

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas**

**DESEMPENHO DA CLASSIFICAÇÃO ECOGRAFICA BI-RADS  
NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA**

**ALUNO**

**Miguel Ângelo Spinelli Varella**

**ORIENTADOR**

**Professor Luis Fernando Moreira, MD**

**TESE DE DOUTORADO**

**2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas**

**DESEMPENHO DA CLASSIFICAÇÃO ECOGRAFICA BI-RADS  
NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA**

**ALUNO**

**Miguel Ângelo Spinelli Varella**

**ORIENTADOR**

**Professor Luis Fernando Moreira, MD**

**TESE DE DOUTORADO**

**2015**

V293dVarella, Miguel Ângelo Spinelli  
Desempenho da classificação ecografia BI-RADS no diagnóstico do câncer de mama/ Miguel  
Ângelo Spinelli Varella. – Porto Alegre, 2015.  
84 f.

Orientador: Luis Fernando Moreira,MD

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade  
de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas. Porto Alegre,  
2015.

1. Oncologia Mamária. 2. Ecografia Mamária. 3. Câncer de Mama – Diagnóstico.  
I. Moreira, Luis Fernando, orient. II. Título.

CDU 618.19-006.6:616-073.75(043)

Dedico este trabalho de aprendizado, crescimento profissional e pessoal aos meus pais Lauro Varella e Maria Spinelli Varella “*in memoriam*”, pois em momentos de dificuldades pude senti-los através dos princípios que me ensinaram ou através da energia positiva que pude receber durante todo este período.

## AGRADECIMENTOS

- Às pacientes com câncer de mama do Hospital Femina que em cada consulta e procedimento cirúrgico nos tornam mais preparados para enfrentar esta neoplasia. Mas acima de tudo através deste contato diário nos tornam mais humanos e mais fortes.
- À minha esposa Ivana e filhas Alethea e Lívia, por terem entrado em minha vida e através deste convívio fraterno e afetivo me ensinam a viver intensamente cada dia de nossas vidas.
- A minha terapeuta, colega e amiga Telma Ripoll Becker, autora da reengenharia deste e de tantos outros momentos de minha vida, pela competência em me fazer ver os pontos positivos do crescimento pessoal e profissional nesta longa trajetória de nossas vidas.
- Ao meu orientador Professor Luis Fernando Moreira pela forma tranquila que me transmitiu tamanho conhecimento científico e experiência, mas acima de tudo por me estimular a procurar soluções para os diversos problemas na condução e execução de um projeto de pesquisa até o final.
- Ao Professor James Freitas Fleck pelo apoio e transmissão de conhecimentos constantemente.

- À bibliotecária da FAMED/UFRGS Verônica da Silva Ezequiel pela competência e dedicação nas várias consultorias para o uso da ferramenta de inclusão de bibliografias *End note*. Agradeço também a ajuda fundamental da bibliotecária Izabel Merlo do GHC/MS pelo auxílio importante na localização das mais difíceis bibliografias pesquisadas.
- Aos ecografistas Dr. Jackson Teixeira da Cruz e Dr. João Batista Andreola, colegas do Hospital Femina e consultores incansáveis durante todo o tempo.
- À Universidade Federal do Rio Grande do Sul por me proporcionar a quarta oportunidade de crescimento profissional. Primeiro as residências médicas em Cirurgia Geral e em Ginecologia/Obstetrícia. Depois o Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas e agora me possibilitou a realização deste Doutorado.

## SUMÁRIO

ABREVIATURAS .....	8
INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA .....	10
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	13
REFERÊNCIAS DA FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	36
HIPÓTESES .....	43
OBJETIVOS .....	44
ARTIGO EM PORTUGUÊS .....	45
ARTIGO EM INGLÊS .....	63
ANEXOS .....	82

## **ABREVIATURAS**

*ACR: American College of Radiology*

*ACRIN: American College of Radiology Imaging Network*

*BCSC: Breast Cancer Surveillance Consortium*

BF: Biópsia de Fragmento

*BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System*

BVA: Biópsia Vácuo Assistida

3D: Três Dimensões

*FDA: Food and Drug Administration*

Globocan: Projeto da OMS responsável pela incidência, prevalência e mortalidade dos principais tipos de cânceres em 184 países.

Her2neu: proto-oncogen(marcador tumoral)

IHQ: Imunohistoquímica

Ki67: marcador tumoral proliferativo

kPa: Kilo Pascals

MD: Mamografia Digital

MDTS: Mamografia Digital com Tomosíntese

MMG: Mamografia

m/s: metros/segundos

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAAF: Punção Aspirativa com Agulha Fina

P53: gen supressor (marcador tumoral)

RE: Receptor de Estrogênio

RNM: Ressonância Nuclear Magnética



*ROC: Receiver Operating Characteristics*

RP: Receptor de Progesterona

VPN: Valor Preditivo Negativo

VPP: Valor Preditivo Positivo

## INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O câncer de mama tem sido motivo de constante preocupação e considerado um importante problema de saúde pública mundial. O número de casos crescentes a cada ano associado aos investimentos financeiros necessários para equacionar as questões ligadas ao seu diagnóstico e tratamento vem preocupando há mais de sessenta anos pesquisadores e gestores da área da saúde.

Cerca de 1,67 milhões de casos novos dessa neoplasia foram esperados para o ano de 2012, em todo o mundo, o que representa 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados nas mulheres. Suas taxas de incidência variam entre as diferentes regiões do mundo, com as maiores taxas em 2012 na Europa Ocidental (96/100 mil) e as menores taxas na África Central e na Ásia Oriental (27/100 mil). Em 2014 foram esperados 57.120 casos novos de câncer de mama no Brasil, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (71,18/100 mil), Sul (70,98/ 100 mil), Centro-Oeste (51,30/100 mil) e Nordeste (36,74/100 mil). Na região Norte é o segundo tumor feminino mais frequente (21,29/100 mil). Na cidade de Porto Alegre temos incidência que pode ser comparada aos países com taxas mais altas do mundo, com (87,72 casos/100mil) (1).

O câncer de mama quando diagnosticado e tratado precocemente pode ser considerado uma doença de bom prognóstico. Suas taxas de mortalidade continuam elevadas no Brasil muito provavelmente porque a doença ainda é

diagnosticada em estágios avançados. A sobrevida em países desenvolvidos como a Inglaterra é de 77% em dez anos (1).

Em 2015 mais do que 231.000 mulheres nos EUA serão diagnosticadas com câncer de mama e aproximadamente 40.000 morrerão desta neoplasia (2).

Como em outros países desenvolvidos, na Austrália vem ocorrendo um aumento da incidência e diminuição da mortalidade por câncer de mama. Em 2014 esta neoplasia foi a de maior incidência na população feminina australiana, com 15.270 casos e sendo o segundo tipo de câncer mais frequente em mortalidade, perdendo apenas para câncer de pulmão (3).

A Índia, segundo dados do Globocan (OMS) 2012, teve 70.218 mortes por câncer de mama, sendo considerado o país com o maior número de mortes por esta neoplasia no mundo (4).

No rastreamento do câncer de mama o exame de escolha permanece sendo a mamografia. Porém, com o progresso tecnológico dos aparelhos ecográficos o potencial diagnóstico atualmente é mais completo.

Embora haja quase consenso ser a mamografia o melhor exame para o rastreamento do câncer de mama em pacientes assintomáticas, cada vez mais a ecografia vem ganhando espaço. Com isto ela vem deixando de ser usada apenas para confirmação de doenças benignas em pacientes jovens e está tendo um papel cada vez maior na diferenciação das lesões benignas e malignas. Além disso, vem sendo fundamental na orientação de biópsias das lesões mamárias suspeitas, pela sua praticidade e menor custo. Na diferenciação ultrassonográfica das lesões benignas e malignas foi proposto pelo *American College of Radiology (ACR)* em 2003 a classificação de BI-

RADS que trouxe uniformidade de interpretação de resultados e manejo adequado das lesões.

Mas mesmo com a melhora tecnológica dos equipamentos ecográficos e com a maior experiência adquirida pelos examinadores ainda permanece como questão de pesquisa a categoria do BI-RADS ecográfico 4 (a, b e c) pois, utiliza critérios diagnósticos bem detalhados mas muitas vezes subjetivos e difíceis de classificar.

Na tentativa de aperfeiçoar o diagnóstico ecográfico das lesões mamárias, principalmente na sua diferenciação entre lesões benignas e malignas, além da ressonância nuclear magnética, novas tecnologias vem sendo estudadas e parecem ser promissoras para melhorar a acurácia diagnóstica. Algumas delas são a sonoelastografia (5) e a mamografia digital com tomosíntese (6).

Motivados pelo questionamento de alguns autores (7, 8) em relação às dificuldades de definições claras de critérios ecográficos para enquadrar as lesões suspeitas de malignidade nas subdivisões BI-RADS 4a, 4b e 4c, foi desenvolvido um estudo transversal com delineamento de estudos sobre testes médicos, usando como padrão ouro o resultado do exame anatomopatológico da biópsia orientada pela ecografia. Mediante o cálculo da sensibilidade, especificidade e curva ROC procuramos definir a acurácia da classificação ecográfica de BI-RADS em fazer diagnósticos dos casos de câncer de mama em nosso hospital.

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os testes diagnósticos usados no rastreamento de um fator de risco, no diagnóstico de uma doença e na estimativa do prognóstico de um paciente, são um aspecto importante da pesquisa clínica. A maioria dos delineamentos para o estudo de testes médicos lembra os delineamentos observacionais, como os estudos transversais, de corte e de caso-controle. A diferença mais importante é que a meta da maioria dos estudos observacionais é identificar associações estatisticamente significativas que representam relações causais. Por sua vez, em estudos sobre testes diagnósticos, não basta demonstrar que um resultado de teste tem uma associação estatisticamente significativa com uma determinada condição para determinar que ele é clinicamente útil, e, além disso, nestes casos, a causalidade geralmente é irrelevante. Portanto, as razões de chances e os valores  $P$  têm valores secundários nesses estudos, que focam em parâmetros descritivos, como sensibilidade, especificidade e razões de verossimilhança, juntamente com seus intervalos de confiança. Para um teste ser considerado útil, ele deve sobreviver a uma série de quesitos rigorosos que avaliam sua reprodutibilidade, acurácia e factibilidade, e o que é mais importante, seus efeitos nas decisões clínicas e nos desfechos. Ao se estudar um teste diagnóstico comparando-o com um padrão ouro procuramos definir se ele consegue suspeitar, estabelecer ou afastar o diagnóstico de determinada doença (9).

A ecografia mamária ganhou destaque na propedêutica principalmente após a década de 90 com o desenvolvimento tecnológico dos aparelhos.

Os primeiros avanços foram no desenvolvimento de transdutores lineares com frequências reduzidas e atualmente com sistemas multifrequenciais que melhoram substancialmente a qualidade das imagens.

Os avanços mais recentes são devido às melhorias tecnológicas na área da informática que aprimoraram a definição das imagens e possibilitaram sua manipulação através de processadores modernos e monitores digitais de alta resolução.

Por ser um método sem contra-indicações, relativamente rápido, indolor, sem limitações de idade e não utilizar radiação ionizante ou contraste, a ecografia mamária é uma ferramenta cada vez mais utilizada pelos mastologistas. Frente a tantos benefícios, por vezes ela é erroneamente vista como método substituto da mamografia.

Huang et al. realizaram rastreamento de 3.028 pacientes chinesas maiores de 25 anos através da combinação exame físico, mamografia e ecografia com acompanhamento de 1,3 anos. As modalidades de rastreamento foram analisadas quando aplicadas sozinhas, em paralelo e em série com intervalo de 1 mês entre elas. Foram identificados 33 casos de câncer na população em estudo, sendo 28 casos detectados pela mamografia, 24 casos pela ecografia e 22 casos pelo exame físico. A mais alta sensibilidade (93,9%) foi encontrada pela associação em paralelo da mamografia com a ecografia, porém teve o custo mais alto. Quando usada a ecografia numa primeira fase seguida pela mamografia somente quando indicada teve alta especificidade de 99,4% e sensibilidade de 84,8% e ainda menor custo. Os autores concluíram que levando em consideração a limitação de recursos que acompanham os programas de rastreamento, a realização de ecografia seguida de mamografia

apenas nos casos indicados é uma boa estratégia na detecção de casos de câncer de mama na população de mulheres chinesas (10).

Entre os anos 60 e 90, após a realização de ensaios clínicos randomizados sobre rastreamento mamográfico em populações como Nova York, Suécia, Canadá, Reino Unido e outros, houve clara demonstração da diminuição da mortalidade por câncer de mama. Como consequência, houve uma ampla aceitação mundial na indicação deste exame em mulheres assintomáticas. Nos Estados Unidos da América, entre os anos de 1990 e 2010, houve uma diminuição da mortalidade por câncer de mama de 34% que num primeiro momento foi atribuída ao rastreamento mamográfico. Porém algumas questões permanecem sem respostas e são motivos de controvérsias entre autores como em que idade começar, qual o intervalo adequado entre exames e quando parar o rastreamento. Em artigo recente a Dra Pamela Otto *et al.* da Universidade do Texas atribuem esta diminuição da mortalidade a múltiplos fatores acrescentados à mamografia como a educação das pacientes através de campanhas, a melhora no diagnóstico precoce através do uso da mamografia digital, ressonância nuclear magnética e a disseminação do uso da ecografia para diagnóstico das lesões mamárias. Segundo os autores houve também grandes avanços nos tratamentos adjuvantes como a quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia o que poderia também contribuir com a diminuição da mortalidade. Entretanto, concluem recomendando que seja oferecido rastreamento mamográfico anual após os 40 anos para todas as pacientes (11).

Dentro desta avaliação de rastreamento mamográfico existem questionamentos sobre sua verdadeira validade, pois Jorgensen *et*

*al.* encontraram que um em cada 3 casos diagnosticados em programas de rastreamento são falso-positivos e que as taxas de falso-negativos ficam em torno de 19% (12). Nesta linha, Bleyer *et al.* numa visão também crítica confirmaram em 2012 que 1/3 das pacientes de programas de rastreamento mamográfico têm falso-positivos (13).

