

Rendimiento de la mamografía espectral de energía dual con contraste en la detección de cáncer de mama: experiencia en un centro de referencia

MARÍA E. NAVARRO¹, DRAVNA RAZMILIC¹, ISABEL ARAOS¹,
ANDRÉS RODRIGO^A, MARCELO E. ANDIA^{1,2}

Contrast-enhanced spectral mammography. Experience in 465 examinations

Background: Contrast-enhanced spectral mammography or “contrast mammography” has a better cost effectiveness than breast magnetic resonance for confirmation of suspicious lesions detected on breast screening programs. **Aim:** To report the experience of a single center in Santiago. **Material and Methods:** All patients referred for contrast mammography between July 2015 and October 2017 were studied. We recorded the patient risk factors for breast cancer. In 85 patients with suspicious lesions, biopsy results were available. **Results:** We analyzed 465 contrast mammographies. The most common clinical indications were suspicion of cancer and previous inconclusive studies. Mass type lesions were detected in 33% of the studies. Non-mass-type lesions were observed in 10% of cases and findings compatible with papillomatosis in 2%. Fifty five percent of the studies had no visible lesions. In the 85 patients with a pathological study of the biopsy, the sensitivity of the contrast mammography was 100%, with a diagnostic accuracy of 85%, positive and negative predictive values of 82 and 100% respectively. **Conclusions:** Contrast mammography can be of great use for the assessment of patients with an altered conventional mammography, before indicating a magnetic resonance imaging or a percutaneous biopsy.

(Rev Med Chile 2018; 146: 141-149)

Key words: Breast Neoplasm; Contrast Media; Early Detection of Cancer; Mammography.

Las muertes oncológicas representan 26% de las muertes en las mujeres chilenas¹. Desde el año 2009, el cáncer de mama es la primera causa de muerte oncológica en las mujeres chilenas, desplazando al cáncer de vesícula biliar, que por décadas ocupó el primer lugar^{2,3}.

El pronóstico del cáncer de mama se relaciona directamente con el tipo histológico y estadio al momento de su diagnóstico⁴. La supervivencia a 5 años del cáncer de mama detectado y tratado en Etapa 0 o I es de 100%, disminuyendo progresivamente desde 92% en Etapa IIA hasta 20% en Etapa IV⁴.

Esto último justifica los esfuerzos por identificar métodos de detección precoz que, además, sean costo/eficiente para los sistemas de salud⁵⁻⁷.

En la actualidad se dispone de la mamografía como un método de tamizaje en la población femenina asintomática^{5,7-9}. Pese a las discrepancias que hay respecto de la edad óptima del inicio de los programas de tamizaje y la frecuencia de estos, la mayoría de los países desarrollados recomiendan su uso^{7,10-12}. Estudios internacionales han demostrado que la población incluida en programas de tamizaje reducen su mortalidad en

¹Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Centro de Imágenes Biomédicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Interno de carrera de Medicina. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Financiamiento: CONICYT - PIA - Anillo ACT1416.

Recibido el 5 de mayo de 2017, aceptado el 7 de febrero de 2018.

Correspondencia a:
Dra. María Elena Navarro Ortega
Marcoleta 377, 5° Piso,
Departamento de Radiología,
Facultad de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile.
Teléfono: (56) 223548243
mnavarro@med.puc.cl

24%, en promedio, llegando incluso a reducciones de 50%^{9,12-14}.

La mamografía tiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 92% en la detección de lesiones malignas en centros especializados^{6,15,16}. Entre 20 y 30% de los cánceres invasores no son detectados debido a la sobreproyección del parénquima, especialmente en pacientes con mamas densas (falsos negativos). Entre 10 y 15% de mujeres sanas serán diagnosticadas como pacientes con cáncer (falsos positivos)^{9,15,17-21}. Estos escenarios producen costos, sobrecargan los sistemas de salud y exponen a las pacientes a un riesgo y estrés emocional innecesario.

En los últimos años se han incorporado nuevos métodos diagnósticos para confirmar la sospecha diagnóstica de cáncer, entre ellos destaca la tomografía axial computada (TAC) con contraste y la resonancia magnética (RM), que serían más sensibles dado que detectan la angiogénesis asociada a lesiones malignas^{22,23}. En la actualidad, se considera que la RM con el uso de medio de contraste endovenoso como el método más sensible para el diagnóstico y estudio de extensión del cáncer de mama^{11,24,25}.

