

CAD e mamografia: por que usar esta ferramenta?*

CAD and mammography: why use this tool?

Maria Julia Gregorio Calas¹, Bianca Gutfilen², Wagner Coelho de Albuquerque Pereira³

Resumo A mamografia representa o melhor método de detecção precoce do câncer de mama, porém cerca de 10% a 30% das lesões mamárias são perdidas no rastreamento, devido a limitações próprias dos observadores humanos. A detecção auxiliada por computador (*computer-aided detection* – CAD) é uma tecnologia relativamente nova que tem sido implementada em alguns serviços de mamografia, com o intuito de prover uma dupla leitura. Estudos clínicos têm demonstrado que o CAD aumenta a sensibilidade de detecção do câncer da mama, por radiologistas, em até 21%. Um sistema CAD é útil em situações em que exista alta variabilidade interobservador, falta de observadores treinados, ou na impossibilidade de se realizar a dupla leitura com dois ou mais radiologistas. O objetivo desta revisão está baseado na necessidade de atualizar a comunidade médica acerca desta ferramenta, como um método auxiliar, quantitativo, não operador-dependente, e que visa a melhorar a qualidade do diagnóstico do câncer de mama.

Unitermos: Câncer de mama; CAD; Dupla leitura.

Abstract Mammography is the best method for early detection of breast cancer. Nevertheless, approximately 10% to 30% of breast lesions are missed at screening due to limitations of human observers. Computer-aided detection (CAD) is a relatively new technology that has been implemented in some mammography services to allow a double reading of mammograms. Clinical studies have demonstrated that CAD increases the sensitivity by up to 21% in the detection of breast cancer by radiologists. A CAD system is useful in situations where there is a high interobserver variability, lack of trained observers, or impossibility to perform the double reading with two or more radiologists. The objective of the present review is based on the need to get the medical community acquainted with this tool as an auxiliary, quantitative and non-operator-dependent method, to improve the diagnosis of breast cancer.

Keywords: Breast cancer; CAD; Double reading.

Calas MJG, Gutfilen B, Pereira WCA. CAD e mamografia: por que usar esta ferramenta? Radiol Bras. 2012 Jan/Fev;45(1):46–52.

INTRODUÇÃO

A mamografia é o melhor método de detecção precoce do câncer de mama, sendo a sua interpretação um desafio para o especialista⁽¹⁾. Há evidências de que muitos dos cânceres detectados nas mamografias de

rastreamento são visíveis retrospectivamente, mas não identificados pelo radiologista no momento da análise⁽²⁾. Cerca de 10% a 30% das lesões mamárias são perdidas nos exames de rotina, devido a limitações próprias dos observadores humanos.

A necessidade de analisar um grande número de imagens para detectar pequeno número de casos positivos, a estrutura complexa radiográfica da mama, o parênquima denso que pode obscurecer uma lesão, o erro de posicionamento ou técnica inadequada de uma mamografia, a localização da lesão fora do campo de visão, características sutis de malignidade, associadas ao cansaço ou distração do radiologista, contribuem para interpretações falso-negativas de uma mamografia^(1,2). Além da fadiga, desatenção e falta de experiência do radiologista, a ausência de exames prévios para comparação e a não realização de complementos das incidências básicas podem conduzir a interpretações errôneas do exame mamográfico^(1,2).

São descritos, na literatura, estudos de percepção e erros em radiologia, em que os investigadores classificam os erros em três categorias: a) de busca; b) de detecção; c) de interpretação. Erros de busca e detecção (ou percepção) são definidos como aqueles que ocorrem quando a lesão está incluída no campo de visão e é evidente, mas não é reconhecida pelo radiologista. Erros de interpretação são aqueles que ocorrem quando a lesão é descrita, mas não é corretamente classificada, por exemplo, quando uma imagem com características suspeitas é interpretada como sendo benigna ou provavelmente benigna. A exatidão da interpretação, embora essencialmente dependente da formação, experiência e empenho do radiologista, ainda é afetada por limitações da percepção humana⁽³⁾.

A dupla leitura da mamografia mostrou-se um benefício significativo, reduzindo o número de casos falso-negativos em 5% a 15%, melhorando as taxas de detecção do câncer de mama^(3,4). Apesar dos seus be-

* Trabalho realizado, em conjunto, no Departamento de Radiologia do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e no Programa de Engenharia Biomédica da COPPE/UFRJ – Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

1. Mestre e Médica em Radiologia Mamária, Centro de Diagnóstico por Imagem, Doutoranda do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Doutora, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina (Radiologia), Professora Associada do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Pós-Doc, Professor Adjunto 3 da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Engenharia Biomédica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Maria Julia Gregorio Calas. Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio de Janeiro. Avenida Brigadeiro Trompowsky, s/nº, Ilha do Fundão. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 21941-590. E-mail: mijgcalas@terra.com.br

Recebido para publicação em 15/10/2011. Aceito, após revisão, em 1/12/2011.

nefícios de diagnóstico já comprovados, a utilização da dupla leitura nem sempre é possível, por causa de problemas logísticos e financeiros de cada instituição.

Com o avanço do processamento de imagem digital, o reconhecimento de padrões e o uso de inteligência artificial, os radiologistas têm oportunidade de melhorar seu diagnóstico com o auxílio de sistemas de computador. A detecção auxiliada por computador (*computer-aided detection* – CAD) é uma tecnologia relativamente nova que tem sido implementada em alguns serviços de mamografia, com o intuito de prover dupla leitura. Um sistema CAD é útil em situações em que exista alta variabilidade interobservador, falta de observadores treinados, ou na impossibilidade de se realizar a dupla leitura com dois ou mais radiologistas. Estudos clínicos têm demonstrado que o CAD aumenta a sensibilidade de detecção do câncer da mama por radiologistas em até 20% a 21%⁽⁵⁻¹²⁾.

