

**REFINANDO A AVALIAÇÃO DAS LESÕES  
BI-RADS® 4 NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

**LUCIANA GRAZIANO**

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para obtenção  
do Título de Doutor em Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientador: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt**

**São Paulo**

**2021**

## FICHA CATALOGRÁFICA

G785r    Graziano, Luciana  
          **Refinando a avaliação das lesões BI-RADS® 4 na ressonância magnética /**  
          Luciana Graziano - São Paulo; 2021.  
          43p.  
          Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente  
          Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.  
          Orientador: Almir Galvão Vieira Bitencourt

          Descritores: 1. Neoplasias da Mama/diagnóstico por imagem/Breast  
          Neoplasms/diagnostic imaging. 2. Imagem de Difusão por Ressonância  
          Magnética/métodos/Diffusion Magnetic Resonance Imaging/methods.

\*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

## DEDICATÓRIA

Meus pais sempre disseram que tudo que conquistei até hoje foi com muita garra. E essa tese não poderia ter sido diferente. Depois de muita perseverança, cheguei aqui me espelhando em vocês. Por isso, dedico à vocês e minha amada irmã que estão sempre ao meu lado, me incentivando e apoiando o meu crescimento pessoal e profissional.

Dedico esse trabalho também ao meu amado filho, Rafael, que me ensinou que na vida não adianta ter pressa e que tudo tem seu tempo para acontecer, além de termos que respeitar nossos limites pessoais.

## **AGRADECIMENTOS**

O que mais tenho aprendido é que na vida podemos ser melhor quando trabalhamos em conjunto. Sou grata por todos que estiveram comigo nessa jornada, seja ativamente, como ouvinte ou ainda dando incentivo moral.

A algumas delas pelo apoio especial que prestaram ao longo desse caminho gostaria agradecer especialmente :

Meu orientador, amigo e colega de trabalho Almir Bitencourt, que sempre me incentiva e ajuda a continuar nessa trajetória da pesquisa.

Meu marido Daniel que me apoia toda vez que digo que vou iniciar um novo estudo.

Minha querida amiga/irmã que a vida me deu e que tenho o prazer de trabalhar, Camila Guatelli. Está sempre ao meu lado e não poderia deixar de estar presente ativamente nessa jornada do doutorado.

## RESUMO

Graziano L. **Refinando a avaliação das lesões BI-RADS® 4 na ressonância magnética.** [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2021.

Os métodos de imagem são de fundamental importância para o manejo de pacientes com câncer de mama, especialmente no diagnóstico precoce de lesões mamárias não-palpáveis. Os principais exames de imagem utilizados neste contexto são a mamografia (MMG), ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM). Para as lesões classificadas como baixo, médio ou intermediário potencial de malignidade, métodos mais avançados como a RM têm permitido melhores resultados na especificidade para lesões malignas. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a taxa de malignidade e características de imagem das lesões mamárias classificadas na categoria BI-RADS® 4 pela RM, a fim de criar um modelo para subcategorizar estas lesões nas categorias 4A, 4B e 4C, de acordo com o risco de malignidade pelos critérios do Léxico BI-RADS®. Foi realizado um estudo observacional, com a avaliação das lesões mamárias com indicação de biópsia percutânea ou cirúrgica em exames de RM realizados no período de 2016 e 2017 no Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center. Para avaliação da validade diagnóstica o resultado histológico foi considerado como padrão-ouro e, nos casos negativos para malignidade, foi realizado acompanhamento por pelo menos 2 anos. Foram incluídas 166 pacientes com 199 lesões classificadas com BI-RADS® 4. 14 (7,5%) não foram biopsiadas, porém apresentaram estabilidade por pelo menos 2 anos ou não se confirmaram em exames subsequentes, inferindo benignidade. Foram avaliadas por biópsia 185 lesões resultando em 140 (75,6%) lesões benignas e 45 (24,3%) lesões malignas. Apresentaram associação estatisticamente significativa com maior risco de malignidade na análise univariada: composição da mama, realce de fundo do parênquima, morfologia, margens e curva cinética (fases inicial e tardia) das lesões nodulares e na análise multivariada, para os realces nodulares apenas o realce de fundo do parênquima, as margens e a curva cinética (fase inicial) confirmaram significância estatística. Os VPP das classificações subjetiva e objetiva foram, respectivamente, para BI-RADS 4 A 0,0% e 4,3%, 4B 11,8% e 21,4% e 4C 62,2% e 78,9%. Nossos resultados afirmam que a subclassificação pode ajudar a diferenciar as lesões quanto a suspeição de malignidade e demonstrou ser viável, tanto através da avaliação subjetiva dos avaliadores, como através da avaliação objetiva utilizando o modelo desenvolvido a partir do valor preditivo positivo dos diferentes descritores utilizados.

**Descritores:** Neoplasias da mama/ressonância magnética das mamas/ categoria 4 do BI-RADS/lesões mamárias suspeitas.

## ABSTRACT

Graziano L. [**Refining the evaluation BI-RADS® 4 in injury in magnetic resonance**] [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2021.

Imaging methods are of fundamental importance for the management of patients with breast cancer, especially in the early diagnosis of non-palpable breast lesions. The main imaging tests used in this context are mammography (MMG), ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). For lesions classified as low, mild or intermediate malignancy potential, more advanced methods such as MRI have allowed better results in specificity for malignancy. The main objective of this study was to evaluate the malignancy rate and imaging characteristics of breast lesions classified in category BI-RADS® 4 by MRI, in order to create a model to subcategorize these lesions into categories 4A, 4B and 4C, according to the risk of malignancy by the criteria of the BI-RADS® Lexicon. An observational study was carried out, with the evaluation of breast lesions with indication for percutaneous or surgical biopsy in the MRI examination carried out in the period of 2016 and 2017 at the Imaging Department of the AC Camargo Cancer Center. To assess the diagnostic validity, the histological result was considered as the gold standard and in cases negative for malignancy, it was followed for at least 2 years. A total of 166 patients with 199 lesions classified as BI-RADS® 4 were included. 14 (7.5%) were not biopsied but were stable for at least 2 years or were not confirmed in subsequent examinations, inferring benignity. 185 lesions were evaluated by biopsy resulting in 140 (75.6%) benign lesions and 45 (24.3%) malignant lesions. They presented a statistically significant association with higher risk of malignancy in the univariate analysis: breast composition, background parenchymal enhancement, morphology, margins and kinetic curve (early and late stages) of nodular lesions and in the multivariate analysis, for nodular enhancements only the enhancement of the parenchyma background, the margins and the kinetic curve (initial phase) confirmed statistical significance. The PPV of the subjective and objective classifications were, respectively, for BI-RADS 4A 0.0% and 4.3%, 4B 11.8% and 21.4% and 4C 62.2% and 78.9%. Our results affirm that the subclassification can help to differentiate the lesions as the suspicion of malignancy and it proved to be feasible, both through the subjective evaluation of the evaluators, as through the objective evaluation using the model developed from the positive predictive value of the different descriptors used.

**Keywords:** Breast Neoplasms/breast MRI/ BI-RADS category 4/ suspected breast lesions.

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

<b>Figura 1</b>	Fluxograma de coleta de dados .....	15
<b>Figura 2</b>	Fluxograma dos exames realizados.....	17
<b>Tabela 1</b>	Categoria de avaliação do BI-RADS® 4 .....	6
<b>Tabela 2</b>	Tabela dos resultados da literatura sobre VPP da subclassificação BI-RADS® pelos métodos de mamografia e ultrassonografia .....	6
<b>Tabela 3</b>	Achados da ressonância de mamas e variabilidade interobservador .....	18
<b>Tabela 4</b>	Classificação subjetiva do BI-RADS® pelos avaliadores .....	19
<b>Tabela 5</b>	Diagnóstico histológico das lesões mamárias benignas e malignas.....	20
<b>Tabela 6</b>	Distribuição dos descritores do BI-RADS® de lesões benignas e malignas (Cox recidiva – análise univariada).....	25
<b>Tabela 7</b>	Cox recidiva – análise multivariada .....	26
<b>Tabela 8</b>	Classificação subjetiva BI-RADS® e resultado histológico.....	27
<b>Tabela 9</b>	Probabilidade de malignidade das lesões nodulares de acordo com as características significativas na análise multivariada.....	28
<b>Tabela 10</b>	Algoritmo proposto para classificação objetiva das lesões em BI-RADS® 4A, 4B e 4C .....	28
<b>Tabela 11</b>	Desempenho da avaliação subjetiva e objetiva do BI-RADS® e correlação histológica em 131 realces nodulares .....	29
<b>Tabela 12</b>	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia .....	29

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>ACRIN</b>	American College of Radiology Imaging Network
<b>BI-RADS®</b>	Breast Imaging Data and Report System
<b>NST</b>	Carcinoma tipo não especial
<b>CDIS</b>	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
<b>CLI</b>	Carcinoma lobular invasivo
<b>HDA</b>	Hiperplasia ductal atípica
<b>HLA</b>	Hiperplasia lobular atípica
<b>INCA</b>	Instituto Nacional de Câncer
<b>MMG</b>	Mamografia
<b>RM</b>	Ressonância magnética
<b>US</b>	Ultrassonografia
<b>VPP</b>	Valor preditivo positivo

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1	Histórico .....	1
1.2	Métodos de Imagem .....	2
1.2.1	Mamografia .....	2
1.2.2	Ultrassonografia .....	2
1.2.3	Ressonância Magnética .....	3
1.2.4	Lexico BI-RADS® .....	4
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>8</b>
2.1	Objetivo Primário .....	8
2.2	Objetivo Secundário .....	8
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>9</b>
3.1	Desenho do Estudo .....	9
3.2	População .....	9
3.3	Aspectos Éticos .....	9
3.4	Critérios de Inclusão .....	9
3.5	Critérios de Exclusão .....	9
3.6	Metodologia .....	10
3.7	Aquisição das Imagens .....	11
3.8	Análise Estatística .....	12
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>14</b>
4.1	Caracterização da Casuística .....	14
4.2	Achados na RM e Variabilidade Interobservador .....	17
4.3	Resultados Histológicos .....	19
4.4	Associação entre Achados da RM e Resultados Histológicos .....	23
4.5	Avaliação Subjetiva e Subcategorização da Categoria BIRADS 4 .....	26
4.6	Modelo para Predição de Malignidade e Subcategorização da Categoria BIRADS 4/27 .....	27

<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>30</b>
5.1	Concordância Interobservador e Valor Preditivo Positivo dos diferentes Descritores do Léxico BIRADS.....	30
5.2	Subdivisão da Categoria BI-RADS® 4 EM 4A, 4B e 4C .....	33
5.3	Limitações do Estudo.....	35
5.4	Perspectivas Futuras.....	35
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>

## **APÊNDICE**

### **Apêndice 1** Ficha de coleta de dados

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 HISTÓRICO

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) a estimativa do câncer de mama para o ano de 2020 no Brasil é cerca de 66.280 casos novos para cada ano do triênio 2020-2022, ou seja, risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres e projeções até 2030 é cerca de 2,1 milhões, em todo o mundo (Bray et al. 2012; Berg 2016; Ministério da Saúde 2020). Além disso, estatísticas evidenciam um aumento na incidência em mulheres jovens (Eugênio et al. 2016), acometendo cerca de 23% das mulheres de 15 a 49 anos de idade em países em desenvolvimento (Berg 2016).

Esse aumento na incidência de câncer de mama nas mulheres jovens pode estar associado a fatores comportamentais (dieta, hormônios exógenos e endógenos e idade tardia da primeira gestação). Quando a história familiar é positiva pode estar relacionado a síndrome familiar, sendo os demais classificados como tumores esporádicos (Eugênio et al. 2016).

