

Régis Resende Paulinelli

**MODELO DE PREDIÇÃO DE MALIGNIDADE EM NÓDULOS SÓLIDOS DA
MAMA, BASEADO NA ULTRA-SONOGRAFIA**

Tese de Doutorado

Goiânia – Goiás, 2007

**MODELO DE PREDIÇÃO DE MALIGNIDADE EM NÓDULOS SÓLIDOS DA
MAMA, BASEADO NA ULTRA-SONOGRAFIA**

Régis Resende Paulinelli

Orientador:

Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior

**Tese de Doutorado Desenvolvida pelo Convênio Centro-Oeste (UnB, UFG,
UFMS) para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.**

Goiânia – Goiás, 2007

DEDICATÓRIA

À minha mãe, **Thelma**, por ter estado sempre ao meu lado, pela criação, pelo incentivo, pelas orações e por ter me ensinado o respeito a Deus e às pessoas.

Ao meu pai, **João**, aos meus irmãos, **Lisbeth, Roberto e Renato** e aos **amigos**, que estiveram sempre torcendo por mim e alegrando-se com minhas vitórias.

À minha esposa, **Bárbara**, pelo apoio, pela compreensão, e por aceitar que tempo disponível para estarmos juntos fosse dividido com a pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior*, por ter me despertado o interesse pela ciência e pela Mastologia, pelos vários anos de convivência e amizade, pelas inúmeras lições passadas e pelas sugestões decisivas no decorrer desse trabalho.

Ao Dr. Clécio Ênio Murta de Lucena, pela amizade e por aceitar participar da pesquisa de Doutorado, trazendo uma grande quantidade de dados e a experiência acumulada na Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.

À Idalice Oliveira de Moraes, servidora técnico-administrativa efetiva da UFG, coordenadora da UFGNet Web, e ao programador André Campos Rodovalho, que me atenderam com extrema boa vontade e se prontificaram a desenvolver o site do SONOBREAST.

Ao *Dr. Vardeli Alves de Moraes* e ao *Dr. Júlio Roberto M. Bernardes Júnior*, pela amizade, por terem me acompanhado nos meus primeiros passos em ultrasonografia mamária e pela grande participação na elaboração e na realização desta pesquisa.

Aos colegas mastologistas *Célio da Silva Rocha Vidal*, *Alessandro Naldi Ruiz* e *Miliana Tostes Lucato*, pela convivência enriquecedora e pela grande ajuda na realização dos exames ultra-sonográficos.

À Dra. Marise Amaral Rebouças Moreira, minha orientadora no Mestrado, que ajudou no amadurecimento e no aperfeiçoamento da pesquisa, na fase inicial, para que pudéssemos iniciar o Doutorado.

Aos funcionários do Programa de Mastologia, pela colaboração na marcação dos exames ultra-sonográficos e no atendimento das pacientes.

Aos acadêmicos Nayara Gomes Silveira da Costa e Danilo Augusto Teixeira, que muito me ajudaram na árdua tarefa de busca de dados e de resultados de exames nos prontuários para a realização da pesquisa.

Aos funcionários do SAME, da Maternidade e do Departamento de Imaginologia e Patologia do Hospital das Clínicas, e pelo acesso aos exames histopatológicos e colaboração na realização dos exames ultra-sonográficos.

À Dra. Maria Júlia Gregório Callas, pela amizade, pela simpatia e pela boa vontade em participar inicialmente da pesquisa de Doutorado, mesmo que por razões pessoais não possa ter efetivado nossos planos de desenvolver essa pesquisa em conjunto.

Aos professores e pós-graduandos do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, do convênio Centro-Oeste em Goiânia, pela amizade oferecida no decorrer do Doutorado, pelos conhecimentos transmitidos, pela ajuda na conclusão das disciplinas e pelo incentivo dado.

Às pacientes que concordaram em participar deste estudo, sem as quais seria impossível qualquer pesquisa, na esperança de que os nossos esforços revertam-se em novos conhecimentos que possam contribuir para o diagnóstico do câncer de mama.

“Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe está a ignorância”.

Hipócrates

ÍNDICE

RESUMO.....	14
RESUMO.....	14
ABSTRACT.....	16
JUSTIFICATIVA.....	18
APRESENTAÇÃO	20
BIRADS® E ULTRA-SONOGRAFIA MAMÁRIA – UMA ANÁLISE CRÍTICA	21
RESUMO	22
ABSTRACT	23
INTRODUÇÃO	24
PROPOSTA DE TRADUÇÃO DO GLOSSÁRIO E DAS CATEGORIAS DE AVALIAÇÃO DO BIRADS® ULTRA-SONOGRÁFICO:	25
CATEGORIAS DE AVALIAÇÃO.....	26
DISCUSSÃO	28
CONTROVÉRSIAS E DIFICULDADES NO USO DO GLOSSÁRIO.....	30
DOPPLERFLUXOMETRIA E BIRADS®	33
INDICAÇÃO DA CONDUTA	34
ASSOCIAÇÃO DO EXAME FÍSICO, DA MAMOGRAFIA E DA ULTRA- SONOGRAFIA	34
CONCLUSÃO.....	Erro! Indicador não definido.
BIBLIOGRAFIA.....	40
SONOBREAST: A PREDICTIVE MODEL FOR THE RISK OF MALIGNANCY IN SOLID BREAST NODULES WITH ECHOGRAPHIC EXPRESSION	51

ABSTRACT.....	53
INTRODUCTION	54
MATERIALS AND METHODS	55
RESULTS	57
DISCUSSION	60
FIGURES.....	68
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
ANEXOS	82
ANEXO 1. FICHA DE COLETA DE DADOS.....	82
ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	84
ANEXO 3. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL	85
BIBLIOGRAFIA	86

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

Artigo 1 – BIRADS® E ULTRA-SONOGRAFIA MAMÁRIA – UMA ANÁLISE CRÍTICA 21

Figura 1. Imagem nodular, ovalada, hipoecóica, de orientação horizontal, com discreto reforço acústico posterior, com região central hiperecogênica, sugestiva de um linfonodo intramamário. BIRADS® categoria 2. Achado benigno. Sugere-se seguimento habitual para a idade. 44

Figura 2. Imagens anecóicas, de forma ovalada, de margens circunscritas, com reforço acústico posterior, correspondendo a 2 pequenos cistos agrupados no quadrante superior lateral da mama direita. Esta paciente apresentava também múltiplos cistos simples bilaterais. BIRADS® categoria 3. Achado provavelmente benigno. Sugere-se controle ultra-sonográfico em 6 meses..... 45

Figura 3. Imagem nodular hipoecóica, de forma ovalada, com margens circunscritas, (ecotextura homogênea), de orientação horizontal, sem alteração dos ecos posteriores, medindo 11,7 x 6,2mm, localizada às 9h, 4cm do mamilo, 1 cm da pele, mama direita, não palpável. Conclusão: Nódulo sólido de aspecto provavelmente benigno na união dos quadrantes laterais da mama direita. BIRADS® categoria 3. Achado provavelmente benigno. Sugere-se seguimento ultra-sonográfico em 6 meses..... 46

Figura 4. Imagem nodular hipoecóica, palpável, de forma ovalada, de margens circunscritas, (ecotextura homogênea), sem alteração dos ecos posteriores, com orientação horizontal, medindo 21,6 x 11,3mm, localizada às 2h, 3 cm do mamilo, 1,5cm da pele, em mama direita. Conclusão: BIRADS® categoria 4.

(lesão palpável). Sugere-se correlação citológica ou histológica. Histopatologia:

Fibroadenoma..... **47**

Figura 5. Imagem nodular ovalada, de margens circunscritas, (ecotextura discretamente heterogênea), com orientação vertical (não-paralela à pele), sem alteração dos ecos posteriores, medindo 9,0x12,2mm, localizada às 4h, 5 cm do mamilo, 1,3 cm da pele, em mama esquerda. Conclusão: Nódulo sólido suspeito em quadrante superior lateral da mama esquerda. BIRADS® categoria 4. Histopatologia: fibroadenoma. **48**

Figura 6. Imagem nodular hipocóica, de forma irregular, de margens não circunscritas, (ecotextura heterogênea), orientação não paralela à pele (vertical), sem alteração dos ecos posteriores, medindo 8,3x10,6mm, localizada às 12h, 3,5cm do mamilo, 2 cm da pele, em mama esquerda. Conclusão: Nódulo sólido suspeito na união dos quadrantes superiores da mama esquerda. BIRADS® categoria 4. Sugere-se correlação citológica ou histológica. Histopatologia: carcinoma ductal infiltrante. **49**

Figura 7. Imagem nodular, de forma irregular, com margens microlobuladas, (ecotextura heterogênea), com sombra acústica posterior, orientação paralela à pele (horizontal), com halo ecogênico anterior, com espessamento dos ligamentos de Cooper (setas), medindo no maior diâmetro 82mm, ocupando os quadrantes laterais da mama esquerda. BIRADS® categoria 5. Achado altamente sugestivo de malignidade. Sugere-se correlação citológica ou histológica e conduta apropriada. Histopatológico: carcinoma lobular infiltrante. **50**

Artigo 2 - SONOBREAST: A NOVEL PREDICTIVE MODEL FOR THE RISK OF MALIGNANCY IN SOLID BREAST NODULES WITH ECHOGRAPHIC EXPRESSION51

Table 1. Histological diagnoses of the solid nodules included in this study..... **68**

Table 2. Odds ratios for malignancy of the ultrasound features following univariate analysis. **69**

Table 3. Predictive model for the risk of malignancy in solid breast nodules following multivariate analysis based exclusively on the sonographic features. **70**

Figure 1. ROC curve for the predictive model, including only the ultrasound features..... **71**

Figure 2. ROC curve for age and breast cancer diagnosis. **72**

Table 4. Predictive multivariate model for the risk of malignancy in solid breast nodules based on the sonographic features, age and family history of a first-degree relative with breast cancer (SONOBREAST)..... **73**

Table 5. Major differences between the BIRADS® system and the SONOBREAST..... **74**

Figure 3. ROC curve for the predictive model including the ultrasound features, age and family history (SONOBREAST)..... **75**

Figure 5. Picture of the internet website for consulting the SONOBREAST predictive model (<http://www.sonobreast.com>)..... **76**

Figure 6. This typical solid breast nodule was oval, circumscribed, homogeneous, horizontally oriented, without posterior shadowing and without echogenic halo. In the BIRADS® system it would be in category 3, with an expected two to 3% probability of breast cancer. Using the SONOBREAST

predictive model, this nodule in a young woman (up to 40 years old) had a 0.9% probability of being breast cancer (i.e. less than 1%, which is what is expected in BIRADS[®] category 2 lesions). The same nodule in a woman over 40 years old had a probability of 1.9% (i.e. coincident with the BIRADS[®] system). If the latter woman's mother, sister or daughter had breast cancer, the probability would rise to 12.9% (a risk that gives rise to mandatory biopsy in the BIRADS[®] system). Histological examination showed that it was fibroadenoma..... **77**

Figure 7. This small non-palpable nodule in a dense mammographic breast, had most of the characteristics suggestive of benign nature, except for the scarcely microlobulated and indistinct margins. It could easily be assumed to be benign. The patient was 59 years old, the probability of malignancy estimated by the model was 24.0%, and the biopsy revealed invasive ductal carcinoma (Figure 7a). A very similar case in a 45-year-old woman was found to be fibroadenoma. The latter case was considered to also have a certain degree of internal heterogeneity, and the model predicted a chance of 58.5% of malignancy (Figure 7b). **78**

Figure 8. This palpable nodule had an irregular shape, angular and microlobulated margins, heterogeneous echotexture not caused by microcalcifications, horizontal orientation, some areas of posterior enhancing and posterior shadowing, thick echogenic halo, internal vascularity and no thickened Cooper's ligaments. Some observers would classify the lesion as BIRADS[®] category 4 and others would classify it as category 5. The woman was 49 years old when the examination was performed, and there were no cases of breast cancer in her family. The risk estimated by the model was 89.8%, i.e. a

much more precise value. Histological examination showed invasive ductal carcinoma. **79**

RESUMO

OBJETIVO: Criar um modelo preditivo para o risco de malignidade em nódulos sólidos da mama, com expressão ecográfica. **METODOLOGIA:** Este estudo multicêntrico, desenvolvido por médicos da Universidade Federal de Goiás e da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, incluiu prospectivamente 1.403 nódulos sólidos da mama. As características da paciente e do exame ultrasonográfico foram incluídas em um formulário próprio. Cada característica ultrasonográfica foi analisada e comparada com o resultado do diagnóstico definitivo, ou seja, com o resultado anatomopatológico ou o resultado do seguimento de 2 anos, sem alteração do tamanho da lesão. A idade das mulheres e o histórico familiar de câncer de mama foram também analisados. **RESULTADOS:** Das 1.403 lesões incluídas no estudo, 1.390 (99,1%) tiveram um diagnóstico conclusivo. Dentre elas, haviam 343 (24,7%) tumores malignos e 1.047 (75,3%) nódulos benignos. As *odds ratios* (e intervalos de confiança) de malignidade de cada característica incluída do modelo preditivo, na análise multivariada, foram: forma irregular / margens não circunscritas, 16,02 (7,75-33,09); ecotextura heterogênea, 4,50 (2,42-8,23); orientação vertical (não paralela à pele), 2,23 (1,04-4,75); halo ecogênico anterior, 2,62 (1,09-6,31); sombra posterior, 2,38 (1,23-4,62); idade maior que 40 anos, 2,19 (1,26-3,81); histórico familiar de 1º grau positivo (mãe, irmã, filha), 7,50 (2,65-21,18). Não houve vantagem em incluir a presença de vasos internos e a presença de ligamentos de Cooper espessados no modelo. O modelo foi chamado de SONOBREAST e apresenta-se disponível para uso médico, gratuitamente, no site: <http://www.sonobreast.com>. **CONCLUSÃO:** A probabilidade de malignidade para tumores mamários pode ser estimada com

base em suas características ultra-sonográficas, na idade das mulheres e no histórico familiar para o câncer de mama.

Palavras-chave: mama, câncer de mama, diagnóstico, ultra-sonografia.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To create a predictive model for the risk of malignancy in solid breast nodules, with echographic expression. **METHODS:** This multicentric study, performed by physicians from the Federal University of Goiás and from the Santa Casa de Misericórdia of Belo Horizonte, included prospectively 1,403 patients who presented with solid breast nodules. The ultrasound images of the breast and the features were recorded in a formulary. Each ultrasound feature was analyzed and compared with the definitive diagnosis, i.e. the anatomopathological findings, after the lesion was excised, or a minimum follow-up of 2 years. The age of the women and the familial history of breast cancer were also included in the model. **RESULTS:** From the 1,403 lesions included in the study, 1,390 (99.1%) had a conclusive diagnosis. Among them, there were 343 (24.7%) malign tumors, and 1,047 (75.3%) benign nodules. The odds ratio (and confidence interval) of breast malignancy for each variable included in the model, as calculated by multivariate analysis, were as follows: irregular shape / not circumscribed margins, 16.02 (7.75-33.09); heterogeneous echo texture, 4.50 (2.42-8.23); vertical orientation (non parallel to the skin), 2.23 (1.04-4.75); anterior echogenic rim, 2.62 (1.09-6,31); posterior shadowing, 2.38 (1.23-4.62); age more than 40 years, 2,19 (1,26-3,81); first-degree positive family history (mother, sister, daughter), 7,50 (2,65-21,18). There were no advantage to include the presence of internal vascularity and the presence of thickened Cooper's ligaments in the model. The predictive model was named SONOBREAST and it is freely available for medical purposes in the internet site: <http://www.sonobreast.com>. **CONCLUSION:** The probability of

malignancy in breast tumors can be stipulated based on their ultrasound features, the age of the woman and the family history of breast cancer.

Key words: breast, breast cancer, diagnosis, ultrasonography.

