

Factores de riesgo, prevención y despistaje del cáncer de mama

*Dra. Mireya González Blanco**

**Jefa del Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios". Directora del Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela.*

El cáncer es uno de los problemas de salud más importantes en Venezuela. Entre 45 000 y 50 000 casos nuevos se producen anualmente y más de 20 000 fallecen. El aumento de la esperanza de vida se acompaña del envejecimiento de la población y con ello el incremento de enfermedades crónicas no transmisibles y degenerativas, incluidas todas las formas de cáncer (1).

Las estrategias de salud pública deben estar centradas en primer lugar, en la promoción de salud, adopción de estilos de vida saludable y toma de conciencia e identificación de los factores de riesgo; segundo, en el despistaje e identificación precoz de los casos y tercero: en el tratamiento oportuno, efectivo y de calidad. Finalmente a los cuidados de rehabilitación y paliativos (1).

El ginecólogo es un eslabón muy importante en la reducción de la incidencia, morbilidad y la mortalidad de los principales cánceres que afectan a la población de sexo femenino. La prevención y el despistaje están directamente en manos del ginecólogo, en vista que las pacientes le consultan para control, en situaciones en las que probablemente la enfermedad todavía no genera síntomas.

Cuando se habla de cáncer, la prevención se define como la reducción de la mortalidad por cáncer mediante la reducción de su incidencia. Esto puede lograrse evitando un carcinógeno o alterando su metabolismo; modificando el estilo de vida o las prácticas dietéticas, modificando factores etiológicos o predisposiciones genéticas; también, mediante una intervención médica, por ejemplo, quimioprevención o vacunación; consideradas todas estas estrategias de prevención primaria; o a través del uso de

programas de detección temprana que pueden resultar en la eliminación de las lesiones precancerosas, constituyendo esto último, la prevención secundaria. En este sentido, tal como se mencionó anteriormente, es indispensable la identificación de los factores de riesgo (2).

En relación al despistaje es la detección temprana en pacientes asintomáticos. Resultados positivos de los exámenes, pruebas o procedimientos utilizados en la detección no suelen ser diagnósticos pero identifican a las personas en riesgo para desarrollar la enfermedad, quienes requieren mayor evaluación. El diagnóstico debe ser confirmado por biopsia dentro de la evaluación de seguimiento para personas con pruebas de detección positiva. Para que el despistaje sea eficaz la prueba debe permitir detectar la enfermedad tempranamente y debe existir la evidencia de que el tratamiento aplicado tan temprano como la prueba sea capaz de detectarlo, modifique favorablemente la evolución y en última instancia reduzca la morbimortalidad. La detección se basa en pruebas de inspección visual (vulva, vagina y cuello uterino), palpación de nódulos (mama), exámenes de laboratorio (citología, detección de ADN de VPH) o evaluación de imágenes (colposcopia, mamografía, ecografía) (2).

El cáncer de mama es la neoplasia ginecológica que produce mayor número de muertes en Venezuela. Según el anuario de mortalidad 2012, del Ministerio del Poder Popular para la Salud, publicado en septiembre de 2014, el cáncer de mama produjo para ese año 2 067 muertes, 746 casos más que el cáncer de cuello uterino; de esas muertes, 1 925 fueron mujeres de 40 años y más (3).

El Instituto Nacional de Cáncer, del Instituto Nacional de Salud Estados Unidos posee una base de datos integral denominada *Physician Data Query*, la cual es una fuente integral de información sobre el cáncer. Contiene sumarios sobre una amplia gama de temas de cáncer que incluyen resúmenes integrales sustentados en pruebas, que abarcan exámenes de detección, prevención, genética, tratamiento, cuidados médicos de apoyo entre otros aspectos, presentando por separado la información para el paciente y la información para el profesional de la salud (2). La presente es una revisión y resumen de la amplia información presentada en dicha base de datos en relación al cáncer de mama, seleccionando las referencias pertinentes.