A alta densidade mamária tem um risco de câncer de mama de 3 a 6 vezes maior em comparação com mulheres com mamas adiposas e 2 vezes maior comparado com a média da população de rastreamento (Emaus et al. 2015). Entretanto, ainda não há uma recomendação formal de rastreamento para mulheres com mamas densas, devendo-se considerar não somente a mamografia (MMG) como método de avaliação das mamas devido a possibilidade de um resultado falso negativo (Scheel et al. 2015).

Para ser considerado um método de rastreamento na detecção do câncer é preciso que tenha impacto na redução da mortalidade que, até os dias de hoje, somente a mamografia é bem estabelecida (Sung e Dershaw 2013). No entanto, estudos têm demonstrado uma menor sensibilidade em mulheres mais jovens ou com mamas densas (Kerlikowske et al. 2007; Sung e Dershaw 2013; Othman et al. 2015). Nessa população, quando se associa a RM ou US ao rastreamento com MMG, observa-se uma redução na detecção de cânceres de intervalo, além de uma redução na detecção da fase tardia da doença, de comprometimento linfonodal, e melhora da sobrevida livre de metástase (Sung e Dershaw 2013; Berg 2016).

Os métodos de imagem são de fundamental importância para o manejo de pacientes com câncer de mama, especialmente no diagnóstico precoce de lesões mamárias não-palpáveis. Apesar dos vários métodos de imagens já consagrados apresentarem alta sensibilidade ainda há um grande número de resultados falso positivos (Wojcinski et al. 2013). A taxa de biópsia com resultado positivo de câncer é de apenas 10%-30%, isto significa que a maioria das biópsias que são realizadas apresentam resultado negativo para malignidade, gerando um desconforto da paciente e ansiedade desnecessária, além de aumentar os custos da paciente (Zhi et al. 2012).

## **1.2 MÉTODOS DE IMAGEM**

### **1.2.1 Mamografia**

A MMG é considerada o exame padrão de rastreamento de câncer de mama (Thomassin-Naggara et al. 2014) e a sua sensibilidade é reduzida em 38% a 50% nas mulheres com mamas densas (Sung e Dershaw 2013), resultando em uma maior taxa de detecção de câncer de intervalo, o qual apresenta pior prognóstico comparado com a neoplasia maligna detectada no rastreamento, com taxa de sobrevida em 5 anos de 78% e 95%, respectivamente (Emaus et al. 2015).

Ensaio clínicos randomizados avaliando a mamografia como método de rastreio mostram uma redução de 15% na taxa de mortalidade em mulheres entre 40 a 49 anos e cerca de 22% na taxa de mortalidade em mulheres entre 50 a 74 anos (Berg 2016; Nelson et al. 2009). Isso se deve pelo obscurecimento da lesão nas mamas densas para Berg (2016) e Kerlikowske et al. (2007), e rápido crescimento dos cânceres invasivos que podem apresentar-se clinicamente palpável no intervalo entre os exames (Buist et al. 2004; Berg 2016).

### **1.2.2 Ultrassonografia**

A US é considerada um método complementar à mamografia, apresentando sensibilidade de 98%, especificidade de 68% e 99% de valor preditivo negativo quando se utiliza a classificação para as lesões nodulares baseado no modelo dos critérios de margem, forma, orientação, ecogenicidade e transmissão acústica (Cho et al. 2008). Além disso não tem radiação, é mais tolerável pelas pacientes e recomendado para mulheres com risco maior que 20% de desenvolver câncer de mama e que não possa ser submetida a RM.

Mulheres com tecido mamário heterogêneo ou extremamente denso tem um benefício maior quando realizam outros métodos de imagem que melhoram a detecção do câncer. A ultrassonografia quando realizada como rastreamento mostrou redução dos cânceres de intervalo e a RM redução na doença em estágio avançado e melhora na sobrevida livre de metástase (Berg 2016).

Para Eugênio et al. em 2016 a análise de 120 pacientes jovens submetidas a US como método inicial de rastreio mostrou uma sensibilidade de 96,5% e para MMG de 92,2 %. Resultados semelhantes foram apresentados por Zadelis e Houssami em 2003 e Di Nubila et al. (2016) com sensibilidade para US de 84% e 88,7% e MMG de 76% e 84,9%, respectivamente.

### **1.2.3 Ressonância Magnética**

A RM de mamas é o método de maior sensibilidade em comparação com as demais modalidades de imagem, identificando lesões ocultas pelos outros métodos de imagem (Lee et al. 2014). A sensibilidade na detecção de lesões malignas é de 95% a 99%, sendo considerado o melhor método para avaliar dimensão da lesão, pesquisa de multicentricidade e multifocalidade em até 25% dos casos e capacidade de evidenciar doença oculta contralateral em cerca de 4% (tumores sincrônicos) (Vinnicombe 2016; Durhan et al. 2021).

As indicações para rastreamento com RM na população de alto risco incluem: história familiar com risco acima de 20% de desenvolvimento de câncer de mama durante a vida, presença de mutação BRCA ou parentes de primeiro grau com mutação, positividade para síndrome de Li-Fraumeni ou síndrome de Cowden, e aquelas que receberam radiação no tórax entre 10 e 30 anos (Sung e Dershaw 2013; Othman et al. 2015, Monticciolo et al. 2018). É indicada também para avaliação da extensão da lesão, detecção de lesões multifocais ou multicêntricas em pacientes com câncer de mama candidatos a cirurgia conservadora pacientes com adenopatia axilar metastática sem lesão na MMG ou US, câncer primário desconhecido, vigilância após tratamento por câncer e avaliação de implantes (Morris 2007; Marques et al. 2011; Lee et al. 2014).

Uma metanálise que envolveu onze estudos, prospectivos, não randomizados, que variaram de um único centro a grandes estudos multicêntricos incluindo mulheres com alto risco de câncer de mama (por exemplo, mulheres com mutação BRCA1 ou BRCA2 ou uma história familiar forte de câncer de mama) mostrou uma sensibilidade de 94% e uma

especificidade de 77,2% para a combinação de MMG e RM, em comparação com, respectivamente, 39% e 94,7% para mamografia isolada (Sung e Dershaw 2013; Emaus et al. 2015).

As lesões são avaliadas quanto a morfologia e padrão de realce, porém a morfologia é o considerado critério mais importante. Existem carcinomas que apresentam curva cinética tipo 1, por exemplo o carcinoma lobular invasivo (CLI), mas uma morfologia altamente suspeita e lesões benignas como o fibroadenoma mixóide com curva cinética tipo “washout”, porém com sinal em T1 e difusão sugerindo benignidade (Vinnicombe 2016).

Os achados com maior valor preditivo positivo (VPP) para malignidade dentre os realces nodulares são: forma irregular, margens espiculadas e padrão de realce heterogêneo ou anelar (Mahoney et al. 2012; Pinker-Domenig et al. 2012; Vinnicombe 2016). Enquanto para os realces não nodulares, os padrões de realce interno do tipo agrupado (“clumped”) e agrupado em anéis (“clusted rings”) são os achados mais suspeitos (Tozaki et al. 2006; Grimm et al. 2015; Vinnicombe 2016).

ACRIN 6666 relatou 14,7% de câncer por 1000 mulheres com o uso da RM. Este método é mais sensível na detecção de câncer de mama inicial, porém está relacionada a uma taxa de biópsia adicional de 7% (Winkler et al. 2015).

Estudos avaliando a RM, a MMG e a US na pesquisa de câncer de mama clinicamente oculto em mulheres com risco aumentado, especialmente aquelas com mutação BRCA, mostram uma duplicação na taxa de detecção de lesão com a RM quando comparada com a MMG (Leach et al. 2005; Riedl et al. 2015; Vinnicombe 2016).

Apesar dos estudos publicados evidenciarem a superioridade da RM na detecção de lesão mamária em relação aos métodos convencionais, existe controvérsia na literatura em relação ao impacto positivo para o paciente, além de ter resultado em um aumento das taxas de mastectomia (Vinnicombe 2016).

#### **1.2.4 Lexico BI-RADS®**

O BI-RADS® desenvolvido pelo *American College of Radiology-ACR* e continuamente atualizado desde 1992 tem como objetivo padronizar uma nomenclatura para os laudos de acordo com a probabilidade de malignidade. Para a MMG e US a categoria 4 (risco de malignidade que varia de 2% a 95%) foi subdividida em 4 A (baixa suspeita de malignidade, variando de 2% a 10%), 4 B (média suspeita de malignidade, variando de 11% a 50%) e 4 C

(alta suspeita para malignidade, variando de 51% a 96%). Entretanto, para a RM ainda não há critérios estabelecidos para essa subdivisão da categoria 4.

A última edição do BI-RADS® classifica o padrão de mamas conforme as seguintes categorias:

Categoria A: Mamas adiposas;

Categoria B: Tecido fibroglandular esparso;

Categoria C: Mamas heterogeneamente densas, que podem obscurecer pequenos nódulos;

Categoria D: Mamas extremamente densas, que diminui a sensibilidade da mamografia.

Estudos que avaliaram a distribuição da densidade mamária evidenciaram cerca de 10% categoria A e D, 40% categoria B e C. Portanto, cerca de 50% da população apresentam mamas densas e possivelmente ganhariam com ampliação do rastreio pelos métodos de US e RM.

A divisão da categoria 4 pela mamografia é opcional de cada serviço e tem como objetivo melhorar a acurácia diagnóstica quando se indica uma biópsia. A tabela a seguir resume os achados que devem ser incluídos em cada classificação, a recomendação e a porcentagem de malignidade (Tabela 1).

**Tabela 1** - Categoria de avaliação do BI-RADS® 4

BI-RADS®	Porcentagem de malignidade	Recomendação após biópsia com resultado benigno	Achados
4A	2 e 10%	Seguimento em 6 meses ou seguimento de rotina	Nódulo sólido parcialmente circunscrito (<75%) e sugestivo de fibroadenoma pela US Cisto complicado palpável único e provável abscesso
4B	10 e 50%	Depende da estreita correlação anátomo-radiológica	Grupo de calcificações amorfas, grosseiramente heterogêneas ou pleomórficas finas Nódulo com margem indistinta
4C	50-95%	Indicar rebiópsia com agulha mais grossa ou biópsia excisional	Nódulo sólido novo, indistinto e irregular Grupo novo de calcificações finas lineares ou ramificadas

Na avaliação pela US, as lesões nodulares sólidas que necessitam biópsia são classificadas de acordo com a forma, margem, padrão de eco e características acústicas posteriores, sendo os critérios mais relevantes relacionados a forma são irregulares e redondas e quanto as margens são as anguladas, microlobuladas e espiculadas.

Alguns poucos estudos publicados avaliando o valor preditivo positivo (VPP) para a subclassificação da categoria 4 mostram valores que variam de 3 % a 94% e estão resumidos na tabela a seguir (Tabela 2).

**Tabela 2** - Tabela dos resultados da literatura sobre VPP da subclassificação BI-RADS® pelos métodos de mamografia e ultrassonografia

Estudos	Métodos	BI-RADS®	BI-RADS®	BI-RADS® 4 B	BI-RADS®
		4 VPP (%)	4 A VPP (%)	VPP (%)	4 C VPP (%)
Wiratkapun et al.	MMG, US	21.0	9.0	21.0	57.0
Lazarus et al.	MMG, US	23.0	6.0	15.0	53.0
Lee et al.	US	51.0	26.0	83.0	91.0
Elverici et al.	US	38.7	19.5	41.5	74.3

Da mesma maneira que na MMG e US, as classificações BI-RADS® pela RM apresentam o mesmo significado sendo os tipos 1 e 2 achados benigno, os BI-RADS® 3 são aqueles provavelmente benignos e há evidências que essa categoria diminui com a experiência do examinador e risco de malignidade deve estar abaixo de 2%. A categoria BI-RADS® 4 inclui lesões que não apresentam aspecto clássico de malignidade, porém suspeitos para justificar prosseguir com biópsia. Apresenta uma variação ampla de malignidade entre 2-95% e em algumas situações é necessário a correlação com exames convencionais (US e MMG) para definir classificação, como por exemplo: linfonodo habitual na RM pode apresentar curva cinética tipo “washout”, entretanto o sinal em T1 sem contraste e T2 com saturação de gordura pode ajudar a depender do tamanho da lesão ou a MMG e a US podem ser o exame que feche o diagnóstico. Outro exemplo é a necrose gordurosa que na RM pode apresentar morfologia e curva cinética suspeita, mas o sinal em T1 sem contraste e T2 com saturação de gordura associado as imagens de MMG e US, ajudam na classificação benigna (Vinnicombe 2016).

