



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

JOÃO RICARDO MALTEZ DE ALMEIDA

**ESTRATIFICAÇÃO DE LESÕES MAMÁRIAS SUSPEITAS (BI-RADS® 4) POR
CRITÉRIOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA: DESEMPENHO DO ESTUDO
CONTRASTADO DINÂMICO E SEQUÊNCIA PONDERADA EM DIFUSÃO**

TESE DE DOUTORADO

**Salvador – Bahia
2015**

JOÃO RICARDO MALTEZ DE ALMEIDA

**ESTRATIFICAÇÃO DE LESÕES MAMÁRIAS SUSPEITAS (BI-RADS® 4) POR
CRITÉRIOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA: DESEMPENHO DO ESTUDO
CONTRASTADO DINÂMICO E SEQUÊNCIA PONDERADA EM DIFUSÃO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Medicina e Saúde Humana

Orientador: Prof. Dr. Mário de Seixas Rocha

**Salvador – Bahia
2015**

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Cabula da EBMSP

A447 Almeida, João Ricardo Maltez de

Estratificação de lesões mamárias suspeitas (BI-RADS 4) por critérios de ressonância magnética: desempenho do estudo contrastado dinâmico e sequência ponderada em difusão. / João Ricardo Maltez de Almeida. – Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2015.

78 f.

Dissertação (Doutorado) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Requisito para obtenção de título de Doutor em Medicina e Saúde humana, 2015.

Orientação: Prof. Mario de Seixas Rocha

1. Câncer de mama – diagnóstico. 2. Ressonância magnética I .Rocha, Mario de Seixas . II. Escola Bahiana de Medicina e Saúde. III. Título.

CDU: 618.19-006

ALMEIDA, J.R.M. de Estratificação de Lesões Mamárias Suspeitas (BI-RADS® 4) por Critérios de Ressonância Magnética: Desempenho do Estudo Contrastado Dinâmico e Sequência Ponderada em Difusão. Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para qualificação de defesa de tese de doutoramento em Medicina e Saúde Humana.

Aprovado em: 11/12/2015

Banca Examinadora

Prof. Dr. : Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros
Titulação: Professor Livre-Docente de Ginecologia
Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. : Almir Galvão Vieira Bitencourt
Titulação: Doutor em Oncologia
Instituição: Fundação Antônio Prudente – AC Camargo *Cancer Center*

Prof^a. Dr^a. : Constança Margarida Sampaio Cruz
Titulação: Doutora em Medicina
Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. Dr. : Luiz Eduardo Machado
Titulação: Doutor em Ginecologia e Obstetrícia
Instituição: Universidade de Valência (Espanha)

Prof. Dr. : Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior
Titulação: Doutor em Medicina
Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

*Dedico este projeto às mulheres de minha vida
(Tatiana, Luiza e Lara), que sempre me
emprestaram - e emprestam - seus cérebros e,
sobretudo, sua paciência.*

AGRADECIMENTOS

Nenhum trabalho científico moderno é fruto puramente individual. A icônica frase: “Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes”, comumente atribuída a Isaac Newton, encapsula a verdade básica – ainda que em nível imensamente mais modesto - do presente trabalho e de tantos outros. Assim, diversos agradecimentos são devidos. Vamos a eles:

. Aos meus pais, João Soares de Almeida e Maria Romilda Tavares Maltez, que indicaram o caminho e são fonte inesgotável de apoio.

. Aos professores da Pós-Graduação de Medicina e Saúde Humana da EBMSP, pelo cumprimento da missão de ensinar, cheia de percalços, mas altamente recompensadora. Em particular ao meu orientador, Prof. Dr. Mário de Seixas Rocha.

. Aos meus colegas da Pós, que me acompanharam na jornada.

. Ao pessoal de apoio da EBMSP (Comitê de Ética em Pesquisa e Biblioteca), que procurou facilitar a nossa vida acadêmica com orientações precisas.

. A Ricardo Gomes de Oliveira, chefe do setor de Tecnologia da Informação da Clínica CAM, sempre interessado e prestativo (“Vamos separar os dados do ruído”).

. A Tarciana Araújo Carneiro Souza, biomédica do setor de Ressonância Magnética da Clínica CAM, sempre solícita.

. A Tatiana, Luiza e Lara, desculpem pelos fins de semana entediante e pelas noites em que não pude colocá-las para dormir. Tudo o que faço é sempre para vocês.

. A todos aqueles que colaboraram de alguma maneira, mas não foram citados (e desculpem-me pela omissão).

*“Não uso apenas meu cérebro, mas todos aqueles
que posso tomar emprestado.”*

Woodrow Wilson

RESUMO

Fundamento: ainda que a ressonância magnética (RM) tenha indicações estabelecidas para o rastreamento e diagnóstico do câncer de mama, a sua acurácia em estratificar lesões consideradas suspeitas (categoria 4), por critérios do *American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System* (ACR BI-RADS®), ainda não foi determinada. **Objetivo primário:** investigar se a RM pode adequadamente subcategorizar as lesões suspeitas por critérios do ACR BI-RADS®, em moldes similares àqueles prescritos para mamografia e ultrassonografia. **Objetivos secundários:** avaliar o ganho incremental proporcionado pela sequência ponderada em difusão ao estudo contrastado dinâmico (ECD); analisar a performance da difusão em diferenciar as lesões de acordo com a classe patológica de risco; avaliar a concordância entre os examinadores. **Métodos:** a amostra foi composta por 83 participantes, que apresentaram 103 lesões, e foram examinados entre novembro de 2009 e dezembro de 2013. Dois radiologistas reanalisaram os exames e subcategorizaram os achados em 4A, 4B e 4C, registrando ainda os valores do coeficiente de difusão aparente (*apparent diffusion coefficient* – ADC). As variáveis foram estratificadas e submetidas a análises univariadas, sendo posteriormente inseridas em dois modelos multivariados preditivos, que foram utilizados para a construção de curvas de característica de recepção do operador (*receiver operating characteristic* – ROC), as quais foram comparadas pela área sob a curva (*area under the curve* – AUC). Os valores preditivos positivos (VPPs) de cada subcategoria e dos pontos de corte do ADC foram calculados. A concordância interexaminador foi testada pela estatística *kappa*. **Resultados:** quarenta e quatro achados suspeitos (42,7%) foram comprovadamente malignos. Todas as variáveis preditoras foram significativas em análises univariadas ($p < 0,01$), exceto por idade ($p = 0,08$), e as medidas de ADC foram eficazes em diferenciar lesões por classe patológica de risco [$F(2; 44,95) = 11,07$ e $p < 0,01$]. Os modelos de regressão logística sem e com valores de ADC não demonstraram diferença estatisticamente significativa ($p = 0,09$), mas aquele que os incluiu foi considerado mais adequado (AUC = 0,89; IC 95%: 0,82 – 0,95 contra AUC = 0,85; IC 95%: 0,78 – 0,93). Os VPPs aumentaram progressivamente em cada subcategoria do BI-RADS® (4A = 0,15; 4B = 0,37; 4C = 0,84), com valores de ADC $\leq 1,10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ demonstrando VPP também elevado (0,77). A concordância entre os examinadores foi substancial: *kappa* = 0,80 (IC 95%: 0,70 – 0,90; $p < 0,01$). **Conclusão:** a estratificação de risco para achados suspeitos (categoria 4) pode ser realizada de maneira satisfatória por RM com ECD padrão, com indícios de melhor performance após introdução dos valores de ADC.

Palavras-chave: diagnóstico; ressonância magnética; câncer de mama; difusão; patologia.

ABSTRACT

Background: Although considered as an established method in the screening and diagnosis of breast cancers, magnetic resonance imaging (MRI) has yet to prove its accuracy in stratifying suspicious lesions (category 4) according to the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (ACR BI-RADS[®]) criteria. **Main objective:** To investigate if dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) can adequately subcategorize suspicious lesions according to BI-RADS[®] guidelines, similar to what is already established for mammography and ultrasonography. **Secondary objectives:** To evaluate the incremental gain of incorporating diffusion-weighted imaging (DWI) to standard contrast-enhanced protocol; to analyze if DWI can differentiate lesions according to their pathological risk class; to study the inter-rater agreement in subcategorizing the abnormalities. **Methods:** The study group was composed of 103 suspicious lesions found in 83 subjects. Patients' ages and lesions sizes were compiled, and two radiologists reanalyzed the exams, subcategorized the findings as 4A, 4B or 4C, and calculated their Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values. The stratified variables were tested by univariate analyses and inserted in two multivariate predictive models, which were used to generate receiver operating characteristic curves (ROC), and compared by their areas under the curve (AUCs). Positive predictive values (PPVs) for each subcategory and ADC levels were calculated. The interobserver agreement was tested by the *kappa* statistic. **Results:** Forty-four suspicious findings (42.7%) were proven malignant. All stratified predictor variables were significant in univariate analyses ($p < 0.01$), except for age ($p=0.08$), and the ADC measurements' efficacy in separating lesions according to their pathological risk class was proved [$F(2, 44.95) = 11.07$ and $p < 0.01$]. Logistic regression models did not differ substantially after comparison of their ROC curves ($p = 0.09$), but the one including ADC values was slightly better (AUC = 0.89; 95%CI, 0.82 – 0.95 against AUC = 0.85; 95%CI, 0.78 – 0.93). PPVs increased progressively in each BI-RADS[®] 4 subcategory (4A = 0.15; 4B = 0.37; 4C = 0.84), with ADC values $\leq 1.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ showing the second highest PPV (0.77). Interobserver agreement was substantial: *kappa* = 0.80 (95%CI, 0.70 – 0.90; $p < 0.01$). **Conclusion:** Risk stratification of suspicious lesions (category 4) can be satisfactorily performed by DCE-MRI and potentially improved when DWI is introduced.

Keywords: diagnosis; magnetic resonance; breast cancer; diffusion; pathology.

LISTA DE FIGURAS

. Figura 1 – Organograma amostral	29
. Figura 2 – Exemplo de achado considerado como de suspeita baixa (4A)	33
. Figura 3 – Exemplo de achado considerado como de suspeita moderada (4B)	34
. Figura 4 – Exemplo de achado considerado como de suspeita elevada (4C)	35
. Figura 5 – Correlação entre achado de RM e estudo histopatológico	36
. Figura 6 – Comparação entre os valores de ADC para achados patologicamente benignos, de risco indeterminado/alto e malignos	42
. Figura 7 – Curva ROC para valores de ADC	43
. Figura 8 – Comparação de curvas ROC para modelos multivariados	47
. Figura 9 – Gráficos de avaliação de concordância interexaminador	48

LISTA DE TABELAS

. Tabela 1 – Comparação entre RM e mamografia para rastreamento de mulheres com alto risco para câncer mamário	21
. Tabela 2 – Características de imagem por RM estratificadas por risco estimado de malignidade	32
. Tabela 3 – Método de coleta e diagnóstico patológico	41
. Tabela 4 – Idade, tamanho, subcategorização do BI-RADS® 4 e valores de ADC	42
. Tabela 5 – VPP para câncer de subcategorias BI-RADS® 4 e valores de ADC	44
. Tabela 6 – Análises univariadas para estratificação de risco de malignidade dos achados suspeitos (BI-RADS® 4)	45
. Tabela 7 – Análises multivariadas para estratificação de risco de malignidade dos achados suspeitos (BI-RADS® 4)	46

LISTA DE ABREVIATURAS

BI-RADS®	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i> (Sistema de Laudos e Registro de Dados de Imagem da Mama)
ACR	<i>American College of Radiology</i> (Colégio Norte-Americano de Radiologia)
RM	ressonância magnética
ECD	estudo contrastado dinâmico
DP	densidade de prótons
VPP	valor preditivo positivo
Sens	sensibilidade
Esp	especificidade
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos)
NCI	<i>National Cancer Institute</i> (Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Órgão de Controle de Medicamentos e Gêneros Alimentícios dos Estados Unidos)
EUSOBI	<i>European Society of Breast Imaging</i> (Sociedade Europeia de Imagem Mamária)
CAD	<i>computer-aided diagnosis</i> (diagnóstico auxiliado por computador)
CADe	<i>computer-aided detection</i> (detecção auxiliada por computador)
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia
SBM	Sociedade Brasileira de Mastologia
FEBRASGO	Federações Brasileiras de Ginecologia e Obstetrícia
CAM	Clínica de Assistência à Mulher
2D	bidimensional
3D	tridimensional
ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i> (coeficiente de difusão aparente)

GE	<i>General Electric</i>
FOV	<i>field of view</i> (campo de visão)
TR	tempo de repetição
TE	tempo de eco
NEX	<i>number of excitations</i> (número de excitações)
VIBRANT	<i>volume imaging for breast assessment</i> (aquisição volumétrica para avaliação mamária)
ASSET	<i>array spatial sensitive encoding technique</i> (técnica de codificação de sensibilidade espacial matricial)
EPI	<i>echo planar imaging</i> (imagem ecoplanar)
ROI	<i>region of interest</i> (região de interesse)
ATEC	<i>Automatic Tissue Extraction and Collection</i> (sistema automático de extração e coleta tecidual)
PAAF	punção aspirativa por agulha fina
HDA	hiperplasia ductal atípica
CDIS	carcinoma ductal <i>in situ</i>
DP	desvio-padrão
IIQ	intervalo interquartil
ROC	<i>receiver operating characteristic</i> (característica de recepção do operador)
ANOVA	<i>analysis of variance</i> (análise de variância)
VIF	<i>variance inflation factor</i> (fator de inflação da variância)
OR	<i>odds ratio</i> (razão de chances)
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
AUC	<i>area under the curve</i> (área sob a curva)
UFBA	Universidade Federal da Bahia

CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (derivado do Conselho Nacional de Pesquisa)
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
SORBA	Sociedade de Radiologia da Bahia
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

LISTA DE SÍMBOLOS

>	maior que
<	menor que
≤	menor ou igual que
%	por cento (centésimo)
mm	milímetro
T	Tesla = 1.000 Gauss
cm	centímetro
ms	milissegundo
°	grau
mmol/kg	milimol por kilograma
ml	mililitro
s/mm²	segundo por milímetro quadrado
=	igual a
/	divisão
ln	logaritmo natural
mm²/s	milímetro quadrado por segundo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo Primário.....	18
2.2 Objetivos Secundários	18
3. REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1 Breve Histórico do Desenvolvimento da Ressonância Magnética Mamária	19
3.2 Desenvolvimento do BI-RADS® e sua Seção de Ressonância Magnética	21
3.3 Categorias do BI-RADS® e Estratificação de Risco.....	24
3.4 Técnicas do Exame de Ressonância Magnética	25
3.4.1 Recomendações para o Exame de Alta Qualidade.....	25
3.4.2 Sequências Básicas	26
3.4.3 Sequência Ponderada em Difusão	27
4. MÉTODOS	28
4.1 Seleção da Amostra	28
4.2 Protocolo de Aquisição das Imagens	29
4.3 Análise das Imagens.....	31
4.4 Análise Patológica	34
4.5 Análise Estatística	36
5. RESULTADOS	40
5.1 Participantes e Lesões.....	40
5.2 Características de Imagem	40
5.3 Modelos Preditivos	44
5.4 Concordância Interexaminador	47
6. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÕES	53
8. PERSPECTIVAS	54
8.1 Experiência da Pós-Graduação	54
8.2 Evolução do Projeto de Pesquisa.....	56
REFERÊNCIAS	58
ANEXOS	69

1. INTRODUÇÃO

Achados mamários considerados suspeitos, mas não tipicamente malignos por critérios de imagem, compõem uma classe ampla, na qual lesões efetivamente malignas estão agrupadas junto àquelas de natureza francamente benigna, indeterminada ou de alto risco. O *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS[®]), publicado desde 1992 pelo *American College of Radiology* (ACR[®])¹, é o guia mais completo e aceito para a descrição e categorização estandardizada de tais anormalidades. Elas são classificadas na categoria 4, que por definição traz consigo a recomendação de que sejam mais profundamente investigadas através de métodos invasivos representados por qualquer técnica de biópsia, ou mesmo exérese cirúrgica, da área em questão. Dessa maneira, a melhor estratégia terapêutica e de acompanhamento pode ser traçada com base no diagnóstico patológico da lesão.

Um dos problemas encontrados na classificação citada é que a probabilidade de câncer dos achados considerados BI-RADS[®] 4 é extremamente variável, estendendo-se desde mais de 2% até menos de 95%²⁻⁵. Assim, em suas duas últimas edições, o BI-RADS[®] passou a sugerir – apenas para mamografia e ultrassonografia – que tal categoria fosse dividida em 4A, 4B e 4C, em correspondência ao aumento progressivo do percentual de malignidade. A subcategoria 4A passou a ser considerada como de baixo risco (>2% e ≤10%), a 4B, como de risco intermediário (>10% e ≤50%), enquanto que a 4C ficou reservada para achados de risco alto (>50% mas <95%)^{6,7}. Inicialmente, tais orientações foram delineadas como uma maneira de padronizar e, conseqüentemente, tornar mais relevantes as práticas de auditoria dos serviços de imagem. No entanto, logo tornou-se evidente que as mesmas tinham implicações clínicas importantes, já que uma correlação radiológico-patológica discordante determina a continuação da investigação diagnóstica⁸⁻¹¹.

Apesar de estabelecida para outros métodos, a subcategorização das lesões suspeitas não foi estendida para a ressonância magnética (RM), já que os critérios de imagem particulares à técnica ainda não foram devidamente examinados com essa finalidade¹². Além disso, a sequência ponderada em difusão, apesar de considerada como importante adjuvante na investigação de malignidade, capaz de aumentar a especificidade diagnóstica do método¹³⁻¹⁷, ainda não foi incorporada pelo BI-RADS[®] até o momento.

Nosso objetivo principal é investigar se o estudo contrastado dinâmico (ECD) pode, adequadamente, subdividir os achados suspeitos, mas não tipicamente malignos (categoria 4), em concordância com as orientações propostas pelo ACR BI-RADS®. Também procuramos avaliar a capacidade da difusão em aumentar a performance diagnóstica do método.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Testar um modelo de estratificação para lesões mamárias consideradas suspeitas por critérios de ressonância magnética (BI-RADS[®] 4), em moldes similares àqueles já prescritos para mamografia e ultrassonografia pelo ACR BI-RADS[®].

2.2 Objetivos Secundários

Determinar o ganho incremental proporcionado pela inclusão da sequência ponderada em difusão no protocolo-padrão para estudo de achados suspeitos.

Analisar a performance da difusão em diferenciar as lesões de acordo com a classe patológica de risco.

Avaliar a concordância entre os examinadores.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão temática foi dividida em tópicos interdependentes para facilitar a leitura e compreensão do assunto.

