

**U.** PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# Utilidade Clínica da Ressonância Magnética no Rastreo e Diagnóstico do Cancro da Mama

---

Eva Salomé Pereira Gomes

**Orientador:** Dr. Franklim P. Marques

PORTO 2009

---

## RESUMO

---

**INTRODUÇÃO:** O câncer da mama é atualmente o câncer mais frequente nas mulheres e é a maior causa de morte nas mulheres induzida por câncer em todo o mundo. Apesar da mamografia ter um papel indiscutível na detecção precoce do câncer da mama, a ressonância magnética tem-se mostrado uma potente ferramenta na detecção e diagnóstico do câncer da mama gerando, no entanto, grande controvérsia quanto ao seu uso generalizado na prática clínica devido principalmente à elevada taxa de falsos-positivos, ao elevado custo e à falta de padronização da técnica.

**OBJECTIVOS:** Esta revisão tem como objetivo descrever o papel que a ressonância magnética tem atualmente no rastreamento e diagnóstico do câncer da mama.

**DESENVOLVIMENTO:** A ressonância magnética da mama tem-se mostrado vantajosa na avaliação do câncer da mama. Apesar de existirem *guidelines* que sustentem o seu uso apenas no rastreamento de mulheres de alto risco para o câncer da mama, a ressonância magnética também tem apresentado utilidade para avaliar doentes com um diagnóstico de novo de câncer da mama, para monitorizar doentes que se vão submeter a quimioterapia neoadjuvante e para avaliar doentes com metástases axilares de tumor primário oculto. Além destas aplicações, alguns defendem o uso da ressonância magnética como uma técnica para resolver achados inconclusivos na mamografia, ecografia e exame físico, havendo no entanto, muitas reservas quanto ao seu uso neste contexto.

**CONCLUSÕES:** A ressonância magnética da mama é uma ferramenta com eficácia demonstrada em mulheres de alto risco (>20-25%) para câncer da mama, devendo ser usada como complemento da mamografia de acordo com as *guidelines* publicadas. Noutros contextos clínicos de diagnóstico e avaliação do câncer da mama a utilidade da ressonância magnética está menos bem definida, tendo mostrado benefícios mas também limitações, e deverá ser restrita a casos seleccionados dentro do contexto multidisciplinar.

**PALAVRAS-CHAVE:** câncer da mama, ressonância magnética, rastreamento do câncer da mama, mulheres de alto risco, aplicações clínicas

---

## INTRODUÇÃO

---

O câncer da mama é o câncer mais diagnosticado nas mulheres em todo o mundo, sendo também a primeira causa de morte por câncer nas mulheres<sup>1</sup>. Esta tendência apenas não se verifica nos Estados Unidos e no Este da

Ásia onde o câncer da mama é o que apresenta maior incidência mas é a segunda causa de morte por câncer nas mulheres, sendo somente ultrapassado pelo câncer do pulmão<sup>1,2</sup>.

As tendências demográficas indicam um aumento contínuo neste importante problema

de saúde pública<sup>3</sup>. No entanto, tem havido um declínio progressivo da taxa de morte por cancro da mama ao longo dos últimos anos<sup>4</sup>. Este declínio tem sido atribuído não só ao papel do rastreio na detecção de tumores em estadios precoces mas também, aos meios de diagnóstico cada vez mais eficientes e à melhoria das terapêuticas disponíveis.

A introdução da mamografia na detecção precoce do cancro da mama é uma das mais importantes conquistas no controlo do cancro. O valor prognóstico da detecção precoce do cancro da mama enquanto ainda localizado excede o que pode ser alcançado com a terapêutica quando já está avançado, e ao longo da última década a tendência para uma fase mais favorável no momento do diagnóstico desempenhou um importante papel na redução da taxa de mortalidade<sup>5,6</sup>.

Apesar do papel da ressonância magnética ser difícil de avaliar até ao momento, gerando grande controvérsia, é possível que melhore os resultados obtidos com a mamografia quando usada como substituto ou complemento desta. No entanto, enquanto alguns estudos sugerem que a ressonância magnética pode detectar melhor alguns cânceres da mama comparada com a mamografia, as limitações que possui têm tornado o seu uso generalizado impraticável.

Assim, o objectivo desta revisão é descrever a utilidade e as limitações que a ressonância magnética tem actualmente na prática clínica, quer no rastreio quer no diagnóstico do cancro da mama.

---

## CONTEXTO

---

A ressonância magnética da mama foi efectuada pela primeira vez há sensivelmente 30 anos sendo uma das primeiras imagens realizadas ao corpo humano usando esta técnica<sup>7</sup>. Investigações subsequentes mostraram a necessidade de usar agentes de

contraste tal como o gadolínio para discriminar tecido mamário benigno de maligno e refinar a técnica para obter imagens da mama consistentes e de alta qualidade. Em 2003, a primeira edição do *American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) MRI Lexicon* foi publicado<sup>8</sup>, reflectindo a importância desta técnica de imagem.

Actualmente, a ressonância magnética é uma importante nova ferramenta no equipamento médico no que diz respeito à imagem da mama. Os benefícios chave da ressonância magnética da mama são a sua elevada sensibilidade para detectar o cancro da mama e a capacidade de mostrar cânceres que estão ocultos na mamografia, ecografia e exame físico. Devido ao entusiasmo pelo seu valor, tem havido um aumento rápido no uso da ressonância magnética da mama durante a última década. No entanto, as vantagens da ressonância magnética são atenuadas por uma especificidade mais baixa e variável devido à semelhança nas características das imagens de lesões benignas e malignas. Outras limitações desta técnica são o seu elevado custo, ser um exame demorado, ter uma padronização inconsistente na realização e interpretação das imagens e ter uma baixa disponibilidade quando comparada com a mamografia e ecografia.

Dadas as potenciais limitações da ressonância magnética da mama, é importante que o uso desta técnica seja confinado aos grupos de doentes para quem existe evidência sobre uma aceitável exactidão do diagnóstico e conhecimento de que os benefícios ultrapassam as potenciais limitações.