O OBJETIVO DO CAD

É necessário atualizar a comunidade médica sobre esta ferramenta, como um método auxiliar, quantitativo, não operador-dependente, na melhora do diagnóstico do câncer de mama.

Resumidamente, o CAD tem registro de investigação que remonta a 1960, quando os artigos em análise computadorizada de imagens radiográficas surgiram. Diversos sistemas CAD estão disponíveis e têm aprovação da agência americana Food and Drug Administration (FDA). A tecnologia R2[®] foi a pioneira na utilização de CAD para mamografia em 1998 nos Estados Unidos, com a aprovação do sistema Image-Checker[®] CAD pelo FDA para a mamografia de rastreamento, sendo também o primeiro aprovado para uso com mamografia digital. A SecondLook[®] (iCAD Systems; Canadá) foi aprovada pela FDA, em 2001, para mamografias digitais. Outros sistemas foram comercializados mais recentemente e outras empresas ainda estão aguardando a aprovação da FDA⁽¹¹⁻²¹⁾.

A reprodutibilidade dos sistemas CAD pode variar conforme a aquisição da imagem, ou seja, podendo ser de 86% quando a análise ocorre para os filmes digitalizados⁽²²⁾. Estas variabilidades são provavel-

mente causadas por incoerências na digitalização e pelo ruído eletrônico introduzido durante o processo de digitalização. No entanto, a reprodutibilidade do CAD é completa quando a aquisição é digital. A qualidade de tais sistemas depende essencialmente da taxa de detecção do tumor ou da sensibilidade e do número de falso-positivos de regiões marcadas por imagem. O princípio de qualquer sistema CAD é o algoritmo implementado. É por isso que os detalhes matemáticos desses algoritmos são estritamente confidenciais⁽¹¹⁻²¹⁾.

A análise do CAD é materializada por marcas sobrepostas nas áreas suspeitas. Diferentes tipos de marcas podem ser usados: asterisco ou oval para nódulo, triângulo ou retângulo para microcalcificações. As formas físicas de uma marca podem influenciar o efeito do CAD sobre o desempenho do leitor e têm sido extensivamente analisadas por meio de estudos de percepção dos observadores⁽¹¹⁻¹⁹⁾.

O objetivo do CAD não é de diagnóstico, mas sim de alertar o radiologista para áreas específicas, em que a análise do radiologista da área demarcada irá decidir a necessidade de estudos adicionais. Destounis et al. avaliaram o papel do CAD em reduzir a taxa de resultados falso-negativos em mamografias de rastreamento, consideradas como normais (BI-RADS[®] 1) na dupla leitura. O CAD marcou corretamente 71% dos 52 achados diagnosticados como negativos no ano do rastreamento. Isso mostra o potencial do CAD para reduzir a taxa de falso-negativos nos casos de dupla leitura⁽¹³⁾.

Quando o CAD corretamente marca um câncer comprovado, diz-se que a marcação é um verdadeiro-positivo de CAD, mesmo se tal marcação não estiver presente em ambas as incidências mamográficas. Se não houver nenhuma marca nas duas incidências, é considerado falso-negativo para o CAD. Já a taxa de falso-positivos é avaliada pelo número de marcações por imagem. Ikeda et al. calcularam o número de cânceres detectados pelo CAD em relação ao número de falso-positivos indicados. Foram encontrados dois falso-positivos marcados pelo CAD por imagem⁽¹⁷⁾. Trabalho de Destounis et al. mostrou a média de uma marcação falso-positiva por caso, sendo 37% das marcações reconhecidas

como falso-positivas na incidência oblíqua mediolateral e 63% nas incidências cranio-caudais⁽¹⁹⁾. Estas prevalências de marcações falso-positivas estão de acordo com outros achados da literatura, que variam de 1 a 2,2 marcações^(20,21).

Os sistemas CAD podem ser utilizados para detecção ou para classificação. Primeiro, em uma tarefa de detecção, o computador encontra uma lesão não perceptível ao radiologista. Por outro lado, em uma tarefa de classificação, o radiologista e o computador irão analisar uma mesma lesão, para avaliar a sua probabilidade de malignidade. Se as duas análises forem discordantes, a análise do computador será um desafio ao radiologista. Em uma tarefa de detecção, o auxílio do computador é representado como um resultado binário, por exemplo, um marcador como uma seta pode ser usado para indicar a detecção de uma anormalidade, ou sem seta para indicar uma mamografia normal. A forma comparável de representar a análise do computador em uma tarefa de classificação seria mostrar um resultado binário de maligno ou benigno⁽¹¹⁻²¹⁾.

Atualmente, o CAD marca dois tipos de alterações: microcalcificações e nódulos, sendo que este último inclui nódulos, distorções de arquitetura e assimetrias. Não faz diferença entre os nódulos e a distorção arquitetural, que é uma forma menos frequente de apresentação do câncer, mais difícil de detectar. Com relação ao tipo de imagem detectada, a sensibilidade dos sistemas CAD é maior para a detecção de calcificações (sensibilidade de 80% a 100%) do que para a detecção de nódulos (sensibilidade de 88% a 92%)⁽¹¹⁻²¹⁾.

ESTUDOS COM CAD

Tamanho das lesões

Sistemas CAD têm sido desenvolvidos para detectar pequenas lesões, menores de 3 cm, podendo perder lesões mais evidentes. Como consequência, o CAD não pode ser utilizado sozinho, sem o radiologista. Na maioria dos sistemas, os melhores desempenhos de CAD ocorreram para as lesões medindo entre 1 e 3 cm^(22,23).

Em um estudo que analisou o tamanho das lesões *versus* o desempenho de CAD (sistema SecondLook), os menores valores

de sensibilidade foram obtidos em tamanho de 4 cm (taxa de detecção = 52,9%), ao passo que lesões pequenas (< 10 mm) e maiores (> 30 mm) foram detectadas com sensibilidade intermediária (taxa de detecção = 83%; 25/30 e 31/40 casos, respectivamente). As lesões de tamanho entre 10 e 30 mm foram todas detectadas (100%; 45/45 e 46/46 casos, respectivamente)⁽²³⁾.