3.1 Breve Histórico do Desenvolvimento da Ressonância Magnética Mamária

Desde os primórdios do seu desenvolvimento nos anos 70^{18,19}, a obtenção de imagens anatômicas através da técnica de RM demonstrou potencial de modificar alguns dos paradigmas existentes na medicina diagnóstica²⁰. Tal prognóstico foi progressivamente confirmado à medida que o número de suas aplicações aumentou, em grande parte atrelado ao avanço dos componentes eletrônicos envolvidos. Assim, não foi surpresa que, em 2003, a Fundação Nobel tenha, como forma de reconhecimento da importância do método, outorgado o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia a Paul C. Lauterbur, da Universidade de Illinois, e Sir Peter Mansfield, da Universidade de Nottingham, por suas “descobertas concernentes a imagem por ressonância magnética”²¹.

Atualmente, o exame de RM faz parte da rotina clínica diária de número cada vez maior de médicos em grandes centros, configurando-se como ferramenta diagnóstica das mais importantes. O processo ininterrupto de aperfeiçoamento do método levou-o a transcender os limites da mera descrição anatômica de órgãos e estruturas do corpo humano através de técnicas consideradas como “funcionais” e voltadas para avaliação de processos fisiológicos e metabólicos. Dessa forma, em paralelo com os avanços tecnológicos mencionados, mais especialidades clínicas e cirúrgicas passaram a incorporar a RM ao seu arsenal diagnóstico.

A mastologia, especialidade fundamentalmente baseada no rastreamento e tratamento precoce do câncer mamário, logo identificou na RM a chance de otimização de suas condutas. Afinal, o exame não utiliza radiação ionizante, sendo reconhecidamente excelente em estudar partes moles, com base na sua composição tecidual e tempos de relaxamento T1, DP e T2, fato propício para a demonstração de lesões malignas. Infelizmente, logo que os primeiros trabalhos voltados ao tema foram publicados, na primeira metade da década de 80, ficou evidente que a aquisição de imagens não contrastadas trazia excessiva sobreposição entre achados benignos e malignos, impedindo a sua aplicação clínica naquele momento^{22,23}.

O advento dos meios de contraste paramagnéticos baseados em gadolínio trouxe novo estímulo para os pesquisadores. Logo, resultados animadores eram publicados e traziam nova onda de interesse ao assunto²⁴, pois a substância contrastante permitia melhor caracterização morfológica dos achados, com conseqüente aumento da especificidade da técnica. Adicionalmente, a cinética de realce das anormalidades também passou a ser considerada dado importante para diferenciação de cânceres. Em decorrência disso, formaram-se duas “escolas”: a primeira, na qual se buscava a máxima resolução espacial, através de protocolos com tempos de aquisição relativamente longos, calcada em diretrizes morfológicas similares àquelas da mamografia e ultrassonografia^{25,26}; a segunda, baseada em aquisições rápidas, com boa resolução temporal em detrimento da espacial, derivada do princípio de que carcinomas habitualmente demonstram aumento da densidade e permeabilidade capilar para manterem o seu crescimento viável^{27,28}. Os radiologistas, por sua vez, eram forçados a optar entre as mesmas, pois os aparelhos de RM ainda não tinham capacidade de realizar seqüências rápidas e com resolução espacial adequada. Por conseguinte, os trabalhos publicados na época ainda apresentavam resultados variáveis²²⁻²⁴.

O aperfeiçoamento contínuo das máquinas de RM indicava que a composição de exames rápidos e com resolução espacial satisfatória era a meta a ser atingida. Kuhl et al²⁹ já haviam demonstrado, através de ajustes dos protocolos de exame, que a agregação dos dois critérios produzia ganho incremental da especificidade, com manutenção da alta sensibilidade e valor preditivo positivo (VPP) satisfatório: sensibilidade de 96% e especificidade e VPP superiores a 80%²⁹. Publicações posteriores corroboraram os resultados^{30,31} e, no subgrupo de pacientes consideradas de alto risco, a diferença entre a RM e o método de rastreamento estabelecido, a mamografia, mostrou-se ainda mais contundente³² (Tabela 1). Em grande parte, tal sucesso pode ser atribuído aos aparelhos mais modernos, estado-da-arte, que solucionaram as limitações iniciais, com aquisições abaixo de 2 minutos e resolução espacial do pixel inferior a 1,0 mm no plano das aquisições (*in-plane resolution*).

Tabela 1 – Comparação entre RM e mamografia para rastreamento de mulheres com alto risco para câncer mamário.

Estudo, Ano	Sens(%) / Esp (%) da Mamografia	Sens(%) / Esp (%) da RM	VPP de Biópsias Baseadas nos Achados de RM
Kriege et al, 2004	40/95	71/90	0,57
Warner et al, 2004	36/100	77/95	0,46
Kuhl et al, 2005	33/97	91/97	0,50
Lehman et al, 2005	25/*	100/*	0,17
Leach et al, 2005	40/93	77/81	0,25
Trecate et al, 2006	33/100	100/97	*
Lehman et al, 2007	33/*	100/79	0,43
Sardanelli et al, 2007	59/*	94/*	0,60

* Não relatado.

Modificado de Sung et al³²

A disseminação da RM mamária, no entanto, teve efeito adverso sobre sua credibilidade. A curva de aprendizado relativamente íngreme e falta de padronização dos protocolos de exame, bem como da própria terminologia aplicada aos relatórios médicos, contribuíram para o surgimento de desconfiças na comunidade científica³³⁻³⁵. Frequentemente, a queixa de “baixa especificidade” - levando a um maior número de cirurgias agressivas -, apesar de falaciosa, era lembrada³⁵⁻³⁷. Ainda faltava, portanto, um maior esforço de uniformização para ampla aceitação do método. Assim, o ACR em conjunto com outras sociedades médicas norte-americanas procuraram, em um esforço contínuo, gerar recomendações de consenso, que culminaram no BI-RADS® e no Programa Norte-Americano de Acreditação de RM Mamária^{38,39}. Essa iniciativa foi seguida por programas similares em outros países, inclusive, mais recentemente, no Brasil⁴⁰.

3.2 Desenvolvimento do BI-RADS® e sua Seção de Ressonância Magnética

As primeiras orientações que, futuramente, originariam o BI-RADS® têm início no final dos anos 80, quando fica evidente que a falta de padronização da mamografia, aliada a conceitos vagos sobre a melhor conduta para os achados demonstrados, passam a gerar insegurança em médicos e pacientes⁴¹⁻⁴³. Mesmo depois da publicação dos grandes ensaios

clínicos suecos⁴⁴⁻⁴⁶ – que demonstraram o impacto do exame mamográfico em detectar mais precocemente o câncer mamário e aumentar a sobrevida em até cerca de 30% – perduravam os questionamentos. À proporção que se difundia o método como ferramenta de rastreamento populacional, problemas e dúvidas foram magnificados, sem que fossem estabelecidos critérios mínimos de qualidade. A adoção de medidas de regulamentação qualitativa mostrava-se essencial para maior aceitação da mamografia.

Nesse contexto, o ACR, em associação com diversas sociedades médicas norte-americanas, entre elas o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *National Cancer Institute* (NCI) e a *Food and Drug Administration* (FDA), coordenaram esforços para criar uma base de suporte que, em última instância, servisse como regulamentação e guia de conduta fundamentada nos achados de imagem. Apesar das dificuldades em atingir pontos de consenso, logo seria publicada a primeira edição do BI-RADS®, voltada unicamente para a mamografia, em 1992¹. A missão da iniciativa se definia em três tópicos:

- 1) facilitar a administração da massa de informações gerada a partir do sistema de rastreamento mamário populacional;
- 2) estabelecer normas de auditoria voltadas para a preservação da qualidade dos exames mamográficos;
- 3) padronizar a comunicação entre radiologistas e especialistas de outras áreas através de um dicionário de termos (Léxico), possibilitando a recomendação de condutas baseadas nas alterações descritas.

Uma das qualidades implementadas desde os primórdios do BI-RADS® é o seu caráter dinâmico, em que novas evidências científicas são continuamente incorporadas ao corpo da publicação⁴⁷⁻⁴⁹. Desde a sua primeira edição¹, quatro outras já foram criadas, em 1995⁵⁰, 1998⁵¹, 2003⁵² e 2013³⁸. O empreendimento paulatinamente expandiu o seu escopo clínico e normativo quando, a partir da terceira edição, passou a incorporar um atlas de imagens para exemplificar cada descritor mamográfico, com atenção especial às microcalcificações. Posteriormente, a ultrassonografia mamária foi reconhecida como método adjuvante para o acompanhamento de mulheres com mamas densas^{53,54}, sendo incorporada à quarta edição do BI-RADS®⁵¹, em moldes similares àqueles padronizados para mamografia.

Apesar das evidências obtidas desde a década de 80, apenas em 2003 o BI-RADS®

incorporou uma seção voltada à RM⁵². A complexidade intrínseca do método – advinda de magnetos com diferentes potências, múltiplas opções para configuração de hardware e software, além de protocolos não-padronizados – propiciou amplo campo para experimentação, mas dificultou ações de consenso, podendo ser considerada a principal causa para tamanha demora⁵⁵⁻⁵⁷. Ainda hoje, mesmo com a normatização proposta pelo BI-RADS®, existe grande variação da qualidade técnica dos exames de RM. Basset et al.⁵⁸, por exemplo, demonstraram que 77,4 % dos serviços de diagnóstico por imagem pesquisados nos Estados Unidos “nunca” ou “raramente” interpretavam exames efetuados em outros centros, devido aos diferentes protocolos empregados. Isso torna ainda mais relevante o esforço do ACR e de outras sociedades de radiologia em diferentes regiões, entre elas a *European Society of Breast Imaging* (EUSOBI), em estabelecerem parâmetros mínimos de qualidade globalmente aceitos⁵⁹⁻⁶¹. Hoje, estudos realizados em aparelhos de baixo campo magnético ou com aquisições de baixa resolução temporal e/ou espacial são considerados inapropriados para interpretação clínica.

Os termos estabelecidos no Léxico de RM são provenientes de um painel de consenso formado por múltiplos investigadores de diversas nacionalidades e capitaneados por Debra M. Ikeda⁶². A literatura disponível foi compilada e, seguindo padrão previamente estabelecido, termos já empregados no Léxico de mamografia foram adaptados aos aspectos morfológicos das anormalidades observadas. Em seguida, a reprodutibilidade dos descritores foi testada e porções do Léxico de RM foram expandidas, enquanto outras foram eliminadas⁶³. O BI-RADS® é uma obra em evolução contínua, condizente com um campo tão intensamente calcado nos recursos tecnológicos como é o da RM. Ainda assim, mesmo em sua última edição³⁸, técnicas já em uso clínico rotineiro, como espectroscopia de prótons, sequências ponderadas em difusão e aplicações computacionais como o *Computer-Aided Diagnosis* e *Computer-Aided Detection* (CAD e CADe), são apenas marginalmente abordadas. Ademais, há espaço para avanços referentes aos itens estruturais do BI-RADS®, como a estratificação de risco das lesões suspeitas (categoria 4) detectadas por RM. Tal subdivisão já é norma para mamografia e ultrassonografia desde a quarta edição⁵² e, possivelmente, será adaptada para a RM nas próximas, com base em pesquisas atuais relacionadas aos valores preditivos de descritores específicos⁶⁴⁻⁶⁶.

3.3 Categorias do BI-RADS® e Estratificação de Risco

Nos primórdios da mamografia, a falta de padronização gerou um clamor da comunidade médica norte-americana para que medidas corretivas fossem adotadas^{42,43}. Entre as principais queixas, estava a de que as condutas sugeridas em acordo com as alterações de imagem eram, por vezes, obscuras e sem base em evidências científicas⁴⁷. Em resposta, diversas sociedades médicas juntaram-se em um comitê para elaboração do consenso que originou o BI-RADS®, produzindo categorias de risco atreladas a sugestões clínicas específicas. Dessa maneira, uma categoria de risco deveria ser reportada ao final do relatório médico, com implicações bem estabelecidas para o seguimento das pacientes e, eventualmente, prosseguimento da investigação diagnóstica.

A edição mais recente do BI-RADS®³⁸ sofreu alguns ajustes pertinentes às recomendações de conduta, mas as sete categorias não foram modificadas e são:

- . **Categoria 0:** estudo incompleto – exames adicionais por imagem são recomendados.
- . **Categoria 1:** exame negativo – sem recomendações para complementação diagnóstica. Probabilidade de malignidade estimada em 0%.
- . **Categoria 2:** achados benignos – não há recomendações para exames complementares. A probabilidade de malignidade é de 0%.
- . **Categoria 3:** alterações provavelmente benignas – recomendação de seguimento em curto-prazo de tempo, normalmente 6 meses. A probabilidade de malignidade é baixa e estimada entre 0% e 2%.
- . **Categoria 4:** achados suspeitos – orientação de investigação invasiva com diagnóstico tecidual. A prevalência de malignidade é extremamente variável, com probabilidade superior a 2% e inferior a 95%.
- . **Categoria 5:** alterações altamente sugestivas de malignidade – indicação de diagnóstico tecidual, já que os achados são quase patognomônicos de malignidade, com probabilidade igual ou superior a 95%.
- . **Categoria 6:** malignidade já comprovada por biópsia (diagnóstico histológico).

Apesar do evidente progresso proporcionado pela estratificação dos achados com base em evidências científicas, era óbvio que a categoria 4 trazia uma faixa de probabilidades de câncer inaceitavelmente ampla. Afinal, achados histológicos benignos e malignos eram nela

agrupados e, novamente, a conduta clínica após biópsia não estava claramente determinada. Estudos subsequentes demonstraram riscos variáveis de malignidade para diferentes achados mamográficos, como em padrões amorfo e pleomórfico de microcalcificações⁶⁷⁻⁶⁹. Nódulos identificados tanto em mamografias como em estudos ultrassonográficos também tiveram características morfológicas específicas relacionadas a diferentes valores preditivos de malignidade⁷⁰⁻⁷². Portanto, em sua edição de 2003⁵², o BI-RADS® trouxe, pela primeira vez, a estratificação da categoria 4 em três subcategorias: 4A (“baixa suspeita de malignidade”), 4B (“suspeita intermediária de malignidade”) e 4C (“preocupação moderada, mas não clássica”), sem que fosse claramente determinada a probabilidade de malignidade em cada uma delas. Além disso, tal subdivisão foi implementada apenas para mamografia e ultrassonografia.

A edição mais recente do BI-RADS®³⁸ trouxe alterações à nomenclatura dos estratos da categoria 4 que, em tradução livre, passaram a ser: 4A (baixa suspeita), 4B (suspeita moderada) e 4C (suspeita elevada). Também especificou as faixas de probabilidade aceitáveis em cada um deles: 4A > 2%, mas ≤ 10%; 4B > 10%, mas ≤ 50%; 4C > 50%, mas < 95%, a partir de dados reportados na literatura científica para mamografia e ultrassonografia⁷³⁻⁷⁵. Até o momento, não foram publicados outros trabalhos voltados para a subcategorização das lesões BI-RADS® 4 por RM.

3.4 Técnicas do Exame de Ressonância Magnética

3.4.1 Recomendações para o Exame de Alta Qualidade

Alguns pré-requisitos devem ser observados para a realização de RM mamária de alta qualidade. Aparelhos de alto campo (1,5 e 3,0 T) devem ser empregados, já que proporcionam adequada resolução temporal e espacial⁷⁶⁻⁷⁸. Bobinas dedicadas, com múltiplos canais (pelo menos 8) e que permitam alta relação sinal-ruído são essenciais⁷⁹⁻⁸¹. Exames para avaliação de lesões malignas devem ser necessariamente realizados com a utilização de meio de contraste paramagnético, de preferência com a utilização de bomba de infusão, já que a conformação fisiopatológica de tumores leva a padrão particular de impregnação^{82,83}.

A aquisição das imagens deve ser simultânea para permitir a detecção de eventuais anormalidades assimétricas, posto que as mamas são órgãos proporcionais^{59,60}. Também deve ser efetuada supressão de gordura baseada no método físico, químico (*chemical shift* do tecido

gorduroso), ou por técnica de subtração de imagens, para que a lesão contrastada torne-se evidente, impedindo que fique obscurecida pelo alto sinal da gordura^{76,78}.

Recursos adicionais, ainda que não sejam considerados mandatórios, permitem o refinamento da abordagem diagnóstica. Sequências complementares ponderadas em difusão ou estudo por espectroscopia de prótons podem reforçar eventuais suspeitas e dirimir dúvidas, proporcionando maior especificidade ao método^{14,17,84,85}. Além disso, estações de trabalho com recursos voltados para o processamento das imagens e geração de curvas cinéticas de realce fazem parte da prática radiológica corriqueira. Ferramentas computacionais para diagnóstico e detecção de achados potencialmente malignos (CAD e CADe), ainda que não sejam tão disponíveis, também otimizam o trabalho do radiologista e têm o potencial de melhorar a performance do método^{86,87}.

Com a disseminação de práticas de acreditação baseadas em parâmetros de qualidade, sociedades internacionais passaram a emitir recomendações mínimas para a realização adequada de exames. A RM mamária não foge à regra e tem no ACR e EUSOBI os principais guias para orientação técnico-científica do método^{59,60}. No Brasil, o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), em consenso com a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), lançou recomendações para o rastreamento do câncer de mama, que incluem a RM e são calcadas na literatura científica internacional⁸⁸. Em 2015, o CBR lançou o Programa de Acreditação em Diagnóstico por Imagem (PADI), que deverá estabelecer normas e diretrizes técnicas nacionais para a prática adequada do exame⁴⁰. Uma das orientações mais polêmicas é a de que os serviços de imagem voltados para RM mamária estejam aptos a realizar procedimentos guiados pelo método, ou que tenham consórcio com instituições habilitadas para tanto. Infelizmente, existem pouquíssimos centros capacitados no Brasil e, na Bahia, os autores têm conhecimento de que o procedimento é realizado apenas na instituição privada coparticipante deste projeto.

3.4.2 Sequências Básicas

Ainda que não exista um protocolo universalmente aceito para estudo de lesões mamárias suspeitas, algumas sequências são mandatórias. As aquisições ponderadas em T1 antes e após a infusão venosa do meio de contraste paramagnético são a base do exame^{83,89}.

Imagens contrastadas devem ser obtidas em diferentes momentos (fases), com técnica 2D ou, idealmente, 3D volumétrica, para propiciar análise progressiva do padrão de realce e construção de curvas cinéticas^{89,90}. Sequências ponderadas em T2, com ou sem supressão de gordura, também devem ser realizadas para demonstrar o componente fluídico dos achados^{91,92}. O vasto leque de opções de sequências e parâmetros de aquisição permite ao radiologista orientar o estudo de acordo com preferências pessoais. Ressalta-se, no entanto, que as sequências básicas citadas acima são requisitos mínimos, não podendo ser omitidas do protocolo adotado.

3.4.3 Sequência Ponderada em Difusão

A ponderação em difusão é baseada na administração de gradientes magnéticos em múltiplos eixos, possibilitando a avaliação da movimentação das moléculas de água decorrente da sua agitação térmica (movimento browniano)^{93,94}. Dessa forma, pode-se caracterizar, por diferenças do sinal emitido, o microambiente físico-químico do sítio avaliado e, conseqüentemente, obter *insights* sobre a citoarquitetura tecidual⁹⁵. Por apresentarem, comumente, composição celular anárquica, com redução do espaço intercelular e modificação da relação núcleo-citoplasma, tumores são considerados alvos adequados para o estudo por sequências ponderadas em difusão⁹⁶.

