

EDITORIAL



EL SCREENING PERSONALIZADO.

El screening mamográfico reduce la mortalidad por cáncer de mama, como lo han demostrado los estudios randomizados y observacionales¹⁻³; y recientemente expuesto en forma excelente e irrefutable en el trabajo de Tabár que comparó casos fatales de cáncer de mama entre las mujeres que hicieron screening y las que no, al momento del diagnóstico.⁴

Dado que los estudios iniciales de screening mamográfico consideraron solamente la edad como requisito de inclusión y exclusión, cuando se establecieron los programas de screening, se basaron en la información conocida. Así las guías de Europa⁵, Australia⁶ y USPSTF⁷, recomiendan comenzar a los 50 años, con un intervalo de dos años hasta los 69 ó 74 años, la guía del American Cancer Society (ACS)⁸ sugiere comenzar el screening a los 45 años, anualmente y a partir de los 55 años bianualmente; mientras que el American College of Radiology⁹ sugiere comenzar a los 40 años, anualmente.

Pero no todas las mujeres se benefician de igual manera con el screening mamográfico. La sensibilidad de la mamografía disminuye a medida que aumenta la densidad mamográfica, siendo aproximadamente 81-93% en las mamas con predominio del tejido adiposo (BI-RADS A), 84-90% en las mamas con tejido fibroglandular disperso (BI-RADS B), 69-81% en las mamas heterogéneamente densas (BI-RADS C) y 57-71% en las extremadamente densas (BI-RADS D). Estas dos últimas categorías, C y D, son consideradas mamas densas.¹⁰

Además, la mama densa implica un factor de riesgo de tener cáncer de mama 4 veces mayor (rango 1,8 a 6 veces) respecto de la mama adiposa, y también la posibilidad de ocultamiento de las lesiones

(enmascaramiento), detectándose en ella, lesiones de mayor tamaño, con mayor porcentaje de axilas comprometidas y aumento de los carcinomas del intervalo (aquellos diagnosticados clínicamente luego de un screening negativo y antes del siguiente screening), que generalmente implican un peor pronóstico.^{11,12}

Las limitaciones de la mamografía se hicieron más evidentes a medida que surgieron publicaciones de screening suplementario.

Dado que el objetivo del tamizaje no es encontrar mayor número de carcinomas sino disminuir la mortalidad y como no se cuenta con suficiente información (número de pacientes ni años de seguimiento) para valorar disminución de la mortalidad con los métodos de screening suplementario, se utilizan indicadores conocidos de mortalidad, como son: tamaño tumoral, compromiso ganglionar, carcinomas del intervalo y presencia de tumores avanzados (estadio 2 o mayor), como “marcadores subrogantes”, para valorar su efectividad.^{13,14}

Tomosíntesis o Mamografía 3D

Aprobada en 2011, mostró ser una mamografía mejor, adicionando 1-2% carcinomas a los detectados con la mamografía digital (varía 2-7%), sobre todo invasores.¹⁵ Además, es el único método de screening suplementario que simultáneamente mejora la sensibilidad y la especificidad, disminuyendo la recitación en aproximadamente 15%.¹⁶⁻¹⁸ Sus beneficios se observan en las mamas con tejido fibroglandular disperso y heterogéneamente densas (categorías B y C), no así en las extremadamente densas (categoría D).^{19,20} La implementación de la mamografía sintetizada (mamografía generada a partir de información contenida en los cortes de tomosíntesis) ha permitido mantener una dosis de radiación casi similar a la de la mamografía 2D.²¹ Algunos estudios muestran que podría disminuir los carcinomas del intervalo.^{22,23}