Densidade mamária

Brem et al. avaliaram o efeito da densidade da mama sobre o desempenho do CAD e não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa na detecção de câncer de mama entre as mamas densas e não densas. A taxa de falso-positivos para a detecção de nódulos foi menor nas mamas não densas do que nas densas. Os autores sugeriram que o CAD pode ser particularmente vantajoso em pacientes com mamas densas, nas quais a mamografia é mais desafiadora⁽²⁴⁾. Já os estudos de Yang et al. e Baum et al. sugerem que a prevalência de marcadores falso-positivos aumenta com o aumento da densidade mamária^(20,21). Obenauer et al. observaram tendência de que a densidade mamária poderia afetar a detecção pelo CAD⁽²⁵⁾. Ho e Lam mostraram redução da sensibilidade estatística do CAD com o aumento da densidade mamária. A sensibilidade do CAD foi de 93,3%, com especificidade de 1,3 falso-positivo por imagem nos casos de mamas adiposas, entretanto, reduziu para 64,3% (especificidade de 1,2) para mamas muito densas⁽²⁶⁾.

Tipo histológico do tumor

Brem et al. sugerem que o desempenho da detecção de CAD não depende nem do tamanho do câncer nem da histopatologia do tumor⁽²⁷⁾. Estudos comparando o desempenho do CAD em 208 diferentes resultados histopatológicos de lesões malignas mostrou taxa de detecção global de 93,8%. A menor taxa foi detectada em carcinomas mucinosos (75%), bem como em outros tumores raros (80%, incluindo metástases, carcinomas metaplásicos e tumores neuroendócrinos)⁽²⁴⁻²⁷⁾.

O carcinoma tubular apresentou sensibilidade menor de detecção em comparação com o carcinoma ductal invasivo. Normalmente, estes tumores são menos fre-

quentes e muitas vezes ocultos na mamografia, sendo caracterizados por uma densidade com espículas maiores do que a própria lesão. Isso pode explicar o fato de não ser detectado pelo CAD. A lesão de histologia benigna com a menor taxa de detecção pelos sistemas CAD é a adenose (37,9%), explicado pela própria morfologia da adenose. Portanto, uma diferenciação de neoplasias é, muitas vezes, impossível. Versões adicionais do *software* deverão abordar essas diferenças^(25,27,28).

Caracterização das lesões

Os sistemas CAD foram primeiramente desenvolvidos para detectar nódulos, no entanto, a caracterização de uma lesão mamária é também importante tópico de pesquisa destes sistemas⁽²⁸⁻³⁴⁾. Paquerault et al. observaram aumento da sensibilidade de 62% para 73%, com um falso-positivo por imagem, como desempenho do seu sistema CAD para analisar nódulos suspeitos⁽²⁾. Há estudos que projetaram um classificador de verossimilhança para a classificação de nódulos em malignos ou benignos e testar o seu desempenho em um conjunto de dados independentes⁽²⁸⁻³⁴⁾. A área média sob a curva ROC, Az, variou de 0,87 a 0,90^(29,30). Hadjiiski et al. avaliaram os efeitos do CAD sobre a caracterização dos nódulos por oito radiologistas, utilizando 253 imagens (138 malignos e 115 benignos). O Az obtido, para estimativas do risco de malignidade, foi de 0,79 sem CAD e de 0,84 com CAD. A melhora foi estatisticamente significativa ($p = 0,005$). Com base no sistema BI-RADS, estimou-se que, com CAD, cada radiologista reduziu em média 0,7% o número de biópsias desnecessárias, e 5,7% recomendaram corretamente biópsias adicionais⁽³¹⁾.

Calcificações

Os melhores desempenhos de CAD são obtidos na detecção de microcalcificações, com sensibilidade variando de 80% a 100% em diferentes estudos⁽³⁵⁻³⁸⁾. O tamanho das microcalcificações não tem impacto sobre a taxa de detecção pelo CAD. No estudo de Soo et al. foram avaliadas 85 mamografias com achados de calcificações amorfas, com comprovação histológica (21 malignas, 14 de alto risco e 50 benignas). O sistema CAD detectou as calcificações amor-

fas em 43 dos 85 casos (sensibilidade de caso = 51%) e em 59 de 146 imagens mamográficas (sensibilidade de imagem = 40%). As sensibilidades de cada grupo em comparação com os resultados histológicos foram de 57% para as calcificações malignas, 29% para as calcificações de alto risco, e 54% para as calcificações benignas⁽³⁵⁾. Kallergi⁽³⁶⁾, Leichter et al.⁽³⁷⁾, Wei et al.⁽³⁸⁾ e Papadopoulos et al.⁽³⁹⁾ apresentaram métodos diferentes para classificar as microcalcificações em benignas e malignas. Os métodos de classificação utilizados foram a análise discriminante linear, redes neurais artificiais, máquinas de vetores de suporte e redes bayesianas. A exatidão da classificação variou de um Az de 0,80 para um Az de 0,98. Duarte et al. publicaram um método de segmentação automático de microcalcificações, com base no método de Otsu e filtros morfológicos. O método proposto foi avaliado com 236 regiões de interesse, capturadas a partir de 54 imagens. Com base na opinião conjunta de dois radiologistas experientes, o algoritmo mostrou 88,6% dos casos segmentados de maneira adequada⁽⁴⁰⁾.

