



**Câmara Técnica de
Medicina Baseada em Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Assunto: Ressonância Magnética
no rastreamento de câncer de
mama em mulheres com alto risco.**

Canoas, julho de 2008

Avaliação das evidências da ressonância magnética no rastreamento câncer de mama.

I – Data: 20/04/2008

II – Responsáveis Técnicos Avaliação - Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidência da Unimed Federação-RS: Dr. Jonathas Stiff, Dra. Carisi A Polanczyk, Dr. Alexandre Pagnoncelli, Dr. Fernando Herz Wolff, Dr. Luis Eduardo P Rohde, Dra. Mariana V. Furtado, Dra. Michelle Lavinsky,

Revisão de Especialista: Dr Rodrigo Cericatto

III – Especialidade Envolvida: Ginecologia, Mastologia, Radiologia

IV – Enfoque: Diagnóstico, Rastreamento

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Junho – 08

- Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.
- Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Junho -08

- Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.
- Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Julho - 08

- Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.
- Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.
- Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Julho-08

- Apresentação da Recomendação na reunião do Colégio de Auditores.
- Consulta pública através do site da UNIMED (unimed.com.br)
- Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

ESTRATÉGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso da ressonância magnética no rastreamento do câncer de mama elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane, National Guideline Clearinghouse (NGC)).

Busca de ensaios clínicos randomizados não contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Quando há meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos são contemplados.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.

Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

São avaliados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não são citados separadamente, a menos que justificado.

APRESENTAÇÃO DA RECOMENDAÇÃO

Descrição sumária da situação clínica e da tecnologia estudada. Discussão dos principais achados dos estudos mais relevantes e, com base nestes achados, redação das recomendações específicas. Quando necessário, são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

É descrito o nível de evidência que sustenta cada recomendação, conforme a tabela abaixo.

Graus de Recomendação

- | | |
|----------|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados |
| C | Resultados derivados de séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas |

1.CONDIÇÃO CLÍNICA

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo. No Brasil, o câncer de mama é o principal responsável por mortes entre as mulheres. O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2008 é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres. Considerando apenas a Região Sul, este risco é de 67/100.000. Os fatores de risco relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal) estão bem estabelecidos em relação ao desenvolvimento do câncer de mama. Além desses, a idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos, e posteriormente o mesmo se dá de forma mais lenta.

A recomendação para mulheres que tem a mutação *BRCA1* ou *BRCA2* é iniciar o programa de vigilância a partir dos 25 anos de idade com exame físico de mama bianual, ultra-som e mamografia a cada 12 meses [1]. Mulheres jovens têm tecido mamário mais denso tornando a sensibilidade da mamografia menor [5]. Dessa forma, muitos tumores ainda são diagnosticados em um estágio avançado. O uso da ressonância nuclear magnética (RNM) no subgrupo de mulheres com alto risco de câncer de mama tem como objetivo aumentar a sensibilidade para detecção de tumores em estágios iniciais, com maior chance de cura.

Conforme publicação recente das Diretrizes da Sociedade Americana de Câncer [2] o uso da RNM de mama está indicado para o subgrupo de mulheres com alto risco (*lifetime risk* maior do que 20 a 25 %), tais como presença de mutação *BRCA1* e *BRCA2*, forte história familiar de câncer de mama ou ovário, e mulheres que foram tratadas com radioterapia para linfoma de Hodgkin na região torácica.

O objetivo desta revisão é avaliar as evidências disponíveis sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade da RNM de mama no rastreamento de câncer de mama no subgrupo de mulheres com risco mais elevado de desenvolver a neoplasia de mama ao longo da vida.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A ressonância magnética requer injeção de contraste intravenoso e tem um custo muito maior do que a mamografia convencional. Desta forma, não é um exame recomendado para o rastreamento de rotina de câncer de mama em mulheres em geral. Além disso, a baixa especificidade pode gerar um aumento no número de falsos positivos se mulheres com risco médio forem submetidas a este método de rastreamento [uptodate versão 16.1].

3. OBJETIVOS DA RECOMENDAÇÃO

O objetivo desta recomendação é avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade da ressonância magnética de mama comparada com a mamografia convencional no rastreamento de câncer de mama no subgrupo de pacientes com alto risco de câncer de mama.

