

EDUARDO DE FARIA CASTRO FLEURY

**PROPOSTA DE CLASSIFICAÇÃO DE NÓDULOS MAMÁRIOS
BASEADA EM NOVA SISTEMATIZAÇÃO DA SONOELASTOGRAFIA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São
Paulo para obtenção do título de Doutor em Medicina

São Paulo

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

EDUARDO DE FARIA CASTRO FLEURY

**PROPOSTA DE CLASSIFICAÇÃO DE NÓDULOS MAMÁRIOS
BASEADA EM NOVA SISTEMATIZAÇÃO DA SONOELASTOGRAFIA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São
Paulo para obtenção do título de Doutor em Medicina

Área de Concentração: Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Piato

Co-orientador: Prof. Dr. Décio Roveda Junior

São Paulo

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Fleury, Eduardo de Faria Castro

Proposta de classificação de nódulos mamários baseada em nova sistematização da sonoelastografia./ Eduardo de Faria Castro Fleury. São Paulo, 2009.

Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Medicina.

Área de Concentração: Tocoginecologia

Orientador: Sebastião Piato

Co-Orientador: Décio Roveda Júnior

1. Neoplasias da mama 2. Carcinoma 3. Ultra-sonografia/métodos
4. Diagnóstico por imagem

BC-FCMSCSP/33-09



*“A descoberta é ver o que muitos viram e
pensar no que ninguém pensou.”*

Szent-Gyorgyi

Dedico esta obra a minha família, meu alicerce:

À minha esposa Diana, pelo companheirismo e amor incondicionais.

Aos meus pais José Carlos e Beatriz, pelas oportunidades oferecidas, carinho, dedicação e educação. Sem eles nada seria possível.

Aos meus irmãos Mariana e Fernando, pela admiração que tenho por eles.

*Ao meu orientador Prof. Dr. Sebastião Piato,
por acreditar e incentivar a realização desta
pesquisa.*

*Ao meu Co-Orientador, Prof. Dr. Décio Roveda Junior,
meu amigo, à quem devo minha carreira acadêmica.*

*A Vida, que me proporcionou este momento
especial.*

À Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, na pessoa do Provedor Dr. Kalil Rocha Abdalla, que me acolheu desde o período da Residência Médica.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, na pessoa do Diretor Prof. Dr. Ernani Geraldo Rolim, por oferecer a oportunidade do curso de pós-graduação.

À Faculdade de Medicina do ABC, na pessoa do Diretor Prof. Dr. Milton Borreli, pela minha iniciação na carreira acadêmica.

Ao Serviço de Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, minha segunda casa, englobando todos os residentes e assistentes.

À Coordenação do curso de Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, na pessoa do Prof. Dr. Antonio Pedro Flores Auge, pelo apoio.

À Secretaria da Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, na pessoa de Priscille Foster, pela paciência dispensada.

Ao Serviço de Mastologia da Santa Casa de São Paulo, representado pelo coordenador Prof. Dr. Vilmar Marques de Oliveira, pela parceria nestes anos.

Ao Dr. Salvador Abílio, por acreditar e apostar no meu potencial, a quem sou eternamente grato.

Ao CTC-Gênese e seus funcionários, pelo acolhimento à minha pesquisa, em especial a Mônica e Ilka.

Ao laboratório Locus, representado pela Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Assunção Queiroz, pela análise das biópsias e pela confiança depositada.

A Edson Lopes e Marcos Mesquita, que viabilizaram a utilização do *software* utilizado neste trabalho

À Ultrasonix, na pessoa do presidente Laurent Pelissier, pelo suporte técnico dispensado para a pesquisa.

Ao Dr. Carlos Alberto Pecci Ferreira, pelos ensinamentos, conselhos e amizade.

Ao Prof. Dr. Antonio José da Rocha, chefe dos residentes de Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de São Paulo, que sempre incentiva a atuação acadêmica.

Aos meus sócios da Tecnoimagem Rui Castelo Branco Pinheiro, Rene Keizo Arikawa e Marcelo Jorge de Castro Racy e aqueles da BHF, Myrna Cobos Barco e Cristina Mieko Homa, pela amizade nestes anos.

Ao Prof. Dr. Marcelo Toledo, uma pessoa especial, *in memoriam*.

À secretária do centro de estudos do Serviço de Diagnóstico por Imagem, Adriana Maciel, por todos estes anos de dedicação.

Ao meu avô materno Dr. Jonas de Faria Castro, pelo legado da medicina e sua formação acadêmica.

Ao meu avô paterno Olavo Fleury, que dispensa comentários.

Aos meus sogros Isu e Sara, pelo incentivo, respeito e admiração.

A toda a minha família, a que tenho orgulho de fazer parte, meus avós, tios e primos, representadas pelos meus avôs Olavo e Lourdes, e Jonas e Gisela.

A todos os meus amigos, representados por André, Marcelo, Pawell, Ian, Mario, Victor e Ricardo, que vibram com cada vitória alcançada, apesar da minha ausência no período da pesquisa.

A todas as pacientes envolvidas na pesquisa, o motivo de nossa existência.

Sumário

1. JUSTIFICATIVA.....	1
2. ARTIGO 1. Proposta de Sistematização do Estudo Elastográfico de Lesões Mamárias pela Ultrassonografia.....	6
3. ARTIGO 2. New Elastographic Classification During and After Compression in the Evaluation of Breast Lesion.....	12
4. ARTIGO 3. Elastography: Theory into Clinical Practice.....	21
5. ARTIGO 4. Apresentação das Lesões Mamárias Císticas à Ultrassonografia Utilizando a Elastografia.....	25
6. ARTIGO 5. Appearance of Breast Masses on Sonoelastography with Special Focus on the Diagnosis of Fibroadenoma.....	32
7. CONCLUSÕES.....	43
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
9. ANEXOS.....	47

1. JUSTIFICATIVA

A ultra-sonografia vem desempenhando importante papel no diagnóstico de lesões mamárias. Nas últimas duas décadas houve notável evolução tecnológica em relação a esse procedimento, com o advento de tecnologia digital e de sondas ultra-sonográficas de alta frequência. As mesmas têm favorecido o emprego de exames ultra-sonográficos de forma rotineira para o estudo das mamas (Kaplan, 2001; Gokalp et al., 2008).

Contudo, as principais limitações observadas em relação à ultra-sonografia consistem na baixa especificidade da mesma e no seu baixo valor preditivo positivo, principalmente para o estudo de lesões com características indeterminadas, geralmente classificadas como Bi-Rads categoria 3 ao exame. Tal fato dificulta a introdução desse método de imagem nos programas de rastreamento do câncer de mama (Graf et al., 2007; Burnside et al., 2007). As principais hipóteses diagnósticas diferenciais encontradas nesta categoria são: fibroadenoma, cisto com conteúdo espesso e carcinoma com apresentação atípica (Graf et al., 2007).

Neste contexto, estudos vêm sendo realizados acerca da utilização de métodos que complementem a ultra-sonografia, no sentido de possibilitar a classificação dos referidos nódulos como de natureza benigna, provavelmente benigna ou suspeita para malignidade. Dentre os mesmos, existem evidências de que a elastografia constitui-se em técnica bastante promissora (Ophir et al., 1991; Itoh et al., 2006; Burnside et al., 2007; Scapperotta et al., 2008).

A elastografia foi descrita pioneiramente por Ophir et al., no ano de 1991. A técnica de aquisição de imagens utilizada para o estudo elastográfico consiste em três passos. No primeiro deles são obtidas imagens do tecido a ser estudado, exercendo-se leves compressões, durante as quais são anotadas linhas de radiofrequência (RF) na área de interesse. Quanto ao passo 2, procura-se avaliar o deslocamento estimado entre cada duas linhas dos dados de RF. Finalmente, no terceiro passo avalia-se o valor de deformação para cada ponto da área de interesse, baseando-se na deformação dos dados de RF.

Cada pixel na imagem elastográfica varia conforme amplo espectro de cores (de 1 a 256), conforme a magnitude da deformação. A escala varia de vermelho – para componentes com grande deformação –, a azul, – para os que não apresentam deformação significativa. Já a cor verde corresponde a lesões intermediárias. As imagens obtidas pelo estudo elastográfico são superpostas sobre as imagens obtidas pela ultrassonografia convencional.

Atualmente, existem duas principais linhas de pesquisa no que se refere à metodologia para determinar sua aplicabilidade clínica. Uma delas baseia-se na avaliação

das dimensões do nódulo, antes e após compressões exercidas sobre a área de interesse. Neste método utiliza-se *software* que torna as lesões macias mais claras e as rígidas mais escuras, o que faz com que as malignas fiquem mais evidentes do que as benignas (Regner et al., 2006; Burnside et al., 2007).

A outra linha de pesquisa é baseada em outro *software*, que aplica espectro de diferentes cores aos tecidos, conforme a sua rigidez, variando de vermelho para tecidos macios, verde para os intermediários e azul escuro para os rígidos (Itoh et al., 2006; Scapperotta et al., 2008; Tohno et al., 2008).

Não há consenso na literatura quanto à melhor técnica a ser utilizada na prática da elastografia e tampouco quanto à classificação para sua aplicação clínica. Tais fatos são responsáveis pelos principais questionamentos do método, que consistem na falta de sistematização quanto à maneira de realizar a compressão e quanto à variação interpretativa inter-observadores (Regner et al., 2006).

Os resultados obtidos com a utilização das referidas técnicas têm evidenciado que as mesmas apresentam limitações em relação ao estudo de lesões maiores que 2 cm, o que leva a restringir sua aplicabilidade clínica a casos selecionados (Scapperotta et al., 2008).

Os trabalhos por nós realizados seguem linha de pesquisa que teve como objetivo estabelecer nova sistematização, no que se refere à técnica de exame e nova classificação das imagens elastográficas obtidas, visando reduzir a variação inter-observadores e facilitar a reprodutibilidade do método.

Por meio da nova técnica proposta observamos que, no período de descompressão espontânea do parênquima, a forma pela qual a força de compressão foi realizada exerceu menor influência no resultado do estudo. Verificamos, igualmente, que as imagens obtidas no período de descompressão permitiram melhor análise das lesões encontradas, quando comparadas com aquelas obtidas no período de compressão.

Elaboramos quatro escores elastográficos, visando classificação simplificada. O escore 1 é dado às lesões que apresentam o mesmo espectro de cores do tecido mamário periférico durante o estudo. As lesões que após a descompressão apresentam variação de cor para mais macia abrangendo mais que 50% da amplitude do nódulo, quando comparada com a imagem durante a compressão, enquadram-se no escore 2. Já o escore 3 é conferido às lesões que, após a descompressão, apresentam variação de cor em menos de 50% da área do nódulo (entre 10% e 50%). Por fim, no escore 4 encontram-se as lesões que não apresentam variação significativa na cor durante a compressão e após a descompressão do parênquima, permanecendo azul nas duas imagens. Os escores 1 e 2 correspondem a

lesões provavelmente benignas, o escore 3 a lesões indeterminadas e o escore 4 a lesões suspeitas de malignidade.

Utilizando a referida classificação estabelecemos correlação entre os achados obtidos pela elastografia e os resultados anatomopatológicos, incluindo as dimensões dos nódulos e o exame histológico. Foram determinados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia diagnóstica. Foi ainda comparada a acurácia diagnóstica da elastografia com a da ultra-sonografia convencional.

Os nossos trabalhos publicados e ora apresentados seguem linha de pesquisa que abrange a sistematização do estudo elastográfico, a correlação dos escores com o resultado histológico e a aplicação do método, especialmente para a avaliação de nódulos indeterminados, isto é, o cisto de conteúdo espesso e o fibroadenoma. Todos os trabalhos fazem parte do projeto de pesquisa número 274/07: “Proposta de classificação de nódulos mamários através de ultrassonografia utilizando a elastografia”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, em 11/7/2007 (anexo 1). Inclui o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2), aprovado na mesma data. O protocolo utilizado para a pesquisa é exposto no anexo 3.

O artigo 1, Proposta de Sistematização do Estudo Elastográfico de Lesões Mamárias pela Ultrassonografia propõe sistematização do estudo deste método de imagem, desde a preparação da paciente até a sua documentação, visando melhorar a sua reprodutibilidade.

O artigo 2, New Elastographic Classification During and After Compression in the Evaluation of Breast Lesion demonstra a correlação dos escores propostos com o resultado histológico das lesões mamárias, além de avaliar a variação inter-observadores e a acurácia diagnóstica do método.

No artigo 3, Elastography: Theory into Clinical Practice, que consiste em Carta ao Editor, é exposta a aplicabilidade clínica da elastografia no estudo de lesões mamárias, enfatizando-se que a mesma pode contribuir para a redução de custos no diagnóstico de nódulos mamários.

No artigo 4, Apresentação das Lesões Mamárias Císticas à Ultrassonografia Utilizando a Elastografia é feita a análise de como se apresentam as lesões císticas à elastografia e é discutida a aplicabilidade clínica do método, tendo em vista que estas formas de lesões correspondem a um dos principais diferenciais de nódulos indeterminados.

Por fim, no artigo 5, Appearance of Breast Masses on Sonoelastography with Special Focus on the Diagnosis of Fibroadenoma é feita a comparação entre as diferentes formas de

apresentação do fibroadenoma, conforme a classificação elastográfica proposta. Avalia ainda se há maior influência do tipo histológico da lesão ou das suas dimensões sobre os escores. Conclui que a elastografia pode ser utilizada como método auxiliar no estudo das lesões e que pode estabelecer diferentes formas de acompanhamento das mesmas.

Artigo 1:

PROPOSTA DE SISTEMATIZAÇÃO DO ESTUDO
ELASTOGRÁFICO DE LESÕES MAMÁRIAS PELA
ELASTOGRAFIA

PROPOSTA DE SISTEMATIZAÇÃO DO ESTUDO ELASTOGRÁFICO DE LESÕES MAMÁRIAS PELA ULTRASSONOGRAFIA

EDUARDO DE FARIA CASTRO FLEURY*¹, JOSE CARLOS VENDRAMINI FLEURY², VILMAR MARQUES DE OLIVEIRA³, JOSE FRANCISCO RINALDI⁴, SEBASTIAO PIATO⁵, DECIO ROVEDA JUNIOR⁶

Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, S. Paulo, SP

RESUMO

OBJETIVO. Propor uma sistematização do estudo elastográfico para emprego na rotina ultrassonográfica.

MÉTODOS. Avaliação de 308 pacientes encaminhadas ao serviço de intervenção mamária do CTC-Genese no período de 1 de maio de 2007 a 1 de março de 2008 para a realização de biópsia mamária percutânea. Antes da realização da biópsia percutânea foi realizado o estudo ultrassonográfico e a elastografia. As lesões foram primeiramente analisadas e classificadas conforme o léxico Bi-Rads pelo ultrassom convencional (modo B). Posteriormente, a elastografia foi realizada e analisada conforme sistematização proposta pelos autores, por meio das imagens obtidas durante a compressão e após a descompressão da área de interesse. As lesões foram classificadas conforme escores criados pelos autores: os escores 1 e 2 foram considerados benignos, o escore 3 como provavelmente benigno e o 4 como suspeito para malignidade. Foram comparados os resultados obtidos entre os dois métodos com os resultados histológicos utilizando as áreas dentro das curvas ROC (curvas operadores dependentes).

RESULTADOS. A área dentro da curva para a elastografia foi de 0.952 com intervalo de confiança entre 0.910 e 0.966, erro de 0.023, e de 0.867 com intervalo de confiança entre 0.823 e 0.903, erro de 0.0333, para o ultrassom. Quando comparadas as áreas observou-se diferença entre as curvas de 0.026, estatisticamente significativa.

CONCLUSÃO. Este trabalho apresenta uma sistematização do estudo elastográfico utilizando as informações obtidas durante a compressão e após a descompressão da amostra ultrassonográfica, demonstrando que a elastografia pode incrementar a avaliação do risco de malignidade para lesões caracterizadas pelo ultrassom.

UNITERMOS: Diagnóstico. Ultrassom. Mama. Elasticidade. Neoplasias da mama.

*Correspondência:

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
Alameda Ministro Rocha Azevedo, 1368, ap.52
São Paulo - SP
CEP 01410-002
edufleury@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A elastografia ultrassonográfica consiste de um software acoplado ao aparelho de ultrassom convencional que permite a avaliação dos diferentes tecidos presentes em uma amostra ultrassonográfica conforme a variação de sua compressibilidade^{1,2}. Parte do princípio de que as lesões benignas são mais compressíveis do que as malignas na maioria das vezes e que este dado pode auxiliar para os diferentes diagnósticos de patologias clínicas, especialmente na mama por ser um órgão externo e pela sua consistência elástica^{3,4}.

A técnica foi pioneiramente descrita por Jonathan Ophir et al.⁵ durante a década de 1990. Atualmente existem duas principais linhas de pesquisas

para determinar sua aplicabilidade clínica. Uma baseada na avaliação das dimensões do nódulo antes e após compressões exercidas sobre a área de interesse utilizando um software que toma as lesões macias mais claras e as mais rígidas mais escuras^{6,7}. A outra linha de pesquisa é baseada em um software que aplica diferentes espectros de cores aos tecidos conforme a sua rigidez, variando de vermelho para tecidos macios, verde para tecidos intermediários e azul escuro para tecidos rígidos^{8,9}. Não se observa na literatura consenso quanto a melhor técnica ou classificação para a sua aplicação clínica, que tem como principais limitações a variação interobservadora descrita por alguns estudos e de como deve ser realizada a compressão da amostra durante o exame.

1. Pós-graduando em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa São Paulo - Médico assistente do serviço de Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP
2. Especialista em Diagnóstico por Imagem pelo CBR - Diretor do CTC-Genese, São Paulo, SP
3. Doutor em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Médico segundo assistente na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Professor instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP
4. Doutor em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Primeiro assistente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Professor assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP
5. Doutorado em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Professor titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP
6. Doutor em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Médico primeiro assistente da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Professor instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP

FLEURY EFC ET AL.

Este estudo propõe uma sistematização do exame elastográfico utilizando um software com variação de espectro de cores, com o objetivo de padronizar o exame e minimizar a variação interobservadora.

Princípios físicos

O estudo elastográfico através do ultrassom consiste em uma extensão de uma das mais antigas ferramentas da medicina, a palpação, onde o médico avalia a forma e a rigidez do órgão em interesse^{2,3,5,6}. A imagem elastográfica é gerada a partir da deformação (*strain*) dos tecidos que compõem uma amostra ultrassonográfica, produzindo ecos que são transformados em cores conforme a sua variação elástica, em que o vermelho corresponde a tecidos mais macios, o verde a intermédios e o azul escuro aos mais rígidos^{10,11,12}.

A aplicação da deformação elástica no estudo ultrassonográfico é baseada em duas premissas: de que existem diferenças das propriedades mecânicas dos diversos tecidos componentes da mama e de que as informações obtidas por meio dos ecos formados pela força resultante são suficientes para detectar as diferenças por meio de estímulos mecânicos externos ou internos¹.

As informações adquiridas são semelhantes às obtidas com a palpação manual, porém mais sensíveis e menos subjetivas. Como os tumores malignos geralmente são 5 a 10 vezes mais rígidos que o tecido mamário normal, a sua deformação será menor que a do parênquima mamário periférico, enquanto os tumores benignos tendem a sofrer maior variação elástica por serem mais compressíveis^{5,6}.

Esta deformação promovida na amostra pode ser avaliada e comparada em dois momentos distintos, durante a compressão e após a decompressão (estresse) da área de interesse, em que a deformação (*strain*) resultante é diretamente proporcional ao estresse exercido, ou seja, quando se comprime um objeto ele tende a voltar a sua forma original após a decompressão¹³.

Como a força é resultante ao produto entre a massa e a aceleração, as imagens obtidas após a decompressão sofrem menor influência da forma em que a força é aplicada para o estudo. Isto se deve porque a força resultante é proporcional ao tempo de sua aplicação (aceleração) e é difícil de estabelecer um tempo padronizado para a compressão da amostra, que pode ser influenciado pelo tipo de parênquima e volume da mama⁸. Durante a decompressão utiliza-se apenas a força resultante desta compressão que tende a ser homogênea se aplicada de forma sistematizada^{2,4}.

MÉTODOS

Pacientes

Estudo retrospectivo e prospectivo realizado no serviço de diagnóstico por imagem da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, sendo avaliadas as imagens obtidas de 245 pacientes com idade média de 45 anos (variação entre 24-70 anos) com 308 lesões encaminhadas para a realização de biópsia mamária percutânea ao Centro de Tomografia Computadorizada, CTC- Gênese, no período de 1 de maio de 2007 a 1 de março de 2008. Foram excluídas as primeiras 10 pacientes, cada uma com uma lesão, consideradas como curva de aprendizagem. As demais 235 pacientes apresentaram 298 lesões ao estudo ultrassonográfico.

Foi realizado inicialmente o estudo ultrassonográfico convencional (modo B) das lesões que foram classificadas conforme padronização proposta pelo léxico BI-RADS^{®14}. Após o estudo convencional foi realizado o estudo elastográfico classificando as lesões conforme escores criados pelos autores, seguida pela biópsia percutânea realizada com agulha acoplada a pistola semiautomática de 14G.

