



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LUÍS FERNANDO PÁDUA OLIVEIRA

**APLICAÇÃO DO SONOBREAST E COMPARAÇÃO DE ACURÁCIA E
CONCORDÂNCIA COM O SISTEMA BI-RADS EM NÓDULOS MAMÁRIOS
SÓLIDOS AO ULTRASSONOGRAFIA**

Goiânia
2014

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS
DE TESES E
DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Nome completo do autor: Luis Fernando Pádua Oliveira

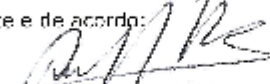
Título do trabalho: **APLICAÇÃO DO SONOBREAST E COMPARAÇÃO DE ACURÁCIA E CONCORDÂNCIA COM O SISTEMA BI-RADS EM NÓDULOS MAMÁRIOS SÓLIDOS AO ULTRASSONOGRAFIA.**

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Luis Fernando Pádua Oliveira
Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:

Ruy de Freitas Júnior
Assinatura do(a) orientador(a)³

Data: / /

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente
- Submissão de artigo em revista científica
- Publicação como capítulo de livro
- Publicação da dissertação/tese em livro

²A assinatura deve ser escaneada.

LUÍS FERNANDO PÁDUA OLIVEIRA

**APLICAÇÃO DO SONOBREAST E COMPARAÇÃO DE ACURÁCIA E
CONCORDÂNCIA COM O SISTEMA BI-RADS EM NÓDULOS MAMÁRIOS
SÓLIDOS AO ULTRASSONOGRAFIA**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde da Universidade Federal de
Goiás para obtenção do Título Doutor em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior
Co-orientador: Prof. Dr. Regis Resende Paulinelli

**Goiânia
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Oliveira, Luis Fernando Padua.

Aplicação do *SONOBREAST* e Comparação de Acurácia e Concordância com o Sistema BI-RADS em Nódulos Mamários Sólidos ao Ultrassonografia./ Luis Fernando Padua Oliveira.

67 f.: 7 figs., 5 tab.

Orientador: Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior.

Co-orientador: Prof. Dr. Regis Resende Paulinelli

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,

Faculdade de Medicina, 2014.

Bibliografia.

Ata da Defesa de Tese de Doutorado realizada por Luis Fernando Pádua Oliveira. Aos dezoito dias do mês de dezembro do ano de 2014, às 14:00 horas, reuniu-se na Faculdade de Medicina/UFG a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da defesa de Tese intitulada: "Aplicação do SONOBREAST e comparação de acurácia e concordância com o sistema BI-RADS em nódulos mamários sólidos à ultrassonografia", como parte de requisitos necessários à obtenção do título de Doutor, área de concentração **Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas**. O Presidente da Comissão julgadora, **Prof. Dr. Ruffo de Freitas Junior**, iniciando os trabalhos concedeu a palavra ao candidato, para exposição em até 50 minutos do seu trabalho. A seguir, o Senhor Presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente aos Examinadores, os quais passaram a arguir o candidato durante o prazo máximo de 30 minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimada a arguição que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando o candidato aprovado(a) ou reprovado(a).

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ruffo de Freitas Junior - Presidente
Prof. Dr. Clécio Enio Murta de Lucena - Membro
Prof. Dr. Regis Resende Paulinelli - Membro
Profa. Dra. Rosemar Macedo Sousa Rahal - Membro
Prof. Dr. Rui Gilberto Ferreira - Membro
Prof. Dr. Marcus Nascimento Borges - Suplente
Prof. Dr. Washington Luis Ferreira Rios - Suplente

Aprovado(a)/Reprovado(a)

Aprovado
Aprovado
Aprovado
Aprovado
Aprovado

Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou o candidato **Luis Fernando Pádua Oliveira** Habilitado(a) (☒ Não habilitado(a) (☐). Nada mais havendo a tratar, eu **Prof. Dr. Ruffo de Freitas Junior**, lavrei a presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

Prof. Dr. Ruffo de Freitas Junior - Presidente
Prof. Dr. Clécio Enio Murta de Lucena - Membro
Prof. Dr. Regis Resende Paulinelli - Membro
Profa. Dra. Rosemar Macedo Sousa Rahal - Membro
Prof. Dr. Rui Gilberto Ferreira - Membro
Prof. Dr. Marcus Nascimento Borges - Suplente
Prof. Dr. Washington Luis Ferreira Rios - Suplente

Assinatura

[Assinatura]
[Assinatura]
[Assinatura]
[Assinatura]
[Assinatura]

A banca examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Tese:


Discente: Luis Fernando Pádua Oliveira

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, por ensinar-me a crença em Deus e oferecer a oportunidade do estudo.

A minha esposa, que esteve ao meu lado em todas as fases dessa pesquisa. Seu apoio incondicional tornou possível a realização de um sonho.

Aos meus filhos, pela tolerância de minha ausência durante a execução desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, em virtude das bênçãos alcançadas durante a realização desse trabalho. Obrigado Senhor, por trazer saúde, determinação e esperança, principalmente nos momentos de maior dificuldade. Obrigado pela oportunidade de ajudar ao próximo através do meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior, a oportunidade e o apoio no desenvolvimento do estudo. Obrigado pela paciência e pelos ensinamentos, que foram peças fundamentais para o meu crescimento pessoal durante a realização dessa pesquisa.

Ao Prof. Dr. Regis Resende Paulinelli, o apoio incondicional durante todas as fases do projeto. Sua experiência transmitida foi fundamental para o meu crescimento como pesquisador. Obrigado pela amizade e pelo incentivo em concluir o Doutorado.

Ao Dr. Leonardo Ribeiro Soares, o auxílio na construção e na edição dos artigos. Obrigado pela dedicação e pelo empenho na execução do trabalho.

A toda equipe do Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas, amigos que fazem do ambiente de trabalho um local de harmonia e boa convivência.

Aos servidores do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, o apoio incondicional durante o projeto. Aos docentes do Programa, minha especial gratidão pelo conhecimento repassado e pela experiência compartilhada.

A todas as pacientes que fizeram parte desse projeto. Espero que as informações geradas nessa pesquisa se consolidem, e ajudem a todos aqueles que necessitem de assistência em saúde.

Agradeço a todos aqueles que colaboraram com a realização desse estudo, de alguma forma recebam a minha gratidão e os meus agradecimentos!

SUMÁRIO

Tabelas, Figuras e Anexos	viii
Símbolos, Siglas e Abreviaturas	x
Resumo	xi
Abstract	xii
1. Introdução	14
2. Objetivos	22
2.1 Objetivo Geral	22
2.2 Objetivos Específicos	22
3. Métodos	23
3.1 Aspectos Éticos	23
3.2 Casuística	23
3.3 Tamanho da Amostra	23
3.4 Critérios	24
3.4.1 Critérios de Inclusão	24
3.4.2 Critérios de Exclusão	24
3.4.3 Análise Estatística	24
4. Publicações	26
4.1 Artigo 1	27
4.2 Artigo 2	39
5. Conclusão	52
6. Considerações Finais	51
Referências.....	53
Anexos.....	58

TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

Introdução

	Estimativa para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100.000 habitantes; e do número de casos novos de	
Figura 1	câncer, segundo sexo e localização primária.....	16
	Estimativa para o ano de 2014 do número de casos novos de	
Figura 2	câncer, por Estado (mama e próstata).....	17
	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais	
Figura 3	incidentes estimados para 2014, exceto pele não melanoma, no sexo feminino	17
	Retrato da página de internet para consulta do	
Figura 4	modelo preditivo SONOBREAST. (http://www.sonobreast.com).....	21

Métodos

Figura 5	Fórmula para estimativa individualizada de malignidade utilizada pelo modelo SONOBREAST.....	25
----------	--	----

Artigo 1

Tabela 1.	Mediana da idade e do tamanho do tumor de acordo com o diagnóstico.....	38
Tabela 2.	Diagnóstico histológico dos nódulos sólidos incluídos no estudo.....	38
Figura 1	Curva ROC para comparação da especificidade entre o modelo SONOBREAST e o sistema BI-RADS.....	39

Artigo 2

Tabela 1.	Mediana da idade e do tamanho do tumor de acordo com o diagnóstico.....	50
Tabela 2.	Diagnóstico histológico dos nódulos sólidos incluídos no estudo	50
Tabela 3.	<i>Odds Ratio</i> para malignidade das características do SONOBREAST, na análise univariada.....	51
Figura 1	Curva ROC do modelo SONOBREAST.....	51

Anexos

Anexo A	Parecer do Comitê de Ética.....	58
Anexo B	Normas de publicação dos respectivos periódicos.....	59
Anexo B.1	EUROPEAN JOURNAL OF ULTRASOUND.....	59
Anexo B.2	CLINICS.....	60

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	Colégio Americano de Radiologia
BI-RADS	<i>Breast Imaging and Reporting Data System</i>
HC	Hospital das Clínicas
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
SONOBREAST	Modelo preditivo de malignidade para nódulos sólidos vistos à ultrassonografia
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
UFG	Universidade Federal de Goiás

RESUMO

Objetivos: Comparar a acurácia e a concordância do SONOBREAST com o sistema BI-RADS, na predição de malignidade em nódulos sólidos da mama vistos à ultrassonografia; e aplicar o SONOBREAST em mulheres com nódulos mamários. **Metodologia:** Foram incluídas 274 mulheres, de forma prospectiva, com avaliação de 500 nódulos mamários vistos à ultrassonografia e que apresentavam alguma indicação cirúrgica. Foram avaliadas as características ultrassonográficas, a idade das pacientes e o histórico familiar de primeiro grau. Foi calculada a probabilidade de malignidade de acordo com o modelo SONOBREAST, através da página de internet, <www.sonobreast.com.br>, e pelo sistema BI-RADS. O resultado foi comparado com o exame anatomopatológico. **Resultados:** A média de idade das pacientes foi de 41,92 ($\pm 14,40$) anos. Havia 87 (17,40%) tumores malignos; e 382 (76,40%) nódulos não palpáveis. Para o ponto de corte de 2%, as lesões foram consideradas suspeitas em 171 casos (34,20%) tanto pelo SONOBREAST quanto pelo BI-RADS. O índice de concordância Kappa entre os métodos foi de 1 ($p < 0,001$). O SONOBREAST foi idêntico ao sistema BI-RADS quanto à sensibilidade (95,40%), especificidade (78,69%), valor preditivo positivo (48,54%), valor preditivo negativo (98,78%) e acurácia (81,60%). Em comparação com as variáveis categóricas (3, 4 e 5) classificadas pelo BI-RADS, a área sob a curva ROC foi, pelo SONOBREAST, de 94,41 (92,20-96,62) e, pelo BI-RADS, de 89,99 (86,60-93,37). **Conclusão:** O modelo SONOBREAST possui acurácia idêntica ao do sistema BI-RADS, quando se usam os mesmos parâmetros para o ponto de corte da suspeição de malignidade. Considerando a probabilidade contínua de malignidade para as categorias 3, 4 e 5 do sistema BI-RADS, o modelo SONOBREAST permitiu uma avaliação mais precisa e individualizada.

Palavras-chave: Câncer de mama, Ultrassonografia, Diagnóstico, SONOBREAST.

ABSTRACT

Objectives: To compare the accuracy and concordance of SONOBREAST with the BI-RADS system for predicting malignancy in solid breast masses observed on ultrasound; and application the SONOBREAST in women with breast lumps. **Methods:** 274 women were included prospectively, with the assessment of 500 breast masses observed on ultrasound and that presented any surgical indication. Sonographic features were assessed, the patients' age and family history of first degree. The likelihood of malignancy according to SONOBREAST model was calculated through the webpage <www.sonobreast.com.br>, and the BI-RADS system. The result was compared to anatomopathological examination. **Results:** The average age of patients was 41.92 ($\pm$ 14.40) years. There were 87 (17.40%) malignant tumors; and 382 (76.40%) nonpalpable lesions. For the cutoff of 2%, the lesions were regarded as suspicious in 171 cases (34.20%) by both SONOBREAST and BI-RADS. The Kappa coefficient of concordance between the methods was 1 ($p < 0.001$). SONOBREAST was identical to the BI-RADS system for sensitivity (95.40%), specificity (78.69%), positive predictive value (48.54%), negative predictive value (98.78%) and accuracy (81.60 %). Compared to categorical variables (3, 4 and 5) classified by BI-RADS, the area under the ROC curve by SONOBREAST was of 94.41 (92.20 to 96.62) and by BI-RADS of 89.99 (86.60 to 93.37). **Conclusion:** The SONOBREAST model presents identical accuracy compared to the BI-RADS system, when using the same parameters for the cutoff for malignancy suspicion. Considering the increasing likelihood of malignancy for categories 3, 4 and 5 of the BI-RADS system, SONOBREAST model allowed a more precise and individualized assessment.

Keywords: Breast Cancer, Ultrasound, diagnosis, SONOBREAST.

1 INTRODUÇÃO

O Programa de Mastologia da Universidade Federal do Estado de Goiás desenvolveu modelo matemático chamado: SONOBREAST. Esse possui o intuito de dinamizar o processo de diagnóstico de nódulos mamários analisando idade das pacientes, história familiar de primeiro grau para câncer de mama e as características morfológicas do nódulo à ultrassonografia, quanto à forma, margem, ecotextura, orientação do maior eixo, presença de halo anterior e sombra posterior. (Paulinelli, 2005).

O atual trabalho aprofunda cientificamente o modelo previamente estudado com a finalidade de verificar sua acurácia em lesões menores que o estudo original, sendo os nódulos, em sua maioria, não palpáveis. Também esse busca a verificação da acurácia com trabalho original SONOBREAST, bem como, sua comparação com sistema BI-RADS.

