

**Correlação dos resultados anatomopatológicos com os achados mamográficos em
pacientes submetidas a core biópsia em um serviço de radiologia de criciúma no período
de julho de 2014 à fevereiro de 2015.**

**Correlation of pathological findings with mammographic findings in patients undergoing
core biopsy in a Criciúma radiology service from July 2014 to February 2015.**

Gustavo de Agostin^{1*}

Ricardo Rampinelli Formigoni^{2*}

Erik Paul Winnikow³

Priscyla Waleska Simões⁴

Vinculação do artigo

Curso de Medicina. Universidade do Extremo Sul Catarinense-Criciúma-SC

Endereço para correspondência

Erik Paul Winnikow. Curso de Medicina. Av. Universitária, 1105. Criciúma – SC – Bairro
Universitário CEP – 88806-000

e-mail: epw@unesc.net

Fonte de financiamento: dos próprios autores.

Título resumido: Rede Bayesiana no câncer de mama

¹Graduando em Medicina - Universidade do Extremo Sul Catarinense.

²Graduando em Medicina - Universidade do Extremo Sul Catarinense.

³Professor do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense. Médico especialista em mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia.

⁴Doutora em Ciências da Saúde – Universidade do Extremo Sul Catarinense. Professora de Informática em Saúde na Universidade do Extremo Sul Catarinense.

*Estes autores tiveram participação de igual importância na realização da pesquisa

Resumo

O câncer de mama é um problema de saúde global, sendo a neoplasia maligna mais frequente nas mulheres, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma. O rastreio pode ser feito por exames de imagem e o diagnóstico por biópsia seguida de análise anatomopatológica. Buscou-se correlacionar os achados dos exames de imagem com o resultado histopatológico, utilizando uma Rede Bayesiana como método de análise auxiliar. Foi realizado um estudo do tipo transversal, em um serviço de radiologia de Criciúma/SC, envolvendo 164 pacientes do sexo feminino, totalizando 170 nódulos, submetidas a Core Biópsia no período entre julho de 2014 e fevereiro de 2015. A média de idade foi de 46,1 anos ($\pm 14,2$). Em pacientes com 50 anos ou mais, o risco de malignidade do nódulo foi 3,71 (IC 95%: 1,82-7,55) vezes maior quando comparadas às demais. Mulheres com nódulo palpável ou maior que dois centímetros tiveram um risco 9,83 (IC 95%: 4,19-23,03) e 3,78 (IC 95%: 1,85-7,76) vezes maior de malignidade, respectivamente. Das variáveis estudadas, todas obtiveram significância estatística ($p < 0,001$), exceto a história familiar. A sensibilidade da Rede Bayesiana foi 93,3% (IC 95%: 82,9-96,0), a especificidade foi 88,6% (IC 95%: 81,1-96,0) e a acurácia foi 89,4%. A Rede Bayesiana mostrou acurácia semelhante a outros trabalhos, podendo se tornar uma ferramenta auxiliar a ser utilizada para o diagnóstico do câncer de mama.

Descritores: Câncer de mama. Redes Bayesianas. BI-RADS®.

Abstract

Breast cancer is a global health problem and is the most common malignancy in women, excluding the cases of non-melanoma skin cancer. Screening can be done by imaging and diagnosis by biopsy followed by pathology analysis. It was sought to correlate the findings of imaging with histopathological results using a Bayesian network as an auxiliary method of analysis. A transversal study was conducted in a radiology service in Criciúma/SC, involving 164 female patients, totaling 170 nodules, submitted to Core Biopsy between July 2014 and February 2015. The average age was 46.1 years ($\pm 14,2$). In patients aged 50 years or more, the risk of nodal malignancy was 3.71 (CI 95%: 1.82 to 7.55) times higher when compared to the others. Women with palpable nodule or bigger than 2 cm had a risk 9.83 (CI 95%: 4.19 to 23.03) and 3.78 (CI 95%: 1.85 to 7.76) times higher malignancy, respectively. Of the variables studied, all achieved statistical significance ($p < 0.001$), except for family history. The sensitivity of Bayesian Network was 93.3% (CI 95%: 82.9 to 96.0), the specificity was 88.6% (CI 95%: 81.1 to 96.0) and the accuracy was 89,4%. The Bayesian Network showed similar accuracy to other works and can become an auxiliary tool for the diagnosis of breast cancer.

