

Brustkrebsfrüherkennung: die Sicht der Evidence-based Medicine

J. G. Schmidt

«Bisher hat kein Arzt oder Skribent nach rechtem Grund beschrieben, was in den Dingen der Natur sei. Alle haben sie nur nach dem Hörensagen geschrieben.» Paracelsus

Vortrag am Senologie-Forum 2001

Reformation und die systematische Review

Zeitgenosse des aus Einsiedeln stammenden Paracelsus war auch Luther. Der Reformator leistete einen Beitrag für eine neue Zeit, weil er der selektiven Auslegung der Bibel entgegentrat und den scholastizistischen Konsensuskonferenzen die Frage nach der Evidenz und alternative Hypothesen entgegenhielt. Luthers Mittel war die **systematic Review**, mit der er den aus selektiv zitierter Evidenz und aus dem Hörensagen bestehenden alten Konsens in Frage stellte, er übersetzte die Bibel und nutzte die gleichzeitige Revolution in der Literaturzugänglichkeit (damals Buchdruck) für den Wissenstransfer, der schliesslich die Illusion der Inquisition und die Ablassgläubigkeit überwinden half. Der käufliche Ablass wurde damals als die angeblich wirksame Vorsorge propagiert, dem Fegefeuer zu entgehen. Und die diagnostischen Fortschritte der Inquisition, ursprünglich eine durchaus nutzbringende seelsorgerische Technik, liessen die Illusion aufkommen, mit der Früherkennung des Bösen könne die Welt heiler werden. Retrospektiv erscheint die Inquisition grausam. In der Zeit, in der sie stattfindet, wird sie hingegen als normal und nützlich angenommen, als das Beste, was man eben hat, wenn das (scheinbar) Böse droht. Bis dann die Reformation **mit dem Mittel der systematischen Review** diese Illusionen aufdeckt und den kollektiven Bann der Angst soweit bricht, dass eine Kirchenspaltung möglich wird, die Raum verschafft für verschiedene Glaubensauffassungen und für den schliesslichen Abwurf der unproduktiven Last von Ablass und Inquisition.

Die Sicht der Evidence-based Medicine zum Mammographie-Screening zeichnet sich durch die Systematik bzw. Vollständigkeit in der Beurteilung aus. Eine **systematische Review** im Schosse der **Cochrane Collaboration** ist in Vorbereitung, und eine Publikation vor rund einem

Jahr [1] hat bereits zum vorläufigen Schluss geführt, dass das Mammographie-Screening eine nur fragliche und nicht eindeutig belegte präventive Wirkung habe. Diese Analyse hat hier vor allem die methodische Beweiskraft der vorliegenden Studien in Frage gestellt.

Die Vollständigkeit einer systematischen Analyse bezieht sich auf drei Ebenen:

1. Beweiskraft der Studien:
 - Validität der Studienanlage und korrekte Wiedergabe der Evidenz aufgrund der jeweiligen Beweiskraft (Hierarchie der Evidenz).
 - Vollständigkeit in der Berücksichtigung positiver und negativer Studienergebnisse (Publikations-Bias, systematischer und methodisch kritischer Einbezug aller Evidenz).
 - Validität der Ergebnisse in bezug auf die Kontrolle möglicher methodischer Fehlerquellen bei der Durchführung (u.a. Randomisierungsfehler).
2. Gesamtwirkungen:
 - Vollständigkeit in der Berücksichtigung erwünschter und unerwünschter Auswirkungen (Gesamtmortalität, Gesamtmorbidität).
3. Relevanz der Wirkungen:
 - Absolutes Ausmass der Risikoveränderung, vergleichende und informierte Bewertung des Gesamtnutzens (absolutes statt relatives Risiko, lebensqualitätsbezogene Bewertung/Utilities).

