

STAND VAN ZAKEN

Effecten van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker

André L.M. Verbeek, Mireille J.M. Broeders, Suzie J. Otto, Jacques Fracheboud, J.D.M. (Hans) Otten, Roland Holland, G.J. (Ard) den Heeten en Harry J. de Koning

Jaarlijks ondergaan in Nederland circa 900.000 vrouwen in de leeftijd van 50-75 jaar een mammografie in het kader van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Hierbij worden meer dan 5000 mammacarcinomen ontdekt (0,6% van de gescreende vrouwen); van deze maligniteiten bevindt 70% zich in een stadium < II, wat prognostisch gunstig is.

Door vroege ontdekking en behandeling van het mammacarcinoom is de kans op overlijden voor vrouwen die deelnemen aan het bevolkingsonderzoek de helft lager dan voor vrouwen die zich niet laten screenen.

De keerzijde van het bevolkingsonderzoek is dat deelnemers relatief vaak naar een ziekenhuis worden verwezen voor aanvullende diagnostiek (circa 2%), terwijl bij 70% van hen uiteindelijk geen sprake is van kanker.

De positief voorspellende waarde van het bevolkingsonderzoek is 30%.

Vroege ontdekking leidt ook tot overdiagnostiek bij patiënten met mammacarcinomen die zonder screening nimmer klinisch manifest zouden worden. Op basis van computersimulaties wordt geschat dat in Nederland overdiagnostiek plaatsvindt bij 9% van de patiënten bij wie door het bevolkingsonderzoek een mammacarcinoom is vastgesteld.

In de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw zijn verscheidene RCT's uitgevoerd om te zien of periodieke mammografische screening leidt tot verminderde borstkankersterfte. Deze studies lieten een mortaliteitsreductie zien van 25-30%. Dit was voor diverse landen aanleiding om met grootschalig bevolkingsonderzoek te beginnen. Studies op populatieniveau naar deze vaak centraal georganiseerde screening, zogenoemde 'service screening', tonen een afname van de borstkankersterfte die vergelijkbaar is met de eerdere RCT's.¹

Het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker is inmiddels 2 decennia operationeel. De huidige doelpopulatie omvat 2,5 miljoen vrouwen in de leeftijd van 50-75 jaar. Deze vrouwen ontvangen elke 2 jaar een uitnodiging voor mammografisch screeningsonderzoek in 1 van de 64 regionale onderzoeksbussen of op een enkele vaste locatie.

In 2009 ondergingen 911.441 vrouwen een mammografie in het kader van het bevolkingsonderzoek.² Op basis van de uitslag kregen 17.413 (1,9%) vrouwen een verwijzingsadvies voor aanvullend onderzoek op een mammopoli. In totaal werden 5198 mammacarcinomen ontdekt (0,6%); daarmee is de positief voorspellende waarde van de screeningsmammografie 30% (5198/17413). Van de ont-

UMC St Radboud, Department for Health Evidence, Nijmegen.

Prof.dr. A.L.M. Verbeek, klinisch epidemioloog;

dr. M.J.M. Broeders (tevens: Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek, Nijmegen) en dr. J.D.M. Otten, epidemiologen.

Erasmus MC, afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg, Rotterdam.

Dr. S.J. Otto, onderzoeker; drs. J. Fracheboud, arts;

prof.dr. H.J. de Koning, arts-epidemioloog.

Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek, Nijmegen.

Prof.dr. R. Holland, patholoog; prof.dr. G.J. den Heeten, radioloog.

Contactpersoon: prof.dr. A.L.M. Verbeek (a.verbeek@ebh.umcn.nl)

dekte tumoren blijkt 17% een ductaal carcinoma in situ (DCIS) en 53% een invasief mammacarcinoom met een diameter ≤ 20 mm en zonder lymfekliermetastasen. Anders gezegd bevindt 70% van de borsttumoren zich nog in een vroeg, prognostisch gunstig stadium.

De vraag is nu in welke mate de kans om aan borstkanker te overlijden lager wordt door het screeningsonderzoek. Een geëigende methode om dit te bestuderen is het patiënt-controleonderzoek, ook wel 'case-referent'-studie genoemd. Op www.ntvg.nl (zoeken op A5218) is hierover aanvullende informatie te vinden.