El cáncer de mama se produce como consecuencia de mutaciones genéticas. Estas mutaciones pueden no producir una alteración inicial en el tejido pero a medida que se acumulan generan hiperplasia, displasia, carcinoma *in situ* y eventualmente, cáncer invasor (4,5). Estrógenos y progesterona, exógenos o endógenos, causan crecimiento y proliferación de las células mamarias. Las variaciones en la incidencia de cáncer de mama de un país a otro se explican por diferencias en factores genéticos, dietéticos, reproductivos, conductuales y en los programas de despistaje (4).

El sexo femenino y el envejecimiento son los principales factores de que se relacionan con aumento en la incidencia de cáncer de mama. Las mujeres tienen un riesgo de por vida que es 100 veces mayor al del hombre. A los 70 años, el riesgo de una mujer es 10 veces mayor que el de una mujer de 30 años (4).

Entre los factores no modificables con evidencia adecuada de aumento del riesgo de cáncer de mama también se cuentan la mayor susceptibilidad hereditaria y la densidad mamaria. Las mutaciones genéticas incrementan la posibilidad de desarrollar la enfermedad y la magnitud del aumento es variable dependiendo del tipo de mutación, la historia familiar y otros factores que afectan la expresión del gen. Los síndromes genéticos conocidos que se relacionan con alelos aberrantes específicos se asocian aproximadamente al 5 % de los cánceres de mama. Las mujeres con mutaciones hereditarias en BRCA1 o BRCA2 tienen un incremento de por vida del riesgo de cáncer de mama que ocurre en edades tempranas, cáncer de ovario y posiblemente cáncer de colon. Las mutaciones del BRCA1 son más comunes pero las de BRCA2 se asocian adicionalmente con cáncer de mama en hombres, cáncer de próstata, pancreático

y linfomas (4).

Se ha demostrado un riesgo alto en mujeres con mamas densas, lo cual es visto con frecuencia en nulíparas, en mujeres cuyo primer embarazo es tardío y en aquellas que usan terapia hormonal en la posmenopausia o consumen alcohol. El incremento es proporcional al grado de densidad y puede ser cercano a 5 veces en mujeres con mamas muy densas comparadas con aquellas con la menor densidad posible (4,6,7). Otros factores son la historia familiar o personal de cáncer de mama invasivo, ductal *in situ* o lobulillar *in situ*, o historia de biopsias mamarias con enfermedad proliferativa benigna, así como ciertos factores reproductivos que incrementan la exposición a estrógenos endógenos tales como menarquía temprana y menopausia tardía y la nuliparidad (1,8). Por el contrario, las mujeres que tienen una menopausia prematura tienen menor posibilidad de presentar el diagnóstico. La ooforectomía bilateral reduce el riesgo de cáncer de mama hasta en un 75 % dependiendo de la edad, peso y paridad, siendo mayor la reducción en mujeres jóvenes, delgadas y nulíparas. La ooforectomía unilateral también lo reduce pero en un grado menor que la bilateral (9-12). La interacción entre concentraciones de estrógenos endógenos, insulina y obesidad con el cáncer de mama no se conoce claramente. Es importante señalar que los factores reproductivos interactúan con genotipos que tienen predisposición y no en todos los casos (4).

También se describen factores modificables con evidencia adecuada de aumento del riesgo de cáncer de mama, entre otros, el uso de terapia hormonal combinada en el tratamiento de la menopausia, que genera un aumento de 26 %. La exposición a radiación ionizante, incrementa la incidencia, iniciando 10 años después de la exposición y persistiendo de por vida. El incremento depende de la dosis y la edad de la exposición, especialmente cuando ocurre durante la pubertad. La obesidad también se relaciona con un riesgo mayor de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas que no han recibido terapia hormonal. No está claro si bajar de peso produzca una disminución del mismo en las mujeres obesas. Con base en pruebas sólidas, el consumo de alcohol se relaciona con una mayor posibilidad de tener el diagnóstico de la enfermedad. No está claro si las personas con alto consumo de alcohol reducen esa posibilidad al disminuir su consumo (4).