Pesquisas voltadas para a ponderação em difusão demonstraram resultados animadores, particularmente por aumentarem a acurácia da RM^{14,17,97,98}. Há, inclusive, indícios de que essa sequência pode promover a redução da taxa de biópsias negativas em lesões consideradas de baixa suspeição⁹⁹. Abre-se, em conseqüência, o caminho para protocolos mais rápidos e, eventualmente, sem a utilização do meio de contraste paramagnético, ideais para pacientes portadoras de contraindicações ao mesmo¹⁰⁰.

O processamento das imagens obtidas por essa técnica gera coeficientes de difusão aparente (*apparent diffusion coefficients* – ADCs), que são valores contínuos derivados da mobilização das moléculas de água. Através deles, é possível quantificar a “difusibilidade” molecular da água e correlacionar com o tipo histológico da lesão mamária, em acordo com o seu grau mitótico e nuclear^{101,102}. Assim, apesar de não ser tão comumente empregada em nosso meio, as aquisições ponderadas em difusão incrementam o potencial diagnóstico do método e facilitam a análise do radiologista.

4. MÉTODOS

Este é um estudo de diagnóstico baseado em reanálise de dados secundários, no qual todos os exames incluídos na amostra foram efetuados entre novembro de 2009 e dezembro de 2013, em instituição privada de referência regional na área de Saúde da Mulher (CAM). O projeto foi devidamente inserido na “Plataforma Brasil” e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, parecer de número 407.976 de 25/09/13, dispensando o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A). O projeto sofreu emenda para ampliação da coleta de dados, que foi aprovada e tem parecer de número 569.021 de 27/03/14. A pesquisa não teve fontes de financiamento oficial ou externo.

4.1 Seleção da Amostra

A pesquisa do banco de dados eletrônico da instituição privada (CAM) revelou que 1.973 ressonâncias magnéticas mamárias foram efetuadas no período referido, independentemente do tipo de indicação clínica. O refinamento da busca com a introdução do descritor “BI-RADS® 4” demonstrou uma população composta por 238 exames (12,06%), cada um deles, portanto, com pelo menos uma lesão diagnosticada como suspeita. Desse grupo, 80 estudos não puderam ser reanalisados em função de problemas computacionais de arquivamento. As imagens dos 158 restantes foram restauradas e adequadamente anonimizadas, com o auxílio da ferramenta de software *Make Anonymous* (GE Healthcare), embutida em estação de trabalho própria (*Advantage Windows, version 4.4, GE Healthcare*), que foi utilizada para a avaliação. Nesse grupo, foram empregados os seguintes critérios de exclusão: lesões consideradas como focos (por definição abaixo de 0,5 cm), ou sem representação na sequência ponderada em difusão; artefatos de imagem considerados suficientemente importantes para impedir análise apropriada dos achados por qualquer dos examinadores (artefatos de movimentação, suscetibilidade magnética ou produzidos por falta de homogeneidade do campo magnético, entre outros); ausência da sequência ponderada em difusão; exames para controle evolutivo nos quais não foram identificados novos achados; restauração incompleta do ECD, por problemas técnicos, impedindo a avaliação diagnóstica; estudos sem relatório patológico arquivado no banco de dados restrito, ou sem adequada correspondência entre a localização dos achados no exame de imagem e sua descrição anatomopatológica.

Os examinadores encontraram 199 nódulos e áreas de realce não nodular nos 158 exames restaurados e classificados como suspeitos por critérios de ressonância magnética (BI-RADS® 4). Setenta e oito lesões não apresentavam relatório patológico disponível, 16 não tiveram representação na sequência ponderada em difusão em função de artefatos de movimentação e campo magnético não-homogêneo e 2 foram consideradas muito pequenas (focos). Logo, a amostra utilizada para as análises finais foi composta por 103 lesões em 83 participantes (Figura 1).

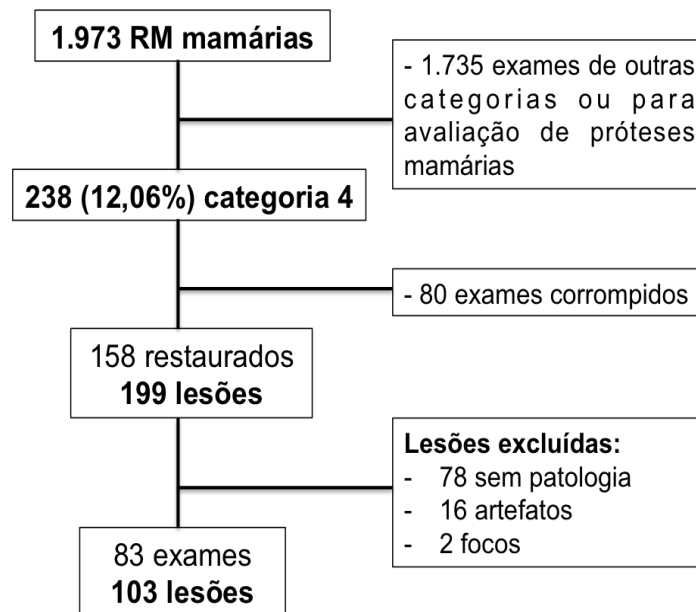


Figura 1 – Organograma da construção amostral a partir da população de todos os exames realizados na instituição (CAM) entre 2009 e 2013. Oitenta e três dos 238 estudos (34,87%) originalmente classificados como categoria 4 compuseram a amostra estudada.

4.2 Protocolo de Aquisição das Imagens

Todos os exames foram realizados em aparelho de RM de 1,5 T (*Signa Excite HDxT*, GE Healthcare, Wiscosin, EUA), com bobina específica de oito canais em arranjo de fase. As participantes foram sistematicamente posicionadas em decúbito ventral, com mamas no centro das cavidades da bobina, em acordo com as instruções do fabricante. O protocolo de estudo foi composto por sete sequências de pulso, com tempo médio de realização de 28 minutos e aquisições efetuadas na seguinte ordem: sequências sagitais individualizadas para cada mama e ponderadas em T1 e T2 com supressão de gordura, ambas com técnica *Fast Spin Echo*,

média de 24 cortes de 4 mm, com espaçamento (*gap*) de 0,5 mm, fase em direção superior-inferior e algoritmo para restrição de dobramento, com campo de visão (FOV) de 200 X 200 mm. A sequência ponderada em T1 tem tempo de repetição (TR) de 400 ms, tempo de eco (TE) de 15 ms, trem de eco equivalente a 5, número de excitações (NEX) equivalente a 1, matriz de 320 x 224 pixels; a sequência ponderada em T2 com supressão de gordura tem TR de 4500 ms, TE de 85 ms, trem de eco equivalente a 17, NEX equivalente a 3 e matriz de 256 x 192 pixels.

As aquisições contrastadas foram realizadas como estudo dinâmico (ECD) em seis fases ponderadas em T1 com saturação espectral de gordura e técnica 3D *fast spoiled gradient echo*, com aquisições volumétricas em paralelo no plano sagital (VIBRANT, GE Healthcare), com os seguintes parâmetros: TR de 5,5 ms, TE de 2,7 ms, inclinação de vetor de magnetização efetiva (*flip angle*) de 15°, NEX equivalente a 1, com espessura de 3 mm, utilizando-se técnica de aquisição em paralelo (ASSET, GE Healthcare) com fator 2, fase em direção superior-inferior, algoritmo para restrição de dobramento, matriz de 320 x 192 pixels, FOV de 200 x 200 mm e resolução temporal de 75 segundos por cada fase do estudo. A primeira fase é programada para antes da injeção em bolo de 0,1 mmol/Kg de peso corpóreo do meio de contraste paramagnético, gadoterato de meglumina (Dotarem, Guerbet), seguido por *flush* de 20,0 ml de soro fisiológico, quando então são realizadas as 5 fases subsequentes.

Após avaliação rápida do conforto da paciente, obtém-se sequência contrastada tardia, no plano axial, ponderada em T1 com supressão de gordura, em fase única, através de técnica 3D *fast spoiled gradient echo*, isotrópica, em fase única, com aquisições volumétricas em paralelo (VIBRANT, GE Healthcare), com TR de 5,0 ms, TE de 2,4 ms, inclinação de vetor de magnetização efetiva (*flip angle*) de 15°, NEX de 1, matriz de 350 X 350 pixels, FOV de 340 X 340 mm, espessura de 1 mm, utilizando-se técnica de aquisição em paralelo (ASSET, GE Healthcare), com fator 2. A última sequência consiste naquela ponderada em difusão, que é realizada com técnica *Echo Planar Imaging* (EPI), obtida no plano axial, com TR de 11,7 ms, TE de 96 ms, NEX de 8, matriz de 256 X 224 pixels, FOV de 340 X 340 mm, espessura de 3,5 mm, média de 35 cortes, com espaçamento (*gap*) de 0,5 mm e fase em direção direita-esquerda, com gradientes de difusão aplicados em seis direções e valores de b de 0 s/mm² e 750 s/mm², com tempo médio de aquisição de 2 minutos e 35 segundos. Todos os exames de RM mamária realizados na instituição privada (CAM) são agendados até a segunda semana do ciclo menstrual das participantes no menacme, exceto quando há urgência indicada

explicitamente pelo médico assistente, ou por impossibilidade de comparecimento no período ideal (após esclarecimento sobre os motivos da restrição).

4.3 Análise das Imagens

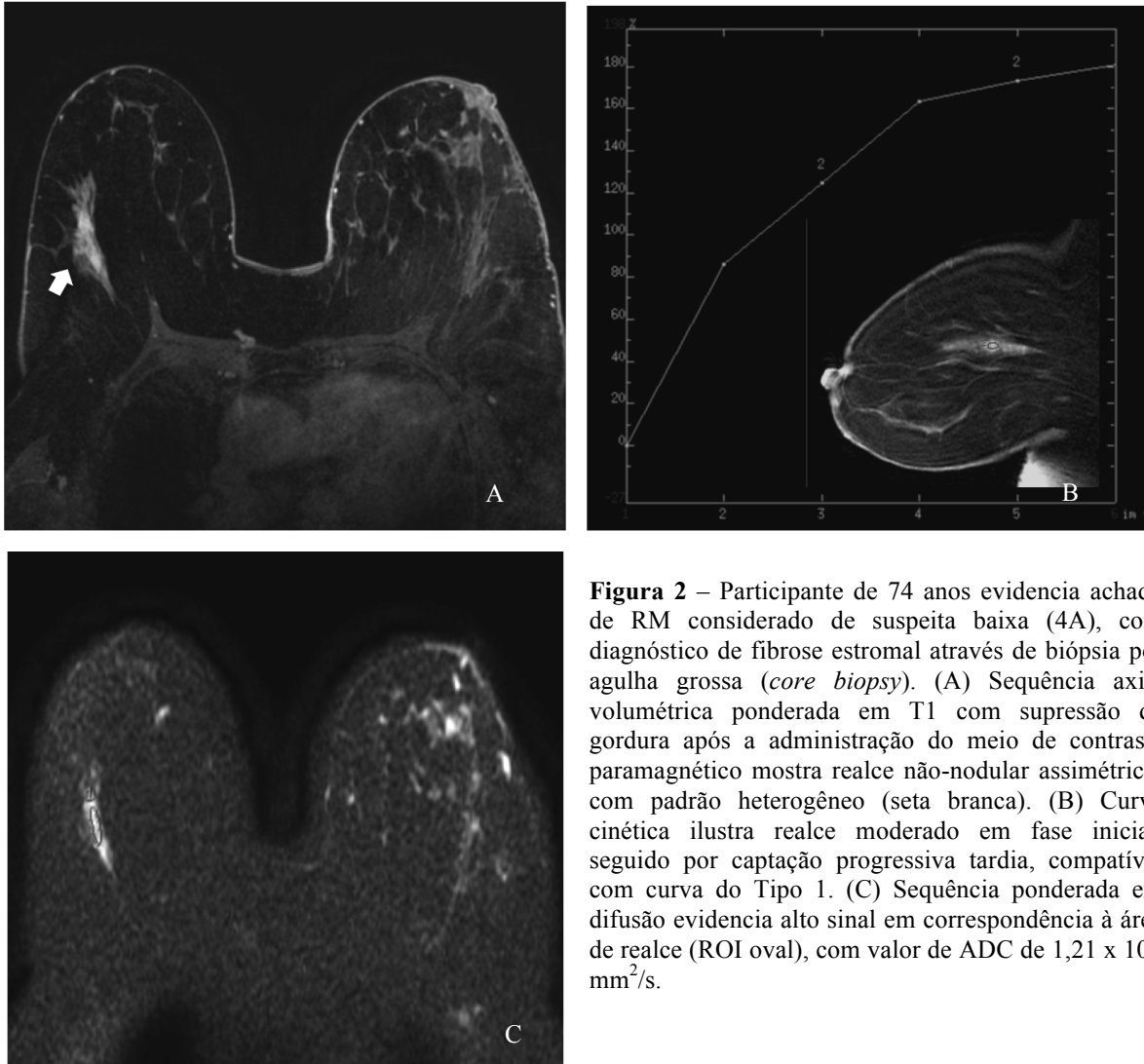
Todas as imagens foram armazenadas em uma estação de trabalho *Advantage Windows*, versão 4.4 (GE Healthcare), não conectada à internet, e foram pós-processadas com a ferramenta de software *Functool* (GE Healthcare) após procedimento de anonimização eletrônica. Em estágio subsequente, dois radiologistas, com pelo menos 5 anos de experiência e ao menos 1.000 relatórios de RM mamária emitidos (JRMA e ABG), avaliaram individualmente cada caso e registraram as suas impressões. O protocolo de análise continha a ordem em que cada sequência deveria ser estudada: primeiramente aquelas ponderadas em T1 e T2 com supressão de gordura, seguidas pelo ECD, quando então os achados suspeitos deveriam ser registrados estritamente em acordo com os critérios morfológicos e da cinética de captação definidos pelo Léxico do BI-RADS® de RM¹². Assim, as lesões foram estratificadas como 4A, 4B e 4C, com base em recomendações prescritas no Capítulo de Orientação da Seção de Mamografia do ACR BI-RADS®¹⁰³, à partir do qual um conjunto de instruções foi livremente derivado. Os radiologistas participantes foram treinados durante a rotina clínica diária para aplicação de tais instruções, por um período de dois meses antes do início da coleta de dados. Esse artifício foi utilizado em função da ausência de parâmetros específicos voltados à subdivisão da categoria 4 por RM, o que poderia acentuar a subjetividade da estratificação proposta.

Segundo o protocolo definido, e com base em VPPs reportados na literatura, as características individuais das lesões foram subdivididas em três grupos de suspeição, com diferentes “pesos” (Tabela 2). Aquelas que apresentaram apenas descritores considerados Menores associados com até um critério Intermediário foram classificadas como 4A (ex: nódulos com características morfológicas de fibroadenomas, mas com padrão de captação não tipicamente benigno), aquelas com duas ou três características Intermediárias foram ordenadas como 4B (ex: nódulos não circunscritos com sinal intermediário em T2; áreas de realce não nodular com padrão interno heterogêneo e curva cinética do tipo 2) e as lesões com um critério Maior ou pelo menos três Intermediários foram definidas como 4C (ex: nódulos espiculados; áreas de realce não nodular com padrão interno agrupado e curva tipo 3).

Imagens ilustrativas dessa classificação podem ser observadas nas Figuras 2, 3 e 4. Permite-se variação do número de descritores em cada subdivisão, levando-se em conta a subjetividade de julgamento por parte dos examinadores e os diferentes VPPs dos descritores individuais^{64,65,104-106}.

Tabela 2 - Características de imagem por RM estratificadas por risco estimado de malignidade.

Padrão Principal	Menor	Intermediário	Maior
Nódulo	. Oval . Circunscrito . Homogêneo . Septações internas escuras . Alto sinal em T2	. Redondo . Irregular . Não circunscrito (sem especificação) . Heterogêneo . Sinal intermediário/baixo em T2	. Espiculado . Realce da borda
Realce não nodular	. Área focal . Múltiplas regiões . Difuso . Homogêneo . Alto sinal em T2	. Linear . Regional . Heterogêneo . Sinal intermediário/baixo em T2	. Segmentar . Agrupado
Curva cinética	. Tipo 1	. Tipo 2 . Tipo 3	



Após a etapa de descrição e estratificação dos achados, as divergências entre os examinadores foram avaliadas e uma classificação final de consenso, obtida. Como última etapa da análise das imagens, as sequências ponderadas em difusão foram interpretadas em busca de áreas com alto sinal e em correspondência aos achados identificados nas fases prévias, sendo pós-processadas por software específico (*FuncTool, GE Healthcare*). Mapas de coeficiente de difusão aparente (ADC) foram gerados em escala de cinza, segundo a equação:

$$\text{ADC} = -1/b \ln (S_{\text{DWI}}/S_0),$$

na qual $b = 750 \text{ s/mm}^2$, S_{DWI} é a média geométrica das imagens ponderadas em difusão com $b = 750 \text{ s/mm}^2$ e S_0 consiste na referência de $b = 0 \text{ s/mm}^2$. Nós utilizamos regiões de interesse (ROIs) circulares ou ovais de tamanhos variados, posicionadas nas áreas com sinal mais elevado. Os valores de ADC foram registrados para cada observador e a média aritmética simples, considerada como resultado consensual.



Figura 3 – Participante de 30 anos tem achado considerado de suspeita moderada (4B). Ressecção cirúrgica da massa evidenciou carcinoma mucinoso. (A) Sequência sagital ponderada em T2 com supressão de gordura demonstra nódulo hiperintenso, com margens não-circunscritas na mama direita. (B) Sequência ponderada em T1 com supressão de gordura, em fase contrastada tardia, mostra apenas realce periférico do nódulo irregular. (C) Sequência ponderada em difusão (imagem superior) evidencia o alto sinal do nódulo, o qual foi atribuído predominantemente a efeito *T2-shine-through*, já que o alto sinal persiste no mapa de ADC (imagem inferior), com valor médio de $2,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

4.4 Análise Patológica

Os diagnósticos patológicos foram obtidos à partir dos registros eletrônicos da instituição (CAM), que foram transpostos para a versão restrita do banco de dados utilizado para o projeto. Os métodos de aquisição de material biológico consistiram em procedimentos cirúrgicos e técnicas de biópsia percutânea de fragmento (*core biopsies*), com auxílio de pistola automática (*Bard Magnum*), com agulhas de 14 g, além de técnica vácuo-assistida através do sistema de extração e coleta automática de tecido (ATEC, *Suros Surgical Systems*), com agulhas de 9 g. Todos os procedimentos foram realizados em curto período de tempo após o diagnóstico por RM (período sempre inferior a 6 meses e, de rotina, inferior a 1 mês). Lesões sem comprovação histopatológica ou anatomopatológica foram excluídas. Ainda assim, nós decidimos manter, para análise final, 9 lesões que tiveram apenas verificação

citopatológica – 8 punções aspirativas por agulha fina (PAAF) e 1 estudo de descarga papilar –, pois os relatórios citopatológicos eram compatíveis com os achados de RM e as participantes foram seguidas por métodos de imagem por pelo menos 2 anos, sem modificação relevante das anormalidades detectadas previamente. Mantivemos, igualmente, 2 lesões reportadas como áreas de realce não nodular suspeito, identificadas em uma mesma participante, que foram apenas seguidas por exames de RM em curto intervalo de tempo. Decidimos preservá-las para análise, pois progressivamente desapareceram, sendo consideradas, conseqüentemente, como realce parenquimatoso assimétrico de natureza funcional (provável alteração funcional benigna da mama).

