ESTUDIO POR IMAGENES EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE CANCER MAMARIO

IMAGENES
EN MAMA

Dra. Paulina González M.

Servicio de Imagenología Mamaria, Clínica Alemana de Santiago S. A. Santiago - Chile.

Unidad de Imágenes Mamarias, Centro de Imagenología, Hospital Clínico U. de Chile. Santiago - Chile.

IMAGING STUDIES IN PATIENTS AT HIGH RISK FOR BREAST CANCER

Abstract: *There are women, whom due to various reasons, are significantly more likely to have breast cancer in their lifetime (high-risk patients), being clinical surveillance for early detection of the disease of vital importance for them. In this article the issue is reviewed, and special emphasis is placed on imaging tests and follow-up strategies so as to ensure an early diagnosis leading to effective treatment.*

Key Words: *Breast cancer, imaging tests, early diagnosis of breast cancer.*

Resumen: *Existen mujeres que, por diferentes razones, poseen una significativa mayor probabilidad de presentar cáncer de mamas en su vida (pacientes de alto riesgo), en las cuales es de vital importancia la vigilancia clínica a fin de detectar precozmente la enfermedad. En el presente artículo se realiza una revisión del tema, con especial énfasis en los exámenes de imágenes y estrategias de seguimiento para ellas, que puedan ayudar a efectuar un diagnóstico precoz y tratamiento efectivo.*

Palabras clave: *Cáncer de mamas, exámenes por imágenes, diagnóstico precoz de cáncer de mamas.*

Introducción

Riesgo significa contingencia o proximidad de un daño. Todas las mujeres tienen un riesgo de padecer cáncer de mama sólo por su género; se ha establecido que 1 de cada 7 a 14 de ellas padecerá la enfermedad durante su vida⁽¹⁾ con un riesgo de morir por esa causa que varía entre 3 y 77%, dependiendo de lo avanzada que esté la enfermedad en el momento del diagnóstico⁽²⁾. Hay numerosos factores que pueden aumentar este riesgo basal, por lo cual es necesario cuantificar su impacto, idealmente evaluándolos en cada caso particular. Algunos son modificables o controlables y en ellos las estrategias de prevención

primaria juegan un rol trascendental. En cambio, otros no pueden ser alterados, por lo que es de vital importancia contar con las herramientas de detección precoz que permitan reconocer la enfermedad en forma oportuna y así lograr un tratamiento eficaz, mejorando la sobrevida e idealmente disminuyendo la mortalidad.

El grupo de mujeres de alto riesgo debe ser controlado por equipos multidisciplinarios especializados que consideren prevención primaria y secundaria, tratamiento, consejo genético y apoyo psicológico, entre otros.

Factores de riesgo de cáncer de mama

Hay numerosas condiciones que han sido asociadas con aumento de probabilidad de padecer cáncer mamario. En la Tabla I se enumeran los más importantes y se indica el factor de aumento del riesgo basal relativo.

Entre las condiciones modificables o al menos controlables están: paridad, edad al momento del primer hijo, lactancia, dieta, obesidad, consumo de alcohol, exposición a radiación, consumo de dietilbestrol, terapia de reemplazo hormonal, ejercicio. El impacto específico de ellos está cuantitativamente establecido en algunos casos y en los factores no modificables sólo es conocida la asociación⁽³⁾.

Entre los factores no modificables, la edad es uno de los más determinantes de riesgo durante la vida, a mayor edad aumenta la probabilidad de cáncer. En Chile, el riesgo según la edad varía desde 0.49% de 20 a 40 años hasta 5.5% entre 65 y 85 años⁽⁴⁾.

Otro elemento a considerar es la densidad de la mama, ya que hay una relación entre la densidad del tejido glandular y el riesgo de cáncer, especialmente en las pacientes con mamas densas, categorías 3 y 4 de la clasificación del American College of Radiology (ACR). Se ha planteado que una mujer con mamas extremadamente densas (categoría ACR 4) tiene 4.6 veces mayor probabilidad de cáncer mamario que otra con mamas predominantemente adiposas (categoría ACR 1)⁽⁵⁻⁶⁾. No obstante, esta asociación no es aceptada universalmente, existiendo autores como Kopans que cuestionan la metodología de las investigaciones que la demuestran⁽⁷⁾.