Tanto a classificação final do estudo convencional quanto a do estudo elastográfico foram comparadas com o resultado histológico. Foram calculadas sensibilidade, especificidade, acurácia diagnóstica e área dentro da curva ROC para os dois métodos^{15,16}.

Para avaliação da concordância entre os observadores, foi realizado o teste Kappa seguindo os critérios de Landis & Koch com o estudo retrospectivo de 115 nódulos realizado de forma aleatória. Todas as probabilidades de significância (valores de p) apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0,05 considerados estatisticamente significantes. Para o cálculo, foi utilizado o software SAS 9.1.3 (*Statistical Analysis System, Cary, NC, USA*)^{17,18,19}.

Equipamento

O estudo convencional e a elastografia foram realizados por dois radiologistas, com 6 anos e 17 anos de experiência em imagiologia mamária cada, utilizando aparelho Ultrasonix Sonix-SP com sonda multifrequencial de 5 a 14 MHz. Para o estudo da elastografia foi utilizado software especial para o aparelho da Ultrasonix, versão 3.0.2 (Beta1) cujos direitos de utilização experimental para pesquisa foram concedidos ao autor principal durante o período de estudo.

SISTEMATIZAÇÃO DO ESTUDO

Estudo ultrassonográfico convencional

O estudo convencional deve ser precedido de palpação manual e de anamnese detalhada para avaliação global das mamas das pacientes. Deve ser realizado com as pacientes posicionadas em decúbito dorso-horizantal (DDH) para a maior parte das lesões ou em decúbito lateral-obliquo para avaliação das lesões mais externas. O braço homolateral à mama estudada deve estar elevado sobre a cabeça^{7,8,9,20}. Obtém-se imagens da área de interesse pelo modo B por meio de varreduras nos eixos longitudinais e radiais ao mamilo, seguido pelo estudo Doppler colorido, em que se pode avaliar a vascularização dos nódulos seguindo os critérios estabelecidos pelo léxico BI-RADS^{®14}. As medidas dos nódulos devem ser realizadas pelo modo B nos eixos crânio-caudal, látero-lateral e ântero-posterior abrangendo o maior eixo entre as duas margens externas. Para a documentação, deve-se armazenar as imagens do nódulo no quadro em que apresentar o seu maior eixo. O estudo convencional deve durar de 4 a 8 minutos.

Estudo elastográfico

A elastografia deve ser realizada com a paciente na mesma posição do exame convencional e com o transdutor orientado perpendicularmente à área de interesse. Antes de sua execução deve-se realizar compressões seriadas sobre a lesão para certificar o não-deslocamento lateral da mesma. Após ativar a elastografia, deve-se realizar uma compressão manual de forma contínua sobre a mama da paciente na

PROPOSTA DE SISTEMATIZAÇÃO DO ESTUDO ELASTOGRÁFICO DE LESÕES MAMÁRIAS PELA ULTRASSONOGRAFIA

área a ser estudada, perpendicular ao peitoral, até encontrar resistência não forçada do parênquima. Quando encontrada esta resistência deve-se relaxar a mão proporcionando a descompressão espontânea da mama. A área de estudo selecionada deve incluir desde o tecido celular subcutâneo até o músculo peitoral e também a periferia do nódulo por até 0,5cm (Figura 1).

As imagens obtidas devem ser avaliadas em tempo real e por meio do *cinememory*, em que pode-se avaliar de forma retrospectiva o comportamento do nódulo durante a compressão e após a descompressão da amostra. Deve-se armazenar para a documentação fotográfica um quadro do nódulo durante a compressão e outro após a descompressão. Pode-se ainda gravar o filme do estudo elastográfico em mídia digital. O tempo de estudo deve variar entre 30 segundos e dois minutos por nódulo. A documentação deve ser realizada de forma que qualquer profissional apto à realização do exame possa reproduzir os resultados encontrados pelo executor do estudo.

Classificação elastográfica

A classificação elastográfica proposta inclui quatro escores conforme a variação de cor durante a compressão e após a descompressão da área de interesse. O escore 1 é dado às lesões que apresentam o mesmo espectro de cores do tecido mamário periférico durante o estudo. O escore 2 é conferido às lesões que após a descompressão apresentam variação de cor para mais macia abrangendo mais de 50% da amplitude do nódulo quando comparada com a imagem durante a compressão. Já o escore 3 é dado às lesões que após a descompressão apresentam variação de cor em menos de 50% da área do nódulo (entre 10% e 50%). Por fim, no escore 4 encontramos as lesões que não apresentam variação significativa na cor durante a compressão e após a descompressão do parênquima, permanecendo azul nas duas imagens (Figura 2).

RESULTADOS

Os valores preditivos positivos, negativos, sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica dos scores da elastografia obtidos foram os seguintes: 79.25%, 97.10%, 85.71%, 95.51% e 93.88% (VP: 44/298; VN: 236/298; FP: 11/298; FN: 7/298), e para a ultrassonografia de 43.43%, 96.92%, 87.76%, 77.14% e 78.91% (VP: 45/298; VN: 190/298; FP: 57/298; FN: 6/298).

A área dentro da curva para a elastografia foi de 0.952 com intervalo de confiança entre 0.910 e 0.966, erro de 0.023, e de 0.867 com intervalo de confiança entre 0.823 e 0.903, erro de 0.0333 para o ultrassom. Quando comparadas as áreas, observou-se diferença entre as áreas dentro das curvas de 0.026, estatisticamente significativa (Figura 3). Ao nível de significância de 5%, observou-se um grau de concordância quase perfeito entre os observadores (Weighted Kappa = 0.847, erro de 0.047 e $p < 0.0005$).

DISCUSSÃO

Há mais de uma década os métodos de elastografia vêm ganhando atenção para o estudo de tecidos moles por meio do ultrassom com a perspectiva clínica de poder detectar precocemente lesões que determinem alterações patológicas nos tecidos^{1,2,3,4,5}. Pode ser utilizada

Figura 1 - Demonstração esquemática da compressão e descompressão da área de interesse. Nódulo ovoide, circunscrito, nos quadrantes mediais da mama (1a). Aplica-se compressão contínua na área de interesse em direção ao músculo peitoral (1b) até encontrar resistência não forçada, seguida do relaxamento da mão proporcionando a descompressão (1c). Nódulo classificado como escore 3

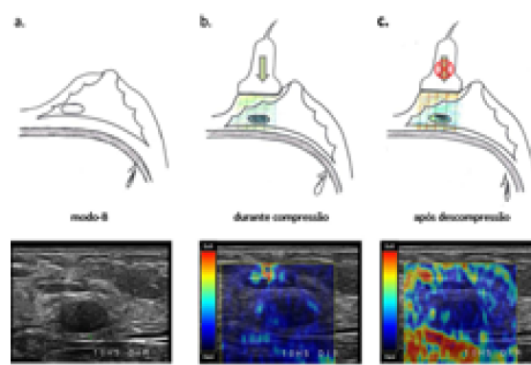
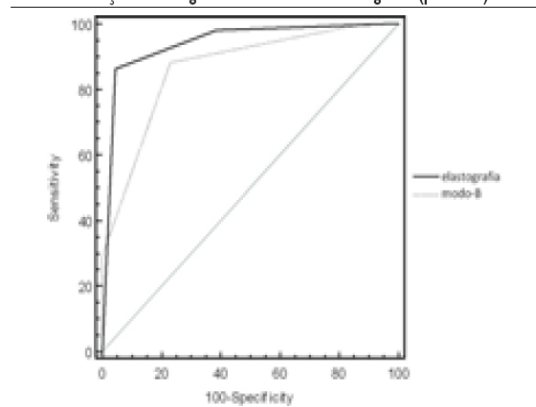


Figura 2 - Classificação proposta dos nódulos mamários durante a compressão e após a descompressão da mama. Escore 1 representa nódulo que tem o mesmo comportamento do tecido mamário periférico. Escore 2 apresenta variação de cor para mais macia ocupando mais de 50% do nódulo após a descompressão. Escore 3 tem variação em menos de 50% do nódulo (10 a 50%). Escore 4 sem variação significativa

	"Score 1"	"Score 2"	"Score 3"	"Score 4"
Compressão				
Descompressão				

Figura 3 - Curvas ROC para a elastografia e modo B. Há incremento para detecção de malignidade utilizando a elastografia ($p=0.026$)



FLEURY EFC ET AL.

Tabela 1- Comparação de estudos clínicos de elastografia mamária descritos na literatura

Estudo	Casos	Observador	Compressão	Acurácia diagnóstica	Classificação
Moon et al.	100	1	0,4-0,6cm	87,0%	Segmentação das imagens por meio do brilho avaliando margem, área, distância e solidez
Giuseppetti et al.	91	2	Gradual	82,4%	Varição de cores para discriminar lesões benignas de malignas (Cinco escores)
Regner et al.	89	5	Gradual	-	Varição da área, diâmetros ântero-posterior e laterais, e suas relações (variação interobservadora)
Ito et al.	111	1	Seriada	88,3%	Varição de cores para discriminar lesões benignas de malignas (Cinco escores semelhantes ao Giuseppetti)
Burnside et al.	98	3	Cíclica em 10% da	90,3%	Persistência das imagens do modo-B durante a elastografia associado a avaliação do ruído (Cinco escores distintos dos anteriores)
Fleury et al.	298	2	Gradual/ Descompressão	94,0%	Varição de cores comparando imagens durante a compressão e após a descompressão por meio de quatro escores

como ferramenta complementar ao estudo ultrassonográfico convencional e contribuir para a orientação da conduta adotada^{6,7,8,9}, principalmente nos nódulos indeterminados.

O estudo pioneiro realizado em 1991 por Ophir et al.⁵ propunha classificar os nódulos segundo a variação elástica, partindo do princípio que lesões benignas eram mais moles enquanto a maioria das malignas eram mais rígidas. A partir de então, vários trabalhos vêm sendo publicados, porém sem apresentar consenso quanto a padronização da técnica ou classificação a ser empregada, a maioria utilizando apenas a comparação de imagens pré e pós a compressão da área de interesse^{6,7,8,9,20} (Tabela 1).

Parece não haver consenso também quanto ao melhor software a ser utilizado. Os estudos que utilizam o software para avaliar a alteração das dimensões dos nódulos durante a compressão baseiam-se na variação do brilho de claro para o escuro, demonstrando que as margens das lesões malignas tendem ficar mais evidentes durante o período de compressão do que nos nódulos benignos, achado provavelmente relacionado a desmoplasia encontrada nos carcinomas^{6,7,20}. Para o estudo utiliza-se a área do nódulo ou as medidas nos maiores eixos antes e durante a compressão. A maioria dos artigos apresenta classificações próprias, algumas mais complexas associando as alterações de brilho nos nódulos com as alterações das medidas obtidas²⁰. Uma das limitações relatadas é a variação interobservadora para determinados observadores e a baixa especificidade para outros⁷.

Já os ensaios utilizando os softwares que aplicam variação do espectro de cores apresentam resultados animadores, porém sem o estudo da variação interobservadora^{8,9}. Não apresentam consenso quanto a melhor técnica para a realização do estudo ou quanto a melhor classificação a ser utilizada. Ito et al.⁸ propõem o estudo por meio de compressões contínuas sobre o parênquima mamário, avaliando as imagens obtidas no período precoce da compressão por acreditar que sofrem menor variação em relação aos outros períodos. Apresentam uma classificação composta por 5 escores sendo os escores 1, 2 e 3 benignos, e os 4 e 5 suspeitos para malignidade baseados em critérios esquemáticos de variação de cor.

Como revisado, não se observa um consenso quanto a melhor forma de aplicação da força de compressão e da sistematização do estudo, tampouco de como deve ser feita a sua documentação. Não há relatos da

valorização das imagens após a descompressão, sendo valorizadas apenas as imagens pré e pós a compressão da área de interesse. Acreditamos que realizando o estudo durante a compressão e após a descompressão, com as compressões realizadas conforme a sistematização proposta, pode-se não só padronizar o estudo como criar parâmetros comparativos entre estes dois momentos. Referente a dificuldade encontrada em quantificar a força a ser aplicada para a compressão do parênquima, acreditamos que possa ser vencida utilizando esta forma de compressão gradual, até encontrar a resistência da mama não forçada, em que há maior valorização do momento de descompressão.

Quanto à avaliação das margens, acreditamos não ser um bom parâmetro para a diferenciação das lesões benignas de malignas, principalmente por não possibilitar uma definição das mesmas durante o exame, já que se trata de um estudo dinâmico o que interfere na sua avaliação. Este pode ser um dos fatores que contribuiu para a variação interobservadora⁷ de estudos anteriores e um fator limitante para a sua documentação e reprodução. Acreditamos que a utilização do software baseado em espectro de cores apresenta maior aplicabilidade clínica por ser de interpretação menos complexa, baseada apenas na avaliação visual da variação de cores.

Acreditamos ainda que quanto mais simples e objetiva a classificação, mais fácil a sua implementação na prática clínica. Devido à elastografia ser uma ferramenta complementar ao estudo ultrassonográfico ela não irá determinar de forma isolada a conduta frente a uma lesão, irá auxiliar a indicar uma biópsia ou o seu seguimento. Os escores criados pelos autores foram baseados no estudo dinâmico da ressonância magnética (RM) amplamente utilizado na prática clínica, no qual se observam três padrões de curva cinética da vascularização: a curva I característica de lesões benignas, a II de lesões indeterminadas e a III de lesões suspeitas. Estas curvas são utilizadas como dados complementares as imagens de alta resolução espacial e auxiliam para a diferenciação de nódulos benignos de malignos. São consagradas por proporcionar uma avaliação simples e de fácil reprodutibilidade^{21,22}.

Os escores da elastografia propostos seguem padrão semelhante, onde o escore 1 são lesões formadas não reais, como o lóbulo de gordura, o escore 2 lesões benignas, o escore 3 lesões indeterminadas,

PROPOSTA DE SISTEMATIZAÇÃO DO ESTUDO ELASTOGRÁFICO DE LESÕES MAMÁRIAS PELA ULTRASSONOGRAFIA

porém com baixa probabilidade de malignidade (VPN de 93,41% em nossa série) e o escore 4 são lesões suspeitas para malignidade. Como os radiologistas e os mastologistas já estão acostumados com as curvas cinéticas da RM acreditamos que teriam pouca dificuldade para se adaptar a esta classificação.

Por fim, a padronização da documentação, pouco valorizada em outros ensaios, deve ser de fundamental importância, por ser a forma de comunicação do executor do exame com o paciente e o médico solicitante. Pode ser fotográfica ou em mídia digital, e deve possibilitar que qualquer outro profissional apto reproduza os achados encontrados no exame de forma visual.

A elastografia é um método promissor para auxiliar no diagnóstico de lesões mamárias, porém ainda sem nenhuma padronização técnica e de documentação. Acreditamos que por meio desta sistematização proposta poderemos padronizar o estudo, facilitando a sua aplicabilidade clínica e sua reprodutibilidade.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY**PROPOSAL FOR THE SYSTEMATIZATION OF THE ELASTOGRAPHIC STUDY OF MAMMARY LESIONS THROUGH ULTRASOUND SCAN**

OBJECTIVE. Proposal of systematization for the elastographic study in the ultrasound routine.

METHODS. Evaluation was made of 308 patients forwarded to the breast intervention service in the CTC-Genesis from May 1, 2007 to March 1, 2008 to perform percutaneous breast biopsy. Prior to the percutaneous biopsy, an ultrasound study and an elastography were performed. Lesions were primarily analyzed and classified according to the Bi-Rads® lexicon criteria by the conventional ultrasound scan (B mode). The elastography was then performed and analyzed in accordance with the systematization proposed by the authors, using images obtained during compression and after decompression of the area of interest. Lesions were classified following the system developed by the authors using a four-point scale, where scores (1) and (2) were considered benign, score (3) probably benign and score (4) suspicion of malignancy. Results obtained by the two methods were compared with the histological results using the areas within the ROC (receiver operator curves) curves.

RESULTS. The area within the curve for elastography was of 0.952 with a confidence interval between 0.910 and 0.966, error of 0.023, and of 0.867 with a confidence interval between 0.823 and 0.903, error of 0.0333 for the ultrasound. When the areas were compared, a difference between the curves of 0.026 was observed, which was statistically significant.

CONCLUSION. This work shows the systematization of the elastographic study using information obtained during compression and after decompression of the ultrasound scan sample, thus showing that elastography might enhance the assessment of risk of malignancy for lesions characterized by the ultrasound. [Rev Assoc Med Bras 2009; 55(2): 00-00]

KEY WORDS: Diagnosis. Ultrasound. Breast. Elasticity. Breast Neoplasms.

REFERÊNCIAS

- Hoyt K, Forsberg F, Ophir J. Analysis of a hybrid spectral strain estimation technique in elastography. *Phys Med Biol.* 2006;51(2):197-209.
- O'Donnell M, Skovoroda AR, Shapo BM, Emelianov SY. Internal displacement and strain imaging using ultrasonic speckle tracking. *IEEE Trans. Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 1994;41(3):314-25.
- Emelianov SY, Lubinski MA, Weitzel WF, Wiggins RC, Skovoroda AR, O'Donnell M. Elasticity imaging for early detection of renal pathology. *Ultrasound Med. Biol.* 1995;21(7):871-83.
- Krouskop TA, Wheeler F, Kallel F, Garra B, Hall T. The elastic moduli of breast and prostate. tissues under compression. *Ultrasound Imaging.* 1998;20(1):151-9.
- Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasound Imaging* 1991;13(2):111-34.
- Moon WK, Chang RF, Chen CJ, Chen DR, Chen WL. Solid breast masses: classification with computer-aided analysis of continuous US images obtained with probe compression. *Radiology.* 2005;236(2):458-464.
- Regner DM, Hesley GK, Hangiandreou NJ. Breast lesions: evaluation with US strain imaging-clinical experience of multiple observers. *Radiology.* 2006;238(2):425-37.
- Itoh A, Ueno E, Tohno E. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology.* 2006;239(2):341-50.
- Giuseppetti GM, Martegani A, Di Cioccio B, Baldassarre S. Elastasonography in the diagnosis of the nodular breast lesions: preliminary report. *Radiol Med (Torino).* 2005;110(1):69-76.
- Hall TJ, Zhu Y, Spalding CS. In vivo real-time freehand palpation imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(4):427-35.
- Konofagou EE, Ophir J, Krouskop TA, Garra BS. Elastography: from theory to clinical applications; 2003. In: Summer Bioengineering Conference, June 25-29. Key Biscayne, Florida.
- Hall TJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: elasticity imaging with US. *Radiographics.* 2003;23(6):1657-71.
- Hooke's Law. *Encyclopedia Britannica.* [cited 2008 mar 1]. Available from: <http://www.britannica.com/eb/article-9040985>.
- American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS), ultrasound. 4th ed. Reston: American College of Radiology; 2003. [cited 2007 mar 30]. Available from: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSAtlas/BIRADSAtlasexcerptedtext/BIRADSUltrasoundFirstEdition/ACRBI-RADSUSLexiconClassificationFormDoc1.aspx.
- Gonen M. Analyzing receiver operating characteristic curves using SAS. Cary: SAS Press; 2007.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2nd ed. New York: Wiley-Interscience; 2000. p.20-46.
- Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull.* 1968;70(2):213-20.
- Landis JR, Kock GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-75.
- SAS Institute. SAS 9.1.3 help and documentation. Cary: SAS Institute; 2000-2004.
- Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, Hesley GK, Sisney GA, Svensson WE, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology.* 2007;245(4):401-10.
- Kuhl C. The current status of breast mr imaging: part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology.* 2007;244(4):356-78.
- Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics.* 2006;26(7):1719-34.

Artigo recebido: 00/00/00

Aceito para publicação: 00/00/00

Artigo 2:

NEW ELASTOGRAPHIC CLASSIFICATION DURING AND
AFTER COMPRESSION IN THE EVALUATION OF BREAST
LESION

New elastographic classification of breast lesions during and after compression

Eduardo de Faria Castro Fleury, Jose Carlos Vendramini Fleury, Sebastiao Piato, Decio Roveda Jr.

PURPOSE

Proposal for the classification of breast masses through ultrasound elastography in order to differentiate benign and malignant lesions with histological correlation.

MATERIALS AND METHODS

188 patients enrolled for percutaneous biopsy of 228 breast lesions. Elastography was performed and interpreted according to criteria created by the authors, with scores varying from 1 to 4 based on elasticity of images obtained upon release of compression. These results were compared with the histological results; elasticity scores of 1 and 2 were considered benign, a score of 3 as probably benign, and 4 as suspicious for malignancy. Positive predictive value, specificity, and diagnostic accuracy have been calculated. The results were evaluated using Fisher's exact test and the analysis of the receiver operating characteristic (ROC) curve to determine the association with the histological results, and diagnostic accuracy of the proposed classification.

