

CAUSAS DE FALSOS NEGATIVOS EN CRIBADO CON RM EN PACIENTES DE ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA: ¿DÓNDE ESTABA “WALLY”?

Autores:

Silvia Alonso Roca*,
Ana Belén Delgado Laguna,
Joseba Arantzeta Lexarreta,
Begoña Cajal Campo,
Sonia Santamaría Jareño,
Maritza González-Hoyuela Alonso.

*CÓDIGO ORCID: 0000-0002-8242-7387



Objetivo docente:

Establecer (revisando la literatura) las principales causas de falsos negativos en el cribado con RM en pacientes de alto riesgo de padecer cáncer de mama.

Revisión del tema:

Introducción:

A la hora de establecer estrategias de prevención en el cáncer de mama, es necesario tener en cuenta que el riesgo de padecer la enfermedad no es el mismo para toda la población.

Existen factores que incrementan el riesgo y modifican el abordaje preventivo de las mujeres. En función de estos factores se pueden considerar 3 grupos de riesgo:

Riesgo habitual: mujeres con un riesgo de padecer cáncer mamario < del 15%.

Riesgo intermedio: mujeres con riesgo de padecer cáncer de mama entre 15-20%.

Riesgo alto: mujeres con riesgo de padecer cáncer de mama >al 20-25%.

Hay acuerdo entre las principales sociedades americanas y europeas (SBI, ACR, ACS, EUSOMA, EUSOBI...) en que a las pacientes que integran el **grupo de alto riesgo** se les ha de realizar **cribado anual con RM añadida a la mamografía** [1-5], grupo en el que estarían incluidas:

- 1- Portadoras de mutación BRCA 1 y BRCA 2 , o parientes de 1º grado de portadores de mutación BRCA sin test.
- 2- Mujeres con riesgo del 20-25% (o mayor) definido por test BRCAPRO (u otros) que son muy dependientes de la historia familiar.
- 3- Síndromes raros asociados a muy alto riesgo de padecer cáncer de mama: Li-Fraumeni , Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba , o parientes de 1º grado.
- 4- Pacientes con exposición a radiación a edad < 30 años (riesgo de cáncer de mama aumenta 8 veces después de radiar tórax).
- 5- Combinación de los anteriores.

(1 y 2, basado en evidencia; 3 y 4 basado en opinión de consenso de expertos).

Hoy día ya hay estudios observacionales con seguimientos durante años (a largo plazo) que, junto con cambios en protocolos de tratamiento, han mostrado repercusión del cribado con “RM + Mamografía” en lo que se refiere a **aumentos de supervivencia y disminución de mortalidad** en pacientes de alto riesgo [27-29, entre otros].

Al comparar el cribado con “RM+ Mamografía” con otras medidas profilácticas, aunque es una estrategia “cara”, en términos de **“efecto en supervivencia” es muy similar a otras estrategias como la mastectomía profiláctica** (siendo muy alta su tasa de preferencia por las mujeres) [30, 3].

El **error** en el diagnóstico (**el falso negativo**) puede haberse producido fundamentalmente porque el hallazgo/cáncer:

- a) No haya sido detectado: **NO DETECCIÓN.**
- b) Haya sido detectado, pero interpretado como tejido o hallazgo benigno: **MALA INTERPRETACIÓN.**
- c) Haya sido detectado pero errando en el manejo, generalmente alteración en correlación RM-ecografía postRM: **MAL MANEJO.**

Si analizamos las **causas** concretas, podríamos resumir como principales las siguientes:

- 1- Examen técnicamente inadecuado
- 2- Pequeño tamaño de la lesión
- 3- Estabilidad en tamaño
- 4- Extenso realce parenquimatoso de fondo
- 5- Márgenes circunscritos
- 6- Correlación inadecuada con ecografía
- 7- Localización en zona postquirúrgica
- 8- Ausencia de doble lectura o CAD

1- Examen técnicamente inadecuado:

Es necesaria y esencial una **correcta calidad técnica** para la detección de cánceres de pequeño tamaño y cánceres in situ, por ello hay que emplear cortes de 1-3 mm de espesor y un tamaño de pixel submilimétrico [32].

Hay que evitar los artefactos de movimiento que puedan también enmascarar el hallazgo e impedir la detección [35].

Hay que tener la seguridad de incluir siempre la lesión en campo (se ha de tener cuidado con lesiones preaxilares que pueden quedar fuera del campo) [35].

2- Pequeño tamaño de la lesión:

Los «focos» (realces puntiformes/seudonodulares $< 0 = a$ 4 mm) son hallazgos frecuentes, y son normalmente benignos.

En el cribado con RM, una vez detectados, no es infrecuente que cree problemas su interpretación. El hallazgo más sospechoso (que nos tiene que hacer pensar que un foco puede ser maligno) es el aumento de tamaño o la modificación de su apariencia.

Así, si un foco..... a) aumenta,

b) tiene características morfológicas sospechosas,

c) es nuevo*

.... deberíamos plantear su [biopsia](#) [34, 36, 38].

(a y b se describen se describen como los dos signos más fiables [38])

* Es cierto que hay cierta controversia respecto a si ante un foco “nuevo” se ha de hacer: a) seguimiento en 6 meses o 1 año [38] basándose los autores partidarios de ello fundamentalmente en la baja frecuencia de malignidad, versus b) biopsia [36, 39] basándose los autores partidarios de ello en que algunos cánceres crecen lento y la estabilidad no descartará malignidad del foco siempre, y por otro lado en que puede ser difícil apreciar-percibir el crecimiento real en cánceres pequeños en intervalos cortos (ej de 6 meses); algún otro autor describe algún caso de foco con curva de captación tipo 2 ó 3 que apareció después como cáncer de intervalo, sobre todo en pacientes BRCA 1 [32].

-Presentamos un caso de nuestro centro (**figura 1, a-e**) de una paciente BRCA 2 de 68 años con antecedente personal de cáncer en MD con mastectomía derecha en seguimiento con RM y mamografía anual, donde en Junio-16 la mamografía es normal (**1a, haced doble clic**), y observamos en la RM un foco de realce de unos 5-7 mm en CIE de MI con curva tipo 3 (rodeado en rojo) (**1b, haced doble clic**), con traducción en ecografía postRM como un nódulo hipoecoico no circunscrito-márgenes indistintos, hallazgo sospechoso de malignidad, con resultado tras BAG guiada por ecografía de CLI (“carcinoma lobulillar infiltrante”) (**1c, haced doble clic.**) El resultado de la biopsia del ganglio centinela (OSNA: 1500 copias) fue de micrometástasis.

Previamente a la ecografía y BAG postRM, valorando RM previa de un año atrás (Junio-15), se podía intuir un punto de realce en esa localización, rodeado en azul (que no había sido mencionado en el informe previo; posteromedial a él hay un sutil ganglio intramamario milimétrico dentro del círculo azul en axial 3D que sí estaba estable) (**1d, hacer doble clic**) En el momento del diagnóstico el crecimiento era un signo de sospecha. Por tanto ha de considerarse como un **falso negativo** ya que el cáncer milimétrico pasó desapercibido en su aparición un año antes del diagnóstico) por “no haber sido visto/valorado” por el radiólogo anterior posiblemente por su “pequeño tamaño”, error por tanto de “no detección por el radiólogo” (y no por la técnica en este caso) **¡Pero ahí estaba Wally!**

1a) Mamografía unilateral izda

1b) RM: sustracción sagital, curva de captación y axial 3D postciv (arriba) y MIP sagital y axial (abajo).

1c) Ecografía postRM (y BAG postRM).

1d) RM de Junio-16 (superior) y RM un año anterior, de Junio-15 (inferior



- Presentamos otro caso de nuestro centro (**figura 2, a-e**) de una paciente de 53 años BRCA 1 con antecedente personal de cáncer en MI (CDI en agosto 2002) con mastectomía (MT) y reconstrucción con colgajo de piel y grasa abdominal, y con anexectomía bilateral profiláctica en 2010, en seguimiento con RM+ Mamografía anuales,

y observamos en la RM de Julio-17 un foco “de nueva aparición” respecto a RM de ronda anterior (un año anterior, Julio-16) situado en región posterior de CIE de MD con curva de realce tipo 2 (rodeado en rojo) cercano a un nódulo compatible con hamartoma ya conocido y estable (rodeado en verde) (**2a y 2b, haced doble clic**), foco del que no se demostró traducción evidente en ecografía postRM , y al ser “nuevo” se consideró sospechoso...

2a) RM de Julio-17: sustracción sagital MD y curva de realce (arriba); axial 3D con civ (abajo).

2b) MIP sagital MD (2017 y 2016)

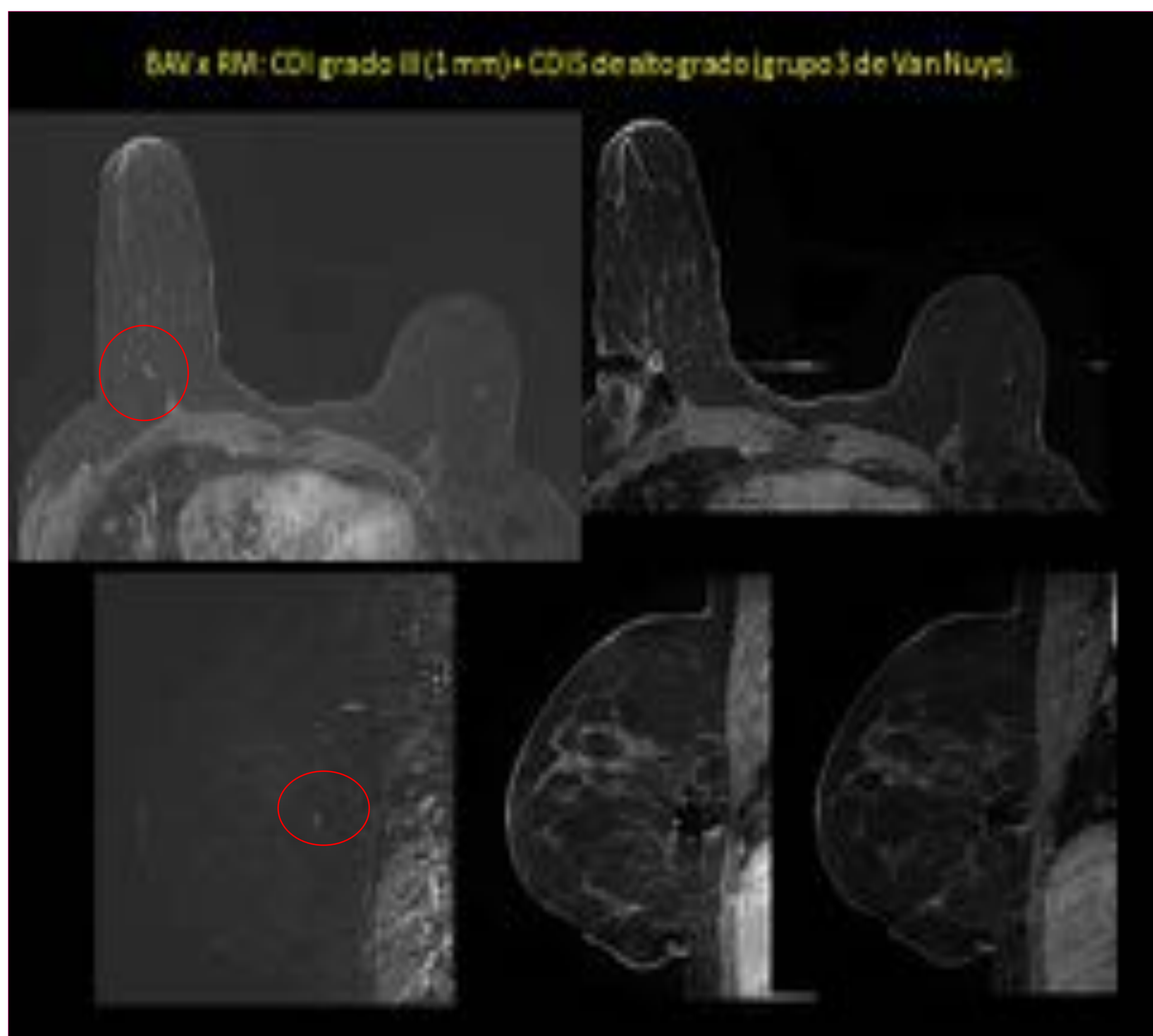


... por lo que se realizó BAV con guía de RM del mismo (rodeado en rojo) (2c), con resultado de : “CDI grado III (1 mm)+ CDIS de alto grado (grupo 3 de Van Nuys)”.

En la mamografía (2d, 2e): se aprecia solo en proyecciones CC y OML mamográficas el hamartoma estable en CCEE/CIE (rodeado en verde), pero el foco (cáncer) de CIE no es visible mamográficamente.

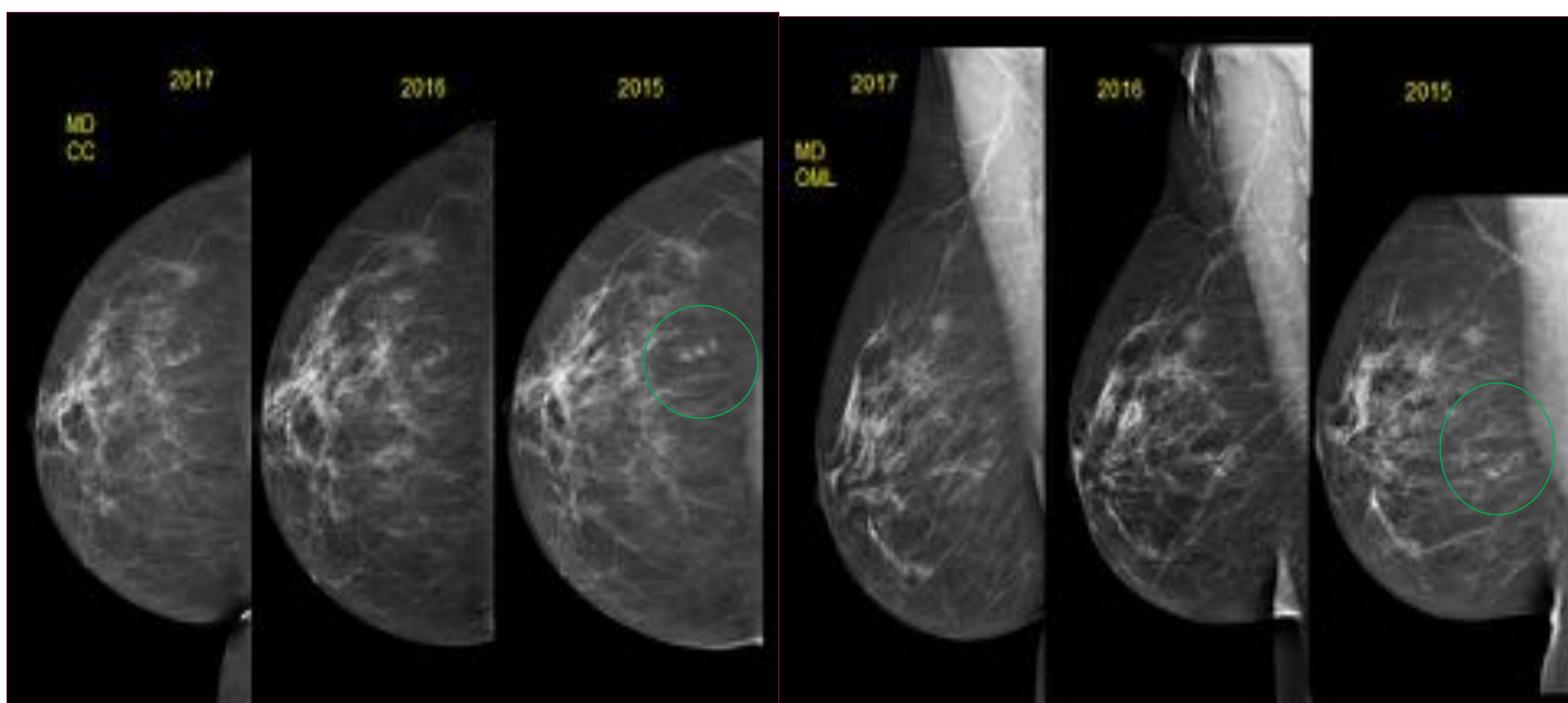
Es un caso que muestra por tanto la conveniencia de realizar biopsia a los focos-nódulos de pequeño tamaño de “nueva” aparición).