Keywords: Breast cancer. Bayesian Network. BI-RADS®.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um problema de saúde global, já que cerca de um milhão de mulheres no mundo recebem o diagnóstico a cada ano, e mais de 410.000 mortes ocorrem devido a esta doença, representando 14% das mortes por câncer no sexo feminino¹.

O rastreamento mamário consiste na realização de exames periódicos em pacientes assintomáticos, com o propósito de diagnosticar um possível câncer de mama em estágio inicial da doença. Estudos já demonstraram que o melhor modo de diminuir a mortalidade por essa neoplasia é através de um diagnóstico precoce; sendo já avaliado que o método mais eficiente para tal é a mamografia, com sensibilidade de 85% a 90%, e especificidade por volta de 95%².

O diagnóstico patológico é fundamental no manejo das lesões mamárias. Atualmente a core biópsia substituiu a punção aspirativa por agulha fina para lesões palpáveis e para aquelas detectadas pelos exames de rastreamento, se tornou o exame padrão-ouro no diagnóstico pré-operatório do câncer de mama³.

O objetivo deste trabalho foi correlacionar os achados da mamografia e/ou ultrassom das mamas com o diagnóstico por Core Biópsia de nódulos sólidos em um serviço de radiologia em Criciúma/SC. Esse trabalho observou as relações existentes entre os exames de imagem que rastreiam o câncer de mama (mamografia e ultrassom) através da classificação *Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS®)*, com os achados anatomopatológicos (AP) encontrados através da Core Biópsia, esse último sendo considerado o padrão-ouro para o diagnóstico. Ainda, possibilitou a correlação desses achados histopatológicos com idade, história familiar, presença de nódulo palpável e o tamanho do mesmo.

Foi elaborada uma Rede Bayesiana (RB) como um dos métodos estatísticos do trabalho.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo transversal, em um serviço de radiologia,

envolvendo 164 mulheres, totalizando 170 nódulos, submetidas a Core Biópsia no período entre julho de 2014 e fevereiro de 2015, com pelo menos um exame de imagem prévio com classificação BI-RADS[®] 3, 4 ou 5, que aceitaram participar do estudo por meio de assinatura do termo de consentimento. Todos os exames ultrassonográficos e coleta de material pela Core Biópsia foram realizados pelo mesmo profissional. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) parecer 700.772/2014.

Anteriormente à realização do exame de imagem, foi preenchido um instrumento com as variáveis estudadas: idade, história familiar de primeiro grau para câncer de mama, palpabilidade do nódulo ao exame físico, tamanho do nódulo pela ultrassonografia, classificação BI-RADS[®] na mamografia e ultrassonografia e o resultado histopatológico. A coleta de dados foi realizada por um profissional treinado previamente.

Os dados foram analisados com auxílio do software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 22.0. As variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio padrão ou dicotomizadas e expressas por meio de frequências e porcentagem. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequências e porcentagem.

As análises inferenciais foram realizadas com um nível de significância $\alpha = 0,05$. A investigação da existência de associação entre as variáveis predictoras e o desfecho foi realizada por meio da aplicação do teste qui-quadrado de Pearson e Exato de Fisher. A medida da força de associação calculada foi o Odds Ratio (OR), obtido por meio de regressão logística binária.

A RB consiste em uma representação de distribuição de probabilidades sobre um conjunto de variáveis⁴. A estrutura gráfica da RB é composta por nós e arcos. Entre os nós, um poderá ser determinado como nó raiz, o qual poderá ser diretamente influenciado pelos outros⁵. Nesse trabalho, foi considerado como nó raiz o desfecho do nódulo (anatomopatológico) e como nós as demais variáveis.