LITERAATUURSTUDIE

Wij deden een literatuurstudie in PubMed naar patiënt-controleonderzoeken die vanaf 2000 in Nederland en in andere landen zijn verricht en die het effect van mammografische screening op borstkankersterfte onderzochten. Hiervoor werd de volgende zoekstrategie gebruikt: ("mass screening"[Mesh] OR "mammography screening") AND ("case-control studies"[Mesh] OR "case-referent" OR "case-control") AND ("breast neoplasms/epidemiology"[Mesh] OR "breast cancer").

De zoekactie resulteerde in 281 studies. Hiervan werden de titels, en zo nodig ook de abstracts, op relevantie beoordeeld. Uiteindelijk resteerden er 10 studies die de effectiviteit van mammografische screening als expliciete vraagstelling hadden.

In tabel 1 staan de resultaten van de patiënt-controleonderzoeken die vanaf 2000 zijn gepubliceerd.³⁻¹² De ver-

schillende studies rapporteren oddsratio's die variëren van 0,30-0,91. Dit betekent dat vrouwen die zich laten screenen via het bevolkingsonderzoek 9-70% minder kans hebben op sterfte door borstkanker dan vrouwen die zich niet laten screenen. Daarbij valt vooral het geringe effect op van 9% uit een Amerikaanse studie. De auteurs geven als voornaamste methodologische verklaring de onregelmatige screeningsfrequentie.¹¹

Om een eerlijke vergelijking te kunnen maken tussen de sterfte door borstkanker van de gescreende en niet-gescreende vrouwen, moeten beide groepen los van het screeningsprogramma dezelfde onderliggende kans hebben op overlijden aan borstkanker. Het feit dat vrouwen zelf mogen bepalen of zij deelnemen aan het bevolkingsonderzoek resulteert in een zekere mate van bias door zelfselectie. Daarom zijn de resultaten in tabel 1 hiervoor gecorrigeerd. De auteurs van een Nederlandse studie uit 2011 geven theoretische en empirische inzichten over de aanwezigheid van eventuele zelfselectie onder de potentiële deelnemers van het screeningsprogramma en de correctie hiervoor.¹³ Zij maakten verder aannemelijk dat het effect van andere confounders zoals leeftijd na correctie gering is.

DISCUSSIE ROND HET BEVOLKINGSONDERZOEK

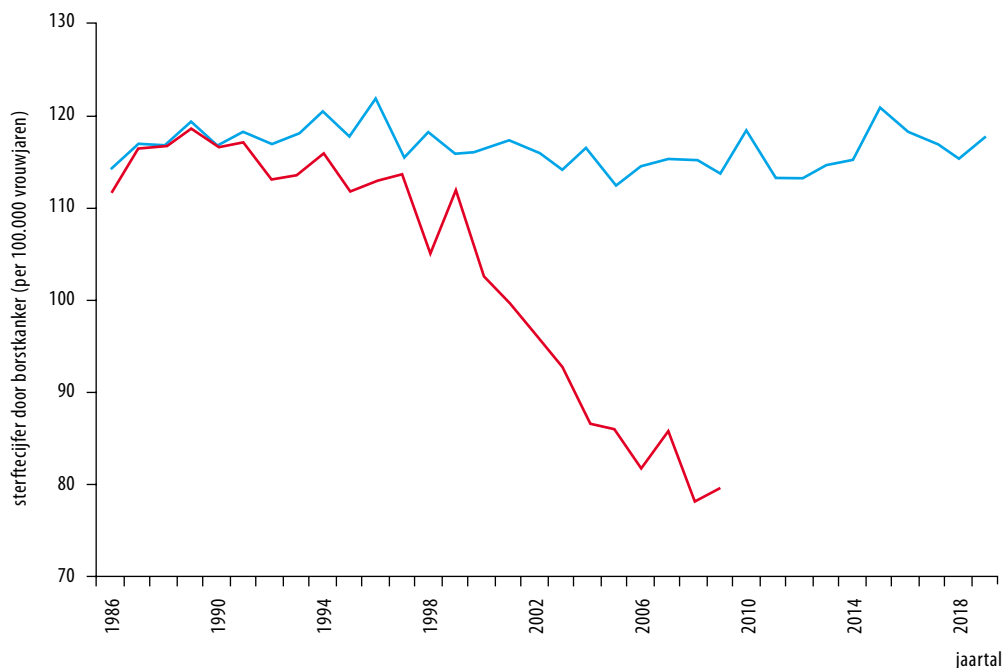
Het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is in menig land onderwerp van discussie. Hoge verwijspersentages, grote aantallen fout-positieve mammografie-uitslagen, overdiagnostiek en intervalkanker worden veelal door