A 5a edição do BI-RADS® identifica que as lesões classificadas como BI-RADS® 4 na RM devem incluir: realce não nodular suspeito agrupado, linear ou segmentar, nódulos irregulares, heterogêneos ou com realce periférico, focos com morfologia e curva cinética suspeitas e novo foco com qualquer característica suspeita. Essas lesões podem ser avaliadas pelo US através de um estudo direcionado (“second-look”) para confirmar a presença da lesão e prosseguir investigação por tal método, por ser mais disponível e tolerável pela paciente, sendo recomendado seguimento em 6 meses nos casos de resultado negativo para malignidade para se assegurar que a amostragem da lesão foi apropriada.

A RM é um método muito sensível e para aumentar a sua especificidade e melhorar seus resultados preditivos positivos acreditamos que a estratificação do BI-RADS® 4 pode ser útil na avaliação complementar das lesões mamárias, fornecendo maior subsídio para a escolha adequada para cada caso. No entanto, há uma carência de estudos mais específicos para avaliar esse critério.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

- Avaliar a taxa de malignidade e características de imagem das lesões mamárias classificadas na categoria BI-RADS® 4 pela RM, a fim de criar um modelo para subcategorizar estas lesões nas categorias 4A, 4B e 4C, de acordo com o risco de malignidade pelos critérios do Léxico BI-RADS®.

### **2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

- Avaliar o valor preditivo positivo das características de imagem das lesões mamárias classificadas na categoria BI-RADS® 4 pela RM.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo observacional, unicêntrico, desenvolvido no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center.

#### **3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Pacientes submetidos a RM das mamas no departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center, no período de setembro de 2016 a setembro de 2017.

#### **3.3 ASPECTOS ÉTICOS**

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente em 08/08/2017 (n. 2403/17), com dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

#### **3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Pacientes submetidas a RM das Mamas, que apresentaram lesões classificadas na categoria BI-RADS® 4.

#### **3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Pacientes sem confirmação histológica da lesão ou que não realizaram acompanhamento no A.C.Camargo Cancer Center.
- Lesões consideradas como linfonodos.

### 3.6 METODOLOGIA

Foram incluídos no estudo pacientes atendidos no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center para realização de RM das Mamas no período de setembro de 2016 a setembro de 2017.

Foi preenchida ficha de coleta de dados padrão (Apêndice 1) para todos os pacientes incluídos no estudo. Foram obtidos os dados presentes no prontuário eletrônico sobre características demográficas, história pessoal e familiar de câncer de mama e os achados dos exames convencionais e da RM. Dados referentes ao exame físico, como características do tumor e achados da axila, foram obtidos através dos registros da consulta no departamento de origem disponíveis no prontuário eletrônico.

Para obtenção dos dados referentes aos exames de US e MMG foram consideradas as informações dos laudos médicos prévios, disponíveis no prontuário eletrônico (quando realizados em outro serviço) ou no sistema de informações de radiologia (RIS) utilizado no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center. Foram analisadas informações referentes à morfologia da lesão nos exames convencionais, localização e tamanho.

Os exames de RM de mamas foram avaliados por dois radiologistas dedicados em imagem da mama (LG e CSG com experiência de 11 e 10 anos em imaginologia mamária, respectivamente), da mesma instituição e com rotinas de trabalho semelhantes. Cada radiologista revisou independentemente as lesões selecionadas com BI-RADS® 4, sem o relatório original, dados clínicos, imagens de estudos anteriores e resultados patológicos, com o objetivo de reduzir a influência dos achados avaliados. Conforme critérios estabelecidos pelo *Breast Imaging Reporting and Data System MRI* (BI-RADS®) fizeram a mesma análise para cada lesão quanto a composição da mama (predominantemente adiposa, tecido fibroglandular esparso, heterogeneamente densa, e extremamente densa), padrão de realce de fundo do parênquima mamário (mínimo, leve, moderado e acentuado), tipo de realce (nódulo e realce não nodular) e curva cinética (persistente, platô e washout). Para lesões nodulares, definidas como lesões que ocupam espaço, maiores ou iguais a 5 mm, foram avaliadas quanto a forma (redondo, oval e irregular), a margem (circunscrita, irregular e espiculada) e realce (homogêneo, heterogêneo, periférico e traves internas não captantes) foram descritos. Para as lesões não nodulares, caracterizadas por definição como aquelas que não ocupam espaço definido e tampouco apresentam características típicas de massa, foram

avaliadas quanto a distribuição (focal, linear ou ductal, regional, segmentar e múltiplas áreas) e padrão de realce interno (homogêneo, heterogêneo, “clumped” e “clustered rings”) foram relatados.

A subclassificação “subjativa” da categoria 4 em 4A, 4B e 4C foi realizada pelos avaliadores como uma tentativa para estratificar o risco das lesões. Consideramos como padrão-ouro os resultados histológicos de biópsias percutâneas ou cirúrgicas das lesões, com resultado compatível com aspecto de imagem, ou para aquelas pacientes sem biópsia, o acompanhamento clínico e por imagem por pelo menos 2 anos foi realizado para demonstrar estabilidade do achado.

### 3.7 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

As imagens da RM são adquiridas com paciente em decúbito ventral em aparelho de 1,5T (Signa HDxt, GE ou Ingenia, Philips) usando bobina dedicada para mama. As imagens realizadas antes e após a utilização de meio de contraste endovenoso, iniciando-se com um “scout view” que permite localizar a distribuição espacial do tecido mamário e a partir do qual são planejadas as demais seqüências. São realizadas as seguintes seqüências:

- a. pré-contraste, gradiente-eco em T1, tridimensional (3D), no plano axial, com parâmetros 4.3/1.4; flip angle, 12°; field of view, 320 × 320; matriz, 307 × 512; signal average, 1; cortes de 2,5 mm de espessura;
- b. pré-contraste, T2/STIR (TR/TE, 4,500/97; matriz, 384 × 512), no plano sagital, de ambas as mamas, com cortes de 4 mm de espessura;
- c. pré-contraste, seqüência em difusão, ASSET echo-planar imaging (EPI) no plano axial, (4,000/94; matriz, 192 × 192; signal average, 3; espessura de corte, 3 mm; distance factor, 20%). A sensibilização dos gradientes de difusão é aplicada em duas direções ortogonais com os valores de b 0 e 750 s/mm<sup>2</sup> difusão.
- d. Exame dinâmico: cinco seqüências em gradiente-eco em T1, 3D, no plano axial, com supressão de gordura sem intervalo de tempo entre elas. O contraste utilizado é o Gadolínio (gadopentato dimeglumine; Gd-DTPA), na dose de 0,1 ml/kg de peso (Gadovist) ou 0,20 ml/kg (Dotaren), seguido de injeção “em bolo” de 20 ml de solução salina. A primeira imagem é obtida antes da injeção do contraste, a segunda após 20 segundos da injeção do contraste, e as demais em seqüência nos minutos seguintes. A

partir das imagens dinâmicas são obtidas imagens pós-processamento realizadas após o fim do exame, subtraindo-se a imagem antes do contraste das imagens após o contraste para aumentar a visualização das estruturas que realçam, entre as quais as áreas de realce a serem analisadas;

- e. pós contraste, gradiente-eco em T1, 3D, no plano sagital, de ambas as mamas, com alta resolução espacial, cortes de 1 mm de espessura e saturação de gordura.

### **3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados através do software REDCap e utilizados para análise estatística utilizando o programa SPSS versão 20.0. A análise descritiva das variáveis categóricas foi realizada com base no cálculo das frequências simples e relativas. As variáveis numéricas foram descritas como média, desvio-padrão (DP), mínimo e máximo. Para avaliação do tamanho do tumor principal, foi considerada a medida do maior eixo avaliado pela RM.

Foi analisada a concordância interobservador calculada usando análise Kappa. Os valores de K entre 0,01-0,20 foi considerado pouca concordância, 0,21- 0,40 concordância justa, 0,41-0,60 concordância moderada, 0,61-0,80 concordância substancial e 0,81-0,99 concordância quase perfeita (Machida et al. 2015).

Apenas os resultados do avaliador 1 foram considerados para correlação entre os achados da RM e resultados histológicos. Para análise estatística foi utilizado o teste t de *Student* (ou não paramétrico de Mann-Whitney, conforme indicação) para comparação de variáveis escalares entre dois grupos. Em caso de três ou mais grupos foi utilizado o teste de Análise de Variância (ANOVA) ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para estudo das variáveis categóricas foram utilizadas tabelas 2 x 2 e 2 x 3, com avaliação da significância estatística pelo Teste do qui-quadrado de Pearson com correção de Yates ou Teste Exato de Fisher, quando indicado. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados que tiverem probabilidade de erro tipo I menor ou igual a 5% ( $p \leq 0,05$ ).

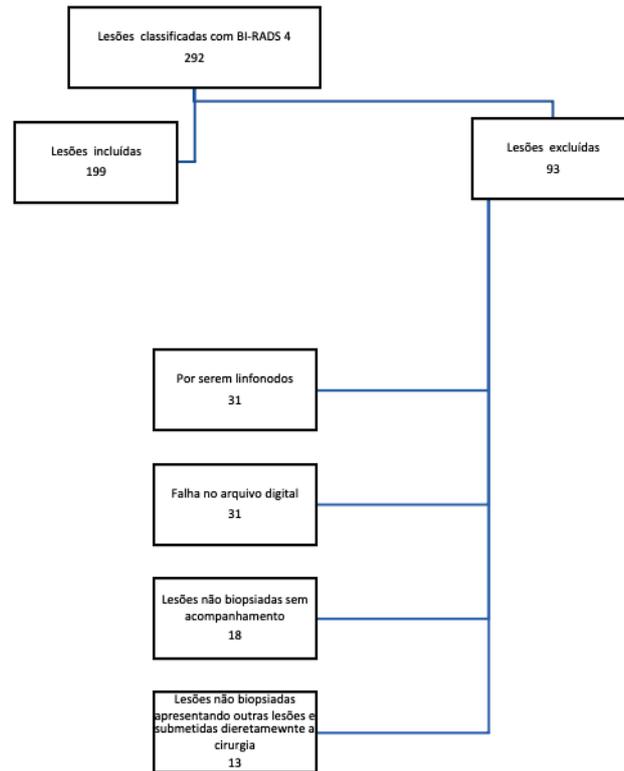
Para análise multivariada, foi realizada regressão logística binária, utilizando o resultado (benigno vs. maligno) como variável dependente. No modelo de regressão, foram incluídas como variáveis preditoras aquelas com  $p < 0,10$  na análise univariada. Foi calculado o odds ratio (OR) de todas as variáveis e foram considerados estatisticamente significativos os

resultados com  $p < 0,05$ . Os resultados do modelo final da regressão foram utilizados para elaboração de um fluxograma para subclassificação “objetiva” das lesões em BI-RADS® 4A, 4B e 4C, de acordo com a probabilidade de malignidade dos achados mais significativos.