JUSTIFICATIVA

O diagnóstico ultra-sonográfico da mama passou por um grande avanço com a implementação do sistema BIRADS[®] em 2003 (Acr, 2003; Levy, Suissa *et al.*, 2007). Desde a década de 50, vários autores apontaram características sonográficas que pudessem ajudar a estabelecer um diagnóstico diferencial para tumores malignos e benignos (Kobayashi, Takatani *et al.*, 1974; Marussi, 2001b; Calas, Koch *et al.*, 2005; Souza, De-Nicola *et al.*, 2006). Porém, com o sistema BIRADS[®], o glossário foi padronizado e as lesões mamárias encontradas à ultra-sonografia foram separadas em diferentes categorias de acordo com o seu risco de malignidade. Os nódulos sólidos pertencentes à categoria 3 podem ser seguidos com um intervalo de 6 meses, enquanto aqueles das categorias 4 e 5 necessitam ser biopsiados. As probabilidades esperadas de malignidade são: 2 a 3% na categoria 3, 4 a 94% na categoria 4 e 95% ou mais na categoria 5 (Acr, 2003; Hong, Rosen *et al.*, 2005; Levy, Suissa *et al.*, 2007). A categoria 4 ainda pode ser subdividida em categoria 4a, 4b e 4c (Acr, 2003).

Alguns dos problemas em se classificar as lesões mamárias desta maneira são relacionados à subjetividade, à variabilidade interobservadores ao subdividir as lesões como categoria 4a, 4b, 4c e 5 e à grande variação da probabilidade de malignidade nas lesões na categoria 4 (de 4 a 94%) (Lazarus, Mainiero *et al.*, 2006; Levy, Suissa *et al.*, 2007).

Adaptando-se literalmente o sistema BIRADS[®], planejado para a mamografia, nos laudos de ultra-sonografia, vem à tona outro problema: as pacientes submetidas à mamografia têm geralmente 40 anos ou mais. Nesta

faixa etária há um risco muito maior de câncer de mama do que em mulheres jovens, abaixo de 40 anos (Draper, 2006; Freitas, 2007a). A ultra-sonografia mamária é largamente usada em qualquer idade. Além disso, o sistema BIRADS® não leva em consideração outras características pessoais da mulher que possam interferir no risco de câncer de mama, como a história familiar para o câncer de mama.

Este estudo prospectivo multicêntrico foi conduzido com o objetivo de desenvolver um modelo de estimativa de risco de malignidade em mulheres com nódulos sólidos da mama vistos à ultra-sonografia, que fosse fácil de usar, pouco subjetivo, bastante preciso e abrangente.

APRESENTAÇÃO

O primeiro artigo desta Tese, trata-se de um artigo de revisão de literatura sobre o sistema americano BIRADS[®] para ultra-sonografia, que vem sendo utilizado no Brasil para a padronização dos laudos, estimativa do risco de malignidade e decisão quanto à propedêutica. Comentamos a respeito dos melhores termos para a tradução do seu glossário para o português e aproveitamos a oportunidade para discutir vários pontos polêmicos a respeito desta classificação.

No segundo artigo, discutimos a respeito do estudo multicêntrico, prospectivo, incluindo 1.403 lesões sólidas da mama vistas à ultra-sonografia, que culminou com o desenvolvimento de um modelo multivariado preditivo de malignidade, intitulado de SONOBREAST, que incluiu, além das características sonográficas do nódulo, a idade das pacientes e o antecedente de parentes de primeiro grau (mãe, filha, irmã), com câncer de mama. O modelo preditivo foi disponibilizado em um website (<http://www.sonobreast.com>), em 3 idiomas, para o uso gratuito de médicos interessados no diagnóstico e no tratamento de lesões mamárias.

BIRADS® E ULTRA-SONOGRAFIA MAMÁRIA – UMA ANÁLISE CRÍTICA

BIRADS® AND BREAST ULTRASONOGRAPHY – A CRITICAL ANALYSIS

Régis Resende Paulinelli, MD, MsM¹

Maria Júlia Gregório Calas, MD, MsM²

Ruffo de Freitas Júnior, MD, PhD¹

¹ Programa de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Goiás.

² Setor de imagiologia mamária da Clínica Diagnóstico por Imagem (CDPI), Mulher, Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Régis Resende Paulinelli

Rua 90 N° 871 Apto. 102 - Setor Sul

74093-020 Goiânia/GO

* Trabalho aceito para publicação na Revista FEMINA, ISSN 0100-7254, qualis C, internacional.

RESUMO

A ultra-sonografia vem consolidando-se como um importante método diagnóstico das doenças mamárias. Além de poder diagnosticar algumas lesões suspeitas iniciais não vistas à mamografia, ajuda na diferenciação de nódulos císticos e sólidos e na diferenciação de nódulos sólidos benignos e malignos. Com o intuito de padronizar e de aprimorar os laudos, em novembro de 2003, foi publicado pelo Colégio Americano de Radiologia o sistema BIRADS[®] para a ultra-sonografia mamária. Esse sistema consiste de um glossário próprio e de uma divisão por categorias de avaliação, de acordo com o risco de malignidade. A partir de então, vários ultra-sonografistas em nosso país têm paulatinamente aderido a esse sistema. Este trabalho de revisão de literatura traz de forma bastante prática, uma proposta de tradução para o português do sistema BIRADS[®] para ultra-sonografia. Aproveitamos a oportunidade para discutir vários pontos polêmicos a respeito dessa classificação.

Palavras-chave: câncer de mama, BIRADS[®], ultra-sonografia.

ABSTRACT

The ultrasonography is consolidating itself as an important diagnostic method in breast diseases. Beyond diagnosing some early suspicious lesions not seen in the mammograms, it may help in the differentiation between cystic and solid nodules, and in the differentiation of malign and benign nodules. With the intention of standardization and of improvement of the reports, in November of 2003, the American College of Radiology published the BIRADS[®] system for mammary ultrasounds. This system consists of a proper lexicon and a division for categories of evaluation, in accordance with the malignancy risk. From this time, some ultrasonographers in our country have gradually adhered to this system, not always properly. This paper brings in a rather practical way, a proposal for translating into Portuguese the BIRADS[®] system for ultrasound. We use this occasion also to argue some controversial points in respect of this classification.

Key-words: breast cancer, BIRADS[®], ultrasound.

INTRODUÇÃO

Com o intuito de padronização e de aprimoramento dos laudos em imagiologia mamária, em novembro de 2003, o Colégio Americano de Radiologia (ACR) publicou a quarta edição do *Breast Imaging and Reporting Data System* (BIRADS[®]) para mamografia e a primeira edição para ultra-sonografia e ressonância magnética. Esse sistema contém um glossário próprio e divide as lesões em categorias de avaliação, de acordo com o risco de malignidade.

A tentativa de padronização de laudos de ultra-sonografia não é nova. Já foram desenvolvidos vários sistemas de classificação sonográfica das lesões mamárias, inclusive com propostas brasileiras (Calas, Castro *et al.*, 2002; Pasqualetto, Soares-Pereira *et al.*, 2003). A classificação BIRADS[®] para ultra-sonografia aproveitou-se do prestígio da classificação homônima para a mamografia, do Colégio Americano de Radiologia. Em nossa vivência clínica diária, temos percebido que desde então, paulatinamente os ultra-sonografistas vêm procurando seguir essa classificação, porém nem sempre apropriadamente (Acr, 2003). Ainda é comum receber laudos de ultra-sonografia mamária que dizem apenas se a lesão é sólida ou cística e, às vezes, nem isto. Essa classificação estimula os ultra-sonografistas a apresentarem uma descrição mais detalhada das lesões mamárias. Além disso, o ultra-sonografista deve dar sua impressão diagnóstica sobre o risco de malignidade na lesão observada, ou seja, deve opinar se a imagem é ou não suspeita e qual deve ser a abordagem para a paciente em questão.

Para a utilização adequada da classificação de BIRADS[®] para ultra-sonografia, há a necessidade de um conhecimento profundo da interpretação

mamográfica, assim como da patologia mamária. Recomenda-se que antes de realizar a ultra-sonografia, o examinador deve rever os filmes mamográficos. Isso pode representar uma barreira aos ultra-sonografistas brasileiros. Nem todos os ultra-sonografistas têm formação em mamografia. Temos ultra-sonografistas com diversas formações: clínicos gerais, ginecologistas, radiologistas, mastologistas. Ou seja, caso o ultra-sonografista não esteja habilitado a interpretar a mamografia, a categoria de avaliação deveria ser 0 (avaliação incompleta), até que algum profissional possa juntar as informações provenientes dos dois exames, para definir a categoria final de avaliação: de 1 a 6 (por classificação crescente de risco de malignidade).

PROPOSTA DE TRADUÇÃO DO GLOSSÁRIO E DAS CATEGORIAS DE AVALIAÇÃO DO BIRADS® ULTRA-SONOGRÁFICO:

O laudo ultra-sonográfico proposto pelo sistema BIRADS® deve conter os seguintes itens:

A) **NÓDULOS**: ocupam um espaço e devem ser vistos em duas diferentes projeções. No caso da ultra-sonografia devem ser utilizados os dois cortes (eixo longitudinal e transversal). Deve-se descrever: a **forma** (*oval, redonda, irregular*); a **orientação** (*paralela - ou horizontal - quando o eixo látero-lateral é maior que o ântero-posterior, ou não paralela - ou vertical , caso contrário*); a **margem** (*circunscrita ou não circunscrita - a margem não circunscrita pode ser mais detalhadamente especificada como sendo: indistinta, angular, microlobulada, ou espiculada*); os **limites** (*interface abrupta, quando bem definidos, ou a presença*

de *halo ecogênico* anterior, quando não há definição); o **padrão dos ecos** (*anecóico, hiperecóico, hipoecóico, isoecóico e complexo* – quando contém componentes ecogênicos e anecóicos associados), para a definição do padrão dos ecos, as massas devem ser comparadas com o tecido adiposo (isoecóico); as **características acústicas posteriores** (*sem alteração acústica posterior, reforço, sombra e padrão combinado*); os **tecidos vizinhos** (*alteração dos ductos, alterações nos ligamentos de Cooper, edema, distorção arquitetural, espessamento, irregularidade ou retração de pele*).

B) CALCIFICAÇÕES, descrever como: **macrocalcificações** e **microcalcificações** (*não associadas ao nódulo associadas ao nódulo*). As macrocalcificações devem ser maiores ou iguais a 0,5mm em tamanho, e as microcalcificações menores que 0,5 mm.

C) CASOS ESPECIAIS: *microcistos agrupados* (pequenas áreas anecóicas, medindo até 2 ou 3 mm, com septos finos, menores que 0,5mm), *cistos complicados* (nódulos com ecos de baixa intensidade no interior, que podem mudar com alteração na posição do paciente), *massa na pele* (cistos de inclusão epidérmica, cistos sebáceos, quelóides, pólipos, neurofibromas), *corpo estranho* (*qualquer objeto de metal, silicone, plástico ou vidro*), *linfonodos intramamários e axilares* (imagens reniformes com halo ecogênico e córtex hipoecóico).

D) VASCULARIZAÇÃO: *não presente ou não avaliada, presente na lesão, presente imediatamente adjacente à lesão, difusamente aumentada no tecido vizinho*.

CATEGORIAS DE AVALIAÇÃO

Categoria 0: *Incompleta*. Necessária avaliação complementar por outro exame de imagem antes da avaliação final. Por exemplo, nódulo suspeito à ultrasonografia em paciente jovem que necessita de mamografia. Outros exemplos: a diferenciação entre cicatriz cirúrgica e recorrência da doença em pacientes com cirurgia prévia de câncer de mama, onde a ressonância magnética poderia definir melhor a conduta. Após os novos exames a lesão deve ser classificada em uma dentre as 6 categorias seguintes.

Categoria 1: *Negativa*. Seguimento de rotina. Nenhuma lesão encontrada.

Categoria 2: *Achado benigno*. Seguimento de rotina ou a critério clínico. Nenhuma característica maligna. Por exemplo, cistos simples, linfonodos intramamários, próteses, cicatriz pós-cirúrgica estável, e prováveis fibroadenomas sem modificações em estudos ecográficos sucessivos. No entanto, não há definição de quantos estudos e a periodicidade destes (Figura 1).

Categoria 3: *Provavelmente benigno*. Seguimento ultra-sonográfico em 6, 12 e 24 meses. Após 24 ou 36 meses, a critério do examinador, não havendo modificação da imagem, pode-se classificar a lesão como categoria 2. Por exemplo, nódulo sólido ovalado, não palpável, com margens circunscritas, orientação horizontal, sugestiva de fibroadenoma, com menos de 2% de malignidade (dado obtido através da experiência clínica e mamográfica); cistos complicados e microcistos agrupados impalpáveis (Figuras 2 e 3).

Categoria 4: *Anormalidade suspeita*. A biópsia deve ser considerada. Probabilidade intermediária de câncer, de 3 a 94%. Nódulo sólido sem apresentar critérios de fibroadenoma ou de outra lesão provavelmente benigna. Uma opção

descrita é estratificar estas lesões em baixo, intermediário ou moderado grau de suspeição (figuras 4, 5 e 6).

Categoria 5: *Altamente sugestivo de malignidade.* A conduta apropriada deve ser tomada. Probabilidade de malignidade $\geq 95\%$ (Figura 7).

Categoria 6: *Malignidade conhecida.* A conduta apropriada deve ser tomada. Biópsia anterior à terapia definitiva confirmando a presença de câncer. Por exemplo, pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante, que fazem ultra-sonografia para avaliar a regressão tumoral.

DISCUSSÃO

Na maioria das vezes, é possível avaliar pela ultra-sonografia a probabilidade de uma lesão ser um cisto simples ou uma lesão sólida. Durante muito tempo, várias equipes limitaram a utilização da ultra-sonografia a essa distinção, indicando biópsias em todos os casos de nódulos sólidos. Essa estratégia permite obter uma excelente sensibilidade, a custas de uma especificidade muito baixa, gerando várias biópsias cirúrgicas desnecessárias, com prejuízos econômicos, psicológicos e estéticos para as pacientes. Ainda hoje, é comum encontrar laudos como esses. Para o médico que recebe o exame, isso representa muito pouco e não é mais aceitável. A ultra-sonografia pode trazer informações importantes na diferenciação de nódulos malignos e benignos, com implicações práticas na condução das lesões mamárias.

Uma das principais vantagens da utilização de um sistema de classificação como o BIRADS[®] é a possibilidade de uma padronização dos laudos de ultra-

sonografia (Camargo-Júnior, 2005). Os termos utilizados pelos ultra-sonografistas em nosso meio têm sido os mais variados possíveis.

Diagnosticar tumores malignos mamários com a ultra-sonografia tem sido uma preocupação antiga. Vários autores têm apontado características que pudessem estabelecer o diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos (Kobayashi, Takatani *et al.*, 1974; Marussi, 2001b). As primeiras características apontadas foram as paredes com margens não circunscritas, os ecos internos heterogêneos, e a sombra posterior (Kobayashi, Takatani *et al.*, 1974). Posteriormente surgiram outras características como: um elevado contraste entre o nódulo e o parênquima mamário, a presença de halo ecogênico anterior, o aumento do diâmetro ântero-posterior (Fornage, Lorigan *et al.*, 1989; Guyer, Dewbury *et al.*, 1992; Stavros, Thickman *et al.*, 1995; Skaane e Engedal, 1998). Outras características suspeitas ainda foram sugeridas: o espessamento dos ligamentos de Cooper, o espessamento da pele e mudanças na textura do parênquima adjacente (Mcsweeney e Murphy, 1985).

No entanto, a definição de quais são as características mais importantes para a suspeição do câncer à ultra-sonografia ainda é motivo de pesquisas.

No Programa de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Goiás, avaliamos prospectivamente 304 lesões mamárias sólidas, das quais 25% eram malignas e comparamos os resultados ao exame histopatológico (Paulinelli, Freitas-Junior *et al.*, 2005). Na análise multivariada, as características que estavam significativamente relacionadas ao diagnóstico de malignidade foram, em ordem decrescente de risco: margens não circunscritas, espessamento nos ligamentos de Cooper (característica essa

observada apenas nos tumores acima de 5 centímetros), ecotextura heterogênea e orientação vertical. A presença de halo ecogênico anterior e de sombra posterior estiveram relacionadas aos tumores malignos, mas não foram independentemente significantes, aumentando o número de falso-positivos, sem diminuir o número de falso-negativos.

A classificação de BIRADS[®] é um passo importante na padronização da nomenclatura ultra-sonográfica, embora não inclua todas as características apontadas anteriormente. Além disso, a classificação de BIRADS[®] não estabelece qual a importância de cada característica em especial.