TABEL 1 Resultaten van een literatuurstudie naar patiënt-controleonderzoeken die vanaf 2000 zijn verricht en die het effect van mammografische screening op borstkankersterfte onderzochten

auteur (jaartal)	land	genodigden; n	leeftijd doel-populatie in jaren	opkomst; %	vrouwen overleden aan borstkanker; n	OR (95%-BI)*
Nickson et al. (2012) ³	Australië	NB	50-69	NB	427	0,48 (0,38-0,59)
Otto et al. (2012) ⁴	Nederland	375.000	49-75	76	755	0,51 (0,40-0,66)
Paap et al. (2010) ⁵	Nederland	144.000	50-75	82	118	0,30 (0,14-0,63)
Van Schoor et al. (2011) ⁶	Nederland	40.000	35-80	80	282	0,65 (0,49-0,87)
Puliti et al. (2008) ⁷	Italië	NB	50-69	65	657	0,55 (0,36-0,85)
Allgood et al. (2008) ⁸	Verenigd Koninkrijk	NB	50-70	75	284	0,52 (0,32-0,84)
Roder et al. (2008) ⁹	Australië	NB	20-69	57	491	0,59 (0,47-0,74)
Gabe et al. (2007) ¹⁰	IJsland	NB	40-69	62	226	0,65 (0,39-1,09)
Elmore et al. (2005) ¹¹	Verenigde Staten	NB	40-65	NB	1351	0,91 (0,78-1,07)
Fielder et al. (2004) ¹²	Wales	250.000	50-64	77	419	0,75 (0,49-1,14)

NB = niet bekend.

* Gecorrigeerd voor zelfselectie. Een oddsratio van 0,42 betekent dat vrouwen die zich laten screenen via het bevolkingsonderzoek 58% minder kans hebben op sterfte door borstkanker dan vrouwen die zich niet laten screenen.



FIGUUR 1 Sterftecijfer door borstkanker bij vrouwen in de leeftijd 55-79 jaar in Nederland tussen 1986 en 2009. De bovenste grafieklijn, die globaal horizontaal verloopt, geeft de voorspelde situatie weer als er geen bevolkingsonderzoek naar borstkanker zou zijn. Opvallend is dat het bevolkingsonderzoek naar borstkanker al in 1989 werd ingevoerd, maar dat het effect ervan op het sterftecijfer pas circa 10 jaar na de implementatie waarneembaar is (bron: LETB, 2011).

sceptici aangedragen als argumenten tegen de uitvoer van dergelijke screeningsprogramma's. Er zijn zelfs onderzoekers die beweren dat mammografische screening geen enkel effect heeft.

TRENDSTUDIES

De laatste jaren verschenen in gerenommeerde wetenschappelijke tijdschriften zoals *New England Journal of Medicine*, *Lancet* en *British Medical Journal* trendstudies met de boodschap dat de sterftecijfers door borstkanker niet sporen met de grote effecten die in het verleden zijn gevonden.

In een Noorse studie werd een relatieve mortaliteitsreductie van 10% beschreven in de groep met gescreende vrouwen vergeleken met vrouwen die niet deelnamen aan het bevolkingsonderzoek.¹⁴ De screening droeg op zichzelf slechts voor een derde bij aan de totale afname van de borstkankersterfte; de rest werd geweten aan bewustwording voor snelle diagnostiek en aan verbeterde therapeutische mogelijkheden. Volgens de database van de WHO daalde in 30 Europese landen de borstkankersterfte, ook in landen zonder enige vorm van landelijk georganiseerde service screening en ook bij vrouwen in leeftijdscategorieën die geen uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek ontvangen.^{15,16} Een ecologische studie uit

Denemarken liet na 10 jaar screening zelfs helemaal geen effect zien.¹⁷

De trendstudies hebben echter enkele belangrijke beperkingen: (a) de korte follow-upduur, die in de Noorse studie slechts iets meer dan 2 jaar was; (b) het feit dat de 'steady state'-fase van de screeningsprogramma's op het moment van de trendstudies nog niet was bereikt en (c) het feit dat het onmogelijk is om vast te stellen of vrouwen die aan borstkanker overleden vóór of na uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek al waren gediagnosticeerd. Daarnaast werden onderzoeken die wel een adequate follow-upduur hadden, en waarbij het screeningsprogramma wel effectief was, niet betrokken in de betogen van de auteurs van de verschillende trendstudies.¹⁸⁻²⁰

Illustratief hiervoor is de grafiek van figuur 1 die op basis van gegevens van het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) de waargenomen en voorspelde sterftecijfers door borstkanker bij vrouwen in de leeftijd 55-79 jaar in Nederland toont.² De bovenste grafieklijn, die globaal horizontaal verloopt, geeft de voorspelde situatie weer als er geen bevolkingsonderzoek zou zijn. In het begin van de jaren 90 van de vorige eeuw is er nog nauwelijks een verandering in het sterftecijfer door borstkanker waarneembaar. Afname

van het sterftcijfer wordt pas statistisch significant vanaf het eind van de jaren 90; dit is 7-10 jaar na de geleidelijke invoering van het bevolkingsonderzoek.

HOGE VERWIJSPERCENTAGES EN FOUT-POSITIEVE MAMMOGRAFIE-UITSLAGEN

Met mammografische screening is het mogelijk om borstkanker te ontdekken zonder dat er palpabele afwijkingen of klinische symptomen zijn. Het mammogram kan echter ook benigne afwijkingen tonen die soms moeilijk van een maligniteit te onderscheiden zijn. Dat leidt tot fout-positieve mammografie-uitslagen, met als gevolg dat vrouwen – achteraf gezien – onterecht worden doorverwezen voor aanvullende diagnostiek. Tabel 2 toont een cijfermatig overzicht van de uitkomsten van het Nederlandse bevolkingsonderzoek in 2009 en van een decennium eerder.^{2,21}

Hoge verwijspercentages vormen een belangrijke reden voor de controversie over het nut en het nadeel van mammascreeening.²³ In 2009 werden in Nederland gemiddeld 19 per 1000 gescreeende vrouwen naar het ziekenhuis verwezen voor aanvullende diagnostiek. Circa 9 van deze 19 vrouwen ondergingen invasief onderzoek in de vorm van een weefselbiopt of een naaldbiopsie; bij de overige 10 vrouwen werd de mammografie herhaald, al dan niet in combinatie met echografisch borstsonderzoek. Uiteindelijk bleek er bij 6 van de 19 doorverwezen vrouwen sprake te zijn van borstkanker.

In de periode 1998-2001 was het verwijspercentage aanzienlijk lager dan in 2009 (1,2 vs. 1,9%). De toename van dit percentage in de tijd is het gevolg van een ruimer verwijsbeleid naar aanleiding van een landelijke evaluatiestudie, en van de geleidelijke invoer van de digitale screening.^{2,22} Het percentage vrouwen bij wie een mammacarcinoom wordt gedetecteerd is gestegen – zoals ook werd voorspeld in de landelijke evaluatiestudie – maar slechts van 0,5 naar 0,6%. Tegelijkertijd daalde de positief

voorspellende waarde van de screeningsmammografie van 42 naar 30%: waar eerst bij 7 van de 12 verwezen vrouwen geen carcinoom gevonden werd, is dat nu bij 13 van de 19 het geval.

In de debatten over fout-positieve screeningsuitslagen en over het nut van bevolkingsonderzoek in bredere zin wordt regelmatig met een schuin oog gekeken naar buitenlandse bevindingen. In de Verenigde Staten bijvoorbeeld ligt de nadruk op het voorkómen van fout-negatieve screeningsuitslagen. Daardoor zijn in de VS verwijspercentages van 10-12% per screeningsronde of kalenderjaar normaal, terwijl dit percentage in Nederland 1,9% is en elders in Europa 5%.

OVERDIAGNOSTIEK EN -BEHANDELING

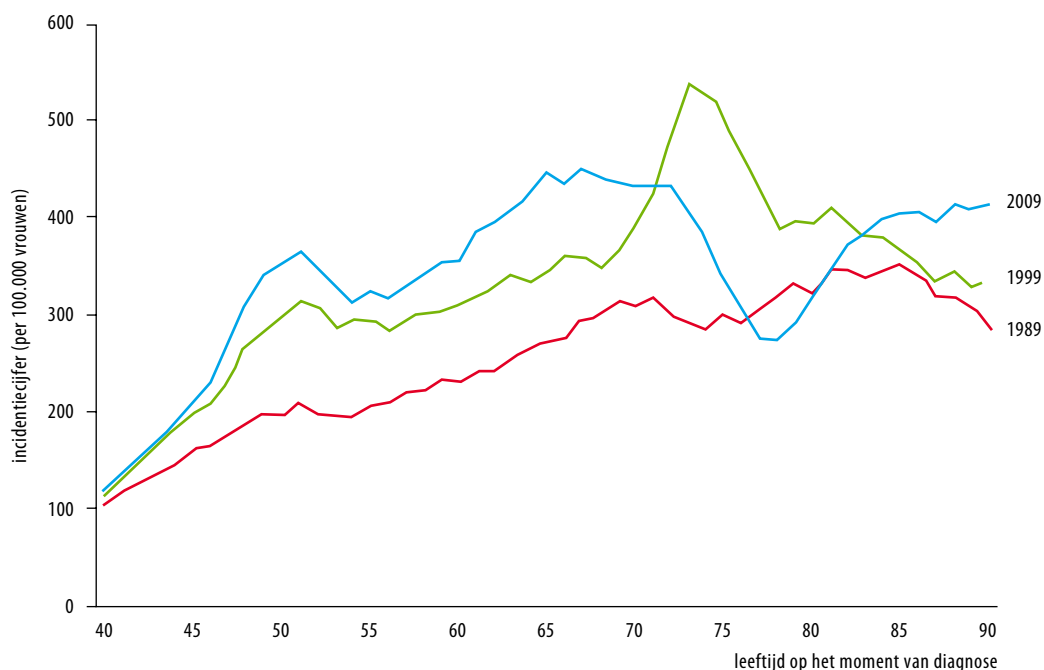
Een ander strijdpunt is het optreden van overdiagnostiek en -behandeling. Overdiagnostiek treedt aan de dag wanneer door mammografische screening tumoren worden gediagnosticeerd die anderszins, dat wil zeggen zonder screening, nimmer klinisch manifest zouden zijn geworden. In sommige publicaties wordt beweerd dat mogelijk sprake is van overdiagnostiek bij meer dan een kwart tot zelfs de helft van de tumoren die bij mammografische screening ontdekt worden.²⁴ De variatie in de omvang van de overdiagnostiek heeft te maken met de ontdekking van het laaggradig DCIS en met concurrerende doodsoorzaken. Van DCIS wordt betwijfeld hoe vaak de afwijking maligne onttaardt. En zeker bij oudere patiënten met borstkanker speelt mee dat zij aan een andere oorzaak dan borstkanker kunnen overlijden. Ook wordt gesuggereerd dat overdiagnostiek optreedt doordat langzaam groeiende tumoren zich makkelijker bij screening laten ontdekken.²⁵

Figuur 2 toont de Nederlandse incidentiecijfers van borstkanker én DCIS bij vrouwen in de leeftijd 40-90 jaar voor 3 verschillende jaren (1989, 1999 en 2009). Op basis van de onderliggende getallen is het 'lifetime' risico op borstkanker voor de Nederlandse vrouw toegenomen van 1 op 12 in 1989, naar 1 op 9 in 1999, tot 1 op 7 in 2009. In de grafieklijn van 2009 is een duidelijke dip zichtbaar voor de vrouwen in de leeftijd van circa 70-85 jaar. Deze dip wordt veroorzaakt door het grote aantal vrouwen bij wie middels het bevolkingsonderzoek al op jongere leeftijd borstkanker werd gediagnosticeerd.

Een berekening van de omvang van overdiagnostiek vraagt nauwgezet epidemiologisch onderzoek, aangevuld met statistische modellering om rekening te kunnen houden met eerdere ontdekking van borstkanker door screening en met concurrerende sterfteoorzaken. Voor Nederland werd de omvang van overdiagnostiek berekend op 9% van het aantal mammacarcinomen dat bij screening werd vastgesteld.²⁵ Dit staat in schril contrast tot de tientallen procenten uit enkele buitenlandse stu-

TABEL 2 Uitkomsten van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland in de periode 1998-2001 en in 2009

kenmerk; %	periode	
	1998-2001	2009
opkomst	78,7	81,5
huisartsverwijzing	1,2	1,9
invasief onderzoek	0,7	0,9
detectie van mammacarcinoom	0,5	0,6
fout-positieve mammografie-uitslag	0,7	1,3
intervalkanker	0,2	0,2



FIGUUR 2 Nederlandse incidentiecijfers van borstkanker én ductaal carcinoma in situ bij vrouwen in de leeftijd 40-90 jaar voor de jaren 1989 (—), 1999 (—) en 2009 (—). Opvallend is de duidelijke dip in de grafieklijn van 2009 en de piek in de lijn van 1999. De piek wordt veroorzaakt doordat vanaf 1999 ook 70-75-jarigen uitgenodigd worden voor het bevolkingsonderzoek. De dip is het gevolg van het grote aantal vrouwen bij wie middels het bevolkingsonderzoek al op jongere leeftijd borstkanker werd gediagnosticeerd (bron: IKN).

dies.²⁴ De methodologische beperkingen van deze studies zijn onvoldoende follow-upduur en de standaardisatie voor leeftijd die de auteurs verkozen boven een benadering middels een longitudinaal cohort.

Overdiagnostiek leidt ook tot overbehandeling. Critici van bevolkingsonderzoek brengen in dit verband naar voren dat bevolkingsonderzoek tot meer borstamputaties zou hebben geleid. In Nederland is zowel het absolute aantal mastectomieën als het aantal mastectomieën per 100.000 vrouwjaren na voltooiing van de landelijke implementatie van het bevolkingsonderzoek voor vrouwen in de leeftijd 50-69 jaar lager komen te liggen dan bij aanvang van het screeningsprogramma.²¹

INTERVALKANKER

Inherent aan periodiek bevolkingsonderzoek is het optreden van intervalkanker: borstkanker dat in het tweejaarlijkse screeningsinterval klinisch manifest wordt. Het gaat hierbij om 2 per 1000 gescreende vrouwen, of in absolute termen ongeveer 1000 vrouwen per screeningsronde (zie tabel 2). Mogelijk is het intervalcarcinoom bij de laatste screeningsronde gemist. Ook kan het zijn dat het carcinoom bij screening nog niet mammografisch te detecteren was, maar dat dit dusdanig snel

groeide dat de vrouw in kwestie het zelf ontdekte, nog voor het eerstvolgende screeningsonderzoek zou plaatsvinden. Verreweg de meeste intervalkankers worden dan ook pas in het tweede jaar na de vorige screeningronde gevonden.

Het Landelijk Evaluatie Team gebruikt de landelijke en regionale aantallen intervalkanker als een belangrijke kwaliteitsindicator van het bevolkingsonderzoek. Met deze gegevens kan men de programmasensitiviteit en de mammografische screeningsensitiviteit berekenen; deze zijn 70 respectievelijk 84%.²¹ Daarnaast visiteert het Landelijk Referentiecentrum Bevolkingsonderzoek met een driejaarlijkse cyclus alle centrale screeningseenheden in Nederland, waarbij de screeningsmammogrammen van intervalkankers en screeningscarcinomen opnieuw worden beoordeeld.

BESCHOUWING

Deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland is hoog (80%). Het blijkt dat de sterfte door borstkanker onder deelnemers de helft lager is dan onder vrouwen die niet meedoen. Naast screening speelt verbetering van de behandeling hierbij een rol. Het pre-

LEERPUNTEN

- Jaarlijks nemen ruim 900.000 vrouwen in de leeftijd 50-75 jaar deel aan het Nederlands bevolkingsonderzoek naar borstkanker.
- In 2009 werd circa 2% van de deelnemers aan het screeningsprogramma doorverwezen voor aanvullende diagnostiek; bij 0,6% van de vrouwen werd uiteindelijk een mammacarcinoom gediagnosticeerd.
- Op basis van gegevens uit 2009 is de positief voorspellende waarde van de screeningsmammografie 30%.
- De kans op overlijden aan borstkanker is bij gescreende vrouwen de helft lager dan bij niet-gescreende vrouwen.
- De discussie rond het bevolkingsonderzoek naar borstkanker gaat met name over hoge verwijspercentages, grote aantallen fout-positieve screeningsuitslagen, intervalkanker en overdiagnostiek; de omvang hiervan is in Nederland relatief beperkt.

