au premier semestre 2015 une nouvelle évaluation de la tomosynthèse notamment en vue de l'élaboration éventuelle de futures recommandations nationales (ne portant que sur les constructeurs ayant apporté des éléments de preuve de la performance clinique de leur matériel).

Compte tenu des éléments décisionnels qui ne pourront être acquis ou disponibles à court terme, des modélisations seront nécessaires, notamment pour estimer :

- l'impact à plus long terme sur l'incidence des cancers du sein (selon qu'ils sont invasifs ou CCIS), la mortalité par cancer du sein ;
- l'impact sur le surdiagnostic ;
- la fréquence optimale de la tomosynthèse en situation de dépistage ;
- l'impact à plus long terme sur l'incidence des cancers de l'intervalle ;
- l'impact en termes de cancers radio-induits (selon les modes retenus).

Les autres prérequis ont trait :

- au déploiement de la technologie et la remise en question des types d'installations les moins performantes dans le cadre du DOCS ;
- à la finalisation du protocole européen de contrôle qualité de la tomosynthèse, annoncée pour le premier semestre 2015 et une intégration de ce protocole dans la réglementation française, par l'ANSM, en vue de sa mise en œuvre sur le territoire français ;
- à l'évaluation et la valorisation de l'acte et la réalisation d'une étude médico-économique ;
- à la mise en place d'une formation des radiologues et des manipulateurs en radiologie à la tomosynthèse soit associant des constructeurs et des organismes agréés de formation, soit à un niveau européen.

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wilson JMG, Jungner G: Principes et pratique de dépistage des maladies. Cahiers de sante publique 34, OMS Genève 1970.
2. Agence nationale d'acrédition et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : Comment évaluer a priori un programme de dépistage ? Saint-Denis la Plaine : Anaes ; 2004. www.has-sante.fr
3. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):583-9.
4. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology.* 2013 Apr;267(1):47-56
5. Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology.* 2013 Dec;269(3):694-700.
6. Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R Jr. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Jun;200(6):1401-8.
7. Houssami N, Macaskill P, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Breast screening using 2D-mammography or integrating digital breast tomosynthesis (3D-mammography) for single-reading or double-reading – Evidence to guide future screening strategies. *Eur J Cancer.* 2014 Apr 16 [Epub ahead of print]
8. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, Jepsen IN, Krager M, Haakenaasen U, et al. Two-view tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images . *Radiology.* 2014 Jan 24:131391 [Epub ahead of print]
9. European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. EUREF Fourth edition - Supplements 2013
10. Zackrisson S, Lang K, Timberg P, Andersson I. Performance of one-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in breast cancer screening: first results from the Malmö breast tomosynthesis screening trial. *European Congress of Radiology, European Congress of Radiology, Vienna, March 6-10, 2014.*
11. Gilbert FJ, Tucker L, Nagarajan S, Willsher P, Astley S, Young KC et al. Comparison of FFDM with DBT in a UK retrospective reading study. *European Congress of Radiology, Vienna, March 6-10, 2014.*
12. Performance de la mammographie dans le dépistage organisé des cancers du sein. Synthèse de l'enquête. Rapport INCa. Avril 2014

9. ANNEXES

Annexe 1. Saisine de la Direction générale de la santé


LIBERTÉ • ÉGALITÉ • FRATERNITÉ
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

INCa, reçu le
23 JAN. 2014
Bureau du Courrier

005 . 14

Direction Générale de la Santé

Paris, le 21 JAN 2014

Le Directeur général de la santé

A

Madame la Présidente de l'institut
national du cancer

Objet : Indication de la tomosynthèse, et place de cette technique d'investigation dans une stratégie de détection des cancers du sein.

A l'issue d'une réunion tenue le 23 avril 2013 à l'invitation de la DGS et consacrée à la tomosynthèse, il a été décidé d'un complément d'information rendu nécessaire par l'évolution de la technique et de son utilisation par les radiologues français.