O *American College of Radiology (ACR)* classificou a densidade mamária numa escala de 1 a 4. Mamas com até 25% de densidade glandular, grau 1. Com 50% de densidade radiológica glandular e 50% de densidade adiposa, grau 2. De 50 a 75% de densidade glandular, grau 3. E com mais de 75% de densidade glandular grau 4. Esta classificação teve o objetivo de alertar para a diminuição da acuidade da mamografia nas categorias de densidade 3 e 4 (14).

A mamografia de rastreamento em pacientes com densidade mamária 4 pode apresentar uma sensibilidade tão baixa quanto 30% (15). Em pacientes com mamas densas e alto risco para câncer de mama tem sido oferecida mamografia digital com composição de imagens ou ainda ressonância nuclear magnética com contraste (RNM), que é o exame mais sensível para detectar as falhas da mamografia. Porém a RNM é cara e tem uma baixa especificidade, aumentando o número de falsos positivos e o número de biópsias desnecessárias.

Em estudo avaliando a utilidade da RNM com uso de contraste complementar ao rastreamento realizado por MMG ou ecografia em pacientes classificadas como BI-RADS 4, Strobel *et al.* acompanharam 353 lesões. Destas, em 66 casos (18%) a RNM confirmou o diagnóstico de câncer e em



287(81,3%) foram diagnosticadas doenças benignas, portanto falso- positivos (16).

Embora ultimamente a RNM com uso de contraste venha sendo indicada para avaliação pré-operatória da extensão da lesão e acompanhamento de resposta ao tratamento com quimioterapia neoadjuvante, parece que sua principal indicação é como complementar a MMG no rastreamento de pacientes de alto risco com densidade mamária aumentada (17).

Como alternativa com menor custo, Berg *et al.* propuseram o uso de ecografia complementar a mamografia em pacientes com mamas densas. Defendem ainda que a ecografia poderia ser realizada por técnicos não médicos bem treinados, com a devida gravação de imagens e revisão por médicos nos casos necessários. Após analisar vários estudos que compararam resultados de exames realizados por técnicos com os realizados por médicos, encontraram VPP, VPN e índice kappa similares nos dois grupos (18).

O rastreamento ecográfico tradicional realizado por médico treinado tem duração média de 17 minutos no primeiro ano de treinamento e 13 minutos no terceiro ano (19). Como alternativa de menor custo vem sendo estudada a aplicação de rastreamento ecográfico automatizado em 3D com composição de imagens e realizado por técnicos. As imagens geradas são analisadas posteriormente por um ou mais ecografistas definindo a melhor conduta (20).

Baseados nas informações, evidências e controvérsias cabe a classe médica estabelecer o uso adequado dos recursos diagnósticos disponíveis para avaliação mamária. Mesmo com o progresso e a sofisticação da ecografia mamária, até hoje não se produziram evidências suficientes que embasem o

seu uso como exame único no rastreamento do câncer de mama. Porém, cada vez mais a ecografia não se restringe apenas à complementação mamográfica. Por obter imagens de alta qualidade e em tempo real, a monitoração de procedimentos como biópsias de lesões mamárias visíveis ecograficamente é uma de suas principais indicações (21).

Com o desenvolvimento de sistemas pouco invasivos de biópsias de mama a acurácia no diagnóstico das lesões tem sido grandemente melhorada. Estes procedimentos orientados pela ecografia têm sido reconhecidos como seguros sendo uma alternativa menos agressiva e menos custosa em relação à cirurgia aberta para o estabelecimento do diagnóstico (22).

Os principais tipos de procedimentos diagnósticos orientados por ecografia são:

**1 - Punção aspirativa com agulha fina (PAAF) :** análise do material aspirado por citologia.

**2 - Biópsia de fragmento (BF):** A BF com agulha de calibre 14 com retirada de fragmento de 2,2 cm tem sido considerada o mais adequado tipo de amostragem histológica com menor custo

**3 -Biópsia vácuo assistida (BVA):** Geralmente é usada para lesões pequenas, onde objetiva a retirada de toda a lesão. São usadas agulhas mais calibrosas, tipo 11, 9 ou 8. A agulha é conectada a um sistema que aspira o fragmento incisado, proporcionado um ótimo espécime para a análise histológica. Porém, tem um custo mais elevado e está associada a um maior número de complicações.

**4 - Marcação pré-operatória com fio metálico das lesões impalpáveis:** quando a lesão é visível ecograficamente, a ecografia tem sido preferida à

mamografia na marcação pré-operatória das lesões que irão à cirurgia. Além de maior rapidez e facilidade técnica possui menor preço. Na maioria das vezes as microcalcificações não são visualizadas pela ecografia, portanto nesta situação a marcação pré-operatória é feita sob orientação da mamografia (23).

Procurando o ponto de corte ideal do número de fragmentos a serem retirados em uma BF que melhor representassem a histologia da lesão, Sauer *et al.* analisando 962 casos encontraram uma acurácia diagnóstica de 70% quando retirado um fragmento que aumentava para 100% com a retirada de cinco fragmentos (24).

A BF é realizada com anestesia local e geralmente bem tolerada causando pouco desconforto. As complicações associadas ao procedimento são raras e as mais comuns são dor, pequenos hematomas com reabsorção espontânea, mastite e sangramento. Complicações mais severas são mais raras ainda e foram descritas como pneumotórax e fístula artério-venosa (25, 26).

Reconhecendo a necessidade de aumentar a eficácia clínica da ecografia mamária, o Colégio Americano de Radiologia (*American College of Radiology - ACR*) desenvolveu o BI-RADS®. O BI-RADS consiste em um léxico de imagiologia mamária e um sistema de padronizações de laudos. Através da nomenclatura uniforme e das categorias de avaliação, permite uma síntese clara da descrição de achados de imagem, direcionando o radiologista para uma impressão diagnóstica menos intuitiva e mais objetiva e o médico assistente para uma conduta definida, de acordo com o grau de suspeição de malignidade da lesão. A quarta edição do BI-RADS para mamografia foi publicada em 2003 e é associada com a primeira edição do BI-RADS para a

ecografia e ressonância magnética. A última revisão feita pelo *ACR* foi em 2013 e procurou detalhar mais os achados ecográficos principalmente nas subdivisões a, b e c da categoria BI-RADS 4.

### **Classificação de BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*).**

As lesões mamárias são agrupadas em 7 categorias de BI-RADS ecográfico (como na MMG), conforme suas características (27).

- **BI-RADS 0:** achado incompleto ou inconclusivo necessitando de outros exames adicionais de imagem.
- **BI-RADS 1:** exame normal ou sem alterações ecográficas.
- **BI-RADS 2:** achados ecográficos benignos.
- **BI-RADS 3:** inclui as lesões com probabilidade de malignidade muito baixa (menor de 2%);
- **BI-RADS 4:** inclui qualquer nódulo sólido com características que não se encaixam na classificação BI-RADS 3, cistos complexos, lesões intraductais, área de atenuação acústica e áreas sólidas com limites pouco definidos e textura heterogênea. A conduta para estas lesões é biópsia ou punção e correlação patológica. Ainda não há consenso sobre quais lesões devem ser classificadas nas subcategorias. Por dados da literatura e experiência pessoal sugere-se que:
  - **BI-RADS 4a:** nódulos redondos, circunscritos ou levemente indefinidos, com ecos homogêneos no interior e

sem reforço acústico posterior, que geralmente correspondem a cistos na PAAF.

- **BI-RADS 4b:** cistos complexos, com paredes espessadas ou septos espessos, ou componente sólido fixo, ou que é vascularizado ao doppler. Aprobabilidade de malignidade destas lesões é em torno de 23%.
- **BI-RADS 4c:** categoria intermediária à categoria 5. Há chance variável de malignidade entre 24e 95%.
- **BI-RADS 5:** nódulos sólidos com forma irregular e contornos espiculados. Há chance de malignidade maior do que 95%.
- **BI-RADS 6:** Malignidade já confirmada pelo exame anatomopatológico prévio a ecografia.

Em artigo, a doutora Ellen B. Mendelson *et al.* especificaram as principais modificações da revisão ecográfica BI-RADS propostas pelo ACR em 2013 (28).

Foi utilizada uma combinação de critérios para melhor descrição e classificação das lesões, porém mantendo como principais parâmetros a descrição detalhada da forma, margem e orientação das massas ecográficas conforme apresentado a seguir.

**1) Massas:** uma massa ocupa espaço e deve ser vista em duas projeções (estudo ortogonal). Deve-se sempre diferenciá-las dos lóbulos de gordura, das costelas e de outras estruturas anatômicas utilizando duas ou mais técnicas de varredura.

**2) Forma:**

**Oval:** incluindo as macrolobuladas, com até três discretas lobulações .

**Redonda**

**Irregular:** quando não é redonda nem oval.

### 3) Orientação:

**Paralelo à pele**

**Não paralelo à pele:** esta é uma propriedade única da ecografia e é definida com referência a linha da pele. Então, paralela quer dizer mais larga do que alta e não paralela quer dizer mais alta do que larga. As massas redondas não são enquadradas como paralelas e podem ainda ter orientação oblíqua.

### 4) Margens:

**Circunscritas:** as margens circunscritas são aquelas que apresentam as bordas bem lisas e distintas.

**Não Circunscritas:** dentre as não circunscritas podemos subdividir em: indistintas, microlobuladas, anguladas, ou espiculadas. As margens indistintas são aquelas que não apresentam boa definição, é como se estivessem borradas. As lesões com margens anguladas apresentam ângulos agudos em alguma(s) área(s) da lesão. As lesões microlobuladas apresentam mais de três pequenas lobulações em suas margens. E as espiculadas são aquelas que apresentam linhas projetando-se de dentro da massa.

As lesões com halo ecogênico também são denominadas como não circunscritas na nova edição, sendo o halo definido como a não demarcação

nítida entre a massa e os tecidos circunjacentes. Como exemplos podemos citar os abscessos e alguns cânceres.

**5) Padrão de Ecogenicidade:** deve ser comparado com a gordura, e não com o tecido fibroglandular. Pode ser descrito como:

**Anecóico:** sem ecos internos

**Hiperecóico:** homogeneamente hiperecóico, pode ter aspecto igual ao tecido fibroglandular.

**Hipoecóico:** lesão mais escura que a gordura, podendo apresentar ecos em seu interior.

**Isoecóico:** tem a mesma ecogenicidade da gordura. No complexo cístico e sólido há combinação do padrão cístico e do sólido com área de halo ecogênico ao redor.

**Misto hiper ou hipoeecóico:** há combinação de padrão hiperecóico e hipo ou isoeecóico, sem componente cístico associado.

**Ausência de fenômeno acústico posterior:** não há presença de qualquer tipo de fenômeno acústico posterior.

**Reforço:** ocorre aumento de ecos posteriores.

**Sombra:** ocorre diminuição de ecos posteriores, excluindo-se as sombras das margens. Somente 60% dos cânceres apresentam sombra.

**Padrão combinado:** apresenta sombra e reforço.

Em relação às calcificações, elas podem não ser visibilizadas, ou podem estar presentes e serem macrocalcificações ou microcalcificações e podem estar dentro da massa ou fora da massa.

**6) Tecidos circunjacentes:** As características associadas terão maior relevância na nova edição devendo ser avaliados: Seus efeitos na massa e ao seu redor.

**Alterações ductais:** calibre anormal ou arborização.

**Alterações de ligamento de Cooper:** espessamento e retrações.

**Edemas:** aumento de ecogenicidade do tecido circunjacente e reticulação.

## **7) Distorção da arquitetura**

**Espessamento cutâneo:** focal ou difuso, sendo considerado >2mm, exceto na área periareolar e nos quadrantes inferiores.

**Retração de pele ou irregularidade:** quando a superfície da pele é côncava ou mal definida, parecendo que está repuxada.

**8) Elasticidade:** qualquer efeito identificável (apesar de ainda não aprovada pelo *FDA*) a nova edição sugere considerar que a elastografia poderia auxiliar na diferenciação entre lesões benignas e malignas, necessitando de descritores para o método.

**9) Avascularização da lesão e de seu entorno:** avascularização representa critério importante na nova edição.

Preocupados em avaliar se o conhecimento dos parâmetros da classificação BI-RADS pode melhorar o desempenho nos diagnósticos ecográficos das lesões da mama, Berg *et al.* do grupo do *American College of Radiology Imaging Network (ACRIN)* desenvolveram o treinamento e avaliações pré e pós treinamento para ecografistas experientes. Foram apresentadas 70 imagens ecográficas, sendo 25 de lesões malignas. Foi então aplicado um questionário em relação a características da imagem, manejo e patologia antes



e depois do treinamento a 35 ecografistas selecionados. O estudo mostrou uma média de sensibilidade diagnóstica no pré-treinamento de 89% e uma especificidade de 62%. Após treinamento a média da sensibilidade foi de 93% e a especificidade foi de 61%. O índice kappa variou de 0.53 antes para 0.59 depois. Embora com uma pequena diferença entre os resultados de antes e depois do treinamento, os autores concluíram que por se tratar de observadores experimentados houve uma excelente interpretação das imagens propostas pela classificação ecográfica BI-RADS (29).

O mesmo grupo de pesquisadores (*ACRIN*) procurando confirmação diagnóstica de benignidade em pacientes que haviam sido classificadas como BI-RADS 3, propuseram estudo prospectivo onde acompanharam 745 pacientes através da biópsia confirmatória ou seguimento com ecografias seriadas até 2 anos. Nas pacientes BI-RADS 3 que foram submetidas a biópsia no momento da ecografia, 0,8% tinham câncer. No grupo acompanhado por ecografias seriadas e submetidas à biópsia somente quando houve alterações, 0,9% tiveram diagnóstico de câncer. Devido as taxas de falsos-negativos serem similares nos 2 grupos estudados, e ainda no grupo acompanhado por ecografia ter havido um acréscimo de apenas 0,1% na taxa de falsos-negativos dos 12 aos 24 meses, os autores concluem que as pacientes com diagnóstico ecográfico de BI-RADS 3 podem ser acompanhadas apenas 1 ano e a biópsia pode ser reservada aos casos de modificação na imagem ecográfica (30).

