

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE**

**ACURÁCIA DA UTILIZAÇÃO DO  
SISTEMA BI-RADS PARA  
ULTRASSONOGRRAFIA COM A  
SUBDIVISÃO DA CATEGORIA 4 e 5  
NO DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS  
MAMÁRIOS**

Aluna: Morgana Trindade Pacheco

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patrícia El Beitune

Co-orientadores: Prof. Dr. Cláudio Galleano Zettler

Prof. Dr. Gustavo Py Gomes Silveira

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como  
requisito para a obtenção de grau de Mestre**

**2010**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta dissertação a minha família, principalmente ao meu marido Léo, meus filhos Leonardo e João Pedro e minha amiga Ana, já que conferem verdadeiro sentido a minha vida e pelos quais lutarei sempre.

Aos meus pais que foram o início de tudo e, sem eles, nada teria importância.

Aos meus irmãos para que se orgulhem de mim.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos os amigos e colegas que me ajudaram em cada passo desta pesquisa.

Em particular a minha grande amiga e orientadora Patrícia El Beitune que contribuiu imensamente nesta jornada.

Ao meu grande amigo e colega Álvaro Antônio Borba pelo trabalho em conjunto e orientações de um mestre.

À colega Andréa Teixeira Cadaval Gonçalves pelo incentivo e ajuda no transcorrer da pesquisa.

Aos professores Cláudio Galleano Zettler e Gustavo Py Gomes da Silveira, pela confiança em mim depositada.

Às técnicas dos serviços do Centro Clínico Regina e do Centro de Ecografia e Radiologia de Novo Hamburgo, que foram incansáveis na ajuda da coleta de dados, em particular a Marli, Kátia e Gabriela.

Às secretárias da pós-graduação Nice e Maristela pela eficiência no auxílio à resolução de questões burocráticas.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>VI</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Epidemiologia.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 Diagnóstico.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.1 Mamografia.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.2 Ultrassonografia Mamária.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2.3 Sistemas BI-RADS.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3 PATOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
<b>1.3.1 Técnicas Diagnósticas.....</b>	<b>12</b>
<b>1.4 Nódulos Mamários.....</b>	<b>13</b>
<b>1.5 Acurácia no Diagnóstico do câncer de mama.....</b>	<b>15</b>
<b>1.7 JUSTIFICATIVA PARA O PROJETO.....</b>	<b>19</b>
<b>1.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>20</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>

<b>2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....</b>	<b>25</b>
<b>3. ARTIGO EM INGLÊS.....</b>	<b>26</b>
<b>4. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....</b>	<b>51</b>
<b>6. ANEXO.....</b>	<b>76</b>
<b>Figura 1: classificação BI-RADS 5.....</b>	<b>76</b>
<b>Figura 2: classificação BI-RADS 4 A.....</b>	<b>76</b>
<b>Figura 3: classificação BI-RADS 4 C.....</b>	<b>77</b>
<b>Figura 4: classificação BI-RADS 4 B.....</b>	<b>77</b>
<b>Figura 5: procedimento de core-biopsia.....</b>	<b>78</b>
<b>Figura 6: CURVA ROC.....</b>	<b>78</b>
<b>Tabelas.....</b>	<b>79</b>
<b>7.Considerações Finais.....</b>	<b>82</b>
<b>Parecer do Comitê de Ética</b>	
<b>Termo de Esclarecimento livre e esclarecido</b>	
<b>Primeiro artigo enviado e regras da revista de publicação</b>	

**Lista de Abreviaturas****USM: ultrassonografia mamária****US: ultrassonografia****RMN: ressonância magnética de mamas****ACR: *American College of Radiology*****BI-RADS: *Breast Imaging Reporting and Data System*****VPP: valor preditivo positivo****VPN: valor preditivo negativo****INCA: Instituto Nacional do Câncer****PAAF: Punção aspirativa por agulha fina****DNA: ácido desoxirribonucleico**

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente em mulheres, representando a principal causa de mortalidade por câncer no sexo feminino (INCA, 2008). O nódulo mamário palpável é o achado mais comum associado ao câncer de mama (Dawson e cols., 1993; Barton e cols., 1999; Elmore e cols., 2005).

Foi demonstrado que, nos programas de rastreamento para câncer de mama, aproximadamente uma em cada 10 mulheres com nódulo mamário ou com um resultado de mamografia anormal terá realmente diagnóstico confirmado de câncer de mama (Kerlikowske e cols., 1998; Elmore e cols., 2002; Esserman e cols., 2002; Fletcher & Elmore, 2003; Kerlikowske e cols., 2003; Barlow e cols., 2004; Elmore e cols., 2005).

Dentre os métodos de avaliação de patologia mamária, a ultrassonografia (US) assume cada vez mais o seu lugar como método de rastreamento complementar à mamografia e é especialmente indicada em pacientes que apresentem lesões palpáveis e na avaliação de nódulos identificados na mamografia.

Na categoria 4 do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®) estão aquelas lesões que têm chance de 3 a 94% de malignidade. Devido a esta grande variação, sugeriu-se, na última edição do BI-RADS®, uma estratificação em 4a, baixa suspeita, 4b, intermediária suspeita e 4c, moderada suspeita (American College of Radiology, 2003). Outra limitação é a subdivisão realizada de maneira subjetiva ou muitas vezes não direcionada para ultrassonografia mamária, havendo escassez de dados na literatura em relação às probabilidades de câncer para cada subdivisão da categoria 4 do BI-RADS®.

O câncer de mama apresenta grande heterogeneidade nos seus achados, e a subdivisão da categoria 4 do BI-RADS® nos laudos de ultrassonografia mamária é recomendada,

porém realizada de maneira subjetiva, sem critérios objetivos validados ou recomendados pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR).

Em 1995, Stravos e cols. relacionaram achados morfológicos suspeitos ao câncer de mama, classificando as lesões em três seguimentos: malignas e benignas, dependentes da presença de um achado suspeito ou na ausência deste achado e, indeterminado, quando não incluída neste critério (Koch e cols., 1995). O ponto central deste estudo foi a demonstração de excelentes índices de acuracia, com uma sensibilidade de 98,4% e um valor **preditivo** negativo de 99,5% para malignidade. Este estudo é considerado uma das bases para a criação do léxico do BI-RADS® para ultrassonografia mamária. Inúmeros outros trabalhos foram realizados. Vários autores, a partir daí, começaram a propor classificações para as imagens mamárias à ultrassonografia, dentre eles: Harper e cols. em 1983; Baker e cols., 1995 e 1999; Jackson, 1995; Hall, 1997; Rahbar e cols., 1999; Argel e cols., 2001, Pasqualette e cols., 2003, BI-RADS/ ACR 2003, Paulinelli e cols., 2003, Stravos 2004, Baez e cols., 2005, Calas e cols., 2005, entre outros.

Estudos também foram feitos para avaliar o valor preditivo da ultrassonografia em lesões mamárias, como é o caso do estudo de Pande e cols., realizado em 2003, onde a sensibilidade e a especificidade foram de 95% e 94,1% deste exame na avaliação de nódulos palpáveis e o estudo de Park e cols(2007) que avaliou a variabilidade inter e intra-observador na caracterização de anormalidades mamárias com o uso do novo léxico da US com índices Kappa calculados para cada variável achada com um índice Kappa final de 0,65.

Hoje, já existe um certo consenso sobre os achados morfológicos que envolvem maior grau de suspeição das lesões mamárias (Kestelman e cols 2007).

Objetivou-se avaliar a acurácia no diagnóstico de nódulos mamários da última edição do sistema BI-RADS® para ultrassonografia (US), com a subdivisão da categoria 4 e a utilização do novo léxico.

## **1.1 EPIDEMIOLOGIA**

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente nas mulheres, e o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo (INCA, 2008). A cada ano, cerca de 20 % dos casos novos de câncer em mulheres são de mama, com incidência anual estimada em 2008 no Brasil de 49.400 novos casos, com um risco estimado de 51 casos a cada 100.000 mulheres (INCA, 2008). Representa a principal causa de morte por câncer em mulheres (Parkin e cols., 2005).

O câncer de mama é um dos tumores humanos mais bem estudados, mas permanece mal compreendido. Há uma razoável certeza de que, como todos os tumores sólidos, o câncer de mama é o resultado de alterações do ácido desoxirribonucléico (DNA) (danos ou mutações) que levam a uma proliferação celular descontrolada. Não obstante, sua etiologia real permanece obscura. Não é possível predizer quem irá desenvolver câncer de mama (Stavros, 2004).

## **1.2 DIAGNÓSTICO**

### **1.2.1 MAMOGRAFIA**

Embora a mamografia ainda domine o rastreamento do câncer de mama, reduzindo a mortalidade, a ultrassonografia mamária (USM), assumiu um papel de destaque na propedêutica mamária, a partir da década de 1980, com a introdução de sondas de maior frequência e com melhora na resolução da imagem.

### **1.2.2 ULTRASSONOGRRAFIA**

Esse método apresenta as vantagens de ser um procedimento não-invasivo, bem tolerado pelas pacientes e que pode trazer informações importantes, complementares ao exame físico e a mamografia.

Além disso, com o aumento da densidade da mama a detecção do câncer de mama pela mamografia ficou mais difícil, por haver o mascaramento das lesões suspeitas pelo tecido, sendo indicada a ultrassonografia como método complementar (Graf e cols., 2007), embora sua utilização isolada seja limitada como método de rastreamento, por não detectar as microcalcificações. Outras indicações importantes da ultrassonografia mamária correspondem à presença de lesões palpáveis, avaliação de nódulos presentes na mamografia possibilitando a diferenciação entre nódulos sólidos e císticos, com a caracterização de cada um deles, avaliação dos implantes mamários, orientação de punção aspirativa com agulha fina (PAAF), core-biópsia, agulhamento pré-operatório e orientação de radioterapia (Stavros e cols., 1995; Gordon, 2002; American College of Radiology, 2003; Elmore e cols., 2005).

### **1.2.3 BI-RADS**

O sistema de classificação (*BI-RADS*®) do (*ACR*) foi introduzido em 1993 com o objetivo de padronizar os laudos de mamografia e orientar o médico mastologista

quanto à chance de determinada lesão ser maligna, auxiliando na condução mais objetiva da investigação (Graf e cols., 2007).

Este sistema de classificação foi desenvolvido com a cooperação de vários órgãos americanos, entre os quais se sobressaíram integrantes do Instituto Nacional do Câncer, de Centros de Controle e Prevenção da Patologia Mamária, da Administração de Alimentos e Drogas, da Associação Médica Americana, do Colégio Americano de Radiologia, do Colégio Americano de Cirurgiões e do Colégio Americano de Patologistas (American College of Radiology, 1995; American College of Radiology, 1998). Foi criado um vocabulário específico para a descrição de cada lesão e no final do laudo é emitida uma classificação, em categorias de 0 a 6, de acordo com o grau ascendente de suspeição dos achados, baseadas no valor preditivo positivo (VPP) do exame para câncer de mama. A categoria 6, por exemplo, é utilizada em pacientes com resultado já confirmado de câncer de mama (tabela 1). Na sua quarta edição, em 2003, houve uma atualização dos termos de caracterização das lesões (léxico), incluindo além da mamografia, a ultrassonografia mamária e a ressonância magnética mamária (American College of Radiology, 2003). A importância em se padronizar a avaliação correta de lesões mamárias é amplamente reconhecida fazendo com que os programas de controle de qualidade do ACR e também no Brasil, realizado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, preconizem o uso do BI-RADS®.

Atualmente, o ponto central da discussão, baseando-se em critérios morfológicos obtidos por meio da ultrassonografia mamária, está na capacidade que o método possui para permitir a diferenciação de lesões benignas das malignas e os respectivos valores preditivos de cada achado ultrassonográfico (Graf e cols., 2007).

Tabela 1. Sistema de classificação do BI-RADS (ACR1993).

<b>CLASSIFICAÇÃO DO BI-RADS</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
<b>CATEGORIA 1</b>	<i>Achados mamários normais</i>
<b>CATEGORIA 2</b>	<i>Achados mamários benignos</i>
<b>CATEGORIA 3</b>	<i>Achados provavelmente benignos</i>
<b>CATEGORIA 4 A</b>	<i>Achados com leve suspeita</i>
<b>CATEGORIA 4 B</b>	<i>Achados com intermediária suspeita</i>
<b>CATEGORIA 4 C</b>	<i>Achados com moderada suspeita</i>
<b>CATEGORIA 5</b>	<i>Achados com alta suspeita</i>
<b>CATEGORIA 6</b>	<i>Diagnóstico anatomopatológico de câncer</i>

### 1.3 PATOLOGIA

#### 1.3.1 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Diante de uma paciente com exame de imagem mamária categoria 4 ou 5 do BI-RADS®, a conduta indicada é a solicitação de investigação citológica ou histológica.

As técnicas de biópsia percutânea com orientação ultrassonográfica são amplamente aceitas, especialmente em nódulos não-palpáveis (Parker e cols., 1995).

Quanto ao tipo de investigação frente a uma imagem suspeita, não existe consenso e tampouco uma recomendação dos órgãos oficiais quanto à escolha dos diferentes métodos de análise da histologia do nódulo.

Os métodos realizados para análise da citologia e/ou histologia dos nódulos são a punção aspirativa por agulha fina (PAFF), core-biópsia, mamotomia ou ainda biópsia aberta, de acordo com a maior classificação do BI-RADS®, ou seja, de acordo com a maior suspeição da lesão (Lieberman, 2000). De modo geral, o agulhamento pré-cirúrgico é um procedimento indicado em nódulos altamente suspeitos não-palpáveis com indicação de biópsia aberta e exérese, apresentando uma sensibilidade de 99% (Verkooijen e cols., 2000; Markopoulos e cols., 2005). A core-biópsia ou biópsia de fragmento, isoladamente apresenta uma acurácia elevada (sensibilidade de 93% a 98% e especificidade de 95% a 100%) na confirmação de tecido maligno em lesões suspeitas, enquanto a PAAF parece apresentar uma boa sensibilidade (77% a 97%) e especificidade (78% a 98%). Entretanto, este é um exame altamente operador-dependente e frequentemente resulta em material com celularidade insuficiente, em torno de 33% dos casos em que é realizada (Sickles & Parker, 1993; Pisano e cols., 1998; Kerlikowske e cols., 2003).

#### **1.4 NÓDULOS MAMÁRIOS**

O nódulo mamário palpável é o achado mais comum associado ao câncer de mama (Dawson e cols., 1993; Barton e cols., 1999, Elmore e cols., 2005). Os programas de rastreamento para câncer de mama demonstram que aproximadamente uma em cada 10

mulheres com nódulo mamário ou com um resultado de mamografia anormal terá realmente diagnóstico confirmado de câncer de mama (Kerlikowske e cols.,1998; Esserman e cols., 2002; Elmore e cols., 2002; Fletcher & Elmore, 2003; Kerlikowske e cols., 2003; Barlow e cols., 2004; Elmore e cols., 2005).

De acordo com o sistema de laudos BI-RADS®, os nódulos mamários são classificados como benignos (BI-RADS® 2), provavelmente benignos (BI-RADS® 3), suspeitos (BI-RADS® 4) e altamente suspeitos de malignidade (BI-RADS® 5). A categoria 5 do BI-RADS®, reserva-se para os nódulos com características inequívocas de malignidade, com uma chance de mais de 95% de câncer. Existe ainda a categoria 6 que é utilizada em nódulos com resultado histológico confirmado de câncer de mama (Elmore et al., 2005).