Foi desenvolvida uma RB na ferramenta Netica versão 5.17 (<http://www.norsys.com>), sendo tal estrutura composta pelo perfil da paciente, sinais e exames relacionados ao câncer de mama. A aquisição de conhecimento para a explicitação da parte

quantitativa e qualitativa da RB foi realizada por meio do aprendizado bayesiano que ocorreu por meio do algoritmo expectation maximization (EM).

Um problema que as RB se propõe a resolver é a falta de informações, algo que acontece na maioria dos bancos de dados. Nesse contexto, um dos métodos mais utilizado para aprendizagem da Rede é o algoritmo EM⁶.

Para elaboração da RB, o banco de dados foi dividido em um conjunto de treinamento (n=85 nódulos, 23 malignas) e um conjunto de testes (n=85 nódulos, 22 malignas). Após a etapa de treinamento os campos foram definidos como nós da RB, conforme apresenta a Tabela 1.

Ao final, foi realizada a validação da rede bayesiana, sendo calculada a sensibilidade, especificidade, acurácia e respectivos intervalos de confiança.

RESULTADOS

A amostra total estudada foi composta por 170 nódulos, pertencentes a 164 mulheres com uma média de idade de 46,1 ($\pm 14,2$) anos, sendo a idade mínima de 19 anos e a máxima de 89 anos.

Em relação à idade, quando analisadas as pacientes com 50 anos ou mais, o risco de malignidade do nódulo foi 3,71 (IC 95%: 1,82-7,55) vezes maior quando comparadas às menores de 50 anos. Foi visto também que mulheres com nódulo palpável (ao exame físico) ou maior que dois centímetros (pela ultrassonografia) possuem uma chance 9,83 (IC 95%: 4,19-23,03) e 3,78 (IC 95%: 1,85-7,76) vezes maior de malignidade, respectivamente (vide Tabela 2).

De acordo com os achados nos exames de imagem (mamografia ou ultrassonografia), todos os nódulos classificados como BI-RADS[®] 5 foram positivos para malignidade. Em contrapartida, todos os nódulos com BI-RADS[®] 3 resultaram benignos no exame histopatológico (vide Tabela 3).

A partir das informações obtidas com o banco de dados foi elaborada uma RB cuja apresentação geral pode ser observada na Figura 1. Com essa ferramenta pode-se definir a probabilidade de malignidade do nódulo selecionando as variáveis conforme o desejado.

Em um aspecto geral, sem a inferência de nenhuma variável, a probabilidade de malignidade do nódulo foi de 26,7%. Considerando as seguintes variáveis: história familiar negativa, nódulo palpável ao exame físico, idade maior ou igual a 50 anos, nódulo maior que dois centímetros, BI-RADS[®] 0 na mamografia e BI-RADS[®] 4B na ultrassonografia demonstraram uma probabilidade de 56,4% de malignidade desse nódulo. Ao selecionar as mesmas variáveis acima, apenas substituindo o valor do BI-RADS[®] da ultrassonografia para 4C, a probabilidade do nódulo ser maligno aumenta para 97,8%.

Em contrapartida, ao selecionarmos as variáveis a seguir: história familiar negativa, nódulo não palpável ao exame físico, idade menor que 50 anos, nódulo menor ou igual a 2cm, BI-RADS[®] 0 na mamografia e BI-RADS[®] 4C na ultrassonografia, obteve-se uma probabilidade de 84,1% de benignidade do nódulo. Alternando o valor do BI-RADS[®] do ultrassom para 4B, a probabilidade de benignidade do nódulo subiu para 99,5%.

Mediante testes realizados, a sensibilidade da Rede Bayesiana foi 93,3% (IC 95%: 82,9-96,0), a especificidade foi 88,6% (IC 95%: 81,1 - 96,0) e a acurácia foi 89,4%.

