

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**JULIANA MARIANO DA ROCHA BANDEIRA DE MELLO**

**QUALIDADE DE IMAGEM RADIOLÓGICA: CALCULANDO SENSIBILIDADE E  
ESPECIFICIDADE EM MAMOGRAFIAS DIGITAIS DIAGNÓSTICAS DO HCPA –  
AUDITORIA INTERNA**

**PORTO ALEGRE**

**2015**

**QUALIDADE DE IMAGEM RADIOLÓGICA: CALCULANDO SENSIBILIDADE E  
ESPECIFICIDADE EM MAMOGRAFIAS DIGITAIS DIAGNÓSTICAS DO HCPA –  
AUDITORIA INTERNA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de Título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Aluna: Juliana Mariano da Rocha Bandeira de Mello

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Modesti Vedolin

**PORTO ALEGRE**

**2015**

### CIP - Catalogação na Publicação

DA ROCHA BANDEIRA DE MELLO, JULIANA MARIANO  
QUALIDADE DE IMAGEM RADIOLÓGICA: CALCULANDO  
SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE EM MAMOGRAFIAS  
DIGITAIS DIAGNÓSTICAS DO HCPA - AUDITORIA INTERNA /  
JULIANA MARIANO DA ROCHA BANDEIRA DE MELLO. -- 2015.  
73 f.

Orientador: LEONARDO MODESTI VEDOLIN.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Auditoria em Mamografias. 2. Mamografia. 3.  
Câncer de Mama. 4. Certeza de Qualidade Radiológica.  
5. Imagem Radiológica de Qualidade. I. MODESTI  
VEDOLIN, LEONARDO, orient. II. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Wolnei Caumo  
PPG em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS

Prof. Dr. Jorge Villanova Biazús  
PPG em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, UFRGS

Prof. Dra. Andrea Pires Souto Damin  
PPG em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, UFRGS

Prof. Dr. José Roberto Goldim  
PPG em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS

## DEDICATÓRIA

Para *todas as mulheres* que, de alguma forma, possam se beneficiar, direta ou indiretamente, da ampliação da pesquisa e do conhecimento acerca do Câncer de Mama.

À minha *família* (*meus pais Amilton e Raquel, meus irmãos Rafael e Daniela*), que sempre caminhou comigo em todas as minhas trajetórias com muito amor, companheirismo, compreensão e motivação, dividindo algumas angústias e também muitas felicidades ao longo de nossas vidas.

À minha sobrinha-afilhada *Alice*, desejando que brilhe com muita luz e proteção em todos os caminhos que decidir percorrer.

Ao *Rafael Maffessoni*, por me mostrar várias faces do mundo e da vida, além da Medicina, e me fazer crescer.

Aos amigos e amigas queridos, que me ajudam a tornar a vida e o dia-a-dia mais felizes.

Em especial, dedico com muito carinho e admiração essa trajetória ao meu pai, *Prof.Dr. Amilton Barros Bandeira de Mello*, meu irmão *Dr. Rafael Mariano da Rocha Bandeira de Mello* e meu avô *Prof. Dr. José Mariano da Rocha Filho (in memoriam)*, três médicos e seres humanos maravilhosos, que sempre me serviram de exemplo, apoio e dedicação à Medicina.

## AGRADECIMENTOS

*Prof. Dr. Leonardo Modesti Vedolin*, pelos ensinamentos, liderança, paciência e porque sem ele esse sonho não teria sido possível.

*Dr. Fernando Pohlmann Bittelbrunn*, pelos anos de experiência, conhecimento e dedicação à Imaginologia Mamária.

*Dr. Marcio Rockenbach, Acadêmico Guilherme May e Dra. Marília Kruger*, por tornarem essa trajetória mais leve e divertida, além de toda a dedicação, ajuda e empenho na coleta e processamento de dados.

*Dra. Tania Vieira*, por sua franqueza, ensinamentos e cumplicidade.

*Prof. Dr. Felipe Fregni* (Curso PPCR – Principles and Practice of Clinical Research, Harvard Medical School), por me despertar o gosto pela pesquisa.

HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Serviço de Radiologia do HCPA.

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA.

Serviço de Tecnologia da Informação (TI) do HCPA.

UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul).

PPGCM (Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas).

***“A vida tem sede de iniciativas”. (Autor desconhecido)***

## RESUMO

**OBJETIVOS:** Avaliar a certeza de qualidade dos resultados mamográficos em uma instituição de referência para diagnóstico e tratamento do câncer de mama na Região Sul do Brasil, considerando as recomendações da quinta edição do BIRADS (“Breast Imaging Reporting and Data System”) para propósitos de auditoria.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizado um estudo de coorte observacional retrospectivo e transversal com 4911 pacientes que foram submetidas a pelo menos uma mamografia durante o ano de 2013 em um hospital público regional, ligado a uma universidade pública federal na Região Sul do Brasil. Essas pacientes foram acompanhadas até 31 de dezembro de 2014, para checar as taxas de desempenho dos resultados mamográficos na instituição em estudo, incluindo verdadeiros-positivos (VP), verdadeiros-negativos (VN), falso-positivos (FP), falso-negativos (FN), valores preditivos positivos (VPP), sensibilidade e especificidade com um intervalo de confiança de 95%.

**RESULTADOS:** O estudo demonstrou alta certeza de qualidade nos resultados das mamografias digitais diagnósticas, especialmente em relação à sensibilidade (90,21%) e especificidade (98,97%). O valor preditivo positivo (VPP) geral foi estimado em 65,3%. A taxa de interpretação anormal (ou reconvocação) foi de 12,26% e a razão de verossimilhança (“likelihood ratio”) das mamografias diagnósticas obtida foi 86,68%.

**CONCLUSÕES:** Conclui-se que os resultados de mamografias digitais diagnósticas foram apropriados e similares aos valores postostos pelo BIRADS. Além disso, o estudo proporcionou auto-reflexão e auto-avaliação da prática radiológica no serviço, o que é essencial para o melhoramento e processo de colaboração mais efetivo entre todos os profissionais envolvidos com o diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Esses resultados podem incentivar outras instituições a atingirem altas taxas de qualidade de desempenho nos resultados mamográficos, apesar de possíveis limitações estruturais quando comparadas a instituições de países desenvolvidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Auditoria em Mamografias; Mamografia; Câncer de Mama; Certeza de Qualidade Radiológica; Imagem de Qualidade, Imagem Radiológica de Qualidade.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVES:** To evaluate the quality assurance of the mammography results in a reference institution for breast cancer diagnosis and treatment in southern Brazil, considering the BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) 5th edition recommendations for auditing purposes.

**MATERIAL AND METHODS:** We performed a retrospective cohort observational and cross-sectional study with 4911 patients who underwent at least one mammography throughout the year of 2013 in a regional public hospital, linked to a federal public university in southern Brazil. These patients were followed until 31st December, 2014 to check the performance rates of mammography results in our institution, including true-positives (TP), true-negatives (TN), false-positives (FP), false-negatives (FN), positive predictive values (PPV), sensitivity and specificity with a confidence interval of 95%.

**RESULTS:** The study has showed high quality assurance on digital diagnostic mammographic results, especially regarding sensitivity (90,21%) and specificity (98,97%). The overall positive predictive value (PPV) was estimated in 65,3%. The abnormal interpretation rate (recall rate) was 12,26% and the likelihood ratio of diagnostic mammograms obtained was 86,68%.

**CONCLUSIONS:** We concluded that our digital diagnostic mammography results were appropriate and similar to values proposed by the BIRADS. Also, the study provided self-reflection and insights on our radiological practice, which is essential to the improvement and more effective collaboration process between all the professionals involved with breast cancer diagnosis and treatment. These results may incentivize other institutions to achieve high quality performance rates in mammography results, despite possible infrastructure and facilities limitations when comparing to developed countries.

**KEYWORDS:** Mammography Auditing; Mammography, Breast Cancer; Quality Radiological Assurance; Quality Imaging; Quality Radiological Imaging.

## FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1: Busca e Seleção da coleta de dados .....	19
Figura 2: Estimativa da Incidência de Câncer de Mama no Mundo em 2012. (Taxas por 100.000 habitantes) .....	20
Figura 3: Estimativa de Incidência de Câncer de Mama de acordo com a idade (por 100.000 habitantes) .....	21
Figura 4: Estimativa da Mortalidade de Câncer de Mama no Mundo em 2012 (Taxas por 100.000 habitantes) .....	22
Figura 5: Estimativas de Mortalidade por Câncer de Mama (Taxas por 100.000 habitantes) .....	22
Figura 6: Taxas de Incidência e Mortalidade por Câncer de Mama, por 100.000 habitantes, em 2012 .....	23
Figura 7: Porcentagem de novos casos por faixa etária: Câncer de Mama em Mulheres .....	24
Figura 8: Taxas de mortalidade por Câncer de Mama, por faixas etárias, por 100.000 mulheres no Brasil, de 1990 a 2012 .....	25
Figura 9: Subtipos de Câncer de Mama invasivos .....	28
Figura 10: Exemplo de Categoria 2 BIRADS, Fibroadenoma .....	36
Figura 11: Exemplo de Categoria 3, BIRADS: Microcalcificações Puntiformes Agrupadas .....	37
Figura 12: Exemplo de Categoria 4, BIRADS: Microcalcificações Heterogêneas Agrupadas .....	38
Figura 13: Exemplo de Categoria 5, BIRADS: Nódulo Espiculado .....	39
Figura 14: Categorias de Classificação do BIRADS .....	40
Figura 15: Mamografias diagnósticas – Sumário de Definição .....	41
Figura 16: Porcentagem de casos e Sobrevida em 5 anos por estadiamento no momento do diagnóstico do câncer de mama .....	42
Figura 17: Mapa Estratégico do Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama .....	49

## FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1: BIRADS Classification: Results Distribution Percentage.....	62
Figure 2: Abnormal interpretation/Recall Rate.....	64
Figure 3: PPV 2 (how frequently recommended biopsies are cancers).....	64
Figure 4: PPV 3 (How frequently performed biopsies are cancer).....	65
Figure 5: Invasive Cancers with Negative Axillary Lymph Nodes.....	66
Figure 6: Minimum invasive Cancers or DCIS.....	67

## **LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA**

Tabela 1: Principais Classificações de Câncer de Mama.....	27
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR: American College of Radiology

ACS: American Cancer Society

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BCSC: Breast Cancer Surveillance Consortium

BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System

CBR: Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico Por Imagem

CDI: Carcinoma Ductal Invasor

CDIS: Carcinoma Ductal In Situ

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DCIS: Ductal Carcinoma In Situ

EUA: Estados Unidos da América

FDA: Food and Drug Administration

FN: False-negative

FN: Falso-negativos

FP: False-positive

FP: Falso-positivos

GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HER2/neu: Human Epidermal growth factor Receptor 2

IDC: Invasive Ductal Carcinoma

ILC: Invasive Lobular Carcinoma

INCA: Instituto Nacional do Câncer

JAMA: Journal of American Medical Association

kVP: Peak Kilovoltage

mAs: Milliampere seconds

NIH: National Institutes of Health

OMS: Organização Mundial da Saúde

Padi: Programa de Acreditação em Diagnóstico Por Imagem

PPV: Positive Predictive Value

RE: Receptores de Estrogênio

RP: Receptores de Progesterona

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SISMAMA: Sistema de Informação do Câncer de Mama

SUS: Sistema Único de Saúde

TN: True-negative

TP: True-positive

US: Ultrassonografia

VN: Verdadeiro Negativo

VP: Verdadeiro Positivo

VPP: Valores Preditivo Positivo

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>18</b>
2.1. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E ORGANIZAR AS INFORMAÇÕES .....	18
2.2. CÂNCER DE MAMA E SUA EPIDEMIOLOGIA .....	19
2.3. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE CÂNCER DE MAMA .....	26
2.4. IMAGINOLOGIA MAMÁRIA – MÉTODOS DE IMAGEM.....	29
2.5. BIRADS.....	34
2.6. CÂNCER DE MAMA E RASTREAMENTO .....	41
2.7. AUDITORIAS EM MAMOGRAFIA.....	47
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>50</b>
3.1. QUESTÃO DE PESQUISA .....	50
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>51</b>
4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>52</b>
<b>6. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....</b>	<b>57</b>
INTRODUCTION.....	58
MATERIAL AND METHODS .....	59
RESULTS AND DISCUSSION .....	62
CONCLUSIONS.....	68
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>72</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>73</b>
ANEXO 1: STARD CHECKLIST FOR REPORTING OF STUDIES OF DIAGNOSTIC ACCURACY	73

## 1. INTRODUÇÃO

Em 1895, o Professor de física Dr. Wilhelm Conrad Roentgen descobriu o raio X, percebendo que poderia transpassar o tecido humano (partes moles), mas não poderia transpassar o tecido ósseo ou o metal. Roentgen se referiu a esse tipo de radiação como “X” para indicar um tipo de radiação ainda desconhecida (1). Ele recebeu o Prêmio Nobel em Física por essa importante descoberta (2).

A mamografia (em uma técnica bem mais primária que a atualmente utilizada, com pouca ou nenhuma compressão mamária, além de muitas diferenças na aquisição física das imagens) foi criada no fim da década de 1950, tendo o primeiro artigo publicado sobre o seu possível uso no rastreamento do câncer de mama em 1960, por Robert Egan (3). Antes disso, em 1930, Stafford Warren, publicou um artigo relatando a aplicação de radiografias pré-operatórias das mamas para ajudar a prever malignidade em 119 pacientes, despertando assim um interesse inicial acerca do assunto (4,5). Desde lá muitos progressos ocorreram nos últimos 55 anos, especialmente no que tange à tecnologia e suas potenciais utilizações na prática médica diária. Seguindo os passos de todo o avanço tecnológico da humanidade nas últimas décadas, a Medicina criou uma nova especialidade: a Radiologia e Diagnóstico Por Imagem, que vem, a seu ritmo, continuamente se reinventando.

E com a Mamografia não poderia ser diferente: no início eram analógicas, realizadas em filmes de RX que necessitavam revelação com vários processos químicos envolvidos para uma adequada obtenção de imagem com qualidade suficiente para interpretação e análise de lesões. Na última década, com a implementação das mamografias digitais, ocorreu um grande avanço na qualidade das imagens, principalmente quando nos referimos à praticidade e simplicidade, além da maior facilidade de manipulação e armazenamento das imagens.

Foram também criados novos e variados meios físicos de obtenção de imagens para o auxílio no diagnóstico de doenças: o ultrassom, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Dentro de cada novo meio físico de obtenção de imagem, surgiram subtipos de exames e novas possibilidades de avaliação e também intervenção guiada por imagem. Atualmente, podem-se realizar biópsias guiadas por ultrassonografia em lesões de 0,5cm (ou até mesmo menores) no parênquima mamário, facilitando muito o diagnóstico precoce de lesões malignas (6).

Mas mesmo as novidades também precisam passar por fases de ajustes, como ocorreu e ainda ocorre com a Mamografia Digital. Sabemos que a resolução espacial da Mamografia Digital ainda perde ligeiramente quando comparada à analógica, mas as suas outras atribuições e possibilidades compensam e superam as expectativas iniciais de qualidade desse exame (7). Um estudo multicêntrico do American College of Radiology (ACR) comparando as mamografias digitais e analógicas de rastreamento nos EUA e Canadá demonstrou uma equivalência entre as técnicas. Entretanto, segundo Pisano et. al., em mulheres com menos de 50 anos de idade, no climatério ou com tecido mamário heterogeneamente denso ou acentuadamente denso, a mamografia digital demonstrou melhor acurácia diagnóstica.