Na mais recente atualização do sistema BI-RADS®, os nódulos mamários sólidos são avaliados na ultrassonografia pela sua forma, margens, ecogenicidade, orientação em relação à pele, reforço acústico ou sombra posterior, interface e tamanho.

A classificação 2 inclui nódulos benignos, como fibroadenomas calcificados, lipomas, nódulos estáveis há pelo menos três anos ou aqueles com biópsia negativa. A classificação BI-RADS® 3, a que inclui nódulos provavelmente benignos, refere-se àqueles nódulos com forma redonda ou oval, margens circunscritas e de orientação paralela, com uma possibilidade de menos de 2% de malignidade. Para este grupo recomenda-se controle com mamografia e/ou ultrassonografia mamária unilateral (apenas da mama com o nódulo) em 6 meses. Permanecendo estável neste período, um novo controle é recomendado em 6 meses, desta vez bilateral (12 meses após o exame inicial). Persistindo estável, a recomendação é controle bilateral em 12 meses, passando para a categoria 2 após 2 a 3 anos de estabilidade. Os nódulos classificados como BI-

RADS® 3 que apresentarem aumento significativo ou outra alteração suspeita são atualizados para a categoria 4.

Na categoria 4 do BI-RADS®, estão àquelas lesões que têm chance de 3 a 94% de malignidade. Devido a esta grande variação, sugeriu-se, na última edição do BI-RADS®, uma estratificação em 4a, baixa suspeita, 4b, intermediária suspeita e 4c, moderada suspeita (American College of Radiology, 2003). No capítulo guia do novo BI-RADS® contido na recente atualização do Colégio Americano de Radiologistas, citam-se alguns exemplos de como se realizar esta estratificação. O que percebemos na prática é a subdivisão realizada de maneira subjetiva ou muitas vezes não direcionada para ultrassonografia mamária. Também não existem ainda dados definitivos na literatura em relação às probabilidades de câncer para cada subdivisão da categoria 4 do BI-RADS®. As lesões classificadas nesta categoria, como já comentado, requerem uma amostra citológica ou histológica como próximo passo na investigação. Um diagnóstico negativo de citologia ou histologia de uma lesão classificada como 4a ou 4b, permite o seguimento em 12 meses com mamografia e/ou ultrassonografia bilateral. Entretanto, um resultado negativo na categoria 4c, indica a necessidade de outro tipo de avaliação histológica do nódulo para confirmação (American College of Radiology, 2003).

### **1.5 ACURÁCIA NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA**

A acurácia dos exames de imagem mamários pode ser afetada por inúmeros fatores, como aspectos técnicos, diferenças relacionadas às características da população em estudo, à idade da paciente, experiência do médico radiologista, utilização de técnicas de dupla leitura ou de programas de computador (Baker e cols., 2004; Elmore e cols., 2005; Kestelman e cols., 2007) bem como a variabilidade nas interpretações do médico

radiologista no uso do BI-RADS® (Elmore e cols., 1995; Beam e cols., 1996; Kerlikowske e cols., 1998; Berg e cols., 2000; Berg e cols., 2002).

De acordo com Elmore e cols., em 2005, os resultados de sete programas de rastreamento com base comunitária nos Estados Unidos, revelaram que a mamografia possui uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 92,3 % para o diagnóstico de câncer de mama. Porém, em mamas densas e em pacientes com menos de 50 anos a sensibilidade é mais baixa, cerca de 63% e 69%, respectivamente. Estudos publicados previamente por Duffy e cols., 2002; Kolb e cols., 2002 e Newman e Sabel, 2003; demonstraram diminuição da mortalidade de 11% em mulheres entre 35 a 49 anos e 26% em mulheres acima dos 50 anos. Porém uma publicação pela Cochrane pôs em dúvida o valor da mamografia de rastreamento (Mushlin e cols., 2001). A razão de verossimilhança do sistema BI-RADS® para mamografia de rastreamento já foi avaliada, através de um estudo de metanálise, por Kerlikowske e cols., 2003. Estes resultados estão contidos na tabela 1.

Entretanto, não se dispõe de dados semelhantes com o uso do novo BI-RADS® estratificando-se a categoria 4 para mamografia e tampouco para a utilização destas categorias na ultrassonografia mamária.

Tabela 1: Razão de verossimilhança para câncer de mama do uso do BI-RADS® nos EUA, no primeiro exame de rastreamento mamográfico (adaptado de Kerlikowske e cols., 1998).

<b>Categoria final</b>	<b>Definição</b>	<b>Likelihood Ratio para câncer de mama(1º exame)</b>
<b>1- Negativo</b>	Mamografia normal	0,1
<b>2- Achado benigno</b>	Lesão definitivamente benigna	0,1
<b>3- Achado provavelmente benigno</b>	Lesão com alta probabilidade de ser benigna, sugere-se controle em 6 meses	1,2
<b>0- Necessária avaliação complementar</b>	Recomenda-se exame de imagem complementar ou comparação com exame anterior	7,0
<b>4- Achado suspeito</b>	Biópsia deve ser considerada	125
<b>5- Achado altamente suspeito</b>	Lesão com alta probabilidade de ser câncer, recomenda-se biópsia	2200

A ultrassonografia mamária é um exame de baixo custo e cada vez mais presente em nosso meio. Vários estudos também têm demonstrado que ela pode detectar 3 a 4 cânceres adicionais por 1000 mulheres em risco para câncer de mama (Gordon & Goldenberg, 1995; Stavros e cols., 1995; Kolb e cols., 1998; Buchberger e cols., 1999; O'Driscoll e cols., 2001; Gordon, 2002; Hou e cols., 2002; Elmore e cols., 2005), sendo

este benefício especialmente significativo em mulheres com mamas densas e de alto risco (Berg e cols., 2008).

Apesar do exposto acima, não existem evidências na literatura sobre o uso da ultrassonografia como método de rastreamento para câncer de mama na população em geral. A maior limitação da ultrassonografia mamária esta relacionada à exigência de um médico treinado em imagem da mama, sendo considerado um exame operador-dependente (Elmore e cols., 2005). Além disso, alguns estudos têm demonstrado um maior índice de falsos positivos deste método em comparação à mamografia isoladamente (Parker e cols., 1995 ; Liberman, 2000; Verkooijen e cols., 2000; Gordon, 2002). De acordo com Irwig e cols. em 2004, a taxa de falso positivo para nódulos sólidos avaliados por ultrassonografia foi de 2,4% a 12,9% e para mamografia, 0,7% a 6%.

Em 1995, Stavros e cols. publicaram um dos estudos mais importantes na tentativa de elaborar critérios ultrassonográficos para a diferenciação de nódulos benignos dos malignos. Nesta classificação, três foram as categorias consideradas: benigna, indeterminada e maligna. O ponto central deste estudo foi a demonstração de excelentes índices de acuracia, com uma sensibilidade de 98,4% e um valor preditivo negativo de 99,5% para malignidade. Este estudo é considerado uma das bases para a criação do léxico do BI-RADS® para ultrassonografia mamária. Inúmeros outros trabalhos foram realizados (Harper e cols., 1983; Jackson, 1995; Hall, 1997; Baker e cols., 1999; Rahbar e cols., 1999; Pasqualette e cols., 2003; BI-RADS/ ACR, 2003; Stravos, 2004; Calas e cols. (2005); mas ainda existem controvérsias na avaliação de nódulos mamários sólidos pela ultrassonografia e sua acuracia para o diagnóstico do câncer de mama. Hong e cols. (2005) recentemente publicaram um trabalho retrospectivo com a avaliação do novo

léxico para a caracterização de lesões por ultrassonografia mamária sugerido na última edição do BI-RADS®. Os autores demonstraram que a utilização deste léxico possibilita boa diferenciação de lesões malignas das benignas, apesar de a classificação em categorias finais pelo médico radiologista não ter sido avaliada.

Em face de escassez de dados a respeito da acurácia da utilização da classificação BI-RADS® para ultrassonografia para o diagnóstico do câncer mamário, justifica-se a realização de um estudo prospectivo que se proponha a avaliar objetivamente a acurácia e as variáveis na morfologia que interferem na decisão final de classificação da lesão mamária.

### **1.7. JUSTIFICATIVA PARA O PROJETO**

O câncer de mama apresenta grande heterogeneidade nos seus achados. A subdivisão da categoria 4 do BI-RADS® nos laudos de ultrassonografia mamária é recomendada. Porém é realizada de maneira subjetiva, não existindo critérios objetivos validados ou recomendados pelo ACR. É necessário que existam critérios objetivos bem definidos para a subdivisão da categoria 4, de tal forma que as indicações de biópsia possam ser otimizadas, reduzindo-se o número de falsos positivos. Até o momento não existem publicações utilizando a classificação BI-RADS® com a subdivisão da categoria 4.

## 1.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology, 1993.

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS). 2<sup>nd</sup> ed Reston, VA: American College of Radiology, 1995.

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS). 3<sup>rd</sup> ed Reston, VA: American College of Radiology, 1998.

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS). 4<sup>th</sup> ed Reston, VA: American College of Radiology, 2003.

Baker JA, Kornguth PJ, Soo MS, Walsh R, Mengoni P. Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment. *AJR* 1999;172:1621–1625.

Baker JA, Lo JY, DeLong DM, Floyd CE. Computer-aided detection in screening mammography: variability in cues. *Radiology* 2004; 233:411–417.

Besana-Ciani I, Greenall MJ. The importance of margins status after breast conservative surgery and radiotherapy in node positive patients: a follow-up of 10-15 years. *Int Semin Surg Oncol*; 5:13, 2008.

Barlow WE, Chi C, Carney PA, Taplin SH, D'Orsi C, Cutter G, et al. Accuracy of screening mammography interpretation by characteristics of radiologists. *Natl Cancer Inst.* 2004;96:1840-50.

Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med.* 1999;130:651-7.

Beam CA, Layde PM, Sullivan DC. Variability in the interpretation of screening mammograms by US radiologists: findings from a national sample. *Arch Intern Med* 1996; 156:209–213.

Berg WA, Campassi C, Langenberg P, Sexton MJ. Breast Imaging Reporting and Data System: Inter- and Intraobserver Variability in Feature Analysis and Final Assessment. *AJR* 2000;174:1769-1777.

Berg WA, D'Orsi CJ, Jackson VP, Bassett LW, Beam CA, Lewis RS, et al. Does Training in the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Improve Biopsy Recommendations or Feature Analysis Agreement with Experienced Breast Imagers at Mammography? *Radiology* 2002; 224:871–880.

Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breasts. *Radiol Clin North Am* 42(5):845-51, 2004.

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. *Radiology*. 2006;241(2):355-65.

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Vélez M et al. Combined Screening With Ultrasound and Mammography vs Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 2008; 299(18):2151-2161.

Boyd NF, Rommens JM, Vogt K. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6:798-808.

Boff RA, Wisintainer F, Amorim G. Manual de Diagnóstico e Terapêutica em Mastologia. Segunda Ed. Mesa redonda.2008; 23-24.

Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dunser M. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:921-927.

Calas MJG, Koch HA, Dutra MVP. Uma Proposta de classificação ecográfica mamária-Rev Bras Ginecol Obstet. 2005, vol.27 n 9.

Chala L, Endo E, Kim S, de Castro F, Moraes P, Cerri G, de Barros N. Gray-scale sonography of solid breast masses: Diagnosis of probably benign masses reduction of the number of biopsies. *J Clin Ultrasound*. 2007 ;35(1):9-19.

Dawson C, Lancashire MJ, Reece-Smith H, Faber RG. Breast disease and the general surgeon. I. Referral of patients with breast problems. *Ann R Coll Surg Engl*. 1993;75:79-82.

Duffy SW, Tabar L, Chen H, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish countries. *Cancer*. 2002;95:458.

Elmore JG, Wells CK, Lee CH, Howard DH, Feinstein AR. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Engl J Med*. 1995; 331:1493-1499.

Elmore JG, Miglioretti DL, Reisch LM, Barton MB, Kreuter W, Christiansen CL, et al. Screening mammograms by community radiologists: variability in false-positive rates. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1373-80.

Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA*. 2005; 293:1245-1256.

Esserman L, Cowley H, Eberle C, Kirkpatrick A, Chang S, Berbaum K, et al. Improving the accuracy of mammography: volume and outcome relationships. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:321-3.

Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice: mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:1672-1680.

Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review. *Cancer*. 1995;76:626-630.

Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin N Am*. 2002;40:431-441.

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.

Green BB, Taplin SH. Breast Cancer Screening Controversies. *The J of the A Board of Family Medicine*. 2003;16: 233-241.

Hall FM. Sonography of the breast: controversies and opinions. *AJR*. 1997;169:1635-1636.

Harper AP, Kelly-Fry E, Noe JS, Bies JR, Jackson VP. Ultrasound in the evaluation of solid breast masses. *Radiology*. 1983;146:731-736.

Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. BI-RADS for Sonography: Positive and Negative Predictive Values of Sonographic Features. *AJR*. 2005; 184:1260-1265.

Hou MF, Chuang HY, Ou-Yang F, Wang CY, Huang CL, Fan HM, et al. Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in Taiwan. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28:415-420.

INCA. Instituto Nacional do câncer, Ministério da Saúde. Estimativa da Incidência e da Mortalidade por câncer no Brasil- 2008.

Irwig L, Houssami N, van Vliet C. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *Br J Cancer*. 2004;90:2118-2122.

Jackson VP. Management of solid breast nodules: what is the role of sonography? *Radiology*. 1995;196:14-15.

Kaplan SS. The utility of bilateral whole breast ultrasound in the evaluation of women with dense breast tissue [abstract]. *Radiology*. 2000;217:318.

Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Frankel SD, Ominsky SH, Sickles EA, et al. Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90:1801-1809.

Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med*. 2003; 139:274-284.

Kestelman FP, Souza GA, Thuler LC, Martins G, Freitas VAR, Canella EO. Breast Imaging Reporting and Data System-BI-RADS: valor preditivo positivo das categorias 3,4 e 5. revisão sistemática da literatura. *Radiol Bras* 2007; vol 40- n 3.

Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US—diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology*. 1998;207:191-199.

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 patients evaluations. *Radiology*. 2002;225(1):165-75.

Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology*. 2006; 239(2): 385-91.

Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2000; 38:791–807.

Markopoulos C, Kouskos E, Revenas K, Mantas D, Antonopoulou Z, Kontzoglou K, et al. Open surgical biopsy for nonpalpable breast lesions detected on screening mammography. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26:311-4.

Mushlin AI, Kouides RW, Shapiro DE. Estimating the accuracy of screening mammography a meta-analysis. *American Journal of Preventive medicine* 1998, 14, 143-153. Structured abstract in: *The Cochrane Library*. Oxford: update software. Issue 1, 2001.

Newman LA, Sabel M. Advances in breast cancer detection and management. *Med Clin North Am*.2003;87:997-1028.

O'Driscoll D, Warren R, MacKay J, Britton P, Day NE. Screening with breast ultrasound in a population at moderate risk due to family history. *J Med Screen*. 2001;8:106-109.

Odle TG. Breast Ultrasound. *Radiologic Technology*. 2007; 78: 222-242.

Pande AR, Lohani B, Sayami P, Pradhan S. Predictive value of ultrasonography in the diagnosis of palpable breast lump- *Univ Med J (KUMJ)*. 2003; 1(2):78-84 .

