



# Mammographie chez la femme jeune : problématique de la densité mammaire et de l'irradiation

*Mammography in young women: problem of breast density and irradiation*

**Mots-clés :** Mammographie – Risque d'irradiation – BRCA1 – BRCA2 – Densité mammaire.

**Keywords:** *Mammography – Radiation risk – BRCA1 – BRCA2 – Breast density.*

C. Colin<sup>1,2</sup>, F. de Vathaire<sup>3</sup>, N. Foray<sup>1,4</sup>, A. Noël<sup>5</sup>, C. Rodriguez-Lafrasse<sup>1</sup>,  
P.J. Valette<sup>1,2</sup>

**E**n l'absence de contexte familial et sans suspicion clinique de néoplasie, la réalisation d'une échographie chez la femme jeune résout la majorité des problèmes, permettant si nécessaire des biopsies échoguidées pour affirmer la bénignité.

Deux situations justifient aujourd'hui la mammographie chez une femme jeune. Tout d'abord, en cas d'anomalie palpable suspecte et quel que soit l'âge, la question de la réalisation d'une mammographie ne se pose pas lorsqu'il s'agit d'effectuer le bilan diagnostique d'une lésion suspecte. Un bilan mammographique est alors réalisé afin de caractériser au mieux les anomalies, et un bilan homolatéral et controlatéral recherchera d'autres localisations, notamment de microcalcifications avec localisation de lésions non infiltrantes in situ qu'une échographie ou une IRM complémentaire pourrait ne pas déceler. Environ 7 % des cancers sont diagnostiqués avant l'âge de 40 ans, et moins de 1 % le sont avant l'âge de 30 ans (1-3). Le bilan mammographique et échographique va permettre de choisir la ou les meilleures techniques de biopsies percutanées à visée

---

1. Laboratoire de radiobiologie cellulaire et moléculaire EA-3738, faculté de médecine Lyon-Sud, Oullins.

2. Service de radiologie, CHU Lyon-Sud, université Lyon 1.

3. Équipe d'épidémiologie des radiations, Centre d'études en santé des populations, UMR 1018, Inserm, institut Gustave-Roussy, Villejuif.

4. Inserm U836.

5. Centre Alexis-Vautrin, Centre de recherche en automatique de Nancy (CRAN), UMR 7039, Nancy Université/CNRS, unité de radiophysique médicale, Vandœuvre-Lès-Nancy.

histologique, indispensables avant tout geste chirurgical. En second lieu, la réalisation d'une mammographie chez une femme jeune se rencontre dans le dépistage systématique annuel des femmes à haut risque génétique de cancer du sein et/ou de l'ovaire. La surveillance renforcée de ces femmes dès l'âge de 25-30 ans inclut, avec un consensus international, une mammographie annuelle couplée à une IRM mammaire et, si besoin, une échographie (4). À ce jour, aucun impact de ces modalités de surveillance sur la mortalité n'a été prouvé chez ces femmes, et cela sera difficile en raison de la nécessité de cohortes internationales suivies pendant longtemps pour obtenir une puissance raisonnable. Par ailleurs, ces modalités de surveillance sont susceptibles d'évoluer, notamment chez les patientes porteuses de mutations *BRCA1*. L'indication de ces modalités de surveillance renforcées passe impérativement par un bilan oncogénétique, et donc une évaluation documentée du niveau de risque (5), la patiente pouvant également opter pour une mastectomie prophylactique. D'une façon générale, la réalisation d'un suivi mammographique chez une femme jeune soulève deux problèmes : la faible sensibilité de la technique en raison de la forte densité mammaire pouvant masquer l'anomalie, et le problème de l'irradiation du parenchyme mammaire. Le sein est en effet l'un des organes les plus radiosensibles. Plusieurs études épidémiologiques ont été publiées sur les cancers mammaires radio-induits (6-9), et toutes s'accordent à désigner l'âge à l'irradiation comme un paramètre essentiel. Le problème est d'autant plus crucial quand il s'agit de femmes porteuses de prédisposition génétique au cancer du sein (6, 8). Les gènes concernés par ces mutations sont en effet impliqués dans les voies de signalisation et de réparation des lésions d'ADN radio-induites (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, etc.) [10]. Les connaissances radiobiologiques permettent aujourd'hui de mieux comprendre l'impact sur l'ADN de faibles doses de l'ordre de quelques milligrays (mGy) et les phénomènes de modulation propres à ce niveau d'irradiation. Une grande partie du problème consiste à savoir si la relation dose/effet linéaire utilisée par les épidémiologistes et calculée sur des doses élevées reste valable pour les faibles doses. Depuis plus de 10 ans, aucune étude épidémiologique n'a apporté d'information allant dans le sens d'une relation non linéaire pour les faibles doses de l'ordre de quelques dizaines ou centaines de milliSievert (mSv), mais aucune n'avait la puissance pour le faire. D'où l'importance des données de la recherche en radiobiologie.