Las indicaciones de la RM mamaria son: estudio de extensión en cánceres ya diagnosticados; sospecha de recidiva tumoral; tamizaje en pacientes de alto riesgo; sospecha de cáncer con exámenes previos no concluyentes; búsqueda de neoplasia oculta; y control de tratamiento neoadyuvante²⁶.

La RM mamaria es un examen complejo, no disponible en todos los servicios radiológicos del país y presenta algunas contraindicaciones. De esta manera, existe una necesidad creciente de encontrar algún test de confirmación diagnóstica menos costoso, más ampliamente disponible y mejor tolerado por las pacientes¹³.

Se ha evidenciado un gran avance en la calidad de las mamografías con la introducción de la mamografía digital^{12,27}. Se ha sugerido el uso de la mamografía digital combinada con un medio de contraste yodado endovenoso y el uso de 2 exposiciones a diferentes energías (mamografía espectral de energía dual con contraste o "mamografía con contraste") lo que permitiría mejorar la sensibilidad y especificidad de la mamografía convencional²⁸⁻³². De acuerdo a la experiencia internacional, la mamografía con contraste puede ser de gran ayuda, ya que no tiene las limitaciones de acceso y costo descritas para la RM y ha demostrado

tener una similar especificidad y sensibilidad, posicionándose como una alternativa más costo/eficiente³³⁻³⁶.

El presente trabajo tiene como objetivo dar a conocer la experiencia desde la introducción de este examen diagnóstico en julio de 2015 en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile en la ciudad de Santiago. Se describen y sistematizan los principales hallazgos radiológicos encontrados y se realiza una correlación anatomopatológica de 85 casos en los que se realizó biopsia percutánea o cirugía en nuestro centro.

Materiales y Métodos

Población

Se estudiaron todas las pacientes que fueron derivadas al Servicio de Patología Mamaria del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile para el estudio con mamografía con contraste entre julio de 2015 y octubre de 2017. A todas las pacientes se les explicó el procedimiento, leyeron y firmaron el consentimiento informado y se les aplicó una encuesta para caracterizar su perfil de riesgo de cáncer de mama³⁷⁻³⁹ y descartar contraindicaciones del uso de medio de contraste. Este estudio fue aprobado por el comité ético-científico de nuestra institución.

Mamografía espectral de energía dual

La mamografía con contraste se realizó mediante la adquisición de imágenes de baja y alta energía en forma sucesiva durante una sola compresión, utilizando un equipo SenoBright CESM (GE Medical Systems, Buc, Francia). Las imágenes de baja energía fueron adquiridas con el filtro de molibdeno (Mo) o rodio (Rh) a valores máximos de energía entre 26 y 31 kVp, asegurando que todo el espectro de rayos-X estuviera por debajo del borde k de yodo (33,2 keV). Posteriormente, se adquirieron imágenes de alta energía con un objetivo de Mo y un doble filtro (0,3 mm de cobre \pm 0,3 mm de aluminio) de 45 a 49 kVp, asegurándose que la energía media del espectro de rayos-X estuviera por encima del k del yodo. Las exposiciones se realizan utilizando una rejilla anti-dispersión³². Las imágenes procesadas con yodo se generan a partir de imágenes de baja y alta energía. Estas imágenes muestran las áreas de absorción de contraste yodado mientras que

suprimen el ruido anatómico que no realza. El tiempo de duración del estudio es de 10 min, permitiendo estudiar las dos mamas en dos o más proyecciones. El medio de contraste utilizado fue Mallinkrodt Optiray 320 (ioversol 320 mg al 68%) (Lieber-Flarsheim Company LLC, Raleigh, NC, EE. UU.) con una dosis de 1,5 ml/kg.

Hallazgos radiológicos

Los hallazgos radiológicos de la mamografía con contraste fueron sistematizados de acuerdo con los siguientes atributos³²:

- i. Realce de fondo. Es el realce basal normal del tejido fibroglandular con el medio de contraste. Se categorizó como: sin realce, mínimo, tenue, moderado y marcado (Figura 1).
- ii. Lesiones tipo masa. Es aquella lesión que ocupa espacio. Estas lesiones son caracterizadas de acuerdo con los siguientes criterios (Figura 2):
 - a. Morfología: redonda, ovoidea, irregular.
 - b. Bordes: circunscrito, irregular, espiculado.
 - c. Realce interno: homogéneo, heterogéneo, en anillo.
 - d. Papilomatosis. Es un tipo particular de hallazgo tipo masa, que corresponde a lesiones epiteliales proliferativas y benignas de la mama, con hiperplasia intraductal junto con numerosos quistes. Se presentan como múltiples lesiones de tipo masa que realzan con el medio de contraste (Figura 3).
- iii. Lesiones tipo no masa. Es aquel realce del parénquima mamario que no ejerce efecto de masa en el parénquima adyacente, sus características son (Figura 4):

