

Badania przesiewowe w kierunku wczesnego rozpoznawania raka piersi: skuteczność i problemy

W. Phil Evans, MD, FACR

CA Cancer J Clin 2012, 62: 5-9.

Jednym z największych osiągnięć w leczeniu chorych na nowotwory jest zdecydowane zmniejszenie liczby zgonów z powodu raka piersi w Stanach Zjednoczonych w ciągu ostatnich 20 lat. W 1989 r. odsetek zgonów kobiet z powodu tego nowotworu, skorygowany do standaryzowanej populacji Stanów Zjednoczonych, wyniósł 33,2 na 100 000. W 2007 r., z którego pochodzą najnowsze z dostępnych danych, odsetek ten wyniósł 22,8 na 100 000.¹ Odsetek zgonów zmniejszył się zatem o 31,3% i epidemiolodzy z American Cancer Society (ACS) szacują, że przekłada się to na uchronienie ponad 75 000 amerykańskich kobiet przed śmiercią z powodu raka piersi.² Jeśli odsetek ten nadal będzie się zmniejszał w tym tempie, w 2015 r. umieralność ulegnie ograniczeniu o 50%.

Umieralność z powodu raka piersi zmniejszyła się z różnych powodów, ale większość ekspertów za główną przyczynę uznaje postępy w zakresie badań przesiewowych i leczenia. Osiągnięcia technologiczne umożliwiły wcześniejsze wykrywanie nowotworów, a onkolodzy udoskonaliли metody postępowania terapeutycznego. Trwa debata poświęcona znaczeniu badań przesiewowych i leczenia w zmniejszeniu umieralności chorych, lecz określenie rzeczywistej roli każdego z tych czynników jest trudne lub nawet niemożliwe. Oszacowania przeprowadzone na modelu komputerowym sugerują, że tylko dzięki wykorzystaniu mammografii w ciągu ostatnich 20 lat umieralność zmniejszyła się o 28-65%, w zależności od przyjętego założenia.³ W kilku badaniach przeprowadzonych w Szwecji⁴⁻⁷ i Holandii⁸ również zasugerowano, że największy wpływ na zmniejszenie umieralności z powodu raka piersi ma wykonywanie badań przesiewowych. Są one czynnikiem utrzymującym się w pobliżu górnej granicy oszacowań modelowych.

ZALETY MAMMOGRAFII PRZESIEWOWEJ

Pierwszym randomizowanym badaniem, którego wyniki wykazały możliwość zmniejszenia umieralności z powodu raka piersi dzięki wykonywaniu mammografii przesiewowej i klinicznego badania piersi (clinical breast examination, CBE), było doświadczenie Health Insurance Plan (HIP). Rozpoczęto je w 1963 r. w stanie Nowy Jork i w trakcie jego trwania około 60 000 kobiet w wieku od 40 do 64 lat przydzielono losowo do grupy postępowania typowego lub do grupy poddawanej co roku mammografii i CBE. Po 10 latach obserwacji umieralność swoista dla raka piersi była w grupie mammografii i CBE o 29% mniejsza niż w grupie kontrolnej.⁹ Podobnie jak ma to miejsce w przypadku wszystkich dużych prospektywnych badań przesiewowych, występowały pewne trudności logistyczne, które zmniejszały wiarygodność uzyskanych wyni-

Dr Evans,

Director, Center for Breast Care,
George and Carol Poston
Professor for Breast Cancer
Research,
Clinical Professor of Radiology,
University of Texas Southwestern
Medical Center, Dallas, TX,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

W. Phil Evans, MD, FACR,
University of Texas Southwestern
Medical Center,
Director, Center for Breast Care,
5323 Harry Hines Blvd.,
Mail Code 8827, Dallas,
TX 75390-8827, USA;
e-mail: phil.evans@
utsouthwestern.edu

Autor dziękuje Otisowi
W. Brawleyowi za pomoc
w przygotowaniu tego komentarza.

Oświadczenie:

Dr Evans otrzymał środki finansowe
od firmy Hologic, Inc.
na przeprowadzenie badań
oceniających technologię
tomosyntezy.

