

**STRATÉGIES DE DÉPISTAGE
DU CANCER DU SEIN**

Hajer Skhiri, Nadia Ben Mansour, Mohamed Hsairi ⁽¹⁾

RÉSUMÉ

Le cancer du sein demeure un problème majeur de santé publique ; il existe une prise de conscience de l'intérêt de mise en place de mesures de lutte pour améliorer son pronostic et réduire son risque. Il est de loin le cancer le plus fréquent chez les femmes.

Le dépistage de masse par mammographie est la seule forme de dépistage qui a fait ses preuves d'efficacité dans les pays occidentaux. Cependant, l'efficacité de ce programme varie selon les pays et elle mérite d'être évaluée.

L'objectif de ce travail consiste effectuer une mise au point actualisée sur les stratégies de détection précoce du cancer du sein, dans le but d'identifier quelle serait celle qui serait la mieux appropriée en Tunisie.

Les principales méthodes de détection précoce du cancer du sein sont l'examen clinique des seins et la mammographie.

Concernant l'examen clinique des seins, très peu d'études dans la littérature, ont mis en évidence l'efficacité de l'ECS dans la réduction de la mortalité par cancer du sein. Toutefois, la grande majorité des études effectuées visant à évaluer l'efficacité de l'ECS ont été menées dans les pays occidentaux dans lesquels la taille des tumeurs est relativement faible. Certaines études menées notamment en Inde et en Malaisie ont pu mettre en évidence une réduction de la mortalité par cancer du sein grâce à l'examen clinique des seins, à travers une réduction de la taille tumorale.

1) Correspondance : Mohamed HSAIRI, Institut National de la Santé Publique, 5-7 Rue Khartoum-1002, Tunis. Tunisie

S'agissant de la mammographie, plusieurs essais cliniques menés dans les pays occidentaux ont mis en évidence une réduction de la mortalité par cancer du sein, variant entre 20% et 30%, chez les femmes âgées de 50-69 ans. Cependant, la réduction de la mortalité par cancer du sein dans ces pays n'était pas aussi évidente. On reproche également à cette stratégie un sur diagnostic et un sur traitement. Cependant, en l'absence d'une meilleure alternative, le dépistage par mammographie devrait continuer, et ceci en dépit du coût élevé et des inconvénients de ces programmes de dépistage, notamment en matière de sur diagnostic et de sur traitement.

En conclusion, le choix pour la détection précoce entre l'examen clinique des seins et la mammographie dépend du contexte épidémiologique et des moyens mobilisables. Certes, la mammographie demeure en dépit de son coût élevé, du risque de sur diagnostic et de sur traitement la méthode de choix ; cependant, dans les pays en développement caractérisés par un manque de ressources et un diagnostic trop tardif, l'examen clinique trouve pleinement sa place.

Mots clés : cancer du sein, dépistage, examen clinique, mammographie.

INTRODUCTION

Le cancer du sein demeure un problème majeur de santé publique ; il existe une prise de conscience de l'intérêt de mise en place de mesures de lutte pour améliorer son pronostic et réduire son risque. Il est de loin le cancer le plus fréquent chez les femmes ; on estime à environ 1,38 million le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués en 2008 (23% de tous les cancers). Il est aujourd'hui le cancer le plus fréquent tant dans les régions développées et en développement. Les taux d'incidence varient de 19,3 pour 100.000 femmes en Afrique de l'Est à 89,7 pour 100.000 femmes en Europe occidentale, et sont plus élevés (plus de 80 pour 100.000) dans les régions développées du monde (sauf au Japon) ; par contre des taux plus faibles (moins de 40 pour 100.000) sont enregistrés dans la plupart des pays en développement (1).

En raison de l'amélioration du pronostic de ce cancer et par conséquent une meilleure survie, les taux de mortalité par cancer du sein sont moins élevés que les niveaux d'incidence (environ 19.6 pour 100.000). Cependant, le cancer du sein demeure encore la principale

cause de décès par cancer chez les femmes aussi bien dans les pays développés que les pays en développement.

En Tunisie, le cancer du sein est le premier cancer féminin. Il représente 33% des cancers de la femme avec environ 1600 nouveaux cas/an. L'incidence brute se situe autour de 32.3/100 000 et l'incidence standardisée autour de 31.8/100 000. Ce cancer demeure relativement fréquent chez la femme jeune, âgée de moins de 35 ans (7%) (2), en dépit d'une baisse de cette proportion par rapport à la période 1994-1998(10%).

