

**EMÍLIO FRANCISCO MARUSSI**

---

---

**ANÁLISE DA MORFOLOGIA ULTRA-SONOGRÁFICA  
ALIADA À COLORDOPPLERVELOCIMETRIA NA  
PREVISÃO DO DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO  
DOS NÓDULOS SÓLIDOS DA MAMA**

---

---

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

**ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA  
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr JOSÉ GUILHERME CECATTI**

**UNICAMP  
2001**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

M368a	<p>Marussi, Emílio Francisco Análise da morfologia ultra-sonográfica aliada à colordopplervelocimetria na previsão do diagnóstico histológico dos nódulos sólidos da mama / Emílio Francisco Marussi. Campinas, SP : [s.n.], 2001.</p>
	<p>Orientadores : Marcelo Alvarenga, José Guilherme Cecatti Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.</p>
	<p>1. Ultra – sonografia - Doppler. 2. Câncer mama. 3. Mamografia. 4. Tumores. I. Marcelo Alvarenga. II. José Guilherme Cecatti. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.</p>

## **BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO**

**Aluno: EMÍLIO FRANCISCO MARUSSI**

---

**Orientador: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA**

---

**Co-Orientador: Prof. Dr. JOSÉ GUILHERME CECATTI**

---

### **Membros:**

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 26/07/2001**



## Dedico esta tese ...

*... à Solange,  
esposa, amiga, companheira,  
razão da minha vida, meu tudo.*

*... à Daphne, minha filha e colega,  
exemplo de dedicação à profissão médica e  
de quem tanto me orgulho e a quem tanto amo.*

*... ao Victor Hugo, meu filho,  
logo colega, que tanto admiro pela  
seriedade e dedicação aos estudos da  
Medicina, tornando-me um envaidecido pai.*

*... aos meus pais, Rolando e Nilza,  
meus eternos incentivadores, a quem  
tanto devo e a quem tanto sonogo em  
presença física, mas não em amor e admiração.*

*... à minha sogra, Izilda,  
tão presente e amiga em tantos momentos  
da minha vida nos últimos 30 anos.*

*... ao Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti,  
ídolo profissional de várias gerações de ginecologistas,  
a quem aprendi a admirar, sobretudo como médico,  
mas também como pesquisador, administrador e amigo.*



# Agradecimentos

---

*Ao Prof. Dr. Marcelo Alvarenga, meu orientador e amigo, respeitado anatomopatologista, que aceitou o timão de um barco, então meio sem rumo, e revisou caso a caso todos os laudos histológicos deste trabalho.*

*Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, destaque de uma nova geração de brilhantes docentes do DTG, vocação extraordinária para a pesquisa médica, amigo e tábua de salvação inesperados, alma da análise deste trabalho e sem cujo auxílio provavelmente eu não o concluiria.*

*Ao Prof. Dr. Aníbal Lathan Faundes, motor de arranque da pós-graduação do DTG, meu primeiro orientador e que muito auxiliou na elaboração deste projeto.*

*À Prof. Dra. Marisa Zanatta Sarian, que me conduziu nos primeiros passos do aprendizado em ecografia.*

*Ao estatístico Edson Zangiacomi Martinez, um mago dos números, que conseguiu fazer com que eu passasse a entendê-los um pouco e não se aborreceu tentando fazer isto.*

*À Sra. Sueli Chaves, chefe da ASTEC (Assessoria Técnica e Científica do CAISM), que tão gentil e eficientemente digitou todo este trabalho e organizou sua bibliografia, além de me incentivar sempre.*

*Aos demais membros da ASTEC-Cylene Camargo, Márcia Aparecida Favaro Fussi, Maria do Rosário G.R. Zullo, Sueli Regina T. da Silveira, Neder Piagentini do Prado, Fernanda Atibaia Fraguas e William Alexandre de Oliveira, de cujas habilidades e eficiência tanto dependeu este trabalho.*

*Ao Dr. Renato Flora Vargas e demais médicos e funcionários do Departamento de Anatomia Patológica que tanto colaboraram para a execução desta pesquisa.*