Paulinelli RR, Vidal C da SR, Ruiz AN, de Moraes VA, Júnior JRMB, Júnior R de F. Estudo Prospectivo das características sonográficas nos diagnóstico de nódulos sólidos da mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002; vol.24-n3 Rio de janeiro.

Paulinelli RR, Moreira RMA, Junior RFM. Ultra-sonografia no diagnóstico do câncer de mama: realidade atual e possibilidades para o futuro. *Rev Brasil De Mast* 2003; 13: 168.

Park SC, Lee JH, Yim HW, kang BJ, Kim HS, Jung JI et al. Observer Agreement Using the ACR Breast Imaging Reporting and Data System(BI-RADS)-Ultrasound, First Edition (2003). *Korean J Radiol*. 2007; 8(5): 397-402.

Parker S, Stavros A, Dennis M. Needle biopsy techniques. *Radiol Clin North Am.* 1995; 33:1171–1186.

Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002.* *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.

Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, Sneige N, Frable WJ, Gatsonis CA, et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: The Radiologic Diagnostic Oncology Group 5 Study. The RDOG5 investigators. *Cancer.* 1998;82:679-88.

Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE, Jackson VP, Sayre JW, Bassett LW. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology.* 1999;213:889–894.

Schlecht I, Hadijuana J, Hosten N, Oellinger H, Minguillon C, Bomhard T, Lichtenegger W, Felix R. Ultrasound detection of Breast cancer with normal mammogram. *Aktuelle Radiol.* 1995; 5(5):297-300.

Sickles EA, Parker SH. Appropriate role of core breast biopsy in the management of probably benign lesions. *Radiology.* 1993; 188:315.

Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker S, Sisney G. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology.* 1995; 196:123–134.

Stravos AT. *Breast Ultrasound.* First Edition. Copyright 2004. Editora Guanabara Koogan SA.

Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;63:53-60.

Thygesen LC, Morch LS, Keiding N, Johansen C, Gronbae KM. Use of Baseline and Updated Information on Alcohol Intake on Risk for breast Cancer: Importance of Latency. 2008.

Uchida K, Yamashita A, Kawase K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. *Breast Cancer.* 2008.

Verkooijen HM, Peeters PH, Pijnappel RM, Koot VC, Schipper ME, Rinkes IH. Diagnostic accuracy of needle-localized open breast biopsy for impalpable breast disease. *Br J Surg.* 2000;87:344-7.

Urbanetz AA, Oliveira LJ, Hatschbach SBB. *J Bras Ginecol.* 102(1/2):3-9. 1992.

Warren Burhenne LJ, Wood S, D'Orsi CJ, Feig SA, Kopans DB, O'Shaughnessy KF, et al. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology.* 2000; 215:554–562.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

O objetivo deste trabalho é avaliar a acurácia da última edição do sistema BI-RADS® para ultrassonografia, com utilização do novo léxico e a subdivisão da categoria 4, no diagnóstico de nódulos mamários.

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Definir critérios mais objetivos propondo uma nova classificação ultrassonográfica para as subcategorias do BI-RADS 4 A, 4 B, 4 C e categoria 5.

Avaliar a variação e a concordância interobservador quando critérios mais objetivos são utilizados para a classificação de nódulos mamários na ultrassonografia.

### 3. ARTIGO EM INGLÊS

Accuracy of the use of BI-RADS System for ultrasound with subdivision of category 4 A, 4 B, 4 C & 5 in the diagnosis of mammary nodules – Analysis of a preliminary pilot study, risk factors and ultrasound characteristics of the lesions.

<sup>1</sup>Morgana Trindade Pacheco

<sup>2</sup>Cláudio Galleano Zettler

<sup>2</sup>Gustavo Py Gomes da Silveira

<sup>2</sup>Patrícia El Beitune

<sup>3</sup>Álvaro Antônio Borba

<sup>3</sup>Andréia Cadaval

<sup>1</sup> Radiologist doctor. Student of the Pos-graduate Program in Pathology of Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFSCPA), Porto Alegre-RS-Brasil.

<sup>2</sup> Lecturers of the Post-graduate Program in Pathology and from the Gynecology and Obstetrics Department of UFCSPA, Porto Alegre-RS-Brasil.

<sup>3</sup> Radiologist doctors, breast imaging diagnosis experts of Mãe de Deus Center and Centro de Ecografia e Radiologia and Hospital Regina de Novo Hamburgo-RS-Brasil.

Contact address:

Morgana Trindade Pacheco

Av Túlio de Rose 400, apt 702 Torre B.

Bairro Jardim Europa.

Porto Alegre-Rio Grande do Sul-Brasil.

Cep 91340-110

Phone: 051-9701-0708

Email: [pbeitune@yahoo.com.br](mailto:pbeitune@yahoo.com.br), [morgapacheco@hotmail.com](mailto:morgapacheco@hotmail.com).

## **Abstract**

**Introduction:** Breast cancer presents great heterogeneity in its findings. Subdivision of category 4 of BI-RADS® in the breast ultrasound reports is recommended. However, it is done subjectively, there being no objective criteria validated or recommended by the American College of Radiology.

**Purposes:** Analysis of suspicious breast nodules in the echograph study for breast cancer, evaluating the accuracy and inter-observer agreement in the BI-RADS 4 A, 4 B, 4 C & 5 classification.

**Material and methods:** Transversal and prospective study, previously tested by a pilot study, based on the morphological criteria defined by Stavros et al in 2004. A total of 198 patients were selected in, whom suspicious nodules were diagnoses for breast carcinoma, classified in the categories 4A, 4B, 4C & 5. The study was conducted in the mammography services of Hospital Regina e Centro de Ultrassonografia, located in the city of Novo Hamburgo, RS, Brazil and in the Post-Graduate Pathology Program of Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

**Results:** Out of the 198 patients selected, 98 resulted positive for malignancy. Among the various ranges of classification for category 4, 1.56% patients classified with category 4 A nodules showed malignancy, 22.2% for category 4B, 68.75% and 98.3%

for categories 4C and 5 respectively. The agreement rates between the two imaging experts resulted in the weighted Kappa of 0.676 (0.596-0.757).

**Conclusion:** Category 4C in this casuistic was characterized as having higher accuracy for breast cancer diagnosis, having shown good agreement among different researchers when objective criteria are meticulously applied.

**Keywords:** mammary nodules, breast cancer, ultrasound.

## INTRODUCTION

Breast cancer is the most frequent neoplasia in women and the second most frequent cancer type worldwide (INCA, 2008). Each year, about 22% of new cancer cases in women are breast cancer, with annual incidence estimated in 2008 in Brazil at 49,400 new cases, with estimated risk of 51 cases with each 100,000 women (INCA, 2008), representing the main cause of death by cancer in women.

It is one of the most studied human tumors, but remains misunderstood. There is a reasonable certainty that, like all solid tumors, breast cancer is the result of DNA changes (damages or mutations) that result in an uncontrolled cell proliferation. Its real etiology, however, remains obscure. Unfortunately, it is not possible to predict who will develop breast cancer (Py Gomes da Silveira, 2008).

It has been shown that mammographic tracking reduces mortality due to breast cancer in 22% of women in the age range of 50 years or more and by 15% in women aged 40 to 50 years (Berg et al., 2008).

Although mammography still dominates breast cancer tracking, reducing mortality, especially due to demonstrating the micro-calcifications that mainly render the *in situ* carcinomas, the invasive carcinomas that manifest through nodules can be subtle in the mammograms, especially when the parenchyma is dense, in which case the mammogram's sensitivity drops significantly (Berg et al., 2008)

Supplementary ultrasound tracking has the potential of portraying mammary nodules not viewed in the mammogram in dense breasts, with better performance in them (Py Gomes da Silveira, 2008).

A recent study called ACRIN 6666 (Berg et al., 2008) showed increased sensitivity for detection of mammary lesions when the ultrasound was used as complementary method in women with high risk of breast cancer. This method has the advantages of being a non-invasive procedure, well tolerated by patients and that can bring important, complementary information to the physical exam and mammography.

In addition, with increased in breast density, breast cancer detection by mammography has become more difficult due to masking by the tissue of suspicious lesions. Ultrasound is therefore indicates as complementary method, although its isolated use is limited as a tracking method because it does not detect the micro-calcifications. Other important indications of breast ultrasound correspond to the presence of palpable lesions, as well as in the evaluation of nodules present in the mammogram, allowing one to distinguish between solid and cystic nodules, with characterization of each one of them and, in the evaluation of breast implants, in the orientation of fine needle puncture aspiration (FNPA), in core biopsy, in pre-surgical wire localization and radio-therapeutic orientation (Baker et al., 1999).

Despite the above, there are no evidences in literature on the use of echography as tracking method for breast cancer in the population in general. The biggest limitations of breast echography are related to the requirement of a doctor trained in breast imaging, being regarded as an operator-dependent exam (Elmore et al., 2005). In addition, some studies have shown a higher rate of false positives by this method compared to mammography alone (Parker et al., 1995; Liberman, 2000; Verkooijen et al., 2000; Gordon, 2002). According to Irwig et al., (2004), the rate of false positive for solid nodules evaluated by echography was 2.4% to 12.9% and for mammography 0.7% to 6%.

Category 4 of BI-RADS® includes those lesions that have chance of 3 to 94% of malignancy. Due to this great variation, it was suggested, the last edition of BI-RADS® suggested a stratification in 4a, low suspicion, 4b, intermediary suspicion and 4c, moderate suspicion<sup>5</sup> (American College of Radiology, 2003). The guide chapter of the new BI-RADS® contained in the recent update of the American College of Radiology cites some examples of how to conduct this stratification. What we notice in practice is the subdivision done subjectively or oftentimes not guided by breast echography. There is also a lack of data in literature on the probabilities of cancer for each subdivision of category 4 of BI-RADS®. The lesions classified in this category, as already commented, require a cytological or histological sample as next step in the investigation (American College of Radiology, 2003).

It becomes necessary to have well-defined objective criteria for the subdivision of category 4, such that the biopsy indications can be optimized, thus reducing the number of false positives. There are no publications to date using the BI-RADS® classification with subdivision of category 4 guided by breast ultrasound. Therefore, the purpose of this study is to evaluate the accuracy in diagnosis of suspicious breast nodules in the

echographic study, based on the last edition of the BI-RADS® system for ultrasound, with subdivision of category 4 and use of the new lexicon.

## **MATERIAL AND METHODS**

Transversal prospective study of diagnostic test, selecting patients sent for conduction of screening and diagnostic breast ultrasound, followed by mammography, during the period of two years, from January 2007 to December 2008, in mammography services of Hospital Regina e Centro de Ecografia e Radiologia, both located in the city of Novo Hamburgo and by the post-graduate pathology program of UFSCPA, located in the state of Rio Grande do Sul- Brazil, after signing the informed consent form. The project was approved by the institutional review board of UFSCPA.

Out of the patients sent for conduction of echography with or without tracking or diagnostic mammography, those who showed nodules in the echographic study were selected. These cases selected by the group of radiologist doctors specialized in diagnostic imaging of the breast were reclassified by two doctors, also specialized, in a blind study in which the classification was redone and later compared. A total of 198 patients were included, who showed solid nodules identifiable in the ultrasound study, with suspicious characteristics and classified in the BI-RADS 4A, 4B, 4C & 5 categories.

The nodules were photographed in two incidences, analyzing the morphological characteristics, and grouping according to previously established criteria. The equipment used was a Sonix device, with 14-MHz transducer, with tracking in radial and transversal planes and the nomenclature used was recommended by the BI-RADS of 2003, in which the lexicon was extended to ultrasound (US).

After conducting the ultrasound, the mammograms were evaluated, observing the breast tissue type and associated changes. The following were excluded: patients with previous breast surgery, nodules in BI-RADS category 3, and other echographic findings that could not be characterized as nodules (e.g.: areas, complex cysts), patients in whom no anatomopathological results were obtained and patients with metastatic disease for hidden cancer research.

These lesions were classified prospectively in the ultrasound, according to the morphological criteria of Sickles & Stavros, in the categories 4 A, 4 B, 4 C & 5 (Sickles & Parker, 1993; Stavros et al., 1995), taking into account the heterogeneity of the breast cancer characteristics, being that indication of biopsy becomes necessary in the duration of a suspicious finding.

These cases were reclassified by two radiologist doctors specialized in diagnostic imaging of the breast in a blind study, in which the classification was later compared.

The golden standard considered was the result of the anatomopathological exam, obtained in the nodules 4 A by core biopsy, and 4B, 4C & 5, by core biopsy and surgical excision. If on analyzing the biopsy results, they are not those expected for the category suspected, then it would be re-discussed with the doctor and a new procedure, usually surgical excision, would be conducted to confirm the results.

The variables studied were:

-Shape: round, oval, lobulate, irregular

-Margins: circumscribed, angular, microlobulate, spiculate

-Presence or not of posterior acoustic reinforcement

- Posterior acoustic shadow: yes or no
  
- Echogenicity: hypoechoic, isoechoic, hyperechoic.
  
- Orientation: parallel to the skin or vertical to the skin
  
- Interface: abrupt or echogenic halo
  
- Size (cm)
  
- Associated findings:
  
- Palpable nodule: yes, no, data unavailable
  
- Axillary lymph node enlargement: yes, no or not evaluated
  
- Increase in peritumoral echogenicity and of the circumjacent tissue
  
- Thickening of the skin
  
- Mammography:
  - Presence or not of micro-calcifications
  
  - mammary architecture distortions: yes or no
  
  - margins of spiculate or indistinct nodules: present or not

Statistical analysis was conducted by evaluating the accuracy, through calculations of sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and obtainment of area under the ROC (Receiver-Operator Characteristic) curve of the BI-RADS® characteristics described. Furthermore, the prevalence and confidence intervals at 95%

were obtained in their respective BI-RADS ranges directed toward the breast echography exam and comparison of the agreement rate among different breast radiology experts by the Kappa method. Through a previous pilot study, the breast cancer prevalence was obtained for each range evaluated. From this study, a minimum acceptable number of cases was obtained that allowed obtaining, with a reasonable safety margin, a confidence interval that guides the clinic in adopting clinical decisions based on evidences. For this first study, the authors considered acceptable a prevalence of breast cancer based on the echographic evaluation with its respective variation of confidence interval at 95% at about 95% (12%) for category 5, 75% (40%) for category 4C and less than 10% for category 4A.

## **RESULTS**

In the pilot study of the 70 patients selected, 40 resulted positive for malignancy. Considering the various classification ranges for category 4, there was no malignancy in any of the patients classified with category 4 A nodules and in 37.5% and 76.5% for categories 4B and 4C respectively. The agreement rates between two imaging experts resulted in weighted Kappa of 0.90 (0.837-0.955), which denotes excellent agreement between different researchers when objective criteria are meticulously applied.

At the end of the study, out of the 198 patients selected, 98 resulted positive for malignancy. For the different classification ranges for category 4, malignancy was shown in 1 of the 64 patients classified with category 4A nodules (prevalence of 1.56% and confidence interval or CI of 95% 0 to 4.59%), in 6 of the 27 patients for category 4B (prevalence of 22.2% and CI of 95% 6.53 to 37,87%), 33 of the 48 patients in category 4C (prevalence of 68.75% and CI of 55.64 to 81,86%) and 58 of the 59 patients in category 5 (prevalence of 98.3% and CI of 95%- 95%-100%).