RESULTS

The positive predictive value, specificity, and diagnostic accuracy of the scores were 76.5%, 95.9%, and 94.7%, respectively. Of 228 lesions tested, 26 tests yielded true positive results; 8 yielded false positive results; 190 true negative results; and 4 false negative results. There was association with the histological results by the Fisher method ($P < 0.05$) and an excellent area below the ROC curve of 0.954 (confidence range of 95%, 0.925–0.982).

CONCLUSION

The classification by elastography proposed by the authors can be used as an important tool combined with ultrasonographic studies for differentiating benign and malignant lesions of the breast.

Key words: • breast • ultrasonography • US strain imaging • elastography

Breast ultrasonography has evolved considerably over the last few decades. From the limited diagnostic method that allowed only the discrimination of solid and cystic lesions, it has become a sophisticated tool for evaluating and classifying masses and cysts (1, 2). Ultrasonographic criteria that help differentiate benign from malignant lesions include shape, margin, orientation, echo pattern, posterior acoustic features, lesion boundary, and vascularization, as proposed in the latest edition of Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS™) (3).

In this context, new research is being conducted on methods that may improve the diagnostic specificity and accuracy of ultrasonography without compromising its sensitivity. In 1991, Ophir et al. (4) introduced a new technique called elastography, which allowed the evaluation of soft tissue by elastic deformation, through the application of compression to the area of interest, bearing in mind that the mechanical properties of the tissue are important indicators for the diagnosis of malignant lesions, given that most breast carcinomas are harder than the adjacent tissue (5).

Currently there are two main lines of research to determine the clinical applicability of ultrasound elastography. The first line of research is based on the assessment of the mass size before and after compressing the target areas. This assessment uses software with which soft lesions appear lighter and firm lesions appear darker, and malignant lesions tend to be more evident than benign lesions (6–8). The other line of research is based on the use of a software that applies a different color spectrum to tissues according to their hardness, ranging from red to soft tissues, green to intermediate tissues and dark blue to hard tissues (9–11).

There is no consensus as to which is the best technique or classification defining its clinical application. The main limitations are the interobserver variability described in previous studies and the lack of a standard for how compression should be performed during the study.

This study proposes an elastographic classification system using not only the image of the lesion before and during compression, but also after parenchymal decompression and its correlation with the respective histological result. The introduction of the time point (decompression) into the study shows that the patient's breast tissue type has less influence on the results, allowing evaluation criteria to be adopted with scores ranging from 1 to 4, based on the color variation observed in the areas of interest.

Materials and methods

Patients

This is a prospective trial. Images from 207 patients, with a mean age of 44 years (range, 17–83), were evaluated. They presented with 247

From the Department of Radiology (E.F.C.F. ✉ edufleury@hotmail.com, S.P., D.R.J.), Santa Casa de São Paulo, Brazil; and the Department of Radiology (J.C.V.F.), Centro de Tomografia Computadorizada, São Paulo, Brazil.

Received 18 September 2008; revision requested 17 October 2008; revision received 26 October 2008; accepted 14 November 2008.

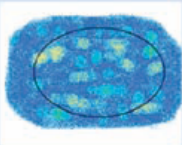
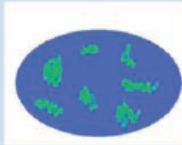
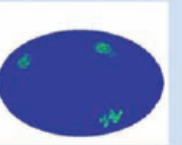

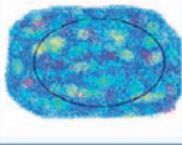
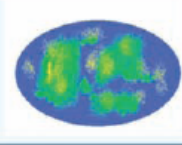
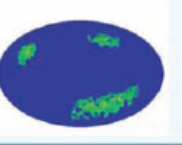

	"Score 1"	"Score 2"	"Score 3"	"Score 4"
Compression				
Decompression				

Figure 1. Classification of breast masses using scores and the assessment of color variation during compression and after decompression of the breast tissue. Score 1, lesions that presented the same spectrum of colors as the adjacent breast tissue; Score 2, lesions which, after decompression, had soft tissue color variations covering over 50% of the lesion; Score 3, lesions which, after decompression, presented a color variation on less than 50% of the area (between 10% and 50%), usually around the margins, varying between yellow and green on the color scale; Score 4, lesions with no significant color variation during compression and decompression.

lesions during the ultrasonographic study, and were referred for percutaneous breast biopsy during the period from May 1st to October 30th 2007. The mean diameter of the lesions was 1.5 cm (median of 1.3 cm, ranging from 0.5 cm to 3.2 cm). The first 10 patients were excluded from the trial and were regarded as having contributed to the learning curve for the method. The results of the percutaneous biopsy were benign for these patients. Nine additional patients with nine lesions were excluded due to the presence of non-mass lesions with asymmetry and architectural distortions on the ultrasound. All mass lesions according to the BI-RADS™ lexicon were included in the study. Two-hundred and eleven (92.5%) core biopsies and 17 (7.5%) preoperative localizations were carried out after performing and documenting the elastographic study; there was histological confirmation in all cases.

The trial was approved by the institutional review board. Informed consent was obtained from all the participating patients.

Equipment

Both the conventional and the elastographic studies were performed by two radiologists with 6 and 17 years of experience in breast imaging, respectively. Examinations were performed using a Sonix SP (Ultrasonix Medical Corporation, Vancouver, Canada) US system and a 5–14 MHz multifrequen-

cy linear probe. For the elastography study, a special software was used for the Ultrasonix system, version 3.0.2 (Beta 1) updated to the commercial version 2.6.

Elastographic study

The elastographic study was performed with the patient lying in the same position used for conventional US examination (B-mode) and with the transducer positioned perpendicular to the region of interest (ROI). The target lesion was repeatedly compressed before examination to ensure that there was no lateral shift. After the activation of elastography, continuous manual compression was applied to the target region, perpendicular to the pectoral muscle, until tissue resistance was detected. When resistance was felt, manual pressure was interrupted, allowing spontaneous decompression of the breast parenchyma. The study area comprised the region from the subcutaneous tissue to the pectoral muscle and also the margins of the mass up to 0.5 cm.

The elastographic imaging technique used comprises three phases: Step 1: Tissue is imaged with and without light compression, and RF (radiofrequency) data lines are acquired in the ROI. Step 2: A displacement is estimated between every two lines of RF data. Step 3: A strain value for every point in the ROI is estimated based on RF data deformation. Each pixel of the elasticity image

was assigned one of 256 specific colors, depending on the magnitude of strain. The scale ranged from red for components with greatest strain (i.e., softest components) to blue for those with no strain (i.e., firmest components). Green indicated average strain in the ROI. The images obtained through elastography were superimposed to the B-mode images.

The images acquired were assessed in real time through "cinememory", which allows retrospective evaluation of the behavior of the mass during compression and after decompression. Overall, study duration did not exceed two minutes per lesion.

Elastographic classification

The elastographic classification used a four-point scale according to the color variation during compression and after decompression of the ROI (Fig. 1). A score of 1 was assigned to lesions presenting the same color spectrum as the peripheral breast tissue (Fig. 2). A score of 2 was assigned to lesions that after decompression presented variation to lighter strains of more than 50% of the mass area when compared with the image acquired during compression (Fig. 3). A score of 3 was assigned to lesions presenting color variation of less than 50% of the lesion area (between 10% and 50%) after decompression (Fig. 4). Finally, a score of 4 was assigned to the lesions presenting no relevant color variation

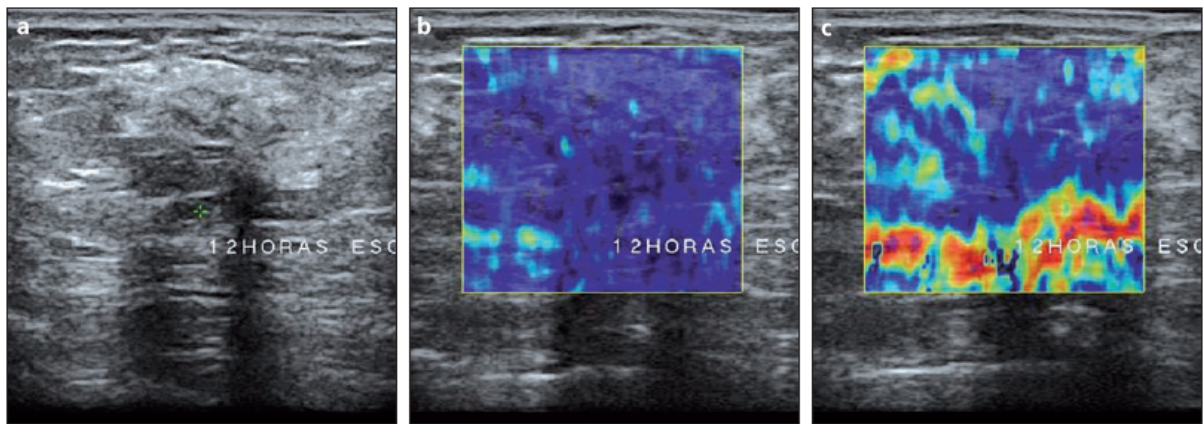


Figure 2. a–c. Example of score 1. Mass in B-mode (a), during compression (b) and after decompression (c). There is no definition of the tissue mass when the elastographic study is associated with B-mode, with histology showing fibrocystic change in the breast of a 26-year-old woman. Biopsy samples were obtained by core biopsy.

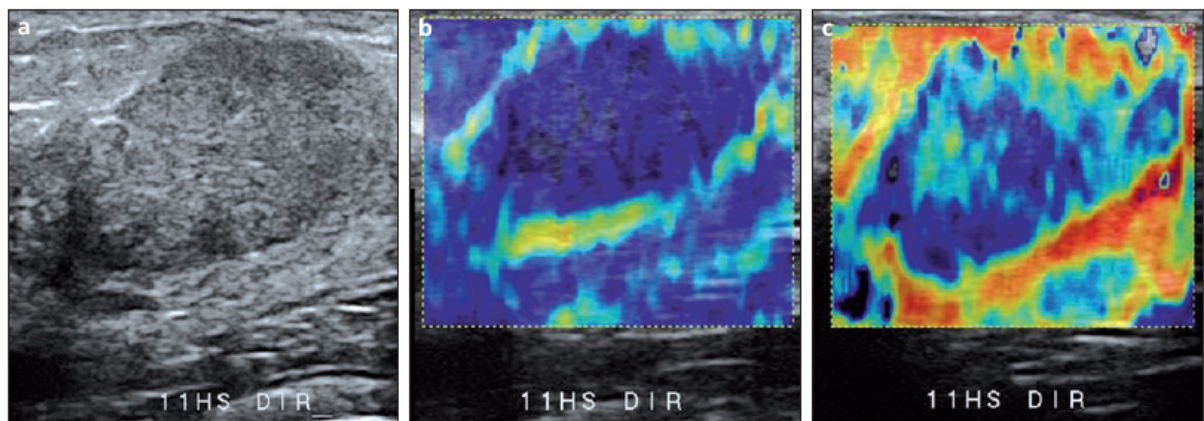


Figure 3. a–c. Example of score 2. Mass in B-mode (a), during compression (b) and after decompression (c). The tissue mass presents an intense posterior acoustic shadow, and is poorly characterized in B-mode (a) during compression; the mass is better defined (b) than after decompression (c) and there is a change in color covering more than 50% of its area, which suggests it is benign. The histological study has confirmed that the tissue mass is benign, compatible with a fibroadenoma in involution in a 46-year-old woman. Fragments were obtained by core biopsy.

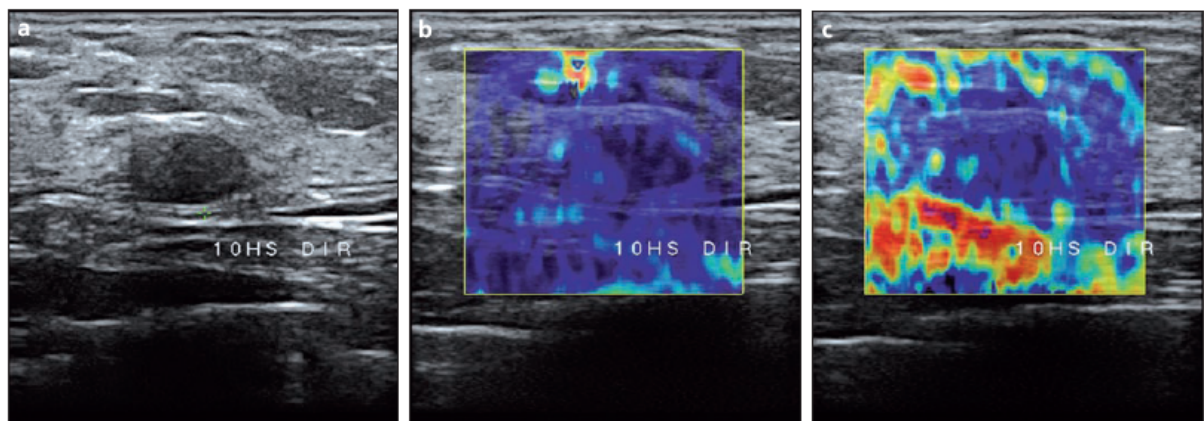


Figure 4. a–c. Example of score 3. Mass in B-mode (a), during compression (b), and after decompression (c). The ovoid mass limited to B-mode (a). During compression the mass is distinguished from normal tissue, more solid than the tissue (b), and after decompression (c) there is a change in color covering less than 50% of the tissue mass, suggesting that it is benign. The histological study has confirmed that the mass is benign, compatible with fibroadenoma in a 33-year-old woman. Biopsy samples were obtained by core biopsy.

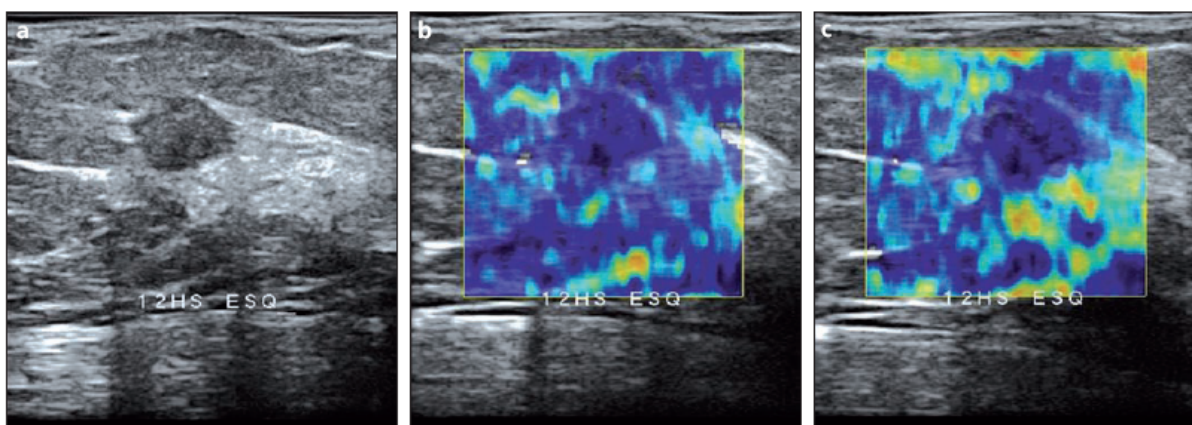


Figure 5. a–c. Example of score 4. Mass in B-mode (a), during compression (b), and after decompression (c). The ovoid mass with circumscribed margins limited to B-mode (a). During compression the mass is distinguished from the normal tissue (b), and after decompression (c) there is no change in color of the mass, suggesting malignancy. Histological study has confirmed an invasive lobular carcinoma in a 45-year-old woman.

during compression and after decompression of the parenchyma, appearing blue on both images (Fig. 5) (12). The classification system used by the authors is similar to the one proposed by Scaperrotta et al. (11); however, this proposed system relies on the assessment of the images during decompression periods, where the influence of the manner in which the compression is applied in the region of interest is smaller, thus simplifying the study systematization.

Pathological diagnosis

All samples obtained were sent for histological study, and were analyzed by a specialized breast pathologist with 17 years of experience. The lesions were divided into two groups: Group 1, benign lesions; and Group 2, malignant lesions. Group 1 was divided into three subgroups: Group 1a with fibrocystic alterations, Group 1b with fibroadenomas, and Group 1c with low malignant potential, including papillomas, radial scars, myoepitheliomas and sclerosing

lesions, according to the classification proposed by Ellis et al. (13, 14).

Statistical analysis

Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value by elastography were evaluated in comparison with the histological results of the samples. Scores 1, 2, and 3 were considered negative, and score 4 was considered positive. For comparison purposes, these values were calculated for conventional ultrasound (B-Mode), with the lesions classified as BI-RADS™ categories 1, 2, and 3 considered negative, and 4 and 5 positive. The biopsied lesions were from patients with indication for biopsy referred from other services, and were classified as follows: 118 (51.8%) BI-RADS™ category 3, 104 (45.6%) BI-RADS™ category 4, and 6 (2.6%) BI-RADS™ category 5.

Before biopsies were performed, these lesions were reclassified in our service as follows: three (1.3%) BI-RADS™ category 1, 20 (8.8%) BI-RADS™ category 2, 138 (60.5%) BI-RADS™ category 3, 57 (25%) BI-RADS™ category 4, and 10 (4.4%) BI-RADS™ category 5. The lesions reclassified as BI-RADS™ category 1 were interpreted in our service as areas of fibrocystic changes interspersed in the heterogeneous breast tissue. However, biopsies were performed to confirm these findings.

Fisher's exact test was used to test the association between the elastogram and the histological result, with

Table 1. Histological results. Distribution of the histological results according to group division

Results	Group	Lesions	Percentage (%)
Fibrocystic changes	1a	65	28.5
Fibroadenoma	1b	112	49.1
Low malignant potential	1c	21	9.2
Malignancy	2	30	13.2
Total		228	100.00

Table 2. Mean, median, and standard deviation of the elastography scores according to histological groups

Histology	Group	Mean	Median	Standard deviation
Fibrocystic changes	1a	2.1	2.0	0.61
Fibroadenoma	1b	2.5	2.0	0.57
Low malignant potential	1c	2.8	3.0	0.70
Malignant	2	3.9	4.0	0.35

significance at $P < 0.05$, using the commercial software SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

The accuracy of the method was also determined using the parametric estimate of the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, using the commercial Stata 8.0 software (StataCorp, College Park, Texas, USA).

In order to assess the agreement between observers, a kappa test according to the criteria described by Landis and Koch was used (15). All significance probabilities (P values) shown were two-sided. Values < 0.05 were considered statistically significant. The software SAS 9.1.3 (Statistical Analysis System, Cary, North Carolina, USA) was used for the calculations. For this purpose, all lesions were assessed again and reclassified by each of the observers using "cinememory".

In addition, the optimal cut-off point was determined according to the Youden index (J) (16), $J = \max[SE_1 + SP_1 - 1]$ for the proposed scores, where SE_1 and SP_1 are the values for sensibility and specificity for all possible cut-off points.

Results

Pathological diagnosis

Of the 228 lesions evaluated, 65 (28.5%) were included in Group 1a; 112 (49.1%) in Group 1b; 21 (9.2%) in Group 1c; and 30 (13.2%) in Group 2 (Table 1). Of the 30 malignant results (Group 2), 19 (63.4%) were invasive ductal carcinomas; nine (30.0%) were invasive lobular carcinomas; one (3.3%) was a papillary carcinoma; and one (3.3%) was a carcinoid tumor.

Of the 21 lesions classified in Group 1c, 13 (61.9%) were obtained during

surgical excisional biopsy. Of the remaining eight lesions, five (23.8%) underwent excisional biopsy after the diagnosis from the percutaneous biopsy, and were considered benign. Imaging follow-up for one year was performed for the other three lesions (14.3%). Malignancy was not observed in any of these cases.

Elastography scores

The mean and median scores for the histological classification of the lesions were 2.1 and 2.0, respectively, for Group 1a; 2.5 and 2.0 for Group 1b; 2.8 and 3.0 for Group 1c; and 3.9 and 4.0 for Group 2 (Table 2).

Table 3 shows the frequency of the histological groups, according to the electrographic scores (Table 3).

The four (1.7%) false-negative results obtained by the elastogram were classified as score 3, with the following findings: two lobular carcinomas with diameters of 0.9 cm and 0.8 cm, respectively, one papillary carcinoma of 2.3 cm, and one carcinoid tumor of 1.2 cm.

The positive and negative predictive values, sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of the elastographic scores were 76.47%, 97.94%, 86.67%, 95.96%, and 94.74%, respectively (Table 4). When the scores were analyzed separately, we obtained an NPV of 100% for score 1, an NPV of 100% for score 2, an NPV of 94.52% for score 3, and a PPV of 76.47% for score 4. For the conventional study, we obtained 90% sensitivity, 79.80% specificity, and 81.14% diagnostic accuracy (Table 5).

For the elastogram, the ROC curves, revealed an area under the curve of 0.954, a confidence interval between 0.925 and 0.982, and error of 0.0146 (Fig. 6). For the conventional study, ROC curves revealed an area under the curve of 0.888, a confidence interval between 0.830 and 0.946, and error of 0.297 (Fig. 6).