O uso da PAAF (citologia) tem sido reservado para esvaziamento de lesões císticas e nas lesões sólidas BI-RADS 3 como confirmação da natureza benigna da lesão. Embora defendida por alguns autores (31, 32) por ser um método de menor custo e ter sensibilidade adequada, a PAAF/citologia tem

desvantagens em relação à BF/histologia quanto ao diagnóstico definitivo, devido a porcentagem de exames inconclusivos. Além disso, a BF/histologia é mais adequada nas lesões malignas, onde pode confirmar a natureza invasiva da lesão e proporcionar a realização da pesquisa de fatores prognósticos por IHQ. Acompanhando 712 pacientes que fizeram tanto PAAF quanto BF, Pagni *et al.* da Universidade La Sapienza de Roma encontraram uma grande vantagem da BF sobre a PAAF no estabelecimento do diagnóstico das lesões mamárias biopsiadas por controle ecográfico (33).

Ainda na avaliação da PAAF/citologia para o diagnóstico das lesões mamárias, Nakano *et al.* conduziram estudo onde 248 pacientes com lesões não palpáveis realizaram PAAF e BVA orientadas por ecografia. O resultado da citologia coletada através da PAAF nestas pacientes foi em 53,6% das vezes inconclusivo. Os autores concluem que PAAF somente deve ser considerado quando imagem e citologia indicarem lesão benigna. Ainda chamam a atenção para a porcentagem muito alta de exames inconclusivos e o risco de má prática médica (34).

A Biopsia de fragmento guiada por ecografia tem sido o método preferido para amostragem histológica das lesões de mama quando visíveis por este método. A frequência de discordância entre imagem ecográfica e histologia tem sido reportada como de 1-6% (35).

Tentando definir o papel de cada modalidade de biópsia no diagnóstico do câncer de mama Masood *et al.* realizaram um estudo de custo-efetividade na Universidade da Flórida. Foram revisadas 3.564 biópsias realizadas no Departamento de Patologia de Jacksonville no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2011. Foram analisadas 1.233 PAAF de lesões palpáveis, 299

PAAF orientadas pela ecografia, 1.998 BF orientadas por ecografia e 34 cirurgias abertas. A taxa de detecção de câncer %/custo médio por procedimento em dólares americanos foi: PAAF das lesões palpáveis: 19,5% / \$ 522,64 ; PAAF orientada pela ecografia: 13,7% / \$ 1.340,10 ; BF orientada pela ecografia: 16,6% / \$ 1.871,44 ; e a cirurgia aberta: 2,9% / \$ 957,21 . Os autores concluíram como estratégia em época de contenção de custos que a PAAF deve ser usada na abordagem inicial das paciente com lesões palpáveis da mama por ter tido a maior taxa de detecção de câncer com o menor custo.

Além disso, enfatizam a facilidade técnica do procedimento que poderia ser usado inclusive em atendimento de complexidade primária (31).

Na maioria das vezes o resultado da biópsia de fragmento orientada por ecografia é adequado para tomada de decisões, como nos diagnósticos histopatológicos das lesões benignas e no diagnóstico de câncer. Também na pesquisa por IHQ de fatores preditivos e prognósticos como receptores hormonais de estrogênio e progesterona, proto-oncogen Her2neu, P53 e Ki67.

Em um estudo retrospectivo de 69 pacientes que realizaram BF orientadas pela ecografia e tiveram diagnóstico de câncer, Ricci *et al.* estudaram a concordância entre os resultados de dosagens por IHQ dos fatores prognósticos RE, RP, Her2neu, P53 e Ki67 no anatomopatológico da BF e no anatomopatológico do procedimento cirúrgico. Utilizando o coeficiente de kappa encontraram P53(  $k=1,0$ ), RE( $k=0,89$ ), RP( $k=0,7$ ), Her2neu( $k=0,61$ ) e o ki67( $k=0,74$ ). Os autores concluíram que as dosagens de IHQ realizadas nos espécimes da BF refletem com precisão os marcadores tumorais com exceção do Her2neu onde o coeficiente Kappa foi próximo da concordância moderada (36).

Frente a alguns diagnósticos histológicos obtidos mediante biópsia de fragmento o mais adequado seria a ressecção cirúrgica de toda a lesão para melhor estudo. Os principais são as lesões papilares, hiperplasias atípicas, lesões fibro-epiteliais com hiper celularidade do estroma, lesões mucinosas, adenose esclerosante e cicatriz radial. Quando comparamos estas lesões obtidas por biópsia de fragmento com o exame anatomopatológico da ressecção cirúrgica de toda a lesão alguns casos de lesões pré-malignas e até invasoras são encontrados. Portanto a recomendação nestes casos é sempre após a biópsia de fragmento indicar a ressecção cirúrgica de toda a lesão para a tomada de decisão terapêutica (37).

Em metanálise incluindo 52 estudos perfazendo 7.350 casos de diagnósticos de carcinomas ductais *in situ* realizados por BF orientadas por ecografia, Brennan *et al.* encontraram 1.736 casos de carcinomas invasores no exame anatomopatológico da cirurgia, ou seja um subdiagnóstico de 25,9% dos casos. Estudaram ainda quais variáveis influenciariam nesta perda diagnóstica de carcinomas invasores encontrando o uso de agulha calibre 14 quando comparada a de calibre 11 na BVA, lesões de alto grau, lesões >20mm na imagem, lesões ecográficas BI-RADS 4 ou 5 e lesões palpáveis. Todas elas com significância estatística (38).

Pereira *et al.* observaram sensibilidade de 70% a 82% na detecção de lesões malignas pela ecografia utilizando o BI-RADS. Assim como na literatura, o valor preditivo negativo da categoria BI-RADS 3 foi alto, comprovando que esta categorização é uma ferramenta útil para se evitar uma biópsia desnecessária. A identificação de nódulos provavelmente benignos na ecografia, candidatos a um controle em curto tempo, requer a exclusão de

qualquer sinal de malignidade e a presença de uma associação de critérios de benignidade. Contudo o BI-RADS apresentou baixa especificidade como 55% para o diagnóstico do câncer de mama pela ecografia, em razão do alto número de falso-positivos. O VPP para as categorias BI-RADS 4 e 5 foi inferior a 50%, o que deve estar relacionado tanto à sobreposição de características ecográficas de lesões malignas e benignas na categoria 4, como ao erro de classificação das lesões BI-RADS 3 em BI-RADS 4, favorecendo a realização de biópsias desnecessárias (39).

Jung *et al.* acompanharam 146 pacientes com lesões de 2cm ou mais com diagnóstico ecográfico de BI-RADS 3 e biópsia de fragmento confirmando doença benigna. Destas, 91 pacientes foram submetidas a cirurgia de excisão completa, 35 pacientes submetidas a BVA orientada por ecografia e 20 pacientes acompanhadas por ecografia seriada aos 6, 12 e 24 meses. Das 126 pacientes submetidas a retirada cirúrgica de toda a lesão, 114 tiveram confirmação no exame anatomopatológico de lesões benignas, 10 de tumores *Phyllodes* limítrofes e 2 com tumores *Phyllodes* malignos. Com isto tendo uma confirmação de benignidade no BI-RADS 3 de 91,8% , diagnóstico de lesões borderline em 6,8% e de malignidade em 1,4%. Das 20 pacientes acompanhadas por ecografias seriadas, 13 tiveram crescimento ou modificação da lesão e foram remetidas para histologia, tendo apenas 3 pacientes (23,1%) tido diagnóstico de tumores *Phyllodes* limítrofe ou maligno. Os autores concluem que o diagnóstico ecográfico de BI-RADS 3 associado a biópsia de fragmento teve uma acurácia de 98,6% de afastar malignidade (40).

Outra indicação clássica de realização de ecografia complementar ao rastreamento mamográfico é na categoria BI-RADS 0. A densidade radiológica

aumentada provoca a diminuição da acuidade diagnóstica da mamografia. Zanello *et al.* estudando 241 pacientes com mamografias BI-RADS 0 encontraram 146(60,6%) das pacientes tendo um diagnóstico ecográfico. Destas 146 ecografias diagnósticas, 111 (70,2%) das pacientes foram classificadas como categoria BI-RADS 2 e foram acompanhadas com ecografia por 2 anos sem evidencia de malignidade. Porém 35 (29,8%) das 146 pacientes tiveram ecografias suspeitas BI-RADS 4 e submetidas a biópsia de fragmento. Das 35 pacientes BI-RADS 4, foram confirmados 10 casos de câncer e 25 casos de doença benigna, tendo assim a ecografia tido uma sensibilidade de 100% e especificidade de 89,1%, confirmando a importância da realização da ecografia complementar neste grupo de pacientes (41).

O grupo de pacientes com mamas densas e portadoras de doenças mamárias benignas tem sido tratado com preocupação pela dificuldade de avaliação deste padrão glandular nos exames de imagens. Neste grupo de pacientes Tice *et al.* em estudo de coorte com acompanhamento de 6,9 anos estudaram 1.135.977 pacientes no *Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC)*. O critério de inclusão foi ter pelo menos uma biópsia de mama mostrando diagnóstico benigno. E o de exclusão foi ter diagnóstico prévio de câncer de mama. Das pacientes incluídas 17.908 desenvolveram câncer de mama no período. Usando regressão de Cox encontraram a variável mamas densas com doenças benignas proliferativas fator independente de risco para câncer de mama. Concluíram que as mulheres com mamas densas e lesões benignas proliferativas são consideradas de alto risco para desenvolverem câncer no futuro (2).

Em uma análise retrospectiva de 274 pacientes chinesas que foram levadas à cirurgia por diagnósticos mamográficos e ecográficos de lesões suspeitas, Zhao *et al.* encontraram melhor desempenho da ecografia em relação ao tamanho e localização da lesão quando comparadas a mamografia. Além disso, a ecografia teve uma sensibilidade de 95,9% e uma especificidade de 66,7% e a mamografia uma sensibilidade de 88,5% e especificidade de 57,9%. Os autores concluíram ser a ecografia o melhor exame para avaliação de lesões mamárias nesta população de pacientes chinesas que por características étnicas possuem mamas de alta ou moderada densidade (42).

Estabelecendo comparação entre citologia (PAAF) e histologia (BF) para a confirmação diagnóstica das lesões ecográficas da mama, Tse *et al.* consideraram úteis as duas modalidades diagnósticas tendo ambas adequadas sensibilidade e especificidade, embora a BF tenha vantagem sobre a PAAF na pesquisa do grau do tumor, receptores hormonais e Her2neu nos casos de câncer. Além disso, a PAAF não pode estabelecer se o tumor é invasor. Chama atenção ainda para a limitação de ambos os métodos nos casos de lesões papilares e também das lesões fibro-epiteliais com hiperplasia, onde é difícil diferenciar fibroadenomas de tumores *Phyllodes*. Conclui afirmando a necessidade de tripé diagnóstico da mama: avaliação clínica, imagem e patologia, sendo ela PAAF ou BF (32).

Youk *et al.* analisaram os resultados falso-negativos de 3.724 biópsias de fragmento com agulha calibre 14 orientadas por ecografia que fizeram uma segunda BF até o período de 2 anos. Dos 1.706 BF que tiveram como resultado doença benigna foram encontrados 50 casos de malignidade, numa taxa de falso-negativo da primeira ecografia com BF de 2,5%. Dos 50 casos

falso-negativos para câncer, 41 casos foram encontrados imediatamente por haver discordância entre a imagem e o resultado da BF. Nos nove casos restantes não havia discordância. Os autores concluem enfatizando a importância de analisar não só o resultado da biópsia, mas valorizar a associação dos achados da imagem e do estudo anatomopatológico (8).

A categoria BI-RADS 4 é reservada para os achados ecográficos que não tem a clássica aparência de malignidade, mas são suficientemente suspeitos para justificarem a indicação de biópsia. Com um risco de 3 a 94% torna-se difícil caracterizar claramente as lesões que se enquadrariam em cada uma das sub-categorias a, b e c. Elverici *et al.* estudaram 186 lesões classificadas como BI-RADS 4, sendo 38,7% malignas e 61,2% benignas. O diagnóstico de malignidade encontrado nas categorias 4a, 4b e 4c foi de 19,5%, 41,5% e 74,3%, respectivamente. Os autores também relacionaram como principais achados ecográficos de malignidade a forma irregular (VPP: 66%), margens espiculadas (VPP:80%) e orientação não paralela (VPP: 58,9%). E ainda relacionaram como principais achados de benignidade a forma oval (VPN:77,1%), margens circunscritas (VPN:67,5%), orientação paralela (VPN:70%) e interface abrupta (VPN:67,6%). A conclusão a que chegaram foi de que os achados ecográficos usados na definição das sub-categorias 4a, 4b e 4c não são suficientes para discriminarem lesões malignas de lesões benignas, portanto a biópsia é sempre necessária. As sub-categorias são úteis para estimarem risco, contudo o claro papel delas ainda precisa ser definido (7).

Yoon *et al.* estudando 2.430 pacientes com lesões ecográficas BI-RADS 4 que se submeteram a biópsia encontraram 452( 18,6%) com diagnóstico de



câncer. O VPP para diagnóstico de câncer foi de 7,6% para BI-RADS 4a, 37,8% para 4b, e 81,9% para 4c. Encontraram ainda associações significantes de fatores clínicos como idade e sintomas do nódulo apenas nas categorias 4a e 4b, porém nenhum fator clínico mostrou significância na categoria 4c (43).

Procurando entender melhor quais achados de imagens ecográficas estão mais associados ao câncer, Li *et al.* analisaram retrospectivamente 159 casos de pacientes classificadas como BI-RADS 4c e levadas a BF. Destas, 81 pacientes tiveram diagnóstico histológico de doença benigna e 78 pacientes diagnóstico de câncer de mama. Dois ecografistas fizeram os diagnósticos e um terceiro revisou as imagens. As diferenças foram comparadas por meio do teste qui-quadrado e somente foram confirmados como fatores de risco, com diferença estatisticamente significativa, o achado de sombra acústica posterior e o diagnóstico de tumor *Phyllodes*. Os achados de forma irregular, margens indefinidas, tortuosidade ou penetração ao redor dos vasos sanguíneos e microcalcificações não mostraram diferenças estatísticas em comparação às lesões benignas. Os autores concluíram que a maioria dos achados ecográficos de malignidade não são específicos das lesões malignas (44).