TABELA 1

Potencjalne niebezpieczeństwa związane z wykonywaniem badań przesiewowych w zależności od dekady wieku					
Przedział wiekowy, lata					
Niebezpieczeństwo	40-49	50-59	60-69	70-79	>80
Falszywie dodatni wynik mammografii	10,2	11,5	12,7	14,5	16,8
Konieczność wykonania dodatkowych badań obrazowych	11,9	13,2	14,2	15,6	17,8
Falszywie dodatni wynik biopsji	149	164	196	233	500
Przeoczenie raka piersi	1000	909	714	667	714

Dane przedstawiono jako przeciętną liczbę lat, w których kobieta powinna co roku wykonywać mammografię przesiewową, by uzyskać pojedynczy fałszywie ujemny wynik mammografii. Wyniki te oparto na tabelach przedstawionych w: Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-737 oraz w: Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 74. AHRQ. Pub. No. 10-05 142-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2009. Zaadaptowano z: Hendricks RE, Helvine MA. United States Preventive Services Task Force screening mammography recommendations: science ignored. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W112-W116.

ków. Nie uwzględniono wystarczająco dobrze ryzyka występowania raka piersi przed rozpoczęciem badania w grupie kontrolnej. Ponadto jakość mammografii, zgodna z zasadami ówczesnej sztuki, była jednak wyraźnie gorsza w porównaniu z możliwościami dzisiejszych technologii.

Badanie HIP stanowiło podstawę rozpoczęcia przez ACS w późnych latach 70. XX wieku programu Breast Cancer Detection Demonstration Project. W porównaniu do projektu Surveillance, Epidemiology, and End Results, realizowanego przez National Cancer Institute, wykazano w nim wyraźną korzyść w zakresie rozpoznawania raka piersi we wcześniejszych stopniach zaawansowania, a także większe względne odsetki 8-letniego przeżycia dzięki badaniom przesiewowym.¹⁰ Otwarta dyskusja dotycząca raka piersi prowadzona przez Happy Rockefeller i Betty Ford, u których rozpoznano ten nowotwór, a także nowe możliwości wykrywania zmian klinicznie niewyczuwalnych, spowodowały powszechną akceptację mammografii.

W Europie i Kanadzie rozpoczęto kolejne duże, randomizowane badania z grupą kontrolną (randomized controlled trial, RCT). Oceniano w nich rzeczywiste korzyści odnoszone dzięki wykonywaniu mammografii i stwierdzono zmniejszenie umieralności o 15-32%. Niektóre spośród największych badań europejskich, podczas których wykazano największe korzyści, krytykowano z powodu przyjęcia wyjątkowych zasad randomizacji i braku niezależnej kontroli. Rozpoczęte w 1980 r. Canadian National Breast Screening Study 1 (NBSS-1) było jedynym w owym czasie badaniem, którego projekt skupiał się na kobietach 40-letnich. Nie wykazano w nim korzystnego wpływu wykonywania badań przesiewowych w tej grupie wiekowej.¹¹ Za poważną wadę

tego badania uznano jednak stronniczość randomizacji,¹² wydawało się bowiem, że w grupie badań przesiewowych znalazły się raczej kobiety obciążone ryzykiem wystąpienia raka piersi niż wybrane losowo kobiety spoza grupy ryzyka. Jednak mimo wątpliwości na podstawie wyników przedstawionych RCT przeważającą większością głosów uznano, że wykonywanie przesiewowej mammografii służy ochronie życia.

Wiadomo, że w RCT nie doszacowano korzyści wynikających z badań przesiewowych, czego przyczynami były niedostateczne przestrzeganie zasad doboru uczestniczek do grup badanych i niejednorodność grup kontrolnych. W grupie przesiewowej znalazły się kobiety, które zmarły z powodu raka piersi, przy czym ostatecznie nie poddano ich zaplanowanemu badaniu. Z kolei niektóre kobiety z grupy kontrolnej nie zmarły z powodu raka piersi dzięki temu, że wdrożono u nich diagnostykę poza badaniem. W najlepszym razie badaniom przesiewowym poddaje się obecnie zaledwie 70% spośród zaproszonych do nich kobiet.