Detecção e reconvocação (recall)

James et al. avaliaram 31.057 mulheres, com um total de 227 de cânceres detectados. Cento e setenta casos foram reconvocados com ambos os regimes de leitura. Os tipos de lesões encontradas foram 66% de nódulos, 25% de microcalcificações, 6% de distorções da arquitetura do parênquima e 3% de casos de assimetrias focais. A taxa de reconvocação variou significativamente segundo o tipo de lesão ($p < 0,001$): a taxa de reconvocação foi maior nas distorções arquiteturais oriundas da dupla leitura, e as assimetrias focais, da leitura única e CAD. Não houve diferença na taxa de reconvocação em relação ao tipo de leitura nos casos de nódulos e calcificações. O CAD marcou corretamente 100% das microcalcificações, 87% dos nódulos, 80% das assimetrias focais e 50% das distorções do parênquima. Os carcinomas detectados pela dupla leitura, porém não perceptíveis na leitura única e CAD, ocorreram mais frequentemente em mulheres com mamas densas. O tamanho das lesões não teve relação com o tipo de leitura⁽⁴¹⁾. Freer et al. avaliaram, prospectivamente, 12.860 ma-

mografias de rastreamento. Ao comparar o desempenho do radiologista sem CAD e com CAD, observaram o seguinte: a) aumento na taxa de reconvocação de 6,5% para 7,7%; b) nenhuma mudança no valor preditivo positivo da biópsia, em 38%; c) aumento de 19,5% no número de cânceres detectados; d) aumento na proporção de estágios 0 e I das neoplasias malignas, de 73% para 78%. O uso do CAD resultou em aumento de 19,5% na detecção de cânceres em estágio inicial, sem efeitos indevidos sobre a taxa de reconvocação ou no valor preditivo positivo da biópsia⁽¹⁰⁾. Morton et al., em estudo prospectivo de 21.349 mamografias, encontraram aumento relativo na taxa de detecção do câncer de mama de 7,62%⁽¹¹⁾. Brem et al. e Romero et al. indicaram aumento da detecção do câncer de mama em torno de 20% em estudos retrospectivos^(5,6). Freer e Ullissey assinalaram aumento de 19,5% em estudo prospectivo⁽¹⁰⁾. Cupples et al. relataram aumento de 16,1% na taxa de detecção de câncer, com aumento na taxa de detecção de carcinoma invasores menores de 1,0 cm, assim como aumento de 8,1% na taxa de reconvocação com o uso do CAD⁽⁴²⁾. Gur et al. não relataram alterações significativas na detecção do câncer de mama, em 59.139 mamografias de rastreamento com o auxílio do CAD, em comparação com 56.432 mamografias analisadas antes da introdução do CAD⁽⁴³⁾. No estudo de Ciatto et al., dez radiologistas foram submetidos primeiro a leitura convencional de uma mamografia de rastreamento e, em seguida, com a ajuda do CAD. A dupla leitura foi simulada combinando leituras convencionais de quatro radiologistas especialistas e comparação com a leitura do CAD. Considerando todas as leituras (dez radiologistas), o câncer foi identificado em 146 ou 153 de 170 casos (85,8% versus 90,0%; $p = 0,31$) e a taxa de reconvocação foi de 106 ou 152 de 1.330 casos (7,9% versus 11,4%; $p = 0,003$) na leitura convencional ou com CAD, respectivamente. A leitura com CAD produziu essencialmente os mesmos resultados, quando comparada com a dupla leitura (sensibilidade de 97,0% versus 96,0%, $p = 0,93$; índice de reconvocação de 10,7% versus 10,6%, $p = 0,96$). Aumento médio absoluto de sensibilidade de 4,2% pôde ser observado, sem significância estatística. A

taxa de reconvocação aumentou para todos os observadores, com aumento médio absoluto de 3,5%, com um aumento na sensibilidade, porém com menor impacto sobre a especificidade⁽⁴⁴⁾. Burhenne et al. analisaram, retrospectivamente, 1.083 mamografias com resultados comprovados por biópsia e, destas, em 427 casos, mamografias prévias de 13 diferentes instituições estavam disponíveis. Na análise retrospectiva, em 67% (286 de 427) dos casos, carcinomas eram visíveis nas mamografias prévias, 27% (115 de 427) foram interpretadas como merecedoras de complementos (ou seja, com reconvocação), e o sistema CAD detectou corretamente 77% (89 de 115) dos casos. A sensibilidade dos radiologistas foi de 79%. Não houve aumento significativo na taxa de reconvocação, quando comparados aos valores anteriores (8,3%) e os posteriores (7,6%) à instalação do sistema CAD. A taxa de falso-negativos na avaliação dos radiologistas foi de 21%. O sistema CAD pode ter contribuído potencialmente com a redução da taxa de falso-negativos em 77% (89 de 115), sem aumento na taxa de reconvocação⁽²⁹⁾. Ciatto et al. apresentaram achados discordantes⁽⁴⁴⁾. Helvie et al. realizaram ensaio clínico prospectivo, piloto, de um sistema CAD não comercializado, com um total de 2.389 casos de rastreamento, analisados por 13 radiologistas, em duas instituições acadêmicas. Dos 11 casos de câncer detectados no rastreamento dessas pacientes, o sistema CAD detectou 10 e os radiologistas também detectaram 10. Um dos carcinomas detectados pelo sistema CAD não foi visto inicialmente pelo radiologista (aumento de 10% na taxa de detecção). Houve aumento de 10% na taxa de reconvocação para o estudo de casos envolvendo CAD⁽⁴⁵⁾. Birdwell et al. avaliaram 8.682 casos com e sem CAD. Eles realizaram 165 intervenções e encontraram 29 casos de câncer. Vinte e um cânceres foram detectados tanto pelo CAD como pelos radiologistas, seis foram detectados apenas por radiologistas, e dois foram detectados apenas pelo CAD. Nos casos em que o radiologista utilizou o CAD, houve aumento de 7,4% no número de cânceres detectados. O aumento da taxa de reconvocação resultante da utilização do CAD foi de 7,6%. Aumento modesto dessa taxa foi observado para o estudo de casos

sem CAD, em comparação com o período anterior semelhante, quando os radiologistas interpretaram as mamografias sem ter sistema CAD⁽⁴⁶⁾.