The optimal cut-off point identified for the proposed classification was score 3, which is the cut-off point corresponding to the maximum value of the Youden index accounting for sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of 88%, 98.2%, and 96.5%, respectively, for observer 1, and 86.2%, 95.5%, and 94.2%, respectively, for observer 2. No interobserver statistically significant difference was observed at a significance level of 5%.

Table 3. Frequency and percentage of histological groups according to elastography scores

Histology	Group	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4	Total
Fibrocystic changes	1a	6 (9.2%)	49 (75.4%)	7 (10.8%)	3 (4.6%)	65 (100%)
Fibroadenomas	1b	2 (1.8%)	56 (50%)	52 (46.4%)	2 (1.8%)	112 (100%)
Low malignant potential	1c	0	8 (38.1%)	10 (47.6%)	3 (14.3%)	21 (100%)
Malignant	2	0	0	4 (13.3%)	26 (86.7%)	10 (100%)

Table 4. True-positive results (TP), true-negative results (TN), false-positive results (FP), and false-negative results (FN) for the elastography scores

	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4	Total
TP	0	0	0	26	26
TN	8	113	69	0	190
FP	0	0	0	8	8
FN	0	0	4	0	4
Total	8	113	73	34	228

Table 5. True-positive results (TP), true-negative results (TN), false-positive results (FP), and false-negative results (FN) for the B-mode study

	BI-RADS 1	BI-RADS 2	BI-RADS 3	BI-RADS 4	BI-RADS 5	Total
TP	0	0	0	17	10	27
TN	3	20	135	0	0	158
FP	0	0	0	40	0	40
FN	0	0	3	0	0	3
Total	3	20	138	57	10	228

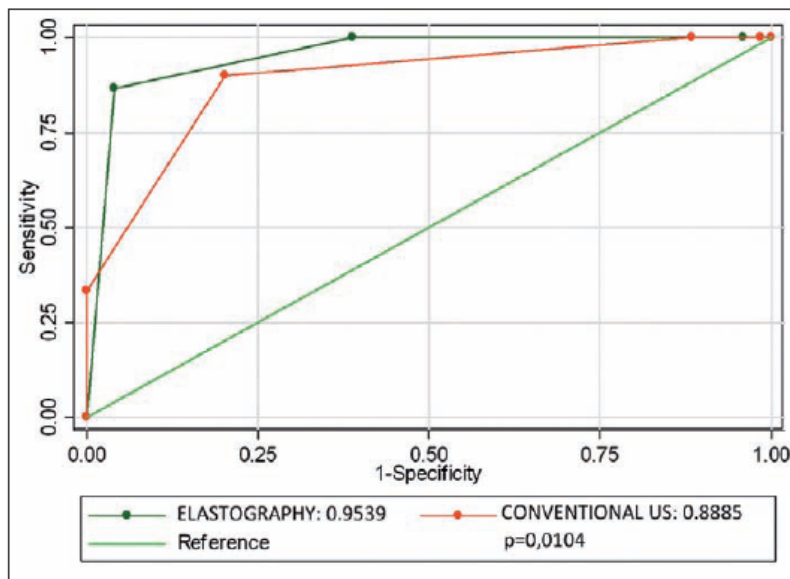


Figure 6. Receiver operating characteristic (ROC) curves for elastography and conventional US. The assessment of the risk of malignancy improved when elastography imaging was available.

Discussion

Over the last decade, elastography has become an important tool for the study of soft tissues, with the clinical perspective of detecting lesions and determining pathological tissue alterations, enabling the adequate treatment of lesions (17–20). The information acquired is similar to that obtained through manual palpation; however, the data from elastography studies is more sensitive and less subjective (21–25).

Studies conducted to evaluate lesions according to the size, using software with which soft lesions appear lighter, and hard lesions appear darker, and malignant lesions tend to be more evident than benign lesions, showed good diagnostic accuracy; however, the main limitation of the method was the interobserver variability. Moon et al. (8) carried out a study of 100 breast masses by continual elastography exam using a computer assisted diagnostic program through segmented images of the masses, evaluating the margins, changes in anteroposterior distance, and differences between the total area and hardness. These authors obtained a sensitivity of 85%, specificity of 88%, diagnostic accuracy of 87%, and negative predictive value of 90%. Based on a similar concept, but also considering

the interobserver variability, Regner et al. (7) concluded that elastography has good potential for differentiating breast tissue lesions, but that one of its main limitations was low specificity for some readers (24%). Burnside et al. (6), presented similar results, and concluded that interobserver variability and image quality interfere with the observer performance.

In the present study, we did not consider tumor size measurements using elastography to be an adequate criterion for lesion analysis, mainly because during the process of the elastographic study, the definition of the margins of the lesion is poor, and this may influence the final result of the analysis. This may be one of the factors that contributed to the inter-observer variation reported in these series.

The other research line based on the use of software that applies a different color spectrum to tissues according to their hardness showed good diagnostic accuracy, although there were no studies evaluating interobserver variability. Itoh et al. (9) proposed a classification for the lesions according to the color spectrum variation obtained in a dynamic form. A total of 111 lesions were assessed using a five-point classification system, where scores of 1, 2, and 3 were considered benign, and scores

4 and 5 were considered malignant. These authors obtained a sensitivity of 86.5%, specificity of 89.8% and diagnostic accuracy of 88.3%. Scaperrotta et al. (11), using a simplified three-point classification system based on the classification by Itoh et al. showed a sensitivity of 80% and a specificity of 80.9%, which was similar to findings of the ultrasound study. They concluded that elastography may be a useful aid to US for less experienced radiologists in the assessment of solid non-palpable breast lesions, especially BI-RADS® 3, for which specificity was higher (88.7%). The main limitation reported by the authors is that elastography is operator-dependent, and there may be an interobserver variability; however, all studies concluded that sonoelastography requires training and practice to learn the appropriate technique.

There are no reports on elastography studies using the images acquired after decompression, but only pre- and post-compression images in the region of interest. We believe that studies carried out during compression and after decompression, with compressions performed according to the proposed systematization, can not only standardize the study, but also can provide parameters for comparison between these two time points. We consider that the difficulty in quantifying the strength to be applied for parenchymal compression can be overcome by using gradual compression, until resistance is felt in the breast on which force was not applied, and taking into account the moment of spontaneous decompression.

According to Hooke's law (26), when elastic deformity is created in a material (strain) by an external force (stress), the accumulated energy (elastic potential energy) allows the material to restore its original shape after decompression. Because it is cumulative, the elastic potential energy, which is the force used during the decompression period, does not depend on the manner (acceleration) with which compression is performed. This could minimize the main limitation of the method, which is the lack of a standard for the way in which the compression force should be applied.

The scoring system used in this study is similar to those used by Scaperrotta et al. (11), although in this study, images in the compression and decompression

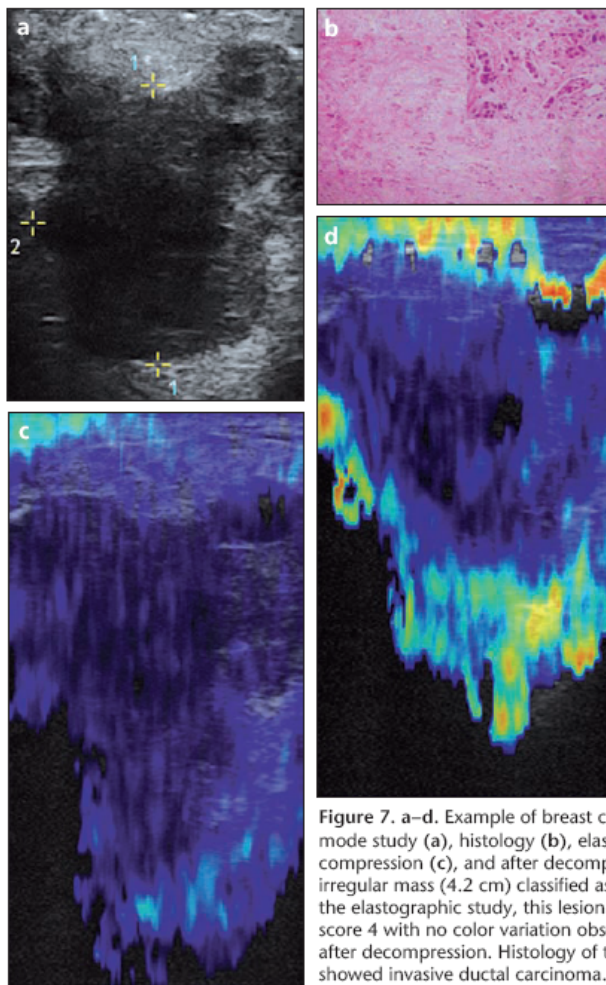


Figure 7. a–d. Example of breast carcinoma. B-mode study (a), histology (b), elastography during compression (c), and after decompression (d). Large irregular mass (4.2 cm) classified as BI-RADS™ 5. In the elastographic study, this lesion was classified as score 4 with no color variation observed during or after decompression. Histology of the biopsy specimen showed invasive ductal carcinoma.

periods were compared. Scores 1 and 2 were considered benign, score 3 probably benign, and 4 suggestive of malignancy. We believe that the simpler the classification, the easier its applicability and reproducibility.

Analyzing the results obtained in this study, it is clear that there is strong statistical evidence of an association between the histological diagnosis and the scores proposed by the authors for elastography, whereby scores 1, 2, and 3 were considered negative for malignancy, and score 4 was considered suggestive of malignancy ($P < 0.001$). The ROC curve showed an area under the curve of 0.9539, demonstrating the excellent diagnostic accuracy of the method. Comparing this with the area obtained in the conventional study, it was found that the investigator was better able to assess the

risk of malignancy when elastographic imaging was available. We believe that the sensitivity (76.46%), specificity (97.49%) and diagnostic accuracy (86.67%) observed in this study were higher than those observed in other studies due to the exclusion of non-mass lesions with asymmetry and distortions. Such lesions are composed of healthy tissue interspersed within pathologic tissue, which may lead to false-negative results.

All of the false-negative results had been classified as score 3. Dimensions of the lesions that were misclassified varied in a great range (between 0.8 and 2.3 cm) which showed the histological type of the lesions influenced the results more than did their dimensions. In the previous reports the tumors initially classified as benign, particularly the carcinoid tumor and

the papillary carcinoma, are lesions that are generally softer on manual palpation (27, 28). Our results differ from the ones reported in the literature, which showed that elastography has better accuracy for lesions smaller than 2.0 cm.

Our study demonstrated that fibroadenomas larger than 2.0 cm were classified with malignant scores, and conversely, that small malignant tumors tended to present benign scores. Figure 7 shows a ductal carcinoma of approximately 4.2 cm classified as score 4 by elastography, showing a better correlation with histological type than with size for the diagnosis of malignancy. Further studies are needed to confirm whether there is a higher correlation of elastographic scores with the histology of the lesion or with its size.

One of the limitations of our study was the small sample of malignant lesions compared to the benign lesions. However, this ratio is similar to the ratio observed in clinical practice. There was also a higher prevalence of lobular carcinomas than is described in the literature, and this may have influenced our results.

The classification by elastography proposed here, through the evaluation of tissue after compression and decompression of the breast parenchyma, can be an important tool, combined with ultrasonographic studies, for differentiating benign and malignant lesions among lesions classified as true masses according to the BI-RADS™ lexicon.

References

1. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001; 221:641–649.
2. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:123–134.
3. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS), ultrasound. 4th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
4. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13:111–134.
5. Cho N, Moon WK, Park JS, Cha JH, Jang M, Seong MH. Nonpalpable breast masses: evaluation by US elastography. *Korean J Radiol* 2008; 9:111–118.
6. Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology* 2007; 245:401–410.

7. Regner DM, Hesley GK, Hangiandreou NJ, et al. Breast lesions: evaluation with US strain imaging—clinical experience of multiple observers. *Radiology* 2006; 238:425–437.
8. Moon WK, Chang RF, Chen CJ, Chen DR, Chen WL. Solid breast masses: classification with computer-aided analysis of continuous US images obtained with probe compression. *Radiology* 2005; 236:458–464.
9. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239:341–350.
10. Tohno E, Ueno E. Current improvements in breast ultrasound, with a special focus on elastography. *Breast Cancer* 2008; 15:200–204.
11. Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, et al. Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol* 2008; 18:2381–2389.
12. Fleury EFC, Rinaldi JFR, Piato S, Fleury JCV, Roveda Jr D. Features of cystic breast lesions at ultrasound elastography. *Radiol Bras* 2008; 41:167–172.
13. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD; UK National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology; European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 2004; 57:897–902.
14. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, et al. Benign breast diseases. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10:325–335.
15. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159–174.
16. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3:32–35.
17. Hoyt K, Forsberg F, Ophir J. Analysis of a hybrid spectral strain estimation technique in elastography. *Phys Med Biol* 2006; 51:197–209.
18. O'Donnell M, Skovoroda AR, Shapo BM, Emelianov SY. Internal displacement and strain imaging using ultrasonic speckle-tracking. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1994; 41:314–325.
19. Emelianov SY, Lubinski MA, Weitzel WF, Wiggins RC, Skovoroda AR, O'Donnell M. Elasticity imaging for early detection of renal pathology. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21:871–883.
20. Doyley MM, Bamber JC, Fuechsel F, Bush NL. A freehand elastographic imaging approach for clinical breast imaging: system development and performance evaluation. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:1347–1357.
21. Krouskop TA, Wheeler F, Kallel F, Garra B, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging* 1998; 20:260–274.
22. Konofagou EE, Ophir J, Krouskop TA, Garra BS. Elastography: from theory to clinical applications. 2003 Summer Bioengineering Conference, June 25–29, Key Biscayne, Florida, USA.
23. Hall TJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: elasticity imaging with US. *Radiographics* 2003; 23:1657–1671.
24. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997; 202:79–86.
25. Hall TJ, Zhu Y, Spalding CS. In vivo real-time freehand palpation imaging. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:427–435.
26. Hooke's law. *Encyclopedia Britannica* Web site. <http://www.britannica.com/eb/article-9040985>. Accessed October 18, 2007.
27. Gupta C, Malani AK, Rangineni S. Breast metastasis of ilial carcinoid tumor: case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2006; 4:15.
28. Soo MS, Williford ME, Walsh R, Bentley RC, Kornguth PJ. Papillary carcinoma of the breast: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:321–326.

Artigo 3:
ELASTOGRAPHY: THEORY INTO CLINICAL PRACTICE

LETTER TO THE EDITOR

Elastography: Theory into Clinical Practice

To the Editor:

Ultrasonography has increasingly been considered as a useful tool for the diagnosis and management of breast lesions (1). With the introduction of high-frequency digital transducers ranging from 7 to 14 MHz, it is now possible to assess the morphology of these lesions and to categorize them according to the criteria suggested by the most recent BI-RADS lexicon (2). However, the study of undetermined masses remains a great challenge as these lesions present sonographic features but no additional data that allow them to be classified as benign (3). Trials are being conducted using complementary diagnostic methods that allow the categorization of these masses as benign, probably benign or suspicious for malignancy and in this context elastography is a promising development (4–7).

The ultrasound elastography study represents an extension of the most ancient tool used in medicine, i.e., palpation, where the physician assesses the shape and rigidity of the target organ (8). When external pressure is applied (stress) onto a target area, this pressure causes tissue deformation (strain). Using specific softwares, tissue deformation is expressed as color variation on the ultrasound and may be a useful tool, particularly for the study of breast lesions based on the assumption that malignant lesions tend to be 5–10 times more rigid than benign (4–7).

This technique was first described by Jonathan Ophir et al. (4) during the 1990s. Currently, there are two main research lines to determine ultrasound elastography clinical applicability. The first line of research is based on the assessment of the mass size before and after compressing the target areas with the use of a software that makes soft lesions appear lighter and rigid lesions appear darker, and in which malignant lesions tend to appear more evident than the benign lesions (5,6). The other research line is

based on the use of a software that applies a different color spectrum to tissues according to their rigidity, ranging from red to soft tissues, green to intermediate tissues, and dark blue to rigid tissues (Figs. 1 and 2) (7). There is no consensus as to which is the best technique or a classification defining its clinical application, which main limitations are the interobserver variability described in previous studies and how compression should be performed for the study.

In a recent study conducted at Santa Casa de Misericórdia de São Paulo and Centro de Tomografia Computadorizada (CTC-Gênese) using the ultrasound system Sonix SP (Ultrasonix Medical Corporation, Vancouver, BC, Canada) with multi-frequency linear probes of 5–14 MHz, and a special software designed for the device, 256 lesions were evaluated based on the color spectrum variability. Lesions were classified, using a 4-point scoring system developed by the authors, in two phases: during compression and after decompression (almost static compressions). From 256 lesions, 215 were benign and 41 malignant; the positive predictive value was 81.8%, the negative predictive value was 97.17%, sensibility was 85.71%, specificity was 96.26%, and the diagnostic accuracy was 94.53%. When compared with conventional ultrasound, a significant improvement in the ability of observers to distinguish benign from malignant lesions was observed (Fig. 3). Through the comparison of images during compression and after decompression, it is possible to create parameters to compare the behavior of target lesions with the adjacent breast tissue. The variation in lesion size seen during the study was not considered a good diagnostic criterion as the margins were not well defined during the dynamic study and this was believed to have contributed for the interobserver variability described in previous series.

The main application of elastography is in the complementary study of undetermined masses, usually classified as BI-RADS 3, which mainly comprise complicated cysts, fibroadenomas, and carcinomas with atypical appearance. These lesions are often source of anxiety, stress, and fear for patients who frequently end up choosing to have a biopsy to histologically

Address correspondence and reprint requests to: Eduardo Faria Castro Fleury, Department of Radiology, Santa Casa Sao Paulo, Alameda Ministro Rocha Azevedo Sao, Paulo Sao Paulo 01410002, Brazil, or e-mail: edufleury@hotmail.com.

DOI: 10.1111/j.1524-4741.2009.00788.x

© 2009 Wiley Periodicals, Inc., 1075-122X/09
The Breast Journal, 2009 1–3

	T	B	J		7	8	8		Dispatch: 8.6.09	Journal: TBJ	CE: Smail
	Journal Name			Manuscript No.					Author Received:	No. of pages: 2	PE: Karpagavalli

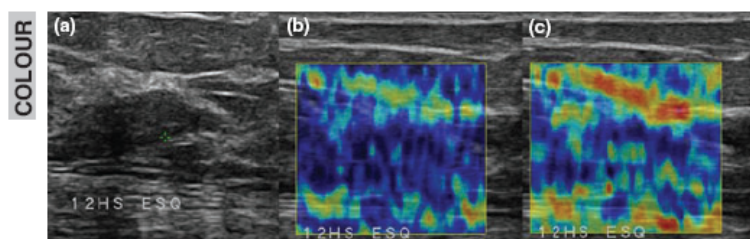


Figure 1. Example of benign lesion. Benign sample during (a) compression and (b) after decompression (with zoom). The histological result was fibroadenoma in a 40-year old woman. Biopsy samples obtained by core-

3,8

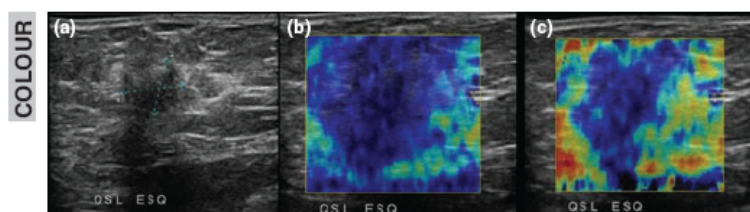


Figure 2. Example of malignant lesion. Malignant sample in the (a) compression process and (b) after decompression. Histological diagnosis of an invasive ductal carcinoma in a 35-year old pregnant woman. Biopsy samples obtained by core-biopsy.

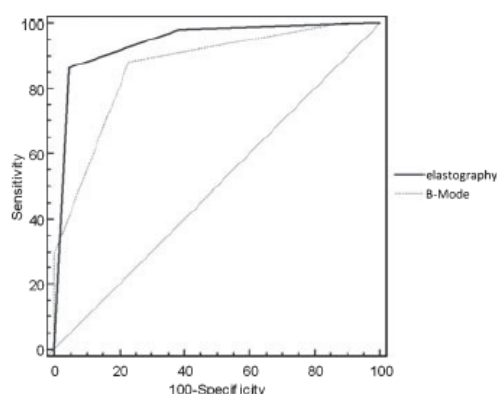


Figure 3. ROC curve for elastography scores and conventional USG. Receiver operating characteristic curves for elastography and conventional US. The assessment of the risk of malignancy improved when elastography imaging was available ($p = 0.026$).

confirm the benign nature of the lesion. This leads to a significant increase in the costs of breast screening lesion programs. It is estimated that ~1 million biopsies were performed in the United States in the year of 2001 and in 80% of these cases the result was benign (9). And from 2003 to 2005, the proportion of percutaneous biopsies increased from 13% to 48%, whereas the proportion of open biopsies decreased from 88% to 52% (10).