DISCUSSÃO

A mamografia é um importante método para a detecção precoce do câncer de mama, porém muitos achados não podem ser facilmente classificados como malignos ou benignos. O sucesso diagnóstico depende da habilidade do médico em detectar anormalidades mamográficas e integrar com informações clínicas como fatores de risco e achados no exame físico para determinar a probabilidade de um diagnóstico de câncer de mama⁷.

Em nosso estudo, mulheres com idade a partir 50 anos apresentaram chance 3,71 (IC 95%: 1,82-7,55) vezes maior de câncer de mama do que as demais. Um estudo publicado na Sociedade Europeia de Radiologia em 2015, avaliando 1276 nódulos, demonstrou que 86,9% (n=120) dos nódulos malignos ocorreram em mulheres com 50 anos ou mais⁸. Em nosso trabalho 60% das neoplasias malignas estavam compreendidas nessa faixa etária.

Em um estudo realizado com pacientes sintomáticas, o exame físico (incluindo palpação do nódulo), mostrou-se eficaz em definir o câncer de mama em 93% dos casos⁹. No

nosso trabalho, concluímos que pacientes com nódulo palpável ao exame físico, isoladamente, obtiveram chance 9,83 (IC: 4,19-23,03) vezes maior de câncer de mama em comparação ao grupo com nódulos não palpáveis. Esses dados mostram a importância de um exame físico bem realizado, que pode, mesmo antes dos exames complementares, nortear o raciocínio médico para um diagnóstico mais provável.

Em nossa análise, todos os nódulos mamários com classificação BI-RADS[®] 2 ou 3, em um dos exames de imagem, foram benignos ao anatomopatológico, enquanto que todas as lesões classificadas como BI-RADS[®] 5 foram malignas. Dados semelhantes podem ser observados em um estudo realizado no Brasil em 2001, com 197 nódulos avaliados, que demonstrou benignidade em 100% (n=5) e 98,8% (n=85) dos casos classificados como BI-RADS[®] 2 e 3, respectivamente e obteve malignidade de 97,2% (n=35) das lesões quando classificadas como estágio 5 de BI-RADS[®].¹⁰ O estudo apresentado na Sociedade Europeia de Radiologia, citado anteriormente, também demonstra resultados similares com 100% de benignidade para nódulos BI-RADS[®] 2 (n=431) e BI-RADS[®] 3 (n=77) e 93,85% de malignidade (n=61) daqueles classificados como BI-RADS[®] 5 no exame mamográfico⁸.

A classificação BI-RADS[®] 4 no exame de imagem denota uma anormalidade suspeita e apresenta um risco de malignidade entre 2% e 94%. Por ser uma categoria muito ampla, subdivisões foram criadas para um manejo mais adequado, sendo essas 4A (probabilidade de malignidade de 2%-9%), 4B (probabilidade de malignidade 10%-49%) e 4C (probabilidade de malignidade de 50%-94%)¹¹. Em nosso estudo, ao exame ultrassonográfico das mamas, os nódulos classificados como BI-RADS[®] 4A, 4B e 4C apresentaram-se malignos ao anatomopatológico em 5,9%, 30,8% e 75%, respectivamente.

Por outro lado, as Redes Bayesianas permitem identificar visualmente quais atributos podem representar uma influência direta sobre o resultado e como eles estão relacionados entre si¹². O propósito de uma Rede Bayesiana é aumentar, e não substituir, os recursos diagnósticos no complexo processo de diagnóstico médico¹³.

Mediantes resultados obtidos com a RB, um estudo avaliou mulheres com lesões palpáveis de mama com o objetivo de identificar quais pacientes necessitavam de biópsia

cirúrgica da mama. Uma rede Bayesiana foi criada utilizando o resultado da mamografia e o resultado citopatológico obtido por agulha fina das lesões palpáveis. Utilizando apenas o resultado da mamografia a sensibilidade da rede foi de 97,6% e especificidade de 49,9%, com uma área sob a curva (AUC) de 0,93 (IC 95%: 0,87-0,97). Quando adicionado à rede o resultado do exame citopatológico sensibilidade foi de 97,6% e especificidade de 85,2%, como um AUC de 0,97% (IC 95%: 0,92-0,99). A utilização desta RB foi capaz de reduzir o número de biópsias desnecessárias de 39,8% para 22,3%, e aumentar a chance de acerto no diagnóstico de 22,7% para 40,6%¹⁴.