Los factores que más inciden en aumentar el

González P. Estudio por imágenes en pacientes con alto riesgo de cáncer mamario. *Rev Chil Radiol*; 14: 144-150.

Correspondencia: Dra. Paulina González M.
pgmons@gmail.com

Tabla I. Factores de riesgo probables y establecidos para cáncer de mama.

FACTOR	RIESGO RELATIVO	GRUPO DE ALTO RIESGO
Edad	5 -10	Mayor de 60
Ubicación geográfica	5	Países desarrollados
Edad menarquia	1,2 - 3	Menarquia <11
Edad menopausia	1.2 - 2	Menopausia después de 54
Edad primer parto término	1,7 - 3	Primer hijo en >30, nulípara
Historia familiar	≥ 2	Familiar de primer grado, joven
Enfermedad benigna previa	1,9	Hiperplasia sin atipia
	4-5	Hiperplasia atípica
	16	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
Cáncer en la otra mama	> 4	
Grupo socioeconómico	2	Grupos I-II
Dieta	1,5	Alto consumo de grasas saturadas
Peso		
Premenopausia	0.7	Índice de masa corporal >35
Postmenopausia	1,2 - 2	Índice de masa corporal >35
Consumo de alcohol	1,3	Ingesta excesiva
Exposición a radiación	3 - 5	Exposición anormal niñas después de los 10 años
Consumo exógeno hormonas		
Contraceptivos orales	1,24	Uso actual
Reemplazo	1,35	Uso por más de 10 años
Dietilestilbestrol	2	Uso durante embarazo
Historia personal de cáncer	6,8	Cáncer ductal infiltrante
Historia familiar	3,3	Un familiar de primer grado premenopáusica
Mutaciones genéticas	200	Heterocigoto BRCA 1 <40 años

Adaptado de K McPherson, Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. BMJ 2000; 321: 624-8 y Eva Singletary. Rating the Risk Factors for Breast Cancer. Ann. Surg. 2003; 237: 474-482.

riesgo, son el antecedente personal de cáncer y el riesgo familiar-genético. El familiar está dado por el número de parientes de primer y segundo grado que hayan tenido la enfermedad, especialmente si ésta ocurrió en la etapa pre-menopáusica. El genético comprende algunos síndromes y las mutaciones genéticas propiamente tales, siendo las más estudiadas las BRCA 1 y BRCA 2, que aumentan la probabilidad de cáncer durante la vida hasta en un 60-80%⁽⁸⁾ y merecen análisis en detalle, lo que se desarrolla en otro artículo de esta publicación.

Puesto que en una paciente pueden coincidir diferentes factores de riesgo y ellos pueden presentar efecto sinérgico, se han creado modelos estadísticos, que los agrupan y cuantifican pudiendo así determinar el riesgo total para un determinado individuo. Entre

estos sistemas, uno de los más usados actualmente es el de Gail⁽⁹⁾ que considera edad cronológica, edad de la menarquia, edad del primer parto con hijo nacido vivo, número de parientes de primer grado con cáncer de mama, número de biopsias previas ya sea benignas o con hiperplasia atípica. Esta herramienta, accesible a través de internet (www.cancer.gov/bcrisktool), tiene limitaciones, puesto que sólo es aplicable a pacientes sin antecedentes personales, de raza blanca y sin mutaciones genéticas. Otros modelos estadísticos como Claus, BRCA-PRO®, Myriad®, Couch®, Cancer Gene®, difieren en los factores que consideran y en la preponderancia que asignan a cada uno, siendo aplicables en diferentes poblaciones. Sin embargo, todos permiten cuantificar el riesgo de manera medible y tener elementos que

posibiliten la toma de decisiones acerca de quién debe ingresar a un programa de alto riesgo y qué medidas de prevención se le puede ofrecer⁽¹⁰⁾.