*Ao grande amigo Dr. Mário Ginefra, por ter incentivado minha vinda para Campinas.*

*Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, MD Diretor Executivo do CAISM, grande incentivador da nossa pesquisa e cuja compreensão e colaboração permitiram o incremento das cirurgias ambulatoriais, assim como a documentação iconográfica da pesquisa.*

*Ao Prof. Dr. João Luiz Pinto e Silva, chefe do Departamento de Tocoginecologia, pelo constante incentivo.*

*Ao Prof. Dr. Ricardo Barini e à Profa. Dra. Sophie Derchain, assim como à Profa. Dra. Cleide Mara Franzin pela grande contribuição durante a qualificação.*

*À Prof. Dra. Kazue Panetta, chefe da Área de Oncologia do CAISM, que permitiu e incentivou este estudo.*

*Ao Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli, chefe do Ambulatório de Mama, à Dra. Jolanda Sobral Pacheco e demais médicos do PCCM pelo auxílio no encaminhamento das pacientes.*

*À Profa. Dra. Cleide Mara M.O. Franzin e à Dra. Maria Regina Machado, que tanto me honram pela sua amizade e pela eficiência profissional diariamente demonstradas no nosso grupo de trabalho, e cujos incentivos muito me auxiliaram.*

*À Dra. Silvana Varela Parmegiani, tão sobrecarregada pelas minhas ausências trabalhando na tese, sem nunca reclamar nem perder a sua grande eficiência diagnóstica.*

*À Sra. Margareth Amado de Souza Donadon, secretária da pós graduação, por ter tido tanta paciência com um aluno tão rebelde.*

*Aos amigos Dr. Milton Brícola Filho e Dr. Kleber Cursino, brilhantes membros da equipe de Ecografia do CAISM, e que tanto torceram por mim.*

*Às Dras. Cristiane Cardoso Martins e Renata Telles P. Belluomini, atuais membros da equipe de ecografistas do CAISM, colaboradoras indispensáveis na época da coleta dos dados deste estudo.*

*À Dra. Fernanda Fioravanti Azank dos Santos, ex-componente de nosso grupo de ecografistas, que também auxiliou na coleta de dados e no incentivo a este trabalho.*

*Aos ex-residentes Dra. Cristiane Araújo Ramos, Dra. Simone Pimenta Nóbrega, Dra. Márcia San Juan Dertkgill, Dr. Flávio José Lima e Dra. Sara Leitão Vissoto, por terem auxiliado na coleta de dados e suportado um chefe mal humorado.*

*Aos ex-residentes Dr. Simiran Leite Pereira e Dr. José Fernando S. Sales Jr., tão eficientes no auxílio às mais de cem cirurgias ambulatoriais que realizamos em conjunto.*

*Aos atuais residentes da Ecografia, Dra Paula Rita Leite da Silva e Dr. Omar Leon Martins, compreensivos com minha parcial omissão e ainda assim extremamente cooperativos nas nossas solicitações.*

*À Srta. Verônica da Silva Barros, que foi muito eficiente e dedicada no planejamento e execução do banco de dados e seu arquivamento enquanto secretariava a Ecografia.*

*À Srta. Eliana de Castro, atual secretária da Ecografia, tão disponível e eficiente nas nossas solicitações para este trabalho.*

*Às funcionárias da Ecografia, Tereza das Graças Dias, Rosiane Rodrigues, Lílian Cris dos Santos, Marilza Aparecida Fidelis, Maria Jandira P.F.Thomé, Tereza Cristina Zacarias e*

*Dirce do Amaral – todas eficientes no trato com as pacientes e com os médicos da equipe e minhas grandes incentivadoras. Agradeço também às ex-funcionárias, Ana Lúcia Ferrari, Norberta A.S. Bueno e Eunice X. de Brito pelo apoio e auxílio.*

*Às Sra. Conceição Aparecida Silva Santos e Sra. Silmara Inês Ferraz S. Silva, secretária e auxiliar da secretaria de Obstetrícia, que sempre foram tão solícitas e agradáveis no trato com este aluno muitas vezes inoportuno.*