---

## APLICAÇÕES CLÍNICAS ACTUAIS

---

Especificamente, a ressonância magnética da mama tem-se mostrado vantajosa no rastreio de mulheres de alto risco, na avaliação de doentes com um diagnóstico de novo de

cancro da mama, na monitorização de doentes que se vão submeter a quimioterapia neoadjuvante e na avaliação de doentes com metástases ganglionares axilares de tumor primário oculto. Além destas aplicações, alguns advogam o uso da ressonância magnética como uma técnica para resolver achados inconclusivos na mamografia, ecografia e exame físico.

## RASTREIO

Embora o uso da ressonância magnética da mama para rastreo do cancro tenha sido inicialmente desencorajada, actualmente está claro que esta técnica é valiosa para rastrear mulheres de alto risco para cancro da mama.

Os resultados de 10 estudos que avaliaram o uso da ressonância magnética da mama no rastreo de mulheres de alto risco para cancro da mama estão descritos sucintamente na Tabela 1<sup>9-18</sup>. A população de mulheres era diversa mas a maioria incluía mulheres de alto risco devido a uma mutação genética conhecida

ou com um risco ao longo da vida de desenvolver cancro da mama de 25% ou mais, como definido por modelos de avaliação que são grandemente dependentes da história familiar. Neste contexto clínico, a ressonância magnética demonstrou consistentemente sensibilidade superior (variando entre 71% e 100%) para detectar cancro da mama do que a mamografia (variando entre 13% e 59%) ou a ecografia (variando entre 13% e 65%). A percentagem de mulheres rastreadas que receberam recomendação para realizar biópsia baseada em achados na imagem de ressonância magnética variou entre 3% e 16%. Entre as biópsias efectuadas, o valor preditivo positivo para malignidade variou entre 17% e 89% com uma média de 45%, taxas próximas ou que excedem a taxa desejável de biópsias positivas (25% a 40%) recomendada pelo ACR BI-RADS<sup>8</sup>. Através dos estudos, a taxa média de cancros encontrados devido à adição da ressonância magnética da mama no rastreo foi de 22 por 1000 mulheres.

**TABELA 1.** Resultados do rastreo do cancro da mama com RM em mulheres de alto risco e comparação das sensibilidades da mamografia, ecografia e RM

Estudo	Tipo de estudo	N.º de cancros detectados/N.º total de rastreadas	Sensibilidade			Taxa de cancros encontrados com RM isolada	Biópsias recomendadas baseadas na RM	Valor preditivo das biópsias realizadas baseadas na RM
			Mamografia	Ecografia	RM			
Tilanus-Linthorst, 2000, Holanda <sup>9</sup>	P	2,8% (3/109)	0%*	—	100% (3/3)	2,8% (3/109)	4,6% (5/109)	60,0%
Podo (Italian Multi-Center Project), 2002, Itália <sup>10</sup>	P	7,6% (8/105)	12,5% (1/8)	12,5% (1/8)	100% (8/8)	6,7% (7/105)	8,6% (9/105)	88,9%
Morris, 2003, EUA <sup>11</sup>	R	3,8% (14/367)	0%*	—	100% (14/14)	3,8% (14/367)	16,1% (59/367)	23,7%
Kriege (MRI Screening Study Group), 2004, Holanda <sup>12</sup>	P	2,4% (45/1909)	40,0% (18/45)	—	71,1% (32/45)	1,2% (22/1909)	2,9% (56/1909)	57,1%
Warner, 2004, Canadá <sup>13</sup>	P	9,3% (22/236)	36,4% (8/22)	33,3% (7/21)	77,3% (17/22)	3,0%† (7/236)	15,7% (37/236)	46,0%
Kuhl, 2005, Germany <sup>14</sup>	P	8,1% (43/529)	32,6% (14/43)	39,5% (17/43)	90,7% (39/43)	3,6% (19/529)	14,7% (78/529)	50,0%
Lehman (IBMC), 2005, Internacional <sup>15</sup>	P	1,1% (4/367)	25,0% (1/4)	—	100% (4/4)	0,8% (3/367)	6,3% (23/367)	17,4%
Leach (MARIBS), 2005, Reino Unido <sup>16</sup>	P	5,1% (33/649)	40,0%§ (14/35)	—	77,1% (27/35)	2,9% (19/649)	—	25,0%
Lehman (IBMC), 2007, EUA <sup>17</sup>	P	3,5% (6/171)	33,3% (2/6)	16,7% (1/6)	100% (6/6)	2,3% (4/171)	8,2% (14/171)	42,9%
Sardanelli, 2007, Itália <sup>18</sup>	P	6,5% (18/278)	58,8% (10/17)	64,7% (11/17)	93,8% (15/16)	2,2% (6/278)	9,0% (25/278)	60,0%

\* Para ser incluído nestes estudos, as mulheres têm de ter uma mamografia negativa.

‡ Os resultados são mostrados por cada 45 de 50 cancros diagnosticados. 5 casos foram omitidos por não terem todas as técnicas de imagem realizadas.

† Uma mulher com cancro detectado apenas por ressonância magnética neste estudo não foi submetida a ecografia.

§ Dois cancros no estudo foram identificados como "intervalo" e não foram detectados por nenhum dos exames de rastreo.

P – prospectivo; R – retrospectivo; RM – Ressonância Magnética

Baseada na solidez dos dados, a *American Cancer Society* (ACS) publicou recentemente uma actualização das *guidelines* para o rastreio do cancro da mama em mulheres de alto risco<sup>19</sup>. A ACS actualmente recomenda rastreio anual com ressonância magnética da mama juntamente com a mamografia para mulheres que têm ao longo da vida 20-25% ou mais de risco para cancro da mama. Neste grupo estão incluídas mulheres portadoras de uma mutação *BRCA 1* ou *BRCA 2*, mulheres que possuem um familiar em primeiro grau portador de uma mutação *BRCA 1* ou *BRCA 2* mas que não foram testadas para essa mutação, mulheres que têm um risco ao longo da vida para cancro da mama de 20-25% ou superior determinado por modelos de avaliação de risco actualmente disponíveis, mulheres que receberam tratamento com radiações do tórax entre os 10 e os 30 anos de idade, e mulheres portadoras ou que têm um familiar em primeiro grau portador de uma mutação genética no gene *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni) ou no gene *PTEN* (síndromes de Cowden e de Bannayan-Riley-Ruvalcaba). Devido ao facto de até à data os estudos não incluírem um grande número de mulheres com um risco aumentado para cancro da mama mais modesto, e devido às limitações inerentes à realização da ressonância magnética da mama já mencionados, a ACS não considera os dados suficientes para recomendar a favor ou contra o rastreio com ressonância magnética em mulheres com um risco de 15-20% determinado por modelos de avaliação de risco actualmente disponíveis, mulheres com carcinoma lobular *in situ*, hiperplasia lobular atípica ou hiperplasia ductal atípica, mulheres com uma história pessoal de cancro da mama incluindo carcinoma ductal *in situ* e mulheres com tecido mamário extremamente denso ou heterogéneo na mamografia.