Uma observação interessante nos estudos de Helvie et al. e Birdwell et al. foi que a taxa de reconvocação nos casos analisados pelos radiologistas aumentou ainda antes do uso do CAD, indicando que os radiologistas podem se tornar mais vigilantes quando estão cientes de que sua leitura poderá ser comparada com uma segunda análise^(45,46).

Gur et al., em estudo prospectivo, não encontraram alterações estatisticamente significativas nas taxas de reconvocação e de detecção, entre os 56.432 casos analisados por 24 radiologistas antes da introdução do sistema CAD e os 59.139 casos após sua introdução⁽⁴³⁾. Esses achados, portanto, parecem diferir dos estudos acima citados^(45,46), provavelmente pelas diferentes casuísticas avaliadas.

O estudo retrospectivo de Destounis et al. avaliou 45 casos com biópsia comprovada, em mamografias digitais com utilização do CAD. Quarenta e quatro casos de rastreamento, categoria 1 do BI-RADS, serviram como grupo controle. Os dados coletados incluíam: idade da paciente (média de 53 anos, variando entre 29 e 84 anos); densidade da mama (predomínio de mamas heterogeneamente densas); classificação BI-RADS; tipo de lesão; tamanho (média de 1,8 cm, variando entre 0,5 e 5,9 cm); número, tipo e localização das marcas do CAD por imagem (média de quatro marcas por caso, variando entre 0 e 13); capacidade do CAD para marcar lesões (marcou todos os casos de nódulos, calcificações e de distorção arquitetural); resultados histopatológicos (CAD marcou corretamente 21 dos 26 casos de carcinoma ductal infiltrante e todos os 19 casos de carcinoma ductal *in situ*). A sensibilidade do CAD para a detecção de uma lesão positiva foi de 87%, com sensibilidade para marcação de uma lesão de 69% ($n = 31$) para a incidência mediolateral oblíqua e de 78% ($n = 35$) para a craniocaudal. A taxa média de falso-positivos (tipo e localização de marcas do CAD) nas 44 mamografias normais foi de 2,0 (variando entre 1 e 8)⁽¹⁹⁾.

Butler et al. estudaram o efeito do CAD sobre a detecção do câncer de mama clíni-

camente insuspeito. Carcinomas de mama ocorreram em locais diferentes daqueles descritos na constatação clínica em 15% (30/197) dos pacientes nos quais o câncer foi detectado. O CAD identificou 87% desses carcinomas detectados incidentalmente, sendo útil como auxílio para os radiologistas⁽⁴⁷⁾.

Recomendação de biópsia

Biópsias de lesões não palpáveis da mama, em 15% a 30% dos casos demonstram doenças malignas. O excesso de resultados benignos constitui uma limitação das mamografias de rastreamento. Por esse motivo, melhorar a especificidade da mamografia irá aumentar a qualidade no diagnóstico de câncer inicial da mama^(5,7,10-13,16,20,27,28,32,42,48,49).

Jiang et al. concluíram que o desempenho dos radiologistas na distinção entre lesões malignas e benignas pode ser melhorado por meio de auxílio de computador. Esses pesquisadores foram capazes de encontrar um maior número de carcinomas, ao mesmo tempo em que reduziram o número de procedimentos de biópsia realizado, em lesões benignas, mantendo ou melhorando a sensibilidade do diagnóstico do câncer de mama^(48,50).

Marx et al. avaliaram a taxa de procedimentos complementares desnecessários recomendados pelos radiologistas utilizando sistema CAD. Foram avaliadas 185 mamografias (grupo 1, com 36 casos de histologia maligna; grupo 2, com 49 casos de histologia benigna; e grupo 3, com 100 casos de rastreamento, com quatro anos de seguimento) por cinco radiologistas, sem e com CAD. O sistema CAD detectou 32/36 (88,9%) carcinomas (taxa de falso-positivos: 1,04 marca em nódulos e 0,27 marca em calcificação/imagem). Os seguintes valores médios foram alcançados por todos os observadores sem/com CAD: sensibilidade de 80,6%/80%, especificidade de 83,2%/86,4%, valor preditivo positivo de 53,1%/58,1% e valor preditivo negativo de 94,6%/97%. Os observadores descreveram um número semelhante de lesões adicionais sem/com o uso de CAD (325/326). Apesar de o número de seguimentos em curto prazo ter aumentado em todos os subgrupos com o uso do CAD (40,8%/42,9% para o grupo 1; 35,6%/38,1% para

o grupo 2; 44,7%/46,8% para o grupo 3), o número de biópsias recomendadas diminuiu em todos os subgrupos: grupo 1, 34,7%/27,1%; grupo 2, 47,4%/41,5%; grupo 3, 33,3%/22%. A redução da recomendação de biópsias, devido ao uso do CAD no grupo de rastreamento, sugere um benefício potencial do CAD, com aumento na precisão de quase 2%⁽⁵¹⁾.

Experiência dos observadores

O estudo prospectivo de Khoo et al., correlacionando o desempenho de leitura única e CAD com uma dupla leitura, mostrou que dos 12 casos de câncer não identificados pelo radiologista, 9 foram marcados pelo CAD, mas apenas 2 deles foram retidos pelo primeiro radiologista, depois de analisar as marcas. Sete casos de câncer foram detectados pela dupla leitura⁽⁵²⁾.

Um dos maiores estudos analisando o efeito do CAD sobre o diagnóstico de radiologistas com diferentes níveis de experiência foi publicado por Thurffjell et al., que encontraram aumento da sensibilidade com o uso do CAD para ambos os radiologistas: de 80% para 84% nos casos de radiologistas experientes e de 67% para 75% para os não especialistas em radiologia mamária. Esses valores sugerem um aumento de precisão, por volta de 4%, apesar de discreta diminuição da especificidade, de 83% para 80%, para um radiologista não especialista⁽²⁸⁾.

Balleyguier et al. analisaram o desempenho de um radiologista sênior e um radiologista júnior na avaliação de 100 casos de carcinomas comprovados e 100 mamografias normais, com e sem CAD. Com especificidade semelhante e inalterada, a sensibilidade aumentou para ambos, no caso do radiologista sênior, de 76,9% para 84,6%, e de forma estatisticamente significativa para o radiologista júnior, de 61,5% para 84,6%. Esse estudo indica que o CAD pode ajudar o radiologista júnior mais que o radiologista sênior. Dessa forma, o sistema CAD pode representar uma ferramenta educacional para o ensino da mamografia⁽⁵³⁾.

Sohns et al. avaliaram a utilidade clínica do CAD na interpretação da mamografia de rastreamento e de mamografias com achados benignos e malignos, na dependência da experiência dos observadores. O

CAD foi aplicado em mamografias digitais de 303 pacientes, divididos em três grupos: rastreamento ($n = 103$), grupo de lesões benignas ($n = 102$) e malignas ($n = 98$). As mamografias foram analisadas por três radiologistas: um estudante de medicina, um radiologista geral e um radiologista experiente em mamografia. Todos os grupos obtiveram benefício com a utilização do CAD. O maior benefício foi do estudante (aumento de 10% da acurácia), seguido pelo radiologista geral (4%) e pelo especialista em mamografia (3%). Não houve diferenças significativas na acurácia com relação ao grupo de pacientes analisadas e o uso do CAD. Todos os três observadores apresentaram quase o mesmo aumento da acurácia nos exames do grupo de lesões malignas e no grupo de rastreamento. Finalmente, o aumento da precisão depende da experiência dos leitores. Para todos os grupos de pacientes com CAD, a aplicação provoca aumento acentuado da curva ROC e, consequentemente, ganho de sensibilidade⁽⁴⁾.

Karssemeijer et al. compararam o CAD com dupla leitura de nódulos em 500 mamografias de rastreamento, com 125 casos de carcinomas detectados no rastreamento e 125 casos com carcinomas de intervalo. Todas as mamografias foram analisadas por dez radiologistas experientes e por um sistema CAD, que detectou as regiões de nódulos e foi atribuído nível de suspeição para cada nódulo. As marcações realizadas pelo CAD em áreas que não foram relatadas pelo radiologista não foram utilizadas. A dupla leitura, independente, foi realizada usando regras para combinar os níveis de suspeição atribuídos aos achados por dois radiologistas. Em um total de 141 casos, houve alteração visível no local do câncer na mamografia prévia, e 115 deles foram classificados como casos de nódulos. Para as mamografias prévias nas quais foram detectados nódulos, a sensibilidade média dos radiologistas, assim como a média entre as taxas de falso-positivos, foi de 39,4%, o que representou aumento de 7,0% com o uso do CAD e 10,5% com a dupla leitura. As diferenças entre as leituras individuais, dupla leitura e com o CAD foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Embora a dupla leitura independente tenha produzido o melhor desempenho de detec-

ção, a presença e a probabilidade de marcadores de nódulos no sistema CAD podem melhorar a interpretação mamográfica⁽³⁾.

Jiang et al. avaliaram se o CAD pode reduzir a variabilidade interobservador na interpretação da mamografia. Dez radiologistas interpretaram mamografias demonstrando microcalcificações agrupadas em 104 pacientes. A variação da acurácia dos radiologistas foi reduzida em 46%, com auxílio de computador. O CAD aumentou a concordância entre todos os observadores de 13% para 32% do total dos casos ($p < 0,001$), enquanto o valor de κ aumentou de 0,19 para 0,41 ($p < 0,05$). O CAD eliminou dois terços das discordâncias substanciais entre dois radiologistas, que recomendaram biópsia e rotina de rastreamento no mesmo paciente ($p < 0,05$)⁽⁵⁰⁾. O CAD pode reduzir a variabilidade entre os radiologistas na interpretação das mamografias.

Tempo de análise com e sem CAD

Tchou et al., em estudo prospectivo com cinco radiologistas, determinaram o tempo de interpretação de 267 mamografias digitais, com e sem CAD, assim como analisaram se haveria alguma alteração na decisão do radiologista (nível de confiança). A média do tempo de interpretação das mamografias sem o CAD foi de 118 segundos $\pm$ 4,2 (desvio-padrão). O tempo médio para rever as imagens marcadas com CAD foi de 23 segundos $\pm$ 1,5, com aumento de 3,2 segundos para cada grupo de calcificações e de 7,3 segundos para cada nódulo, representando uma alteração na conduta por parte dos radiologistas em 2% dos casos. O uso de CAD em mamografia digital levou a mudanças nos níveis de confiança dos radiologistas em 22% dos casos, com aumento da confiança em 14% dos casos e diminuição da confiança em 8% dos casos. O tempo adicional necessário para rever as imagens que o CAD marcou representou aumento de 19% no tempo de interpretação sem CAD, assim como aumento na reconvocação de 11%⁽⁵⁴⁾.

Resultados negativos do CAD

Fenton et al. estudaram 429.000 mamografias e 2.351 casos de câncer que foram detectados em 43 instituições, durante quatro anos de observação. Sete (16%) das 43

instituições implementaram a utilização do CAD, permitindo uma comparação do desempenho dessas instituições e dos seus radiologistas, de forma individual, antes e após o uso de CAD. As instituições que não implementaram o CAD serviram como controles. A especificidade do diagnóstico diminuiu de 90,2% antes da aplicação do CAD para 87,2% após a execução ($p < 0,001$). O valor preditivo positivo diminuiu de 4,1% para 3,2% ($p = 0,01$) e a taxa de biópsia aumentou 19,7% ($p < 0,001$). O aumento na sensibilidade de 80,4% antes da implementação do CAD para 84,0% não foi significativa ($p = 0,32$). A mudança na taxa de detecção do câncer (incluindo câncer de mama invasivo e carcinoma ductal *in situ*) não foi significativa (4,15 casos por 1.000 mamografias antes da implementação e 4,20 casos após a aplicação; $p = 0,90$). A análise dos dados de todos os 43 serviços mostrou que o uso do CAD foi associado significativamente com uma menor precisão geral do que quando não utilizado (área sob a curva ROC: 0,871 versus 0,919; $p = 0,005$). Constatou-se também que o uso do CAD não aumentou a taxa de detecção do câncer de forma significativa, e também foi prejudicial devido ao aumento do número de mamografias falso-positivas, resultando em número maior de reconvocação e biópsias⁽³⁰⁾.