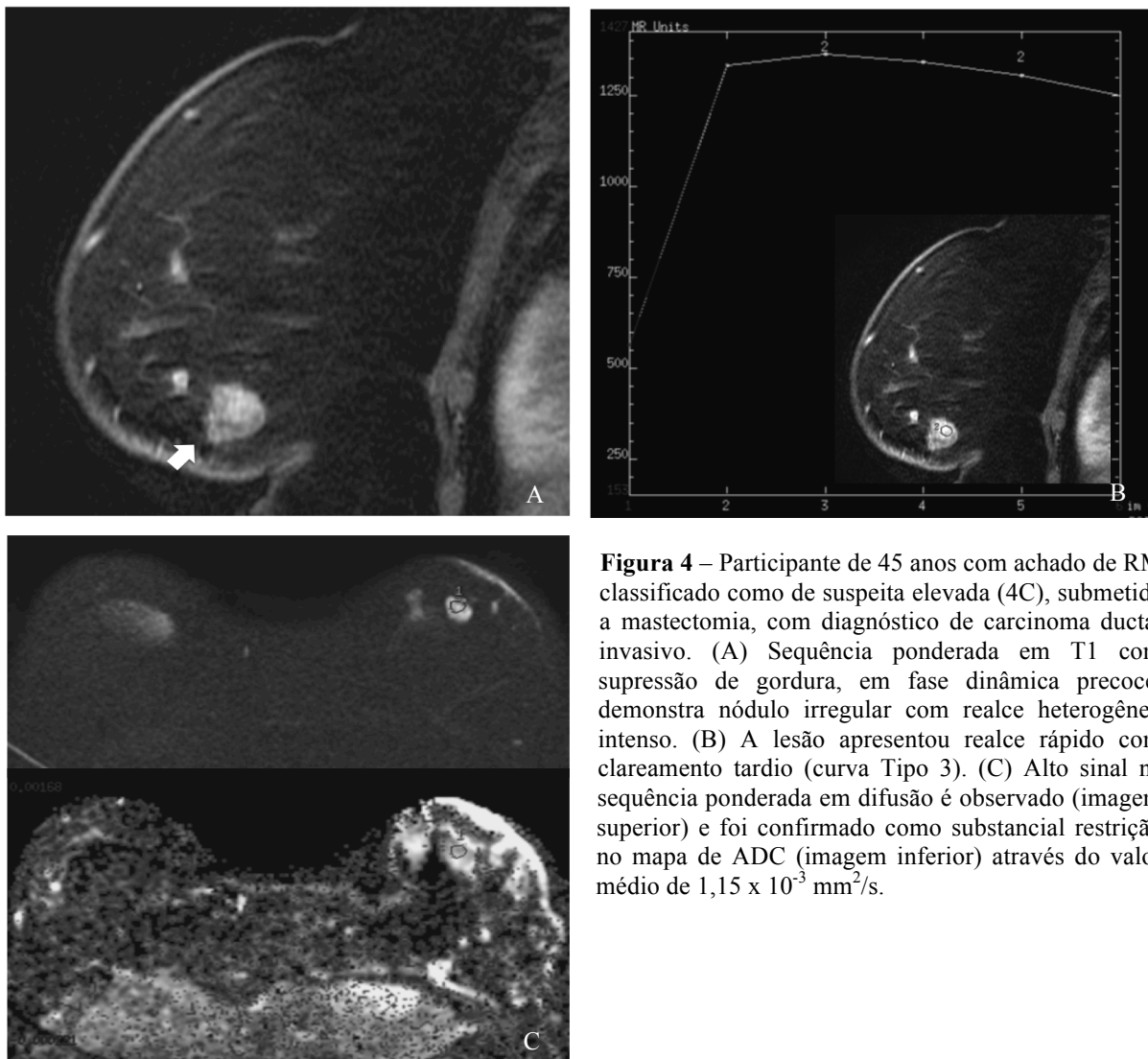


Figura 4 – Participante de 45 anos com achado de RM classificado como de suspeita elevada (4C), submetida a mastectomia, com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo. (A) Sequência ponderada em T1 com supressão de gordura, em fase dinâmica precoce, demonstra nódulo irregular com realce heterogêneo intenso. (B) A lesão apresentou realce rápido com clareamento tardio (curva Tipo 3). (C) Alto sinal na sequência ponderada em difusão é observado (imagem superior) e foi confirmado como substancial restrição no mapa de ADC (imagem inferior) através do valor médio de $1,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Quando mais de uma alteração era descoberta na mesma participante, qualificaram-se apenas aquelas em que havia adequada correspondência entre a localização mencionada em relatório patológico e o sítio observado na RM. Em casos com múltiplos achados

histopatológicos descritos na mesma região, a variável de desfecho foi baseada na característica mais agressiva. Portanto, nas participantes em que, por exemplo, hiperplasia ductal atípica (HDA) e carcinoma ductal *in situ* (CDIS) foram reportados, a categorização da variável foi baseada no último.

Um patologista especializado em doenças mamárias e mais de 10 anos de experiência (PEF) foi responsável pela revisão dos relatórios e definição de anormalidades malignas e não malignas. Os achados não malignos foram ainda separados como inequivocamente benignos e aqueles considerados como de risco indeterminado e/ou alto (hiperplasias atípicas, neoplasia lobular, lesões papilares sem outras especificações e lesões esclerosantes complexas), enquanto que carcinomas invasivos, independentemente do tipo celular, e CDIS foram registrados como malignos (Figura 5).

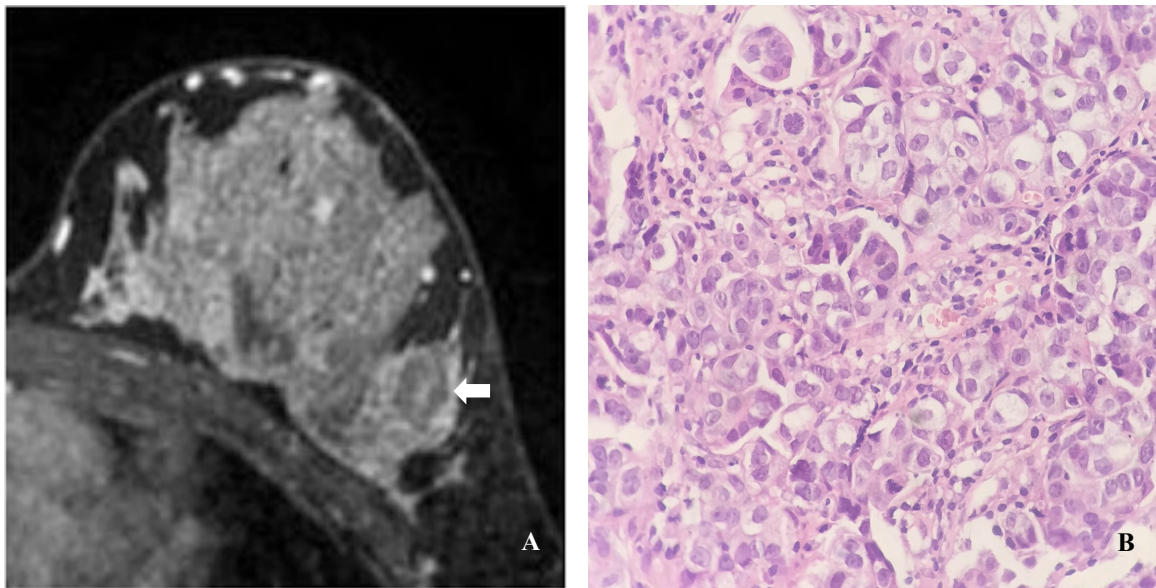


Figura 5 – Sequência axial ponderada em T1 com supressão de gordura, após a administração do meio de contraste (A), demonstra nódulo considerado como de suspeita elevada (4C). Estudo histopatológico (B) de material obtido por biópsia de agulha grossa e corado por hematoxilina e eosina demonstra, em campo de grande aumento, conglomerados de células com alto grau nuclear (grau 3) e infiltrado linfocitário.

4.5 Análise Estatística

Partimos da **hipótese alternativa** de que a subdivisão da categoria 4, em moldes similares aos descritos no BI-RADS® para mamografia e ultrassonografia, pode ser alcançada por critérios de RM. A **hipótese nula**, aceita até o momento, é a de que tal subcategorização é inadequada para o método.

As variáveis preditoras computadas foram: idade das participantes, tamanho das lesões, estratificação em subcategorias de risco (4A, 4B e 4C) e valores de ADC. O desfecho principal consistiu em resultados histopatológicos dicotomizados em malignos e não-malignos, com desfecho secundário categorizado por classes de risco patológico em malignos, de risco indeterminado/alto e benignos. Testes para avaliação da distribuição estatística das variáveis foram aplicados – avaliação de histogramas, das medidas de média e dispersão, além do teste de Kolmogorov-Smirnoff, com nível de significância de 5% – e, quando a hipótese de normalidade não era rejeitada, métodos paramétricos de análise foram empregados. Nós resumimos as variáveis contínuas através de médias e desvios-padrão (DP), ou medianas e intervalos interquartis (IIQs), dependendo da sua distribuição, enquanto que representamos as variáveis categóricas por frequências e percentagens.

Nós utilizamos o teste U de Mann-Whitney para avaliar se idade e tamanho das lesões eram significativamente diferentes entre os grupos maligno e não-maligno. Teste do Chi-Quadrado foi empregado para estudo dos desfechos categóricos e, em particular, para estimar se as subcategorias do BI-RADS® 4 (4A, 4B e 4C) estariam independentemente relacionadas a diferentes percentuais de malignidade. As médias dos valores de ADC dos grupos maligno e não-maligno foram comparadas por teste *t* de Student robusto, sendo também gerada curva de característica de recepção do operador (*receiver operating characteristic* – ROC) para a determinação de ponto de corte balanceado para diferenciação dos grupos. Ainda foi computado VPP para cada subcategoria a partir dos achados contrastados (ECD) e para os pontos de corte dos valores de ADC obtidos da curva ROC, com intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Para testar a hipótese de que os valores de ADC poderiam separar lesões de acordo com a classificação patológica de risco – representada pelas classes benigna, de risco indeterminado/alto e maligna – nós empregamos análise de variância (ANOVA), com erros-padrão robustos. Em seguida, efetuamos comparações utilizando a correção de Scheffé, com a finalidade de identificar diferenças específicas entre grupos.

Quinze participantes tiveram mais de um achado, levando a uma média de 1,24 resultado por participante. Ainda que o nível estimado de correlação seja pequeno, nós optamos por uma estratégia conservadora. Em consequência, testamos eventuais mudanças

nos níveis de significância dos resultados obtidos através da aplicação dos coeficientes *kappa* e *rho* de correlação intragrupo para variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Tais coeficientes foram utilizados segundo a equação de correção a seguir:

$$C = [1 + (m - 1) r],$$

na qual *m* é o número médio de achados por participante e *r* corresponde ao coeficiente *kappa* ou *rho*¹⁰⁷. Em seguida, nós dividimos o valor estatístico final de cada teste pelo fator C de correção e comparamos o resultado com a distribuição pertinente (distribuição *t* ou distribuição do Chi-Quadrado). Como em nenhum dos casos avaliados houve impacto relevante nos resultados obtidos antes das correções, os valores originais foram reportados.

Nós criamos dois modelos multivariados, pela técnica de regressão logística, com introdução de variáveis predictoras estratificadas através de processo passo-a-passo (*stepwise*), com seleção condicional para trás (*backward*), a fim de determinar a probabilidade de resultado maligno. As variáveis independentes selecionadas, com base em publicações prévias¹⁰⁸⁻¹¹⁰ e nível de significância bicaudal inferior a 10% em testes univariados, foram: idade das participantes, tamanho em centímetros, valores de ADC e as subcategorias BI-RADS® 4. O primeiro modelo foi construído sem as medidas de ADC. Procuramos identificar níveis substanciais de colinearidade através da análise do fator de inflação da variância (VIF); preditores com valores superiores a 3,0 foram descartados. A adequação dos modelos foi investigada pelo teste de Hosmer-Lemeshow e sua robustez testada com o emprego de técnica de *bootstrap*, com 1.000 repetições, para correção de viés e construção de intervalos de confiança. Variáveis que perdessem a significância para o nível bicaudal estabelecido de 5% seriam omitidas. Os resultados foram reportados como *odds ratio* (OR), com IC 95%, sendo que as probabilidades derivadas dos modelos foram empregadas para construção de novas curvas ROC, comparadas por suas áreas sob as curva (AUCs), com base no algoritmo descrito por DeLong, DeLong e Clarke-Pearson¹¹¹.

A variação entre examinadores em separar achados suspeitos, através da subcategorização 4A, 4B e 4C, foi avaliada com o emprego da estatística *kappa* para os resultados do ECD. As medidas de ADC, obtidas independentemente por cada examinador, foram analisadas com a construção do gráfico de Bland-Altman e cálculo do coeficiente de correlação intragrupo para variáveis contínuas.

O poder do estudo foi aferido, especulativamente, para os testes *t* de Student (aplicado

às mensurações de ADC) e Chi-Quadrado (utilizado para a subdivisão do BI-RADS® 4 derivada da análise do ECD), com base em um nível de significância bicaudal de 5%, tamanho amostral de 103 e efeito moderado para o teste Chi-Quadrado (w) de 0,50. Tais cálculos demonstraram níveis de poder superiores a 95%. Também foi efetuada simulação do teste ANOVA (empregado para avaliar se as medidas de ADC efetivamente separariam as lesões de acordo com as classes de risco patológico), com 1.000 repetições, demonstrando valor corrigido de $p = 0,073$ (IC 95%: 0,058 – 0,091). Salienta-se ainda que ambos os modelos multivariados apresentaram quantidade satisfatória de desfechos menos frequentes, já que o primeiro (sem medidas de ADC) tinha 14,7 para cada variável preditora, enquanto que o segundo, 11,0.

As análises foram realizadas no IBM SPSS *Statistics Software*, versão 19.0 (Armonk, NY) e valores de p inferiores a 5% em testes bicaudais foram considerados como estatisticamente significantes. Apenas nas análises univariadas para avaliação de candidatas aos modelos multivariados utilizamos valor de p inferior a 10%, como referido previamente. A estimativa *post hoc* do poder do estudo foi efetuada com o G*Power, versão 3.1.9.2 (Faul, Erdfelder, Lang e Buchner, 2006, 2009) e as curvas ROC foram comparadas pelo programa estatístico STATA, versão 12.0 (Stata, *College Station*, Texas).

5. RESULTADOS

5.1 Participantes e Lesões

Oitenta e três participantes produziram 103 lesões, das quais 44 foram classificadas como benignas (42,7%), 15 como de risco indeterminado e/ou alto (14,6%) – perfazendo o total de 59 achados não malignos (57,3%) –, enquanto que 44 foram comprovadamente malignas (42,7%). Tais resultados foram obtidos a partir das conclusões dos relatórios anatomopatológicos de 68 procedimentos cirúrgicos (66,0%) e das 35 condutas não-cirúrgicas (34,0%). As 68 peças cirúrgicas revelaram 32 lesões malignas (47,1%), enquanto que 12 das 35 abordagens não-cirúrgicas (34,3%) originaram conclusões positivas para câncer, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,22$). Uma lista detalhada dos diagnósticos patológicos e procedimentos de aquisição do material é apresentada na Tabela 3.

Todos os participantes foram do sexo feminino, com idades variando entre 28 anos e 88 anos (mediana: 49 anos; IIQ: 41 – 59 anos), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos maligno e não maligno ($p = 0,06$). A mediana do tamanho das lesões foi de 1,50 cm (IIQ: 1,00 – 3,70 cm), sendo que achados malignos foram consideravelmente maiores ($p < 0,01$), como demonstrado na Tabela 4.

5.2 Características de Imagem

A subcategorização das lesões, baseada nas características observadas ao ECD, pôde ser relacionada às diferentes frequências de malignidade por subcategoria ($p < 0,01$), com achados 4A e 4C contribuindo para o resultado (resíduos estandardizados fora do intervalo de $\pm 1,96$). Valores mais baixos de ADC também foram consistentemente encontrados em achados malignos (Figura 6). A proporção de resultados malignos por cada estrato do BI-RADS® 4 e dos valores de ADC é demonstrada na Tabela 4.

Tabela 3 - Método de coleta e diagnóstico patológico.

Patologia	Nº de lesões (n=103)
Método de coletado do material	
Ressecção cirúrgica	68 (66,0%)
Biópsia assistida a vácuo (mamotomia) ^a	4 (3,9%)
Biópsia por agulha grossa (<i>core biopsy</i>)	20 (19,4%)
Estudo citológico (PAAF ou descarga papilar) ^b	9 (8,8%)
Seguimento por RM	2 (1,9%)
Diagnóstico patológico	
Achados não-malignos (benignos)	44 (42,7%)
Mastite e abscesso	1 (1,0%)
Mastite de células plasmocitárias	1 (1,0%)
Adenose	4 (3,9%)
Alterações fibrocísticas	4 (3,9%)
Ductos dilatados	3 (2,9%)
Fibroadenoma	13 (12,6%)
Fibrose	1 (1,0%)
Fibrose estromal	3 (2,9%)
Hiperplasia ductal usual	4 (3,9%)
Necrose gordurosa	1 (1,0%)
Negativo ^b	1 (1,0%)
Angiogênese peritumoral exuberante	1 (1,0%)
Nódulo fibroso	1 (1,0%)
Hiperplasia pseudoangiomatosa (PASH)	2 (1,9%)
Seroma com alterações inflamatórias	2 (1,9%)
Sem confirmação ^b	2 (1,9%)
Achados não-malignos (Risco indeterminado/elevado)	15 (14,6%)
Hiperplasia colunar atípica	1 (1,0%)
Atípico não-especificado	4 (3,9%)
Lesão esclerosante complexa	1 (1,0%)
Lesão papilar	9 (8,7%)
Achados malignos	44 (42,7%)
Carcinoma ductal invasivo	22 (21,4%)
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	12 (11,7%)
Carcinoma lobular invasivo	6 (5,8%)
Carcinoma neuroendócrino	2 (1,9%)
Carcinoma mucinoso	2 (1,9%)

Nota: percentagens estão arredondadas e podem não somar 100%.

^a Mamotomias foram guiadas por ultrassonografia, exceto em um caso guiado por RM.