Mulheres com um risco para cancro da mama inferior a 15% não devem ser incluídas nos programas de rastreio com ressonância magnética.

Os artigos publicados indicam que o rastreio do cancro da mama em mulheres de alto risco por ressonância magnética tem impacto positivo no seguimento dessas mulheres através da detecção mais precoce de malignidade em estadios mais favoráveis. Contudo, neste momento não existem estudos sobre o impacto do rastreio do cancro da mama com ressonância magnética na sobrevida, não havendo desta forma evidência de que a detecção mais precoce através da ressonância magnética resulte definitivamente na melhoria do tempo livre de doença ou no aumento da sobrevida. Na falta de estudos randomizados com a mortalidade como fim, as recomendações clínicas continuarão baseadas em estudos observacionais, pelo que é altamente recomendado a realização de estudos prospectivos randomizados.

Embora os dados disponíveis ainda não tenham determinado o intervalo de rastreio apropriado com ressonância magnética, parece apropriado realizar a ressonância magnética em conjunto com a mamografia anualmente. Estes exames podem ser realizados no mesmo dia ou em dias diferentes; alguns preferem que a mamografia e a ressonância magnética sejam realizadas alternadamente com intervalos de 6 meses entre cada uma, embora não exista qualquer informação que confirme um benefício para esta abordagem.

Ainda permanece por esclarecer a idade recomendada para o início do rastreio. Na maioria das mulheres de alto risco, iniciar o rastreio aos 30 anos provavelmente será suficiente. No entanto, em famílias cujo primeiro carcinoma se apresentou em idades mais precoces, o rastreio deve começar mais cedo também. Parece conveniente seguir as *guidelines* para a mamografia neste aspecto e iniciar o rastreio numa idade 5 anos inferior à idade em que o cancro da mama foi diagnosticado no familiar mais novo. Também não é claro durante quanto tempo o rastreio do cancro da mama com ressonância magnética

deve ser continuado; em mulheres mais velhas a densidade da mama diminui significativamente e o valor da adição da ressonância magnética pode desta forma diminuir. Contudo, em qualquer idade, a sensibilidade para cancro da mama da ressonância magnética é superior à da mamografia.

Relativamente ao rastreo de recorrências do cancro da mama em mulheres tratadas com cirurgia conservadora da mama, é sabido que o risco de recorrência local após cirurgia conservadora e radioterapia é muito baixa. Se o rastreo com ressonância magnética fizesse parte do *follow-up* anual, nos Estados Unidos um total de 2570 ressonâncias anuais teriam de ser realizadas<sup>20</sup>. Dado o pequeno número de recidivas locais após cirurgia conservadora e radioterapia e a excelente sobrevida, o rastreo anual com ressonância magnética da mama provocaria um custo significativo e provavelmente não melhoraria a sobrevida geral<sup>20</sup>, não sendo desta forma recomendado neste grupo particular.

### **AVALIAÇÃO DE DOENTES COM DIAGNÓSTICO DE NOVO DE CANCRO DA MAMA**

Uma vez feito o diagnóstico de cancro da mama, um tratamento médico e cirúrgico apropriados são baseados na extensão da doença: localizado à mama, atingimento dos gânglios linfáticos regionais ou atingimento sistémico. Mulheres com um diagnóstico de novo de cancro da mama possuem risco de ter um cancro oculto, ipsilateral ou contralateral simultâneo que não é detectável na mamografia ou ecografia. Se estes focos adicionais puderem ser identificados antes do tratamento cirúrgico, o plano cirúrgico poderá ser alterado. Infelizmente, a mamografia e a ecografia não são suficientemente sensíveis para detectar algumas destas lesões simultâneas.

Alguns estudos têm mostrado que a ressonância magnética da mama em mulheres

recentemente diagnosticadas com cancro da mama identifica focos de tumor adicionais e simultâneos, de outra forma indetectáveis, em aproximadamente um terço das doentes<sup>21,22</sup>. A ressonância magnética tem o potencial de detectar estes tumores simultâneos, multifocais e multicêntricos, a relação com o tumor primário, sua extensão e o planeamento do seu tratamento, que de outra forma iriam transformar-se em cancros futuros<sup>21,22</sup>. A taxa de recorrência local após terapia conservadora da mama varia de 4,3% a 10%<sup>23-25</sup>. Estas lesões não reconhecidas conduzirão a um pior controlo da doença, a cirurgias e a outros procedimentos adicionais, e podem dar origem a piores resultados<sup>26-30</sup>.

### **Extensão da doença na mama ipsilateral**

A avaliação pré-operatória com ressonância magnética da extensão da doença na mama ipsilateral em doentes recentemente diagnosticadas tem vários benefícios. Melhorando a delineação da extensão da doença reduz o número de cirurgias requeridas para alcançar margens livres. É assim de supor que o uso desta técnica de imagem possa potencialmente reduzir a taxa de recorrências e melhorar a sobrevida.

Numerosos estudos investigaram o desempenho da ressonância magnética na determinação da extensão da doença na mama ipsilateral<sup>21,31-40</sup>. Os estudos avaliaram a ressonância magnética em 1451 doentes com cancro da mama diagnosticado recentemente e estão sumarizados na Tabela 2. Todos verificaram que a ressonância magnética é a técnica de imagem mais precisa para o estadiamento clínico local do cancro da mama, identificando doentes com tumores malignos da mama ipsilateral simultâneos que não eram suspeitos baseado no exame físico ou nos outros exames de imagem convencionais. A frequência descrita de doença adicional detectada com ressonância magnética variou

entre 10% e 34% com uma média de 16%. No subconjunto de estudos que avaliaram em detalhe a extensão da malignidade, doença multifocal foi encontrada numa média de 8,6% e doença multicêntrica foi encontrada numa média de 9% das mulheres estudadas.