2c) BAV guiada por RM de MD



2d) Mamografía CC de MD (2017, 2016, 2015)

2e) Mamografía OML de MD (2017, 2016, 2015)



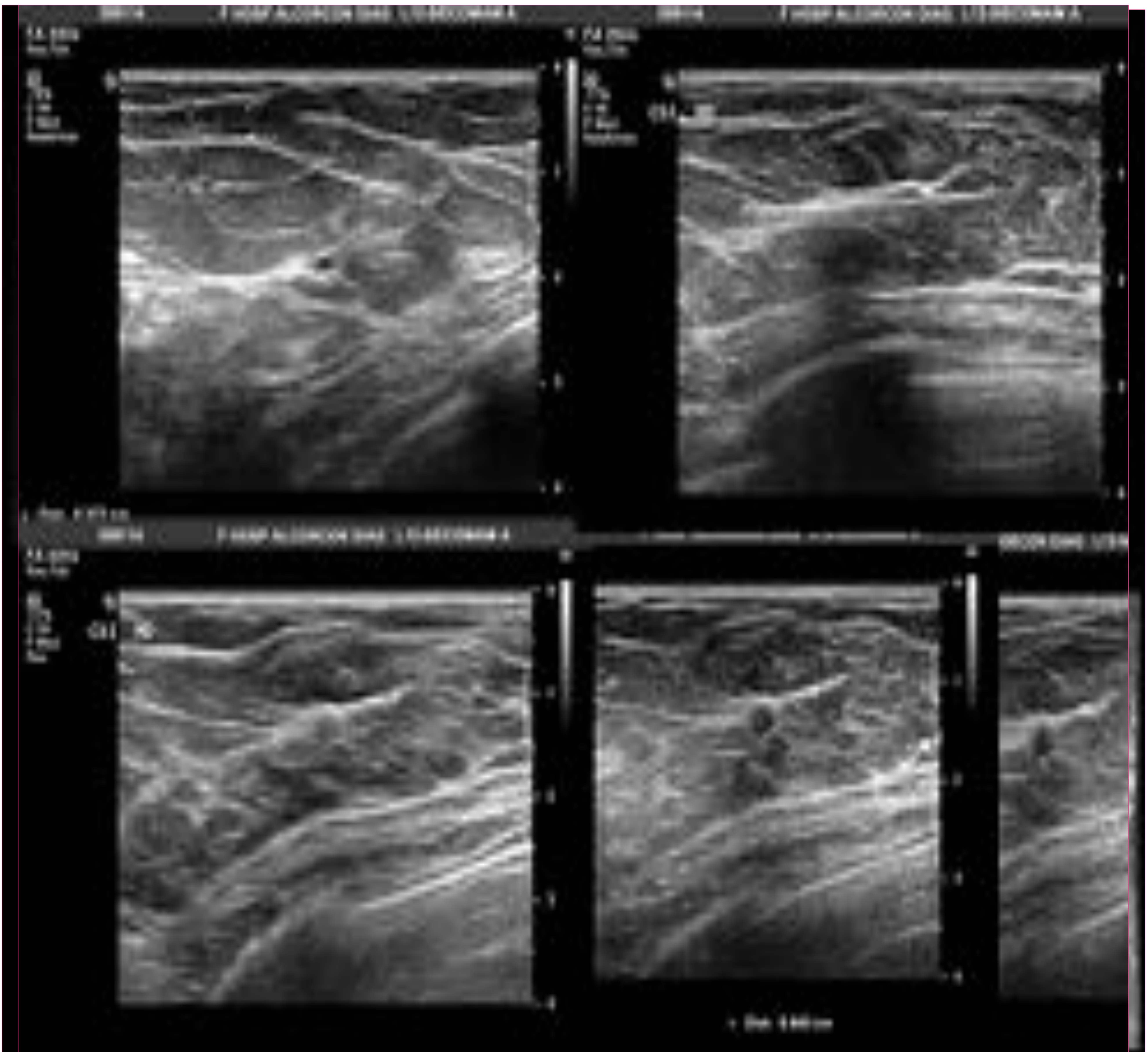
- Presentamos otro caso de nuestro centro (**figura 3, a-f**) de una paciente de 49 años BRCA1 con antecedente de anexectomía bilateral a la que en RM de cribado de Febrero-17 se le detecta un foco de 4 mm de nueva aparición en CSI de MD (rodeado en rojo) con curva de captación tipo 2 (**3a, [haced doble clic](#)**); el foco (rodeado en rojo) no era visible en RM de ronda previa de un año antes (febrero-16); se observa un ganglio intramamario (rodeado en azul) en CSE, estable (**3b, [haced doble clic](#)**).

En ecografía postRM se detecta en CSI de MD un nódulo circunscrito milimétrico que parece un pequeño quiste (hallazgo benigno) y por otro lado un nódulo sólido milimétrico hipoeocico no totalmente circunscrito que se aprecia mejor con empleo de armónicos, que parece corresponderse con el foco de nueva aparición de la RM, por lo que se considera hallazgo sospechoso y se biopsia (BAG guiada por ecografía) (**3c, [haced doble clic](#)**).

3 a): RM de Febrero-17
Sustracción axial y sagital,
y curva de realce

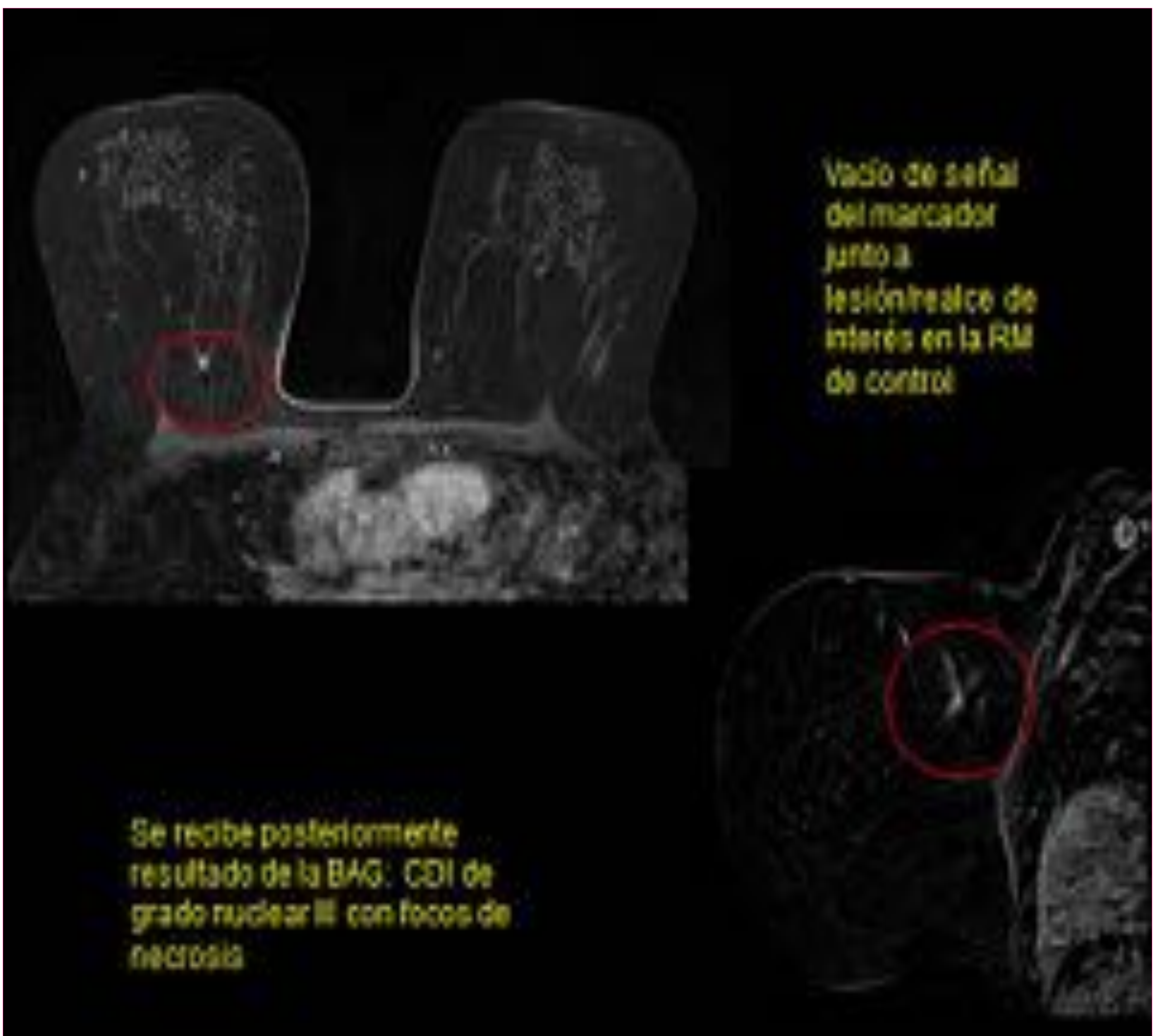
3 b): MIP axial y sagital
de RM febrero 2017
(arriba) y de RM de
febrero de 2016
(abajo).

3 c): Ecografía postRM : (arriba izda imagen de pequeño quiste en CSI de MD; abajo imágenes del pequeño nódulo sólido no circunscrito en CSI de MD: a la izda sin armónicos y a la dcha con armónicos; y arriba dcha imagen de BAG postRM).



Se deja colocado un marcador tras la BAG, con una RM de control posterior realizada el mismo día para confirmar la correlación RM-ecografía (para confirmar que el marcador metálico depositado en la lesión biopsada con ecografía se corresponde con la localización del foco de interés de la RM): rodeados en rojo se observan coincidentes el realce nodular de interés y el vacío de señal del marcador (3d, [haced doble clic](#)). Se recibe el resultado de la BAG postRM con posterioridad con resultado: “CDI grado nuclear III”.

3d) RM de control de marcador metálico postBAG

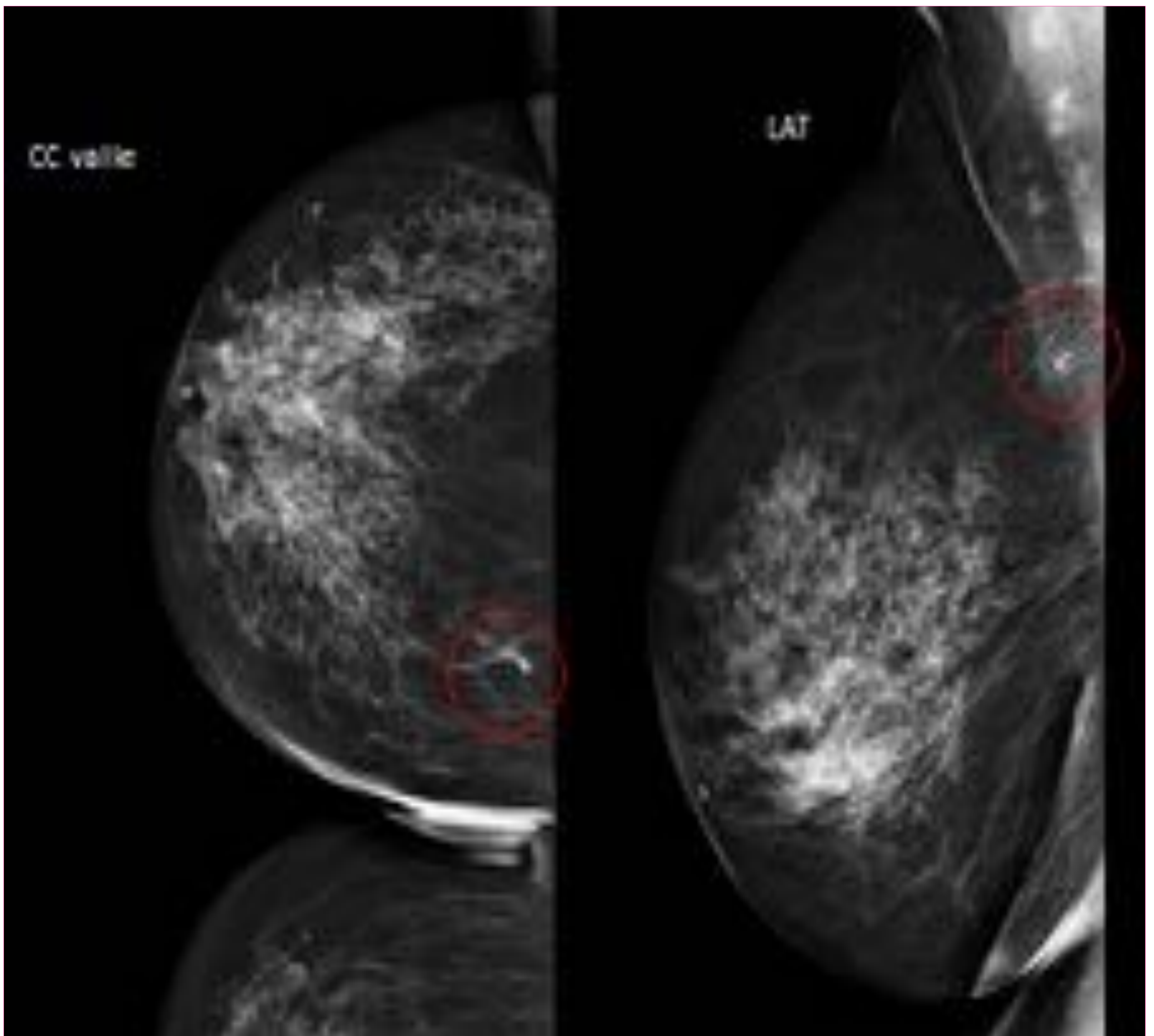


En mamografía solo a posteriori y en una sola proyección (craneocaudal) se veía una sutil traducción del cáncer milimétrico (como sutil asimetría focal), no visible en mamografía de hacía un año (3e, [haced doble clic](#)), hecho que se pude comprobar también con proyecciones CC y lateral mamográficas postcolocación de marcador metálico después de la BAG (3f, [haced doble clic](#)).

