

ONCOLOGIA

**EFFECTIVIDAD DE LA MAMOGRAFIA
COMO METODO DE SCREENING EN LA
PREVENCION DEL CANCER DE MAMA
(Revisión Bibliográfica)**

Rocío Quesada Hernández *
Andrea Lawrence Villalobos **

S U M M A R Y

The cancer of breast is one of the most frequent neoplasias in the feminine sex and worldwide, an ascending trend is observed. Due to the fact that measurements are not known for the prevention of this disease, the efforts realized to control the morbimortalidad produced by the cancer of breast, they go towards the precocious diagnosis and the suitable treatment, this is achieved by means of screening. It is important to emphasize that the rates of mortality for cancer of breast did not show a trend parallel to the effect, that is to

say, while more cases per year they revealed themselves, fewer deaths were registered. These variations in the rates owe fundamentally, to the implementation of the methods of screening, since injuries were detected in studios very early, when still they were imperceptible clinical and these were accumulated by the cancers that they were presenting studios advanced and evident. For this reason, we will analyze the principal random studies exposed in different countries it brings over of the mammography as a method of screening effectively in the early detection of the cancer of breast.

I NTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes en el sexo femenino y a nivel mundial, se observa una tendencia ascendente en su incidencia. Mujeres de todas las edades y razas son afectadas por este padecimiento y aún se desconocen las causas exactas de su origen, por lo que se carece de métodos para prevenirlo.

Existe una gran variedad de factores que exponen a la mujer a un riesgo más elevado de desarrollar esta enfermedad, como lo son: la herencia genética, antecedentes personales de cáncer de mama, la exposición a radiaciones, el uso de hormonas, la dieta, alcohol, etc;

* Médico General Hospital Calderón Guardia.

** Médico General. INS Salud.

sin embargo, muchos de ellos son inherentes a la mujer y no modificables, por lo tanto, no se puede eliminar el riesgo. En Costa Rica, el cáncer de mama se encuentra en los primeros lugares en cuanto a las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer y se observa aproximadamente un 25% de mujeres jóvenes afectadas por tumores malignos.(7) Debido a que se desconocen medidas para la prevención de esta enfermedad, los esfuerzos realizados para controlar la morbimortalidad producida por el cáncer de mama, se dirigen hacia el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado. Esto se logra mediante screening ,el cual consta de tres procedimientos básicos:

- a)Realización de auto examen de mama
- b)Examen clínico de mama
- c)Mamografía.

Se han realizado a nivel mundial, numerosos ensayos controlados al azar, en los que se incluyen grupos de mujeres sometidas a screening ,en comparación con grupos control de mujeres no expuestas a estos procedimientos de tamizaje. Sus resultados mostraron la efectividad de los métodos, en cuanto a la reducción de la mortalidad por cáncer de mama. Sin embargo, surgió una controversia con respecto a la eficacia de la mamografía como método de screening, en

el diagnóstico de cáncer de mama, debido a la publicación de un meta-análisis en el año 2000 por Gotzsche y Olsen 3, cuyo propósito fue aclarar algunas preguntas relacionadas con el uso de este tipo de método. En este meta-análisis, los autores concluyeron que cinco de los ocho estudios realizados fueron defectuosos, presentaron muchos sesgos y aconsejaron excluir esos resultados del meta-análisis. Es por esta razón que surge la necesidad de investigar a fondo este método en particular, (la mamografía) indagar cuáles son sus ventajas y limitaciones, para determinar si se obtienen o no mejores resultados en la reducción de la mortalidad del cáncer de mama con la mamografía, en comparación con otros métodos de diagnóstico.

DEFINICIÓN DE SCREENING:

El screening del cáncer de mama se define como la exploración de una población de mujeres asintomáticas que no tienen signos o síntomas evidentes de esta neoplasia, en un esfuerzo por detectar una enfermedad no sospechada.

El screening del cáncer de mama permite a la mayoría de las mujeres que no tienen cáncer, pasar a través del filtro, mientras selecciona para una valoración más profunda

aquellas con anomalías que podrían indicar cáncer. La función del diagnóstico consiste en diferenciar estos dos tipos de anomalías. 2,11 El abordaje agresivo del screening atrapará más lesiones precoces, mientras que un umbral menos agresivo de intervención, reduce el número de lesiones benignas, pero permite que algunos cánceres se pasen por alto.