CONTROVÉRSIAS E DIFICULDADES NO USO DO GLOSSÁRIO

Alguns detalhes do glossário utilizado na classificação BIRADS[®] podem confundir o ultra-sonografista. Alguns termos são próprios da ultra-sonografia como orientação e ecogenicidade. Porém, sempre que possível e apropriado, foram utilizados termos já usuais no glossário da mamografia. Por exemplo, na descrição de forma e margens, os termos são idênticos para a mamografia. A forma diz respeito ao aspecto arredondado, ovalado ou irregular da lesão. Apesar de não estar no texto original, o termo forma lobulada poderia também ser incluído aqui, pois é utilizado na mamografia. Segundo Stavros, até 3 lobulações poderiam ser consideradas como uma forma “regular” (Stavros, Thickman *et al.*, 1995). Na tentativa de não confundir os usuários dessa classificação, evitou-se usar o termo irregular duas vezes. Assim, o termo irregular é utilizado para descrever a forma e

nunca as margens. A margem pode ser circunscrita e não circunscrita, esta pode ainda ser subdividida em indistinta, angular, microlobulada, ou espiculada.

No glossário do BIRADS[®] existe o termo ecos internos complexos, mas está relacionado a lesões sólido-císticas suspeitas. O termo ecotextura heterogênea não existe, mas em nossa experiência, e na de alguns outros autores, este foi um dos elementos mais importantes para a suspeição do câncer de mama (Rahbar, Sie *et al.*, 1999; Marussi, 2001b; Michelin e Levy, 2001a; Paulinelli, Freitas-Junior *et al.*, 2005). Portanto sugerimos que o mesmo seja acrescentado nos laudos. Chamamos atenção também para a dificuldade técnica da avaliação das microcalcificações na ultra-sonografia, visto que as características morfológicas das calcificações são facilmente e melhor analisadas no estudo radiológico.

Outros termos que podem gerar confusão são: “*complicated cyst*” e “*complex cyst*”. O cisto complicado é descrito como uma lesão oval, redonda ou lobulada, com margens circunscritas, com reforço acústico posterior e que apresente ecos internos homogêneos. Nesses casos, fica difícil saber a natureza do conteúdo da lesão, pois alguns tipos de nódulos sólidos e de cistos com conteúdo espesso são indistinguíveis à ultra-sonografia. Esses nódulos são classificados como provavelmente benignos (BIRADS[®] categoria 3). Entretanto, fica um questionamento, se não é possível dizer ao certo se o nódulo é sólido ou cístico, porque chamá-lo de “cisto complicado”? O próprio termo em si: “complicado”, tem uma conotação negativa forte no português, de algo “enredado”, “difícil”(Ferreira, 2002). Isso pode gerar apreensão desnecessária em uma paciente que apresenta uma lesão provavelmente benigna. Especificamente

para esses casos, preferimos descrever nos laudos a lesão e dizer que o conteúdo do cisto é espesso e, em outros casos, em que não é possível fazer a diferenciação entre a natureza sólida ou cística, permitindo ao clínico e à paciente um melhor entendimento sobre o problema.

Embora os microcistos agrupados sejam classificados como categoria 3, não há evidência adequada de que esse tipo de lesão apresente 2 ou 3 % de malignidade, como o previsto nesta categoria. Estudos posteriores, prospectivos e adequadamente analisados deverão ser feitos a esse respeito, mas acreditamos que os microcistos agrupados provavelmente deverão apresentar risco semelhante aos cistos simples, devendo pertencer, portanto, à categoria 2.

Os “cistos complexos” correspondem a lesões anecóicas, com massa sólida intra-cística, septações grosseiras, espessamento ou irregularidade do contorno, sendo classificados como suspeitos (BIRADS® categoria 4). Em uma pesquisa com 471 mulheres com cistos mamários, Kemp et al., 2001, encontraram 20 cistos complexos e dentre estes em dois casos de carcinoma intra-císticos. O valor preditivo positivo para malignidade foi de 0,4% do total de cistos e 15% do total de cistos complexos (Kemp, Elias *et al.*, 2001). Entretanto, em outra série com 308 pacientes com cistos classificados como complexos, encontrou-se 1 caso de carcinoma in situ (0,3%) (Venta, Kim *et al.*, 1999). Assim, nem todos concordam que deva ser realizada uma intervenção nesse tipo de cisto.

Pode-se observar ainda que, no sistema BIRADS®, não existe um exemplo exato do que seja a categoria 4 e 5. Na categoria 4 são incluídos diversos tipos de lesões, cujos riscos de malignidade variam de 3 a 94% (Acr, 2003), uma faixa muito ampla, fato que demanda uma melhor definição desta categoria.

Possivelmente esta definição poderá ser dada pela condução de estudos, como o que estamos desenvolvendo no momento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, que proponham um sistema de classificação de acordo com cada tipo de alteração ultra-sonográfica mamária, estabelecendo uma probabilidade de malignidade individualizada.

DOPPLERFLUXOMETRIA E BIRADS®

A classificação de BIRADS® abre espaço para o Doppler colorido na avaliação ultra-sonográfica mamária. Esse recurso tem sido sugerido por alguns autores, porém com pouco ganho adicional na acurácia da ultra-sonografia convencional, na diferenciação das lesões mamárias sólidas. As lesões malignas costumam apresentar maior vascularização que as lesões benignas e, às vezes, é possível observar neovasos e vasos tortuosos no interior dos tumores malignos. Muito se falou sobre parâmetros mais objetivos do doppler que pudessem prever a malignidade em nódulos mamários, como a velocidade máxima no pico sistólico e o índice de resistência. Na classificação BIRADS®, vale a impressão subjetiva do examinador e o laudo limita-se a descrever se a vascularização: não foi avaliada, se presente ou não na lesão; se presente pode ser imediatamente adjacente à lesão, ou difusamente aumentada no tecido vizinho.

Em tese de doutorado, Marussi observou, na análise de regressão logística, algumas variáveis identificadas como estatisticamente associadas à malignidade do tumor, mas nenhum critério da colordopplervelocimetria melhorou o

desempenho da ultra-sonografia na diferenciação de nódulos malignos e benignos (Marussi, 2001b).

INDICAÇÃO DA CONDUTA

O principal ponto positivo na classificação BIRADS[®] foi a divisão das lesões mamárias em categorias de risco e a sugestão de condutas a serem seguidas para cada caso. Isso serviu para orientar o médico não especialista em doenças mamárias, na condução de um grande número de casos de lesões de pouca importância, como os cistos, os linfonodos intramamários, as calcificações grosseiras, as áreas típicas de necrose gordurosa, os fibroadenomas calcificados, as calcificações puntiformes esparsas e as áreas de tecido mamário assimétrico. Nesses casos, o laudo nos moldes da classificação BIRADS[®], trouxe mais tranquilidade ao médico e à paciente no seguimento clínico da lesão. Em lesões tipicamente malignas também a clareza do laudo permite que o tratamento seja realizado com maior prontidão. Por outro lado, acreditamos que a condução de lesões categoria 3 e 4 não deve ser tão simples como preconiza a classificação BIRADS[®]. Nesses casos, o médico deve levar em conta a idade da paciente, os fatores de risco e a opinião da paciente, antes de definir qual será o procedimento adotado.

ASSOCIAÇÃO DO EXAME FÍSICO, DA MAMOGRAFIA E DA ULTRA- SONOGRAFIA

Nas edições anteriores do BIRADS[®], quando existia apenas a classificação para mamografia, já se incluía a ultra-sonografia nos casos de mamas densas, nódulos e densidades assimétricas (atualmente descritas como *assimetrias focais e globais*). Na classificação de BIRADS[®] para ultra-som também está prevista a necessidade da complementação mamográfica (ou mesmo a ressonância nuclear magnética) em várias situações. Qualquer mulher que esteja na idade de realizar uma mamografia deve ser colocada na categoria 0 até que seja realizado o exame mamográfico. A ultra-sonografia não substitui a mamografia, como querem algumas mulheres receosas pelo desconforto causado pela compressão mamária. Além disso, algumas lesões podem ter aspecto suspeito à ultra-sonografia, como os cistos oleosos, a necrose gordurosa e os fibroadenomas calcificados, mas podem ter aspecto tipicamente benigno à mamografia, sendo então classificados como categoria 2. Da mesma forma, lesões provavelmente benignas à ultra-sonografia podem mostrar-se suspeitas à mamografia, mudando de categoria.

A sensibilidade da mamografia nos programas de rastreamento está entre 77 e 95%, diminuindo para 51 a 83% nas mulheres com menos de 50 anos, com mamas densas ou naquelas em uso de terapia de reposição hormonal. A especificidade do exame está entre 94 e 97% (New recommendations from the United States Government on breast cancer screening, 2002). Como prevalência do câncer de mama na mamografia de rastreamento, encontra-se entre 3 a 7 casos para cada 1.000 exames, pode-se deduzir que a grande maioria (de 80 a 90%) das anormalidades detectadas é de resultados falso-positivos, trazendo

como inconvenientes, os exames, as biópsias, a ansiedade e as despesas desnecessárias.

O médico que recebe uma mamografia negativa (categorias 1 e 2 do sistema BIRADS[®]), deve ter sempre em mente que 15 a 25% das lesões de mama não aparecem à mamografia (Haas, Kaplan *et al.*, 2005). O médico assistente deve integrar a clínica, o exame físico, a mamografia e a ultra-sonografia, quando indicadas (Houssami, Irwig *et al.*, 2004; , 2005) e na dúvida, ou em caso de suspeita, a investigação deve continuar através de algum tipo de biópsia, mesmo com exames de imagem normais (Haas, Kaplan *et al.*, 2005).

Em um estudo incluindo 716 pacientes com alterações na mamografia ou no exame físico, a inclusão da ultra-sonografia, aumentou a especificidade de 51,4 para 66,4%, com uma prevalência de 31,3% de malignidade. O benefício foi persistente em todas as idades e para tumores de todos os tamanhos (Taylor, Merritt *et al.*, 2002). Esses resultados mostram que a adição da ultra-sonografia à mamografia diminui também substancialmente o número de biópsias por alterações benignas.

Ainda não é um consenso, em nosso país, a prática da ultra-sonografia em todas as mamas densas vistas à mamografia. Convencionou-se classificar as mamografias com mamas densas como categoria 1, acrescentando-se a informação de que a densidade mamária pode diminuir a sensibilidade mamográfica.

Calcula-se que a taxa de detecção pela ultra-sonografia de carcinomas ocultos ao rastreamento mamográfico esteja entre 2 e 7, em cada mil mulheres rastreadas (Gordon, 2002). Kolb e cols. encontraram uma taxa de detecção

precoce de tumores mamários com a ultra-sonografia, semelhante à encontrada na mamografia (Kolb, Lichy *et al.*, 1998). É óbvio que a ultra-sonografia tem pouco a oferecer em mulheres com mamas lipossustituídas e oferece maior risco de falso-negativos; mas pode ser de grande utilidade em mamas densas, onde a sensibilidade da mamografia fica prejudicada (Gordon, 2002).

O exame físico é valorizado na classificação BIRADS[®]. Na última edição, fica bem clara a necessidade da palpação das mamas das pacientes pelo ultra-sonografista. Nem todos os médicos que dão laudos em mamografias e ultra-sonografias têm o hábito de fazer o exame físico antes do exame de imagem. Isso deve ser mudado, pois uma parcela considerável dos tumores mamários pode passar despercebida nos estudos de imagem mamária. Nódulos palpáveis, mesmo que apresentem aspecto sonográfico sugestivo de benignidade são colocados como suspeitos (categoria 4) e a sugestão é de que seja feito algum tipo de biópsia, não necessariamente histológica. Pode ser, por exemplo, uma biópsia aspirativa por agulha fina.

A categoria 3 só existe para lesões não palpáveis. Este tem sido um ponto de muita controvérsia entre os ultra-sonografistas: o simples fato de a lesão ser palpável mudaria o risco de tratar-se de um câncer de mama? Lesões pequenas podem ser palpáveis e outras maiores podem não o ser. Particularmente, preconizamos a realização da punção biópsia dos nódulos palpáveis, pela simplicidade do procedimento e pelas informações que o mesmo pode trazer (Paulinelli, Freitas-Júnior *et al.*, 1998). Entretanto, não nos sentimos à vontade de chamar um nódulo de aspecto provavelmente benigno de suspeito. Acreditamos que isso possa aumentar o número de cirurgias desnecessárias. Para a

mamografia isso pode ser mais aceitável, pois geralmente estas mulheres encontram-se acima dos 35 anos ou apresentam outros fatores de risco para o câncer de mama. Na ultra-sonografia, freqüentemente são examinadas mulheres jovens e adolescentes, onde a chance de malignidade costuma ser baixa e a conduta poderia ser mais conservadora.

COMENTÁRIOS FINAIS

A ultra-sonografia é um importante exame complementar no diagnóstico das lesões mamárias. Possui algumas limitações próprias de qualquer método propedêutico, relacionadas à sensibilidade e à especificidade. Somam-se a elas o fato de a ultra-sonografia ser um método examinador-dependente e aparelho dependente. Para obtermos um exame confiável são necessários: um aparelho com boa resolução, muita atenção do examinador, disposição de tempo, experiência com ultra-sonografia e a associação com outros métodos de imagem mamária, quando necessária.

Existe uma grande importância didática na classificação de BIRADS®. Ela promoveu uma maior divulgação da ultra-sonografia e despertou o interesse de vários profissionais. Intensificaram-se as discussões a respeito dos laudos ultra-sonográficos. Os médicos que já trabalhavam com a ultra-sonografia mamária, alguns dos quais com pouca disponibilidade para um embasamento teórico mais consistente, sentem agora a necessidade de aprofundar seus conhecimentos e estudar mais. E isso é sempre benéfico.

Somos favoráveis à adoção dessa classificação no nosso país para a redação de laudos de ultra-sonografia mamária, assim como vem sendo feito para os laudos de mamografia. Existem alguns pontos de polêmica quanto ao glossário e quanto às categorias de avaliação apontados no decorrer do texto e que merecem ampla discussão entre os ultra-sonografistas, mas não impedem a adoção desse sistema de classificação. Sugerimos inclusive que seja realizada uma reunião de consenso entre os vários ultra-sonografistas de diversas formações. Acreditamos ser este o momento de aproximarmos a Sociedade Brasileira de Mastologia, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), a Sociedade Brasileira de Ultra-sonografia e a Sociedade Brasileira de Radiologia para um posicionamento oficial sobre o tema. Acreditamos que novas pesquisas devam ser conduzidas no sentido de avaliar a adequação do sistema BIRADS[®] para ultra-sonografia e na tentativa de acrescentar outros elementos que possam influenciar no risco de malignidade, como, por exemplo, a idade das pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. ACR. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas: BIRADS® Atlas. BIRADS®—Ultrasound. 2003; Available Internet <http://www.acr.org/departments/stand_accred/birads/contents.html> (2005; 2nd october).
2. Calas MJG, Castro R, Manoel VR, Pascoalette HA, Soares-Pereira PM. Proposta de normatização dos laudos de ultra-sonografia mamária. *Femina* 2002; 30: 103-10.
3. Camargo-Júnior HSA. BIRADS®-ultra-som: vantagens e desvantagens dessa nova ferramenta de trabalho. *Radiol Bras* 2005; 38: 301-3.
4. Ferreira ABH. Dicionário Aurélio da língua portuguesa - século XXI. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira; 2002.
5. Fornage BD, Lorigan JG, Andry E. Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. *Radiology* 1989; 172: 671-5.
6. Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 431-41.
7. Guyer PB, Dewbury KC, Rubin CM, et al. Ultrasonic attenuation in fibroadenoma of the breast. *Clin Radiol* 1992; 45: 175-8.
8. Haas JS, Kaplan CP, Brawarsky P, Kerlikowske K. Evaluation and outcomes of women with a breast lump and a normal mammogram result. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 692-6.
9. Houssami N, Irwig L, Simpson JM, et al. The influence of clinical information

- on the accuracy of diagnostic mammography. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 223-8.
10. Houssami N, Irwig L, Simpson JM, et al. The influence of knowledge of mammography findings on the accuracy of breast ultrasound in symptomatic women. *Breast J* 2005; 11: 167-72.
 11. Kemp C, Elias S, Borrelli K, et al. Punção aspirativa por agulha fina orientada por ultra-sonografia em lesões não-palpáveis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23: 321-7.
 12. Kobayashi T, Takatani O, Hattori N, Kimura K. Differential diagnosis of breast tumors. The sensitivity graded method ultrasonotomography and clinical evaluation of its diagnostic accuracy. *Cancer* 1974; 33: 940-51.
 13. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US-diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 1998; 207: 191-9.
 14. Marussi EF. Análise da morfologia ultra-sonográfica aliada à color Doppler velocimetria na previsão do diagnóstico histológico dos nódulos sólidos da mama Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, SP: Universidade Estadual de Campinas; 2001.p.157.
 15. McSweeney MB, Murphy CH. Whole-breast sonography. *Radiol Clin North Am* 1985; 23: 157-67.
 16. Michelin J, Levy L. Tumores malignos. In: Michelin, J, Levy, L. Ultra-sonografia da mama - diagnóstica e Intervencionista. 1ª ed., Rio de Janeiro: MEDSI; 2001. p.67-125.