Clinical trials have shown that elastography is a useful tool to distinguish benign from malignant lesions. The use of the color variation classification method during compression and after decompression combined with the use of the BI-RADS lexicon classi-

fication may contribute to reduce the number of unnecessary breast biopsies.

Sebastiao Piato,*
 Maria do Carmo Queiroz,†
 Jose Carlos Fleury,‡
 Decio Roveda Junior,§
 Eduardo Faria Castro Fleury§

Departments of *Ginecologia, Santa Casa Sao Paulo, †Patologia, Universidade de Sao Paulo, ‡Radiologia, CTC-Genese, and §Radiologia, Santa Casa Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

REFERENCES

1. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast us in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001;221:641-9.
2. American College of Radiology. *Breast imaging reporting and data system (BI-RADS), ultrasound*, 4th edn. Reston, VA: American College of Radiology, 2003. Available at http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSAtlas/BIRADSAtlasexcerptedtext/BIRADSUSUltrasoundFirstEdition/ACRBIRADSUSLexiconClassificationFormDoc1.aspx (accessed November 30, 2007).
3. Graf O, Helbich TH, Hopf G, Graf C, Sickles EA. Probably benign breast masses at US: is follow-up an acceptable alternative to biopsy? *Radiology* 2007;244:87-93.
4. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13:111-34.
5. Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain. *Imaging Radiol* 2007;245:401-10.
6. Regner DM, Hesley GK, Hangiandreou NJ, et al. Breast lesions: evaluation with US strain imaging-clinical experience of multiple observers. *Radiology* 2006;238:425-37.

1 7. Itoh A, Ueno E, Tohno E, *et al.* Breast disease: clinical appli-
2 cation of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006;239:341-
3 50.

4 8. Hall TJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in
5 US: beyond the basics: elasticity imaging with US. *Radiographics*
6 2003;23:1657-71.

9. White RR, Halperin TJ, Olson JA, Soo MS, Bentley RC, Seigler
10 HF. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management
11 of mammographic abnormalities. *Ann Surg* 2001;233:769-77.

12 10. Hatmaker AR, Donahue RM, Tarpley JL, Pearson AS. Cost
13 effective use of breast biopsy techniques in a Veterans health care
14 system. *Am J Surg* 2006;192:e37-41.

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

UNCORRECTED PROOF

Artigo 4:
APRESENTAÇÃO DAS LESÕES MAMÁRIAS CÍSTICAS À
ULTRASSONOGRAFIA UTILIZANDO A ELASTOGRAFIA

Prova para conferência

Apresentação das lesões mamárias císticas à ultra-sonografia utilizando a elastografia*

Features of cystic breast lesions at ultrasound elastography

Eduardo de Faria Castro Fleury¹, José Francisco Rinaldi², Sebastião Piató³, José Carlos Fleury⁴, Décio Roveda Jr.⁵

Resumo OBJETIVO: Demonstrar a apresentação mais freqüente das lesões mamárias císticas utilizando a elastografia e discutir a sua aplicabilidade. MATERIAIS E MÉTODOS: A casuística compôs-se de 150 pacientes encaminhadas para realização de biópsia mamária percutânea com 175 lesões. Foram excluídas as lesões com diagnóstico histológico de lesões sólidas (153 lesões) e incluídas as lesões com características císticas a histologia (22 lesões), incluindo cistos complicados, lesões papilíferas, lesões inflamatórias, hiperplasia de células colunares típica e ectasia ductal. Estas lesões foram classificadas de forma retrospectiva por meio da elastografia, conforme escores criados pelos autores, variando de 1 a 4. RESULTADOS: Das 22 lesões encaminhadas, 13 (59%) correspondiam a cistos, uma (4,6%) a ectasia ductal, duas (9,2%) a lesões inflamatórias, cinco (22,6%) a lesões papilíferas e uma (4,6%) a hiperplasia de células colunares. Foram encontrados 17 escores 2, quatro escores 3, um escore 4 e nenhum escore 1, com especificidade de 95%. CONCLUSÃO: As lesões císticas mamárias têm diferentes apresentações à elastografia, conforme o resultado histológico, sendo este um método útil para a sua diferenciação e de fácil aplicabilidade na clínica diária. *Unitermos:* Cisto mamário; Ultra-som; Mama.

Abstract OBJECTIVE: To demonstrate the most frequent features of cystic breast lesions at ultrasound elastography, discussing the applicability of this method. MATERIALS AND METHODS: The present casuistic included 150 patients referred for percutaneous breast biopsy of 175 lesions. Histologically diagnosed solid lesions (153 lesions) were excluded; lesions histologically diagnosed as cystic (22 lesions), including complicated cysts, papillary lesions, inflammatory lesions, typical columnar cell hyperplasia and duct ectasia were retrospectively classified by means of elastography, according to a scoring system developed by the authors, with categories ranging between 1 and 4. RESULTS: Thirteen (59%) of the 22 lesions evaluated corresponded to cysts, one (4.6%) to duct ectasia, two (9.2%) to inflammatory lesions, five (22.6%) to papillary lesions, and one (4.6%) to columnar cell hyperplasia. The scoring system was applied with the following results: 17 category 2 lesions, four category 3 lesions, one category 4 lesion, and none category 1 lesion, with 95% specificity. CONCLUSION: Different features of cystic breast lesions are demonstrated by elastography according to histological results, representing a useful and easily applicable method for differentiating benign from malignant breast lesions. *Keywords:* Breast cyst; Ultrasonography; Breast.

Fleury EFC, Rinaldi JF, Piató S, Fleury JC, Roveda Jr D. Apresentação das lesões císticas à ultra-sonografia utilizando a elastografia. Radiol Bras. 2008;41(3):???-???.

* Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

1. Pós-graduando, Médico Segundo Assistente da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Professor Assistente, Chefe da Clínica de Mastologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

3. Professor Titular, Chefe da Clínica Ginecológica do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

4. Especialista em Diagnóstico de Imagem, Coordenador do Serviço de Intervenção Mamária do Centro de Tomografia Computadorizada – CTC Gênese, São Paulo, SP, Brasil.

5. Professor Instrutor, Diretor do Serviço de Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Eduardo de Faria Castro Fleury, Alameda Ministro Rocha Azevedo, 1368, ap. 52, Jardins. São Paulo, SP, Brasil, 01410-002. E-mail: edufleury@hotmail.com

Recebido para publicação em 23/8/2007. Aceito, após revisão, em 16/10/2007.

INTRODUÇÃO

A ultra-sonografia mamária foi difundida na década de 80 como método auxiliar na diferenciação de lesões mamárias sólidas de císticas, auxiliando no diagnóstico de nódulos mamários caracterizados a mamografia⁽¹⁾. A partir da década de 90, com a introdução de sondas de maior freqüência, a ultra-sonografia proporcionou não só diferenciar as lesões sólidas de císticas, como realizar uma análise criteriosa das lesões encontradas, firmando-se como método adjuvante no arsenal propedêutico da mama, até os dias atuais, quando é proposto por alguns autores como estudo de

rastreamento de câncer de mama para mulheres jovens que apresentaram mamas densas na mamografia (categorias de tecido pelo léxico BI-RADSTM 3 e 4)⁽²⁻⁴⁾.

Um dos problemas decorrentes da difusão do ultra-som como método de rastreamento nestas pacientes foi a visualização de novas alterações no tecido mamário que geralmente não estão relacionadas com malignidade. Muitos nódulos, que muitas vezes não eram visualizados, passaram a ser vistos, geralmente associados com benignidade, como a presença de cistos com conteúdo espesso (cistos complicados). Estes cistos apresentam dificuldade na distinção, apenas pelo estudo convencional,

Fleury EFC et al.

Prova para conferência

Diagnóstico patológico

Os materiais obtidos foram encaminhados para estudo histológico e foram analisados por uma patologista especialista em lesões mamárias, com experiência de 17 anos. As lesões foram divididas em cistos, lesões papilíferas, lesões inflamatórias, hiperplasia de células colunares típica e ectasia ductal^(11,12).

Equipamento

Tanto o estudo convencional como a elastografia foram realizados pelo mesmo radiologista, com seis anos de experiência em imagiologia mamária, utilizando um sistema de ultra-som Sonix SP (Ultrasonix Medical Corporation; Vancouver, Canadá) com sonda multifrequencial linear de 5 MHz a 14 MHz.

Para o estudo da elastografia foi utilizado *software* especial para o aparelho da Ultrasonix, versão 3.0.2 (Beta1), cujos direitos de utilização experimental para a pesquisa foram concedidos ao autor principal durante o período de estudo.

Nenhuma paciente deste estudo preliminar apresentou reações adversas ao método.

Técnica

Primeiramente, foi realizado o estudo convencional das mamas, com as pacientes posicionadas em decúbito dorso-horizantal e as mãos sob a cabeça, obtendo-se imagens no modo B e Doppler colorido, para avaliação de vascularização dos nódulos, seguindo os critérios do léxico BI-RADS. As medidas foram realizadas pelo modo B nos eixos longitudinal e ântero-posterior, considerando para a análise a maior medida.

Logo após o estudo convencional foi realizada a elastografia, com a paciente na mesma posição do primeiro estudo e com o transdutor orientado perpendicularmente à lesão. Antes de sua execução foram realizadas compressões sobre a lesão, para certificar o não-deslocamento lateral desta. Após ativar a elastografia realizaram-se compressões e descompressões seriadas na área de interesse, compressões não-superiores a 1% da espessura total da mama, sendo que o examinador pôde monitorar em tempo real o comportamento da força

aplicada. A área de estudo selecionada incluiu desde o tecido celular subcutâneo até o músculo peitoral e as adjacências do nódulo por até 0,5 cm. Após a obtenção das imagens foi realizada reavaliação do estudo por meio do *cinememory*. O tempo de exame elastográfico não excedeu a cinco minutos.

Análise ultra-sonográfica

A análise do estudo ultra-sonográfico convencional foi realizado utilizando critérios de acordo com o léxico BI-RADS, no qual nódulos anecóides com bordas circunscritas e imperceptíveis e com reforço acústico posterior são classificados como cistos simples⁽¹³⁾; cistos complicados, quando o conteúdo interno é homogêneo, de paredes pouco espessadas, com finos *débris* em suspensão ou finos septos de permeio e reforço acústico posterior; lesões indeterminadas, quando o conteúdo é homogêneo e com finos ecos de permeio, sem reforço acústico posterior evidente e sem a diferenciação de bordas; lesões císticas complexas, quando apresentam septos grosseiros, maiores que 0,5 mm ou quando apresentam nódulo mural ocupando menos que 50% do cisto; nódulos, quando o componente sólido é superior a 50% do componente cístico.

Não foi considerado nenhum cisto de aspecto simples neste estudo, devido à recomendação do léxico BI-RADS de classificá-los na categoria 2^(14,15).

Classificação pela elastografia

A elastografia consiste na variação do espectro de cores conforme a elasticidade dos diversos tecidos presentes em uma amostragem ultra-sonográfica, em que o vermelho é referente a tecidos mais macios, como a gordura, o amarelo e o verde para tecidos intermediários, e o azul para tecidos rígidos, como lesões hiper celulares ou com intensa fibrose (Figura 1)⁽¹⁶⁾.

A classificação elastográfica proposta incluiu quatro escores conforme a variação da cor durante a compressão e após a descompressão da área de interesse. O escore 1 foi dado às lesões que apresentaram o mesmo espectro de cores do tecido mamário circunjacente. O escore 2 foi dado às lesões que, após a descompressão, mostraram variação de cor para mais macia abran-

de nódulos sólidos verdadeiros, cujas condutas são diferentes, e são geralmente classificados como nódulos indeterminados, causando ansiedade nas pacientes, que acabam optando pela realização de biópsias mamárias diagnósticas^(5,6).

Um dos grandes desafios da ultra-sonografia é promover a distinção destas duas entidades sem acarretar aumento de custo ou de realização de procedimentos interencionistas. Estudos vêm sendo realizados de métodos complementares à ultra-sonografia que poderiam melhorar a sua acurácia, como o Doppler-fluxométrico, o desenvolvimento de imagens harmônicas, a elastografia e o estudo por meio do frêmito⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Este estudo vem demonstrar a apresentação pela elastografia, por intermédio da classificação criada pelos autores, das mais diversas lesões císticas encontradas em um estudo ultra-sonográfico em pacientes que foram encaminhadas ao serviço para a realização de biópsias diagnósticas, e discutir a sua aplicabilidade clínica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional, retrospectivo, realizado no Serviço de Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, sendo avaliados os resultados histológicos de 150 pacientes com idade média de 45 anos (variação entre 24 e 70 anos) que apresentavam 170 lesões ao estudo ultra-sonográfico convencional, encaminhadas para a realização de biópsia mamária percutânea ao Centro de Tomografia Computadorizada, no período de 1º de maio a 30 de julho de 2007. O diâmetro médio das lesões foi de 1,4 cm (mediana de 1,2 cm, variação de 0,5 cm a 3,2 cm).

Foram excluídas 130 pacientes com 148 lesões que se apresentaram exclusivamente sólidas a histologia. Foram incluídas 20 pacientes com 22 lesões que tiveram resultados histológicos de lesões puramente císticas (como cistos complicados), lesões inflamatórias e ectasia ductal, ou císticas associadas a componentes sólidos, como lesões papilíferas e hiperplasia de células colunares típicas, provenientes de 17 (91,9%) biópsias por fragmento e 5 (8,1%) localizações pré-operatórias via reparo.

Lesões mamárias císticas à US utilizando a elastografia

Prova para conferência

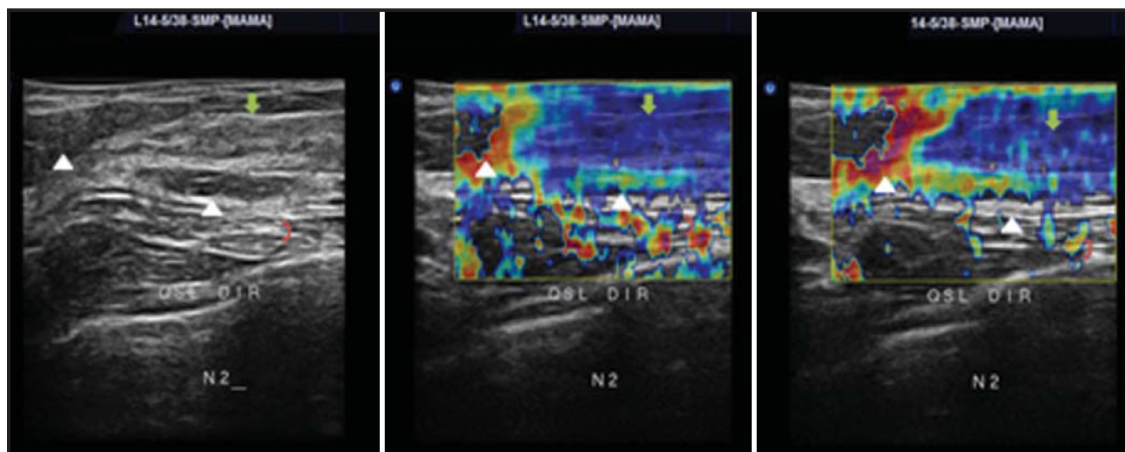


Figura 1. Amostra de tecido mamário normal ao modo convencional (imagem da esquerda), utilizando a elastografia durante a compressão (imagem central) e após a descompressão (imagem da direita). As pontas das setas demonstram tecido fibroadiposo, a seta aponta para o tecido glandular normal e a seta curva demonstra a musculatura peitoral.

Quadro 1 Classificação pela elastografia por meio de escores conforme apresentação pelo espectro de cores durante a compressão da amostra e após a descompressão.

Escore	Durante a compressão	Descompressão	Resultado
1	Cor semelhante ao tecido normal	Cor semelhante ao tecido normal	Benigno
2	Variação entre amarelo para azul esverdeado	Variação de cor para mais macia em mais de 50% do nódulo	Benigno
3	Variação entre azul esverdeado para azul escuro	Variação de cor para mais macia entre 10% e 50% do nódulo	Baixa probabilidade de malignidade
4	Geralmente azul para azul escuro	Sem variação significativa	Alta probabilidade de malignidade

gendo mais que 50% do nódulo, ou seja, após a descompressão uma área superior à metade do nódulo apresentou coloração variando pela escala de verde a vermelho. O escore 3 foi dado às lesões que, após a descompressão, apresentaram variação de cor em menos de 50% da área do nódulo (entre 10% e 50%), geralmente na periferia deste, variando de amarelo para verde pela escala de “cores”. Por fim, o escore 4 foi dado às lesões que não tiveram variação significativa na cor durante a compressão e a após descompressão, permanecendo azul nas duas imagens. Foram considerados benignos os escores 1 e 2, baixa probabilidade de malignidade o escore 3 e alta probabilidade de malignidade o escore 4 (Quadro 1).

RESULTADOS

Diagnóstico patológico

Das 22 lesões apresentadas, 13 (59%) correspondiam a cistos apócrinos, uma (4,6%) a ectasia ductal, duas (9,2%) a le-

Tabela 2 Apresentação ultra-sonográfica das lesões císticas conforme o resultado histológico.

Resultado histológico	Ultra-sonografia			Total
	Nódulos indeterminados	Cistos complicados	Cistos complexos	
Cistos	13	–	–	13
Ectasia ductal	–	1	–	1
Inflamatório	–	2	–	2
Lesões papilíferas	3	–	2	5
Hiperplasia de células colunares	–	–	1	1
Total	16	3	3	22

sões inflamatórias, cinco (22,6%) a lesões papilíferas e uma (4,6%) a hiperplasia de células colunares.

Apresentação ultra-sonográfica

Dos 13 cistos apócrinos, todos se apresentaram como nódulos indeterminados. A ectasia ductal e as duas lesões inflamatórias apresentaram-se como cistos complicados. Das cinco lesões papilíferas, três (60%) apresentaram-se como nódulos indeterminados e duas (40%) como cistos complexos, e a hiperplasia de células co-

lunares apresentou-se como cisto complexo (Tabela 1).

Apresentação à elastografia

Dos 13 cistos apócrinos, todos foram classificados como escore 2 (Figura 2). A ectasia ductal e as lesões inflamatórias também foram classificadas como escore 2. Das cinco lesões papilíferas, uma foi classificada como escore 2 e as outras quatro como escore 3 (Figura 3). Já a hiperplasia de células colunares foi classificada como escore 4 (Figura 4; Tabela 2).

Fleury EFC et al.

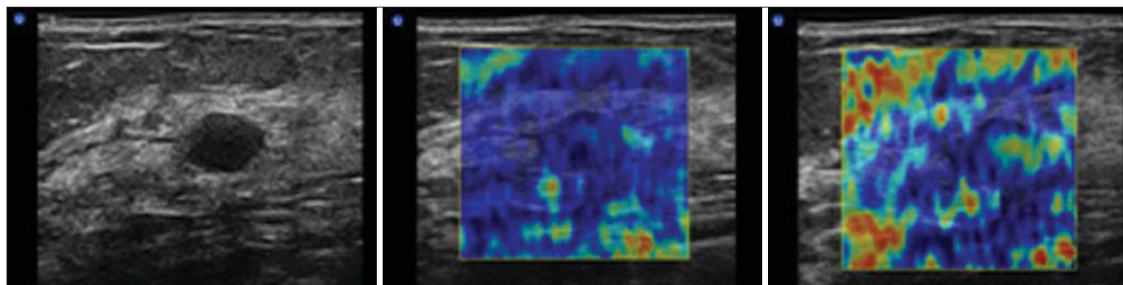
Prova para conferência

Figura 2. Exemplo de escore 2 pela elastografia. Nódulo indeterminado ao modo convencional (imagem da esquerda), utilizando a elastografia durante a compressão (imagem central) e após a descompressão (imagem da direita). Durante a compressão observa-se coloração central do nódulo azul-esverdeada; após a descompressão observa-se o preenchimento de quase a totalidade do nódulo com coloração esverdeada.

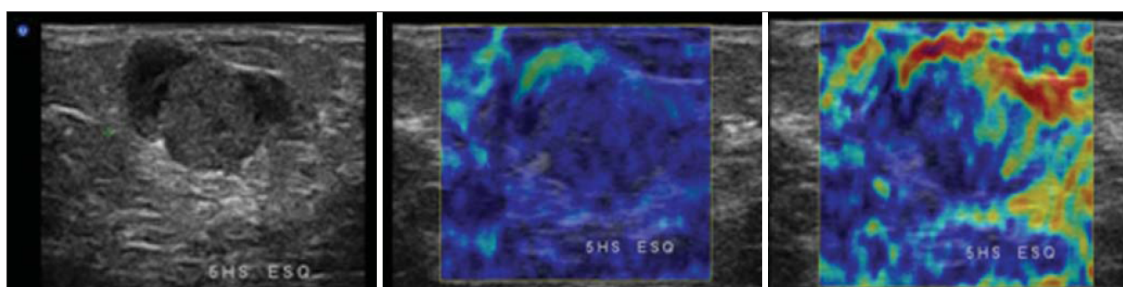


Figura 3. Exemplo de escore 3 pela elastografia. Cisto complexo ao modo convencional (imagem da esquerda) utilizando a elastografia durante a compressão (imagem central) e após a descompressão (imagem da direita). Durante a compressão observa-se coloração esverdeada na área cística periférica e azulada no nódulo mural; após a descompressão, observa-se a alteração da área cística para vermelho enquanto o nódulo mural apresenta alteração de cor em cerca de 10–50% para azul-esverdeado.