ESTIMACIÓN DE LA EFICACIA DE UN PROGRAMA DE SCREENING.

En un programa de screening eficaz se deben encontrar cánceres con un tamaño menor y en un estadio precoz de lo que se encontraría sin screening. En el fondo, el screening para cáncer de mama, sólo es eficaz si la mortalidad puede prevenirse o retrasarse. A través del mecanismo de ensayos al azar controlados (EAC), se ha comprobado que la historia natural del cáncer de mama puede ser interrumpida y el individuo tratado, o la muerte por cáncer de mama retrasada, si los cánceres se detectan y tratan antes de que hayan metastatizado con éxito.(11) El probar esto no ha sido una tarea fácil. Aunque la neoplasia maligna de mama es la principal causa de muerte por cáncer no previsible entre las mujeres, es menos letal que otras formas de cáncer. (1) An-

tes de que comenzase el screening a gran escala, la mayoría de los cánceres de mama crecían tanto como para que las mujeres y sus médicos se los notaran, aunque muchas de ellas no morían de esta enfermedad. Esto sugiere que hay algunos cánceres de mama que pueden ser bastante grandes y aún no haber metastatizado, y se pueden eliminar con diversos tratamientos (2)

Como aún no hay manera de predecir quién desarrollará o no un cáncer de mama, todas las mujeres se deben considerar en riesgo y debe animárseles a ser observadas antes de que aparezca cualquier signo o síntoma que sugiera la presencia de enfermedad. El screening es la única manera de detectar los cánceres precozmente y, por ello, también es capaz de reducir la proporción de muertes por esta causa.

RIESGOS DEL SCREENING:

Además de los costos económicos del screening, se pueden asociar también efectos negativos físicos y psicológicos. Se debe recordar que son mujeres aparentemente sanas las que están siendo analizadas. Muchas de ellas tendrán, en un tiempo u otro, una prueba anormal que resultará en ansiedad y se le realizarán biopsias, muchas de las cuales resultarán lesiones benignas. Estos hechos traumáticos no ocurrirían en la ausencia de

screening. (9) Hay además costos subsidiarios sutiles, como los de la sociedad, incluyendo el tiempo que una mujer debe estar apartada de su trabajo o de su familia para ser estudiada, diagnosticada y tratada. (9)

BENEFICIOS DEL SCREENING:

El principal beneficio del screening, como se mencionó anteriormente, es el potencial para prevenir la muerte prematura a menudo prolongada y dolorosa de la mujer, mediante la detección temprana del cáncer. Los beneficios secundarios incluyen una reducción en el traumatismo, al tratar lesiones en un estadio precoz (menos cirugía y exposición a la quimioterapia), así como los beneficios sociales que giran entorno a la importancia de la mujer para su familia y la pérdida de productividad y contribuciones a la sociedad que surgen de la muerte prematura de esta persona. (11) No hay formas simples de comparar los riesgos y beneficios, estos se percibirán de forma diferente por cada mujer, por lo que la misma debe ser informada para decidir ser analizada.

LA MAMOGRAFIA COMO MÉTODOS DE SCREENING:

La mamografía es una técnica de screening. Su único valor real es la

detección precoz del cáncer de mama, para reducir la proporción de muertes por esta causa. Es un método específico para la mama que emplea rayos X. Cada mama es explorada, empleando dos diferentes proyecciones: la llamada cráneo —caudal y las medio-laterales u oblicuas. Es fundamental determinar, si el screening puede interrumpir el crecimiento del cáncer de mama antes de que haya sucedido una diseminación metastásica y, si se relaciona con la edad, a qué edad debería empezar el screening y a qué edad ya no tendría valor. Los programas de screening en todo el mundo, han demostrado claramente, que un diagnóstico precoz determina una reducción en la mortalidad y permite una mejor calidad de vida.(11)

Los estudios clínicos aleatorios son el mejor método para determinar la efectividad de las técnicas de screening, así como las tasas de mortalidad son las medidas más apropiadas de los resultados. (5)

Ensayos clínicos aleatorios.