Po potwierdzeniu w RCT przydatności programów przesiewowych badania obserwacyjne dotyczą czynników warunkujących odniesienie korzyści przez kobiety już uczestniczące w badaniu przesiewowym, ale raczej nie przez kobiety, które są zapraszane do udziału w takim badaniu, z czego skorzystają lub nie. W tej grupie badań jednymi z najlepszych są doświadczenia przeprowadzone w Kolumbii Brytyjskiej i Szwecji. W Kolumbii Brytyjskiej w latach 1988-2003 odsetek zgonów kobiet w wieku 40-79 lat poddawanych co roku badaniom przesiewowym zmniejszył się o 40%. Po przeprowadzeniu pierwszej oceny przesiewowej w grupie kobiet w wieku 40-49 lat umieralność zmniejszyła się o 39%.¹³ W Szwecji po 20 latach obserwacji wśród

TABELA 2

Wyniki uzyskane w grupie 1000 kobiet poddawanych mammografii raz w roku przez 10 lat				
Wiek, lata	Rozwój raka piersi	Wyleczenie niezależnie od badania przesiewowego	Rozpoznanie DCIS dzięki mammografii	Zachowanie życia dzięki badaniu przesiewowemu
40-49	15	8	3	2
50-59	28	14	7	4
60-69	37	18	7	6

DCIS – rak przewodowy *in situ*. Zaadaptowano z: Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1672-1680.

kobiet ocenianych przesiewowo ryzyko zgonu z powodu raka piersi było mniejsze o 44% we wszystkich grupach wiekowych w porównaniu z ryzykiem wśród kobiet niepoddawanych badaniom przesiewowym. W grupie kobiet w wieku 40-49 lat ryzyko zgonu z powodu raka piersi było mniejsze o 48%.¹⁴ Wyników tych badań nie uwzględniono w opublikowanych w 2009 r. wytycznych US Preventive Services Task Force (USPSTF) dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka piersi.¹⁵

W analizie przeprowadzonej na zlecenie USPSTF w 2002 r. stwierdzono, że wyniki RCT jednoznacznie świadczą o zmniejszeniu ryzyka zgonu z powodu raka piersi o co najmniej 20% wśród kobiet w wieku 50-69 lat i o 15% wśród kobiet w wieku 40-49 lat dzięki mammografii przesiewowej. Niezależnie od niejednoznaczności zaleceń USPSTF z 2009 r. należy skupić się na tym najważniejszym spostrzeżeniu. Wykonywanie mammografii przesiewowej umożliwia ratowanie życia kobietom w wieku 40-49 lat, nawet jeśli korzyści wynikające z tego badania zanizono co najmniej dwukrotnie (20 vs 39-48%).

ZAGROŻENIA POWODOWANE PRZEZ BADANIA PRZESIEWOWE

Mimo postępującego doskonalenia technologii obrazowania i interpretacji wyników mammografii badanie to nie jest idealne i nie przynosi jednakowych korzyści wszystkim kobietom. U kobiet z większą gęstością tkanki gruczołowego piersi czułość mammografii jest mniejsza. Badanie to przynosi niekiedy wyniki fałszywie dodatnie (wykazuje zmiany, które nie tylko nie są nowotworem, ale nawet trudno je uznać za nieprawidłowości) i fałszywie ujemne (nie wykrywa raka piersi mimo jego obecności).

W Stanach Zjednoczonych na 1000 kobiet poddanych badaniu przesiewowemu 10%, czyli 100 kobiet, jest ponownie wzywanych w celu przeprowadzenia dodatkowej oceny podejrzanych zmian.¹⁶ U około

2/3, czyli 67 kobiet z tej grupy, nie stwierdza się niepokojących zmian, zaś 18 kolejnym kobietom zaleca się przeprowadzenie po półrocznej obserwacji badań kontrolnych z powodu zmiany mającej prawdopodobnie charakter łagodny. U pozostałych 15 kobiet zmiana nadal budzi podejrzenia i konieczna jest weryfikacja patomorfologiczna. Raka piersi rozpoznaje się ostatecznie u około 3-5 z pierwotnie ocenianej przesiewowo grupy 1000 kobiet. Wykazanie zmiany łagodnej po biopsji (u 10-12 spośród 1000 kobiet) uznawane jest za wynik fałszywie dodatni badania przesiewowego.