Beweiskraft von Studien

Wie alle zu trivialen exorzistischen Konzepte, die im Lauf der Geschichte immer wieder entstehen und überwunden werden, hat sich auch die Krebsfrüherkennung lange Zeit an einer täuschungsreichen Epiphänomenologie festgemacht. Denn vordergründig scheint die Früherkennungs-Logik dem Denken unserer Zeit entsprechend durchaus plausibel (wir bändigen auch die Lawinen im Frühstadium und installieren Warnanlagen, damit ein Feuer

Korrespondenz:
Dr. med. G. Schmidt
Praxiszentrum Meinradsberg
Ilgenweidstrasse 3
CH-8840 Einsiedeln

schmidt@paracelsus-heute.ch

noch bezwungen werden kann, solange es klein ist). Vordergründige Phänomene und insbesondere der unbestreitbare Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Prognose wurden in diesem Denken so gedeutet, dass eine Früherkennung echt und kausal einen Krebsverlauf bändige und bezwinge, ohne Rücksicht darauf, dass wir damit die Null-Hypothese noch gar nicht falsifiziert hatten. Die Möglichkeit aber, dass der lokale Brustkrebs ein Epiphänomen eines systemischen Geschehens sein kann, ist uns mittlerweile nicht mehr ganz fremd. Noch kaum zur Kenntnis genommen haben wir, dass Studien fehlen, die zeigen könnten, dass die lokale Krebskontrolle einen fatalen Verlauf überhaupt verhindern kann. Zahlreiche, grosse kontrollierte Studien zeigen vielmehr, dass die Radikalität der lokalen Kontrolle (Radikalität der Mastektomie – mit oder ohne Lymphknotenentfernung – mit oder ohne adjuvante Bestrahlung) nichts am Verlauf verändert, und aus Autopsiestudien können wir lernen, dass Brustkrebs sehr häufig einen klinisch völlig stummen Verlauf nimmt [2]. Die Nullhypothese, dass an der Früherkennung und an der lokalen Krebsentfernung auch nichts dran sein könnte, wurde gar nie widerlegt.

«Length bias», «leadtime bias», «healthy screenee bias» und «overdiagnosis bias» haben als analytische Konzepte der **Evidence-based Medicine** für viele nachvollziehbar gemacht, dass die althergebrachte Früherkennung mehr eine mystische als eine rationale Basis hat. Eine günstigere Stadienverteilung und eine (scheinbar) bessere Prognose entstehen als Epiphänomene von Früherkennungs-Aktivismus nämlich auch dann, wenn diese wirkungslos ist.

Mathematik und Statistik formulieren aufgrund

der Logik zwingender Schlussfolgerungen, dass eine Studie zur Bestätigung einer Wirkungshypothese fehlerhaft und dass es für den Wirksamkeitsnachweis Studien zur Falsifizierung der Nichtwirk-Hypothese brauche. Dass sich die anscheinend «besser» gewordene Brustkrebs-Prognose mit nur ein bisschen analytischem Denken alternativ als Folge von statistischen Artefakten erklären lässt, hat zur (immer noch oft ignorierten) Erkenntnis geführt, dass nur sorgfältige, kontrollierte vergleichende Studien die Frage nach der Wirkung der Früherkennung beantworten können, da sie in der Lage sind, solche alternativen Erklärungshypothesen und bekannte **Biases** auszuschliessen. Die Falsifizierungs-Strategie zwingt zur intellektuellen Schärfe, auch alle Möglichkeiten einer Nicht-Kausalität von Zusammenhängen in Betracht zu ziehen und diese durch ein geeignetes Studiendesign auszuschliessen, während die Bestätigungs-Strategie leicht in der fehleranfälligen «Untermauerung» von Vorannahmen endet. In der historischen Entwicklung entscheidend ist sicher auch, dass erst mit Hilfe von Computern die logistischen Voraussetzungen geschaffen waren, die theoretisch erforderlichen, beweiskräftigen Studien überhaupt durchzuführen, mit dem Endpunkt der Krebsmortalität.

Kontrollierte Studien zur Mammographie sind inzwischen in grösserer Zahl durchgeführt worden, und sie ermöglichen heute eine klarere Beurteilung der Wirkung der Früherkennung. Allerdings wurde die herkömmliche Perzeption historisch geprägt von den ersten entsprechenden Studienergebnissen aus **New York** und den **zwei Schwedischen Grafschaften**, die bis etwa 1985 vorlagen. Alle bis dannzumal abge-

Tabelle 1. Ergebnisse der Studien zum Mammographie-Screening [2].