cieze aandeel van beide is echter lastig te bepalen. Computermodellen beweren dat 28-65% van de sterftereductie het gevolg is van screening. Voor de Nederlandse situatie wordt de bijdrage van screening geschat op 50%, blijkens studies die rekening houden met de implementatie van chemotherapie en hormonale therapie.²⁶

Naast het gunstige effect van screening moet men ook bedacht zijn op de negatieve aspecten van het screeningsprogramma, zoals de kans op een fout-positieve

screeningsuitslag, intervalkanker en overdiagnostiek. De omvang hiervan is in Nederland echter relatief beperkt, zeker in vergelijking met landen om ons heen.²⁷ Opleiding en certificering van screeningsradiologen en laboranten én de organisatie rond kwaliteitsorganen (visitecommissies) zijn erop gericht de nadelen verder in te perken. Momenteel wordt er ook naar mogelijkheden gekeken om vrouwen jonger dan 50 jaar en vrouwen ouder dan 75 te gaan screenen. Voor de laatste groep wordt gedacht aan risicostratificatie, met name voor vrouwen met een relatief hoge levensverwachting.² Wellicht komen ook postmenopauzale vrouwen met persistente hyperdensiteiten bij mammografisch onderzoek van vrouwen met obesitas of met het metabool syndroom in aanmerking voor een ander screeningsregime dan het huidige tweejaarlijkse schema. Alles valt en staat met juiste informatieverstrekking aan de deelnemende en doorverwezen vrouwen door de betrokken zorgprofessionals.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: formulieren met belangenverklaring zijn beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A5218; klik op 'Belangenverstrengeeling').

Aanvaard op 28 november 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A5218

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Broeders M, Moss S, Nyström L, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:14-25.
- 2 Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB). LETB tussenrapportage 2011: Belangrijkste resultaten 2008-2009 bevolkingsonderzoek borstkanker. Rotterdam/Nijmegen; 2011.
- 3 Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:1479-88.
- 4 Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, et al. Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:66-73.
- 5 Paap E, Holland R, Heeten GJ, et al. A remarkable reduction of breast cancer deaths in screened versus unscreened women: a case-referent study. *Cancer Causes Control.* 2010;21:1569-73.
- 6 Van Schoor G, Moss SM, Otten JD, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer.* 2011;104:910-4.
- 7 Puliti D, Miccinesi G, Collina N, et al. Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer.* 2008;99:423-7.
- 8 Allgood PC, Warwick J, Warren RM, Day NE, Duffy SW. A case-control study of the impact of the East Anglian breast screening programme on breast cancer mortality. *Br J Cancer.* 2008;98:206-9.
- 9 Roder D, Houssami N, Farshid G, et al. Population screening and intensity of screening are associated with reduced breast cancer mortality: evidence of efficacy of mammography screening in Australia. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;108:409-16.
- 10 Gabe R, Tryggvadottir L, Sigfusson BF, Olafsdottir GH, Sigurdsson K, Duffy SW. A case-control study to estimate the impact of the Icelandic population-based mammography screening program on breast cancer death. *Acta Radiol.* 2007;48:948-55.
- 11 Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1035-43.
- 12 Fielder HM, Warwick J, Brook D, et al. A case-control study to estimate the impact on breast cancer death of the breast screening programme in Wales. *J Med Screen.* 2004;11:194-8.
- 13 Van Schoor G, Paap E, Broeders MJ, Verbeek AL. Residual confounding after adjustment for age: a minor issue in breast cancer screening effectiveness. *Eur J Epidemiol.* 2011;26:585-8.

- 14 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.
- 15 Autier P, Boniol M, LaVecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2010;341:c3620.
- 16 Bonneux LG, Autier P. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker loont niet. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2011;155:A3774.
- 17 Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ*. 2010;340:c1241.
- 18 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;260:658-63.
- 19 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;361:1411-7.
- 20 Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek AL. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer*. 2008;123:1929-34.
- 21 Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB). Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 1990-2007 (LETB XII). Rotterdam/Nijmegen; 2009.
- 22 Otten JDM, Karssemeijer N, Hendriks JH, et al. Effect of recall rate on earlier screen detection of breast cancers based on the Dutch performance indicators. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:748-54.
- 23 Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA*. 2009;302:1685-92.
- 24 Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ*. 2009;339:b2587.
- 25 De Gelder R, Heijnsdijk EA, van Ravesteyn NT, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. *Epidemiol Rev*. 2011;33:111-21.
- 26 Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med*. 2009;151:738-47.
- 27 Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380:1778-86.