

NATÁLIA DUTRA CAVALCANTE

**PROPOSTA DE MODELO DE CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DA
PRÓSTATA NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA**

Monografia apresentada à Universidade Federal de São Paulo
para a obtenção do Certificado de Conclusão do Programa de
Residência Médica.

Orientador: Bruno Jucá Ribeiro

SÃO PAULO

2020

Cavalcante, Natália

PROPOSTA DE MODELO DE CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DA PRÓSTATA NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA/ Natália Dutra Cavalcante. - São Paulo, 2020.

Monografia – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem.

PROPOSAL FOR A PROSTATE MORPHOLOGICAL CLASSIFICATION MODEL IN MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE

1. próstata. 2. classificação. 3. ressonância magnética. 4. morfologia. 5. variação entre observadores.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

**Chefe do Departamento:
Prof. Dr. Henrique Carrete Júnior**

**Supervisor da Residência:
Prof. Dr. Rodrigo Regacini**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVO.....	9
3. METODOLOGIA.....	10
4. RESULTADOS.....	12
5. DISCUSSÃO.....	13
6. CONCLUSÃO.....	14
7. ANEXOS.....	15
8. REFERÊNCIAS.....	18

Resumo

Objetivo: Alterações de sinal da próstata nas imagens ponderadas em T2 na ressonância multiparamétrica da próstata (RMmp) podem prejudicar a análise e reduzir a detecção do câncer de próstata (Cap). Propor modelos de classificação morfológica para a zona periférica e de transição da próstata na ressonância magnética utilizando as sequências ponderadas em T2. Avaliar a concordância entre observadores na aplicação dos modelos morfológicos propostos. **Métodos:** Foram propostos modelos de aspectos morfológicos para as zonas de transição e periférica da próstata por ressonância magnética (RM) nas sequências ponderadas em T2. Quatro radiologistas com experiência variada em imagem do trato genitourinário masculino, após receberem um treinamento quanto à aplicação da classificação morfológica, avaliaram e classificaram cinquenta exames por meio de um questionário eletrônico utilizando a plataforma Formulários Google. **Resultados:** A concordância entre os observadores em relação ao padrão de referência variou de 0.632 a 0,708 (kappa), com IC de 95%, para a zona periférica e variou de 0.583 a 0.696, com IC de 95%, para a zona de transição. **Conclusão:** Os resultados do estudo mostraram que houve boa força de concordância para a classificação da zona periférica e moderada a boa força de concordância em relação ao modelo proposto, indicando que esta estratégia de classificação da próstata pela RMmp é reprodutível e pode ser uma ferramenta útil na prática diária do radiologista.

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de próstata (CaP) é o segundo mais comum entre os homens, ficando atrás apenas do câncer de pele não-melanoma. Em valores absolutos e considerando ambos os sexos é o quarto tipo mais comum e o segundo mais incidente entre os homens. De acordo com o INCA (Instituto nacional de câncer), a taxa de incidência é maior nos países desenvolvidos, em comparação aos países em desenvolvimento. Mais do que qualquer outro tipo, é considerado um câncer da terceira idade, já que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos. O aumento observado nas taxas de incidência deste tipo de câncer no Brasil pode ser parcialmente justificado pela evolução dos métodos diagnósticos, pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento na expectativa de vida (1).

A ressonância magnética multiparamétrica da próstata (RMmp) desempenha um papel fundamental na avaliação por imagem do diagnóstico, estadiamento inicial e acompanhamento pós-tratamento dos casos de CaP. A alta resolução de tecidos moles, a capacidade de análise multiplanar e as sequências avançadas como difusão (DWI/ADC) e perfusão dedicadas à próstata tornaram a ressonância magnética a modalidade mais precisa para a detecção desta patologia. Além disso, este método também possibilita a adequada localização, caracterização, estratificação de risco das lesões, vigilância, avaliação de recorrência, orientação para biópsia, cirurgia, terapia focal e radioterapia (2, 3).

Anatomicamente, a próstata é dividida em três regiões principais em relação ao seu eixo longitudinal, sendo estas a base, o terço médio e o ápice, e possui 4 zonas: o estroma fibromuscular anterior, que não contém tecido glandular; a zona de transição, que compreende dois lobos ao redor uretra prostática e representa 5% do volume da próstata; a zona central, circundando os ejaculatórios e correspondendo a cerca de 20% do volume glandular; e a zona periférica, que representa cerca de 75% do volume glandular. A zona central e zona de transição podem não ser facilmente diferenciadas na imagem, sendo nomeadas conjuntamente de glândula central.