Ultrasonido

A diferencia de los otros métodos, no utiliza radiación ionizante ni necesita inyección de contraste endovenoso. Su mayor eficacia se observa en las mamas densas (categorías C y D) con aproximadamente 2-4% (1.9-7,7%) carcinomas adicionales a los detectados por la mamografía.¹⁵ También detecta carcinomas adicionales después de la tomosíntesis (0.9-2,6%),^{24,25} Aproximadamente el 90% de los carcinomas detectados son invasores que miden entre 7-14mm, con axila negativa (> 80%).^{26,27} Sin embargo, su especificidad es baja, es-

pecialmente en la prevalencia, fundamentalmente debido a la gran cantidad de lesiones benignas detectadas²⁸ y a la dispar performance de los operadores, mejorando un poco en los exámenes siguientes (incidencia). El screening con ecografía, además de detectar carcinomas pequeños, mayormente con axila negativa, disminuye los carcinomas del intervalo.²⁹

Resonancia Magnética (RM)

El método se basa en la captación de contraste (gadolinio) por parte de la mayoría de las lesiones malignas. No está limitado por la densidad mamaria y no utiliza radiación ionizante. Es el método más sensible (75-100%) y su especificidad, si bien es inferior a la de la mamografía, varía entre 83-98%, mejora en los estudios de incidencia.³⁰

Las investigaciones iniciales se realizaron en pacientes de riesgo elevado, la mayoría de ellas con mutaciones genéticas, jóvenes, con mama densa, en quienes la mamografía tenía muy baja sensibilidad. La utilización de la RM permitió reducir el tamaño de las lesiones encontradas, menor cantidad de cánceres del intervalo y una disminución del 70% en estadios II-IV.³¹ La Dra. Kuhl evaluó mujeres con elevado riesgo familiar mediante tres métodos: mamografía que detectó 5,4‰, ultrasonido que detectó 6‰, ambos sumados 7,7‰ y RM 14,9‰ carcinomas. La sensibilidad de la RM fue 93% (25/27 carcinomas, 2 carcinomas fueron detectados por microcalcificaciones en la mamografía). No hubo carcinomas del intervalo.³²

Los beneficios de mayor detección de carcinomas con la RM respecto de los otros métodos diagnósticos se evidenciaron también en las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama y las mujeres con biopsias previas con carcinoma lobulillar in situ e hiperplasias atípicas.^{33,34}

Las investigaciones se extendieron a las pacientes con riesgo promedio (< 15%) con índices de detección de carcinomas 20,3‰ en prevalencia y 8,6‰ en incidencia.³⁵ En un sub-estudio del protocolo ACRIN 6666, la RM detectó 14,7‰ carcinomas adicionales a los detectados por mamografía más ecografía.²⁷ En el estudio Dutch DENSE se invitaron a mujeres que participan habitualmente del programa de screening de Países Bajos, entre 50-70 años, con mamas extremadamente densas (BI-RADS D) a realizarse mamografía más RM vs mamografía sola, cada dos años. En la primera ronda del screening el incremento en la detección de carcinomas con la RM fue 16,5‰ y una disminución de los carcinomas del intervalo del 4,9 al 0,8‰.³⁶ En la segunda ronda de screening el incremento de detección de car-

cinomas respecto de la mamografía fue 5,8% y disminuyeron los falsos positivos en la RM del 79,8% en la primera ronda al 26,3% en la segunda ronda.³⁷