Prawdopodobieństwo ponownego wezwania w celu przeprowadzenia dodatkowych badań obrazowych po wyjściowej mammografii, a także uzyskania wyników fałszywie dodatnich, jest większe w grupie kobiet młodszych (tab. 1).¹⁷ Liczba młodszych kobiet, których zgonom udało się zapobiec, jest mniejsza niż liczba kobiet starszych, częściowo z powodu rzadszego występowania raka piersi w wieku 40-49 lat (tab. 2).¹⁸ Natomiast nowotwory rozwijające się u kobiet młodszych wykazują skłonność do bardziej agresywnego przebiegu, zatem rokroczne badanie przesiewowe kobiet w wieku 40-49 lat przynosi im większe korzyści z racji liczby lat ochronionego życia. Oszacowano, że dzięki mammografii można wykryć 75% raków piersi u kobiet w wieku 40-49 lat i 90% raków wśród kobiet w wieku 60-69 lat.¹⁹ Następnie wykazano większą czułość mammografii cyfrowej w porównaniu z czułością mammografii konwencjonalnej u kobiet młodszych i kobiet o większej gęstości tkanki gruczołowego piersi.

ZAWYŻANIE ROZPOZNAWALNOŚCI

Wykonywanie badań przesiewowych budzi obawy o zawyżenie częstości rozpoznawania raka piersi. Chodzi tu o nowotwory, które mogą spełniać histologiczne kryteria raka, ale nie cechują się zdolnością do rozsiewu ani nie zagrażają życiu chorej. Zawyżenie rozpoznania może powodować niepotrzebne podejmowanie dal-

szych badań lub leczenia, a także następstwa psychologiczne i fizyczne. Wyniki niektórych badań sugerują, że zawyżone rozpoznanie dotyczy nawet 35% raków piersi wykrytych na podstawie badań przesiewowych,^{20,21} w innych natomiast jest to jedynie niewielki odsetek wszystkich raków piersi.²²⁻²⁴ Przykładem zawyżenia rozpoznania mogą być niektóre raki piersi *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) o niskim stopniu złośliwości. Natomiast inne formy DCIS o wysokim stopniu złośliwości, zwłaszcza z odlewowymi zwapnieniami, są poważną chorobą wymagającą leczenia.²⁵ Obecnie nie można wyjściowo określić, które raki piersi nie stwarzają zagrożenia, jeśli chore nie będą leczone. W przypadku zmian podejrzanych o możliwość progresji na podstawie mammografii lub obrazu klinicznego konieczne jest wdrożenie adekwatnego leczenia. Niewykluczone, że wyniki badań genomicznych zmienią definicję nowotworu złośliwego i pozwolą na wyróżnienie wśród raków potwierdzonych histologicznie zmian pozbawionych potencjału letalnego od zmian, których cechy genomowe sprzyjają progresji i rozsiewowi nowotworu.

Kobieta powinna znać i rozumieć możliwe korzyści i zagrożenia wynikające z badań przesiewowych w kierunku raka piersi jeszcze przed ich rozpoczęciem. Uświadomienie w tym zakresie zmniejsza obawy, pogłębia zrozumienie i sprawia, że lepiej przestrzegane są zalecenia.

INNE BADANIA PRZESIEWOWE

Proponowano wykorzystywanie dodatkowych metod w ramach badań przesiewowych, takich jak rezonans magnetyczny (MR), ultrasonografia, techniki medycyny nuklearnej oraz tomosynteza mammograficzna. Żadna z nich nie zyskała dotąd powszechnej akceptacji jako metoda przesiewowej oceny populacji ogólnej, ponieważ w przeprowadzonych badaniach nie wykazano zmniejszenia umieralności dzięki wyłącznemu zastosowaniu którejkolwiek z nich. W grupie kobiet obciążonych dużym ryzykiem zachorowania na raka piersi wykonywano przesiewowo MR i ultrasonografię w połączeniu z mammografią.²⁶ Dołączenie ultrasonografii zwiększyło o 28% wykrywalność raków piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych,²⁶ a dodanie MR zwiększyło o 56% wykrywalność wczesnych postaci raka piersi u kobiet ocenianych wcześniej za pomocą mammografii i ultrasonografii.²⁷ Wykonywanie dodatkowych badań przesiewowych może być konieczne u kobiet obciążonych dużym ryzykiem, ale poprawa wykrywalności pociąga za sobą zwiększenie kosztów postępowania, a także odsetka wyników fałszywie dodatnich.