## Femmes jeunes et densité mammographique

Le problème de la densité mammaire quant à sa signification et son évaluation reste un sujet difficile et complexe (11-13). La particularité mammographique chez les femmes jeunes est la quasi-constance de seins denses de type BI-RADS 3, voire BI-RADS 4, limitant les performances de détection des anomalies tissulaires ou liquidiennes. Aucune étude ne peut, bien sûr, avancer un pourcentage de seins denses dans la population générale avant l'âge de 40 ans, aucun suivi mammographique n'étant justifié ni préconisé dans cette tranche d'âge.

### ***Un support physiologique et une correspondance avec les images encore méconnus et controversés***

Il faut rappeler que la composante tissulaire exacte de la densité mammographique et sa correspondance avec les images restent mal connues. Quelques études ont trouvé des correspondances entre la présence de tissu épithélial et stromal et la densité (14-16), mais elles ont été réalisées sur des échantillons biopsiques, des pièces de mastectomie, ou lors d'autopsies (17, 18) et les conditions d'influence physiologiques et hormonales bien connues sur la densité mammographique ne pouvaient donc être prises en compte. Les variations de densité avec les phases du cycle, la ménopause ou les traitements substitutifs de la ménopause ont été bien décrites (19, 20). D'autre part, les données récentes de l'IRM étudiant les corrélations avec la densité mammographique montrent qu'un "sein dense mammographiquement" peut ne pas correspondre à un tissu fibroglandulaire compact dense rehaussé par les injections intraveineuses de produit de contraste (21-23).

Dans les études épidémiologiques étudiant la corrélation entre la densité mammaire et le risque de cancer, il est important de constater que la définition du sein dense présente des variations considérables (11), parfois très éloignées ce qui est considéré comme une forte densité pour les radiologues, à savoir les catégories BI-RADS 3 de l'ACR mais surtout BI-RADS 4, ce qui ne simplifie pas la compréhension ni la signification de ce paramètre radiologique.

### ***Densité mammographique : un manque de sensibilité et un réel effet masquant sur la détection des cancers***

Le problème de la sensibilité de la mammographie en dépistage est d'autant plus important que le sein est dense. Les études portant sur l'apport de l'échographie en dépistage chez les femmes de plus de 40 ans permettent d'attester de l'effet masquant de la haute densité mammaire (24). La mammographie est particulièrement peu sensible quand il s'agit d'explorer systématiquement les femmes à haut risque familial (25). Les cancers ne présentent pas les mêmes caractéristiques histologiques – et donc radiologiques – que la population générale, notamment dans les mutations *BRCA1*. Ces cancers développant peu de stroma-réaction dans ces contextes particuliers montrent peu de rupture d'architecture en mammographie et sont donc difficilement détectables dans les seins denses, a fortiori dans les mutations *BRCA1* en raison du peu de microcalcifications associées aux lésions néoplasiques (25-28). La supériorité de l'IRM par rapport à la mammographie en termes de sensibilité de détection pour cette catégorie de patientes est très nette.

### ***Apport de la technologie mammographique numérique dans les seins denses***

La vaste étude prospective nord-américaine *Digital Mammographic Imaging Screening Trial* (DMIST) menée sur 33 sites américains et canadiens et visant à évaluer les performances de la mammographie numérique versus mammographie

analogique en dépistage fait référence, avec 42 760 femmes testées simultanément par les deux technologies, en double lecture indépendante (29, 30). L'âge des patientes était compris entre 47 et 62 ans. Les auteurs montraient une supériorité de la technologie numérique en détection de cancer chez les femmes de moins de 50 ans, pour les seins denses (BI-RADS 3 et 4) et pour les femmes en pré- et péri-ménopause. La pixélisation de l'image par la technologie numérique serait donc intéressante pour les seins denses, et ce d'autant plus que l'on possède, outre les films imprimés, des consoles de lecture permettant de travailler le contraste des images acquises. Aucune étude à grande échelle ne pourra démontrer l'impact de la mammographie numérique versus analogique chez la femme jeune, compte tenu de la non-faisabilité en termes d'irradiation dans cette tranche d'âge. Une étude récente a montré une réduction de dose significative d'environ 20 % par incidence mammographique avec la technologie numérique (31).

## **Risque de cancer du sein lié à l'irradiation mammographique**

### ***Études épidémiologiques***

Plusieurs équipes ont tenté d'estimer le risque de cancer radio-induit par la mammographie dans la population générale (7, 32, 36) ou chez les femmes présentant un haut risque familial (6, 37, 38). La dose glandulaire moyenne estimée pour une mammographie standard avec deux incidences en dépistage est de l'ordre de 3,85 à 4,5 mGy par sein, voire moins avec la technologie numérique (6, 31, 39). Cependant, il n'existe aucune d'étude ayant mesuré directement le risque de cancer du sein causé par les doses délivrées par l'irradiation mammographique elle-même.

De nombreuses études épidémiologiques analysant le risque de cancer du sein suite à différentes conditions d'exposition aux rayonnements ionisants ont été effectuées, avec des expositions à des doses et débits de doses très divers. En combinant cette information avec le nombre de cancers du sein détectés dans la population, un calcul du rapport bénéfice/risque a été obtenu (33, 40). Aucune relation entre la dose de rayonnements ionisants et le risque de cancer du sein n'a pu être mise en évidence dans les catégories professionnelles exposées à de faibles doses d'irradiation délivrées à très faible débit, comme le personnel navigant (41), les femmes travaillant dans les installations nucléaires (rapport du Centre international de recherche sur le cancer), les habitants de certaines régions du monde soumis à une irradiation naturelle forte (42, 44), les radiologues ou les personnels des centres de radiologie (45, 48). Une étude portant sur les zones géographiques les plus contaminées suite à l'accident de Tchernobyl a montré une augmentation du risque de cancer du sein durant la période de 1997 à 2001 chez les femmes habitans dans les districts les plus touchés, avec une dose moyenne estimée à 40 mGy ou plus, par rapport aux districts les moins contaminés (49). Le risque relatif était de 2,2 (IC<sub>95</sub>: 1,5-3,3) en Biélorussie et de 1,8 (IC<sub>95</sub>: 1,1-2,9) en Ukraine (49). La dose reçue aux seins lors de l'administration standard d'iode 131 pour le traitement

d'un cancer de la thyroïde d'une femme jeune, soit 100 mCi (3,7 GBq – gigabecquerel), a été estimée entre 230 et 370 mGy. Les risques qui en découlent pourraient constituer un effet indirect important de l'accident de Tchernobyl (50). Il est cependant possible que cet excès soit un effet du dépistage, car les zones contaminées sont connues du corps médical de ces pays. L'étude des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki reste la principale source d'information sur les effets cancérigènes des rayonnements ionisants, avec toutefois une dose moyenne reçue de l'ordre de 280 mGy avec 45 ans de suivi en moyenne (51). L'excès de risque relatif par Gy était en moyenne de 1,75 (IC<sub>95</sub>: 1,29-2,28). La relation dose-effet était linéaire. La sensibilité diminuait considérablement avec l'augmentation de l'âge à l'irradiation. Cela était vrai à la fois en termes multiplicatif (excès de risque relatif) et additif (excès absolu de risque). Cette décroissance était particulièrement sensible après l'âge de 35-40 ans à l'irradiation. Les études sur l'influence de la radiothérapie pour pathologie bénigne de l'adulte sur le risque de cancer du sein (52-56) montrent que le risque est très faible, voire inexistant, si l'irradiation a lieu après 40 ans. Un grand nombre d'études ont porté sur l'incidence du cancer du sein après radiothérapie pour tumeur maligne (cancer du sein, maladie de Hodgkin, cancers de l'enfant). Très peu d'entre elles sont vraiment informatives: la dose de radiation reçue au sein n'a été estimée que dans deux études (57, 58), le suivi est inférieur à 30 ans et la plupart des femmes n'ont pas encore atteint l'âge à risque de cancer du sein. Dans trois études cas-témoins, une seule étude a montré une augmentation du risque de cancer du sein controlatéral limité aux femmes de moins de 45 ans à la radiothérapie (RR = 1,6) [59]; les deux autres concluent à une absence d'effet de la radiothérapie (60, 61). Une étude (58) concluait au rôle protecteur de la chimiothérapie (d'un facteur 2) vis-à-vis des effets du risque de cancer radio-induit; la relation entre la dose de radiation reçue au sein et le risque de cancer du sein n'était significative que pour les femmes qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie (ERR/Gy = 12,7; IC<sub>95</sub>: 1,8-8,6).

Une importante méta-analyse sur le risque de cancer du sein radio-induit a montré qu'il n'y avait pas de concordance entre les résultats des principales études (62). Une hétérogénéité importante sur les coefficients de risque, sur le modèle de projection de risque dans le temps et sur le modèle de risque (additif versus multiplicatif) par rapport au risque observé dans la population générale ressortait de cette étude. Toutefois, le rôle de l'âge à l'exposition était majeur et bien établi. Il y avait un accord entre les études pour la relation dose-effet de type linéaire. Dans ces investigations, la réduction de débit de dose ou le fractionnement de dose ne réduisait pas le risque, pour une même dose totale. Le sein est le seul organe du corps humain pour lequel les études épidémiologiques vont dans ce sens, de manière cohérente et informative.

Plusieurs auteurs ont essayé de modéliser les bénéfices et les risques du dépistage par mammographie selon l'âge de début de dépistage (7, 35, 40, 63-70). De manière générale, les résultats quantitatifs dépendent des coefficients et des modèles de risque utilisés ainsi que des hypothèses concernant l'efficacité du dépistage et les variations

d'agressivité des tumeurs en fonction de l'âge. La plupart des auteurs concluent que le risque d'induction à long terme de cancer du sein dû à l'irradiation par mammographie est supérieur au bénéfice du dépistage si celui-ci commence avant l'âge de 40 ans.

### **Cas des femmes génétiquement prédisposées au cancer du sein**

L'identification des prédispositions génétiques au cancer du sein radio-induit et la quantification de l'interaction entre ces prédispositions et l'irradiation est un enjeu scientifique majeur. Une étude épidémiologique chez les femmes porteuses de mutations *BRCA1* et *BRCA2* a été publiée en 2009 (6). Les auteurs ont estimé le risque cumulé de cancer radio-induit à 26 pour 10 000 femmes par an (CI: 14-49) pour un début de dépistage entre l'âge de 25 et 29 ans, à 20 pour 10 000 (CI: 11-39) pour un début de dépistage entre 30 et 34 ans, et à 13 pour 10 000 (CI: 7-23) pour un début de dépistage entre 35 et 39 ans. Les modèles de calcul montrent qu'il n'y aurait pas de bénéfice en termes de gain de mortalité dans la tranche d'âge 25-29 ans; le bénéfice serait nul pour les 30-34 ans et commencerait à apparaître après 35 ans. Toutefois, les coefficients de risque n'ont pas tenu compte de la différence de risque avec la population générale (même risque par unité de dose, que la patiente soit mutée ou non). Le produit des risques dans le modèle multiplicatif appliqué est donc certainement plus élevé, les considérations radiobiologiques propres à ces patientes n'ayant pas été prises en considération.

Une étude de grande taille incluant 2 311 cancers du sein et 2 022 témoins a porté sur les polymorphismes de 4 gènes impliqués dans la réparation des lésions des cassures double-brin de l'ADN. Pour chacun des gènes, aucune interaction n'a été retrouvée chez les porteurs d'un variant de l'un de ces gènes. En revanche, une relation très significative ( $p < 0,0001$ ) a été mise en évidence entre le nombre de mammographies et le risque de cancer du sein chez les porteurs d'au moins deux variants, alors que la relation n'était pas significative ( $p = 0,86$ ) chez les femmes porteuses de 0 ou 1 variant (71). Ce résultat a été retrouvé dans une étude hollandaise moins importante incluant 247 femmes avec cancer du sein, dont 169 avaient eu une irradiation, qui conclut que le risque de développer un cancer du sein est 2,5 fois plus important ( $IC_{95} : 1,03-6,1$ ) chez les femmes ayant des mutations pour au moins un des gènes de la réparation des lésions de l'ADN (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*) que chez les autres (72).

### **Études radiobiologiques :**

***nouveautés technologiques et conceptuelles dans le domaine des faibles doses allant contre une linéarité de la relation dose/effet***

#### **Une mesurabilité des cassures double-brin d'ADN radio-induites**

Les cassures double-brin (CDB) sont quantifiables et sont considérées comme les lésions radio-induites d'ADN princeps, même si le choix des techniques pour les quantifier est très important en raison de leurs artéfacts spécifiques (73).

### **L'hypersensibilité aux faibles doses : un problème de santé publique**

Depuis une dizaine d'années à partir de données *in vitro* ou depuis le début du siècle sur des tumeurs, les radiobiologistes et les radiothérapeutes ont observé des effets surprenants, venant pourtant de très faibles doses de radiations ionisantes (74). Selon les cellules, selon les individus et les tissus, on observe une hypersensibilité aux faibles doses de rayons X (typiquement entre 1 mGy et 500 mGy) comparable à des doses 2 à 3 fois plus fortes. Le phénomène d'hyper-radiosensibilité aux faibles doses est très documenté dans la littérature, bien qu'aucun mécanisme moléculaire consensuel ne l'explique actuellement. Il a cependant été suggéré que ce phénomène était associé à un défaut des arrêts du cycle cellulaire en G2/M, à une induction massive d'apoptose, à un défaut de réparation ou à des changements de conformation de la chromatine (75-77). Des études ont montré que la manifestation d'une hyper-radiosensibilité était corrélée à la persistance d'une ou plusieurs CDB non suturées (78, 79). Certaines susceptibilités aux cancers étaient associées à des réparations effectuées "en urgence", génératrices d'erreurs et de mutations mais n'impliquant pas la mort de la cellule, et avec un dysfonctionnement de certaines de voies de réparation de l'ADN (78, 79).

### **Conclusion**

---

Le sein est l'un des organes les plus radiosensibles. Selon un principe de précaution fondé sur les informations épidémiologiques et radiobiologiques disponibles, l'examen mammographique chez la femme jeune ne doit pas être considéré comme anodin mais ne se discute pas dans le bilan d'une lésion d'allure suspecte. Les études épidémiologiques observant des conditions d'irradiation autres que la mammographie montrent que l'âge à l'irradiation ressort comme un facteur significatif dans le risque de cancer radio-induit, même si une dosimétrie très approximative et non standardisée limite la pertinence des analyses. Ces études concluent que le risque de cancer du sein lié à l'irradiation mammographique avant l'âge de 40 ans est très probablement supérieur au gain de l'examen, mais cela reste à démontrer. Se pose aujourd'hui le problème de la radiosensibilité individuelle, très épineux pour la communauté médicale, du fait de la répétition des mammographies chez les femmes jeunes et considérées comme à haut risque en raison de l'âge de début des mammographies et alors que ces patientes présentent des problèmes génétiques de signalisation et de réparation des lésions radio-induites de l'ADN. L'avancée des connaissances sur les effets radiobiologiques propres aux faibles doses d'irradiation permettra probablement de mieux appréhender le risque chez ces patientes.

## Références bibliographiques

- [1] Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009;36(3):237-49.
- [2] Batori M, Ruggieri M, Chatelou E et al. Breast cancer in young women: case report and a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10(2):51-2.
- [3] Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *Eur J Cancer* 2003;39(18):2632-42.
- [4] Colin C, Prince V. Radiological screening modalities in patients with an identified family risk of breast cancer. *Imagerie de la femme* 2007;17:161-8.
- [5] Stoppa-Lyonnet D, Gauthier-Villars M, Coupier I, This P, Andrieu N. Diagnosis of breast cancer risk. *Ref Gynecol Obstet* 2004;11:S19-S31.
- [6] Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(3):205-9.
- [7] Berrington de Gonzalez A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005;93(5):590-6.
- [8] Cardis E, Hall J, Tavtigian SV. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9(3):106.
- [9] de Vathaire D editor. *Expertise collective Cancer et Environnement*. Inserm éd., Paris, 2008.
- [10] Hollestelle A, Wasielewski M, Martens JW, Schutte M. Discovering moderate-risk breast cancer susceptibility genes. *Curr Opin Genet Dev* 2010;20(3):268-76.
- [11] Colin C, Prince V, Valette PJ. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? *Eur J Radiol* 2010 Feb 2 [epub ahead of print].
- [12] Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology* 2004;230(1):29-41.
- [13] Yaffe MJ. Mammographic density: measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res* 2008;10(3):209.
- [14] Boyd NF, Jensen HM, Cooke G, Han HL, Lockwood GA, Miller AB. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease: reference pathologists of the Canadian National Breast Screening Study. *Eur J Cancer Prev* 2000;9(1):15-24.
- [15] Byrne C, Schairer C, Brinton LA et al. Effects of mammographic density and benign breast disease on breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(2):103-10.
- [16] Friedenreich CM, Bryant HE, Alexander F, Hugh J, Danyluk J, Page DL. Risk factors for benign breast biopsies: a nested case-control study in the Alberta breast screening program. *Cancer Detect Prev* 2001;25(3):280-91.
- [17] Bartow SA, Pathak DR, Mettler FA, Key CR, Pike MC. Breast mammographic pattern: a concatenation of confounding and breast cancer risk factors. *Am J Epidemiol* 1995;142(8):813-9.
- [18] Li T, Sun L, Miller N et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):343-9.
- [19] Colacurci N, Fornaro F, de Franciscis P, Mele D, Palermo M, del Vecchio W. Effects of a short-term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density. *Fertil Steril* 2001;76(3):451-5.
- [20] White E, Velentgas P, Mandelson MT 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):906-10.
- [21] Cubuk R, Tasali N, Narin B, Keskiner F, Celik L, Guney S. Correlation between breast density in mammography and background enhancement in MR mammography. *Radiol Med* 2010;115(3):434-41.
- [22] Klifa C, Carballido-Gamio J, Wilmes L et al. Magnetic resonance imaging for secondary assessment of breast density in a high-risk cohort. *Magn Reson Imaging* 2010;28(1):8-15.



- [23] Nie K, Chang D, Chen JH, Hsu CC, Nalcioglu O, Su MY. Quantitative analysis of breast parenchymal patterns using 3D fibroglandular tissues segmented based on MRI. *Med Phys* 2010;37(1):217-26.
- [24] Nothacker M, Duda V, Hahn M et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue: a systematic review. *BMC Cancer* 2009;9:335.
- [25] Hamilton LJ, Evans AJ, Wilson AR et al. Breast imaging findings in women with BRCA1 and BRCA2 associated breast carcinoma. *Clin Radiol* 2004;59(10):895-902.
- [26] Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(15):1138-45.
- [27] Tilanus-Linthorst MM, Kriege M, Boetes C et al. Hereditary breast cancer growth rates and its impact on screening policy. *Eur J Cancer* 2005;41(11):1610-7.
- [28] Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 2008;246(1):58-70.
- [29] Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773-83.
- [30] 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(2):376-83.
- [31] Hendrick RE, Pisano ED, Averbukh A et al. Comparison of acquisition parameters and breast dose in digital mammography and screen-film mammography in the american college of radiology imaging network digital mammographic imaging screening trial. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(2):362-9.
- [32] Faulkner K. Mammographic screening: is the benefit worth the risk? *Radiat Prot Dosimetry* 2005;117(1-3):318-20.
- [33] Law J, Faulkner K. Concerning the relationship between benefit and radiation risk and cancers detected and induced, in a breast screening programme. *Br J Radiol* 2002;75(896):678-84.
- [34] Law J, Faulkner K. Radiation benefit and risk at the assessment stage of the UK Breast Screening Programme. *Br J Radiol* 2006;79(942):479-82.
- [35] Law J, Faulkner K, Young KC. Risk factors for induction of breast cancer by X-rays and their implications for breast screening. *Br J Radiol* 2007;80(952):261-6.
- [36] Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146(7):516-26.
- [37] Goldfrank D, Chuai S, Bernstein JL et al. Effect of mammography on breast cancer risk in women with mutations in BRCA1 or BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11):2311-3.
- [38] Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol* 2006;7(5):402-6.
- [39] Young KC, Burch A, Oduko JM. Radiation doses received in the UK Breast Screening Programme in 2001 and 2002. *Br J Radiol* 2005;78(927):207-18.
- [40] Law J, Faulkner K. Cancers detected and induced and associated risk and benefit, in a breast screening programme. *Br J Radiol* 2001;74(888):1121-7.
- [41] Zeeb H, Blettner M, Langner I et al. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Europe: a collaborative cohort study in eight countries. *Am J Epidemiol* 2003;158(1):35-46.
- [42] Nair MK, Nambi KS, Amma NS et al. Population study in the high natural background radiation area in Kerala, India. *Radiat Res* 1999;152(Suppl.6):S145-8.
- [43] Tao Z, Zha Y, Akiba S et al. Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang (China) during the period between 1979 and 1995. *J Radiat Res* 2000;41(Suppl):31-41.
- [44] Ye W, Sobue T, Lee VS et al. Mortality and cancer incidence in Misasa (Japan): a spa area with elevated radon levels. *J Cancer Res* 1998;89(8):789-96.

- [45] Mohan AK, Hauptmann M, Freedman DM et al. Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer* 2003;103(2):259-67.
- [46] Mohan AK, Hauptmann M, Linet MS et al. Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(12):943-8.
- [47] Wang JX, Zhang LA, Li BX et al. Cancer incidence and risk estimation among medical X-ray workers in China, 1950-1995. *Health Phys* 2002;82(4):455-66.
- [48] Doody MM, Freedman DM, Alexander BH et al. Breast cancer incidence in US radiologic technologists. *Cancer* 2006;106(12):2707-15.
- [49] Pukkala E, Kesminiemi A, Poliakov S et al. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006;119(3):651-8.
- [50] Travis CC, Stabin MG. 131I ablation treatment in young females after the Chernobyl accident. *J Nucl Med* 2006;47(10):1723-7.
- [51] Land CE, Tokunaga M, Koyama K et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. *Radiat Res* 2003;160(6):707-17.
- [52] Alderson MR, Jackson SM. Long term follow-up of patients with menorrhagia treated by irradiation. *Br J Radiol* 1971;44(520):295-8.
- [53] Griem ML, Kleinerman RA, Boice JD Jr, Stovall M, Shefner D, Lubin JH. Cancer following radiotherapy for peptic ulcer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(11):842-9.
- [54] Inskip PD, Monson RR, Wagoner JK et al. Cancer mortality following radium treatment for uterine bleeding. *Radiat Res* 1990;123(3):331-44.
- [55] Ron E, Boice JD Jr, Hamburger S, Stovall M. Mortality following radiation treatment for infertility of hormonal origin or amenorrhoea. *Int J Epidemiol* 1994;23(6):1165-73.
- [56] Ryberg M, Lundell M, Nilsson B, Pettersson F. Malignant disease after radiation treatment of benign gynaecological disorders: a study of a cohort of metropathia patients. *Acta Oncol* 1990;29(5):563-7.
- [57] Guibout C, Adjadj E, Rubino C et al. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol* 2005;23(1):197-204.
- [58] van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M et al. Roles of radiation dose, chemotherapy and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(13):971-80.
- [59] Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326(12):781-5.
- [60] Basco VE, Coldman AJ, Elwood JM, Young ME. Radiation dose and second breast cancer. *Br J Cancer* 1985;52(3):319-25.
- [61] Storm HH, Andersson M, Boice JD Jr et al. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(16):1245-50.
- [62] Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002;158(2):220-35.
- [63] Brenner DJ, Sawant SG, Hande MP et al. Routine screening mammography: how important is the radiation-risk side of the benefit-risk equation? *Int J Radiat Biol* 2002;78(12):1065-7.
- [64] Ferrer S, Ramos M, Villaescusa JI, Verdu G, Salas MD, Cuevas MD. Modelling of the mammographic exposure conditions for radiological detriment study in the Valencian Breast Cancer Screening Programme. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;116(1-4 Pt2):396-400.
- [65] Heyes GJ, Mill AJ, Charles MW. Enhanced biological effectiveness of low energy X-rays and implications for the UK breast screening programme. *Br J Radiol* 2006;79(939):195-200.
- [66] Law J, Faulkner K. Two-view screening and extending the age range: the balance of benefit and risk. *Br J Radiol* 2002;75(899):889-94.
- [67] Leon A, Verdu G, Cuevas MD, Salas MD, Villaescusa JI, Bueno F. Study of radiation induced cancers in a breast screening programme. *Radiat Prot Dosimetry* 2001;93(1):19-30.
- [68] Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer* 2000;82(1):220-6.

- [69] Ramos M, Ferrer S, Villaescusa JI, Verdu G, Salas MD, Cuevas MD. Use of risk projection models to estimate mortality and incidence from radiation-induced breast cancer in screening programs. *Phys Med Biol* 2005;50(3):505-20.
- [70] Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen* 1998;5(2):81-7.
- [71] Millikan RC, Player JS, Decotret AR, Tse CK, Keku T. Polymorphisms in DNA repair genes, medical exposure to ionizing radiation, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(10):2326-34.
- [72] Broeks A, Braaf LM, Huseinovic A et al. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res* 2007;9(2):R26.
- [73] Rothkamm K, Lobrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low X-ray doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(9):5057-62.
- [74] Marples B, Collis SJ. Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present and future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1310-8.
- [75] Krueger SA, Collis SJ, Joiner MC, Wilson GD, Marples B. Transition in survival from low-dose hyper-radiosensitivity to increased radioresistance is independent of activation of ATM Ser1981 activity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1262-71.
- [76] Krueger SA, Joiner MC, Weinfeld M, Piasentin E, Marples B. Role of apoptosis in low-dose hyper-radiosensitivity. *Radiat Res* 2007;167(3):260-7.
- [77] Wykes SM, Piasentin E, Joiner MC, Wilson GD, Marples B. Low-dose hyper-radiosensitivity is not caused by a failure to recognize DNA double-strand breaks. *Radiat Res* 2006;165(5):516-24.
- [78] Joubert A, Foray N. Intrinsic radiosensitivity and DNA double-strand breaks in human cells. *Cancer Radiother* 2007;11(3):129-42.
- [79] Joubert A, Zimmerman KM, Bencokova Z et al. DNA double-strand break repair defects in syndromes associated with acute radiation response: at least two different assays to predict intrinsic radiosensitivity? *Int J Radiat Biol* 2008;84(2):107-25.