Es otro caso que muestra por tanto la conveniencia de realizar biopsia a los focos-nódulos de pequeño tamaño de “nueva” aparición.

3e) Mamografía CC de MD de Febrero 17 y de Febrero-16

3f) Mamografía CC y lateral de MD postcolocación de marcador, de Febrero 17.



3- Estabilidad en tamaño:

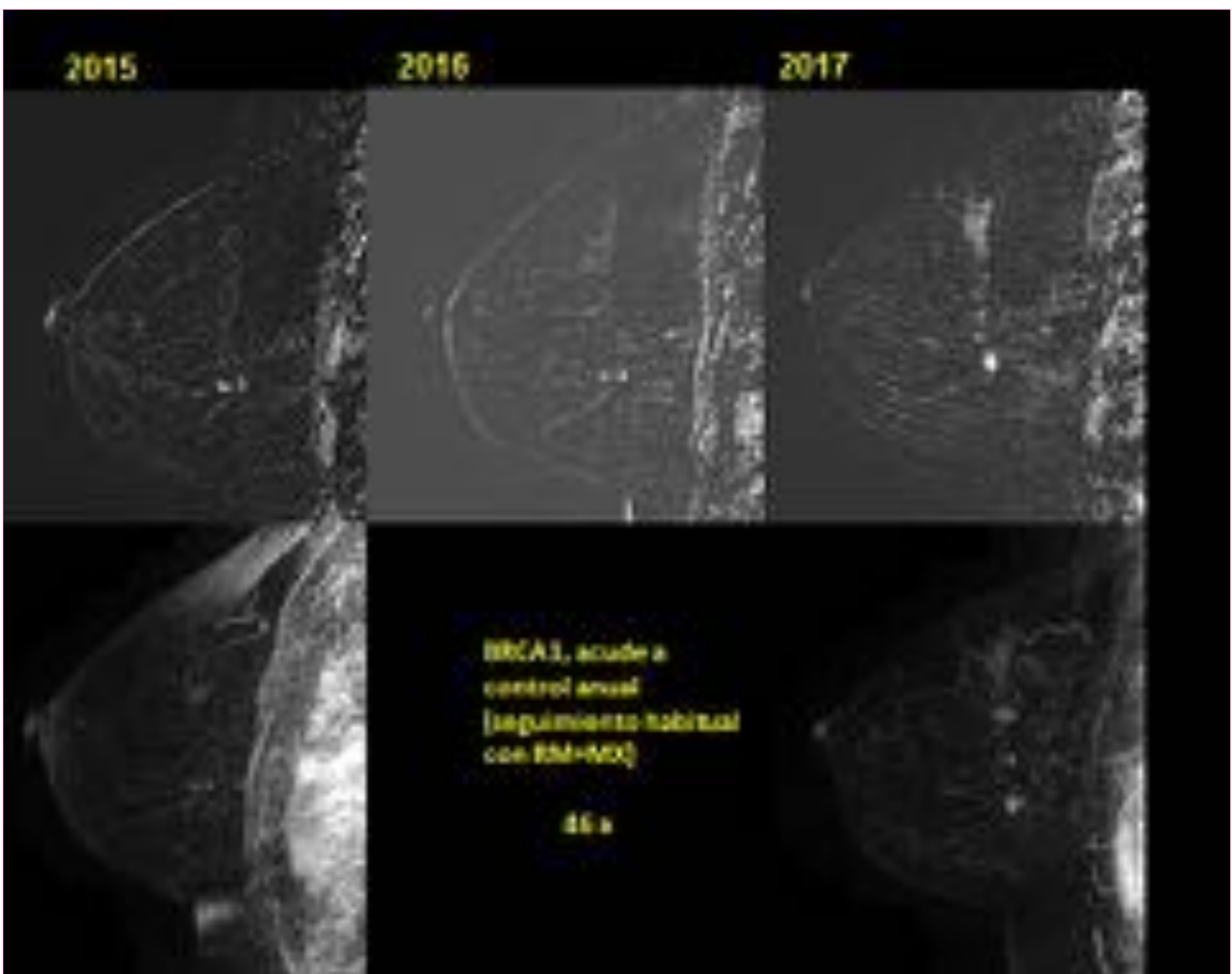
Hay que saber que la estabilidad en tamaño no excluye malignidad (aunque en alto riesgo los cánceres son más agresivos, la lesión puede permanecer estable: la tasa de crecimiento de los cánceres es muy variable, con periodos de estabilidad).

Pequeños cánceres invasivos pueden tener lento crecimiento incluso en BRCA 1 [36] y el aumento de diámetro absoluto por año es pequeño (ej: con un tiempo de duplicación de 84 días, un cáncer de 3 mm puede crecer solo 2 mm en 6 meses). Algún autor describe cánceres que no demostraron crecimiento en 6 meses [39]. Esto pone en cuestión que el control a corto plazo excluya malignidad en [nódulos pequeños](#) [33, 36, 40], como ya hemos comentado en el apartado anterior, y que por eso parezca preferible la [biopsia](#) precoz que el seguimiento [36].

Y en el caso de [realces tipo no masa](#) también se describen casos que frecuentemente estaban en la RM previa, y también con estabilidad o con leve crecimiento respectivamente. Aunque generalmente el realce tipo no masa equivale a CDIS, a veces se encuentra componente de CI en la cirugía. Así que hay que restringir el seguimiento para áreas de realce tipo no masa que sean realmente de muy baja sospecha (o sea, que impresionen de realces glandulares: en ese caso un control en 3 meses probablemente sería lo adecuado, y si no se resuelve en distintos ciclos menstruales, hacer biopsia); para el resto de realces tipo no masa (nuevos, persistentes o sospechosos), sería aconsejable la [biopsia](#) [36]. Recordemos que en los realces tipo no masa son más importantes para predecir malignidad las características morfológicas (distribución y patrón de realce interno) que las curvas, y por otro lado la asimetría.

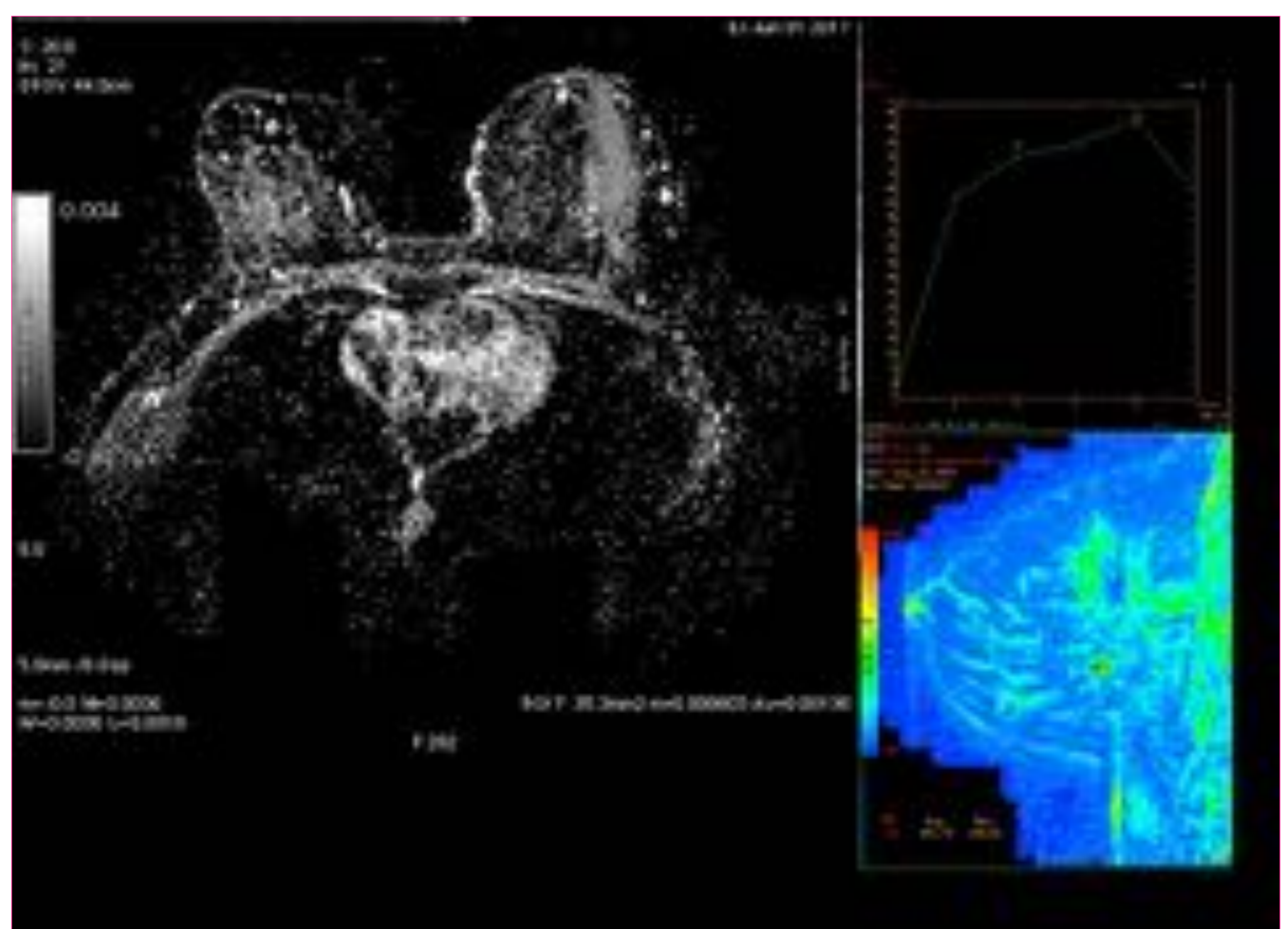
Algún autor indica que la estabilidad en el tiempo fue su más frecuente causa de error por “mala interpretación” [35].

- Presentamos un caso de nuestro centro (**figura 4, a-c**) de una paciente BRCA 1 de 46 años que acude a control anual (cribado con RM+Mamografía anual). Presenta algunos focos estables bilaterales; en control de Junio-2017 un foco/nódulo milimétrico situado en ICInfs/CIE de MI crece ligeramente (foco que parecía estable al valorar RM previas de 2015 y 2016) (**4a**). Su valor ADC es: $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$ y su curva de realce es progresiva con mayor pendiente de ascenso en primer minuto y con leve descenso final (**4b**).



4a) RM: sustracción sagital MD de 2017, 2016 y 2015 (arriba) y MIP de MD de 2015 y 2017 (abajo).

4b) Valor ADC ($1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$) a la izda ; y curva de realce (dcha)

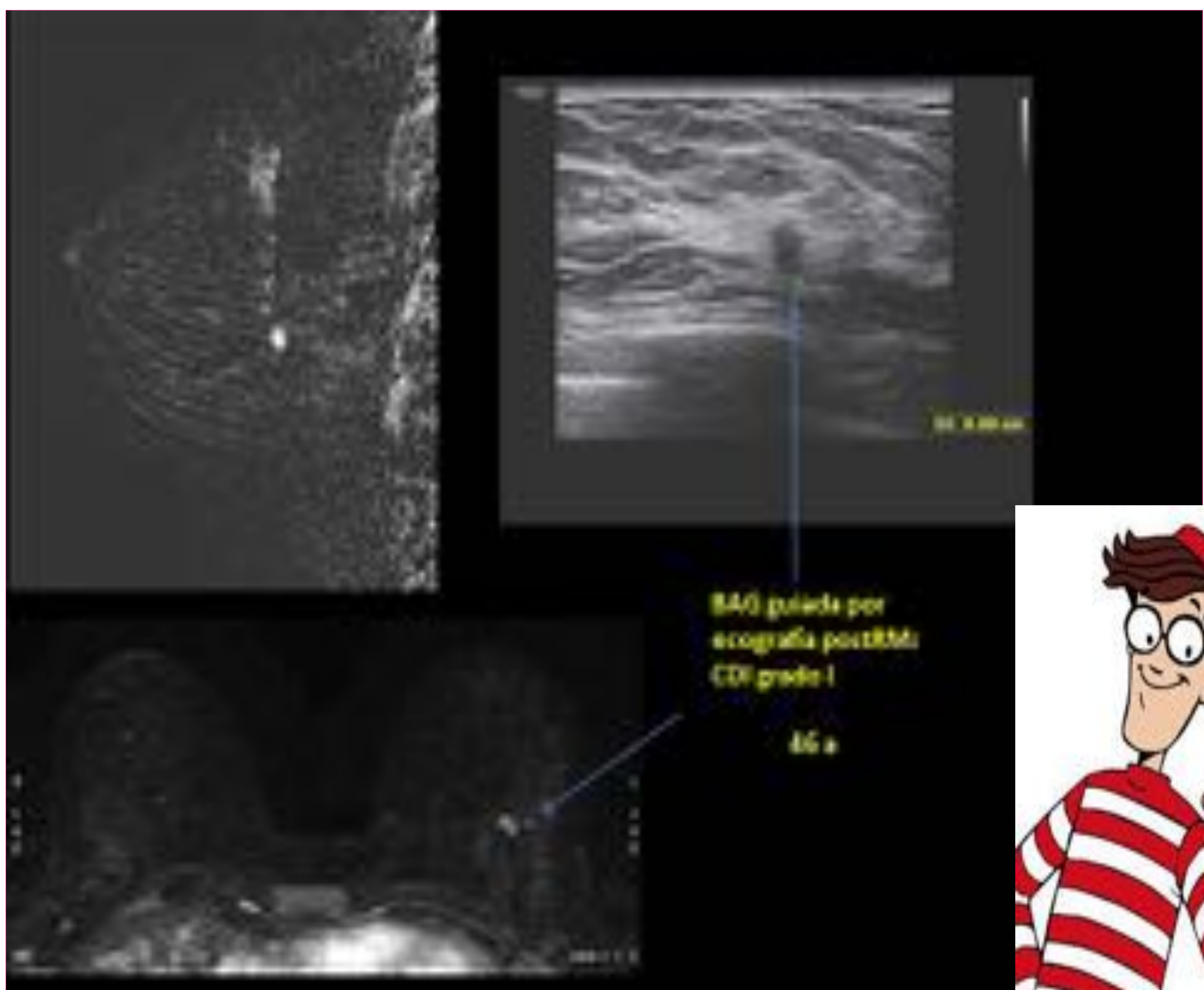


En ecografía postRM tiene traducción como nódulo sólido hipoecogénico no circunscrito (márgenes indistintos) de orientación antiparalela de unos 6 mm (4c). Se considera un nódulo sospechoso por su crecimiento y sus características de imagen, y se realiza BAG guiada por ecografía con resultado = “CDI grado I”.