Niveles de riesgo y estrategias de prevención

Aproximadamente el 8% de la población tiene riesgo elevado o muy alto de contraer cáncer de mama. Se considera de mayor riesgo significativo a aquellas pacientes con historia de un familiar directo o 2 familiares de 2ª línea con cáncer diagnosticado antes de los 50 años, pacientes con Gail alterado mayor de 1,7% a 5 años, antecedente de biopsia previa con hiperplasia lobulillar atípica (HLA), hiperplasia ductal atípica (HDA), carcinoma lobulillar in situ (CLIS), cicatriz radiada, mujeres sometidas a radiación torácica previa por linfoma y pacientes con mutaciones genéticas BRCA 1 ó 2, diagnosticadas en ellas o en parientes cercanos. Entre todas estas pacientes de mayor riesgo, debemos distinguir a su vez 2 grupos, uno de alto riesgo (entre 15 a 20% de riesgo durante la vida) y otro de riesgo muy elevado (>20% de riesgo durante la vida) en las cuales las estrategias de control son algo diferentes. En estas últimas, además puede considerarse la mastectomía profiláctica y el uso de tamoxifeno como medidas de prevención.

Métodos de imágenes

Una vez establecido el riesgo de cada paciente y evaluados los factores que requieren una prevención primaria, se debe contar con las herramientas de pesquisa precoz de la enfermedad y es en este particular donde en la actualidad son indispensables los métodos de imágenes.

Mamografía

La mamografía está establecida como el único método de imágenes, que aplicado en un programa organizado de *screening*, puede reducir la mortalidad por cáncer de mama en la población general hasta en un 35%⁽¹¹⁾. Tiene las características necesarias de costo-efectividad de un buen método de cribado o tamizaje⁽¹²⁾ aunque también presenta algunas limitaciones, como el uso radiación X que en sí podría producir daño celular y además tiene sensibilidad limitada en el caso de mamas densas tipo 3 y 4 de la clasificación del ACR. Por otra parte, es conocido que el efecto del *screening* con mamografía en la disminución de la mortalidad es mayor en mujeres mayores de 50 años y que la sensibilidad óptima se obtiene después de varias rondas de exámenes⁽¹³⁾. En el caso específico de las pacientes con riesgo genético-familiar elevado, hay varios estudios que demuestran su limitada sensibilidad en detección de cánceres en general, que puede disminuir hasta llegar a 13-25%⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. En carcinoma *in situ*, la mamografía podría presentar ventajas. Kriege comunica en su serie prospectiva una sensibilidad de 83% de la

mamografía versus 17% para resonancia magnética (RM), que difiere de lo publicado por Daguett^(16,17) quien no comprueba esta superioridad. La menor sensibilidad puede explicarse porque estas mujeres desarrollan la enfermedad en edad más temprana donde la densidad glandular es mayor y en especial las portadoras de mutaciones BRCA, tendrían tejido más denso debido a la acción propia de la mutación genética que permitiría la proliferación celular benigna del tejido mamario⁽¹⁸⁾, las lesiones crecerían más rápido y los cánceres en este grupo presentarían más frecuentemente apariencia benigna en imágenes lo que dificultaría su detección⁽¹⁹⁻²²⁾.

Respecto a la dosis de radiación y su eventual aumento del riesgo de cáncer, Narod y cols, no encontraron diferencias importantes atribuibles a este factor al comparar las pacientes BRCA con el grupo control⁽²³⁾. Debe considerarse que estas pacientes inician sus controles a menor edad y por lo tanto serán sometidas a mayor radiación durante su vida. Además el efecto deletéreo de los rayos X afecta directamente el ADN, cuya reparación está alterada en los portadores de las mutaciones BRCA, por lo que debemos plantear, al menos teóricamente, la necesidad de manejar con cautela la dosis de radiación en este grupo de pacientes potencialmente más sensibles⁽²⁴⁾.

Mamografía digital

Desde que se inició el uso de la mamografía digital de campo completo en la práctica clínica en la década de los 90⁽²⁵⁾, comenzó a hacerse evidente su superioridad respecto a la mamografía analógica para detectar lesiones en mamas densas, pacientes menores de 50 años y mujeres peri o premenopáusicas, lo cual aparece ampliamente respaldado por la literatura^(26,27). Está propuesto también que con esta técnica podría conseguirse reducción de la dosis glandular hasta en un 20%⁽²⁸⁾. Si consideramos lo anterior en el contexto de este subgrupo de pacientes con mamas densas, que comienzan su control a menor edad, y serán sometidas a más exámenes que la población general, es atendible plantear la utilidad de la mamografía digital, pese al alto costo comparativo respecto de la mamografía analógica.