Con el propósito de incrementar la disponibilidad del método y disminuir costos, la Dra. Kuhl³⁸ ideó la técnica de RM abreviada que disminuye el tiempo de adquisición a menos de 10 minutos y también el de interpretación de las imágenes. Su sensibilidad y especificidad son comparables a las de los protocolos completos de RM. Estos resultados fueron confirmados en posteriores investigaciones y hoy la técnica abreviada es utilizada para screening con RM en muchos centros.³⁹ En una investigación reciente, ECOG-ACRIN 1141⁴⁰, comparó RM abreviada de prevalencia vs Tomosíntesis de incidencia, en mujeres con mama densa. La RM detectó 17/17 carcinomas invasores y 5/6 carcinomas ductales no invasores, con una sensibilidad del 96%, mientras la tomosíntesis detectó 7/17 carcinomas invasores y 2/6 carcinomas ductales no invasores con una sensibilidad del 39%. El incremento diagnóstico de la RM-abreviada respecto de la tomosíntesis fue 9,7%. La especificidad fue menor para la RM-abreviada 87% vs 97% de la tomosíntesis, que mostró menor recitación y mejor valor predictivo positivo. A pesar de los buenos resultados de la RM solamente el 59% de las mujeres en el protocolo DENSE³⁶ aceptaron la invitación a realizar RM, similar al 58% en el protocolo ACRIN 6666.²⁷ Para la realización de RM es necesario ayuno de aproximadamente 3hs, se requiere inyección de contraste endovenoso y la paciente debe ingresar el "túnel" del resonador (claustrofobia). El contraste es el Gadolinio, que puede producir reacciones alérgicas (pocas), está contraindicado en mujeres con función renal disminuida y hay reportes de depósitos de Gadolinio en el cerebro, sin manifestaciones clínicas hasta el momento, pero que debe ser considerado al momento de exponer a mujeres sanas, sin riesgo elevado, a numerosas inyecciones de este contraste a lo largo de su vida.^{40,41}

Mamografía con inyección de contraste (MCIC)

La MCIC consiste en la inyección de contraste iodado endovenoso y la realización de las incidencias mamográficas convencionales dos minutos luego de finalizada la inyección. La técnica utilizada actualmente se denomina "doble energía" porque en cada compresión mamaria se obtienen dos imágenes: una de "baja energía" que es equivalente a la mamografía digital convencional y otra de "alta energía", que luego de un proceso de sustracción muestra solamente la captación del contraste.^{42,43}

Hay numerosos estudios que comparan la performance de MCIC, que mostró ser superior respecto de la mamografía convencional o de las imágenes de baja energía⁴⁴⁻⁴⁶ y de MCIC respecto de RM en mamas densas, en pacientes con antecedentes personales y con antecedentes familiares de cáncer de mama, con resultados similares entre ambas tecnologías.^{47,48}

La tecnología presenta algunas ventajas respecto de la RM debido a su menor costo y ser mejor aceptada por las mujeres.⁴⁹ Como desventajas: utiliza radiaciones ionizantes (su dosis es 1,2 a 1,8 veces mayor que la de la mamografía, pero dentro de los valores aceptados)⁵⁰, presenta la necesidad de inyección de contraste iodado que también puede producir reacciones alérgicas y debe evaluarse la función renal algunos pacientes.⁴³ Su disponibilidad es relativamente baja, ya que es necesario contar con mamógrafos de última generación que permitan realizar esta tecnología. Además, por el momento, solo una firma comercial cuenta con un equipo aprobado para biopsiar las lesiones por esta metodología; la mayoría deben ser biopsiadas mediante ecografía, mamografía-tomosíntesis o RM.⁴²

Determinación de Riesgo

Desde un comienzo se reconoció el mayor riesgo de padecer cáncer de mama en quienes tenían antecedentes familiares de primer grado con esta enfermedad, recomendándose comenzar a realizar mamografías 10 años antes de la edad de la detección en su familiar. Pero es recién en 2007 que la ACS⁵¹ establece categorías de riesgo y la recomendación de utilizar resonancia magnética en las mujeres de mayor riesgo. Ello obligó a utilizar modelos de riesgo de padecer cáncer de mama. Hay muchos modelos para determinar riesgo de desarrollar cáncer de mama o de tener una mutación genética.⁵² El modelo más utilizado y probablemente más completo, por ahora, para determinar riesgo de padecer cáncer de mama antes del screening es el Tyrer-Cuzick (IBIS).⁵³ La densidad mamográfica, es un factor de riesgo independiente, que inicialmente no estaba contemplado en los modelos de riesgo y fue incorporado en la Versión 8 del Tyrer-Cuzick (TC), mejorando su performance en aproximadamente un 7%. En reciente artículo, un modelo de inteligencia artificial (Deep Learning) basado en la imagen mamográfica mostró mejor discriminación para determinar riesgo que TC y los mejores resultados se consiguieron combinando los factores de riesgo tradicionales más la imagen mamográfica con AUC 0,70 vs TC 0,62 ($P < .001$).⁵⁵ Estos resultados sugieren que hay más biomarcadores, que desconocemos, en

la mamografía además de la densidad mamográfica. Es muy probable que en el futuro haya más investigaciones al respecto.

El tercer determinante de riesgo que se está utilizando son los paneles de polimorfismos de nucleótido único o de un solo nucleótido (single nucleotide polymorphism - SNP) que se obtienen mediante hisopado bucal. El SNP es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base. Los SNPs son un factor de riesgo independiente de los factores clínicos conocidos y de la densidad mamaria, son muy frecuentes y se utilizan en muchos de los estudios que se están realizando para estratificar el riesgo, es decir, para personalizar el screening, pudiendo ayudar a determinar mejor quienes se beneficiarían con una terapéutica preventiva, screening suplementario, por ejemplo, con RM o por el contrario screening con menor frecuencia.⁵⁶

Estratificación del riesgo – Screening personalizado

El grupo de mujeres de riesgo elevado se ha ampliado desde la primera estratificación en 2007.⁵¹ Es sin dudas el grupo más estudiado y las indicaciones de estudios que surgen de las guías del American College of Radiology (ACR)⁵⁷, American Society of Breast Surgeons (ASBrS)⁵⁸ y National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁵⁹ son bastante similares. Hay algunas variantes en las edades de inicio de RM y mamografías, que incluyen a mutaciones BRCA1/260 y otras^{60,61} pero en líneas generales podemos considerar:

Pacientes portadoras de mutaciones genéticas y sus familiares de primer grado no testeadas, pacientes con antecedentes de radioterapia en tórax entre los 10 - 30 años y pacientes con riesgo >20% a lo largo de su vida, debido a antecedentes familiares, deben comenzar a realizar RM con contraste anualmente entre los 25-30 años y agregar Mamografía o Tomosíntesis anual a partir de los 30 años (quienes hayan tenido radioterapia a partir de los 25 años u 8 años luego de la radioterapia, lo que sea más tarde).

Sin duda, para pesquisar a estas mujeres que tienen riesgo elevado, es necesario que todas las mujeres realicen determinación de riesgo antes de los 30 años.⁵⁷ Esta es una tarea que debemos mejorar. A pesar de que este grupo comprende solamente el 5-10% de todas las mujeres, muchas de ellas son sub-estudiadas.⁶²

Actualmente, las pacientes con diagnóstico de neoplasia lobulillar (hiperplasia lobulillar atípica – carcinoma lobulillar in situ) o hiperplasia ductal atípica tienen indicación de ser evaluadas anualmente

con mamografía (considerar tomosíntesis) más RM^{57,59}, al igual que las mujeres con antecedente personal de cáncer de mama: diagnosticado a los 50 años o antes y aquellas que tienen mama densa.^{57,58}

En el mes de Marzo de este año la Sociedad de Imagenología Mamaria de Europa (EUSOBI) publicó las siguientes recomendaciones⁶³: 1- todas las mujeres deben ser informadas de su densidad mamaria mamográfica y 2- a las mujeres entre 50-70 años con mamas extremadamente densas se les ofrezca la posibilidad de realizar RM cada 2-4 años, basados en la evidencia del estudio DENSE.

La identificación del grupo de pacientes con riesgo elevado fue el primer paso. A partir de las mejorías en la determinación de riesgo, con la incorporación de la densidad mamaria y SNPs⁶⁴, probablemente en un futuro incorpore la información contenida en la mamografía⁵⁵ y otros métodos por imágenes (Radiomics)⁶⁵ y genéticos como el DNA circulante. Entonces, ¿es posible realizar screening personalizado? ¿Podremos certeramente establecer un grupo de mujeres que requiera screening menos frecuente o no hacer screening?

Algunos estudios prospectivos están orientados a evaluar la factibilidad y aceptación por parte de la población general de determinaciones de riesgo personalizadas como el PRISMA (Países Bajos), KARMA (Suecia), que incluye marcadores circulantes en la sangre y PROCAS 1 y 2 (Reino Unido).⁶⁶

El screening personalizado ha sido evaluado mediante modelos de simulación matemática que, si bien son auspiciosos respecto de su implementación, no permiten formular recomendaciones.^{66,67} Hay tres estudios randomizados en curso, que evalúan diferentes estrategias de screening basados en el riesgo como el WISDOM (EE. UU)⁶⁸, MyPeBS (Europa).⁶⁹ En ambos se utiliza determinación de riesgo a 5 años incluyendo densidad mamaria más SNPs, se evalúan 4 categorías de riesgo. El grupo estudio de menor riesgo comienza las mamografías a los 50 años en el WISDOM y realiza mamografía cada 4 años en MyPeBS.⁶⁷

El Tailored Screening for Breast Cancer in Premenopausal Women -TSBT (Italia)⁷⁰ está dirigido a evaluar el intervalo de la mamografía en mujeres de 44-45 años. Anual en mamas densas y bianual en mamas no densas en el grupo estudio hasta los 50 años y bianual a partir de los 50 años. El protocolo TMIST⁷¹ estudia en forma anual a las mujeres premenopáusicas o con mama densa o antecedentes familiares de primer grado o genéticos de cáncer de mama o con tratamiento hormonal y en forma bianual aquellas postmenopáusicas con mama no densa, sin antecedentes familiares de cáncer de mama

y sin tratamiento hormonal. A partir de los 70 años solo realizan examen anual quienes tienen mama densa o reciben hormonas.

Es probable que, en un futuro no muy lejano, las recomendaciones de estudios se modifiquen en base a estos estudios y refinamientos en la determinación de riesgo. Sin embargo, se deberán evaluar también las preferencias de las mujeres, la disponibilidad de equipamiento en cada lugar, así como factores éticos y legales antes de su implementación.

REFERENCIAS

1. Coldman A, Phillips N, Wilson C, et al. Pan -Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 ◀
2. Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology* 2011; 260:658-663. ◀
3. IARC. Breast cancer screening. *IARC Handb Cancer Prev.* 15:1-469. <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2016>. ◀
4. Tabar L, Dean PB, Chen TH, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*. 2019;125. ◀
5. Armaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, Dean PB, de Koning HJ, Dillner L, Herrero R, Kuipers EJ, Lansdorp-Vogelaar I, Minozzi S, Paci E, Regula J, Törnberg S, Segnan N. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol* 2015;39: S139-S152. ◀
6. <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/breastscreen-australia-program> (acceso 19/3/22). ◀
- 7.- Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:279-96. ◀
8. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, Walter LC, Church TR, Flowers CR, LaMonte SJ, Wolf AM, DeSantis C, Lortet-Tieulent J, Andrews K, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Smith RA, Brawley OW, Wender R; American Cancer Society. Breast

cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA* 2015;314(15):1599–1614. ◀

9. Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE, Helvie MA, Moy L, Monsees B, Kopans DB, Eby PR, Sickles EA. Breast Cancer Screening for Average-Risk Women: Recommendations From the ACR Commission on Breast Imaging. *J Am Coll Radiol* 2017;14:1137-43 ◀

10. Kerlikowske K, Zhu W, Tosteson AN, et al. Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162:673 -681. ◀

11. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combine deffects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003;138(3):168–175. ◀

12.- Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1081. ◀

13. Laszlo Tabar, M.D., Gunnar Fagerberg, M.D.,t, Hsiu-Hsi Chen et al. Efficacy of Breast Cancer Screening by Age New Results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995; 75:2507-17. ◀