Compte-tenu des orientations données par l'étude bibliographique réalisée par l'institut national du cancer en mars 2013, je vous demande de me préciser :

- la place de la tomosynthèse dans une stratégie de détection, par comparaison avec les autres techniques utilisées (échographie, IRM...), en affinant notamment l'évaluation du rapport bénéfice-risque (cancers radio-induits compris) à la lumière des travaux les plus récents,
- les éléments de bonne pratique qui pourraient être tirés des travaux publiés,
- la mise à jour des éléments quantitatifs sur le parc installé,
- l'avancée des travaux du groupe EUREF, relatifs à un protocole d'assurance qualité concernant la tomosynthèse.

Ces travaux devront être conduits en associant la HAS et l'ANSM.

Je vous remercie de me communiquer ces éléments dans un délai de quatre mois à réception de ce courrier.

Le Directeur Général de la Santé


Professeur Benoît VALLET

Madame Agnès Buzyn
Présidente
Institut national du cancer
52 rue André Morizet
92513 Boulogne Billancourt

Annexe 2. Méthode de recherche des recommandations

Organismes	Sites consultés
ACOG	http://www.acog.org/ (accès sécurisé)
ACR (American College of Radiology)	http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Breast-Imaging
AETMIS/INESSS	http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=49
AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality	http://www.ahrq.gov/
Alberta Clinical Practice Guidelines	http://www.topalbertadoctors.org/cpgs.php?sid=2
ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	http://www.ansm.sante.fr/
ASCO	http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines
Australian Government Department of Health	http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/publications-Cancer
BC Cancer Agency	http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/default.htm
Bibliothèque médicale Lemanissier	http://www.bmlweb.org
Cancer Care Ontario - guidelines	http://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/
Centre for Clinical Effectiveness	http://www.mihsr.monash.org/cce/
CISMeF – Catalogue et index des sites médicaux francophones	http://www.chu-rouen.fr/cismef/
CMA Infobase	http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm
Coin Guidelines – Evidence Based Guidelines	http://www.rcr.ac.uk/index.asp?PageID=149
ESMO	http://www.esmo.org/education-research/esmo-clinical-practice-guidelines.html
HAS	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1101438/tableau-des-recommandations-de-bonne-pratique
INAHTA –Home	http://www.inahta.org/
INTUTE (Intute Health & Life Sciences)	http://www.intute.ac.uk/healthandlifesciences/medicine/
KCE – Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé	https://kce.fgov.be/fr/publications/KCE%20Reports/browse-by-domains
Medical Services Advisory Committee	http://www.msac.gov.au
NCCN Physician Guidelines Index	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#
New Zealand Guidelines Group	http://www.nzgg.org.nz/search?clinical_area_id=23
New Zealand Health Technology Assessment	http://nzhta.chmeds.ac.nz/
NGC	http://www.guideline.gov/
NHMRC	http://www.nhmrc.gov.au/publications/index.htm
NHS Breast Screening	http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/
NHS Evidence - National Library of Guidelines	http://www.library.nhs.uk/guidelinesFinder/Default.aspx?pagename=HOME
NICE	http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byTopic&o=7165
NIH	http://consensus.nih.gov/PREVIOUSSTATEMENTS.htm
NIHR Health Technology Assessment programme	http://www.hta.ac.uk/project/htapubs.asp
Oncoline	http://www.oncoline.nl/index.php?language=en
Pratique clinique en oncologie - Lutte contre le cancer - Québec	http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/index.php?aid=29
Réseaux régionaux de Cancérologie	
RSNA (Radiological Society of North America)	http://www.rsna.org/
Saint Gallen	http://www.oncoconferences.ch/
Saint Paul de Vence	http://www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr/sein/i-cours.php
SIGN	http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html
SIFEM	http://www.imageriedelafemme.org/

Annexe 3. Analyses par sous-groupes (âge, densité mammaire)

Auteur, pays, Année Résultats des études : (2D+3D) vs (2D)

Ciatto, Italie, 2013 (1)

(n=7 292)

