

# Quels risques, pour quelles femmes ? Densité mammaire et cancer du sein

## *Mammographic density and breast cancer risk*

**Mots-clés :** Densité mammaire – Cancer du sein – Imagerie du sein.

**Keywords:** *Breast density – Breast neoplasms – Breast imaging.*

A. Tardivon\*

La densité mammaire est une entité radiologique appréciant la quantité des structures mammaires radio-opaques ou denses (tissu fibroglandulaire) par rapport au tissu radio-transparent (tissu grasseux). Cette appréciation permet de décrire la capacité de la mammographie à détecter des lésions : plus le sein est dense, plus la sensibilité de la mammographie diminue. De plus, la forte densité est responsable d'un taux plus important de cancers de l'intervalle et de faux positifs. Toutes les études ayant évalué la relation entre densité mammaire et cancer du sein ont montré une augmentation significative du risque de cancer chez les femmes avec des seins denses, qui ne peut s'expliquer par un défaut de détection lors des mammographies antérieures.

## Définition

---

L'image mammographique est une image en deux dimensions (2D) d'un sein comprimé. Elle résulte de la superposition des différents constituants du sein : tissu grasseux, tissu de soutien plus ou moins hydraté et tissu glandulaire qui ne sont pas individualisables et se traduisent par des plages radio-opaques denses. De plus, les facteurs techniques influent sur la perception du radiologue : un cliché sous-exposé fera apparaître le sein plus dense ; à l'inverse, un cliché surexposé le fera apparaître moins dense. Outre les paramètres d'acquisition (kV, Mas), le film utilisé, les conditions de développement et de lecture (luminosité ambiante, négatoscope) peuvent également modifier la perception.

---

\* Service de radiologie, institut Curie, Paris.

De nombreuses classifications ont été proposées pour évaluer la densité mammaire. Celle qui est actuellement utilisée en routine provient du lexique BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR) et consiste à apprécier visuellement le pourcentage de tissu radio-opaque sur une incidence mammographique [1]. Quatre types sont ainsi décrits :

- type 1 : sein presque entièrement grasseux (< 25 % de glande mammaire) ;
- type 2 : présence d'opacités fibroglandulaires éparées (approximativement 25 à 50 % de glande mammaire) ;
- type 3 : tissu mammaire dense et hétérogène, ce qui peut compliquer la détection de petites masses (approximativement 51 à 75 % de glande mammaire) ;
- type 4 : tissu mammaire très dense, ce qui peut diminuer la sensibilité de la mammographie (> 75 % de glande mammaire).

Cette appréciation de la densité doit apparaître dans le compte-rendu, qui précise également la notion de densité homogène ou hétérogène.

## Fréquence

---

La fréquence d'une densité mammaire importante (types 3 et 4) à partir de 40 ans est de l'ordre de 36-39 % pour le type 3 et de 8 % pour le type 4. Les femmes jeunes ont en moyenne des seins plus denses que les femmes âgées ; cependant, la proportion de seins denses rapportée dans la littérature varie selon les séries, soulignant que la densité mammaire n'est pas liée de manière fiable avec l'âge. Dans l'étude de Van Gils et al. [2], portant sur 1 177 patientes suivies pendant 12 ans, 39 % des femmes ont présenté une modification de la densité mammaire – celle-ci passant des groupes denses aux groupes seins clairs (classification de Wolfe) –, alors que la majorité de ces femmes sont devenues ménopausées au cours de la période de suivi. Pour Kopans, la densité mammaire varie peu avec l'âge chez 50 % des femmes. D'autres études ont montré que 10 à 30 % des femmes âgées pouvaient conserver des seins très denses. En résumé, chez les femmes âgées de 40 à 80 ans, les seins denses et très denses sont retrouvés dans respectivement 37 % et 8 % des cas environ. Cette densité mammaire diminue habituellement avec l'âge et/ou la ménopause ; cela n'est cependant pas une règle absolue : la diminution varie considérablement selon les femmes et n'est pas systématique.

## Quantification de la densité

---

Plusieurs méthodes ont été décrites et utilisées dans des études appréciant le lien entre densité mammaire et risque de cancer du sein. Les méthodes qualitatives sont basées sur la proportion relative tissu grasseux/tissu dense. La première fut décrite par Wolfe [3, 4], qui appréciait également la visibilité des canaux galactophoriques :

- N1 : parenchyme composé essentiellement de graisse avec petites quantités de tissu dysplasique ; aucun canal visible ;

- P1 : seins essentiellement graisseux avec des canaux visibles en situation antérieure jusqu'à un quart du volume mammaire ;
- P2 : tissu glandulaire prédominant occupant plus d'un quart de volume glandulaire ;
- DY : seins très denses (dysplasiques).

Certains auteurs ont quantifié la densité mammaire en six classes [5] : 0 % ; inférieure à 10 % ; entre 10 et 25 % ; entre 25 et 50 % ; entre 50 et 75 % et supérieure à 75 %.

Des méthodes quantitatives ont été testées afin d'améliorer la reproductibilité (kappa de l'ordre de 0.43 pour l'analyse qualitative) ; la méthode originale développée par Wolfe en 1987 [6] consistait à évaluer la densité en utilisant un planimètre (*Compensating Polar Planimeter*, CPP), avec au préalable un traçage manuel du contour externe de la glande et de sa partie fibroglandulaire. Cette méthode planimétrique était simple mais consommatrice de temps. Afin de mieux refléter les variations continues de densité dans une glande mammaire, des techniques semi-automatiques ou automatiques de segmentation sur films digitalisés se sont développées. En semi-automatique, les zones mammaires denses (incidence de face) sont sélectionnées par une technique de seuillage (échelle de gris) déterminée pour chaque image, le comptage des pixels permettant une quantification (*Histogram Segmentation Method*, HSM) [7]. Plus récemment, l'estimation de la densité mammaire a été rendue possible à l'aide de programmes informatiques totalement automatisés déterminant rapidement le périmètre du sein et quantifiant le pourcentage de densité mammographique [8]. Toutes ces techniques de quantification restent toutefois inexactes puisqu'elles sont basées sur l'analyse d'une image en 2D (variabilité du positionnement du sein) et ne prennent pas en compte des paramètres tels que l'épaisseur du sein comprimé, l'exposition du film ou la dose à mi-épaisseur [9]. La profondeur du pixel n'est donc pas prise en compte : un pixel contenant une petite quantité de tissu mammaire sera ainsi considéré à l'identique d'un pixel en contenant une quantité importante (analyse binaire). Prendre en considération la profondeur du pixel consiste à introduire une information supplémentaire sur la 3<sup>e</sup> dimension du tissu mammaire. Certains auteurs ont tenté de résoudre ce problème en essayant de déterminer un contenu glandulaire total à partir d'une reconstruction en 3D. Highnam et al. [10] ont décrit une méthode estimant en millimètres la quantité de tissu cible, via une valeur du coefficient d'atténuation dans chaque colonne de pixels. L'image formée peut être considérée comme standardisée (*Standard Mammogram Form*, SMF) et quantitative car les valeurs normalisées du pixel sont mesurées en millimètres et non à partir d'un contraste arbitraire. Ces données sont indépendantes de la compression. Ces méthodes permettent de quantifier la composition mammaire en utilisant, à partir de la valeur du pixel, des informations dérivées portant sur les propriétés d'atténuation au rayon X de la colonne de tissu située au-delà de ce pixel (la valeur du pixel est tempérée par le coefficient d'atténuation de la colonne de tissu correspondant). Cette technique a été validée par le travail de Jeffreys et al. [11], qui utilise

un algorithme calculant automatiquement le volume absolu de tissu mammaire dense et son pourcentage par rapport au volume du sein, à partir d'un film numérisé.

## Densité mammaire et cancer du sein

Quelle que soit la méthodologie utilisée pour évaluer la densité mammaire, toutes les études publiées concernant la population générale (plus grande hétérogénéité des données dans les populations symptomatiques) ont retrouvé un surrisque de cancer du sein chez les femmes ayant des seins denses. Une méta-analyse regroupant 42 études [12] retrouve un risque relatif (RR) de 1,79 pour une densité de 5 à 24 %, de 2,11 pour une densité de 25 à 49 %, de 2,92 pour une densité de 50 à 74 %, et de 4,64 pour une densité supérieure à 75 % (**tableau**). Avec la classification de Wolfe, les études incidentes (mammographie négative avant le diagnostic de cancer) et prévalentes (analyse du sein controlatéral lors du diagnostic du cancer du sein)

**TABLEAU.** Risques relatifs combinés de cancer du sein dans la population générale selon la classification utilisée pour évaluer la densité mammaire (d'après [18]).

Classification	Études incidentes RR [IC <sub>95</sub> ]	Études prévalentes RR [IC <sub>95</sub> ]
<b>Wolfe</b>		
N1	1	1
P1	<b>1,8</b> [1,4-2,2]	<b>1,3</b> [1-1,5]
P2	<b>3,1</b> [2,5-3,7]	<b>2</b> [1,3-3]
DY	<b>4</b> [2,5-6,3]	<b>2,4</b> [2-3]
<b>Densité (%)</b>		
< 5	1	1
5-24	<b>1,8</b> [1,5-2,2]	<b>1,4</b> [1,1-1,8]
25-49	<b>2,1</b> [1,7-2,6]	<b>2,2</b> [1,8-2,8]
50-74	<b>2,9</b> [2,5-3,4]	<b>2,9</b> [2,3-3,8]
> 75	<b>4,6</b> [3,6-5,9]	<b>3,7</b> [2,7-5]
<b>BI-RADS</b>		
1	1	1
2	<b>2,2</b> [1,6-3]	<b>1,6</b> [0,9-2,8]
3	<b>3</b> [2,2-4,1]	<b>2,3</b> [1,3-4,3]
4	<b>4</b> [2,8-5,7]	<b>4,5</b> [1,9-10,6]

retrouvent des RR de 1,76, 3,05 et 2,42 respectivement pour les densités P1, P2 et DY (en comparaison avec la classe N1) pour les études incidentes, et des valeurs de RR plus faibles dans les études prévalentes (1,25, 1,97 et 2,42). Dans les études ayant utilisé d'autres méthodes qualitatives d'évaluation de la densité (pourcentages), les RR sont de l'ordre de 2 et jusqu'à 4 pour des seins extrêmement denses. Pour les méthodes quantitatives, une augmentation linéaire en fonction de la densité était retrouvée, aussi bien dans les études incidentes et prévalentes (RR de 25 à 30 % plus élevés en phase incidente en cas de seins extrêmement denses) avec des valeurs de 2,92 et 4,64 pour des densités comprises entre 50 et 74 % et des densités supérieures à 75 %. Les résultats sont beaucoup moins nets dans les études analysant les mammographies de populations symptomatiques. La densité mammaire est corrélée à d'autres facteurs de risque de cancer du sein, les associations les plus robustes étant observées avec l'index de masse corporelle et l'âge. Cependant, la densité mammaire reste un facteur de risque indépendant après ajustement aux autres facteurs dans la majorité des études publiées [13]. Cette association entre densité mammaire et cancer n'est pas limitée aux femmes jeunes ou âgées et il n'y a pas de consensus sur le fait que celle-ci soit plus forte avant ou après la ménopause (sachant que très peu de femmes de moins de 40 ans ont été incluses dans ces études). Le risque attribuable à la densité mammaire semble plus élevé chez les femmes jeunes et souligne l'importance de ce facteur en termes prédictifs dans cette population. Ce surrisque a été décrit dans différentes ethnies.

En résumé, la densité mammaire, malgré des méthodes d'évaluation basiques, est un facteur de risque significatif et indépendant de cancer du sein, généralisable à différentes populations (ménopausées ou non, ethnies). Le fait qu'une forte densité concerne un pourcentage non négligeable de femmes invite à envisager l'intégration de ce paramètre dans des modèles prédictifs de risque de cancer du sein. Trois modèles ayant intégré la mesure de la densité mammaire montrent des résultats similaires : l'ajout de la densité mammaire fournit une amélioration significative des estimations prédictives de risque de cancer du sein. Cependant, cet apport reste très modeste dans chacun des modèles envisagés, sachant que ces derniers avaient certaines limitations : populations de dépistage (donc information limitée pour les tranches d'âges plus jeunes), absence d'information complète sur d'autres données (tel que l'index de masse corporelle), utilisation du BI-RADS ou de la planimétrie pour évaluer la densité. De plus, aucun de ces modèles n'a été validé dans d'autres populations.

## Directions futures

---

De nouvelles méthodes de quantification sont en cours d'évaluation, utilisant la mammographie numérique (enregistrement automatique des paramètres de calibration) ou des techniques non irradiantes (ce qui offre un intérêt pour les populations jeunes) telles que l'échographie et l'IRM [14-16]. Des modèles de construction mathématique basés sur l'approche statistique peuvent être utilisés pour calculer

objectivement le pourcentage de densité glandulaire. Cela devrait permettre une meilleure estimation du risque de cancer et un suivi au cours du temps pour une même patiente : la variation de la densité mammaire au cours du temps semble en effet améliorer la prédiction du risque de cancer. Une augmentation de la densité sur 3 ans augmente le risque de cancer et inversement, excepté chez les femmes présentant des seins extrêmement denses [17]. Le prérequis à l'intégration de la densité mammaire dans des modèles prédictifs est la standardisation de sa mesure et sa reproductibilité.

Un des problèmes est l'utilisation de la mammographie comme méthode de quantification : celle-ci n'est pas utilisée chez les femmes jeunes en routine et est irradiante alors que cette population est intéressée en priorité pour proposer un suivi adapté et/ou des stratégies de prévention. Cependant, la variabilité de la densité peut être justifiée par des facteurs épidémiologiques expliquant environ 37 % de la variabilité chez les femmes préménopausées, et par des facteurs génétiques qui pourraient se substituer à la mesure de la densité mammaire [18-19].

## **Comment surveiller les seins denses en pratique ?**

### ***Mammographie analogique ou numérique ?***

Les résultats de l'essai DMIST (dépistage chez des femmes asymptomatiques) [20] ont démontré une supériorité de la mammographie numérique plein champ dans la détection du cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans en pré- ou périménopause et présentant des seins denses. Les cancers du sein diagnostiqués par le numérique seul se traduisaient majoritairement par des calcifications. Dans les autres sous-groupes avec seins denses (femmes plus âgées), la sensibilité du numérique reste meilleure mais devient non significative [21]. De même, il n'y a pas de différence significative entre les deux techniques concernant l'exactitude diagnostique et la valeur prédictive positive de cancer, aussi bien en dépistage que dans un contexte diagnostique (patientes symptomatiques) [22]. Au vu des données publiées, la mammographie numérique a un impact positif mais non significatif dans la détection du cancer du sein chez les femmes de plus de 50 ans avec seins denses ; il n'y a donc pas lieu de recommander l'utilisation systématique de cette technologie dans le cadre du dépistage organisé. Concernant les femmes de moins de 50 ans avec seins denses, le numérique doit être privilégié lorsque la technique est disponible.

### ***Quel rythme de suivi ?***

Les seins denses étant responsables d'un taux de cancers de l'intervalle plus important que pour les seins clairs, le rythme de dépistage bisannuel reste-t-il valable pour ce sous-groupe ? Lorsque le dépistage débute à 40 ans, situation de plus en plus fréquente, un rythme annuel ou de 18 mois est recommandé, non pas tant du fait de la densité mais de la fréquence des cancers invasifs agressifs dans cette tranche d'âge [23]. Après 50 ans, le taux de seins denses diminue, alors que, parallèlement, le risque de cancer augmente. En mammographie, environ 30 % des femmes de plus

de 50 ans présentent des seins denses, et 8 % présentent des seins extrêmement denses. Sachant que le taux de cancers de mauvais pronostic diminue avec l'âge et avec la participation régulière à un dépistage, il n'y a pas lieu de proposer un rythme de suivi différent chez une femme qui aurait la densité mammaire comme seul facteur de risque [24].

### **Rôle de l'échographie dans les seins denses**

Le taux moyen de cancers détectés par l'échographie seule est de 0,36 % (94 % de cancers invasifs,  $\leq 1$  cm, et pas d'envahissement ganglionnaire dans 86 % des cas), sachant que ce taux se rapporte à une phase prévalente pour la quasi-totalité des études et que celles-ci ont inclus des sous-groupes de patientes présentant d'autres facteurs de risque associés [25]. Des prélèvements ont été effectués suite à l'échographie chez 3 % en moyenne des patientes pour une valeur prédictive positive de cancer de 11 % et un suivi rapproché a été recommandé pour 6 % d'entre elles. Une étude récente ayant inclus 5 227 femmes asymptomatiques (dépistage) avec des seins denses et une mammographie normale retrouve un taux de détection de l'échographie de seulement 0,03 %, le coût d'un cancer ainsi détecté étant de l'ordre de 145 000 euros [26]. En termes de dépistage (femmes asymptomatiques, seins denses sans autre facteur de risque significatif), le taux maximal d'échographies devrait correspondre au taux de seins denses (types 3-4), soit 20-25 %. La décision de réaliser une échographie systématique revient donc au radiologue pratiquant la mammographie de dépistage. Cette échographie doit être complète, bilatérale, avec des critères diagnostiques stricts de malignité, afin d'éviter un taux élevé de suivis rapprochés ou de gestes interventionnels pour des lésions bénignes.

### **Rôle de l'IRM dans les seins denses**

Aucune étude de phase III n'a évalué l'intérêt de l'IRM de dépistage dans les seins denses. Si on considère que des seins extrêmement denses (type 4) confèrent un risque absolu (RA) cumulé de cancer du sein de 15-20 %, il est possible d'analyser les résultats de deux études prospectives [27, 28] pour des sous-groupes présentant le même RA cumulé. Dans ces deux études, l'âge moyen des patientes était de 40 et 43,8 ans. Dans l'étude multicentrique des Pays-Bas [27], sur une période médiane de suivi de 2,9 ans, 16 cancers ont été détectés (8 cancers invasifs, 6 cancers de grade I et 2 cancers de grade II, dont 87,5 % avec récepteurs hormonaux positifs), soit un taux de 7,8 pour 1 000 femmes et par an. Dans l'étude de Kuhl et al. [28], 6 cancers ont été diagnostiqués sur un suivi moyen de 5,3 ans (110 femmes avec un risque cumulé de 20 %). Les conclusions de ces études concernant ce degré de risque ainsi que celles de l'American Cancer Society vont dans le même sens : l'IRM est la technique la plus sensible pour la détection du cancer du sein, mais son impact reste inconnu dans ce contexte. L'indication de l'IRM doit donc se faire au cas par cas, en informant la patiente des bénéfices/risques liés à l'utilisation de l'IRM [29].

## Conclusion

---

La densité mammaire élevée est un facteur de risque significatif de cancer du sein. Cependant, du fait d'une fiabilité relative des mesures (appréciation qualitative en routine) et en l'absence de méthodes standardisées de quantification, cette donnée n'est pas encore prise en compte dans les modèles prédictifs de risque de cancer du sein. Beaucoup de travail reste à faire pour valider de nouvelles techniques non irradiantes de quantification, réévaluer l'association seins denses/cancer du sein et apprécier l'évolution de risque avec celle de la densité mammaire au cours du temps. De ce fait, la densité mammaire a actuellement peu d'impact en termes de stratégie de dépistage. Seule l'association à des antécédents familiaux de cancers du sein survenus avant l'âge de 50 ans peut faire discuter un dépistage annuel entre 50 et 59 ans. La technique numérique est à privilégier avant 50 ans. L'échographie complémentaire a un impact qui reste à évaluer en l'absence d'autres facteurs de risque associés ; elle apparaît cependant faible et coûteuse dans une politique de santé publique. L'IRM n'a pas d'indication systématique et doit donc être discutée au cas par cas. L'association d'une forte densité à d'autres facteurs de risques significatifs fait recommander une surveillance annuelle où la place de l'IRM reste à évaluer dans des essais prospectifs multicentriques.