^b Lesões seguidas por RM por pelo menos 2 anos.

Tabela 4 - Idade, tamanho, subcategorização do BI-RADS® 4 e valores de ADC.

Idade, tamanho e critérios de imagem	Não-maligno (n=59)	Maligno (n=44)	p^a
Idade (anos) ^b	47 (40-59)	54 (43-62)	0,06
Tamanho (cm) ^{b,c}	1,30 (0,8-2,3)	2,20 (1,5-4,7)	<0,01
BI-RADS® 4 subcategorizado			<0,01
4A	23 (39,0%)	4 (9,1%)	
4B	32 (54,2%)	19 (43,2%)	
4C	4 (6,8%)	21 (47,7%)	
ADC (x10⁻³ mm²/s)^d	1,38 (0,27)	1,10 (0,31)	<0,01

Nota: porcentagens estão arredondadas e podem não somar 100%.

^a Teste U de Mann-Whitney para idade dos participantes e tamanho das lesões, Chi-Quadrado de Pearson para subdivisões da categoria 4 e teste *t* de Student robusto para valores de ADC.

^b Mediana (IIQ).

^c Maior eixo medido no ECD.

^d Média (desvio-padrão).

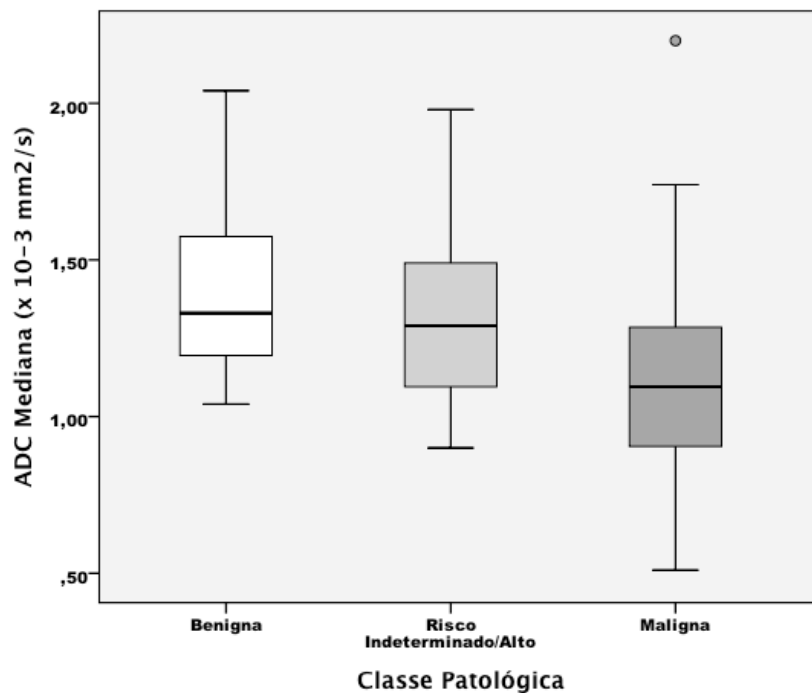


Figura 6 – Diagramas de caixa mostram comparação entre os valores de ADC para achados benignos (branco), de risco indeterminado/alto (cinza claro) e malignos (cinza escuro). Os achados não-malignos demonstram discreta tendência decrescente entre lesões benignas e de risco indeterminado/alto, com medianas de $1,33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $1,29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectivamente, enquanto que o grupo maligno tem a mediana de $1,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, que é significativamente menor ($p < 0,01$ na comparação com o grupo benigno e $p = 0,03$ na comparação com o grupo de risco indeterminado/alto). O valor extremo representado pelo círculo cinza escuro corresponde a carcinoma mucinoso, com valor de ADC de $2,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Figura 2).

As medidas de ADC foram estratificadas com base em curva ROC (Figura 7), da qual foi obtido o valor de $1,21 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ como ponto de corte balanceado, com sensibilidade de 71% e especificidade de 70% para diferenciação de lesões malignas. A mediana dos valores de ADC observada no grupo maligno – $1,10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ – também foi investigada e proporcionou sensibilidade de 52%, com especificidade de 88% e alto VPP, calculado em 77%. Ainda assim, a subcategoria 4C, derivada da análise do ECD, foi responsável pelo VPP mais alto: 84% (Tabela 5).

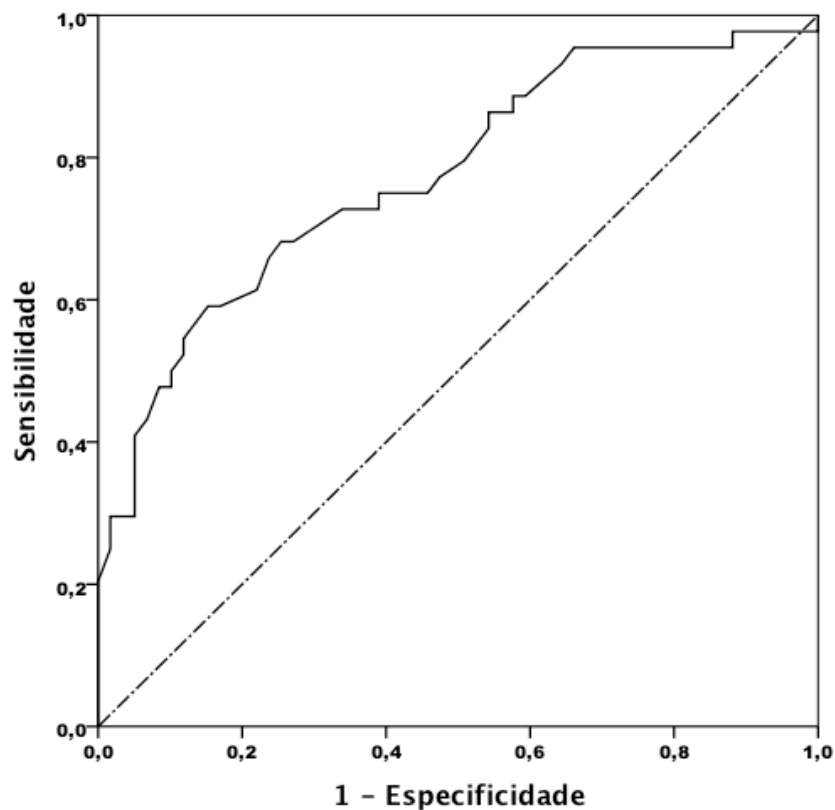


Figura 7 – Curva ROC evidencia que as medidas de ADC têm acurácia satisfatória em diferenciar lesões malignas de não-malignas, com área sob a curva (AUC) de 0,78 (IC 95%: 0,68 – 0,87; $p < 0,01$). O ponto de corte balanceado foi de $1,21 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (linha ponto-traço central representa referência).

A hipótese alternativa de que os valores de ADC são capazes de diferenciar achados benignos daqueles de risco indeterminado/alto e malignos foi aceita, com base em resultado de teste ANOVA robusto: $F(2; 44,95) = 11,07$ e $p < 0,01$. Após correções baseadas nos valores de p obtidos por simulação, constata-se que as lesões malignas foram separadas das benignas ($p < 0,01$) e de risco indeterminado/alto ($p = 0,03$), sendo que não houve diferença significativa entre os achados benignos e de risco indeterminado/alto ($p = 0,79$), apesar da tendência decrescente entre os mesmos, como demonstrada na Figura 6.

Tabela 5 – VPP para câncer de subcategorias BI-RADS® 4 e dos valores de ADC.

	Nº de Participantes	Participantes com Câncer	VPP (IC 95%)
Subcategorias			
BI-RADS® 4			
4A	27	4	0,15 (0,04 – 0,34)
4B	51	19	0,37 (0,24 – 0,52)
4C	25	21	0,84 (0,64 – 0,96)
Pontos de corte do ADC (x10⁻³mm²/s)			
ADC ≤ 1,20	49	31	0,63 (0,48 – 0,77)
ADC ≤ 1,10	30	23	0,77 (0,58 – 0,90)

5.3 Modelos Preditivos

As análises univariadas (Tabela 6) demonstram aumento progressivo da chance (*odds*) de câncer em cada estrato das variáveis selecionadas, exceto para idade (*omnibus* $p = 0,08$) e estrato intermediário do ADC ($p = 0,06$). As mais altas probabilidades estão relacionadas a lesões maiores do que 2,5 cm (OR: 5,01; IC 95%: 1,88 – 13,72; $p < 0,01$), valores de ADC abaixo de $1,10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (OR: 18,33; IC 95%: 4,91 – 68,48; $p < 0,01$) e BI-RADS® 4C (OR: 30,19; IC 95%: 6,69 – 136,22; $p < 0,01$).

O primeiro modelo multivariado (sem os valores estratificados de ADC) atinge nível de significância inferior a 0,01, pelo teste global do Chi-Quadrado. As variáveis independentes inseridas demonstram-se capazes de diferenciar lesões malignas (idade, $p = 0,02$; tamanho, $p = 0,02$ e subcategorização BI-RADS® 4, $p < 0,01$), com aumento progressivo do OR em comparação aos respectivos níveis de referência (Tabela 7). Ainda assim, os níveis intermediários de cada preditor tornam-se não significantes, exceto por idade ($p = 0,04$). Tal modelo foi considerado aceitável, com base em teste de Hosmer-Lemeshow não significativo ($p = 0,12$), sendo capaz de explicar 47% da variação observada no desfecho, através do cálculo do pseudo- R^2 de Nagelkerke. O sucesso global de predição foi de 80,6% (desfecho maligno = 71%; desfecho não maligno = 88%).

Tabela 6 – Análises univariadas para estratificação de risco de malignidade dos achados suspeitos (BI-RADS® 4).

Variável Preditora	Coefficiente Beta	Odds Ratio (IC 95%)	<i>p</i>
Modelo Univariado			
Idade (anos)			0,08
<50	0,00	1,00 (referência)	
50 – 60	0,90	2,47 (0,94 – 6,47)	
>60	0,92	2,50 (0,93 – 6,73)	
Tamanho (cm)			<0,01
<1,50	0,00	1,00 (referência)	
1,50 – 2,50	1,27	3,55 (1,26 – 10,00)	
>2,50	1,63	5,01 (1,88 -13,72)	
BI-RADS® 4			<0,01
4A	0,00	1,00 (referência)	
4B	1,23	3,41 (1,02 – 11,38)	
4C	3,41	30,19 (6,69 – 136,22)	
ADC (x10 ⁻³ mm ² /s)			<0,01
>1,40	0,00	1,00 (referência)	
1,10 – 1,40	1,11	3,04 (0,98 -9,43)	
<1,10	2,91	18,33 (4,91 – 68,48)	

No segundo modelo (com a introdução dos valores de ADC estratificados), mantém-se a tendência de ausência de significância estatística nos estratos intermediários de cada preditor, notando-se maior ajuste do *odds* na subcategoria 4C (OR: 13,48; IC 95%: 2,27 – 79,78; $p < 0,01$), como observado na Tabela 7. Esse modelo revela-se mais adequado, com teste de Hosmer-Lemeshow menos significativo ($p = 0,17$) e aumento do pseudo-R² de Nagelkerke para 54%. A capacidade global de predição é igual à do primeiro modelo, por melhora da discriminação de lesões malignas em detrimento das não malignas (desfecho maligno = 75%; desfecho não maligno = 85%). A análise das curvas ROC também corrobora essa interpretação, já que evidencia aumento marginal da acurácia diagnóstica do segundo modelo (Figura 8), que apresenta AUC de 0,89 (IC 95%: 0,82 – 0,95; $p < 0,01$), correspondendo a aumento de 4% na comparação com o primeiro ($p = 0,09$).

Tabela 7 – Análises multivariadas para estratificação de risco de malignidade dos achados suspeitos (BI-RADS® 4).

Variável Preditora	Coefficiente Beta	Odds Ratio (IC 95%)	p
Modelo Multivariado sem Valores de ADC			
Idade (anos)			0,02
<50	0,00	1,00 (referência)	
50 – 60	1,32	3,75 (1,07 – 13,13)	
>60	1,69	5,40 (1,47 – 19,74)	
Tamanho (cm)			0,02
<1,50	0,00	1,00 (referência)	
1,50 – 2,50	1,17	3,23 (0,85 – 12,31)	
>2,50	1,69	5,40 (1,62 – 18,01)	
BI-RADS® 4			<0,01
4A	0,00	1,00 (referência)	
4B	1,33	3,76 (0,10 – 14,23)	
4C	3,57	35,44 (6,80 – 184,80)	
Modelo Multivariado com Valores de ADC			
Idade (anos)			0,03
<50	0,00	1,00 (referência)	
50 – 60	1,25	3,48 (0,93 – 12,99)	
>60	1,81	6,12 (1,56 – 23,98)	
Tamanho (cm)			0,02
<1,5	0,00	1,00 (referência)	
1,5 – 2,5	1,25	3,49 (0,84 – 14,47)	
>2,5	1,88	6,53 (1,75 – 24,37)	
BI-RADS® 4			0,02
4A	0,00	1,00 (referência)	
4B	1,25	3,47 (0,85 – 14,21)	
4C	2,60	13,48 (2,27 – 79,98)	
ADC (x10⁻³mm²/s)			0,02
>1,40	0,00	1,00 (referência)	
1,10 – 1,40	0,40	1,50 (0,39 – 5,80)	
<1,10	2,08	8,00 (1,59 – 40,31)	

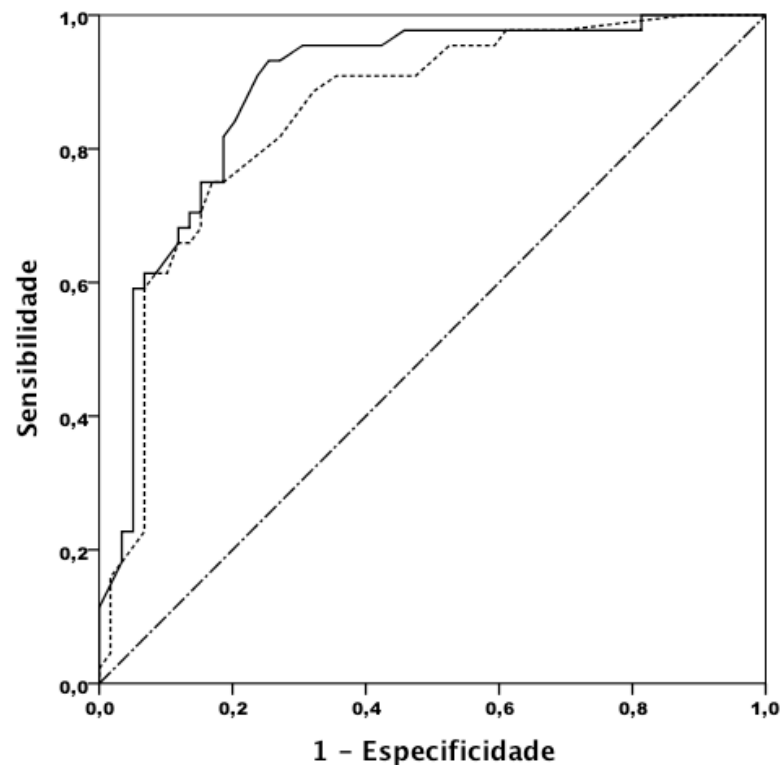


Figura 8 – Curvas ROC baseadas nos modelos multivariados são comparadas (linha ponto-traço central representa referência). O primeiro modelo, sem os valores de ADC (linha tracejada), tem área sob a curva (AUC) de 0,85 (IC 95%: 0,78 – 0,93; $p < 0,01$), enquanto que o segundo modelo, com valores de ADC (linha cheia), mostra AUC de 0,89 (IC 95%: 0,82 -0,95; $p < 0,01$). As curvas ROC das lesões malignas e não-malignas não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p = 0,09$).

5.4 Concordância Interexaminador

Os radiologistas examinadores atingiram boa concordância em subclassificar os achados suspeitos através da análise das sequências contrastadas, com estatística *kappa* de 0,80 (IC 95%: 0,70 – 0,90; $p < 0,01$). O gráfico de Bland-Altman para as medidas independentes dos coeficientes de difusão demonstram que os limites de concordância de 95% variaram de 0,25 a $-0,22 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, com apenas três mensurações fora deles (Figura 9A). O coeficiente de correlação obtido – 0,93 (IC 95%: 0,90 – 0,95; $p < 0,01$) – foi excelente, sem viés de mensuração evidente para nenhum dos examinadores (Figura 9B).

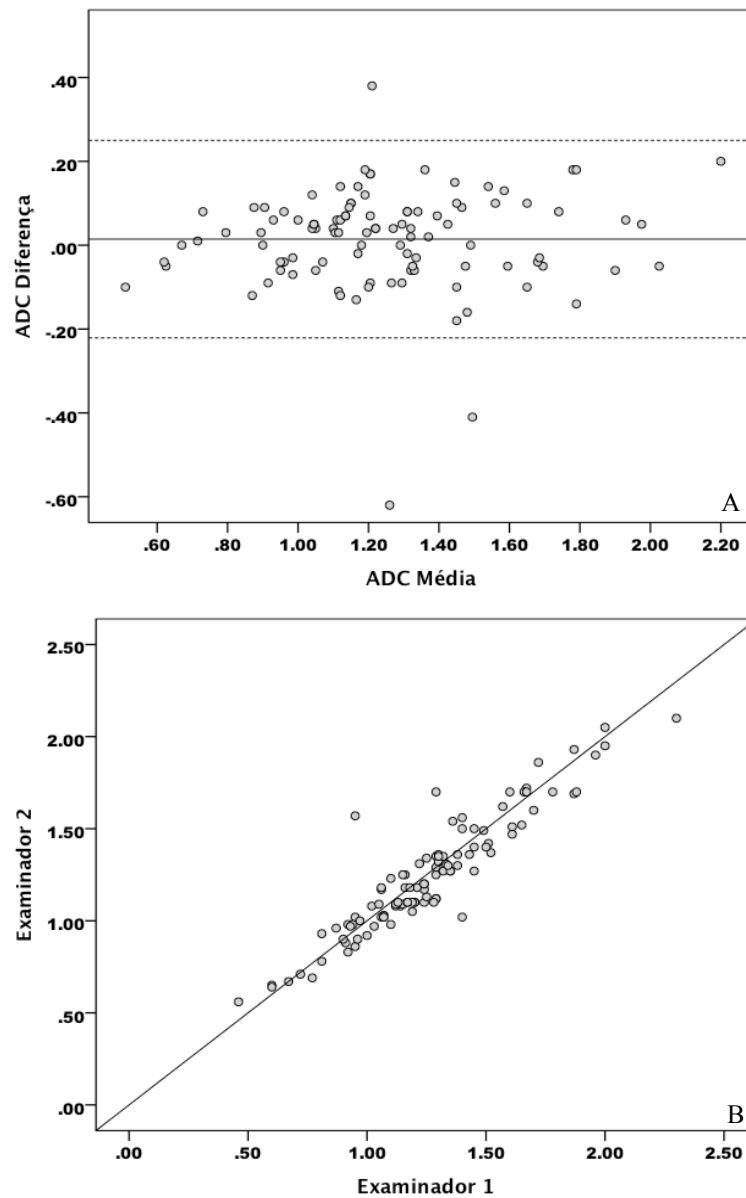


Figura 9 – Gráficos de concordância interexaminador. (A) Gráfico de Bland-Altman revela que das 103 mensurações independentes dos coeficientes de difusão aparente (ADC), apenas 3 estiveram além dos limites de dois desvios-padrão (espaço entre as linhas tracejadas), com ampla maioria em torno da média. (B) Gráfico de dispersão indica forte correlação linear entre os examinadores (coeficiente de correlação: 0,93; IC 95%: 0,90 – 0,95; $p < 0.01$), sem viés evidente de mensuração para nenhum deles.

6. DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstram que a subdivisão da categoria 4 do BI-RADS® – já estabelecida para mamografia e ultrassonografia – também é factível por critérios de RM. A frequência de desfechos malignos aumentou em paralelo com as subcategorias baseadas nas características observadas ao ECD e em relação inversa com os valores de ADC. Além disso, modelos preditivos simples indicam que a performance diagnóstica pode ser melhorada com a associação das duas técnicas.

As variáveis clínicas, tamanho lesional e idade das participantes, também demonstraram diferenças consistentes para os desfechos patológicos. Lesões maiores e participantes com idade avançada foram mais prevalentes no grupo com desfecho maligno. Essa tendência foi confirmada em ambos modelos multivariados, nos quais tais variáveis atingiram a significância estatística. Tal fato é condizente com a noção aceita de que lesões maiores e idade mais avançada estão relacionadas à maior probabilidade de câncer de mama¹¹²⁻¹¹⁴.

Os examinadores registraram as características particulares de cada achado, com base nos descritores estabelecidos no Léxico do BI-RADS® de RM, mas foram instados a reportar as subcategorias finais (4A, 4B e 4C) como variáveis de resumo (*summary variables*). Tal conduta foi adotada levando-se em conta a subjetividade de julgamento dos radiologistas, mesmo após a definição do protocolo de análise das imagens, e para se evitar colinearidade, caso os descritores fossem individualmente introduzidos nos modelos de regressão logística¹¹⁵.

Os VPPs para lesões malignas aumentaram gradualmente e em acordo com subcategorias de maior suspeição, atingindo 84% para a subcategoria 4C, percentual maior do que o habitualmente reportado para mamografia e ultrassonografia^{8,11,73,116,117}. Tal observação pode ser explicada, ao menos em parte, pelo fato de que seguimos rigorosamente a recomendação do BI-RADS® de classificar uma lesão como altamente sugestiva de malignidade (categoria 5) apenas quando suas características fossem quase patognômicas desse diagnóstico, com risco estimado em mais de 95%¹⁰³. Concomitantemente, os achados considerados de baixa suspeição (4A) representaram apenas 6% dos cânceres, mas tiveram VPP de 15%, o qual também foi maior do que o descrito para outros métodos de

imagem^{73,118-120}. Esse resultado não surpreende, já que a RM tem sensibilidade extremamente alta e é aplicada, em nosso meio, com mais frequência no contexto diagnóstico, em detrimento do rastreamento¹²¹. Ainda assim, a baixa prevalência de câncer na subcategoria 4A é suficiente para encorajar o médico assistente a recomendar apenas seguimento em curto prazo, já que achados benignos são condizentes com as características de imagem. Em contrapartida, a subcategoria 4B deve ser analisada cuidadosamente, pois, segundo nossos resultados, a conduta expectante deve ser considerada de exceção. O elevado VPP a ela associado – próximo de 40% –, indica que condutas mais agressivas de investigação devem ser a norma, e apenas casos selecionados poderiam ser, inicialmente, acompanhados de outra forma.

Lesões malignas demonstraram valores de ADC consistentemente mais baixos do que alterações de outra natureza, com ponto de corte balanceado estimado em $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, após análise da curva ROC. Essa medida é praticamente a mesma daquela reportada por Philadelpho et al. ($1,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) para o mesmo valor de b , quando foi descrita excelente performance diagnóstica, com AUC de 0,94¹⁰¹. Nosso grupo, entretanto, observou desempenho consideravelmente inferior, que foi traduzido por AUC de 0,78 (IC 95%: 0,68 – 0,87; $p < 0,01$). Acreditamos que tal diferença pode ser atribuída a variação entre as composições amostrais, já que estudamos um grupo mais restrito de lesões, excluindo quaisquer achados fora da categoria 4. Conseqüentemente, alterações de imagem tipicamente benignas ou malignas, que poderiam melhorar o desempenho da técnica, foram excluídas. Nosso resultado foi mais próximo ao de El Khouli et al.⁹⁸, que obtiveram AUC de 0,84 para valores de ADC não-normalizados com RM de 3,0 T. Considerando-se que a sequência de difusão é apenas um método complementar aos critérios estabelecidos para o ECD, um valor mais baixo de ADC centrado na média do grupo maligno – $1,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ – demonstra-se mais eficaz em aumentar a especificidade do exame de RM.

Apesar do bom desempenho em distinguir lesões malignas, não conseguimos separar os achados benignos daqueles com risco patológico indeterminado/alto, em desacordo com resultados publicados por Parsian et al.¹²². Tal fato não é surpreendente, já que optamos por agrupar lesões comprovadamente de alto risco (hiperplasias ductais atípicas e neoplasias lobulares), com outras de risco indeterminado (lesões esclerosantes complexas e papilares), por falta de maior detalhamento em nosso registro eletrônico restrito. Assim, as medidas de ADC podem ter sido indevidamente aumentadas por lesões benignas colocadas em tal

subgrupo.

Os modelos multivariados reiteraram a tendência demonstrada nas análises univariadas de que os critérios de imagem, sobretudo a subdivisão baseada no ECD, contribuem mais na predição de malignidade, quando comparados com variáveis demográficas. A falta de significância estatística dos achados de moderada suspeição (subcategoria 4B) foi outra tendência acentuada nos modelos preditivos. Isso demonstra que essa subcategoria deve ser aplicada quando os achados são suficientemente duvidosos para que sejam evitadas classificações mais definitivas (subcategorias 4A e 4C). Nós optamos por estratificar cada variável preditora em três níveis para manter o paralelismo com as subdivisões estabelecidas da categoria 4 e também para facilitar a aplicabilidade clínica, adotando pontos de corte baseados em nossas análises univariadas e dados publicados na literatura científica^{108,123}.

Nosso grupo aplicou curvas ROC para análise da acurácia dos modelos, já que um julgamento de risco está implícito sempre que lesões suspeitas são estratificadas¹²⁴. O modelo final demonstrou boa acurácia (89%), ainda que um pouco mais baixa do que alguns dos resultados publicados para valores de ADC e critérios de ECD, isolados ou em combinação^{125,126}. Diferenças técnicas e metodológicas entre os estudos (ex: 1,5 T versus 3,0 T; uso de mensurações normalizadas de ADC), além dos critérios de inclusão mais restritivos do nosso trabalho, podem explicar tais variações.

Os níveis de concordância relacionados à mensuração do ADC e subclassificação dos achados por critérios baseados no ECD foram maiores do que aqueles mais comumente publicados^{63,127,128}. Os radiologistas participantes trabalham na mesma instituição e rotineiramente discutem os casos da prática clínica diária. Tal fato explica, ao menos em parte, o nível de concordância encontrado. Além disso, os descritores prescritos no Léxico do BI-RADS® não foram avaliados individualmente e deverão ser abordados em futura publicação do nosso grupo.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Onze das lesões mantidas na análise final não lograram comprovação histopatológica e foram apenas seguidas clinicamente e por imagem (9 também foram estudadas por análise citopatológica de material obtido por PAAF ou descarga papilar). Nós decidimos mantê-las para diminuir o viés de seleção implícito, caso

optássemos por incluir apenas participantes submetidas a investigação mais agressiva. Também excluímos exames em decorrência de problemas técnicos; portanto, mesmo considerando-se que eles ocorreram aleatoriamente entre os casos, existe o potencial para vieses desconhecidos. Soma-se a isso o fato de que trabalhamos com dados secundários e variáveis de desfecho obtidas em banco de dados eletrônico, que são passíveis de erro de registro. Mesmo tendo sido efetuada reanálise prospectiva das imagens, há limitações decorrentes de tal abordagem. As indicações para os exames e demais dados clínicos de cada participante, por exemplo, não puderam ser acessados devido aos requisitos de anonimização. Portanto, a composição da população estudada não pôde ser mais detalhada.

Em relação às sequências ponderadas em difusão, todas foram adquiridas após a administração do meio de contraste, fato que pode ter implicação nos valores calculados de ADC e deve ser levado em consideração quando da comparação dos nossos resultados. A literatura científica traz dados divergentes sobre o tema¹²⁹⁻¹³¹. Ainda utilizamos valor de $b = 750 \text{ s/mm}^2$, o qual não é tão comumente empregado¹⁵. Entretanto, postula-se que a variação do valor de b não deve ter interferência relevante nos resultados apresentados^{101,132,133}.

Observações múltiplas por participante podem introduzir problemas estatísticos de correlação de dados¹⁰⁷. No entanto, o número médio de achados correlatos foi pequeno – 1,24 – e não é esperada distorção substancial da significância dos testes estatísticos empregados. Contornamos eventuais vieses através de abordagem conservadora, com aplicação de testes robustos e técnicas de *bootstrap* para análise de sensibilidade. Por fim, esse estudo contou apenas com um centro diagnóstico e os casos foram avaliados apenas por dois examinadores, que lá atuavam profissionalmente. Consequentemente, há viés de amostragem populacional restrita e concordância anormalmente elevada entre os observadores.

7. CONCLUSÕES

A estratificação de lesões mamárias suspeitas (categoria 4) pode ser alcançada através da RM, em moldes similares àqueles descritos para mamografia e ultrassonografia.

A sequência ponderada em difusão potencialmente aumenta a capacidade de discriminação de lesões malignas detectadas por estudo-padrão de RM (ECD), com indícios de ganho incremental do modelo diagnóstico combinado.

A sequência ponderada em difusão é capaz de separar lesões malignas daquelas classificadas como benignas ou de risco indeterminado/alto.

A concordância entre examinadores de um mesmo centro diagnóstico, que atuam rotineiramente de maneira colaborativa, é elevada.

8. PERSPECTIVAS

8.1 Experiência da Pós-Graduação

A busca pelo aprimoramento profissional – e pessoal – do médico não termina com a graduação. Como egresso da Universidade Federal da Bahia (UFBA), sou grato a minha *alma mater*, pois através dela pude realizar o sonho de dar seguimento à trilha iniciada por meu bisavô Aristides Maltez e perpetuada por meu avô, Carlos Aristides Maltez, minha mãe, Maria Romilda Tavares Maltez e meu pai, João Soares de Almeida. Não obstante, tenho suficiente discernimento para reconhecer que, ao concluir o curso em 1998, grandes lacunas do conhecimento ainda existiam no meu “saber médico”. Mesmo tendo sido bolsista de iniciação científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e estagiado no Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz, ligado a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), ainda sentia falta de maior treinamento em ferramentas básicas aplicadas à pesquisa e produção do conhecimento em Saúde.

Após a formatura, fui aprovado em concurso público para prestar residência médica no Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), e abandonei, ao menos temporariamente, algumas das minhas aspirações acadêmicas. Em seguida, fui convidado a realizar subespecialização em ressonância magnética no Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo (MedImagem), onde confirmei meu interesse pelo método, tendo os primeiros contatos com a RM mamária. No fim de 2003, retornei a Salvador e logo entrei em um ritmo intenso de trabalho na prática privada, que me manteve afastado de quaisquer iniciativas de pesquisa. Entretanto, por gostar do contato com estudantes e residentes (afinal, a melhor forma de aprender é ensinar), entrei no circuito de reuniões científicas e aulas em congressos e jornadas nacionais e locais. Fortuitamente, após uma dessas aulas, na Sociedade de Radiologia da Bahia (SORBA), a colega Maria Cecília Gnoatto, sabendo das minhas tendências acadêmicas, instou-me a procurar saber mais sobre a Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Logo recebi as melhores informações sobre o curso e decidi retomar o trajeto para preencher algumas das minhas falhas de conhecimento.

A Pós atendeu às minhas expectativas e, com a orientação de Dr. Mário de Seixas Rocha, pude iniciar um projeto particularmente interessante para mim: estudo das lesões

mamárias suspeitas por RM. O amadurecimento gerado durante o curso munuiu-me de instrumentos intelectuais, particularmente relacionados ao *design* de pesquisa e bioestatística, que aprimoraram a linha de estudo original. Isso só corroborou o crescimento acadêmico advindo do meu período como aluno da Pós. Adicionalmente, fui “provocado” por meu orientador a frequentar um árduo curso da prestigiosa Universidade de Harvard, voltado para temas correlatos (*Principles and Practices of Clinical Research*), concomitantemente às obrigações letivas da Pós (Anexos B e C). Tal curso ampliou ainda mais meus horizontes e me motivou a estudar com afinco os assuntos propostos. Assim, após a sua conclusão, foi com grande alegria que recebi a distinção dedicada àqueles com melhor performance (*Clinical Research Scholar Award*) (Anexo D), sendo convidado a integrar o seu corpo docente, como assistente de ensino (*Teaching Assistant*). Convite do qual declinei, pois me comprometi a cumprir os prazos da Pós e temi que a carga-horária imposta fosse demasiada. Entretanto, mantive o contato com a coordenadora do centro regional do mesmo e, possivelmente, retomarei a atividade no futuro.

Após a aceitação do primeiro artigo derivado da tese para publicação em revista internacional de alto impacto, Dr. Mário acenou com a possibilidade de mudança de nível para Doutorado. Logo, tal possibilidade foi materializada, pois novos artigos foram sendo acatados para publicação, incrementando a produção científica advinda do projeto. Nesse contexto, sinto que cumpro as metas estabelecidas pela Pós e por mim mesmo, estando apto a contribuir de maneira mais estruturada para a produção científica dentro da minha especialidade. Tenho a intenção de transferir o conhecimento adquirido para a prática médica cotidiana, gerando material para futuras publicações, dentro dos padrões éticos e de excelência técnica aprendidos. Acredito, portanto, que as perspectivas para evolução do projeto de pesquisa e elaboração de outros, ainda mais abrangentes, são as melhores.

8.2 Evolução do Projeto de Pesquisa

A ideia inicial, após revisão da literatura radiológica pertinente, era estudar apenas a aplicação da sequência ponderada em difusão na estratificação de risco das lesões mamárias suspeitas por critérios de RM. A medida que avançava no curso de Pós-Graduação, no entanto, percebi que poderia incrementar a pergunta original e expandir o trabalho para aumentar a sua relevância. Dessa maneira, após aprovação de emenda apresentada ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da EBMSP, colhi dados relacionados a outros parâmetros de imagem, gerando assim um trabalho de maior interesse científico (Anexo E). Tal artigo foi publicado, na edição de julho de 2015, no reputado *American Journal of Roentgenology* (AJR), o qual tem fator de impacto de 2.897 (ano 2014) e é classificado pelo sistema Webqualis da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) como A2.

Além do artigo já aceito, os dados colhidos permitiram - e ainda permitem - maior exploração do tema proposto. Dessa forma, um segundo manuscrito foi aceito para publicação na revista *Radiologia Brasileira* (Anexos F e G), maior publicação nacional da especialidade (Webqualis B2 e indexada no Pubmed). Adicionalmente, uma análise de subgrupo também gerou publicação em revista da Sociedade Brasileira de Mastologia (Anexo H). Finalmente, apresentamos painel eletrônico no Congresso Brasileiro de Radiologia de 2015, que foi premiado como sétimo melhor painel do Congresso, entre os mais de 700 painéis inscritos, sendo indicado para representar o Brasil no Congresso da *ARRS American Roentgen Ray Society* em 2016 (Anexo I).

Ainda como fruto do aprendizado obtido na Pós, passei a orientar estudantes em seus Trabalhos de Conclusão de Curso e, atualmente, tenho dois orientandos, que estão realizando projetos em temas relacionados aos métodos de imagem. Além disso, com a colaboração do setor de informática da clínica em que trabalho (CAM), conseguimos estruturar uma ferramenta de pesquisa eletrônica condizente com os requisitos éticos de anonimização e minimização de risco para os eventuais participantes, que já está sendo utilizado. Assim, espero estimular a produção científica dos meus colegas no âmbito do nosso local de trabalho.

Em um país onde o mérito é considerado suspeito, e a excelência científica encarada como supérflua, fazer pesquisa e se dedicar à vida acadêmica é desafiador. É por esse motivo

que aproveito novamente para agradecer aos Professores e colegas que me estimularam a seguir tentando e, com despreendimento, se regozijaram com os êxitos que obtive ao longo do caminho. Ressalto, contudo, que a minha gratidão é ainda maior àqueles mais próximos, que me instigaram a suplantar as pequenas vicissitudes cotidianas e me ajudaram a driblar o desânimo das rotinas insossas. É para tais pessoas que procuro seguir evoluindo como profissional médico e, agora, pesquisador. Essa é a minha forma de agradecimento.

REFERÊNCIAS

1. American College of Radiology. ACR BI-RADS®, Breast Imaging Reporting and Data System. 1st ed. Reston, VA: American College of Radiology; 1992.
2. Rosen EL, Baker JA, Soo MS. Malignant lesions initially subjected to short-term mammographic follow-up. *Radiology*. 2002; 223(1):221–8.
3. Ikeda DM, Baker DR, Daniel BL. Magnetic resonance imaging of breast cancer: clinical indications and breast MRI reporting system. *J Magn Reson Imaging*. 2000; 12(6):975–83.
4. Malich A, Boehm T, Facius M, Freesmeyer MG, Fleck M, Anderson R, et al. Differentiation of mammographically suspicious lesions: Evaluation of breast ultrasound, MRI mammography and electrical impedance scanning as adjunctive technologies in breast cancer detection. *Clin Radiol*. 2001; 56(4):278–83.
5. Malich A, Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Marx C, Facius M, et al. Potential MRI interpretation model: differentiation of benign from malignant breast masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185(4):964–70.
6. D’Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB ME et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
7. Burnside ES, Sickles E a, Bassett LW, Rubin DL, Lee CH, Ikeda DM, et al. The ACR BI-RADS experience: learning from history. *J Am Coll Radiol*. Elsevier Inc. 2009; 6(12):851–60.
8. Sanders MA, Roland L, Sahoo S. Clinical implications of subcategorizing BI-RADS 4 breast lesions associated with microcalcification: a radiology-pathology correlation study. *Breast J*. 16(1):28–31.
9. Chaiwerawattana A, Thanasitthichai S, Boonlikit S, Apiwanich C, Worawattanakul S, Intakawin A, et al. Clinical outcome of breast cancer BI-RADS 4 lesions during 2003-2008 in the National Cancer Institute Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(8):4063–6.
10. Gweon H, Son E, Youk J, Kim J, Chung J. Value of the US BI-RADS final assessment following mastectomy : BI-RADS 4 and 5 lesions. *Acta radiol*. 2012; 53(3):255–60.
11. Raza S, Chikarmane SA, Neilsen SS, Zorn LM, Birdwell RL. BI-RADS 3, 4, and 5 lesions: value of US in management--follow-up and outcome. *Radiology*. 2008; 248(3):773–81.
12. Morris EA, Comstock CE, Lee CH et al. ACR BI-RADS® Magnetic Resonance Imaging. ACR BI-RADS®, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.