4. RESULTADOS DA BUSCA NA LITERATURA

Avaliações de tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence - Inglaterra): 0
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): 0
- OHTAC (Ontario Health Technology Advisory Committee): 0
- HTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – Inglaterra): 0
- NGC (Dept of Health - Estados Unidos): 1
- Diretrizes internacionais: 1
- Revisões Sistemáticas ou Meta-análise: 2
- Ensaios clínicos randomizados: 0
- Estudos não- randomizados e coortes: 11
- Estudo de custo efetividade: 4

4.1 Avaliações Tecnologia em Saúde

Effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) screening for women at high risk of breast cancer . Lesley Dunfield; Melissa Severn . October 2007 – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

Os autores desta HTA publicada recentemente avaliaram 10 estudos observacionais e 2 revisões sistemáticas. Não foi encontrado nenhum ensaio clínico randomizado. Os principais resultados dos estudos observacionais estão publicados em forma de tabela. A **Tabela 1** mostra o resultado da sensibilidade e especificidade de cada método e a **Tabela 2** mostra o número de tumores detectados em cada estudo e a porcentagem destes tumores que foram detectados apenas pela RNM de mama.

Foram incluídos 4 estudos de custo-efetividade nesta HTA e os dados sugerem que a RNM de mama para rastreamento pode ser custo-efetiva se for limitada aos pacientes com alto risco de desenvolver câncer de mama. Entre todos os estudos, os pacientes de alto risco são aqueles portadores da mutação dos genes *BCRA1* e *BCRA 2*; com familiares de primeiro grau com a mutação ou uma forte história familiar de câncer de mama.

Os autores concluem a recomendação salientando que os resultados são baseados em estudos observacionais prospectivos que mostram que a RNM pode ser usada para detectar cânceres de mama que não são detectados usando os demais métodos disponíveis (exame físico da mama, ultra-som e mamografia) em pacientes com alto risco para neoplasia de mama.

Tabela 1. Sensibilidade e Especificidade da RNM comparada com a Mamografia em pacientes em alto risco de câncer de mama.		
Estudo, Ano [referência]	Sensibilidade da RNM vs Mamografia (%)	Especificidade da RNM vs Mamografia (%)
Kuhl e col., 2005 [r]	91% vs 33%, p < 0.02	97% vs 97%, p > 0.5
Warner e col., 2004 [1]	77% vs 33%, p = 0.02	95.4% vs 96%, NR
Sardanelli e col., 2007[r]	94% vs 59%, NR	NR
MARIBS study group 2005 [r]	77% vs 40%, p = 0,01	81% vs 93%, p < 0.001
Kriege e col., 2006 [4]	93% vs 30%, p = 0.03	86% vs 94%, p< 0.001

NR = não reportado

Tabela 2. Número de Cânceres de Mama detectados, e número detectado apenas com RNM.			
Estudo, Ano [referência]	N	N de Tumores Detectados	N Detectado somente pela RNM (%)
Sardanelli e col, 2002[r]	105	8	7 (88)
MARIBS study group 2005 [8]	649	35	19 (54)
Lehman e col, 2005 [9]	367	4	3 (75)
Warner e col, 2004 [1]	236	22	7 (33)
Trecate e col, 2006 [r]	116	12	6 (50)
Kuhl e col, 2005 [7]	529	43	19 (44)
Sardanelli e col, 2007[10]	278	18	6 (33)
Trecate e col, 2003 [r]	23	4	3 (75)
Kriege e col, 2007 [r]	1909	45	20 (44)

NGC – Dept of Health – Estados Unidos: *Last Modified: 18/06/2008* www.nih.gov

Recomendação do departamento de saúde Americano, revisada em junho de 2008. Estudos que realizaram comparações diretas de RNM de mama e Mamografia em mulheres jovens com alto risco, a sensibilidade da RNM variou entre 71% a 100% versus 20% a 50% da mamografia convencional. A baixa sensibilidade da mamografia neste subgrupo de mulheres é devido ao tecido mamário denso presente em mulheres jovens. No entanto, os mesmos estudos mostraram que RNM é também associado com 3 a 5 vezes mais achados falso-positivos e menor valor preditivo positivo. Mulheres que são rastreadas com RNM têm uma taxa maior de biópsias cirúrgicas negativas.