Outra RB clássica denominada MammoNet incorporou cinco achados de anamnese, dois achados de exame físico e 15 achados mamográficos. Sua sensibilidade foi de 92% (IC 95%: 75%-97,8%), especificidade de 88,5% (IC 95%: 77%-94,6%) e uma AUC de 0,89, que foi superior a AUC de 0,84 obtida através apenas do diagnóstico radiológico¹⁵.

Em outro estudo norte-americano publicado em 2009, com 48.744 mamografias, avaliadas por oito radiologistas de forma independente, foi determinada a sensibilidade, especificidade e área da curva ROC baseadas nos diagnósticos dos radiologistas e comparadas com uma Rede Bayesiana. Essa RB integrou os achados radiológicos com idade, densidade mamária, achados clínicos, história familiar de câncer de mama, entre outros. A Rede Bayesiana apresentou melhor desempenho em prever o câncer de mama em comparação à interpretação isolada dos radiologistas, com sensibilidade de 93% versus 85,3% ($p < 0,001$) e especificidade 93% versus 88,1% ($p < 0,001$), e com uma AUC 0,96 versus 0,939 ($p = 0,002$)¹⁶.

Podemos concluir que os resultados de sensibilidade (93,3%), especificidade (88,6%) e AUC (0,894) obtidos com a nossa Rede Bayesiana aproximam-se aos resultados de estudos com características similares apresentados anteriormente, porém acreditamos que a inclusão de outras variáveis, como densidade das mamas, formato das lesões e história de reposição hormonal, poderá melhorar a performance da nossa RB.

Referências

1. Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern. *Cancer epidemiology* 2009; 33:315-8.
2. Boff RA, Wisintainer F. *Mastologia moderna: abordagem multidisciplinar*. Caxias do Sul: Mesa Redonda; 2007.
3. Chen X, Sun L, Mao Y, et al. Preoperative core needle biopsy is accurate in determining molecular subtypes in invasive breast cancer. *BMC câncer* 2013; 13:1-7.
4. Bielza C, Larrañaga P. Bayesian networks in neuroscience: a survey. *Frontiers in Computational Neuroscience* 2014; 8:1-23.
5. Simões, PWTA. Prevalência de papilomavírus humano no câncer de mama e apoio ao diagnóstico de câncer de mama pelas redes bayesianas: revisão sistemática e metanálise (tese). Criciúma: UNESC; 2012
6. Dempster A, Laird N, Rubin D. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the royal statistic society. Series B.* 1977; 1–38.
7. Feig SA. Breast masses: mammographic and sonographic evaluation. *Radiologic Clinics of North America* 1992; 30:67-92.
8. Benndorf M, Kotter E, Langer M, et al. Development of an online, publicly accessible naive Bayesian decision support tool for mammographic mass lesions based on the American College of Radiology (ACR) BI-RADS lexicon. *European radiology* 2015; 25:1768-75.
9. Sabel MS. Clinical manifestations and diagnosis of a palpable breast mass. 2013 Nov 13 [citado em 2015 Mai 22]. In: UpToDate [Internet]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-a-palpable-breast-mass>
10. Giannotti IA, Filho OG, Scalzaretto AP, et al. Correlação entre diagnóstico por imagem e histologia de lesões não palpáveis de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2003; 49:87-90.
11. Venkataraman S, Slanetz PJ. Breast imaging for cancer screening: Mammography and ultrasonography. 2015 Mar 03 [citado em 2015 Mai 22]. In: UpToDate [Internet]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/breast-imaging-for-cancer-screening-mammography-and-ultrasonography>
12. Nicandro CR, Efrén MM, María Yaneli AA, et al. Evaluation of the diagnostic power of thermography in breast cancer using Bayesian network classifiers. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2013 Mai 22 [citado em 2015 Mai 25]. In: PubMed [Internet]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762182>
13. West D, West V. Model selection for a medical diagnostic decision support system: a breast cancer detection case. *Artificial Intelligence in Medicine* 2000; 20:183-204.
14. Osuch JR, Reeves MJ, Pathak DR, et al. Clinical Results From Early Development of a

Clinical Decision Rule for Palpable Solid Breast Masses. *Annals of Surgery* 2003; 238:728-37.

15. Kahn Jr CE, Roberts LM, Wang K, et al. Preliminary investigation of a bayesian network for mammographic diagnosis of breast cancer. *Annual Symposium on Computer Application in Medical Care* 1995; 208-12
16. Burnside ES, Davis J, Chhatwal J, et al. Probabilistic computer model developed from clinical data in national mammography database format to classify mammographic findings. *Radiology* 2009; 251:663-72.

Tabela 1: Descrição e Estados dos Nós

Descrição dos Nós	Estados dos Nós
Desfecho	Maligno, Benigno
História Familiar	Sim, Não
Nódulo Palpável	Sim, Não
BI-RADS [®] USG	BI-RADS [®] 3, BI-RADS [®] 4a, BI-RADS [®] 4b, BI-RADS [®] 4c, BI-RADS [®] 5
BI-RADS [®] Mamografia	BI-RADS [®] 0, BI-RADS [®] 1, BI-RADS [®] 2, BI-RADS [®] 3, BI-RADS [®] 4, BI-RADS [®] 5
Idade	Maior ou igual a 50 anos, Menor que 50 anos
Tamanho do nódulo	Maior que 2 cm, Menor ou igual a 2 cm

BI-RADS[®] = Breast Imaging-Reporting and Data System

Tabela 2. Relação de Variáveis com o Desfecho

	Total (n = 170)	Nódulo n (%)		OR	IC 95%	Valor - p
		Maligno (n = 45)	Benigno (n = 125)			
Idade						
< 50 anos	107 (62,9)	18 (40,0)	89 (71,2)	3,71	[1,82; 7,55]	<0,001
≥ 50 anos	63 (37,1)	27 (60,0)	36 (28,8)			
História familiar						
Sim	16 (9,4)	3 (6,7)	13 (10,4)	-	-	0,564
Não	154 (90,6)	42 (93,3)	112 (89,6)			
Nódulo palpável						
Sim	77 (45,3)	37 (82,2)	40 (32,0)	9,83	[4,19; 23,03]	<0,001
Não	93 (54,7)	8 (17,8)	85 (68,0)			
Tamanho do nódulo						
≤ 2 cm	114 (67,0)	21 (46,7)	96 (76,8)	3,78	[1,85; 7,76]	<0,001
> 2 cm	56 (33,0)	24 (53,3)	29 (23,2)			