13. Brandão AC, Lehman CD, Partridge SC. Breast magnetic resonance imaging: diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013; 21(2):321–36.
14. Partridge SC, Mullins CD, Kurland BF, Allain MD, DeMartini WB, Eby PR, et al. Apparent diffusion coefficient values for discriminating benign and malignant breast MRI lesions: effects of lesion type and size. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194(6):1664–73.
15. Pereira FPA, Martins G, Carvalhaes de Oliveira RDV. Diffusion magnetic resonance imaging of the breast. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011; 19(1):95–110.
16. Domingues NA, Domingues RC, Mirian L. The use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation between benign and malignant breast lesions. *Radiol Bras*. 2009; 42(1):283–8.
17. Chen X, Li W, Zhang Y, Wu Q, Guo Y, Bai Z. Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions. *BMC Cancer*; 2010;10(1):693.
18. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop Relat Res*. 1989; (244):3–6.
19. Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C Solid State Phys*. 1977; 10(3):L55–8.
20. Damadian R, Minkoff L, Goldsmith M, Stanford M, Koutcher J. Field focusing nuclear magnetic resonance (FONAR): visualization of a tumor in a live animal. *Science*. 1976 Dec 24 ;194(4272):1430–2.
21. Partain CL. The 2003 Nobel prize for MRI: Significance and impact. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 19(5):515.
22. McSweeney MB, Small WC, Cerny V, Sewell W, Powell RW, Goldstein JH. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast disease: use of transverse relaxation times. *Radiology*. 1984; 153(3):741–4.
23. Chu DZ, Yamanashi WS, Frazer J, Hazlewood CF, Gallager HS, Boddie AW, et al. Proton NMR of human breast tumors: correlation with clinical prognostic parameters. *J Surg Oncol*. 1987; 36(1):1–4.
24. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, et al. MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr*. 1986; 10(2):199–204.
25. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1994; 190(2):485–93.
26. Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, Langlotz CP, Orel SG, Sullivan D, et al. Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 169(2):409–

- 15.
27. Orel SG. Differentiating benign from malignant enhancing lesions identified at MR imaging of the breast: are time-signal intensity curves an accurate predictor? *Radiology*. 1999; 211(1):5–7.
28. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999; 211(1):101–10.
29. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology*. 1997; 203(1):137–44.
30. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA*. 2004; 292(22):2735–42.
31. Moy L, Elias K, Patel V, Lee J, Babb JS, Toth HK, et al. Is breast MRI helpful in the evaluation of inconclusive mammographic findings? *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193(4):986–93.
32. Sung JS, Dershaw DD. Breast magnetic resonance imaging for screening high-risk women. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013; 21(3):509–17.
33. Van Goethem M, Verslegers I, Biltjes I, Parizel PM. MR is/is not a useful diagnostic tool for breast cancer management. *Acta Chir Belg*. 2007; 107(3):267–70.
34. Leach MO, Boggis CRM, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DGR, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005; 365(9473):1769–78.
35. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375(9714):563–71.
36. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2003; 98(3):468–73.
37. Katipamula R, Degnim AC, Hoskin T, Boughey JC, Loprinzi C, Grant CS, et al. Trends in mastectomy rates at the Mayo Clinic Rochester: effect of surgical year and preoperative magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2009; 27(25):4082–8.
38. American College of Radiology. ACR BI-RADS®, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
39. American College of Radiology. Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI)

- Accreditation Program Requirements [Internet]. Reston, VA; 1923-2015 [atualizado 2013; citado 2014 jan. 5]. Disponível em: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/Accreditation/BreastMRI/Requirements.pdf>
40. Colégio Brasileiro de Radiologia | Padi – Programa de Acreditação em Diagnóstico por Imagem [Internet]. São Paulo; 2015. [atualizado 2015; citado 2015 ago. 14]. Disponível em: <http://padi.org.br/apresentacao/>
 41. McLelland R. Mammography 1984: challenge to radiology. *AJR Am J Roentgenol.* 1984; 143(1):1–4.
 42. Newsome JF, McLelland R. A word of caution concerning mammography. *JAMA.* 1986; 255(4):528.
 43. Cuttino JT, McLelland R, Clark RL. The need for prompt, effective communication of mammographic results. *AJR Am J Roentgenol.* 1988; 150(2):470–1.
 44. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet.* 1985; 1(8433):829–32.
 45. Frisell J, Glas U, Hellström L, Somell A. Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons. *Breast Cancer Res Treat.* 1986; 8(1):45–54.
 46. Fagerberg G, Baldetorp L, Gröntoft O, Lundström B, Månson JC, Nordenskjöld B. Effects of repeated mammographic screening on breast cancer stage distribution. Results from a randomised study of 92 934 women in a Swedish county. *Acta Radiol Oncol.* 1985; 24(6):465–73.
 47. Burnside ES, Sickles E a, Bassett LW, Rubin DL, Lee CH, Ikeda DM, et al. The ACR BI-RADS experience: learning from history. *J Am Coll Radiol.* 2009; 6(12):851–60.
 48. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol.* 2005; 15(5):1027–36.
 49. Mercado CL. BI-RADS update. *Radiol Clin North Am.* 2014; 52(3):481–7.
 50. American College of Radiology. ACR BI-RADS®, Breast Imaging Reporting and Data System. 2nd ed. American College of Radiology, editor. Reston, VA; 1995.
 51. American College of Radiology. ACR BI-RADS®, Breast Imaging Reporting and Data System. 3rd ed. American College of Radiology, editor. Reston, VA; 1998.
 52. American College of Radiology. ACR BI-RADS®, Breast Imaging Reporting and Data System. 4th ed. American College of Radiology, editor. Reston, VA; 2003.
 53. Jefferson TC. Ultrasound may markedly improve cancer detection in dense breasts.

- JAMA. 1999; 281(4):311–2.
54. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology*. 2001; 221(3):641–9.
 55. Ercolani P, Valeri G, Amici F. Dynamic MRI of the breast. *Eur J Radiol*. 1998; 27 Supl. 2:S265–71.
 56. Piccoli CW. Contrast-enhanced breast MRI: factors affecting sensitivity and specificity. *Eur Radiol*. 1997; 7 Supl. 5:S281–8.
 57. Moon M, Cornfeld D, Weinreb J. Dynamic contrast-enhanced breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009; 17(2):351–62.
 58. Bassett LW, Dhaliwal SG, Eradat J, Khan O, Farria DF, Brenner RJ, et al. National trends and practices in breast MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191(2):332–9.
 59. Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D’Orsi CJ. ACR Practice Parameter For The Performance of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of The Breast [Internet]. Reston, VA. 1923-2015 [atualizado 2014; citado 2015 jan. 5]. Disponível em: <http://www.acr.org/~media/62f6e5a180134df6a014447bdeb5384d.pdf>.
 60. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008; 18(7):1307–18.
 61. DeMartini WB, Ichikawa L, Yankaskas BC, Buist D, Kerlikowske K, Geller B, et al. Breast MRI in community practice: equipment and imaging techniques at facilities in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *J Am Coll Radiol*. 2010; 7(11):878–84.
 62. Ikeda DM. Progress report from the American College of Radiology Breast MR Imaging Lexicon Committee. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2001; 9(2):295–302.
 63. Ikeda DM, Hylton NM, Kinkel K, Hochman MG, Kuhl CK, Kaiser W a, et al. Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. *J Magn Reson Imaging*. 2001; 13(6):889–95.
 64. Liberman L, Morris E a, Lee MJ-Y, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 179(1):171–8.
 65. Mahoney MC, Gatsonis C, Hanna L, DeMartini WB, Lehman C. Positive predictive value of BI-RADS MR imaging. *Radiology*. 2012; 264(1):51–8.
 66. Smith H, Chetlen AL, Schetter S, Mack J, Watts M, Zhu JJ. PPV3 of Suspicious Breast MRI Findings. *Acad Radiol*. 2014; 21(12):1553–62.
 67. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP. Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology*. 1998; 208(1):251–60.

68. Berg WA, Arnoldus CL, Teferra E, Bhargavan M. Biopsy of amorphous breast calcifications: pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. *Radiology*. 2001; 221(2):495–503.
69. Georgian-Smith D, Lawton TJ. Calcifications of lobular carcinoma in situ of the breast: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176(5):1255–9.
70. Feig SA. Breast masses. Mammographic and sonographic evaluation. *Radiol Clin North Am*. 1992; 30(1):67–92.
71. Liberman L, Abramson A. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 171(1):35–40.
72. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995; 196(1):123–34.
73. Torres-Tabanera M, Cárdenas-Rebollo JM, Villar-Castaño P, Sánchez-Gómez SM, Cobo-Soler J, Montoro-Martos EE, et al. Analysis of the positive predictive value of the subcategories of BI-RADS[®] 4 lesions: preliminary results in 880 lesions. *Radiologia*. 2012; 54(6):520–31.
74. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology*. 1999; 213(3):889–94.
75. Jales RM, Sarian LO, Torresan R, Marussi EF, Alvares BR, Derchain S. Simple rules for ultrasonographic subcategorization of BI-RADS[®]-US 4 breast masses. *Eur J Radiol*. 2013; 82(8):1231–5.
76. Rausch DR, Hendrick RE. How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on Your 1.5-T system. *Radiographics*. 2006; 26(5):1469–84.
77. Chatterji M, Mercado CL, Moy L. Optimizing 1.5-Tesla and 3-Tesla dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breasts. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2010; 18(2):207–24.
78. Rahbar H, Partridge SC, DeMartini WB, Thursten B, Lehman CD. Clinical and technical considerations for high quality breast MRI at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37(4):778–90.
79. Gizewski ER, Maderwald S, Wanke I, Goehde S, Forsting M, Ladd ME. Comparison of volume, four- and eight-channel head coils using standard and parallel imaging. *Eur Radiol*. 2005; 15(8):1555–62.
80. Nnewihe AN, Grafendorfer T, Daniel BL, Calderon P, Alley MT, Robb F, et al. Custom-fitted 16-channel bilateral breast coil for bidirectional parallel imaging. *Magn Reson Med*. 2011; 66(1):281–9.

81. Marshall H, Devine PM, Shanmugaratnam N, Fobel R, Siegler P, Piron CA, et al. Evaluation of multicoil breast arrays for parallel imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2010; 31(2):328–38.
82. Hendrick RE, Haacke EM. Basic physics of MR contrast agents and maximization of image contrast. *J Magn Reson Imaging*. 1993; 3(1):137–48.
83. DeMartini WB, Rahbar H. Breast magnetic resonance imaging technique at 1.5 T and 3 T: requirements for quality imaging and American College of Radiology accreditation. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013; 21(3):475–82.
84. Baltzer PAT, Dietzel M. Breast lesions: diagnosis by using proton MR spectroscopy at 1.5 and 3.0 T--systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013; 267(3):735–46.
85. Tan J, Xu L, Yao W, Wan Y, Zhou S, Xin SX. In vivo post-contrast ¹H-MRS evaluation of malignant and benign breast lesions: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2015; 36(1):345-52.
86. Wang T-C, Huang Y-H, Huang C-S, Chen J-H, Huang G-Y, Chang Y-C, et al. Computer-aided diagnosis of breast DCE-MRI using pharmacokinetic model and 3-D morphology analysis. *Magn Reson Imaging*. 2014; 32(3):197–205.
87. Gubern-Mérida A, Martí R, Melendez J, Hauth JL, Mann RM, Karssemeijer N, et al. Automated localization of breast cancer in DCE-MRI. *Med Image Anal*. 2015; 20(1):265-74.
88. Urban L, Schaefer M, Santos P, Medicis N, Maranhão DA, Kefalas AL, et al. Recommendations of Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Sociedade Brasileira de Mastologia, and Federação Brasileira das. *Radiol Bras*. 2012; 50(6):334–9.
89. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology*. 2007; 244(3):672–91.
90. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S. MR Pulse Sequences: What Every Radiologist Wants to Know but Is Afraid to Ask 1. *Radiographics*. 2006; 26(2): 513-37.
91. Mossa-Basha M, Fundaro GM, Shah BA, Ali S, Pantelic M V. Ductal carcinoma in situ of the breast: MR imaging findings with histopathologic correlation. *Radiographics*. 2010; 30(6):1673–87.
92. Zhang L, Jia N, Han L, Yang L, Xu W, Chen W. Comparative Analysis of Imaging and Pathology Features of Mucinous Carcinoma of the Breast. *Clin Breast Cancer*. 2015; 15(2):147-54.
93. Jacobs MA, Ibrahim TS, Ouwerkerk R. AAPM/RSNA physics tutorials for residents: MR imaging: brief overview and emerging applications. *Radiographics*. 2007; 27(4):1213–29.
94. De Figueiredo EHMSG, Borgonovi AFNG, Doring TM. Basic concepts of MR

- imaging, diffusion MR imaging, and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2011; 19(1):1–22.
95. Yang E, Nucifora PG, Melhem ER. Diffusion MR imaging: basic principles. *Neuroimaging Clin N Am.* 2011; 21(1):1–25.
 96. Chenevert TL, Sundgren PC, Ross BD. Diffusion imaging: insight to cell status and cytoarchitecture. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006; 16(4):619–32.
 97. Partridge SC, McDonald ES. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of the breast: protocol optimization, interpretation, and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2013; 21(3):601–24.
 98. El Khouli RH, Jacobs MA, Mezban SD, Huang P, Kamel IR. Diffusion-weighted Imaging Improves the Diagnostic Accuracy of Conventional 3.0-T Breast MR Imaging. *Radiology.* 2010; 256(1):64–73.
 99. Kul S, Oğuz Ş, Eyüboğlu İ, Kömürçüoğlu Ö. Can unenhanced breast MRI be used to decrease negative biopsy rates? *Diagn Interv Radiol.* 2015; 21(4):287–92.
 100. Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Unenhanced breast MRI (STIR, T2-weighted TSE, DWIBS): An accurate and alternative strategy for detecting and differentiating breast lesions. *Magn Reson Imaging.* 2015; 33(8):951–5.
 101. Pereira FPA, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, da Fonseca LMB, et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193(4):1030–5.
 102. Janka R, Hammon M, Geppert C, Nothhelfer A, Uder M, Wenkel E. Diffusion-Weighted MR Imaging of Benign and Malignant Breast Lesions Before and After Contrast Enhancement. *Rofo.* 2014; 186(2): 130-5.
 103. Sickles, EA, D’Orsi CJ, Bassett LW et al. *ACR BI-RADS® Mammography. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System.* 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
 104. Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. Positive and negative predictive values of BI-RADS-MRI descriptors for focal breast masses. *Magn Reson Med Sci.* 2006; 5(1):7–15.
 105. Chang Y-C, Huang Y-H, Huang C-S, Chang P-K, Chen J-H, Chang R-F. Classification of breast mass lesions using model-based analysis of the characteristic kinetic curve derived from fuzzy c-means clustering. *Magn Reson Imaging.* 2012; 30(3):312–22.
 106. Tozaki M, Fukuda K. High-Spatial-Resolution MRI of Non-Masslike Breast Lesions: Interpretation Model Based on BI-RADS MRI Descriptors. *Am J Roentgenol.* 2006; 187(2):330–7.
 107. Gönen M, Panageas K, Larson S. Statistical Issues in Analysis of Diagnostic Imaging Experiments with Multiple Observations per Patient 1. *Radiology.* 2001; 221(3):763–7.



108. Bae MS, Moon WK, Cho N, Chang JM, Seo M, Park I-A, et al. Patient age and tumor size determine the cancer yield of preoperative bilateral breast MRI in women with ductal carcinoma in situ. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201(3):684–91.
109. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: Data from the nurses' health study. *Am J Epidemiol*. 2000; 152(10):950–64.
110. Vaittinen P, Hemminki K. Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer. *Int J Cancer*. 2000; 88(6):998–1002.
111. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44(3):837–45.
112. Jemal A, Bray F, Center M. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(2):69–90.
113. Chhatwal J, Alagoz O. A logistic regression model based on the national mammography database format to aid breast cancer diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 192(4):1117–27.
114. Pinker K, Bickel H, Helbich TH, Gruber S, Dubsy P, Pluschnig U, et al. Combined contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion-weighted imaging reading adapted to the “Breast Imaging Reporting and Data System” for multiparametric 3-T imaging of breast lesions. *Eur Radiol*. 2013; 23(7):1791–802.
115. Benndorf M, Baltzer P a T, Kaiser W a. Assessing the degree of collinearity among the lesion features of the MRI BI-RADS lexicon. *Eur J Radiol*. 2011; 80(3):322–4.
116. Zonderland HM, Pope TL, Nieborg AJ. The positive predictive value of the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) as a method of quality assessment in breast imaging in a hospital population. *Eur Radiol*. 2004; 14(10):1743–50.
117. Gutierrez RL, DeMartini WB, Eby PR, Kurland BF, Peacock S, Lehman CD. BI-RADS lesion characteristics predict likelihood of malignancy in breast MRI for masses but not for nonmasslike enhancement. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193(4):994–1000.
118. Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS. BI-RADS Lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. 2006; 239(2):385–91.
119. Kuhl C. The Current Status of Breast MR Imaging. Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice. *Radiology*. 2007; 244(2):356–78.
120. Brennan S, Liberman L, Dershaw DD, Morris E. Breast MRI screening of women with a personal history of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 195(2):510–6.
121. Marques EF, Medeiros MLL de, Souza JA de, Mendonça MC, Bitencourt AGV,

- Chojniak R. Indicações de ressonância magnética das mamas em um centro de referência em oncologia. *Radiol Bras.* 2011; 44(6):363–6.
122. Parsian S, Rahbar H, Allison KH, DeMartini WB, Olson ML, Lehman CD, et al. Nonmalignant Breast Lesions: ADCs of Benign and High-Risk Subtypes Assessed as False-Positive at Dynamic Enhanced MR Imaging. *Radiology.* 2012; 265(3):696-706.
 123. Yamaguchi K, Schacht D, Sennett CA, Newstead GM, Imaizumi T, Irie H, et al. Decision making for breast lesions initially detected at contrast-enhanced breast MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201(6):1376–85.
 124. Jiang Y, Metz C. BI-RADS Data Should Not Be Used to Estimate ROC Curves 1. *Radiology.* 2010; 256(1):29–31.
 125. Cakir O, Arslan A, Inan N, Anik Y, Sarisoy T, Gumustas S, et al. Comparison of the diagnostic performances of diffusion parameters in diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging of breast lesions. *Eur J Radiol.* 2013; 82(12): 801-6.
 126. Huang W, Fisher PR, Dulaimy K, Tudorica LA, O’Hea B, Button TM. Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity. *Radiology.* 2004; 232(2):585–91.
 127. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, Kamitani T, Soeda H, Setoguchi T, et al. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: Lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging.* 2008; 28(5):1157–65.
 128. Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H, et al. Non-mass-like enhancement on contrast-enhanced breast MR imaging: lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *Eur J Radiol.* 2010; 75(1):126–32.
 129. Yuen S, Yamada K, Goto M, Nishida K, Takahata A, Nishimura T. Microperfusion-Induced Elevation of ADC Is Suppressed After Contrast in Breast Carcinoma. *J Magn Reson Imaging.* 2009; 29(5):1080–4.
 130. Chen G, Jespersen SN, Pedersen M, Pang Q, Horsman MR, Stødkilde-Jørgensen H. Intravenous administration of Gd-DTPA prior to DWI does not affect the apparent diffusion constant. *Magn Reson Imaging.* 2005; 23(5):685–9.
 131. Chen X, He X-J, Jin R, Guo Y-M, Zhao X, Kang H-F, et al. Conspicuity of breast lesions at different b values on diffusion-weighted imaging. *BMC Cancer.* 2012; 12:334.
 132. Peters NHGM, Vincken KL, Van Den Bosch MAAJ, Luijten PR, Mali WPTM, Bartels LW. Quantitative diffusion weighted imaging for differentiation of benign and malignant breast lesions: The influence of the choice of b-values. *J Magn Reson Imaging.* 2010; 31(5):1100–5.
 133. Dorrius MD, Pijnappel RM, van der Weide Jansen MC, Jansen L, Kappert P, Oudkerk

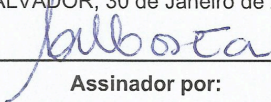

M, et al. The added value of quantitative multi-voxel MR spectroscopy in breast magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2012; 22(4):915–22.