Para comparar o desempenho diagnóstico da ecografia à mamografia digital com tomosíntese, Kim *et al.* recrutaram 332 pacientes que foram rastreadas por mamografia digital. Destas foram diagnosticadas 119 lesões que foram incluídas no estudo e estas pacientes realizaram ecografia e MDCT e biópsia. Os resultados das imagens foram analisados por três radiologistas de forma cegada, onde cada um enquadrava as lesões na classificação de BI-RADS. Entre as 119 lesões descritas na MD 75 foram malignas e 44 benígnas. A análise de resultados mostrou para MDTS e ecografia respectivamente uma

sensibilidade: (97,3% x 98,7%, P=0,5), especificidade: (44,7% x 39,4%, p=0,3) não mostrando significância estatística entre os 2 métodos. Os autores concluíram que a MDTS é similar a ecografia no desempenho para diagnóstico de câncer de mama (6).

Embora o uso da elastografia do tumor não esteja ainda liberada para uso clínico pelo FDA americano, nos últimos anos ela vem sendo muito pesquisada. O princípio é baseado na pouca elasticidade encontrada nas lesões malignas. Ela pode ser medida através da deformação da imagem ocasionada pela compressão sobre o tumor com o transdutor ou calculada pelo próprio aparelho por um mapa colorido codificado num escore de 1 a 3 para lesões benignas e 4 a 5 para lesões malignas. A onda de elasticidade é medida pela propagação da velocidade nas lesões e é expressada em kPa ou m/s em mapa colorido. Sua reprodutibilidade é satisfatória pelas duas técnicas. Balu-Maestro *et al.* consideram a elastografia salvadora para lesões classificadas como BI-RADS 3 e 4, especialmente em lesões 3 e 4a onde o VPP para câncer é baixo (< 10%), pois com seu uso as taxas de biópsias para estas categorias podem diminuir em 30%. Os autores ainda alertam para os falso-positivos com lesões fibróticas e falsos-negativos com tumores colóides e carcinoma ductal *in situ* (45).

Evans *et al.* estudaram 175 pacientes que tiveram diagnóstico ecográfico de lesões mamárias sólidas que realizaram biópsia e dosaram conjuntamente a onda de elastografia. A elastografia teve sensibilidade de 95%, especificidade de 77%, VPP de 88%, VPN de 90% e acurácia de 89%. A classificação de BI-RADS ecográfico teve sensibilidade de 95%, especificidade de 69%, VPP de 84%, VPN de 91% e acurácia de 86%. Quando avaliaram a associação BI-

RADS ecográfico conjuntamente com a elastografia a sensibilidade foi de 100%, especificidade de 61%, VPP 82%, VPN 100% e acurácia 86%. Concluíram que a avaliação conjunta da classificação de BI-RADS e da elastografia do tumor é extremamente sensível para detecção de malignidade (46).

Os dados de literatura revisados confirmam a importância da ecografia como auxiliar no rastreamento mamográfico principalmente em pacientes com mamas densas. Também possui papel importante na orientação de procedimentos como biópsias e marcações pré-operatórias de lesões. A classificação ecográfica BI-RADS proposta pelo ACR inequivocamente proporcionou padronização de laudos e orientação de condutas principalmente para a confirmação das lesões benignas na categoria 3 e das malignas na categoria 5. Porém, persiste a discussão quanto ao fato de realizar biópsias sistematicamente em pacientes BI-RADS 4, o que motivou a realização da presente pesquisa.

## REFERÊNCIAS DA FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. [www.inca.gov.br/estimativa/2014](http://www.inca.gov.br/estimativa/2014). Incidencia de câncer no Brasil- Neoplasia maligna da mama feminina Web Page: Instituto Nacional de Câncer do Brasil(INCA); 2015 [cited 2015 25/08/2015].
2. Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast Density and Benign Breast Disease: Risk Assessment to Identify Women at High Risk of Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(28): 3137-43.
3. Welfare AloHa. Cancer in Australia 2014: Actual incidence data from 1982 to 2011 and mortality data from 1982 to 2012 with projections to 2014. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2015;11:208-20.
4. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(3):506-11.
5. Masciadri N, Ferranti C. Benign breast lesions: Ultrasound. *J Ultrasound*. 2011;14(2):55-65.
6. Kim SA, Chang JM, Cho N, Yi A, Moon WK. Characterization of breast lesions: comparison of digital breast tomosynthesis and ultrasonography. *Korean J Radiol*. 2015;16(2):229-38.
7. Elverici E, Barca AN, Aktas H, Ozsoy A, Zengin B, Cavusoglu M, et al. Nonpalpable BI-RADS 4 breast lesions: sonographic findings and pathology correlation. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(3):189-94.
8. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Kwak JY, Son EJ. Analysis of false-negative results after US-guided 14-gauge core needle breast biopsy. *Eur Radiol*. 2010;20(4):782-9.

9. Newman T, Browner W, Cummings S, Hulley S. Delineando estudos sobre testes médicos. In: ARTMED, editor. Delineando a pesquisa clínica. 4<sup>a</sup> ed. Brasil 2015. p. 183-205.
10. Huang Y, Kang M, Li H, Li JY, Zhang JY, Liu LH, et al. Combined performance of physical examination, mammography, and ultrasonography for breast cancer screening among Chinese women: a follow-up study. *Curr Oncol*. 2012;19(Suppl 2):eS22-30.
11. Otto PM, Blecher CB. Controversies surrounding screening mammography. *Mo Med*. 2014;111(5):439-43.
12. Jorgensen KJ, Keen JD, Gotzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology*. 2011;260(3):621-7.
13. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1998-2005.
14. Okello J, Kitembo H, Bugeza S, Galukande M. Breast cancer detection using sonography in women with mammographically dense breasts. *BMC Med Imaging*. 2014;14:41.
15. Adibi A, Golshahi M, Sirus M, Kazemi K. Breast cancer screening: Evidence of the effect of adjunct ultrasound screening in women with unilateral mammography-negative dense breasts. *J Res Med Sci*. 2015;20(3):228-32.
16. Strobel K, Schradang S, Hansen NL, Barabasch A, Kuhl CK. Assessment of BI-RADS category 4 lesions detected with screening mammography and screening US: utility of MR imaging. *Radiology*. 2015;274(2):343-51.

17. Saunders C, Taylor D. Expanding the indications for MRI in the diagnosis and treatment of breast cancer: what is best practice? *J Med Radiat Sci.* 2015;62(1):47-53.
18. Berg W, Mendelson E. Technologist- performed Handheld Screening Breast US Imaging: How Is It Performed and What Are the Outcomes to Date? *Radiology.* 2014;272(1):12-27.
19. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *Jama.* 2008;299(18):2151-63.
20. Merry GM, Mendelson EB. Update on screening breast ultrasonography. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(3):527-37.
21. Vasconcelos RG, Uemura G, Shirmbeck T, Vieira KM. Ultrassonografia mamaria- aspectos contemporâneos. *Com. Ciências Saúde.* 2011;22(S1):129-40.
22. Jiang Y, Lan H, Ye Q, Jin K, Zhu M, Hu X, et al. Mammotome biopsy system for the resection of breast lesions: Clinical experience in two high-volume teaching hospitals. *Exp Ther Med.* 2013;6(3):759-64.
23. G.Schueller, C.Schueller-Weidekamm, Helbich TH. Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle biopsy. *Eur Radiol.* 2008;18:1761-73.
24. Sauer G, Deissler H, Strunz K, Helms G, Remmel E, Koretz K, et al. Ultrasound-guided large-core needle biopsies of breast lesions: analysis of 962 cases to determine the number of samples for reliable tumour classification. *Br J Cancer.* 2005;92(2):231-5.

25. Gregg A, Leddy R, Lewis M, Irshad A. Acquired arteriovenous fistula of the breast following ultrasound guided biopsy of invasive ductal carcinoma. *J Clin Imaging Sci.* 2013;3:38.
26. Haider MH, Satpathy A, Abou-Samra W. Iatrogenic arteriovenous fistula of the breast as a complication of core needle biopsy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(8):20-2.
27. <http://www.acr.org>. BI-RADS: ultrasound 2nd ed: American College of Radiology; 2015 [cited 2015 29/08/2015].
28. Berg WA, Mendelson EB. Technologist-performed handheld screening breast US imaging: how is it performed and what are the outcomes to date? *Radiology.* 2014;272(1):12-27.
29. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Training the ACRIN 6666 Investigators and effects of feedback on breast ultrasound interpretive performance and agreement in BI-RADS ultrasound feature analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(1):224-35.
30. Barr RG, Zhang Z, Cormack JB, Mendelson EB, Berg WA. Probably benign lesions at screening breast US in a population with elevated risk: prevalence and rate of malignancy in the ACRIN 6666 trial. *Radiology.* 2013;269(3):701-12.
31. Masood S, Rosa M, Kraemer DF, Smotherman C, Mohammadi A. Comparative cost-effectiveness of fine needle aspiration biopsy versus image-guided biopsy, and open surgical biopsy in the evaluation of breast cancer in the era of affordable care act: A changing landscape. *Diagn Cytopathol.* 2015;43(8):605-12.

32. Tse GM, Tan PH. Diagnosing breast lesions by fine needle aspiration cytology or core biopsy: which is better? *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(1):1-8.
33. Pagni P, Spunticchia F, Barberi S, Caprio G, Paglicci C. Use of Core Needle Biopsy rather than Fine-Needle Aspiration Cytology in the Diagnostic Approach of Breast Cancer. *Case Rep Oncol.* 2014;7(2):452-8.
34. Nakano S, Otsuka M, Mibu A, Oinuma T. Significance of fine needle aspiration cytology and vacuum-assisted core needle biopsy for small breast lesions. *Clin Breast Cancer.* 2015;15(1):23-6.
35. Sohn YM, Yoon JH, Kim EK, Moon HJ, Kim MJ. Percutaneous ultrasound-guided vacuum-assisted removal versus surgery for breast lesions showing imaging-histology discordance after ultrasound-guided core-needle biopsy. *Korean J Radiol.* 2014;15(6):697-703.
36. Ricci MD, Calvano C, De Oliveira H, Filassi, Jr., Pinotti J, Baracat EC. Analysis of the concordance rates between core needle biopsy and surgical excision in patients with breast cancer. *Revista Da Associacao Medica Brasileira.* 2012;58(5):532-6.
37. Bilous M. Breast core needle biopsy: issues and controversies. *Mod Pathol.* 2010;23 Suppl 2:S36-45.
38. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology.* 2011;260(1):119-28.



39. Fernanda Philadelpho Arantes P. BI- RADS® ultrassonográfico: análise de resultados iniciais Sonographic BI- RADS®: analysis of initial results. *Radiologia Brasileira*. 2009;42(4):VII.
40. Jung HK, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. Benign core biopsy of probably benign breast lesions 2 cm or larger: correlation with excisional biopsy and long-term follow-up. *Ultrasonography*. 2014;33(3):200-5.
41. Zanello PA, Robim AF, Oliveira TM, Elias Junior J, Andrade JM, Monteiro CR, et al. Breast ultrasound diagnostic performance and outcomes for mass lesions using Breast Imaging Reporting and Data System category 0 mammogram. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(3):443-8.
42. Zhao H, Zou L, Geng X, Zheng S. Limitations of mammography in the diagnosis of breast diseases compared with ultrasonography: a single-center retrospective analysis of 274 cases. *Eur J Med Res*. 2015;20:49.
43. Yoon JH, Kim MJ, Moon HJ, Kwak JY, Kim EK. Subcategorization of ultrasonographic BI-RADS category 4: positive predictive value and clinical factors affecting it. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(5):693-9.
44. Li YY, Liu C, Geng J, Li JG, Jin F, Wang XM. The differences of phyllodes and acoustic attenuation in breast lesions diagnosed with Breast Imaging-Reporting and Data System for Ultrasonography (BI-RADS-US) category 4C. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(3):294-7.
45. Balu-Maestro C, Caramella T. [Can breast elastography change our strategies? Technology, impact and limitations]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015;43(1):71-7.
46. Evans A, Whelehan P, Thomson K, Brauer K, Jordan L, Purdie C, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses: value of shear wave

elastography according to lesion stiffness combined with greyscale ultrasound according to BI-RADS classification. Br J Cancer. 2012;107(2):224-9.

## **HIPÓTESES**

**HIPÓTESE NULA (H0):** A classificação ecográfica *BI-RADS(ACR)* usada isoladamente não pode discriminar os casos de câncer de mama.

**HIPÓTESE ALTERNATIVA (H1):** A classificação ecográfica *BI-RADS (ACR)* usada isoladamente pode discriminar os casos de câncer de mama.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral**

Avaliar a classificação ecográfica de *BI-RADS(ACR)* e sua acurácia em confirmar lesões benignas e diagnosticar os casos de câncer de mama.

### **Objetivo Específico**

Avaliar se as sub-classificações a, b e c da categoria *BI-RADS 4 (ACR)* permitem descartar a realização de biópsia da lesão.

**ARTIGO EM PORTUGUÊS**

## **O papel das sub-categorias ecográficas BI-RADS 4a, 4b e 4c na predição do câncer de mama**

Miguel Angelo Spinelli Varella

Jackson Teixeira da Cruz

Andrea Rauber

Ivana Santos Varella

James Freitas Fleck

Luis Fernando Moreira

Manuscrito: 2 tabelas, 1 figura, 3565 palavras, 23 referências

Não há conflitos de interesse

Contato e correspondências:

Miguel Angelo Spinelli Varella

Hospital Femina, Grupo Hospitalar Conceição, Ministério da Saúde, Brasil.

Rua Mostardeiro, 17. CEP 90430-001; Tel. +555133145200

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

Email: miguel.varella@gmail.com

Porto Alegre, dezembro de 2015

## Resumo

**Introdução:** A classificação ecográfica *BI-RADS* (*Breast Imaging Reporting and Data System*) proposta em 2003 e revisada em 2013 pelo *American College of Radiology (ACR)* trouxe inegável contribuição na padronização de laudos e na confirmação de lesões benignas da categoria 3 e de lesões malignas da categoria 5. Porém, a categoria 4 onde se enquadram as imagens suspeitas de malignidade possui critérios de sub-classificação bem detalhados mas difíceis de serem claramente definidos. Com isto desenvolveu-se um estudo transversal de avaliação de testes diagnósticos para estimar a eficácia da classificação ecográfica *BI-RADS* na diferenciação entre lesões benignas e malignas.