## Références bibliographiques

---

- [1] American College of Radiology. ACR BI-RADS – Mammographie (2<sup>e</sup> édition française basée sur la 4<sup>e</sup> édition américaine). In: ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas, 2003.
- [2] Van Gils CH, Otten JD, Verbeek AL, Hendriks JH. Short communication: breast parenchymal patterns and their changes with age. *Br J Radiol* 1995;68:1133-5.
- [3] Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1976;126:1130-7.
- [4] Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976;37:2486-92.
- [5] Brisson J, Merletti F, Sadowsky NL et al. Mammographic features of the breast and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1982;115:428-37.
- [6] Wolfe JN, Saftas AF, Salane M. Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: a case-control study. *Am J Roentgenol* 1987;148:1087-92.
- [7] Byng JW, Boyd NF, Fishell E et al. The quantitative analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol* 1994;39:1629-38.
- [8] Martin KE, Helvie MA, Zhou C et al. Mammographic density measured with quantitative computer-aided method: comparison with radiologists' estimates and BI-RADS categories. *Radiology* 2006;240:656-85.
- [9] Kopans DB. Basic physics and doubts about relationship between mammographically determined tissue density and breast cancer risk. *Radiology* 2008;246:348-53.
- [10] Highnam R, Brady M, Pan X et al. Breast composition measurements using retrospective Standard Mammogram Form (SMF). *Phys Med Biol* 2006;51:2695-713.



- [11] Jeffreys M, Warren R, Highnam R, Smith GD. Initial experiences of using an automated volumetric measure of breast density: the Standard Mammogram Form. *Br J Radiol* 2006;79:378-82.
- [12] McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159-69.
- [13] Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer Res* 2007;9:217.
- [14] Lu LJW, Nishino TK, Khamapirad T et al. Computing mammographic density from a multiple regression model constructed with image-acquisition parameters from a full-field digital mammographic unit. *Phys Med Biol* 2007;52:4905-21.
- [15] Lee NA, Rusinek H, Weinreb J et al. Fatty and fibroglandular tissue volumes in the breast of women 20-83 years old: comparison of X-Ray mammography and computer-assisted MR Imaging. *Am J Roentgenol* 1997;168:501-6.
- [16] Blend R, Rideout DF, Kaiser L et al. Parenchymal patterns of the breast defined by real time ultrasound. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:293-57.
- [17] Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL et al. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:386-95.
- [18] Vachon CM, Kuni CC, Anderson K et al. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11:653-62.
- [19] Boyd NF, Dite GS, Stone J et al. Heritability of mammographic density: a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:886-94.
- [20] Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick RE et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773-83 [published correction appears in *N Engl J Med* 2006;355:1840].
- [21] Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008;246:376-83.
- [22] Seo BK, Pisano ED, Kuzmiak CM et al. The positive predictive value for diagnosis of breast cancer: full-field digital mammography versus film-screen mammography in the diagnostic mammographic population. *Ac Radiol* 2006;13:1229-35.
- [23] Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 2005-2006;23:9-15.
- [24] Tabar L, Vitak B, Hsiu-Hsi C et al. The swedish two-county trial twenty years later. *Radiol Clin N Am* 2000;38:625-51.
- [25] Berg WA. Beyond standard mammographic screening: mammography at age extremes, ultrasound, and MR imaging. *Radiol Clin N Am* 2007;45:895-906.
- [26] Corsetti V, Houssami N, Ferrari A et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer* 2008;44:539-44.
- [27] Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-37.
- [28] 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;23:8469-76.
- [29] Saslow D, Boetes C, Burke W et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89.