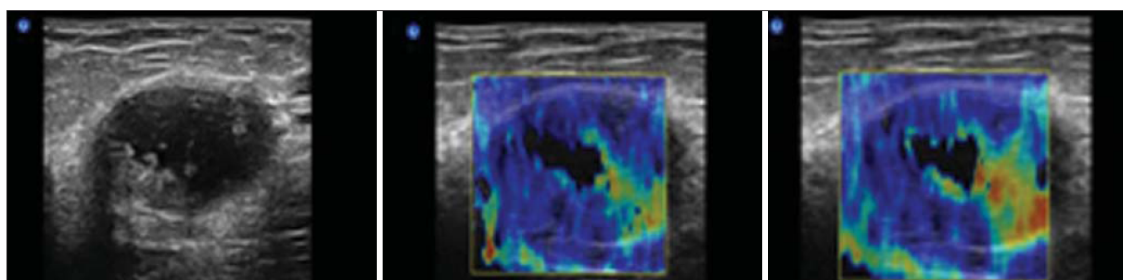


Figura 4. Exemplo de escore 4 pela elastografia. Cisto complexo ao modo convencional (imagem da esquerda) utilizando a elastografia durante a compressão (imagem central) e após a descompressão (imagem da direita). Durante a compressão observa-se coloração central do cisto como azul escuro/enegrecido e a parte sólida mural apresenta-se como azul. Após a descompressão, observa-se a permanência da porção central como azul escuro/enegrecido e a parte sólida mural não apresenta alterações significativas. Nota-se ainda a mudança do componente cístico na borda inferior do nódulo, que apresentou variação de cor durante a compressão e após a descompressão.

Tabela 3 Apresentação pela elastografia das lesões císticas conforme o resultado histológico.

Resultado histológico	Escore da elastografia				Total
	1	2	3	4	
Cistos	–	13	–	–	13
Ectasia ductal	–	1	–	–	1
Inflamatório	–	2	–	–	2
Lesões papilíferas	–	1	4	–	5
Hiperplasia de células colunares	–	–	–	1	1
Total	–	17	4	1	22

DISCUSSÃO

Há mais de uma década o método da elastografia vem ganhando bastante atenção para o estudo de tecidos moles, com a perspectiva clínica de poder detectar precocemente lesões que determinem alterações patológicas nos tecidos, proporcionando tratamento adequado para as lesões existentes e melhorando o prognóstico da paciente⁽¹⁷⁾. As informações adquiridas são

Lesões mamárias císticas à US utilizando a elastografia

Prova para conferência

semelhantes às obtidas com a palpação manual, porém mais sensíveis e menos subjetivas⁽¹⁸⁾.

O estudo pioneiro, realizado em 1991 por Ophir et al.⁽¹⁰⁾, propunha classificar os nódulos segundo a variação elástica, partindo do princípio que lesões benignas eram mais moles, enquanto a maioria das malignas era mais rígida. As imagens elastográficas eram obtidas pela comparação de imagens antes e após a compressão do tecido mamário. A partir de então, vários trabalhos vêm sendo publicados, porém sem nenhuma padronização de técnica ou classificação, a maioria utilizando apenas a comparação de imagens pré e após a compressão.

No entanto, nenhum trabalho descreve os achados nas alterações císticas da mama, que por muitas vezes podem criar angústia semelhante nas mulheres às de nódulos malignos, sendo que geralmente estão associadas a lesões benignas ou com baixo potencial de malignidade. Muitas destas lesões são interpretadas, no método convencional, como nódulos indeterminados, sendo necessário acompanhamento precoce, e invariavelmente acaba-se por realizar biópsias diagnósticas desnecessárias⁽¹⁹⁾.

As lesões císticas simples têm aspectos característicos ao ultra-som, apresentando-se como nódulo circunscrito, de paredes imperceptíveis, com conteúdo anecóide e reforço acústico posterior, classificados como BI-RADS 2, enquanto as lesões sólidas se apresentam normalmente como nódulos ovóides, circunscritos, com orientação paralela à pele, classificados como BI-RADS 3. No entanto, nem todas as lesões císticas têm a mesma apresentação; algumas são de difícil distinção em relação a nódulos sólidos, principalmente quando apresentam conteúdo de líquido espesso no seu interior, por vezes com finos *débris* em suspensão, e são classificadas como nódulos indeterminados. Por terem baixo potencial de malignidade (cerca de 2%), o acompanhamento precoce é recomendado como seguimento, porém de forma controversa e sem muito consenso. O protocolo de acompanhamento precoce mais utilizado é um novo estudo em um prazo de seis meses, direcionado à área parcialmente obscurecida à mamografia, e no caso de lesões ocultas à mamografia, é apenas realizada a

ultra-sonografia. O próximo estudo de acompanhamento é realizado decorridos 12 meses do primeiro exame, porém sendo realizadas mamografia bilateral e ultra-sonografia das mamas, já que um ano é o prazo do rastreamento para o câncer de mama, sendo seguido por outro estudo após um ano deste último. Decorrido este período de dois anos, se a lesão permaneceu estável, a categoria final do BI-RADS é alterada para 2. Casos que apresentem aumento das dimensões em cerca de 10% do diâmetro inicial ou que apresentem alteração em suas margens são recomendados para a realização de biópsia percutânea^(4,5,7). Porém, para alguns autores, um nódulo sólido caracterizado apenas pelo ultra-som tem indicação de realizar biópsia diagnóstica, já que o ultra-som não permite diferenciar lesões benignas de malignas⁽²⁰⁾. Acredita-se que esses achados incidentais à ultra-sonografia aumentam o número de biópsias negativas^(21,22).

Já os cistos complexos têm consenso quanto à realização de biópsia diagnóstica, tendo como padrão-ouro a biópsia excisional cirúrgica. Com a introdução da biópsia assistida a vácuo para o diagnóstico de lesões mamárias, esta passou a ter espaço no diagnóstico em tais lesões por ser de fácil realização, ambulatorial e com baixos índices de complicações. Nesses casos a imagem ultra-sonográfica pelo modo B é determinante para a conduta a ser adotada quando utilizados critérios descritivos seguindo o léxico BI-RADS. Nessas situações há pouca controvérsia quanto à conduta a ser adotada⁽⁵⁾.

Para minimizar essa limitação do ultra-som, foi tentada a utilização de estudo Doppler-fluxométrico complementar e do uso de imagens harmônicas pelo modo-B, porém sem determinar incremento significativo em relação ao estudo convencional. Em estudos recentes utilizando um método chamado de frêmito, no qual se avalia a resposta do conteúdo interno do cisto à energia acústica criada pelo transdutor de ultra-som detectada pelo método Doppler, as lesões císticas apresentavam resposta ao Doppler, enquanto as sólidas não. Está ainda sendo realizado de forma experimental e com poucos trabalhos publicados, mas pode vir a auxiliar na diferenciação desses nódulos indeterminados⁽⁷⁾.

A elastografia, que idealmente foi introduzida ao estudo ultra-sonográfico para a diferenciação de lesões mamárias benignas de malignas, pode ser utilizada também para a diferenciação de lesões sólidas de císticas, tendo em vista que a elasticidade do cisto é maior que a do parênquima adjacente. Pode ainda ser útil para auxiliar na avaliação de cistos complexos, principalmente quando há nódulo mural, proporcionando determinar a rigidez desse nódulo. Neste estudo foi observado que todos os cistos diagnosticados histologicamente tinham apresentação ultra-sonográfica como nódulos indeterminados, e pela elastografia se apresentaram como escore 2, benignos. Os cistos com conteúdo inflamatório e a ectasia ductal tinham apresentação ultra-sonográfica como cistos complicados, e à elastografia apresentaram-se também como escore 2. Essas lesões tinham baixa possibilidade de serem malignas e as biópsias poderiam ter sido evitadas se fossem consideradas as apresentações pela elastografia associadas ao ultra-som.

Das lesões papilíferas, três (60%) se apresentaram como nódulos indeterminados e duas (40%), como cistos complexos ao estudo convencional; pela elastografia, uma (20%) apresentou escore 2 e as outras quatro (80%), escore 3. A lesão que apresentou escore 2 pela elastografia tinha apresentação ultra-sonográfica como nódulo indeterminado e media 0,5 cm no maior eixo. Esta lesão seria considerada como benigna pela elastografia e a paciente retornaria para o *screening* mamário, realizando o exame em um ano. No entanto, esta lesão foi submetida a excisão cirúrgica, que confirmou a sua benignidade. Das outras quatro (80%) lesões com baixa suspeita de malignidade à elastografia, escore 3, duas (50%) foram submetidas a excisão cirúrgica, que confirmou a benignidade, e para as outras duas (50%) optou-se pelo acompanhamento, já que eram lesões estáveis por mais de dois anos.

Já a hiperplasia de células colunares típica revelou-se como cisto complexo pelo estudo ultra-sonográfico e como escore 4 à elastografia, indicando potencial de malignidade. Foi igualmente submetida a excisão cirúrgica, que confirmou a origem benigna pela histologia, ou seja, foi o resultado falso-positivo encontrado pelo estudo.

Fleury EFC et al.

Prova para conferência

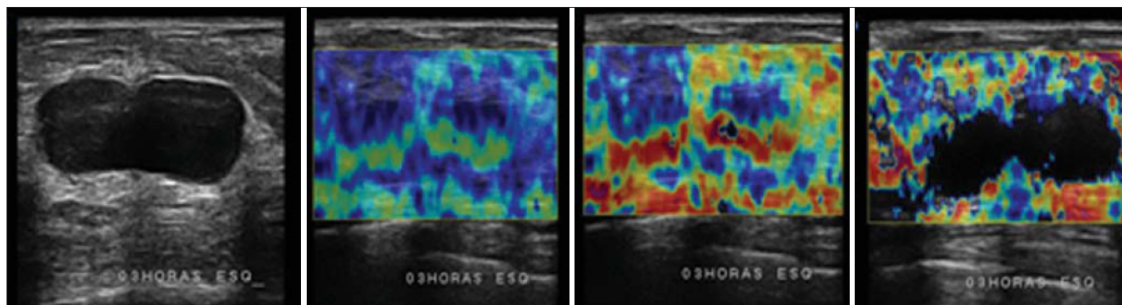


Figura 5. Cisto complicado ao modo convencional (imagem da esquerda) utilizando a elastografia durante a compressão (segunda imagem), após a decompressão (terceira imagem) e após compressão inadequada (imagem da direita). O cisto apresenta tipicamente o escore 2 pela elastografia, compatível com benignidade. Notar que quando a força é feita de forma inadequada, a área cística se apresenta enegrecida, sugerindo lesão sólida, provavelmente devido a tensão superficial do líquido.

Uma das limitações do estudo de lesões císticas pela elastografia é a quantidade de força utilizada para as compressões seriadas: quanto maior a força, aumenta-se a tensão superficial do líquido interno, determinando apresentação como sólida pelo espectro de cor (Figura 5). A vantagem é que, por ser um método em tempo real, o examinador pode medir a sua força durante a realização do exame e adequar-se para os diferentes tipos de mama e de lesões a serem estudadas. Esse aumento da tensão superficial do líquido intracístico pode também ser observado em lesões secretoras, como no caso da hiperplasia de células colunares e também em alguns cistos inflamatórios.

Estudos estão sendo realizados pelos autores para demonstrar a sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica da elastografia, utilizando os critérios propostos pelos autores. Em dados preliminares em 170 nódulos encontrou-se valor preditivo positivo de 80%, especificidade de 97,5% e acurácia diagnóstica de 97,7% para a classificação proposta.

Este estudo veio demonstrar que a elastografia pode auxiliar no diagnóstico de lesões mamárias císticas, confirmando a sua etiologia, e que, com a sua utilização na rotina clínica, poderia reduzir o número de biópsias desnecessárias e de acompanhamento de nódulos indeterminados pelo método convencional. Poderia também ser empregado como estudo complementar em cistos complexos para a avaliação de seu conteúdo interno, porém não contra-indicaria a realização de biópsia diagnóstica, já que nestes casos deve-se sempre valorizar os achados ao modo B.

Agradecimento

Agradecemos ao Núcleo de Apoio à Publicação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (NAP-SC), pelo suporte técnico-científico à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Kasumi F. The diagnostic criteria for breast lesions of the Japan Society of Ultrasonics in Medicine and topical issues in the field of breast ultrasonography in Japan. In: Topics in breast ultrasound: Seventh International Congress on the Ultrasonic Examination of the Breast. Tokyo: Shinohara; 1991. p. 19–26.
2. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995;196:123–34.
3. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225:165–75.
4. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology*. 2001;221:641–9.
5. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation. *Radiology*. 2003;227:183–91.
6. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, et al. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000;21:325–36.
7. Soo MS, Ghate SV, Baker JA, et al. Streaming detection for evaluation of indeterminate sonographic breast masses: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:1335–41.
8. Cha JH, Moon WK, Cho N, et al. Characterization of benign and malignant solid breast masses: comparison of conventional US and tissue harmonic imaging. *Radiology*. 2007;242:63–9.
9. Chang RF, Huang SF, Moon WY, et al. Solid breast masses: neural network analysis of vascular features at three-dimensional power Doppler US for benign or malignant classification. *Radiology*. 2007;243:56–62.
10. Ophir I, Cespedes EL, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991;13:111–34.
11. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, et al. Best practice no. 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol*. 2004;57:897–902.
12. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, et al. Benign breast diseases. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005;10:325–35.
13. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) – ultrasound. 4th ed. Reston: American College of Radiology; 2003.
14. Kopans DB, Monsees B, Feig SA. Screening for cancer: when is it valid? Lessons from the mammography experience. *Radiology*. 2003;229:319–27.
15. Mendelson EB, Tobin CE. Critical pathways in using breast US. *Radiographics*. 1995;15:935–45.
16. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006;239:341–50.
17. Hoyt K, Forsberg F, Ophir J. Analysis of a hybrid spectral strain estimation technique in elastography. *Phys Med Biol*. 2006;51:197–209.
18. Hall TJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: elasticity imaging with US. *Radiographics*. 2003;23:1657–71.
19. Graf O, Helbich TH, Hopf G, et al. Probably benign breast masses at US: is follow-up an acceptable alternative to biopsy? *Radiology*. 2007;244:87–93.
20. Moy L, Slanetz PJ, Moore R, et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. *Radiology*. 2002;225:176–81.
21. Kopans DB. Sonography should not be used for breast cancer screening until its efficacy has been proven scientifically. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182:489–91.
22. Chala LF, Barros N. Avaliação das mamas com métodos de imagem. *Radiol Bras*. 2007;40(1):iv–vi.

Artigo 5:

APPEARANCE OF BREAST MASSES ON
SONOELASTOGRAPHY WITH SPECIAL FOCUS ON THE
DIAGNOSIS OF FIBROADENOMA

Eduardo F. C. Fleury
Jose F Rinaldi
Sebastiao Piato
Jose Carlos V. Fleury
Decio Roveda Junior

Appearance of breast masses on sonoelastography with special focus on the diagnosis of fibroadenomas

Received: 13 August 2008
Accepted: 6 December 2008
© European Society of Radiology 2009

E. F. C. Fleury · J. F. Rinaldi · S. Piato ·
J. C. V. Fleury · D. R. Junior
Faculty of Medicine of the Santa Casa
de Misericórdia de São Paulo,
São Paulo, SP, Brasil

E. F. C. Fleury · J. F. Rinaldi · S. Piato ·
J. C. V. Fleury · D. R. Junior
Irmandade da Santa Casa de
Misericórdia de São Paulo,
Rua Dr. Cesário Mota Jr. 112,
Santa Cecília,
01221-020 Sao Paulo, SP, Brasil

E. F. C. Fleury (✉)
Alameda Ministro Rocha Azevedo,
1368 ap.52, Jardins,
São Paulo, SP, Brasil, 01410-002
e-mail: edufleury@hotmail.com
Tel.: +55-11-8148-1188

Abstract The aim of this study was to show and correlate the imaging features of breast masses, especially fibroadenomas, using sonoelastography. Two hundred thirty-five patients with 302 breast lesions referred for core needle biopsy participated in the study. All lesions appearing as solid masses on conventional US were included. Out of the included lesions (270), 115 (42.6%) corresponded to histologically confirmed fibroadenomas and 155 (57.4%) to lesions with histologically confirmed diagnoses other than fibroadenomas. These were further subdivided into fibrocystic changes, lesions with low malignancy potential, and malignant lesions. Fibroadenomas were also divided according to histological presentation into three subgroups to allow comparative study based on elastographic scores. All lesions were classified using a four-point scoring system

based on ultrasound elastography imaging characteristics. Different presentations were observed for elastographic scores according to histological presentation of fibroadenomas, whereby fibroadenomas with benign characteristics tended to have elastographic classification similar to fibrocystic changes, and complex and hypercellular fibroadenomas had classifications similar to harder lesions. Fibroadenomas are generally classified as category 3 in the BI-RADS® lexicon and are the most commonly found lesions in breast biopsies. Sonoelastography can provide additional information to conventional studies and be used as an auxiliary tool in assessing these masses in clinical practice.

Keywords Ultrasound · Breast · Fibroadenoma · Elastography

Introduction

The criteria to classify lesions as probably benign using US are applied to distinguish benign from malignant masses [1–3]. Some studies have shown that for nonpalpable lesions, a 1-year mammographic follow-up can replace biopsy with low rates of false-negative results and consequently reduce costs of breast screening programs [4–8]. Nevertheless, definite diagnosis is made by means of surgical excision biopsy [5]. Alternative methods deemed less invasive to confirm lesion origin include core needle biopsy and fine-needle aspiration biopsy [5].

However, in our practice many patients diagnosed with probably benign breast masses on US become distressed and choose to seek a definite histological diagnosis. The rate of false-negative histological results reported in the literature for these lesions remains controversial [9]. In the reports by Costantini et al. [10] and Zonderland et al. [11], the positive predictive values (PPV) for BI-RADS® category 3 lesions were 7.7% and 3.9%, respectively, whereas Kim et al. [12] reported a PPV of only 0.8%. Hong et al. [13] showed that 16 (9%) out of 172 masses described as both oval and circumscribed on US proved to be malignant on final histology. The most commonly found malignant

lesions with benign US appearance are medullary carcinoma, mucinous carcinoma, and papillary carcinoma.

Sonoelastography (SE) study represents an extension of the most ancient tool used in medicine, i.e., palpation, where the physician assesses the shape and rigidity of the target organ [14, 15]. Recent studies have shown that SE does not provide any further significant information to differentiate benign masses from malignant masses compared with conventional US, particularly within centers specialized in breast diagnostics. However, SE represents a simple, fast, and non-invasive diagnostic method that may be a useful complement to US for less experienced radiologists in assessing solid non-palpable breast lesions, especially BI-RADS® 3, where specificity has proven higher (88.7%) [15].

Fibrous breast lesions are commonly seen in clinical practice. They are usually classified as indeterminate lesions on ultrasound (US) examination and categorized as BI-RADS® ultrasound lexicon category 3. Fibroadenomas are composed of stromal and glandular elements and are the most common of these lesions [16]. Gokalp et al. categorized lesions as probably benign (BI-RADS® 3) when lesions showed typically benign features, such as ovoid, round, or macrolobulated shape, parallel orientation to the skin, circumscribed margins, and/or abrupt interface with the normal parenchyma [17].

Fibroadenomas usually arise in the terminal ductal-lobular unit of the breast gland and can be divided into two groups based on the relationship between the breast stroma and the epithelial structures: (1) pericanalicular fibroadenomas, which consist of intact round/oval gland spaces arranged in single or multiple cell layers and concentric arrangement of the adjacent stroma, and (2) intracanalicular fibroadenoma, in which the stroma undergoes more active proliferation, causing compression of the gland tissue and reduction of the lumen. The presentation of fibroadenomas in clinical practice is variable where these two types of fibroadenomas may coexist and also present different stromal characteristics, such as mucinous or myxoid changes, and marked hyalinization or calcification in older patients [18]. Fibroadenoma is the most common breast lesion in patients under 30 years of age and most often occurs as a single, movable, oval-shaped mass with lobulated contours, measuring from less than 1 cm up to giant forms of 10 to 15 cm [19].

Clinical, US, and histological features of fibroadenomas may vary widely from movable masses predominantly consisting of mucinous and myxoid elements, to firm masses with high cellularity lesions and stromal fibrosis. These lesions may also vary according to patient age and hormonal status.