**TABELA 2.** Frequência de malignidade não suspeita adicional detectada por RM na mama ipsilateral em doentes com recente diagnóstico de cancro da mama

Estudo	N.º de casos de malignidade	N.º (%) com malignidade ipsilateral não suspeita detectada por RM	N.º (%) Multifocal	N.º (%) Multicêntrico
Harms, 1993 <sup>31</sup>	29	10 (34,5)	3 (10,3)	7 (24,1)
Orel, 1995 <sup>32</sup>	64	13 (20,3)	—	—
Mumtaz, 1997 <sup>33</sup>	92	11 (12,0)	1 (1,1)	10 (10,9)
Fischer, 1999 <sup>34</sup>	336	54 (16,1)	30 (8,9)	24 (7,1)
Bedrosian, 2003 <sup>35</sup>	267	49 (18,4)	—	—
Liberman, 2003 <sup>21</sup>	70	19 (27,1)	14 (20,0)	5 (7,1)
Schelfout, 2004 <sup>36</sup>	170	33 (19,4)	12 (7,1)	17 (10,0)
Schnall (IBMC), 2005 <sup>37</sup>	423	41 (9,7)	—	—
<b>Total</b>	<b>1451</b>	<b>230 (15,9)</b>	<b>60 (8,6*)</b>	<b>63 (9,0*)</b>

\* Percentagem de 697 casos provenientes dos estudos que reportam multifocalidade e multicentricidade.

RM – Ressonância Magnética

Vários estudos, resumidos na Tabela 3, também estabeleceram especificamente o impacto da avaliação da extensão da doença na mama ipsilateral por ressonância magnética no plano cirúrgico em doentes consideradas candidatas a cirurgia conservadora antes de realizarem a ressonância magnética<sup>32,34-36,38-40</sup>. Globalmente, o impacto na cirurgia foi estudado num total de 1238 mulheres. Malignidade adicional na mama ipsilateral detectada através da ressonância magnética resultou numa alteração do plano cirúrgico para cirurgia com excisão alargada ou mastectomia em 6% a 26% das doentes, com uma média de 16%.

A fundamentação destes resultados é que a ressonância magnética pode melhorar o planeamento da cirurgia e o controlo local, reduzir as taxas de recorrência e a necessidade de re-excisão de margens positivas<sup>39</sup>. Além disso, poderá existir potencial para reduzir a mortalidade visto que a recorrência local do

cancro da mama está associado a um pior prognóstico<sup>35,41,42</sup>. O elevado valor preditivo negativo da ressonância magnética pode também proporcionar mais confiança, reduzir mastectomias profiláticas desnecessárias, proporcionar fundamentação para terapia conservadora da mama e em alguns casos facilitar a preservação do complexo mamilo-aréola. Contudo, o impacto da ressonância magnética da mama nos resultados a longo prazo, tal como a frequência de margens positivas em doentes submetidas a terapia conservadora ou nas taxas de recorrência ou mortalidade, ainda não foram determinadas.

**TABELA 3.** Frequência do impacto no plano cirúrgico da detecção de malignidade por RM na mama ipsilateral em mulheres com diagnóstico recente de cancro da mama

Estudo	N.º de casos de malignidade	N.º (%) com malignidade adicional ipsilateral detectada por RM que condicionou alteração do plano cirúrgico*
Orel, 1995 <sup>32</sup>	64	7 (10,9)
Fischer, 1999 <sup>34</sup>	336	51 (15,2)
Tan, 1999 <sup>38</sup>	83	5 (6,0)
Tillman, 2002 <sup>39</sup>	207	18 (8,7)
Bedrosian, 2003 <sup>35</sup>	267	49 (18,4)
Shelfout, 2004 <sup>36</sup>	170	42 (24,7)
Berg, 2004 <sup>40</sup>	111	29 (26,1)
<b>Total</b>	<b>1238</b>	<b>201 (16,2)</b>

\* Imagem de malignidade na RM resultou na alteração de cirurgia conservadora da mama para mastectomia ou para cirurgia alargada com linfadenectomia.

RM – Ressonância Magnética

Os dados actuais não indicam claramente que a ressonância magnética seja mais útil para estadiar subgrupos particulares de doentes como as que têm carcinomas lobulares invasivos ou mamas mamograficamente densas. Embora a ressonância magnética tenha sido, no passado, descrita como um método fraco para avaliar a extensão do carcinoma ductal *in situ*, mais recentemente, estudos têm mostrado que a ressonância magnética é o método mais preciso para determinar a extensão deste tipo histológico, com sensibilidades de 89% a 94%<sup>40,43</sup>.

Uma crítica sobre o uso da ressonância magnética para avaliar a extensão do cancro da mama em mulheres recentemente diagnosticadas prende-se com o facto da relevância que os outros focos de cancro

detectados possam ter. A ressonância magnética parece detectar outros focos de malignidade em até 30% das vezes; no entanto, a taxa de recorrência local a longo prazo no seguimento da cirurgia conservadora da mama é muito inferior a 30%<sup>44</sup>. Isto sugere que a radiação da mama após a cirurgia conservadora pode efectivamente tratar os pequenos focos adicionais de cancro.

Devido às várias lacunas, ainda por esclarecer, alguns advogam cautela na implementação da ressonância magnética para este fim em todas as doentes com um diagnóstico de novo de cancro da mama<sup>45</sup>. Claramente, estudos clínicos prospectivos são urgentemente necessários para elucidar estes assuntos no futuro.

### Rastreamento da mama contralateral

A presença de cancro da mama contralateral simultâneo poderá mudar bastante o plano terapêutico de uma doente recentemente diagnosticada.

Vários estudos têm demonstrado que a ressonância magnética detecta malignidade na mama contralateral, oculta através de outras técnicas, em mulheres diagnosticadas com cancro unilateral<sup>34,40,46-53</sup>. Os resultados destes estudos estão resumidos na Tabela 4. Os estudos publicados estudaram 2339 mulheres e demonstraram que a ressonância magnética detectou, em média, uma malignidade contralateral simultânea em aproximadamente 3% a 4% das doentes.