Independiente de la técnica mamográfica utilizada, analógica o digital, no se debe olvidar que éste es el único método de imágenes que permite detectar microcalcificaciones y guiar la biopsia estereotáxica.

Ecografía

Son conocidas las ventajas de la ecografía como herramienta diagnóstica única o complementaria a la mamografía en pacientes sintomáticas. La mejoría en la resolución espacial y de contraste que se ha logrado con el desarrollo de los transductores

lineales multifrecuenciales de 10-17MHz, la disponibilidad de equipos y lo inocuo de su aplicación, permiten que se utilice de rutina en todos los centros especializados.

Si bien no está validada como método único de *screening* en cáncer de mama, está clara su utilidad como complemento de la mamografía en aquellas pacientes con mamas densas, obteniéndose un beneficio adicional al utilizar ambos métodos en dichos casos. Es clásico ya el estudio de Kolb⁽²⁹⁾ que investigó la utilidad del ultrasonido (US) demostrando que el 15% de los cánceres de su serie prospectiva sólo fueron detectados con US; en la experiencia nacional, en una serie retrospectiva, se comunica una cifra similar (14%)⁽³⁰⁾. En lo referente a la población de mayor riesgo de cáncer mamario, la eficacia no es clara, existiendo publicaciones que sitúan su sensibilidad en cifras entre 33 y 83%⁽³¹⁾. Cabe destacar que los estudios que muestran resultados tan disímiles difieren en el diseño, en la metodología de examen, la experiencia de los operadores e incluso en el equipamiento utilizado. En el primer resultado recientemente publicado del estudio ACRIN 6666 que pretende establecer el rendimiento diagnóstico del *screening* con US mamario bilateral combinada con mamografía, realizada bajo condiciones estandarizadas, se comunica un aumento en el rendimiento diagnóstico de la mamografía de 7,6/1.000 a 11,8/1.000 cánceres detectados en mujeres sometidas a *screening* al adicionar US, pero aumentando sustancialmente los falsos positivos, lo cual ha sido planteado como una de las desventajas más importantes de la técnica⁽³²⁾.

Rhiem comunica 12 cánceres en 44 pacientes portadores de mutaciones BRCA de los cuales 7 fueron categorizados como BIRADS 3 en US, por lo que se ha sugerido que en este subgrupo de pacientes los tumores malignos, al igual que en la mamografía, podrían presentarse con características imaginológicas menos sospechosas que en la población general⁽³³⁾ (Figura 1).

Hay que tener en cuenta la limitación del US en la detección y caracterización de cánceres *in situ*; en una serie de 10 años con 12 cánceres *in situ* detectados, Schrading reporta que ninguno de ellos fue sospechado en US y, los que fueron visibles, fueron caracterizados como no sospechosos⁽²²⁾.

Si consideramos que en nuestro medio la ecografía es de fácil acceso por disponibilidad y costos, existe buen nivel tecnológico y en manos expertas puede alcanzar una buena sensibilidad, no debería olvidarse su potencial beneficio en las pacientes de riesgo elevado.

Otra aplicación del US es permitir la biopsia de lesiones que son detectadas incidentalmente en RM (*MRI-only*) ya que éstas pueden ser visibles al efectuar un segundo examen ecográfico dirigido, lo cual cobra especial importancia si consideramos que hasta un 43% de las lesiones así detectadas resultan finalmente malignas⁽³⁴⁾.

Figura 1. Paciente de 40 años con antecedente de 2 hermanas con cáncer de mama, en control se detecta pequeño nódulo hipoecogénico de 6 mm en la mama derecha vecino a un quiste. Fue catalogado como BIRADS 3 y se recomendó control en 6 meses.

Figura 1b. En control de 6 meses el nódulo ha aumentado de tamaño y cambiado su morfología. Catalogado como sospechoso se realizó biopsia core: carcinoma ductal infiltrante.

Figura 1c. RM de mamas, sustracción al minuto 2 muestra la lesión de borde irregular en la mama derecha. No hubo otras imágenes sospechosas.