*Ao corpo de enfermagem e sua chefia, especialmente à enfermeira do centro cirúrgico ambulatorial, Sra. Maria Helena M.S.Manchini, pela presteza e dedicação.*

*Ao Klesio Divino Palhares pelo valioso auxílio na digitação em diversos momentos.*

*À bibliotecária Srta. Luzia Gonçalves de Aguiar pelo apoio na procura de diversos artigos da literatura médica.*

*A todas as pacientes, tão benevolentes e tolerantes, razão e objetivo de nosso trabalho.*

## ***Homenagem Póstuma***

*Aos meus tios, Dr. Emílio Humberto Carazzai e Dr. Acyr Ivo Carazzai, grandes incentivadores da minha então incipiente vocação médica.*

*Ao meu cunhado, Dr. Flávio Antonio Morsoletto, exemplo de dedicação profissional e amor à família, tão precocemente chamado para lides mais altas.*

*Ao saudoso Prof. Dr. Mário Braga de Abreu, meu ídolo e de várias gerações de médicos formados pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba.*

*Ao Sr. Dario Corrêa Rocha, meu sogro e amigo, a quem tanto admirei.*

*À Sra. Ana Bove, exemplo de amor ao trabalho e que me recebeu com tanto carinho.*



Cristo não perguntará por quantas coisas houvermos feito, mas por quanto amor houvermos posto em nossos atos.

*Madre Thereza de Calcutá*



# Sumário

---

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Resumo	
Summary	
<a href="#">1. Introdução</a>	21
<a href="#">2. Objetivos</a>	47
<a href="#">2.1. Objetivo geral</a>	47
<a href="#">2.1. Objetivos específicos</a>	47
<a href="#">3. Sujeitos e Métodos</a>	49
<a href="#">3.1. Desenho do estudo</a>	49
<a href="#">3.2. Tamanho amostral</a>	49
<a href="#">3.3. Seleção dos sujeitos</a>	50
<a href="#">3.4. Variáveis</a>	51
<a href="#">3.5. Coleta e processamento de dados</a>	62
<a href="#">3.6. Análise dos dados</a>	62
<a href="#">3.7. Aspectos Éticos</a>	65
<a href="#">4. Resultados</a>	67
<a href="#">5. Discussão</a>	91
<a href="#">6. Conclusões</a>	121
<a href="#">7. Referências Bibliográficas</a>	123
<a href="#">8. Bibliografia de Normatizações</a>	147
<a href="#">9. Anexos</a>	149



# Símbolos, Siglas e Abreviaturas

---

<b>Ca</b>	Carcinoma
<b>CAISM</b>	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
<b>CDV</b>	Color Dopplervelocimetria
<b>CT</b>	Tomografia Computadorizada
<b>DC</b>	Doppler Colorido
<b>Et al.,</b>	E colaboradores
<b>E</b>	Especificidade
<b>GH</b>	Grau Histológico
<b>HC</b>	Hospital de Clínicas
<b>Hz</b>	Herz
<b>IP</b>	Índice de Pulsatilidade
<b>IR</b>	Índice de Resistência
<b>L/AP</b>	Relação entre o diâmetro longitudinal e o antero-
<b>MG</b>	Mamografia
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>M?</b>	Milimicras
<b>m/s</b>	Metros por segundo

<b>NB</b>	Nódulos Benignos
<b>NM</b>	Nódulos Malignos
<b>PCCM</b>	Programa de Controle de Câncer de Mama
<b>PAAF</b>	Punção aspirativa com agulha fina
<b>PD</b>	Power Doppler
<b>QSE</b>	Quadrante Superior Externo
<b>QSI</b>	Quadrante Superior Interno
<b>QIE</b>	Quadrante Inferior Externo
<b>QII</b>	Quadrante Inferior Interno
<b>RNM</b>	Ressonância Nuclear Magnética
<b>Rx</b>	Raios X
<b>S</b>	Sensibilidade
<b>3D</b>	Tridimensional
<b>TRH</b>	Terapia de Reposição Hormonal
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>US</b>	Ultra-sonografia
<b>VD<sub>min</sub></b>	Velocidade Diastólica Mínima
<b>V<sub>me</sub></b>	Velocidade Média
<b>VS<sub>mx</sub></b>	Velocidade Sistólica Máxima
<b>VPN</b>	Valor Preditivo Negativo
<b>VPP</b>	Valor Preditivo Positivo

# Resumo

---

Vários critérios ultra-sonográficos que possibilitam a caracterização tissular do nódulo da mama já estão incorporados ao cotidiano dos ultra-sonografistas, o que não impede que ainda sejam freqüentes as dúvidas no diagnóstico final. O objetivo deste estudo foi avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, isolada e conjuntamente, dos critérios ultra-sonográficos morfológicos e colordopplervelocimétricos (CDV) na previsão do diagnóstico histológico do nódulo sólido de mama e criar um escore de malignidade. Foi um estudo de validação de teste diagnóstico em que foram estudadas 430 mulheres com 502 nódulos mamários, 359 benignos e 143 malignos, atendidas no CAISM-UNICAMP de maio de 1998 a novembro de 1999. As mulheres tiveram um exame ultra-sonográfico de mama realizado e os resultados foram correlacionados com o laudo anátomo patológico, que foi o padrão-ouro. Foram avaliados critérios morfológicos ultra-sonográficos como contornos, parede posterior, textura, halo ecogênico, ligamentos de Cooper peritumorais, diâmetros, volume, pele, compressibilidade e relação entre largura e profundidade, além dos critérios da CDV, tais como fluxo venoso, índice de cor, velocidade sistólica máxima, índice de resistência, de pulsatilidade e

relação A/B nos vasos intra e peritumorais. Para análise dos dados, compararam-se os grupos de tumores benignos e malignos quanto às variáveis de controle, ajustadas pela idade cronológica por regressão logística. Dentre os critérios morfológicos, os que apresentaram isoladamente melhor desempenho foram o contorno, halo ecogênico, ligamentos de Cooper, textura, relação largura/profundidade e maior diâmetro. Dentre os critérios CDV, os que apresentaram isoladamente melhor desempenho foram o índice de cor, a VS<sub>mx</sub> e o IP e IR no interior do tumor. Na análise de regressão logística, as variáveis identificadas como estatisticamente associadas à malignidade do tumor foram o contorno, halo ecogênico, maior diâmetro e idade da mulher, para compor a equação do escore de malignidade, cujo grau de ajuste às características da população foi de 95%. Nenhum critério CDV melhorou o desempenho global do escore. Incluindo-se somente os critérios expressos numericamente, menos subjetivos, a análise por regressão logística selecionou, para compor a equação do escore de malignidade, a idade da mulher, o maior diâmetro do nódulo, a medida do ligamento de Cooper e a VS<sub>mx</sub> no interior do nódulo. O desempenho deste escore foi ligeiramente inferior ao do primeiro (92% contra 95,2%).

# Summary

---

Several ultrasound criteria that make possible the tissue characterization of the breast's lumps are already incorporated to the routine of the professionals performing US exams. However, there are still doubts for the diagnosis. The purpose of this study was to evaluate the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for each morphological or CDV ultrasound criteria alone or associated for the prediction of histological diagnosis of breast's solid lumps and to create a score of malignance. It was a study of diagnostic validity where 430 women with 502 breast lumps, 359 benign and 143 malignant lumps, were studied. They were all cared at CAISM-UNICAMP from May 1998 to November 1999 when they have an US exam of the breast performed and the results compared with the final pathological diagnosis, which was used as the gold standard. In the US exam they all had been evaluated through morphological criteria such as borders, posterior wall, ecotexture, ecogenic halo, Cooper ligaments, diameters, volume, skin, compressibility and ratio between width and deepness, and also some CDV criteria such a venous flow, color index, maximum systolic velocity, resistance index, pulsatility index and A/B ratio in the vessels intra and peri tumor. For data analysis, the groups of