**TABELA 4.** Frequência de malignidade não suspeita detectada por RM na mama contralateral em doentes com recente diagnóstico de cancro da mama

Estudo	N.º doentes	N.º (%) com malignidade contralateral detectada por RM
Rieber, 1997 <sup>46</sup>	34	3 (8,8)
Fischer, 1999 <sup>34</sup>	463	15 (3,2)
Slanetz, 2002 <sup>47</sup>	17	4 (23,5)
Liberman, 2003 <sup>48</sup>	223	12 (5,4)
Lee, 2003 <sup>49</sup>	182	7 (3,9)
Viehweg, 2004 <sup>50</sup>	119	4 (3,4)
Berg, 2004 <sup>40</sup>	111	3 (2,7)
Lehman, 2005 <sup>52</sup>	103	4 (3,9)
Pediconi, 2007 <sup>53</sup>	118	22 (18,6)
Lehman (ACRIN), 2007 <sup>53</sup>	969	30 (3,1)
<b>Total</b>	<b>2339</b>	<b>104 (4,4)</b>

RM – Ressonância Magnética

O maior estudo até à data incluiu 969 mulheres com um cancro da mama recentemente diagnosticado e foi conduzido pelo ACR *Imaging Network* (ACRIN)<sup>53</sup>. Neste estudo verificaram que 3,1% das mulheres com um diagnóstico actual de cancro da mama e um exame físico e uma mamografia da mama contralateral negativos tinham um tumor maligno da mama oposta identificado por ressonância magnética. As taxas de detecção de malignidade na mama contralateral não diferem significativamente entre subgrupos específicos de doentes tendo em conta a histologia original do cancro diagnosticado, a densidade mamográfica da mama ou o estado menopáusico.

Enquanto vários estudos têm sido publicados sobre o uso da ressonância magnética para rastrear a mama contralateral, o elevado custo, a especificidade moderada e as biópsias desnecessárias também têm o seu peso. Assim, embora a ressonância magnética não esteja indicada para avaliar a mama contralateral em todas as mulheres com diagnóstico recente de cancro da mama, esta técnica pode ser benéfica no estudo de algumas mulheres em casos seleccionados, tendo em conta as características clínicas e histológicas do tumor, a história pessoal e história familiar da doente.

### MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

A quimioterapia neoadjuvante é muito usada no tratamento do cancro da mama localmente avançado visto que ela pode oferecer a estas mulheres a opção de terapia conservadora da mama. Embora a quimioterapia neoadjuvante proporcione as mesmas taxas de sobrevida que a quimioterapia pós-operatória em mulheres com carcinoma da mama operável<sup>54</sup>, as vantagens do tratamento neoadjuvante sobre a convencional terapia adjuvante são múltiplas. Primeiro, e mais

importante, a quimioterapia antes da cirurgia pode diminuir os tumores grandes e melhorar a ressecabilidade em alguns casos e permitir a cirurgia conservadora da mama em outros, que de outra forma seria impossível. Segundo, permite a avaliação da resposta tumoral em cada doente. Terceiro, a quimioterapia precoce propicia a oportunidade de tratar mais cedo a doença micrometastática, ganhando tempo que poderia potencialmente ser perdido com o tratamento local<sup>55</sup>. Finalmente, a neovasculatura intacta associada ao câncer pode facilitar o acesso da quimioterapia ao local do câncer. Devido ao facto da excisão cirúrgica poder alterar a vasculatura do tumor, a quimioterapia neoadjuvante pode ter a vantagem de reforçar o efeito local através de um suprimento sanguíneo não perturbado<sup>56,57</sup>.

O exame clínico, a mamografia e a ecografia têm sido tradicionalmente usados para monitorizar a resposta, contudo estes métodos têm apenas uma modesta capacidade para prever o tamanho do tumor residual no contexto neoadjuvante<sup>57,58</sup>.

Dada a elevada sensibilidade da ressonância magnética para detectar doença invasiva na mama não tratada, o potencial uso desta técnica no contexto da quimioterapia pré-operatória tem sido investigada em múltiplos estudos clínicos<sup>59-67</sup>. Tem sido mostrado que a ressonância magnética proporciona evidência de resposta à terapêutica tão cedo como seis semanas após o primeiro ciclo da quimioterapia, onde a captação do contraste é reduzida mesmo antes que alguma mudança no tamanho do tumor possa ser detectada<sup>60</sup>. No entanto, tem sido demonstrado em vários estudos que a exactidão da ressonância magnética varia com o grau da resposta à quimioterapia<sup>59-67</sup>. Esta técnica de imagem parece ser altamente exacta na identificação de cânceres que não respondem à quimioterapia e naqueles com uma resposta parcial à quimioterapia, onde o tamanho do tumor predito pela ressonância magnética

correlaciona-se mais rigorosamente com o encontrado na cirurgia. Nestas doentes a captação do contraste tende a aumentar ou a diminuir apenas levemente, respectivamente, durante a quimioterapia. Nas que respondem à quimioterapia, a captação do contraste diminui durante a quimioterapia. Todavia, a ressonância magnética tende a subestimar o tamanho dos tumores que respondem bem ao tratamento. Nalguns casos, a ressonância magnética após o tratamento não demonstra captação do contraste pelo tumor residual embora resquícios deste sejam encontrados na excisão cirúrgica. A falta de captação do contraste mesmo na presença de tumor residual invasivo é provavelmente secundário à diminuição da vascularização e permeabilidade vascular do tumor induzidas pela quimioterapia. Nalguns casos, poderão existir múltiplos focos de doença intraductal que podem ser demasiado pequenos ou fracamente contrastados para serem visualizados na ressonância magnética. Também tem sido demonstrado que a subestimação do tumor residual pela ressonância magnética varia com o agente quimioterápico<sup>66</sup>. Também tem havido relatos de sobrestimação da resposta do tumor na ressonância magnética que podem ser secundários a mudanças reactivas dentro do tumor induzidas pela quimioterapia<sup>67</sup>.