17. New recommendations from the United States Government on breast cancer screening. *Pan Am J Public Health* 2002; 11: 205-9.
18. Pasqualette HAP, Soares-Pereira PM, Calas MJG, et al. [Review and validation of a breast ultrasound report classification proposal]. *Rev Bras Mastol* 2003; 13: 159-67.
19. Paulinelli RR, Freitas-Junior R, Moreira MA, et al. Risk of malignancy in solid breast nodules according to their sonographic features. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 635-41.
20. Paulinelli RR, Freitas-Júnior R, Moreira MAR. Punção por agulha fina no diagnóstico de nódulos mamários palpáveis: descrição das diferentes técnicas e sua importância. *Revista Brasileira de Mastologia* 1998; 8: 157-63.
21. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999; 213: 889-94.
22. Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 109-14.
23. Stavros EA, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 122-34.
24. Taylor KJ, Merritt C, Piccoli C, et al. Ultrasound as a complement to mammography and breast examination to characterize breast masses. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 19-26.

25. Venta LA, Kim JP, Pelloski CE, Morrow M. Management of complex breast cysts. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1331-6.

FIGURAS

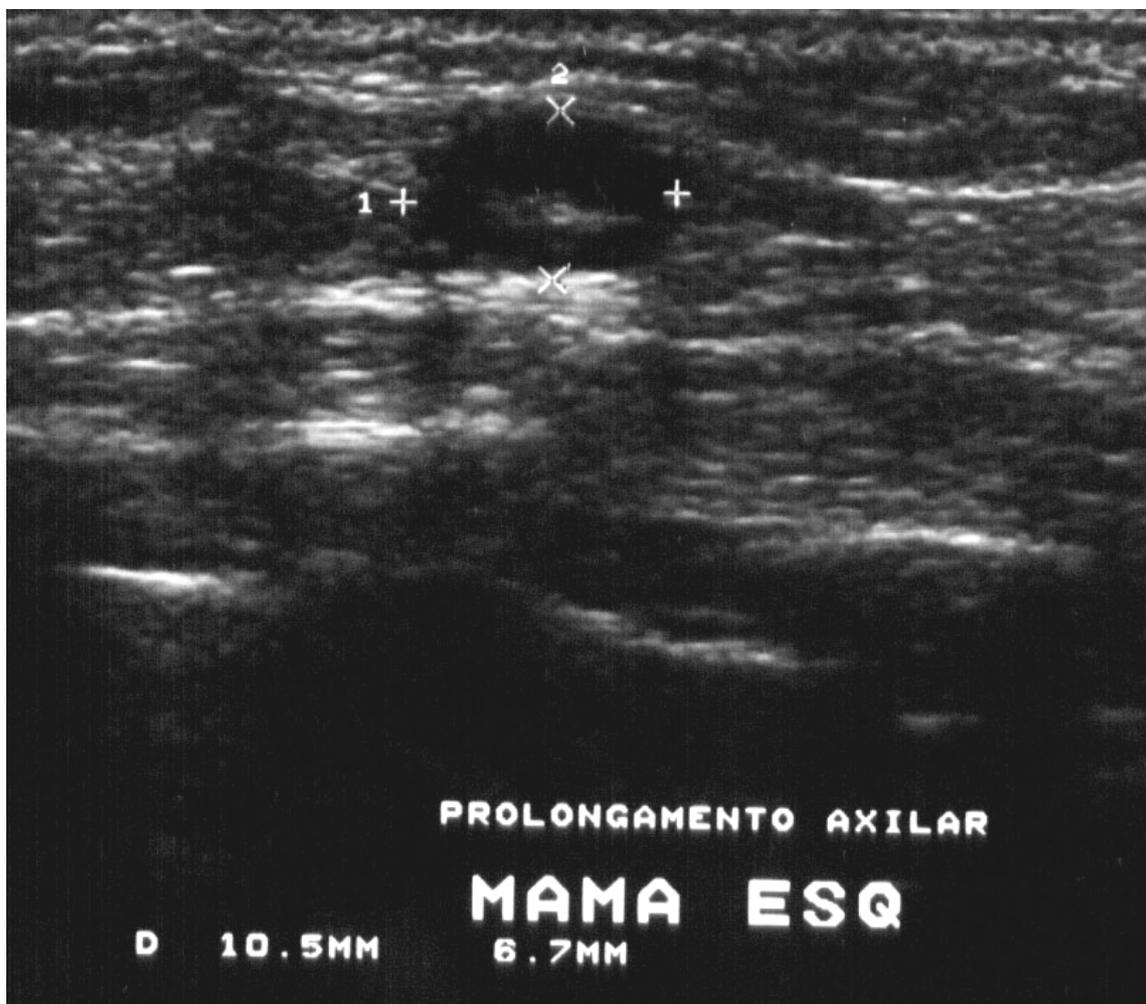


Figura 1. Imagem nodular, ovalada, hipoecótica, de orientação horizontal, com discreto reforço acústico posterior, com região central hiperecogênica, sugestiva de um linfonodo intramamário. BIRADS® categoria 2. Achado benigno. Sugere-se seguimento habitual para a idade.



Figura 2. Imagens anecóicas, de forma ovalada, de margens circunscritas, com reforço acústico posterior, correspondendo a 2 pequenos cistos agrupados no quadrante superior lateral da mama direita. Esta paciente possuía também múltiplos cistos simples bilaterais. BIRADS[®] categoria 3. Achado provavelmente benigno. Sugere-se controle ultra-sonográfico em 6 meses.

Obs.: Os autores deste trabalho acreditam que os cistos agrupados apresentam significado semelhante aos cistos simples e que deveriam ser classificados como categoria 2.

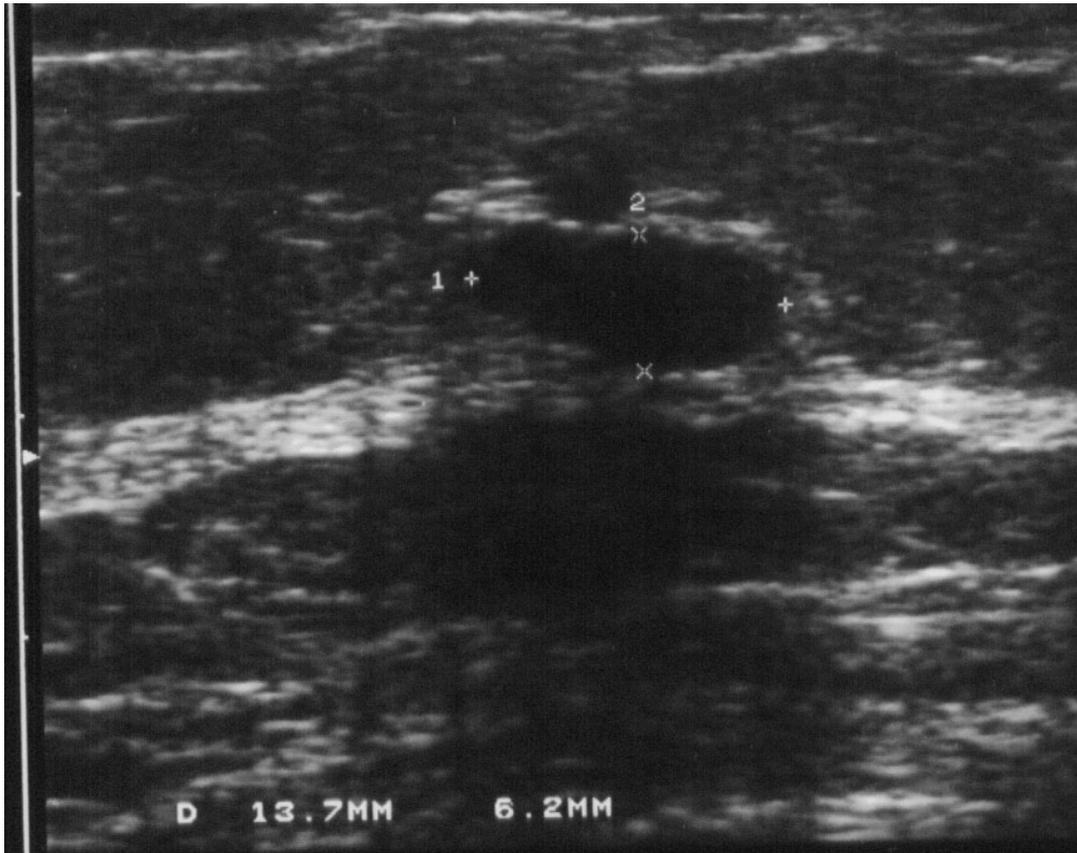


Figura 3. Imagem nodular hipoecóica, de forma ovalada, com margens circunscritas, (ecotextura homogênea), de orientação horizontal, sem alteração dos ecos posteriores, medindo 11,7 x 6,2mm, localizada às 9h, 4cm do mamilo, 1 cm da pele, na mama direita, não palpável. Conclusão: Nódulo sólido de aspecto provavelmente benigno na união dos quadrantes laterais da mama direita. BIRADS® categoria 3. Achado provavelmente benigno. Sugere-se seguimento ultra-sonográfico em 6 meses.



Figura 4. Imagem nodular hipoecóica, palpável, de forma ovalada, de margens circunscritas, (ecotextura homogênea), sem alteração dos ecos posteriores, com orientação horizontal, medindo 21,6 x 11,3mm, localizada às 2h, 3 cm do mamilo, 1,5cm da pele, na mama direita. Conclusão: BIRADS® categoria 4. (lesão palpável). Sugere-se correlação citológica ou histológica. Histopatologia: Fibroadenoma.



Figura 5. Imagem nodular ovalada, de margens circunscritas, (ecotextura discretamente heterogênea), com orientação vertical (não-paralela à pele), sem alteração dos ecos posteriores, medindo 9,0x12,2mm, localizada às 4h, 5 cm do mamilo, 1,3 cm da pele, em mama esquerda. Conclusão: Nódulo sólido suspeito em quadrante superior lateral da mama esquerda. BIRADS® categoria 4. Histopatologia: fibroadenoma.

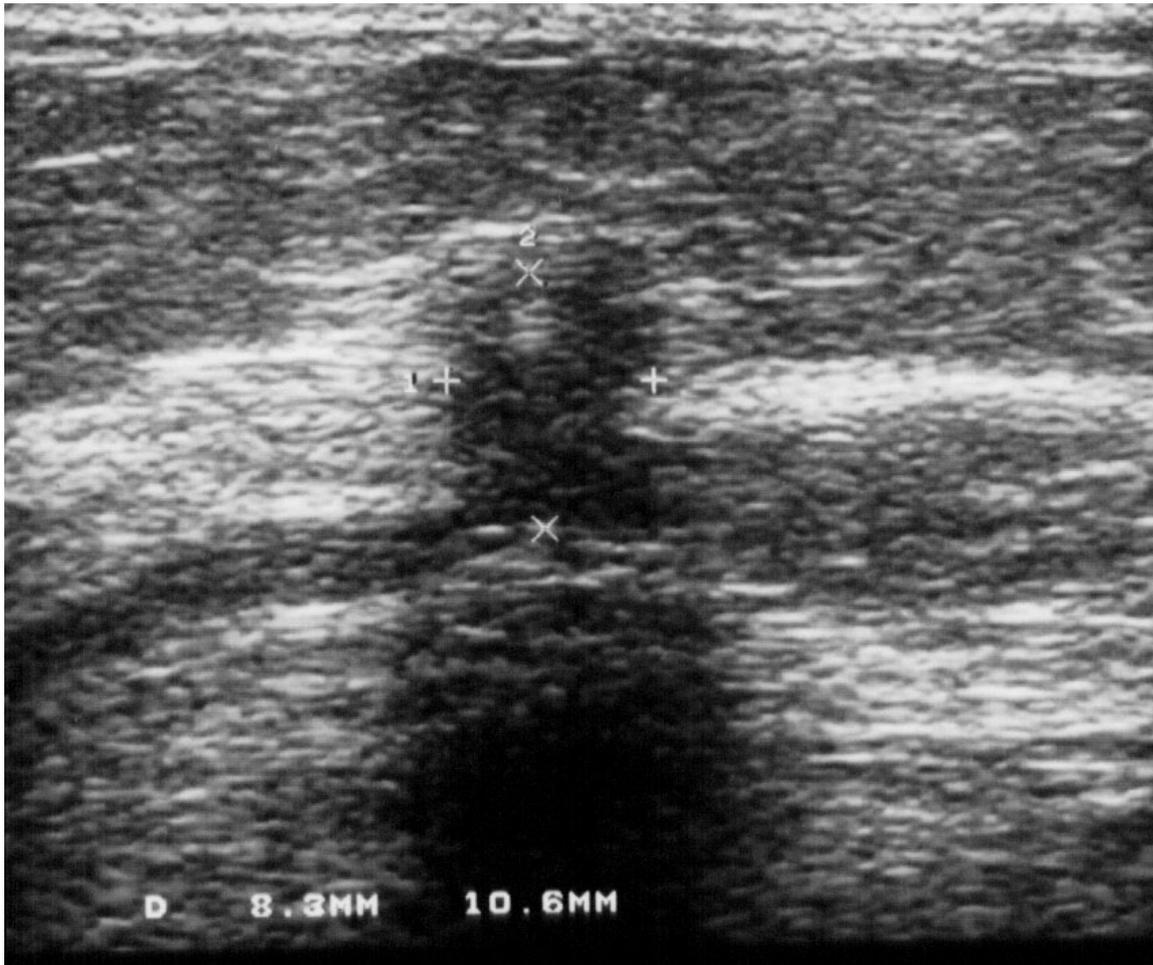


Figura 6. Imagem nodular hipoeecóica, de forma irregular, de margens não circunscritas, (ecotextura heterogênea), orientação não paralela à pele (vertical), sem alteração dos ecos posteriores, medindo 8,3x10,6mm, localizada às 12h, 3,5cm do mamilo, 2 cm da pele, na mama esquerda. Conclusão: Nódulo sólido suspeito na união dos quadrantes superiores da mama esquerda. BIRADS® categoria 4. Sugere-se correlação citológica ou histológica. Histopatologia: carcinoma ductal infiltrante.