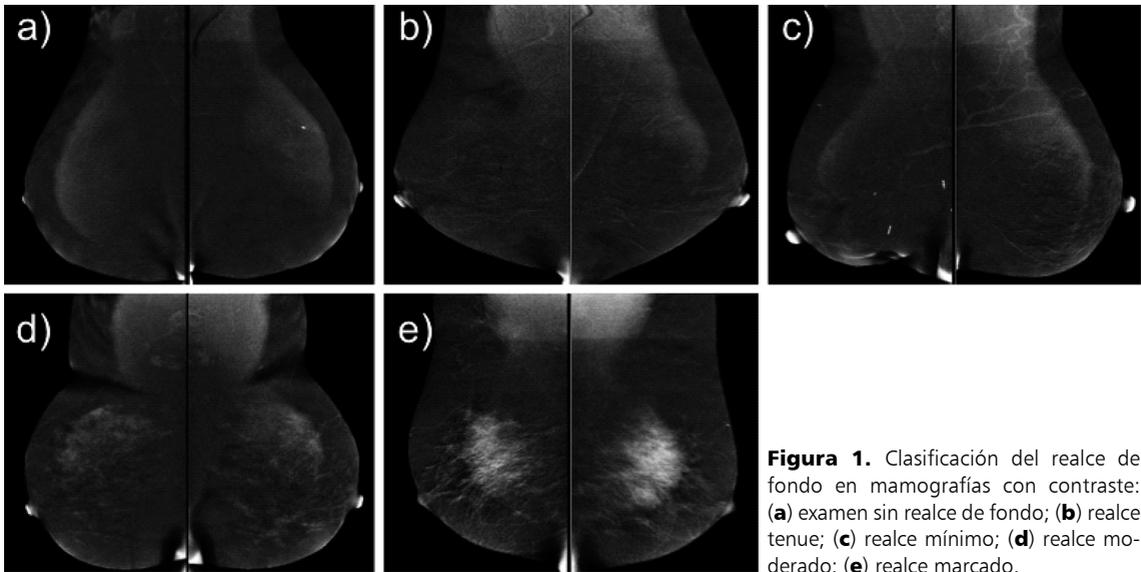


Figura 1. Clasificación del realce de fondo en mamografías con contraste: (a) examen sin realce de fondo; (b) realce tenue; (c) realce mínimo; (d) realce moderado; (e) realce marcado.

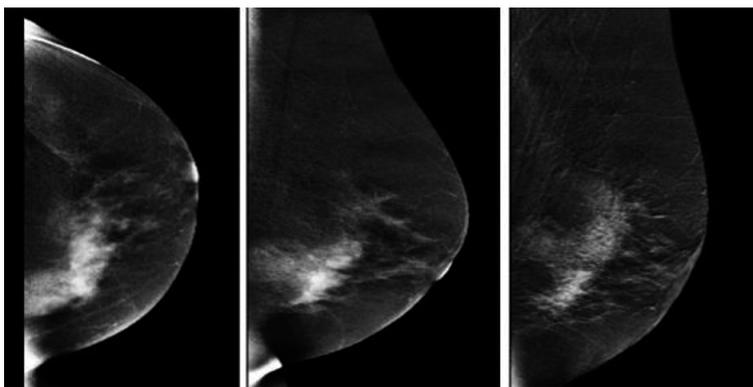


Figura 2. Proyecciones cráneo caudal, medio latero oblicua y lateral. En la unión de cuadrantes internos se aprecia una lesión tipo masa de bordes mal delimitados, realce heterogéneo con el medio de contraste.

- a. Distribución: focal, lineal, segmentaria, regional, multifocal, difusa.
- b. Realce: homogéneo o heterogéneo.
- iv. Lesiones secundarias. Son aquellas lesiones que se visualizan gracias a la captación de contraste y no están presentes en la mamografía convencional (Figura 5).
- v. Adenopatías. Son ganglios que han perdido su morfología, ya sea por aumento de su tamaño, engrosamiento cortical, pérdida del hilio graso que no conserven la relación 2:1 del eje largo versus el eje corto (Figura 6).