Assim com a HTA canadense, os autores destacam que todos os estudos publicados até a presente data são observacionais e nenhum estudo avaliou desfechos como morbidade, sobrevida e mortalidade.

4.2. Principais Revisões Sistemáticas

Lord SJ e colaboradores [6] publicaram em 2007 uma revisão sistemática que incluiu os estudos das referências [1,7,8,9 e 10]. Todos estes 5 estudos foram descritos na revisão sistemática publicada em março de 2008 no *Annals of Internal Medicine* por **Warner e col [3]**. Os autores encontraram sensibilidade de 86 a 100% quando a RNM foi empregada junto com os demais métodos de rastreamento versus 25 a 59% para mamografia e 49 a 67% para mamografia com ultra-som.

Warner e col [3] mais recentemente, publicaram uma revisão sistemática avaliando 11 estudos prospectivos sobre o uso da Ressonância Magnética em associação com a Mamografia para rastreamento de câncer de mama em mulheres com alto risco para desenvolver o tumor ao longo da vida. Os autores consideraram mulheres com alto risco para câncer de mama aquelas com mutações *BRCA 1* ou *BRCA 2* ; história familiar compatível com síndrome hereditária tumor de mama ou radiação tórax com < 30 anos ou há 8 anos. A Tabela 3 mostra as características dos estudos e a sensibilidade/especificidade de cada método de imagem individualmente. Na tabela 4 vê-se o resultado da associação dos 2 métodos de imagem no rastreamento em mulheres com alto risco para desenvolver câncer de mama ao longo da vida. A maioria dos estudos observacionais publicados nesta revisão sistemática foram incluídos na Avaliação de Tecnologia em Saúde do governo Canadense já comentada acima.

Tabela 3. Estudos Prospectivos Rastreamento Câncer Mama com RNM e Mamografia						
Estudo, Ano [referência]	Câncer mama prévio	Idade	Critérios para classificação risco	Exames adicionais	Sensibilidade RNM/ Especificidade RNM versus Sensibilidade MMG/ Especificidade MMG	
					Sens	Esp
Kuhl e col., 2005 [7]	Sim	≥30 ; média 40	Alto risco familiar (≥20% lifetime)	Ultra-som; exame clínico semestral	91% 32%	97% 97%
Kriege e col., 2004 [4]	Não	25-70; media 40	Alto risco familiar (≥15% lifetime)	Exame clinico semestral	71% 40%	90% 95%
Leach e col., 2005 [8]	Não	35-48; média 40	Alto risco familiar (≥0.9% ao ano)	Nenhum	77% 40%	81% 93%
Warner e col.,2001 [r]	Sim	26-60; media 43	Alto risco familiar (≥25% lifetime)	Ultra-som; exame clínico semestral	86% 43%	91% 99%
Warner e col., 2004 [1]	Sim	25-65; media 47	Nenhum	Ultra-som; exame clínico semestral	77% 36%	81% 99%
Trecate e col.,2006 [r]	Sim	23-81	Alto risco familiar	Ultra-som; exame clínico semestral	100% 33%	97% 100%
Hartman e col., 2004 [r]	Sim	≥25; media 42	Alto risco familiar (>1% ao ano)	exame clínico semestral	100% 0%	75% NR
Lehman e col., 2005 [9]	Sim	≥25; media 45	Alto risco familiar (≥25% lifetime)	exame clínico	100% 25%	93% 98%
Lehman e col., 2007 [r]	Sim	≥25; media 45	Alto risco familiar (≥20% lifetime)	Ultra-som; exame clínico semestral	100% 33%	79% 91%
Sardanelli e col., 2007 [10]	Sim	≥25; media 46	Alto risco familiar	Ultra-som; exame clínico semestral	94% 59%	98% 99%
Hagen e col.,2007 [r]	Sim	19-79; media 41	Nenhum	Nenhum	68% NR	NR NR

NR = não informado; RNM = ressonância nuclear magnética; MMG = mamografia; Sens = sensibilidade; Esp= especificidade.

Tabela 4. Resultados da Análise do Rendimento com Associação 2 métodos de Imagem (Mamografia e RNM de mama) em pacientes alto risco câncer de mama.