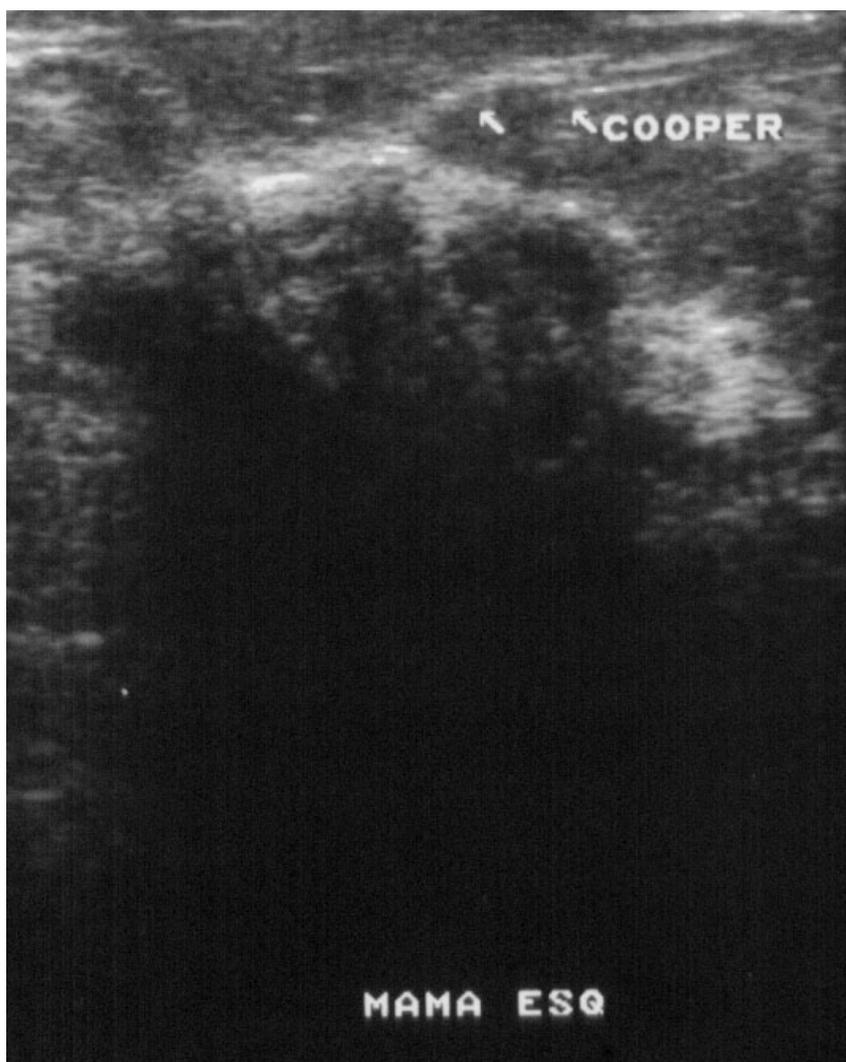


Figura 7. Imagem nodular, de forma irregular, com margens microlobuladas, (ecotextura heterogênea), com sombra acústica posterior, orientação paralela à pele (horizontal), com halo ecogênico anterior, com espessamento dos ligamentos de Cooper (setas), medindo no maior diâmetro 82mm, ocupando os quadrantes laterais da mama esquerda. BIRADS® categoria 5. Achado altamente sugestivo de malignidade. Sugere-se correlação citológica ou histológica e conduta apropriada. Histopatológico: carcinoma lobular infiltrante.

**SONOBREAST: A PREDICTIVE MODEL FOR THE RISK OF MALIGNANCY IN SOLID
BREAST NODULES WITH ECHOGRAPHIC EXPRESSION**

Régis Resende Paulinelli, MD, PhD¹

Ruffo de Freitas-Júnior, MD, PhD¹

Clécio Ênio Murta de Lucena, MD, PhD²

Marise Amaral Rebouças Moreira, MD, PhD³

Vardeli Alves de Moraes, MD, PhD¹

Júlio Roberto Macedo Bernardes-Júnior, MD, PhD¹

Célio da Silva Rocha Vidal, MD¹

Alessandro Naldi Ruiz, MD¹

Miliana Tostes Lucato, MD, MsM¹

Nayara Gomes Silveira da Costa¹

Danilo Augusto Teixeira¹

¹ Department of Gynecology and Obstetrics of the School of Medicine of the Federal University of Goiás.

² Senology program of Santa Casa de Misericórdia, Belo Horizonte.

³ Department of Pathology and Imaging of the School of Medicine of the Federal University of Goiás.

Address for correspondence: Régis Resende Paulinelli

Rua 90 N. 1168 Ap.304 S. Marista. CEP: 74.180-015.

Tel.: 55 (62) 3877-5509 Fax: 55 (62) 3229-4965 Cel.: 55 (62) 9977-5509

Goiânia – Goiás – Brazil

e-mail: rrpaulinelli@gmail.com

Manuscript type: original research.

* Trabalho enviado para publicação na revista RADIOLOGY, ISSN 0033-8419, qualis A, internacional.

SONOBREAST: A PREDICTIVE MODEL FOR THE RISK OF MALIGNANCY IN SOLID BREAST NODULES WITH ECHOGRAPHIC EXPRESSION

Manuscript type: original research.

Advances in knowledge:

1. Ultrasound imaging can help greatly in diagnosing solid breast nodules.
2. The risk of malignancy was found to be higher in the solid nodules that presented irregular shape / not circumscribed margins, heterogeneous echo patterns, thickened Cooper's ligaments and vertical orientation.
3. The risk of malignancy in solid breast nodules increased with age and with a family history of a first-degree relative with breast cancer.
4. The predictive model derived from the multivariate analysis, called SONOBREAST was able to predict the breast cancer risk in solid breast nodules with echographic expression, with high precision and accuracy.

Implications for Patient Care:

1. The predictive model called SONOBREAST, including some sonographic features (irregular shape / not circumscribed margins, heterogeneous echo texture, vertical orientation, anterior echogenic rim, posterior shadowing), the age of the patients, and the family history of breast cancer, can be used with high accuracy in the clinical practice for predicting the risk of malignancy in solid breast nodules.
2. It is freely available for medical purposes in the internet site: <http://www.sonobreast.com>.

ABSTRACT

Purpose: To create a predictive model for the risk of malignancy in solid breast nodules, with echographic expression. **Materials and Methods:** Research Ethics Committees' approval and informed consent were obtained. This multicentric study included prospectively 1,403 solid breast nodules. Each ultrasound feature was analyzed and compared with the definitive diagnosis. The results of the ultrasound exam, the age of the women and the familial history of breast cancer were included in the logistic regression multivariate model. $p < 0.05$. **Results:** From the 1,403 lesions included in the study, 1,390 (99.1%) had a conclusive diagnosis. Among them, there were 343 (24.7%) malign tumors, and 1,047 (75.3%) benign nodules. The odds ratio (and confidence interval) of breast malignancy for each variable included in the model, as calculated by multivariate analysis, were as follows: irregular shape / not circumscribed margins, 16.02 (7.75-33.09); heterogeneous echo texture, 4.50 (2.42-8.23); vertical orientation (non parallel to the skin), 2.23 (1.04-4.75); anterior echogenic rim, 2.62 (1.09-6,31); posterior shadowing, 2.38 (1.23-4.62); age more than 40 years, 2,19 (1,26-3,81); first-degree positive family history (mother, sister, daughter), 7,50 (2,65-21,18). There were no advantage to include the presence of internal vascularity, and the presence of thickened Cooper's ligaments in the model. The predictive model was named SONOBREAST and it is freely available for medical purposes in the internet site: <http://www.sonobreast.com>. **Conclusion:** The probability of malignancy in breast tumors can be stipulated based on their ultrasound features, the age of the woman and the family history of breast cancer.

Key words: breast, breast cancer, diagnosis, ultrasound.

INTRODUCTION

Several authors had been pointing out ultrasound features that could help in establishing a differential diagnosis for malignant and benign tumors (Kobayashi, Takatani et al., 1974; Marussi, 2001a; Lucena, 2006; Souza, De-Nicola et al., 2006; Calas, Koch et al., 2007). Through the BIRADS[®] system, in 2003, the lexicon became standardized and breast lesions detected by ultrasound were put into different categories according to their risk of malignancy (Acr, 2003; Levy, Suissa et al., 2007). Solid breast nodules belonging to category 3 could be followed up over the short term, whereas those in categories 4 and 5 should undergo biopsy. The expected probabilities of malignancy are two to 3% in category 3, three to 94% in category 4, and 95% or more in category 5 (Kitaoka, Sakai et al., 2001; Acr, 2003; Levy, Suissa et al., 2007). Category 4 may also be subdivided into 4a, 4b and 4c (Acr, 2003).

Despite the great benefits of the BIRADS[®] system, some of the problems relate to subjectivity and interobserver variability when using subdividing the lesions into the categories 4a, 4b, 4c and 5, and also to the large range of probabilities of malignancy in category 4 (Lazarus, Mainiero et al., 2006; Levy, Suissa et al., 2007). When adapting the BIRADS[®] system for use with ultrasound (the system was designed for mammography), another problem comes up: patients undergoing mammograms are usually 40 years old or over. In this stage of life, there is a much higher risk of breast cancer than in younger women, under 40 years old, and breast ultrasound is widely used at any age. (Draper, 2006; Freitas, 2007b). And Moreover, the BIRADS[®] system does not take into account other personal characteristics of the women that could interfere in their cancer risk, like their family history of breast cancer.

The present prospective study was conducted with the aim of developing and evaluating an objective, precise, and handy model for estimating the risk of malignancy among women with solid breast nodules seen on ultrasound.

MATERIALS AND METHODS

This prospective multicentric study included 1,403 solid breast nodules from 1,115 women of any age. There were 569 lesions (40.6%) from the Breast Clinic of the Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine of the Federal University of Goiás, 279 (19.9%) from a private clinic and 555 (39.6) from Santa Casa de Misericórdia, Belo Horizonte. The study covered a period between May 1998 and January 2007. Solid lesions associated with skin ulceration and cystic lesions were not included in this study.

The project was granted prior approval by the Research Ethics Committees of both the Teaching Hospital of the Federal University of Goiás and Santa Casa de Misericórdia, Belo Horizonte. An informed consent form was obtained for all women.

Breast ultrasound imaging was used as a routine procedure as part of the work-up for solid breast nodules, and was included prospectively in this study, prior to obtaining histology data. Seven different high-resolution ultrasound equipments were used, coupled to a 7.0-12.0 MHz linear-array real-time transducer. Eight physicians fully trained in breast ultrasound techniques obtained the ultrasound images.

The ultrasound features studied for each tumor were: shape or margins, internal echo texture, posterior echo patterns, anterior echo patterns, Cooper's ligaments and the relationship between the maximum dimensions of the nodule, i.e. tumor orientation. The shape and margins of the tumor were included as a single variable, and the tumor was considered irregular or not circumscribed when at least 25% of the circumference had some

degree of irregularity, such as indistinct, angular, microlobulated or spiculated margins; otherwise it was considered to have regular or circumscribed margins. The internal echo texture was considered heterogeneous when hyperechogenic areas inside a hypoechoic nodule were found, whether or not this was due to microcalcifications. Should this feature be absent, the nodules would then be considered homogeneous. With regard to posterior acoustic features, the sonologist reported the presence or absence of posterior shadowing. Lateral shadowing was not considered in this study, as it sometimes appears in benign nodules. For anterior echo patterns, the presence or absence of an echogenic rim, defined as an area of hyperechogenicity in the anterior region of the nodule, was the feature to watch for. Cooper's ligaments were considered thickened when there were hyperechogenic lines near the nodule, radiating towards the skin and thus differing from other parts of normal breast tissue. Cooper's ligaments were considered normal if this feature was absent. When the anteroposterior dimension was greater than the width, the nodule was considered to have vertical orientation (not parallel to the skin). If it was the contrary, it was considered to have horizontal orientation.

A definitive diagnosis was made for 1,390 nodules (99.1%) out of the 1,403 included in the study. The remaining 13 (0.9%) were excluded from the analysis as these cases did not undergo surgery and/or because they were lost to follow up. Among the 1,390 valid cases, 1,370 (98.6%) were referred for surgery by the physicians attending these cases. These lesions were surgically excised and the specimens were analyzed by pathologists.

Twenty patients (1.4%) out of the valid group of 1,390 women opted for biannual clinical ultrasound follow-up. In all of these cases, the nodules did not undergo any changes for a period of more than two years and were therefore considered benign. Results from

histological examination or clinical follow-up for at least two years were considered to be the gold standard and were compared with the reports from the ultrasound work-up.

The sample size was defined on the basis of the result from previous studies conducted within the Senology program at the Teaching Hospital of the Federal University of Goiás. A 25% prevalence of malignant tumors was expected in the sample. It was also expected that the malignancy prevalence rate would be increased by at least 10% for each suspicious feature (Paulinelli, Vidal et al., 2002; Paulinelli, Freitas-Junior et al., 2005; Draper, 2006).

On the basis of the criteria described above, the sample size was therefore set as a minimum of 240 patients. However, in order to enhance the multivariate analysis by including the women's ages and family histories of breast cancer, a larger number of cases was incorporated in the study (1,403 women). In the statistical analysis, the test power and the significance level were set at 80% and 5%, respectively.

The ultrasound features and women's characteristics (independent variables) were compared with the definitive diagnosis (dependent variable) after the lesion was excised. Univariate analysis was done using the chi-square test. Odds ratios were calculated with the confidence interval set at 95%. Multivariate analysis was done using the Wald test, with a logistic regression model. In order to compare the numerical variables, medians and interquartile intervals were calculated. The Mann-Whitney U test was used, since the distribution of all the numerical variables differed significantly from the normal distribution, as verified by performing the Kolmogorov-Smirnov (KS) test. The SPSS software, version 11.0.1, was used for the statistical analysis.

RESULTS

The patients' overall median age was 40 (27-49) years. The median age was 51 years (44-62) for malignant tumors and 36 (23-44) years for benign tumors ($p < 0.01$). The overall median tumor size was 16 (14-25) mm. The median tumor size was 22 (15-30) mm for malignant tumors and 16 (14-25) mm for benign tumors ($p < 0.01$). There were 343 (24.7%) malignant tumors and 1,047 (75.3%) benign nodules. Table 1 illustrates the distribution of the resected lesions according to their histological diagnoses.

On physical examination, there were 348 (25.0%) non-palpable lesions, 307 (22.7%) clinically suspicious lesions, 700 (50.4%) apparently benign lesions and 35 (2.5%) unknown cases. The sensitivity, specificity and accuracy of the physical examination were respectively 77.2%, 95.2%, and 90.8%. The univariate odds ratio for malignancy in palpable lesions was 2.63 (1.87-3.69); $p < 0.01$. This characteristic lost its statistical significance in the multivariate analysis and was excluded from the definitive predictive model.

Among the 548 fine-needle aspiration biopsies performed for cytological tests, 88 (16.1%) were classified as suspicious, 61 (11.1%) as inconclusive, and 314 (57.3%) as benign. There were 85 cases (15.5%) of insufficient material for cytology. Excluding the inconclusive and insufficient results, the sensitivity, specificity and accuracy of the cytology tests were respectively 92.9%, 97.2%, and 96.3%.

Mammography was performed on 854 (61.4%) cases, and the films were reviewed retrospectively by one of the researchers when available, otherwise data were obtained based on the radiologist's report. Whenever possible, the BIRADS[®] category 0 was avoided and efforts were made to reclassify the lesion. The mammograms did not show the lesion in the cases of 178 benign tumors (33.0%) and 52 (16.9%) malignant tumors. For the lesions detected on the mammograms, the main radiological sign was a mass or nodule in

540 breast lesions (86.5%), focal asymmetry in 77 (12.3%), calcifications in four (0.6%) and architectural distortion in three (0.5%). Regarding breast density, 316 lesions (59.1%) occurred in heterogeneous or extremely dense breasts. The sensitivity, specificity and accuracy of the mammography findings were respectively 79.6%, 69.1% and 72.9%.

The ultrasound features of the lesions were studied with the aim of relating them to diagnoses of malignant or benign lesions. The comparison between the ultrasound features of the nodules and the definitive diagnosis, using univariate analysis, can be seen in Table 2. This table shows that all of the seven ultrasound features considered for this study, when present, were related to greater probability of nodule malignancy. Thickening of Cooper's ligaments was only observed in a small fraction of the nodules: almost exclusively seen in locally advanced breast tumors in this study, in which other ultrasound characteristics were also present.

The multivariate analysis on the sonographic features can be seen in Table 3. Exclusion of the internal vascularization analysis considerably increased the specificity and accuracy of the model. Exclusion of the Cooper's ligament analysis from the model did not alter its sensitivity, specificity and overall accuracy.

The best sonographic model included the following features: irregular shape or not circumscribed margins, heterogeneous internal echo texture (including internal calcifications), presence of an anterior echogenic halo, presence of a posterior shadow and vertical orientation of the tumor (not parallel to the skin). All of these included variables presented statistical significance. Figure 1 shows the ROC curve for this model.

The incidence of breast cancer increases rapidly with the age of women, especially after they reach 40 years old (Anderson, Matsuno et al., 2007; Freitas, 2007b). In order to create a better predictive model for breast cancer based on ultrasound, the age was

included in the model. The best accuracy of the ROC curve was 74.8%, for the cutoff point of 42.5 years. For practical reasons, we chose to use a cutoff point at 40 years, thus giving sensitivity of 84.5%, specificity of 64.5% and overall accuracy of 74.5%. The univariate odds ratio for malignancy in women after 40 years of age was 9.93 (7.22-13.66).