**DISCUSSION:**

Breast cancer is a highly prevalent disease, especially in the south and southeast region. The estimate is that between 30% and 40% of women who develop breast cancer die because of it (INCA, 2008).

The risk factors for breast cancer are related to the woman's reproductive life and refer to the time of exposure to hormones, early menarche and late menopause, use of hormonal replacement therapy, use of oral birth control, as well as the age of the first pregnancy to term after 30 years of age, the fact that the woman has not breastfed and genetic factors like family history for breast and ovarian tumor (presence of *BRCA 1* & *BRCA 2*). (INCA, 2008) Other factors recently associated to the higher incidence of breast cancer has been density of the higher density of the breast tissue (Campbell et al., 2007) and use of alcoholic drinks (Thygesen et al 2008).

In our study, we did not obtain statistical significance of these risk factors in patients with diagnosis of malignant tumors.

The mean age of patients from the group was 50 years (18-85 years). Out of the 198 women, 166 (83.8%) did not have family history of breast cancer, being that only 32 (16.2%) has cases of this pathology in the family, which agrees with the literature, in which majority of new cases had sporadic family association.

The density of the breasts in the mammography was liposubstituted in 28 patients (13.1%), moderately dense in 52 (26.3%), heterogeneously dense in 92 (46.5%) and highly dense in 26 (13.1%). Two patients did not undergo mammography.

A total of 26 nodules were detected in the liposubstituted breasts, out of which 20 were malignant. Out of the 52 nodules detected in the moderately dense, 28 were malignant. Out of the 92 nodules in the heterogeneously dense, 40 were malignant and out of the 26 nodules in the highly dense, 10 were malignant. The ultrasound detected higher number of tumors in the liposubstituted breasts, a fact that contradicts some data from recent literature. Although higher mammographic density is related to higher risk of breast cancer and it has been shown in recent literature that ultrasound is an important complementary exam in patients with dense breasts that show high risk (Berg et al 2008, Campbell et al 2007, INCA 2008). In our studies, in which all patients cared for in these reference centers in diagnostic imaging were sequentially selected, which met the inclusion criteria stipulated in said study, based on the Chi-Square Tests ( $p=0.018$ ), Fischer's Test ( $p=0.01$ ) and Relative Risk of 2,4 (CI 95% - 1.18-5.06), it has been shown that there was no association between the higher mammographic density and predisposition for classification and identification of the malignant nodules by ultrasound. On the contrary, it was identified that in the presence of liposubstituted breasts, when nodule is identified, these are more likely associated with malignant lesions in detriment of the nodules found in dense breasts. This finding may suggest that the higher breast density, despite the limitation of its evaluation by mammographic study, is not a risk factor directly associated with breast cancer and greater concern must be reserved in the presence of nodule identification in liposubstituted breast. With regard to analysis of other risk factors associated with breast cancer, this study does not have sufficient test power to demonstrate or refute any association. Example of this is that hormonal replacement therapy was being used by one patient only at the time of the study, the others had not done it and only one used it for 22 years. Breastfeeding was done by 118 patients (59.6%) and 80 did not breastfeed (40.4%).

The most common symptom/sign reported was the presence of palpable nodule in 52 patients (26.3%). The palpable breast nodule is the most common finding associated with breast cancer (Elmore et al., 2005; Barton et al., 1999; Dawson et al., 1993). It has been shown in tracking programs for breast cancer that approximately one out of 10 women with breast nodule or with abnormal mammographic result will actually have breast cancer diagnosis confirmed (Elmore et al., 2005; Kerlikowske et al., 2003; Fletcher & Elmore, 2003; Elmore et al., 2002; Barlow et al., 2004; Esserman et al., 2002; Kerlikowske et al., 1998). Three (3) patients had nipple discharge (1.5%), 1 patient reported burning in the topography of the nodule (0.5%), 1 had skin edema (0.5%), 3 had skin retraction due to presence of tumor and 138 patients did not have any complaints, the exam being tracking.

The size of the nodules diagnosed in the ultrasound study varied from 0.3 cm to 5.8 cm.

The most frequent tumor was invasive ductal type carcinoma, being diagnosed in 87 cases and invasive lobular carcinoma in 10 cases.

When evaluated together with the mammography, it was observed that 9 (4.5%) of suspicious nodules were presented as asymmetry, 46 (23.2%) as circumscribed nodule, 13 (6.6%) as distortions of the breast tissue in its topography, 1 (0.5%) with associated skin edema, 26 (13.1%) were spiculate nodules and maintained these characteristics in the ultrasound, 2 (1%) were associated with pleomorphic micro-calcifications and in 94 patients (47.5%) the mammography was normal.

The mean age of menarche was 12 years. Out of 74.2% of patients who had children, 31.8% had two children. Nulliparity was viewed in 25.8% of the group's women.

Since the half of the 18th century, the importance of early breast cancer diagnosis has been recognized due to the fact that treatment in the early stages of the disease can offer higher possibility of cure. In addition to reducing mortality rate, early diagnosis facilitates cancer treatment, reduces its morbidity and enables more conservative and esthetic surgeries. (Urbanetz et al 1992) Currently, earlier detection allowed greater dissemination of the use of conservative therapy with excision of the primary lesion, with free margins and radiation, reducing probability of local recurrence in the breast. In view of the positive diagnosis for breast cancer or highly suspicious lesions, surgical excision is recommended, being that radiotherapy is associated in cases of breast preservation (Besana-Ciani et al de 2008).

Mammography is a diagnostic method of unquestionable importance and recognizably effective in early breast cancer detection, especially in post-menopause and it is believed to be one of the main reasons for reduced mortality due to this disease, although some authors present controversies (Green et al 2003, Elmore et al 2005, Baker et al 2004, Barlow 2004).

According to Elmore et al. (2005), the results of seven tracking programs based on community in the United States revealed that mammography has a sensitivity of 75% and a specificity of 92.3% for breast cancer diagnosis. However, in dense breasts and in patients with less than 50 years, the sensitivity is lower, 63% to 69% respectively.

The reason for verisimilitude of the BI-RADS® system for tracking mammography has already been evaluated, through a metanalysis, by Kerlikowske et al. (2003). However, there is no similar data for ultrasound. Ultrasound has become in recent decades, especially as of 1980, an important diagnostic tool in its concomitant use with mammography, increasing diagnostic accuracy in dense breasts (Kolb et al 1998,

Uchida et al 2008, Berg et al 2008 e 2004, Kolb et al 2002, Boyd et al 2005). Breast ultrasound is a low-cost exam and is becoming more and more present in our circles. Several studies have also shown that this exam can detect 3 out of 4 additional cancers per 1000 women with risk of breast cancer (Elmore et al., 2005; Stavros et al., 1995; Gordon, 2002; Tilanus-Linthorst et al., 2000; Gordon & Goldenberg, 1995; Kolb et al., 1998; Buchberger et al., 1999; Kaplan, 2000; Hou et al., 2002; O'Driscoll et al., 2001). It is important in differential diagnosis of benignant and malignant breast nodules, allowing reduction of biopsies and short-term follow-up of solid nodules (Graf et al 2007, Chala et al 2007, Schlecht et al 1995, Paulinelli et al 2002). There are several advantages, among them differentiation between solid and cystic nodules, evaluation of asymmetry and distortions viewed in the mammography, as guide for biopsies, wire localizations and some procedures (Roubidoux et al 2004) like second-look after conducting nuclear magnetic resonance and in evaluations of dense breasts of patients with high risk of breast cancer. (Berg et al 2008, Gordon 2002)

Despite the above, there are no evidences in literature on the use of ultrasound as tracking method for breast cancer in the population in general.

In addition, some studies have shown a higher rate of false positives by this method compared to mammography alone (Gordon, 2002; Parker et al., 1995; Liberman, 2000; Verkooijen et al., 2000). According to Irwig et al., (2004), the rate of false positive for solid nodules evaluated by ultrasound was 2.4% to 12.9% and for mammography 0.7% to 6%.

Among the main disadvantages of the ultrasound exam is the fact that it is operator-dependent, difficult to reproduce and depends on the type of device used, making

qualification of the conducting doctor necessary to locate and determine the characteristics of each lesion.

Accuracy of the breast imaging exams can be affected by countless factors, such as technical aspects, differences related to characteristics of the study population, patient age, radiologist doctor's experience, use of double-reading techniques or computer programs (Kestelman et al, 2007; Baker et al 2004; Elmore et al., 2005; Warren Burhenne et al., 2000; Baker et al., 2004), as well as variability in interpretations of the radiologist doctor in the use of BI-RADS® (Elmore et al., 1995; Beam et al., 1996; Kerlikowske et al., 1998; Berg et al., 2000; Berg et al., 2002).

In 1995, Stravos et al. Related suspicious morphological findings to breast cancer, classifying the lesions in three sequences: malignant and benignant, depending on the presence of a suspicious finding or absence of this finding and, indeterminate, when not included in this criterion. ( Koch et al 1995). The central point of this study was the demonstration of excellent rates of accuracy, with sensitivity of 98.4% and a negative **predictive** value of 99.5% for malignancy. This study is considered one of the bases for creation of the BI-RADS® lexicon for breast ultrasound. Countless other works have been conducted. Several authors, as of then, began to propose classifications of breast images in ultrasound, among them: Rahbar et al. 1999; Harper et al., 1983; Baker et al., 1995 & 1999; Jackson, 1995; Hall, 1997; Argel et al. in 2001, Pasqualette et al in 2003, BI-RADS/ ACR in 2003, Stravos in 2004, Baez et al in 2005, Calas et al in 2005,

Paulinelli et al 2003, among others. Studies have also been conducted to evaluate the predictive value of ultrasound in breast lesions, as is the case of Pande AR et al, conducted in 2003, in which sensitivity and specificity were 95% and 94.1% of this exam in evaluation of palpable nodules and the study by Park et al in 2007 that evaluated the inter and intra-observer variability in characterization of breast abnormalities with use of the new US lexicon with Kappa rates calculated for each variable found with a final Kappa rate of 0.65 (Park et al., 2007).

Today, there is a certain consensus on the morphological findings that involve higher level of suspicion of breast lesions (Kestelman et al 2007)

The Breast Imaging Report and Data System (BI-RADS®) classification system of the American College of Radiology (ACR) was introduced in 1993 with the aim of standardizing mammographic reports and guiding the mastology doctor with regard to the probability of a certain lesion being malignant, aiding in the most objective conduction of this investigation.

This classification system was developed with the cooperation of several American agencies. There is a specific vocabulary to describe each lesion and at the end of the report, a classification is issued in categories from 0 to 6, according to the ascending level of suspicion of the findings, based on the positive predictive value of the exam (PPV) for breast cancer. Category 6, for instance, is used in patients with already confirmed result of breast cancer.

In its fourth edition in 2003, there was an updating of terms for characterization of lesions (lexicon), including, in addition to mammography, breast ultrasound and breast

magnetic resonance (American College of Radiology, 2003). The importance of standardizing the correct evaluation of breast lesions is widely recognized, causing quality control programs of the ACR and also in Brazil, conducted by the Brazilian College of Radiology, to establish the use of BI-RADS®. BI-RADS of ultrasound was a radiological adaptation, using descriptors related to **echogenicity**, margins, among others.

In view of a patient with breast imaging exam in category 4 or 5 of BI-RADS®, the conduct indicated is the request for cytological or histological investigation. The percutaneous biopsy techniques with echographic orientation are widely accepted, especially in non-palpable nodules (Parker et al., 1995). With regard to the type of investigation in view of a suspicious image, there is no consensus, much less a recommendation from official agencies with regard to choice of various methods like FNPA, core biopsy, mammotomy or still open biopsy, according to the BI-RADS® classification (Lieberman, 2000). Generally speaking, pre-surgical wire localization is a procedure indicated in non-palpable nodules with indication of open biopsy and excision, presenting a sensitivity of 99% (Verkooijen et al., 2000; Markopoulos et al., 2005). Core biopsy separately presents a high accuracy (sensitivity of 93% to 98% and specificity of 95% to 100%) in the confirmation of malignant tissue in suspicious lesions, while FNPA seems to present a good sensitivity (77% to 97%) and specificity (78% to 98%). However, this is a highly operator-dependent exam and often results in material with insufficient cellularity (33%) (Kerlikowske et al., 2003; Pisano et al., 1998; Sickles & Parker, 1993). Aiming at determining the performance of ultrasound variables (contour, echogenicity, margin, posterior acoustic transmission and axis of the nodules) and trying a greater uniformity in evaluation and morphological classification of breast nodules, in the subdivision of categories 4 A, 4 B , 4 C & 5, we previously

conducted a pilot study with 70 patients, where through use of more specific criteria we classified the suspicious nodules into BI-RADS categories, comparing the observation of two radiologists experienced in breast cancer diagnosis in a double-blind study, and we obtained the following results:

According to our evaluation, we defined that the nodules classified in category 4 A should contain the criteria of nodules 3 (circumscribed margins, homogenous echogenicity, posterior acoustic reinforcement and greater longitudinal axis), being that, if some of them were altered, for example, heterogeneous echogenicity, it would denote a suspicious characteristic. In addition, nodules of recent appearance in women over 40 years and modifications in size of the nodules previously classified in category 3 remained in this category.

In the BI-RADS 4 B category, we included nodules that had microlobulate margins, associated with change in echogenicity. Category 4 C was defined as base in indistinct or angulated margins, marked hypoechogenicity and central acoustic shadowing posterior.

In category 5, the nodules with suspicious characteristics were listed as well as those with 4C, or spiculate margins, but that besides this were associated with mammographic changes with distortion of the breast tissue, spiculations in the margins or suspicious micro-calcifications, or associated with secondary signs, such as nipple retraction, thickening of the skin or lymph node enlargement.

In our study, the agreement rates between two experts in breast imaging in the final categories resulted in weighted Kappa of 0.676, denoting excellent agreement between

different researchers when objective criteria are meticulously applied. Several studies were conducted predominantly evaluating agreement between radiologists when referring to morphological criteria for nodules and final categories of BI-RADS. Lazarus et al in 2006, in a study that evaluated the inter-observer agreement in the use of descriptors of lesions in mammography and ultrasound according to the fourth edition of BI-RADS in 4 A, 4 B and 4 C, the Kappa index was 0.28. In the US descriptors, the orientation had Kappa of 0.61, the shape of 0.66 and the limit of 0.69. In the margin, the Kappa was 0.4 and for echogenicity was 0.29. Berg et al in 2006, also in an inter-observer agreement study, in the detection of lesions and their categorization, obtained Kappa indices of 0.62 for shape, 0.67 for margins and 0.51 for final evaluation of solid lesions. In 2007, Park et al also used descriptors of the fourth edition of BI-RADS for US, with inter-observer agreement indices (Kappa) for lesions smaller than 0.61 and intra-observer smaller than 0.73.

Although the findings are not pathognomonic, in our study, we adopted some more significant criteria that guided our classification.