Tornou-se imperativa a necessidade de avaliação da qualidade das imagens mamográficas e se realmente elas estavam sendo adequadamente interpretadas ou ainda se os profissionais incumbidos de interpretá-las estavam recebendo adequado treinamento e aperfeiçoamento constantes, o que é imprescindível em uma especialidade médica como a Radiologia (8,9).

Daí surgiram as auditorias de mamografias, originariamente lançadas pelo American College of Radiology (ACR) como forma de avaliação da qualidade do trabalho dos radiologistas e também como estímulo para melhoramentos individuais

e coletivos nos serviços atrelados à Imaginologia Mamária (8,10,11). Os dados obtidos em auditorias também podem servir como comprovação da eficácia do serviço dentro de padrões internacionalmente aceitos (12,13) para uso em possíveis complicações médico-legais que porventura possam surgir.

O Serviço de Radiologia do HCPA propôs-se a realizar uma auditoria completa de suas mamografias digitais para avaliação e análise de desempenho, bem como para estimular a auto-crítica e reflexão de todo o grupo de radiologistas envolvidos com a interpretação dessas imagens, auto-questionamentos, discussões e propostas de melhorias em todas as etapas envolvidas na obtenção dos resultados mamográficos: desde a realização do exame, confecção do laudo radiológico e follow-up dessas pacientes.

Também aproveitamos a oportunidade para utilizar os dados do SISMAMA, um “software” desenvolvido pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) como forma de facilitar a coleta e armazenamento de dados de laudos mamográficos.

Por se tratar de um hospital público federal de referência nacional, vale lembrar o compromisso assumido pela equipe de radiologia em buscar uma assistência de excelência, cada vez mais satisfatória e adequada para as pacientes e também gerando conhecimento e agregando todas as equipes de profissionais de saúde envolvidas com o diagnóstico e tratamento do câncer de mama.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. Estratégias para localizar e organizar as informações**

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados à auditoria dos exames de imagem de mamografia para rastreamento de câncer de mama, especialmente em serviços de imagiologia mamária terciários e/ou subespecializados nesta subárea da Radiologia e Diagnóstico Por Imagem.

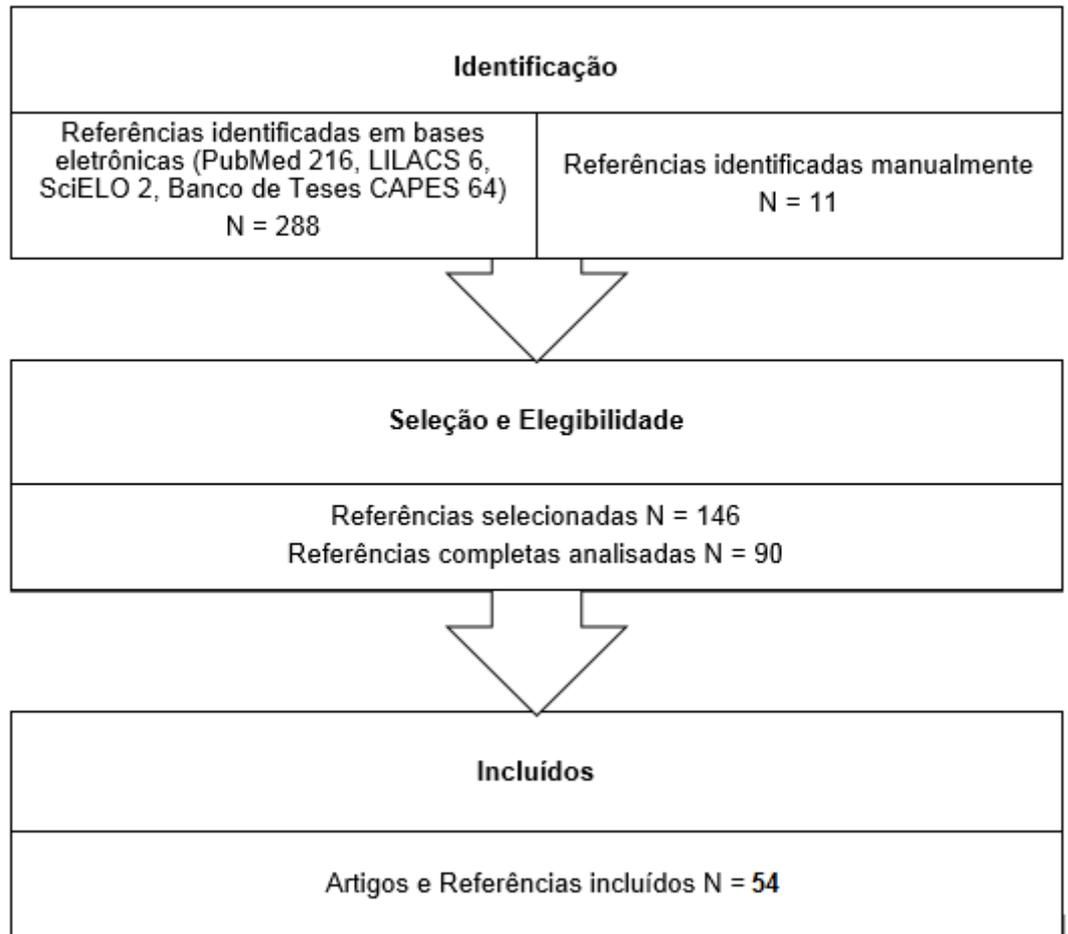
Também focamos nos padrões determinados pelo BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) como adequados para um serviço de radiologia com relação à realização de auditorias em mamografias, especificados na quinta edição de 2013 pelo American College of Radiology (ACR) e aceitos como padrão internacional de qualidade em imagiologia mamária, que possui como referência a análise sistemática de auditorias dos bancos de dados do “BCSC – Breast Cancer Surveillance Consortium”, vinculado ao “National Cancer Institute” e “U.S. National Institutes fo Health”, contando com aproximadamente 1.838.372 mamografias somente no período de 2004 a 2008 (14).

Além da quinta edição do BIRADS, também foi realizada uma estratégia de busca e revisão sistemática de bases de dados eletrônicas nos sites LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES.

Foram realizadas buscas astravés dos termos “audit”, “mammography”, “diagnostic mammogram”, “mammogram”, “BIRADS”, “breast imaging”, “breast cancer detection”, “breast cancer imaging” e “auditoria mamografia”, tendo sido obtidos 216 artigos sobre o assunto indexados no PubMed, 2 no Scielo, 6 no LILACS e 64 teses no Banco de teses da CAPES, além de 7 livros texto. Dentre esses artigos e teses encontrados, foram incluídos 54 artigos e referências.

A Figura 1 demonstra resumidamente um fluxograma com a revisão sistemática realizada para a revisão da literatura.

**Figura 1: Busca e Seleção da coleta de dados.**



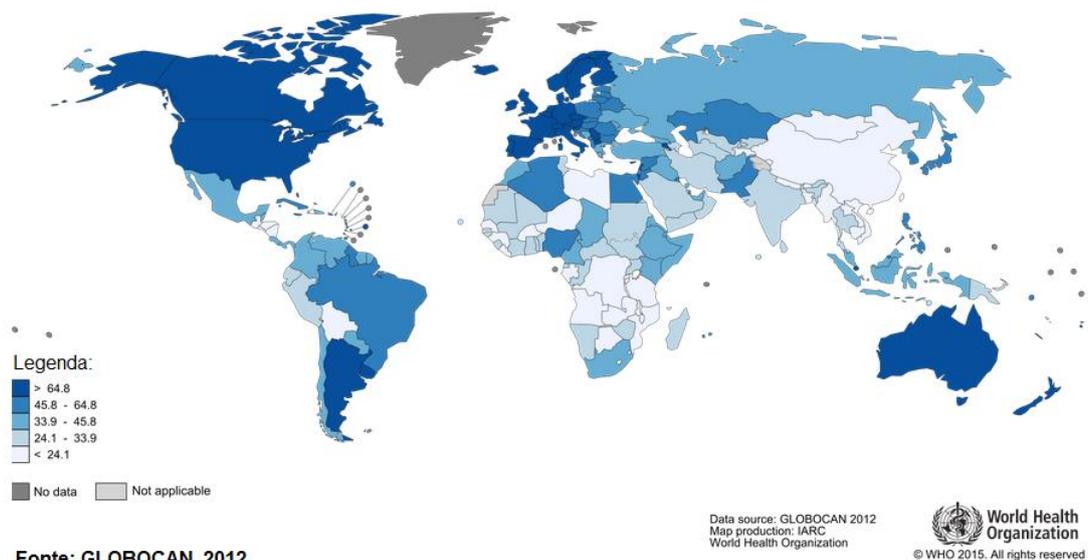
## 2.2. Câncer de Mama e sua Epidemiologia

O câncer de mama é a principal causa de morte por neoplasia maligna no Brasil entre mulheres(15), correspondendo ao câncer mais incidente na população feminina brasileira, excetuando-se os cânceres de pele não melanoma (16). Estima-se um total de 57.120 casos novos no ano de 2014, segundo dados do INCA (“Instituto Nacional de Câncer) (16). A região sudeste teve a maior incidência (69/100.000), seguida das regiões Sul (65/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil), Nordeste (32/100 mil) e Norte

(19/100 mil). O câncer de mama é também o primeiro em mortalidade por câncer em mulheres no Brasil, com taxa de incidência de 56,1 casos por 100.000 mulheres (16).

A incidência do câncer de mama varia entre os diversos países e regiões ao redor do mundo, representando em torno de 25% do total de cânceres no mundo no ano de 2012, com aproximadamente 1,7 milhão de novos casos no ano de 2012 (16), sendo considerado o câncer mais frequente entre as mulheres e o segundo câncer mais comum no mundo, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (17). A figura 2 sugere tendência à maior incidência em países de primeiro mundo e ocidentais (17).

**Figura 2: Estimativa da Incidência de Câncer de Mama no Mundo em 2012. (Taxas por 100.000 habitantes)**  
**Estimated Breast Cancer Incidence Worldwide in 2012**

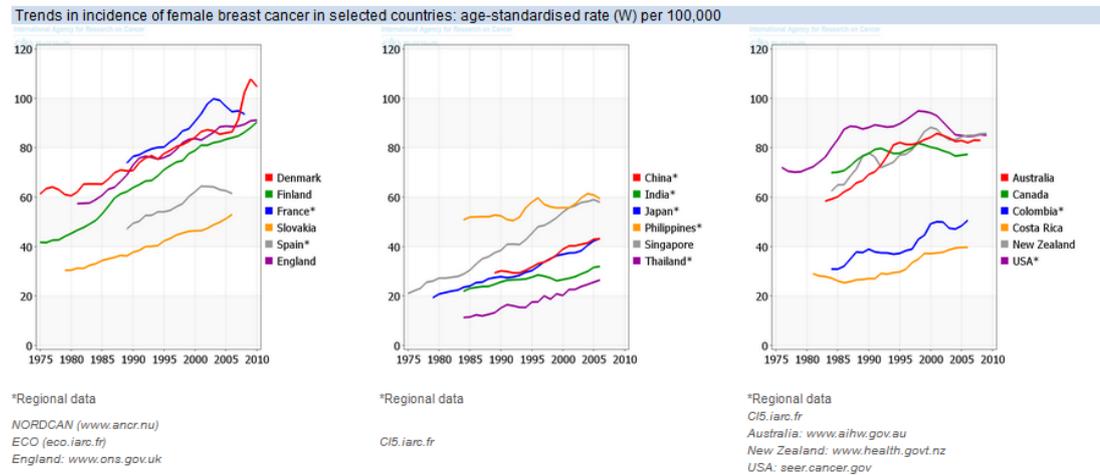


Fonte: GLOBOCAN, 2012.

A incidência do câncer de mama também tende a aumentar com a idade (18), conforme demonstrado na Figura 3, que demonstra gráficos dos dados da “Globocan”, pertencente à Organização Mundial da Saúde (OMS) (17).

**Figura 3: Estimativa de Incidência de Câncer de Mama de acordo com a Idade (por 100.000 habitantes).**

Estimated age-standardised rates (World) per 100,000

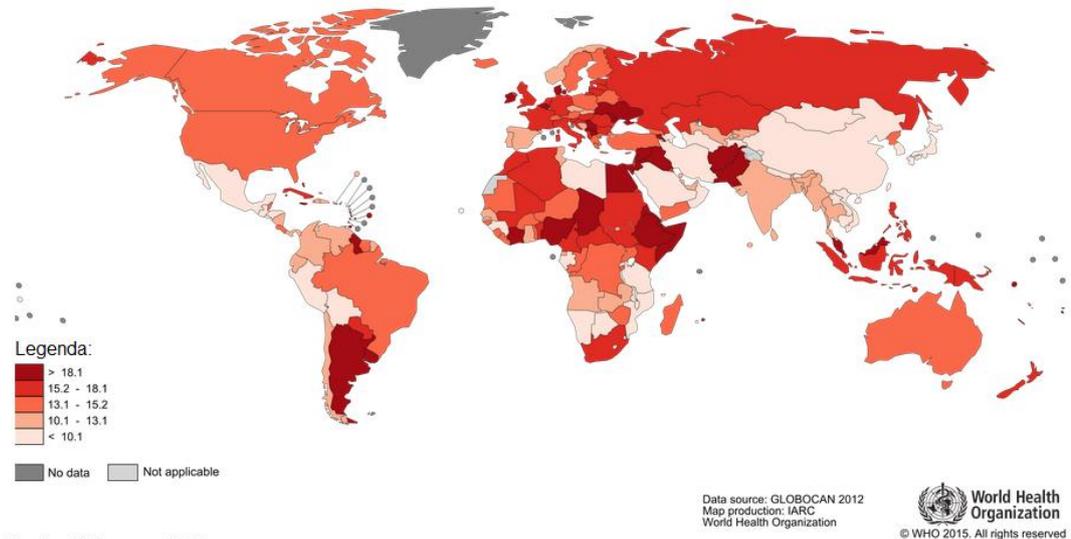


GLOBOCAN 2012 (IARC), Section of Cancer Surveillance (24/11/2015)

**Fonte: Globocan, 2015.**

O câncer de mama é a quinta causa de morte por câncer em geral (cerca de 522.000 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres, especialmente em regiões menos desenvolvidas (16). Recentemente, o câncer de mama passou a ser a segunda causa de morte por câncer mais comum em mulheres que vivem em regiões mais desenvolvidas, logo atrás do câncer de pulmão (17). As taxas estimadas de mortalidade por câncer de mama no mundo são ilustradas na figura 4.