Resonancia magnética

No hay discusión actualmente en que este es el estudio de imágenes más sensible en la detección del cáncer de mama. Es conocida también su baja especificidad relativa y alto costo que hacen que no sea una herramienta adecuada para *screening* en la población general⁽³⁵⁾. En los casos de pacientes de alto riesgo, la literatura concuerda en que su efectividad es claramente mayor que

la de cualquier otra herramienta para detectar cánceres en este grupo, tal como se muestra en la Tabla II⁽³⁶⁾. Basado en evidencia o en opinión de consenso de expertos, su uso está recomendado por la American Cancer Society y por la Sociedad Europea de Imágenes Mamarias, complementando a la mamografía en subgrupos seleccionados de pacientes con mayor riesgo, tal como se especifica en la Tabla III⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Tabla II. Cuadro resumen de resultados de 11 estudios prospectivos publicados sobre la utilidad de RM mamaria en la detección de cáncer, en pacientes de alto riesgo.

Autor/Año	Mamografía		RM		Mamografía + RM	
	Sensibilidad %	Especificidad %	Sensibilidad %	Especificidad %	Sensibilidad %	Especificidad %
Kuhl 2005	32	97	91	97	93	96
Kriege 2004	33	99	64	96		
Leach 2005	40	93	77	81	94	77
Warner 2001	43	99	86	91	100	
Warner 2004	36	99	82	81	90	80
Trecate 2006	33	100	100	97	100	97
Hartman 2004			100	75	100	
Lehman 2005	25	98	100	93	100	91
Lehman 2007	33	91	100	79	100	73
Sardanelli 2007	59	99	94	98	100	
Hagen 2007	32		68		80	

Adaptado de: Ellen Warner, MD, Systematic Review: Using Magnetic Resonance Imaging to Screen Women at High Risk for Breast Cancer. Ann Intern Med 2008; 148: 671-679.

Tabla III. Recomendaciones de la asociación americana de cáncer para *screening* con RM mamaria como complemento a la mamografía.

RM anual (basada en evidencia*)

- Mutaciones BRCA
- Pariente de primer grado con BRCA, pero no examinada
- Riesgo en la vida $\geq 20\%$ según BBRCAPRO u otro modelo basado fuertemente en historia familiar

RM anual (basada en opinión de consenso de expertos)

- Radiación torácica entre los 10 y 30 años de edad
- Síndrome Li-Fraumeni y sus familiares de primer grado
- Síndromes de Cowden y Bannayan-Riley-Ruvalcaba y parientes de primer grado

Evidencia insuficiente a favor o en contra de RM como *screening*

- Riesgo en la vida $<15\%$ según BBRCAPRO u otro modelo basado fuertemente en historia familiar
- Carcinoma lobulillar *in situ* o hiperplasia lobulillar *in situ*
- Hiperplasia ductal atípica
- Mamas heterogéneas o extremadamente densas en mamografía
- Mujeres con antecedente personal de cáncer incluyendo carcinoma ductal *in situ*

Recomendación en contra de RM como *screening* (basada en opinión de consenso de expertos)

- Mujeres con riesgo en la vida $<15\%$.

* Evidencia de estudios no randomizados y observacionales

Adaptado de Debbie Saslow. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography CA Cancer J Clin 2007; 57: 75-89.

La sensibilidad del método varía entre 64-100%, lo que es válido tanto para pacientes con mamas densas como con mamas adiposas, donde su capacidad de detección de lesiones también es mayor que la de la mamografía⁽⁴⁰⁾.

La especificidad varía entre 81 y 99%⁽³⁹⁾, lo que constituye una de las desventajas del método: genera un alto número de recitaciones para control o biopsia que finalmente terminará en lesiones benignas lo que sumado a su costo elevado provoca cierta reticencia en algunos grupos⁽⁴¹⁾ y además contribuye a aumentar la ansiedad de las pacientes.

Se ha sugerido que los tumores detectados únicamente con resonancia magnética (RM), tendrían mejor pronóstico ya que serían de menor tamaño, con mayor proporción de cánceres mínimos y menor compromiso ganglionar que los visibles en mamografía y US, probablemente por ser pesquisados antes⁽⁴²⁾.