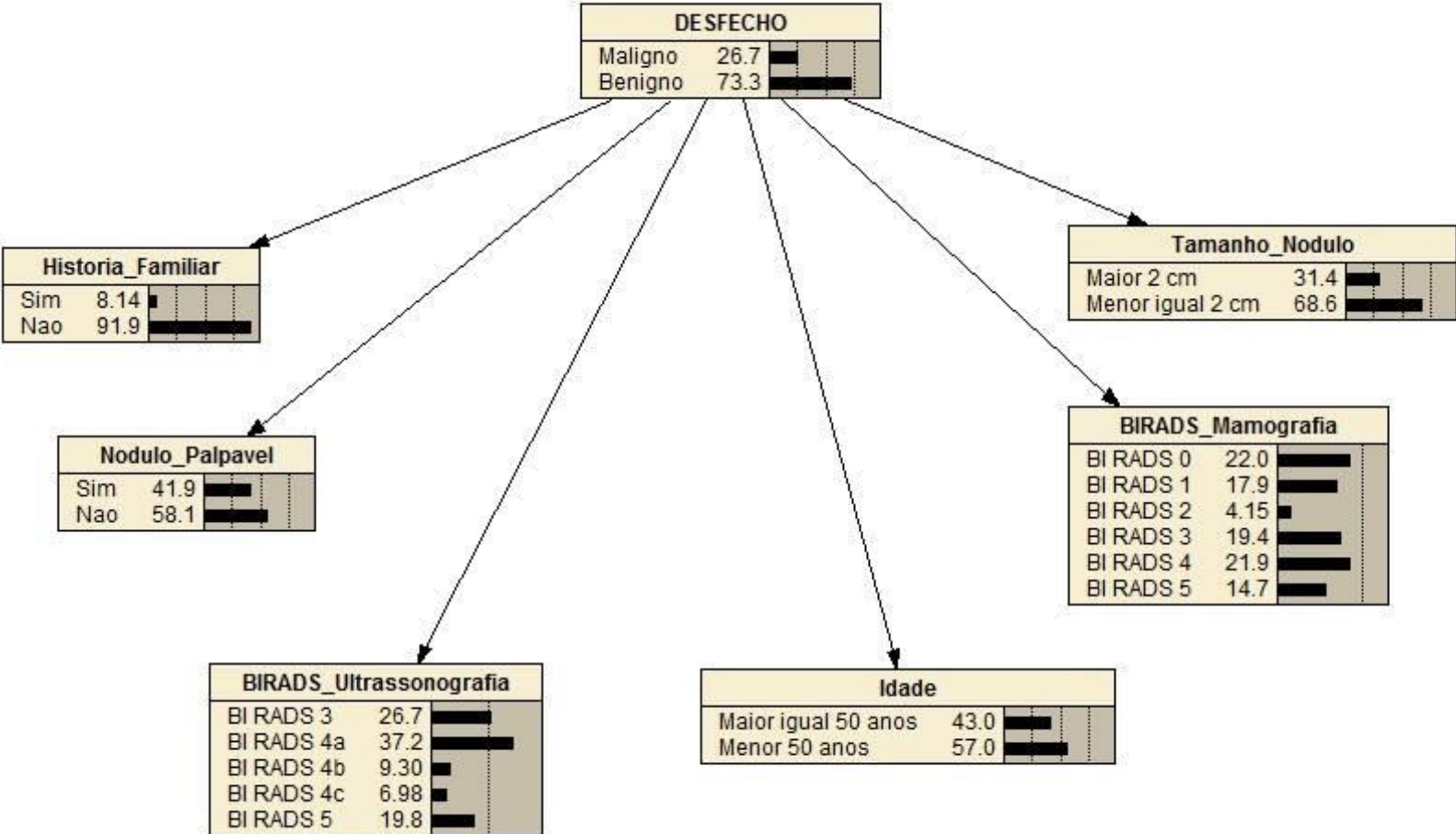
OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de Confiança

Tabela 3. Relação entre BI-RADS® e o Resultado do Anatomopatológico

	Total	Nódulo n (%)	
		Maligno (n=45)	Benigno (n=125)
BI-RADS® Mamografia			
0	28	6 (21,4)	22 (78,6)
1	27	3 (11,1)	24 (88,9)
2	6	0 (0,0)	6 (100,0)
3	20	0 (0,0)	20 (100,0)
4	27	10 (37,0)	17 (63,0)
5	18	18 (100,0)	0 (0,0)
NR	44	8 (18,2)	36 (81,8)
BI-RADS® Ultrassonografia			
3	50	0 (0,0)	50 (100,0)
4a	68	4 (5,9)	64 (94,1)
4b	13	4 (30,8)	9 (69,2)
4c	8	6 (75,0)	2 (25,0)
5	31	31 (100,0)	0 (0,0)

BI-RADS® = Breast Imaging-Reporting and Data System

Figura 1. Rede Bayesiana criada



BIRADS® = Breast Imaging-Reporting and Data System