Groupe	2D+3D	2D	P value
Taux de détection des cancers (%e, 95 % IC)			
Tous (7294 dépistages)	8.1 (6.2, 10.4)	5.3 (3.8, 7.3)	<0.0001
Age < 60 ans (4044 dépistages)	6.7 (4.4, 9.7)	4.9 (4.4, 9.7)	0.016
Age ≥ 60 ans (3250 dépistages)	9.8 (6.7, 13.9)	5.8 (3.5, 9.1)	<0.0001
Densité mammaire (types 1 et 2) (6079 dépistages)	8.4 (6.3, 11.0)	5.6 (3.9, 7.8)	<0.0001
Densité mammaire (types 3 et 4) (1215 dépistages)	6.6 (4.1, 18.6)	4.1 (3.1, 9.6)	0.25
Taux de rappel des faux positifs (%e, 95 % IC)			
Tous (7 235 dépistages *)	1.0 (0.8, 1.3)	2.0 (1.6, 2.3)	NR
Age < 60 ans (4017 dépistages)	1.0 (0.7, 1.4)	2.2 (1.8, 2.7)	NR
Age ≥ 60 ans (3218 dépistages)	1.0 (0.7, 1.4)	1.6 (1.2, 2.1)	NR
Densité mammaire (types 1 et 2) (6028 dépistages)	0.9 (0.6, 1.1)	1.8 (1.5, 2.2)	NR
Densité mammaire (types 3 et 4) (1207 dépistages)	1.7 (1.1, 2.7)	2.7 (1.8, 3.7)	NR

* sans cancer du sein

Conclusion des auteurs : Amélioration du taux de détection de cancers et réduction du taux de rappel. Besoin de résultats d'essai contrôlé randomisé, incluant notamment comme critère d'évaluation supplémentaire, les cancers d'intervalle.

Skaane, Norvège, 2013 (2)

(n=12 621)

Nombre de cancers détectés en (2D+3D) et (2D) en fonction de différents groupes

	Groupe	Nb de cancers	Nb de cancers détectés par 2D+3D	Nb de cancers détectés par 2D
Tous types de cancers	Tous	121	101	77
Cancers invasifs (par type de densité mammaire (BI-RADS))	Tous	96	81	56
	1	6	6	4
	2	44	36	26
	3	40	34	23
	4	6	5	3
Cancers in situ (par type de densité mammaire (BI-RADS))	Tous	25	20	21
	1	2	2	2
	2	10	8	9
	3	13	10	10
	4	0	0	0

Conclusion des auteurs : Augmentation du taux de détection des cancers, en particulier dans les cancers invasifs, et une diminution du taux de faux positifs
Temps d'interprétation multiplié par 2 (91s vs 45s).

.../...

Haas, USA, 2013 (3)	Groupe	2D+3D (n=6 100)	2D (n=7 058)	P value
Taux de rappel (%)				
Tous		8.4	12.0	<0.01
Age < 40 ans		11.0	25.0	<0.01
Age : entre 40 et 49 ans		10.4	16.3	<0.01
Age : entre 50 et 59 ans		7.6	10.6	<0.01
Age : entre 60 et 69 ans		7.4	10.7	0.01
Age > 70 ans		NR	NR	NS
Densité mammaire (BI-RADS 1)		NR	NR	NS
Densité mammaire (BI-RADS 2)		7.9	10.6	<0.01
Densité mammaire (BI-RADS 3)		10.2	16.7	<0.01
Densité mammaire (BI-RADS 4)		6.7	15.6	<0.01

Conclusion des auteurs : Diminution significative du taux de rappel. La plus grande diminution est pour les femmes de moins de 50 ans et celles aux seins denses. Augmentation du taux de détection de cancers (NS)

Rose, USA, 2013 (4)	Groupe	2D+3D (n=9 499)	2D (n=13 856)	P value
Taux de rappel (%)				
Tous		5.5	8.7	<0.001
Age < 50 ans		6.5	10.3	NR
Age : entre 50 et 64 ans		5.1	7.6	NR
Age > 64 ans		4.2	7.9	NR
Densité mammaire (BI-RADS 1)		2.7	4.6	NR
Densité mammaire (BI-RADS 2)		4.3	7.2	NR
Densité mammaire (BI-RADS 3)		6.6	10.2	NR
Densité mammaire (BI-RADS 4)		9.0	13.3	NR

Conclusion des auteurs : Diminution significative du taux de rappel. Augmentation du taux de détection de cancers (NS) et augmentation significative de la VPP

**INDICATION DE LA TOMOSYNTHÈSE DANS UNE STRATÉGIE
DE DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS DU SEIN /JUIN 2014**



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN : 978-2-37219-110-4
ISBN net : 978-2-37219-111-1

DEPÔT LÉGAL MAI 2015

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