In this study, the risk of malignancy also increased when there was a positive family history of breast cancer. Only four women (0.31%) had more than one first degree relative with breast cancer. Therefore, we preferred to consider this to be a categorical binomial variable. There were 36 (11.2%) positive family history women presenting with breast cancer, and 50 (5.1%) positive family history women presenting with benign tumors. The univariate odds ratio for malignancy was 2.36 (1.51-3.69); $p < 0.01$. Table 4 shows the definitive predictive model, including also the factor of a family history of a first-degree relative with breast cancer. By considering that a probability of malignancy greater than 3% was suspicious, the sensitivity and specificity of the model were found to be 96.4% and 67.5%. Figure 3 shows the ROC curve for this model.

This simple predictive model has been named the SONOBREAST. It may be used by any radiologist or breast surgeon, in clinical practice. It can predict the risk of malignancy in a precise and objective manner, such that management of the lesion can be individualized and discussed with the patient. It can be freely accessed at the internet website: <http://www.sonobreast.com> (Figure 4). Some examples of the application of the SONOBREAST can be seen in Figures 5, 6, and 7.

DISCUSSION

Various authors have suggested that different ultrasound features can be used to establish the differential diagnosis between benign and malignant breast nodules

(Kobayashi, Takatani et al., 1974; Marussi, 2001a). The first such characteristics identified were not circumscribed margins, heterogeneous internal echoes and posterior acoustic shadowing (Kobayashi, Takatani et al., 1974; Paulinelli, Freitas-Junior et al., 2005). Subsequently, other characteristics were delineated: high contrast between the breast tumor and the parenchyma, presence of an echogenic “rim” in front of the nodule and vertical orientation (not parallel to the skin) (Fornage, Lorigan et al., 1989; Guyer, Dewbury et al., 1992; Stavros, Thickman et al., 1995; Skaane e Engedal, 1998; Paulinelli, Freitas-Junior et al., 2005). Other characteristics have also been suggested, such as thickening of Cooper’s ligaments, thickening of the skin and acoustic distortion in the adjacent parenchyma (Mcsweeney e Murphy, 1985; Paulinelli, Freitas-Junior et al., 2005; Odle, 2007).

The BIRADS[®] system was a very important effort towards standardization of breast ultrasound examinations. The present study started before the BIRADS[®] lexicon for the ultrasound was published. Thus, the characteristics used for building this predictive model were based on a previous study developed at the Federal University of Goiás (Paulinelli, Freitas-Junior et al., 2005). Because of this, there are some small differences between the BIRADS[®] lexicon and the proposed model (Table 5). Irregular shape and not circumscribed margins were taken to be similar characteristics. The presence of microcalcifications inside the tumor was taken to be part of the internal heterogeneity. In constructing the model, the internal vascularity and the presence of thickened Cooper’s ligaments did not increase the accuracy of the model, and were therefore excluded. The presence of internal vessels in the tumors presented low specificity and sensitivity, as seen in other studies (Marussi, 2001a; Lucena, 2006). The presence of thickened Cooper’s ligaments is a rare feature that is almost exclusively observed in locally advanced tumors, when other suspicious features are usually also observed.

In the BIRADS® lexicon, there is the term complex echo patterns, but its described is as a mass that contains both anechoic and echogenic components, which are seen in solid-cystic lesions (Acr, 2003; Levy, Suissa et al., 2007). The term heterogeneous echo patterns does not exist in the lexicon, but in our experience and that of some other researchers, it is one of the most important features (Michelin e Levy, 2001b; Chen, Cheung et al., 2004). It should be noted that the internal heterogeneity is not always due to the presence of microcalcifications.

The three greatest known risks for developing breast cancer are female gender, aging and a positive family history of breast cancer (Draper, 2006). The multivariate analysis using logistic regression showed that the model had better performance when it included characteristics other than the sonographic features, such as the patients' ages and the presence of a first-degree relative with breast cancer.

The inclusion of age in the model was very important when associated with the ultrasound features. Most women who undergo mammography are 40 or more years old, which is an age of higher breast cancer prevalence. On the other hand, women of any age may undergo breast ultrasound. The risk of malignancy is not the same among younger and older women (Edwards, Brown et al., 2005; Draper, 2006; Freitas, 2007b). The cutoff point of 40 years old was accepted because it presented the best accuracy on the ROC curve (Figure 2).

Presence of a family history of breast cancer has for a long time been known to be an important risk factor for breast malignancy (Margolin e Lindblom, 2006; Yasui, Newcomb et al., 2006). This feature was defined as binomial in the model, because only four patients (0.31%) had more than one first degree relative with breast cancer.

We tried to include the tumor size and the fact of being palpable, but these characteristics were excluded because they have not improved the model accuracy and have lost significance in the multivariate analysis. Because of the growth of screening programs worldwide, breast malignancies are being diagnosed with smaller dimensions. In other countries where screening programs are better established than in Brazil, it is expected that malignant tumors will be diagnosed at an early stage, and that the tumor size will have even less importance in predicting the risk of malignancy (Paulinelli, Freitas-Júnior et al., 2003).

In this study, the most frequent benign breast lesions were fibroadenomas and fibroadenosis, while the most frequent malignancy was invasive ductal carcinoma (Rosen, 1996). As expected, there were a few cases of uncommon neoplasias, such as phyllodes tumor, lobular carcinoma, medullary carcinoma, mucinous carcinoma and tubular carcinoma. There are reports that certain types of tumors can be mistakenly diagnosed as benign on ultrasound because of their smoother margins (Stavros, Thickman et al., 1995; Rahbar, Sie et al., 1999).

For many cases of solid breast nodules, ultrasound examination is the only imaging method usually available for evaluating the lesion. In the present study, mammography was performed in 61.5% of the cases, and did not show the presence of the lesion in the cases of 33.0% of the benign tumors and in 16.9% of the malignant tumors. Nevertheless, as a rule, the mammography is still the most important diagnostic imaging examination for breast diseases, because it can show some suspicious signs better, such as microcalcifications. Moreover, it can definitively show that some signs that could mistakenly be interpreted as malignant on ultrasound (like fatty necrosis, oil cysts and calcified fibroadenomas) are in fact benign. In this study, the mammographic findings were taken retrospectively, and were not included in this predictive model.

Direct comparison between the SONOBREAST and the BIRADS[®] system was not the primary objective of this study. With SONOBREAST, the risk of malignancy may be precisely estimated for lesions that are visible on ultrasound. It may facilitate more careful decisions on whether or not to perform a biopsy and, therefore, on which biopsy method has the best cost/benefit ratio for an individual case. The two classifications are not fundamentally contradictory and can help each other. Moreover, the BIRADS[®] system is not only a predictive tool but also a much more complex diagnostic system.

Some conclusions and practical application can be derived from the present work. The risk of malignancy was found to be higher in the solid nodules that presented irregular shape / not circumscribed margins, heterogeneous echo patterns, thickened Cooper's ligaments and vertical orientation. The risk of malignancy in solid breast nodules increased with age and with a family history of a first-degree relative with breast cancer. The best predictive model excluded thickened Cooper's ligaments and presence of internal vessels on Doppler. The predictive model derived from the multivariate analysis, called SONOBREAST was able to predict the breast cancer risk in solid breast nodules with echographic expression, with high precision and accuracy.

REFERENCES

1. Marussi EF. Análise da morfologia ultra-sonográfica aliada à colordopplervelocimetria na previsão do diagnóstico histológico dos nódulos sólidos da mama. In: Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, SP: Universidade Estadual de Campinas, 2001; 157.
2. Souza LRMF, De-Nicola H, De-Nicola ALA, Logullo AF, Szejnfeld J. [Breast nodules: correlation between ultrasound and histological findings in 433 biopsies]. *Rev Imagem* 2006; 27:225-230.
3. Kobayashi T, Takatani O, Hattori N, Kimura K. Differential diagnosis of breast tumors. The sensitivity graded method ultrasonotomography and clinical evaluation of its diagnostic accuracy. *Cancer* 1974; 33:940-951.
4. Lucena CEM. [Echografic evaluation index for solid breast nodules - a new classification proposal]. In: School of Medicine. Belo Horizonte: Federal University of Minas Gerais, 2006; 151.
5. Calas MJG, Koch HA, Dutra MVP. [Breast ultrasound: evaluation of echographic criteria for differentiation of breast lesions]. *Radiol Bras* 2007; 40:1-7.
6. ACR. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas: BI-RADS® Atlas. BI-RADS®—Ultrasound. In. 1st ed. ed: American College of Radiology, 2003.
7. Levy L, Suissa M, Chiche JF, Teman G, Martin B. BIRADS ultrasonography. *Eur J Radiol* 2007; 61:202-211.
8. Kitaoka F, Sakai H, Kuroda Y, et al. Internal echo histogram examination has a role in distinguishing malignant tumors from benign masses in the breast. *Clin Imaging* 2001; 25:151-153.

9. Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology* 2006; 239:385-391.
10. Freitas NMA. Perfil epidemiológico do câncer de mama na cidade de Goiânia: análise de 16 anos (1988-2003). In. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 2007.
11. Draper L. Breast cancer: trends, risks, treatments, and effects. *Aaohn J* 2006; 54:445-451; quiz 452-443.
12. Paulinelli RR, Freitas-Junior R, Moreira MA, et al. Risk of malignancy in solid breast nodules according to their sonographic features. *J Ultrasound Med* 2005; 24:635-641.
13. Paulinelli RR, Vidal CSR, Ruiz AN, Moraes VA, Bernardes-Júnior JRM, Freitas-Junior R. [Prospective study of the ultrasound features in the diagnosis of solid breast lesions]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002; 24:195-199.
14. Anderson WF, Matsuno RK, Sherman ME, et al. Estimating age-specific breast cancer risks: a descriptive tool to identify age interactions. *Cancer Causes Control* 2007.
15. Guyer PB, Dewbury KC, Rubin CM, Butcher C, Royle GT, Theaker J. Ultrasonic attenuation in fibroadenoma of the breast. *Clin Radiol* 1992; 45:175-178.
16. Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *Am J Roentgenol* 1998; 170:109-114.
17. Stavros EA, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:122-134.

18. Fornage BD, Lorigan JG, Andry E. Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. *Radiology* 1989; 172:671-675.
19. McSweeney MB, Murphy CH. Whole-breast sonography. *Radiol Clin North Am* 1985; 23:157-167.
20. Odle TG. Breast ultrasound. *Radiol Technol* 2007; 78:222M-242M.
21. Michelin J, Levy L. Tumores malignos. In: Michelin J, Levy L, eds. *Ultrasonografia da mama - diagnóstica e Intervencionista*. 1ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001; 67-125.
22. Chen SC, Cheung YC, Su CH, Chen MF, Hwang TL, Hsueh S. Analysis of sonographic features for the differentiation of benign and malignant breast tumors of different sizes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:188-193.
23. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1407-1427.
24. Margolin S, Lindblom A. Familial breast cancer, underlying genes, and clinical implications: a review. *Crit Rev Oncog* 2006; 12:75-113.
25. Yasui Y, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Egan KM. Familial relative risk estimates for use in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 2006; 164:697-705.
26. Paulinelli RR, Freitas-Júnior R, Curado MP, Souza AdAe. [Breast cancer in Goiás, in Brazil and in the World: current incidence and mortality rates]. *Rev bras saúde matern infant* 2003; 3:17-24.
27. Rosen RR. *Rosen's breast pathology*. New York: Lippincott-Raven, 1996.
28. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999; 213:889-894.

FIGURES

Table 1. Histological diagnoses of the solid nodules included in this study.

Histological diagnosis	No. of cases	Percentage
Fibroadenoma	796	58.1
Fibroadenosis	149	10.9
Lipoma	15	1.1
Adenoma	15	1.1
Papilloma	13	0.9
Benign phyllodes tumor	12	0.9
Liponecrosis	10	0.7
Hamartoma	6	0.4
Tubular adenoma	1	0.1
Fibromatosis	1	0.1
Foreign body granuloma	1	0.1
Other benign lesions	14	1.0
Ductal invasive carcinoma	283	20.7
Lobular invasive carcinoma	24	1.8
Tubular carcinoma	9	0.7
Ductal carcinoma in situ	7	0.5
Mucinous carcinoma	5	0.4
Medullary carcinoma	4	0.3
Papillary carcinoma	1	0.1
Metaplastic carcinoma	1	0.1
Malignant phyllodes tumor	1	0.1
Other malignant tumors	2	0.1
Total	1,370	100.0

Note: For 20 lesions, it was not possible to obtain a histological diagnosis and these were considered benign, after clinical follow-up of a minimum of two years. Another 13 patients were excluded from the analysis because they were lost to follow-up.

Table 2. Odds ratios for malignancy of the ultrasound features following univariate analysis.

Features:	Malignant	Benign	p	OR	95% C.I.	
					Lower	Upper
Irregular / not circumscribed	327 (95.3%)	171 (16.3%)	<0.01	104.70	61.75	177.50
Heterogeneous echo texture	313 (91.3%)	337 (32.2%)	<0.01	21.98	14.79	32.67
Anterior echogenic rim	50 (27.3%)	28 (4.3%)	<0.01	8.37	5.09	13.80
Thickened Cooper's ligaments	13 (7.1%)	2 (0.3%)	<0.01	24.85	5.55	111.19
Posterior shadowing	232 (67.6%)	200 (19.1%)	<0.01	8.85	6.73	11.64
Vertical orientation	88 (25.7%)	24 (2.3%)	<0.01	14.71	9.18	23.58
Internal vascularity	111 (49.6%)	131 (21.9%)	<0.01	3.50	2.53	4.85

OR: odds ratio, C.I.: confidence interval.

Table 3. Predictive model for the risk of malignancy in solid breast nodules following multivariate analysis based exclusively on the sonographic features.

Features	B	SE	Wald	P	OR	95% CI	
						Lower	Upper
Irregular / not circumscribed	2.66	0.38	62.42	<0.01	14.28	7.38	27.62
Heterogeneous echo texture	1.56	0.28	30.75	<0.01	4.77	2.74	8.28
Posterior shadowing	0.89	0.29	9.43	<0.01	2.44	1.38	4.32
Thick echogenic rim	0.80	0.35	5.08	0.02	2.22	1.11	4.42
Vertical orientation	0.90	0.35	6.61	0.01	2.45	1.24	4.86

B: estimated coefficient, SE: standard error, OR: odds ratio, CI: confidence interval.
 Constant (B = -4.10, SE = 0.30, Wald = 192.68, p<0.01, OR = 0.02)

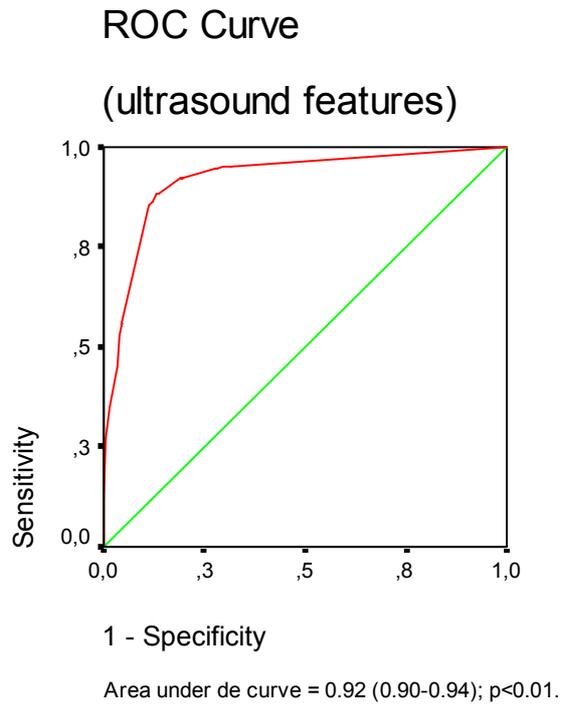


Figure 1. ROC curve for the predictive model, including only the ultrasound features.