Studien	New York [8]	Utrecht [9]	Nijmegen [10]	Kopparberg-Östergötland [11]	Florenz [12]	Malmö [13]	Edinburgh [14]	Stockholm [15]	Kanada [16]
Publikationsjahr	1971	1984	1984	1985	1986	1988	1990	1991	1992
Studiengrösse	61 000	–	–	134 900	–	42 300	45 100	59 100	39 400
Studiendesign	RCT	Case-control	Case-control	RCT (nicht individuell)	Case-control	RCT	RCT	RCT	RCT
Brustkrebs-Mortalitätssenkung	39%	70%	52%	31%	43%	(4%)	(17%)	(29%)	(3%)
Brustkrebs-Mortalitätssenkung absolut per 100 000 Frauenjahre	11,1	–	–	8,2	–	(1,4)	(7,7)	(6,9)	(0,6)

RCT = randomisiert kontrollierte Studie
() in Klammern = statistisch nicht signifikant

schlossenen Studien zeigten eine überzeugende (relative) Brustkrebsmortalitäts-Reduktion zwischen 31 und 70%. Ab 1988 begann die Publikation einer Reihe später begonnener und abgeschlossener Studien aus Malmö, Edinburgh, Stockholm und Kanada, die allesamt eine statistisch nicht signifikante Reduktion zwischen bescheideneren 3 und 29% auswiesen (Tab. 1). Somit zeigten die älteren kontrollierten Studien eine Wirksamkeit der Früherkennung, die aber in den jüngsten und modernsten Studien nicht mehr repliziert werden konnte [2]. Die derzeitige Mammographie-Debatte zeichnet sich nun gerade dadurch aus, dass sich die Verteidiger der Früherkennung mit einer gewissen Selektivität auf die «guten», alten Studien berufen, während die aufgeklärte Medizin die **systematische Review** verlangt. Dann kann der fehlende Wirksamkeitsnachweis in den neuesten Studien nicht mehr selektiv ausgeblendet werden, und die Diskrepanz zwischen den Studien gibt Anlass zu erneuten methodischen Überlegungen.

Fehler in der Durchführung von Studien sind in der methodischen Diskussion ein neueres Thema, da die rasch wachsende Zahl von kontrollierten Studien auch neue methodische Erkenntnisse darüber gebracht hat, wann und wieso an sich gutkonzipierte Studien missglücken können. Dazu gehören insbesondere Randomisierungsfehler und **Biases** bei der Auswertung. Es kann deshalb gut sein, dass eine grössere Fehlerhaftigkeit der früheren Mammographie-Studien zu übertrieben positiven Ergebnissen geführt hat, die in den methodisch fortschrittlicheren, jüngsten Studien nicht mehr replizierbar waren. «Dies trifft zweifellos für die drei Fallkontrollstudien aus Utrecht, Nijmegen und Florenz zu, sowie teilweise für die erste Schwedische Studie aus Kopparberg/Östergötland, in welcher die Randomisierung nicht individuell erfolgte, was Ungleichheiten in Studien- und Kontrollgruppe

möglich macht» [2]. In meiner 1990 im «Journal of Clinical Epidemiology» erschienenen Analyse ist zudem bereits auf Ungereimtheiten in der ersten Schwedischen Studie hingewiesen worden, die auf die Möglichkeit eines Klassifikations-Biases und auf einen qualitativen Unterschied zwischen den «positiven» frühen Studien und der methodisch ausgereifteren, «negativen» Malmö-Studie hinweisen [3]. Aufgrund der neuerlichen Arbeiten von Gotzsche und Olsen [1] wissen wir heute, dass gerade die «positiven» Mammographie-Studien an einer Reihe von Fehlern leiden (Tab. 2). Der bisher unentschiedene und methodisch auch kaum lösbare Streit besteht darin, ob diese Fehler genügen, die Ergebnisse dieser Studien ganz in Frage zu stellen oder ob die Fehler noch zu akzeptieren sind. Unstrittig bleibt dabei, dass alle Studien, die nach 1985 zur Publikation gelangten, «negative» Ergebnisse zeigten und dass diese neueren Studien methodisch weniger anfechtbar sind. Zur Hauptsache leiden die älteren Studien an Randomisierungsfehlern, unklaren Patientinnenverschiebungen in den Kohorten, ungleichen **Drop-outs** und an der fehlenden Verblindung der Erfolgsbeurteilung.