Aún no hay acuerdo en el inicio de la vigilancia en el grupo de mujeres de alto riesgo; el límite de 30 años se considera suficiente en la mayor parte de las pacientes, excepto aquellas en que el familiar más joven afectado presentó el cáncer mamario a menor edad. Tampoco hay claridad en hasta cuándo continuar la vigilancia con RM, tomando en cuenta que la densidad de la mama irá disminuyendo⁽³⁹⁾ y la eficiencia de la mamografía aumentando.

Otro punto interesante es que los cánceres detectados en pacientes con riesgo muy elevado (BRCA 1) tienen un patrón de presentación algo diferente a los encontrados en la población general; se detecta un alto porcentaje de lesiones nodulares semejantes a fibroadenomas pero sin el patrón de impregnación septado de ellos, alta proporción de lesiones en ubicación posterior, prepectoral, e incluso curvas de captación de contraste de tipo benigno⁽²²⁾.

No está establecido si la aplicación de la RM conlleva una disminución de la mortalidad. Sin embargo, por lógica se infiere que si permite diagnosticar más lesiones pequeñas sin compromiso axilar, a consecuencia de ello las pacientes tendrán mejor sobrevida. Considerando la evidencia actual, no sería ético plantear estudios

randomizados prospectivos que pudiesen investigar aquello.

Los niveles óptimos de resultados se han obtenido en centros experimentados en la realización e interpretación de este tipo de exploraciones y bajo condiciones técnicas adecuadas, resumidas en la Tabla IV⁽⁴³⁾.

Es necesario también plantear la necesidad de contar con sistemas de biopsia que permitan obtener confirmación histológica de las lesiones sospechosas encontradas y visibles sólo con RM. Este aspecto es esencial si consideramos que una de las limitaciones del método son los falsos positivos por lo que no se debería plantear un tratamiento sin haber obtenido diagnóstico histológico.

Conclusión

Las pacientes con alto riesgo de cáncer mamario, particularmente aquellas con antecedente familiar o genético, deberían someterse a controles periódicos con examen clínico especializado, mamografía, US y RM. Los controles por imágenes deben comenzar a edad más temprana que en la población general, considerando la biopsia aún en lesiones de apariencia más benigna.

Nuestro rol como radiólogos no sólo debería limitarse a participar en el diagnóstico sino también tenemos una responsabilidad en pesquisar familias con mayor riesgo para poder derivarlas a tiempo a un control más estricto, según las estrategias de prevención.

Por último, cabe destacar que estas mujeres deben ser controladas por equipos multidisciplinarios especializados que consideren prevención primaria y secundaria, tratamiento y consejo genético, incluyendo también apoyo psicológico.

Bibliografía

1. Bunker J. Putting the risk of breast cancer in perspective. *BMJ* 1998; 317: 1307-1309.
2. Ahmedin. Cancer Statistics, 2004 CA. *Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
3. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. Collaborative

Tabla IV. REQUERIMIENTOS TECNICOS RECOMENDADOS PARA RM DE MAMA.

- Campo magnético de alta fuerza ($\geq 1,5$ T) y campo magnético homogéneo
- Imagen bilateral con bobina de mama dedicada
- Imágenes contrastadas con gadolinio (0,1-0,2 mmol/kg a 1-2 ml/seg)
- Imágenes T2 no contrastadas con supresión de grasa
- Evaluación de la morfología de la lesión
- Tamaño de pixel pequeño (≤ 1 mm)
- Grosor de corte delgado (≤ 3 mm)
- Supresión grasa homogénea
- Evaluación de la cinética de la lesión
- Resolución temporal $\leq 2-3$ min por adquisición
- Imágenes dinámicas con múltiples adquisiciones contrastadas realizadas sobre un intervalo

Adaptado de Causer P. Radiographics. Breast cancers detected with imaging screening in the BRCA population: emphasis on MR imaging with histopathologic correlation 2007; 27 Suppl 1: S165-182.

- Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350(9084): 1047-1059.
4. Peralta O. Cáncer de mama en Chile: Datos epidemiológicos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67: 439-445. ISSN 0717-7526.
5. A Prospective Study of Breast Cancer Risk Using Routine Mammographic Breast Density Measurements *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2004; 13: 715-722.
6. Mammographic Patterns and Risk of Breast Cancer. *Am J Roentgenol* 1978; 130: 1157-1158.
7. Kopans. Basic Physics and Doubts about Relationship between Mammographically Determined Tissue Density and Breast Cancer Risk. *Radiology* 2008; 246: 348-353.
8. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics *BMJ* 2000; 321: 9.
9. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, *et al*. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81: 1879-1886.
10. Singletary. Rating the Risk Factors for Breast Cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 474-482.
11. Joann G. Elmore Screening for Breast Cancer. *JAMA* 2005; 293: 1245-125.
12. Cheryl R. Herman. Screening for Preclinical Disease: Test and Disease Characteristics *AJR* 2002; 179: 825-831.
13. Humphrey LL. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med.* 2002; 137: 347-60.
14. Lord SJ. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer.* 2007; 43(13): 1905-1917.
15. Lehman. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging *Cancer* 2005; 103(9): 1898-1905.
16. Daguet. Dépistage du cancer du sein par IRM chez les femmes porteuses d'une mutation génétique. *J Radiol* 2008; 89: 783-90.
17. Kriege. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427-437.
18. Hamilton LJ. Breast imaging findings in women with BRCA1- and BRCA2-associated breast carcinoma. *Clin Radiol* 2004; 59(10): 895-902.
19. Thilanus Linthorst. A BRCA 1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer* 2002; 102: 91-95.
20. Hamilton Breast imaging findings in women *Clin Radiol* 2004; 59: 895-902.
21. Adem C, Reynolds C, Soderberg CL, *et al*. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer* 2003; 97: 1-11.
22. Schrading S. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer *Radiology* 2008; 246(1): 58-70.
23. Narod. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol.* 2006; 7(5):402-406.
24. Ashok R. Venkitaraman Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage. *J Cell Sci.* 2001; 114: 3591-3598.
25. Feig SA. *Radiol Clin North Am.* 1995; 33(6): 1205-1230.
26. Carreira C. A review of the scientific evidence concerning the clinical application of digital mammography. *Radiologia.* 2007; 49(3): 145-156.
27. Pisano ED. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST *Radiology* 2008; 246(2): 376-383.
28. Gosch. Radiation exposure in full-field digital mammography with a selenium flat-panel detector. *Rofo.* 2006; 178(7): 693-697.
29. Kolb. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225(1): 165-175.
30. Galleguillos MC, Horvath E, Pinochet MA, Uchida M, Wenzel H, González P, Ríos C, Duran MP, Baldassare G. Cánceres sin signos mamográficos. ¿Cuándo y por qué? Trabajo libre, Congreso Chileno de Radiología, Pucón, noviembre 2004.
31. Sim LS *et al*. Breast US in women with familial risk of breast cancer. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33(5): 600-606.
32. Berg. Combined Screening With Ultrasound and Mammography vs Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer. *JAMA* 2008; 299(18): 2151-2163.
33. Rhiem. BRCA1-Associated Breast Carcinomas Frequently Present with Benign Sonographic Features [comment]. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:E11-E12.
34. La Trenta. Breast Lesions Detected with MR Imaging: Utility and Histopathologic Importance of Identification with US. *Radiology* 2003; 227: 856-861.
35. Christiane K. Kuhl MD. Current Status of Breast MR Imaging Part 2. Clinical Applications. *Radiology* 2007; 244: 672-691.
36. Ellen Warner. Systematic Review: Using Magnetic Resonance Imaging to Screen Women at High Risk for Breast Cancer. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 671-679.
37. Mieke Kriege. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427-437.
38. Debbie Saslow, PhD American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75-89.
39. Mann. Breast MRI: guidelines from the european society of Breast imaging. *European radiology.* Published online: 4 April 2008.
40. Bigenwald. Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(3): 706-711.
41. Warner. MRI surveillance for hereditary breast-cancer risk. *The Lancet* 2005; 365: 1747-1749.
42. Kuhl. Mammography, Breast Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging for Surveillance of Women at High Familial Risk for Breast Cancer *J Clin Oncol* 2005; 23: 8469-8476.
43. Causer P. Radiographics. Breast cancers detected with imaging screening in the BRCA population: emphasis on MR imaging with histopathologic correlation 2007; 27 Suppl 1: S165-82.