Es un caso que muestra por tanto que algunos cánceres pueden permanecer estables/tener periodos de estabilidad (y es un ejemplo de la conveniencia de realizar biopsia a los focos-nódulos de pequeño tamaño que crecen; en este caso además ya se demostró traducción ecográfica en el control donde se apreció el crecimiento).

Pero... ¡ahí estaba Wally unos años antes del diagnóstico, permaneciendo estable durante un largo periodo de tiempo! (haced clic). Se trata de un falso negativo, ya que se podría deducir a posteriori que hubo “mala interpretación” de aquel hallazgo (por haberlo asumido previamente como probablemente benigno –BI-RADS 3 por su estabilidad).

4c): Ecografía postRM



4- Extenso realce parenquimatoso de fondo (RPF):

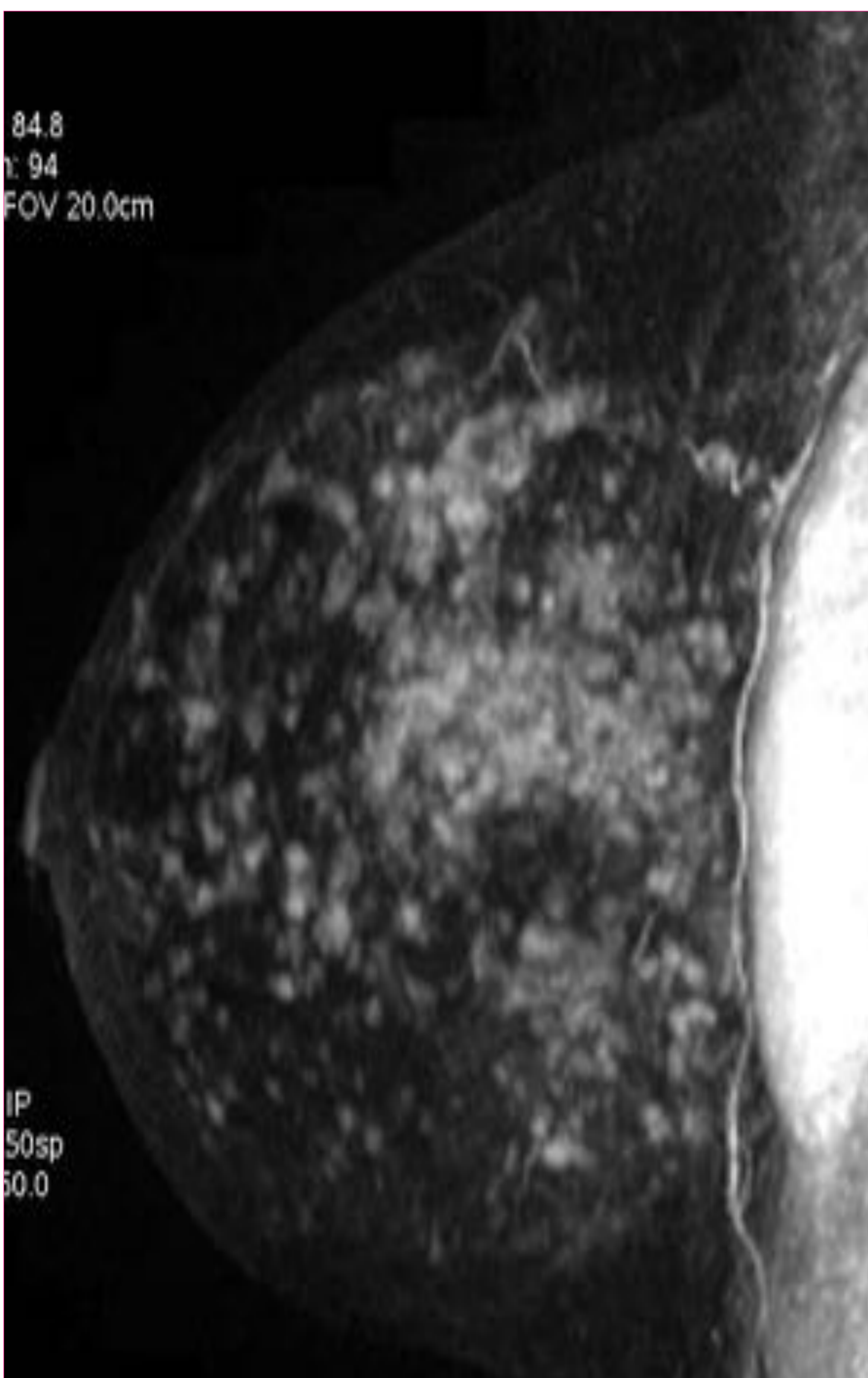
El RPF es un realce normal del tejido fibroglandular mamario en la fase inicial postcontraste intravenoso (que catalogamos como mínimo, leve, moderado o marcado según afecte <25%, 25-50%, 50-75%, > 75% del volumen mamario) que depende de factores como: vascularidad, permeabilidad, hormonas endógenas y exógenas, o terapia endocrina.

A) Parece que existe relación entre **RPF y ASOCIACIÓN A RIESGO DE CA MAMA**, habiendo bastante bibliografía que relaciona **RPF con > riesgo de cáncer de mama** [41-43: referencias 41-42 fueron trabajos realizados específicamente con población de alto riesgo, y referencia 43 eran mujeres con historia familiar y mamas densas]. También hay algún artículo en contra respecto a ello [46: pero precisamente esta referencia es un trabajo no realizado con población de alto riesgo].

4- Extenso realce parenquimatoso de fondo (RPF):

B) Respecto a si el RPF disminuye la **DETECCION DE CA MAMA** existe más controversia, con trabajos a favor [47-49] y en contra [50-51]. Pero si nos centramos en trabajos que valoran y describen causas de falsos negativos de cánceres en cribado con RM, encontramos que son varios autores los que nos describen el RPF como causa de que hayan pasado desapercibidos algunos cánceres y por tanto como factor **responsable de < detección de cáncer**, tanto en términos de error de detección como de error en la interpretación [32, 34, 35].

Y parece lógico entender y deducir, que en mamas con un RPF marcado y extremo (**figura 5a, haced clic**), sea a veces realmente problemático distinguir un cáncer milimétrico de múltiples realces del propio tejido fibroglandular (es una tarea que se vislumbra tan complicada como “encontrar a Wally” en las famosas ilustraciones: **figura 5b, haced clic**).



Es preferible hacer el estudio de RM en la segunda semana del ciclo, donde el RPF es menor [32, 36].

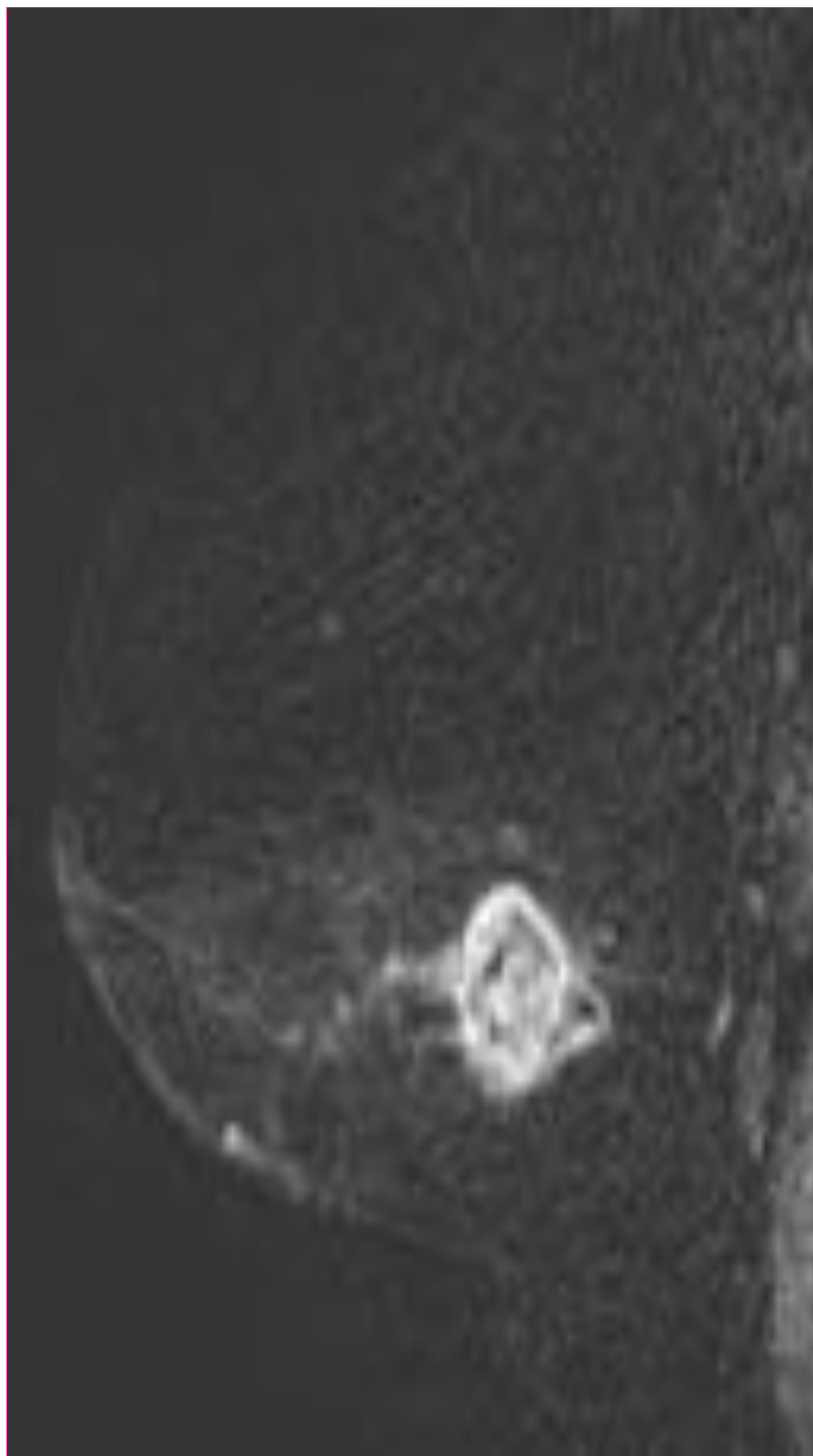
5- Márgenes lisos-circunscritos:

Debe recordarse que el margen circunscrito nodular no excluye malignidad: los cánceres en población de alto riesgo pueden ser bien definidos en aproximadamente un 17% casos [35] ya que son frecuentes los cánceres de alto grado de rápido crecimiento más agresivos con márgenes que empujan el tejido circundante; hay cánceres medulares además de ductales (**Figura 6, a y b**). En alto riesgo el nódulo circunscrito no ha de considerarse categoría 3 BI-RADS, sino categoría 4 (puede ser un cáncer). El no biopsiarlo sería un error de “mala interpretación” del hallazgo.

En algunas ocasiones pueden presentar septos sin realce internos también [35].

6a) Nódulo circunscrito con patrón de realce interno heterogéneo con BAG con resultado = CDI.

Nota: Este caso recogido en la imagen es un cáncer de paciente que posteriormente tras su diagnóstico se etiquetó tras su estudio de paciente de alto riesgo-BRCA, que hemos utilizado para mostrar iconografía (pero no es un cáncer detectado en un estudio de cribado de alto riesgo).



6b): ¡No debemos olvidar que un nódulo circunscrito en alto riesgo puede ser un cáncer: ahí puede estar Wally!



6- Mal manejo, lo más frecuente correlación inadecuada con ecografía:

Sabemos que la ecografía «2nd look» (ecografía de segunda mirada, o ecografía postRM) y biopsia posterior con guía ecográfica es el paso más coste-efectivo y eficiente en evaluación de lesiones detectadas en RM [52].

Pero un considerable número (aproximadamente entre 30-40 %) de realces detectados en la RM **no** se encuentran en la ecografía postRM, y podemos decir que:

- Ello ocurre más con los «realces tipo no masa» que con masas .
- Las lesiones que tienen correlación ecográfica son más frecuentemente malignas .
- Pueden ser malignos aproximadamente un **11-12%** de ellos. La ausencia de traducción ecográfica no excluye por tanto la necesidad de biopsia (con guía de RM).

[39, 40, 53].

La correlación RM/ecografía postRM es esencial para asegurar el muestreo de la lesión de interés [39].

Para ello es conveniente el uso de **marcadores metálicos** [35, 39] que nos permitan comprobar la correlación RM/Ecografía postRM (o sea, que la lesión biopsiada por ecografía se corresponde con el realce de interés de la RM), con seguimiento con RM de control en 6 meses (o incluso en nuestro centro solemos realizar la comprobación de la correlación RM/Ecografía-BAG postRM el mismo día siempre que nos es posible, mediante un protocolo abreviado de RM).

Si la biopsia por ecografía no es representativa o si no se ha acertado y el marcador no se corresponde con la lesión sospechosa de la RM: debería realizarse biopsia guiada por RM [40].