Histologicamente, a próstata apresenta componentes glandulares e estromais. O estroma fibromuscular anterior não se torna hiperplásico nem origina

tumores de origem glandular por não possuir células desse tipo histológico. A zona de transição contém glândulas submucosas e mucosas que podem sofrer proliferação não neoplásica, relacionada à hiperplasia próstata benigna, e podem originar 20% a 30% dos casos de CaP. A zona central é um local menos frequente de inflamação e hiperplasia, sendo sede de 5% dos casos de CaP, incluindo neoplasias de origem neuroendócrina, hematológica e linfóide. A zona periférica contém estroma fibromuscular frouxo com feixes de músculo liso esparsos e componentes glandulares; a grande maioria dos casos de CaP surge nesta zona (4).

A zona periférica normalmente apresenta hipersinal em T2 devido aos seus componentes ductais e acinares cheios de líquido, notando-se aumento da intensidade do sinal relacionado à idade. Em contrapartida, a glândula central exibe uma intensidade de sinal baixo ou heterogêneo em T2, pois contém menos estruturas glandulares e músculos lisos em relação à zona periférica, além de frequentemente apresentar nódulos de hiperplasia ou cistos (2).

Alterações de sinal da próstata nas imagens ponderadas em T2 na ressonância multiparamétrica da próstata (RMmp) podem prejudicar a análise e reduzir a detecção do câncer de próstata (Cap) (5), gerando falsos-positivos e insegurança durante a elaboração do relatório (3). Dois exemplos práticos e recorrentes são a hiperplasia prostática benigna do tipo estromal, onde há tecido de baixo sinal em T2, que facilmente pode ser confundido com tumor, e os processos inflamatórios e infecciosos da zona periférica, como as prostatite aguda e crônica, onde áreas mal delimitadas de baixo sinal em T2 podem confundir a avaliação do radiologista. Outras alterações não neoplásicas como hemorragia pós-biópsia, fibrose e alterações pós radioterapia, ou até estruturas anatômicas normais, como a glândula central, também podem participar desse processo de forma individual ou sobreposta. (6,7).

Dentre estes mimetizadores de CaP, a inflamação crônica é um dos fatores mais prevalentes na zona periférica, e evidências recentes indicam que alguns microorganismos existentes no trato urinário levariam a esta condição, criando um ambiente propício a formação de células mais suscetíveis a alterações genômicas que poderiam levar ao desenvolvimento do câncer de próstata (8).

As publicações mais recentes do Breast Imaging-Reporting and Data System (BIRADS) preconizam a descrição e utilização do padrão de composição do tecido

glandular mamário, uma vez que houve a percepção de que a composição e aspecto morfológico do tecido mamário influencia na acurácia da detecção de lesões neoplásicas (9). De forma similar, acredita-se que as alterações morfológicas prostáticas podem dificultar a interpretação dos achados e conseqüentemente no diagnóstico do câncer. Por isso, a utilização de modelos morfológicos para a próstata na RMmp poderia transmitir as dificuldades enfrentadas pelo o radiologista durante a leitura do exame e, eventualmente, levantar possíveis limitações do método para alguns padrões morfológicos específicos, situação ainda não completamente avaliada e reportada na literatura.

2. OBJETIVO

Propor modelos de classificação morfológica para a zona periférica e de transição da próstata na ressonância magnética utilizando as sequências ponderadas em T2.

Avaliar a concordância entre observadores na aplicação dos modelos morfológicos propostos.

3. METODOLOGIA

Foram propostos modelos de aspectos morfológicos para as zonas de transição e periférica da próstata por ressonância magnética (RM) nas sequências ponderadas em T2. Cinco padrões morfológicos foram sugeridos para cada zona, de acordo com a análise da intensidade de sinal apresentado nesta sequência para a zona periférica e a partir da análise de alterações de volume, intensidade de sinal do tecido e presença de nódulos para a zona de transição, conforme descrito abaixo.