Ungleichheiten der Klassifikation von Todesursachen werden bereits durch die zehn Jahre alte Analyse der Todesursachen bei Brustkrebspatientinnen [3] nahegelegt. Eine im November in Kopenhagen präsentierte unabhängige Nachüberprüfung der Todesursachenklassifikation zur Rettung der Schwedischen Studie durch Nyström [4], beschränkte sich auf die Todesursache Brustkrebs. Ein solches Vorgehen ist natürlich einem sogenannten **Work-up-Bias** [5] unterworfen und methodisch unzureichend. Ein ohne Verblindung notorisch vorkommender Klassifikations-Bias kann nicht widerlegt werden, wenn nicht alle Sterbefälle an allen Ursachen in die Überprüfung einbezogen werden. Immerhin gesteht Nyström heute «grosse me-

Tabelle 2. Systematische Review von Gotzsche und Olsen, vorläufige Ergebnisse.

Randomisierung-Mängel	
Offensichtliches Problem	Randomisierungs-Vorgang oft unklar oder verfehlt
Messbare Folgen	Alters-Ungleichheiten
	Ungleiche Gesamt-Mortalität
	Ungleiche Mammographie-Rate in Studien- und Kontrollgruppe vor Beginn
	Ungleiche Drop-outs zwischen Randomisation und Screening-Beginn
Todesursachen-Klassifikation	
Follow-up-Fehler	Inkonsistente, wechselnde Patientengruppen
	Fehlende Einhaltung der «Intention-to-screen»-Regel
Klassifikations-Biases	Unverblindete Klassifikation

thodologische Probleme» in den Schwedischen Studien ein [4], die er in seiner «Meta-Analyse» von 1993 [6] völlig verschwiegen hatte.

Randomisierungsfehler haben in den frühen Schwedischen Studien vor allem zu einer Altersungleichheit zwischen den Vergleichsgruppen geführt. Korrigiert man für diese Altersungleichheiten, scheint die Wirkung des Screenings allerdings noch grösser und wird nicht in Frage gestellt. Nimmt man die Ungleichheiten hingegen als Marker für die offensichtlichen Randomisierungs-Probleme, wird aufgrund der fehlenden Information über andere Baseline-Parameter, etwa die prognostisch wichtige Sozialschicht, die Vergleichbarkeit der Gruppen und damit die Studie in Frage gestellt.

Die wieder hitzig geführte Diskussion [Schweizerische Ärztezeitung vom 21.3.2001] übersieht, dass aufgrund der publizierten Ergebnisse die Frage nicht beantwortbar ist, ob die Fehler gross genug sind, die Studienergebnisse zu invalidieren, oder ob die in ihrem Ausmass relativ deutlichen Studienergebnisse die Fehler übertrumpfen können. *Diese* Frage lässt sich methodisch nicht eindeutig lösen, und daran halten sich die Screening-Verteidiger (noch) fest (obwohl sie damit den logisch wackligen Standpunkt einnehmen, die Kritiker müssten die Wirkungslosigkeit beweisen und nicht sie die Wirksamkeit). Das Kopenhagen-Meeting hat auch darüber informiert, dass die aktive Studienphase in den Schwedischen Studien – entgegen den publizierten Darstellungen – nicht einmal 5 Jahre dauerte [4]. Damit entsteht die Frage, wieso gerade die kurze, biologisch unplausible Studie in den zwei Grafschaften derart «positive» Ergebnisse zugunsten der Mammographie ergeben haben sollte, während die doppelt so lang dauernde Malmö-Studie «wirkungslos» blieb. Wenn man zudem weiss, dass auch historische Kontrollen in die «randomisierte Studie» von Stockholm hineinge-

langten, wenn man weiss, dass die Originaldaten der zwei Schwedischen Grafschaften vom Studienleiter als Privateigentum unter Verschluss gehalten und einer Nachüberprüfung vorenthalten werden [4], dann möchte man schon auf die methodisch unproblematischeren Studien zurückgreifen. Und diese zeigen **keine** Wirkung des Mammographie-Screenings auf die Mortalität.