The findings related to malignancy in our study, found in greater abundance, were the presence of spiculate margins with PPV of 97.1% (34/35), irregular shape with PPV of 76.5% (89/116) and hypoechogenicity of nodules with PPV of 63% (80/127). In a study of literature review conducted by Kestelman FP et al in 2007, the nodule with spiculate margin in the mammogram showed PPV of 81% (Lieberman et al 2000) to 91% (Bérubé et al 1998) . Hong et al in 2005, evaluating ultrasound criteria for nodules, showed as benignant findings circumscribed margin with PPV of 90%, orientation parallel to the skin with PPV of 78% and oval shape with PPV of 84%. As descriptors of malignancy, spiculate margin had PPV of 86%, irregular shape 62% and orientation not parallel to

the skin with PPV of 69%. Other studies can be cited, among them that of Baker et al in 1999, Beam et al in 1996 and Berg et al in 2000.

Microlobulation in literature is related in pathology to micronodular invasive tumor, intraductal components of the tumor and cancerized lobules (Stravos et al 2004). It can be seen in both invasive and *in situ* tumors, and also in margins of fibroadenomas. It was the main criterion used in category 4 B, with PPV of 26.1% (6/23) .

### **CONCLUSION:**

Our study cannot be specifically compared to others from literature due to involving a proposal of classification using more objective criteria for subcategories 4 and category 5 of nodules in US, while the others reviewed in literature used the descriptors and evaluated variability in the final inter-observer descriptions and categories, as well as classified other lesions by mammography and several ultrasound findings, and not only nodules. Based on this study, category 4C has the highest accuracy for diagnosis of malignancy, with sensitivity of 92.5% and specificity of 83%. The agreement rates between two imaging experts resulted in a weighted Kappa of 0.676, denoting good agreement between different researchers when objective criteria are meticulously applied. There was a reduction in the Kappa index when there was increase in the number of patients, probably due to the large variability of additional criteria evaluated in the nodules, which caused this disagreement.

### **REFERENCES:**

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS).Reston, VA:American College of Radiology,1993.

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS). 2<sup>nd</sup> ed Reston, VA:American College of Radiology,1995.

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS). 3<sup>rd</sup> ed Reston, VA:American College of Radiology,1998.

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS). 4<sup>th</sup> ed Reston, VA:American College of Radiology, 2003.

Baker JA, Kornguth PJ, Soo MS, Walsh R, Mengoni P. Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment. *AJR* 1999;172:1621–1625.

Baker JA, Lo JY, DeLong DM, Floyd CE. Computer-aided detection in screening mammography: variability in cues. *Radiology* 2004; 233:411–417.

Besana-Ciani I, Greenall MJ. The importance of margins status after breast conservative surgery and radiotherapy in node positive patients: a follow-up of 10-15 years. *Int Semin Surg Oncol*; 5:13, 2008.

Barlow WE, Chi C, Carney PA, Taplin SH, [D'Orsi C](#), [Cutter G](#), [Hendrick RE](#), [Elmore JG](#). Accuracy of screening mammography interpretation by characteristics of radiologists. *Natl Cancer Inst.* 2004;96:1840-50.

Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med.* 1999;130:651-7.

Beam CA, Layde PM, Sullivan DC. Variability in the interpretation of screening mammograms by US radiologists: findings from a national sample. *Arch Intern Med* 1996; 156:209–213.

Berg WA, Campassi C, Langenberg P, Sexton MJ. Breast Imaging Reporting and Data System: Inter- and Intraobserver Variability in Feature Analysis and Final Assessment. *AJR* 2000;174:1769-1777.

Berg WA, D'Orsi CJ, Jackson VP, Bassett LW, Beam CA, Lewis RS, Crewson PE. Does Training in the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Improve Biopsy Recommendations or Feature Analysis Agreement with Experienced Breast Imagers at Mammography? *Radiology* 2002; 224:871–880.

Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breasts. *Radiol Clin North Am* 42(5):845-51, 2004.

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. *Radiology.* 2006 Nov;241(2):355-65.

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Vélez M et al. Combined Screening With Ultrasound and Mammography vs Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 2008 May; 299(18):2151-2161.

Calas MJG, Koch HA, Dutra MVP. Uma Proposta de classificação ecográfica mamária-*Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2005 setemb, vol.27 n 9.

Chala L, Endo E, Kim S, de Castro F, Moraes P, Cerri G, de Barros N. Gray-scale sonography of solid breast masses: Diagnosis of probably benign masses reduction of the number of biopsies. *J Clin Ultrasound*. 2007 Jan;35(1):9-19.

Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6:798-808.

Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dunser M. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:921-927.

Dawson C, Lancashire MJ, Reece-Smith H, Faber RG. Breast disease and the general surgeon. I. Referral of patients with breast problems. *Ann R Coll Surg Engl*. 1993;75:79-82.

Elmore JG, Wells CK, Lee CH, Howard DH, Feinstein AR. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Engl J Med* 1995; 331:1493-1499.

Elmore JG, Miglioretti DL, Reisch LM, Barton MB, Kreuter W, Christiansen CL, et al. Screening mammograms by community radiologists: variability in false-positive rates. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1373-80.

Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005; 293:1245-1256.

Esserman L, Cowley H, Eberle C, Kirkpatrick A, Chang S, Berbaum K, et al. Improving the accuracy of mammography: volume and outcome relationships. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:321-3.

Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice: mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:1672-1680.

Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review. *Cancer* 1995;76:626-630.

Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin N Am* 2002;40:431-441.

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.

Green BB, Taplin SH. Breast Cancer Screening Controversies. *The J of the A Board of Family Medicine*. 2003;16: 233-241.

Hall FM. Sonography of the breast: controversies and opinions. *AJR* 1997;169:1635–1636.

Harper AP, Kelly-Fry E, Noe JS, Bies JR, Jackson VP. Ultrasound in the evaluation of solid breast masses. *Radiology* 1983;146:731–736.

Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. BI-RADS for Sonography: Positive and Negative Predictive Values of Sonographic Features. *AJR* 2005; 184:1260-1265.

Hou MF, Chuang HY, Ou-Yang F, Wang CY, Huang CL, Fan HM, Chuang CH, Wang JY, Hsieh JS, Liu GC, Huang TJ. Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in Taiwan. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:415-420.

INCA. Instituto Nacional do câncer, Ministério da Saúde. Estimativa da Incidência e da Mortalidade por câncer no Brasil- 2008.

Irwig L, Houssami N, van Vliet C. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *Br J Cancer* 2004;90:2118-2122.

Jackson VP. Management of solid breast nodules: what is the role of sonography? *Radiology* 1995;196:14–15.

Kaplan SS. The utility of bilateral whole breast ultrasound in the evaluation of women with dense breast tissue [abstract]. *Radiology*. 2000;217:318.

Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Frankel SD, Ominsky SH, Sickles EA, Ernster V. Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1801–1809.

Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med* 2003; 139:274-284.

Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US—diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 1998;207:191-199.

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 patients evaluations.*Radiology*.2002 Oct;225(1):165-75.

Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology*.2006 May; 239(2): 385-91.

Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:791–807.

Markopoulos C, Kouskos E, Revenas K, Mantas D, Antonopoulou Z, Kontzoglou K, Nikiteas N, Kyriakou V. Open surgical biopsy for nonpalpable breast lesions detected on screening mammography. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26:311-4.

O'Driscoll D, Warren R, MacKay J, Britton P, Day NE. Screening with breast ultrasound in a population at moderate risk due to family history. *J Med Screen.* 2001;8:106-109.

Odle TG. Breast Ultrasound. *Radiologic Technology.* 2007; 78: 222-242.

Park SC, Lee JH, Yim HW, kang BJ, Kim HS, Jung JI et al. Observer Agreement Using the ACR Breast Imaging Reporting and Data System(BI-RADS)-Ultrasound, First Edition (2003). *Korean J Radiol.* 2007 October; 8(5): 397-402.

Pande AR, Lohani B, Sayami P, Pradhan S. Predictive value of ultrasonography in the diagnosis of palpable breast lump- *Univ Med J (KUMJ).*2003 Apr-Jun; 1(2):78-84 .

Pasqualette HAP, Pereira PMS, Calas MJG, Santos RCR, Manoel VR, Caldoncelli V et al. Revisão e validação de uma proposta de classificação de laudos de ultra-sonografia mamária. *Revista Brasileira de Mastologia* 2003 Out; vol 13: 159.

Paulinelli RR, Moreira RMA, Junior RFM. Ultra-sonografia no diagnóstico do câncer de mama: realidade atual e possibilidades para o futuro. *Rev. Brasil. De Mastologia* 2003 Out; vol 13: 168.

Paulinelli RR, Vidal C da SR, Ruiz AN, de Moraes VA, Júnior JRMB, Júnior R de F. Estudo Prospectivo das características sonográficas nos diagnóstico de nódulos sólidos da mama. *Rev. Bras Ginecol.Obstet.*2002;vol.24-n3 Rio de janeiro.

Kestelman FP, Souza GA, Thuler LC, Martins G, Freitas VAR, Canella EO. Breast Imaging Reporting and Data System-BI-RADS: valor preditivo positivo das categorias 3,4 e 5. revisão sistemática da literatura. *Radiol. Bras* 2007 maio-junho; vol 40- n 3

Schlecht I, Hadijuana J, Hosten N, Oellinger H, Minguillon C, Bomhard T, Lichtenegger W, Felix R. Ultrasound detection of Breast cancer with normal mammogram. *Aktuelle Radiol.* 1995 Sep; 5(5):297-300. German

Parker S, Stavros A, Dennis M. Needle biopsy techniques. *Radiol Clin North Am* 1995; 33:1171-1186.

Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.

Pasqualette HAP, Pereira PMS, Calas MJG, Santos RCR, Manoel VR, Caldoncelli V, Esteves VF, Silva MFS, Dutra MVP. Revisão e validação de uma proposta de classificação de laudos de ultra-sonografia mamária. *Revista Brasileira de Mastologia-* 159.vol.13- n 4-2003.

Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, Sneige N, Frable WJ, Gatsonis CA, et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a

multicenter clinical trial: The Radiologic Diagnostic Oncology Group 5 Study. The RDOG5 investigators. *Cancer*. 1998;82:679-88.

Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE, Jackson VP, Sayre JW, Bassett LW. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999;213:889–894.

Sickles EA, Parker SH. Appropriate role of core breast biopsy in the management of probably benign lesions. *Radiology* 1993; 188:315.

Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker S, Sisney G. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:123–134.

Ilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000;63:53-60.

Thygesen LC, Morch LS, Keiding N, Johansen C, Gronbae KM. Use of Baseline and Updated Information on Alcohol Intake on Risk for breast Cancer: Importance of Latency. England 2008.

Uchida K, Yamashita A, Kawase K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. *Breast Cancer*. 2008 Jan 26.

Verkooijen HM, Peeters PH, Pijnappel RM, Koot VC, Schipper ME, Rinkes IH. Diagnostic accuracy of needle-localized open breast biopsy for impalpable breast disease. *Br J Surg* 2000;87:344-7.

Warren Burhenne LJ, Wood S, D'Orsi CJ, Feig SA, Kopans DB, O'Shaughnessy KF, Sickles EA, Tabar L, Vyborny CJ, Castellino RA. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology* 2000; 215:554–562.

Urbanetz AA, Oliveira LJ, Hatschbach SBB. *J. Bras. Ginecol*;102(1/2):3-9,jan-fev.1992.

**Artigo em português:**

ACURÁCIA DA UTILIZAÇÃO DO SISTEMA BI-RADS PARA ULTRASSONOGRAFIA COM A SUBDIVISÃO DA CATEGORIA 4 A, 4 B, 4 C e 5 NO DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MAMÁRIOS – ANÁLISE DE UM ESTUDO PILOTO PRELIMINAR, DOS FATORES DE RISCO E DAS CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS DAS LESÕES.

<sup>1</sup>Morgana Trindade Pacheco

<sup>2</sup>Cláudio Galleano Zettler

<sup>2</sup>Gustavo Py Gomes da Silveira

<sup>2</sup>Patrícia El Beitune

<sup>3</sup>Álvaro Antônio Borba

<sup>3</sup>Andréia Cadaval

<sup>1</sup>Médica radiologista. Pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

<sup>2</sup> Professores do programa de pós-graduação e do Departamento de Ginecologia e Obstetria da UFCSPA.

<sup>3</sup> Médicos radiologistas, especialistas em diagnósticos por imagem da mama do Mãe de Deus Center.

Endereço para contato:

Morgana Trindade Pacheco

End: Avenida Túlio de Rose 400, apt 702, Torre B.

Bairro Jardim Europa. Porto Alegre-RS.

Cep 91340-110.

Fone: 55-51-9701-0708

Email: [pbeitune@yahoo.com.br](mailto:pbeitune@yahoo.com.br), [morgapacheco@hotmail.com](mailto:morgapacheco@hotmail.com)

## **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** O câncer de mama apresenta achados bastante heterogêneos. A subdivisão da categoria 4 do BI-RADS® nos laudos de ultrassonografia mamária é recomendada. Todavia, é realizada de maneira subjetiva, não existindo critérios objetivos validados ou recomendados pelo Colégio Americano de Radiologia.

**OBJETIVOS:** Análise de nódulos mamários suspeitos ao estudo ecográfico para o câncer mamários, avaliando a acurácia e a concordância interobservadores na classificação BI-RADS 4 A, 4 B, 4 C e 5.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo transversal e prospectivo, testado previamente por um estudo piloto, baseado nos critérios morfológicos definidos por Stavros e cols. em 2004. Foram selecionadas 198 pacientes em que foram diagnosticados nódulos suspeitos para o carcinoma mamário, classificados nas categorias 4A, 4B, 4C e 5. O estudo foi realizado nos serviços de mamografia do Hospital Regina e Centro de Ecografia e Radiologia, localizados na cidade de Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul, Brasil.

**RESULTADOS:** Das 198 pacientes selecionadas, 98 resultaram positivas para malignidade. Dentre as diferentes faixas de classificação, para a categoria 4

demonstrou-se malignidade em 1,56% das pacientes classificadas com nódulos categoria 4 A, em 22,2% para a categoria 4B, 68,75% e 98,3% para as categorias 4C e 5, respectivamente. As taxas de concordância entre dois especialistas em imagem resultaram no índice Kappa ponderado de 0,676 (0,596-0,757).

**CONCLUSÃO:** A categoria 4C nesta casuística caracterizou-se como a de maior acurácia para o diagnóstico do câncer mamário, tendo-se demonstrado boa concordância entre diferentes pesquisadores quando critérios objetivos são criteriosamente aplicados.

**PALAVRAS-CHAVE:** nódulos mamários, câncer de mama, ultrassonografia.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente nas mulheres e o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo (INCA 2008). A cada ano, cerca de 22 % dos casos novos de câncer em mulheres são de mama, com incidência anual estimada em 2008 no Brasil de 49.400 novos casos, com um risco estimado de 51 casos a cada 100.000 mulheres (INCA, 2008), representando a principal causa de morte por câncer em mulheres.

O câncer de mama é um dos tumores humanos mais bem estudados, mas permanece pouco compreendido. Há uma razoável certeza de que, como todos os tumores sólidos, o câncer de mama é o resultado de alterações genéticas (danos ou mutações) que levam a uma proliferação celular descontrolada. Não obstante, sua etiologia real permanece obscura. Infelizmente, não é possível prever quem irá desenvolver câncer de mama (Py Gomes da Silveira, 2008).

Tem-se demonstrado que o rastreamento mamográfico reduz a mortalidade pelo câncer de mama em 22% das mulheres entre a faixa etária de 50 anos ou mais e em 15% entre as mulheres de 40 a 50 anos (Berg e cols., 2008). Embora a mamografia ainda domine o rastreamento do câncer de mama, reduzindo a mortalidade, particularmente por demonstrar as microcalcificações que traduzem principalmente os carcinomas *in situ*, os carcinomas invasivos que se manifestam por nódulos podem ser sutis nas mamografias, particularmente quando o parênquima é denso, situação em que a sensibilidade da mamografia cai expressivamente (Berg e cols., 2008).