O sistema de laudo BI-RADS é considerado padrão de excelência e foi desenvolvido pelo Colégio Americano e seguido pela Sociedade Brasileira de Radiologia para descrição das lesões mamárias visibilizados na Ultrassonografia.

A confecção e a apresentação da Tese será em forma de dois artigos científicos, conforme orientação do Programa de Pós Graduação da Ciência Saúde que permite esse modelo ou o modelo clássico descritivo.

A Tese baseou-se na aplicação da metodologia do Sistema SONOBREAST e gerou dois trabalhos científicos. O primeiro relacionado com a acurácia de 500 nódulos com medidas abaixo de 30 mm, aplicando cálculo sobre a curva ROC e comparando com trabalho original SONOBREAST. O segundo trabalho trata-se de comparação com Sistema BI-RADS, e ao final foram feitas as conclusões sobre o emprego e desdobramento da técnica.

O diagnóstico precoce do câncer de mama constitui um elemento fundamental para a eficácia do tratamento e para a redução da mortalidade (FREITAS-JUNIOR, 2012; GONZAGA, 2014), o que justifica os esforços na elaboração de modelos diagnósticos específicos e o estudo de suas características para a suspeição e a detecção da malignidade (PAULINELLI, 2005; NASTRI, 2011; PAULINELLI, 2011; THITTAI, 2013; TAMAKI, 2013; WOJCINSKI, 2013).

No Brasil, a melhoria dos programas de rastreamento aumentou a detecção do câncer de mama em estágios precoces e com tamanhos reduzidos (MARTINS,

2009; FREITAS-JUNIOR, 2012; VAN LUIJT, 2013; CAETANO, 2013; GONZAGA, 2014). No entanto, existem realidades distintas entre as pacientes que utilizam os serviços públicos e aquelas que possuem condições financeiras para utilizar o sistema privado (CORREA, 2011; PAIM, 2011; LEE, 2012; GOSS, 2013; FREITAS-JUNIOR, 2013; LIEDKE, 2014). Nas instituições públicas brasileiras, que atendem a população de baixo nível socioeconômico e com limitações no acesso à saúde, há predominância de lesões mamárias grandes e palpáveis (PAULINELLI, 2011; LEE, 2012; LIEDKE, 2013; GOSS, 2013; GONZAGA, 2014). Na clínica privada, a realidade é semelhante aos países desenvolvidos, com uma boa cobertura mamográfica e com diagnóstico e tratamento precoce, supõem que as lesões nodulares diagnosticadas são menores em tamanho. (CORREA, 2011; PAIM, 2011; LEE, 2012; LIEDKE, 2013; GOSS, 2013).

CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama representa uma das maiores causas de morte em mulheres, tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento (FREITAS-JUNIOR, 2012; ZENG, 2014; JUNG, 2014; HUNT, 2014). A elevação da incidência do câncer de mama no Brasil configura um problema de saúde pública, com variações regionais e sociais nas taxas de incidência e mortalidade (LEE, 2012; FREITAS-JUNIOR, 2012; GONZAGA, 2014).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), é esperado para o ano de 2014 um total de 57.120 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres (Figura 1). Anualmente, cerca de 20% dos casos novos de câncer, em mulheres, pertencem a esse tipo de neoplasia (Figura 2) (BRASIL, 2014). Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais frequente nas mulheres da região Centro-Oeste (51,30 / 100.000), com estimativa de 1.500 casos novos em Goiás, no ano de 2014 (Figura 3) (BRASIL, 2014).

A existência de diferentes subtipos moleculares de carcinomas mamários torna essa neoplasia complexa e de alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica (CIANFROCCA, 2009; VODUC, 2010; CIRQUEIRA, 2011; LEE, 2014).

Essa complexidade torna difícil a definição de condutas clínicas, podendo por vezes propiciar tratamentos inadequados.

Figura 1 - Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100.000 habitantes; e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária*.

Localização Primária da Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estado		Capitais		Estado		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	68.800	70,42	17.540	82,93	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	57.120	56,09	19.170	80,67
Colo do Útero	-	-	-	-	15.590	15,33	4.530	19,20
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	16,79	4.000	18,93	10.930	10,75	3.080	13,06
Cólon e Reto	15.070	15,44	4.860	22,91	17.530	17,24	5.650	23,82
Estômago	12.870	13,19	2.770	13,07	7.520	7,41	2.010	8,44
Cavidade Oral	11.280	11,54	2.220	10,40	4.010	3,92	1.050	4,32
Laringe	6.870	7,03	1.460	6,99	770	0,75	370	1,26
Bexiga	6.750	6,89	1.910	8,91	2.190	2,15	730	2,97
Esôfago	8.010	8,18	1.460	6,76	2.770	2,70	540	0,00
Ovário	-	-	-	-	5.680	5,58	2.270	9,62
Linfoma de Hodgkin	1.300	1,28	410	5,72	880	0,83	420	8,64
Linfoma não Hodgkin	4.940	5,04	1.490	6,87	4.850	4,77	1.680	7,06
Glândula Tireoide	1.150	1,15	470	1,76	8.050	7,91	2.160	9,08
Sistema Nervoso Central	4.960	5,07	1.240	5,81	4.130	4,05	1.370	5,81
Leucemias	5.050	5,20	1.250	5,78	4.320	4,24	1.250	5,15
Corpo do Útero	-	-	-	-	5.900	5,79	2.690	11,24
Pele Melanoma	2.960	3,03	950	4,33	2.930	2,85	1.150	4,57
Outras Localizações	37.520	38,40	9.070	42,86	35.350	34,73	8.590	36,49
Subtotal	203.930	208,77	51.100	241,30	190.520	187,13	58.710	248,46
Pele não Melanoma	98.420	100,75	19.650	92,72	83.710	82,24	22.540	95,26
Todas as Neoplasias	302.350	309,53	70.750	334,08	274.230	269,35	81.250	343,85

Fonte: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Figura 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014, exceto pele não melanoma, no sexo feminino.

	Localização primária	casos	%
Mulheres 	Mama Feminina	57.120	20,8%
	Cólon e Reto	17.530	6,4%
	Colo do Útero	15.590	5,7%
	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
	Glândula Tireoide	8.050	2,9%
	Estômago	7.520	2,7%
	Corpo do Útero	5.900	2,2%
	Ovário	5.680	2,1%
	Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
	Leucemias	4.320	1,6%

Fonte: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Figura 3 - Estimativa para o ano de 2014 do número de casos novos de câncer, por Estado (mama e próstata).

Estados	Próstata	Mama Feminina
Acre	110	40
Amapá	70	40
Amazonas	510	390
Pará	1.000	830
Rondônia	300	200
Roraima	80	40
Tocantins	410	180
Alagoas	510	480
Bahia	3.450	2.560
Ceará	2.350	2.060
Maranhão	910	570
Paraíba	930	750
Pernambuco	2.560	2.450
Piauí	790	520
Rio Grande do Norte	870	660
Sergipe	560	440
Distrito Federal	780	920
Goiás	1.800	1.500
Mato Grosso	980	610
Mato Grosso do Sul	1.020	770
Espírito Santo	1.580	990
Minas Gerais	7.990	5.210
Rio de Janeiro	8.580	8.380
São Paulo	17.830	16.160
Paraná	4.870	3.490
Rio Grande do Sul	5.740	5.030
Santa Catarina	2.220	1.850
Brasil	68.800	57.120

Fonte: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

BI-RADS (*Breast Imaging and Reporting Data System*)

Em 1993, o Colégio Americano de Radiologia (ACR) criou o *Breast Imaging and Reporting Data System* (BI-RADS), com objetivo de padronizar e melhorar os laudos em imaginologia mamária, embora inicialmente apenas para avaliação mamográfica (ACR, 1993). Em novembro de 2003, o ACR publicou a quarta edição para avaliação de mamografias e a primeira edição para ultrassonografia e ressonância magnética (ACR, 2003). O sistema BI-RADS contém um glossário próprio e divide as lesões em categorias de avaliação, de acordo com o risco de malignidade. (ACR, 2003; PAULINELLI, 2007).

O uso do léxico BI-RADS para ultrassonografia ainda gera algumas críticas e considerações quanto à sua utilização (CAMARGO-JUNIOR, 2005; PAULINELLI, 2007; LEVY, 2007; NOTHACKER, 2009; TORRES-TABANERA, 2012), e recentemente foi alvo de uma nova edição do sistema BI-RADS (MENDELSON, 2013). A maioria das limitações do modelo são relacionados à subjetividade, à variabilidade interobservadores na subdivisão das categorias 3, 4a, 4b, 4c e 5 e há uma grande variação da probabilidade de malignidade nas lesões da categoria 4, que variam de 3 a 94% de risco (ACR, 2003, CAMARGO-JUNIOR, 2005; LEVY, 2007; PAULINELLI, 2007; NASTRI, 2011; TORRES-TABANERA, 2012).

Categorias de avaliação

Categoria 0: *Incompleta*. Necessária avaliação complementar dos achados, por outro método de imagem ou por incidências especiais na mamografia. Após os novos exames, a imagem deve ser classificada em uma dentre as seis categorias seguintes.

Categoria 1: *Negativa*. As mamas são simétricas, sem massas, distorções de arquitetura ou calcificações. Sugere-se seguimento de rotina.

Categoria 2: *Achados benignos*. Nenhuma característica sugestiva de malignidade. Por exemplo, cistos simples, linfonodos intramamários, próteses e prováveis fibroadenomas sem modificações em comparação com exames anteriores. Recomenda-se seguimento de rotina ou a critério clínico.

Categoria 3: *Achados provavelmente benignos*. Apresentam risco de malignidade inferior a 2%, como por exemplo, assimetrias focais que diminuem ou desaparecem à compressão; e cistos complicados não palpáveis. Seguimento da lesão em seis, 12 e 24 meses. A critério do examinador, a lesão pode ser classificada como categoria 2 na ausência de modificações suspeitas.

Categoria 4: *Anormalidade suspeita*. Probabilidade intermediária de câncer, entre 3 e 94%, o que justifica a estratificação das lesões em baixo, intermediário ou alto grau de suspeição. Por exemplo, lesão sólida, de forma irregular e orientação vertical à pele, visibilizada ao exame ultrassonográfico. A biópsia deve ser considerada.

Categoria 5: *Altamente sugestivo de malignidade*. A probabilidade de malignidade é superior à 95%, e a indicação é de estudo anatomopatológico. Por exemplo, massas espiculadas, irregulares e de alta densidade; e massas espiculadas de alta densidade associadas à microcalcificações pleomórficas.

Categoria 6: *Malignidade conhecida*. O diagnóstico de câncer já foi determinado por biópsia prévia. Por exemplo, pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e que fazem novos exames de imagem para avaliação de regressão tumoral.

SONOBREAST

Com a melhoria do acesso à internet e a perspectiva de individualização da conduta terapêutica, diversos modelos preditivos foram criados e disponibilizados gratuitamente, colaborando com a tomada de decisão do médico assistente. Entre alguns exemplos, cita-se o *Modelo de Gail*, que prediz o risco absoluto de câncer de mama em cinco anos e até aos 90 anos de idade (GAIL, 1989); e o programa *Adjuvant! Online*, que estima o risco de morte ou de recorrência na ausência de terapia sistêmica adjuvante, e estima a redução de risco com a utilização de diferentes propostas terapêuticas (RAVDIN, 2001).

O SONOBREAST é um modelo preditivo de malignidade para nódulos mamários sólidos, criado através da análise multivariada dos resultados de um estudo multicêntrico com 1403 nódulos vistos à ecografia mamária (PAULINELLI, 2011). O modelo foi desenvolvido com o objetivo de reduzir a subjetividade da

ultrassonografia mamária. (PAULINELLI, 2011). Assim, utiliza-se um programa de computador disponibilizado gratuitamente pela internet (www.sonobreast.com.br) para fornecer a estimativa de risco individualizada em forma de porcentagem (Figura 4) (PAULINELLI, 2011).

O modelo SONOBREAST leva em consideração não só as características da lesão mamária à ultrassonografia, mas também a idade das pacientes e o histórico familiar para câncer de mama em parentes de primeiro grau (PAULINELLI, 2011). A inclusão de características clínicas no modelo é interessante por criar subgrupos com maior risco e com maior prevalência de malignidade (PAULINELLI, 2007; PAULINELLI, 2011; TORRES-TABANERA, 2012).

A utilização da ultrassonografia auxilia na avaliação dos nódulos em qualquer faixa etária, facilitando a utilização do aplicativo SONOBREAST. (PAULINELLI, 2007; LEE, 2010; NASTRI, 2011).

A mamografia para rastreamento é indicada em mulheres com 40 anos ou mais (LEE, 2010; PACE, 2013), essas possuem maior risco para o câncer de mama em comparação às mulheres com faixa etária inferior (FREITAS-JUNIOR, 2008; FREITAS-JÚNIOR, 2012; FREEDMAN, 2013).

O histórico de câncer de mama em parentes de primeiro grau é um fator de risco bem estabelecido para essa neoplasia (ANTONIOU, 2010; PILATO, 2013). Atualmente, diversos polimorfismos têm sido descritos como marcadores de risco para o câncer de mama, contribuindo para o manejo clínico das pacientes portadoras dessas mutações (ANTONIOU, 2010; LATIF, 2010; PILATO, 2013).