Le diamètre clinique moyen de découverte du cancer du sein est environ 5 cm ; les proportions d'extension locale, régionale et à distance sont respectivement 30.9%, 50.0% et 15.8%(2).

Le dépistage de masse par mammographie est la seule forme de dépistage qui a fait ses preuves d'efficacité dans les pays occidentaux. Cependant, l'efficacité de ce programme varie selon les pays et elle mérite d'être évaluée.

Nous nous proposons dans ce document de faire une revue des stratégies de détection précoce du cancer du sein dans le monde et en Tunisie.

Méthodes de détection précoce du cancer du sein

Le terme détection précoce (« early detection) en anglais englobe le dépistage et le diagnostic précoce. Le dépistage du cancer du sein s'adresse à des femmes asymptomatiques ; alors que le diagnostic précoce concerne les femmes qui perçoivent des symptômes les amenant à recourir aux soins. Les outils utilisés pour cette détection précoce sont la mammographie, l'examen clinique des seins (ECS) et l'auto examen des seins. Il est évident que l'examen clinique des seins peut être considéré comme outil de dépistage s'il s'adresse à des femmes asymptomatiques.

Il existe trois types de dépistage i) le dépistage individuel ou opportuniste, qui signifie que les femmes consultent spontanément et à titre individuel pour bénéficier d'un dépistage. ii) le dépistage catégoriel, qui cible uniquement un groupe de femmes, par exemple les employées de la caisse nationale d'assurance maladie. iii) le dépistage de masse organisé, qui s'adresse à toutes les femmes ciblées par le dépistage, et qui procède en général par des invitations individuelles et périodiques. Ce dernier est le plus souvent utilisé dans les programmes de dépistage du cancer du sein.

Efficacité des méthodes de détection précoce du cancer du sein

1- Détection précoce par l'examen clinique et l'auto examen des seins

Dans la littérature, très peu d'études ont mis en évidence l'efficacité de l'ECS dans la réduction de la mortalité par cancer du sein. Toutefois, la grande majorité des études effectuées visant à évaluer l'efficacité de l'ECS ont été menées dans les pays occidentaux dans lesquels la taille des tumeurs est relativement faible. Dans les pays en développement, et selon une étude indienne (3), les auteurs ont réalisé une simulation et ont rapporté que chez les femmes indiennes âgées entre 40 et 60 ans, la détection précoce du cancer du sein basée sur l'examen clinique des seins auraient le même impact sur la baisse de la mortalité par ce cancer qu'un programme de dépistage de masse par mammographie. Une expérience pilote (4) menée en Malaisie dans une région de deux millions d'habitants appelée SARAWAK dans laquelle le cancer du sein est souvent diagnostiqué assez tardivement. Cette expérience a consisté en une formation du personnel infirmier appartenant à 154 dispensaires et 18 hôpitaux, de circonscription, en matière d'examen clinique des seins et un apprentissage des femmes à l'auto examen. Le personnel infirmier a été invité à sensibiliser les femmes à la détection précoce du cancer du sein, à l'occasion des visites pré et post natales. Les résultats étaient assez encourageants au niveau de la réduction de la taille tumorale ; c'est ainsi que la proportion des tumeurs à un stade avancé a été réduite de moitié en 4 ans. Les raisons de ce succès sont i) une meilleure prise de conscience du public et des professionnels de la santé du problème du cancer du sein, ii) une meilleure interaction entre la population et les professionnels de la santé, en particulier dans les régions éloignées. iii) une meilleure organisation, en particulier au niveau de l'orientation /recours des femmes. Iv) le faible coût 10 000 \$ (poster, brochure, etc.).

Quant à l'auto examen des seins, il n'a pas fait preuve d'efficacité en matière de réduction de la mortalité (5). Les femmes pratiquant cette méthode en l'absence d'examen clinique des seins ou de mammographie de dépistage, devraient être informées du manque d'efficacité de cette méthode.