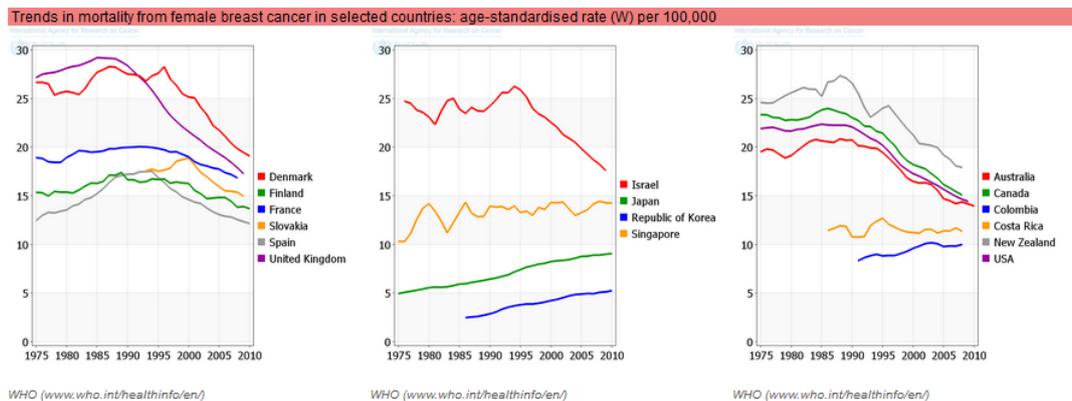
Figura 4: Estimativa da Mortalidade de Câncer de Mama no Mundo em 2012 (Taxas por 100.000 habitantes).  
Estimated Breast Cancer Mortality Worldwide in 2012



Fonte: Globocan, 2012.

Há uma tendência mundial, principalmente nos países de primeiro mundo nos últimos 10 a 20 anos, a uma redução nas taxas de mortalidade por câncer de mama, conforme demonstrado na figura 5 (17).

Figura 5: Estimativas de Mortalidade por Câncer de Mama (Taxas por 100.000 habitantes).



Fonte: Globocan, 2012.

Entretanto, existem muitas controvérsias quanto à razão dessa queda de mortalidade por câncer de mama, sendo que alguns autores atribuem a queda ao melhoramento dos tratamentos quimioterápicos, cirúrgicos, radioterápicos e

hormonais disponíveis (que apresentaram grande avanço nos últimos anos), em detrimento da implementação da política de rastreamento de câncer de mama por imagem, através da mamografia (19). Ao passo que também há diversos autores e estudos demonstrando uma queda real de mortalidade pelo câncer de mama depois do advento do rastreamento mamográfico sistemático (20), com estimativas de 30-40% de redução de mortalidade em estudos publicados em 2012 por Tabar et. al. e 20% em 2015 por Myers et. al (20).

Na figura 6, demonstrada a seguir, nota-se que a diferença entre as taxas de incidência e de mortalidade nos países de primeiro mundo são maiores, sugerindo maior alcance das ações de rastreamento em diagnosticar precocemente a doença e acesso a tratamentos mais adequados (16).

**Figura 6: Taxas de Incidência e Mortalidade por Câncer de Mama, por 100.000 habitantes, em 2012.**

Região/País	Incidência		Mortalidade	
	Taxa Bruta	Taxa Padronizada	Taxa Bruta	Taxa Padronizada
Finlândia	162,9	89,4	31,3	13,6
Reino Unido	164,5	95,0	36,7	17,1
Espanha	106,6	67,3	25,7	11,8
Estados Unidos	145,6	92,9	27,5	14,9
Canadá	134,1	79,8	28,2	13,9
Austrália	128,0	86,0	25,7	14,0
Japão	85,9	51,5	21,3	9,8
Paraguai	37,1	43,8	13,0	15,6
Bolívia	15,7	19,2	5,8	7,2
Zâmbia	11,9	22,4	5,9	1,1
<b>Brasil *</b>	66,8	59,5	16,3	14,3
<b>Brasil (dados oficiais) **</b>	56,1	-	13,5	12,1

Fonte: Globocan. IARC (WHO), 2012.

\* Os dados do Globocan são diferentes dos dados das fontes nacionais por diferenças metodológicas no cálculo das taxas.

\*\* Referem-se à estimativa de incidência para 2014/2015 (INCA, 2014) e à taxa de mortalidade do ano de 2012 (Sistema de Informação sobre Mortalidade/Ministério da Saúde).

**Fonte: Globocan, 2012.**

A taxa de mortalidade por câncer de mama na população feminina brasileira é de aproximadamente 12,10 óbitos/100.000 mulheres em 2012. As regiões Sudeste e

Sul são as que apresentam as maiores taxas, com 13,61 e 13,42 óbitos/100.000 em 2012, respectivamente (16).

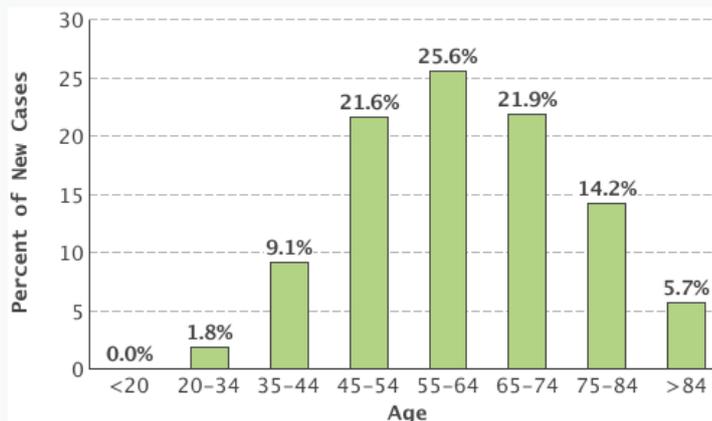
Segundo dados do NIH ("National Institutes of Health – National Cancer Institute", nos EUA, a sobrevivência média do câncer de mama em 5 anos é de 89,4% (seer).

O risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida (ou risco cumulativo) é de aproximadamente 12,3%, significando que cerca de 12,3% das mulheres poderão desenvolver câncer de mama em algum momento de suas vidas (21).

Há uma distribuição de prevalência do câncer de mama, conforme as diferentes faixas etárias, sendo a idade média do diagnóstico aos 61 anos de idade, segundo dados do SEER ("Surveillance, Epidemiology, and End Results") – NIH ("National Institutes of Health"). Abaixo, a Figura 7 ilustra as porcentagens de distribuição de incidência de novos casos de câncer de mama nos EUA, conforme a faixa etária.

**Figura 7: Porcentagem de novos casos por faixa etária: Câncer de Mama em Mulheres**

Percent of New Cases by Age Group: Female Breast Cancer



Female breast cancer is most frequently diagnosed among women aged 55-64.

Median Age At Diagnosis

**61**

SEER 18 2008-2012, All Races, Females

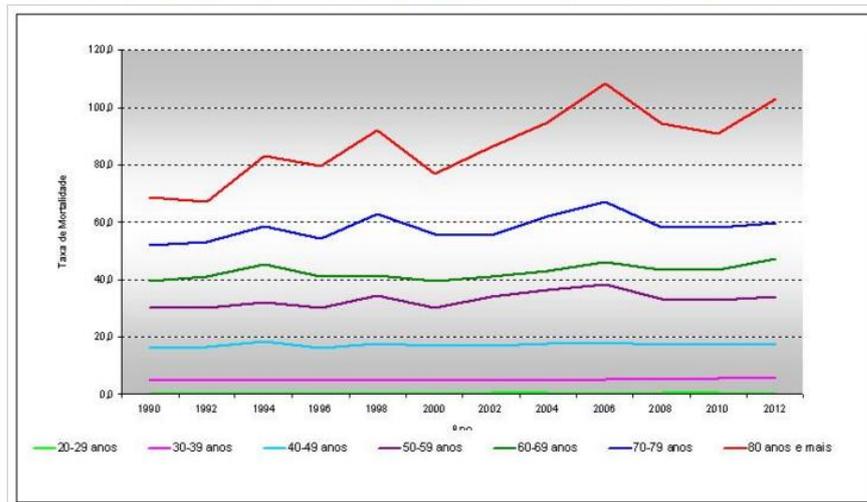
Fonte: NIH ("National Institutes of Health") - SEER ("Surveillance, Epidemiology, and End Results Program"), National Cancer Institute, 2015. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

O contínuo estudo e pesquisas de taxas de incidência, mortalidade e sobrevida tem ajudado os cientistas em todo o mundo a entender melhor se estamos ou não progredindo e onde novas pesquisas precisarão ser desenvolvidas, como na melhoria do rastreamento e na descoberta de melhores e mais variadas opções de tratamento (21).

Utilizando os novos modelos de análise estatística atualmente disponíveis, as taxas de incidência de câncer de mama em mulheres tem se mantido estáveis nos últimos 10 anos nos EUA e as taxas de mortalidade tem regredido cerca de 1,9% ao ano no período de 2003-2012 nos EUA, segundo dados do NIH (National Institutes of Health) – National Cancer Institute (21).

No Brasil, nos últimos 20 anos, as taxas de mortalidade têm se mantido relativamente estáveis de forma geral, como demonstrado pela Figura 8, segundo dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer).

Figura 8: Taxas de mortalidade por Câncer de mama, por faixas etárias, por 100.000 mulheres no Brasil, de 1990 a 2012.



Fonte: Sistema de Informação de Mortalidade/DATASUS - INCA (Instituto Nacional do Câncer).

### 2.3. Subtipos Histológicos de Câncer de Mama

O câncer de mama é um grupo heterogêneo de doenças, com comportamentos distintos, tendo várias formas de manifestações clínicas e imaginológicas, diferentes subtipos genéticos e consequentes diferenças nas respostas terapêuticas (16).

O espectro de anormalidades proliferativas nos lóbulos e ductos da mama genericamente inclui hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma in situ e carcinoma invasivo, sendo o carcinoma ductal infiltrante o subtipo histológico mais comum, compreendendo em torno de 80 a 90% do total de casos (16).

Existem quatro principais origens histológicas dos cânceres mamários, que são:

- Tumores do epitélio ductal.
- Tumores do epitélio lobular.
- Lesões malignas do estroma mamário.
- Metástases de outros órgãos.

Segundo a classificação citada por Kopans et. al. (18), os principais diversos tipos de câncer de mama primário são demonstrados na Tabela 1.

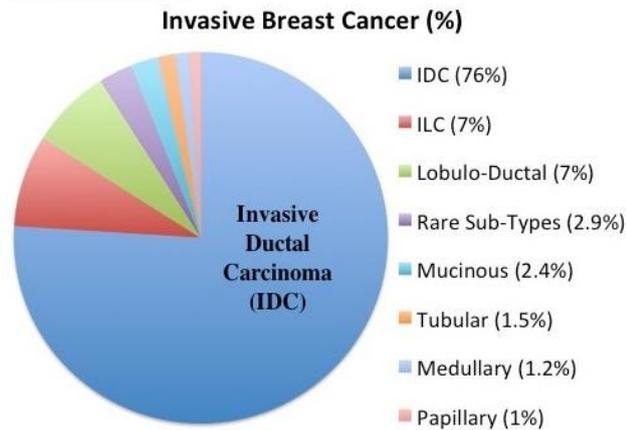
**Tabela 1: Principais Classificações de Câncer de Mama.**

Epitélio Ductal	Epitélio Lobular	Lesões Malignas do Estroma	Origem do Linfóide	Metástases para a Mama
Carcinoma Ductal In Situ (CDIS)	Carcinoma Lobular In Situ (CLIS)	Tumor Filóide	Linfoma Primário	Melanoma
Carcinoma Ductal Invasor (CDI)	Carcinoma Lobular Infiltrativo (CLI)	Fibrossarcoma		Linfoma
Doença de Paget		Lipossarcoma		Pulmonar
Carcinoma Tubular		Angiossarcoma		Renal
Carcinoma Papilar		Sarcoma Osteogênico		Outros sítios
Carcinoma Colóide		Histiocitoma Fibroso Maligno		
Carcinoma Medular				
Câncer Apócrino				
Câncer Inflamatório				
Carcinoma Cístico Adenóide				

Existem várias considerações específicas e subespecíficas para cada um dos tumores acima citados, a título de curiosidade, para pequena e breve demonstração da gama de possibilidades histopatológicas dos cânceres de mama.

A Figura 9 ilustra um gráfico das incidências dos carcinomas mamários invasivos mais encontrados, segundo dados do SEER (“Surveillance, Epidemiology, and End Results Program”) – NIH (“National Institutes of Health”).

Figura 9: Subtipos de Câncer de Mama Invasivos.



Fonte: SEER (“Surveillance, Epidemiology, and End Results Program”) - NIH (National Institutes of Health), 2001.

O próprio CDI, que é o câncer mais frequente, possui várias subdivisões considerando biomarcadores e receptores hormonais. Esses biomarcadores são indicadores dos processos biológicos, patogênicos e de resposta farmacológica à uma intervenção terapêutica proposta, segundo Brennan et. al, como os receptores de Estrogênio/Progesterona e HER2/neu e seguem em ampla investigação e estudo no campo da oncologia e patologia mamária.

Segundo Carvalho et. al., cerca de dois terços dos carcinomas de mama apresentam expressão de receptores de estrogênio (RE). Expressão de receptor de progesterona (RP) ocorre em geral nos tumores RE +, embora nem todos os carcinomas RE + expressem o RP. A presença de ambos os receptores indica um estado funcional mais próximo da célula mamária normal não tumoral. A falta de expressão do RP é um indicativo de menor diferenciação celular, sobretudo se esta

negatividade estiver associada a altas taxas de proliferação celular. A ausência de ambos os receptores (RE e RP) já reflete um grau mais acentuado de perda de diferenciação e maior agressividade biológica (22).

O câncer de mama possui um amplo espectro de possíveis manifestações ao estudo por imagem, podendo se apresentar de várias formas, sendo a mais comum o nódulo (18,23), que também será subcategorizado conforme suas características anatômicas e radiológicas aos olhos do radiologista que estará avaliando a paciente e fazendo recomendações e sugestões para a equipe assistente dos próximos passos da avaliação por completo dos achados de imagem.

Contudo, a absoluta maioria dos nódulos mamários visualizados aos métodos de imagem, sejam eles palpáveis ou não, correspondem a lesões de natureza benigna (23). Gracias a investigações de vários pesquisadores, foram estabelecidos critérios para aumentar o Valor Preditivo Positivo (VPP) da mamografia no que concerne a nódulos, calcificações, distorções arquiteturais focais e lesões associadas (23). E é esse amplo espectro de variações na apresentação imaginológica do câncer de mama que é constantemente estudado e reavaliado através de pesquisas e debates, em todo o mundo, na busca incessante dos radiologistas e imaginologistas mamários pela excelência de qualidade de imagem, podendo assim contribuir, de alguma forma, para o melhoramento da detecção, estadiamento e follow-up das pacientes acometidas com câncer.

#### **2.4. Imaginologia Mamária – Métodos de Imagem**

O primeiro artigo publicado combinando a técnica de baixo kVP e alto mAs utilizando filme de emulsão única como método de rastreamento mamográfico data de 1960, por Robert Egan, possibilitando a visualização de microcalcificações no

parênquima mamário. Egan demonstrou 238 casos de câncer de mama através da mamografia confirmados por biópsia em um total de 245 casos de câncer de mama numa população de 1000 mulheres, sendo que 19 dessas pacientes não apresentavam sinais clínicos de patologia mamária (3).

Com a evolução da Medicina e da Tecnologia, a especialidade de Radiologia e Diagnóstico Por Imagem expandiu-se consideravelmente nas últimas décadas. Existem várias modalidades de exames de imagem para avaliação e categorização das patologias mamárias, incluindo a mamografia, ultrassonografia mamária, ressonância magnética mamária, tomossíntese e mais recentemente (ainda em estudo para implementação) a mamografia com contraste.

Para a execução da mamografia é necessário um aparelho radiográfico específico para o exame (mamógrafo), uma vez que há necessidade de contraste elevado e alta resolução espacial. O material do ânodo utilizado para a geração dos raios X é o molibdênio, que produz raios de energia mais baixa, que, por sua vez, produz um contraste maior entre as estruturas de tecidos moles. O radiologista ou imagiologista mamário deve ser capaz de discernir microcalcificações diminutas nas mamografias, algumas dessas podendo medir menos de 0,1mm. O pequeno tamanho do ponto focal usado em unidades de mamografia, uma distância maior da fonte de raio X em relação à imagem e as telas individuais intensificadoras especiais de alta resolução, usadas com um filme de emulsão única, contribuem para a produção de imagens com alta resolução (18).

Desde 2000 estão disponíveis comercialmente as unidades de mamografia digital em campo integral, que foram implementadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em abril de 2012. A grande diferença das unidades digitais para as analógicas é o uso de um sistema eletrônico para captura e

apresentação visual das imagens. Essas unidades têm maior e melhor resolução de contraste que compensa a relativa menor resolução espacial. Outra vantagem significativa da mamografia digital em relação à analógica é a capacidade de pós-processamento, como a aplicação de filtros, que podem auxiliar o radiologista na melhor visualização das estruturas anatômicas da mama (24).

Uma revisão de ensaios clínicos avaliando o desempenho da mamografia demonstrou uma sensibilidade variando entre 71% a 98% para o exame anual mamográfico (25), com uma grande variação entre diferentes serviços de radiologia e entre médicos radiologistas (26). Com esse dado, demonstra-se a importância da qualidade e manutenção dos aparelhos de aquisição das imagens (27) e também o treinamento dos médicos radiologistas envolvidos com a interpretação dessas imagens, não só mamográficas como também através de outros meios físicos de obtenção das mesmas (ultrassonografia mamária e ressonância magnética mamária, por exemplo). No HCPA, existe uma equipe própria de Físicos e Engenheiros treinados para a manutenção e supervisão rotineira dos aparelhos de imagem utilizados no Serviço de Radiologia, conforme recomendação da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (28).

A ultrassonografia mamária (US) é atualmente o melhor exame adjunto à mamografia e ao exame físico, apresentando cada vez mais destaque desde 1980, não sendo mais somente utilizada para diferenciação de lesões sólidas ou císticas, tendo se tornado uma ferramenta valiosa na caracterização e pormenorização de nódulos mamográficos (23). O principal papel da US é aumentar a especificidade dos achados mamográficos (23).

A US ainda não é utilizada oficialmente como rastreamento de câncer de mama isoladamente, por sua dificuldade em demonstrar microcalcificações (que constituem

uma boa parte, cerca de 50%, dos carcinomas não palpáveis detectados mamograficamente). Entretanto, novos estudos tem demonstrado seu valor no papel de rastreamento de mamas densas ou heterogeneamente densas (29), detectando carcinomas ocultos à mamografia, já que o aumento da densidade do parênquima mamário ao estudo mamográfico contribui de uma forma proporcionalmente direta na redução da acuidade diagnóstica da mamografia (23).

Um subtipo de ultrassonografia mamária que está recentemente no mercado é a elastografia, cujo diferencial constitui principalmente num “software” ou programa de computador adicionado ao aparelho de ultrassom, podendo fazer estimativas quanto à elasticidade do nódulo analisado ao estudo ultrassonográfico. Já existem alguns trabalhos na literatura inclusive demonstrando uma correlação entre a relação da elasticidade demonstrada nesse exame e o modo B (bidimensional) do ultrassom com a graduação dos cânceres de mama, em mais ou menos agressivos (30,31).

Ao passo que as mamografias e ultrassonografias mamárias são mais utilizadas para a detecção do câncer e avaliação de outras patologias mamárias, a ressonância magnética mamária tem sido comumente utilizada como uma modalidade de avaliação complementar de imagiologia mamária, em várias situações, como avaliação de implantes mamários e melhor sensibilidade para a detecção de cânceres invasivos. A ressonância magnética mamária frequentemente também costuma ser utilizada como auxílio na melhor avaliação de casos duvidosos por outros métodos de imagem, como ultrassonografia e mamografia, carcinomas ocultos e estadiamento loco-regional do câncer de mama (32).

O papel da ressonância magnética mamária está cada vez mais sendo melhor demonstrado no que diz respeito ao rastreamento das pacientes com alto risco para câncer de mama (pacientes portadoras de mutação nos genes BRCA1, BRCA2, p53,

Síndrome de Li-Fraumeni, Ataxia-Telangiectasia e Síndrome de Cowden, dentre outras mutações genéticas), conforme demonstrado em vários artigos recentes, especialmente nos da alemã Christiane Kuhl (33). Na população em geral, a estimativa de prevalência de mutações deletérias dos genes BRCA1 e BRCA2 variam de 0,2 a 0,3% da população geral de todas as idades, atingindo até 6% das mulheres abaixo de 40 anos (34). No entanto, somente em torno de 5 a 10% de todos os casos de câncer de mama têm predisposição hereditária (35,36), lembrando que essas pacientes aumentam significativamente o seu risco cumulativo de desenvolver o câncer de mama em até 55 – 65% até os 70 anos de idade, segundo dados no NIH – National Institutes of Health / National Cancer Institute (37), daí a importância de se dar a essas pacientes em particular uma reservada atenção e aprofundamento das pesquisas acerca dos melhores métodos de follow-up e rastreamento. Mas o presente estudo de dissertação concentrou-se principalmente nos 90% ou mais de mulheres com câncer de mama sem comprovação de predisposição hereditária, que é a maioria das pacientes acometidas pelo câncer de mama.

Como uma das últimas novidades na área da Imaginologia Mamária, recentemente também se encontram disponíveis no mercado os exames de Tomossíntese, que são exames realizados em mamógrafos digitais acoplados ao software específico de tomossíntese, que permite uma varredura (semelhante a uma planigrafia) da mama nos mesmos posicionamentos do exame de mamografia digital, porém proporcionando mais cortes e melhor resolução espacial. Vários estudos recentes têm demonstrado um incremento na sensibilidade mamográfica com a tomossíntese (38).

Por último, e ainda em fase de pesquisa, citamos a Mamografia com contraste e o “Automated Whole Breast Ultrasound”, técnicas ainda em elaboração e

desenvolvimento, tendo o “Whole Breast Ultrasound” sido aprovado recentemente pelo FDA (“Food and Drug Administration”) como método adjuvante à mamografia em mamas densas no rastreamento (39). A mamografia com contraste parece estar aparecendo no mercado como uma alternativa para avaliação de tumores invasivos, possibilitando estudo da angiogênese tumoral, como na ressonância magnética mamária, principalmente em pacientes que apresentem contra-indicações ao exame de ressonância magnética, como presença de clips metálicos ferromagnéticos intracranianos e claustrofobia, dentre outras contra-indicações. Segundo Maxine Jochelson, a mamografia com contraste é menos sensível, porém mais específica que a ressonância magnética mamária, sendo também significativamente mais barata (38). Lembrando que a ressonância magnética ainda possui a vantagem de ser um exame sem radiação ionizante.

## **2.5. BIRADS**

Para tornar padrão os laudos mamográficos, o “American College of Radiology-ACR” desenvolveu o “Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)”, que é um livro texto e atlas com o léxico adequado a ser utilizado nos relatórios dos exames de imagem mamária, incluindo a Mamografia, Ultrassonografia Mamária e Ressonância Magnética Mamária, bem como idealmente deve ser aplicado às novas técnicas de aquisição e processamento de imagens, como a tomossíntese, elastografia e mamografia com contraste. O BIRADS foi primeiramente publicado em 1992 e atualmente encontra-se na quinta edição, datada de 2013.

Entretanto, existe uma certa variabilidade na prática do dia-a-dia na aplicação da terminologia do BIRADS, o que pode levar a alguns erros de classificação.

A última edição do BIRADS foi publicada em 2013 pelo ACR, mantendo as seis principais categorias de classificação das lesões encontradas nos exames de imagem da mama, sejam essas lesões benignas, suspeitas, malignas ou indeterminadas e que basicamente são descritas a seguir (40):

- BIRADS Categoria 0: Exame incompleto, necessitando de avaliação adicional e/ou mamografias anteriores para comparação.

- BIRADS Categoria 1: Mamografia negativa.

Não há nenhum achado mamográfico que necessite ser citado separadamente, exame normal.

- BIRADS Categoria 2: Achados Benignos.

O radiologista decide definir os achados de imagem como benignos, seguindo orientações do BIRADS para a avaliação das lesões encontradas. Como exemplos de Categoria 2 temos calcificações de pele, fibroadenomas calcificados ou parcialmente calcificados, lesões contendo gordura como cistos oleosos, galactoceles e hamartomas, calcificações vasculares, dentre outros possíveis achados.

A Figura 10 ilustra um exemplo típico de Fibradenoma parcialmente calcificado ao método mamográfico.

Figura 10: Exemplo de Categoria 2 BIRADS, Fibroadenoma.

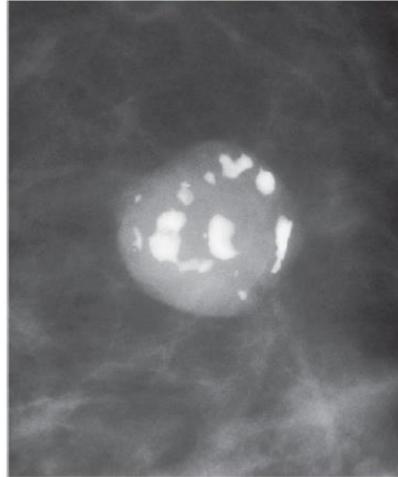


Figure 48 – TYPICALLY BENIGN: COARSE or POPCORN-LIKE. Calcifications, not sufficiently extensive to appear confluent, nonetheless typically benign, especially because many of the calcifications are seen to be located peripherally in a circumscribed mass. Presumptive diagnosis: fibroadenoma.

Fonte: BIRADS, 5a Edição, 2013.

- BIRADS Categoria 3: Achados Provavelmente Benignos (0 – 2% de chance de malignidade).

O radiologista decide definir os achados de imagem como provavelmente benignos, seguindo orientações do BIRADS. Para um achado da Categoria 3, não se espera que ocorram mudanças das características de imagem em até 6 meses de acompanhamento. Existem vários estudos demonstrando a segurança e eficácia nos exames de acompanhamento ao invés de biópsia em casos específicos (41). Entre os exemplos de lesões nessa categoria, podemos listar o nódulo sólido circunscrito não calcificado, assimetrias focais, agrupamentos de microcalcificações puntiformes, dentre outros.

A Figura 11 ilustra um exemplo típico de microcalcificações puntiformes agrupadas, categorizadas como Categoria 3 logo que são diagnosticadas mamograficamente.

Figura 11: Exemplo de Categoria 3, BIRADS:  
Microcalcificações Puntiformes Agrupadas.

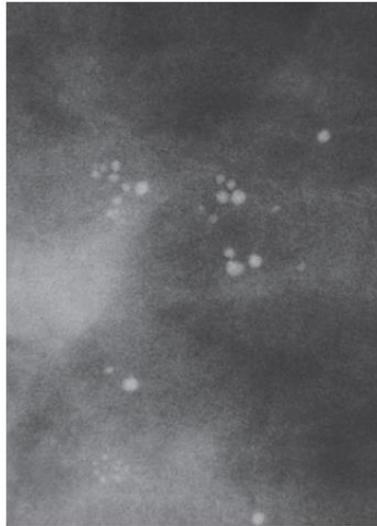


Figure 58 – TYPICALLY BENIGN: ROUND. Regional ROUND (punctate) calcifications. Assessed as probably benign with subsequent demonstration of 3-year stability at surveillance mammography. Presumptive diagnosis: benign calcifications.  
Fonte: BIRADS 5a Edição, 2013.

- BIRADS Categoria 4: Achados Suspeitos.

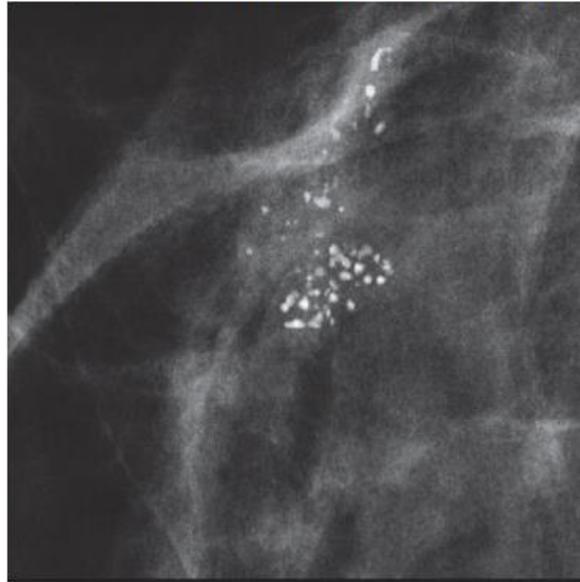
Nessa Categoria, encontram-se as lesões que não possuem uma aparência patognomônica com malignidade, mas que também são suficientemente suspeitas para justificar uma recomendação de biópsia.

E são subdivididas em:

- BIRADS Categoria 4A: Baixa Suspeição (Entre 2 – 10% de chance de malignidade);
- BIRADS Categoria 4B: Moderada Suspeição (Entre 10 – 50% de chance de malignidade);
- BIRADS Categoria 4C: Alta Suspeição (Maior que 50 – 95% de chance de malignidade).

A Figura 12 ilustra um exemplo de Categoria 4B, moderada suspeição, Microcalcificações agrupadas heterogêneas.

**Figura 12: Exemplo de Categoria 4, BIRADS: Microcalcificações Heterogêneas Agrupadas.**



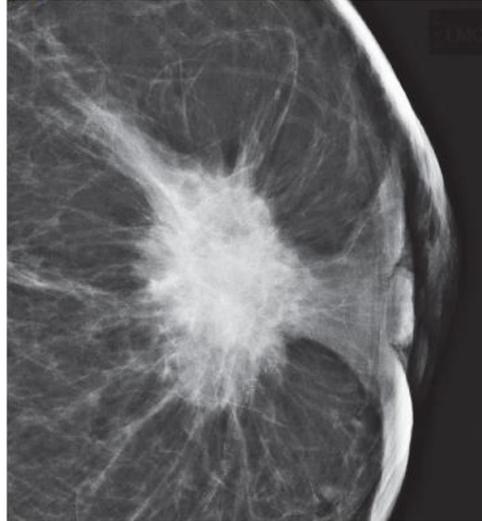
**Figure 86 – SUSPICIOUS MORPHOLOGY: COARSE HETEROGENEOUS. Grouped COARSE HETEROGENEOUS calcifications. Core biopsy: ductal carcinoma in situ.**

**Fonte: BIRADS, 5a Edição, 2013.**

- BIRADS Categoria 5: Altamente sugestivo de Malignidade (95% ou mais de chance de malignidade).

As lesões da Categoria 5 possuem características de imagem consideradas patognomônicas de malignidade. No caso de uma biópsia negativa, deve-se prosseguir inclusive com remoção cirúrgica da lesão para melhor avaliação. O principal exemplo dessa categoria é o surgimento de um nódulo espiculado, como demonstrado na Figura 13.

**Figura 13: Exemplo de Categoria 5, BIRADS: Nódulo Espiculado.**



**Figure 137 – NIPPLE RETRACTION.** Adjacent to a spiculated high-density mass. There also is associated skin thickening. Core biopsy: invasive ductal carcinoma.

**Fonte: BIRADS, 5a Edição, 2013.**

- BIRADS Categoria 6: Câncer de Mama já comprovado por Biópsia.

A Categoria 6 é aplicada principalmente em casos de estadiamento de câncer de mama, onde outras anormalidades além do câncer já conhecido não necessitam de maiores avaliações.

A Figura 14 ilustra de maneira sucinta essa classificação das Categorias do BIRADS, juntamente com as recomendações de manejo propostas para cada categoria em particular.

**Figura 14: Categorias de Classificação do BIRADS**

Assessment	Management	Likelihood of Cancer
Category 0: Incomplete – Need Additional Imaging Evaluation and/or Prior Mammograms for Comparison	Recall for additional imaging and/or comparison with prior examination(s)	N/A
Category 1: Negative	Routine mammography screening	Essentially 0% likelihood of malignancy
Category 2: Benign	Routine mammography screening	Essentially 0% likelihood of malignancy
Category 3: Probably Benign	Short-interval (6-month) follow-up or continued surveillance mammography (Figure 155, see page 152)	> 0% but ≤ 2% likelihood of malignancy
Category 4: Suspicious Category 4A: <i>Low suspicion</i> for malignancy Category 4B: <i>Moderate suspicion</i> for malignancy Category 4C: <i>High suspicion</i> for malignancy	Tissue diagnosis	> 2% but < 95% likelihood of malignancy > 2% to ≤ 10% likelihood of malignancy > 10% to ≤ 50% likelihood of malignancy > 50% to < 95% likelihood of malignancy
Category 5: Highly Suggestive of Malignancy	Tissue diagnosis	≥ 95% likelihood of malignancy
Category 6: Known Biopsy-Proven Malignancy	Surgical excision when clinically appropriate	N/A

Fonte: BIRADS 5a Edição, 2013.

Para cada categoria do BIRADS, há critérios de inclusão e exclusão de cada um dos achados de imagem, que são descritos de forma pormenorizada no Atlas do BIRADS (5a Edição).

Além da classificação em categorias, existe uma divisão primária no momento da entrada da paciente no Serviço de Radiologia em pacientes que farão a mamografia para rastreamento ou para uma avaliação diagnóstica. Essa divisão consistiria basicamente que mulheres assintomáticas estão buscando apenas um exame de rastreamento ao passo que mulheres com queixas (nódulo palpável, descarga papilar, etc.), bem como mulheres que realizarem incidências complementares (focalizadas, magnificadas, perfil, etc.) ou qualquer outra avaliação conjunta ao estudo mamográfico (como US ou tomossintese) ou que estejam fazendo um acompanhamento de algum achado de imagem em exame prévio (BIRADS 3 prévio em acompanhamento) seriam classificadas como diagnósticas (40).

A Figura 15 demonstra essa classificação das mamografias em diagnósticas, de acordo com os critérios estabelecidos pelo BIRADS:

**Figura 15: Mamografias Diagnósticas - Sumário de Definição.**

Mammography	Breast US	Breast MRI
Clinical signs or symptoms that may suggest breast cancer or recent diagnosis of breast cancer	Clinical signs or symptoms that may suggest breast cancer or recent diagnosis of breast cancer	Clinical signs or symptoms that may suggest breast cancer or recent diagnosis of breast cancer
Requested because of abnormal screening mammography, breast US, or breast MRI examination	Requested because of abnormal screening mammography, screening breast US, or breast MRI examination	Requested because of abnormal screening mammography or breast US examination
To obtain additional images to assess a finding at screening mammography examination while patient remains in breast imaging facility	To obtain additional images to assess a finding at screening breast US examination while patient remains in breast imaging facility	
Periodic mammographic surveillance for finding previously assessed at mammography as probably benign	Periodic breast US surveillance for finding previously assessed at breast US as probably benign	Periodic breast MRI surveillance for finding previously assessed at breast MRI as probably benign, or following concordant benign result at MRI-guided biopsy
Short-interval follow-up for cancer patient recently treated with breast conservation therapy	Short-interval follow-up for cancer patient recently treated with neoadjuvant chemotherapy or breast conservation therapy	Short-interval follow-up for cancer patient recently treated with neoadjuvant chemotherapy or breast conservation therapy

**Fonte: BIRADS 5a Edição, 2013.**

## 2.6. Câncer de Mama e Rastreamento

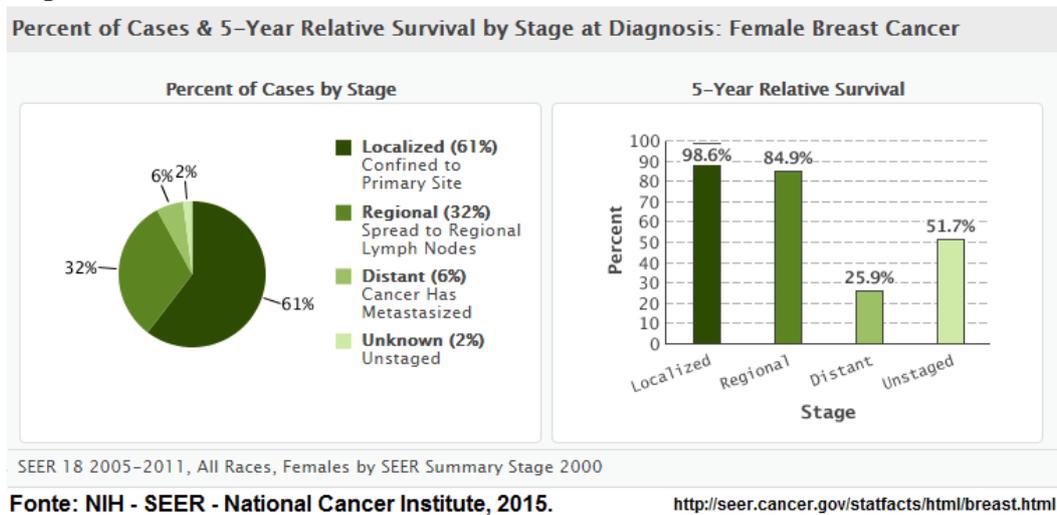
A sobrevida ao câncer de mama está relacionada a vários fatores, dentre eles, o estadiamento no momento do seu diagnóstico, que leva em consideração vários aspectos anatômicos e radiológicos, como as dimensões do tumor e o acometimento dos linfonodos regionais (42). Tumores pequenos com linfonodos axilares negativos têm taxas de sobrevida bem acima de 90% (43). Esses cânceres são detectados mais frequentemente pela mamografia de rastreamento do que pelo exame físico.

Segundo dados do “SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results Program”, vinculado ao NIH (“National Institutes of Health – National Cancer Institute”), dos EUA, o estágio do câncer de mama no momento do diagnóstico determinará as opções de tratamento e terá forte influência na sobrevida dessas pacientes. Nos EUA,

cerca de 61,1% dos cânceres de mama são diagnosticados como locais no momento do seu diagnóstico, sendo a taxa de sobrevivência para os cânceres localizados em 5 anos de até 98,6% (21).

Abaixo, a Figura 16 demonstra as porcentagens encontradas de câncer de mama de acordo com os seus estágios no momento do diagnóstico e as porcentagens encontradas de sobrevivência dependendo desses estágios.

**Figura 16: Porcentagem de casos e Sobrevivência em 5 anos por estadiamento no momento do diagnóstico do câncer de mama.**



Atualmente há uma variedade de métodos disponíveis para o diagnóstico por imagem da mama ainda em estágio inicial. Embora alguns desses métodos, particularmente a ultrassonografia e a ressonância magnética venham apresentando contribuições cada vez mais significativas para o diagnóstico, a mamografia ainda é considerada o método padrão-ouro para rastreamento e diagnóstico do câncer de mama. Diversos estudos randomizados já demonstraram que o uso disseminado da mamografia tem reduzido a mortalidade pelo câncer de mama (44).

Vários artigos já foram publicados na tentativa de encontrar uma etiologia definida para o surgimento do câncer de mama, sem sucesso de obtenção de resultados que justifiquem algum programa de prevenção primária. Desta forma, a

prevenção secundária com programas de rastreamento para a detecção precoce da doença, evitando a sua progressão em estágios avançados, é ainda nos dias atuais a melhor maneira de combater a doença.

No entanto, apesar das evidências científicas demonstradas em ensaios clínicos randomizados nos últimos 40 anos de que o rastreamento mamográfico reduz a mortalidade atribuída ao câncer de mama, o método ainda causa questionamentos e controvérsias entre algumas sociedades médicas relacionadas com o tema. Algumas das controvérsias, seriam que, apesar das várias evidências demonstrando a redução da mortalidade do câncer de mama através do rastreamento mamográfico desde a década de 1970, existem vários potenciais prejuízos associados ao rastreamento, como resultados falso-positivos, resultando em biópsias e procedimentos desnecessários, além do aumento da ansiedade relacionada à possibilidade de um diagnóstico de câncer (20). Além disso, o rastreamento poderia levar a um “overdiagnosis” de cânceres que talvez não reduziriam a expectativa de vida da paciente a médio prazo (20). O balanço entre os benefícios e prejuízos podem variar de acordo com características específicas do rastreamento mamográfico como a idade de início e de término, assim como o intervalo entre a realização das mamografias. Existem vários debates internacionais acerca deste tópico em particular e seus sub-itens (20).

O rastreamento do câncer de mama engloba três aspectos principais: o auto-exame das mamas, exame clínico e os métodos de imagem.

Em artigo publicado recentemente no “Journal of American Medical Association” (JAMA), uma revisão sistemática sobre os benefícios e potenciais prejuízos do rastreamento de câncer de mama, para as mulheres de todas as idades com risco médio comum (sem suscetibilidade genética conhecida, história familiar

negativa, sem histórico prévio de câncer de mama ou irradiação/radioterapia torácica prévia), foi demonstrado que o rastreamento está associado a uma redução comprovada de aproximadamente 20% da mortalidade pelo câncer de mama (20). Entretanto, ainda há incerteza quanto à estimativa de diferentes prognósticos para alguns diferentes subtipos de câncer de mama, o que deveria ser considerado no momento das recomendações e terapêuticas específicas, considerando os riscos e benefícios para cada caso em particular (20).

A incerteza quanto à magnitude dos riscos do “overdiagnosis” associada às diferentes estratégias de rastreamento (anual com início aos 40 anos, a cada dois anos com início aos 40 anos, anual com início aos 50 anos, a cada dois anos com início aos 50 anos) é atribuída em parte à falta de um consenso geral na estimativa da importância do CDIS (Carcinoma Ductal In Situ) no que diz respeito à sua contribuição para esses resultados de “overdiagnosis” (20).

Tudo porque o CDIS, por ser um câncer ainda não invasivo, poderia passar vários anos da vida da paciente sem nunca causar algum malefício real em sua saúde. A maior controvérsia é que, uma vez diagnosticado o CDIS através do rastreamento mamográfico, nunca se pode saber se ele irá ou não se tornar invasivo e quando que isso irá acontecer, proporcionando em alguns casos, um “overdiagnosis” e consequentemente potenciais prejuízos para a saúde da paciente e custos de saúde excessivos, como procedimentos cirúrgicos e terapêuticos específicos (18). Já foram descritas na literatura estimativas de aproximadamente 25% dos casos de CDIS que poderiam algum dia evoluir para lesões invasivas e possivelmente letais.

Segundo Evan Myers, para mulheres que iniciam o rastreamento aos 40 anos de idade, o risco estimado num intervalo de 10 anos de um resultado falso positivo é maior para os exames realizados anualmente que bianualmente (20). Contudo, para

mulheres que iniciaram o rastreamento com 50 anos ou mais, anual ou bianualmente, o risco de um falso positivo ocorrer era semelhante e estimativas indiretas de um risco de falso positivo ao longo da vida eram mais baixas (20).

Na nossa opinião como leitores do artigo e radiologistas, pode haver um viés nesse resultado, provavelmente em decorrência do fato que a paciente que realizou exames anualmente a partir dos 40 anos de idade efetuou o dobro do número de exames que a paciente que realizou exames bianualmente, conseqüentemente levando a um maior risco de falsos positivos, inclusive ao acaso, pelo maior número de chances de um falso positivo ocorrer. Além disso, há que se levar em consideração o fato de que mulheres mais jovens, durante a menacme, terão mamas mais densas e heterogêneas nos estudos de imagem em geral, o que torna os seus exames mais difíceis de serem interpretados e também mais passíveis de erro.

Essa revisão sistemática publicada recentemente no JAMA sobre os benefícios e riscos associados ao rastreamento de câncer de mama não demonstrou evidências de benefícios no que diz respeito à redução de mortalidade quando o exame clínico das mamas era adicionado à mamografia, tendo inclusive alguns estudos americanos demonstrado o oposto: que a associação do exame clínico das mamas poderia causar mais falsos positivos (20). Nesse aspecto, nós radiologistas também consideramos os resultados com parcimônia, tendo em vista que o exame clínico engloba uma vasta gama de possibilidades e também dá vazão ao aspecto mais humano e diferencial da prática médica em si, pois cada médico que examina uma paciente não o fará da mesma forma que outro médico; e como nos resultados de ultrassonografia, existe uma ampla variedade de treinamentos e capacitação dos profissionais médicos que atuam na área do rastreamento de câncer de mama, o que deveria ser levado em consideração quando se avalia a efetividade ou não do exame clínico das mamas.

Também foi publicado recentemente um novo “Guideline” da American Cancer Society (ACS) com recomendações para rastreamento de câncer mama em mulheres com risco habitual, como atualização do “Guideline” anteriormente publicado em 2003 (45). As recomendações são:

- Mulheres com risco habitual de câncer de mama devem iniciar o rastreamento mamográfico aos 45 anos.
- Mulheres entre 45-54 anos devem realizar rastreamento mamográfico anual.
- Mulheres com 55 anos ou mais podem fazer a transição do rastreamento anual para bianual ou terem a oportunidade de continuar fazendo o rastreamento anual.
- Mulheres com risco habitual de câncer de mama devem ter a oportunidade de iniciar o rastreamento mamográfico entre 40-44 anos.
- Mulheres devem continuar o seu rastreamento mamográfico enquanto estiverem em boas condições de saúde, com expectativa de vida de 10 anos ou mais.
- O ACS não recomenda o exame clínico isolado das mamas como método de rastreamento de câncer de mama em qualquer idade.

A ampla discussão acerca do intervalo e estratégias de rastreamento devem continuar por vários anos, embasada em novas pesquisas buscando os benefícios e malefícios relacionados ao rastreamento mamográfico do câncer de mama, tornando a imagiologia mamária largamente debatida em todo o mundo (46). A decisão de

qual estratégia de rastreamento a ser implementada deve ser discutida caso a caso, entre o médico assistente e sua paciente, tendo como suporte uma adequada relação médico-paciente, segurança e confiabilidade de resultados, como o próprio American Cancer Society recomenda.

## **2.7. Auditorias em Mamografia**

Com o desenvolvimento do BIRADS e padronização dos laudos de mamografia e imaginologia mamária em geral, ocorreu maior facilidade para a sistematização da coleta de dados e conseqüente monitoramento desses laudos mamográficos, possibilitando a realização de auditorias desses resultados e melhor análise e garantia de qualidade na interpretação e realização de exames de imagem mamária (40).

Nos EUA, o FDA (Food and Drug Administration), exige uma auditoria mínima de todos os serviços envolvidos com a emissão de laudos mamográficos no país (47–50). O ACR (American College of Radiology) determina que auditorias mais completas são também necessárias para uma adequada prática médica na imaginologia mamária, tanto individualmente (51) como em grupos de radiologistas dos serviços de mamografia (40).

O BIRADS descreve como conduzir uma auditoria interna em todos os seus passos com o intuito de identificar possíveis deficiências, facilitar e estimular a pesquisa (52) e como um método de reduzir possíveis conseqüências médico-legais adversas. Na última edição, foram também inseridos critérios para estimular auditorias futuras em exames de imagem de ultrassonografia mamária e ressonância magnética (29,46,53,54).

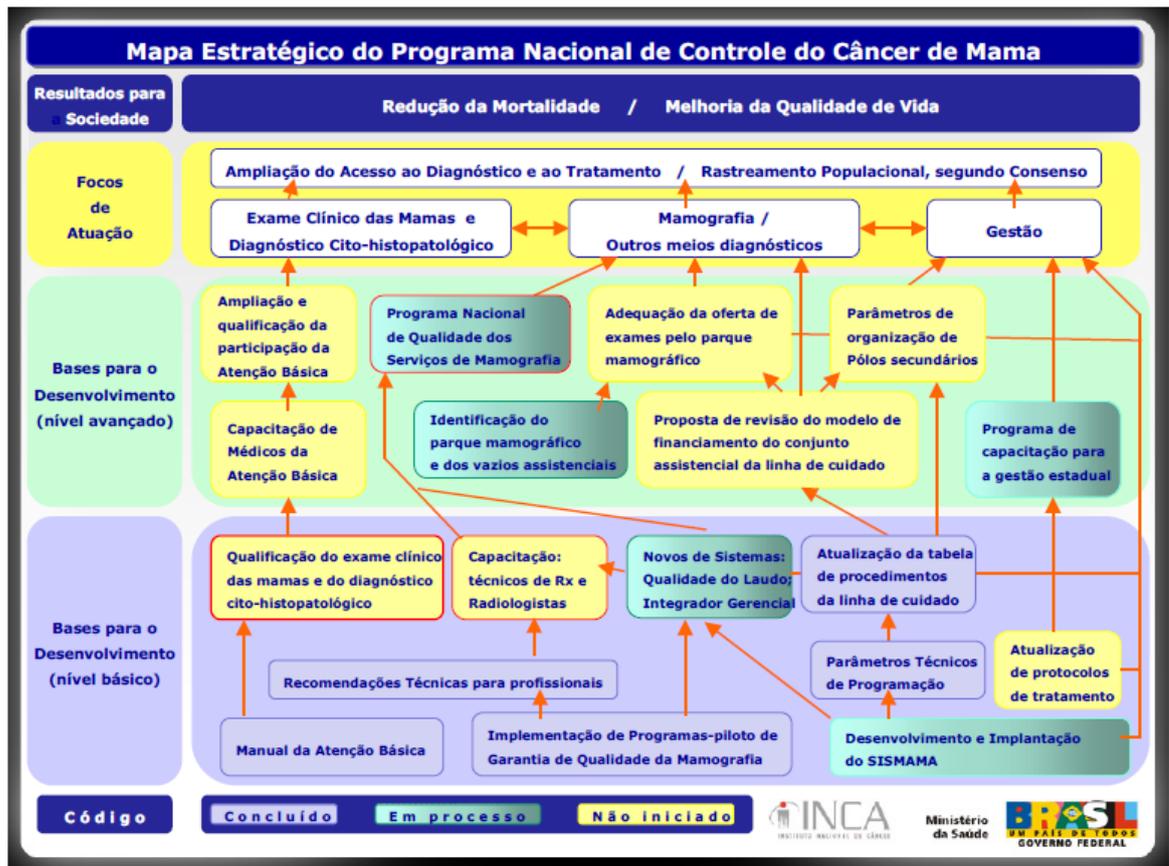
No Brasil, não há uma exigência formal de realização de auditorias nos serviços de mamografia do país, mas o CBR (Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico

Por Imagem), entidade nacional que representa oficialmente a especialidade no Brasil ao reunir os médicos especialistas, preocupa-se com a qualificação dos serviços de Diagnóstico Por Imagem, e desenvolveu programas de qualidade em Mamografia, Ultrassonografia, Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética, criando o Padi – Programa de Acreditação em Diagnóstico Por Imagem. A aderência ao programa é voluntária, tanto para serviços públicos ou privados e visa avaliar criteriosamente o cumprimento de requisitos mínimos de qualidade.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) desenvolveu o SISMAMA (Sistema de Informação do Câncer de Mama), em parceria com o DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – SUS), com o objetivo de apoiar o desenvolvimento de ações mais eficazes para controle do câncer de mama no país, seja em prevenção, vigilância ou assistência, a partir de um mapeamento da doença (16). O SISMAMA é um “software” ou programa de computação que serve como uma ferramenta eletrônica de gestão para centralizar as informações das pacientes que realizam mamografias no SUS. O sistema foi instituído pela Portaria número 779 de 31 de dezembro de 2008, da Secretaria de Atenção à Saúde, entrando em vigor a partir de junho de 2009 (16). Através desse software, os radiologistas que trabalham em serviços do SUS interpretando mamografias emitem os laudos eletronicamente, facilitando a coleta e armazenamento de dados.

A Figura 17 ilustra as estratégias e visão geral do INCA no programa de controle do câncer de mama no Brasil.

Figura 17: Mapa Estratégico do Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama



Fonte: INCA, 2015.

Até a presente data, não encontramos na literatura nacional um trabalho de auditoria de mamografias realizado exclusivamente com dados obtidos pelo SISMAMA, como o presente estudo, cuja instituição de origem do trabalho não seja o próprio INCA, demonstrando o pioneirismo e iniciativa do Serviço de Radiologia do HCPA na busca de ampliar a qualidade e efetividade das Mamografias Digitais realizadas no nosso serviço.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Considerando a importância da mamografia na prática clínica atual, capaz de modificar desfechos de uma das neoplasias mais prevalentes em nosso meio, torna-se imperativo o controle de qualidade dos seus resultados e verificar a sua adequação com normas estabelecidas e reconhecidas por instituições internacionais de pesquisa e normatizações para a boa prática médica na área da imagiologia mamária.

#### **3.1. Questão de Pesquisa**

Avaliando as mamografias digitais realizadas no Serviço de Radiologia do HCPA, qual o grau de confiabilidade da categoria do BI-RADS atribuído pelos radiologistas deste hospital no ano de 2013, considerando as metas internacionais de adequação sugeridas pelo BIRADS?

## 4. OBJETIVOS

- O objetivo geral desta pesquisa foi realizar a auditoria das mamografias realizadas na Unidade de Imagem da Mama do Serviço de Radiologia do HCPA. Foram avaliados todos os exames mamográficos realizados entre 01/janeiro/2013 a 31/dezembro/2013 (Mamografias Digitais).

### 4.1. Objetivos específicos

Calcular o número de verdadeiros positivos;

Calcular o número de verdadeiros negativos;

Calcular o número de falsos positivos;

Calcular o número de falsos negativos;

Calcular o valor preditivo positivo (VPP);

Calcular a taxa de detecção de câncer;

Porcentagem de cânceres mínimos encontrados;

Porcentagem de cânceres invasivos com axila negativa;

Taxa de interpretação anormal (reconvocação para complementação);

Sensibilidade das mamografias realizadas no HCPA;

Especificidade das mamografias realizadas no HCPA;

Comparar os dados obtidos pelo Serviço de Radiologia do HCPA com os padrões estabelecidos como adequados pelo BIRADS.

Comparar os dados obtidos pelo Serviço de Radiologia do HCPA com os dados do "Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC)".

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Scatliff JH, Morris PJ. From roentgen to magnetic resonance imaging: the history of medical imaging. *N C Med J.* 1896;75(2):111–3.
2. Gao XW, Qian Y, Hui R. The state of the art of medical imaging technology: from creation to archive and back. *Open Med Inform J.* 2011;5 Suppl 1:73–85.
3. Egan R. Experience With Mammography in a Tumor Institution. Evaluation of 1000 Studies. *Radiology.* 1960;75:894–900.
4. Joe BN, Sickles EA. the evolution of Breast imaging: Past to Present. *Radiology.* 2014;273(2):S23–44.
5. Warren S. A Roentgenologic Study of the Breast. *Am J Roentgenol.* 1930;24:113–24.
6. Farshid G, Downey P, Pieterse S, Gill PG. Effectiveness of core biopsy for screen-detected breast lesions under 10 mm: implications for surgical management. *ANZ J Surg.* 2015;(accepted article doi: 10.1111/ans.13037):1–7.
7. Glynn CG, Farria DM, Monsees BS, Salcman JT, Wiele KN, Hildebolt CF. Effect of Transition to Digital Mammography on Clinical Outcomes. *Radiology.* 2011;260(3):664–70.
8. Camargo Júnior HSA De, Camargo MMA De, Teixeira SRC, Arruda MDS, Azevedo J. Apresentação de resultados de um serviço de rastreamento mamográfico com ênfase na auditoria epidemiológica. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2009;31(10):508–12.
9. Azevedo AC De, Koch HA, Canella EDO. Auditoria em centro de diagnóstico mamário para detecção precoce de câncer de mama. *Radiol Bras.* 2005;38(6):19–22.
10. Badan GM, Alberto C, Ferreira P, Noronha OA De. Complete internal audit of a mammography service in a reference institution for breast imaging. *Radiol Bras.* 2014;47(2):74–8.
11. Dee KE, Sickles EA. Medical Audit of Diagnostic Mammography Examinations: Comparison with Screening Outcomes Obtained Concurrently. *Am J Roentgenol.* 2001;176:729–33.
12. Febles DG, Estellano F, Simón O. Auditoría diagnóstica en el Centro de Diagnóstico Mamario de la Asociación Española. *Rev Med Urug.* 2009;25:5–

- 13.
13. Geertse TD, Holland R, Timmers JMH, Paap E, Pijnappel RM, Broeders MJM, *et al.* Value of audits in breast cancer screening quality assurance programmes. *Eur Radiol.* 2015;3338–47.
14. Breast Cancer Surveillance Consortium BCSC [Internet]. 2015. Available from: [www.breastscreening.cancer.gov](http://www.breastscreening.cancer.gov)
15. Kestelman, Fabiola; Souza, Gustavo; Thuller, Luiz Claudio; Martins, Gabriela; Freitas, Vivianne; Canella E. Breast Imaging Reporting and Data System - BIRADS: Valor Preditivo Positivo das Categorias 3, 4 e 5. Revisão Sistemática da Literatura. *Radiol Bras.* 2007;40 (3):173–7.
16. INCA Instituto Nacional do Câncer. Estimativa da Incidência de Mortalidade por Câncer no Brasil. 2015.
17. Globocan WHO International Agency for Reseach on Cancer [Internet]. 2015. Available from: <http://www.iarc.fr/>
18. Kopans D. Diagnóstico Por Imagem da Mama. 3 edição. Koogan G, editor. Guanabara Koogan; 2008. 1061 p.
19. Bleyer A, Baines C, Miller AB. Impact of Screening Mammography on Breast Cancer Mortality. *Int J Cancer.* 2015;accepted a:doi: 10.002/ijc.29925.
20. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, *et al.* Benefits and Harms of Breast Cancer Screening. *Jama.* 2015;314(15):1615.
21. National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets Female Breast Cancer. 2015.
22. Putti TC, Abd El-Rehim DM, Rakha EA, Paish CE, Lee AH, Pinder SE, *et al.* Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Mod Pathol.* 2005;18:26–35.
23. Duarte DL. A Mama Em Imagens. Guanabara Koogan, editor. Guanabara Koogan; 2006. 327 p.
24. Michail CM, Kalyvas NE, Valais IG, Fudos IP, Fountos GP, Dimitropoulos N, *et al.* Figure of Image Quality and Information Capacity in Digital Mammography. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–10.
25. Thuler L *et al.* Considerações Sobre a Prevenção do Câncer de Mama Feminino. *Rev Bras Cancerol.* 2003;49:227–38.
26. Rothschild J, Lourenco AP, Mainiero MB. Screening mammography recall rate: does practice site matter? *Radiology.* 2013;269(2):348–53.

27. van Landsveld-Verhoeven C, den Heeten GJ, Timmers J, Broeders MJM. Mammographic positioning quality of newly trained versus experienced radiographers in the Dutch breast cancer screening programme. *Eur Radiol*. 2015;25(11):3322–7.
28. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2015. Available from: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)
29. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, *et al*. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol*. 2010 Jan;7(1):18–27.
30. Grajo JR, Barr RG. Strain elastography for prediction of breast cancer tumor grades. *J Ultrasound Med*. 2014;33:129–34.
31. Goddi A, Bonardi M, Alessi S. Breast elastography: A literature review. *J Ultrasound*. 2012;15:192–8.
32. Saunders C, Taylor D, Christobel Saunders C. Expanding the indications for MRI in the diagnosis and treatment of breast cancer: what is best practice? *J Med Radiat Sci*. 2015;62:47–53.
33. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, *et al*. Prospective Multicenter Cohort Study to Refine Management Recommendations for Women at Elevated Familial Risk of Breast Cancer: The EVA Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1450–7.
34. Vallejo Da Silva A, Casali-Da-Rocha JC. Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015? 2015;318:1007–24220.
35. Antoniou A *et al*. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72:117–1130.
36. Ford D E, Stratton M *et al*. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet*. 1998;62:676–89.
37. NIH. National Institutes of Health - National Cancer Institute. 2015.
38. Jochelson M. Contrast-Enhanced Digital Mammography. *Radiol Clin*. 2014;52(3):609–16.

39. Kaplan S. Automated Whole Breast Ultrasound. *Radiol Clin*. 2014;52(3):539–46.
40. D’Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB ME. Breast imaging reporting and data system: ACR BI-RADS—breast imaging atlas 5th Edition. 5th ed. American College of Radiology (ACR); 2013.
41. Sickles E. Periodic Mammographic Follow-up of Probably Benign Lesions: Results in 3,184 Consecutive Cases. *Radiology*. 1991;179(2):463–8.
42. Howard JH, Bland KI. Current management and treatment strategies for breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(1):44–8.
43. Yi, M’Giordano S et. al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:343–51.
44. Tabar LV BCH *et al*. The Swedish Two-County Trial Twenty Years Later: Updated Mortality Results An New Insights From Lon-Term Follow-up. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:625–51.
45. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, *et al*. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk. *Jama*. 2015;314(15):1599.
46. Taylor L, Basro S, Apffelstaedt JP, Baatjes K. Time for a re-evaluation of mammography in the young? Results of an audit of mammography in women younger than 40 in a resource restricted environment. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(1):99–106.
47. Elmore, JG. *et al*. Radiologists Attittudes and Use of Mammography Audit Reports. *Acad Radiol*. 2010;17(6):752–60.
48. Sickles EA. Auditing Your Breast Imaging Practice: An Evidence-Based Approach. *Semin Roentgenol*. 2007;42(4):211–7.
49. American College of Radiology. National Mammography Database (NMD). [Internet]. 2009. Available from: <https://nrdr.acr.org/portal/NMD/Main/page.aspx>
50. Wu Y, Rubin DL, Woods RW, Elezaby M, Burnside ES. Developing a Comprehensive Database Management System. *Cancer Inform*. 2014;13:53–62.
51. Geller BM, Ichikawa L, Miglioretti DL, Eastman D. Web-based mammography audit feedback. *Am J Roentgenol*. 2012;198(6):562–7.

52. RD R et. al. Performance Benchmarks For Screening Mammography. *Radiology*. 2006;241:55–66.
53. Hwang J, Han B, Ko EY, Shin JH, Hahn SY, Nam MY. Screening Ultrasound in Women with Negative Mammography : Outcome Analysis. *Yonsei Med J*. 2015;56(5):1352–8.
54. Berg W a, Mendelson EB. How Should Screening Breast US Be Audited? The Patient Perspective. *Radiology*. 2014;272(2):309–15.

## 6. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

### **Quality Radiological Imaging: Calculating Sensitivity and Specificity in Digital Diagnostic Mammograms.**

#### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To evaluate the quality assurance of the mammography results in a reference institution for breast cancer diagnosis and treatment in southern Brazil, considering the BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) 5th edition recommendations for auditing purposes.

**MATERIAL AND METHODS:** We performed a retrospective cohort observational and cross-sectional study with 4911 patients who underwent at least one mammography throughout the year of 2013 in a regional public hospital, linked to a federal public university in southern Brazil. These patients were followed until 31st December, 2014 to check the performance rates of mammography results in our institution, including true-positives (TP), true-negatives (TN), false-positives (FP), false-negatives (FN), positive predictive values (PPV), sensitivity and specificity with a confidence interval of 95%.

**RESULTS:** The study has showed high quality assurance on digital diagnostic mammographic results, especially regarding sensitivity (90,21%) and specificity (98,97%). The overall positive predictive value (PPV) was estimated in 65,3%. The abnormal interpretation rate (recall rate) was 12,26% and the likelihood ratio of diagnostic mammograms obtained was 86,68%.

**CONCLUSIONS:** We concluded that our digital diagnostic mammography results were appropriate and similar to values proposed by the BIRADS. Also, the study provided self-reflection and insights on our radiological practice, which is essential to the improvement and more effective collaboration process between all the professionals involved with breast cancer diagnosis and treatment. These results may incentivize other institutions to achieve high quality performance rates in mammography results, despite possible infrastructure and facilities limitations when comparing to developed countries.

**KEYWORDS:** Mammography auditing; mammography, breast cancer; quality assurance; quality imaging; quality radiological imaging.

## INTRODUCTION

The main goal of breast cancer screening is trying to reduce mortality rates by early detection and proper treatment (1–6). A great effort has been made in the last years by the international scientific community, and especially in the Radiology field, in order to achieve this goal (7–9). Recently, a systematic review showed a decrease in at least 20% of mortality rate due to the use of mammography on breast cancer screening (10). But still there are uncertainties about the magnitude of overdiagnosis associated with different possible screening strategies (10). The principal imaging modality in Breast Cancer screening is known to be mammography (11,12).

As a way of standardizing the process of reporting mammograms and also with the aim to facilitate data collection, the American College of Radiology (ACR) created the lexicon published in the atlas “Breast Imaging Reporting and Data System – BIRADS”, which is used all over the world as a single and united language in the Breast Imaging radiology subspecialty (12) and provides a guide to mammography audits and performance measures (13).

Mammography auditing is known to play a relevant role when talking about the quality of breast imaging, whether regarding to radiologist interpretation or quality of the images taken (1,14,6). Most of developed countries, like USA, have federal standardization for evaluating personal radiologist performance and also imaging centers performance rates (9,15,16).

However, in Brazil there is no legally standardization for periodic evaluations like USA, as is required by “Food and Drug Administration – FDA” (12), and so most of the Brazilian imaging centers don’t perform an internal audit in order to check their rates with BIRADS recommendations. Even though, there is a Brazilian government task force trying to solve this problem, by creating a national standardized program, called “SISMAMA” (since 2009), in a way to help institutions and hospitals spread in

all over the country to collect more accurate data and facilitate to check performance rates (17).

Therefore, as a way to incentivize a good radiological practice in our service (either individually and as a group of radiologists) and to evaluate if our practice is in accordance with international performance standards, we performed a retrospective cohort observational and cross-sectional study within all mammography results in the year of 2013 in our hospital, which is a regional public hospital, linked to a federal public university in southern Brazil. The patients who undertook at least one mammography in the year of 2013 were followed until 31st December, 2014 in order to check further investigations like biopsies, surgical procedures and complementary ultrasound results that might have been taken. Our study design has been created based on the last BIRADS Atlas 5th edition requirements and suggestions in order to perform a proper mammography auditing.

## MATERIAL AND METHODS

We present a retrospective cohort observational and cross-sectional study, with all the BIRADS mammography results undertaken between January 1st, 2013 until December 31st, 2013 in a regional reference public hospital which were submitted to an internal audit. The BIRADS mammography results were analyzed through a national software, provided by the Brazilian National Cancer Institute ("INCA"), called "SISMAMA", which aims to nationalize all mammography results as a form to congregate more data.

A total of 4911 patients, between the ages 28 to 92 years old, who undertook a mammogram in our hospital in the year of 2013, were selected and submitted to audit based on their mammography results, under approval from our regional and hospital

ethics committee. We considered all these 4911 mammograms as “diagnostic”, because we always have at least one radiologist to evaluate the images before releasing the patient in our service, and also because as we are a reference center for breast imaging in regional public health, most of our patients are previously referred by many regional smaller health centers as symptomatic patients.

After selecting all considered BIRADS positive results (BIRADS 0, 4 and 5), which sum 660 patients, we collected all necessary data in electronic health records of these patients, like age, breast ultrasounds, biopsies, anatomopathologic results and surgery procedures and correlated this results with our mammographic imaging findings and BIRADS results, using all the previous formulas and calculus referred as adequate by the last BIRADS atlas edition for auditing purposes and the software STATA (StataCorp. 2013. Stata: Release 13. Statistical Software) for statistical analysis. We calculated the sensitivity and specificity of our mammography results with a 95% of confidence interval.

All the mammographies which had positive results (classified as BIRADS 0, 4 and 5) were followed to verify further exams, surgical procedures and biopsies performed for one year after the mammogram was taken, until 31st December, 2014. Mammographies classified as BIRADS 1, 2 and 3 were considered negative and all results of BIRADS 6 were also not considered for diagnostic audit purposes, as it is recommended by BIRADS 5th edition.

Several performance measures were calculated based on the number of true-positive (TP), false-positive (FP), true-negative (TN), false-negative (FN) and total mammographic examinations (N) summed over the year of 2013. The performance measures were calculated as follows: Sensitivity =  $TP / (TP + FN)$ ; Specificity =  $TN / (TN+FP)$ ; Positive Predictive Value (PPV) =  $TP / (TP +FP)$ ; Positive Predictive Value

2 (PPV2 or biopsy recommended) =  $TP / (\text{number of diagnostic examinations recommended for tissue diagnosis})$ ; Positive Predictive Value 3 (PPV 3 or biopsy performed) =  $TP / (\text{number of biopsies performed})$  and the Likelihood Ratio =  $\text{Sensitivity} / (1 - \text{Specificity})$ .

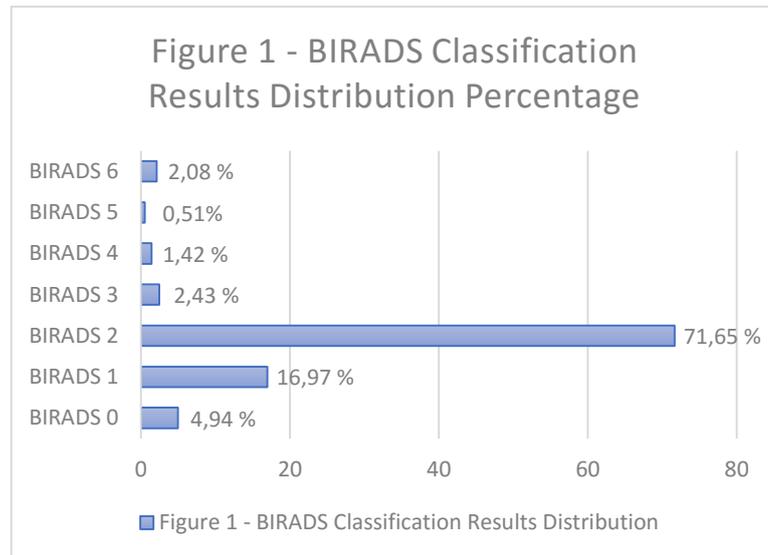
True-positive (TP) is defined as a tissue diagnosis of cancer within 1 year after a positive examination. True-negative (TN) is defined as no known tissue diagnosis of cancer within 1 year of a negative examination. False-negative (FN) is defined as tissue diagnosis of cancer within 1 year of a negative examination. False-positive (FP) is defined as no known tissue diagnosis of cancer within 1 year of a positive examination.

The results included data from four different radiologists (with five to twenty years of experience in breast imaging) and were compared to the values proposed by BIRADS 5th edition recommendations for diagnostic auditing purposes and also with the Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) Benchmarks results, in order to check if the radiological practice was accurate for a breast imaging reference center.

This was a single center study, that has two Digital Mammography Equipments (General Electric), recently acquired by the hospital and five Ultrasound Equipments (Philips and Aloka), that were used to perform all the mammographies and also complementary exams that might have been taken, like ultrasounds and ultrasound guided biopsies to further investigations needed due to mammography results.

## RESULTS AND DISCUSSION

The radiological classification of the 4911 (N) mammographies exams according to BIRADS during the year of 2013 is shown on Figure 1.



The true-positives (TP) were 83 cases, false-positives (FP) were 44, false-negatives (FN) were 9 and true-negative were 4242 cases.

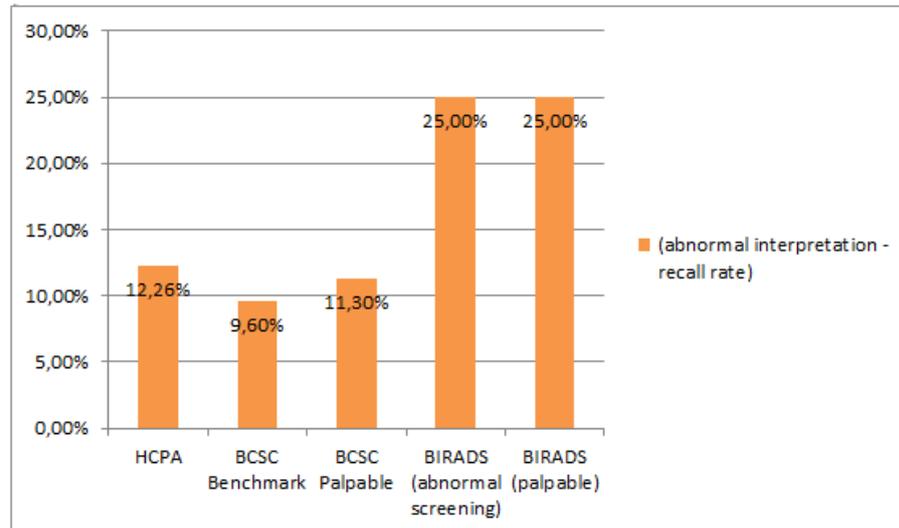
We had a total of 58 losses, whose data records were not available in the hospital electronic system, mainly because these 58 patients (8,7% of our sample of 660 positive mammography results) had private health care systems, which does not allow them to be classified into the hospital public health care electronic system.

No patient had any known direct or prompt adverse event due to the performing of mammogram, besides the minimum radiation expected for the exam.

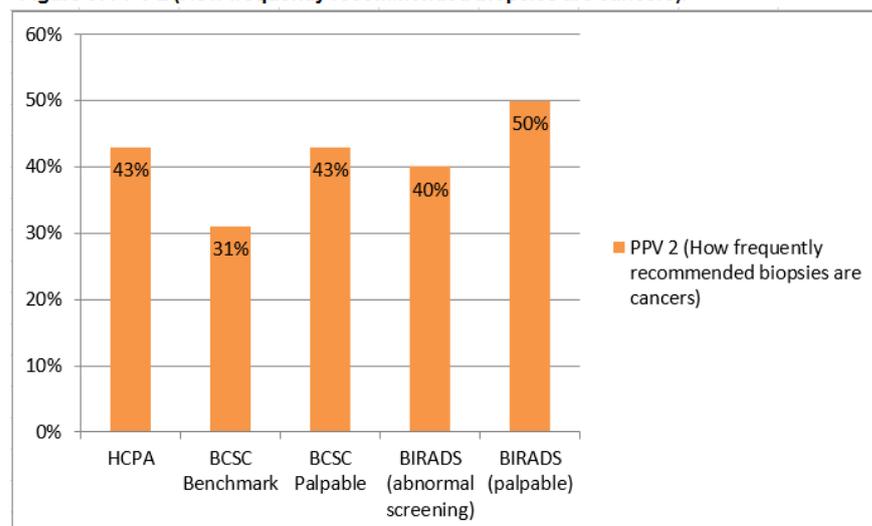
Our cancer detection rate was 19,34%, close to the minimum required for diagnostic mammograms of at least 20% as BIRADS preconizes, but very near the value proposed. This result may be related to skewed distribution of cases mainly due to possible “screening” mammograms inside the total amount of 4911 patients selected

and considered as “diagnostic” in our study. Additionally, it may be secondary to the fact that our nationalized software “SISMAMA” does not have a digital option to separate systematically screening from diagnostic mammograms, thus may resulting in some skewed distribution of the data when considering the cancer detection rate. As a way to avoid further misinterpretations of data using “SISMAMA” software, this study would like to show particularly this negative aspect of this software, which does not allow the radiologist to separate “diagnostic” from “screening” mammograms in a systematic way when performing the mammography digital reports. Even though, the authors decided to consider all mammographies as “diagnostic”, because as a reference center for treating breast cancer, our institution receives most of the symptomatic patients in the region, as well as our mammograms always are previously evaluated by a radiologist before the patient releases the service, thus allowing the authors to make that decision, considering the BIRADS 5th edition recommendations.

The abnormal interpretation rate (or recall rate) was 12,26%, below the BCSC Benchmarks for diagnostic mammograms (13,3%) and into the adequate value requested by BIRADS as 8-25% in abnormal screening or 10-25% in palpable findings, as is shown on Figure 2. There are many reasons for this lower recall rate, besides the prompt review of the images by a breast radiologist immediately after they are taken, allowing to perform additional mammography incidences when the patient is still inside the service. Another reasons might be the experience and practical training of the radiologists team and an adequate proper equipment available.

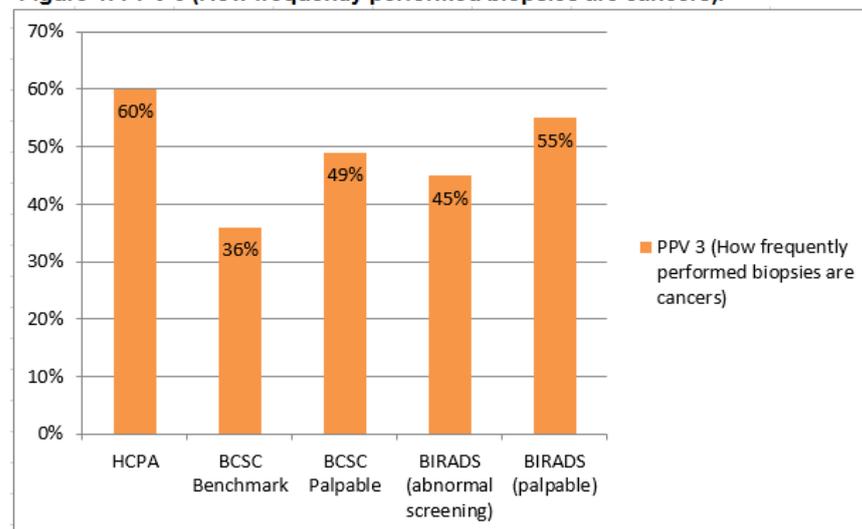
**Figure 2: Abnormal Interpretation / Recall Rate**

Our positive predictive value 2 (recommendation for tissue diagnosis or PPV2) was 43%, which is exactly the same value for BCSC in palpable findings (43%), and above the value of BCSC Benchmarks (31%) and near the value requested by BIRADS in abnormal screening (15-40%) and palpable findings (25-50%), showing that our recommendations for biopsies are accurate. These results are illustrated on Figure 3.

**Figure 3: PPV 2 (How frequently recommended biopsies are cancers).**

Our positive predictive value 3 (biopsy performed or PPV3) was 60%, above the BCSC Benchmarks (36%) and BIRADS in abnormal screening (20-45%) and in palpable findings (30-55%), as is shown on Figure 4. We believe the reason for this high PPV3 is the fact that most of symptomatic patients are referred by previous smaller health care centers to our hospital, which centralize most of the patients who will treat breast cancer using the national public health system. So, we have lots of patients who already had some previous screening before doing a mammography in our hospital. Another reason to consider is the fact that a great amount of the patients is already symptomatic at the time of breast cancer diagnosis in our region. In most of undeveloped countries, like Brazil, it happens a lot. This issue regards the fact that most of the patients don't have social and economic possibilities to perform a mammography earlier, in a previous stage of the disease, that could allow them to discover it in an earlier stage.

**Figure 4: PPV 3 (How frequently performed biopsies are cancers).**

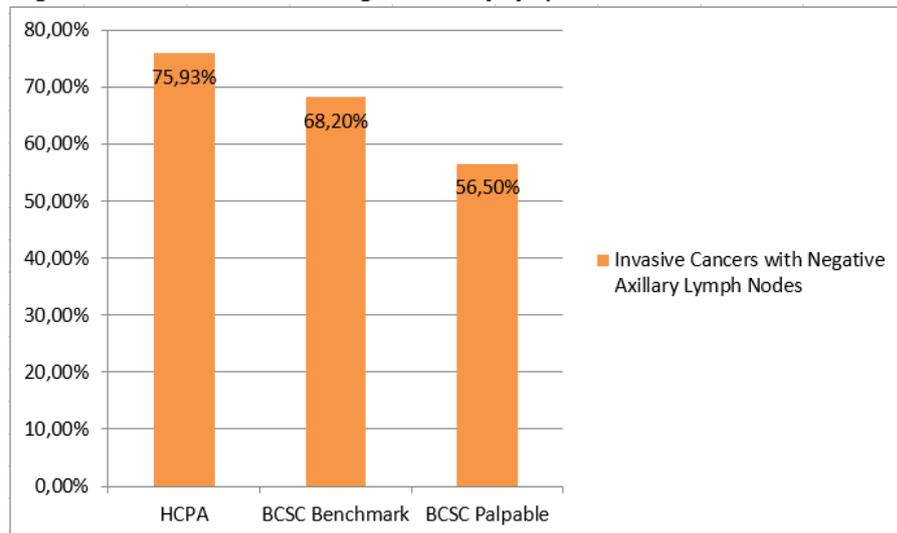


Our rate of negative axillary lymph nodes was of 75,93%, above the BCSC Benchmarks (68,2%) and BCSC in palpable findings (56,5%), as is shown on Figure

5. This is an expressive result, which may contribute to lower morbidity and mortality rates of these patients outcomes.

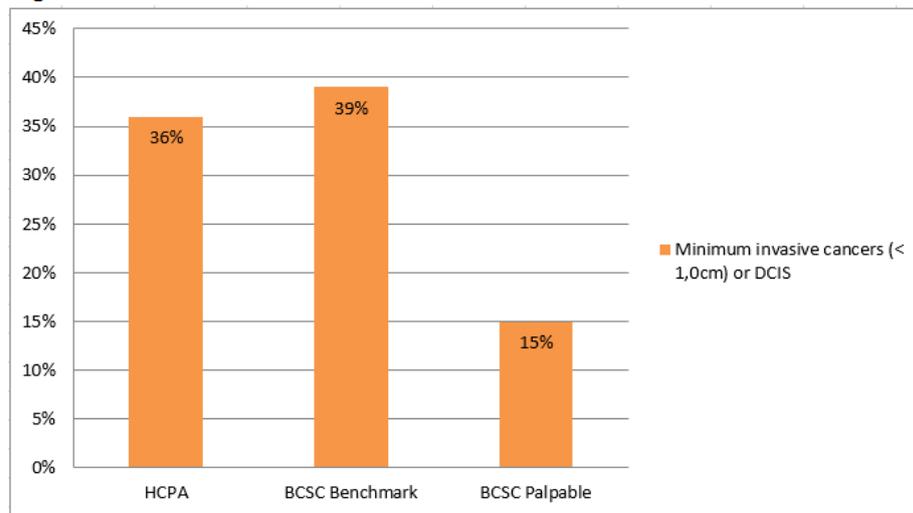
At this point, there is a negative aspect about the results, because mainly this higher percentage of 75,93% of negative axillary lymph nodes may be due to skewed distribution of data, regarding the fact that most of these patients are doing a diagnostic (not screening) mammography. We couldn't find another reason for this skewed data distribution, other than sample recruitment of patients who underwent a mammogram in our institution.

**Figure 5: Invasive Cancers with Negative Axillary Lymph Nodes.**



The minimum cancer rate (invasive cancer with 1,0cm or less or DCIS – Ductal Carcinoma In Situ) was 36%, near the BCSC Benchmarks (39%), as illustrated on Figure 6.

For this rate, BIRADS doesn't determine a fixed number, because it is implicit that the higher it is, the better it will be, either for patients or professionals related to the treatment of these patients.

**Figure 6: Minimum invasive Cancers or DCIS**

The sensibility of our diagnostic mammograms in 2013 was 90,21%, above the BIRADS recommendation for abnormal screening (80% or higher) and palpable findings (85% or higher), and also above BCSC Benchmarks (83,1%) and BCSC in palpable findings (87,8%).

The specificity of our diagnostic mammograms in 2013 was 98,97%, above the BIRADS recommendation for abnormal screening (80-95%) and palpable findings (83-95%), and also above BCSC Benchmarks (92,2%) and BCSC in palpable findings (93,2%).

The positive predictive value (PPV) was estimated in 65,3% (or 0,653), with a confidence interval estimated in 95% (between 0,56 to 0,73).

The likelihood ratio obtained was 86,68%, indicating the value of our digital diagnostic mammograms for increasing certainty about a positive diagnosis.

## CONCLUSIONS

As is shown on the results, our performance rates, sensitivity and specificity regarding mammography results are really close to the values proposed by BIRADS as a good radiological practice, congregating the values of our institution to the international aim of reducing mortality and morbidity rates related to Breast Cancer.

This study has a higher internal than external validity, especially regarding mammography results performance rates, including sensitivity and specificity, but anyway it can help to encourage good practice in all over the world, even with adequate, but poorer general infrastructure conditions when compared to the available facilities in reference institutions in developed countries.

As a limitation of this study, the comparison between our rates and the BCSC rates regarding “minimum invasive cancers or DCIS” and “invasive cancers with negative axillary lymph nodes” could not be done using proper statistical additional analysis (like Mann-Whitney or Wilcoxon Rank-Sum), besides the statistical analysis recommended by BIRADS for auditing purposes, mainly because we didn't have access to BCSC data and also because their sample size (almost 2.000.000 mammograms only during the period of 2004 to 2008) has an expressive difference from our sample size (4.911 mammograms during the year of 2013). This expressive difference between the sample sizes compared could lead us to false results. Anyway, if we consider a confidence interval of 95%, our sample size should be accurate to compare our proportions and BCSC proportions, but we could not calculate a specific p-value for these comparisons between proportions.

Our secondary goal by doing the study was also to incentivize other institutions which also have some facilities limitations to be curious and try to look for their overall performance and self-evaluation (either individually or as a teamwork), trying to

perform a feedback to the team of radiologists involved, as well as provide moments of self-reflection and insights in recall behavior on mammograms. By doing so, other institutions also may increase their internal collaboration process towards the patients' needs.

Also we had more understanding about how we may achieve higher scores and solve some problems concerning data collection. As a team, we will suggest to the proper government institutions, like "INCA" in Brazil, some important details that could be added to the software "SISMAMA" considering Mammography electronical reports, in order to congregate some valuable (but still missing) data information that could be easily taken with few modifications to this nationalized software. And to conclude, we can say that knowing the teamwork performance is essential to point different ways of improvement and raise our radiological practice scores.

## REFERENCES

1. Geertse TD, Holland R, Timmers JMH, Paap E, Pijnappel RM, Broeders MJM, *et al.* Value of audits in breast cancer screening quality assurance programmes. *Eur Radiol.* 2015;3338–47.
2. Howard JH, Bland KI. Current management and treatment strategies for breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(1):44–8.
3. Kopans D. *Diagnóstico Por Imagem da Mama.* 3 edição. Koogan G, editor. Guanabara Koogan; 2008. 1061 p.
4. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, *et al.* Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol.* 2010 Jan;7(1):18–27.
5. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, *et al.* Breast Cancer Screening for Women at Average Risk. *Jama.* 2015;314(15):1599.
6. Elmore, JG. *et al.* Radiologists Attitudes and Use of Mammography Audit Reports. *Acad Radiol.* 2010;17(6):752–60.
7. van Landsveld-Verhoeven C, den Heeten GJ, Timmers J, Broeders MJM. Mammographic positioning quality of newly trained versus experienced radiographers in the Dutch breast cancer screening programme. *Eur Radiol.* 2015;25(11):3322–7.
8. Vernacchia FS, Pena ZG. Digital mammography: Its impact on recall rates and cancer detection rates in a small community-based radiology practice. *Am J Roentgenol.* 2009;193(2):582–5.
9. Sickles EA. Auditing Your Breast Imaging Practice: An Evidence-Based Approach. *Semin Roentgenol.* 2007;42(4):211–7.
10. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, *et al.* Benefits and Harms of Breast Cancer Screening. *Jama.* 2015;314(15):1615.
11. Duarte DL. *A Mama Em Imagens.* Guanabara Koogan, editor. Guanabara Koogan; 2006. 327 p.
12. D’Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB ME. Breast imaging reporting and data system: ACR BI-RADS—breast imaging atlas 5th Edition. 5th ed. American

- College of Radiology (ACR); 2013.
13. Wu Y, Rubin DL, Woods RW, Elezaby M, Burnside ES. Developing a Comprehensive Database Management System. *Cancer Inform.* 2014;13:53–62.
  14. Geller BM, Ichikawa L, Miglioretti DL, Eastman D. Web-based mammography audit feedback. *Am J Roentgenol.* 2012;198(6):562–7.
  15. Dee KE, Sickles EA. Medical Audit of Diagnostic Mammography Examinations: Comparison with Screening Outcomes Obtained Concurrently. *Am J Roentgenol.* 2001;176:729–33.
  16. Tabar LV BCH *et al.* The Swedish Two-County Trial Twenty Years Later: Updated Mortality Results An New Insights From Lon-Term Follow-up. *Radiol Clin North Am.* 2000;38:625–51.
  17. INCA Instituto Nacional do Câncer. Estimativa da Incidência de Mortalidade por Câncer no Brasil. 2015.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo evidenciou a importância da realização de uma auditoria das mamografias realizadas no Serviço de Radiologia do HCPA, bem como a conformidade do desempenho da equipe de radiologistas do hospital com os padrões internacionalmente exigidos como referência de boa prática médica.

As perspectivas futuras são imensas, considerando as possibilidades de maior contato com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) para avaliações e questionamentos acerca do software SISMAMA, como forma de melhoramentos e sugestões na coleta de dados futuramente.

Também o estreitamento dos contatos internamente no próprio HCPA entre os serviços envolvidos no diagnóstico e tratamento do câncer de mama para que as pacientes possam dispor, cada vez mais, de uma melhor assistência e eficiência em seus atendimentos.

Por fim, com relação à Imaginologia Mamária, a tendência que se pode esperar é que, mesmo recebendo muitas críticas quanto à efetividade do rastreamento do câncer de mama no impacto das taxas de mortalidade e morbidade, os métodos de imagem para avaliação mamária demonstram cada vez mais a sua importância no auxílio do diagnóstico, tratamento, follow-up de pacientes já tratadas e como orientação para melhor planejamento cirúrgico quando necessário, dentre outras implicações. Além disso, há que se lembrar que a mamografia por si só talvez seja o exame de imagem mais largamente e amplamente estudado e re-estudado, questionado e constantemente renovado, o que a torna um exame cada vez mais confiável, especialmente em se tratando de serviços de radiologia com médicos treinados e experientes.

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1: STARD checklist for reporting of studies of diagnostic accuracy

(version January 2003)

Section and Topic	Item #		On page #
TITLE/ABSTRACT/ KEYWORDS	1	Identify the article as a study of diagnostic accuracy (recommend MeSH heading 'sensitivity and specificity').	54
INTRODUCTION	2	State the research questions or study aims, such as estimating diagnostic accuracy or comparing accuracy between tests or across participant groups.	55
<b>METHODS</b>			
<i>Participants</i>	3	The study population: The inclusion and exclusion criteria, setting and locations where data were collected.	56
	4	Participant recruitment: Was recruitment based on presenting symptoms, results from previous tests, or the fact that the participants had received the index tests or the reference standard?	56
	5	Participant sampling: Was the study population a consecutive series of participants defined by the selection criteria in item 3 and 4? If not, specify how participants were further selected.	56
	6	Data collection: Was data collection planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)?	56
<i>Test methods</i>	7	The reference standard and its rationale.	57
	8	Technical specifications of material and methods involved including how and when measurements were taken, and/or cite references for index tests and reference standard.	57
	9	Definition of and rationale for the units, cut-offs and/or categories of the results of the index tests and the reference standard.	57
	10	The number, training and expertise of the persons executing and reading the index tests and the reference standard.	57
	11	Whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test and describe any other clinical information available to the readers.	57
<i>Statistical methods</i>	12	Methods for calculating or comparing measures of diagnostic accuracy, and the statistical methods used to quantify uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	57
	13	Methods for calculating test reproducibility, if done.	57
<b>RESULTS</b>			
<i>Participants</i>	14	When study was performed, including beginning and end dates of recruitment.	58
	15	Clinical and demographic characteristics of the study population (at least information on age, gender, spectrum of presenting symptoms).	56, 58
	16	The number of participants satisfying the criteria for inclusion who did or did not undergo the index tests and/or the reference standard; describe why participants failed to undergo either test (a flow diagram is strongly recommended).	58
<i>Test results</i>	17	Time-interval between the index tests and the reference standard, and any treatment administered in between.	58
	18	Distribution of severity of disease (define criteria) in those with the target condition; other diagnoses in participants without the target condition.	58
	19	A cross tabulation of the results of the index tests (including indeterminate and missing results) by the results of the reference standard; for continuous results, the distribution of the test results by the results of the reference standard.	58-62
	20	Any adverse events from performing the index tests or the reference standard.	58
<i>Estimates</i>	21	Estimates of diagnostic accuracy and measures of statistical uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	62
	22	How indeterminate results, missing data and outliers of the index tests were handled.	58,63
	23	Estimates of variability of diagnostic accuracy between subgroups of participants, readers or centers, if done.	58-62
	24	Estimates of test reproducibility, if done.	63
DISCUSSION	25	Discuss the clinical applicability of the study findings.	58-64