Niektórzy autorzy podważają przydatność CBE. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa w USPSTF

uznano, że w dobrze zaprojektowanych badaniach nie udowodniono skuteczności CBE w aspekcie zmniejszenia ryzyka zgonu. Podczas National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program realizowanego przez Center for Disease Control stwierdzono, że dzięki CBE wykryto około 5% raków piersi, których nie uwidoczniło w mammografii wykonywanej wyłącznie.²⁸ ACS nadal zaleca wykonywanie CBE, zwłaszcza u kobiet w wieku poniżej 40 lat.²⁹

ACS podkreśla również konieczność uświadamiania znaczenia samooceny piersi. Kobieta powinna wiedzieć, jaka powinna być prawidłowa pierś, a jeśli dostrzeże lub wyczuwa jakąkolwiek nieprawidłowość, powinna natychmiast zgłosić się do lekarza. Analizując wyniki comiesięcznego samodzielnego badania piersi stwierdzono, że większość guzków kobiety wyczuwają przypadkowo podczas ubierania się lub kąpieli pod prysznicem, nawet jeśli regularnie starannie badają piersi.³⁰ Obecnie zaleca się raczej codzienne, szybkie i bardziej powierzchowne badanie niż dokładną ocenę raz w miesiącu.

WYZWANIA ZWIĄZANE Z BADANIAM PRZESIEWOWYMI W KIERUNKU WCZESNEGO ROZPOZNANIA RAKA PIERSI

Wykonywanie przesiewowej mammografii przekłada się na zredukowanie liczby zgonów z powodu raka piersi. Niestety, w Stanach Zjednoczonych odsetek kobiet w wieku 40 lat lub starszych, które poddały się mammografii w ciągu ostatnich 2 lat, zmniejszył się z 70% w 2000 r. do 66% w 2005 r.³¹ Wśród kobiet z wykształceniem średnim odsetek przeprowadzonych badań przesiewowych był mniejszy niż wśród kobiet z wykształceniem wyższym. Kobiety nieposiadające ubezpieczenia rzadziej poddawały się badaniom przesiewowym niż miało to miejsce w przypadku ubezpieczonych. Mimo wszelkich starań podejmowanych przez ACS i inne organizacje, zmierzających do pogłębienia świadomości onkologicznej, znaczący odsetek Amerykanek nadal nie korzysta z badań przesiewowych.

Bardzo wyraźne zmniejszenie wskaźnika zgonów z powodu raka piersi dostrzeżono zwłaszcza wśród kobiet rasy białej. Wśród Afroamerykanek wskaźnik zgonów, wynoszący w 1990 r. 38 na 100 000, w 2007 r. zmniejszył się do 31,4 na 100 000, co oznacza spadek o 17,4% w ciągu 17 lat.¹ Podczas oceny wyników badań przesiewowych wykonanych u ponad miliona Amerykanek stwierdzono, że wśród Afroamerykanek prawdopodobieństwo nieadekwatnej przesiewowej oceny mammograficznej jest większe niż wśród kobiet rasy białej.³² Ankieta przeprowadzona wśród chorych na raka piersi mieszkanki Atlanty wykazała, że leczenie w przypadku Afroamerykanek częściej rozpoczyna się z opóź-

nieniem lub nie są one leczone wcale. W rzeczywistości w 2000 r. ponad 7% Afroamerykanek z Atlanty, u których wykryto klinicznie miejscowo zaawansowanego raka piersi, nie otrzymało żadnego leczenia w ciągu roku od ustalenia rozpoznania.³³

Oszacowano, że w ciągu ostatnich 20 lat udało się zapobiec ponad 75 000 zgonom z powodu raka piersi. Dzięki wdrożeniu wytycznych ACS i zachowaniu częstości wykonywanych badań mammograficznych na obecnym poziomie, w ciągu kolejnych 10 lat można będzie zapobiec dalszym 65 000 zgonów,¹⁷ przy czym jeszcze częstsze wykonywanie mammografii dodatkowo powiększy tę liczbę. Intencją ACS jest, by odsetek mammografii wykonywanych u kobiet spełniających warunki włączenia do badania zwiększył się do 90%.