El screening ha sido muy controvertido y el debate sobre la eficacia de dicha técnica ha monopolizado la atención de la mama durante más de tres décadas. Esto se debe en parte al hecho de que la mayoría de los médicos, no han tenido

tiempo o entrenamiento para comprender los asuntos epidemiológicos y estadísticos implicados en el proceso. (12) Por más de dos décadas, grupos de expertos acordaron uniformemente que el screening mamográfico reducía la mortalidad del cáncer de pecho entre mujeres de 50 y 60 años, aunque no fue así para otros grupos de edad. Estudios conducidos durante los últimos cuarenta años, han proporcionado una amplia prueba de la reducción en las tasas de mortalidad para el cáncer de mama, entre las mujeres sometidas a screening mamográfico. (6) Se han realizado ocho ensayos aleatorios controlados (EAC) de screening de cáncer de mama en Europa, Canadá y los Estados Unidos, desde 1960. En estos ensayos, las mujeres fueron divididas al azar en dos grupos, uno al que se le ofreció screening y otro que servía como grupo de control sin screening. Los estudios demostraron una reducción de un 23% de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres entre 40 y 64 años absoluta, quienes recibieron una combinación de mamografía anual (2 proyecciones) y examen clínico de mama, sobre los grupos controles. (5,11,12)

SENSIBILIDAD DE LA MAMOGRAFÍA

Es una medida de la capacidad del test para encontrar cánceres que

están entre la población. Se calcula dividiendo el número de cánceres, correctamente diagnosticados en el screening, por el número total que actualmente están presentes en la población. El denominador usado para estimar la sensibilidad es el número total de casos de cáncer de mama diagnosticados en un intervalo dado. Para un año de intervalo de screening, la sensibilidad de la primera mamografía fue de 71% a 96%, la cual fue sustancialmente más baja para mujeres en la década de los 40 que para las mujeres mayores. (11) La sensibilidad disminuye a medida que aumentan los falsos negativos.

ESPECIFICIDAD Y VALOR PREDICTIVO POSITIVO:

La especificidad es la medida de la utilidad de un screening para decir que un cáncer no está presente, cuando realmente no es así. Se calcula dividiendo el número de casos correctamente etiquetados como negativos, por el de los que actualmente son negativos para cáncer. La especificidad disminuye a medida que aumentan los falsos positivos. En los estudios aleatorizados, la especificidad de un simple examen mamográfico fue de 94% a 97%. Esto indica que 3% a 6% de las mujeres que no tuvieron cáncer, se sometieron además, a evaluación diagnóstica, típicamente un examen clínico,

más proyecciones mamográficas o ultrasonido. (11) El valor predictivo positivo es una medida del poder de discriminación del método que se está analizando. Se define como el número de cánceres verdaderos, entre el número de test etiquetados como positivos para el cáncer de mama. Esto puede usarse para medir el poder discriminatorio de la mamografía, como una medida del porcentaje que es leído como anormal y necesita otros métodos de imagen adicional o como una medida de la agresividad de la intervención, cuando se recomiendan biopsias. Para cada mamografía, el VPP fue de 2% a 22% para resultados anormales requiriendo evaluación adicional y de 12% a 78% para resultados anormales requiriendo biopsia. (11)

EFECTOS ADVERSOS DE LA MAMOGRAFÍA

A) Mamogramas falsos positivos:

Debido a que la mayoría de las mujeres no tiene cáncer de mama al momento del screening, existe un potencial para causar daño con los resultados falsos positivos, pues se necesita ampliar el diagnóstico por otros métodos, antes de que una mujer pueda ser declarada libre de la enfermedad. En Estados Unidos, un promedio de 11% de los mamogramas son reportados como anormales y necesitan eva-