Estudo, Ano [referência]	Definição de resultado positivo	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)
Kuhl e col., 2005 [7]	BI-RADS 4 e 5	93	96	42
Leach e col., 2005 [r]	BI-RADS 4 e 5	60	95	20
Warner e col., 2004 [1]	BI-RADS 4 e 5	86	95	48
Trecate e col.,2006 [r]	BI-RADS 4 e 5	100	97	79
Lehman e col., 2005 [9]	BI-RADS 4 e 5	100	91	11
Lehman e col., 2007 [r]	BI-RADS 3,4 ou 5	100	73	12

VPP = valor preditivo positivo

4.3 Estudos Observacionais Relevantes

Em 2007, *Lehman e col* [10] publicaram um estudo sobre o uso da RNM em 969 mulheres que tinham diagnóstico recente de neoplasia de mama unilateral e nenhuma anormalidade na mamografia e exame físico da mama contra-lateral. Estas mulheres realizaram estudo adicional com RNM. A ressonância magnética nuclear com contraste detectou câncer na mama contralateral em 30 mulheres (3.1%). Biópsia por lesão suspeita na RNM foi realizada em 121 das 969 mulheres (12.5%) e 30 (24.8%) delas tinham neoplasia de mama. A sensibilidade da RNM foi de 91% e especificidade de 88%; o valor preditivo negativo (VPN) foi de 99%.

Warner e col [1] publicaram estudo prospectivo com 236 mulheres canadenses que comparou a sensibilidade e especificidade de 4 métodos (ultra-som, mamografia, RNM e Exame Físico Mamas) empregados na vigilância do tumor de mama. *Resultados:* todas as lesões com score BI-RADS de 4 a 5 foram biopsiadas. Foram identificados 22 cânceres. Destes, 17 (77%) foram detectados por RNM vs 8 (36%) por mamografia; 7 (33%) por ultra-som mamário, e 2 (9.1%) por exame físico da mama. A sensibilidade e especificidade foi de 77% e 95.4% para RNM, 36% e 99.8% para mamografia, 33% e 96% para ultra-som de mama e 9.1% e 99.3% para exame físico da mama. Todas as modalidades combinadas tiveram uma sensibilidade de 95% versus 45% mamografia mais exame físico bianual. Este estudo mostrou que em pacientes com alto risco para

câncer de mama (mutação BRCA1 ou BRCA2), a RNM foi mais sensível na detecção de câncer de mama.

Tilanus-Linthorst MM e col [13] avaliaram 109 mulheres com risco de câncer de mama maior do que 25% (subgrupo alto risco) que iniciaram o rastreamento após os 25 anos de idade. Mais de 50% das pacientes tinham mamas consideradas densas. Mamas densas diminuem a sensibilidade da mamografia convencional. Todas as mulheres que participaram do estudo realizaram exame físico semestral e mamografia 1 vez ao ano, além da RNM. O uso da RNM detectou câncer de mama em 3 pacientes (2,8%) ocultos na mamografia e foi falso-positivo em 6 mulheres resultando em 2 excisões benignas locais.

Esta coorte retrospectiva de *Stoutjesdijk e col [14]* avaliou 179 mulheres holandesas com risco elevado para câncer de mama (história familiar) que realizaram exame físico com palpação da mama semestral, mamografia anual, ressonância magnética da mama anual ou ambos entre novembro de 1994 a fevereiro de 2001. Resultados: foram detectados 13 tumores de mama, 7 cânceres não foram revelados pela mamografia, apenas pelo método de RNM. Em mulheres com risco hereditário de câncer de mama, a RNM mostrou-se mais acurada do que a mamografia convencional para detecção do câncer de mama.

5 .SUMÁRIO DAS EVIDÊNCIAS, INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

- O uso da RNM de mama no rastreamento do câncer de mama está restrito ao subgrupo de mulheres com risco elevado de câncer ao longo da vida.
- Não há ensaios clínicos randomizados comparando mamografia e RNM de mama no rastreamento do câncer de mama.
- Até o presente momento há 11 estudos prospectivos observacionais que avaliaram o uso da ressonância magnética nuclear no rastreamento do câncer de mama. Quase totalidade dos estudos mostrou uma sensibilidade significativamente superior da RNM quando empregada sozinha ou em conjunto com a mamografia no rastreamento câncer de mama em mulheres com alto risco.