W celu dalszego zmniejszenia liczby zgonów z powodu raka piersi konieczne jest ponowne podkreślenie znaczenia przestrzegania wytycznych ACS dotyczących wykonywania badań przesiewowych u kobiet obciążonych przeciętnym ryzykiem. Powinny być one rozpoczęte od 40 r.ż. i powtarzane co roku. Należy opracować

system zwiększający odsetek populacji poddawanej badaniom przesiewowym wysokiej jakości, wspierać programy modyfikujące i standaryzujące jakość obrazowania oraz kontynuować wysiłki mające na celu zapewnienie kobietom adekwatnego leczenia. Konieczne jest też kontynuowanie badań podstawowych i klinicznych oraz zachęcanie do wykorzystywania sprawdzonych technologii, działań i metod leczenia przez wszystkich potrzebujących.

Mimo istotnego postępu i powodów do zadowolenia z dotychczasowych osiągnięć nie można mówić o pełnej satysfakcji. Kobiety nadal umierają z powodu raka piersi, należy zatem zrobić jeszcze więcej. Można zapobiec dalszym zgonom poprzez wykorzystanie dotychczasowej wiedzy, zapewnienie dostępności działań medycznych dla potrzebujących i opracowywanie bezpieczniejszych strategii postępowania ograniczających umieralność.

©Copyright 2012 American Cancer Society. This translation of the article from „CA: A Cancer Journal of Clinicians” 2012; 62: 5-9 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

PIŚMIENNICTWO

1. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al, eds. Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER Web site, 2010.
2. Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer. *PLoS One* 2010;5: e9584.
3. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al; Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784-1792.
4. Duffy SW, Tabar L, Chen HH, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 2002;95:458-469.
5. Swedish Organised Service Screening Evaluation Group. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:45-51.
6. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724-1731.
7. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer* 2011;117:714-722.
8. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-1417.
9. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Selection, followup, and analysis in the Health Insurance Plan Study: a randomized trial with breast cancer screening. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;67:65-74.
10. Seidman H, Gelb SK, Silverberg E, LaVerda N, Lubera JA. Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1987;37:258-290.
11. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years [erratum, *Can Med Assoc J*. 1993;148:718]. *CMAJ* 1992;147:1459-1476.
12. Bailar JC 3rd, MacMahon B. Randomization in the Canadian National Breast Screening Study: a review for evidence of subversion. *CMAJ* 1997;156:193-199.
13. Coldman A, Phillips N, Warren L, Kan L. Breast cancer mortality after screening mammography in British Columbia women. *Int J Cancer* 2007;120:1076-1080.
14. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003;361:1405-1410.
15. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med* 2009;151:727-737.
16. Rosenberg RD, Yankaskas BC, Abraham LA, et al. Performance benchmarks for screening mammography. *Radiology*. 2006;241:55-66.
17. Hendrick RE, Helvie MA. United States Preventive Services Task Force screening mammography recommendations: science ignored. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W112-W116.
18. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1672-1680.
19. NIH Consensus Statement. Breast cancer screening for women ages 40-49. NIH Consens Statement 1997;15:1-35.
20. Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009;339:b2587.
21. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö-mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006;332:689-692.
22. Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7:258-265.
23. Olsen AH, Agbaje OF, Myles JP, Lynge E, Duffy SW. Overdiagnosis, sojourn time, and sensitivity in the Copenhagen mammography screening program. *Breast J* 2006;12:338-342.
24. Puliti D, Zappa M, Miccinesi G, Falini P, Crocetti E, Paci E. An estimate of overdiagnosis 15 years after the start of mammographic screening in Florence. *Eur J Cancer* 2009;45:3166-3171.
25. Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000;38:625-651.
26. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-2163.

27. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:390-399.
28. McDonald S, Saslow D, Alciati MH. Performance and reporting of clinical breast examination: a review of the literature. *CA Cancer J Clin* 2004;54:345-361.
29. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Shah M, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2011: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2011;61:8-30.
30. Baxter N; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 2001;164:1837-1846.
31. Breen N, Cronin KA, Meissner HI, et al. Reported drop in mammography: is this cause for concern? *Cancer* 2007;109:2405-2409.
32. Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Lurie N, et al. Does utilization of screening mammography explain racial and ethnic differences in breast cancer? *Ann Intern Med* 2006;144:541-553.
33. Lund MJ, Brawley OW, Ward KC, Young JL, Gabram SS, Eley JW. Parity and disparity in first course treatment of invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:545-557.