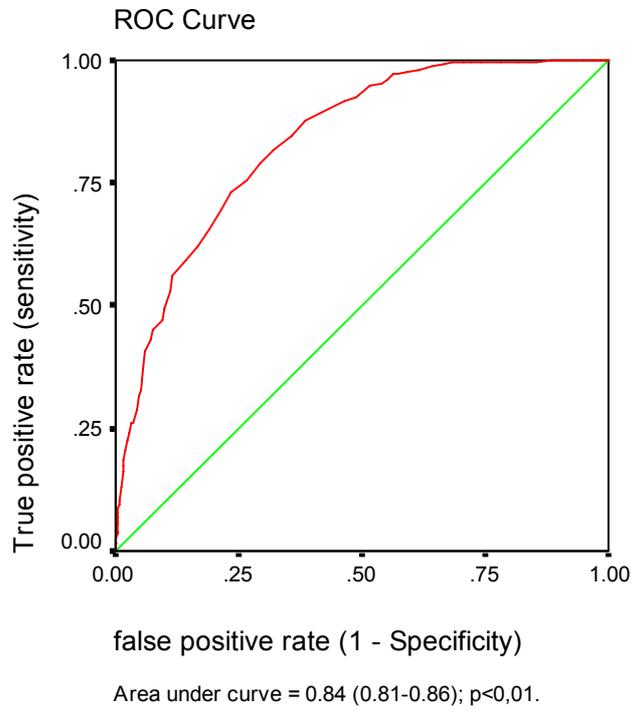


Figure 2. ROC curve for age and breast cancer diagnosis.

Table 4. Predictive multivariate model for the risk of malignancy in solid breast nodules based on the sonographic features, age and family history of a first-degree relative with breast cancer (SONOBREAST).

Features	B	S.E.	Wald	P	OR	95% CI	
						Lower	Upper
Irregular / not circumscribed	2.77	0.37	56.15	<0.01	16.02	7.75	33.09
Heterogeneous echo texture	1.50	0.31	22.82	<0.01	4.50	2.42	8.23
Posterior shadowing	0.87	0.34	6.63	0.01	2.38	1.23	4.62
Thick echogenic rim	0.96	0.45	4.63	0.03	2.62	1.09	6.31
Vertical orientation	0.80	0.39	4.27	0.04	2.23	1.04	4.75
Age > 40 years old	0.78	0.28	7.62	<0.01	2.19	1.26	3.81
Positive family history	2.01	0.53	14.45	<0.01	7.50	2.65	21.18

B: estimated coefficient, SE: standard error, OR: odds ratio, CI: confidence interval.
Constant (B = -4.71, SE = 0.37, Wald = 160.40, p<0.01, OR <0.01)

Table 5. Major differences between the BIRADS® system and the SONOBREAST.

BIRADS® system	SONOBREAST
An American quality assurance tool designed to standardize reporting, reduce confusion in breast imaging interpretations and facilitate outcome monitoring. Includes a standardized lexicon, report system (breast composition, findings and overall assessment), follow-up/outcome monitoring and maintenance of a national database.	A statistical tool designed to calculate the probability of malignancy in solid breast nodules found on ultrasound examination.
Includes all kinds of breast lesions	Limited to solid breast lesions with echographic expression.
Includes the interaction of different imaging diagnostic methods: mammography, ultrasound and nuclear magnetic resonance.	Limited to ultrasound examination.
The shape can be oval, round or irregular; the margins can be circumscribed, indistinct, angular, microlobulated, or spiculated.	The shape and the margins are terms that are taken interchangeably. Any irregularity in the shape or alterations in the margins are considered suspicious. They are put in the same variable for statistical purposes.
The term complex echo patterns refers to solid-cystic lesions	Include only solid lesions
There is no evaluation of the degree of heterogeneity of the solid nodules.	Any area of heterogeneity in the echotexture of the nodule is considered suspicious. Malignant nodules often have certain areas of heterogeneous echogenicity in different parts of the lesion.
Describes the presence of micro or macrocalcifications in the lesions	The calcifications inside the nodule are described in the same way as for nodules with a heterogeneous echo pattern. It is not always easy to say from ultrasound that the heterogeneity is due to the calcifications. Some nodules have heterogeneous echo patterns because of different degrees of cellularity, areas of both in situ and invasive components, different grades and histological findings in the same tumor, presence of necrosis, degeneration and calcifications.
The risk of malignancy is stipulated according to the assessment category. The risk of a lesion can vary greatly within the same category (example: category 4: four to 94% probability). There is a certain degree of subjectivity in placing a lesion in a specific category. Includes only the imaging features.	The risk is precisely calculated according to the different combinations of changed features. Includes the woman's age and the presence of a positive family history of breast cancer in the risk estimation.

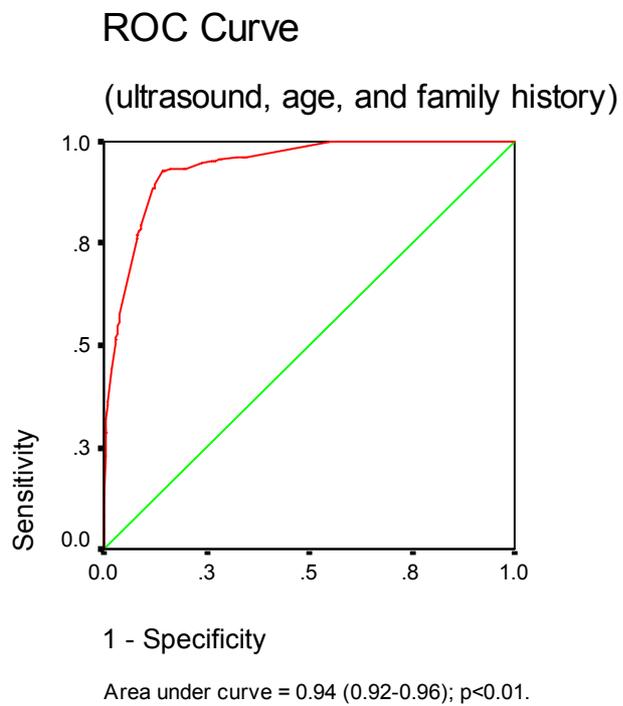


Figure 3. ROC curve for the predictive model including the ultrasound features, age and family history (SONOBREAST).

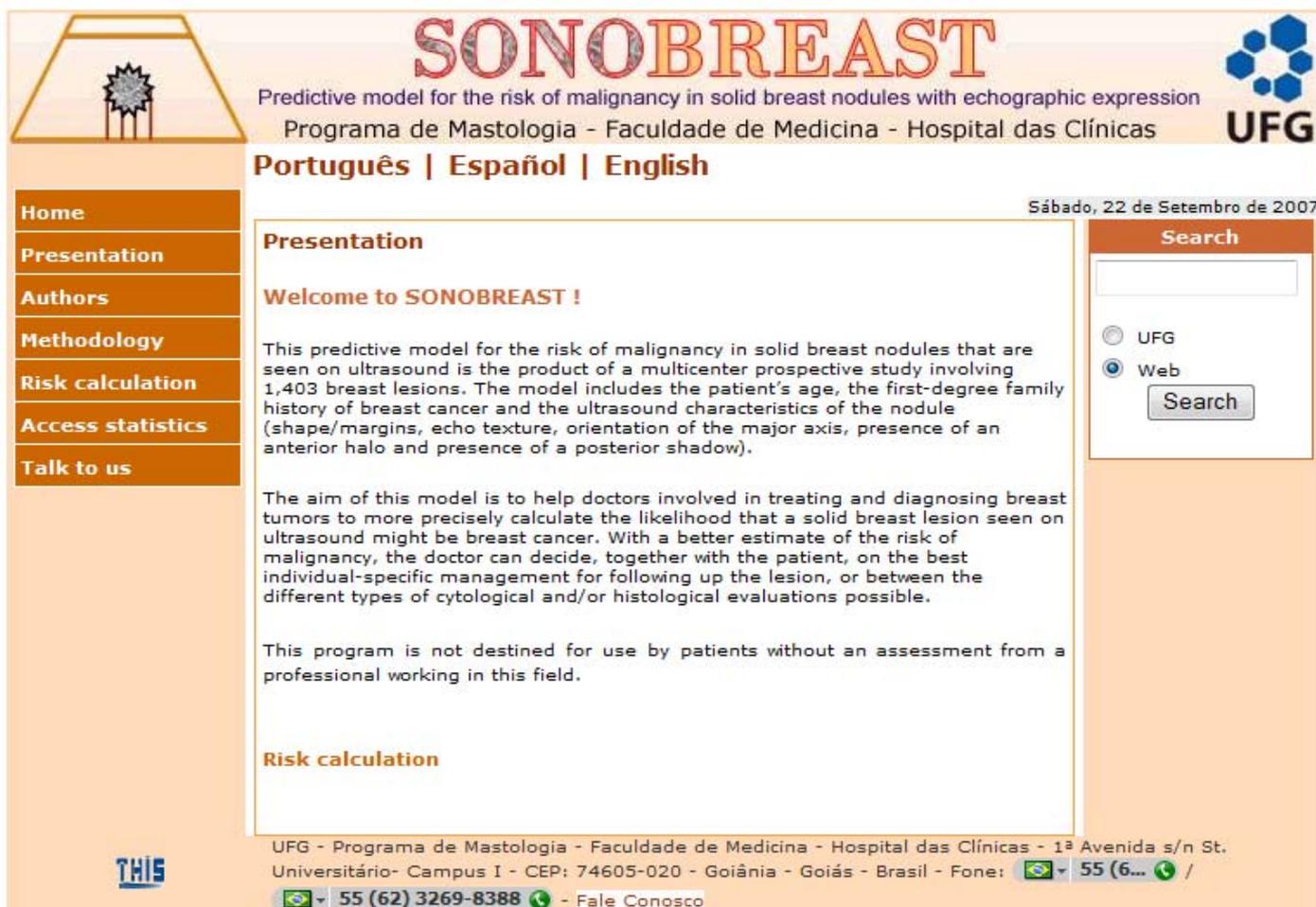


Figure 4. Picture of the internet website for consulting the SONOBREAST predictive model (<http://www.sonobreast.com>).

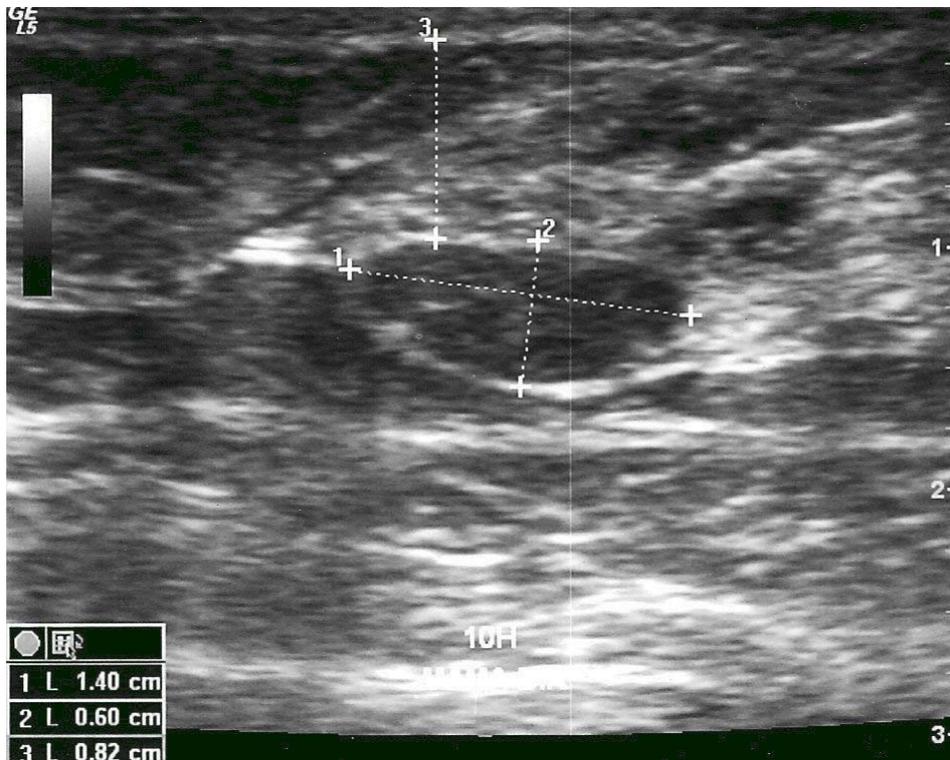


Figure 5. This typical solid breast nodule was oval, circumscribed, homogeneous, horizontally oriented, without posterior shadowing and without echogenic halo. In the BIRADS[®] system it would be in category 3, with an expected two to 3% probability of breast cancer. Using the SONOBREAST predictive model, this nodule in a young woman (up to 40 years old) had a 0.9% probability of being breast cancer (i.e. less than 1%, which is what is expected in BIRADS[®] category 2 lesions). The same nodule in a woman over 40 years old had a probability of 1.9% (i.e. coincident with the BIRADS[®] system). If the latter woman's mother, sister or daughter had breast cancer, the probability would rise to 12.9% (a risk that gives rise to mandatory biopsy in the BIRADS[®] system). Histological examination showed that it was fibroadenoma.

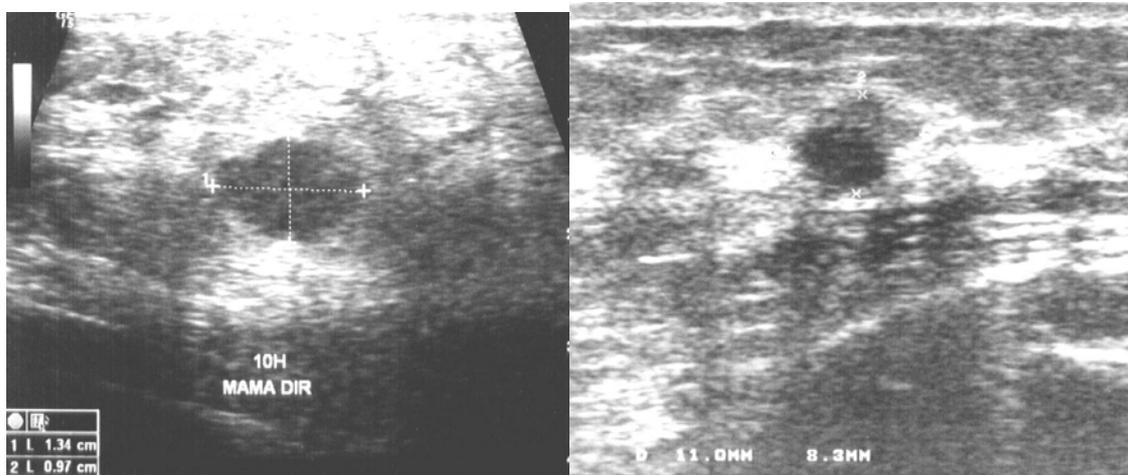


Figure 6. This small non-palpable nodule in a dense mammographic breast, had most of the characteristics suggestive of benign nature, except for the scarcely microlobulated and indistinct margins. It could easily be assumed to be benign. The patient was 59 years old, the probability of malignancy estimated by the model was 24.0%, and the biopsy revealed invasive ductal carcinoma (Figure 6a). A very similar case in a 45-year-old woman was found to be fibroadenoma. The latter case was considered to also have a certain degree of internal heterogeneity, and the model predicted a chance of 58.5% of malignancy (Figure 6b).

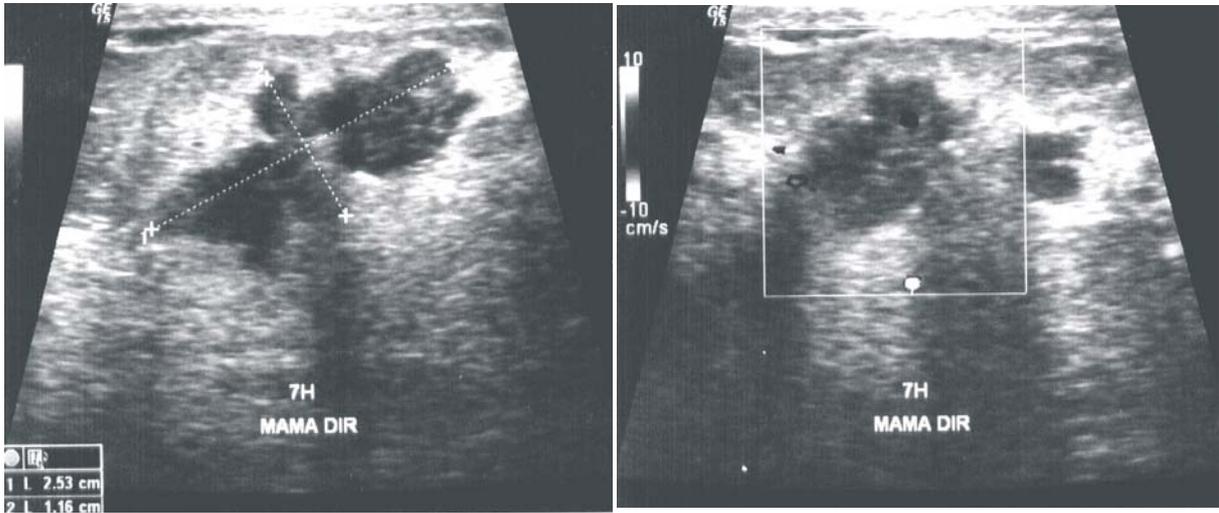


Figure 7. This palpable nodule had an irregular shape, angular and microlobulated margins, heterogeneous echotexture not caused by microcalcifications, horizontal orientation, some areas of posterior enhancing and posterior shadowing, thick echogenic halo, internal vascularity and no thickened Cooper's ligaments. Some observers would classify the lesion as BIRADS[®] category 4 and others would classify it as category 5. The woman was 49 years old when the examination was performed, and there were no cases of breast cancer in her family. The risk estimated by the model was 89.8%, i.e. a much more precise value. Histological examination showed invasive ductal carcinoma.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a mamografia ser ainda o principal método de imagem mamária, principalmente pela melhor capacidade de avaliação das microcalcificações, não é um método absoluto. A ultra-sonografia é realizada como exame complementar quase sempre quando há uma imagem nodular, uma área de assimetria, uma área palpável, ou quando as mamas são densas. Além disso, em mulheres jovens, frequentemente a ultra-sonografia é utilizada como método de imagem exclusivo.

O sistema americano BIRADS[®] surgiu como uma boa oportunidade de tentar padronizar os laudos ultra-sonográficos, estimar o risco de malignidade e estabelecer a propedêutica. Atualmente, no Brasil, e em vários outros países, esse sistema vem sendo adotado pela classe médica.

O SONOBREAST, modelo estatístico desenvolvido no decorrer da pesquisa de Doutorado, baseado na análise de regressão logística multivariada, pode ser usado, sem incompatibilidade com o sistema BIRADS[®], para se estimar com grande precisão e acurácia o risco de malignidade em nódulos sólidos da mama com expressão ecográfica. O modelo leva em consideração não só as características da lesão sólida mamária à ultra-sonografia (forma irregular / margens não circunscritas, ecotextura heterogênea, orientação vertical, presença de halo ecogênico e sombra acústica posterior) mas também a idade das pacientes e o histórico familiar para câncer de mama em parentes de primeiro grau (mãe, irmã, filha).

O SONOBREAST encontra-se disponível em um website para uso gratuito

de profissionais envolvidos no diagnóstico e no tratamento de lesões mamárias (<http://www.sonobreast.com>). Esperamos que esta ferramenta seja de grande utilidade para médicos e pacientes na prática clínica diária.

O modelo está aberto a sugestões e novas pesquisas, de forma a incorporar novas variáveis que possam estimar o risco de malignidade com maior precisão ou que possam expandir suas aplicações práticas.

ANEXOS

ANEXO 1. FICHA DE COLETA DE DADOS

MODELO PREDITIVO DE RISCO DE MALIGNIDADE EM NÓDULOS SÓLIDOS DA MAMA

- 1-Número do estudo: 2-Número HC: /
3-Idade: anos N° de parentes de 1° com CA de mama (mãe/irmã/filha):
4-Exame físico: 41 Suspeito 42 Benigno 43 Não palpável
5- PAAF: 51 Suspeito 52 Inconclusivo 53 Benigno 54 Mat. Insuficiente 55 Não realizado

CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS

- 6- Forma: 61 Irregular 62 Oval/redonda/lobulada
7- Contornos: 71 Não-circunscritos 72 Circunscritos
8-Ecos internos: 81 Heterogêneos 82 Homogêneos
9-Ecos posteriores: 91 Sombra 92 Reforço 93 Inalterado
10-Halo ecogênico: 101 Presente 102 Ausente
11-Ligamentos de Cooper: 111 Espessados 112 Normais
12-Orientação: 121 Vertical 122 Horizontal
13-Vascularização: 131 Presente na lesão
132 Presente imediatamente adjacente à lesão
133 Difusamente aumentada no tecido vizinho
134 Não presente
14-Categoria da USG BIRADS: 1-6 (Após todos os exames)

CARACTERÍSTICAS MAMOGRÁFICAS

- 15-Característica principal: 151 Nódulo/Massa
152 Calcificações
153 Distorção arquitetural
154 Ducto solitário dilatado
155 Assimetria focal
156 Achados associados (alteração de pele, adenopatia axilar, retração mamilar, espessamento trabecular)
157 O nódulo não tem expressão mamográfica
158 Não foi realizada a mamografia
16-Forma: 161 Irregular 162 Regular/oval/lobulado
17-Contornos: 171 Não circunscritos (Espiculadas/Maldefinidas/Obscurecidas/
Microlobuladas) 82

172 Circunscritos

18-Densidade: 181 Alta 182 Isodensa 183 Baixa

19- Calcificações associadas: 191 Alta probabilidade de malignidade (pleomórficas, heterogêneas, finas, ramificadas, agrupadas, segmentares)

192 Indeterminadas (amorphas, indistintas)

193 Tipicamente benignas (pele, vascular, grosseira, casca de ovo, em bastão, arredondadas, centro radioluscente, leite de cálcio, sutura, puntiforme, distróficas, regionais, difusas).

194 Ausentes

20-Densidade mamária: 201 DY (> 50% densa) 202 P2 (25-50% densa)

203 P1 (<25% densa) 204 N0 (Totalmente lipossubstituída)

Exames mamográficos complementares:

21- Compressão seletiva 211 Sim 212 Não

22- Magnificação 221 Sim 222 Não

23- Outras incidências 231 Sim 232 Não

24-Categoria da mamografia BIRADS: 1-6 (Após todos os exames)

ANATOMO-PATOLÓGICO

25-Diagnóstico: 1 Maligno 2 Benigno (incluir mais de 2 anos inalterado)

26-Tipo: 261 Fibroadenoma

262 Fibroadenose

263 Lipoma

264 Filóides benigno

265 Adenoma

266 Papiloma

267 Outros benignos: _____

268 CA lobular invasivo

269 CA ductal invasivo

2610 CA colóide

2611 CA papilífero

2612 CA medular

2613 Outros malignos: _____

27- Tamanho do Tumor: mm (Maior diâmetro à ultra-sonografia)

ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A ultra-sonografia mamária é um método de importância no diagnóstico do nódulos mamários. Estamos realizando uma pesquisa para avaliar quais são as características sonográficas mais importantes no diagnóstico de nódulos sólidos da mama. Nesse estudo essas características são comparadas ao resultado diagnóstico definitivo, seja o exame patológico ou o seguimento clínico, conforme a necessidade do caso da paciente. Este exame será realizado sem nenhum custo adicional ou prejuízo para a paciente, e com isso tentaremos melhorar o sucesso do diagnóstico.

Gostaríamos de incluir a Senhora nesse estudo, por acharmos que poderá se beneficiar dele. Caso concorde, deverá assinar o Termo de Consentimento que se segue. Do contrário, a Sra. será tratada normalmente, como sempre temos tratado, com toda a seriedade e respeito, com a mesma conduta.

Eu, após ter ouvido as explicações referentes á ultra-sonografia mamária, e também todo o benefício que ela poderá trazer, concordo em participar como voluntária do estudo: MODELO DE PREDIÇÃO DE MALIGNIDADE EM NÓDULOS SÓLIDOS DA MAMA, BASEADO NA ULTRA-SONOGRAFIA. Estou ciente de que caso não deseje participar do estudo, terei o mesmo tratamento dispensado as demais pacientes.

Goiânia, dede 200__.

Paciente

Examinador

ANEXO 3. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO

PROTOCOLO N 00156/98.

AUTOR (ES): Prof. Ruffo de Freitas Júnior

TÍTULO: Estudo Prospectivo das Características Sorográficas no Diagnóstico dos Nódulos Sólidos Isolados da Mama.

Comunicamos-lhe (s) que o seu Protocolo de Pesquisa foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes, tendo sido, portanto, aprovado por este Comitê para sua realização.

Goiânia, 04 de agosto de 1.998



PROF. DR. HEITOR ROSA
Presidente

“Comitê de Ética em Pesquisa Médica
Humana e Animal do Hospital das
Clínicas da UFG”
Presidente

PRIMEIRA AVENIDA S/Nº SETOR UNIVERSITÁRIO

BIBLIOGRAFIA

Acr. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas: BI-RADS® Atlas. BI-RADS®—Ultrasound: American College of Radiology. 2005 2003.

Anderson, W. F., R. K. Matsuno, et al. Estimating age-specific breast cancer risks: a descriptive tool to identify age interactions. Cancer Causes Control, Jan 9. 2007.

Calas, M. J. G., R. Castro, et al. Proposta de normatização dos laudos de ultrasonografia mamária. Femina, v.30, n.2, p.103-110. 2002.

Calas, M. J. G., H. A. Koch, et al. [A breast sonography classification proposal]. Rev Bras Ginecol Obstet, v.27, n.9, p.515-523. 2005.

_____. [Breast ultrasound: evaluation of echographic criteria for differentiation of breast lesions]. Radiol Bras, v.40, n.1, p.1-7. 2007.

Camargo-Júnior, H. S. A. BIRADS®-ultra-som: vantagens e desvantagens dessa nova ferramenta de trabalho. Radiol Bras, v.38, n.4, p.301-303. 2005.

Chen, S. C., Y. C. Cheung, et al. Analysis of sonographic features for the differentiation of benign and malignant breast tumors of different sizes. Ultrasound Obstet Gynecol, v.23, n.2, p.188-193. 2004.

Draper, L. Breast cancer: trends, risks, treatments, and effects. Aaohn J, v.54, n.10, Oct, p.445-51; quiz 452-3. 2006.

Edwards, B. K., M. L. Brown, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. J Natl Cancer Inst, v.97, n.19, Oct 5, p.1407-27. 2005.

Ferreira, A. B. H. Dicionário Aurélio da língua portuguesa - século XXI. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira. 2002

Fornage, B. D., J. G. Lorigan, et al. Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. Radiology, v.172, n.3, Sep, p.671-5. 1989.

Freitas, N. M. A. [Epidemiologic profile of the breast cancer in Goiânia: a 16-years analysis (1988-2003)]. (Mestrado). Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2007a.

_____. Perfil epidemiológico do câncer de mama na cidade de Goiânia: análise de 16 anos (1988-2003). (Tese de Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2007b.

Gordon, P. B. Ultrasound for breast cancer screening and staging. Radiol Clin North Am, v.40, n.3, p.431-441. 2002.

Guyer, P. B., K. C. Dewbury, et al. Ultrasonic attenuation in fibroadenoma of the breast. Clin Radiol, v.45, n.3, Mar, p.175-8. 1992.

Haas, J. S., C. P. Kaplan, et al. Evaluation and outcomes of women with a breast lump and a normal mammogram result. J Gen Intern Med, v.20, n.8, Aug, p.692-6. 2005.

Hong, A. S., E. L. Rosen, et al. BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. AJR Am J Roentgenol, v.184, n.4, Apr, p.1260-5. 2005.

Houssami, N., L. Irwig, et al. The influence of clinical information on the accuracy of diagnostic mammography. Breast Cancer Res Treat, v.85, n.3, Jun, p.223-8. 2004.

_____. The influence of knowledge of mammography findings on the accuracy of breast ultrasound in symptomatic women. Breast J, v.11, n.3, May-Jun, p.167-72. 2005.

Kemp, C., S. Elias, et al. Punção aspirativa por agulha fina orientada por ultrasonografia em lesões não-palpáveis. Rev Bras Ginecol Obstet, v.23, n.5, p.321-327. 2001.

Kitaoka, F., H. Sakai, et al. Internal echo histogram examination has a role in distinguishing malignant tumors from benign masses in the breast. Clin Imaging, v.25, n.3, p.151-153. 2001.

Kobayashi, T., O. Takatani, et al. Differential diagnosis of breast tumors. The sensitivity graded method ultrasonotomography and clinical evaluation of its diagnostic accuracy. Cancer, v.33, n.4, Apr, p.940-51. 1974.

Kolb, T. M., J. Lichy, et al. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US-diagnostic yield and tumor characteristics. Radiology, v.207, n.1, p.191-199. 1998.

Lazarus, E., M. B. Mainiero, et al. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. Radiology, v.239, n.2, May, p.385-91. 2006.

Levy, L., M. Suissa, et al. BIRADS ultrasonography. Eur J Radiol, v.61, n.2, Feb, p.202-11. 2007.

Lucena, C. E. M. [Echografic evaluation index for solid breast nodules - a new classification proposal]. (Doctoral). School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006. 151 p.

Margolin, S. e A. Lindblom. Familial breast cancer, underlying genes, and clinical implications: a review. Crit Rev Oncog, v.12, n.1-2, Jul, p.75-113. 2006.

Marussi, E. F. Análise da morfologia ultra-sonográfica aliada à color Doppler velocimetria na previsão do diagnóstico histológico dos nódulos sólidos da mama. (Doutorado). Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2001a. 157 p.

_____. [Analysis of the sonographic morphology associated to the color Doppler velocimetry in the prevision of the histological diagnosis solid breast nodules]. (Doutorado). Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2001b. 157 p.

Mcsweeney, M. B. e C. H. Murphy. Whole-breast sonography. Radiol Clin North Am, v.23, n.1, Mar, p.157-67. 1985.

Michelin, J. e L. Levy. [Malignant tumors]. In: J. Michelin e L. Levy (Ed.). Ultra-sonografia da mama - diagnóstica e Intervencionista. Rio de Janeiro: MEDSI, v.1, 2001a. [Malignant tumors], p.67-125

_____. Tumores malignos. In: J. Michelin e L. Levy (Ed.). Ultra-sonografia da mama - diagnóstica e Intervencionista. Rio de Janeiro: MEDSI, v.1, 2001b. Tumores malignos, p.67-125

New recommendations from the United States Government on breast cancer screening. Pan Am J Public Health, v.11, n.3, p.205-209. 2002.

Odle, T. G. Breast ultrasound. Radiol Technol, v.78, n.3, Jan-Feb, p.222M-42M. 2007.

Pasqualette, H. A. P., P. M. Soares-Pereira, et al. [Review and validation of a breast ultrasound report classification proposal]. Rev Bras Mastol, v.13, n.4, p.159-167. 2003.

Paulinelli, R. R., R. Freitas-Júnior, et al. [Breast cancer in Goiás, in Brazil and in the World: current incidence and mortality rates]. Rev bras saúde matern infant, v.3, n.1, p.17-24. 2003.

Paulinelli, R. R., R. Freitas-Junior, et al. Risk of malignancy in solid breast nodules according to their sonographic features. J Ultrasound Med, v.24, n.5, May, p.635-41. 2005.

Paulinelli, R. R., R. Freitas-Júnior, et al. Punção por agulha fina no diagnóstico de nódulos mamários palpáveis: descrição das diferentes técnicas e sua importância. Revista Brasileira de Mastologia, v.8, p.157-163. 1998.

Paulinelli, R. R., C. S. R. Vidal, et al. [Prospective study of the ultrasound features

in the diagnosis of solid breast lesions]. Rev Bras Ginecol Obstet, v.24, n.3, p.195-199. 2002.

Rahbar, G., A. C. Sie, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. Radiology, v.213, p.889-894. 1999.

Rosen, R. R. Rosen's breast pathology. New York: Lippincott-Raven. 1996

Skaane, P. e K. Engedal. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. Am J Roentgenol, v.170, n.1, Jan, p.109-14. 1998.

Souza, L. R. M. F., H. De-Nicola, et al. [Breast nodules: correlation between ultrasound and histological findings in 433 biopsies]. Rev Imagem, v.27, n.4, p.225-230. 2006.

Stavros, E. A., D. Thickman, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology, v.196, p.122-134. 1995.

Taylor, K. J., C. Merritt, et al. Ultrasound as a complement to mammography and breast examination to characterize breast masses. Ultrasound Med Biol, v.28, n.1, p.19-26. 2002.

Venta, L. A., J. P. Kim, et al. Management of complex breast cysts. AJR Am J Roentgenol, v.173, n.5, p.1331-1336. 1999.

Yasui, Y., P. A. Newcomb, et al. Familial relative risk estimates for use in epidemiologic analyses. Am J Epidemiol, v.164, n.7, Oct 1, p.697-705. 2006.