## **4 RESULTADOS**

### **4.1 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA**

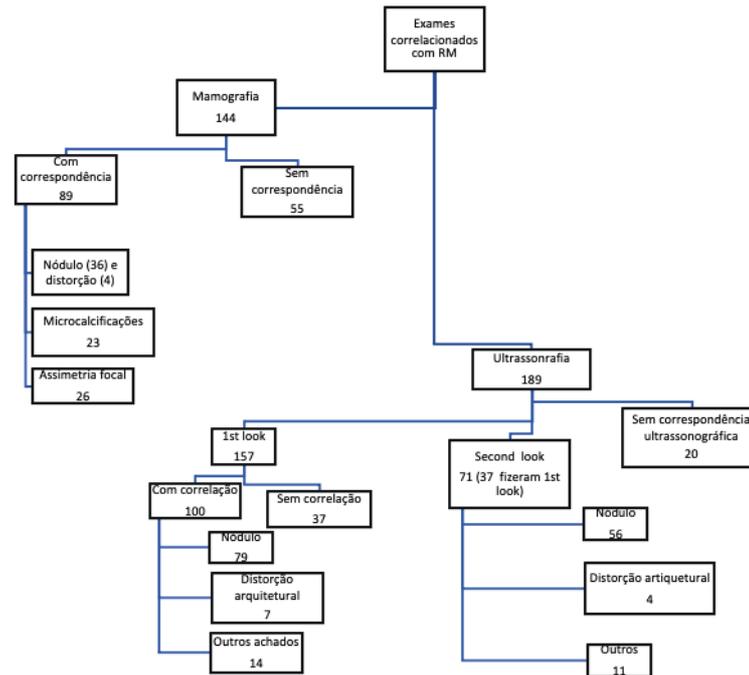
No período de 09/2016 e 09/2017 foram realizados 2700 exames de ressonância magnética das mamas. Inicialmente foram selecionadas 292 lesões classificadas com BI-RADS® 4. Dentre as 292 lesões foram excluídas 93 por tratar-se de linfonodos, lesões não biopsiadas ou sem seguimento na instituição, achados adicionais na mama com diagnóstico estabelecido para malignidade e submetidas a mastectomia sem investigação adicional, e exames com falha no arquivo digital (Figura 1).



**Figura 1** - Fluxograma de coleta de dados.

Foram então incluídas no estudo 166 pacientes (165 do sexo feminino e 1 do sexo masculino) com 199 lesões classificadas com BI-RADS® 4, dos quais 135 pacientes (67,8%) apresentaram uma lesão, 29 pacientes (14,6%) apresentaram duas lesões e 2 pacientes (1,00%) apresentando três lesões. A média de idade foi 49,8 anos (desvio padrão 11,9), variando de 26 a 82 anos (média, 49,8 anos e mediana 48 anos). 41 (27,1%) apresentaram histórico familiar positivo para câncer de mama, 26 (13,1%) apresentaram histórico pessoal prévio de câncer de mama e 52 (26,1%) apresentaram câncer de mama atual (sem tratamento), sendo 32 (61,5%) o tipo histológico mais frequente o carcinoma ductal invasivo tipo não especial (NST).

Os exames de mamografia e ultrassonografia realizados foram avaliados em conjunto com a RM144 pacientes realizaram a mamografia, com e sem correspondência com o achado da ressonância magnética, e 157 pacientes realizaram a ultrassonografia, apresentando ou não correlação entre os achados. Nove pacientes não realizaram nenhum exame para correlacionar o achado da RM, porém nos exames de controle houve estabilidade ou não foi mais caracterizado o achado (Figura 2).



**Figura 2** - Fluxograma dos exames realizados.

A mama direita apresentou o maior número de lesões, representada por 109 lesões (54,8%) e na mama esquerda 90 lesões (45,2%), sendo o quadrante supero lateral o mais acometido (39,2%), seguido pelos quadrantes supero medial (17,1%) e ífero lateral (20,1%), quadrante ífero medial (12,1%) e região central (11,6%).

#### 4.2 ACHADOS NA RM E VARIABILIDADE INTEROBSERVADOR

Os descritores da RM foram avaliados e a variabilidade interobservador foi calculada pela análise Kappa Tabela 3.

**Tabela 3** Achados da ressonância de mamas e variabilidade interobservador

Achados da RM	Avaliador 1 n (%)	Avaliador 2 n (%)	k
Composição da mama			
Predominantemente ou Parcialmente lipossustituída	58	54	0,727
Heterogeneamente ou extremamente densa	141	145	
Realce de fundo do tecido mamário			
Mínimo/Leve	142	157	0,693
Moderado/Acentuado	57	42	
Tipo de realce			
Realces nodulares	131	141	0,861
Realces <u>não nodulares</u>	68	58	
Forma			0,423
Oval	68 (51,9%)	105 (74,4%)	
Redonda	28 (21,3%)	22 (15,6%)	
Irregular	35 (26,7%)	14 (9,9%)	
Margens			
Circunscrita	61	73	0,632
Não circunscrita	70	68	
Realce interno			0,420
Homogêneo	35 (26,7%)	38 (26,9%)	
Heterogêneo	88 (61,2%)	86 (61,0%)	
Periférico	5 (3,8%)	13 (0,7%)	
Traves internas não captantes	3 (2,3%)	3 (2,1%)	
Tipo de captação			0,517
Ascendente	58 (44,2%)	44 (31,2%)	
Platô	57 (43,5%)	76 (53,9%)	
Washout	16 (12,2%)	21 (14,9%)	
Realce não nodular	68	58	
Distribuição			0,606
Focal	29 (42,6%)	22 (37,9%)	
Linear ou ductal	13 (19,1%)	15 (25,8%)	
Regional	4 (5,9%)	5 (8,6%)	
Segmentar	21 (14,9%)	15 (25,8%)	
Múltiplas áreas	1 (1,4%)	1 (1,7%)	
Realce interno			0,613
Homogêneo	24 (35,3%)	12 (20,7%)	
Heterogêneo	38 (55,9%)	35 (60,3%)	
Clumped	5 (7,3%)	8 (13,8%)	
“Clustered rings”	1 (1,5%)	2 (3,4%)	
Tamanho			0,859
≤10 mm	96	100	
>10 mm	103	99	

Os achados descrevem concordância boa ou ótima na maioria dos descritores. Após análise de todos os descritores os avaliadores reclassificaram os realces pelos critérios do BI-RADS® em 4A, 4B, 4C (Tabela 4). Os resultados evidenciaram 78,4 % de concordância entre os avaliadores. Foram considerados realces concordantes quando entre eles a classificação foi dada como BI-RADS® 4A (n=64) ou nomeadas como BI-RADS® 4B, 4C (n=92).

**Tabela 4** Classificação subjetiva do BI-RADS® pelos avaliadores.

Avaliador 1	Avaliador 2			Total
	4A	4B	4C	
4A	64	14	7	85
4B	15	30	8	53
4C	7	14	40	61
Total	86	58	65	199

k = 0,500

### 4.3 RESULTADOS HISTOLÓGICOS

Das 199 lesões apresentadas, 14 (7,5%) não foram biopsiadas, porém apresentaram estabilidade por pelo menos 2 anos ou não se confirmaram em exames subsequentes, inferindo benignidade. Foram avaliadas por biópsia 185 lesões. Os resultados histopatológicos foram obtidos através da realização de biópsias, sendo que em 98 lesões (53,0%) foram realizadas biópsia percutânea com agulha grossa, 14 lesões (7,5%) foram realizadas biópsias à vácuo (mamotomia), 53 lesões (28,6%) foram realizadas ressecção segmentar/quadrantectomia, 18 lesões (9,7%) foram para mastectomia e 2 lesões (1,1%) foram realizadas punção aspirativa com agulha fina. O resultado das biópsias resultou em 140 (75,6%) lesões benignas e 45 (24,3%) lesões malignas Tabela 5.

**Tabela 5** Diagnóstico histológico das lesões mamárias benignas e malignas.

Diagnóstico histológico	n	%
<b>Lesões benignas **</b>	140	
Fibroadenoma	27	19,3
Fibrose estromal	23	16,4
Papiloma	22	15,7
Achados benignos*	68	48,6
<b>Lesões malignas</b>	45	
NST	18	40,0
CDIS	14	10,0
CLI	6	4,2
Carcinoma papilífero	3	2,1
Carcinoma tubular	1	0,7
Carcinoma adenoide cístico	1	0,7
Tumor filodes maligno	1	0,7
Linfoma não-Hodgkin	1	0,7

\*Achados benignos: outras lesões benignas (n=45), cicatriz radiada (n=3), adenoma tubular (n=2), PASH(n=9), HDA (n=5), HLA (n=1), lesão esclerosante complexa (n=1), neoplasia lobular (n=1); \*\* 14 lesões não foram biopsiadas.

Dos 27 fibroadenomas, todos apresentaram-se como realces nodulares variando de 5 mm a 36 mm, 20 foram submetidos a core biopsia, um a punção aspirativa por agulha fina e 6 a ressecção segmentar. Das pacientes submetidas a cirurgia, houve concordância na classificação BI-RADS® entre os avaliadores, um com classificação com maior suspeita de malignidade e diagnóstico de fibroadenoma com hiperplasia ductal usual, metaplasia apócrina e cistos associados. As demais 5 lesões foram classificadas com baixa probabilidade de malignidade, sendo indicada cirurgia em uma paciente por queixa clínica (dor e desconforto relacionado ao nódulo), outra por biópsia com fragmento e diagnóstico de lesão bifásica podendo corresponder a filoides benigno, duas outras por nódulo em crescimento com biópsia prévia de fibroadenoma, a outra por síndrome de Li-Fraumeni com nódulo cuja biópsia com fragmento e diagnóstico de fibroadenoma celular ou tumor filoides.

Das 3 cicatrizes radiadas, a apresentação de imagem foi como realce não nodular, variando de 31 a 95 mm, todas com concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com suspeita intermediária e alta de malignidade. Em dois casos foi realizada biópsia por

fragmento, com estabilidade da lesão residual por mais de dois anos e uma com ressecção segmentar por incompatibilidade anatomoradiológica na biópsia por fragmento.

As 2 lesões de adenoma tubular apresentaram-se como nódulos de 5 e 7 mm, com concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com baixa e alta suspeita de malignidade, sendo realizado biópsia por fragmento e mamotomia, respectivamente.

A lesão esclerosante complexa foi resultado de produto de adenomastectomia esquerda, representada por nódulo irregular de 8 mm com concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com alta e média suspeita de malignidade, em paciente com diagnóstico de neoplasia maligna à direita.

A neoplasia lobular representada por nódulo irregular de 11 mm foi resultado de produto de ressecção segmentar por incompatibilidade anatomoradiológica por biópsia de fragmento e história familiar materna de câncer de mama bilateral, havendo concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com alta suspeita de malignidade.

A hiperplasia lobular atípica (HLA) foi confirmada no produto de mastectomia por neoplasia maligna em quadrante da mama e representada por realce não massa de 12 mm com concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com média suspeita de malignidade. Das 5 hiperplasias ductais atípicas (HDA), uma representada por realce não nodular de 62 mm diagnosticada por mamotomia e sem ressecção cirúrgica por falta de condições clínicas e físicas da paciente, havendo concordância na descrição do tipo de lesão não massa, porém com discordância na classificação provavelmente pelo padrão de captação de realce, sendo classificado como média suspeita de malignidade e baixa suspeita de malignidade pelos avaliadores. Os exames de controle até o ano de 2020 evidenciaram estabilidade na lesão residual. As demais lesões foram submetidas a ressecção segmentar sendo representados por 3 nódulos irregulares e 1 realce não nodular, havendo concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com média e alta suspeita de malignidade e somente uma discordância sendo classificado com média suspeita de malignidade e baixa suspeita de malignidade, devido as pequenas dimensões da lesão (3 mm).

As demais lesões benignas mostraram uma grande variedade de patologia, dificultando análise mais minuciosa. Pode-se constatar que houve concordância na classificação BI-RADS® em 30 lesões (69,7%).

Os carcinomas papilíferos apresentaram-se como realces nodulares de 5 mm, 9 mm e 8 mm e concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com média e alta suspeita

de malignidade para a lesão menor e alta suspeita para malignidade para as duas lesões maiores.

O carcinoma tubular também se apresentou como realce nodular de 17 mm e concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com alta suspeita de malignidade.

O carcinoma adenoide cístico teve apresentação nodular de 14 mm e concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com alta e média suspeita de malignidade.

O tumor filóide maligno teve apresentação nodular de 150 mm e concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com alta suspeita de malignidade.

O linfoma não-Hodgkin, imunofenótipo B, folicular apresentou-se como nódulo de 7 mm, sendo considerado irregular com média suspeita de malignidade para um dos avaliadores e circunscrito com baixa probabilidade de malignidade para outro avaliador. Essa discordância pode estar relacionada às pequenas dimensões da lesão.

Cinco carcinomas lobulares invasivos (CLI) apresentaram-se como realces nodulares variando de 8 mm a 14 mm e concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com média e alta suspeita de malignidade em 4 delas. A não concordante mediu menor que 10 mm sendo considerado como irregular, realce heterogêneo e washout por um avaliador e circunscrito com traves internas e platô pelo outro avaliador, possivelmente devido as dimensões. Somente uma lesão apresentou-se como lesão não nodular de 78 mm com concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com alta suspeita de malignidade.

Dos 14 carcinomas ductais in situ (CDIS), 11 apresentaram-se como lesão não nodular, variando de 15 mm a 69 mm e 3 como nódulos, variando de 4 mm a 9 mm. Das lesões não nodulares nove foram concordantes entre os avaliadores quanto a descrição das lesões e classificação BI-RADS® em média, alta suspeita para malignidade, uma discordou quanto da descrição sendo considerado como segmentar por um avaliador e linear por outro, mas não impactou na classificação final em alta suspeita para malignidade e uma lesão foi não concordante, medindo maior que 20 mm, sendo classificada com média suspeita para malignidade e baixa suspeita para malignidade, provavelmente devido ao comportamento cinético. Dos nódulos, duas lesões obtiveram concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores em alta e média suspeita de malignidade. A lesão não concordante mediu 6 mm sendo classificada como alta suspeita de malignidade por um avaliador e baixa suspeita de malignidade por outro. Essa discordância pode ter sido devido a constituição mamária

extremamente densa associado a padrão de realce moderado. Essas variáveis foram concordantes para ambos os avaliadores.

Dois carcinomas invasivos não especiais (NST) apresentaram-se como realce não nodular sendo um realce linear homogêneo de 8 mm com concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com baixa suspeita de malignidade e o outro realce não nodular focal apresentou concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores em alta suspeita para malignidade. Uma das lesões foi classificada como realce não nodular focal de 3 mm por um avaliador e nodular por outro, porém com concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores com alta e média suspeita de malignidade. As demais 14 lesões com configuração nodular apesar de apresentar diferenças nos descritivos, tiveram concordância na classificação BI-RADS® pelos avaliadores em média, alta e baixa suspeita para malignidade.

No grupo de pacientes com câncer de mama em estadiamento que apresentaram outras lesões suspeitas na RM (n=52), foi observado resultado benigno em 80,6% (n=42), dos quais 23 foram classificados como baixa suspeita de malignidade (BI-RADS® 4A) e 19 lesões como média e alta suspeita de malignidade (BI-RADS® 4B e 4C). Foi observado resultado maligno em 19,4% (n=10), todos classificados como realces com média e alta suspeita de malignidade (BI-RADS® 4B e 4C). Para os resultados benignos, os realces classificados em média e alta suspeita de malignidade apresentaram achados anatomopatológicos que justificam essa classificação BI-RADS®, tais como: lesão esclerosante complexa, alterações de células colunas com atipia, cicatriz radiada, fibrose estromal, papiloma com hiperplasia ductal atípica, PASH, hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobular atípica, adenose esclerosante e fibroadenoma. Para os resultados malignos, 60% foram encontrados na mama contralateral e 40% na mesma mama da lesão index. O mesmo tipo histológico da lesão index foi encontrado em 50% compatível com NST e a outra metade apresentou lesão index com diagnóstico de CDIS (n=2), NST (n=2) e doença de Paget (n=1) e a outra lesão compatível com carcinoma papilífero (n=2) ou CDIS (n=3).

#### **4.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE ACHADOS DA RM E RESULTADOS HISTOLÓGICOS**

Na análise univariada entre os descritores do BI-RADS® e o resultado histológico, as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com maior risco de malignidade foram: composição da mama, realce de fundo do parênquima, morfologia,

margens e curva cinética (fases inicial e tardia) das lesões nodulares (Tabela 6). Na análise multivariada, para os realces nodulares apenas o realce de fundo do parênquima, as margens e a curva cinética (fase inicial) confirmaram significância estatística, e para os realces não nodulares, somente a distribuição mostrou-se estar relacionada com aumento do risco para malignidade, no entanto, sem significância estatística (Tabela 7).

**Tabela 6** Distribuição dos descritores do BI-RADS® de lesões benignas e malignas com análise estatística univariada.

Variável	Categoria	RESULTADO		valor p*
		Benigno (n=154)	Maligno (n=45)	
Composição da mama	Predominantemente lipossubstituída ou parcialmente lipossubstituída com tecido fibroglandular esparso	39 (25,3%)	19 (42,2%)	0,045
	Densas, com aspecto heterogêneo do tecido fibroglandular ou extremamente densas	115 (74,7%)	26 (57,8%)	
Padrão de realce da mama	Mínimo ou Leve	104 (67,5%)	38 (84,4%)	0,043
	Moderado ou Acentuado	50 (32,5%)	7 (15,6%)	
Tipo de lesão	Nódulo	104 (67,5%)	27 (60%)	0,448
	Relace não nodular	50 (32,5%)	18 (40%)	
SE NODULO Morfologia	Oval ou Redondo	84 (80,8%)	12 (44,4%)	<0,0001
	Irregular	20 (19,2%)	15 (55,6%)	
Margens	Circunscritas	58 (55,8%)	3 (11,1%)	<0,0001
	Irregulares ou Espiculadas	46 (44,2%)	24 (88,9%)	
Padrão de Realce	Homogêneo ou Traves internas não captantes	32 (30,8%)	6 (22,2%)	0,526
	Heterogêneo ou Periférico	72 (69,2%)	21 (77,8%)	
Curva – Fase Inicial	Lenta ou Moderada	111 (84,1%)	12 (34,3%)	<0,0001
	Rápida	21 (15,9%)	23 (65,7%)	
Curva – Fase tardia	Progressivo	68 (51,5%)	3 (8,6%)	<0,0001
	Plateau	56 (42,4%)	23 (65,7%)	
	Washout	8 (6,1%)	9 (25,7%)	
Distribuição	Focal ou Regional ou Múltiplas regiões	28 (56%)	6 (33,3%)	0,169
	Linear ou Segmentar	22 (44%)	12 (66,7%)	
Padrão de realce	Homogêneo	18 (36%)	6 (33,3%)	0,999
	Heterogêneo ou Clumped ou Clustered rings	32 (64%)	12 (66,7%)	
Achados adicionais	Não	142 (92,2%)	40 (88,9%)	0,544
	Sim	12 (7,8%)	5 (11,1%)	
Tamanho (maior eixo)	Média (DP)	17,91 (18,48)	24,09 (29,04)	0,183‡
	Mediana (Min-Max)	10,5 (3-123)	12 (3-150)	

\*Teste de qui-quadrado com correção de continuidade; ‡Teste T de Student para amostras independentes.

**Tabela 7** Resultados da análise multivariada para cálculo do risco de malignidade das variáveis mais significativas identificadas no modelo final de regressão logística.

Variável	Categorias	OR	IC 95%		p
			Inferior	Superior	
Padrão de realce da mama	Moderado ou Acentuado	0,206	0,054	0,790	0,021
Realces nodulares: margens	Irregulares ou Espiculadas	7,457	1,876	29,632	0,004
Realces nodulares: padrão cinético	Fase inicial – rápida	12,06	3,982	36,573	<0,0001
Realce não nodular: distribuição	Linear ou Segmentar	2,545	0,824	7,863	0,104

#### 4.5 AVALIAÇÃO SUBJETIVA PARA SUBCATEGORIZAÇÃO DA CATEGORIA BIRADS 4

Na avaliação subjetiva (Tabela 8), 85 lesões foram classificadas como BI-RADS® 4A, sendo 65 realces nodulares e 25 realces não nodulares, confirmando benignidade para 71 com biópsia e para 13 sem biópsia, porém com estabilidade no seguimento. Somente uma lesão (1,2%) resultou em malignidade, correspondendo a um achado de realce não nodular, linear homogêneo de 8 mm, compatível com NST.

53 lesões foram classificadas como BI-RADS® 4B com confirmação benigna em 86,8% (n=46), sendo 30 realces nodulares e 16 realces não nodulares e maligna em 13,2% (n=7), sendo 4 realces nodulares e 3 realces não nodulares.

Das 61 lesões classificadas como BI-RADS® 4C, foi confirmada malignidade em 60,7% (n=37), sendo 23 realces nodulares e 14 realces não nodulares e a maioria carcinoma ductal invasivo (n=15) e 39,3% resultados benignos, sendo 14 realces nodulares e 10 realces não nodulares e a maioria papiloma (n=7). Para as 24 lesões com resultados anatomopatológicos benignos foram compatíveis com alteração de células colunares com atipia, adenoma tubular, neoplasia lobular, papiloma com atipia, lesão esclerosante complexa e cicatriz radiada (n=2), o que justifica o comportamento mais suspeito pela RM de mama. As demais histologias resultaram em fibrose estromal (n=4), fibroadenoma, e outras sete lesões benignas, apontando o comportamento heterogêneo das lesões mamárias.

**Tabela 8** Classificação subjetiva BI-RADS® e resultado histológico

Classificação subjetiva BI-RADS®	Benigno	Maligno	Total
4 A	84	1 (1,2%)	85
4 B	46	7 (13,2%)	53
4 C	24	37 (60,7%)	61
Total	154	45	199

#### **4.6 MODELO PARA PREDIÇÃO DE MALIGNIDADE E SUBCATEGORIZAÇÃO DA CATEGORIA BIRADS 4 (AVALIAÇÃO OBJETIVA)**

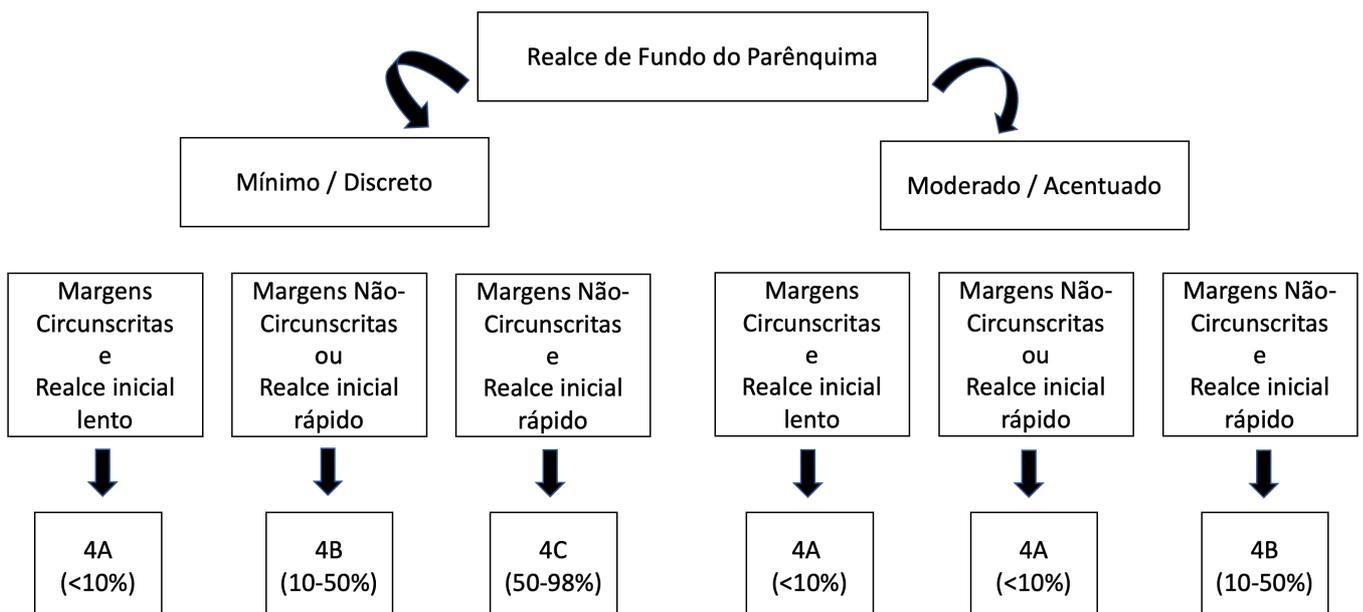
O valor preditivo positivo para malignidade das lesões nodulares foi também avaliado de acordo com as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa na análise variada supracitada, incluindo o realce de fundo do parênquima, margens e padrão de captação (fase inicial) da lesão nodular (Tabela 9). Baseado nestes valores, foi elaborada uma proposta de algoritmo para subcategorização objetiva das lesões nas subcategorias 4A, 4B e 4C (Tabela 10). Não foi possível realizar esta avaliação para as lesões não-nodulares por nenhuma das variáveis avaliadas ter demonstrado associação estatisticamente significativa com malignidade na amostra avaliada.

Os resultados da classificação objetiva foram comparados com a classificação subjetiva para as lesões nodulares (Tabela 11). A Tabela 12 resume os valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, acurácia para a classificação BI-RADS® subjetiva e objetiva para lesões nodulares.

**Tabela 9** - Probabilidade de malignidade das lesões nodulares de acordo com as características significativas na análise multivariada.

n	Padrão de realce da mama	Margens	Curva - Fase Inicial	Probabilidade de ser maligno	IC(95%)	
					Inferior	Superior
29	Mínimo ou Leve	Circunscritas	Lenta ou Moderada	3,35%	0,90%	12,20%
5	Mínimo ou Leve	Circunscritas	Rápida	29,50%	9,50%	62,50%
30	Mínimo ou Leve	Irregulares ou Espiculadas	Lenta ou Moderada	20,55%	10,30%	36,80%
19	Mínimo ou Leve	Irregulares ou Espiculadas	Rápida	75,73%	55,40%	88,70%
22	Moderado ou Acentuado	Circunscritas	Lenta ou Moderada	0,71%	0,10%	4,30%
5	Moderado ou Acentuado	Circunscritas	Rápida	7,94%	1,70%	30,60%
14	Moderado ou Acentuado	Irregulares ou Espiculadas	Lenta ou Moderada	5,06%	1,30%	18,00%
7	Moderado ou Acentuado	Irregulares ou Espiculadas	Rápida	39,13%	15,80%	68,80%

**Tabela 10** - Algoritmo proposto para classificação objetiva das lesões em BIRADS 4A, 4B e 4C.



**Tabela 11** - Desempenho da avaliação subjetiva e objetiva do BI-RADS® e correlação histológica em 131 realces nodulares.

BI-RADS® para realce nodular	Benigno	Maligno	Total
Classificação subjetiva			
4 A	60 (100%)	0 (0,0%)	60
4 B	30 (88,2)	4(11,8%)	34
4 C	14 (37,8)	23 (62,2%)	37
Classificação objetiva			
4 A	67 (95,7%)	3 (4,3%)	70
4 B	33 (78,6%)	9 (21,4%)	42
4 C	4 (21,1%)	15 (78,9%)	19

**Tabela 12** - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia

	Sensibilidade (95%CI)	Especificidade (95%CI)	VPP (95%C)	VPN (95%CI)	Acurácia (95%CI)
Classificação subjetiva	100% (87,2% a 100%)	57,7% (47,6% a 67,3%)	38,9% (32,9% a 43,4%)	100%	66,4% (57,6% a 74,4%)
Classificação objetiva	88,9% (70,8% a 97,6%)	64,4% (54,4% a 73,6%)	39,3% (32,6% a 46,4%)	95,7% (70,8% a 97,6%)	69,5% (60,8% a 77,2%)

## 5 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram uma probabilidade de malignidade de 24,3% das lesões classificadas como BIRADS 4 na nossa amostra. Houve boa concordância entre os observadores para a maioria das variáveis analisadas e os descritores que apresentaram maior associação com risco de malignidade na nossa amostra foram realce de fundo do parênquima, margens e a curva cinética (fase inicial) para as lesões nodulares. A subclassificação destas lesões nas subcategorias 4A, 4B e 4C permitiu uma melhor estratificação do risco de malignidade, seja utilizando avaliação subjetiva como avaliação objetiva baseada no valor preditivo positivo dos diferentes descritores utilizados.

### 5.1 CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR E VALOR PREDITIVO POSITIVO DOS DIFERENTES DESCRITORES DO LÉXICO BIRADS

O léxico do BI-RADS® tem como objetivo uniformizar e padronizar os laudos da imagem da mama. O Atlas BI-RADS® fornece inúmeros exemplos dos descritores, porém há variação na análise e concordância entre aqueles que laudam (Grimm et al. 2015). Quando avaliamos a concordância interobservador quanto ao realce de fundo, nossos resultados foram similares aos da literatura, pois acredita-se que seja necessário maior curva de aprendizado para esse novo descritor (Grimm et al. 2015). Para a distinção de realce nodular e não nodular nossa concordância foi excelente ( $k=0,861$ ) semelhante ao trabalho de Lunkiewicz et al. (2020) ( $K=0,810$ ).

A frequência de malignidade encontrada foi de 22,6% ( $n=45/199$ ), sendo 20,6% ( $n=27/131$ ) realces nodulares e 26,5% ( $n=18/68$ ) realces não nodulares. Esse achado de malignidade foi semelhante ao encontrado em trabalhos previamente publicados, que variaram em 22-55% (Lieberman et al. 2006). Os nossos resultados mais encontrados foram NST ( $n=37,8\%$ ) e CDIS ( $n=31,1\%$ ), estando de acordo com os encontrados na literatura.

Dos realces nodulares malignos, a maioria mediu menos que 10 mm, representado por 62,9% ( $n=17/27$ ). Apesar das pequenas dimensões, o que poderia dificultar a avaliação da morfologia interferindo diretamente na classificação BI-RADS®, nossa avaliação foi satisfatória, podendo ser justificada por ser centro de referência. Por outro lado, para os

realces não nodulares malignos, 89% (n=16/18) mediu mais que 10 mm e o tipo histológico mais frequente encontrado foi CDIS, representado por 61% (n=11/18), mais relacionado com realce linear (n=4/6) e segmentar (n=5/6). Esses dados estão de acordo com os apresentados por Liberman et al. (2006) entretanto eles não classificaram o tipo de lesão, somente correlacionaram o tamanho e o resultado histológico, concluindo que quanto maior o tamanho da lesão maior a chance de ser maligna, especialmente para as mulheres na pós menopausa e em estadiamento.

Os valores de VPP encontrados na literatura para a categoria 4 variam entre 19% a 30% (Mahoney et al. 2012; Fujiwara et al. 2018; Honda et al. 2021). E, para de Almeida et al. (2016) que avaliaram a prevalência de malignidade das lesões BI-RADS® 4 foi encontrado positividade em 43.8% (n= 53/121). Para os nossos resultados, considerando somente o BI-RADS® 4, a prevalência de malignidade foi menor do que a maioria dos trabalhos da literatura, representada por 22,6%. No entanto, se dividirmos em somente dois grupos considerando um as lesões classificadas em BI-RADS® 4A e o outro as lesões classificadas como BI-RADS® 4B e 4C nossos resultados se enquadram com a literatura, correspondendo respectivamente em 1,2% e 38,6%.

Os critérios já estabelecidos de maior risco de malignidade para os realces nodulares foram a morfologia irregular, margens espiculadas, realce periférico, curva cinética inicial precoce e tardia “washout”. Para Fujiwara et al. (2018) o realce nodular periférico foi o mais indicativo de malignidade ( $p < 0,02-0,03$ ). E, o realce descrito como traves internas não captantes foi considerado como padrão mais benigno (Honda et al. 2021). Nossa análise univariada demonstrou que os realces nodulares a composição da mama, o realce de fundo do parênquima, a morfologia, as margens e as curvas cinéticas inicial e tardia apresentaram maior associação com risco de malignidade. No entanto, na análise multivariada para esses realces, apenas o realce de fundo do parênquima, as margens e a curva cinética-fase inicial confirmaram significância estatística.

No que diz respeito aos realces não nodulares, os trabalhos relacionam os padrões mais suspeitos para malignidade o realce “clumped” (VPP varia entre 20 a 32,8%) e heterogêneo (VPP varia entre 5,1 a 25%), enquanto o homogêneo o menos suspeito (OR=0,05). A distribuição segmentar foi considerada mais suspeita em relação ao focal e o linear, sendo este último quando menor que 10 mm, independentemente do realce, o menos suspeito (Asada et al. 2018). E, quando combinado a distribuição segmentar e realce

“clustered rings” o VPP pode aumentar para 70,5%, como na análise que avaliou 858 realces não nodulares e também descritos na literatura os valores de VPP variando de 67% a 100%, (Aydin 2019). Os nossos resultados para os realces não nodulares homogêneos foram discordantes da literatura, pois encontramos cerca de 25% (n=6/24) de malignidade na amostra. Porém, a nossa classificação BI-RADS® foi concordante com a patologia maligna em 83,3% (n=5/6), pois foi levado em consideração outros padrões relacionados a maior suspeição de malignidade como: distribuição segmentar maior que 3 cm (n=2 com diagnóstico de CDIS), linear maior que 2 cm (n=2 com diagnóstico de CDIS) e foco de 3 mm (n=1 com diagnóstico de NST) e todos com comportamento cinético inicial moderado/precoce. A nossa única lesão maligna classificada como BI-RADS® 4A foi realce linear homogêneo menor que 1 cm (diagnóstico de CDIS). Esses achados foram concordantes com os dados publicados por Machida et al. (2015) que avaliaram os realces lineares e mostraram diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) quando na análise multivariada mostrou que o risco de malignidade de uma lesão com padrão linear ramificado foi de 21,6 ( $p < 0,0001$ ) e para lesões maiores que 1 cm o risco encontrado para malignidade foi de 5,8 vezes mais ( $p < 0,015$ ). Além disso, para qualquer tipo de realce linear maior que 1 cm o valor encontrado para VPP foi de 60,8% e para aquelas menores que 1 cm foi de VPP de 8,3%. E, entre o padrão linear, o diagnóstico mais frequentemente relacionado com malignidade foi também o CDIS em 15% da amostra (n=4/26).

Para Grimm et al. (2015) nenhum dos descritores de realce nodular ou não nodular individuais foi significativamente mais provável de ser maligno do que os outros. E, para Sakamoto et al. não houve associação significativa entre padrão de distribuição e histopatologia dos realces não nodulares (Farghadani et al. 2017). Nossos resultados para realces não nodulares foram semelhantes a estes. Na avaliação univariada não apresentou resultados estatisticamente significativo, porém na análise multivariada apesar de não ter sido significativo, o realce linear ou segmentar apresentou 2,5 vezes mais chances de estar relacionado com malignidade do que os demais realces ( $p = 0,104$ ).