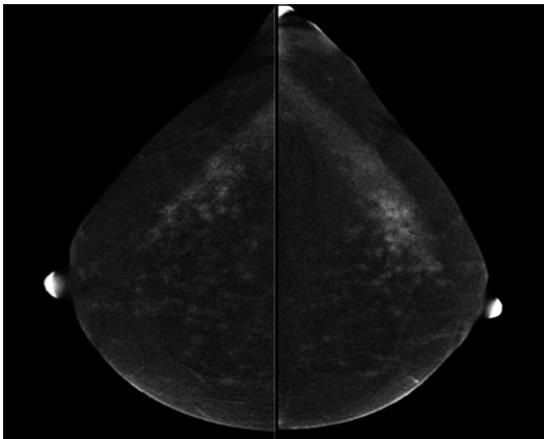


Figura 3. Proyección cráneo caudal. Se observa mínimo realce de fondo. Las mamas presentan múltiples lesiones de tipo masa que realzan con el medio de contraste que son compatibles con el diagnóstico de lesiones tipo papilomatosis.

Análisis estadístico

Las características de las mamografías con contraste, los factores de riesgo y los hallazgos anatomopatológicos se estudiaron utilizando el programa estadístico SPSS 19.0 (IBM Corp, Somers, NY).

Resultados

Se analizaron 465 mamografías con contraste realizadas consecutivamente entre julio de 2015 y octubre de 2017.

La edad promedio de las pacientes estudiadas fue de $52,8 \pm 11,9$ años, rango = 21-81 años. Las tres indicaciones clínicas más frecuentes fueron: mamografía o ultrasonido previos no concluyentes (27,1%), sospecha de cáncer (26,2%) y estudio de extensión (21,7%) (Tabla 1).

El perfil de factores de riesgo tradicionales de cáncer de mama de las pacientes mostró que: 77,2% de ellas tuvo hijos, 61,5% era postmenopáusica, 4,3% recibió o estaba recibiendo terapia de reemplazo hormonal, 34,4% tenía antecedentes familiares directos de cáncer de mama y 20,9% tenía antecedentes de un cáncer propio previo, incluyendo: cáncer de mama y cervicouterino.

Los hallazgos radiológicos de la mamografía con contraste que se encontraron fueron:

- i. Realce de fondo: 49% de los estudios presentó realce de fondo. De ellos, 51,3% fue mínimo, 21,5% fue moderado, 18,5% fue tenue y 8,8% fue marcado.

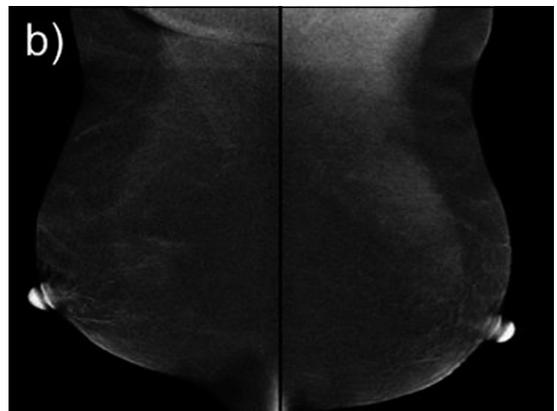
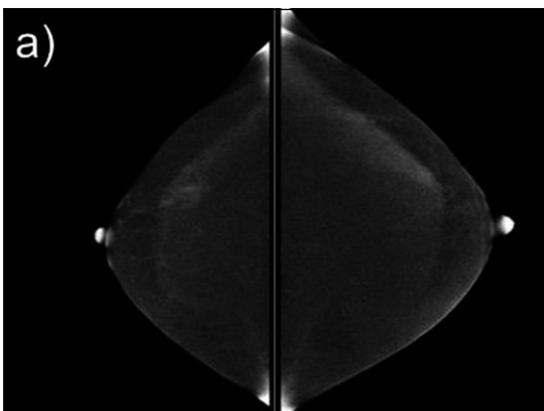


Figura 4. Proyecciones cráneo caudal (a) y medio latero oblicua (b). En la unión de cuadrantes externos derecho se aprecia una lesión de tipo no masa, que es evidente al comparar con la mama contralateral.