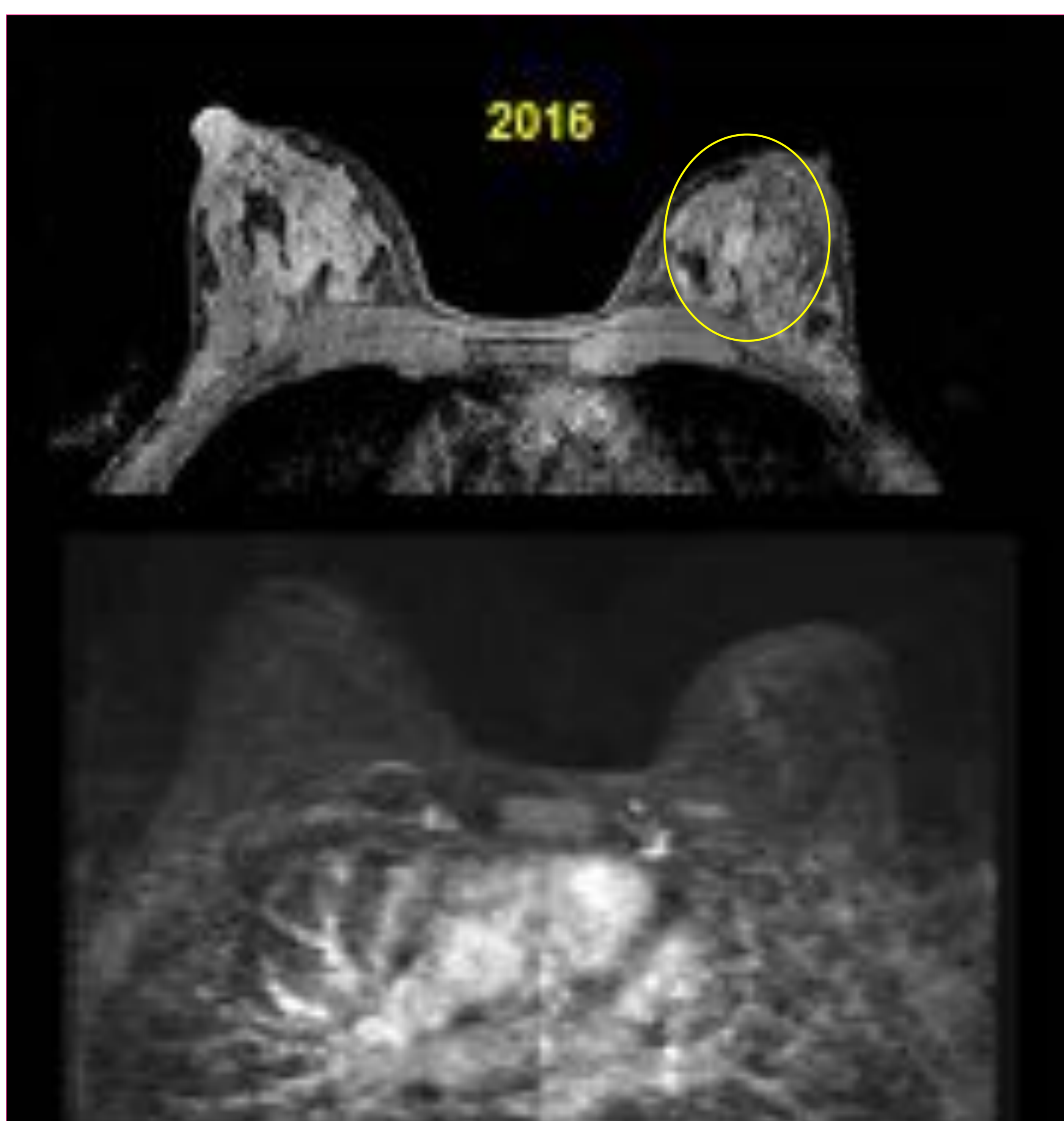
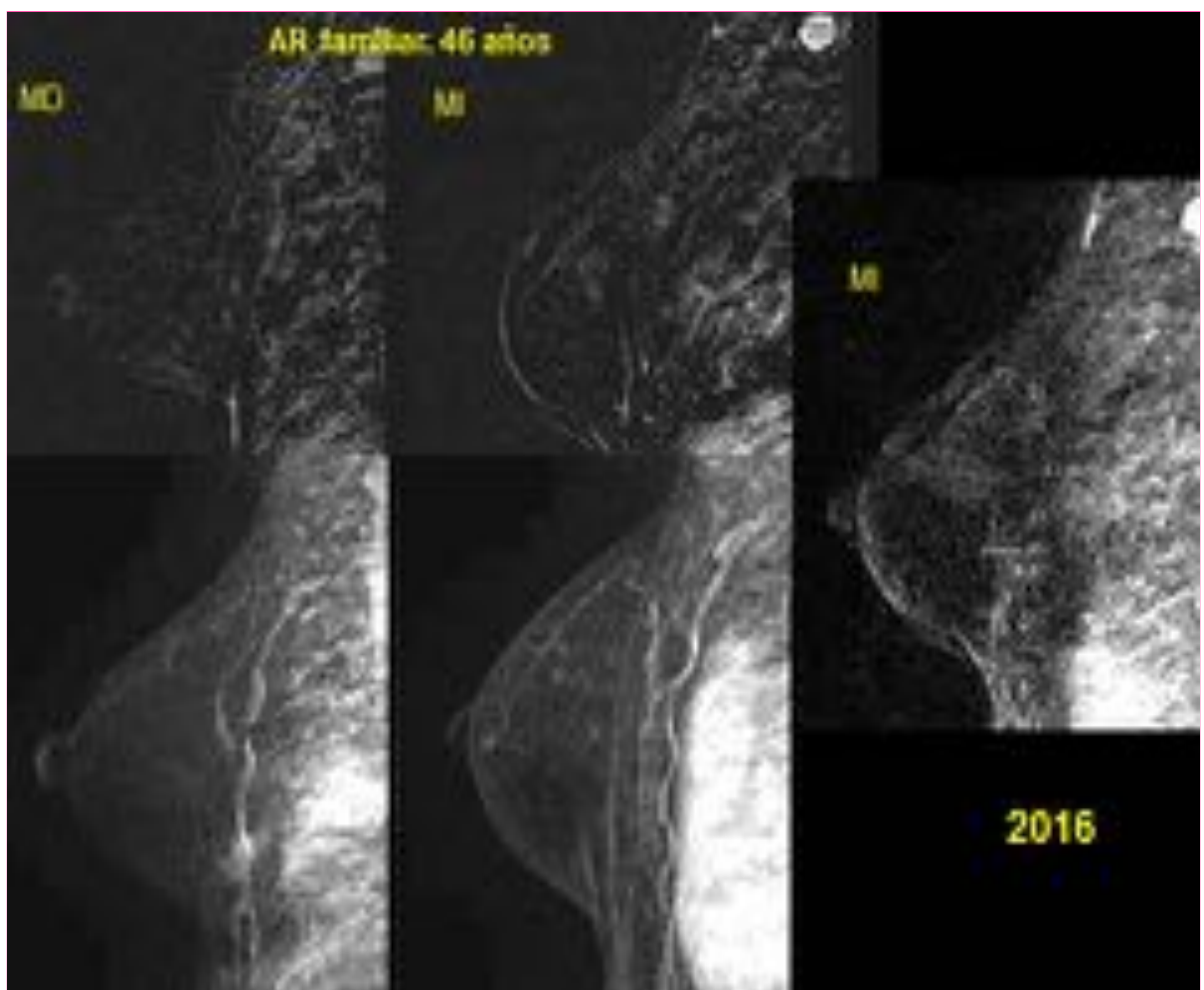
Si la biopsia es por RM (porque no se encontró traducción ecográfica evidente del hallazgo sospechoso de la RM de cribado) el uso de marcadores metálicos es útil para comprobar el correcto muestreo (y de paso que nos sirva para localizar/marcar-radioguiar lecho si eventualmente fuera necesaria una cirugía posterior).

Si la biopsia por RM no es representativa o hematoma/marcador no coinciden con la lesión diana de interés: debería repetirse o plantear escisión quirúrgica (40).

Puede ocurrir a veces que la lesión que se va a biopsiar con guía de RM no se vea el día que se va a realizar la biopsia (se ha descrito que ocurre en **aproximadamente 8%** de casos, y se asocia a ello el RPM marcado o moderado, extrema densidad mamaria y lesiones de tamaño <1cm): debe realizarse en ese caso control con RM en 6 meses [39].

- Presentamos un caso de error en la correlación de nuestro centro en una paciente de alto riesgo familiar de 46 años (**figura 7 a-h**) a la que se le realiza cribado anual con RM + Mamografía, donde en su primera RM de cribado en Enero-2016 se le describe un realce tipo no masa en ICS de MI asimétrico, sin traducción ecográfica ni mamográfica evidente, que se categoriza como 4 BI-RADS (**7a y 7b**).

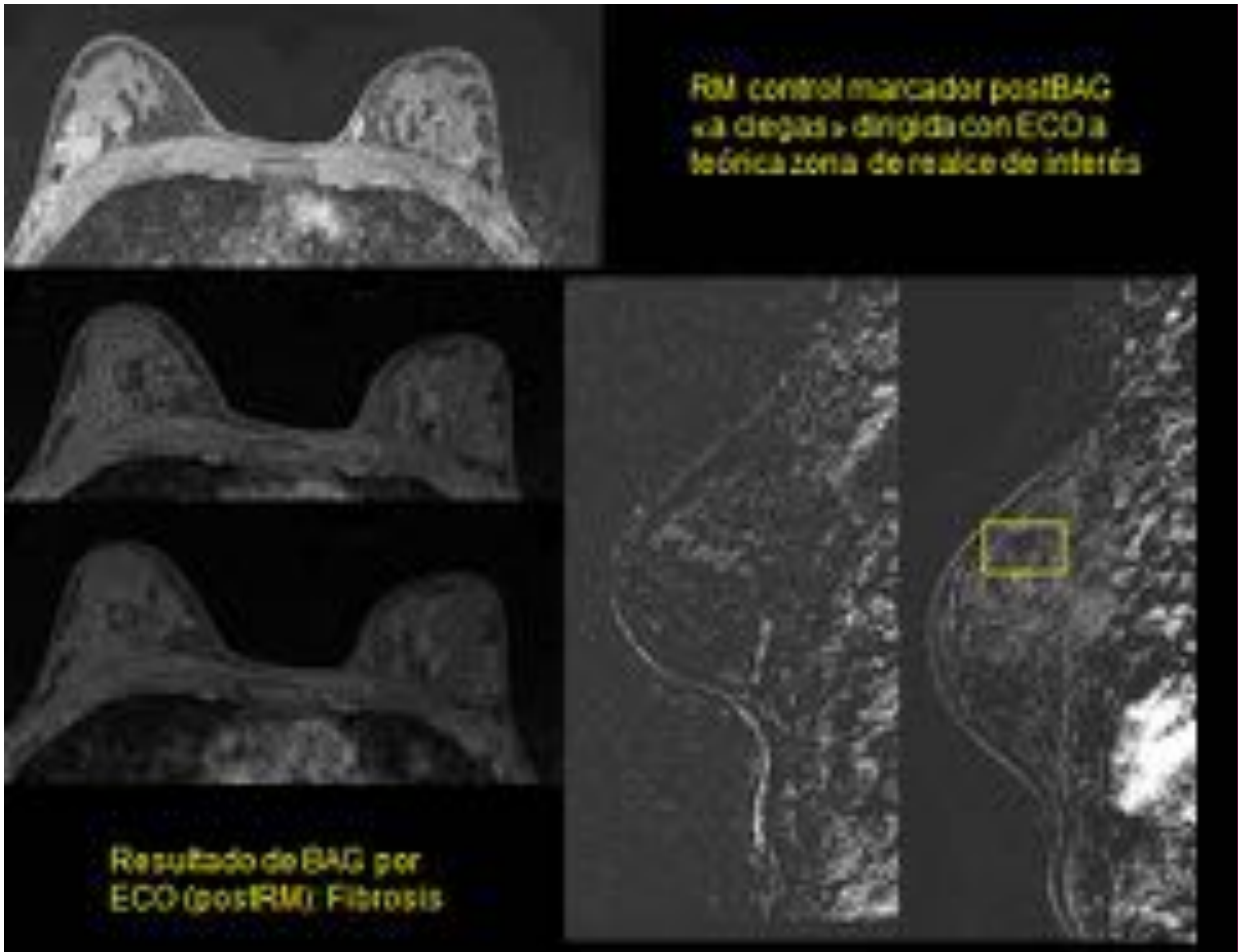
7a) RM de 2016:
Sustracción sagital (arriba) y MIP (abajo) de ambas mamas, y MIP sagital MI (a la dcha)



7b) RM de 2016: axial 3D con civ (arriba) y MIP axial (abajo).

Al no encontrarse traducción en ecografía postRM de realce tipo no masa de ICS de MI, se decide realizar una BAG postRM aproximando (calculando” a ojo-a ciegas”) la zona de realce de la RM (BAG “a ciegas” ecográfica, con colocación de marcador metálico postBAG que «se interpreta» tras una RM de control postBAG (7c), que ha quedado en el sitio aproximado del realce de la RM (vacío de señal del marcador rodeado por rectángulo amarillo). El resultado de esa BAG es benigno (“fibrosis”), y se considera en ese momento congruente.

7c) RM 2016 de control de marcador postBAG guiada por ecografía a ciegas en ICS de MI (axial 3D a la izquierda y sustracción sagital de MI a la derecha).



En el siguiente control anual (Enero-2017), se aprecia aumento de tamaño del realce tipo no masa de ICS de MI (7d, e: [haced doble clic 2 veces](#)), y además aparición en mamografía de unas MCCs amorfas agrupadas en ICS y CSE-cola de MI (que no estaban en mamografía de 2016) (7f): [haced doble clic](#). Se considera un hallazgo sospechoso de RM y MX y se biopsian (BAV) con guía estereotáxica ambos grupos de MCCs de MI con resultados de esas BAV:

-BAV guiada por estereotaxia de MCCs ICS de MI:

“CDIS de moderado grado nuclear + HCC con atipia + CLIS” (cáncer + LHAR* B3b)

* LHAR = lesión histológica de alto riesgo

-BAV guiada por estereotaxia de MCCs CSE de MI:

“CLIS de moderado grado nuclear + HCC con atipia” (LHAR * B3b).

A posteriori se entiende-deduce que el marcador depositado tras la primera BAG (de 2016) no coincidía con zona de realce de interés (había quedado superior a ella): [hubo error en la valoración de la correlación RM-ecografía/marcador postBAG postRM, que impidió localizar un año antes “a Wally” de la MI \(falso negativo\) \(haced clic\)](#).