A observação da resposta precoce durante a quimioterapia é importante pois além de ser a única medida que justifica a aplicação da quimioterapia, é a única avaliação da resposta à terapêutica que permite uma mudança no regime quimioterápico antes da sua conclusão, tendo emergido como uma das mais importantes indicações para a realização da ressonância magnética da mama. Para obter mais e maior grau de evidência para esta indicação, o ACRIN está a patrocinar um estudo clínico prospectivo multi-institucional (ACRIN 6657) para avaliar o papel da ressonância magnética para prever a resposta à quimioterapia.

Após a quimioterapia neoadjuvante, a ressonância magnética é então usada para avaliar a doença residual.

Também tem sido mostrado que uma imagem de ressonância magnética do tumor antes da quimioterapia pode ser útil em prever a elegibilidade para a terapêutica conservadora da mama<sup>68</sup>. Tumores que são bem circunscritos na imagem de ressonância magnética inicial sofrem uma redução do tumor mais circunferencial em resposta à quimioterapia neoadjuvante, comparado com os que possuem uma imagem mais difusa, e deste modo têm mais probabilidade de serem elegíveis para a terapia conservadora da mama.

Apesar das suas limitações, a ressonância magnética parece, até ao momento, ser o método de imagem mais preciso para avaliar a resposta ou a falta desta à quimioterapia. No entanto, o potencial da ressonância magnética para sobrestimar a resposta do tumor deve ser considerado aquando da delimitação definitiva do plano cirúrgico após o fim do tratamento.

#### **AVALIAÇÃO DE DOENTES COM METÁSTASES AXILARES DE TUMOR PRIMÁRIO OCULTO**

A apresentação do cancro da mama com metástases axilares de tumor primário oculto é rara e representa menos de 1% de todos os cânceres da mama<sup>69,70</sup>. Embora as metástases axilares de tumor primário oculto em mulheres sejam frequentemente provenientes da mama ipsilateral, a capacidade do exame físico e da mamografia para identificar o cancro primário da mama neste contexto clínico tem sido frustrante, com taxas relatadas entre os 0% e os 56%. Em contraste, a ressonância magnética têm demonstrado elevada sensibilidade na detecção de um cancro da mama primário ipsilateral<sup>71-73</sup> nestas doentes. Na revisão de seis estudos, a sensibilidade global da ressonância magnética foi de 94% com uma especificidade de 94% a 100% e um valor preditivo positivo de 90%<sup>73</sup>.

Devido ao facto desta ser uma apresentação clínica incomum de cancro da mama, os estudos acerca deste assunto incluem um número relativamente pequeno de doentes. Em 7 estudos publicados, foi estudado um total 174 mulheres com esta apresentação clínica da doença e um exame físico e mamografia da mama normais<sup>72,74-79</sup>. Globalmente, a ressonância magnética identificou cancro da mama primário oculto em 106 (61%) das participantes nestes estudos.

Os resultados destes estudos suportam o uso da ressonância magnética na prática clínica como o meio de imagem de escolha neste contexto clínico de adenopatia axilar maligna e local desconhecido do tumor primário. Nesta população de doentes, a ressonância magnética oferece a possibilidade de detecção do cancro da mama bem como de estadiamento, que pode ser usado para guiar o plano de tratamento.

#### **ESTUDO DE ACHADOS INCONCLUSIVOS NA MAMOGRAFIA, ECOGRAFIA E EXAME FÍSICO**

O uso da ressonância magnética da mama no caso de uma mamografia difícil de interpretar com achados inconclusivos é provavelmente a indicação mais antiga para a qual a imagem de ressonância magnética da mama foi sugerida<sup>80-82</sup>. Contudo, a evidência científica relativamente à eficácia com que a ressonância magnética da mama consegue ajudar na resolução de problemas relativos a achados inconclusivos quer na mamografia quer no exame físico ou na ecografia é relativamente fraca, e o seu uso para este fim permanece controverso.

Existem escassos dados publicados, largamente grotescos, que suportam o uso da ressonância magnética da mama para resolver achados inconclusivos por outro método de avaliação. Em geral, um achado na imagem que é inconclusivo ou equívoco deve ser tratado como suspeito e deve ser submetido a uma

biópsia. A biópsia percutânea guiada por mamografia, por ecografia ou por palpação é relativamente segura, econômica e extensamente disponível. Assim, a biópsia percutânea guiada pelo método pelo qual o achado foi detectado deveria ser tipicamente efectuada, proporcionando um diagnóstico definitivo.

Para ser uma adição eficiente no estudo de um achado equívoco, o valor preditivo negativo da ressonância magnética da mama deveria ser suficientemente elevado para definitivamente indicar a falta de necessidade de uma biópsia. Não têm sido demonstrados valores preditivos negativos suficientemente elevados nos estudos relevantes sobre a ressonância magnética como uma ferramenta para resolver achados inconclusivos. Por exemplo, num estudo multicêntrico publicado há relativamente pouco tempo<sup>83</sup>, o valor preditivo negativo global da ressonância magnética da mama foi de 85,4%. Este valor não é suficientemente elevado para evitar o recurso à biópsia de achados suspeitos na imagem convencional ou no exame físico baseado na ausência de suspeita através da ressonância magnética.

Um cenário clínico típico no qual o valor preditivo negativo da ressonância magnética da mama é insuficiente envolve a mulher com calcificações mamográficas suspeitas na mamografia. A sensibilidade da ressonância magnética da mama para demonstrar carcinoma ductal *in situ* que exhibe calcificações na mamografia é apenas de 85%. No entanto, a ressonância magnética é útil como complemento da mamografia para o diagnóstico do carcinoma ductal *in situ* pois ajuda a demonstrar ou a excluir carcinoma invasivo subjacente, que pode ser realizado com elevado grau de confiança devido ao elevado valor preditivo negativo para carcinoma invasivo, e/ou demonstrar a extensão de um (possível) carcinoma *in situ*.