Para zona periférica: padrão 1: hipersinal homogêneo difuso em T2; padrão 2: predomínio de hipersinal em T2 com discretas estrias / linhas focais de baixo sinal; padrão 3: proporções semelhantes de hipersinal em T2 e áreas setoriais de baixo sinal; padrão 4: hipossinal em T2 predominando sobre o hipersinal; padrão 5: baixo sinal difuso em T2. Para zona de transição: padrão 1: sem sinais de hiperplasia significativa (pequeno volume); padrão 2: predomínio de nódulos circunscritos sobre tecido de baixo sinal em T2; padrão 3: proporções semelhantes de nódulos circunscritos e tecido de baixo sinal em T2; padrão 4: predomínio de tecido de baixo sinal em T2 sobre nódulos circunscritos; padrão 5: Outros: RTU, cirurgia, radioterapia e infecção (Quadro 1).

Cinquenta exames de RMmp da próstata, realizadas em aparelhos de 1,5 ou 3 T, seguindo os padrões recomendados pelo PIRADS-V2, de pacientes entre 43 e 79 anos, foram selecionados de forma aleatória e retrospectiva do nosso banco de dados e previamente classificados (gabarito).

Quatro radiologistas com experiência variada em imagem do trato genitourinário masculino receberam treinamento quanto à aplicação da classificação proposta. Os avaliadores analisaram e classificaram os casos selecionados conforme os padrões propostos por meio de um questionário eletrônico utilizando a plataforma Formulários Google, uma ferramenta online que permite coleta e gerenciamento de dados.

Para verificar a concordância dos quatro avaliadores em relação aos padrões de imagem da zona periférica e da zona de transição foi utilizada a estatística kappa. Os valores foram interpretados de acordo com a tabela 1 (9).

As análises foram realizadas com o programa R versão 3.4.3 para Windows, utilizando os pacotes base, ggplot2 e epiR. Em todas as conclusões obtidas através das análises inferenciais foi utilizado o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

4. RESULTADOS

Para a zona periférica, todos os avaliadores apresentaram boa força de concordância em relação ao padrão de referência. O avaliador 1 obteve o maior valor de kappa: 0,708, variando entre 0,565 e 0,852 com IC de 95%. O avaliador 2 obteve o valor de kappa de 0.632, variando entre 0.495 e 0.769 (IC 95%). O valor de kappa para o avaliador 3 foi de 0.692, com variação de 0.549 a 0.835 (IC 95%) e para o avaliador 4 foi de 0.686 (IC 95%), com variação de 0.530 a 0.843. Os padrões mais prevalentes foram os padrões 2, 3 e 4. Maiores detalhes dos dados para a zona periférica estão mostrados na tabela 2.

Já para a zona de transição, a força de concordância entre os quatro avaliadores e o padrão de referência para classificação apresentou maior variação, algo esperado para o padrão morfológico habitualmente heterogêneo dessa zona. Os dois primeiros avaliadores obtiveram uma força de concordância moderada, o avaliador 1 com valor de kappa de 0.607, variando entre 0.417 e 0.797 e o avaliador 2 com valor de kappa de 0.583, variando entre 0.409 e 0.757, com IC de 95% para ambos.

Os avaliadores 3 e 4 obtiveram boa força de concordância, com valor de kappa de 0.696 para o avaliador 3, variando entre 0.537 e 0.855 e valor de kappa de 0.771, variando entre 0.637 e 0.905, também com IC de 95% para ambos. Os padrões mais prevalentes foram os padrões 2, 3 e 4. Maiores detalhes dos dados para a zona de transição estão mostrados na tabela 3.

5. DISCUSSÃO

Os resultados mostraram que houve boa força de concordância para a classificação proposta na zona periférica, indicando que esta estratégia de classificação da próstata pela RMmp é reprodutível e pode ser uma ferramenta útil na prática diária do radiologista. Fazendo um paralelo entre os padrões propostos nessa classificação e o que eles representam, os padrões 4 e 5 para a zona periférica seriam os padrões que evidenciam mais alterações de sinal em T2, indicando que a leitura do exame foi mais difícil ou mesmo limitada, além poder representar que esse paciente apresenta alterações inflamatórias prostáticas, o que já foi indicativo de ser um potencial fator carcinogênico (7).

A força da concordância para a zona de transição apresentou resultados mais variáveis, moderada para dois primeiros avaliadores e boa para os outros dois. Algumas possíveis causas para essa variabilidade poderiam ser uma maior dificuldade na avaliação dessa zona, já que é uma zona sabidamente heterogênea e por vezes caótica, e/ou a disposição excessivamente complexa das categorias disponibilizadas para essa zona.