Finalmente, existen factores que reducen el riesgo de cáncer de mama, entre los que se cuentan el embarazo a término antes de los 20 años de edad, con una

reducción a la mitad en comparación con mujeres nulíparas o aquellas cuyo primer embarazo ocurre después de los 35 años. La lactancia materna produce una reducción proporcional a la duración de la lactancia. Por último, el ejercicio extenuante por más de cuatro horas semanales se asocia a una reducción de la posibilidad de tener el diagnóstico en mujeres premenopáusicas, especialmente en aquellas con un peso corporal normal o por debajo de lo normal. Por otro lado, se ha descrito el uso de terapia hormonal con estrógenos equinos conjugados en mujeres sometidas a histerectomía previa, pero estudios epidemiológicos presentan resultados contradictorios y el beneficio pudiera ser menor a las complicaciones que genera (4).

Entre las intervenciones asociadas a una reducción del riesgo están el uso de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos: tamoxifeno y raloxifeno y el uso de inhibidores de la aromatasa. Tamoxifeno y raloxifeno reducen en 50 % la incidencia de cáncer de mama en posmenopáusicas y, particularmente tamoxifeno, también en premenopáusicas de alto riesgo. El efecto persiste por varios años después de discontinuar el uso, siendo más prolongado el efecto de tamoxifeno que el de raloxifeno. Hay que considerar que tamoxifeno se asocia a un aumento de la incidencia de cáncer de endometrio en los primeros cinco años de uso, también aumentan los eventos tromboticos y las cataratas pero estos efectos se reducen al discontinuar el uso. Raloxifeno incrementa los fenómenos tromboticos pero no el cáncer de endometrio (4,13). El uso de inhibidores de la aromatasa también reduce la incidencia de nuevos cánceres en posmenopáusicas (14). La mastectomía profiláctica reduce la posibilidad de cáncer de mama tanto como 90 % en mujeres con fuerte historia familiar. La ooforectomía profiláctica reduce la incidencia de cáncer de mama en mujeres con mutaciones de los genes BRCA y también en mujeres de bajo riesgo (4).

En relación al uso de anticonceptivos orales, se han asociado con un pequeño incremento del riesgo de cáncer de mama que disminuye en el tiempo. La evidencia de la asociación es considerada inadecuada e inconstante. No se ha encontrado asociación con el uso de contraceptivos inyectables o implantes de progestágenos en mujeres entre 35 y 64 años. Los estudios que reportan asociación entre factores ambientales, como los insecticidas, son inconsistentes.

No se ha demostrado modificación del riesgo de cáncer de mama, ni en más ni en menos, con los siguientes factores: abortos, fumadores pasivos

o activos, dieta y uso de vitaminas, desodorantes o antitranspirantes, frecuencia del rasurado axilar, consumo de estatinas o bifosfonatos (4).

Entre las estrategias de despistaje, la mamografía es la modalidad que se usa con mayor amplitud, porque cuenta con pruebas sólidas de su beneficio. En los estudios o ensayos clínicos controlados aleatorizados de mujeres de 40 a 74 años, los exámenes de detección con mamografía se relacionan con una disminución relativa de 15 % a 20 % en cuanto a la mortalidad por cáncer de mama. El beneficio de mortalidad absoluta que obtienen las mujeres que se someten a exámenes de detección anuales durante 10 años es de aproximadamente 1 % en general (15).

La mamografía utiliza radiación ionizante para tomar imágenes del tejido mamario. En los exámenes de detección de rutina se incluyen proyecciones oblicuas mediolaterales y cráneo-caudales. Ambas proyecciones deben incluir tejido mamario desde el pezón hasta el músculo pectoral. Este tipo de estudio se relaciona con una menor necesidad de repetición que cuando se hacen con una sola proyección porque se eliminan falsas imágenes producto de la superposición de las estructuras mamarias normales (15).

Uno de los sistemas utilizados para notificar los resultados mamográficos es el *Breast Imaging Reporting and Data System*, (BI-RADS, por sus siglas en inglés). Las categorías son las siguientes:

BIRADS 0: incompleto, se necesitan más evaluaciones con imágenes o mamografías anteriores para comparar.

BIRADS 1: negativo.

BIRADS 2: benigno.

BIRADS 3: probablemente benigno.

BIRADS 4: sospechoso.

BIRADS 5: altamente sospechoso de una neoplasia maligna.

BIRADS 6: biopsia conocida, neoplasia maligna comprobada.

La mayoría de las mamografías de detección se interpretan, por lo general, como negativas o benignas, categoría 1 y 2, con un riesgo de menos del 1 % de diagnosticar cáncer de mama dentro del año siguiente al estudio. Hay un riesgo de 2 % en pacientes con mamografías evaluadas como BIRADS 3. Un estudio categoría 4 puede a su vez dividirse en 4a, de baja sospecha (mayor de 2 % hasta 10 % de riesgo de malignidad), 4b, sospecha moderada (más de 10 % hasta 50 % de riesgo) y 4c, sospecha alta (mayor de 50 % hasta menos de 95 % de malignidad). La categoría 5 se asocia a 95 % de posibilidad del

diagnóstico (15,16).

Los exámenes de detección con mamografía pueden ser eficaces en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama en algunas poblaciones, pero pueden representar un peligro para las participantes. Las limitaciones se pueden describir mejor como falsos positivos (relacionada con la especificidad de la prueba), sobrediagnósticos (verdaderos positivos que no pasan a ser clínicamente significativos), falsos negativos (relacionadas con la sensibilidad de la prueba), incomodidad relacionada con la prueba, riesgo de la radiación y ansiedad (15).

Varias características de las mujeres que se someten a exámenes de detección se relacionan con la precisión de la mamografía e incluyen la edad, la densidad mamaria, si se trata del primer examen o de uno posterior y el tiempo transcurrido desde el último estudio. Las mujeres más jóvenes tienen sensibilidad más baja y tasas más altas de resultados positivos falsos de los exámenes de detección con mamografía, en comparación con las mujeres de edad más avanzada. La densidad mamaria alta es una característica que puede ser familiar, pero también puede estar afectada por la edad, las hormonas endógenas y exógenas, los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, como el tamoxifeno, y el régimen alimentario. El uso de hormonoterapia posmenopáusica, cirugía de mama previa y un índice de masa corporal bajo pueden reducir la sensibilidad de la mamografía. Asimismo, un intervalo mayor a partir de la última mamografía aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad (17-21).

Algunos cánceres se detectan más fácilmente con mamografía que otros. En particular, los cánceres mucinosos, lobulillares y de crecimiento rápido se pueden pasar por alto porque su aspecto en las radiografías es similar al del tejido mamario normal. Los carcinomas medulares también se pueden pasar por alto por la misma razón. Algunos cánceres, en particular, aquellos que se relacionan con mutaciones de *BRCA 1/2* pueden pasar por tumores benignos (22-25).

La mamografía digital es más costosa que la mamografía con película radiográfica, pero más adecuada para almacenar e intercambiar datos. No se conoce el efecto neto de los exámenes de detección con mamografía digital versus la mamografía con película, en términos de resultados de salud y de la diferencia neta en las tasas de sobrediagnóstico (15). La mamografía digital parece ser mejor para detectar el cáncer de mama en mujeres menores de 50 años,

con sensibilidad de 75,7 % y especificidad de 89,7 % para la mamografía con película y sensibilidad de 82,4 % y especificidad de 88 % para la digital (26).

En un metanálisis de 10 estudios, se comparó la mamografía digital con la mamografía con película en 82 573 mujeres que se sometieron a ambos tipos de examen. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la detección del cáncer entre los dos tipos de estudio. En todas las investigaciones se encontró que, en las mujeres menores de 50 años, la sensibilidad fue más alta con la mamografía digital, pero la especificidad fue la misma o más alta con la mamografía con película. En este metanálisis no se encontraron otras diferencias con base en la edad (27).

Los sistemas de detección asistida por computadora (DAC) se crearon para ayudar a los radiólogos a interpretar las mamografías, al resaltar regiones con microcalcificaciones en grumos y masas. En general, los sistemas de DAC aumentan la sensibilidad, disminuyen la especificidad y aumentan la detección de carcinoma ductal *in situ* (28,29).

La tomosíntesis o mamografía tridimensional (3-D), es similar a la mamografía estándar 2-D en la forma en que se realiza el examen: las mamas se comprimen en la misma posición que en la mamografía, y al examen se usan rayos X para crear la imagen. En la tomosíntesis, se obtienen múltiples radiografías de exposición corta desde diferentes ángulos a medida que el tubo de rayos X gira en torno a la mama. Este proceso toma unos segundos más que la mamografía estándar. Luego, las imágenes individuales se reconstruyen en una serie de películas delgadas que se pueden ver separadamente o como una película. Los cánceres y otras anomalías se identifican por las diferencias en densidad y forma en comparación con los tejidos circundantes: algunos cánceres y otros hallazgos causan distorsiones arquitectónicas. Los tejidos que se superponen se reconocen con mayor facilidad y precisión que los normales con tomosíntesis y algunos cánceres se ven mejor que con una mamografía estándar. En algunos centros, se puede disponer de biopsias guiadas por tomosíntesis debido a que algunos cánceres, que solo se ven con tomosíntesis, no se pueden ver con ecografía (15).

Se ha informado que la combinación de mamografías 2-D y 3-D es más precisa que la mamografía 2D sola y, algo muy importante, reducen las tasas de repetición. En particular la tomosíntesis describe la distorsión arquitectónica mejor que la mamografía digital estándar; cuando se realiza en combinación con la mamografía 2-D, la exposición

a la radiación que esto conlleva para el paciente se duplica. No se ha evaluado el efecto de la tomosíntesis anual en la mortalidad por cáncer de mama en el marco de un ensayo clínico prospectivo. En el entorno diagnóstico ha mostrado ser por lo menos tan eficaz como las imágenes en la compresión de un sitio determinado de la mama para análisis adicionales de las anomalías no calcificadas, incluso asimetrías y distorsiones. El uso de la tomosíntesis, tanto para la detección como el diagnóstico, puede disminuir la necesidad de ecografías y otras pruebas adicionales (30,31).

Además de los estudios de imágenes se han evaluado el examen clínico de la mama y el autoexamen de la mama, pero su beneficio es incierto. Las pruebas actuales no son suficientes para evaluar los beneficios y los perjuicios adicionales del examen clínico de la mama. El examen clínico puede producir resultados falsos positivos que requieren pruebas adicionales y generan ansiedad. La especificidad en mujeres de 50 años a 59 años es de 88 % a 99 %, lo que produce una tasa de falsos positivos de 1 % a 12 %. También se producen falsos negativos con retraso en el diagnóstico de cáncer, entre 17 % y 43 %, dependiendo de la calidad del examen y la capacitación del personal (15).

El autoexamen de la mama se ha comparado con el cuidado rutinario (sin exámenes de detección) y no ha mostrado reducción en la mortalidad por cáncer de mama, por el contrario, produce un aumento del número de biopsias de mama y de los diagnósticos de lesiones benignas (15).

Se están evaluando tecnologías como la ecografía, las imágenes por resonancia magnética, y la imagenología molecular de la mama que, a menudo, son complementos de la mamografía. La función primaria de la ecografía es la evaluación diagnóstica de masas palpables o identificadas con mamografía, en lugar de una modalidad primaria de exámenes de detección; son escasas las pruebas que respaldan su uso como examen de detección del cáncer de mama en la población de cualquier edad. Las imágenes por resonancia magnética de la mama se han promovido como un examen de detección del cáncer de mama para las mujeres con riesgo elevado de presentar este cáncer por mutaciones de *BRCA-1/2*. Esta modalidad es más sensible (71 % a 100 %), pero menos específica (37 % a 97 %) que los exámenes de detección con mamografía y es más costosa (15).