Dans tous les cas, l'ECS garde entièrement sa place même dans la situation où un dépistage de masse par mammographie est instauré. En effet, d'une part, l'ECS doit toujours précéder l'examen

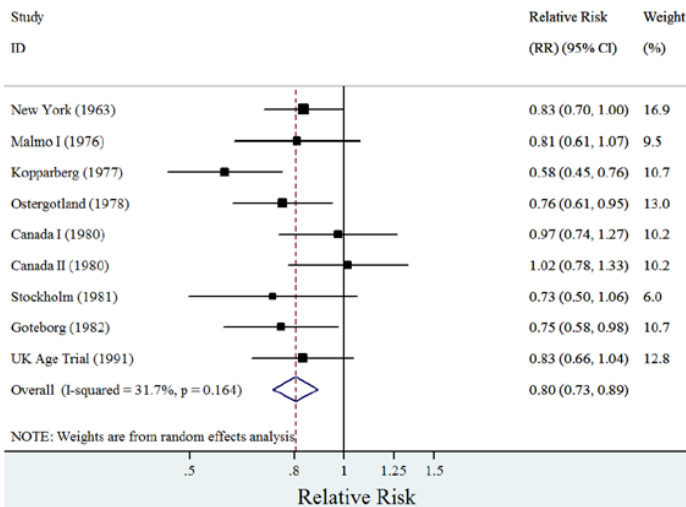
radiologique, et d'autre part, l'ECS permet de détecter les cancers d'intervalle.

2- Dépistage par mammographie

L'utilisation de la mammographie dans le dépistage du cancer a suscité beaucoup d'études et de débat. Jusqu'à présent, aucun test de dépistage n'a jamais été aussi soigneusement étudié que la mammographie de dépistage. Au cours des 50 dernières années, plus de 600.000 femmes ont participé à 10 essais randomisés, chacune impliquant environ 10 ans de suivi. En dépit de cet effort de recherche extraordinaire, le dépistage mammographique continue d'être l'une des questions les plus controversées dans la communauté médicale.

2.1- Résultats des essais cliniques

Onze essais randomisés ont été entrepris et signalé (New York HIP, Malmö I et II, suédoise des deux départements (Kopparberg et Östergötland), Canada I et II, Stockholm, Göteborg, Royaume-Uni, et d'Edimbourg. Trois autres essais randomisés sont mentionnés dans la Cochrane Review réalisée par Gøtzscheen 2011(6); toutefois, ces essais ne s'étaient pas limités à l'évaluation de l'efficacité de la mammographie ; mais se sont intéressés à des interventions multiples.



Meta-analysis of the breast cancer screening trials: relative risk (RR) of breast cancer mortality after 13 years of follow-up. Adapted from the Cochrane Review (Gøtzsche 2011).

Cette étude de méta analyse a mis en évidence un risque relatif global, en comparant les femmes ayant bénéficié du dépistage par rapport à des femmes témoins de 0,80 (intervalle de confiance 95% 0,73 à 0,89). Ainsi, la réduction du risque relatif de mortalité par cancer du sein dans les groupes invités au dépistage est estimée à 20% (95% IC 11% à 27%) (6).

Ces résultats concordent avec ceux d'autres méta-analyses des essais de dépistage du cancer du sein. Le Groupe de travail américain (7) a estimé les risques relatifs de mortalité par cancer du sein à 0,86 (IC 95% de 0,75 à 0,99) pour les femmes âgées de 50-59 ans, et à 0,68 (IC 95% de 0,54 à 0,87) pour celles âgées de 60-69 ans. Ce qui correspond à des réductions du risque relatif de 14% et 32% respectivement, avec une moyenne inverse de la variance pondérée de 19%. Le Groupe d'étude canadien (8) a rapporté une estimation du risque relatif de mortalité par cancer du sein de 0,79 (IC95% de 0,68 à 0,90) pour les femmes âgées de 50-69 ans, soit une réduction du risque relatif de 21%. Une étude réalisée par Duffy (9) a rapporté un risque relatif global de 0,79 (IC 95% 0,73 à 0,86), soit une réduction de la mortalité par cancer du sein de 21%.

Ainsi, tous ces résultats convergent vers une réduction de la mortalité par cancer du sein, liée au dépistage par mammographie d'environ 20%, notamment chez les femmes âgées de 50-69 ans.

Concernant les femmes âgées de 40-49 ans, le bénéfice du dépistage par mammographie n'est pas évident. De nombreux arguments ont été rapportés par les différents auteurs pour expliquer ce résultat :

- La réduction de mortalité assez tardive, car ces essais sont individuellement significatifs après 12 ans de suivi, à travers les essais suédois de Malmb et de Gdtèborg(10).

- La sensibilité de la mammographie. La forte densité du sein chez les femmes de moins de 50 ans abaisse la sensibilité de la mammographie. Une seconde incidence augmente la sensibilité de la mammographie en la faisant passer de 60 à 70 % à 81% (11). Toutefois, les mammographes récents présentent une meilleure sensibilité.