Como limitação do nosso estudo podemos citar a utilização de apenas uma imagem de amostra de cada zona para realizar a classificação por meio do questionário. Talvez a avaliação do exame completo poderia trazer melhor força de concordância. Além disso não avaliamos a classificação PIRADS e concordância entre os observadores diante das classificações propostas.

Com o uso sistemático dessa classificação, seria possível estratificar e identificar estes pacientes em maior risco e com isso desenvolver estratégias de prevenção e rastreamento do câncer de próstata nesta população.

6. CONCLUSÃO

Este estudo propõe uma classificação morfológica da próstata pela ressonância magnética de fácil aplicação e com boa força de concordância entre radiologistas com experiência variada em imagem do trato genitourinário masculino para a zona periférica e de moderada a boa para a zona de transição. O seu uso de forma sistemática nos laudos radiológicos de próstata pode fornecer informações importantes para o radiologista expressar a dificuldade que ele teve para interpretar o exame, além de eventualmente ser útil na estratificação de risco do desenvolvimento do câncer de próstata e auxiliar no manejo clínico desses pacientes.

7. ANEXOS

Quadro 1 - Classificação morfológica da próstata RM – sequência ponderada em T2

CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DA PRÓSTATA RM – SEQUÊNCIA PONDERADA EM T2	
<p>Zona Periférica</p> <p>Padrão 1: hipersinal homogêneo difuso em T2.</p> <p>Padrão 2: predomínio de hipersinal em T2 com discretas estrias / linhas focais de baixo sinal</p> <p>Padrão 3: proporções semelhantes de hipersinal em T2 e áreas setoriais de baixo sinal.</p> <p>Padrão 4: hipossinal em T2 predominando sobre o hipersinal.</p> <p>Padrão 5: baixo sinal difuso em T2.</p>	<p>Zona De Transição</p> <p>Padrão 1: sem sinais de hiperplasia significativa (pequeno volume).</p> <p>Padrão 2 : predomínio de nódulos circunscritos sobre tecido de baixo sinal em T2.</p> <p>Padrão 3: proporções semelhantes de nódulos circunscritos e tecido de baixo sinal em T2.</p> <p>Padrão 4: predomínio de tecido de baixo sinal em T2, sobre nódulos circunscritos.</p> <p>Padrão 5: Outros: RTU, cirurgia, radioterapia e infecção.</p>

Tabela 1: Interpretação dos valores de kappa de acordo com a força da concordância

Valores de kappa	Força da concordância
$\kappa < 0,000$	Igual ao acaso
$\kappa = 0,000 - 0,200$	Ruim
$\kappa = 0,210 - 0,400$	Fraca
$\kappa = 0,410 - 0,600$	Moderada
$\kappa = 0,610 - 0,800$	Boa
$\kappa = 0,810 - 1,000$	Excelente

Tabela 2: Concordância entre observadores para o modelo de classificação da zona periférica.

	PADRÃO DE REFERÊNCIA PARA ZONA PERIFÉRICA					p	Concordância		
	Padrão 1	Padrão 2	Padrão 3	Padrão 4	Padrão 5		kappa	IC 95%	Força
n	4	15	14	14	3				
AV1 (%)						<0.001	0.708	0.565-0.852	Boa
Padrão 1	4 (100.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Padrão 2	0 (0.0)	11 (73.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)				
Padrão 3	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (57.1)	3 (21.4)	0 (0.0)				
Padrão 4	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (35.7)	9 (64.3)	0 (0.0)				
Padrão 5	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (100.0)				
AV2 (%)						<0.001	0.632	0.495-0.769	Boa
Padrão 1	2 (50.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Padrão 2	2 (50.0)	12 (80.0)	4 (28.6)	2 (14.3)	0 (0.0)				
Padrão 3	0 (0.0)	1 (6.7)	6 (42.9)	3 (21.4)	0 (0.0)				
Padrão 4	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (28.6)	6 (42.9)	0 (0.0)				
Padrão 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	3 (100.0)				
AV3 (%)						<0.001	0.692	0.549-0.835	Boa
Padrão 1	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Padrão 2	0 (0.0)	14 (93.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)				
Padrão 3	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (50.0)	4 (28.6)	0 (0.0)				
Padrão 4	0 (0.0)	1 (6.7)	5 (35.7)	7 (50.0)	1 (33.3)				
Padrão 5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (14.3)	2 (66.7)				
AV4 (%)						<0.001	0.686	0.530-0.843	Boa
	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Padrão 1	3 (75.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Padrão 2	1 (25.0)	10 (66.7)	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)				
Padrão 3	0 (0.0)	3 (20.0)	10 (71.4)	1 (7.1)	0 (0.0)				
Padrão 4	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	9 (64.3)	0 (0.0)				
Padrão 5	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	3 (100.0)				

Tabela 3: Concordância entre observadores para o modelo de classificação da zona de transição.