luación diagnóstica adicional. El cáncer de mama es hallado en al menos 3% de las mujeres con un mamograma anormal. Además, en promedio, una mujer tiene alrededor del 10.7 % de opción de obtener un resultado falso positivo con cada mamograma. Como una mujer es tamizada en repetidas ocasiones , el riesgo de tener un mamograma falso negativo se incrementa con el tiempo.(8) El riesgo de un mamograma falso-positivo varía de acuerdo con las características de la mujer y a los factores radiológicos: una edad joven, un número incrementado de biopsias de mama, una historia familiar positiva, el uso de estrógenos, un intervalo amplio entre los screening, la falta de comparación con los mamogramas previos, y la tendencia de los radiólogos a considerar los mamogramas como anormales. Todos los anteriores son factores de riesgo independientes para proporcionar un resultado falso positivo en un estudio.(12) El tener la mama mamográficamente densa incrementa el riesgo de mamogramas falsos positivos o de falsos negativos. Muchas de las características de las pacientes son inmutables pero obtener mamogramas durante la fase lutea del ciclo menstrual puede decrecer la densidad mamográfica del pecho. Una investigación realizada por Harvey JA y colaboradores encontró que detener la terapia de reemplazo hormonal

10a 30 días antes de un mamograma repetido , elimina o reduce las anomalías mamográficas (12). Los efectos adversos de la mamografía, más frecuentemente discutidos, son la ansiedad, y el costo asociado con los resultados positivos , muchos de los cuales son falsos negativos, debido a los procedimientos diagnósticos adicionales que ellos generan.

B)Radiación:

El riesgo asociado con la radiación es pequeño Feig and Hendrick estimaron que el valor de 10 años de screening mamográfico en 100.000 mujeres las cuales lo empezaron a los 40 años de edad ,puede inducir no más de 8 muertes por cáncer de mama. Las mujeres con una susceptibilidad inherente a los daños causados por radiación ionizante (ataxia telangiectásica), tienen riesgo más alto para desarrollar cáncer de mama radiogénico, sin embargo, esto no ha sido documentado en relación con la mamografía (6).

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CALIDAD DE LA MAMOGRAFÍA:

1.PERSONAL INVOLUCRADO

La mamografía de alta calidad requiere una constante atención en los detalles. El radiólogo, el técnico y el físico deben trabajar estrechamente para garantizar la mejor

calidad de los estudios. Cada uno de ellos debe reconocer la importancia de su trabajo, así como la del equipo restante.

2.TECNICA DE COMPRESION

La importancia de la compresión mamaria radica en la distribución uniforme del tejido, lo que evita borrosidad por movimiento y mejora la definición de la imagen, también hace que se requieran exposiciones más cortas y el adelgazamiento de las estructuras lleva a una disminución de la dosis de radiación. Finalmente, la compresión entre dos superficies extiende los tejidos, los aparta y evita así la superposición de las estructuras de la mamografía. La compresión es una de las razones de la falta de aceptación de las mujeres a los protocolos del screening, pues algunas piensan que puede causarles daño o dolor, sin embargo, es raro que la compresión cause algún daño, salvo ocasionalmente, alguna erosión o grieta en la piel de los pliegues intertriginosos inframamarios que en ocasiones son muy débiles .Se requiere que los sistemas mamográficos estén capacitados para producir una compresión de 9 Kg a 20 Kg. de presión (10)

3. EQUIPO UTILIZADO:

Muchas mejoras substanciales en los equipos de rayos equis mamográficos, técnica, película,

sistema de procesado, negatoscopios, etc. se han implementado en los últimos 25 años. Debido a que los hallazgos mamográficos asociados a carcinomas de mama en estadios tempranos pueden ser extremadamente sutiles, la calidad técnica de las imágenes radiológicas tiene un mayor efecto en las tasas de detección y en el estadio de la enfermedad detectada. El uso de una parrilla móvil para mejorar el contraste de la imagen se esparció a mediados de los ochentas y fue asociado con un incremento cuatro veces mayor en la detección del carcinoma ductal in situ (9). Una adecuada exposición es igualmente importante. En el Programa de Screening del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, las tasas de detección para tumores invasivos pequeños (dimensiones <10 mm) fue 50% más alta en los centros en los cuales las densidades del film fueron > 1.2 unidades, por lo que el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido y el Colegio Americano de Radiología subsecuentemente recomendaron una densidad en la película >1.4 unidades para la mamografía. (9)

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA A SEGUIR ANTE LESIONES SOSPECHOSAS:

La estrategia diagnóstica a seguir será determinada por el especialista

y varía en función del grado de sospecha, lo que puede implicar una conducta de vigilancia clínica y mamográfica o una estrategia intervencionista (biopsia). El American College of Radiology ha desarrollado el sistema de información y reporte de imagen de la mama (BIRADS) con lo que intenta estandarizar la interpretación mamográfica y proporcionar recomendaciones para el manejo. Con ello, se pretende reducir el rango de estudios falsos positivos y se recomienda una incidencia menor de un 10%. Un estudio falso positivo implica, como ya se mencionó, la necesidad de convocar nuevamente a la paciente para una evaluación radiológica adicional o ultrasonido. El rango de falsos positivos puede ser reducido a un 3-4% con un estudio subsiguiente o comparando el estudio actual con uno previo.(4) Se aconseja la interpretación de las imágenes incluyéndolas dentro de una de las siguientes (6) categorías (BIRADS) con sus respectivas recomendaciones (ver Tabla 1) (4)

C ONCLUSIONES

En Costa Rica, la incidencia de cancer de mama es tan grande que esta enfermedad ocupa el primer lugar de los tumores malignos padecidos por las mujeres, sin

embargo, no es tan agresiva como para lograr las tasas de mortalidad más altas. En este aspecto, es importante destacar que las tasas de mortalidad por cáncer de mama no mostraron una tendencia paralela a la incidencia, es decir, mientras más casos por año se descubrieron, menos muertes fueron registradas. Estas variaciones en las tasas se deben fundamentalmente, a la implementación de los métodos de screening, pues se fueron detectando lesiones en estadios muy tempranos, cuando aún eran imperceptibles clínicamente y estos se acumularon con los cánceres que presentaban estadios avanzados y evidentes. Esta situación ocasionó que las tasas de incidencia se dispararan lentamente en un período de tiempo (1973-1987), hasta alcanzar una nivelación (1990). Por esta razón, es que las técnicas básicas de screening son de vital importancia en la disminución de la enfermedad, ya que aquellas mujeres preocupadas por su salud acuden a los centros médicos de su comunidad, principalmente las de mayor riesgo y tienen la posibilidad de detectar su enfermedad cuando está en etapas iniciales, aún tratables, mejorando así su pronóstico de vida.

Después de analizar los principales estudios aleatorios expuestos en diferentes países, se llega a la conclusión de que la mamografía

TABLA 1. AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY - BREAST IMAGING REPORT AND DATA SYSTEM (ACR – BIRADS)

Categoría	Comentario	Recomendación
0 Inespecífico	Los resultados de proyecciones mamográficas adicionales o de la ultrasonografía, permitirán re categorizar a una lesión desde una categoría 0 a otra mas especifica (1 a 5).	Necesita evaluación imagenológica adicional
1 Negativo	No se observan masas, calcificaciones o distorsión de la arquitectura mamaria.	Intervalo de seguimiento normal
2 Benigno	Hallazgo/s típicamente benignos, que no requerirán seguimiento a corto plazo.	Intervalo de seguimiento normal
3 Probablemente Benigno	El hallazgo/s tiene una muy alta probabilidad de ser benigno. La demostración de estabilidad es preferible a la biopsia inmediata.	Se sugiere el seguimiento a corto plazo < 1 año
4 Anormalidad sospechosa de malignidad	La apariencia de la lesión no es característica de malignidad. De cualquier forma, la probabilidad de malignidad es lo suficientemente alta, para que la biopsia deba ser considerada por el paciente y el profesional.	Debe considerarse la biopsia
5 Anormalidad altamente sugestiva de malignidad.	Alta probabilidad de malignidad.	Debe tomarse la conducta correspondiente. Biopsiar.

Fuente: Radiology, volumen 222, numero 2, Pág. 530.

es un método eficaz en la detección temprana del cáncer de mama y tiene efectos importantes en la reducción de la mortalidad por esta causa, sin embargo, posee algunas limitaciones ,principalmente en pacientes con mamas muy densas, en las que no es posible visualizar

adecuadamente las lesiones por la escasa diferenciación de contrastes. También tiene un alto porcentaje de falsos positivos (10.7%) que ocasionan en la paciente ansiedad innecesaria y un gasto mayor para las instituciones, al tener que realizar exámenes adicionales, con

el fin de descartar la enfermedad maligna. Otra desventaja de este método es que sólo el hecho de acudir al examen, genera en la paciente molestias tanto físicas como emocionales. La mamografía emplea radiación ionizante y se ha

comprobado que no ocasiona por sí misma un riesgo mayor en la causa de esta enfermedad. Se ha demostrado también que la mamografía es un método de mediana a alta sensibilidad (71% a 96%) y esta se ve limitada por el gran número de falsos positivos, pues como se explicó, es una de sus principales desventajas. La especificidad por su parte fue muy alta 94% a 97% y dejó claro con esto que solo un pequeño número de pacientes positivas a la prueba son pasadas por alto.