**Pacientes e Métodos:** Foram incluídas 975 ecografias realizadas no Hospital Femina, Grupo Hospitalar Conceição(GHC), Ministério da Saúde(MS) no período de janeiro de 2012 a março de 2015 que foram classificadas pelo léxico *BI-RADS* e submetidas à biópsia de fragmento. As várias categorias ecográficas *BI-RADS* foram comparadas ao exame anatomopatológico e calculadas respectivamente sensibilidade, especificidade, valores preditivos e acurácia com o uso da curva *ROC(Receiver operating characteristic curve)*.

**Resultados:** No geral a classificação ecográfica *BI-RADS* mostrou boa capacidade discriminatória com área sob a curva: 90,9% (IC95%:88,7% a 93,0%). Porém o *BI-RADS* 4b teve VPP: 25,4 (20,2 a 31,2) e o 4a teve VPP: 6,1(3,5 a 9,8) apresentando taxas de falso-negativos inadequadas para um teste de triagem.

**Conclusão:** Baseados em nossos resultados não se justificaria sub-classificar o *BI-RADS* ecográfico 4, uma vez que não implicaria em mudança de conduta,

pois todas as pacientes nesta categoria ainda assim necessitariam biópsia confirmatória.

### **Palavras-chave**

BI-RADS ecográfico; Ecografia mamária; “core biopsy”; Acurácia; Câncer de mama

## Introdução

O câncer de mama tem sido motivo de constante preocupação e é considerado um importante problema de saúde pública mundial. O número de casos crescentes a cada ano, associado aos investimentos financeiros necessários para equacionar as questões ligadas ao seu diagnóstico e tratamento vem preocupando médicos, pesquisadores e gestores na área da saúde.

Neste ano, nos Estados Unidos da América, mais do que 231.000 mulheres serão diagnosticadas com câncer de mama e aproximadamente 40.000 morrerão desta neoplasia (1).

No Brasil, em 2014, foram esperados 57.120 novos casos com um risco estimado de 56 casos a cada 100 mil mulheres. A distribuição desta neoplasia varia conforme a região do país, sendo que Porto Alegre tem incidência que pode ser comparada aos países com taxas mais altas do mundo, com 87,7 casos/100mil pacientes (2).

Embora seja quase consenso ser a mamografia o melhor exame para o rastreamento do câncer de mama em pacientes assintomáticas, cada vez mais a ecografia vem ganhando espaço, especialmente nas pacientes com densidade mamária aumentada. Com isto tem deixado de ser usada apenas para confirmação de doenças benignas em pacientes jovens passando a um papel cada vez maior na diferenciação das lesões benignas e malignas. Além disso, vem sendo fundamental na orientação de biópsias das lesões mamárias suspeitas, pela sua praticidade e menor custo. Na diferenciação ecográfica das lesões benignas e malignas foi proposto pelo *ACR* em 2003 a classificação *BI-*



*RADS* que trouxe uniformidade na interpretação de resultados e no manejo das lesões (3).

Mas mesmo com a melhoria tecnológica dos equipamentos ecográficos e com a maior experiência adquirida pelos examinadores ainda permanece como questão de pesquisa a categoria *BI-RADS* ecográfico 4 (a, b e c) pois utiliza critérios diagnósticos bem detalhados mas muitas vezes subjetivos e difíceis de serem classificados.

Considerando a crítica de alguns autores (4, 5) em relação às dificuldades de definições claras de critérios ecográficos para enquadrar as lesões suspeitas de malignidade nas sub-categorias *BI-RADS* 4a, 4b e 4c, realizou-se um estudo transversal retrospectivo com delineamento de estudos sobre testes diagnósticos, usando como padrão ouro o resultado do exame anatomopatológico da biópsia orientada pela ecografia. Pelo cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivos encontrados a partir do uso da curva *ROC* procurou-se determinar a acurácia da classificação ecográfica de *BI-RADS* em definir casos suspeitos de câncer de mama em nosso hospital.

## Pacientes e Métodos

Em um projeto piloto prévio realizado no ano de 2011, e que não fez parte da presente amostra, determinou-se a baixa especificidade da ecografia para as sub-categorias 4. Baseado neste estudo estimou-se que um tamanho amostral de 738 ecografias com BF seria adequado para a análise desta questão, propondo-se a realização deste estudo

Após aprovação do projeto no comitê de ética em pesquisa do GHC/MS delineou-se um estudo transversal retrospectivo para avaliação de testes diagnósticos que comparou as ecografias com a biópsia de fragmento realizadas no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de março de 2015.

As ecografias foram classificadas conforme o léxico *BI-RADS* proposto pelo ACR (6). O equipamento ecográfico usado foi da marca Toshiba modelo Aplio 300, com transdutor linear de 7 a 11 mega-hertz. Todos os exames foram realizados por ecografista com experiência em doenças de mama, que aplicou a classificação *BI-RADS* e realizou a biópsia. O índice kappa foi utilizado para determinar a concordância entre observadores no uso da classificação ecográfica *BI-RADS*, de forma cega, em amostra aleatória de 54 casos (5,5% do total da população estudada). Nestes casos foi realizada a leitura das imagens arquivadas por um segundo ecografista.

Nas biópsias de fragmento foi utilizado equipamento BARD-MAGNUM, complementado por pistola C1410B com penetração de 15mm a 22mm e agulha descartável tamanho 14cm x 10cm.

Os espécimes de biópsias foram analisados pela técnica de hematoxilina-eosina e imunohistoquímica conforme rotina do serviço de patologia do GHC/MS.

Para a análise estatística foram usados os programas *IBM SPSS version 22.0* e *Win PEPI (PEPI-for-windows)*. O desempenho da ecografia e de suas categorias foi avaliado mediante os cálculos de sensibilidade, especificidade e valores preditivos e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Considerou-se o resultado histológico da biópsia como padrão ouro para o diagnóstico de câncer de mama. Com a análise de curva ROC foi obtida a acurácia da classificação ecográfica BI-RADS expressa pela área sob a curva, bem como as respectivas sensibilidade e especificidade dos grupos de categorias do teste.

## Resultados

O Hospital Femina é um hospital público dedicado à saúde da mulher atendendo nas várias áreas da oncologia feminina. Entre 1º de janeiro de 2012 e 31 de março de 2015 foram atendidas 21.778 pacientes no ambulatório de mastologia e nestas consultas foram solicitadas 978 ecografias mamárias para realização de biópsias de fragmento referentes a 766 pacientes, pois o exame ecográfico com biópsia foi repetido em 212 (21,7%) casos nos 39 meses estudados. Foram excluídas três pacientes, duas delas por se negarem a realizar a biópsia e uma por ter tido exame anatomopatológico inconclusivo e ter se negado a repetir a biópsia. Portanto, foram incluídas no estudo 975 ecografias mamárias enquadradas nos critérios *BI-RADS* que realizaram biópsias de fragmento.

A maioria das 766 pacientes estudadas teve procedência da capital Porto Alegre (48%), as demais eram oriundas da região metropolitana (27,1%) ou do interior do estado do Rio Grande do Sul (24,6%). A idade variou de 12 a 92 anos, com média (desvio padrão) de 50 (15,6) anos e 91% das pacientes eram brancas.

Quanto às características das lesões avaliadas na ecografia 94,3% eram nódulos e 4,9% eram adensamentos. Observou-se que 65% das lesões tinham tamanho de 6 mm a 2 cm e 28,7% eram maiores do que 2 cm. A lesão estava localizada em 51% das vezes no quadrante súpero-lateral seguida de 16,4% no quadrante súpero-medial.

O resultado do estudo ecográfico demonstrou que 198 exames foram categorizados como *BI-RADS* 3 (20,3%), 261 exames *BI-RADS* 4a (26,8%), 256 exames *BI-RADS* 4b (26,3%), 89 exames *BI-RADS* 4c (9,1%) e 171

exames *BI-RADS* 5 (17,5%). A medida de concordância Kappa entre os observadores para a avaliação das categorias *BI-RADS* atingiu 0,67.

O número de fragmentos retirados nas biópsias variou de 1 a 9 com média (desvio padrão) de 4,6(1,0) fragmentos. Houve quatro (0,41%) casos de complicações menores após a realização das biópsias: dois casos de mastite e dois casos de sangramento.

No exame anatomopatológico encontrou-se 653 resultados benignos (67,0%) e 322 malignos (33,0%). Entre os diagnósticos benignos a maioria foi fibroadenoma (46,7%) e entre os malignos 88% foi carcinoma ductal invasor. Houve maior proporção de diagnósticos malignos nas categorias *BI-RADS* 4c e 5 (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos diagnósticos malignos e benignos entre as categorias ecográficas de *BI-RADS* com base no exame anatomopatológico.

Categorias de <i>BI-RADS</i>	Classificação histológica n <sup>o</sup> (%)	
	Maligno (n=322)	Benigno (n=653)
<i>BI-RADS</i> 3 (n=198)	7 (3,5)	191 (96,5)
<i>BI-RADS</i> 4a (n=261)	16 (6,1)	245 (93,9)
<i>BI-RADS</i> 4b (n=256)	65 (25,4)	191 (74,6)
<i>BI-RADS</i> 4c (n=89)	72 (80,9)	17 (19,1)
<i>BI-RADS</i> 5 (n=171)	162 (94,7)	9 (5,3)

Nos 322 diagnósticos malignos a história de risco familiar para câncer de mama esteve ausente em 228 (71%) pacientes e presente para um familiar em primeiro grau em 41 (13%) pacientes. O receptor de estrogênio foi positivo em

245 (76%) tumores, e de progesterona em 187 tumores(58%) enquanto que o Her2neu foi positivo em apenas 50(15,5%) casos. Na pesquisa do grau histológico, 193 tumores eram grau 2 (60%) e 94 tumores eram grau 3 (29%).

O desempenho da classificação ecográfica *BI-RADS* foi inicialmente avaliado obtendo-se resultados de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (Tabela 2). Entre 198 ecografias classificadas como BI-RADS 3 obteve-se 191 resultados que confirmaram diagnóstico histológico de doença benigna (VPN:96,5%; IC95%:92,9% a 98,6%).

Tabela 2 - Desempenho da classificação ecográfica BI-RADS: sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e intervalos de confiança de 95%.

BI-RADS	AP com laudos malignos Nº (%)	Sensibilidade (%)(IC95%)	Especificidade (%)(IC95%)	VPP (%)(IC95%)
3 (n=198)*	7 (3,5)	-	-	-
4a (n=261)	16 (6,1)	69,6 (49,1 a 84,4)	43,8 (39,2 a 48,5)	6,1 (3,5 a 9,8)
4b (n=256)	65 (25,4)	90,3 (81,3 a 95,2)	50,0 (44,9 a 55,1)	25,4 (20,2 a 31,2)
4c (n=89)	72 (80,9)	91,1 (82,8 a 95,6)	91,8 (87,2 a 95,2)	80,9 (71,2 a 88,5)
5 (n=171)	162 (94,7)	95,9 (91,7 a 97,9)	95,5 (91,6 a 97,9)	94,7 (90,2 a 97,6)

\*Categoria de referência; AP=anátomo-patológicos.

Posteriormente, utilizando a curva ROC foi possível identificar a capacidade discriminativa das categorias BI-RADS estudadas para o diagnóstico de câncer de mama avaliando a medida da área sob a curva que atingiu 91% (IC95%:88,7% a 93,0%). Visando identificar o ponto de corte com sensibilidade e especificidade mais elevadas conjuntamente identificou-se que

as subcategorias 4b e 4c atingiram os resultados mais próximos de 100% com sensibilidade de 72,7% e especificidade de 96% (Figura 1). Por outro lado, o ponto de corte com maior sensibilidade foi o das categorias 3 e 4a (sensibilidade: 98%; especificidade: 29%) seguido das sub-categorias 4a e 4b (sensibilidade: 93%; especificidade: 67%). A menor sensibilidade foi observada nas categorias 4c e 5 (50%), porém com especificidade de 98,6%.

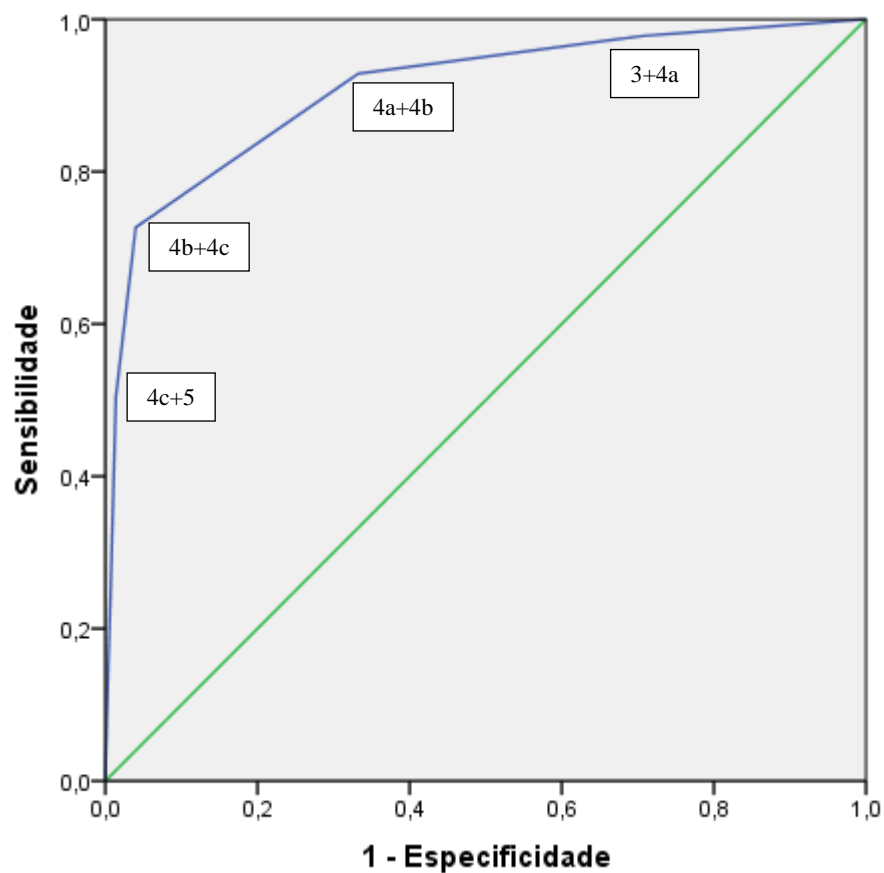


Figura 1. Gráfico de curva ROC das sub-categorias da classificação BI-RADS 3, 4a, 4b, 4c e 5 para o diagnóstico de câncer de mama.