CONCLUSÃO

Os sistemas CAD podem melhorar o desempenho do diagnóstico e, simultaneamente, reduzir a variabilidade de interpretação dos radiologistas. O CAD pode servir como um leitor de referência, completamente imune à variabilidade humana, ou seja, reduzir a variabilidade que depende de interpretações dos radiologistas, que estão sujeitos à variação inerente à percepção humana e à tomada de decisão.

No estado atual, o CAD só pode ser usado em conjunto com os observadores. Não se pode substituir o primeiro observador, não se pode substituir o segundo, assim como a dupla leitura é superior à associação de um observador e CAD.

A taxa de detecção de distorção arquitetural pelo CAD é baixa, aumenta para os nódulos e atinge quase 100% para as microcalcificações, ajudando os radiologistas

a diminuir os erros de detecção de carcinomas e podendo evitar a realização de biópsias desnecessárias.

O CAD é uma área ativa de pesquisa e desenvolvimento em radiodiagnóstico. Seus aspectos tecnológicos e versões do *software* mudam rapidamente. O desempenho do CAD e, especialmente, a taxa de falso-positivos dependem criticamente dos critérios de seleção dos estudos, a versão do *software*, a taxa de malignidade incluída e a experiência dos radiologistas utilizando o CAD.

Recentemente, houve aumento do número de aplicações dos sistemas CAD. Hoje existe ampliação do uso do CAD para a interpretação da ultrassonografia e ressonância magnética da mama.

REFERÊNCIAS

1. Majid A, de Paredes ES, Doherty RD, et al. Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. *Radiographics*. 2003;23:881-95.
2. Paquerault S, Samuelson FW, Petrick N, et al. Investigation of reading mode and relative sensitivity as factors that influence reader performance when using computer-aided detection software. *Acad Radiol*. 2009;16:1095-107.
3. Karssemeijer N, Otten JDM, Verbeek ALM, et al. Computer-aided detection versus independent double reading of masses on mammograms. *Radiology*. 2003;227:192-200.
4. Sohns C, Angic B, Sossalla S, et al. Computer-assisted diagnosis in full-field digital mammography – results in dependence of readers experiences. *Breast J*. 2010;16:490-7.
5. Brem RF, Baum J, Lechner M, et al. Improvement in sensitivity of screening mammography with computer-aided detection: a multiinstitutional trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181:687-93.
6. Romero C, Almenar A, Pinto JM, et al. Impact on breast cancer diagnosis in a multidisciplinary unit after the incorporation of mammography digitalization and computer-aided detection systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:1492-7.
7. Baker JA, Lo JY, Delong DM, et al. Computer-aided detection in screening mammography: variability in cues. *Radiology*. 2004;233:411-7.
8. Wei J, Sahiner B, Hadjiiski LM, et al. Computer-aided detection of breast masses on full field digital mammograms. *Med Phys*. 2005;32:2827-38.
9. Melton AR, Worrell SW, Knapp J, et al. Computer-aided detection with full-field digital mammography and screen-film mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:A36-A39.
10. Freer TW, Ulissey MJ. Screening mammography with computer-aided detection: prospective study of 12,860 patients in a community breast center. *Radiology*. 2001;220:781-6.
11. Morton MJ, Whaley DH, Brandt KR, et al. Screening mammograms: interpretation with computer-aided detection – prospective evaluation. *Radiology*. 2006;239:375-83.
12. Jiang Y, Nishikawa RM, Schmidt RA, et al. Im-