- La cinétique tumorale. D'une part, les tumeurs des femmes jeunes sont souvent de nature hétérogène, avec des contingents cellulaires à potentiel de croissance variable d'où une progression tumorale plus rapide. (12).

- D'autre part, le taux élevé de carcinomes intracanalaires in situ chez les 40 - 49 ans par rapport aux plus de 50 ans et leur lente progression vers un cancer invasif nécessitent un temps plus long pour produire une différence de mortalité entre les femmes dépistées et les non dépistées (13).

2.2 –Impact sur la baisse de la mortalité par cancer du sein

Les résultats des essais cliniques randomisés sont valables dans les conditions expérimentales ; la question qui se pose : qu'en est-il en réalité pour ce qui est de la baisse de la mortalité par cancer du sein dans les pays qui ont mis en place des programmes consistants de dépistage du cancer du sein par mammographie. Parallèlement, une baisse de la mortalité par cancer du sein a été enregistrée dans les pays d'Amérique du Nord, en Australie, et la plupart des pays nordiques et de l'Europe occidentale (14, 15,16). Cependant, après plus de 20ans de dépistage intensif par mammographie dans certains de ces pays, il est encore difficile de déterminer dans quelle mesure la réduction observée de la mortalité peut être attribuée à la détection précoce du cancer du sein ou de l'amélioration de la prise en charge(17,18). Cette difficulté découle des limites de la plupart des études d'observation et de modélisation pour mesurer l'effet propre de la détection précoce, du traitement et l'efficacité du système de santé dans la baisse de la mortalité(19). Une analyse rétrospective a utilisé un moyen original pour vérifier cette assertion et essayer de faire la part des choses. Les auteurs ont apparié des pays voisins ayant le même type de système de soins et de facteurs de risque, mais où la systématisation du dépistage était instituée à plusieurs années de distance. Ont été ainsi appariées l'Irlande du Nord (Royaume Uni) et la République d'Irlande, la Hollande et la Belgique, enfin la Suède et la Norvège.

De 1989 à 2006, les décès par cancer du sein ont diminué de 29 % au Royaume Uni et de 25 % en République d'Irlande. Cependant, le programme de dépistage du cancer du sein est plus récent en République d'Irlande, datant de l'année 2000 et atteignant 78 % de couverture en 2008 (20); alors qu'au Royaume Uni, le dépistage systématique date des années 90 et la couverture se maintient autour de 75 % depuis 1995(21).

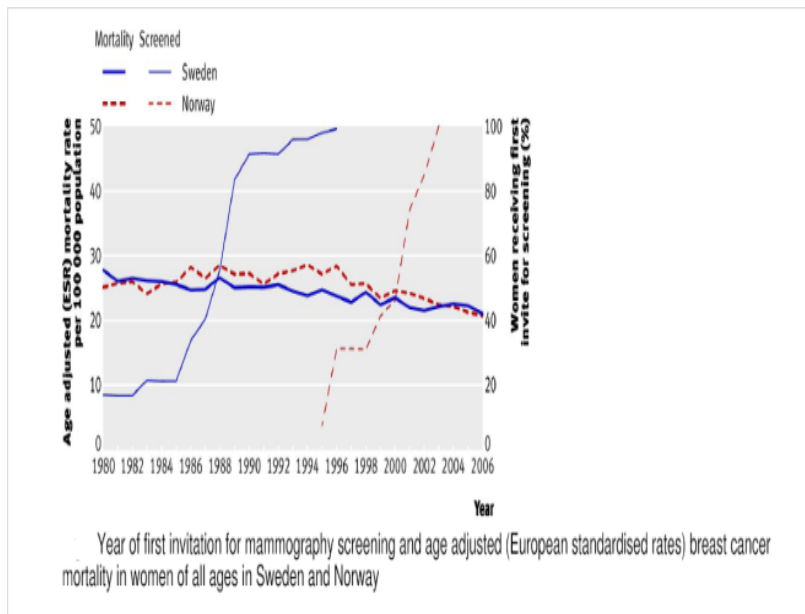
En Hollande, le programme de dépistage a démarré en 1989 et a atteint sa vitesse de croisière en 1997, avec une couverture se

Zoom sur les structures du ministère de la santé

situant aux alentours de 79 % (22,23). Entre 1989 et 2006, les décès par cancer du sein baissent de 25 %. De l'autre côté, en Belgique, le dépistage était de type opportuniste jusqu'en 2001 et le programme mis en place ensuite atteindra un taux de participation relativement faible, de 59 % en 2005 (24). Aux Pays-Bas, la réduction globale la mortalité par cancer du sein de 1989 à 2006 a été légèrement supérieure à celle de la Belgique (25,0% contre 19,9%) mais ne diffère pas sensiblement de la Flandre (25,0% contre 24,6%).