O tamanho do tumor sempre foi considerado uma característica fundamental na investigação de nódulos mamários, com diferentes resultados quanto à predição de malignidade (WO, 2011; YU, 2012; SADIGH, 2013). Entretanto, a inclusão do tamanho e da palpação tumoral não melhorou a acurácia do modelo SONOBREAST e não apresentou significância na análise multivariada, sendo as variáveis excluídas do método (PAULINELLI, 2011). A presença de vascularização interna e o espessamento do ligamento de Cooper não melhoraram a acurácia do método, e também foram excluídos do modelo (PAULINELLI, 2011).

No estudo inicial, o modelo SONOBREAST determinou com precisão e acurácia o risco de malignidade em nódulos sólidos da mama com expressão ecográfica (PAULINELLI, 2011). No entanto, a maioria das pacientes incluídas no estudo inicial foi proveniente do serviço público brasileiro, com tumores palpáveis e

(PAULINELLI, 2011), o que poderia superestimar a capacidade do método em detectar lesões suspeitas.

Com passar dos anos houve maior preocupação, por parte dos médicos, em aumentar o número de mulheres a serem submetidas ao rastreamento do câncer de mama. Esse esforço alertou as mulheres a procurarem os serviços especializados e aumentou a taxa de rastreamento (THITTAI, 2013; NASTRI, 2011).

No conjunto há uma identificação maior de lesões não palpáveis, dessa forma se torna importante avaliar esse grupo para que possa refletir a realidade dessas lesões nos dias atuais. Com esse intuito foi conduzido esse trabalho.

Figura 4 - Retrato da página de internet para consulta do modelo preditivo SONOBREAST (<http://www.sonobreast.com.br>).

SONOBREAST
Modelo Preditivo do Risco de Malignidade em Nódulos Sólidos da Mama Vistos à Ultra-Sonografia
Programa de Mastologia - Faculdade de Medicina - Hospital das Clínicas

Português | Español | English

Quarta-Feira, 05 de Março de 2014

Home
Apresentação
Autores
Metodologia
Cálculo do Risco
Estatística de Acesso
Cadastre-se
Fale Conosco

Apresentação
Bem vindos ao SONOBREAST !

Este modelo preditivo do risco de malignidade em nódulos sólidos da mama, vistos à ultra-sonografia, foi fruto de um estudo prospectivo, multicêntrico, envolvendo 1.403 lesões mamárias. O modelo inclui a idade das pacientes, o histórico familiar de 1º grau para o câncer de mama e as características do nódulo à ultra-sonografia (forma /margem, ecotextura, orientação do maior eixo, presença de halo anterior e presença de sombra posterior).

O objetivo deste modelo é ajudar médicos envolvidos no tratamento e no diagnóstico de tumores mamários a calcular de forma mais precisa a probabilidade de uma lesão mamária sólida, vista à ultra-sonografia, tratar-se de um câncer de mama. Com uma melhor estimativa do risco de malignidade, o médico pode decidir, em conjunto com a paciente, a melhor conduta individualizada com relação ao seguimento da lesão, ou da opção por diversos tipos de avaliação cito e/ou histológica.

Este programa não é destinado ao uso de pacientes, sem a avaliação de um profissional da área.

Cálculo de risco

Programa de Mastologia - Faculdade de Medicina - Hospital das Clínicas - 1ª Avenida s/n St. Universitário- Campus I - CEP: 74605-020 - Goiânia - Goiás - Brasil - Fone: 55 (62) 3945-4769 / 55 (62) 3229-4965(fax)

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

- Aplicação do modelo o SONOBREAST em mulheres com nódulos mamários visibilizados ao Ultrasson.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a acurácia do SONOBREAST em nódulos sólidos da mama visibilizados na ultrassonografia em comparação com o sistema BI-RADS.
- Verificar a concordância do SONOBREAST em nódulos mamários sólidos visibilizados na ultrassonografia em comparação com o sistema BI-RADS.
- Comparar o modelo estatístico SONOBREAST com BI-RADS.

3 MÉTODO(S)

3.1. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (Protocolo nº 059/12).

Não houve aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por ser um estudo com dados de registro, sem influência no diagnóstico e no tratamento das pacientes. Os sujeitos da pesquisa não foram identificados nas publicações ou em qualquer material referente ao presente estudo.

3.2. CASUÍSTICA

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e descritivo, que objetivou analisar tumores mamários sólidos vistos à ultrassonografia. Todos os tumores mamários apresentavam indicação cirúrgica e foram avaliados entre janeiro de 2010 e julho de 2012. Os exames foram realizados por um avaliador único, mastologista titulado pela Sociedade Brasileira de Mastologia e com título de especialista em mastologia com área de atuação em ultrassonografia mamária.

As variáveis utilizadas para o cálculo da probabilidade de malignidade pelo SONOBREAST foram: idade, histórico de câncer de mama em familiares de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) e características morfológicas do tumor visualizadas pela ultrassonografia (forma irregular, ecotextura heterogênea, sombra acústica posterior, halo ecogênico e orientação vertical). As variáveis utilizadas para a categorização dos nódulos pelo sistema BI-RADS foi exclusivamente morfológica e seguiu o seu léxico convencional.

3.3. TAMANHO DA AMOSTRA

Foram incluídas 274 mulheres de uma clínica privada de Goiânia, Goiás, com amostra de 500 nódulos mamários sólidos.

O tamanho amostral foi definido através de cálculo estatístico, considerando um incremento de pelo menos 10% na prevalência de malignidade, em cada grupo de nódulos, quando houver nenhuma; uma; duas; três; ou mais características ecográficas alteradas. Com base nos critérios citados, definiu-se como tamanho amostral um mínimo de 240 pacientes. Como poder do teste, foi definido a probabilidade de 80% de se detectar a diferença acima apontada entre os grupos, ao nível de significância de 5%. Incluímos mais pacientes que o previsto para maior confiabilidade da análise.

3.4. CRITÉRIOS:

3.4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes do sexo feminino, com idade superior a 18 anos, com nódulos mamários sólidos vistos à ultrassonografia e com indicação cirúrgica devido a deformidade causada, desconforto ao toque e/ou pela vontade própria.

3.4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com nódulos mamários sem indicação cirúrgica e situações cujo cálculo de risco através do modelo SONOBREAST não foi possível.

3.4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A probabilidade estatística de malignidade foi calculada de acordo com o modelo estatístico SONOBREAST, disponibilizado na web site <www.sonobreast.com.br>, e comparado com o sistema BI-RADS. A concordância entre os dois sistemas foi calculada pelo índice de Kappa.

Figura 5. Fórmula para estimativa individualizada de malignidade utilizada pelo modelo SONOBREAST

$$\theta = \frac{e^{(\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i)}}{1 + e^{(\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i)}}$$

Fórmula para estimativa individualizada de malignidade, de acordo com a equação multivariada de regressão logística. Legenda: α – Constante da equação; β – Coeficiente das variáveis preditivas de malignidade (HOSMER, 1989).

De acordo com o resultado do exame anatomopatológico, foi calculada a acurácia, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo. Foi considerada lesão suspeita a que apresentasse um risco de malignidade superior a 2%, semelhante ao considerado pelo BI-RADS. Em seguida a acurácia foi novamente calculada através da curva ROC, para valores contínuos das probabilidades de malignidade pelo SONOBREAST, comparando-se com a curva ROC do BI-RADS, por categoria. A categoria 3 foi considerada como 2% de probabilidade, a categoria 4 (40%) e a categoria 5 (95%) (ACR, 2003; LEVY, 2007).

As características clínicas das pacientes e as ultrassonográficas dos nódulos foram comparadas com o exame anatomopatológico através da análise univariada pelo qui-quadrado. Os *odds ratios* foram calculados com um intervalo de confiança de 95%. O teste U de Mann–Whitney foi usado para todas as variáveis numéricas, pois suas distribuições diferiram da distribuição normal pelo teste de Kolmogorov–Smirnov (KS). Para análise estatística utilizou-se o programa SPSS, versão 11.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4 PUBLICAÇÕES

Artigo 1 – Concordância e acurácia do modelo estatístico SONOBREAST em comparação ao sistema BI-RADS em nódulos sólidos da mama vistos à ultrassonografia.

Autores: Luís Fernando Pádua Oliveira; Regis Resende Paulinelli;
Leonardo Ribeiro Soares; Ruffo Freitas-Junior.

Periódico: European Journal of Ultrasound (submetido).

Artigo 2 – Aplicação do modelo estatístico SONOBREAST em nódulos sólidos da mama vistos à ultrassonografia.

Autores: Luís Fernando Pádua Oliveira; Regis Resende Paulinelli;
Leonardo Ribeiro Soares; Ruffo Freitas-Junior.

Periódico: Clinics (submetido).

Artigo1

Concordância e Acurácia do Modelo Estatístico SONOBREAST em
Comparação ao Sistema BI-RADS na Predição de Malignidade em Nódulos
Sólidos da Mama Vistos à Ultrassonografia

Concordance and Accuracy of the Statistical Model SONOBREAST
Compared to the BI-RADS System for Predicting Risk of Malignancy in Solid
Breast Nodules According to Their Sonographic Features

Luís Fernando Pádua Oliveira
Régis Resende Paulinelli
Leonardo Ribeiro Soares
Ruffo Freitas-Junior

Programa de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG). 1ª Avenida,
s/n, Setor Universitário - Goiânia, GO – Brasil.

Endereço para correspondência: Programa de Mastologia do Hospital das
Clínicas da UFG. 1ª Avenida, s/n, Setor Universitário – CEP: 74605-050,
Goiânia, GO – Brasil.

E-mail: rrpaulinelli@gmail.com

Conflitos de interesse: Não.

RESUMO

Introdução: O modelo estatístico SONOBREAST pode prever com boa precisão o risco de malignidade em nódulos de mama, baseando-se na correlação entre idade, histórico familiar e características ultrassonográficas específicas. **Objetivo:** Comparar a acurácia e a concordância do SONOBREAST com o sistema BI-RADS, na predição de malignidade em nódulos sólidos da mama vistos à ultrassonografia. **Metodologia:** Foram incluídas 274 mulheres, de forma prospectiva, com avaliação de 500 nódulos mamários vistos à ultrassonografia e que apresentavam alguma indicação cirúrgica. Foram anotadas as características ultrassonográficas, a idade das pacientes e o histórico familiar de primeiro grau. Foi calculada a probabilidade de malignidade de acordo com o modelo SONOBREAST, através da página de internet, <www.sonobreast.com.br>, e pelo sistema BI-RADS. O resultado foi comparado com o exame anatomopatológico. **Resultados:** A média de idade foi de 41,92 (+14,40) anos. Havia 86 (17,20%) tumores malignos e 414 (82,8); e 382 (76,40%) nódulos não palpáveis. As lesões foram consideradas suspeitas em 171 casos (34,20%), tanto pelo SONOBREAST quanto pelo BI-RADS. O índice de concordância Kappa entre os métodos foi de 1 ($p < 0,001$). O SONOBREAST foi idêntico ao sistema BI-RADS quanto à sensibilidade (95,40)%, especificidade (78,69%), valor preditivo positivo (48,54%), valor preditivo negativo (98,78%) e acurácia (81,60%). Em comparação com as variáveis categóricas (3, 4 e 5) classificadas pelo BI-RADS, a área sob a curva ROC foi, pelo SONOBREAST, de 94,41 (92,20-96,62) e, pelo BI-RADS, de 89,99 (86,60-93,37). **Conclusão:** O modelo SONOBREAST possui acurácia idêntica ao do sistema BI-RADS, quando se usam os mesmos parâmetros para o ponto de corte da suspeição de malignidade e permite uma predição de malignidade de forma objetiva em forma de variável contínua.

Palavras-chave: Câncer de mama, Ultrassonografia, Diagnóstico, SONOBREAST.

Abstract

Introduction: The SONOBREAST statistical model is able to predict with good accuracy the risk of malignancy in breast masses based on the correlation between age, family history and specific sonographic features. **Objective:** To compare the accuracy and concordance of SONOBREAST with the BI-RADS system for predicting malignancy in solid breast masses observed on ultrasound. **Methods:** 274 women were included prospectively, with the assessment of 500 breast masses observed on ultrasound and that presented any surgical indication. Sonographic features were assessed, the patients' age and family history of first degree. The probability of malignancy according to SONOBREAST model was calculated through the webpage <www.sonobreast.com.br>, and the BI-RADS system. The result was compared with anatomopathological examination. **Results:** The average age of patients was 41.92 ($\pm$ 14.40) years. There were 86 (17.20%) malignant and 414 (82,8%) benign tumors; and 382 (76.40%) nonpalpable lesions. The lesions were regarded as suspicious in 171 cases (34.20%) by both SONOBREAST and BI-RADS. The Kappa coefficient of concordance between the methods was 1 ($p < 0.001$). SONOBREAST was identical to the BI-RADS system for sensitivity (95.40)%, specificity (78.69%), positive predictive value (48.54%), negative predictive value (98.78%) and accuracy (81.60 %). In comparison with categorical variables (3, 4 and 5) classified by BI-RADS, the area under the ROC curve by SONOBREAST was of 94.41 (92.20 to 96.62) and by BI-RADS of 89.99 (86.60 to 93.37). **Conclusion:** The SONOBREAST model presents identical accuracy compared to the BI-RADS system, when using the same parameters for the cutoff for malignancy suspicion and allowing a malignance prediction in an objective way through a continuous variable. Considering the increasing likelihood of malignancy for categories 3, 4 and 5 of the BI-RADS system, SONOBREAST model allowed a more precise and individualized assessment.

Keywords: Breast Cancer, Ultrasound, diagnosis, SONOBREAST.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico precoce do câncer de mama constitui um elemento fundamental para a eficácia do tratamento e para a redução da mortalidade (1,2), o que justifica os esforços na elaboração de modelos diagnósticos específicos e o estudo de suas características para a suspeição e a detecção da malignidade (3 - 8).