Gesamtwirkungen

Wenn für das Mammographie-Screening ein guter Beweis fehlt, dass es die Mortalität senkt, so ist andererseits sehr gut dokumentiert, dass es zu einer unerwünschten Zunahme von Brustkrebspatientinnen und einer Reihe weiterer Probleme für die Betroffenen führt [3]. **Evidence-based Medicine** fragt nie nur nach der Validität und adäquaten Durchführung einer Studie, sondern mindestens so entschieden nach den klinischen Auswirkungen einer Intervention insgesamt. Auch wenn man trotz der unsicheren Evidenz-Lage an eine gewisse Mortalitätswirkung noch glauben will, gehören die übrigen Auswirkungen bei der Frage nach dem Interventionsnutzen dazu: Gesamtsterblichkeit, Krebsfallzunahme, Auswirkungen auf den Untersuchungsaufwand und die Zahl der invasiven und nicht-invasiven Brustabklärungen, Konfrontation mit Krebsverdacht, Verlängerung der Krankheitszeit durch Diagnose-Vorverlegung.

Relevanz der Wirkungen

Aus der Sicht der Evidence-based Medicine ist eine Nutzensdarstellung nur informativ, wenn die Wirkungen in Form absoluter Risiken vermittelt werden. Vergleich und (lebensqualitätsbezogene) Bewertung vorteiliger und nachteiliger

Tabelle 3. Anzahl Ereignisse mit und ohne Mammographie-Screening [7].

	Je 1000 Frauen im Alter 50–60 Jahren		
	Mit Mammographie	Ohne Mammographie	Differenz
Todesfälle insgesamt	76	76	0
Brustkrebstodesfälle	3–4	4	0–1 (Abnahme)
Diagnose Brustkrebs	24	19	5 (Zunahme)
Überleben insgesamt	924	924	0
Kein Tod durch Brustkrebs	996–997	996	0–1
Keine Diagnose Brustkrebs	976	981	5
Mammographien	5000		
Krebsverdacht	200		
Biopsie-Notwendigkeit	60		

liger Auswirkungen sind erst dann möglich. Diese Darstellung und die Notwendigkeit von entsprechenden Utility-Studien sind an anderer Stelle ausführlich erörtert worden [2]. Tabelle 3 fasst die Wirkungen des Mammographie-Screenings in entsprechender Form zusammen. Die Frage, ob diese Auswirkungen als günstig oder ungünstig, als Nutzen oder Nachteil betrachtet werden, ist bisher nicht generell untersucht und beantwortet. Die Antwort kann individuell variieren. Damit ist unabhängig von der Frage, ob die Mammographie die Brustkrebsmortalität überhaupt senken kann, die Frage des Nutzens ungeklärt. Die Tabelle zeigt auf jeden Fall, dass die Brustkrebs-Früherkennung unwahrscheinlich ineffizient ist (viel Aufwand und Probleme für praktisch nichts). Ein genereller Nutzen des Mammographie-Screenings ist nicht erwiesen und eine reine Glaubensfrage. Es ist eine persönliche Ermessenssache und eine Frage der persönlichen Meinung, ob man die Screening-Wirkungen als Nutzen betrachten will oder nicht. Erste Ergebnisse unserer **Utility-Studie**, aber auch Befragungen von Domenighetti zeigen, dass Frauen aufgrund der bisherigen Informationen jedenfalls ganz falsche Vorstellungen über das Brustkrebsrisiko und über das Ausmass der Früherkennungs-Wirkung haben. Eine typischer Irrglaube ist die weitverbreitete Meinung, das Screening könne Brustkrebs verhüten.

Die Sicht der Evidence-based Medicine

Eine Intervention sollte eine gesicherte Wirkung und einen gesicherten Nutzen haben, bevor sie angeboten und empfohlen wird. Für das Mammographie-Screening fehlt ein guter Beweis, dass es wirkt, und ob ein allfällig vorhandener Nutzen den Schaden sicher überwiegt, lässt sich bisher nicht beantworten. Aus der Sicht der Evidence-based Medicine wie auch in Hinblick auf die alte Maxime *nihil nocere* sollte eine Intervention nicht empfohlen und durchgeführt werden, wenn kein klarer Nutzen vorliegt.