- proving breast cancer diagnosis with computer-aided diagnosis. *Acad Radiol.* 1999;6:22–33.
13. Destounis SV, DiNitto P, Logan-Young W, et al. Can computer-aided detection with double reading of screening mammograms help decrease the false-negative rate? Initial experience. *Radiology.* 2004;232:578–84.
14. Malich A, Fischer DR, Böttcher J. CAD for mammography: the technique, results, current role and further developments. *Eur Radiol.* 2006;16:1449–60.
15. Giger ML, Chan HP, Boone J. Anniversary paper: history and status of CAD and quantitative image analysis: the role of Medical Physics and AAPM. *Med Phys.* 2008;35:5799–820.
16. Gruppo di studio GISMa-SIRM, Chersevani R, Ciatto S, et al. “CADEAT”: considerations on the use of CAD (computer-aided diagnosis) in mammography. *Radiol Med.* 2010;115:563–70.
17. Ikeda DM, Birdwell RL, O’Shaughnessy KF, et al. Computer-aided detection output on 172 subtle findings on normal mammograms previously obtained in women with breast cancer detected at follow-up screening mammography. *Radiology.* 2004;230:811–9.
18. Boyer B, Balleyguier C, Granat O, et al. CAD in questions/answers. Review of the literature. *Eur J Radiol.* 2009;69:24–33.
19. Destounis S, Hanson S, Morgan R, et al. Computer-aided detection of breast carcinoma in standard mammographic projections with digital mammography. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2009;4:331–6.
20. Yang SK, Moon WK, Cho N, et al. Screening mammography-detected cancers: sensitivity of a computer-aided detection system applied to full-field digital mammograms. *Radiology.* 2007;244:104–11.
21. Baum F, Fischer U, Obenauer S, et al. Computer-aided detection in direct digital full-field mammography: initial results. *Eur Radiol.* 2002;12:3015–7.
22. Taylor CG, Champness J, Reddy M, et al. Reproducibility of prompts in computer-aided detection (CAD) of breast cancer. *Clin Radiol.* 2003;58:733–8.
23. Brem RF, Hoffmeister JW, Zisman G, et al. A computer-aided detection system for the evaluation of breast cancer by mammographic appearance and lesion size. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:893–6.
24. Brem RF, Hoffmeister JW, Rapelyea JA, et al. Impact of breast density on computer-aided detection for breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:439–44.
25. Obenauer S, Sohns C, Werner C, et al. Impact of breast density on computer-aided detection in full-field digital mammography. *J Digit Imaging.* 2006;19:258–63.
26. Ho WT, Lam PW. Clinical performance of computer-assisted detection (CAD) system in detecting carcinoma in breasts of different densities. *Clin Radiol.* 2003;58:133–6.
27. Brem RF, Rapelyea JA, Zisman G, et al. Evaluation of breast cancer with a computer-aided detection system by mammographic appearance and histopathology. *Cancer.* 2005;104:931–5.
28. Thurfjell E, Thurfjell MG, Egge E, et al. Sensitivity and specificity of computer-assisted breast cancer detection in mammography screening. *Acta Radiol.* 1998;39:384–8.
29. Burhenne LJW, Wood SA, D’Orsi CJ, et al. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology.* 2000;215:554–62.
30. Fenton JJ, Taplin SH, Carney PA, et al. Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. *N Engl J Med.* 2007;356:1399–409.
31. Hadjiiski L, Sahiner B, Chan HP. Advances in computer-aided diagnosis for breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:64–70.
32. Hadjiiski LM, Chan HP, Sahiner B, et al. Improvement of radiologists’ characterization of malignant and benign breast masses in serial mammograms by computer-aided diagnosis: an ROC study. *Radiology.* 2004;233:255–65.
33. Li L, Clark RA, Thomas JA. Computer-aided diagnosis of masses with full-field digital mammography. *Acad Radiol.* 2002;9:4–12.
34. Gur D, Stalder JS, Hardesty LA, et al. Computer-aided detection performance in mammographic examination of masses: assessment. *Radiology.* 2004;233:418–23.
35. Soo MS, Rosen EL, Xia JQ, et al. Computer-aided detection of amorphous calcifications. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:887–92.
36. Kallergi M. Computer-aided diagnosis of mammographic microcalcification clusters. *Med Phys.* 2004;31:314–26.
37. Leichter I, Lederman R, Buchbinder SS, et al. Computerized evaluation of mammographic lesions: what diagnostic role does the shape of the individual microcalcifications play compared with the geometry of the cluster? *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:705–12.
38. Wei L, Yang Y, Nishikawa RM, et al. A study on several machine-learning methods for classification of malignant and benign clustered microcalcifications. *IEEE Trans Med Imaging.* 2005;24:371–80.
39. Papadopoulos A, Fotiadis DI, Likas A. Characterization of clustered microcalcifications in digitized mammograms using neural networks and support vector machines. *Art Intell Med.* 2005;34:141–50.
40. Duarte MA, Alvarenga AV, Azevedo CM, et al. Automatic microcalcifications segmentation procedure based on Otsu’s method and morphological filters. In: Pan American Health Care Exchanges – PAHCE, conference, workshops, and exhibits cooperation/linkages; 2011; March 28–April 1, Rio de Janeiro, Brazil.
41. James JJ, Gilbert FJ, Wallis MG, et al. Mammographic features of breast cancers at single reading with computer-aided detection and at double reading in a large multicenter prospective trial of computer-aided detection: CADETII. *Radiology.* 2011;256:379–86.
42. Cupples TE, Cunningham JE, Reynolds JC. Impact of computer-aided detection in a regional screening mammography program. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:944–50.
43. Gur D, Sumkin JH, Rockette HE, et al. Changes in breast cancer detection and mammography recall rates after the introduction of a computer-aided detection system. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:185–90.
44. Ciatto S, Del Turco MR, Risso G, et al. Comparison of standard reading and computer aided detection (CAD) on a national proficiency test of screening mammography. *Eur J Radiol.* 2003;45:135–8.
45. Helvie MA, Hadjiiski LM, Makariou E, et al. Sensitivity of noncommercial computer-aided detection system for mammographic breast cancer detection – a pilot clinical trial. *Radiology.* 2004;231:208–14.
46. Birdwell RL, Bhandokar P, Ikeda DM. Computer-aided detection with screening mammography in a university hospital setting. *Radiology.* 2005;236:451–7.
47. Butler SA, Gabbay RJ, Kass DA, et al. Computer-aided detection in diagnostic mammography: detection of clinically unsuspected cancers. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1511–5.
48. Jiang Y, Nishikawa RM, Schmidt RA, et al. Comparison of independent double reading and computer aided-diagnosis (CAD) for the diagnosis of breast lesions. *Radiology.* 1999;213(S):323.
49. Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MGC, et al. Single reading with computer-aided detection for screening mammography. *N Engl J Med.* 2008;359:1675–84.
50. Jiang Y, Nishikawa RM, Schmidt RA, et al. Potential of computer-aided diagnosis to reduce variability in radiologists interpretations of mammograms depicting microcalcifications. *Radiology.* 2001;220:787–94.
51. Marx C, Malich A, Facius M, et al. Are unnecessary follow-up procedures induced by computer-aided diagnosis (CAD) in mammography? Comparison of mammographic diagnosis with and without use of CAD. *Eur J Radiol.* 2004;51:66–72.
52. Khoo LA, Taylor P, Given-Wilson RM. Computer-aided detection in the United Kingdom National Breast Screening Programme: prospective study. *Radiology.* 2005;237:444–9.
53. Balleyguier C, Kinkel K, Fermanian J, et al. Computer-aided detection (CAD) in mammography: does it help the junior or the senior radiologist? *Eur J Radiol.* 2005;54:90–6.
54. Tchou PM, Haygood TM, Atkinson EN, et al. Interpretation time of computer-aided detection at screening mammography. *Radiology.* 2010;257:40–6.