- Os mesmos estudos observacionais mostraram que a especificidade da mamografia convencional, com ou sem ultra-som, mamário é significativamente maior quando comparada com a RNM.
- As evidências disponíveis até o presente momento mostram que a mamografia convencional, com ou sem ultra-som mamário, apresenta uma sensibilidade significativamente inferior quando comparada com a RNM, e esta diferença pode estar relacionada ao fato de mulheres com alto risco iniciarem o rastreamento do câncer de mama mais jovens e o tecido mamário denso é causa de falsos negativos com mamografia.

6. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

1. No subgrupo de mulheres em alto risco para câncer de mama (>1% ano ou >20-25% na vida), o rastreamento combinado com RNM e mamografia é mais sensível que outros métodos tradicionais, com ônus de um aumento de 3 a 5 vezes nos resultados falsos positivos.

Grau de Evidência B

Sub-grupo incluiria: portadores de mutações dos genes *BCRA 1* e *BCRA2*, ou familiares de primeiro grau de portadores de mutações, alto risco genético baseado em modelos de predição, historia familiar forte e irradiação na região torácica entre 10 e 30 anos.

2. Não há evidências de diferença significativa na detecção de câncer de mama no rastreamento com mamografia digital vs mamografia convencional, na população em geral.

Grau de Evidência C

3. Não existem estudos que mostrem que o emprego da RNM no rastreamento diminua a mortalidade do câncer de mama.

** Esta recomendação não inclui outras indicações clínicas de investigação de patologias mamárias, como detecção de ruptura de próteses de silicone, avaliação de recorrência de tumores pós-mastectomia ou acompanhamento para decisão de terapias adjuvantes.

Bibliografia

1. Warner E; Plewes DB; Hill KA; Causer PA; Zubovits JT; Jong RA; Cutrara MR; DeBoer G; Yaffe MJ; Messner SJ; Meschino WS; Piron CA; Narod SA. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004 Sep 15;292(11):1317-25.
2. Saslow D; Boetes C; Burke W; Harms S; Leach MO; Lehman CD; Morris E; Pisano E; Schnall M; Sener S; Smith RA; Warner E; Yaffe M; Andrews KS; Russell CA. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007 Mar-Apr; 57(2):75-89.
3. Warner E; Messersmith H; Causer P; Eisen A; Shumak R; Plewes D. Systematic Review: Using Magnetic Resonance Imaging to Screen Women at High Risk for Breast Cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148:671-679.
4. Kriege M; Brekelmans CT, Boetes C; Besnard PE; Zonderland HM; Obdeijn IM; Manoliu RA; Kok T; Peterse H; Tilanus-Linthorst MM; Muller SH; Meijer S; Iisterwijk JC; Beex LV; Tollenaar RA; de Konong HJ; Rutgers EJ; Klijn JG. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004 Jul 29;351(5): 427-37.
5. Dunfield L, Severn M. Effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) screening for women at high risk of breast cancer. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<http://cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search>). October 2007.
6. Lord SJ, Lei W, Craft P, et al.: A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 43 (13): 1905-17, 2007.
7. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, 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.
8. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. MARIBS Study Group. Screening with magnetic resonance imaging and

mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005;365:1769-78.

9. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, Thickett D, Hylton N, Warner E, et al. International Breast MRI Consortium Working Group. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2005;103:1898-905.
10. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, et al. High Breast Cancer Risk Italian Trial. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology*. 2007;242:698-715.
11. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 356 (13): 1295-303, 2007.
12. Bermejo-Pérez MJ, Márquez-Calderón S, Llanos-Méndez A: Cancer surveillance based on imaging techniques in carriers of BRCA1/2 gene mutations: a systematic review. *Br J Radiol* 81 (963): 172-9, 2008.
13. Tilanus-Linthorst MM; Obdeijn IM; Bartels KC; Koning HJ; Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000 Sep;63(1):53-60.
14. Stoutjesdijk MJ; Boetes C; Jager GJ; Beex L; Bult P; Hendriks JH; Laheij RJ; Massuger L; Van Die LE; Wobbes T; Barentsz JO. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001 Jul 18; 93(14): 1095-102.