A 5ª edição do BI-RADS® descreve que a curva platô está presente em lesões malignas e benignas e a curva washout relacionada a lesões malignas. Os nossos achados foram de acordo com os critérios do lexico sendo maior risco de malignidade relacionado a fase inicial precoce e tardia washout seguida da platô. Contudo, para Fujiwara et al. (2018), as curvas platô e persistente não apresentaram diferença significativa na análise e foram consideradas

tendo pouca correlação com malignidade. Resultados semelhantes foram apresentados por Honda et al. (2021) pois as características cinéticas não diferiram dentro da subclassificação BI-RADS® 4 e a maioria das lesões mostraram curva cinética tipo washout. Os resultados apresentados por Bluemke et al relacionaram as curvas tipo II e III como indicadores de malignidade (Aydin 2019).

## 5.2 SUBDIVISÃO DA CATEGORIA BI-RADS® 4 EM 4A, 4B E 4C

O risco de malignidade para as lesões que se enquadram na categoria BI-RADS® 4 é muito variável, de 2% a 95% e o VPP das lesões biopsiadas com base nos achados da RM varia entre 20% a 60% (Kawai et al. 2017; Smith et al. 2014; de Almeida et al. 2016). Um estudo de metaanálise que incluiu 18 artigos com 2556 lesões classificadas com BI-RADS® 4 demonstrou que o risco de malignidade pode variar para a categoria 4A de 2,5% a 18,3%, para a categoria 4B de 23,5% a 57,1% e para a categoria 4C de 58,0% a 95,2% (Li et al. 2020). Fujiwara et al. (2018) e Honda et al. (2021) avaliaram os valores da VPP para categoria 4A sendo encontrado 1,8%(n=1/55) e 27,8% (n=5/18), para categoria 4B de 11,8% (n= 9/76) e 79,2% (n=38/48) e para categoria 4C de 67,5% (n=54/80) e 98,4% (n=189/192), respectivamente.

Nossos resultados foram concordantes com a literatura evidenciando risco de malignidade para BI-RADS® 4 A de 1,2%, BI-RADS® 4B de 13,2% e BI-RADS® 4C de 60,6%. Além disso, está de acordo com a proposta de Flowers et al. (2013) em reclassificar as lesões BI-RADS® 4A em lesões de baixo risco para malignidade e realizar somente o acompanhamento clínico, reduzindo o número de biópsias e a ansiedade das pacientes. Esses resultados encorajam a utilizar a subclassificação na prática clínica, pois estão de acordo com o pré estabelecido pelos outros métodos de imagem da mama (Li et al. 2020).

Os resultados apresentados por de Almeida et al. em 2016 foram acima do esperado para a categoria BI-RADS® 4A sendo VPP de 15% e justificado pelo fato da RM ser usada como método de diagnóstico mais do que de rastreamento.

Por outro lado, outros resultados apresentados garantem boa utilidade da subclassificação dessa categoria na prática clínica. Honda et al. (2021) que analisaram 211 lesões categorias BI-RADS® 4, sendo 147 benignas e 64 malignas, encontraram malignidade para somente uma lesão da subcategoria 4A, com VPP de 1,8%. Para as demais categorias B e C os valores encontrados foram de VPP 11,8% (n=9/76) e 67,5% (n=54/80), respectivamente.

Não mostraram diferenças significativas na distribuição das características do léxico entre as subcategorias, exceto para a margem e realce interno dos realces nodulares e a distribuição do realce não nodular; margem circunscrita e septações internas escuras das lesões nodulares foram principalmente atribuídos à subcategoria 4A; ao passo que, o realce anelar as subcategorias 4B ou 4C e a distribuição segmentar de realce não nodular relacionado a subcategoria 4C (Honda et al. 2021). Resultados semelhantes apresentados por Strigel et al. que analisaram 82 lesões mamárias categorias 4, encontraram VPP para 4A, 4B e 4C de 2,5% (1/40), 27,6% (8/29) e 83,3% (5/6), respectivamente.

Outro estudo que apresentou resultados aplicáveis para subclassificação 4 foi de Chevrier et al. (2016), eles avaliaram os resultados de biópsias guiadas por ressonância magnética realizadas entre 2005 e 2011 e encontraram taxas de malignidade de 3% para BI-RADS® categoria 4A, 13% para BI-RADS® categoria 4B, 31% para a categoria BI-RADS® 4C.

Para os achados de realce nodulares e não nodulares nossa avaliação **subjetiva** mostrou VPP para as subcategorias BI-RADS® 4A, 4B e 4C semelhantes a outros trabalhos publicados, compatíveis com 1,2%, 13,2% e 60,6%, respectivamente. Esse resultado até nos permite considerar que a taxa de malignidade para a categoria 4 A está dentro da encontrada para categoria 3, podendo o achado da RM ser seguido e não necessariamente seguir com investigação diagnóstica.

Por outro lado, quando analisamos separadamente os realces nodulares e a probabilidade de malignidade de acordo com as características significativas na análise multivariada pudemos criar um algoritmo que foi compatível com os valores já conhecidos para a mamografia e ultrassonografia, sendo possível de ser utilizado independentemente da experiência de quem lauda, mostrando ser factível na prática clínica. Nossos resultados mostram que um modelo proposto pode auxiliar objetivamente as lesões da RM, especialmente para aqueles que estão iniciando na especialidade mamária. Tanto a avaliação subjetiva como a objetiva mostraram resultados semelhantes de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia.

A subclassificação da categoria 4 do BI-RADS® da RM não é atualmente utilizada devido a escassez de dados publicados e a precisão da subclassificação (Honda et al. 2021). No entanto nossos resultados apontam para melhora das expectativas dos pacientes e dos médicos em relação a conduta mediante a um resultado que indica biópsia. Além disso facilita

e respalda na correlação anátomo-radiológica que é mandatória no manejo pós procedimento intervencionista.

### **5.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Algumas limitações encontradas no nosso estudo foram análise retrospectiva em um único local, o pequeno tamanho da amostra que limitou especialmente a análise de realces não nodulares, o pequeno número de avaliadores e a perda de imagens impossibilitando avaliação de consenso. Além disso, por ser um centro oncológico cujos exames foram interpretados somente por profissionais dedicados a essa subespecialidade é necessário a validação do modelo objetivo para confirmar nossos resultados.

### **5.4 PERSPECTIVAS FUTURAS**

A benignidade dos realces BI-RADS® 4 ou 5 RM que requerem biópsia é de 77% (Honda et al. 2021). Isso justifica a necessidade de mais estudos avaliando a viabilidade e precisão da subclassificação da categoria 4. Além disso, mais do que saber indicar o método de investigação diagnóstica a ser utilizado para um achado de BI-RADS® 4 pela RM é importante saber qual conduta para os achados visualizados somente pela RM. No entanto, a estratificação do BI-RADS® 4 pode facilitar para que os pacientes e médicos possam compreender o risco de malignidade e tomar decisão sobre a conduta a ser tomada. Nessa situação, pacientes sem particularidades e com baixa probabilidade de malignidade podem escolher um acompanhamento personalizado em vez de biópsia invasiva (Honda et al. 2021).

Nossos resultados afirmam que a subclassificação objetiva ou subjetiva pode ajudar a diferenciar as lesões quanto a suspeição de malignidade. E, especialmente para os casos classificados em BI-RADS® 4 A pela RM sem alterações nos demais exames de imagem da mama e tolerantes ao risco, permitem com segurança que a paciente e o médico escolha um acompanhamento personalizado com exames seriados, reduzindo o número de biópsias.

## 6 CONCLUSÃO

- A taxa de malignidade das lesões classificadas como BIRADS 4 pela RM na nossa amostra foi de 24,3%.
- As características de imagem das lesões mamárias com maior probabilidade de malignidade no nosso estudo foram: para os realces nodulares apenas o realce de fundo do parênquima, as margens e a curva cinéticas (fase inicial) confirmaram significância estatística e, para os realces não nodulares, somente a distribuição mostrou-se estar relacionada com aumento do risco para malignidade, no entanto, sem significância estatística.
- A subcategorização das lesões nas categorias 4A, 4B e 4C demonstrou ser viável, de acordo com o risco de malignidade estabelecido pelos critérios do Léxico BI-RADS®, tanto através da avaliação subjetiva de avaliadores experientes, como através da avaliação objetiva utilizando o modelo desenvolvido a partir do valor preditivo positivo dos diferentes descritores utilizados.

## 7 REFERÊNCIAS

Asada T, Yamada T, Kanemaki Y, Fujiwara K, Okamoto S, Nakajima Y. Grading system to categorize breast MRI using BI-RADS 5th edition: a statistical study of non-mass enhancement descriptors in terms of probability of malignancy. *Jpn J Radiol.* 2018 Mar;36(3):200-8.

Aydin H. The MRI characteristics of non-mass enhancement lesions of the breast: associations with malignancy. *Br J Radiol.* 2019 Apr;92(1096):20180464.

Berg WA. Current status of supplemental screening in dense breasts. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 1;34(16):1840-3.

Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012 Aug;13(8):790-801.

Buist DS, Porter PL, Lehman C, Taplin SH, White E. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Oct 6;96(19):1432-40.

Chevrier MC, David J, Khoury ME, Lalonde L, Labelle M, Trop I. Breast Biopsies Under Magnetic Resonance Imaging Guidance: Challenges of an Essential but Imperfect Technique. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2016 May-Jun;45(3):193-204.

Chikarmane SA, Tai R, Meyer JE, Giess CS. Prevalence and Predictive Value of BI-RADS 3, 4, and 5 Lesions Detected on Breast MRI: Correlation with Study Indication. *Acad Radiol.* 2017 Apr;24(4):435-441.

Cho N, Moon WK, Park JS, Cha JH, Jang M, Seong MH. Nonpalpable breast masses: evaluation by US elastography. *Korean J Radiol.* 2008 Mar-Apr;9(2):111-8.

de Almeida JR, Gomes AB, Barros TP, Fabel PE, Rocha Mde S. Predictive performance of BI-RADS magnetic resonance imaging descriptors in the context of suspicious (category 4) findings. *Radiol Bras*. 2016 May-Jun;49(3):137-43.

Di Nubila B, Cassano E, Urban LA, Fedele P, Abbate F, Maisonneuve P, et al. Radiological features and pathological-biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old. *Breast*. 2006 Dec;15(6):744-53.

Durhan G, Poker A, Settarzade E, Karakaya J, Kösemehmetoğlu K, Akpınar MG, et al. Magnetic resonance imaging findings of invasive breast cancer in different histological grades and different histopathological types. *Clin Imaging*. 2021 Aug;76:98-103.

Elverici E, Barça AN, Aktaş H, Özsoy A, Zengin B, Çavuşoğlu M, et al. Nonpalpable BI-RADS 4 breast lesions: sonographic findings and pathology correlation. *Diagn Interv Radiol*. 2015 May-Jun;21(3):189-94.

Emaus MJ, Bakker MF, Peeters PH, Loo CE, Mann RM, de Jong MD, et al. MR imaging as an additional screening modality for the detection of breast cancer in women aged 50-75 years with extremely dense breasts: The DENSE Trial Study Design. *Radiology*. 2015 Nov;277(2):527-37.

Eugênio DS, Souza JA, Chojniak R, Bitencourt AG, Graziano L, Souza EF. Breast cancer features in women under the age of 40 years. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016 Nov;62(8):755-61.

Farghadani M, Soofi GJ, Sarrami AH. Is there any Correlation between Magnetic Resonance Imaging Features of Breast Lesions of BIRADS Category 4 with Histopathologic Results? *Adv Biomed Res*. 2017 Jan 31;6:7.