Com objetivo de padronizar e melhorar os laudos em imagiologia mamária criou-se em 1993 o *Breast Imaging and Reporting Data System* (BI-RADS), inicialmente apenas para avaliação mamográfica (9). Em novembro de 2003, o Colégio Americano de Radiologia (ACR) publicou a quarta edição para avaliação de mamografias e a primeira edição para ultrassonografia e ressonância magnética (10). Esse sistema contém um glossário próprio e divide as lesões em categorias de avaliação, de acordo com o risco de malignidade (10; 12). O risco de malignidade é dividido em categorias de 1 a 6. Porém, a categoria 4, de lesões suspeitas, engloba lesões com probabilidade de malignidade muito variáveis. A subdivisão em categorias 4a, 4b e 4c é ainda muito subjetiva e pouco reprodutível (17; 12; 11; 16; 20). Além disso, o BI-RADS não leva em conta características clínicas que possam teoricamente influenciar a probabilidade de malignidade (21; 4).

Tendo em vista a redução da subjetividade da ultrassonografia mamária, foi desenvolvido o SONOBREAST (4). Trata-se de um modelo preditivo de malignidade para nódulos mamários sólidos, criado através da análise multivariada dos resultados de um estudo multicêntrico com 1403 nódulos vistos à ecografia mamária (4). Assim, utiliza-se um programa de computador disponibilizado gratuitamente pela internet (www.sonobreast.com.br) para fornecer a estimativa de risco individualizada em forma de porcentagem (4).

O SONOBREAST pode ser usado para se estimar com precisão e acurácia o risco de malignidade em nódulos sólidos da mama com expressão ecográfica (4). O modelo leva em consideração não só as características da lesão mamária à ultrassonografia, mas também a idade das pacientes e o histórico familiar para câncer de mama em parentes de primeiro grau (4).

Embora a sensibilidade, especificidade e acurácia do SONOBREAST tenham sido previamente determinadas (4), não houve uma comparação direta com o sistema BI-RADS. O presente estudo tem como objetivo comparar a acurácia e a concordância do SONOBREAST com o sistema BI-RADS, na predição de malignidade em nódulos sólidos da mama vistos à ultrassonografia.

METODOLOGIA

Foram incluídas 274 mulheres, de forma prospectiva, com avaliação de 500 nódulos mamários vistos à ultrassonografia, em uma clínica privada de Goiânia, Goiás. Todos os tumores mamários apresentavam alguma indicação cirúrgica e foram avaliados pela ultrassonografia entre janeiro de 2010 e julho de 2012. Os exames foram realizados por um avaliador único, mastologista titulado pela Sociedade Brasileira de Mastologia e com título de especialista em mastologia com área de atuação em ultrassonografia mamária.

O tamanho amostral foi definido através de cálculo estatístico, considerando um incremento de pelo menos 10% na prevalência de malignidade, em cada grupo de nódulos, quando houver nenhuma; uma; duas; três; ou mais características ecográficas alteradas. Com base nos critérios citados, definiu-se como tamanho amostral um mínimo de 240 pacientes. Como poder do teste, foi definida a probabilidade de 80% de se detectar a diferença acima apontada entre os grupos, ao nível de significância de 5%. Incluímos mais pacientes que o previsto para maior confiabilidade da análise.

As variáveis utilizadas para o cálculo da probabilidade de malignidade pelo SONOBREAST foram: idade, histórico de câncer de mama em familiares de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) e características morfológicas do tumor visualizadas pela ultrassonografia (forma irregular, ecotextura heterogênea, sombra acústica posterior, halo ecogênico e orientação vertical). As variáveis utilizadas para a categorização dos nódulos pelo sistema BI-RADS foi exclusivamente morfológica e seguiu o seu léxico convencional.

A probabilidade estatística de malignidade foi calculada de acordo com o modelo estatístico SONOBREAST, disponibilizado na web site <www.sonobreast.com.br>, e comparado com o sistema BI-RADS. A concordância entre os dois sistemas foi calculada pelo índice de Kappa.

De acordo com o resultado do exame anatomopatológico, foi calculada a acurácia, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo. Foi considerada lesão suspeita a que apresentasse um risco de malignidade superior a 2%, semelhante ao considerado pelo BI-RADS. Em seguida a acurácia foi novamente calculada através da curva ROC, para valores contínuos das probabilidades de malignidade pelo SONOBREAST, comparando-se com a curva ROC do BI-RADS, por categoria. No BI-RADS, a categoria 3 foi considerada como 2% de probabilidade, a categoria 4 (40%) e a categoria 5 (95%) (10; 11).

As características clínicas das pacientes e as ultrassonográficas dos nódulos foram comparadas com o exame anatomopatológico através da análise univariada pelo qui-quadrado. Os *odds ratios* foram calculados com um intervalo de confiança de 95%. O teste U de Mann–Whitney foi usado para todas as variáveis numéricas, pois suas distribuições diferiram da distribuição normal pelo teste de Kolmogorov–Smirnov (KS). Para análise estatística utilizou-se o programa SPSS, versão 11.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

RESULTADOS

A mediana da idade foi de 41,92 ($\pm$ 14,40) anos, sendo de 39,00 (29,00-47,00) anos para tumores benignos e de 56,00 (48,00-64,00) anos para tumores malignos ($p < 0,01$) (Tabela 1). Entre os nódulos, 382 (76,40%) foram classificados como não palpáveis. Através do exame anatomopatológico, observou-se que 414 (82,8%) nódulos eram benignos, dos quais 303 (60,6%) fibroadenomas. Foram encontrados 86 (17,20%) tumores malignos; prevalecendo o carcinoma ductal invasor, com 65 casos (13%) (Tabela 2). A mediana do tamanho das lesões foi de 13,00 mm

(09,95-17,85) nos tumores benignos e de 20,20 mm (14,40-27,90) dos tumores malignos ($p<0,01$) (Tabela 1).

Para o ponto de corte de 2%, à semelhança do ponto de corte do BI-RADS, as lesões foram consideradas suspeitas em 171 casos (34,20%) tanto pelo SONOBREAST quanto pelo BI-RADS. O índice de concordância Kappa entre os métodos foi de 1 ($p<0,001$). Ainda para o ponto de corte de 2%, o SONOBREAST foi idêntico ao sistema BI-RADS quanto à sensibilidade (95,40%), especificidade (78,69%), valor preditivo positivo (48,54%), valor preditivo negativo (98,78%) e acurácia (81,60%).

Já para as probabilidades contínuas de malignidades calculadas pelo SONOBREAST, em comparação com as variáveis categóricas (3, 4 e 5) classificadas pelo BI-RADS, a área sob a curva ROC foi melhor pelo SONOBREAST 94,41 (92,20-96,62) em comparação ao BI-RADS, que foi de 89,99 (86,60-93,37) (Figura 1).

DISCUSSÃO

O modelo SONOBREAST foi desenvolvido após estudo prospectivo, multicêntrico, que avaliou 1.043 lesões mamárias vistas à ultrassonografia (4). A regressão logística multivariada possibilitou o desenvolvimento de uma fórmula matemática, que calcula de forma bastante precisa e objetiva a probabilidade de malignidade nestas lesões, levando-se em consideração algumas características ultrassonográficas mais importantes e alguns dados clínicos, como a idade da paciente e o histórico familiar de malignidade (4). No nosso trabalho o histórico familiar perdeu a significância em relação ao trabalho inicial, este fato pode ser decorrente do menor número de tumores incluídos na pesquisa.

O uso do léxico BI-RADS para ultrassonografias ainda gera algumas críticas e considerações quanto à sua utilização (17;12;11;16;20), e recentemente foi alvo de uma nova edição do sistema BI-RADS (18). A maioria das limitações do modelo são relacionados à subjetividade, à variabilidade interobservadores na subdivisão das categorias 3, 4a, 4b, 4c e 5 e à grande variação da probabilidade de malignidade nas lesões da categoria 4, que variam de 3 a 94% de risco (10,17;11;4;6;20).

Outro estudo realizado por Nascimento e cols. avaliou a utilização do léxico BI-RADS por dois observadores, e a acurácia dos achados ultrassonográficos do câncer de mama. Encontrou-se baixa especificidade, entre 55,2% e 56,6% para o diagnóstico do câncer de mama, com alto número de falso-positivos (22). O valor preditivo positivo para as categorias 4 e 5 variou entre 42,1 e 45,1%, o que deve estar relacionado tanto à sobreposição de características ultrassonográficas de lesões malignas e benignas na categoria 4, como ao erro de classificação das lesões BI-RADS 3 em BI-RADS 4, favorecendo a indicação de biópsias desnecessárias (22; 23).

Baseado nas referências acima citadas o nosso estudo também possui a média do tamanho das lesões de 13,00 mm nos tumores benignos e de 20,20 mm nos tumores malignos com características ultrassonográficas em sua grande maioria classificados pelo sistema BI-RADS como 3 e 4. Logo, aplicação do SONOBREAST veio contribuir para diminuir essa subjetividade e orientar o examinador em indicar à necessidade de progredir a investigação com métodos de coleta citologia ou histológica.

As características utilizadas pelo modelo SONOBREAST não são as mesmas das utilizadas pelo sistema BI-RADS, mas foram escolhidas por sua maior importância na análise multivariada (4). A inclusão de características clínicas no modelo é interessante por criar subgrupos com maior risco e com maior prevalência de malignidade (12;4;20).

O trabalho realizado optou-se por realizar análise univariada por constatar a baixa frequência de características morfológicas ultrassonográficas. Isso decorre pelo número menor de tumores incluídos no estudo em relação ao trabalho inicial.

A idade da paciente apresenta grande importância na avaliação de um nódulo sólido ao exame ecográfico, visto que a ultrassonografia é largamente utilizada em qualquer idade (12;26;6). A mamografia é geralmente indicada para mulheres com 40 anos ou mais (26;25), que possuem um risco aumentado para o câncer de mama em comparação às mulheres jovens, com menos de 40 anos (19;1;27). Essas características no estudo não diferiram dos trabalhos analisados.

O histórico de câncer de mama em parentes de primeiro grau é um fator de risco bem estabelecido para essa neoplasia (28; 30). Atualmente, diversos polimorfismos têm sido descritos como marcadores de risco para o câncer de mama, contribuindo para o manejo clínico das pacientes portadoras dessas mutações (28 – 30).

A investigação de nódulos suspeitos é fundamental para a condução terapêutica adequada. Considerando-se o mesmo padrão de suspeição do BI-RADS, ou seja, qualquer lesão com mais de 2% de malignidade é suspeita e a paciente deve ser submetida à biópsia, tanto o SONOBREAST quanto o BI-RADS apresentaram resultados idênticos, o que valida o uso do modelo SONOBREAST. Nessa avaliação, não há nenhum prejuízo em se utilizar o SONOBREAST.

Embora a acurácia dos métodos não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa, a identificação de uma probabilidade de malignidade precisa e contínua, calculada pelo SONOBREAST, permite uma avaliação mais individualizada. As discussões das estratégias dos tipos de biópsia ou de um possível seguimento clínico tornam-se mais precisas.

CONCLUSÃO

O modelo estatístico SONOBREAST pode ser usado para calcular a probabilidade de malignidade em nódulos sólidos da mama, visíveis à ultrassonografia, de modo bastante preciso, em forma de variável contínua. Sua acurácia é idêntica ao do sistema BI-RADS, quando se usam os mesmos parâmetros para o ponto de corte da suspeição de malignidade.

REFERÊNCIAS

1. Freitas-Junior R, Gonzaga CMR, Freitas NMA, Martins E, Dardes RCM. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(7):731–737.
2. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NMA. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: Ecological time-series study. *The Breast*. 2014; 23(2):180-7.

3. Paulinelli RR, Freitas-Júnior R, Moreira MA, Moraes VA, Bernardes-Júnior JR, Vidal CS, et al. Risk of malignancy in solid breast nodules according to their sonographic features. *J Ultrasound Med*. 2005;24(5):635-41.
4. Paulinelli RR, Freitas-Junior R, de Lucena CÊ, Moreira MA, de Moraes VA, Bernardes-Júnior JR, et al. Sonobreast: predicting individualized probabilities of malignancy in solid breast masses with echographic expression. *Breast J*. 2011;17(2):152-9.
5. Thittai AK, Yamal JM, Ophir J. Small breast lesion classification performance using the normalized axial-shear strain area feature. *Ultrasound in Med. & Biol*. 2013;39(3):543-48.
6. Nastri CO, Martins WP, Lenharte RJ. Ultrassonografia no rastreamento do câncer de mama. *FEMINA*. 2011;39(2):97-102.
7. Tamaki K, Tamaki N, Kamada Y, Uehara K, Miyashita M, Ishida T, et al. A non-invasive modality: the US virtual touch tissue quantification (VTTQ) for evaluation of breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(9)889–895.
8. Wojcinski S, Boehme E, Farrokh A, Soergel P, Degenhardt F, Hillemanns P. Ultrasound real-time elastography can predict malignancy in BI-RADSW-US 3 lesions. *BMC Cancer*. 2013;13:159.
9. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology; 1993.
10. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System Ultrasound (BI-RADS-Ultrasound). Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
11. Levy L, Suissa M, Chiche JF, Teman G, Martin B. BI-RADS ultrasonography. *Eur J Radiol*. 2007; 61(2):202-11.
12. Paulinelli RR, Calas MJG, Freitas-Júnior R. BI-RADS® e ultra-sonografia mamária – uma análise crítica. *FEMINA*. 2007;35(9):565-72.
13. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The Breast Imaging Reporting and Data System: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR* 1998;171:35–40.
14. Kestelman FP, Souza GA, Thuler LC, Martins G; Freitas VAR; Canella EO. Breast Imaging Reporting and Data System - BI-RADS: Valor preditivo positivo das categorias 3, 4 e 5. Revisão Sistemática da Literatura. *Radiol Bras*. 2007;40(3):173-77.

15. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Vélez M, et al. Combined Screening with ultrasound and mammography compared to mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. 2008;299(18):2151-63.
16. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*. 2009;9:335.
17. Camargo-Júnior HSA. BI-RADS-ultra-som: vantagens e desvantagens dessa nova ferramenta de trabalho. *Radiol Bras* 2005;38:301–303.
18. Mendelson EB, Bohm-Vélez M, Berg WA, and American College of Radiology. ACR BI-RADS® Ultrasound. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
19. Freitas-Junior R, Freitas NM, Curado MP, Martins E, Moreira MA, e Silva CM. Variations in breast cancer incidence per decade of life (Goiania, GO, Brazil): 16-year analysis. *Cancer Causes Control* 2008;19:681–7.
20. Torres-Tabanera M, Cárdenas-Rebollo JM, Villar-Castaño P, Sánchez-Gómez SM, Cobo-Soler J, Montoro-Martos EE, et al. Análisis del valor predictivo positivo de las subcategorías BI-RADS®4: resultados preliminares en 880 lesiones. *Radiología*. 2012;54:520–31.
21. Houssami N, Irwig L, Simpson JM, McKessar M, Blome S, Noakes J. The influence of clinical information on the accuracy of diagnostic mammography. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;85:223-8.
22. Nascimento JHR, Silva VD, Maciel AC. Acurácia dos achados ultrassonográficos do câncer de mama: correlação da classificação BI-RADS® e achados histológicos. *Radiol Bras*. 2009;42:235-40.
23. Pereira FPA. BI-RADS® ultrassonográfico: análise de resultados iniciais. *Radiol Bras*. 2009;42(4):VII-VIII.
24. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-75.
25. Pace LE, He Y, Keating NL. Trends in mammography screening rates after publication of the 2009 US Preventive Services Task Force recommendations. *Cancer*. 2013;119(14):2518-23.
26. Lee HC, Dershaw D, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast Cancer Screening with Imaging: Recommendations from the Society of Breast Imaging and ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast US and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer. *J Am Coll Radiol*. 2010;7(1):18-27.

27. Freedman RA, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *The Breast*. 2013;22(Suppl 2):S176-S179.

28. Antoniou AC, Beesley J, McGuffog L, Sinilnikova OM, Healey S, Neuhausen SL, et al. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction. *Cancer Res*. 2010;70(23):9742-54.

29. Latif A, Hadfield KD, Roberts SA, Shenton A, Laloo F, Black GC, et al. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease. *J Med Genet*. 2010;47(2):126-31.

30. Pilato B, De Summa S, Danza K, Lacalamita R, Lambo R, Sambiasi D, et al. Genetic risk transmission in a family affected by familial breast cancer. *J Hum Genet*. 2014; 59(1):51-3.

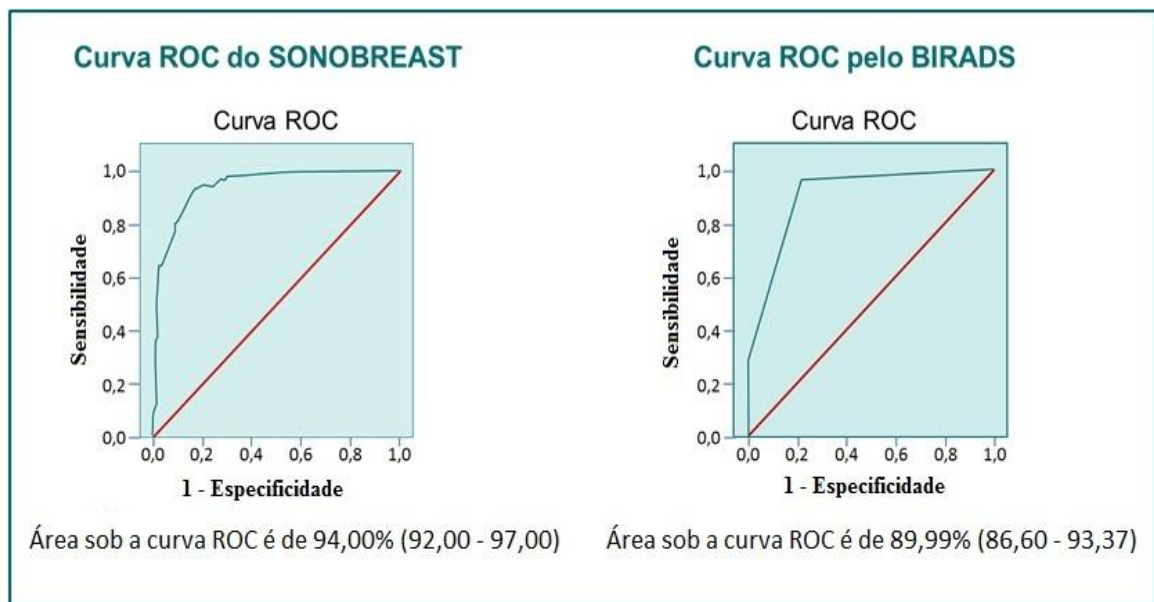
Tabela 1. Mediana da idade e do tamanho do tumor de acordo com o diagnóstico.

	Benigno Mediana (IIQ)	Maligno Mediana (IIQ)	p
Idade (anos)	39,00 (29,00-47,00)	56,00 (48,00-64,00)	<0,01
Tamanho do Tumor (mm)	13,00 (09,95-17,85)	20,20 (14,40-27,90)	<0,01

Tabela 2. Diagnóstico histológico dos nódulos sólidos incluídos no estudo.

Diagnóstico histológico	N	%
Fibroadenoma	303	60,6
Fibroadenose	84	16,8
Papiloma	10	2
Esteatonecrose	6	1,2
Adenoma	3	0,6
Hamartoma	3	0,6
Hiperplasia ductal atípica	2	0,4
Outras lesões benignas	3	0,6
Carcinoma ductal invasor	65	13
Carcinoma lobular invasor	6	1,2
Carcinoma papilífero invasor	5	1
Carcinoma ductal in situ	3	0,6
Outros tumores malignos	7	1,4
Total	500	100

Figura 1. Curva ROC para comparação da especificidade entre o modelo SONOBREAST e o sistema BI-RADS.



Artigo 2

Aplicação do Modelo Estatístico SONOBREAST na Predição de Malignidade em Nódulos Sólidos da Mama Vistos à Ultrassonografia

SONOBREAST Application and its Accuracy and Concordance When Compared to the BI-RADS System for Predicting Malignancy in Solid Breast Nodules

Luís Fernando Pádua Oliveira

Régis Resende Paulinelli

Leonardo Ribeiro Soares

Ruffo Freitas-Junior

Endereço para correspondência: Regis Resende Paulinelli - Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG). 1ª Avenida, s/n, Setor Universitário – CEP: 74605-050, Goiânia, GO – Brasil.

E-mail: rrpaulinelli@gmail.com

Conflitos de interesse: Não.

RESUMO

Objetivo: O SONOBREAST é um modelo preditivo de malignidade para nódulos mamários sólidos visibilizados à ultrassonografia. Porém, participaram do estudo inicial predominantemente mulheres provenientes do serviço público, a maioria com tumores palpáveis ao diagnóstico e com perfil epidemiológico típico aos países em desenvolvimento. O objetivo desse estudo foi validar o modelo estatístico SONOBREAST em mulheres com nódulos mamários. **Metodologia:** Foram incluídas 274 mulheres, de forma prospectiva, com avaliação de 500 nódulos mamários vistos à ultrassonografia e que apresentavam alguma indicação cirúrgica. Foram avaliadas as características ultrassonográficas, a idade das pacientes e o histórico familiar de primeiro grau. Foi calculada a probabilidade de malignidade de acordo com o modelo SONOBREAST, através da página de internet <www.sonobreast.com.br>. O resultado foi comparado com o exame anatomopatológico. **Resultados:** A média de idade foi de 41,92 ($\pm 14,40$) anos. Havia 86 (17,40%) tumores malignos e 414 (82,8%) tumores benignos; e 382 (76,40%) nódulos não palpáveis. A média do tamanho das lesões foi de 16,34 ($\pm 8,73$) mm. O SONOBREAST apresentou sensibilidade de 95,40%, especificidade de 78,69% e acurácia de 81,60%, com valor preditivo positivo de 48,54% e valor preditivo negativo de 98,78%. **Conclusão:** Esse estudo valida o uso do SONOBREAST na avaliação da probabilidade de malignidade em nódulos sólidos da mama vistos à ultrassonografia, também em mulheres de clínica privada.

Palavras-chave: Câncer de mama; diagnóstico; ultrassonografia; Sonobreast.

ABSTRACT

Introduction: The SONOBREAST statistical model is able to predict with good accuracy the risk of malignancy in breast masses based on the correlation between age, family history and specific sonographic features. **Objective:** To compare the accuracy and concordance of SONOBREAST

with the BI-RADS system for predicting malignancy in solid breast masses observed on ultrasound. **Methods:** 274 women were included prospectively, with the assessment of 500 breast masses observed on ultrasound and that presented any surgical indication. Sonographic features were assessed, the patients' age and family history of first degree. The probability of malignancy according to SONOBREAST model was calculated through the webpage <www.sonobreast.com.br>, and the BI-RADS system. The result was compared with anatomopathological examination. **Results:** The average age of patients was 41.92 ($\pm$ 14.40) years. There were 86 (17.20%) malignant and 414(82,8%) benign tumors; and 382 (76.40%) nonpalpable lesions. The lesions were regarded as suspicious in 171 cases (34.20%) by both SONOBREAST and BI-RADS. The Kappa coefficient of concordance between the methods was 1 ($p < 0.001$). SONOBREAST was identical to the BI-RADS system for sensitivity (95.40)%, specificity (78.69%), positive predictive value (48.54%), negative predictive value (98.78%) and accuracy (81.60 %). In comparison with categorical variables (3, 4 and 5) classified by BI-RADS, the area under the ROC curve by SONOBREAST was of 94.41 (92.20 to 96.62) and by BI-RADS of 89.99 (86.60 to 93.37). **Conclusion:** The SONOBREAST model presents identical accuracy compared to the BI-RADS system, when using the same parameters for the cutoff for malignancy suspicion and allowing a malignance prediction in an objective way through a continuous variable. Considering the increasing likelihood of malignancy for categories 3, 4 and 5 of the BI-RADS system, SONOBREAST model allowed a more precise and individualized assessment.

Keywords: Breast Cancer, Ultrasound, diagnosis, SONOBREAST.

INTRODUÇÃO

A diferenciação entre lesões sólidas e císticas é uma indicação clássica da ultrassonografia (USG) mamária, que contribuiu para a consolidação do método na prática clínica (11;4;6). No entanto, a diferenciação entre lesões sólidas benignas e malignas permanece

controversa, motivando estudos sobre a capacidade preditiva de cada característica ecográfica (3;8;19;5).

O SONOBREAST é um modelo preditivo de malignidade para nódulos mamários sólidos, criado através da análise multivariada de 1403 nódulos vistos à ecografia mamária (8). Assim, utiliza-se um programa de computador disponibilizado gratuitamente pela internet para fornecer a estimativa de risco individualizada em forma de porcentagem (8).

Embora a sensibilidade, a especificidade e a acurácia do SONOBREAST tenham sido previamente determinadas (8), a maioria das pacientes incluídas no estudo inicial foi proveniente do serviço público brasileiro, com poder socioeconômico baixo e com dificuldade de acesso ao serviço especializado. Assim, essas mulheres geralmente apresentavam tumores localmente avançados e com massas palpáveis ao diagnóstico, com o perfil epidemiológico típico aos países em desenvolvimento (9).

O objetivo deste estudo é avaliar o SONOBREAST em mulheres onde há uma predominância de tumores iniciais.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, com uma amostra de 500 nódulos sólidos em 274 mulheres de clínica privada de Goiânia, Goiás. Todos os tumores mamários apresentavam alguma indicação cirúrgica e foram avaliados pela ultrassonografia entre janeiro de 2010 e julho de 2012. Os exames foram realizados por avaliador único, com mais de 10 anos de experiência em ultrassonografia mamária.

O tamanho amostral foi definido através de cálculo estatístico, considerando um incremento de pelo menos 10% na prevalência de malignidade, em cada grupo de nódulos, quando houver nenhuma; uma; duas; três; ou mais características ecográficas alteradas. Com base nos critérios citados, definiu-se como tamanho amostral um mínimo de 240 pacientes. Como poder do teste, foi definida a probabilidade de 80% de se detectar a diferença acima apontada entre os grupos, ao nível de

significância de 5%. Incluímos mais pacientes que o previsto para maior confiabilidade da análise.

As variáveis utilizadas para o cálculo da probabilidade de malignidade foram: idade, histórico de câncer de mama em familiares de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) e características morfológicas do tumor visualizadas pela ultrassonografia (forma irregular, ecotextura heterogênea, sombra acústica posterior, halo ecogênico e orientação vertical). Um exemplo da utilização do SONOBREAST está presente nas Figuras 1 e 2.