Esta situación se puede corregir, si se complementa el estudio con otros métodos de tamizaje, desde los más básicos como el examen clínico de la mama o el autoexamen, el cual aunque no se ha comprobado su utilidad como método único de tamizaje, unido a la mamografía logra disminuir el porcentaje de error y mejorar el diagnóstico de la enfermedad. De esto se concluye que la mamografía es un método de screening altamente eficaz, si se complementa con otros estudios y no debe conformarse el clínico o el radiólogo con solo los resultados emitidos por ella, máxime si la paciente posee un patrón glandular denso o si los resultados no son concluyentes. El papel principal de la mamografía es el screening de la mujer asintomática, con la esperanza de detectar el cáncer de mama en un tamaño menor y en un estadio preclínico, del que se pueda alcanzar, normalmente, por la vigilancia de la paciente o por la exploración rutinaria de su médico. Estos hallazgos han demostrado una reducción o retraso en la mortalidad

derivada del cáncer de mama. La mamografía también se usa para evaluar mujeres con anomalías palpables, pero dado que los criterios morfológicos mamográficos, frecuentemente no son específicos su utilidad como técnica diagnóstica es limitada, y es indispensable complementarla con otros métodos diagnósticos.

R ESUMEN

En Costa Rica, el cáncer de mama se encuentra en los primeros lugares en cuanto a las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer y se observa aproximadamente un 25% de mujeres jóvenes afectadas por tumores malignos. Por esto las técnicas básicas de screening son de vital importancia en la disminución de la enfermedad, mejorando así el pronóstico de vida. Dentro de las técnicas de screening la mamografía es un método eficaz en la detección temprana del cáncer de mama y tiene efectos importantes en la reducción de la mortalidad por esta causa, sin embargo, posee algunas limitaciones que son compensadas con otros estudios como el examen de mama, el ultrasonido y la biopsia de mama.

B IBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. *Cáncer Facts & Figures 2002*. Atlanta: American Cancer Society Inc. 2002
2. Barnes-Kedar M Inbal et al. *Counseling The At Risk Patient In The BRCA1 And*

BRCA2 Era. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 2002; 29, 34 1-366

3. Gotzsche PC, Olsen O. *Is screening for breast cancer with mamography justifiable? The Lancet* 2001; 355: 1340-2.

4. H. Taplin Stephen Et All. *Concordance Of Breast Imaging Reporting And Data System Assessments And Management Recommendations In Screening Mammography. Radiology*, 2002, 222: 529-35.

5. Lennarth Nystrom et al. *Long-term effects of mammography screening: update overview of the Swedish randomised trials. THE LANCET*. 2002, 359:909-919

6. Linda L. Humphrey Et All. *Breast Cancer Screening: A Summary Of The Evidence For The U.S. Preventive Service Task Force. Annals Of Internal Medicine*. 2002. 137:347-60.

7. Ministerio De Salud, Unidad De Estadística y Censos. *Registro Nacional de tumores. 1980-2002*.

8. Richard G. Pinckney Et All. *Effect Of False-Positive Mammograms On Return For Subsequent Screening Mammography. The American Journal Of Medicine*, 2003, 114:120-125

9. Stephen A. Feig. *Effects of service screening mammography on population mortality from breast carcinoma. Cancer*, 2002, 95: 451-456.

10. Taplin SH, Rutter CM et al. *Screening mammography: clinical image quality and the risk of interval breast cancer. AJR Am J Roentgenol*. 2002; 178: 797-804.

11. *Us preventive services task force Screening For Breast Cancer. Recommendations And Rationale.. Annals of internal medicine* 2002, 137:344-346

12. W. Fletcher Suzanne and G. Elmore Joann. *Mammographic screening for breast cancer. The New England Journal of Medicine*. 2003, 348;17: 1672-1679.