ANEXOS

Anexo A – Folha de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – página 1.

	ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA / FUNDAÇÃO BAHIANA									
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP										
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA										
Título da Pesquisa: Estratificação de Risco das Lesões Mamárias Suspeitas por Critérios de Ressonância Magnética Convencional: Contribuição da Sequência Ponderada em Difusão										
Pesquisador: Mario de Seixas Rocha										
Área Temática:										
Versão: 3										
CAAE: 20515913.1.0000.5544										
Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI										
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio										
DADOS DO PARECER										
Número do Parecer: 518.466										
Data da Relatoria: 29/01/2014										
Apresentação do Projeto:										
Não se aplica nova análise bioética por tratar-se de projeto já aprovado.										
Objetivo da Pesquisa:										
Não se aplica nova análise bioética por tratar-se de projeto já aprovado.										
Avaliação dos Riscos e Benefícios:										
Não se aplica nova análise bioética por tratar-se de projeto já aprovado.										
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:										
Não se aplica nova análise bioética por tratar-se de projeto já aprovado.										
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:										
Não se aplica nova análise bioética por tratar-se de projeto já aprovado.										
Recomendações:										
Não se aplica nova análise bioética por tratar-se de projeto já aprovado.										
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:										
Projeto devolvido pela CONEP pelo envio indevido.										
Manter o status										
<table border="0"> <tr> <td>Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08, NAZARÉ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bairro: NAZARÉ</td> <td>CEP: 40.050-420</td> </tr> <tr> <td>UF: BA</td> <td>Município: SALVADOR</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (71)2101-2944</td> <td>E-mail: cep@bahiana.edu.br</td> </tr> </table>			Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08, NAZARÉ		Bairro: NAZARÉ	CEP: 40.050-420	UF: BA	Município: SALVADOR	Telefone: (71)2101-2944	E-mail: cep@bahiana.edu.br
Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08, NAZARÉ										
Bairro: NAZARÉ	CEP: 40.050-420									
UF: BA	Município: SALVADOR									
Telefone: (71)2101-2944	E-mail: cep@bahiana.edu.br									

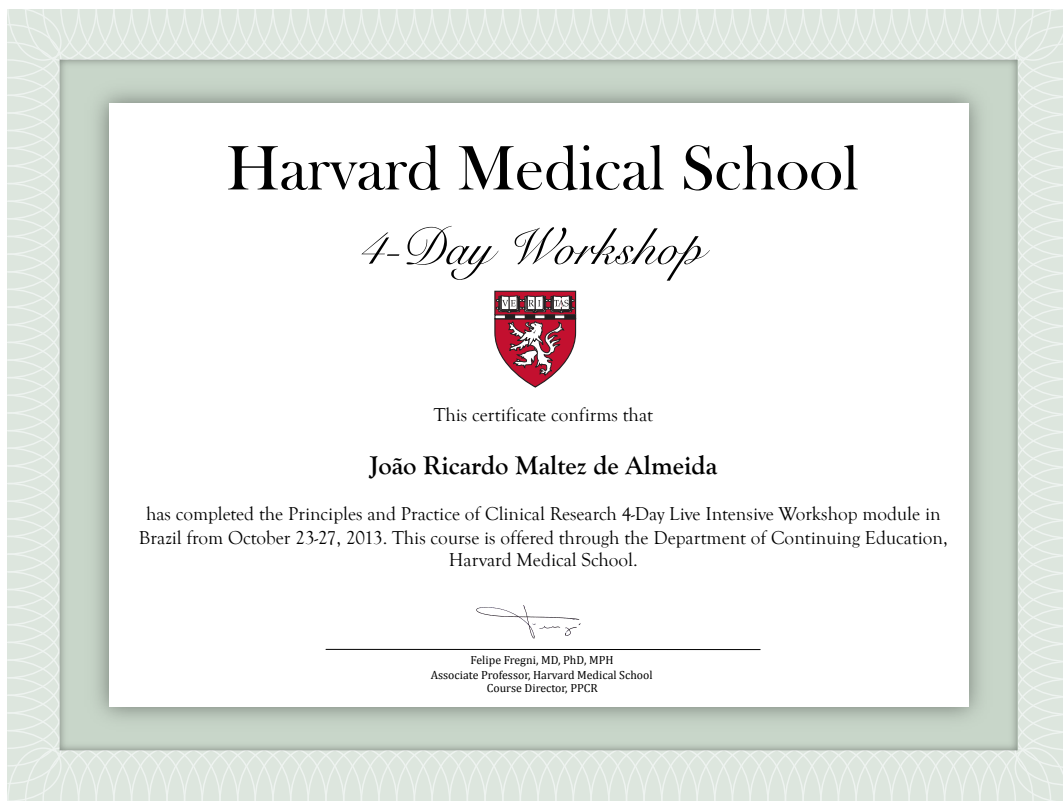
Anexo A (continuação) – Folha de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – página 2.

	ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA / FUNDAÇÃO BAHIANA	
Continuação do Parecer: 518.466		
Situação do Parecer:		
Aprovado		
Necessita Apreciação da CONEP:		
Não		
Considerações Finais a critério do CEP:		
Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador. Tendo sido sanadas as pendências anteriormente assinaladas e, estando de acordo com a Res. 466/12 do CNS o projeto encontra-se exequível.		
XI <i>¿</i> DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL		
XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.		
XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)		
c) desenvolver o projeto conforme delineado;		
d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;		
e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;		
f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;		
g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e		
h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados		
SALVADOR, 30 de Janeiro de 2014		
		
Assinador por: Roseny Ferreira (Coordenador)		
		
<i>Cristiane Maria Carvalho Costa Dias Vice-Coordenadora do CEP Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos</i>		
Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08, NAZARÉ Bairro: NAZARÉ CEP: 40.050-420 UF: BA Município: SALVADOR Telefone: (71)2101-2944 E-mail: cep@bahiana.edu.br		

Anexo B – Certificado do curso *Principles and Practice of Clinical Research*.



Anexo C – Certificado do *4-Day Workshop Principles and Practice of Clinical Research*.



Anexo D – Prêmio *Clinical Research Scholar Award*.



Subcategorization of Suspicious Breast Lesions (BI-RADS Category 4) According to MRI Criteria: Role of Dynamic Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted Imaging

João Ricardo Maltez de Almeida¹
 André Boechat Gomes¹
 Thomas Pitangueira Barros²
 Paulo Eduardo Fahe³
 Mário de Seixas Rocha⁴

Keywords: BI-RADS, breast cancer, breast MRI, DWI, suspicious breast lesions

DOI:10.2214/AJR.14.13834

Received September 19, 2014; accepted after revision December 29, 2014.

¹Department of Diagnostic Imaging, Clínica de Assistência à Mulher, Grupo CAM, Avenida ACM, 237, Ed. Prof. Carlos Aristides Maltez, Itaigara, Salvador, Bahia, Brazil 41825-000. Address correspondence to J. R. Maltez de Almeida (jrmaltez.a@gmail.com).

²Department of Biomedicine, Bahiana School of Medicine and Public Health, Campus Brotas, Salvador, Bahia, Brazil.

³Department of Pathology, Clínica de Assistência à Mulher, Grupo CAM, Salvador, Bahia, Brazil.

⁴Department of Medicine, Bahiana School of Medicine and Public Health, Campus Brotas, Brotas, Salvador, Bahia, Brazil.

AJR 2015; 205:222–231

0361–803X/15/2051–222

© American Roentgen Ray Society

OBJECTIVE. The purposes of this study were to investigate whether dynamic contrast-enhanced MRI is adequate for subcategorization of suspicious lesions (BI-RADS category 4) and to evaluate whether use of DWI improves diagnostic performance.

MATERIALS AND METHODS. The study group was composed of 103 suspicious lesions found in 83 subjects. Patient ages and lesion sizes were compiled, and two radiologists reanalyzed the images; subcategorized the findings as BI-RADS 4A, 4B, or 4C; and calculated apparent diffusion coefficient (ADC) values. The stratified variables were tested by univariate analysis and inserted in two multivariate predictive models, which were used to generate ROC curves and compare AUCs. Positive predictive values (PPVs) for each subcategory and ADC level were calculated, and interobserver agreement was tested.

RESULTS. Forty-four (42.7%) suspicious findings proved malignant. Except for age ($p = 0.08$), all stratified predictor variables were significant in univariate analyses ($p < 0.01$). Logistic regression models did not differ substantially after comparison of the ROC curves ($p = 0.09$), but the one including ADC values was slightly better: AUC of 0.89 (95% CI, 0.82–0.95) against AUC of 0.85 (95% CI, 0.78–0.93). PPV increased progressively in each BI-RADS 4 subcategory (4A, 0.15; 4B, 0.37; 4C, 0.84). ADC values of 1.10×10^{-3} mm²/s or less had the second highest PPV (0.77). Interobserver agreement was substantial at a kappa value of 0.80 (95% CI, 0.70–0.90; $p < 0.01$).

CONCLUSION. Risk stratification of suspicious lesions (BI-RADS category 4) can be satisfactorily performed with DCE-MRI and slightly improved when DWI is introduced.

Breast imaging findings of a suspicious nature represent an ample class in which malignant, indeterminate- to high-risk, and benign lesions and equivocal anomalies can be initially grouped. BI-RADS [1] is the most widely used guide for describing and categorizing these abnormalities. They are classified as BI-RADS category 4, for which further investigation with invasive procedures is recommended so that the best clinical course based on pathologic criteria can be applied.

The findings encompassed by BI-RADS category 4 are reported to have a wide range of probabilities of malignancy, extending from greater than 2% to less than 95% [2–5]. Therefore, in its two latest revisions, mammography and sonography, BI-RADS subdivides the category into 4A, 4B, and 4C, which represent the increasing likelihood of malignancy as low (> 2% but ≤ 10%), moderate (> 10% but ≤ 50%), and high (> 50% but <

95%), according to the newest terminology [1, 6]. The subdivision was initially done for more meaningful practice audit but has undeniable clinical implications, because discordant radiologic-pathologic correlation dictates continued diagnostic inquiry [7–10].

No subcategorization has been established for suspicious abnormalities found with MRI, because it is unclear whether particular imaging characteristics are enough information for doing so [11]. DWI has been established as an important complementary sequence for increasing diagnostic specificity [12–16] but has not been officially incorporated into BI-RADS. The purpose of our study was to investigate whether dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) findings are adequate for subdividing suspicious breast lesions in accordance with the BI-RADS criteria. We also sought to probe the role of DWI in increasing diagnostic performance.

Anexo F – Resumo de artigo aceito para publicação na Radiologia Brasileira, com previsão para a edição de maio/junho de 2016.

Predictive Performance of MRI BI-RADS® Descriptors in the Context of Suspicious (Category 4) Findings

Abstract

Objectives: To determine positive predictive values (PPVs) and likelihood ratios (PLRs) for Magnetic Resonance Imaging (MRI) characteristics of Category 4 lesions, as described by the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Lexicon. Additionally, to test the descriptors' predictive performance using multivariate analyses and area under the curve (AUC) derived from receiver operating characteristic (ROC) curve.

Material and Methods: Two radiologists, blinded to clinical data, reviewed 121 suspicious findings in 98 women examined between 2009 and 2013. The abnormalities were described according to BI-RADS terminology.

Results: Fifty-three lesions (43.8%) were proven malignant, with no significant difference ($p=0.846$) between mass and non-mass enhancement (NME). The highest PPVs for masses were spiculated margin (71%) and round shape (63%), while segmental distribution achieved high predictive value for NME (80%). Kinetic analyses performed poorly, except for Type 3 curves applied to masses (PPV of 73%). Logistic regression models were significant for both main patterns, though masses had better results, particularly when kinetic assessments were introduced ($p=0.015$; pseudo $R^2=0.48$; AUC=90%).

Conclusion: Predictive ability of some MRI BI-RADS descriptors is enough to discriminate cancers among suspicious findings even when adjusted by multivariate models. This indicates that an eventual stratification of MRI-Category 4 lesions is feasible.

Key Words: Breast MRI; breast cancer; BI-RADS; positive predictive value; positive likelihood ratio.

Anexo G – Carta de aceitação do artigo referido no Anexo F.

30-Jun-2015

Prezados Autores,

Referente ao artigo: **Predictive Performance of MRI BI-RADS®
Descriptors in the Context of Suspicious (Category 4) Findings**

Código de fluxo: **RB-2015-0021.R2**

Temos o prazer de informar que o manuscrito acima citado foi aprovado pelo Conselho Editorial e será incluído na programação para publicação na Revista Radiologia Brasileira. Lembramos que algumas modificações poderão ser solicitadas até a publicação do artigo.

Além disso, é necessário o envio de dois documentos, que seguem anexos, antes da publicação do artigo: a Divulgação de Potencial Conflito de Interesses pelo Autor (assinado apenas pelo autor correspondente) e o Termo Copyright (assinado por todos os autores).

Obrigado por submeter seu trabalho e aguardamos novas contribuições.

Atenciosamente,

Dr. Edson Marchiori
Editor-chefe, Radiologia Brasileira

Anexo H – Artigo publicado na edição de julho/setembro de 2015 da Revista Brasileira de Mastologia.

ARTIGO ORIGINAL

Keywords

Magnetic resonance imaging
Diffusion
Pathology
Breast neoplasms
Carcinoma, intraductal, noninfiltrating

Descritores

Imagem por ressonância magnética
Difusão
Patologia
Neoplasias da mama
Carcinoma intraductal não infiltrante

DOI: 10.5327/Z201500030004RBM

Simple magnetic resonance imaging criteria can differentiate ductal carcinomas *in situ* from invasive carcinomas

Critérios simples de imagem por ressonância magnética podem diferenciar carcinomas ductais in situ de carcinomas invasivos

João Ricardo Maltez de Almeida¹, André Boechat Gomes¹, Thomas Pitangueira Barros², Paulo Eduardo Fahel³, Mário de Seixas Rocha⁴

ABSTRACT

Objective: To investigate if apparent diffusion coefficient (ADC) values can discriminate ductal carcinomas *in situ* (DCIS) from invasive carcinomas and to test the incremental gain of a model combining these measurements to dynamic contrast-enhanced (DCE) main pattern (mass *versus* non-mass). **Methods:** Forty-four lesions (12 DCIS and 32 invasive cancers) were reviewed by two examiners, their ADCs were averaged, and they were classified according to enhancement patterns. A logistic regression model with ADC values and enhancement patterns was devised. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to compare the discriminative performance of isolated ADCs to the regression model by their areas under the curve (AUCs). **Results:** ADC values were significantly different between lesion types ($p=0.034$), with mean of $1.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for DCIS and $1.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for invasive cancers. The model grouping enhancement patterns and ADC values had better performance (AUC=0.80) than isolated ADCs (AUC=0.71), though the difference was not statistically significant ($p=0.105$). **Conclusion:** ADC measurements of pre-invasive breast lesions are substantially different from those of invasive cancers. When ADC measurements are associated with main enhancement patterns, the performance of the technique is increased.

RESUMO

Objetivo: Investigar se valores de coeficiente de difusão aparente (ADC) podem discriminar carcinomas ductais *in situ* (CDIS) de carcinomas invasivos e testar o ganho incremental de modelo combinando tais medidas ao padrão principal de realce (nódulo *versus* realce não nodular) do estudo contrastado dinâmico (ECD). **Métodos:** Quarenta e quatro lesões (12 CDIS e 32 cânceres invasivos) foram revisadas por dois examinadores, seus ADCs médios calculados e elas foram classificadas de acordo com padrões de realce. Um modelo de regressão logística com valores de ADC e padrões de realce foi delineado. Curvas receiver operating characteristic (ROC) foram utilizadas para comparar a performance discriminativa dos ADCs isolados ao modelo de regressão através de suas áreas sob a curva (AUCs). **Resultados:** Os valores de ADC foram significativamente diferentes entre tipos de lesão ($p=0,034$), com média de $1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para CDIS e $1,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para cânceres invasivos.

Trabalho realizado na Clínica de Assistência à Mulher (Grupo CAM) – Salvador (BA), Brasil.

¹Departamento de Diagnóstico por Imagem do Grupo CAM – Salvador (BA), Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) – Salvador (BA), Brasil.

³Departamento de Patologia do Grupo CAM – Salvador (BA), Brasil.

⁴Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

Endereço para correspondência: João Ricardo Maltez de Almeida – Rua Oswaldo Valente, 644, apto. 901 Itaigara –

CEP 41815-090 – Salvador (BA), Brasil – E-mail: jrmaltez.a@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 10/07/2015. Aceito em: 16/07/2015

Anexo I – Painel eletrônico apresentado no Congresso Brasileiro de Radiologia 2015 (premiado como um dos melhores painéis do Congresso e a ser enviado ao Encontro da ARRS *American Roentgen Ray Society* 2016).



Estratificação de Lesões Mamárias Suspeitas (Categoria 4) por Critérios de Ressonância Magnética: Desempenho do Estudo Contrastado Dinâmico e Sequência Ponderada em Difusão

Autores: João Ricardo Maltez de Almeida¹; André Boechat Gomes¹; Paulo Eduardo Fahel¹; Thomas Pitangueira Barros^{1,2}; Mário de Seixas Rocha²

1. Clínica de Assistência à Mulher – Grupo CAM
2. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana