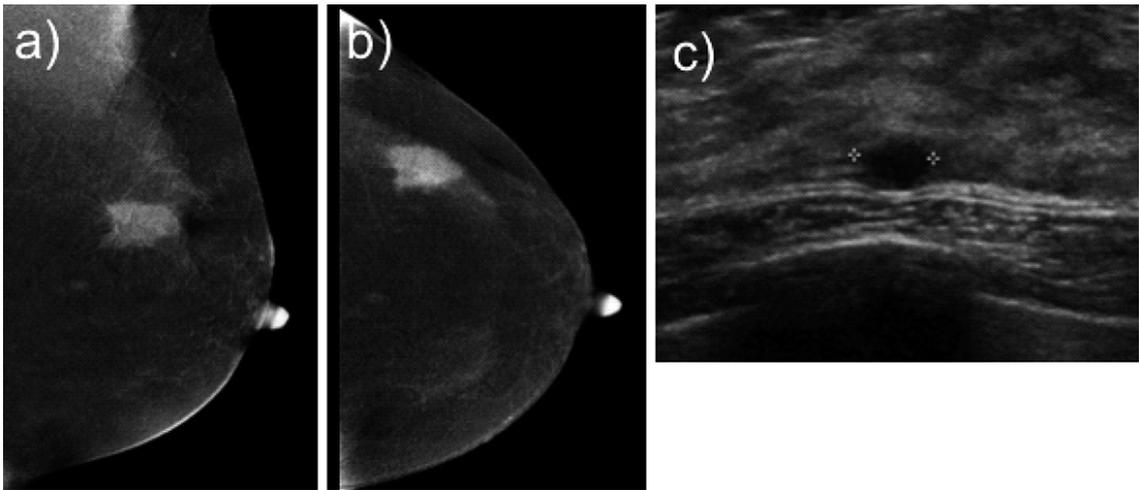


Figura 5. Proyecciones medio latero oblicua (a) y cráneo caudal (b). En el cuadrante superior externo se observa un nódulo denso, espiculado que realza en forma heterogénea, además se intensifica un pequeño nódulo de 6 mm. En ecografía de segunda mirada (c) se correlaciona con un nódulo hipocogénico con resultado histológico de CDI.

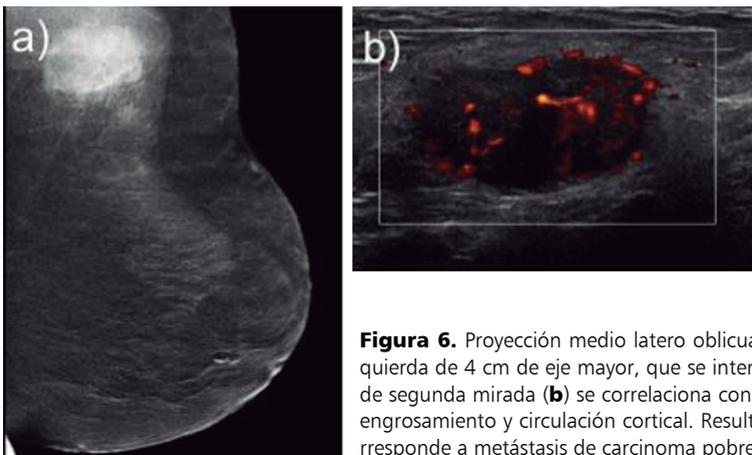


Figura 6. Proyección medio latero oblicua (a). Se observa una adenopatía axilar izquierda de 4 cm de eje mayor, que se intensifica en forma heterogénea. En ecografía de segunda mirada (b) se correlaciona con adenopatía con pérdida de su hilio graso, engrosamiento y circulación cortical. Resultado de análisis de anatomopatológica corresponde a metástasis de carcinoma pobremente diferenciado.

- ii. Hallazgo de lesiones: El 35,5% de los estudios presentó lesiones tipo masa, 8,8% lesiones tipo no-masa y 1,9% hallazgos compatibles con papilomatosis. El 53,8% de los estudios no presentó lesiones.
- iii. Lesiones secundarias y adenopatías: En 14,0% de los estudios se identificaron lesiones secundarias ipsilaterales a la lesión principal, y en 9,9% se identificaron lesiones secundarias contralaterales. En 29 casos (6,2% del total) se contrastaron lesiones compatibles con adenopatías.