Au Suède, un programme de dépistage a été mis en place en 1986 et atteint une couverture maximale en 1997 (25); alors que chez les voisins Norvégiens le dépistage systématique s'est mis en place seulement en 1996 (26). La diminution de la mortalité était de 16 % en Suède et de 24,1 % en Norvège (27).

Ces résultats concordants entre pays voisins au niveau de la baisse de la mortalité par cancer du sein, contrastent selon l'intensité des programmes de dépistage de ce cancer. Ces résultats ont soulevé l'hypothèse du rôle mineur du dépistage du cancer du sein par mammographie dans la baisse de la mortalité, et ce sont plutôt les progrès thérapeutiques et l'efficacité accrue des différents systèmes de soins qui seraient les explications plus probables de cette baisse.



Deux nouveaux rapports sur l'évaluation du dépistage par mammographie en Suède qui ont mis en évidence des résultats négatifs pour un programme qui a débuté en 1974.

Les plus fortes réductions de la mortalité ont été observées chez les femmes âgées de moins de 50 ans, indépendamment de la mammographie de dépistage dans ce groupe d'âge. La réduction de la mortalité importante chez les femmes âgées 70 ans et plus aux Pays-Bas a été interprétée comme la preuve de l'efficacité du dépistage (28). Cependant, des réductions similaires ont été observées en Norvège et en République d'Irlande, et la réduction de la mortalité dans ces pays ne pouvait pas être attribuée au dépistage. Il est probable que les différences en matière de réduction de la mortalité chez les femmes âgées peuvent être dues à des différences entre les pays de l'intensité des efforts en matière de diagnostic et prise en charge (29, 30, 31).

Ces résultats concordent avec ceux de certaines études épidémiologiques récentes qui ont révélé que la baisse de la mortalité par cancer du sein n'est pas aussi évidente qu'on ne le pensait. Il s'agit notamment des rapports d'évaluation des programmes nationaux de dépistage dans en Norvège (32, 33), aux Pays-Bas et au Suède (34).

En guise de conclusion, une proportion importante de la réduction de la mortalité après 1990 pourrait être attribuée au dépistage par mammographie. L'amélioration des traitements et l'efficacité des systèmes de soins de santé auraient une part dans cette baisse de la mortalité (35, 36, 37, 38, 39).

Ces résultats nous devraient ils nous amener à décourager les patients de participer aux programmes de dépistage (40). Cependant, en l'absence d'une meilleure alternative, le dépistage par mammographie devrait continuer, et ceci en dépit du coût et des inconvénients de ces programmes de dépistage, notamment en matière de sur diagnostic et de sur traitement.

CONCLUSION

Le cancer du sein demeure un problème majeur de santé publique aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement. La lutte contre ce cancer se base sur la détection précoce et un traitement adéquat. Le choix pour la détection précoce

entre l'examen clinique des seins et la mammographie dépend du contexte épidémiologique et des moyens mobilisables.

Certes, la mammographie demeure en dépit de son coût élevé, du risque de sur diagnostic et de sur traitement la méthode de choix ; cependant, dans les pays en développement caractérisés par un manque de ressources et un diagnostic trop tardif, l'examen clinique trouve pleinement sa place.