A probabilidade de malignidade foi calculada através do modelo estatístico SONOBREAST, disponibilizado na web site <www.sonobreast.com.br>. Foi considerada lesão suspeita a que apresentasse um risco de malignidade superior a 2%, semelhante ao considerado pelo BI-RADS (10). De acordo com o resultado do exame anatomopatológico, foi calculada a acurácia, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo.

As características clínicas das pacientes e ultrassonográficas dos nódulos foram comparadas com o exame anatomopatológico através da análise univariada pelo qui-quadrado. As *odds ratios* foram calculadas com um intervalo de confiança de 95%. O teste U de Mann–Whitney foi usado para todas as variáveis numéricas, pois suas distribuições diferiram da distribuição normal pelo teste de Kolmogorov–Smirnov (KS). Para análise estatística utilizou-se o programa SPSS, versão 11.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Ethics

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás and was performed in accordance with the Helsinki Declaration of 1975.

RESULTADOS

A mediana da idade foi de 41,92 ($\pm$ 14,40) anos, sendo de 39,00 (29,00-47,00) anos para tumores benignos e de 56,00 (48,00-64,00) anos para tumores malignos ($p < 0,01$) (Tabela 1). A mediana do tamanho das lesões foi de 13,00cm (09,95-17,85) nos tumores benignos e de 20,20cm (14,40-27,90) dos tumores malignos ($p < 0,01$) (Tabela 1).

Entre os nódulos, 382 (76,40%) foram classificados como não palpáveis. Através do exame anatomopatológico, observou-se que 414 (82,8%) nódulos eram benignos, dos quais 303 (60,6%) fibroadenomas. Foram encontrados 86 (17,20%) tumores malignos, com 65 casos de carcinoma ductal invasor (13%) e seis casos de carcinoma lobular invasor (1,2%) (Tabela 2).

As lesões foram consideradas suspeitas em 171 casos (34,20%) pelo SONOBREAST. A curva ROC do modelo SONOBREAST está disposta na Figura 1, e a *Odds Ratio* (OR) para malignidade das características do SONOBREAST, na análise univariada, estão dispostos na tabela 3. Para um ponto de corte para suspeição de 2%, semelhante ao utilizado pelo BI-RADS, O SONOBREAST apresentou sensibilidade de 95,40%, especificidade de 78,69% e acurácia de 81,60%, com valor preditivo positivo de 48,54% e valor preditivo negativo de 98,78%. Considerando-se a probabilidade de malignidade como uma variável contínua, a área sob a curva ROC foi de 0,94, como pode ser visto na figura 1.

DISCUSSÃO

A utilização da USG mamária tem por base o conhecimento da estrutura anatômica considerada como normal, das variantes da normalidade e dos aspectos múltiplos que acompanham as patologias da mama (6). Atualmente, as imagens anormais vêm sendo avaliadas e definidas de acordo com as suas características morfológicas. (13;6). A associação de aspectos morfológicos e de características clínicas é interessante por criar subgrupos com maior risco e com maior prevalência de

malignidade (11;8;13;12). Ao aplicar-se o estudo observou-se concordância com os estudos acima na associação dos aspectos morfológicos em lesões menores que 20 mm.

O modelo SONOBREAST foi desenvolvido após estudo prospectivo, multicêntrico, que avaliou 1.043 lesões mamárias vistas à ultrassonografia (8). A análise multivariada possibilitou o desenvolvimento de uma fórmula matemática, que calcula de forma bastante precisa e objetiva a probabilidade de malignidade nestas lesões, levando-se em consideração algumas características ultrassonográficas mais importantes e alguns dados clínicos, como a idade da paciente e o histórico familiar de malignidade (8). Apesar de nosso estudo também valorizar o fator histórico familiar ele não teve significância em comparação com os demais fatores.

No Brasil, existem realidades distintas entre as pacientes que utilizam os serviços públicos e aquelas que possuem condições financeiras para utilizar o sistema privado (21;17;14;16;15;20). Nas instituições públicas brasileiras, que atendem a população de baixo nível socioeconômico e com limitações no acesso à saúde, há predominância de lesões mamárias grandes e palpáveis (8;14;20;16;9). O nosso estudo foi realizado abrangendo pacientes com melhor fator socioeconômico semelhante aos países desenvolvidos, com uma boa cobertura mamográfica e com diagnóstico e tratamento precoce (21;17;14;20;16). Isso refletiu na identificação de tumores menores quando comparado com o trabalho do inicial do SONOBREAST.

Assim sendo, o modelo SONOBREAST sofre uma ponderação quanto as pacientes incluídas. No estudo inicial a maioria era proveniente do serviço público brasileiro, com 75,00% de lesões palpáveis na amostra analisada (8), o que poderia superestimar a capacidade do método em detectar lesões suspeitas. No estudo inicial, o modelo apresentou acurácia global de 74,50%, sensibilidade de 84,50% e especificidade de 64,50%. No presente estudo, que teve 76,40% de lesões não palpáveis, a acurácia foi de 81,60%, com sensibilidade de 95,40% e especificidade de 78,69%, evidenciando que o modelo permanece confiável apesar da redução de lesões palpáveis na amostra analisada.

O tamanho do tumor sempre foi considerado uma característica fundamental na investigação de nódulos mamários, com diferentes resultados quanto à predição de malignidade (18;24;19). Entretanto, a inclusão do tamanho e da palpação tumoral não melhorou a acurácia do modelo SONOBREAST e não apresentou significância na análise multivariada, sendo as variáveis excluídas do método (8).

A melhoria dos programas de rastreamento aumentou a detecção do câncer de mama em estágios precoces e com tamanhos reduzidos (22;25; 23). Assim, quanto melhor o *screening* e a assistência à saúde de uma determinada população, menor a importância do tamanho tumoral na predição de malignidade em lesões mamárias sólidas (8;23).

O modelo SONOBREAST permite a identificação de uma probabilidade de malignidade precisa e contínua, colaborando com a definição diagnóstica e conduta terapêutica. Dessa forma, as discussões das estratégias entre os tipos de biópsia ou de um possível seguimento clínico tornam-se mais individualizadas.

O presente estudo demonstra que embora as *odds ratios* para malignidade não sejam exatamente iguais em todas as variáveis do estudo original, a acurácia final é excelente em qualquer modelo de atendimento, seja público ou privado. Assim, acreditamos que o SONOBREAST possa ser adequado tanto para os países em desenvolvimento quanto para os países desenvolvidos.

CONCLUSÃO

Esse estudo demonstra que o SONOBREAST se aplica na avaliação da probabilidade de malignidade em nódulos sólidos da mama vistos à ultrassonografia.

REFERÊNCIAS

1. Chae EY, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Kim H. Evaluation of screening whole-breast sonography as a supplemental tool in conjunction with

mammography in women with dense breasts. *J Ultrasound Med.* 2013;32(9):1573-8.

2. Weigert J, Steenbergen S. The connecticut experiment: the role of ultrasound in the screening of women with dense breasts. *Breast J.* 2012;18(6):517-22.

3. Paulinelli RR, Freitas-Júnior R, Moreira MA, Moraes VA, Bernardes-Junior JR, Vidal CS, et al. Risk of malignancy in solid breast nodules according to their sonographic features. *J Ultrasound Med.* 2005; 24(5):635-41.

4. Nastri CO, Martins WP, Lenharte RJ. Ultrassonografia no rastreamento do câncer de mama. *FEMINA.* 2011; 39(2):97-102.

5. Barr RG, Destounis S, Lackey LB 2nd, Svensson WE, Balleyguier C, Smith C. Evaluation of breast lesions using sonographic elasticity imaging: a multicenter trial. *J Ultrasound Med.* 2012;31(2):281-7.

6. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology.* 2013;268(3):642-59. doi: 10.1148/radiol.13121606.

7. Sadigh G, Carlos RC, Neal CH, Dwamena BA. Ultrasonographic differentiation of malignant from benign breast lesions: a meta-analytic comparison of elasticity and BI-RADS scoring. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(1):23-35. doi: 10.1007/s10549-011-1857-8. Epub 2011 Nov 5.

8. Paulinelli RR, Freitas-Junior R, de Lucena CE, Moreira MA, de Moraes VA, Bernardes-Júnior JR, da Silva Rocha Vidal C, Ruiz AN, Lucato MT, da Costa NG, Teixeira DA. Sonobreast: predicting individualized probabilities of malignancy in solid breast masses with echographic expression. *Breast J.* 2011;17(2):152-9.

9. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NMA. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: Ecological time-series study. *The Breast.* 2014; 23(2):180-7.

10. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System Ultrasound (BI-RADSTM-Ultrasound). Reston: American College of Radiology; 2003.

11. Paulinelli RR, Calas MJG, Freitas-Júnior R. BI-RADS® e ultra-sonografia mamária – uma análise crítica. *FEMINA.* 2007;35(9):565-72.

12. Torres-Tabanera M, et al. Análisis del valor predictivo positivo de las subcategorías BI-RADS®4: resultados preliminares en 880 lesiones. *Radiología.* 2012;54:520–31.

13. Alvarenga AV, Infantosi AF, Pereira WC, Azevedo CM. Assessing the combined performance of texture and morphological parameters in distinguishing breast tumors in ultrasound images. *Med Phys*. 2012;39(12):7350-8.
14. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): e95–102. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70323-0.
15. Freitas-Junior R, Siqueira LB, Carrijo ENA, Lacerda RP, Paulinelli RR, Rahal RMS, et al. Variação temporal do tratamento cirúrgico do câncer de mama em um hospital universitário na região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(3):180-85.
16. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(5):391-436. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70048-2.
17. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778-97. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60054-8. Epub 2011 May 9.
18. Wo JY, Chen K, Neville BA, Lin NU, Punglia RS. Effect of very small tumor size on cancer-specific mortality in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2619-27. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5907. Epub 2011 May 23.
19. Sadigh G, Carlos RC, Neal CH, Wojcinski S, Dwamena BA. Impact of breast mass size on accuracy of ultrasound elastography vs. conventional B-mode ultrasound: a meta-analysis of individual participants. *Eur Radiol*. 2013 Apr;23(4):1006-14. doi: 10.1007/s00330-012-2682-0. Epub 2012 Oct 20.
20. Liedke PE, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, Vasconcelos C, Simon SD, Goss PE. Outcomes of Breast Cancer in Brazil Related to Health Care Coverage: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(1):126-33. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0693. Epub 2013 Oct 28.
21. Corrêa RS, Freitas Júnior R, Peixoto JE, Rodrigues DCN, Lemos MEF, Martins LAP, et al. Estimativas da cobertura mamográfica no Estado de Goiás, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2011;27(9):1757-67.
22. Martins E, Freitas-Júnior R, Curado MP, Freitas NM, Oliveira JC, Silva CM. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31:219-23.

23. Caetano S, Junior JM, Fingerman F, Goldman SM, Szejnfeld J. Mammographic assessment of a geographically defined population at a mastology referral hospital in São Paulo Brazil. PLoS One. 2013;8(9):e74270. doi: 10.1371/journal.pone.0074270.
24. Yu KD, Jiang YZ, Chen S, Cao ZG, Wu J, Shen ZZ, Shao ZM. Effect of large tumor size on cancer-specific mortality in node-negative breast cancer. Mayo Clin Proc. 2012;87(12):1171-80. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.07.023.
25. van Luijt PA, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten GJ, de Koning HJ; National Evaluation Team for Breast Cancer Screening in Netherlands Study Group (NETB). Nation-wide data on screening performance during the transition to digital mammography: observations in 6 million screens. Eur J Cancer. 2013;49(16):3517-25. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.020. Epub 2013 Jul 17.

Tabela 1. Mediana da idade e do tamanho do tumor de acordo com o diagnóstico.

	Benigno Mediana (IIQ)	Maligno Mediana (IIQ)	p
Idade (anos)	39,00 (29,00-47,00)	56,00 (48,00-64,00)	<0,01
Tamanho do Tumor (mm)	13,00 (09,95-17,85)	20,20 (14,40-27,90)	<0,01

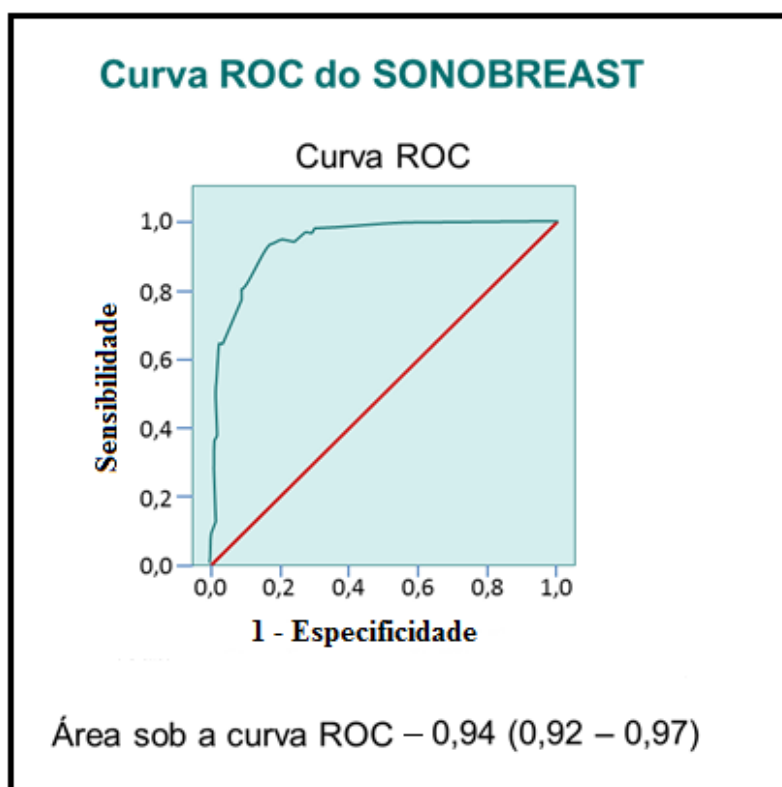
Tabela 2. Diagnóstico histológico dos nódulos sólidos incluídos no estudo.