Todavia, existem algumas situações clínicas ou constelações específicas de achados nas

imagens convencionais nas quais o valor preditivo negativo da ressonância magnética da mama é elevado o suficiente para ser usado como resolução do problema. Em doentes seguidos depois de uma cirurgia conservadora da mama, pode ser difícil (ou mesmo impossível) distinguir o desenvolvimento da cicatriz de uma recorrência do tumor<sup>80,82</sup>. Nesta situação a imagem de ressonância magnética possui um valor preditivo negativo e um valor preditivo positivo elevados para a recorrência do tumor, e estes valores preditivos excelentes podem ser alcançados mesmo por profissionais com experiência limitada na interpretação deste tipo de imagem.

Outros quatro cenários clínicos candidatos à ressonância magnética são o diagnóstico diferencial de quistos colapsados, proteináceos ou complicados *versus* tumores sólidos, particularmente em portadoras jovens da mutação *BRCA1*<sup>9,34,84,85</sup>; o diagnóstico diferencial de assimetrias focais ou globais na mamografia sem calcificações suspeitas (exemplo, involução assimétrica *versus* carcinoma lobular invasivo); o seguimento de uma anormalidade mamográfica que está representada em apenas uma incidência; a doente com múltiplas massas redondas regulares que são equívocas na mamografia e na ecografia (diagnóstico diferencial de fibroadenoma esclerótico múltiplo *versus* cancro da mama).

---

## CONCLUSÃO

---

Os resultados das investigações clínicas têm demonstrado, até agora, que a ressonância magnética da mama pode oferecer informação clinicamente importante que não pode ser obtida com métodos convencionais de imagem. A ressonância magnética tem demonstrado uma sensibilidade muito elevada sendo inclusive capaz de detectar carcinomas da mama invasivos e não invasivos que são mamograficamente, ecograficamente e

clínicamente ocultos, oferecendo potencial para melhorar a detecção do câncer em ambos os cenários de diagnóstico e rastreamento.

No entanto, questões que rodeiam as indicações clínicas permanecem. Para doentes que se apresentam com metástases axilares de tumor primário oculto, doentes com câncer localmente avançado submetidas a quimioterapia neoadjuvante, e para o rastreamento de mulheres de alto risco para câncer da mama, a ressonância magnética parece ser clinicamente indicada como técnica adjunta da mamografia. No que diz respeito a doentes com diagnóstico recente de câncer da mama, a ressonância magnética parece ser o método de imagem mais preciso para determinar a extensão da doença e multifocalidade na mama ipsilateral e na detecção de tumor maligno contralateral simultâneo. No entanto, quais as doentes neste contexto clínico que devem ser submetidas à ressonância magnética e como é que os achados encontrados na imagem de ressonância magnética devem ser incorporados no tratamento dessas doentes não são claros.

Em termos de rastreamento do câncer da mama, a possibilidade de usar a ressonância magnética da mama para o rastreamento do câncer da mama

em populações de alto risco (>20-25%) está demonstrada, existindo atualmente *guidelines* publicadas pela ACS nesse sentido. O que não está claro, contudo, é que outras mulheres de risco aumentado devem ser ou não rastreadas com ressonância magnética juntamente com a mamografia.

Além disso, questões acerca do custo, disponibilidade e padronização da técnica, por exemplo, precisam ser tratadas.

Muito se aprendeu, até agora, acerca da ressonância magnética da mama como um método para detectar, diagnosticar, e estadiar o câncer da mama. A investigação clínica tem mostrado que a ressonância magnética tem um enorme potencial para estudar por imagem a mama. Todavia ainda há mais a ser investigado e compreendido. Um esforço científico suplementar é crucial para otimizar o desempenho e a aplicação da ressonância magnética da mama. São também necessários mais estudos relativamente ao uso da ressonância magnética da mama no que diz respeito ao custo-benefício e aos resultados clínicos a longo prazo tais como a influência na taxa de recorrência, na sobrevivência e na taxa de mortalidade.

---

## REFERÊNCIAS

---

1. GLOBOCAN 2002. Disponível em <http://www-dep.iarc.fr>. Acesso 17 Março, 2009.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. Disponível em <http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf>. Acesso 17 Março, 2009.
3. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition – summary document. *Annals of Oncology* 2008; 19:614-622.
4. Ries I, Harkins D, Krapcho M, et al, eds. SEER cancer statistics review, 1975-2003. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006.
5. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784-1792.
6. Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724-1731.
7. Mansfield P, Morris PG, Ordidge R, et al. Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). *Br J Radiol* 1979;52:242-243.
8. American College of Radiology BI-RADS – Magnetic Resonance Imaging. ACR Breast Imaging Reporting and Data System. Breast Imaging Atlas. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
9. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, et al. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;63:53-60.
10. Podo F, Sardaneli F, Canese R, et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002;21:115-124.
11. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, et al. MRI of occult breast carcinoma in high-risk population. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181:619-626.
12. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a

- familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* 2004;351:427-437.
13. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA.* 2004;292:1317-1325.
  14. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:8469-8476.
  15. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance. *Cancer.* 2005;103:1898-1905.
  16. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. 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;365:1769-1778.
  17. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, et al. Cancer yield of mammography, MRI, and ultrasound in high risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology.* 2007;244:381-388.
  18. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology.* 2007;242:698-715.
  19. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:75-89.
  20. John W, Gorehad MD, Elizabeth B, et al. Screening for Recurrences in Patients Treated with Breast-Conserving Surgery: Is there a Role for MRI? *Ann Surg Oncol* 2008;15:1703-1709.
  21. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, et al. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:901-910.
  22. Esserman L, Wolverton D, Hylton N. Magnetic resonance imaging for primary breast cancer management: current role and new applications. *Endocr Relat Cancer.* 2002;9:141-153.
  23. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001;345:1378-1387.
  24. Fisher B, Redmond C. Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;(11):7-13.
  25. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-1232.
  26. Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 2004;14:1725-1731.
  27. Harris JR. Radiation therapy for invasive breast cancer: not just for local control. *J Clin Oncol.* 2005;23:1607-1608.
  28. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:115-121.
  29. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18:1220-1229.
  30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366:2087-2106.
  31. Harms SE, Flaming DP, Hesley KL, et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology.* 1993;187:493-501.
  32. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology.* 1995;196:115-122.
  33. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169:417-424.
  34. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology.* 1999;213:881-888.
  35. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer.* 2003;98:468-473.
  36. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, et al. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:501-507.
  37. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. MRI detection of distinct incidental cancer in women with primary breast cancer studied in IBMC 6883. *J Surg Oncol.* 2005;92:32-38.
  38. Tan JE, Orel SG, Schnall MD, et al. Role of magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging-guided surgery in the evaluation of patients with early-stage breast cancer for breast conservation treatment. *Am J Clin Oncol.* 1999;22:414-418.
  39. Tillman GF, Orel SG, Schnall MD, et al. Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:3413-3423.
  40. Berg WA, Gutierrez L, Ness-Aiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology.* 2004;233:830-849.
  41. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1985;56:979-990.
  42. Schwartz GF, Patchesfsky AS, Feig SA, etc al. Multicentricity of non-palpable breast cancer. *Cancer.* 1980;191:8-12.
  43. Kim do Y, Moon WK, Cho N, et al. MRI of the breast for the detection and assessment of the size of ductal carcinoma in situ. *Korean J Radiol.* 2007;8:32-39.
  44. Morrow M, Freedman G. A clinical oncology perspective on the use of breast MR. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006;14(3):363-378, vi.
  45. Morrow M. Magnetic resonance imaging in the breast cancer patient: curb your enthusiasm. *J Clin Oncol.* 2008;26:352-353.
  46. Rieber A, Merkle E, Bohm W, et al. MRI of histologically confirmed mammary carcinoma: clinical relevance of diagnostic procedures for detection of multifocal or