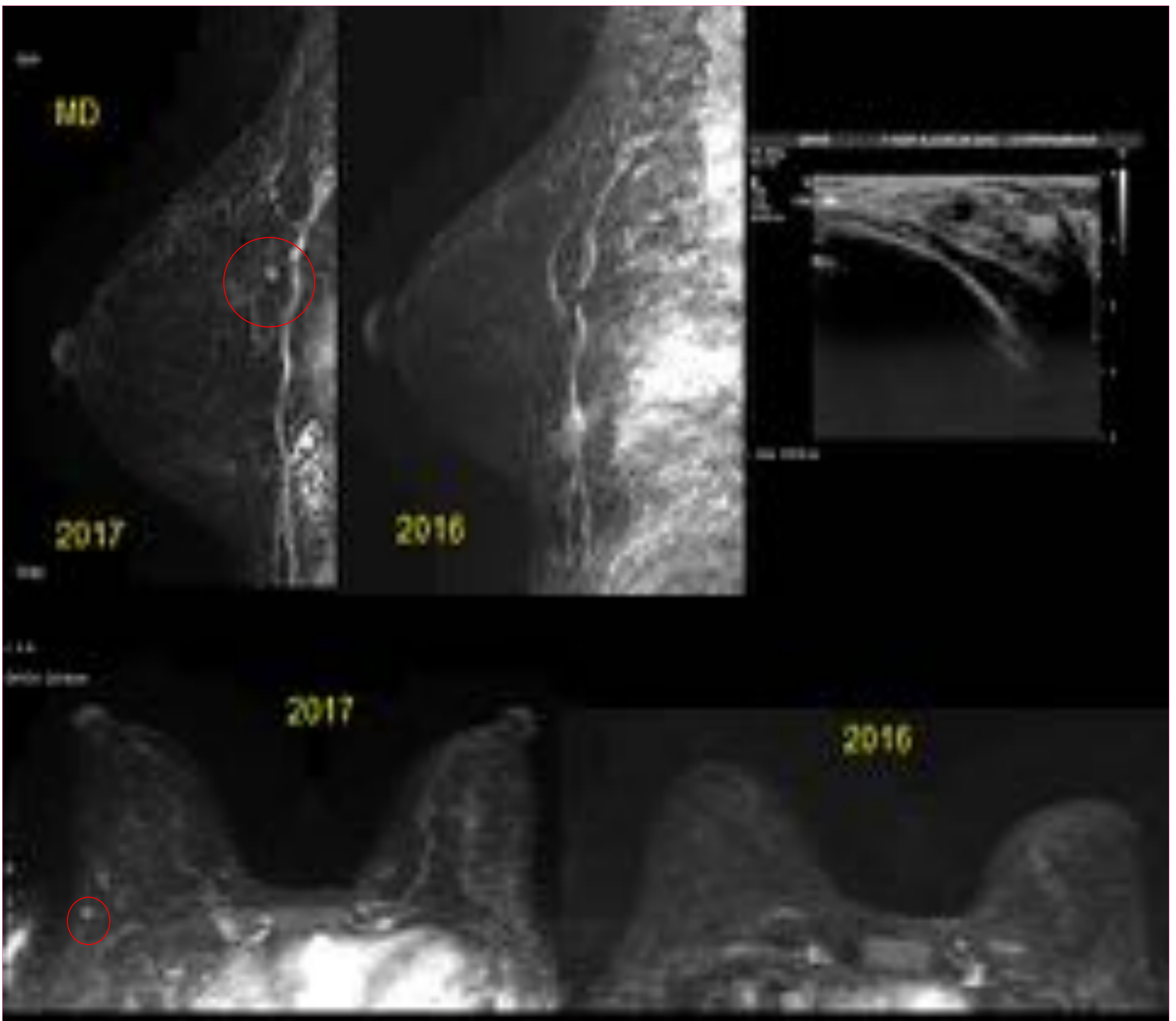
7d): RM de 2017:
sustracción sagital MI
(arriba), y axial 3D con civ
(abajo)

7e) MIP sagital de MI (arriba) y
axial (abajo) de 2017 y 2016

7f)) Mamografía CC
magnificada localizada
de MI de 2017



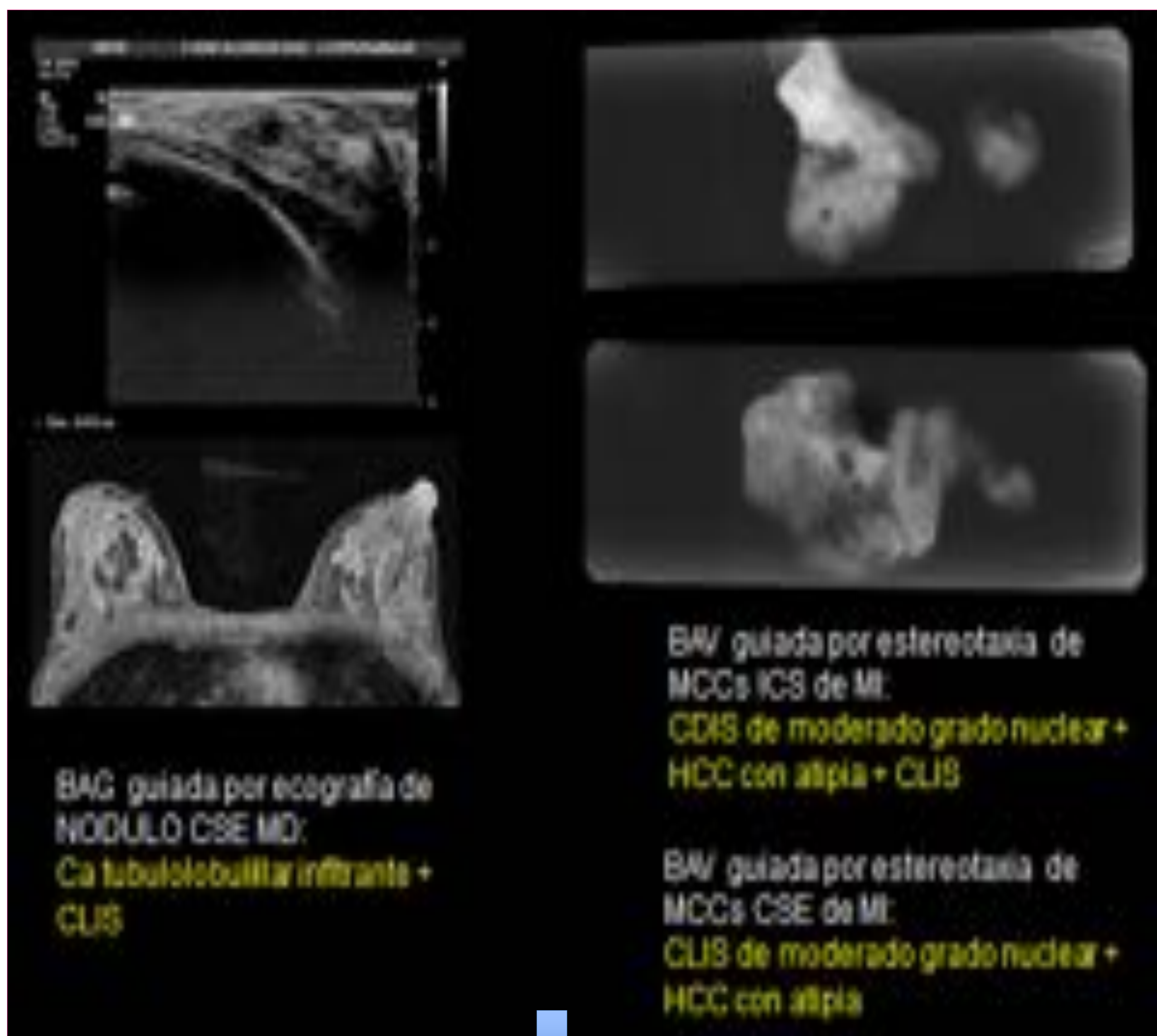
Pero además en este estudio de control de Enero-2017 se observa en la RM (7g) la aparición de un nódulo milimétrico hipercaptante en CSE de MD (nódulo de nueva aparición en la mama contralateral), rodeado en rojo, que tiene traducción ecográfica como un nódulo hipoecoico no totalmente circunscrito de unos 4-5 mm (al ser de un nódulo milimétrico de nueva aparición se considera un hallazgo sospechoso, y se hace BAG con guía ecográfica, con resultado: "Carcinoma tubulolobulillar infiltrante + CLIS").



7g) MIP sagital MD (arriba) y MIP axial (abajo) de 2017 y 2016; y ecografía postRM de 2017 de CSE de MD (arriba a la derecha)

Se reflejan imágenes de lesiones biopsiadas y sus resultados (2017) en figura (7h). Resultados de BAG postRM 2017 de CSE de MD y de BAVs guiadas por estereotaxia de MCCs de ICS y

7h)



La paciente posteriormente quiso realizarse voluntariamente una mastectomía bilateral, encontrándose en pieza quirúrgica dcha:

“Carcinoma tubulolobulillar infiltrante de 4 mm + Múltiples focos de CLIS”.

Y en pieza quirúrgica izda:

“CDIS de moderad grado. 5 focos en CSE e ICS que miden: 1,2 3, 4 y 4 mm + CLIS extenso + HCC con atipia. No CI.”.

Los resultados de las biopsias de ganglios centinela fueron:

GC izdo: negativo

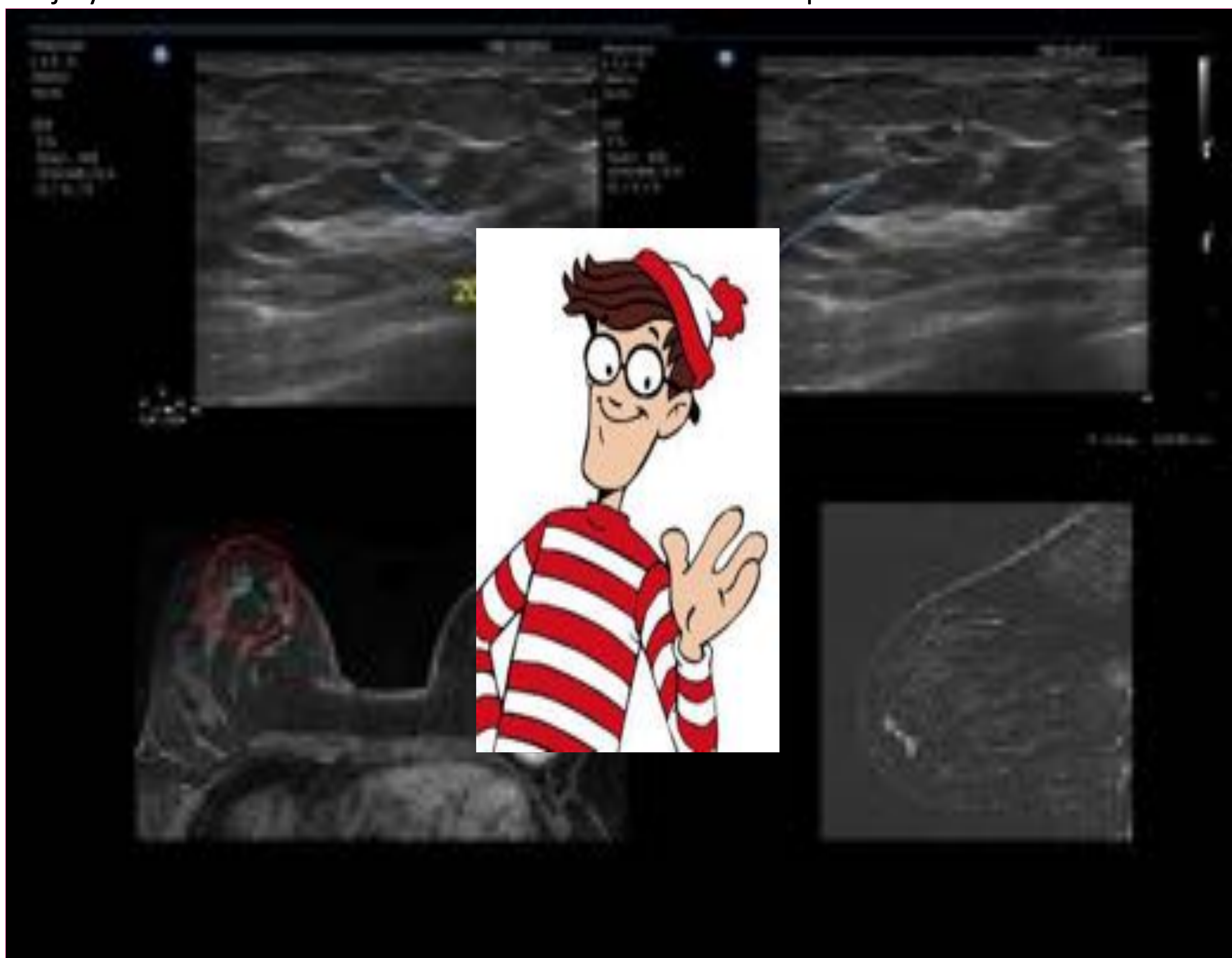
GC dcho: céls tumorales aisladas (< 100 copias)

- Presentamos un caso de mal manejo (**figura 8 a-b**), en una paciente de alto riesgo con predisposición genética al desarrollo de neoplasias, con antecedente personal de cáncer de MI con 24 años en 2002 tratado con cirugía conservadora, en seguimiento con RM + Mamografía anuales, donde en RM de seguimiento de Mayo-12 (34 años) se observa un realce lineal sin traducción ecográfica ni mamográfica evidente en ICInts de MD que se categorizó como BI-RADS 3 y en RM de control en 6 meses (Noviembre-12) se apreció crecimiento del mismo (alcanzando 20 mm) (**8a, haced doble clic 2 veces**), y ya en Noviembre-12 sí se demostró traducción ecográfica como nódulo ovalado hipoecoico alargado no totalmente circunscrito (**8b, haced doble clic 2 veces**), del que se hizo BAG guiada por ecografía al considerarse sospechoso por el crecimiento y las características de imagen, con posterior RM de control para confirmar correlación RM-Ecografía postRM donde se aprecia que el vacío de señal del marcador coincide con el nódulo biopsiado, con posterior resultado de la BAG: “CDI grado II”.

Es un caso que muestra que la ausencia de traducción ecográfica de los realces visibles en la RM (en este caso en Mayo-12) no garantiza benignidad (hasta un 11-12% pueden ser malignos). Siempre hay que contar además con que la ecografía es explorador-dependiente (y donde influye también la calidad del ecógrafo con que se haga la prueba).

En este caso **el realce lineal quizá pudo haberse biopsiado 6 meses antes con guía de RM**, porque... **¡ahí estaba Wally! (haced clic): falso negativo.**

8a RM: MIP sagital (arriba) y MIP axial (abajo) de Mayo-12 y Noviembre-12.
8b Ecografía postBAG de Noviembre-12 (arriba).
Abajo y a la derecha RM de control de marcador metálico postBAG.



7- Localización en zona postquirúrgica:

Algunos autores indican que cometieron “mala interpretación” con algún realce que catalogaron como benigno por hallarse éste en zona de la cirugía previa [35].

Debemos recordar que aunque el realce esté en zona postquirúrgica, hemos de considerarlo como sospechoso y biopsiarlo.