Diagnóstico Histológico	N	%
Fibroadenoma	303	60,6
Fibroadenose	84	16,8
Papiloma	10	2
Esteatonecrose	6	1,2
Adenoma	3	0,6
Hamartoma	3	0,6
Hiperplasia ductal atípica	2	0,4
Outras lesões benignas	3	0,6
Carcinoma ductal invasor	65	13
Carcinoma lobular invasor	6	1,2
Carcinoma papilífero invasor	5	1
Carcinoma ductal in situ	3	0,6
Outros tumores malignos	7	1,4
Total	500	100

Tabela 3. Odds Ratio para malignidade das características do SONOBREAST, na análise univariada.

	Maligno	Benigno	OR (IC 95%)	p
	n (%)	n (%)		
Irregular /não circunscrito	80 (91,95%)	76 (18,40%)	50,58 (22,51-114,10)	<0,01
Ecotextura heterogênea	74 (85,06%)	64 (15,50%)	31,04 (16,26-59,27)	<0,01
Sombra posterior	40 (46,98%)	6 (1,45%)	57,73 (23,25-143,37)	<0,01
Halo ecogênico anterior	49 (56,32%)	5 (12,21%)	105,22 (39,56-279,90)	<0,01
Orientação vertical	12(13,79%)	4 (0,97%)	16,36 (5,14-52,09)	<0,01
Idade maior que 40 anos	77(88,51%)	183 (44,31%)	9,68 (4,87-19,23)	<0,01
Histórico familiar de 1º grau	8 (9,20%)	40(9,70%)	0,94 (0,43-2,10)	0,89

Figura 1. Curva ROC do modelo SONOBREAST.



5 CONCLUSÕES

CONCLUSÃO GERAL

- Aplicação do modelo o SONOBREAST em mulheres com nódulos mamários visibilizados ao Ultrasson é factível.

CONCLUSÕES ESPECÍFICAS

- A acurácia do SONOBREAST em nódulos sólidos da mama visibilizados na ultrassonografia é idêntica ao do sistema BI-RADS, quando se usam os mesmos parâmetros para o ponto de corte da suspeição de malignidade.
- Há concordância do SONOBREAST ao se estudar os nódulos mamários sólidos visibilizados na ultrassonografia, pode-se ser aplicado para calcular a probabilidade de malignidade semelhante ao sistema BI-RADS.
- O modelo estatístico SONOBREAST quando comparado com BI-RADS na predição de malignidade de nódulos sólidos de mama são semelhantes.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstra que embora as *odds ratios* para malignidade não sejam exatamente iguais em todas as variáveis do estudo original, a acurácia final do SONOBREAST é excelente para predizer a suspeição ou não dos nódulos mamários independente do tamanho. Portanto, esse estudo valida o uso do SONOBREAST na avaliação da probabilidade de malignidade em nódulos sólidos da mama vistos à ultrassonografia, também em mulheres com lesões não palpáveis.

O modelo estatístico SONOBREAST pode ser usado para calcular a probabilidade de malignidade em nódulos sólidos da mama, visíveis à ultrassonografia, de modo bastante preciso e em forma de variável contínua. Sua acurácia é idêntica ao do sistema BI-RADS, quando se usam os mesmos parâmetros para o ponto de corte da suspeição de malignidade. Desta forma o presente estudo contribui para a utilização de triagem nas pacientes portadoras de nódulos palpáveis ou não independente da idade.

REFERÊNCIAS

1. Freitas-Junior R, Gonzaga CMR, Freitas NMA, Martins E, Dardes RCM. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67(7):731–737.
2. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NMA. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: Ecological time-series study. *The Breast*. 2014; 23(2):180-7.
3. Paulinelli RR, Freitas-Júnior R, Moreira MA, Moraes VA, Bernardes-Júnior JR, Vidal CS, et al. Risk of malignancy in solid breast nodules according to their sonographic features. *J Ultrasound Med*. 2005; 24(5):635-41.
4. Paulinelli RR, Freitas-Junior R, de Lucena CÊ, Moreira MA, de Moraes VA, Bernardes-Júnior JR, et al. Sonobreast: predicting individualized probabilities of malignancy in solid breast masses with echographic expression. *Breast J*. 2011; 17(2):152-9.
5. Thittai AK, Yamal JM, Ophir J. Small breast lesion classification performance using the normalized axial-shear strain area feature. *Ultrasound in Med. & Biol*. 2013; 39(3):543-48.
6. Nastri CO, Martins WP, Lenharte RJ. Ultrassonografia no rastreamento do câncer de mama. *FEMINA*. 2011; 39(2):97-102.
7. Tamaki K, Tamaki N, Kamada Y, Uehara K, Miyashita M, Ishida T, et al. A non-invasive modality: the US virtual touch tissue quantification (VTTQ) for evaluation of breast cancer. *Jpn J ClinOncol* 2013; 43(9)889–895.
8. Wojcinski S, Boehme E, Farrokh A, Soergel P, Degenhardt F, Hillemanns P. Ultrasound real-time elastography can predict malignancy in BI-RADSW-US 3 lesions. *BMC Cancer*. 2013; 13:159.
9. Martins E, Freitas-Júnior R, Curado MP, Freitas NM, Oliveira JC, Silva CM. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31:219-23.
10. Caetano S, Junior JM, Fingerman F, Goldman SM, Szejnfeld J. Mammographic assessment of a geographically defined population at a mastology referral hospital in São Paulo Brazil. *PLoS One*. 2013; 8(9):e74270. doi: 10.1371/journal.pone.0074270.
11. van Luijt PA, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten GJ, de Koning HJ; National Evaluation Team for Breast Cancer Screening in Netherlands Study Group (NETB). Nation-wide data on screening performance during the

transition to digital mammography: observations in 6 million screens. *Eur J Cancer*. 2013; 49(16):3517-25.

12. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011; 377(9779):1778-97.

13. Liedke PE, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, et al. Outcomes of Breast Cancer in Brazil Related to Health Care Coverage: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(1):126-33.

14. Corrêa RS, Freitas Júnior R, Peixoto JE, Rodrigues DCN, Lemos MEF, Martins LAP, et al. Estimativas da cobertura mamográfica no Estado de Goiás, Brasil. *CadSaude Publica*. 2011; 27(9):1757-67.

15. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): e95–102.

16. Freitas-Junior R, Siqueira LB, Carrijo ENA, Lacerda RP, Paulinelli RR, Rahal RMS, et al. Variação temporal do tratamento cirúrgico do câncer de mama em um hospital universitário na região Centro-Oeste do Brasil. *RevColBras Cir*. 2013; 40(3):180-85.

17. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2013; 14(5):391-436.

18. Zeng H, Zheng R, Zhang S, Zou X, Chen W. Female breast cancer statistics of 2010 in China: estimates based on data from 145 population-based cancer registries. *J Thorac Dis*. 2014; 6(5):466-70.

19. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2011. *Cancer Res Treat*. 2014; 46(2):109-23.

20. Hunt BR, Whitman S, Hurlbert MS. Increasing Black:White disparities in breast cancer mortality in the 50 largest cities in the United States. *Cancer Epidemiol*. 2014; 38(2):118-23.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>. Acessado em 05/06/2014.

22. Cianfrocca M, Gradishar W. New molecular classifications of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(5):303-13.

23. Lee HJ, Park IA, Park SY, Seo AN, Lim B, Chai Y, et al. Two histopathologically different diseases: hormone receptor-positive and hormone receptor-negative tumors in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145(3):615-23.
24. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010; 28(10):1684-91.
25. Cirqueira MB, Moreira MAR, Soares LR, Freitas-Junior R. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina*. 2011; 39(10):499-503.
26. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology; 1993.
27. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System Ultrasound (BI-RADSTM-Ultrasound). Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
28. Paulinelli RR, Calas MJG, Freitas-Júnior R. BI-RADS® e ultra-sonografia mamária – uma análise crítica. *FEMINA*. 2007; 35(9):565-72.
29. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*. 2009; 9:335.
30. Camargo-Júnior HSA. BI-RADS-ultra-som: vantagens e desvantagens dessa nova ferramenta de trabalho. *Radiol Bras* 2005; 38:301–303.
31. Levy L, Suissa M, Chiche JF, Teman G, Martin B. BI-RADS ultrasonography. *Eur J Radiol*. 2007; 61(2):202-11.
32. Mendelson EB, Bohm-Vélez M, Berg WA, and American College of Radiology. ACR BI-RADS® Ultrasound. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
33. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81:1879–86.
34. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19:980–91.
35. Pace LE, He Y, Keating NL. Trends in mammography screening rates after publication of the 2009 US Preventive Services Task Force recommendations. *Cancer*. 2013; 119(14):2518-23.

36. Freitas-Junior R, Freitas NM, Curado MP, Martins E, Moreira MA, Silva CM. Variations in breast cancer incidence per decade of life (Goiania, GO, Brazil): 16-year analysis. *Cancer Causes Control*. 2008; 19:681–7.
37. Freedman RA, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *The Breast*. 2013; 22(Suppl 2):S176-S179.
38. Antoniou AC, Beesley J, McGuffog L, Sinilnikova OM, Healey S, Neuhausen SL, et al. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction. *Cancer Res*. 2010; 70(23):9742-54.
39. Latif A, Hadfield KD, Roberts SA, Shenton A, Laloo F, Black GC, et al. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease. *J Med Genet*. 2010; 47(2):126-31.
40. Pilato B, De Summa S, Danza K, Lacalamita R, Lambo R, Sambiasi D, et al. Genetic risk transmission in a family affected by familial breast cancer. *J Hum Genet*. 2014; 59(1):51-3.
41. Yu KD, Jiang YZ, Chen S, Cao ZG, Wu J, Shen ZZ, et al. Effect of large tumor size on cancer-specific mortality in node-negative breast cancer. *MayoClin Proc*. 2012; 87(12):1171-80.
42. Wo JY, Chen K, Neville BA, Lin NU, Punglia RS. Effect of very small tumor size on cancer-specific mortality in node-positive breast cancer. *J ClinOncol*. 2011; 29(19):2619-27.
43. Sadigh G, Carlos RC, Neal CH, Wojcinski S, Dwamena BA. Impact of breast mass size on accuracy of ultrasound elastography vs. conventional B-mode ultrasound: a meta-analysis of individual participants. *Eur Radiol*. 2013; 23(4):1006-14.
44. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2nd edn. New York: John Wiley & Sons, 1989.

ANEXOS

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética

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

PROTOCOLO N.º 00156/98

AUTOR (ES): Prof. Ruffo de Freitas Júnior

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

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

Goiânia, 04 de agosto de 1.998



PROF. DR. HEITOR ROSA
Presidente

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

PRIMEIRA AVENIDA S/Nº SETOR UNIVERSITÁRIO

Anexo B – Normas de publicação dos respectivos periódicos

B.1 – EUROPEAN JOURNAL OF ULTRASOUND

Key Words	English; 3 – 5 key words	No key words (please insert "n a" in the appropriate window when submitting your manuscript online)	Entry only in specified input fields during submission in Manuscript Central. You can choose from the key words in the list or enter your own key words in the input fields.
Main Text ²	English or German; manuscript main text in MS Word format References to figures and tables: should appear chronologically in the manuscript main text. Abbreviate using "Fig." and "Tab.". Literature references: all literature in the bibliography is to be cited in order of appearance in the manuscript main text using Arabic numerals surrounded by square brackets. The bibliography appears after the manuscript main text and lists all literature in sequence. See "Citation Format" in this table for examples. 34,000 char. including a maximum of 50 citations 24,000 char. (Rapid Communication; 16,000 char.) including a maximum of 30 citations	Setup: Introduction, case description, discussion. No list of references. Case Report: Up to 4 figures. Pictorial Essay: Up to 10 figures. References to figures should appear chronologically. Case Report: Up to 3 catchwords phrases at the end of the contribution 6,000 char.	Upload manuscript text and bibliography (excluding abstract(s), figures and tables); <i>File Designation: 1. Main Document</i> REVISIONS: Save the manuscript that has been reviewed in Manuscript Central to your hard drive. Make changes to manuscript using "Track Changes" in Microsoft® Word.³
Figures	– Figure quality: 650 pixels in width (5,5 cm a resolution of 300 dpi) – File formats: JPG or TIFF for images; Word, PowerPoint or Excel for diagrams (also referred to in manuscript as "Fig.") – Figures with multiple sub-elements: please use small letters to classify each (a, b, c, d, etc.). – Legend /caption texts: German and English; Figures having sub-elements which are classified using small letters (a, b, c, d, etc.) should have a legend that addresses each sub-element.		Upload in Manuscript Central individually; <i>File Designation: 2. Image</i>
Tables	Language of publication (including legend text).	No tables.	– Upload in Manuscript Central as a Word document; <i>File Designation: 3. Tabelle</i>
Instructions for Authors			

Ultraschall in der Medizin / European Journal of Ultrasound publishes scientific papers and contributions from a variety of disciplines on the diagnostic and therapeutic applications of ultrasound with an emphasis on clinical application. Technical papers with a physiological theme as well as the interaction between ultrasound and biological systems are also accepted for publication. The editors and the publishers reserve the right to publish selected articles online only.