## Discussão

Os testes médicos usados no diagnóstico de uma doença são um aspecto importante da pesquisa clínica. Ao estudar-se um teste diagnóstico comparando-o com um padrão ouro consegue-se definir se o teste pode suspeitar, estabelecer ou afastar o diagnóstico de determinada doença (7). Entre as premissas necessárias para avaliação de um teste está a medida de concordância kappa entre observadores que em nosso estudo foi substancial ( $k=0,60$  a  $0,79$ ), corroborando a fidedignidade da avaliação.

A última revisão da classificação ecográfica de *BI-RADS* pelo *ACR* foi em 2013 e procurou detalhar mais os achados ecográficos principalmente nas subdivisões a, b e c da categoria *BI-RADS 4*(3). As principais modificações propostas mantiveram como principais parâmetros a descrição detalhada da forma, margem e orientação das massas ecográficas (8). Parece que a classificação ecográfica de *BI-RADS* tem bom desempenho na confirmação de resultados de benignidade na categoria 3 e de malignidade na categoria 5 (9, 10). Jung *et al.* acompanharam 146 pacientes com lesões de 2cm ou mais com diagnóstico ecográfico de *BI-RADS 3* que tinham biópsia de fragmento confirmando doença benigna. Entre pacientes levadas à cirurgia e as acompanhadas por ecografia encontrou acurácia de 98,6% para afastar malignidade (11). Em nosso estudo confirmou-se ser a categoria *BI-RADS 3* boa preditora de benignidade com VPN de 96,5%. Na categoria *BI-RADS 5* obteve-se VPP de 94,7%, mostrando ser esta categoria adequada para definir malignidade. A categoria *BI-RADS 4* é reservada para os achados ecográficos que não tem a clássica aparência de malignidade, mas são suficientemente suspeitos para justificarem a indicação de biópsia. Com uma variabilidade de



risco de 3 a 94% torna-se difícil caracterizar claramente as lesões que se enquadrariam em cada uma das sub-categorias a, b, e c. Além disso, lesões mais complexas que mesclam características benignas com malignas, como cistos complexos, lesões intraductais, áreas de atenuação acústica, áreas sólidas com limites pouco definidos e textura heterogênea dificultam ainda mais a adequada classificação (12). Estudando 58 casos de discordância entre imagem ecográfica e resultado da biópsia de fragmento, Soyder *et al.* após ressecção cirúrgica completa das lesões encontraram 27,5% de lesões malignas, sugerindo que casos discordantes entre imagem ecográfica e histologia sejam levados a cirurgia ou monitorados com ecografia (13). Pereira *et al.* observaram sensibilidade de 82% na detecção de lesões malignas pela ecografia utilizando o *BI-RADS*. Porém, o VPP para as categorias 4 e 5 foi inferior a 50%, similar ao resultado encontrado em nosso estudo nas categorias 4c e 5. Este achado deve estar relacionado tanto à sobreposição de características ecográficas de lesões malignas e benignas na categoria 4, como a equivocada classificação das lesões *BI-RADS* 3 em *BI-RADS* 4, favorecendo a realização de biópsias desnecessárias (14). Elverici *et al.* estudaram 186 lesões classificadas como *BI-RADS* 4, sendo 38,7% malignas. O diagnóstico de malignidade encontrado nas categorias 4a, 4b e 4c foi respectivamente de 19,5%, 41,5% e 74,3%. Concluíram que os achados ecográficos usados na definição da sub-classificação 4a, 4b e 4c não são suficientes para discriminar lesões malignas de lesões benignas, portanto a biópsia é sempre necessária(4). Yoon *et al.* estudando 2.430 pacientes com lesões ecográficas *BI-RADS* 4 que se submeteram a biópsia encontraram 18,6% delas com diagnóstico de câncer. O VPP para diagnóstico de câncer foi

de 7,6% para *BI-RADS* 4a, 37,8% para 4b, e 81,9% para 4c (15). Li *et al.* não encontraram diferenças significativas dos achados ecográficos de lesões malignas e benignas em amostra de 159 pacientes classificadas como *BI-RADS* 4c. Concluíram que a maioria dos achados ecográficos de malignidade não são específicos das lesões malignas (16).

Em nosso estudo a ecografia demonstrou elevada acurácia no diagnóstico de câncer de mama (área sob a curva=90,9%). Entretanto ao utilizar-se o ponto de corte na curva ROC para a indicação de biópsia com maior sensibilidade e especificidade demonstradas nas sub-categorias 4b e 4c, a proporção de resultados falso-negativos foi muito elevada (27,3%), o que se considerou um prejuízo no desempenho de um teste complementar para rastreamento do câncer de mama. Na prática clínica, o que se propõe é utilizar o ponto de corte da categoria *BI-RADS* 3 para indicar acompanhamento ecográfico e não biópsia, considerando-se a elevada proporção de resultados falso-positivos, resultando num aumento de biópsias desnecessárias. A partir da categoria *BI-RADS* 4a sugere-se a realização de biópsia confirmatória uma vez que a proporção de resultados falso-negativos aumenta de 3,5(*BI-RADS* 3) para 6,1%. Com os resultados encontrados neste estudo não há benefício de sub-categorizar a categoria 4 uma vez que a partir da sub-categoria 4a observa-se diminuição gradativa da sensibilidade do teste sendo mandatória a realização de biópsia confirmatória.

Alguns autores propõem o uso do *ABVS*(*Automated Breast Volume Scanner*), tecnologia 3D com composição de imagens realizados por técnicos em radiologia, tanto no rastreamento quanto na avaliação de nódulos mamários. A sensibilidade e especificidade foram elevadas, e ainda

observaram menor tempo e menor custo comparado à ecografia tradicional (8, 17). Além disso, as imagens geradas podem ser analisadas posteriormente por um ou mais ecografistas definindo a melhor conduta (18, 19). Zheng et al. usando *ABVS* estudaram várias imagens ecográficas encontradas e por regressão logística multivariada determinaram ser o fenômeno de retração o mais forte preditor de malignidade (20).

A medida da elastografia do tumor vem sendo muito pesquisada nos últimos anos. O princípio é baseado na pouca elasticidade encontrada nas lesões malignas. Balu-Maestro *et al.* consideram a elastografia importante para lesões classificadas como *BI-RADS* 3 e 4, especialmente em lesões 3 e 4a onde o VPP para câncer é baixo (21). Evans *et al.* avaliaram a associação do *BI-RADS* ecográfico com a elastografia obtendo sensibilidade de 100%, especificidade de 61%, VPP de 82%, VPN de 100% e acurácia de 86% (22).

As complicações decorrentes de biópsias de fragmentos descritas na literatura são raras. São encontradas como complicações leves pequenos hematomas, dor, sangramento e mastite. E as mais graves pneumotórax e fístula artério-venosa (23). Nossos dois casos de mastite foram resolvidos com o uso de antibioticoterapia e os dois casos de sangramentos com pontos hemostáticos e curativos compressivos.

Seguem-se pesquisas visando agregar outra tecnologia aos achados ecográficos no intuito de melhorar o desempenho diagnóstico e diminuir o número de biópsias de mama desnecessárias. Porém, o objetivo principal na avaliação do teste deve ser a maior sensibilidade considerando-se o diagnóstico do câncer de mama.

Em conclusão, este estudo claramente demonstrou não ser fidedigna a subdivisão da categoria 4, eis que não melhora o diagnóstico de suspeição e aumenta as taxas de falso-negativos. Sugere-se biópsia rotineira para todos os casos de categoria BI-RADS 4.

## Referências Bibliográficas

1. Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast Density and Benign Breast Disease: Risk Assessment to Identify Women at High Risk of Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3137-43.
2. [www.inca.gov.br/estimativa/2014](http://www.inca.gov.br/estimativa/2014). Incidência de câncer no Brasil- Neoplasia maligna da mama feminina Web Page: Instituto Nacional de Câncer do Brasil(INCA); 2015 .
3. <http://www.acr.org>. BI-RADS: ultrasound 2nd ed: American College of Radiology; 2015 .
4. Elverici E, Barca AN, Aktas H, Ozsoy A, Zengin B, Cavusoglu M, et al. Nonpalpable BI-RADS 4 breast lesions: sonographic findings and pathology correlation. *Diagn Interv Radiol.* 2015;21(3):189-94.
5. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Kwak JY, Son EJ. Analysis of false-negative results after US-guided 14-gauge core needle breast biopsy. *Eur Radiol.* 2010;20(4):782-9.
6. Mendelson EB B-VM, Berg WA, et al. ACR- BI-RADS Ultrasound. Breast Imaging and Data System(BI-RADS) Atlas. 5th edition ed. Reston, VA: American College and Radiology; 2013.
7. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Delineando estudos sobre testes médicos. In: Artmed, editor. Delineando a pesquisa clínica. 4ª ed. Brasil: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc. USA.; 2015. p. 183-205.
8. Berg W, Mendelson E. Technologist- performed Handheld Screening Breast US Imaging: How Is It Performed and What Are the Outcomes to Date? *Radiology.* 2014;272(1):12-27.

9. Vasconcelos RG, Uemura G, Shirmbeck T, Vieira KM. Ultrassonografia mamaria- aspectos contemporâneos. *Com. Ciências Saúde*. 2011;22(S1):129-40.
10. Ha R, Kim H, Mango V, Wynn R, Comstock C. Ultrasonographic features and clinical implications of benign palpable breast lesions in young women. *Ultrasonography*. 2015;34(1):66-70.
11. Jung HK, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. Benign core biopsy of probably benign breast lesions 2 cm or larger: correlation with excisional biopsy and long-term follow-up. *Ultrasonography*. 2014;33(3):200-5.
12. Ko KH, Hsu HH, Yu JC, Peng YJ, Tung HJ, Chu CM, et al. Non-mass-like breast lesions at ultrasonography: feature analysis and BI-RADS assessment. *Eur J Radiol*. 2015;84(1):77-85.
13. Soyder A, Taskin F, Ozbas S. Imaging-histological discordance after sonographically guided percutaneous breast core biopsy. *Breast Care*. 2015;10(1):33-7.
14. Fernanda Philadelpho Arantes P. BI- RADS® ultrassonográfico: análise de resultados iniciais Sonographic BI- RADS®: analysis of initial results. *Radiologia Brasileira*. 2009;42(4):VII.
15. Yoon JH, Kim MJ, Moon HJ, Kwak JY, Kim EK. Subcategorization of ultrasonographic BI-RADS category 4: positive predictive value and clinical factors affecting it. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(5):693-9.
16. Li YY, Liu C, Geng J, Li JG, Jin F, Wang XM. The differences of phyllodes and acoustic attenuation in breast lesions diagnosed with Breast Imaging-Reporting and Data System for Ultrasonography (BI-RADS-US) category 4C. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(3):294-7.

17. Hwang JY, Han BK, 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.
18. Merry GM, Mendelson EB. Update on screening breast ultrasonography. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(3):527-37.
19. Kuzmiak CM, Ko EY, Tuttle LA, Steed D, Zeng D, Yoon SC. Whole Breast Ultrasound: Comparison of the Visibility of Suspicious Lesions with Automated Breast Volumetric Scanning Versus Hand-Held Breast Ultrasound. *Acad Radiol.* 2015;22(7):870-9.
20. Zheng FY, Yan LX, Huang BJ, Xia HS, Wang X, Lu Q, et al. Comparison of retraction phenomenon and BI-RADS-US descriptors in differentiating benign and malignant breast masses using an automated breast volume scanner. *Eur J Radiol.* 2015;84(11):2123-9.
21. Balu-Maestro C, Caramella T. Can breast elastography change our strategies? Technology, impact and limitations. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015;43(1):71-7.
22. Evans A, Whelehan P, Thomson K, Brauer K, Jordan L, Purdie C, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses: value of shear wave elastography according to lesion stiffness combined with greyscale ultrasound according to BI-RADS classification. *Br J Cancer.* 2012;107(2):224-9.
23. Haider MH, Satpathy A, Abou-Samra W. Iatrogenic arteriovenous fistula of the breast as a complication of core needle biopsy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(8):20-2.

**ARTIGO EM INGLÊS**

## **The role of BI-RADS 4a, 4b and 4c ultrasonographic subcategories in the prediction of breast cancer**

Miguel Angelo Spinelli Varella

Jackson Teixeira da Cruz

Andrea Rauber

Ivana Santos Varella

James Freitas Fleck

Luis Fernando Moreira

Manuscript: 2 tables, 1 figure, 3554 words, 23 references

No conflicts of interest to declare

Reprints and correspondence to:

Miguel Angelo Spinelli Varella

Hospital Femina, Grupo Hospitalar Conceição, Ministério da Saúde, Brazil

17, Mostardeiro st, ZIP 90430-001

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Tel. +555133145200

Email: miguel.varella@gmail.com

Porto Alegre, December 2015



## **Abstract**

**INTRODUCTION:** The BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) ultrasonographic categorization proposed in 2003 and revised in 2013 by the American College of Radiology (ACR) brought unquestionable contribution for the standardization of reports and the confirmation of benign lesions of category 3 as well as malignant lesions of category 5. However, category 4, where the suspect images of malignancy are classified, has subcategorization criteria that are thorough, however difficult to be applied.

**MATERIAL AND METHODS:** With this in mind, we have conducted a cross-sectional study of assessment of diagnostic tests to estimate the efficacy of the BI-RADS ultrasonographic categorization when differentiating benign and malignant lesions. A total of 975 ultrasounds made at Hospital Fêmina, Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Brazilian Ministry of Health (MS) between January 2012 and March 2015 were included, being classified by the BI-RADS lexicon and submitted to core needle biopsy. The several BI-RADS ultrasonographic categories were compared to the anatomopathologic test, being their respective sensitivity, specificity, predictive values and accuracy calculated by the use of ROC (receiver operating characteristic curve).