O rastreamento ultrassonográfico suplementar tem o potencial de retratar nódulos mamários não vistos na mamografia em mamas densas (Py Gomes da Silveira, 2008).

Um estudo recente chamado ACIN 6666 (Berg e cols., 2008) verificou um aumento da sensibilidade para detecção de lesões mamárias quando a ultrassonografia foi usada como método complementar em mulheres com alto risco para câncer de mama. Esse método apresenta as vantagens de ser um procedimento não invasivo, bem tolerado pelas pacientes e que pode trazer informações importantes, complementares ao exame físico e à mamografia.

Além disso, com o aumento da densidade da mama, a detecção do câncer pela mamografia fica mais difícil por haver o mascaramento das lesões suspeitas pelo tecido. Portanto, a ultrassonografia é indicada como método complementar, embora sua utilização isolada seja limitada como método de rastreamento, por não detectar as microcalcificações, um dos sinais mais precoces do câncer de mama. Outras indicações importantes da ultrassonografia mamária correspondem à presença de lesões palpáveis, como também na avaliação de nódulos presentes na mamografia possibilitando a

diferenciação entre nódulos sólidos e císticos. Permite também a caracterização morfológica das lesões.

É importante na avaliação dos implantes mamários, na orientação de punção aspirativa com agulha fina (PAAF), na core-biopsia, no agulhamento pré-operatório e na orientação de radioterapia (Baker e cols., 1999).

Apesar do exposto acima, não existem evidências na literatura sobre o uso da ultrassonografia como método de rastreamento para câncer de mama na população em geral. As maiores limitações da ultrassonografia mamária estão relacionadas à exigência de um médico treinado em imagem da mama, sendo considerado um exame operador-dependente (Elmore e cols., 2005). Além disso, alguns estudos têm demonstrado um maior índice de falsos positivos deste método em comparação à mamografia isoladamente (Parker e cols., 1995; Liberman, 2000; Verkooijen e cols., 2000; Gordon, 2002). De acordo com Irwig e cols. (2004) a taxa de falso positivo para nódulos sólidos avaliados por ultrassonografia foi de 2,4% a 12,9% e para mamografia, 0,7% a 6%.

O sistema de classificação Breast Imaging Report and Data System (BI-RADS®) do Colégio Americano de Radiologia (ACR) foi introduzido em 1993 com o objetivo de padronizar os laudos de mamografia e orientar o médico mastologista quanto à chance de determinada lesão ser maligna, auxiliando na condução mais objetiva da investigação.

Na categoria 4 do BI-RADS®, estão aquelas lesões que têm chance de 3 a 94% de malignidade. Devido a esta grande variação, sugeriu-se, na última edição do BI-RADS®, uma estratificação em 4a, baixa suspeita, 4b, intermediária suspeita e 4c, moderada suspeita (American College of Radiology, 2003). No capítulo guia do novo BI-RADS® contido na recente atualização do Colégio Americano de Radiologia, citam-

se alguns exemplos de como se realizar esta estratificação, sem definir critérios específicos para cada categoria. O que percebemos na prática é a subdivisão sendo realizada de maneira subjetiva ou muitas vezes não direcionada para ultrassonografia mamária. Também não existem ainda dados na literatura em relação às probabilidades de câncer para cada subdivisão da categoria 4 do BI-RADS®. As lesões classificadas nesta categoria, como já comentado, requerem uma amostra citológica ou histológica como próximo passo na investigação (American College of Radiology, 2003).

Deste modo, são necessários critérios objetivos bem definidos para a subdivisão da categoria 4, de tal forma que as indicações de biópsia possam ser otimizadas, reduzindo-se com isso o número de falsos positivos. Até o momento não existem publicações utilizando a classificação BI-RADS® com a subdivisão da categoria 4 direcionada à ultrassonografia mamária. Portanto, o objetivo do presente estudo é avaliar a acurácia no diagnóstico de nódulos mamários suspeitos ao estudo ultrassonográfico, baseando-se na última edição do sistema BI-RADS® para ultrassonografia, com a subdivisão da categoria 4 e a utilização do novo léxico.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo prospectivo transversal de teste diagnóstico, que selecionou pacientes encaminhadas para realização de ultrassonografia mamária de triagem e diagnóstica, acompanhada de mamografia, após assinatura de consentimento informado. Durante um período de dois anos, de março de 2008 a junho de 2009, foram arroladas pacientes atendidas nos serviços de mamografia do Centro de Ecografia e Radiologia e do Hospital Regina, os dois localizados na cidade de Novo Hamburgo. O projeto obteve aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da UFSCPA e foi autorizado pelos chefes dos serviços onde houve coleta dos dados.

Das pacientes encaminhadas para realização de ultrassonografia com ou sem mamografia de rastreamento ou diagnóstica, foram selecionadas as que apresentaram nódulos ao estudo ultrassonográfico. Foram incluídas 198 pacientes que apresentaram nódulos sólidos identificáveis ao estudo ultrassonográfico, apresentando características suspeitas e classificadas nas categorias do BIRADS 4A, 4B, 4C e 5. Os casos selecionados pelo grupo de médicos radiologistas especializados em diagnóstico por imagem da mama, e, posteriormente reclassificados por dois médicos também especializados em um estudo cego, foram confrontados.

Os nódulos foram fotografados em duas incidências, sendo analisadas as características morfológicas e agrupados conforme critérios estabelecidos previamente. O equipamento utilizado foi um aparelho Sonix, com transdutor de 14 MHz, existente em todos os serviços, com rastreamento em planos radial e transversal e a nomenclatura utilizada foi a recomendada pelo BI-RADS do ano de 2003 onde foi estendido o léxico para a ultrassonografia (US).

Após a realização da ultrassonografia, houve avaliação das mamografias, observando-se o tipo de tecido mamário e alterações associadas. Foram excluídas pacientes com cirurgia mamária prévia, nódulos na categoria BI-RADS 3, achados ultrassonográficos que não pudessem ser caracterizados como nódulos (ex: áreas alteradas que não caracterizassem nódulos, cistos complexos), pacientes em quem não se obteve resultados de anatomopatológico e pacientes com doença metastática para pesquisa de câncer oculto.

Os nódulos selecionados foram classificados prospectivamente na ultrassonografia, conforme os critérios morfológicos de Sickles e Parker (1993) e Stavros e cols. (1995), nas categorias 4 A, 4 B, 4 C e 5 levando em conta a heterogeneidade das características

do câncer de mama, sendo que na vigência de um achado suspeito tornou-se necessário a indicação de biópsia.

Esses casos selecionados foram reclassificados por dois médicos radiologistas especializados em diagnóstico por imagem da mama em um estudo cego, onde a classificação foi posteriormente confrontada.

O padrão ouro considerado foi o resultado do exame anatomopatológico, obtido nos nódulos 4 A por core-biopsia, 4B, 4C e 5, por core biopsia e exérese cirúrgica. Se ao analisar o resultado da biópsia os resultados não fossem os esperados para a categoria suspeita, então se discutia com médico assistente e novo procedimento, normalmente exérese cirúrgica, era realizado para confirmação dos resultados.

Três (3) pacientes tiveram descarga mamilar (1,5%), 1 paciente relatou ardência na topografia do nódulo (0,5%), 1 apresentava edema de pele (0,5%), 3 tinham retração de pele devido à presença do tumor e 138 pacientes não apresentavam queixas, sendo a ultrassonografia de rastreamento. A idade média da menarca foi de 12 anos. Das 74,2% pacientes que tinham filhos 31,8 % tinham dois filhos. Nuliparidade foi vista em 25,8% das mulheres do grupo.

As variáveis estudadas foram:

-Forma: redonda, oval, lobulada, irregular.

-Margens: circunscritas, angulares, microlobuladas, espiculadas, indistintas.

-Presença ou não de reforço acústico posterior.

-Sombra acústica posterior: sim ou não.

-Ecogenicidade: hipoecóico, isoecóico, hiperecóico.

-Orientação: paralelo à pele ou vertical à pele.

-Interface: abrupta ou halo ecogênico.

-Tamanho (cm).

Achados associados:

-Nódulo palpável: sim, não, dado não disponível.

-Linfonodomegalias axilares: sim, não ou não avaliadas.

-Aumento da ecogenicidade peritumoral e do tecido circunjacente, espessamento de pele.

Mamografia:

-Presença ou não de microcalcificações, distorções da arquitetura mamária, margens do nódulo espiculadas ou indistintas.

Realizou-se a análise estatística por meio da avaliação de acurácia, através de cálculos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e obtenção da área sob a curva ROC (Receiver-Operator Characteristic) das categorias do BI-RADS® descritas. Adicionalmente, obtiveram-se as prevalências e os intervalos de confiança a 95%, nas suas respectivas faixas BI-RADS® direcionadas para o exame de ultrassonografia mamária e a comparação da taxa de concordância entre diferentes especialistas em radiologia mamária pelo método de Kappa. Por meio de um estudo piloto prévio foi obtida a prevalência de câncer de mama para cada faixa avaliada. Deste estudo se obteve o número mínimo aceitável de casos que permitiu, com uma margem

razoável de segurança, a obtenção de um intervalo de confiança que norteie o clínico na adoção de decisões clínicas baseadas em evidências. Para esse primeiro estudo, os autores consideraram aceitável uma prevalência de câncer mamário baseado na avaliação ultrassonográfica com sua respectiva variação de intervalo de confiança a 95% em torno de 95% (12%) para a categoria 5, 75% (40%) para a categoria 4C e de menos de 10% para a categoria 4A.

## RESULTADOS

No estudo piloto, das 70 pacientes selecionadas 40 resultaram positivas para malignidade. Tendo em vista as diferentes faixas de classificação para a categoria 4, em nenhuma das pacientes classificadas com nódulos categoria 4 A e em 37,5% e 76,5% para as categorias 4B e 4C, respectivamente, demonstrou-se malignidade. (Tabela 2)

As taxas de concordância entre dois especialistas em imagem resultaram em um índice Kappa ponderado de 0,90 (0, 837-0, 955), o que denota excelente concordância entre diferentes pesquisadores quando critérios objetivos são criteriosamente aplicados.

Ao final do estudo das 198 pacientes selecionadas, 98 resultaram positivas para malignidade. Para as diferentes faixas de classificação para a categoria 4, demonstrou-se malignidade em 1 das 64 pacientes classificadas com nódulos categoria 4A (prevalência de 1,56% e intervalo de confiança ou IC de 95% 0 a 4,59%), em 6 das 27 pacientes para as categoria 4B (prevalência de 22,2% e IC de 95% 6,53 a 37,87%), 33 das 48 pacientes na categoria 4C, (prevalência de 68,75% e IC de 55,64 a 81,86%) e 58 das 59 pacientes da categoria 5 (prevalência de 98,3% e IC de 95%- 95%-100%). Houve maior discordância entre os radiologistas quando aumentaram o número de casos devido a heterogeneidade da apresentação dos nódulos mamários (tabela 3).

A média de idade das pacientes do grupo foi de 50 anos (mediana de 18-85 anos). Das 198 mulheres, 166 (83,8%) não possuíam história familiar de câncer de mama, sendo que somente 32 (16,2%) tinham casos na família desta patologia, o que é concordante com a literatura, onde a maioria dos casos novos apresenta associação familiar esporádica.

A densidade das mamas na mamografia foi lipossubstituída em 28 pacientes (13,1%), moderadamente densas em 52 (26,3%), heterogeneamente densas em 92 (46,5%) e extremamente densas em 26 (13,1%). Duas pacientes não realizaram mamografia.

Foram detectados 26 nódulos nas pacientes que apresentavam as mamas lipossubstituídas, dos quais 20 eram malignos. Todas as pacientes com mamas moderadamente densas, apresentaram nódulos dos quais 28 foram malignos. Dos 92 nódulos detectados nas pacientes com mamas heterogeneamente densas, 40 foram malignos e dos 26 nódulos detectados nas mamas extremamente densas, 10 foram malignos.

O tamanho dos nódulos diagnosticados no estudo ultrassonográfico variou de 0,3cm a 5,8cm. O tumor mais frequente foi carcinoma do tipo ductal invasor, sendo diagnosticado em 87 casos e o carcinoma lobular invasor em 10 casos. O sintoma/sinal mais frequentemente relatado foi a presença de nódulo palpável em 52 pacientes (26,3%).

Quando avaliados em conjunto com a mamografia observou-se que 9 (4,5%) dos nódulos suspeitos apresentavam-se como assimetria, 46 (23,2%) como nódulo circunscrito, 13 (6,6%) como distorções do tecido mamário na sua topografia, 1 (0,5%)

com edema de pele associado, 26 (13,1%) eram nódulos espiculados e mantinham estas características à ultrassonografia, 2 (1%) estavam associados à microcalcificações pleomórficas e em 94 pacientes (47,5%) a mamografia era normal.

#### DISCUSSÃO:

Desde a metade do século 18 é reconhecida a importância do diagnóstico precoce do câncer de mama devido ao fato de que um tratamento realizado nas fases iniciais da doença pode oferecer maior possibilidade de cura. Além da redução do índice de mortalidade, o diagnóstico precoce facilita o tratamento do câncer, diminui sua morbidade e possibilita cirurgias mais conservadoras e mais estéticas (Urbanetz e cols., 1992). Atualmente, a detecção precoce permitiu a maior difusão do uso da terapia conservadora com a excisão da lesão primária com margens livres e radiação, reduzindo a probabilidade de recorrência local na mama. Frente ao diagnóstico positivo para câncer de mama ou da identificação de lesões altamente suspeitas, a exérese cirúrgica é recomendada, sendo que em casos de preservação da mama a radioterapia é associada (Besana-Ciani e cols., 2008).

O câncer de mama é uma doença altamente prevalente particularmente na região sul e sudeste do Brasil. A estimativa é de que entre 30 % a 40 % das mulheres desenvolvam e faleçam em função do câncer de mama (INCA, 2008).

Os fatores de risco para o câncer de mama estão relacionados à vida reprodutiva da mulher e referem-se ao tempo de exposição aos hormônios, menarca precoce e menopausa tardia. Além disso, a terapia de reposição hormonal, o uso de anticoncepcionais orais, a idade da primeira gestação a termo após os 30 anos, ao fato da mulher não ter amamentado e aos fatores genéticos como história familiar para tumor

de mama e de ovário (presença de mutação em *BRCA 1 e BRCA 2*) (INCA, 2008). Outros fatores recentemente associados à maior incidência de câncer de mama são a maior densidade do tecido mamário (Campbell e cols., 2007) e o uso de bebidas alcoólicas (Thygesen e col., 2008).

Em nosso estudo não obtivemos significância estatística ao analisar estes fatores de risco nas pacientes com diagnóstico de tumores malignos.