Flowers CI, O'Donoghue C, Moore D, Goss A, Kim D, Kim JH, et al. Reducing false-positive biopsies: a pilot study to reduce benign biopsy rates for BI-RADS 4A/B assessments through testing risk stratification and new thresholds for intervention. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jun;139(3):769-77.

Fujiwara K, Yamada T, Kanemaki Y, Okamoto S, Kojima Y, Tsugawa K, et al. Grading system to categorize breast MRI in BI-RADS 5th edition: a multivariate study of breast mass descriptors in terms of probability of malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Mar;210(3):W118-W127.

Grimm LJ, Anderson AL, Baker JA, Johnson KS, Walsh R, Yoon SC, et al. Interobserver variability between breast imagers using the fifth edition of the BI-RADS MRI Lexicon. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 May;204(5):1120-4.

Grimm LJ, Anderson AL, Baker JA, Johnson KS, Walsh R, Yoon SC, et al. Frequency of Malignancy and Imaging Characteristics of Probably Benign Lesions Seen at Breast MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Aug;205(2):442-7.

Honda M, Kataoka M, Kawaguchi K, Iima M, Miyake KK, Kishimoto AO, et al. Subcategory classifications of Breast Imaging and Data System (BI-RADS) category 4 lesions on MRI. *Jpn J Radiol.* 2021 Jan;39(1):56-65.

Kawai M, Kataoka M, Kanao S, Iima M, Onishi N, Ohashi A, et al. The Value of Lesion size as an adjunct to the bi-rads-mri 2013 descriptors in the diagnosis of solitary breast masses. *Magn Reson Med Sci.* 2018 Jul 10;17(3):203-10.

Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, Buist DS, Vacek PM, Smith-Bindman R, et al. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Mar 7;99(5):386-95.

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

Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, 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 May 21-27;365(9473):1769-78.

Lee CI, Ichikawa L, Rochelle MC, Kerlikowske K, Miglioretti DL, Sprague BL, et al. Breast MRI BI-RADS assessments and abnormal interpretation rates by clinical indication in US community practices. *Acad Radiol*. 2014 Nov;21(11):1370-6.

Lee HJ, Kim EK, Kim MJ, Youk JH, Lee JY, Kang DR, et al. Observer variability of Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) for breast ultrasound. *Eur J Radiol*. 2008 Feb;65(2):293-8.

Lee SE, Lee JH, Han K, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ, et al. BI-RADS category 3, 4, and 5 lesions identified at preoperative breast MRI in patients with breast cancer: implications for management. *Eur Radiol*. 2020 May;30(5):2773-81.

Li J, Zheng H, Cai W, Wang Y, Zhang H, Liao M. Subclassification of BI-RADS 4 magnetic resonance lesions: a systematic review and meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*. 2020 Nov/Dec;44(6):914-920.

Liberman L, Mason G, Morris EA, Dershaw DD. Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Feb;186(2):426-30.

Lunkiewicz M, Forte S, Freiwald B, Singer G, Leo C, Kubik-Huch RA. Interobserver variability and likelihood of malignancy for fifth edition BI-RADS MRI descriptors in non-mass breast lesions. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):77-86.

Machida Y, Tozaki M, Shimauchi A, Yoshida T. Two distinct types of linear distribution in nonmass enhancement at breast mr imaging: difference in positive predictive value between linear and branching patterns. *Radiology*. 2015 Sep;276(3):686-94.

Mahoney MC, Gatsonis C, Hanna L, DeMartini WB, Lehman C. Positive predictive value of BI-RADS MR imaging. *Radiology*. 2012 Jul;264(1):51-8.

Marques EF, Medeiros MLL, Souza JA, Mendonça MC, Bitencourt AG, Chojniak R. Indicações de ressonância magnética das mamas em um centro de referência em oncologia. *Radiol Bras*. 2011;44(6):363-6.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020.

Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(3):408-14.

Morris EA. Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions. *Radiol Clin North Am*. 2007 Sep;45(5):863-80, vii.

Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17;151(10):727-37, W237-42.

Othman E, Wang J, Sprague BL, Rounds T, Ji Y, Herschorn SD, et al. Comparison of false positive rates for screening breast magnetic resonance imaging (MRI) in high risk women performed on stacked versus alternating schedules. *Springerplus*. 2015 Feb 13;4:77.

Pinker-Domenig K, Bogner W, Gruber S, Bickel H, Duffy S, Scherthaner M, et al. High resolution MRI of the breast at 3 T: which BI-RADS® descriptors are most strongly associated with the diagnosis of breast cancer? *Eur Radiol*. 2012 Feb;22(2):322-30.

Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea MK, et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 1;33(10):1128-35.

Scheel JR, Lee JM, Sprague BL, Lee CI, Lehman CD. Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jan;212(1):9-17.

Smith H, Chetlen AL, Schetter S, Mack J, Watts M, Zhu JJ. PPV(3) of suspicious breast MRI findings. *Acad Radiol*. 2014 Dec;21(12):1553-62.

Strigel RM, Burnside ES, Elezaby M, Fowler AM, Kelcz F, Salkowski LR, et al. Utility of BI-RADS Assessment Category 4 Subdivisions for Screening Breast MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2017a Jun;208(6):1392-9.

Strigel RM, Rollenhagen J, Burnside ES, Elezaby M, Fowler AM, Kelcz F, et al. Screening Breast MRI Outcomes in Routine Clinical Practice: Comparison to BI-RADS Benchmarks. *Acad Radiol*. 2017b Apr;24(4):411-7.

Sung JS, Dershaw DD. Breast magnetic resonance imaging for screening high-risk women. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013 Aug;21(3):509-17.

Thomassin-Naggara I, Tardivon A, Chopier J. Standardized diagnosis and reporting of breast cancer. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Jul-Aug;95(7-8):759-66.

Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. Breast MRI using the VIBE sequence: clustered ring enhancement in the differential diagnosis of lesions showing non-masslike enhancement. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Aug;187(2):313-21.

Vinnicombe S. How I report breast magnetic resonance imaging studies for breast cancer staging and screening. *Cancer Imaging*. 2016 Jul 25;16(1):17.

Winkler NS, Raza S, Mackesy M, Birdwell RL. Breast density: clinical implications and assessment methods. *Radiographics*. 2015 Mar-Apr;35(2):316-24.

Wiratkapun C, Bunyapaiboonsri W, Wibulpolprasert B, Lertsithichai P. Biopsy rate and positive predictive value for breast cancer in BI-RADS category 4 breast lesions. *J Med Assoc Thai*. 2010 Jul;93(7):830-7.

Wojcinski S, Boehme E, Farrokh A, Soergel P, Degenhardt F, Hillemanns P. Ultrasound real-time elastography can predict malignancy in BI-RADS<sup>®</sup>-US 3 lesions. *BMC Cancer*. 2013 Mar 27;13:159.

Zadelis S, Houssami N. Mammographic features of breast cancer in young symptomatic women. *Australas Radiol*. 2003 Dec;47(4):404-8.

Zhi H, Xiao XY, Ou B, Zhong WJ, Zhao ZZ, Zhao XB, et al. Could ultrasonic elastography help the diagnosis of small ( $\leq 2$  cm) breast cancer with the usage of sonographic BI-RADS classification? *Eur J Radiol*. 2012 Nov;81(11):3216-21.

## Apêndice 1 - Ficha de coleta de dados

<b><u>DADOS EPIDEMIOLÓGICOS</u></b>	
Nome: _____	RGH: _____
Data de nascimento: _____	
História familiar de câncer de mama: (0) Não (1) Sim	
Carcinoma de mama prévio (já tratado): (0) Não (1) Sim Data: _____	
Carcinoma de mama atual (sem tratamento): (0) Não (1) Sim Data: _____	
Se sim, tipo histológico (1) NST (2) CLI (3) CDIS (4) Outro: _____	
Local: Mama (1) Direita (2) Esquerda	
<b><u>RESSONÂNCIA MAGNÉTICA</u></b>	
Data: _____	
Composição da mama:	
(1) Predominantemente lipossubstituída	
(2) Parcialmente lipossubstituída com tecido fibroglandular esparso	
(3) Densas, com aspecto heterogêneo do tecido fibroglandular	
(4) Extremamente densas	
Padrão de realce da mama: (1) Mínimo (2) Leve (3) Moderado (4) Acentuado	
Localização: Mama (1) Direita (2) Esquerda	
Quadrante: (1) QSL (2) QSM (3) QIL (4) QIM (5) Região central	
Tipo de Lesão: (1) Nódulo (2) Realce Não nodular	
SE NÓDULO Morfologia: (1) Oval (2) Redondo (3) Irregular	
Margens: (1) Circunscritas (2) Irregulares (3) Espiculadas	
Padrão de Realce: (1) Homogêneo (2) Heterogêneo (3) Periférico (4) Traves internas não captantes	
Curva – Fase Inicial: (1) Lenta (2) Moderada (3) Rápida	
Curva – Fase tardia: (1) Progressivo (2) Plateau (3) Washout	
SE REALCE NÃO NODULAR:	
Distribuição: (1) Focal (2) Linear (3) Segmentar (4) Regional (5) Múltiplas regiões (6) Difusa	
Padrão de realce: (1) Homogêneo (2) Heterogêneo (3) Clumped (4) Clustered rings	
Tamanho (maior eixo): _____ mm	
Restrição à difusão: (1) Não (2) Sim ADC: _____	
Achados adicionais: (1) Retração / invasão CAP (2) Retração / invasão Pele	
(3) Linfonomegalia axilar (4) Invasão peitoral (5) Distorção arquitetural	
Classificação subjetiva do BI-RADS (1) 3 (2) 4A (3) 4B (4) 4C (5) 5	

**OUTRAS INFORMAÇÕES**

EXAME FÍSICO: (1) Palpável (2) Não palpável

ULTRASSONOGRRAFIA (1st look) Data: \_\_\_\_\_

(0) Sem correspondente (1) Nódulo (2) Distorção arquitetural

(3) Outro: \_\_\_\_\_

ACR BI-RADS: (0) 0 (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5 (6) 6 (9) Sem BI-RADS

Fez 2nd look?: (0) Não (1) Sim Data: \_\_\_\_\_

ULTRASSONOGRRAFIA (2nd look):

(0) Sem correspondente (1) Nódulo

(2) Distorção arquitetural (3) Outro: \_\_\_\_\_

ACR BI-RADS: (0) 0 (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5 (6) 6 (9) Sem BI-RADS

MAMOGRAFIA: Data: \_\_\_\_\_

(0) Sem correspondente (1) Nódulo (2) Microcalcificações

(3) Assimetria focal (4) Distorção arquitetural (5) Outro: \_\_\_\_\_

ACR BI-RADS: (0) 0 (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5 (6) 6 (9) Sem BI-RADS

**RESULTADO PATOLOGIA**

Data: \_\_\_\_\_

BIÓPSIA: (1) PAAF (2) Core-Biópsia (3) Mamotomia

(4) Ressecção segmentar /Quadrantectomia (5) Mastectomia/Adenomastectomia

RESULTADO: (1) Benigno (2) Maligno

SE BENIGNO - Tipo histológico: (1) Fibroadenoma (2) Papiloma (3) Fibrose Estromal

(4) Alterações fibrocísticas (adenose, hiperplasia, etc) (5) Outro: \_\_\_\_\_

SE MALIGNO - Tipo histológico: (1) NST (2) CLI (3) CDIS

(4) Outro: \_\_\_\_\_

Grau de malignidade histológico: (1) 1 (2) 2 (3) 3

Grau de malignidade nuclear: (1) 1 (2) 2 (3) 3

Nº Mitoses/10 CGA: \_\_\_\_\_ i-67: (0) Não (1) Sim \_\_\_\_\_%

Imunofenótipo: (1) Luminal A (2) Luminal B (3) Her-2 (4) Triplo Negativo