**RESULTS:** In general, the BI-RADS ultrasonographic categorization showed a good discriminating capacity with the area under the curve: 90.9% (IC95%:88.7% to 93.0%). However, the BI-RADS 4b had PPV: 25.4 (20.2 to 31.2) and the 4a had PPV: 6.1(3.5 to 9.8), having inappropriate false-negative rates for a cancer screening test.

**CONCLUSIONS:** Therefore, based on our results, we did not find applicability in subcategorizing the BI-RADS ultrasonographic category 4, as it would not

imply in a change of the approach, because all the patients within this category need confirmatory biopsy.

**Keywords: BI-RADS ultrasonography, breast ultrasonography, breast biopsy, breast neoplasm, breast cancer and breast lump**

## Introduction

Breast cancer has been an issue of frequent concern and it is considered a major public health problem worldwide. The increasing number of new cases each year, associated to the financial investment needed to solve the issues related to diagnosis and treatment of breast cancer has been worrying physicians in health area.

This year, more than 231 thousand women will be diagnosed with breast cancer in the USA, and approximately 40 thousand of them will die as a result of this neoplasm (1).

In Brazil, approximately 57 thousand were estimated for 2014, with a relative risk of 56 new cases/100,000 women. The distribution of breast neoplasm varies according to the region of the country; in Porto Alegre, southern Brazil the incidence can be compared to those of countries with the highest rates in the world, with 88 new cases/100,00 patients (2).

Even though there is almost a general agreement that mammograms is the best test to screen breast cancer in asymptomatic patients. Ultrasonography has increasingly gaining attention, especially in those patients with greater breast density. For this reason, it has not only been used just to confirm benign lesions in young patients, but also has been in playing an increasingly major role in differentiating benign from malignant lesions. Moreover, is it crucial in the guiding biopsy of suspect lesions due to its availability and lower cost. The BI-RADS categorization was proposed by the American College of Radiology (ACR) in 2003 for ultrasonographic differentiation of benign and malignant lesions, in order to uniformise interpretation of findings and allowing better management of lesions (3).

However, even with technological improvement of ultrasound equipments and greather experience acquired by the examiners, the BI-RADS ultrasonographic 4 (a, b and c) subcategories still a matter of research , since its diagnostic criteria are both thorough and often subjective and difficult to be evenly applied.

Criticism and arguments raised by some authors (4, 5) regarding difficulties of achieving clear definitions of ultrasonographic criteria to classify lesions suspect of malignancy in the BI-RADS 4a, 4b and 4c subcategories, we therefore conducted a cross-sectional study designed as a diagnostic test study using as gold standard the result of the histopathologic report of ultrasound-guided biopsies. By determining the sensitivity, specificity and predictive values obtained from ROC curvs, we tri attempted to establish the accuracy of the BI-RADS ultrasonographic categorization when accomplishing breast cancer diagnoses at our hospital.

## Patients and Methods

Following the approval by the GHC/MS Institutional Review Board, we conducted a cross-sectional study for assessment of diagnostic tests that compared the ultrasound findings with the core needle biopsy performed from January 2012 and March 2015.

Ultrasound findings were classified according to the BI-RADS lexicon proposed by the ACR (6). The ultrasonographic equipment used was Toshiba model Aplio 300, with linear transducer from 7 to 11 mega-Hertz. All tests were carried out by the same ultrasonographer who applied the BI-RADS categorization and biopsies. The kappa index was used to estimate the inter and intraobservers agreement for BI-RADS ultrasonography categorization, in a blinded way, in a sample of 54 cases (5.5% of the total of the studied population). In these sample cases, a second ultrasonographer read all exam images as well.

For the core-needle biopsies, the equipment BARD-MAGNUM, complemented by a C1410B gun with 15mm to 22mm penetration and a 14cm x 10cm disposable needle was used. The biopsy specimens were stained with *hematoxylin* and *eosin* and *immunohistochemical techniques*, by the ABC methods following lab routine of the GHC/MS Pathology Department.

For the statistical analyses, the IBM SPSS version 22.0 and WinPEPI (PEPI-for-Windows) programs were used. The performance of the ultrasonography and its categories was assessed by means of the estimate of sensitivity, specificity and predictive values with 95% confidence intervals (95% CI). Histological result of the biopsy was considered as the gold standard for the diagnosis of breast cancer. By analyses ROC curve, accuracy of the BI-RADS

ultrasonography categorization was obtained and expressed as the area under the curve, as well as the respective sensitivity and specificity of the subgroups for test categories.

## Results

Hospital Femina is a public hospital dedicated to women's health providing care in a number of specialties. Between January 1<sup>st</sup>, 2012 and March 31<sup>st</sup>, 2015, 21,778 patients were seen in the mastology out patients unit and, from those appointments, 978 breast ultrasounds were requested for core needle biopsies in 766 patients, since ultrasound exam with biopsy was repeated in 212 (22%) of the cases along these 39 months. Three patients were excluded, two of them because they refused to undergo biopsy and one for having an inconclusive histopathologic exam and having refused a second biopsy. Therefore, 975 breast ultrasounds classified by the BI-RADS criteria that also had core needle biopsies were included in the study.

Most of the 766 patients (48%) were from the state capital, Porto Alegre; the remaining ones were referred from the metropolitan area (27%) and from country side (25%). Their age ranged from 12 to 92 years, with a mean(SD) of 50 (15.6) years and the majority 91% of them were white.

As for the ultrasonography characteristics of the lesions, 94% were lumps and 5% were densification. We observed that 65% of the lesions were between 0.6 cm and 2 cm large and larger than 2 cm 29% the cases. In 51% of the cases the lesion was located in the upper-outer quadrant, followed by 16% in the upper-inner quadrant.

The result of the ultrasound showed that 198 exams were classified as BI-RADS 3 (20%), 261 as BI-RADS 4a (27%), 256 as BI-RADS 4b (26%), 89 as BI-RADS 4c (9%) and 171 as BI-RADS 5 (17%). The interobservers kappa index for the assessment of the BI-RADS categories reached 0.67.

The number of biopsy fragments removed was from 1 to 9, with a mean (SD) of 4.6 (1.0) fragments. There were four (0.41%) cases of minor complications following biopsies: such as mastitis and bleeding (two cases each).

In the histopathologic exam, 653 (67%) of the cases resulted in benign lesions and in 322 (33%) were malignant lesions. Among benign lesions, fibroadenoma accounted for 47% of the cases, while among the malignant ones, 88% were invasive ductal carcinoma. There was a higher proportion of malignant reports in the BI-RADS 4c and 5 subcategories (Table 1).

Table 1 - Malignant and benign lesions by the BI-RADS ultrasonography categories, based on histology.

BI-RADS categories(n)	Histology n.(%)	
	Malignant N(%)=322	Benign N(%)653
BI-RADS 3 (198)	7 (3)	191 (96)
BI-RADS 4a (261)	16 (6)	245 (94)
BI-RADS 4b (256)	65 (25)	191 (75)
BI-RADS 4c (89)	72 (80)	17 (19)
BI-RADS 5 (171)	162 (95)	9 (5)

In the 322 malignant cases, there was no history of family risk for breast cancer in 228 patients (71%) and it was positive for one first degree relative in 41 patients (13%). Estrogen receptor were positive in 245 tumors (76%), and progesterone receptors were positive in 187 tumors (58%), while Her2neu was positive in only 50 tumors(15%) . The histological grade demonstrated that majority of tumors were grade 2 in 193 (60%) cases and grade 3 in 94 (29%) cases.

Performance of the BI-RADS ultrasonographic categorization was initially assessed by obtaining results of sensitivity, specificity and positive predictive



values with their respective 95% CI (Table 2). Among the 198 ultrasounds classified as BI-RADS 3, was obtained 191 results that confirmed the histological diagnosis of benign disease (NPV:96.5%; CI95%:92.9% to 98.6%).

Table 2 –Performance of the BI-RADS ultrasonography categorization (sensitivity, specificity and positive predictive value and 95% confidence intervals)

US BIRADS(N)	Histology N(%)	Sensitivity (CI95%)	Specificity (CI95%)	PPV (%) (CI95%)
3 (198)*	7 (3.5)	-	-	-
4a (261)	16 (6.1)	69.6 (49.1 - 84.4)	43.8 (39.2 - 48.5)	6.1 (3.5 - 9.8)
4b (256)	65 (25.4)	90.3 (81.3 - 95.2)	50.0 (44.9 - 55.1)	25.4 (20.2 - 31.2)
4c (89)	72 (80.9)	91.1 (82.8 - 95.6)	91.8 (87.2 - 95.2)	80.9 (71.2 - 88.5)
5 (171)	162 (94.7)	95.9 (91.7 - 97.9)	95.5 (91.6 - 97.9)	94.7 (90.2 - 97.6)

\*Category of reference; PPV: Positive Predictive Value

Later, using the ROC curves, it was possible to identify the discriminating power of the BI-RADS categories for diagnosis of breast cancer was possible to determine by the ROC curves and when evaluating size, the area under the curve, reached 90.9% (IC95%:88.7% to 93.0%). To identify the cut-off point with higher sensitivity combined with best specificity subcategories 4b and 4c achieved results that were closer to 100%, with sensitivity of 72.7% and specificity of 96.0% (Figure 1). On the other hand, the cut-off point with higher sensitivity was the one of the category 3 and subcategory 4a (sensitivity: 97.8%; specificity: 29.2%), followed by the subcategories 4a and 4b (sensitivity: 92.9%;

specificity: 66.8%). The lowest sensitivity was observed in the subcategory 4c and category 5 (50.3%), with specificity of 98.6% though.

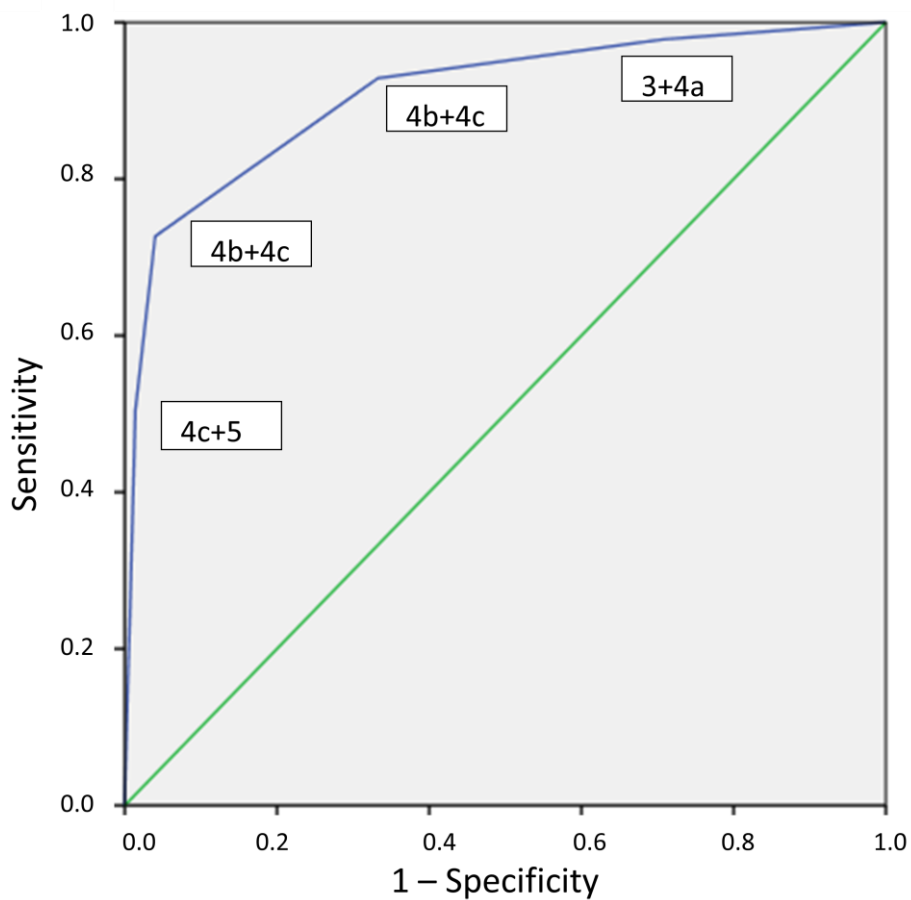


Figure 1. ROC curve graph of subcategories for BI-RADS 3, 4a, 4b, 4c and 5 categorization for breast cancer diagnosis.

## Discussion

The medical tests used in the diagnosis of a disease are a major task on clinical research. When studying a diagnostic test comparing it with a gold standard, we are able to define whether it can suspect, establish or rule out certain disease (7). Among the necessary requirements for assessment of a test is the interobserver's kappa index, which was substantial in this study (k=0.6 to 0.79).

The last revision of the ultrasonographic BI-RADS categorization by the ACR was done in 2013 and tried to further defining detailed ultrasonographic features, mainly in the subdivisions a, b and c of the BI-RADS 4 category (3). The main changes proposed kept as major parameters detailed description for shape, margin and orientation of the ultrasonographic masses (8). It seems that the BI-RADS ultrasonographic categorization has a good performance when assuming benign lesions in category 3 and of malignant ones in category 5 (9, 10). Jung *et al.* followed up 146 patients with lesions large than 2 cm with a BI-RADS 3 ultrasonographic diagnosis who had core needle biopsy confirming benign disease. Among those patients submitted to surgery and those ones followed up by ultrasonography, was found an accuracy of 98.6% to rule out malignancy (11). In our study, we confirmed that BI-RADS category 3 is a good predictor for benign lesions with a NPV of 96.5%, as well as for category 5 malignant lesions with a PPV of 94.7%. The BI-RADS category 4 is regarded for the ultrasonographic findings that do not fit classical appearance of malignancy, but are suspected enough to indicate biopsy. With a variability of risk ranging from 3% to 94%, it becomes difficult to clearly characterize lesions that would be classified in any subcategories a, b, and c. Besides, the most complex lesions, mixing benign and malignant features, e.g. complex cysts, intraductal lesions, acoustic attenuation spots, solid areas with ill-defined limits and heterogeneous texture make the appropriate categorization more difficult (12). Studying 58 cases of disagreement between ultrasonography image and the results of the core needle biopsy, Soyder *et al.*, after complete surgical resection of the lesions, found almost one third ( 27.5%) of malignant lesions, suggesting that in these cases where disagreement between

ultrasound and histology prevails should be taken to resection or should be monitored by ultrasonography (13). Pereira *et al.* observed a sensitivity of 82% in the detection of malignant lesions by ultrasonography using the BI-RADS. However, the PPVs for categories 4 and 5 were lower than 50%, similarly to those results found in our study in the 4c and 5 categories. These findings should be related both to the overlapping of ultrasonographic characteristics of malignant and benign lesions in category 4 and to his categorization of BI-RADS 3 lesions as BI-RADS 4, favoring accomplishment of unnecessary biopsies (14). Elverici *et al.* studied 186 lesions classified as BI-RADS 4( 39% malignant). The appearance found in the categories 4a, 4b and 4c was 19.5%, 41.5% and 74.3%, respectively. They concluded that ultrasonography findings used in the definition of the subcategorization 4a, 4b and 4c are not as accurate as to differentiate malignant from benign lesions; thus, biopsy advverting that always necessary (4). Yoon *et al.*, studying 2,430 patients with ultrasonography lesions BI-RADS 4 who were submitted to biopsy, found that 18.6% had cancer. The PPV for cancer was 7.6% for BI-RADS 4a, 37.8% for 4b and 81.9% for 4c (15). Li *et al.* did not find significant differences in the ultrasonography findings of malignant and benign lesions in a sample of 159 patients classified as BI-RADS 4c. They concluded that most of the ultrasonography findings assumed for malignancy are not indeed specific for malignant lesions (16).

In our study, ultrasonography showed a high accuracy in the diagnosis of breast cancer ( AUC=90.9%). However, when using the cut-off point to indicate biopsy with higher sensitivity and specificity combined in the subcategories 4b and 4c in the ROC curve, the proportion of false-negative results was very high (27.3%), which we consider a draw back for the performance of a

supplementary test in the screening of breast cancer. In clinical practice however, we propose the use of the cut-off point of the BI-RADS category 3 to indicate ultrasonography follow up only, considering the high proportion of false-positive results, what would lead to an increased number of unnecessary biopsies. From the BI-RADS category 4a and beyond, we suggest that biopsy should be mandatory to rule out malignancy, as the proportion of false-negative results increases to 6.1%, i.e., one in each 16 women may be underdiagnosed, demonstrated by our results that there is no benefit in subcategorizing category 4, since a gradual decrease in sensitivity is observed.

Some authors propose the use of ABVS (Automated Breast Volume Scanner), a 3D technology with the composition of images accomplished by technologists, both in the screening and in the assessment of breast lumps. The sensitivity and specificity were high and they also observed shorter time and lower cost when compared to the traditional ultrasonography (8, 17). Besides, the images that are generated can be analyzed later by one or more ultrasonographers, defining the best approach (18, 19). Zheng *et al.*, using ABVS, studied the several ultrasonographic images found and, by means of *multivariate logistic regression*, found that the retraction phenomenon is the strongest predictor of malignancy (20).

The measurement of elastography of the tumor has been extensively researched in recent years. The principle is based on the little elasticity found in malignant lesions. Balu-Maestro *et al.* consider elastography as a savior for lesions classified as BI-RADS 3 and 4, especially in lesions 3 and 4a where the PPV for cancer is low (21). Evans *et al.* assessed the association of the BI-RADS

ultrasonography with the elastography, achieving 100% sensitivity, 61% specificity, 82% PPV, 100% NPV and 86% accuracy (22).

The complications linked to core needle biopsies described in the literature are rare. Mild complications can be small hematomas, pain, bleeding and mastitis. The most severe ones are pneumothorax and arteriovenous fistula (23). Our two cases of mastitis were resumed by antibiotic treatment and the two cases of bleeding by *hemostatic stitches* and compressive dressings.

Research aiming at other technologies than ultrasonography continues to improve the diagnostic performance and decrease the number of unnecessary breast biopsies. However, the main goal of assessment test must be at higher sensitivity, considering the breast cancer diagnosis. In conclusion, our results demonstrated that ultrasonography assessment for subcategories 4 does not rule out malignancy appropriately and therefore biopsy in.

## References

1. Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast Density and Benign Breast Disease: Risk Assessment to Identify Women at High Risk of Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3137-43.
2. [www.inca.gov.br/estimativa/2014](http://www.inca.gov.br/estimativa/2014). Incidencia de câncer no Brasil- Neoplasia maligna da mama feminina Web Page: Instituto Nacional de Câncer do Brasil(INCA); 2015 .
3. <http://www.acr.org>. BI-RADS: ultrasound 2nd ed: American College of Radiology; 2015 .
4. Elverici E, Barca AN, Aktas H, Ozsoy A, Zengin B, Cavusoglu M, et al. Nonpalpable BI-RADS 4 breast lesions: sonographic findings and pathology correlation. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(3):189-94.
5. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Kwak JY, Son EJ. Analysis of false-negative results after US-guided 14-gauge core needle breast biopsy. *Eur Radiol*. 2010;20(4):782-9.
6. Mendelson EB B-VM, Berg WA, et al. ACR- BI-RADS Ultrasound. Breast Imaging and Data System(BI-RADS) Atlas. 5th edition ed. Reston, VA: American College and Radiology; 2013.
7. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Delineando estudos sobre testes médicos. In: Artmed, editor. Delineando a pesquisa clínica. 4ª ed. Brasil: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc. USA.; 2015. p. 183-205.
8. Berg W, Mendelson E. Technologist- performed Handheld Screening Breast US Imaging: How Is It Performed and What Are the Outcomes to Date? *Radiology*. 2014;272(1):12-27.

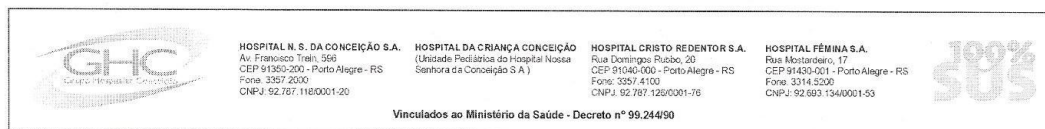
9. Vasconcelos RG, Uemura G, Shirmbeck T, Vieira KM. Ultrassonografia mamaria- aspectos contemporâneos. *Com. Ciências Saúde*. 2011;22(S1):129-40.
10. Ha R, Kim H, Mango V, Wynn R, Comstock C. Ultrasonographic features and clinical implications of benign palpable breast lesions in young women. *Ultrasonography*. 2015;34(1):66-70.
11. Jung HK, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. Benign core biopsy of probably benign breast lesions 2 cm or larger: correlation with excisional biopsy and long-term follow-up. *Ultrasonography*. 2014;33(3):200-5.
12. Ko KH, Hsu HH, Yu JC, Peng YJ, Tung HJ, Chu CM, et al. Non-mass-like breast lesions at ultrasonography: feature analysis and BI-RADS assessment. *Eur J Radiol*. 2015;84(1):77-85.
13. Soyder A, Taskin F, Ozbas S. Imaging-histological discordance after sonographically guided percutaneous breast core biopsy. *Breast Care*. 2015;10(1):33-7.
14. Fernanda Philadelpho Arantes P. BI- RADS® ultrassonográfico: análise de resultados iniciais Sonographic BI- RADS®: analysis of initial results. *Radiologia Brasileira*. 2009;42(4):VII.
15. Yoon JH, Kim MJ, Moon HJ, Kwak JY, Kim EK. Subcategorization of ultrasonographic BI-RADS category 4: positive predictive value and clinical factors affecting it. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(5):693-9.
16. Li YY, Liu C, Geng J, Li JG, Jin F, Wang XM. The differences of phyllodes and acoustic attenuation in breast lesions diagnosed with Breast Imaging-Reporting and Data System for Ultrasonography (BI-RADS-US) category 4C. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(3):294-7.



17. Hwang JY, Han BK, 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.
18. Merry GM, Mendelson EB. Update on screening breast ultrasonography. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(3):527-37.
19. Kuzmiak CM, Ko EY, Tuttle LA, Steed D, Zeng D, Yoon SC. Whole Breast Ultrasound: Comparison of the Visibility of Suspicious Lesions with Automated Breast Volumetric Scanning Versus Hand-Held Breast Ultrasound. *Acad Radiol.* 2015;22(7):870-9.
20. Zheng FY, Yan LX, Huang BJ, Xia HS, Wang X, Lu Q, et al. Comparison of retraction phenomenon and BI-RADS-US descriptors in differentiating benign and malignant breast masses using an automated breast volume scanner. *Eur J Radiol.* 2015;84(11):2123-9.
21. Balu-Maestro C, Caramella T. Can breast elastography change our strategies? Technology, impact and limitations. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015;43(1):71-7.
22. Evans A, Whelehan P, Thomson K, Brauer K, Jordan L, Purdie C, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses: value of shear wave elastography according to lesion stiffness combined with greyscale ultrasound according to BI-RADS classification. *Br J Cancer.* 2012;107(2):224-9.
23. Haider MH, Satpathy A, Abou-Samra W. Iatrogenic arteriovenous fistula of the breast as a complication of core needle biopsy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(8):20-2.

## ANEXOS

### 1- Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa GHC



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HNSC/GHC  
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO  
CEPHNSC – GHC**

**RESOLUÇÃO**

Porto Alegre, 23 de julho de 2008.

O Comitê de Ética em Pesquisa do HNSC/GHC, em reunião ordinária de 23 de julho de 2008, analisou o seguinte projeto de pesquisa:

**Nº CEP/GHC: 114/08**

**F.R. SISNEP: 206850**

**Título Projeto:** Desempenho dos métodos de imagem no diagnóstico do câncer de mama.

**Pesquisador(a):** Miguel Ângelo Spinelli Varella

**Orientador(a):** James Freitas Fleck

**PARECER:**

**Documentação:** Aprovados

**Aspectos Metodológicos:** Aprovados

**Aspectos Éticos:** Aprovados

**Parecer final:** Este projeto, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de **APROVADO**, neste CEP.

**Grupo e área temática:** Pertencente ao Grupo III.

**Área do Conhecimento:** Ciências da Saúde – Medicina – 4.01.

**Considerações finais:** Toda e qualquer alteração do projeto deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/GHC. Somente deverá ser utilizado o Termo de Consentimento Livre e esclarecido onde consta a aprovação do CEPHNSC/GHC. Após conclusão do trabalho, o pesquisador deverá encaminhar relatório final ao Centro de Resultados onde foi desenvolvida a pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa.

  
**Lauro Luis Hagemann**

Coordenador Executivo CEP - GHC

**Comitê de Ética em Pesquisa do HNSC/GHC** fone/fax: (51) 3357-2407 – e-mail: pesquisas-gep@ghc.com.br

**Reconhecido:** Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP (31/out/1997) – Ministério da Saúde  
IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)  
Office for Human Research Protections (ORPH) sob número – IRB 00001105  
FWA Federalwide Assurance sob número FWA 00000378

## 2-Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS	
PESQUISA: DESEMPENHO BIRADS ECOGRÁFICO NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA	
<b>IDENTIFICAÇÃO</b>	
<b>REGISTRO:</b> [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	REG [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>PROCEDÊNCIA:</b> [ 1 ] PORTO ALEGRE [ 2 ] ANEL METROPOLITANO [ 3 ] INTERIOR RS e OUTROS	PROC [ ] [ ]
<b>COR:</b> [ 1 ] BRANCA [ 2 ] NÃO BRANCA	COR [ ] [ ]
<b>DATA NASCIMENTO:</b> [ / / ]	DT_NASC [ / / ]
<b>RISCO FAMILIAR:</b> [ 1 ] SEM RISCO [ 2 ] 1 FAMILIAR 2º GRAU [ 3 ] 1 FAMILIAR 1º GRAU [ 4 ] > 1 FAMILIAR 1º GRAU	RISCOF [ ] [ ]
<b>APRESENTAÇÃO DA LESÃO</b> [ 1 ] CISTO [ 2 ] NÓDULO [ 3 ] RETRAÇÃO [ 4 ] ADENSAMENTO PALPÁVEL	APRLES [ ] [ ]
<b>TAMANHO DA LESÃO (MAIOR DIÂMETRO)</b> [ 1 ] <0,5 CM [ 2 ] 0,6 A 2,0 CM ( 2 E 3) [ 3 ] >2 CM (4)	TAMLE [ ] [ ]
<b>DATA DIAGNÓSTICO:</b> [ / / ]	DT DIAGN [ / / ]
<b>ECOGRAFIA</b> [ 1 ] BI-RADS III [ 2 ] BI-RADS IV A [ 3 ] BI-RADS IV B [ 4 ] BI-RADS IV C [ 5 ] BI-RADS V	ECO [ ] [ ]

<b>FICHA DE COLETA DE DADOS</b>	
<b>PESQUISA: DESEMPENHO BIRADS ECOGRÁFICO NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA</b>	
PROCEDIMENTO	PROCED [       ]
[ 1 ] PAFF	
[ 2 ] CORE BIOPSY	
QUADRANTE	QUADRANTE [       ]
[ 1 ] QSL	
[ 2 ] QSM	
[ 3 ] QIL	
[ 4 ] QIM	
[ 5 ] SUB MAMILAR	
<b>DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO</b>	DIAG_HISTO [       ]
[ 1 ] BENIGNO	
[ 2 ] LESÃO DE RISCO	
[ 3 ] LESÃO IN SITU	
[ 4 ] CA INVASOR	
[ 5 ] INSATISFATORIO	
<b>RECEPTOR ESTROGÊNIO</b>	RECEPT_ESTROG [       ]
[ 1 ] POSITIVO	
[ 2 ] NEGATIVO	
[ 3 ] NSA	
<b>RECEPTOR PROGESTERONA</b>	RECEPT_PROGEST [       ]
[ 1 ] POSITIVO	
[ 2 ] NEGATIVO	
[ 3 ] NSA	
<b>GRAU HISTOLÓGICO</b>	GRAU_HIST [       ]
[ 1 ] 1	
[ 2 ] 2	
[ 3 ] 3	
[ 4 ] NÃO AVALIADO	
HER2neu	HER2neu [       ]
[ 1 ] NEGATIVO	
[ 2 ] +	
[ 3 ] ++	
[ 4 ] +++	