A ultrassonografia detectou maior número de tumores nas mamas lipossubstituídas, fato que contraria alguns dados da literatura recente. Embora a maior densidade mamográfica esteja relacionada ao maior risco de câncer de mama e ter se demonstrado na literatura recente que a ultrassonografia é um exame complementar importante nas pacientes com mamas densas que apresentam alto risco (Berg e cols., 2008, Campbell e cols., 2007, INCA, 2008). Em nosso estudo, a análise estatística baseada nos Testes do Qui-quadrado ( $p=0,018$ ), Teste de Fischer ( $p=0,01$ ) e Risco Relativo de 2,4 (IC 95% - 1,18-5,06), demonstrou que não houve associação entre a maior densidade mamográfica e a predisposição para identificação dos nódulos malignos pela ultrassonografia. Pelo contrário, identificou-se que na presença de mamas lipossubstituídas, quando se identificara um nódulo, este mais provavelmente era associado com lesões malignas em detrimento dos nódulos encontrados em mamas densas. Esse achado pode sugerir que a maior densidade mamária apesar da limitação de sua avaliação por meio do estudo mamográfico, não é um fator de risco diretamente associado ao câncer de mama e maior preocupação deve ser reservada na presença da identificação de nódulo em mama lipossubstituída.

Quanto a análise de outros fatores de risco associados ao câncer mamário, este estudo não tem poder de teste suficiente para demonstrar ou refutar qualquer associação.

Exemplo disso é que a terapia de reposição hormonal estava sendo usada apenas por uma paciente no momento do estudo, as demais nunca haviam feito e somente uma havia usado por 22 anos, sem estar usando atualmente.

O nódulo mamário palpável é o achado mais comum associado ao câncer de mama (Dawson e cols., 1993; Barton e cols., 1999; Elmore e cols., 2005). Foi demonstrado nos programas de rastreamento para câncer de mama que aproximadamente uma em cada 10 mulheres com nódulo mamário ou com um resultado de mamografia anormal terá realmente diagnóstico confirmado de câncer de mama (Kerlikowske e cols., 1998; Elmore e cols., 2002; Esserman e cols., 2002; Fletcher & Elmore, 2003; Kerlikowske e cols., 2003; Barlow e cols., 2004; Elmore e cols., 2005).

A mamografia é um método diagnóstico de inquestionável importância e reconhecidamente eficaz na detecção precoce do câncer de mama, em especial na pós-menopausa, e acredita-se ser um dos motivos principais para redução da mortalidade por esta doença, embora alguns autores apresentem estudos controversos (Green e cols., 2003; Baker e cols., 2004; Barlow, 2004; Elmore e cols., 2005).

De acordo com Elmore e cols. (2005) os resultados de sete programas de rastreamento com base comunitária nos Estados Unidos revelaram que a mamografia possui uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 92,3 % para o diagnóstico de câncer de mama. Porém, em mamas densas e em pacientes com menos de 50 anos a sensibilidade é mais baixa, 63% e 69%, respectivamente.

A razão de verossimilhança do sistema BI-RADS® para mamografia de rastreamento já foi avaliada, através de um estudo de metanálise, por Kerlikowske e cols. no ano de 2003. Entretanto, não se dispõe de estudos semelhantes para a

ultrassonografia. A ultrassonografia tornou-se nas últimas décadas, particularmente a partir de 1980, uma importante ferramenta diagnóstica no seu uso concomitante com a mamografia, aumentando a acurácia do diagnóstico nas mamas densas (Kolb e cols 1998, Kolb e cols., 2002; Boyd e cols., 2005; Uchida e cols., 2008; Berg e cols., 2004 e 2008). A ultrassonografia mamária é um exame de baixo custo e cada vez mais presente no nosso meio. Vários estudos também têm demonstrado que esse exame pode detectar 3 a 4 cânceres adicionais por 1000 mulheres de risco para câncer de mama (Stavros e cols., 1995; Gordon & Goldenberg, 1995; Kolb e cols., 1998; Buchberger e cols., 1999; Tilanus-Linthorst e cols., 2000; Kaplan, 2000; O'Driscoll e cols., 2001; Gordon, 2002; Hou e cols., 2002; Elmore e cols., 2005). A ultrassonografia é importante no diagnóstico diferencial de nódulos benignos e malignos de mama, permitindo a redução das biopsias e acompanhamento em curto prazo de nódulos sólidos (Schlecht e cols. 1995, Paulinelli e cols., 2002; Graf e cols., 2007; Chala e cols., 2007). Apresenta várias vantagens, dentre as quais a diferenciação entre nódulos sólidos e císticos, avaliação de assimetria e distorções vistas na mamografia, como guia para biópsias, agulhamentos e outros procedimentos (Roubidoux e cols., 2004) como second-look após a realização de RMN e em avaliações em mamas densas de pacientes com alto risco para câncer de mama. (Gordon 2002; Berg e cols., 2008).

Apesar do exposto acima, não existem evidências na literatura sobre o uso da ultrassonografia como método de rastreamento para câncer de mama na população em geral.

Além disso, alguns estudos têm demonstrado um maior índice de falsos positivos deste método em comparação à mamografia isoladamente (Parker e cols., 1995; Liberman, 2000; Verkooijen e cols., 2000; Gordon, 2002). De acordo com Irwig e cols.

(2004), a taxa de falso positivo para nódulos sólidos avaliados por ultrassonografia foi de 2,4% a 12,9% e, para mamografia, 0,7% a 6%.

Dentre as principais desvantagens do exame de ultrassonografia está a de ser operador-dependente, de difícil reprodutibilidade e dependente do tipo de aparelho utilizado, tornando necessária a qualificação do médico executor para localizar e determinar as características de cada lesão.

A acurácia dos exames de imagem mamários pode ser afetada por inúmeros fatores, como aspectos técnicos, diferenças relacionadas às características da população em estudo, a idade da paciente, experiência do médico radiologista, utilização de técnicas de dupla leitura ou de programas de computador (Warren Burhenne e cols., 2000; Baker e cols., 2004; Baker e cols., 2004; Elmore e cols., 2005; Kestelman e cols., 2007) bem como a variabilidade nas interpretações do médico radiologista no uso do BI-RADS® (Elmore e cols., 1995; Beam e cols., 1996; Kerlikowske e cols., 1998; Berg e cols., 2000; Berg e cols., 2002). Conseguimos reduzir alguns vieses deste estudo realizando os exames nos aparelhos de mesma marca, os procedimentos foram realizados pelo mesmo médico e organizamos um protocolo prévio determinando as características a serem analisadas e técnica de varredura com o transdutor, contendo a leitura radial sempre, e uma segunda leitura associada.

O sistema de classificação Breast Imaging Report and Data System (BI-RADS®) do Colégio Americano de Radiologia (ACR) foi introduzido em 1993 com o objetivo de padronizar os laudos de mamografia e orientar o médico mastologista quanto à chance de determinada lesão ser maligna, auxiliando na condução mais objetiva desta investigação.

Este sistema de classificação foi desenvolvido com a cooperação de vários órgãos americanos. Existe um vocabulário específico para a descrição de cada lesão e no final do laudo é emitida uma classificação, em categorias de 0 a 6, de acordo com o grau ascendente de suspeição dos achados, baseadas no valor preditivo positivo do exame (VPP) para câncer de mama. A categoria 6, por exemplo, é utilizada em pacientes com resultado já confirmado de câncer de mama.

Na sua quarta edição, em 2003, houve uma atualização dos termos de caracterização das lesões (léxico), incluindo além da mamografia, a ultrassonografia mamária e a ressonância magnética mamária (American College of Radiology, 2003). A importância em se padronizar a avaliação correta de lesões mamárias é amplamente reconhecida, fazendo com que os programas de controle de qualidade do ACR e também no Brasil, realizado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, preconizem o uso do BI-RADS®.

O BI-RADS da ultrassonografia foi uma adaptação daquele radiológico, utilizando descritores relacionados à **ecogenicidade**, a margens, entre outros.

Diante de uma paciente com exame de imagem mamária categoria 4 ou 5 do BI-RADS®, a conduta indicada é a solicitação de investigação citológica ou histológica. As técnicas de biópsia percutânea com orientação ecográfica são amplamente aceitas, especialmente em nódulos não-palpáveis (Parker e cols., 1995). Quanto ao tipo de investigação frente a uma imagem suspeita, não existe consenso e tampouco uma recomendação dos órgãos oficiais quanto à escolha dos diferentes métodos como PAF, core-biopsy, mamotomia ou ainda biópsia aberta, de acordo com a classificação BI-RADS® (Lieberman, 2000). De modo geral, o agulhamento pré-cirúrgico é um procedimento indicado em nódulos não-palpáveis com indicação de biópsia aberta e exérese, apresentando uma sensibilidade de 99% (Verkooijen e cols., 2000;

Markopoulos e cols., 2005). A *core-biopsy* isoladamente apresenta uma acurácia elevada (sensibilidade de 93% a 98% e especificidade de 95% a 100%) na confirmação de tecido maligno em lesões suspeitas, enquanto a PAAF parece apresentar uma boa sensibilidade (77% a 97%) e especificidade (78% a 98%). Entretanto, este é um exame altamente operador-dependente e frequentemente resulta em material com celularidade insuficiente (33%) (Kerlikowske e cols., 2003; Pisano e cols., 1998; Sickles & Parker, 1993) (figura 6).

Objetivando determinar o desempenho das variáveis ultrassonográficas (contorno, ecogenicidade, margem, transmissão acústica posterior e eixo dos nódulos) e tentando uma maior uniformidade na avaliação e classificação morfológica dos nódulos mamários, na subdivisão das categorias 4 A, 4 B, 4 C e 5, realizamos previamente um estudo piloto com 70 pacientes, onde através da utilização de critérios mais específicos classificamos em categorias do BI-RADS® os nódulos suspeitos, comparando a observação de dois radiologistas experientes no diagnóstico de câncer de mama em um estudo duplo-cego.

Segundo a nossa avaliação definimos que os nódulos classificados na categoria 4 A deveriam conter os critérios dos nódulos 3 ( margens circunscritas, ecogenicidade homogênea, reforço acústico posterior e maior eixo longitudinal), sendo que, se algum deles estivesse alterado, por exemplo, ecogenicidade heterogênea, denotaria uma característica suspeita. Além disso, permaneceram nesta categoria nódulos de surgimento recente em mulheres acima de 40 anos e modificações no tamanho de nódulos previamente diagnosticados na categoria 3 (figura 3).

Na categoria BI-RADS® 4 B, incluímos os nódulos que tivessem as margens microlobuladas, associadas à alteração na ecogenicidade. A categoria 4 C foi definida

com base em margens indistintas ou anguladas, marcada hipocogenicidade e sombreamento central acústico posterior (figura 4 e 5).

Na categoria 5 foram relacionados os nódulos que possuíam características suspeitas assim com os 4 C, ou margens espiculadas, mas que além disso estivessem associados a alterações mamográficas com distorção do tecido mamário, espiculações nas margens ou microcalcificações suspeitas, ou associados a sinais secundários, como retração do mamilo, espessamento de pele ou linfadenomegalia (figura 1 e 2).

Em nosso estudo, as taxas de concordância entre dois especialistas em imagem de mama nas categorias finais resultaram em um Kappa ponderado de 0,676, denotando excelente concordância entre diferentes pesquisadores quando critérios objetivos são criteriosamente aplicados. Vários estudos foram realizados predominantemente avaliando concordâncias entre radiologistas quando se referiam a critérios morfológicos para nódulos e categorias finais do BI-RADS®, Lazarus e cols (2006), avaliaram a concordância interobservador na utilização dos descritores das lesões na mamografia e ultrassonografia de acordo com a quarta edição do BI-RADS® em 4 A, 4 B e 4 C, o índice Kappa foi de 0,28. Nos descritores do US, a orientação teve Kappa de 0,61, a forma de 0,66 e o limite foi de 0,69. Na margem, o Kappa foi de 0,4 e para ecogenicidade foi de 0,29. Berg e cols em 2006, em estudo também de concordância interobservador na detecção de lesões e sua categorização, obteve índices Kappa de 0.62 para forma, 0.67 para margens e 0.51 para avaliação final de lesões sólidas. Em 2007, Park e cols. também usaram os descritores da quarta edição do BI-RADS para US, com índices de concordância interobservador (Kappa) para as lesões menores que 0.61 e intraobservador menores que 0.73.

Embora os achados não sejam patognomônicos, em nosso estudo adotamos alguns critérios mais significativos que nortearam nossa classificação, relatados anteriormente em cada categoria.

Os achados relacionados a malignidade em nosso estudo, encontrados em maior abundância, foram a presença de margens espiculadas com VPP de 97,1% (34/35), forma irregular com VPP 76,5% (89/116) e hipoecogenicidade dos nódulos com VPP de 63% (80/127). Uma revisão da literatura realizada por Kestelman e cols., em 2007, o nódulo com margem espiculada na mamografia apresentou VPP de 81% (Lieberman e cols., 2000) a 91% (Bérubé e cols., 1998) . Hong e cols. em 2005, avaliando critérios ultrassonográficos para nódulos, demonstrou como achados benignos a margem circunscrita com VPP de 90%, a orientação paralela a pele com VPP de 78% e forma oval com VPP de 84%. Como descritores de malignidade a margem espiculada teve VPP de 86%, a forma irregular 62% e orientação não paralela a pele com VPP de 69%. Outros estudos podem ser citados, dentre eles o de Baker e cols (1999), Beam e cols. (1996) e Berg e cols. ( 2000) que obtiveram resultados similares(tabelas 4, 5 e 6).

Na literatura a microlobulação está relacionada a tumor invasivo micronodular, componentes intraductais do tumor e lóbulos cancerizados (Stravos e cols. 2004). Ela também pode ser vista em tumores tanto invasivos como *in situ*, e também em margens de fibroadenomas, sendo o principal critério utilizado na categoria 4 B, com VPP de 26,1% (6/23)(figura 5 ).

Os resultados obtidos neste estudo piloto inédito foram bastante satisfatórios e nos direcionaram para a tentativa de definirmos critérios mais específicos para a classificação de nódulos mamários. Desta forma evitando-se desta forma biópsias desnecessárias e aumentando a especificidade do método. A continuidade deste estudo

continuará propondo uma nova classificação para nódulos nas categorias 4 e 5 do BI-RADS®.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology, 1993.

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS). 2<sup>nd</sup> ed Reston, VA: American College of Radiology, 1995.

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS). 3<sup>rd</sup> ed Reston, VA: American College of Radiology, 1998.

American College of Radiology. Breast Imaging and Data System (BI-RADS). 4<sup>th</sup> ed Reston, VA: American College of Radiology, 2003.

Baker JA, Kornguth PJ, Soo MS, Walsh R, Mengoni P. Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment. *AJR*. 1999;172:1621–1625.

Baker JA, Lo JY, DeLong DM, Floyd CE. Computer-aided detection in screening mammography: variability in cues. *Radiology*. 2004; 233:411–417.

Besana-Ciani I, Greenall MJ. The importance of margins status after breast conservative surgery and radiotherapy in node positive patients: a follow-up of 10-15 years. *Int Semin Surg. Oncol.*; 5:13, 2008.

Barlow WE, Chi C, Carney PA, Taplin SH, D'Orsi C, Cutter G et al. Accuracy of screening mammography interpretation by characteristics of radiologists. *Natl Cancer Inst*. 2004; 96:1840-50.

Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med*. 1999;130: 651-7.

Beam CA, Layde PM, Sullivan DC. Variability in the interpretation of screening mammograms by US radiologists: findings from a national sample. *Arch Intern Med*. 1996; 156:209–213.

Berg WA, Campassi C, Langenberg P, Sexton MJ. Breast Imaging Reporting and Data System: Inter- and Intraobserver Variability in Feature Analysis and Final Assessment. *AJR*. 2000;174:1769-1777.