In der historischen Dynamik allerdings wird eine Inquisitions-Technik damit noch nicht preisgegeben. Wenn etwas jahrzehntelang gepredigt und geglaubt wird und dem notorischen Wunsch der Menschen nach einer exorzistischen Erlösung (natürlich in der technischen Ausdrucksform der jeweiligen Zeit) entgegenkommt, dann will die menschliche Geschichte den Beweis, dass es nichts nützt und nicht den fehlenden Beweis, dass es nützt. Denn man kann einer mystischen Medizin (die sich zwar auf die Naturwissenschaften beruft) nicht ihre exorzistischen Instrumente wegnehmen, solange diese Instrumente wenigstens helfen, die Angst zu bewältigen (die man zuerst geschürt hat). Ist man auf diese Weise genötigt, an der Früherkennung festzuhalten, dann wird es nie einen Beweis geben können, dass diese unwirksam ist, denn es lassen sich immer Rettungshypothesen für unzureichende Studien finden. Hält man sich hingegen an die aufklärerische Nullhypothesen-Logik, dann wird man die Täuschung der Bestätigungs-Logik durchschauen und sehen, dass nur Studien, die widerlegen können, dass keine Wirkung vorhanden ist, Wissen generieren. Dieses Wissen zu akzeptieren und in die Tat umzusetzen, ist allerdings nicht einfach, denn wer ist schon fähig, sich dem Bann bisher allseits akzeptierter Inquisitions-Gewohnheiten zu entziehen. Die **Evidence-based Medicine** ist heute dennoch da und wird nicht mehr verschwinden. Die alte Medizin ist aber ebenfalls noch da und noch lange nicht verschwunden. Die Medizin erlebt so etwas wie eine Kirchenspaltung. Und wieder wird die neue Kirche mit der Zeit auch die alte Kirche bestimmen: Ablasshandel und Inquisition verschwinden auch hier.

In der derzeitigen Phase jedoch können beide Kirchen den Patienten Hilfe bieten, denn viele Frauen brauchen die Absolution durch die Mammographie, um sich sicherer zu fühlen. Viele Frauen brauchen die Mammographie hingegen nicht, sie vertrauen nicht mehr auf Ablass und Inquisition und haben die Kirche gewechselt.

Literatur

- 1 Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-34.
- 2 Schmidt JG. Was bringt das Screening beim Brustkrebs? *Arch Gynecol Obstet* 1996;259:S178-98.
- 3 Schmidt JG. The epidemiology of mass breast cancer screening: A plea for a valid measure of benefit. *J Clin Epidemiol* 1990;43:215-25.
- 4 Danish Society for Medical Oncology. International Meeting, Copenhagen, 20 November 2000.
- 5 Bucher HC, Schmidt JG, Steurer J. Kritische Beurteilung einer Arbeit zu einem diagnostischen Test. *Praxis* 1998;87:1096-102.
- 6 Nyström, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: Overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341:973-8.
- 7 Mühlhauser I, Höldke B. *Mammographie*. Verlag Kirchheim, Mainz 2000.
- 8 Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 1971;215:1777-85.
- 9 Collette HJ, Day NE, Rombach JJ, de Waard F. Evaluation of screening for breast cancer in a non-randomized study (the DOM Project) by means of a case-control study. *Lancet* 1984;i:1224-6.
- 10 Verbeek ALM, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen Project 1975-81. *Lancet* 1984; i: 1222-4.
- 11 Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1985;i:829-32.
- 12 Palli D, Del Turco MR, Buiatti E, Carli S, Ciatto S, Toscani L, et al. A case-control study of the efficacy of a non-randomized breast cancer screening program in Florence (Italy). *Int J Cancer* 1986;38:501-4.
- 13 Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: The Malmö Mammographic Screening Trial. *BMJ* 1988;297:943-8.
- 14 Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: Mortality at seven years. *Lancet* 1990; 335:241-6.
- 15 Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening - preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18: 49-56.
- 16 Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ* 1992; 147:1477-88.