Características de los hallazgos en subgrupo lesión tipo masa

Ciento sesenta y un estudios presentaron lesiones tipo masa. De ellos, 58% presentó forma irregular, 30% forma redonda y 12% forma oval. Respecto de los márgenes de las lesiones, 51% presentó márgenes irregulares, 29% márgenes espiculados y 20% márgenes circunscritos. La intensificación interna postcontraste fue heterogénea en 67% de los casos, homogénea en 25% de los casos y con realce en anillo en 8% de los casos. Entre las pacientes con lesiones tipo masa, 31% de

Tabla 1. Indicación médica para la realización del estudio de mamografía con contraste

Indicación médica	n de casos	%
Mamografía y/o ultrasonido no concluyentes	126	27,1
Sospecha de cáncer	122	26,2
Estudio de extensión	101	21,7
Estudio en paciente de alto riesgo	42	9,0
Sospecha de recidiva	18	3,9
Papilomatosis	16	3,4
Control de tratamiento oncológico	15	3,2
Búsqueda de neoplasia oculta	12	2,6
Biopsia discordante	7	1,5
Otros	6	1,4

ellas presentó lesiones secundarias ipsilaterales, 15% presentó lesiones secundarias contralaterales y 12% presentó adenopatías.

Características de los hallazgos en subgrupo lesión tipo no-masa

Cuarenta y un estudios presentaron lesiones tipo no-masa. La distribución de la lesión más frecuente fue del tipo segmentaria (68%), seguida por las lesiones focales (17%). La intensificación interna postcontraste fue heterogénea en 100% de los casos. Entre las pacientes con lesiones tipo no-masa, 12% presentó lesiones secundarias ipsilaterales, 22% presentó lesiones secundarias contralaterales (benignas y malignas) y 5% presentó adenopatías (2 casos).

Correlato anatomopatológico

En total, se identificaron 209 lesiones sospechosas: 161 lesiones tipo masa, 42 lesiones tipo no-masa y 6 lesiones sospechosas de papilomatosis. Ochenta y cinco de estas pacientes (41% del total) fueron estudiadas con biopsias en nuestro centro hospitalario y se tuvo acceso al resultado anatomopatológico. De ellas, 74 fueron estudiadas por lesiones sospechosas de malignidad y en 11 casos, la biopsia se realizó para confirmar las sospechas de lesiones benignas en pacientes de alto riesgo.

De las 85 lesiones biopsiadas, 64 correspon-

dieron a lesiones tipo masa (75%), 16 a lesiones tipo no-masa (19%) y 5 a lesiones sospechosas de papilomatosis (6%).

En el caso de las pacientes estudiadas por sospecha de lesiones malignas (74 casos), en 61 de ellos (82%) el resultado anatomopatológico identificó lesiones malignas o premalignas (Tabla 2).

En los casos de las biopsias que se realizaron para confirmar la presencia de lesiones benignas, el 100% de ellas resultó concordante (Tabla 3).

Respecto de los hallazgos en la mamografía con contraste de las pacientes que fueron estudiadas con biopsia por sospecha de lesión maligna: en 100% de los casos en los que se identificó la presencia de lesiones secundarias ipsilaterales, se encontró un resultado maligno en la biopsia de la lesión principal. Si bien el realce de adenopatías se identificó en sólo 8 casos, en 88% de ellos, el

Tabla 2. Hallazgos anatomopatológicos de las biopsias o pieza quirúrgica mamaria de los casos de mamografías con contraste con sospecha de lesión maligna (74 casos)

Diagnóstico	Casos (%)
Hallazgos malignos	
Carcinoma Ductal Invasivo (CDI)	45 (61%)
Carcinoma Lobular Invasivo (CLI)	8 (11%)
Hiperplasia intraductal con atipias	6 (8%)
Otras lesiones malignas	2 (3%)
Hallazgos benignos	
Enfermedad Fibroquística	9 (12%)
Hiperplasia intraductal sin atipias	3 (4%)
Inflamación crónica	1 (1%)

Tabla 3. Hallazgos anatomopatológicos de las biopsias o pieza quirúrgica mamaria de los casos de mamografías con contraste con sospecha de lesión benigna (11 casos)

Diagnóstico	Casos (%)
Papilomatosis sin atipias	5 (46%)
Inflamación crónica	3 (27%)
Enfermedad Fibroquística	1 (9%)
Hiperplasia estromal pseudo-angiomatosa	1 (9%)
Hiperplasia intraductal sin atipias	1 (9%)

resultado de la biopsia de la lesión principal fue maligna.

En los 85 casos con confirmación anatomopatológica, la mamografía con contraste mostró una sensibilidad de 100% y una exactitud (*accuracy*) diagnóstica de 85% para la detección de lesiones malignas; con un valor predictivo positivo de 82% y un valor predictivo negativo de 100%.