The objective of the present study was to compare the presentation of fibroadenomas according to elastography scores with other types of breast lesions, to propose that sonoelastography (SE), used with specific software, be employed as an auxiliary tool to assess the behavior of the

different forms of fibroadenoma presentations, and to establish different approaches for follow-up, according to their elastographic features.

Materials and methods

This study was conducted at Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Brazil. A total of 235 patients with 302 breast lesions referred to the Breast Intervention Service of CTC-Gênese for ultrasound-guided percutaneous breast biopsy were studied retrospectively from April to December 2007. The study was approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee, and informed consent forms were signed by all patients.

The first ten patients were excluded from the trial and considered as the learning curve for the method. The results of the percutaneous biopsy were benign for these patients. Fifteen additional patients with 22 lesions were excluded due to the presence of non-mass lesions, with focal asymmetry and architectural distortions on the ultrasound. All mass lesions according to the BI-RADS® lexicon were included in the study.

Patient characteristics

Patients included in the study (210) had a mean age of 44.8 years (range 21–89 years). Forty-eight (22.8%) had a history of previous breast surgery for benign lesions, while 43 (20.4%) had familial antecedents of breast cancer. Patients referred for biopsies came from other services and had masses previously categorized by the BI-RADS® lexicon criteria, where 137 (50.7%) were BI-RADS® 3, 125 (46.3%) BI-RADS® 4, and 8 (3.0%) BI-RADS® 5 (Table 1).

Equipment

Both the conventional and elastographic studies were performed by two radiologists with 6 and 17 years of experience in breast imaging, respectively. Examinations were performed using a Sonix SP (Ultrasonix Medical Corporation, Vancouver, Canada) US system and a 5–14-MHz multi-frequency linear probe. For the elastography study, special software was used for the Ultrasonix system, version 3.0.2 (Beta1), upgraded to the commercial version 2.6.

Elastographic study

The elastographic study was performed with the patient lying in the same position used for conventional US examination (B-mode) and with the transducer positioned perpendicular to the region of interest (ROI). Before the

Table 1 BI-RADS® lexicon classification of lesions referred for percutaneous breast biopsy based on histology

Histology	BI-RADS® 3	BI-RADS® 4	BI-RADS® 5	Total
	n	n	n	n
Fibrocystic changes	61	29	0	90
Fibroadenomas	65	48	2	115
Low malignancy potential	7	13	1	21
Carcinomas	4	35	5	44
Total	137	125	8	270

examination, the target lesion was repeatedly compressed to ensure there was no lateral shift. After the activation of elastography, continuous manual compression was applied on the target region perpendicularly to the pectoral muscle until tissue resistance was detected. When resistance was felt, manual pressure was interrupted, allowing spontaneous decompression of the breast parenchyma. The study area comprised the region from the subcutaneous tissue to the pectoral muscle and also the margins of the mass up to 0.5 cm.

The elastographic imaging technique used comprises three phases: step 1, tissue is imaged with and without light compression, and RF data lines are acquired in the ROI; step 2, a displacement is estimated between every two lines of RF (radiofrequencies) data; step 3, a strain value for every point in the ROI is estimated based on RF data deformation. Each pixel of the elasticity image was assigned 1 of 256 specific colors, depending on the magnitude of strain. The scale ranged from red for components with greatest strain (i.e., softest components) to blue for those with no strain (i.e., hardest components). Green indicated average strain in the ROI. The images

obtained through elastography are superimposed onto the B-mode images.

The images acquired were assessed in real time through “cinememory,” which allows retrospective evaluation of the behavior of the mass during compression and after decompression. Overall, studies took no longer than 2 min per lesion.

Elastographic classification

The elastographic classification adopted a four-point scale according to the color variation during compression and after decompression of the ROI (Fig. 1). Score 1 was assigned to lesions presenting the same color spectrum of the peripheral breast tissue. Score 2 was assigned to lesions that after decompression presented variation to lighter strains of more than 50% of the mass area when compared to the image acquired during compression (Fig. 2). Score 3 was assigned to lesions presenting color variation of less than 50% of the lesion area (between 10 and 50%) after decompression (Fig. 3). Finally, score 4 was assigned to

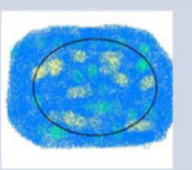

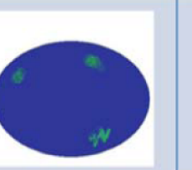

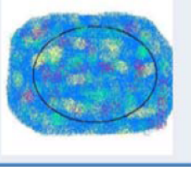
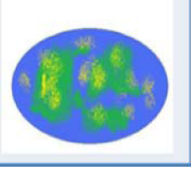
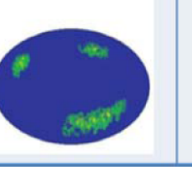

	“Score 1”	“Score 2”	“Score 3”	“Score 4”
Compression				
Decompression				

Fig. 1 Breast mass classification using scores and the assessment of color variation during compression and after decompression of the breast tissue. Score 1: lesions that presented the same spectrum of colors as the adjacent breast tissue; score 2: lesions that, after decompression, had soft tissue color variations covering over 50%

of the lesion; score 3: lesions that, after decompression, presented a color variation on less than 50% of the area (between 10% and 50%), usually around the margins, varying between yellow and green on the color scale; score 4: lesions with no significant color variation during compression and decompression

Fig. 2 Example of score 2 on B-mode (a), during compression (b), after decompression (c), and histology of the specimen (d). Oval, circumscribed, hypoechoic mass with parallel orientation, classified as BI-RADS 3. In the elastographic study, this lesion was classified as score 2 with mass color variation after decompression in more than 50% of its area. The histological study of the biopsy fragment showed a marked collagen component in the stroma of the mass in a 31-year-old woman, and therefore this was included in group 2

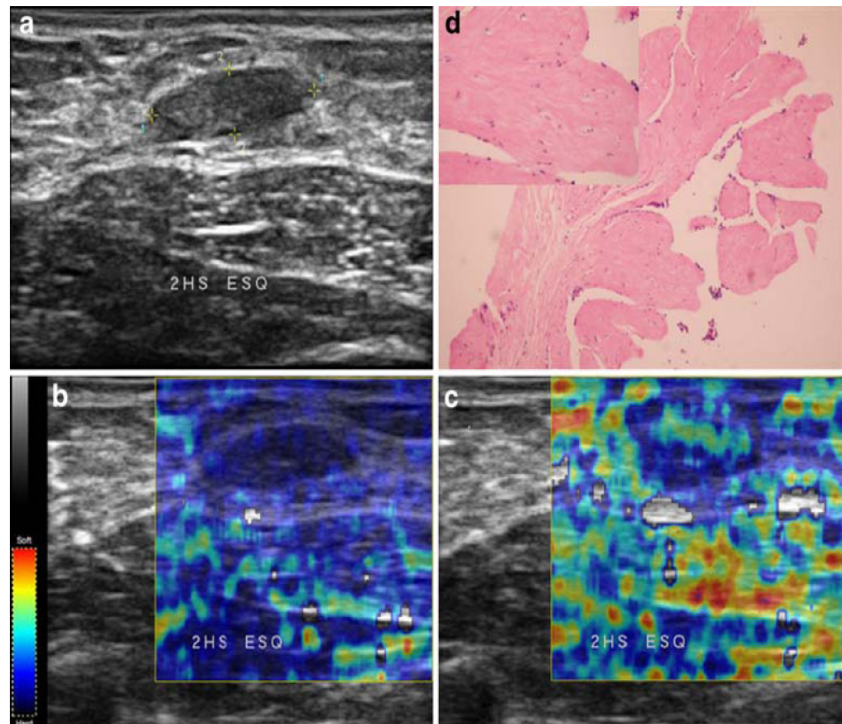
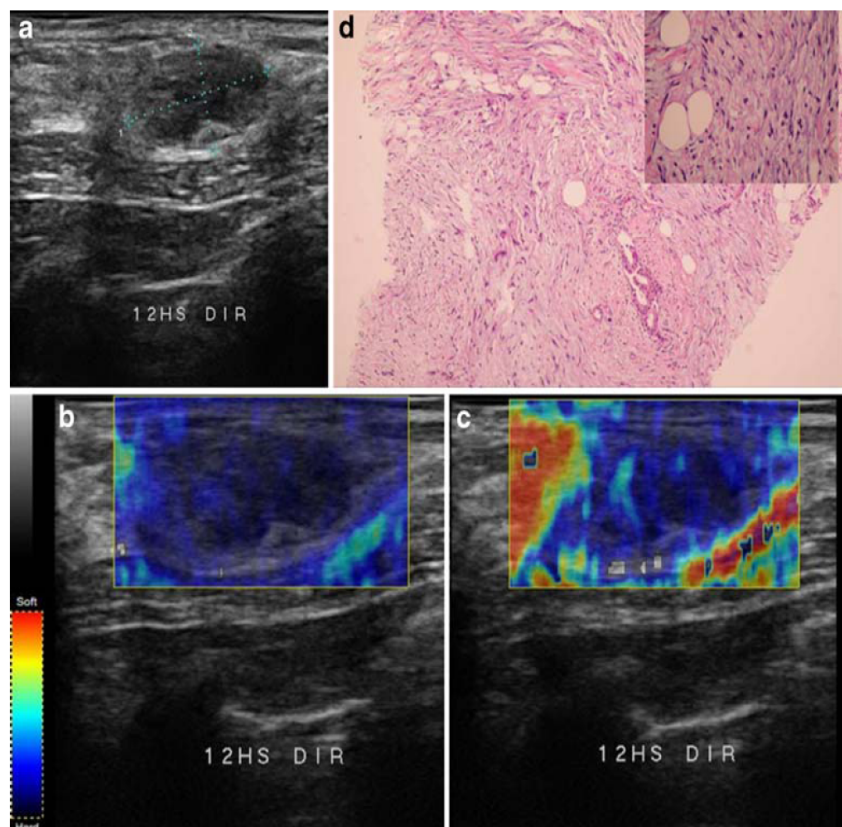


Fig. 3 Example of score 3 on B-mode (a), during compression (b), after decompression (c), and histology of the specimen (d). Oval, circumscribed, hypoechoic mass with parallel orientation, classified as BI-RADS 3. In the elastographic study, this lesion was classified as score 3 with color variation after decompression in less than 50% of its area, predominantly in the borders. The histological study of the biopsy fragment showed stromal high cellularity and was classified as complex fibroadenoma in a 29-year-old woman, and therefore this was included in group 3



those lesions presenting no relevant color variation during compression and after decompression of the parenchyma, appearing blue in both images (Fig. 4) [20].

The classification employed by the authors was similar to that proposed by Scaperrotta et al., except that images during decompression periods were also exploited, images that are less influenced by the manner in which compression is applied and therefore facilitate systematic execution of the study [15].

The histological findings of the lesions were compared to the elastographic classification. Scores 1 and 2 were considered benign, score 3 probably benign, and score 4 indicated suspected malignancy. Percutaneous biopsy was performed after the sonographic studies using a 14-G needle attached to an automatic biopsy gun. The mean number of cores obtained was 5.4 (3–9 fragments).

Histological examination and statistical analysis

The histological examination was performed by a pathologist with 17 years of experience in breast lesion examination. To allow comparisons, fibroadenomas were divided into three groups: group 1, fibroadenomas with typical appearance; group 2, fibroadenomas associated with typically benign changes, such as large collagen

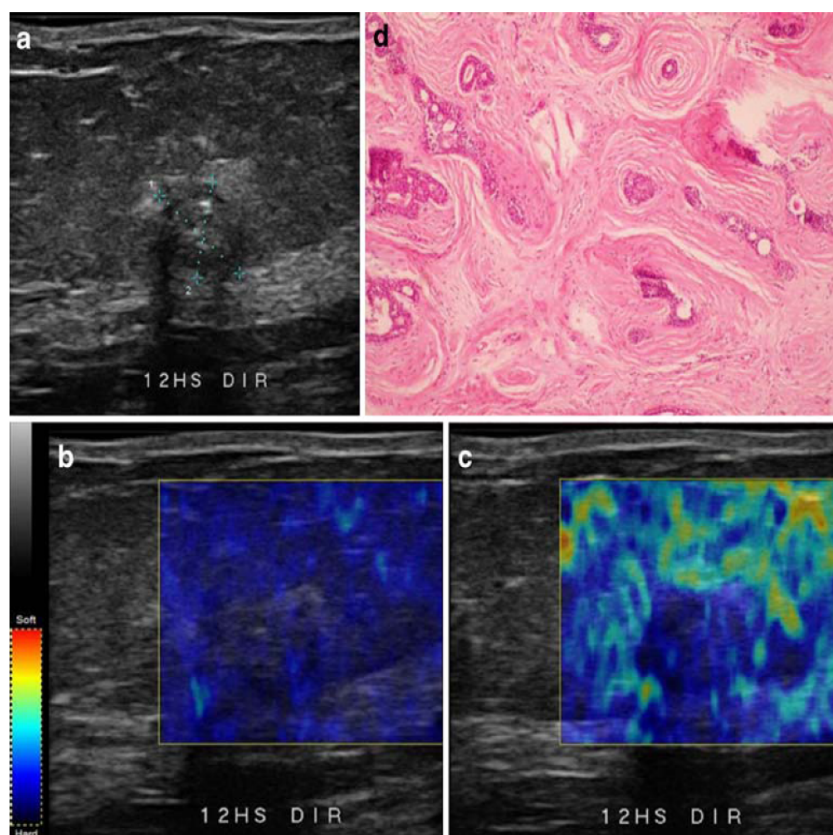
content in the stroma or associated to internal fibrocystic changes; group 3, complex fibroadenomas, including high cellularity fibroadenomas and fibroadenomas associated with sclerosing adenosis. The histological findings of these three groups were compared individually with the elastographic scores.

The elastographic behavior of the fibroadenomas was also assessed according to their size (maximum diameter ≤ 2.0 cm or >2.0 cm) and according to the ratio between the lateral-lateral and anterior-posterior (LL/AP) diameters, i.e., fibroadenomas with LL/AP ratio ≤ 1.4 and >1.4 [19].

In order to assess agreement between observers, a kappa test according to the criteria described by Landis and Koch was used for the retrospective study of the 115 masses. All significance probabilities (p values) shown were two-sided, and values below 0.05 were considered statistically significant. The SAS 9.1.3 (Statistical Analysis System, Cary, NC) software was used for the calculations.

For the purposes of comparing the behavior of elastographic scores of fibroadenomas with other lesions, the mean and median scores of all biopsy masses were determined according to the histological results and classified as I for benign lesions or II for malignant lesions. The benign lesions were divided into the following three subgroups according to the most frequently obtained histological results: Ia,

Fig. 4 Example of score 4 on B-mode (a), during compression (b), after decompression (c), and histology (d). Round, circumscribed mass with heterogeneous echotexture showing posterior shadowing, classified as BI-RADS 4. In the elastographic study, this lesion was classified as score 4 with no relative color variation observed during compression and after decompression. The histological study of the biopsy fragment showed typical fibroadenoma features characterized by marked intralobular stromal fibrosis, indicating extrinsic compression of breast glands reducing its lumen in a 56-year-old woman. This lesion was included in group 1



fibrocystic changes; Ib, fibroadenomas; Ic, changes with low potential for malignancy, in which papillary lesions and sclerosing adenosis were included.

In addition, the optimal cutoff point was determined according to the Youden index (J) [21], $J = \max[SE_i + SP_i - 1]$ for the proposed scores, where SE_i and SP_i are the values for sensitivity and specificity, respectively, for all possible cutoff points. According to Youden, the test with the lowest sum of classification error ratios should be elected, i.e., the test with the highest Youden index (with an ideal value of 1).

Results

Using the proposed elastographic classification system to evaluate the behavior of lesions other than fibroadenomas, we observed that 90 (33.3%) lesions with fibrocystic changes (Ia) presented mean and median scores of 2.1 and 2.0, respectively (SD, 0.64); 21 (7.8%) masses with low potential for malignancy (Ic) presented mean and median scores of 2.8 and 3.0, respectively (SD, 0.58); 44 (16.3%) lesions corresponding to carcinomas (II) presented mean and median scores of 3.8 and 4.0, respectively (SD, 0.32; Fig. 5; Table 2).

Of the six (2.2%) false-negative results found, three (50%) corresponded to invasive ductal carcinoma, two (33.3%) to lobular carcinomas, and one (16.7%) to medullar carcinoma (Fig. 6).

The optimal cutoff score identified for the proposed classification was 3, which is the cutoff point corresponding to the maximum value of the Youden index, yielding sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of 88%, 98.2%, and 96.5%, respectively, for observer 1, and 86.2%, 95.5%, and 94.2%, respectively, for observer 2.

The area under the ROC curve for observer 1 was 0.965, with standard error 0.0262, 95% confidence interval 0.919 to 0.988, and a significance level and P of 0.0001. Values for observer 2 were standard error 0.023, 95% confidence interval 0.910 to 0.966 with a significance level and P of 0.0001.

No statistically significant interobserver difference was observed at a significance level of 5%.

The mean age of the patients with fibroadenoma diagnoses was 39 years (16–81 years); the mean of the maximum diameter of lesions was 1.5 cm (0.5–5.2 cm), the mean LL/AP ratio was 2.1, and the median was 2 (1–5.3).

When the findings of all 115 fibroadenomas were analyzed together, 2 (1.7%) were scored as 1, 54 (47%) were scored as 2, 57 (49.6%) were scored as 3, and 2 (1.7%) were scored as 4. The mean score for fibroadenomas was

Fig. 5 Example of true-positive result. B-mode study (a), sonoelastography during compression (b) and (c) after decompression, and histology (d). Small (0.7 cm), round, circumscribed mass with homogeneous echotexture classified as BI-RADS 3. In the elastographic study, this lesion was classified as score 4, with no color variation observed during or after decompression. The histological study of the biopsy specimen shows invasive ductal carcinoma associated with the ductal in situ carcinoma area (inset) in a 36-year-old woman

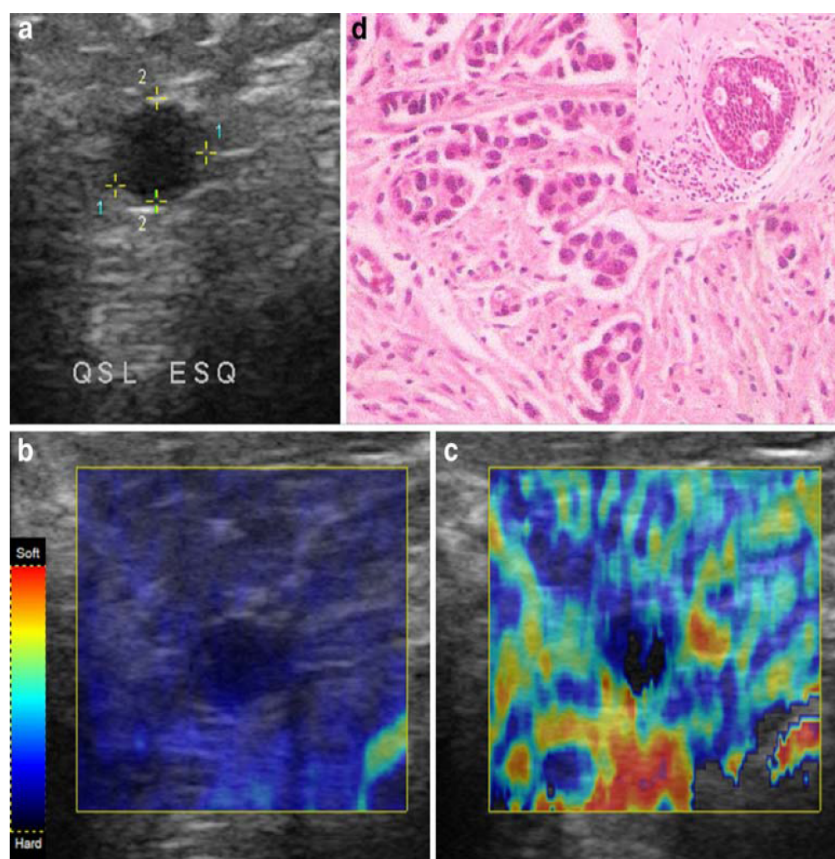


Table 2 Histologic prevalence of breast carcinomas, correlated with true-positive and false-negative results according to elastographic scores, where scores of 1, 2, and 3 were considered negative and a score of 4 as positive

Histology	True positive	False negative	Total n (%)
	n	n	
Invasive ductal carcinoma (IDC)	30	3	33 (75%)
IDC + ductal carcinoma "in situ"	1	0	1 (2,3%)
Invasive lobular carcinoma (ILC)	6	2	8 (18.1%)
Tubular carcinoma	1	0	1 (2.3%)
Medullar carcinoma	0	1	1 (2.3%)
Total	38 (86.4%)	6 (13.6%)	44

2.5, and the median was 3, with a standard deviation (SD) of 0.60 (Table 3).