Manuscript submissions are accepted exclusively online at <http://mc.manuscriptcentral.com/eju> or via the URL <http://www.thieme.de/ultraschall>. Manuscripts should be prepared according to the guidelines in the following table before submission. Should you have any questions regarding manuscript submission or experience technical problems with the system, please contact the UIM/EJU Editorial Office at eju.editorialoffice@thieme.de or call ++49(0)711/89 31-277. Please note that for all figures not created by yourself an official permission by the copyright holder is required for the usage in print and online format.

Manuscript Element/ Manuscript Type	Review	Original Article, Technical Developments, Rapid Communication	Case Report and Pictorial Essay	Submission via ScholarOne: http://mc.manuscriptcentral.com/eju
Author and Institution Information	German or English depending on country of submission. Names, addresses or any information which may indicate the identity of the author(s) may not be included in the manuscript.			Entry only in specified input fields during submission in Manuscript Central. Please do not include in main text document.
Title	Language of publication + German ¹ or English. Maximum of 30 words for each language			Entry only in specified input fields during submission in Manuscript Central. Please do not include in main text document.
Abstract (Zusammenfassung)	German ¹ and English; maximum of 3,450 characters for both languages.		No abstract (please insert "n a" in the appropriate window when submitting your manuscript online)	– Entry only in the specified input field during submission in Manuscript Central. Please do not include in main text document.
	Non-structured	Structured in Purpose, Materials and Methods, Results, Conclusion (German: Ziel, Material und Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerungen)		
Citation Format	Journal articles: Kainberger FM, Fischlein T, Frühwald F, Schwaighofer B, Seidl G, Lischka MF. Quantitative Evaluierung von Kniegelenksergüssen mit hochauflösender Real-time-Sonographie. <i>Ultraschall in Med</i> 1988; 9: 45–47 Books: Talano JV, Gardin JM. Textbook of Two Dimensional Echocardiography. London: Gruene & Stratton, 1983 Chapters in books: Aichner F, Gerstenbrand F, Homma H. Carotid evaluation by Doppler echolflow scan, frequency analysis and duplex scan. In: Gerstenbrand F, Grcevic N, Aichner F. (eds.): Neuroimaging. Stuttgart: Fischer, 1985: 261–269 Online publications: Poretti FT, Rosen B, Körner D. Randomisierte Untersuchung zur Anwendung eines Chitosan-Gerinnungspads zur Blutstillung bei transbrachialen Angiographien. <i>Fortschr Röntgenstr.</i> Online-Publikation: 2005: DOI 10.1055/s-2005-858328 Citing works from UIM/EJU: Please use the international journal abbreviation for UIM/EJU: Ultraschall in Med.			Up to 5 references integrated into the text in brief form (M. Frieser et al. <i>Ultraschall in Med</i> 2007; 28: 176-180).

¹ Authors who do not know German may provide English only.

² Values quoted here include blank spaces and refer to the length of the manuscripts including the bibliography. The number of characters can easily be found in Microsoft Word using "Tools" → "Word Count".

³ To activate the "Track Changes" function in Word, go to "Tools" → "Track Changes" → "Highlight Changes". Activate all check boxes in the "Highlight Changes" window.

Letters to the Editor are submitted via ScholarOne. Letters do not have an abstract and should not exceed 2500 words, including the references (if present). Letters should be provided with a proper title (e.g. "Letter to the Editor on the article [reference of article] ..."). The editors decide on publication of the letter and the authors' response (if applicable).

Galley Proofs: The publishers email galley proofs to the submitting authors in PDF format. Authors are requested to return a printout with corrections to the publishers.

Reprints as pdf: A pdf file for private, non-commercial use is provided to the corresponding author of published original articles, reviews and case reports.

B.2 – CLINICS



PUBLICATION INFORMATION AND EDITORIAL POLICIES

CLINICS publishes peer-reviewed articles of interest to clinicians and researchers in the medical sciences. CLINICS is registered with PubMed Central and SciELO and complies with the policies of funding agencies, such as the Wellcome Trust, the Research Councils UK (RCUK), the National Institutes of Health (NIH), and the German Research Foundation (DFG), which request or require deposition of the published articles that they fund into publicly available databases. CLINICS supports the position of the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>) on trial registration. All trials initiated after January 1, 2012 must be prospectively registered (before patient recruitment begins) in a publicly accessible registry. Trials initiated before January 1, 2012 must be registered before submission to our journals. See the ICMJE FAQ regarding trial registration for further details. Visit http://www.who.int/ictcp/network/list_registers/en/index.html for the WHO's list of approved registries. CLINICS suggests: <http://www.clinicaltrials.gov/> as a user friendly site.

Publication Fees

CLINICS uses a business model in which expenses are recovered in part by charging a publication fee to the authors or research sponsors for each published article. Our 2013 prices are as follows: fast track: US\$ 2,000.00; original articles, review articles and rapid communications: US\$ 1,200.00. Invited reviews, editorials and letters to the editors: no charge.

** The exchange rate for payments in Brazil-Real is the commercial exchange rate of the day the article is accepted. Clinics uses the Banco do Brasil currency conversion tool.*

Manuscripts involving human subjects or the use of laboratory animals must clearly state adherence to appropriate guidelines and approval of protocols by their institutional review boards. Photographs that may identify patients or other human participants of studies shall be acceptable only when a legally valid consent form is signed by the participating patient, other human participant, or his/her legally constituted representative.

Manuscripts should be digitalized using a Word *.doc-compatible software program and submitted online in English.

Authors are strongly advised to submit the manuscript in its final form to a spell check for English (US). Submissions with excessive spelling or syntax mistakes as well as articles in which the meaning is not sufficiently clear shall be returned to authors for correction.

Authors are also strongly advised to use abbreviations sparingly whenever possible to avoid jargon and improve the readability of the manuscript. All abbreviations must be defined the first time that they are used. Only terms or expressions that are used at least 5 times throughout the text should be abbreviated. Never use abbreviations that spell common English words, such as FUN, PIN, SCORE, and SUN.

Please make sure to submit your manuscript in the exact format that is described below. Failure to do so will cause the submission to be returned to you during the preliminary examination by the Editorial Office.

Manuscripts are invited in the following categories:

ORIGINAL STUDY: Complete original studies should be submitted in this category. Three sections are offered: basic, clinical, and surgical research. Original studies must conform to the following format:

Title page:

- Title (up to 250 characters);
- Running title (up to 40 characters, letters and spaces);
- Full address of corresponding author only;

- Authors' names (without titles or degrees). *Authors should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. **Such participation must be declared in this section of the manuscript.***

Manuscript:

- Abstract: Abstracts are limited to 250 words and structured into objectives, method, results, and conclusions. Citations or abbreviations (except internationally recognized abbreviations, such as weights, measures, and physical or chemical abbreviations) are not permitted. Authors are strongly encouraged not to display numerical statistical information but to merely state what is significantly different (or not) between the described parameters.

- Keywords: For keywords, 3-6 items from the Medical Subject Headings (MeSh) should be used.

- Introduction: The introduction should set the purpose of the study, provide a brief summary (not a review) of previous relevant studies, and state the new advances in the current investigation. The introduction should not include data or conclusions from the work being reported. A final sentence summarizing the novel finding to be presented is permissible.

- Materials and Methods: This section should briefly give clear and sufficient information to permit the study to be repeated by others. Standard techniques only need to be referenced. Previously published methods may be briefly described following the reference.

- Ethics: When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) and with the Helsinki Declaration of 1975, which was revised in 1983. When reporting experiments on animals, indicate whether the institution's guide, a national research council's guide, or any national law on the care and use of laboratory animals was followed.

- Results: The results section should be a concise account of the new information that was discovered, with the least personal judgment. Do not repeat in text all the data in the tables and illustrations but briefly describe what these data comprise.

- Discussion: The discussion should include the significance of the new information and relevance of the new findings in light of existing knowledge. Only unavoidable citations should be included. Citation to review articles are not encouraged in this section.

- Acknowledgements: This section should be short, concise, and restricted to acknowledgements that are necessary.

- References in text: CLINICS adopts the Vancouver format. Cite references in the text using Arabic numerals in the order of appearance, within parentheses, (1) after the previous word, with spacing as in this example: "Diabetes (2), hypertension (3,4) and alcoholism (5-9) are complex medical problems (10)." Under exceptional circumstances, authors' names may appear in text: Single author: "Einstein (11) proposed a new theory ...", Two authors: "Watson and Crick (12) reported on the structure of ...", or Three or more authors: "Smith et al. (13) described ..."

- Reference List: Only citations that appear in the text should be referenced. References must be restricted to directly relevant published works, papers, or abstracts. Unpublished papers, unless accepted for publication, should not be cited. Work that is accepted for publication should be referred to as "in press" and a letter of acceptance of the journal must be provided. Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct text citation. Usually the total number of references should not exceed 35. For up to 6 authors, list all authors. For more than 6 authors, list first 6 authors followed by "et al".

- Tables and Figures: The maximum number of tables and/or figures is 6 tables and/or figures. Tables: Should be constructed using the table feature in your word processor or using a spreadsheet program such as Excel. The tables should be numbered in order of appearance in the text, using Arabic numerals. Each table should have a title and an explanatory legend, if necessary. All tables must be referenced and succinctly described in the text. Under no circumstances should a table repeat data that are presented in an illustration. Statistical measures of variation (i.e., standard deviation or standard error) should be identified, and decimal places in tabular data should be restricted to those with mathematical and statistical significance. Figures: Photographs, illustrations, charts, drawings, line

graphs, etc. are all defined as figures. Number figures consecutively using Arabic numerals in order of appearance. Figure legend(s) should be descriptive and should allow examination of the figure without reference to text. Images must be of professional quality and uploaded as *.tiff files. Generally, figures will be reduced to fit one column of text. The actual magnification of all photomicrographs should be provided, preferably by placing a scale bar on the print. Line graphs and charts should never be sent as *.jpeg illustrations. We recommend preparing line graphs and charts as Excel® files and copying these files into a Word *.doc sheet.

FAST TRACK ARTICLES: Fast-track articles should follow the same format described above for original studies. The Editorial Office will produce a first-action response in the shortest possible time and will publish accepted fast track articles in the next available issue. Only one article may be submitted as fast track in any calendar year by any author or co-author. In the Comments section, the authors must explain the justification for fast track publication. Rejection by journals with a higher impact factor than ours is an acceptable reason for requesting fast-track status. However, the reviewers' reports from the previous submission must be included in the current submission. Information contained in the comments is limited to the editor and shall remain confidential. No publication fee discount is allowed for accepted fast track articles.

REVIEW ARTICLES: Review articles should cover themes that are relevant to medical practice. Spontaneously submitted reviews are welcome; however, potential authors should bear in mind that they are expected to have expertise in the reviewed field. The sections should be arranged as follows:

- **Title page:** As described in the Original Study section.
- **Manuscript:** Abstract, keywords and text should be arranged to cover the subject that is being reviewed. If appropriate, the method of reference collection should be described. The use of headings, subheadings, and paragraph titles is encouraged to improve clarity. Abbreviations, acknowledgments, tables and figures should be formatted as

described in the Original Study section. The number of references is at the discretion of the authors. No publication fee discount is allowed for spontaneously submitted review articles that are accepted for publication.

RAPID COMMUNICATIONS:

- **Title page:** As described in the Original Study section.
- **Manuscript:** Rapid communications are limited to 1,500 words, not including the reference list, abstract and keywords. Authors should format rapid communications based on the subject at hand. Abstracts are limited to 250 words and structured into objectives, method, results, and conclusions. Citations or abbreviations (except internationally recognized abbreviations, such as weights, measures, and physical or chemical abbreviations) are not permitted. For keywords, 3-6 items from the Medical Subject Headings (MeSh) should be used.

LETTERS TO THE EDITOR: Letters to the editor expressing comments or dissenting opinions concerning articles that have been recently published in CLINICS are not submitted to peer review and are published at the discretion of the editor. A letter is a single section containing untitled text concerning the article under discussion, followed by references. No publication fee is charged for this class of manuscripts.

EDITORIAL: Editorials should cover broad aspects of medical or biological sciences. Such manuscripts are not submitted to peer review and are published at the discretion of the editor. No publication fee is charged for this class of manuscripts.

COMMENTARY: A commentary is an invited text with respect to an article that is being published by Clinics. No publication fee is charged for this class of manuscripts.

INVITED REVIEW: These reviews are by invitation only and follow the format proposed for general reviews. No publication fee is charged for this class of manuscripts.

SPECIAL ISSUE ARTICLE: Special issue articles are by invitation only and follow a specific format that is set by the editor in charge of the collection.

Currently CLINICS does not accept: case reports, technical notes, retrospective studies, translations and validations of questionnaires, and articles referring to first demonstration in Brazil.

Peer Review: Manuscripts are reviewed by at least two expert consultants. Accepted manuscripts are edited to comply with the journal's format, remove redundancies, and improve clarity and understanding without altering meaning. The edited text will be presented to authors for approval.

Submission: A copyright transfer form, signed by all authors, must be submitted by fax (55-11-2661-7524) or by mail as soon as the manuscript is submitted. Any financial or other relationships that may lead to a conflict of interest must be disclosed in the copyright transfer form. If the editor considers this conflict of interest relevant to the paper, a footnote will be added to show the equity interest in or affiliation with the identified commercial firm(s). **Click here to download the Copyright Transfer Form.**

When the authors are satisfied that the manuscript complies with the journal format, our site should be accessed using the website www.clinics.org.br. The system will guide authors through the manuscript submission process and will prompt authors to input information into specific fields as they are submitting their manuscript. The editorial office and authors will be automatically notified of the submission. Progress of the manuscript through the Editorial Office's procedures will be available to authors at all times.