

SCREENING DEL TUMORE AL SENO CON LA MAMMOGRAFIA



Quali sono i benefici e i rischi della partecipazione ad un programma di screening per il tumore al seno?

Quante donne beneficeranno della mammografia e quante subiranno un danno?

Quali sono le evidenze?

*Tutto quello che hai sempre voluto sapere sullo
screening del tumore al seno
Pubblicato dal Nordic Cochrane Centre 2012*

Sommario

Contents

Riassunto	3
Che cos'è lo screening?	4
Benefici.....	4
Danni	5
Documentazione: fatti e cifre	6
Benefici.....	6
Danni	9
Perchè abbiamo scritto questo opuscolo?.....	10
Bibliografia	13

Scritto da:

Peter C. Gøtzsche, professor, chief physician, DrMedSci, director, The Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.

Ole J. Hartling, Chief physician, DrMedSci, former chairman, The Ethical Council, Denmark.

Margrethe Nielsen, midwife, MSc, lecturer, Metropolitan University College, Copenhagen, Denmark.

John Brodersen, associate professor, general practitioner, PhD, University of Copenhagen, Denmark.

Traduzione di:

Massimo Tombesi, medico di Medicina Generale, Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale. Aggiornamento eseguito da: Kathryn Mahan, Direzione salute, coesione sociale e società della conoscenza, Regione Umbria e Centro Cochrane Italia, Giulia Rachael Settembri, Centro Cochrane Italia.

Questo opuscolo è disponibile su: www.cochrane.dk e www.screening.dk.

Gennaio, 2012 (seconda edizione, la prima edizione è stata pubblicata nel gennaio del 2008).

Riassunto

Quando abbiamo pubblicato questo opuscolo per la prima volta nel 2008, il riassunto riportava quanto segue:

"Può essere ragionevole sottoporsi ad uno screening mammografico per il tumore al seno, ma può anche essere ragionevole non farlo, perché lo screening comporta sia benefici che rischi.

Se 2.000 donne effettuano la mammografia regolarmente per 10 anni, una ne beneficerà perché eviterà di morire di tumore al seno.

Nello stesso tempo, 10 donne sane saranno considerate malate di tumore a causa dell'esame, e verranno inutilmente sottoposte a trattamento. Queste donne potranno subire l'asportazione di una parte o tutta la mammella, spesso riceveranno una radioterapia e in taluni casi una chemioterapia.

Inoltre, circa 200 donne sane incorreranno in un falso allarme. Gli effetti psicologici - nel periodo di attesa della diagnosi esatta, ma anche successivamente - possono essere gravi."

Questi dati derivano da *trial* randomizzati effettuati sullo screening mammografico. Tuttavia la cura del tumore al seno è migliorata in maniera considerevole rispetto al periodo in cui questi trial sono stati eseguiti. Studi più recenti suggeriscono che lo screening mammografico può non essere efficace nel ridurre il rischio di morte dal tumore al seno.

Lo screening può risultare positivo tra donne sane che altrimenti non avrebbero mai sviluppato sintomi di tumore al seno. La cura a cui sono sottoposte queste donne sane aumenta il loro rischio di morte, per esempio per malattie cardiache o tumori.

Pertanto non sembra ragionevole sottoporsi a screening del tumore al seno. Infatti, evitando di sottoporsi allo screening, si diminuiscono le probabilità di avere una diagnosi per tumore al seno. Tuttavia, nonostante questo, alcune donne vorranno continuare a sottoporsi a screening.

Che cos'è lo screening?

Fare lo screening significa esaminare un gruppo di persone per poter individuare una malattia, o individuare le persone che hanno un elevato rischio di contrarre tale malattia.

In molti Paesi, alle donne tra 50 and 69 anni di età viene proposto di fare una radiografia del seno – lo screening mammografico – ogni due o tre anni. Lo scopo dello screening è di trovare donne che hanno un tumore al seno per offrire loro tempestivamente una terapia.

Lo screening mammografico comporta sia benefici che danni. Lo scopo di questo opuscolo è di aiutare ogni donna a soppesare i pro e i contro del sottoporsi a tale screening in base alle proprie idee e preferenze, in modo da poter scegliere liberamente se sottoporsi o meno all'esame.

Se lo screening non evidenzia nulla di anomalo, la donna si sente rassicurata sul fatto di essere in buona salute. Ma quasi tutte le donne si sentono in buona salute prima di essere invitate a sottoporsi ad uno screening. Inoltre, l'invito stesso può generare insicurezza. Perciò, lo screening crea sia sicurezza che insicurezza.

Benefici

Riduce il rischio di morire di tumore al seno – Il sottoporsi allo screening mammografico con regolarità di per sé non può prevenire il tumore al seno, ma può forse ridurre il rischio di morire di tumore al seno. Una revisione sistematica dei *trial* randomizzati sullo screening mammografico ha rilevato che:

Se si considerano 2000 donne che si sottopongono regolarmente allo screening mammografico per 10 anni, una di loro beneficerà dello screening che permetterà di individuare il tumore allo stadio iniziale, riducendo drasticamente il rischio di morte.

Il trattamento del cancro al seno è notevolmente migliorato da quando si è iniziato a fare ricorso a questi *trial*. Oggigiorno le donne consultano il medico molto prima se notano qualcosa di insolito nel seno. Inoltre, la diagnosi e il trattamento del tumore al seno sono divenuti prestazioni di routine in molti paesi, e vengono eseguite da equipe di esperti del tumore al seno.

Lo screening è meno efficace oggi a causa di questi miglioramenti, e studi più recenti suggeriscono che lo screening mammografico non è più così efficace nel

ridurre il rischio di morte per tumore al seno (vedi la sezione *Documentazione: fatti e cifre* di seguito).

Lo screening non riduce il rischio complessivo di morte, né il rischio complessivo di morire di tumore (compreso il tumore al seno).

Danni

Eccesso di diagnosi e di cura – Alcuni tumori, e alcuni cambiamenti precoci nelle cellule (carcinoma in situ) rilevati dallo screening, si evolvono così lentamente che non si sarebbero mai trasformati in un vero e proprio tumore. Molti di questi “pseudo-tumori” rilevati dallo screening avrebbero potuto persino scomparire spontaneamente se non fossero stati curati.

Poiché non è possibile distinguere tra i cambiamenti pericolosi o innocui delle cellule e quelli dei tumori, si preferisce intervenire in tutti i casi. Di conseguenza, lo screening comporta che molte donne vengano sottoposte a cure per una malattia tumorale che non hanno e che non avranno mai. I *trial* randomizzati, riferiscono che:

Se 2000 donne si sottopongono regolarmente allo screening mammografico per 10 anni, lo screening riporterà che 10 donne sane risulteranno affette da tumore, dovendo quindi sottoporsi inutilmente alle terapie. Queste donne subiranno una parziale o totale asportazione del seno e spesso si dovranno sottoporre a radioterapia e in alcuni casi a chemioterapia. Le cure a cui saranno sottoposte queste donne sane aumentano il loro rischio di morte, per esempio per malattie cardiache e tumore.

Purtroppo, alcune delle trasformazioni precoci delle cellule, i cosiddetti carcinomi in situ, vengono spesso trovate in diversi punti della mammella. Uno su quattro di questi casi ha come conseguenza l'asportazione totale del seno, sebbene solo in una minoranza di casi si sarebbe sviluppato un tumore.

Interventi chirurgici più estesi e successive cure – Per le donne il cui screening ha diagnosticato un tumore “vero”, l'intervento e le successive cure possono essere meno estesi rispetto ai casi in cui il tumore viene diagnosticato ad uno stadio più avanzato. Tuttavia, poiché lo screening è anche la causa di un eccesso di diagnosi e del successivo eccesso di cure in donne sane, in presenza di screening, un numero maggiore di donne sarà sottoposto all'asportazione del seno. Inoltre, un numero maggiore di donne sarà inutilmente sottoposto a radioterapia.

Falsi allarmi – Se la mammografia rileva il sospetto della presenza di un tumore, la donna viene richiamata per ulteriori approfondimenti. In alcuni casi ciò che viene rilevato dalla radiografia risulta essere di natura benigna, e quindi si sarà trattato di un falso allarme.

Se 2000 donne si sottopongono a screening mammografico regolarmente per 10 anni, circa 200 donne sane incorreranno in un falso allarme. Lo stress psicologico a cui queste donne sono sottoposte fin tanto che non si sarà accertato se si tratta di tumore, può essere considerevole. Molte donne presentano ansia, preoccupazione, scoraggiamento, problemi di insonnia, cambiamenti nelle relazioni con la famiglia, con amici e conoscenti, e un calo del desiderio sessuale. Questo stato può perdurare per mesi, e nel lungo termine alcune donne si sentiranno più vulnerabili verso le malattie e si rivolgeranno più spesso ad un medico.

Dolore durante l'esame – La mammella viene premuta tra due piastre mentre viene effettuata una radiografia. E' solo questione di un momento, ma circa la metà delle donne lo trovano doloroso.

False rassicurazioni – La mammografia non può rilevare tutti i tipi di tumore. Perciò è importante che la donna si rivolga al medico se trova un nodulo al seno, anche se si è da poco sottoposta ad una mammografia.

Documentazione: fatti e cifre

Nelle nostre pubblicazioni e in un libro (1), abbiamo spiegato in dettaglio il motivo per cui l'informazione riguardante i benefici e i danni derivanti dallo screening della mammella, fornita negli inviti a partecipare allo screening (1-3) e nei siti web di associazioni contro il cancro o di altri gruppi di interesse (1-4) è spesso fuorviante. Qui di seguito forniamo il *background* delle nostre informazioni presentate nell'opuscolo.

Benefici

I risultati più affidabili provengono da studi nei quali le donne sono state invitate in modo randomizzato (cioè sorteggiate a caso) a partecipare e a non partecipare allo screening. Circa seicento mila donne hanno partecipato a questi studi (5). La metà degli studi sono stati realizzati in Svezia. Una revisione degli studi svedesi del 1993 mostra che lo screening mammografico riduce la mortalità per tumore mammario del 29% (6).

Anche se questo sembra essere un risultato importante, in realtà il 29% significa che la revisione ha rilevato che dopo 10 anni di screening, la riduzione di mortalità per tumore al seno equivale a salvare la vita a una donna su 1000.

Il beneficio dello screening è quindi molto modesto. Questo perché in 10 anni solo a 3 donne su 1000 viene diagnosticato un tumore al seno e moriranno di questo. La riduzione della mortalità in termini assoluti negli studi svedesi è stata perciò solo dello 0,1% (1 su 1000) in 10 anni. Eseguire screening per un periodo maggiore di 10 anni potrebbe aumentarne i benefici, ma ne aumenterebbe anche i danni.

Il motivo per cui abbiamo considerato soltanto un periodo di 10 anni è che non ci sono dati affidabili riguardanti studi intrapresi per periodi di tempo più lunghi.

Un'altra revisione degli studi svedesi, fatta nel 2002, riporta una riduzione di mortalità per tumore al seno solo del 15% con un metodo di calcolo, e del 20% con un altro (7).

Le due revisioni effettuate sui *trials* svedesi non hanno tenuto conto del fatto che alcuni studi furono svolti in maniera più efficace - sono quindi più attendibili - di altri (5).

La valutazione più approfondita su studi clinici randomizzati è una revisione Cochrane (5). Nella suddetta revisione, è registrata una riduzione della mortalità del 10% negli studi più attendibili e del 25% in quelli meno attendibili. Poiché gli studi ritenuti meno attendibili spesso sopravvalutano l'efficacia delle terapie, la riduzione di mortalità è stimata essere del 15% (5).

Un'altra valutazione approfondita degli studi clinici, fatta da ricercatori indipendenti, è stata portata avanti per conto della Preventive Services Task Force americana. I ricercatori hanno rilevato una riduzione di mortalità del 16% (8).

Quindi le due revisioni sistematiche hanno rilevato una riduzione della mortalità per tumore al seno pari a circa la metà rispetto a quanto rilevato nella prima revisione effettuata sugli studi svedesi del 1993. I dati riportano che per salvare la vita di una donna affetta da tumore al seno, è necessario che 2000 donne per 10 anni si sottopongano a regolare screening mammografico. La riduzione assoluta di mortalità per cancro al seno è dunque solo dello 0.05%.

Lo screening non riduce il rischio complessivo di morte, né il rischio complessivo di morire di tumore (compreso il tumore al seno) (5). Sembra quindi che le donne che si sottopongono allo screening non vivono più a lungo rispetto alle donne che non vi si sottopongono.

Sin da quando questi studi randomizzati sono stati effettuati, si sono registrati progressi importanti nella diagnosi e nella cura del tumore al seno. Ciò significa che lo screening ha oggi un'efficacia minore che in passato. Infatti, studi più recenti e rigorosi suggeriscono che lo screening non sia più lo strumento più efficace per prevenire il tumore al seno (1,9).

In Danimarca, per esempio, lo screening è stato introdotto in due regioni soltanto, con un numero di abitanti corrispondenti ad un quinto della popolazione totale. Per 17 anni, alle donne che vivono nel resto del paese non hanno avuto accesso allo screening; pochissime di loro avevano partecipato ad uno screening mammografico in precedenza. La diminuzione annua della mortalità per tumore al seno per le donne appartenenti al gruppo di età che possono trarre beneficio dallo screening, è stata dell'1% nelle zone con accesso allo screening e del 2% in quelle aree in cui l'accesso allo screening non è possibile. Nelle donne che erano troppo giovani per trarre beneficio dallo screening, la diminuzione è stata più alta, rispettivamente del 5% e del 6% (10). Ciò significa che la causa della diminuzione della mortalità per tumore al seno non va ricercata tanto nello screening quanto nella possibilità di ricevere cure migliori.

In Europa lo screening per il tumore al seno è raramente offerto alle donne di età inferiore ai 50 anni. Eppure c'è stato un calo del 37% nella mortalità per tumore al seno tra il 1989 e il 2005 per le donne appartenenti a questa fascia di età, mentre solo del 21% nelle donne di età compresa tra 50-69 anni (11). In molti paesi la diminuzione della mortalità per il cancro al seno si è registrata prima dell'introduzione dello screening.

Confronti effettuati tra sei paesi europei (due paesi alla volta), geograficamente vicini tra loro ma che avevano introdotto lo screening a 10-15 anni di distanza l'uno dall'altro, non ha mostrato alcuna relazione esistente tra l'inizio dello screening e la riduzione della mortalità per tumore al seno (12). Anzi, i dati riportano una riduzione della mortalità per tumore al seno pressoché pari nei sei paesi europei come negli Stati Uniti (13).

Uno studio australiano ha dimostrato che la riduzione della mortalità per tumore al seno, può essere attribuita in gran parte, se non totalmente, a terapie migliori (ormonali e chemioterapia) (14).

I dati riguardanti lo stadio e le dimensioni dei tumori forniscono una spiegazione di questi risultati negativi (1). Se lo screening non riduce il verificarsi di tumori allo stadio avanzato, allora non funziona. Una revisione sistematica di studi provenienti da sette paesi ha dimostrato che lo screening non ha ridotto il tasso di incidenza di tumore alla mammella ad uno stadio avanzato (tumore maligno di dimensione superiore a 20 millimetri). (15).

Danni

Gli studi randomizzati hanno dimostrato che lo screening ha comportato un aumento del 30% nel numero di donne a cui è stato diagnosticato un tumore al seno e che per questo si sono sottoposte a terapie, rispetto al gruppo di donne che non si sono sottoposte a screening (5). Questo alto livello di diagnosi eccessiva si può riscontrare anche in studi sulla popolazione dei paesi europei, di Stati Uniti, Canada e Australia. Una revisione sistematica dei paesi che offrono lo screening di routine ha registrato un eccesso di diagnosi del 52% rispetto ai valori considerati nella norma (16). L'eccesso di diagnosi registrato in Danimarca, il cui gruppo di controllo non ha partecipato allo screening, è stato del 33% (17).

La revisione Cochrane (5) spiega il significato che un eccesso di diagnosi del 30% ha per le donne. Negli studi del Canada e di Malmö, 1.424 donne sottoposte a screening sono state operate con l'asportazione di una parte o di tutto il seno, contro 1083 donne del gruppo di controllo non sottoposto a screening. Poiché al gruppo di controllo appartengono 66.154 donne, l'eccesso di diagnosi ha riguardato $(1.424 - 1.083) / 66.154 \times 2000 = 10$ donne, su 2000 sottoposte a screening.

In conseguenza di ciò, se 2000 donne sono sottoposte a screening, a 10 donne sane sarà diagnosticato un tumore che non sarebbe stato diagnosticato se non si fossero sottoposte allo screening. Le 10 donne verranno sottoposte a interventi chirurgici al seno e spesso riceveranno anche altre cure, in quanto considerate essere affette da tumore. Se non avessero effettuato lo screening, avrebbero continuato ad essere sane.

Alcuni studi provenienti dagli Stati Uniti, Svezia e Norvegia sostengono che metà o più dei tumori individuati dallo screening sarebbero scomparsi spontaneamente senza alcuna terapia (18). Inoltre, la maggior parte delle iniziali trasformazioni delle cellule evidenziate dallo screening (carcinoma in situ) sono innocue, in quanto non sarebbero mai progredite fino a divenire un tumore invasivo (5).

La revisione Cochrane ha mostrato che il numero di casi di asportazione del seno è superiore del 20% tra le donne sottoposte a screening mammografico rispetto a quelle che formano il gruppo di controllo (5). Anche altri studi hanno rilevato un maggior numero di operazioni di mastectomia nei casi in cui si effettua lo screening rispetto a quelli in cui tale esame non è effettuato (5). I dati dei programmi di screening Danesi (9) e Norvegesi (19) confermano questo trend. Inoltre, nel Regno Unito, la mastectomia totale è stata praticata nel 29% dei casi in cui le lesioni tumorali sono state scoperte ad uno stadio molto precoce, prima che tali lesioni potessero diffondersi, sebbene questi siano

proprio i casi nei quali si sarebbe potuto praticare un intervento più limitato (20).

Lo stress psicologico causato dall'incertezza di avere o meno un tumore può essere considerevole (5, 21). Negli Stati Uniti si è calcolato che, dopo 10 screening con mammografia il 49% delle donne sane saranno incorse in un falso allarme (22). In Norvegia, il 21% delle donne avrà avuto un falso allarme dopo 10 screening con mammografia (23).

Tuttavia i numeri riguardanti i falsi allarmi, in Norvegia e in molti altri paesi, sono troppo piccoli in quanto i dati riportati non comprendono ulteriori esami di controllo provocati dalla scarsa qualità tecnica delle mammografie (23). Poiché i richiami per motivi tecnici inducono nelle donne uno stato d'ansia tanto forte quanto quello generato dal reale sospetto della presenza di un tumore (21), anche questi casi dovrebbero essere considerati alla stregua di falsi allarmi. A Copenhagen, il 13% delle donne subirà un falso allarme in 10 anni di screening (5 esami) (24). Utilizzando il 10% come stima generale per l'Europa, si ha il risultato che 200 donne sane ogni 2000 donne regolarmente sottoposte a mammografia per 10 anni incorre in un falso allarme.

Come affermato in precedenza, e secondo di quanto rilevato dalla revisione sistematica, circa la metà delle donne avverte dolore durante la mammografia, quando la mammella viene compressa (25).

Perchè abbiamo scritto questo opuscolo?

Nel 1999, quando in Danimarca fu sollevato il dubbio circa la valenza dello screening mammografico, Il Consiglio Nazionale della Salute chiese al medico e scienziato Peter C Gøtzsche, del Centro Cochrane Nordico, di valutare gli studi sullo screening mammografico (1). Il rapporto fatto dal Centro Cochrane divenne in seguito approfondito, dando vita ad una revisione Cochrane (5), la revisione più completa degli studi sullo screening.

Il Centro Cochrane Nordico è un centro di ricerca indipendente, che ha pubblicato più ricerche sullo screening mammografico rispetto a qualsiasi altra istituzione indipendente. Nel 2006, a seguito della pubblicazione della nostra revisione critica riguardante l'invito a partecipare allo screening in diversi paesi, tra cui la Danimarca (2), il Consiglio Nazionale della Salute Danese richiese suggerimenti per operare la revisione del proprio opuscolo informativo.

I quattro autori dell'opuscolo che state leggendo furono invitati all'incontro. Il Consiglio Nazionale della Salute Danese non prestò attenzione alle nostre osservazioni pubblicando un opuscolo rivisitato che ci sembrò contenesse gravi errori (1). A questo punto decidemmo di scrivere un nostro opuscolo, pubblicato

nel 2008, dopo averlo sottoposto a verifica sia tra gli operatori sanitari e che tra i profani.

Poiché l'opuscolo ufficiale in uso nel Regno Unito era fuorviante tanto quanto quello pubblicato dal Consiglio Nazionale della Salute Danese, e poiché gli operatori inglesi si sono mostrati ugualmente restii agli argomenti sostenuti dal Centro Cochrane Nordico, come del resto il Consiglio danese, abbiamo pensato di scrivere un articolo che riguardava esclusivamente le carenze dell'opuscolo inglese. Nel 2009 abbiamo pubblicato le nostre osservazioni nel *British Medical Journal*, insieme ad una traduzione del nostro opuscolo (3).

Il *Center for Medical Consumers* degli Stati Uniti (Centro per i consumatori in ambito medico) ha dichiarato che il nostro opuscolo può considerarsi "il primo esempio di informazione onesta sulla mammografia per le donne, scritta da professionisti in ambito sanitario" (1). Crediamo che questo sia il motivo per cui molte persone si sono rese disponibili a tradurre questo opuscolo in altre lingue, tanto che oggi si può trovare in 13 lingue.

Le informazioni che le donne ricevono quando vengono invitate a partecipare allo screening mammografico sono insufficienti, di parte ed errate (1-3). Le lettere di invito sottolineano i benefici dello screening, ma non riportano il numero di donne sane che incorreranno in danni molto gravi quali l'eccesso di diagnosi e l'eccesso di cure.

Quando le donne vengono invitate tramite lettera a partecipare allo screening mammografico, di solito l'invito contiene anche un appuntamento per effettuare l'esame. Questa procedura esercita una certa pressione sulle donne e in questo modo la loro partecipazione diventa meno volontaria. In alcuni paesi, vengono contattate anche telefonicamente ed incoraggiate a partecipare, atteggiamento quest'ultimo che potrebbe risultare coercitivo.

Le informazioni reperibili in internet, ad esempio sui siti web dei gruppi di sostegno per malati di tumore, spesso omettono di riportare i danni più gravi. Oppure tali aspetti vengono descritti come benefici. Ad esempio, viene detto che lo screening riduce il rischio che una donna affetta da tumore ha di perdere il seno (1). Questo non è vero. A causa dell'eccesso di diagnosi e di cure, lo screening aumenta il rischio di mastectomia.

Per ulteriori informazioni in merito vi consigliamo di consultare i seguenti siti web:

- il National Breast Cancer Coalition (www.stopbreastcancer.org), i cui membri sono soprattutto donne affette da tumore al seno, e
- il *Center for Medical Consumers* (Centro per i Consumatori in ambito medico) (www.medicalconsumers.org).

Questo opuscolo offre informazioni necessarie e di base sui benefici e sui danni dello screening con la mammografia, in modo da consentire alla donna - insieme alla sua famiglia e se vuole al suo medico - di prendere una decisione libera e informata in merito alla partecipazione allo screening mammografico.

L'opuscolo è disponibile su sito: www.cochrane.dk e www.screening.dk. Le vostre osservazioni e critiche sono benvenute; potete scriverci a general@cochrane.dk.

Bibliografia

1. Gøtzsche PC. Mammography screening: truth, lies and controversy. London: Radcliffe Publishing; 2012.
2. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Content of invitations to publicly funded screening mammography. *BMJ* 2006;332:538-41.
3. Gøtzsche P, Hartling OJ, Nielsen M, et al. Breast screening: the facts - or maybe not. *BMJ* 2009;338:446-8.
4. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. *BMJ* 2004;328:148-51.
5. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD001877 (available at www.cochrane.dk).
6. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341:973–8.
7. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.
8. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(5 Part 1):347–60.
9. Jørgensen KJ, Keen JD, Gøtzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology* 2011;260:621-6.
10. Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ* 2010;340:c1241.
11. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010;341:c3620.
12. Autier P, Boniol M, Gavin A, et al. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011;343:d4411.
13. Bleyer A. US breast cancer mortality is consistent with European data. *BMJ* 2011;343:d5630.

14. Burton RC, Bell RJ, Thiagarajah G, et al. Adjuvant therapy, not mammographic screening, accounts for most of the observed breast cancer specific mortality reductions in Australian women since the national screening program began in 1991. *Breast Cancer Res Treat*. Epub 2011 Sep 29.
15. Autier P, Boniol M, Middleton R, et al. Advanced breast cancer incidence following population based mammographic screening. *Ann Oncol* 2011;20 Jan [Epub ahead of print].
16. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009;339:b2587.
17. Jørgensen KJ, Zahl P-H, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark: a comparative study. *BMC Women's Health* 2009;9:36.
18. Zahl PH, Gøtzsche PC, Mæhlen J. Natural history of breast cancers detected in the Swedish mammography screening program; a cohort study. *Lancet Oncol* 2011 Oct 11 [Epub ahead of print].
19. Suhrke P, Mæhlen J, Schlichting E, et al. Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: comparative analysis of cancer registry data. *BMJ* 2011;343:d4692.
20. NHS cancer screening programmes. BASO Breast Audit 1999/2000. www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications.html (accessed Dec 12, 2001).
21. Brodersen J. Measuring psychosocial consequences of false-positive screening results - breast cancer as an example (PhD thesis). Department of General Practice, Institute of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen. *Månedsskrift for Praktisk Lægegering* 2006 (ISBN 87-88638-36-7).
22. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, et al. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998;338:1089–96.
23. Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004;101:1501-7.
24. Njor SH, Olsen AH, Schwartz W, et al. Predicting the risk of a false-positive test for women following a mammography screening programme. *J Med Screen* 2007;14:94-7.

25. Armstrong K, Moye E, Williams S, et al. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:516-26.

Altra documentazione rilevante:

Welch H. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley: University of California Press; 2004.

Vainio H, Bianchini F. *IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol 7: Breast Cancer Screening*. Lyon: IARC Press, 2002 (written by a working group under WHO).

Ulteriori informazioni possono essere ottenute dal proprio medico