RÉFÉRENCES

- 1- Centre International de recherche sur le cancer - Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>
- 2- Ben Abdallah M. Registre des cancers Nord Tunisie – 2004-2006. Tunis, Institut Salah Azaiez, 2012 :132p.
- 3- Quirine Lamberts Okonkwo, Gerrit Draisma, Arno der Kinderen, Martin L. Brown, Harry J. de Koning Breast Cancer Screening Policies in Developing Countries: A Cost-effectiveness Analysis for India. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1290-1300
- 4- Devi BC, Tang TS, Corbex M. Reducing by half the percentage of late-stage presentation for breast and cervix cancer over 4 years: a pilot study of clinical downstaging in Sarawak, Malaysia. *Annals of Oncology* 2007; 18 : 1172-1176.
- 5- David B. Thomas, Dao Li Gao, Roberta M. Ray, Wen Wan Wang, Charlene J. Allison, Fan Liang Chen, Peggy Porter, Yong Wei Hu, Guan Lin Zhao, Lei Da Pan, Wenjin Li, Chunyuan Wu, Zakia Coriaty, Ilonka Evans, Ming Gang Lin, Helge Stalsberg, Steven G. Self. Randomized Trial of Breast Self-Examination in Shanghai: Final Results. *Journal of the National Cancer Institute*, 2002; 94.
- 6- Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(1):CD001877.
- 7- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 151 : 727-37
- 8- Canadian Task Force on Preventive Health Care, Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years, *Can Med Association J*. 2011;183;1991-2001

- 9- Yen AM, Duffy SW, Chen TH, Chen LS, Chiu SY, Fann JC, et al. Long-term incidence of breast cancer by trial arm in one county of the Swedish Two-County Trial of mammographic screening. *Cancer* 2012. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.27580/pdf>
- 10- Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. The Gothenburg breast screening trial. First results on mortality, incidence and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997; 80:2091-9.
- 11- Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 1996; 276: 33-8.
- 12- Tabar L, Fagerberg G, Chen HH et al. Efficacy of breast cancer screening by age: new results from the Swedish two-county trial. *Cancer* 1995; 75: 2507-17.
- 13- Smart CR, Hendrick RE, Rutledge J, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 1995; 75:1619-26.
- 14- Autier P, Boniol M, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between thirty European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010;341:c3620.
- 15- Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 2008;19:1187-94.
- 16- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- 17- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784-92.
- 18- Jones AL. Reduction in mortality from breast cancer: screening and increased use of adjuvants are responsible—adjuvants more so. *BMJ* 2005;330:205-6.
- 19- International Agency for Research on Cancer. IARC/WHO handbooks of cancer prevention. vol 7: breast cancer screening. IARC Press, 2002.
- 20- BreastCheck-The National Breast Screening Programme. Programme report 2008/09. Irish National Cancer Screening Service Ireland, 2009.

- 21- HSC Public Health Agency. NI cancer screening programmes. 2011. www.cancerscreening.n-i.nhs.uk/statistics/.
- 22- Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL, de Koning HJ. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004;91:861-7.
- 23- National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. NETB interim report 2007. Main results of breast cancer screening programme in The Netherlands. NETB, 2007.
- 24- Vandenbroucke A, Bourdon C. Breast cancer screening programmes- results of studies in foreign countries-situation in Belgium. *Eur J Cancer Prev* 1993;2:269-74.
- 25- Olsson S, Andersson I, Karlberg I, Bjurstam N, Frodis E, Håkansson S. Implementation of service screening with mammography in Sweden: from pilot study to nationwide programme. *J Med Screen* 2000;7:14-8.
- 26- Hofvind S, Geller B, Vacek PM, Thoresen S, Skaane P. Using the European guidelines to evaluate the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Eur J Epidemiol* 2007;22:447-55.
- 27- 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.
- 28- Otten JD, Broeders MJM, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek ALM. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer* 2008;123:1929-34.
- 29- Siebel MF, Muss HB. The influence of aging on the early detection, diagnosis, and treatment of breast cancer. *CurrOncol Rep* 2005;7:23-30.
- 30- Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med* 2006;3:e25.
- 31- Bernardi D, Errante D, Galligioni E, Crivellari D, Bianco A, Salvagno L, et al. Treatment of breast cancer in older women. *ActaOncol* 2008;47:187-98.
- 32- Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami H-O. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*.2010;363(13):1203-1210.

- 33- Welch HG. Screening mammography-a long run for a short slide? *N Engl J Med.* 2010;363 :1276-1278.
- 34- vanSchoor G, Moss SM, Otten JD, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer.* 2011;104:910-914.
- 35- Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology.* 2011;260:658-663.
- 36- Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010;363:1203-10.
- 37- Autier P, Héry C, Haukka J, Boniol M, Byrnes G. Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. *J ClinOncol* 2009;27:5919-23.
- 38- Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009;302:1685-92.
- 39- Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Breast cancer mortality in organized mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ* 2010;340:c1241
- 40- Nordic Cochrane Centre. Screening for Breast Cancer with Mammography. Copenhagen, Denmark: Nordic Cochrane Centre; 2012. <http://www.screening.dk>.