REFERENCIAS

1. Oletta J. Cáncer como problema de salud. Situación del Programa Nacional de Lucha contra el Cáncer. Informe 1. 2012. <http://www.ovsalud.org/doc/CancerproblemaSalud.pdf>
2. National Cancer Institute at de National Institute of Health. Disponible en www.cancer.gov/cancertopics/pdq/healthprofessional Revisado septiembre 2013.
3. Anuario de Mortalidad 2012. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Septiembre 2014. Disponible en: [file:///C:/Users/mireya/Downloads/AnuarioEstadisMPPSVzlaDatos%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/mireya/Downloads/AnuarioEstadisMPPSVzlaDatos%20(2).pdf) Revisado 31 de mayo de 2015.
4. Breast Cancer Prevention—for health professionals (PDQ®) Who is at risk? Disponible en: <http://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-prevention-pdq> Revisado 30 de mayo de 2015.
5. Kelloff G, Boone C, Steele V, Crowell J, Lubet R, Sigman C. Progress in cancer chemoprevention: Perspectives on agent selection and short-term clinical intervention trials. *Cancer Res.* 1994;54(7 Suppl):2015-2024.
6. Boyd NF, Martin LJ, Rommens JM, Paterson AD, Minkin S, Yaffe MJ, et al. Mammographic density: A heritable risk factor for breast cancer. *Methods Mol Biol.* 2009;472:343-360.
7. 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(6):1159-1169.
8. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest.* 1988;6(3):245-254.
9. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1972;48(3):605-613.
10. Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause: A cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 1968;41(2):315-329.
11. Kampert JB, Whittemore AS, Paffenbarger RS Jr. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1988;128(5):962-979.
12. Hirayama T, Wynder EL. A study of the epidemiology of cancer of the breast. II. The influence of hysterectomy. *Cancer.* 1962;5:28-38.
13. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: An updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2013;25;381(9880):1827-1834.
14. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2011;

- 364(25):2381-2391.
15. Breast Cancer Screening—for health professionals (PDQ®) Disponible en: <http://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-screening-pdq> Revisado 30 de mayo de 2015.
 16. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW. ACR BI-RADS Mammography. En: D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris E, editores. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5ª edición. Reston, VA: American College of Radiology. 2013.p.3-171.
 17. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: Review of 183.134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology*. 1998;209(2):511-518.
 18. White E, Velentgas P, Mandelson MT, Lehman CD, Elmore JG, Porter P, et al. Variation in mammographic breast density by time in menstrual cycle among women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(12):906-910.
 19. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(10):643-649.
 20. Crouchley K, Wylie E, Khong E. Hormone replacement therapy and mammographic screening outcomes in Western Australia. *J Med Screen*. 2006;13(2):93-97.
 21. Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, et al. Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: Cohort study. *BMJ*. 2004;329(7464):477.
 22. Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, Lin MG, Khalid N, Watney EA, et al. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: Comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(23):2020-2028.
 23. Wallis MG, Walsh MT, Lee JR. A review of false negative mammography in a symptomatic population. *Clin Radiol*. 1991;44(1):13-15.
 24. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A, et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer*. 2002;102(1):91-95.
 25. Ganott MA, Harris KM, Klamann HM, Keeling TL. Analysis of False-Negative Cancer Cases Identified with a Mammography Audit. *Breast J*. 1999;5(3):166-175.
 26. Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD, et al. Breast Cancer Surveillance Consortium. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):493-502.
 27. Souza FH, Wendland EM, Rosa MI, Polanczyk CA. Is full-field digital mammography more accurate than screen-film mammography in overall population screening? A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2013;22(3):217-224.
 28. Gur D, Sumkin JH, Rockette HE, Ganott M, Hakim C, Hardesty L, et al. Changes in breast cancer detection and mammography recall rates after the introduction of a computer-aided detection system. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(3):185-190.
 29. Fenton JJ, Taplin SH, Carney PA, Abraham L, Sickles EA, D'Orsi C, et al. Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. *N Engl J Med*. 2007;356(14):1399-1409.
 30. Partyka L, Lourenco AP, Mainiero MB. Detection of mammographically occult architectural distortion on digital breast tomosynthesis screening: Initial clinical experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(1):216-222.
 31. Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnama-Moghadam S, Klein KA, Jeffries DO, Pinsky RW, et al. Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology*. 2012;262(1):61-68.