- contralateral secondary carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21:773-779.
47. Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, et al. Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *Breast J.* 2002;8:145-148.
  48. Liberman L, Morris EA, Kim CM, et al. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:333-341.
  49. Lee SG, Orel SG, Woo IJ, et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology.* 2003;226:773-778.
  50. Viehweg P, Rotter K, Laniado M, et al. MR imaging of the contralateral breast in patients after breast-conserving therapy. *Eur Radiol.* 2004;14:402-408.
  51. Pediconi F, Catalano C, Roselli A, et al. Contrast-enhanced MR mammography for evaluation of the contralateral breast in patients with diagnosed unilateral breast cancer or high-risk lesions. *Radiology.* 2007;243:670-680.
  52. Lehman CD, Blume JD, Thickman D, et al. Added cancer yield of MRI in screening the contralateral breast of women recently diagnosed with breast cancer: results from the International Breast Magnetic Resonance Consortium (IBMC) trial. *J Surg Oncol.* 2005;92:9-15; discussion 15-16.
  53. 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.* 2007;356:1295-1303.
  54. Kaufman M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol.* 2003;21:2600-2608.
  55. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2004;14:1371-1379.
  56. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, et al. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:1275-1282.
  57. Yeh E, Slanetz P, Kopans D. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:868-877.
  58. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 2006;243(2):257-264.
  59. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, et al. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR.* 2002;179:1193-1199.
  60. Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, et al. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2002;12:1711-1719.
  61. Cheung YC, Chen SC, Su MY, et al. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;78:51-58.
  62. Belli P, Romani M, Costantini M, et al. Role of magnetic resonance imaging in the pre and postchemotherapy evaluation in locally advanced breast carcinoma. *Rays.* 2002;27:279-290.
  63. Bollet MA, Thibault F, Bouillon K, et al. Role of dynamic magnetic resonance imaging in the evaluation of tumor response to preoperative concurrent radiochemotherapy for large breast cancers: A prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 2007;69:13-18.
  64. Segara D, Krop IE, Garber JE, et al. Does MRI predict pathologic tumor response in women with breast cancer undergoing preoperative chemotherapy? *J Surg Oncol.* 2007;96:474-480.
  65. Wasser K, Sinn HP, Fink C, et al. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histologic regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2003;13:1213-1223.
  66. Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiro C, et al. Contrast enhance magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based chemotherapy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:1069-1076.
  67. Kwong MS, Chung GG, Horwath LJ, et al. Postchemotherapy MRI overestimates residual disease compared with histopathology in responders to neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer J.* 2006;12:212-221.
  68. Gomez R, Hylton N, Madhavan S, et al. Preliminary results from I-SPY trial: tumor patterns on pre-treatment MRI predict breast conservation therapy eligibility. In: Abstract #2024 San Antonio breast cancer symposium, San Antonio, TX, 2007
  69. Solin LJ: Special considerations, in Fowble B, Goodman RL, Glick JH, et al (eds). *Breast Cancer Treatment: A Comprehensive Guide to Management.* St Louis, MO, Mosby Yearbook, 1991, pp 523-528.
  70. Tench DW, Page DL. The unknown primary presenting with axillary lymphadenopathy. In: Bland KI, Copeland EM, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 1998:1447-1452.
  71. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, et al. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology.* 1997;205:437-440.
  72. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, et al. Breast MRI imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology.* 1999;212:543-549.
  73. Van Goethem M, Tjalma W, Schelfout I, et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer. *EJSO.* 2006;32:901-910.
  74. Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, et al. Breast MRI in the evaluation of patients with occult primary breast carcinoma. *Breast J.* 1999;5:230-234.
  75. Henry-Tillman RS, Harms SE, Westbrook KC, et al. Role of breast magnetic resonance imaging in determining breast as a source of unknown metastatic lymphadenopathy. *Am J Surg.* 1999;178:496-500.
  76. Obdeijn IM, Brouwers-Kuyper EM, Tilanus-Linthorst MM, et al. MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:1079-1084.
  77. Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:411-415.
  78. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:1045-1053.
  79. Ko EY, Han BK, Shin JH, et al. Breast MRI for evaluating patients with metastatic axillary lymph node and initially negative mammography and sonography. *Korean J Radiol.* 2007;8:382-389.

80. Ileywang-Köbrunner SII, Schlegel A, Beck B, et al. Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. *J Comput Assist Tomogr.* 1993;17(6):891-900.
81. Gilles R, Guinebretiere JM, Shapeero LG, et al. Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: preliminary results in 26 patients. *Radiology* 1993;188(2):473-478.
82. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA—preliminary observations. *Radiology* 1989;170:681-686.
83. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. MR imaging prior to breast biopsy: results of the International Breast Magnetic Resonance Consortium (IBMC) trial. *JAMA* 2004;292:2735-2742.
84. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3524-3531.
85. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, 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;102:91-95.