14. Duffy SW, Tabar L, Yen AM, et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer* 2020;126:1271 -1279 ◀

15. <https://densebreast-info.org/screening-technologies/cancer-detection-by-screening-method/> (acceso 24/3/22). ◀

16. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014;311:2499 -2507. ◀

17. Citato S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast -cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14:583-589. ◀

18. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of Digital Mammography Alone and Digital Mammography Plus Tomosynthesis in a Population-based Screening Program. *Radiology* 2013;267:47-56. ◀

19. Rafferty EA, Durand MA, Conant EF, et al. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis and Digital Mammography in Dense and Nondense Breasts. *JAMA* 2016;315:1784-1786. ◀

20. Lowry KP, Coley RY, Miglioretti DL, et al. Screening Performance of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography in Community Practice by Patient Age, Screening Round, and Breast Density. *JAMA* 2020; 3:e2011792. ◀

21. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, et al. Two -view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full -field digital mammographic images. *Radiology* 2014;271:655-663. ◀

22. Kristin Johnson, MD • Kristina Lång, MD, PhD • Debra M. Ikeda, MD et al. Interval Breast Cancer Rates and Tumor Characteristics in the Prospective Population-based Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology* 2021;299:559–567. ◀

23. Houssamia N, Hofvind S, Soerensen A, et al. Interval breast cancer rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: An individual participant data meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;34:100804. ◀

24. Tagliafico AS, Mariscotti G, Valdora F, et al. A prospective comparative trial of adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography -negative dense breasts (ASTOUND -2). *Eur J Cancer* 2018;104:39-46. ◀

25. Chough DM, Berg WA, Bandos AI, et al. A prospective study of Automated Breast Ultrasound (ABUS) Screening of Women with Dense Breasts in a Digital Breast Tomosynthesis -Based Practice. *J Breast Imaging* 2020;2:125-133. ◀

26. Berg WA, Vourtsis A. Screening breast ultrasound using hand -held or automated technique in women with dense breasts. *J Breast Imaging*. 2019;1:283-296. ◀

27. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012;307:1394-1404. ◀◀◀

28. Barr RG, Zhang Z, Cormack JB, Mendelson EB, Berg WA. Probably Benign Lesions at Screening Breast US in a Population with Elevated Risk: Prevalence and Rate of Malignancy in the ACRIN 6666 Trial. *Radiology* 2013;269:701-712. ◀

29. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic

Anti -cancer Randomized Trial (J -START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:341-348. ◀

30. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology* 2019;00:1–18. ◀

31. Warner E, Hill K, Causer P, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011;29:1664-1669. ◀

32. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. 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. ◀

33. Sippon D, Burk K, Mercaldo S, et al. Performance of Screening Breast MRI across Women with Different Elevated Breast Cancer Risk Indications. *Radiology*. 2019;292:51-59. ◀

34. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher -Than -Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018;15:408-414. ◀

35. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, et al. Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. *Radiology* 2017;283:361-370. ◀

36. Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, et al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med* 2019;381:2091-2102. ◀◀

37. Veenhuizen S, de Lange S, Bakker M, Supplemental Breast MRI for Women with Extremely Dense Breasts: Results of the Second Screening Round of the DENSE Trial. *Radiology* 2021;00:1–9. ◀

38. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI): First Postcontrast Subtracted Images and Maximum -Intensity Projection -A Novel Approach to Breast Cancer Screening With MRI. *J Clin Oncol* 2014;32:2304-2310. ◀

39. Baxter GC, Selamoglu A, Mackay JW, et al. A meta-analysis comparing the diagnostic performance of abbreviated MRI and a full diagnostic protocol in breast cancer. *Clin Radiol* 2021 Feb;76(2):154.e23e32. ◀

40. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014;270(3):834e41. ◀

41. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014;270(3):834e41. ◀

42. Jochelson M, Lobbes, M. Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. *Radiology* 2021;299:36–48. ◀◀

43. Zanardo M, Cozzi A, Trimboli RM, et al. Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review. *Insights Imaging* 2019;10(1):76. ◀◀

44. Cheung YC, Lin YC, Wan YL, et al. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. *Eur Radiol* 2014;24(10):2394–2403. ◀

45. Sorin V, Yagil Y, Yosepovich A, Shalmon A, Gotlieb M, Neiman OH, Sklair-Levy M. Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Women With Intermediate Breast Cancer Risk and Dense Breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211:W267-W274. ◀

46. Sung JS, Lebron L, Keating D, et al. Performance of Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Mammography for Screening Women at Increased Risk of Breast Cancer. *Radiology* 2019;293:81-8. ◀

47. Jochelson MS, Pinker K, Dershaw DD, et al. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study. *Eur J Radiol* 2017; 97:37-43. ◀

48. Xiang W, Rao H, Zhou L. A meta-analysis of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI in the diagnosis of breast cancer. *Thorac Cancer* 2020;11:1423-1432. ◀

49. Phillips J, Miller MM, Mehta TS, et al. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes. *Clin Imag* 2017;42:193e7. ◀

50. Jeukens C, Lalji UC, Meijer E, et al. Radiation exposure of contrast enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol* 014;49(10):659e65. ◀

51. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89. ◀◀

52. Evans DG, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res* 2007; 95:213. ◀
- 53- Tyrer J, Duffy SW and Cuzick J A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23:1111-30. ◀
54. Brentnall, A, Cohn, W, Knaus E et al. A Case-Control Study to Add Volumetric or Clinical Mammographic Density into the Tyrer-Cuzick Breast Cancer Risk Model. *Journal of Breast Imaging*, 2019;1:99–106.
55. Yala A, Lehman C, Schuster T, Portnoi T, Barzilay R. A deep learning mammography-based model for improved breast cancer risk prediction. *Radiology* 2019;292:60–66. ◀ ◀
56. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5): djv036. ◀
57. Monticciolo D, Newell M, Moy L et al. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018;15:408-414. ◀ ◀
58. <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Position-Statement-on-Screening-Mammography.pdf>. Ingresado 30/3/22. ◀ ◀
59. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf. acceso 30/3/22. ◀ ◀
60. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. acceso 30/3/22. ◀
61. Lowry, K, H. Geuzinge A, Stout N, et al. Breast Cancer Screening Strategies for Women With ATM, CHEK2, and PALB2 Pathogenic Variants A Comparative Modeling Analysis. *JAMA Oncol.* 2022 Feb 17;e216204. ◀
62. Cyr, A. Sharma, R. Forewarned Is Forearmed: Can Better Patient Counseling Increase MRI Utilization in High-Risk Women? *Ann Surg Oncol* 2020;27:3567–3569 ◀
63. Mann R, Athanasiou A, Baltzer P, Camps-Herrero J, et al. On behalf of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol* (2022) publicado online 8/3/22. ◀
64. Cuzick J, Brentnall A, Dowsett M. SNPs for breast cancer risk assessment. *Oncotarget*, 2017;8:99211-99212. ◀
65. Gillies R, Schabath M. Radiomics Improves Cancer Screening and Early Detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;29:2556–67. ◀
66. Kieran Clift A, Dodwell D, Lord S, et al. The current status of risk-stratified breast screening. *British Journal of Cancer* (2022) 126:533–550. ◀
67. Román M, Sala M, Domingo L. Personalized breast cancer screening strategies: A systematic review and quality assessment. *PLOS ONE* 2019; journal. pone.0226352. ◀
68. <https://www.thewisdomstudy.org/learn-more/#study-overview> acceso 30/3/22. ◀
69. <https://www.mypebs.eu/es/> acceso 30/3/22. ◀
70. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619123>. Acceso 30/3/22. ◀
71. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/tmist>. Acceso 11/4/22. ◀