8- Ausencia de doble lectura o CAD:

Con el empleo de doble lectura [32] aumenta la detección de cáncer de mama en cribado de alto riesgo. En realidad existe claramente una curva de aprendizaje en la lectura de RM en cribado de alto riesgo, con disminución de los falsos negativos a medida que dicha curva aumenta.

También aumenta la detección de cáncer de mama el empleo de sistemas de ayuda informáticos como el CAD (“computer-aided diagnosis”) [37].

Revisión de los cánceres detectados en nuestro centro hasta septiembre-17 en cribado de alto riesgo:

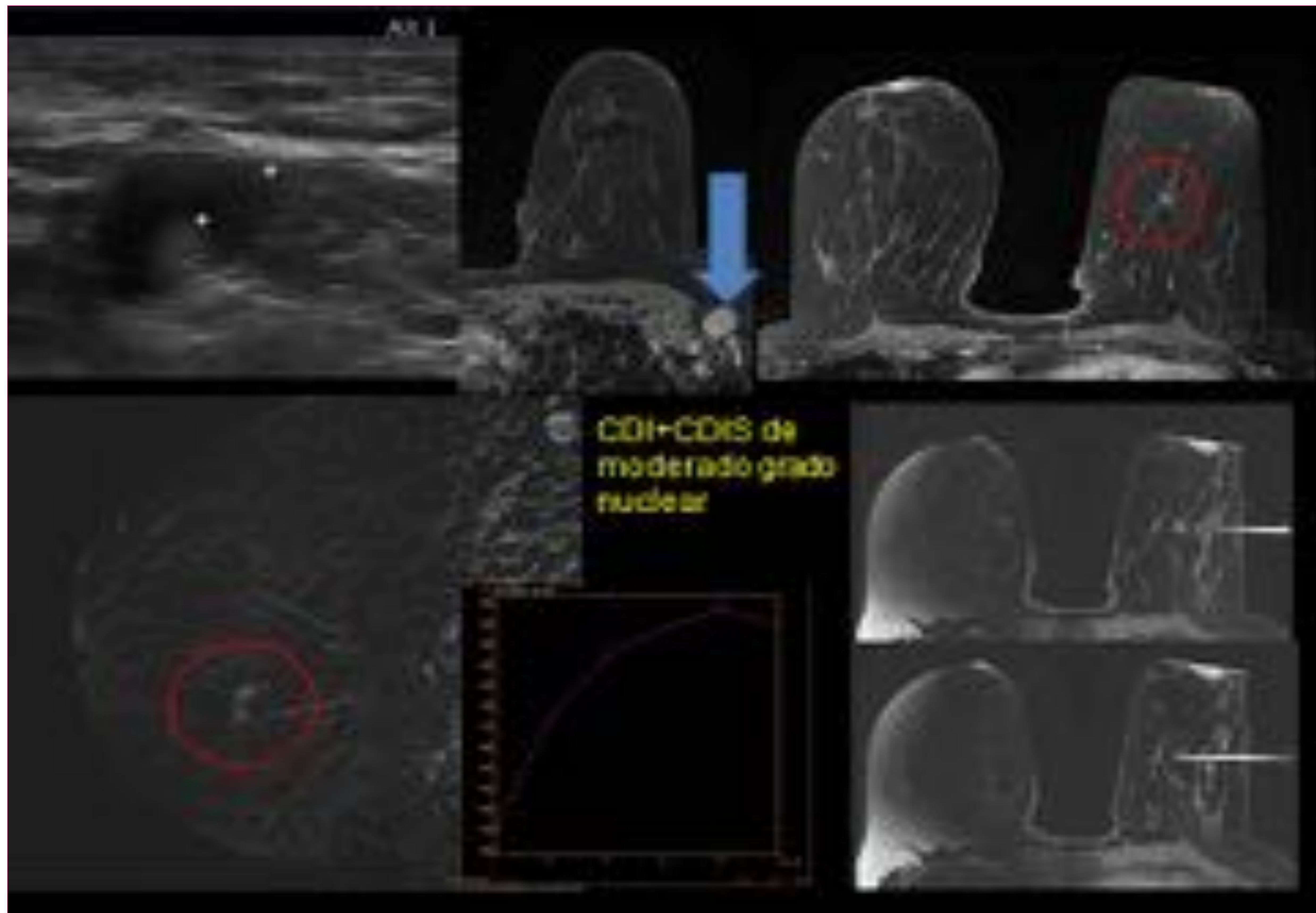
El objetivo del cribado con RM y mamografía en alto riesgo es detectar pequeños cánceres invasivos en estadios precoces

De los 8 cánceres que hemos detectado hasta esa fecha en cribado de pacientes de alto riesgo con RM (en 7 pacientes), hemos comprobado que en nuestro centro se cumple esa expectativa, como se refleja en la siguiente tabla (**figura 9: haced doble clic**): todos los tumores detectados eran PT1 y solo un caso con macrometástasis axilares (2 ganglios positivos). Hubo dos casos con células tumorales aisladas y uno con micrometástasis en axila, a pesar de ser cánceres de pequeño tamaño (T1).

CÁNCERES DETECTADOS EN NUESTRO CENTRO CON CEBADO CON RM+MAM EN AR			
Media de edad: 49 años	TAMANO (mm)		TIPO HISTOLÓGICO ... AXILA
	RM	CERUCIA	
1 (BRCA 2)	7	7	CDI ... micromet PT1B PNI1M
2 (BRCA 1)	4	4	CDI grado II PT1A PNI0
3 (Variante)	20	20	CDI grado I ... CTA PT1C PNI0
4 (AF fam)	4	4	Ca tubulo-lobulillar Inf ... CTA PT1A PNI0
5 (AR fam)	Focos 1,2,3 y 4		CDIS PT1S PNI0
6 (BRCA 1)	6	8	CDI grado I PT1B PNI0
7 (BRCA 1)	1	1	CDI grado II + CDIS PT1B1 PNI0
8 (BRCA 2)	8	2	CDI grado II + CDIS ... (=OCULTO=) PT1B PNI1A

Figura 10:

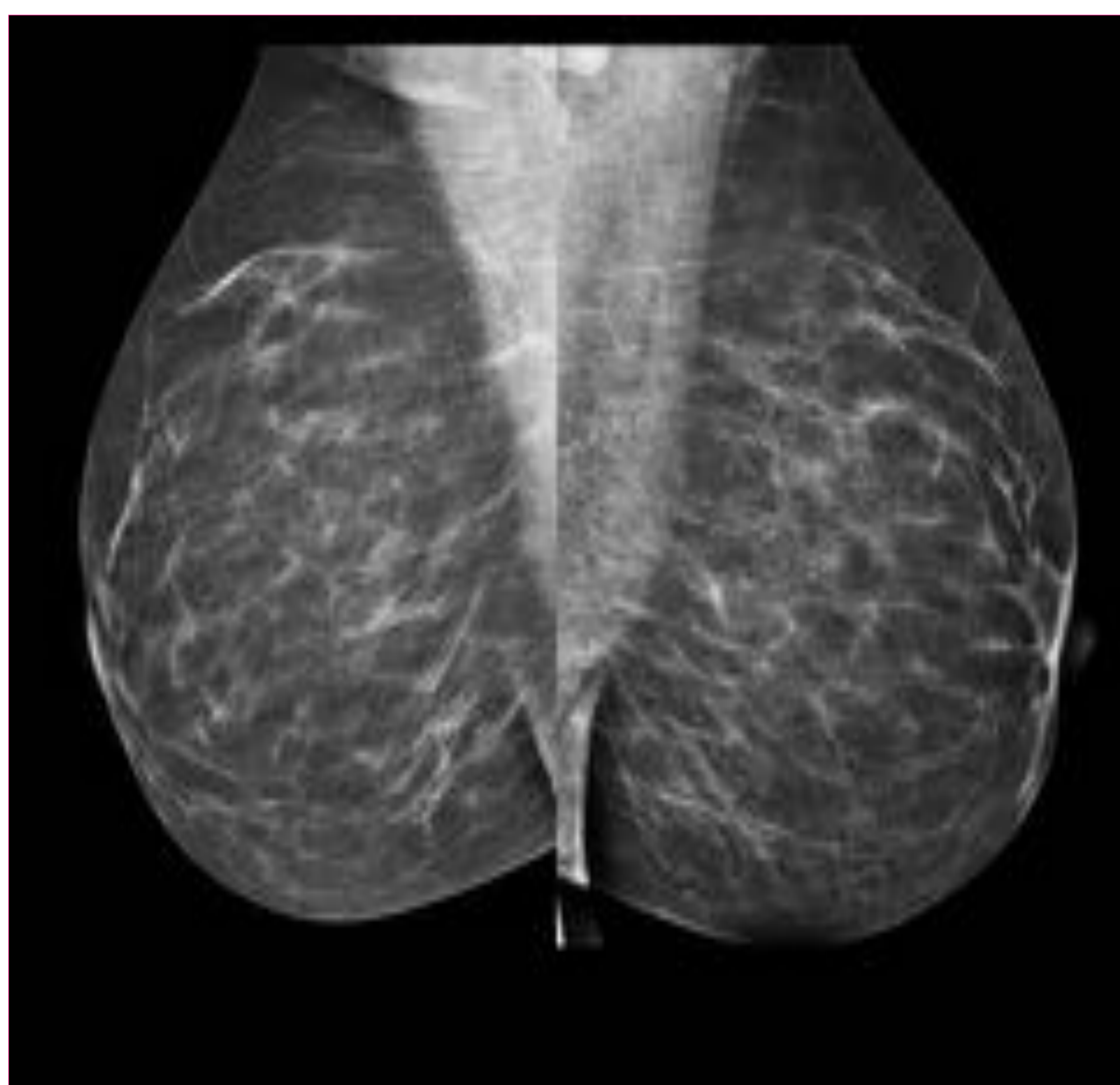
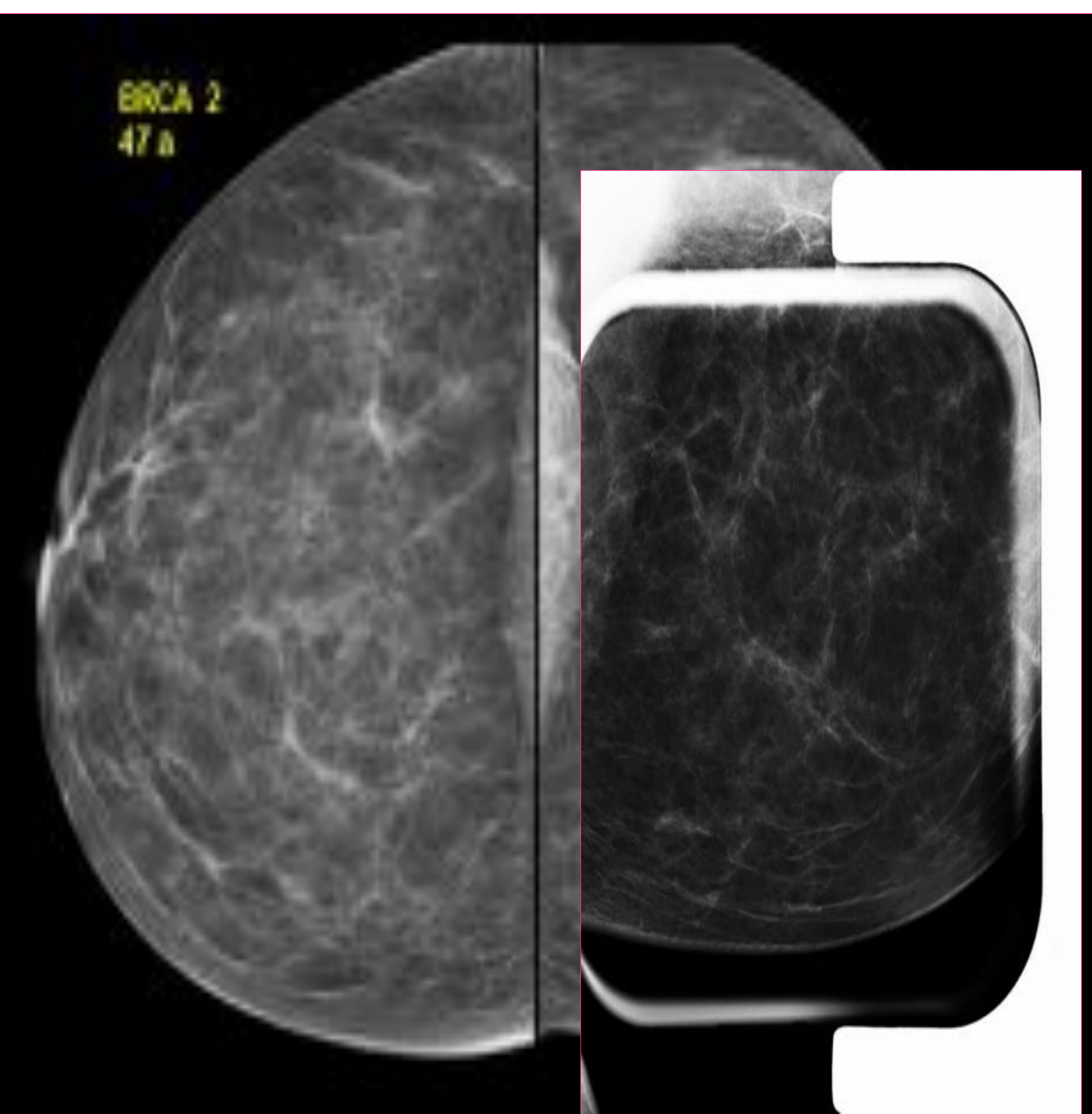
10 a) Ecografía axilar izda (arriba izquierda): Adenopatía axilar izda patológica.con PAAF positiva para células malignas con hallazgos de carcinoma metastásico); y RM: axiales 3D (arriba centro y derecha), sustracción sagital (abajo izda), curva de captación, tipo 1 (abajo centro), y biopsia-BAV guiada por RM (abajo derecha): Realce focal de 8 mm en ICINfs de MI (rodeado en rojo) sin traducción en ecografía postRM que se biopsió con guía de RM con resultado: “CDI grado II + CDIS de moderado grado”.



10 b) Mamografía, proyecciones craneocaudales., y compresión focal sobre asimetría de CCInts de MI que no persiste, (haced clic).

10 c) Mamografía, proyecciones OML.

No hay traducción mamográfica del cáncer de región intermedia de ICINfs de MI (de 8 mm)




Nuestra media de falsos negativos (50%) es similar –cercana a la de la media de literatura.