El análisis de regresión logística utilizando solo los factores de riesgo clásicos de cáncer de mama mostró que en esta muestra el antecedente de paridad es un factor protector para lesiones malignas (OR: 0,29, IC 95%: 0,08-0,92), y los antecedentes familiares directos de cáncer de mama es un factor de riesgo para el hallazgo de lesiones malignas (OR: 2,09, IC 95%: 1,1-9,2).

El análisis de regresión logística utilizando solo los hallazgos de la mamografía con contraste mostró que, en esta muestra, la presencia de lesiones tipo masa fue un factor de riesgo para lesiones malignas (OR: 3,5, IC 95%: 1,2-13,5).

Al combinar ambos factores de riesgos: clásicos y hallazgos en la mamografía con contraste, la regresión logística mostró que la presencia de lesiones tipo masa fue el único factor de riesgo estadísticamente significativo para lesiones malignas (OR: 2,7, IC 95%: 1,1-11,8).

La regresión logística de las características radiológicas de los hallazgos de las lesiones tipo masa demostró que el único factor predictivo de malignidad estadísticamente significativo fue la forma de la lesión, donde las lesiones tipo masa de forma irregular tuvieron 8,2 veces más riesgo de ser malignas (IC 95%: 1,04-13,15) que las lesiones tipo masa de forma redonda.

Discusión

Si bien la mamografía ha demostrado ser útil e impactar positivamente en la reducción de la mortalidad, aún presenta una alta tasa de falsos positivos y negativos. Es por esto que se han desarrollado exámenes adicionales previo a la resolución quirúrgica de la patología, entre ellos, el más utilizado es la resonancia magnética con contraste. Este último examen es costoso, no está ampliamente disponible y tiene algunas contraindicaciones. Sin embargo, la mamografía con contraste ha demostrado tener una sensibilidad similar a la RM y algunas ventajas, como

su bajo costo y mejor tolerancia por parte de las pacientes^{34,36,40}.

Este es el primer estudio sobre el rendimiento de la mamografía con contraste realizado en población chilena. Nuestros resultados mostraron que la mamografía con contraste tiene una sensibilidad de 100% y una exactitud diagnóstica de 85%, valores muy similares a los reportados en la literatura^{33,35,41}. El valor predictivo negativo encontrado es de 100%, lo que hace que este examen pueda ser muy efectivo para descartar la presencia de lesiones malignas. La mamografía con contraste es un examen de fácil acceso y bajo costo, y nuestros resultados sugieren que podría ser de gran utilidad para reevaluar pacientes con mamografía convencional alterada antes de indicar un estudio con resonancia magnética o biopsia percutánea, lo que permitiría disminuir la tasa de falsos positivos y evitar someter a pacientes a exámenes invasivos de manera innecesaria. Futuros estudios prospectivos son ahora necesarios para validar los resultados de la mamografía con contraste versus el *gold standard*, resonancia magnética mamaria con contraste, en la población de mujeres chilenas con sospecha de cáncer de mama.

Agradecimientos: CONICYT - PIA - Anillo ACT1416; Puente UC P1712/2017.

Referencias

1. Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) Ministerio de Salud de Chile. www.deis.cl. 2017.
2. Prieto M. [Epidemiology of breast cancer in Chile]. *Rev Med Clin Condes* 2011; 22 (4): 428-35.
3. Andia KM, Gederlini GA, Ferreccio RC. [Gallbladder cancer: trend and risk distribution in Chile]. *Rev Med Chile* 2006; 134 (5): 565-74.
4. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin* 2011; 61 (6): 409-18.
5. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *NEJM* 2003; 348 (17): 1672-80.
6. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA* 2015; 314 (15): 1615-34.
7. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164: 279-96.

8. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD001877.
9. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016; 164 (4): 244-55.
10. Jørgensen KJ, Kalager M, Barratt A, Baines C, Zahl P-H, Brodersen J, et al. Overview of guidelines on breast screening: Why recommendations differ and what to do about it. *Breast* 2017; 31: 261-9.
11. Lehman CD, Lee JM, DeMartini WB, Hippe DS, Rendi MH, Kalish G, et al. Screening MRI in Women With a Personal History of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 (3): 1-8.
12. Smith RA, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa SA, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2016; 66 (2): 96-114.
13. Warriar S, Tapia G, Goltsman D, Beith J. An update in breast cancer screening and management. *Womens Health (Lond)* 2016; 12 (2): 229-39.
14. Nyström L, Bjurstam N, Jonsson H, Zackrisson S, Frisell J. Reduced breast cancer mortality after 20+ years of follow-up in the Swedish randomized controlled mammography trials in Malmö, Stockholm, and Göteborg. *Journal of Medical Screening* 2017; 24 (1): 34-42.
15. Le MT, Mothersill CE, Seymour CB, McNeill FE. Is the false-positive rate in mammography in North America too high? *Br J Radiol* 2016; 89 (1065): 20160045.
16. Rawashdeh MA, Lee WB, Bourne RM, Ryan EA, Pietrzyk MW, Reed WM, et al. Markers of Good Performance in Mammography Depend on Number of Annual Readings. *Radiology* 2013; 269 (1): 61-7.
17. Schiller-Frühwirth IC, Jahn B, Arvandi M, Siebert U. Cost-Effectiveness Models in Breast Cancer Screening in the General Population: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy* 2017; (3): 333-51.
18. Peters G, Jones CM, Daniels K. Why is microcalcification missed on mammography? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 57 (1): 32-7.
19. Morris E, Feig SA, Drexler M, Lehman C. Implications of Overdiagnosis: Impact on Screening Mammography Practices. *Popul Health Manag* 2015; 18 Suppl 1: S3-11.
20. Kopans DB, Smith RA, Duffy SW. Mammographic screening and "overdiagnosis". *Radiology* 2011; 260 (3): 616-20.
21. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *Journal of Medical Screening* 2012; 19 Suppl 1: 57-66.
22. Prionas ND, Lindfors KK, Ray S, Huang S-Y, Beckett LA, Monsky WL, et al. Contrast-enhanced dedicated breast CT: initial clinical experience. *Radiology* 2010; 256 (3): 714-23.
23. Phi X-A, Houssami N, Obdeijn I-M, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age ≥ 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33 (4): 349-56.
24. Lehman CD. Role of MRI in screening women at high risk for breast cancer. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24 (5): 964-70.
25. 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.
26. Knuttel FM, Menezes GLG, van den Bosch MAAJ, Gilhuijs KGA, Peters NHGM. Current clinical indications for magnetic resonance imaging of the breast. *J Surg Oncol* 2014; 110 (1): 26-31.
27. Pisano ED, Yaffe MJ. Digital mammography. *Radiology* 2005; 234 (2): 353-62.
28. Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, Shumak RS, Danjoux NM, Gunesevara A, et al. Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience. *Radiology* 2003; 228 (3): 842-50.
29. Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, Larke FJ. Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility. *Radiology* 2003; 229 (1): 261-8.
30. Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, Fallenberg EM, Fischer T, Bick U, et al. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol* 2011; 78 (1): 112-21.
31. Lobbes MBI, Smidt ML, Houwers J, Tjan-Heijnen VC, Wildberger JE. Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications. *Clin Radiol* 2013; 68 (9): 935-44.
32. Bhimani C, Matta D, Roth RG, Liao L, Tinney E, Brill K, et al. Contrast-enhanced Spectral Mammography: Technique, Indications, and Clinical Applications. *Acad Radiol* 2017; 24 (1): 84-8.
33. Łuczynska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E, Dyczek S, Ryś J, Herman K, et al. Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography. *Med Sci Monit* 2015; 21: 1358-67.
34. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F,

- Krohn M, Singh JM, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *Eur Radiol* 2014; 24 (1): 256-64.
35. Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, Ingold-Hepner B, Balleyguier C, Diekmann F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography vs mammography and MRI-clinical performance in a multi-reader evaluation. *Eur Radiol* 2016; 225: 165-13.
 36. Phillips J, Miller MM, Mehta TS, Fein-Zachary V, Nathanson A, Hori W, et al. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes. *Clin Imaging* 2017; 42: 193-7.
 37. Lukong KE. Understanding breast cancer-The long and winding road. *BBA Clin* 2017; 7: 64-77.
 38. Rudolph A, Chang-Claude J, Schmidt MK. Gene-environment interaction and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2016; 114 (2): 125-33.
 39. Soguel L, Durocher F, Tchernof A, Diorio C. Adiposity, breast density, and breast cancer risk: epidemiological and biological considerations. *Eur J Cancer Prev* 2017; [Epub ahead of print].
 40. Li L, Roth R, Germaine P, Ren S, Lee M, Hunter K, et al. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus breast magnetic resonance imaging (MRI): A retrospective comparison in 66 breast lesions. *Diagn Interv Imaging* 2017; 98 (2): 113-23.
 41. Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, Signori A, Sormani MP, Valdora F, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography: Systematic review and meta-analysis. *Breast* 2016; 28: 13-9.