Berg WA, D'Orsi CJ, Jackson VP, Bassett LW, Beam CA, Lewis RS, et al. Does Training in the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Improve Biopsy Recommendations or Feature Analysis Agreement with Experienced Breast Imagers at Mammography? *Radiology*. 2002; 224:871–880.

Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breasts. *Radiol Clin North Am*. 42(5):845-51, 2004.

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. *Radiology*. 2006;241(2):355-65.

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Vélez M, et al. Combined Screening With Ultrasound and Mammography vs Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 2008; 299(18):2151-2161.

Boyd NF, Rommens JM, Vogt K. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005; 6:798-808.

Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dunser M. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:921-927.

Calas MJG, Koch HA, Dutra MVP. Uma Proposta de classificação ecográfica mamária-Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2005, 27: 9.

Chala L, Endo E, Kim S, de Castro F, Moraes P, Cerri G, de Barros N. Gray-scale sonography of solid breast masses: Diagnosis of probably benign masses reduction of the number of biopsies. *J Clin Ultrasound*. 2007;35(1):9-19.

Dawson C, Lancashire MJ, Reece-Smith H, Faber RG. Breast disease and the general surgeon. I. Referral of patients with breast problems. *Ann R Coll Surg Engl*. 1993;75:79-82.

Elmore JG, Wells CK, Lee CH, Howard DH, Feinstein AR. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Engl J Med*. 1995; 331:1493–1499.

Elmore JG, Miglioretti DL, Reisch LM, Barton MB, Kreuter W, Christiansen CL, et al. Screening mammograms by community radiologists: variability in false-positive rates. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1373–80.

Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA*. 2005; 293:1245-1256.

Esserman L, Cowley H, Eberle C, Kirkpatrick A, Chang S, Berbaum K, et al. Improving the accuracy of mammography: volume and outcome relationships. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:321–3.

Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice: mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:1672-1680.

Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review. *Cancer*. 1995;76:626-630.

Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin N Am* 2002;40:431-441.

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.

Green BB, Taplin SH. Breast Cancer Screening Controversies. *The J of the A Board of Family Medicine*. 2003;16: 233-241.

Hall FM. Sonography of the breast: controversies and opinions. *AJR*. 1997;169:1635-1636.

Harper AP, Kelly-Fry E, Noe JS, Bies JR, Jackson VP. Ultrasound in the evaluation of solid breast masses. *Radiology*. 1983;146:731-736.

Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. BI-RADS for Sonography: Positive and Negative Predictive Values of Sonographic Features. *AJR*. 2005; 184:1260-1265.

Hou MF, Chuang HY, Ou-Yang F, Wang CY, Huang CL, Fan HM, et al. Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in Taiwan. *Ultrasound Med Biol* .2002;28:415-420.

INCA. Instituto Nacional do câncer, Ministério da Saúde. Estimativa da Incidência e da Mortalidade por câncer no Brasil- 2008.

Irwig L, Houssami N, van Vliet C. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *Br J Cancer*. 2004;90:2118-2122.

Jackson VP. Management of solid breast nodules: what is the role of sonography? *Radiology*. 1995;196:14-15.

Kaplan SS. The utility of bilateral whole breast ultrasound in the evaluation of women with dense breast tissue [abstract]. *Radiology*. 2000;217:318.

Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Frankel SD, Ominsky SH, Sickles EA, et al. Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90:1801-1809.

Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med*. 2003; 139:274-284.

Kestelman FP, Souza GA, Thuler LC, Martins G, Freitas VAR, Canella EO. Breast Imaging Reporting and Data System-BI-RADS: valor preditivo positivo das categorias 3,4 e 5. revisão sistemática da literatura. *Radiol Bras* 2007; vol 40- n 3

Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US—diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology*. 1998;207:191-199.

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 patients evaluations. *Radiology*. 2002; 225(1):165-75.

Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology*. 2006; 239(2): 385-91.

Lieberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2000; 38:791–807.

Markopoulos C, Kouskos E, Revenas K, Mantas D, Antonopoulou Z, Kontzoglou K, et al. Open surgical biopsy for nonpalpable breast lesions detected on screening mammography. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26:311-4.

O'Driscoll D, Warren R, MacKay J, Britton P, Day NE. Screening with breast ultrasound in a population at moderate risk due to family history. *J Med Screen*. 2001;8:106-109.

Odle TG. Breast Ultrasound. *Radiologic Technology*. 2007; 78: 222-242.

Parker S, Stavros A, Dennis M. Needle biopsy techniques. *Radiol Clin North Am*. 1995; 33:1171–1186.

Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55;74-108.

Pasqualette HAP, Pereira PMS, Calas MJG, Santos RCR, Manoel VR, Caldoncelli V, et al. Revisão e validação de uma proposta de classificação de laudos de ultra-sonografia mamária. *Rev Bras de Mast-159.vol.13- n 4-2003*.

Park SC, Lee JH, Yim HW, kang BJ, Kim HS, Jung JI, et al. Observer Agreement Using the ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)-Ultrasound, First Edition (2003). *Korean J Radiol*. 2007 ; 8(5): 397-402.

Pande AR, Lohani B, Sayami P, Pradhan S. Preditive value of ultrasonography in the diagnosis of palpable breast lump. *Univ Med J (KUMJ)*. 2003; 1(2):78-84.

Paulinelli RR, Moreira RMA, Junior RFM. Ultra-sonografia no diagnóstico do câncer de mama: realidade atual e possibilidades para o futuro. *Rev Bras Mast* 2003; vol 13: 168.

Paulinelli RR, Vidal C da SR, Ruiz AN, de Moraes VA, Júnior JRMB, Júnior R de F. Estudo Prospectivo das características sonográficas nos diagnóstico de nódulos sólidos da mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*.2002 ;vol.24-n3 Rio de janeiro.

Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, Sneige N, Frable WJ, Gatsonis CA, et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: The Radiologic Diagnostic Oncology Group 5 Study. The RDOG5 investigators. *Cancer*. 1998;82:679-88.

Py Gomes da Silveira, G. *Ginecologia baseada em evidências*. Segunda edição. São Paulo: Atheneu, 633p.2008

Schlecht I, Hadijuana J, Hosten N, Oellinger H, Minguillon C, Bomhard T, et al. Ultrasound detection of Breast cancer with normal mammogram. *Aktuelle Radiol*. 1995 Sep; 5(5):297-300.

Sickles EA, Parker SH. Appropriate role of core breast biopsy in the management of probably benign lesions. *Radiology*. 1993; 188:315.

Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker S, Sisney G. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995; 196:123-134.

Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology*. 1999;213:889-894.

Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;63:53-60.

Thygesen LC, Morch LS, Keiding N, Johansen C, Gronbae KM. Use of Baseline and Updated Information on Alcohol Intake on Risk for breast Cancer: Importance of Latency. England 2008.

Uchida K, Yamashita A, Kawase K, Kamiya K. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. *Breast Cancer*. 2008 Jan 26.

Verkooijen HM, Peeters PH, Pijnappel RM, Koot VC, Schipper ME, Rinkes IH. Diagnostic accuracy of needle-localized open breast biopsy for impalpable breast disease. *Br J Surg*. 2000;87:344-7.

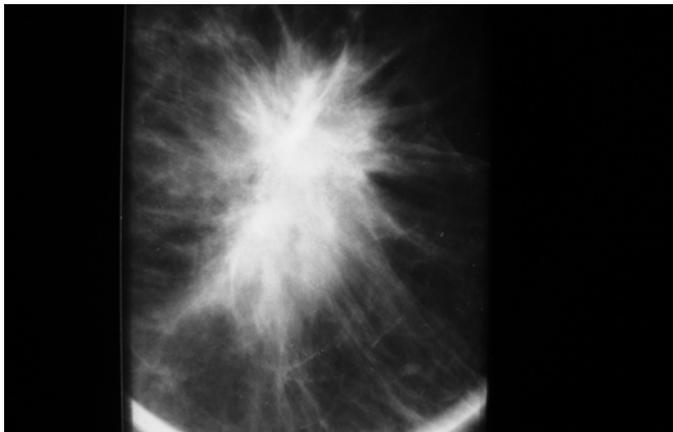
Warren Burhenne LJ, Wood S, D'Orsi CJ, Feig SA, Kopans DB, O'Shaughnessy KF, et al. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology*. 2000; 215:554-562.

Urbanetz AA, Oliveira LJ, Hatschbach SBB. Análise crítica dos métodos diagnósticos do câncer inicial da mama. *J Bras Ginecol*. 1992;102:3-9.

## ANEXOS



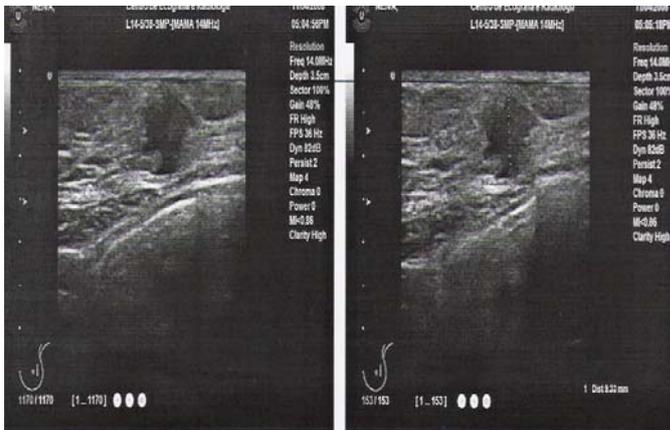
**Figura 1: Nódulo classificado como BI-RADS 5 ao estudo ultrassonográfico.**



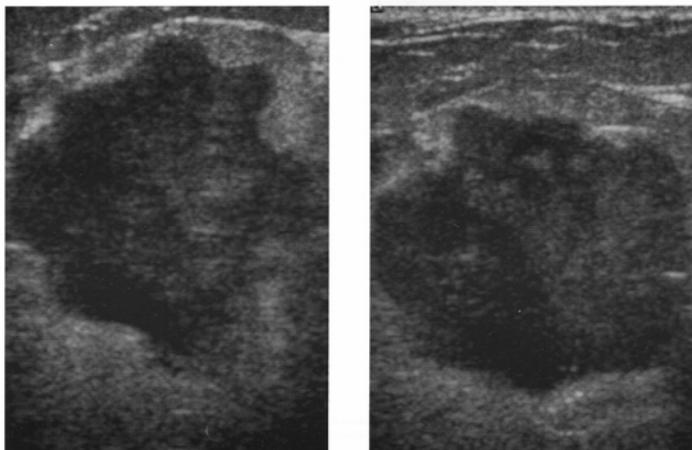
**Figura 2: nódulo classificado como BI-RADS 5 e sua correlação mamográfica.**



**Figura 3: Nódulo classificado com BI-RADS 4 A ao exame ultrassonográfico.**



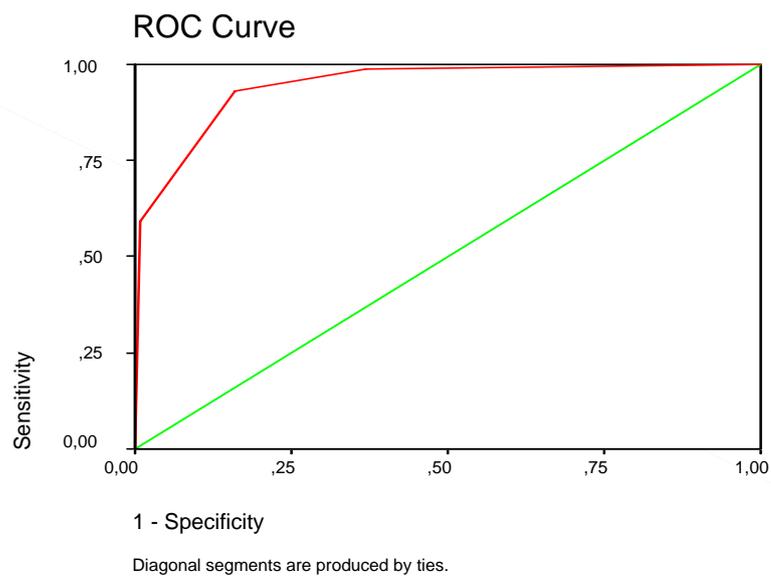
**Figura 4: Nódulo classificado com BI-RADS 4 C.**



**Figura 5: Nódulo classificado como BI-RADS 4 B.**



**Figura 6: Procedimento padrão adotado para a análise das lesões (core-biopsia) .**



**Figura 7: curva ROC**

**Tabela 1: Dados obtidos após a classificação dos nódulos correlacionados aos dados do anatomopatológico.**

<b>CLASSIFICAÇÃO BI-RADS</b>	<b>PREVALÊNCIA DE NEOPLASIA</b>
<b>4 A</b>	<b>1,56%</b>
<b>4 B</b>	<b>22,2%</b>
<b>4 C</b>	<b>68,75%</b>
<b>5</b>	<b>98,3%</b>

Tabela 2: Estudo piloto (70 pacientes)

<b>CLASSIFICAÇÃO DO BI-RADS</b>	<b>PREVALENCIA DE MALIGNIDADE</b>
<i>4 A</i>	<i>0%</i>
<i>4 B</i>	<i>37,5%</i>
<i>4 C</i>	<i>76,5%</i>
<i>5</i>	<i>99%</i>

Tabela 3: Estudo com 198 casos.

<b>BI-RADS</b>	<b>NODULOS BENIGNOS</b>	<b>NÓDULOS MALIGNOS</b>	<b>TOTAL DE NÓDULOS</b>
<i>4 A</i>	<i>1</i>	<i>63</i>	<i>64</i>
<i>4 B</i>	<i>21</i>	<i>6</i>	<i>27</i>
<i>4 C</i>	<i>15</i>	<i>33</i>	<i>48</i>
<i>5</i>	<i>1</i>	<i>58</i>	<i>59</i>

**Tabela 4: Valores Preditivos Positivos dos achados.**

<b>MARGENS</b>	<b>VPP</b>
<i>Espiculadas</i>	<b>97,1%</b>
<i>Anguladas</i>	<b>54,5%</b>
<i>Indistintas</i>	<b>70,4%</b>
<i>Microlobuladas</i>	<b>26,1%</b>

**Tabela 5: Valor Preditivo Positivo da forma.**

<b>FORMA</b>	<b>VPP</b>
<i>Oval</i>	<b>13,5%</b>
<i>Irregular</i>	<b>76,5%</b>

**Tabela 6:**

<b>ECOGENICIDADE</b>	<b>VPP</b>
<i>Hipossônico</i>	<b>62,2%</b>
<i>Heterogêneo</i>	<b>26%</b>
<i>Isoecogênico</i>	<b>25%</b>

**CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

O artigo deste estudo foi estruturado de forma completa expondo todos os dados da pesquisa.

Os autores pretendem fragmentar este artigo para publicações, dando enfoque primeiramente no estudo piloto dos 70 casos, já enviados para revista em anexo. Além disso, um segundo manuscrito focará o estudo dos 198 casos que compõe a amostra e um terceiro analisando densidade mamária como fator de risco para câncer de mama. Os dois últimos manuscritos já estão sendo preparados para serem enviados aos periódicos científicos.

A aluna, e o grupo de pesquisa, pretendem prosseguir nesta linha de pesquisa em um projeto ao nível de doutorado.









# 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](#)