CUATRO de los OCHO cánceres detectados en nuestro centro en cribado de pacientes de alto riesgo con RM (en SIETE pacientes) eran hallazgos de nueva aparición, pero otros CUATRO eran visibles a posteriori en RM previa, y estas fueron las causas del retraso en el diagnóstico:

- Uno pasó desapercibido por ser un realce puntiforme de ínfimo tamaño que fue detectado en la RM realizada un año después como un foco-realce nodular milimétrico (que a posteriori había crecido levemente algún mm), midiendo 7 mm al diagnóstico (mostrado: fig 1). Fue un CLI (Falso negativo por pequeño tamaño).
- Otro fue un foco que permanecía estable en RM previas y presentó crecimiento tras tiempo de estabilidad, midiendo 6 mm al diagnóstico (mostrado: fig 4). Fue un CDI grado I. (Falso negativo por estabilidad).
- Otro fue un realce tipo no masa en que hubo error en la correlación RM/ecografía postRM-marcador postBAG (la biopsia se hizo con guía ecográfica a ciegas y no con guía de RM, y se interpretó erróneamente que el marcador postBAG guiada por ecografía había quedado en zona de realce de interés), realce que en siguiente control (que se hizo al año en vez de en 6 meses) había aumentado de tamaño y además asoció aparición de MCCs amorfas en mamografía (mostrado: fig 7). Fue un área con múltiples focos de CDIS milimétricos en la cirugía. (Falso negativo por error en el manejo, concretamente en la correlación RM/valoración de localización de marcador colocado después de BAG postRM).
- Otro fue un realce lineal sin traducción ecográfica evidente que se categorizó como BI-RADS 3, y en el siguiente control en 6 meses había crecido y ya se halló traducción ecográfica del mismo como nódulo ovalado hipoecoico no totalmente circunscrito de 20 mm (mostrado: fig 8). Fue un CDI grado II. (Falso negativo por error en el manejo: el realce lineal quizá pudo haberse biopsiado 6 meses antes con guía de RM debiéndose haber categorizado como BI-RADS 4).

Pensamos que la experiencia de nuestros casos ha contribuido, junto a la revisión de la literatura realizada, a aumentar nuestra propia curva de aprendizaje (que esperamos repercuta posteriormente en disminuir la cifra de falsos negativos en el futuro).

Por último, queremos hacer antes de finalizar una referencia a la contribución de la mamografía en el cribado de alto riesgo:



En el cribado con “RM + mamografía” la que más S tiene de las dos técnicas es la RM (para cánceres infiltrantes y para cánceres in situ), sea cual sea edad, grupo de riesgo y densidad mamográfica; la mamografía añade poco a la RM (no aumenta mucho la sensibilidad) [16,17, 54, 55].

Los cánceres detectados sólo por mamografía son un muy bajo porcentaje (en torno a un 7%) y además son mayoritariamente cánceres in situ [16, 55-60]. Hay que destacar que la RM detecta la mayoría de los cánceres in situ (y además los que detectados solo por RM son de intermedio y alto grado, cánceres con agresividad biológica) [16]. Es cierto que algunos cánceres in situ no son detectables por RM pero son un porcentaje mucho más pequeño del que en principio se describía (como se ha ido comprobando por muchos autores tras mejorar técnica y actualizar léxico BIRADS y tener mejores criterios diagnósticos) [32, 61].

Además de algunos carcinomas in situ, se ha descrito que puede ser incluso no detectable por RM por ausencia de realce algún caso de cáncer lobulillar o algún muy pequeño cáncer invasivo [35].

Conclusión:

Un número no despreciable de cánceres detectados en cribado con RM en pacientes de alto riesgo se pueden observar retrospectivamente en rondas previas. Es importante conocer las causas que pueden condicionar dichos falsos negativos y conocer qué medidas es posible tomar para intentar evitar errores o retrasos en el diagnóstico de algunos cánceres (datos que hemos tratado de reflejar en este trabajo).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75-89.
- 2- Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol* 2015; 25 (12): 3669-78.
- 3- Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol* 2010; 7: 18-27
- 4- Mainiero MB, Moy L, Baron P, Didwania AD, diFlorio RM, Green ED, et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2017; 14(11S): S383-S390.
- 5- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296-316.
- 6- Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3524-31.
- 7- Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Eng J Med* 2004; 351: 427-37.
- 8- Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 1317-25.
- 9- Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365: 1769-78.
- 10- Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, 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: 8469-76.
- 11- Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, Thickman D, Hylton N, Warner E, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005; 103: 1898-1905.
- 12- Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology* 2007; 242: 698-715.
- 13- Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, Holmen MM, Aase H, Styr B, et al. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *The breast* 2007; 16: 367-74.
- 14- Riedl CC, Ponhold L, Flöry D, Weber M, Kroiss R, Wagner T, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6144-52.
- 15- Weinstein SP, Localio AR, Conant EF, Rosen M, Thomas KM, Schnall MD. Multimodality screening of high-risk women: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6124-8.
- 16- Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial *J Clin Oncol* 2010; 28: 1450-7.
- 17- Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiology* 2011. 46: 94-105.
- 18- Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148: 671-9.
- 19- Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, Mali WP, Moons KG, et al. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology* 2008; 246: 116-24.
- 20- Obdeijn IM, Heijnsdijk EA, Hunink MG, Tilanus-Linthorst MM, de Koning HJ. Mammographic screening in BRCA1 mutation carriers postponed until age 40: Evaluation of benefits, costs and radiation risks using models. *Eur J Cancer* 2016; 63: 135-42.
- 21- Pederson HJ, O'Rourke C, Lyons J, Patrick RJ, Crowe JP Jr, Grobmyer SR. Time-Related Changes in Yield and Harms of Screening Breast Magnetic Resonance Imaging. *Clin Breast Cancer* 2015; 15 (5): 348-52.
- 22- Taneja C, Edelsberg J, Weycker D, Guo A, Oster G, Weinreb J. Cost effectiveness of breast cancer screening with contrast-enhanced MRI in high-risk women. *J Am Coll Radiol* 2009; 6: 171-9.
- 23- Lee JM, Kopans DB, McMahon PM, Halpern EF, Ryan PD, Weinstein MC. Breast cancer screening in BRCA1 mutation carriers: effectiveness of MR imaging--Markov Monte Carlo decision analysis. *Radiology* 2008; 246: 763-71.
- 24- Lee JM, McMahon PM, Kong CY, Kopans DB, Ryan PD, Ozanne EM, et al. Cost-effectiveness of breast MR imaging and screen-film mammography for screening BRCA1 gene mutation carriers. *Radiology* 2010; 254: 793-800.
- 25- Feig S. Comparison of costs and benefits of breast cancer screening with mammography, ultrasonography, and MRI. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011; 38: 179-96.
- 26- Ahern CH, Shih YC, Dong W, Parmigiani G, Shen Y. Cost-effectiveness of alternative strategies for integrating MRI into breast cancer screening for women at high risk. *Br J Cancer* 2014; 111 (8): 1542-51.
- 27- Saadatmand S, Tilanus-Linthorst MM, Rutgers EJ, Hoogerbrugge N, Oosterwijk JC, Tollenaar RA, et al. Cost-effectiveness of screening women with familial risk for breast cancer with magnetic resonance imaging. *JNCI* 2013; 105: 1314-21.
- 28- Lowry KP, Lee JM, Kong CY, McMahon PM, Gilmore ME, Cott Chubiz JE, et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. *Cancer* 2012; 118: 2021-30.
- 29- Heijnsdijk EA, Warner E, Gilbert FJ, Tilanus-Linthorst MM, Evans G, Causer PA, et al. Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening-MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21 (9): 1458-68.
- 30- Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 222-31.
- 31- Grann VR, Patel PR, Jacobson JS, Warner E, Heitjan DF, Ashby-Thompson M, et al. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125 (3): 837-47.
- 32- Obdeijn IM, Loo CE, Rijnsburger AJ, Wasser MN, Bergers E, Kok T, et al. Assessment of false-negative cases of breast MR imaging in women with a familial or genetic predisposition. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 399-407.
- 33- Gilbert FJ, Warren RM, Kwan-Lim G, Thompson DJ, Eeles RA, Evans DG, et al. Cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers and in women at high risk for breast cancer: MR imaging and mammographic features. *Radiology* 2009; 252: 358-68.

BIBLIOGRAFÍA (2)

- 34- Yamaguchi K, Schacht D, Newstead GM, Bradbury AR, Verp MS, Olopade OI, et al. Breast cancer detected on an incident (second or subsequent) round of screening MRI: MRI features of false-negative cases. *Am J Roentgenol* 2013; 201:1155-63.
- 35- Pages EB, Millet I, Hoa D, Doyon FC, Taourel P. Undiagnosed breast cancer at MR imaging: analysis of causes. *Radiology* 2012; 264: 40-50.
- 36- Maxwell AJ, Lim YY, Hurley E, Evans DG, Howell A, Gadde S. False-negative MRI breast screening in high-risk women. *Clinical Radiology* 2017; 72: 207-16.
- 37- Gubern-Mérida A, Vreemann S, Martí R, Melendez J, Lardenoije S, Mann RM, et al. Automated detection of breast cancer in false-negative screening MRI studies from women at increased risk. *Eur J Radiol* 2016; 85: 472-9.
- 38- Clauser P, Cassano E, De Nicolò A, Rotili A, Bonanni B, Bazzocchi M, et al. Foci on breast magnetic resonance imaging in high-risk women: cancer or not? *Radiol Med* 2016; 121(8): 611-17.
- 39- Brennan SB, Sung J, Lee C, Dershaw DD, Morris E. Lessons learned from MR-guided breast-biopsy. *Eur J Radiol* 2012; S10.
- 40- Dall BJ, Vinnicombe S, Gilbert FJ. Reporting and management of breast lesions detected using MRI. *Clin Radiol* 2011; 66: 1120-8.
- 41- Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Effect of background parenchymal enhancement on breast cancer detection with magnetic resonance imaging. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97(3): 315-20.
- 42- Dontchos BN, Rahbar H, Partridge SC, Korde LA, Lam DL, Scheel JR, et al. Are Qualitative Assessments of Background Parenchymal Enhancement, Amount of Fibroglandular Tissue on MR Images, and Mammographic Density Associated with Breast Cancer Risk? *Radiology* 2015; 276: 371-80.
- 43- King V, Brooks JD, Bernstein JL, Reiner AS, Pike MC, Morris EA. Background parenchymal enhancement at breast MR imaging and breast cancer risk. *Radiology* 2011; 260: 50-60.
- 44- DeLeo MJ 3rd, Domchek SM, Kontos D, Conant E, Chen J, Weinstein S. Breast MRI fibroglandular volume and parenchymal enhancement in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers before and immediately after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Am J Roentgenol* 2015; 204: 669-73.
- 45- Hu X, Jiang L, Li Q, Gu Y. Quantitative assessment of background parenchymal enhancement in breast magnetic resonance images predicts the risk of breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8 (6): 10620-7.
- 46- Bennani-Baiti B, Dietzel M, Baltzer PA. Correction: MRI Background Parenchymal Enhancement Is Not Associated with Breast Cancer. *PLoS One* 2016; 11(9) : e0162936.
- 47- Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Effect of background parenchymal enhancement on breast cancer detection with magnetic resonance imaging. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97(3): 315-20.
- 48- Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Does the degree of background enhancement in breast MRI affect the detection and staging of breast cancer? *Eur Radiol* 2011; 21(11): 2261-7.
- 49- Shimauchi A, Jansen SA, Abe H, Jaskowiak N, Schmidt RA, Newstead GM. Breast cancers not detected at MRI: review of false-negative lesions. *Am J Radiol* 2010; 194: 1674-9.
- 50- Hambly NM, Liberman L, Dershaw DD, Brennan S, Morris EA. Background parenchymal enhancement on baseline screening breast MRI: impact on biopsy rate and short-interval follow-up. *Am J Roentgenol* 2011; 196: 218-24.
- 51- DeMartini WB, Liu F, Peacock S, Eby PR, Gutierrez RL, Lehman CD. Background parenchymal enhancement on breast MRI: impact on diagnostic performance. *Am J Roentgenol* 2012; 198: W373-80.
- 52- Peter P, Dhillon R, Bose S, Bourke A. MRI screening-detected breast lesions in high-risk young women: the value of targeted second-look ultrasound and imaging-guided biopsy. *Clin Radiol* 2016. 71: 1037-43.
- 53- Spick C, Baltzer PA. Diagnostic utility of second-look US for breast lesions identified at MR imaging: systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2014; 273: 401-9.
- 54- Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea MK, et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol* 2015; 33 (10): 1128-35.
- 55- Lo G, Scaranelo AM, Aboras H, Ghai S, Kulkarni S, Fleming R, et al. Evaluation of the Utility of Screening Mammography for High-Risk Women Undergoing Screening Breast MR Imaging. *Radiology* 2017; 285(1):36-43.
- 56- Krammer J, Pinker-Domenig K, Robson ME, Gönen M, Bernard-Davila B, Morris EA, et al. Breast cancer detection and tumor characteristics in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 163 (3):565-71.
- 57- Narayan AK, Visvanathan K, Harvey SC. Comparative effectiveness of breast MRI and mammography in screening young women with elevated risk of developing breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158 (3): 583-9.
- 58- Obdeijn IM, Winter-Warnars GA, Mann RM, Hooning MJ, Hunink MG, Tilanus-Linthorst MM.. Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144: 577-82.
- 59- Chiarelli AM, Prummel MV, Muradali D, Majpruz V, Horgan M, Carroll JC, et al. Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: results of the initial screen from the ontario high risk breast screening program. *J Clin Oncol* 2014; 32 (21):2224-30.
- 60- Sardanelli F, Podo F. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Eng J Med* 2007; 18: 1663.
- 60- Sardanelli F, Podo F. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Eng J Med* 2007; 18 (357): 1663.
61. Warner E, Causer PA, Wong JW, Wright FC, Jong RA, Hill KA, et al. Improvement in DCIS detection rates by MRI over time in a high-risk breast screening study. *The Breast Journal* 2011; 17: 9-17.
- 62- Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 2008; 246(1):58-70.
- 63- Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, Tilanus-Linthorst MM, Boetes C, Loo CE, et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol* 2010;28(36):5265-73.
- 64- Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer* 2016; 114: 631-7.
- 65- Mariscotti G, Belli P, Bernardi D, Brancato B, Calabrese M, Carbonaro LA, et al. Mammography and MRI for screening women who underwent chest radiation therapy (lymphoma survivors): recommendations for surveillance from the Italian College of Breast Radiologists by SIRM. *Radiol Med* 2016; 121(11):834-7.
- 66- Horst KC, Fero KE, Hancock SL, Advani RH, Ikeda DM, Daniel B, et al. Breast Imaging in Women Previously Irradiated for Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2016; 39 (2): 114-9.
- 67- Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberg DS, et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (18): 2282-88.