	PADRÃO DE REFERÊNCIA PARA ZONA DE TRANSIÇÃO					p	Concordância		
	Padrão 1	Padrão 2	Padrão 3	Padrão 4	Padrão 5		kappa	IC 95%	Força
n	3	11	12	21	3				
AV1 (%)						<0.001	0.607	0.417-0.797	Moderada
Padrão 1	3 (100.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	4 (19.0)	0 (0.0)				
Padrão 2	0 (0.0)	8 (72.7)	1 (8.3)	2 (9.5)	0 (0.0)				
Padrão 3	0 (0.0)	3 (27.3)	9 (75.0)	1 (4.8)	0 (0.0)				
Padrão 4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	13 (61.9)	0 (0.0)				
Padrão 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (100.0)				
AV2 (%)						<0.001	0.583	0.409-0.757	Moderada
Padrão 1	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Padrão 2	1 (33.3)	7 (63.6)	3 (25.0)	2 (9.5)	0 (0.0)				
Padrão 3	0 (0.0)	2 (18.2)	7 (58.3)	6 (28.6)	0 (0.0)				
Padrão 4	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (16.7)	11 (52.4)	0 (0.0)				
Padrão 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (100.0)				
AV3 (%)						<0.001	0.696	0.537-0.855	Boa
Padrão 1	2 (66.7)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Padrão 2	1 (33.3)	5 (45.5)	1 (8.3)	3 (14.3)	0 (0.0)				
Padrão 3	0 (0.0)	4 (36.4)	10 (83.3)	1 (4.8)	0 (0.0)				
Padrão 4	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (8.3)	17 (81.0)	0 (0.0)				
Padrão 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)				
AV4 (%)						<0.001	0.771	0.637-0.905	Boa
Padrão 1	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Padrão 2	0 (0.0)	6 (54.5)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Padrão 3	0 (0.0)	3 (27.3)	8 (66.7)	1 (4.8)	0 (0.0)				
Padrão 4	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	19 (90.5)	0 (0.0)				
Padrão 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (100.0)				

8. REFERÊNCIAS

1. Website [Internet]. [cited 2019 May 26]. Available from: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. INCA. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>. Acesso em: 25 abril. 2018.
2. Hedgire SS, Oei TN, Mcdermott S, Cao K, Patel M Z, Harisinghani MG. Multiparametric magnetic resonance imaging of prostate cancer. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*. 2012;22(3):160-169.
3. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempny CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 pii: S0302-2838(19)30180-04.
4. Horvat N, Gusmao M, Coelho FMA, Dias AB, Bordini AL, Panizza PSB, Cardili L, Horvat JV, Viana PCC. Uncommon Prostate Malignant Neoplasms. *Top Magn Reson Imaging*. 2020; Feb;29(1):31-45.
5. Hötker AM, Dappa E, Mazaheri Y, Ehdaie B, Zheng J, Capanu M, Hricak H, Akin O. The Influence of Background Signal Intensity Changes on Cancer Detection in Prostate MRI, *American Journal of Roentgenology*, 2019; 212:4, 823-829.
6. Panebianco V, Barchetti F, Barentsz J, Ciardi A, Cornud F, Futterer J, Villeirs, G. Pitfalls in Interpreting mp-MRI of the Prostate: A Pictorial Review with Pathologic Correlation. *Insights into Imaging*, 2015; 6(6), 611–630.
7. Rosenkrantz AB, Taneja SS. Radiologist, be aware: ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2014; 202(1), 109–120.
8. Sfanos, K, Yegnasubramanian, S, Nelson, W et al. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat Rev Urol*. 2018; 15, 11–24.
9. Devolli-Disha E, Manxhuka-Kërliu S, Ymeri H, Kutllovci A. Comparative accuracy of mammography and ultrasound in women with breast symptoms according to age and breast density. *Bosn J Basic Med Sci*. 2009;9(2):131–136.
10. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phy Ther*. 2005;85(3):257-68.