When the three histological groups of fibroadenomas were assessed separately, the following results were obtained: In group 1, 93 (80.9%) fibroadenomas were observed with a mean score of 2.53 (1–4) (SD, 0.52) and median of 3. In group 2, 13 (11.3%) fibroadenomas were observed with a mean score of 2 (1–3) (SD, 0.30) and median of 2, whereas in group 3, 9 (7.8%) fibroadenomas were observed with a mean score of 3 (2–4) (SD, 0.8) and median of 3 (Table 3).

When the maximum lesion diameters were compared to elastographic scores, 90 (78.2%) masses ≤ 2 cm and 25 (21.8%) > 2 cm were seen, with mean scores of 2.5 (1–4; SD, 0.59) and 2.5 (2–3; SD, 0.50), respectively (Table 4).

Comparison using the LL/AP ratio of the lesions showed 17 (14.8%) masses with LL/AP ratio ≤ 1.4 and a mean score of 2.6 (2–4) (SD, 0.57). For the 98 (85.2%) remaining lesions, the mean score was 2.5 (1–4) (SD, 0.56) (Table 4).

At the significance level of 5%, an almost perfect rate of agreement was seen between the observers (weighted kappa=0.847, SE=0.047, and $p < 0.0005$).

Discussion

One of the major limitations of US imaging of the breast is its low specificity in detecting malignancy of 68%, according to a study by Stavros, with PPV ranging from 11 to 39%, resulting in a considerable number of patients

Fig. 6 Example of false-negative result. Simultaneous sonoelastography and B-mode split screen display of images, during compression (a), after decompression (b), and histology of the specimen (c). Image shows an ovoid, microlobulated mass classified as BI-RADS® 4. Elastographic study reveals color variation after decompression in less than 50% of its area, predominantly at the borders, classifying the lesion as score 3. Histological study shows invasive ductal carcinoma associated with the necrotic area (inset) in a 46-year-old patient

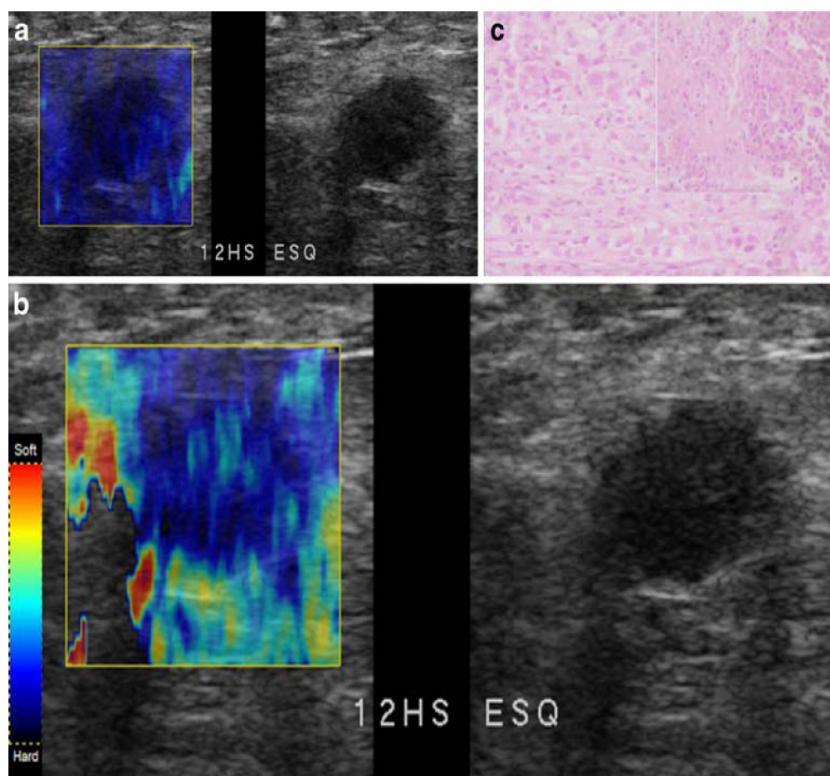


Table 3 Distribution of fibroadenomas by histological groups according to the elastographic scores, where scores 1 and 2 were benign, score 3 probably benign, and score 4 suspected of malignancy (N=115)

Score	Group 1 n (%)	Group 2 n (%)	Group 3 n (%)	Total n (%)
1	1 (1.1)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (1.7)
2	42 (45.1)	11 (84.6)	1 (11.1)	54 (47.0)
3	49 (52.7)	1 (7.7)	7 (77.8)	57 (49.6)
4	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (1.7)
Total	93 (80.9)	13 (11.3)	9 (7.8)	115 (100)

undergoing breast biopsies [1, 3, 22]. This specificity is lower than that obtained with mammography of 89.3 and 97.3% [23, 24]. In the present series, for a total of 270 lesions a PPV of 45.3% were obtained by US, of which 35.8% were category 4 and 100% category 5 according to the BI-RADS® ultrasound lexicon, having a specificity of 78%.

In our series, malignancy was observed in 44 (16.3%) of the 270 biopsied breast lesions. Of the 226 (83.7%) benign lesions, 115 (50.9%) were fibroadenomas. These findings are similar to those reported by Stavros et al., who observed a prevalence of malignancy of 16.8% in their series [5]. Among the benign lesions undergoing biopsy, fibroadenomas were most prevalent (54%). This high prevalence of fibroadenomas observed in breast biopsies creates anxiety for patients, resulting in an increased number of complementary imaging tests, diagnostic biopsies, and a consequent increase in the costs of breast cancer screening programs, making it difficult to introduce US imaging in these programs [3, 25]. In our study, 137 (50.7%) masses in patients referred to our service for percutaneous breast biopsy were classified as category 3 according to the BI-RADS® lexicon, and the decision to perform a biopsy was made by the referring physician or in response to patient anxiety.

Fibroadenomas are generally classified as BI-RADS® category 3 on US, and the subsequent management of these lesions remains controversial [7]. Some authors consider it necessary to perform a breast biopsy in patients with solid masses diagnosed by US only, while other authors suggest that masses classified as BI-RADS® 3 could be followed up with US, due to the high negative predictive value of 99.5% found by Stavros et al. and 99.3% by Mainiero et al [9, 26, 27]. In a recent study, Graf et al. [9] concluded that palpable noncalcified solid breast masses with benign morphology according to mammography and sonography could be managed similarly to nonpalpable BI-RADS® category 3 lesions, i.e., with short-term follow-up.

There is a great variability in histological presentation of fibroadenomas, which consist of a combination of proliferation of fibrous stroma and increases in epithelial ductal structures, including fibroadenomas with exuberant stromal collagen content, fibroadenomas associated with

fibrocystic changes, hyaline fibroadenomas, high-cellularity fibroadenomas, and complex fibroadenomas [16, 18]. The clinical presentation of fibroadenomas can be quite variable due to the different histological types. High cellularity fibroadenomas with high levels of stromal fibrosis or complex fibroadenomas tend to be harder, more akin to breast carcinomas, which are harder than normal tissue but softer when there is exuberant collagen content in the stroma or combined fibrocystic changes [15].

For over a decade the elastographic method has been drawing increased attention for the study of soft tissues with the clinical perspective of enabling early detection of lesions, which lead to pathological changes in tissues [28, 29]. The method can be equally useful when used as an additional tool for the study of probably benign masses observed on B-mode US.

In this study, we observed variation in the elastographic presentation of fibroadenomas, which was consistent with the histological findings. Overall, there was a variation according to the elastographic score ranging from 1 to 4, with a mean of 2.5 and median of 3. This mean shows that most lesions were scored as 2 or 3, where score 2 comprised 54 (47%) masses considered benign, and score 3 comprised 57 (49.6%) lesions considered probably benign. These results indicate a trend for benign presentation on elastography of breast fibroadenomas. Only two fibroadenomas had the same elastographic appearance as breast carcinomas, both classified as score 4.

When assessed separately, masses with more benign characteristics on the histological examination (group 2), such as those with exuberant collagen content in the stroma, hyalinization, and association with fibrocystic changes, had the lowest scores, with a mean and median of 2, whereas in fibroadenomas with complex characteristics, high cellularity, and associated with stromal fibrosis, the mean and median score was 3. These results demonstrated an association between the elastographic scores and histological presentation, which may be helpful in making patient management decisions. Of the 115 fibroadenomas, 54 (47%) could have been followed up using imaging

Table 4 Distribution of fibroadenoma elastographic scores, where scores 1 and 2 were benign, score 3 probably benign, and score 4 suspected of malignancy, according to size and LL/AP ratio (latero-lateral-antero-posterior; N=115)

Score	Size		LL/AP ratio	
	≤2.0 cm N (%)	>2.0 cm n (%)	≤1.4 n (%)	>1.4 n (%)
1	2 (2.2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
2	43 (47.8)	11 (44)	7 (41.2)	47 (48)
3	43 (47.8)	14 (56)	9 (52.9)	48 (49)
4	2 (2.2)	0 (0)	1 (5.9)	1 (1)
Total	90 (78.3)	25 (21.7)	17 (85.2)	98 (14.8)

methods instead of performing a percutaneous biopsy, thus reducing the costs of breast cancer screening programs.

When the elastographic scores were evaluated according to mass size and to the LL/AP ratio, no statistically significant variation was observed in the scores, with means ranging from 2.5 to 2.6. These findings showed that fibroadenomas depict a larger variation on elastography depending on their histological features rather than on their size or LL/AP ratio.

A limitation of elastography is the study of non-mass lesions that present infiltrative growth features, where normal tissue becomes interspersed with pathologic tissue. Sonoelastography should not be applied in these cases because healthy tissue may lead to false-negative results. Such lesions were excluded from our study, and this may have improved our specificity and sensitivity values compared to other series [15, 30]. Although the Ultrasonix

machine allowed split screen simultaneous gray-scale and elastography images, we opted to use the elastographic study in full-screen mode, given that the classification proposed was based on visual parameters where the larger the image, the easier the interpretation and reproducibility. Moreover, the images were assessed using “cinememory,” which enabled dynamic assessment of color variation of masses.

Fibroadenomas account for a significant number of breast biopsies, contributing to the low specificity of US due to false-positive results. Our results showed that sonoelastography can be used as a complementary tool in assessing indeterminate breast masses, generally fibroadenomas, and can be incorporated into clinical practice to aid clinical management and follow-up. However, further study of combined BI-RADS scores and elastography data is required in order to devise management recommendations.

References

1. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA (1995) Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 196(1):14–15
2. Sickles EA (1994) Management of probably benign lesions of the breast. *Radiology* 193(2):582–583
3. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (1998) Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US—diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 207(1):191–199
4. Norton LW, Zeligman BE, Pearlman NW (1988) Accuracy and cost of needle localization breast biopsy. *Arch Surg* 123(8):947–950
5. Brenner RJ, Sickles EA (1989) Acceptability of periodic follow-up as an alternative to biopsy for mammographically detected lesions interpreted as probably benign. *Radiology* 171(3):645–646
6. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (2002) Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 225(1):165–175
7. Gordon PB, Gagnon FA, Lanzkowsky L (2003) Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine-needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth at long-term follow-up. *Radiology* 229(1):233–238
8. Rubin E (1999) Six-month follow-up: an alternative view. *Radiology* 213:15–18
9. Graf O, Helbich TH, Hopf G, Graf C, Sickles EA (2007) Probably benign breast masses at US: is follow-up an acceptable alternative to biopsy? *Radiology* 244(1):87–93
10. Costantini M, Belli P, Lombardi R, Franceschini G, Mulè A, Bonomo L (2006) Characterization of solid breast masses: use of the sonographic breast imaging reporting and data system lexicon. *J Ultrasound Med* 25(5):649–659
11. Zonderland HM, Pope TL Jr, Nieborg AJ (2004) The positive predictive value of the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) as a method of quality assessment in breast imaging in a hospital population. *Eur Radiol* 14(10):1743–1750
12. Kim EK, Ko KH, Oh KK, Kwak JY, You JK, Kim MJ, Park BW (2008) Clinical application of the BI-RADS final assessment to breast sonography in conjunction with mammography. *AJR Am J Roentgenol* 190(5):1209–1215
13. Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA (2005) BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *AJR Am J Roentgenol* 184(4):1260–1265
14. Tohno E, Ueno E (2008) Current improvements in breast ultrasound, with a special focus on elastography. *Breast Cancer* 15(3):200–204
15. Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, Mariani L, Marchesini M, Suman L, Folini C, Bergonzi S (2008) Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol* 18(11):2831–2839
16. Goel NB, Knight TE, Pandey S, Riddick-Young M, Paredes ES, Trivedi A (2005) Fibrous lesions of the breast: imaging-pathologic correlation. *Radiographics* 25(6):1547–1559
17. Gokalp G, Topal U, Kizilkaya E (2008) Power Doppler sonography: Anything to add to BI-RADS US in solid breast masses? *Eur J Radiol*. doi:10.1016/j.ejrad.2007.12.007
18. Weinstein D, Strano S, Cohen P, Fields S, Gomori JM, Degani H (1999) Breast fibroadenoma: mapping of pathophysiologic features with three-time-point, contrast-enhanced mr imaging—pilot study. *Radiology* 210(1):233–240
19. Fornage BD, Lorigan JG, Andry E (1989) Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. *Radiology* 172(3):671–675
20. Fleury EFC, Rinaldi JFR, Piato S, Fleury JCV, Roveda JRD (2008) Features of cystic breast lesions at ultrasound elastography. *Radiol Bras* 41(3):167–172
21. Youden D (1950) Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 3:32–35
22. Kaplan SS (2001) Clinical utility of bilateral whole-breast us in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 221(3):641–649
23. Roveda Junior D, Piato S, Oliveira VM, Ferreira CAP, Fleury ECF (2007) Valores preditivos das categorias 3, 4 e 5 do sistema BI-RADS em lesões mamárias nodulares não-palpáveis avaliadas por mamografia, ultra-sonografia e ressonância magnética. *Radiol Bras* 40(2):93–98

-
24. Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS (2006) BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology* 239(2):385–391
 25. Sickles EA (1999) Probably benign breast lesions: when should follow-up be recommended and what is the optimal follow-up protocol? *Radiology* 213(1):11–14
 26. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA (1995) Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 196(1):123–134 1995
 27. Mainiero MB, Goldkamp A, Lazarus E, Livingston L, Koelliker SL, Schepps B, Mayo-Smith WW (2005) Characterization of breast masses with sonography: can biopsy of some solid masses be deferred? *J Ultrasound Med* 24(2):161–167
 28. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X (1991) Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 13(2):111–134
 29. Hoyt K, Forsberg F, Ophir J (2006) Analysis of a hybrid spectral strain estimation technique in elastography. *Phys Med Biol* 51(2):197–209
 30. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T (2006) Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 238(2):341–350

Os resultados obtidos com a utilização de nova classificação dos nódulos mamários submetidos a exame elastográfico, por meio de sistematização por nós idealizada, possibilitou-nos chegar às seguintes conclusões:

1. Os escores referentes à classificação proposta proporcionaram boa concordância inter-observadores.
2. A acurácia diagnóstica para o estudo de nódulos mamários indeterminados à ultrasonografia foi elevada, com valor preditivo positivo superior ao observado na ultrasonografia convencional.

Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, Hesley GK, Sisney GA, Svensson WE, Fine JP, Jiang J, Hangiandreou NJ. Differentiating Benign from Malignant Solid Breast Masses with US Strain Imaging. *Radiology* 2007; 245: 401-410.

Gokalp G, Topal U, Kizilkaya E. Power Doppler sonography: Anything to add to BI-RADS US in solid breast masses?, *Eur J Radiol* 2008, doi:10.1016/j.ejrad.2007.12.007.

Graf O, Helbich TH, Hopf G, Graf C, Sickles EA. Probably Benign Breast Masses at US: Is Follow-up an Acceptable Alternative to Biopsy? *Radiology* 2007; 244: 87-93.

Hall TJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: elasticity imaging with US. *Radiographics* 2003; 23:1657-1671.

Itoh A, Ueno E, Tohno E et al.. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239:341-350.

Kaplan SS. Clinical Utility of Bilateral Whole-Breast US in the Evaluation of Women with Dense Breast Tissue. *Radiology* 2001; 221:641-649

Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13:111–134.

Regner DM, Hesley GK, Hangiandreou NJ et al. Breast lesions: evaluation with US strain imaging-clinical experience of multiple observers. *Radiology* 2006; 238:425-37.

Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, Mariani L, Marchesini M, Suman L, Folini C, Bergonzi S. Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol* 2008. DOI 10.1007/s00330-008-1032-8

Tohno E, Ueno E. Current improvements in breast ultrasound, with a special focus on elastography. *Breast Cancer* 2008; 15:200-4.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, R.G: _____, declaro, por meio deste termo, que concordei em realizar o estudo complementar de elastografia pela ultra-sonografia na pesquisa de campo referente ao projeto intitulado “PROPOSTA DE CLASSIFICAÇÃO DE LESÕES MAMÁRIAS PELA ELASTOGRAFIA UTILIZANDO A ULTRA-SONOGRAFIA” desenvolvida pelo Serviço de Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de São Paulo. Fui informado(a), ainda, de que a pesquisa é coordenada pelo Dr. Eduardo de Faria Castro Fleury, CRM 101.679, a quem poderei contatar / consultar a qualquer momento que julgar necessário através do telefone nº3526-2444 ou e-mail edufleury@hotmail.com.

Afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa. Fui informado(a) dos objetivos estritamente acadêmicos do estudo, que, em linhas gerais é apresentar uma nova técnica para classificar lesões encontradas pelo exame de ultra-som prévio sem a necessidade de realização de biópsia mamária percutânea. Esta técnica consiste na avaliação das propriedades elásticas dos tecidos a serem estudados através de um programa específico acoplado a máquina de ultra-som convencional, tendo em vista que os tumores malignos são mais rígidos que os benignos. O tempo de estudo estimado é de cerca de 2 minutos. Estou ciente que o estudo elastográfico será realizado anteriormente à biópsia percutânea e que seu resultado não irá contra-indicar a biópsia. Fui informado(a) ainda que não há riscos de sua aplicação ou presença de efeitos colaterais.

Fui também esclarecido(a) de que os usos das informações por mim oferecidas estão submetidos às normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde.

Minha colaboração se fará de forma anônima, por meio de exame ultra-sonográfico a ser gravada a partir da assinatura desta autorização. O acesso e a análise dos dados coletados se farão apenas pelo pesquisador.

Estou ciente de que, caso eu tenha dúvida ou me sinta prejudicado(a), poderei contatar o pesquisador responsável, ou ainda o Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, situado na Rua Santa Izabel, 305- 4 andar – Santa Cecília, São Paulo (SP), CEP 01221-010, telefone (x-11) 3337-0188.

O pesquisador principal do estudo me ofertou uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Fui ainda informado(a) de que posso me retirar desse estudo a qualquer momento, sem prejuízo para meu acompanhamento ou sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos

São Paulo, ____ de _____ de ____

Assinatura do participante: _____

Assinatura do pesquisador: _____

PROTOCOLO DE ELASTOGRAFIA

NO. _____

NOME: _____ IDADE: _____ RG: _____

PESO: __ ALTURA: _____ ETILISTA: _____ TABAG. _____

ANTECEDENTES MENSTRUAIS

MENACME _____

MENOPAUSA _____

ANT. _____

OBSTÉTRICOS _____

ANTECEDENTES CA MAMA

ANT. PESSOAL _____

ANT. FAMILIAR _____

CIRURGIA ANT. _____

RESULTADO _____

EXAMES ANTERIORES

MAMOGRAFIA _____ BIRADS: _____

USG _____ BIRADS: _____

PALPAÇÃO _____

ULTRASSOM ATUAL

TIPO DE MAMA _____

LOCALIZAÇÃO _____

MEDIDA _____

BIRADS MODO B _____

BIRADS ELASTO _____

ELASTOGRAFIA

DIFERENCIAÇÃO ENTRE TECIDO E NÓDULO _____

COR PADRÃO DO TECIDO _____

DEFINIÇÃO DO NÓDULO _____

COR _____

RESULTADO HISTOLÓGICO: _____**OBS.:** _____



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE S PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

Rua Santa Isabel, 305 4º Santa Cecília CEP 01221-010 São Paulo –SP
PABX: 21767000 Ramal: 8061-Telefax-33370188 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo, 12 de julho de 2007.

Projeto nº274/07
Informe este número para
identificar seu projeto no CEP

Ilmo.(a).Sr.(a).

Dr. (a). Eduardo de Faria Castro Fleury

Serviço de Diagnóstico por Imagem

O Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMSP, em reunião extraordinária, dia **11/07/2007** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa: **"Proposta de classificação de nódulos mamários através de ultrassonografia utilizando a elastografia"**, emitiu parecer enquadrando-o na seguinte categoria:

- Aprovado (inclusive TCLE) ;**
- Com pendências** há modificações ou informações relevantes a serem atendidas em 60 dias, (enviar as alterações em duas cópias);
- Retirado**, (por não ser reapresentado no prazo determinado);
- Não aprovado:** e
- Aprovado** (inclusive os TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS -CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias. **Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.**

Prof. Dr. Daniel R. Muñoz

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa –ISCMSP

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)