benign and malignant tumors were compared regarding control variables adjusted by age via logistic regression. Among the morphologic criteria, those that showed the best individual performance were borders, ecogenic halo, Cooper ligaments, ecotexture, width/deepness ratio and biggest diameter. Among the CDV criteria, those that showed the best individual performance were color index, maximum systolic velocity, pulsatility and resistance index inside tumor. In the logistic regression analysis, the criteria that were identified as statistically associated to the malignance of the breast lump were the borders, ecogenic halo, the largest diameter and the age of the woman, in order to compound the equation of the score of malignance whose degree of adjustment to the characteristics of the population was of 95,2%. No one CDV criteria improved the global performance of the score. Excluding subjective criteria, remaining only the numeric ones, the logistic regression analysis selected, for compound the equation of malignance score, the age of the woman, the largest diameter of the lump, the measure of the Cooper ligament the  $SV_{mx}$  inside the lump. This second score had a slightly lower performance than the first one (92% against 95,2%).

# 1. Introdução

---

O câncer de mama permanece como a maior causa de morte por câncer não prevenível entre as mulheres dos Estados Unidos (KOPANS, 1993), assim como em vários outros países desenvolvidos. Mesmo no Brasil, o câncer de mama ceifa milhares de vidas anualmente. Além do mais, considerando a mama como um atributo associado à feminilidade, os problemas mamários têm um poderoso impacto emocional sobre as mulheres.

A imagenologia, principalmente a mamografia, com o apelo da detecção precoce e conseqüente melhoria do prognóstico, mesmo com cirurgias conservadoras, atraiu a consciência e a atenção da mídia e do público, incentivando ainda mais os esforços da indústria de equipamentos diagnósticos, dos governos e dos pesquisadores. Apesar de aceita, pela maioria dos autores, como o único método que permite diagnóstico precoce em exames rastreadores (“screenings”) (ROSNER, WEISS, NORMAN, 1980; SICKLES, FILLY, CALLEN, 1983; KOPANS, 1987; JACKSON, 1989; BASSET & KIMME-SMITH, 1991; JACKSON, REYNOLDS, HAWES, 1996), a mamografia associa-se a problemas físicos e instrumentalmente insolúveis (FISHELL et al., 1992; ELMORE et al., 1998a; HACKELÖER, 1998).

O fato da ultra-sonografia (US) solucionar vários destes problemas, como o estudo de mamas densas em mulheres jovens ou não (FRAZIER, MURPHY, FURLONG, 1985; FORNAGE, 1987; KOLB, LICHY, NEWHOUSE, 1998; MORROW, WONG, VENTA, 1998; JEFFERSON, 1999), das mamas de gestantes ou lactantes (LIBERMAN et al., 1994; MENDELSON & TOBIN, 1995; SAMUELS et al., 1998) e dos processos inflamatórios (HARRIS & JACKSON, 1989; LEQUIN et al., 1991; O'HARA, DEXTER, FOX, 1996), faz deste método um adequado exame complementar ao estudo radiológico. Poucos discordam de que a ultra-sonografia deva fazer parte do arsenal propedêutico em mastologia (FORNAGE, 1993; VENTA, et al., 1994). Existem, entretanto, resistências para seu uso rotineiro. Estas resistências prendem-se especialmente ao fato do método ser operador-dependente, da dificuldade prática com tumores de pequenos diâmetros e, principalmente, da sobreposição de critérios diagnósticos entre nódulos de natureza benigna e os de natureza maligna, diminuindo sua performance diagnóstica (SICKLES et al., 1983; HEYWANG, et al., 1985; HOMER, 1985; JACKSON et al., 1986; JACKSON, 1989; 1990; KOPANS, 1993; MAESTRO et al., 1998).

O som audível tem uma frequência que oscila entre 20 e 20.000Hz. O ultra-som ultrapassa a frequência percebida pelo ouvido humano, excedendo os 20.000Hz (KREMKAU, 1996). É uma energia mecânica que depende de matéria para se transmitir, ao contrário da energia iônica, como o Rx, transmitida também no vácuo. Por não ser uma energia iônica, o ultra-som não demonstrou efeitos biológicos nocivos com as intensidades utilizadas na prática clínica (KREMKAU, 1996), advindo desta qualidade um maior entusiasmo com suas aplicações em medicina. O atalho para a utilização do ultra-som aconteceu

em 1880, com a descoberta do efeito piezo-elétrico em certos cristais pelos irmãos PIERRE e JACQUES CURIE, na França (WOOD, 2000). Determinados cristais emitem uma diferença de potencial elétrico ao serem submetidos a uma pressão mecânica e, de modo oposto, vibram, emitindo energia mecânica, o ultra-som, ao serem submetidos a uma carga elétrica. Com o domínio deste conhecimento, foi então possível a geração e a recepção de ultra-sons com frequências de milhões de ciclos, que poderiam ser empregados em equipamentos de pesquisa.

Um das primeiras aplicações destes aparelhos ocorreram após o naufrágio do transatlântico Titanic em 1912 e na detecção de submarinos alemães na primeira Grande Guerra (1914-1918). CONSTANTIN CHILOWSKY, um russo vivendo na Suíça, juntamente com PAUL LANGEVIN, um eminente físico francês, começaram a desenvolver o hidrofone, um potente aparelho emissor de US, que formou a base para o posterior desenvolvimento dos equipamentos médicos de ultra-sonografia (WOOD, 2000). O estudo da história da ultra-sonografia permite verificar que seu grande crescimento deveu-se ao esforço conjunto de médicos (clínicos e pesquisadores), físicos, engenheiros, especialistas em computação, universidades e governos, assim como das grandes empresas.

Como toda onda, o ultra-som sofre mudanças ao atravessar meios diversos. Estas alterações decorrem da reflexão, refração, absorção e atenuação da onda, que vão depender de variáveis do equipamento, como a frequência e a potência, e do meio. A maior influência do meio é determinada pela sua densidade, que vai interferir na velocidade de propagação da onda ultra-sônica ao atravessá-lo, opondo maior ou menor resistência à sua

passagem. Este efeito é denominado impedância acústica, e seria similar à resistência oferecida pelos materiais à corrente elétrica. A velocidade do ultra-som nos tecidos moles é de aproximadamente 1.540 m/s, existindo pequenas diferenças entre os diferentes tipos de tecidos (STAREN, 1996). No ar a velocidade é bem menor, de aproximadamente 340 m/s. Quando o ultra-som atravessa diferentes meios, sofre refração e reflexão. A reflexão é maior, quanto maior for a diferença da sua velocidade nestes meios (KREMKAU, 1996; STAREN, 1996). O excesso de reflexão da onda ultra-sônica impedirá sua propagação para as interfaces seguintes, dificultando o estudo. Por isto utiliza-se gel à base de água, onde a velocidade é semelhante à dos tecidos moles, entre a pele da área a ser examinada e a sonda do equipamento. Assim, também os pulmões e alças intestinais distendidas por gases não são adequados para o estudo ultra-sonográfico.

Características físicas especiais da relação entre a onda de ultra-som com os meios que atravessa determinam o que vai ser visualizado na tela do equipamento e isto deve ser bem entendido pelo examinador. KOSSOFF (2000) lembra que nem tudo que surge na tela traduz necessariamente algo que realmente exista, assim como algo que não esteja aparecendo pode realmente existir, ou ainda, nem sempre o que está aparecendo é tradução fiel do que de fato existe. A necessidade do conhecimento das bases físicas do US, aliado ao conhecimento da anatomia, da fisiologia, da clínica e da anatomopatologia, fazem do US um método operador-dependente. Na maioria dos países, o exame deve ser realizado por médicos com treinamento específico. Os equipamentos atuais de ultra-sonografia diagnóstica utilizam freqüência acima de 2 MHz (2 milhões de Hz), sendo que os utilizados para o

estudo das mamas são os de 7,5 a 10 MHz. A utilização de freqüências mais altas melhora a resolução das imagens, mas diminui a penetração da onda no tecido, pelo aumento da absorção e da atenuação da mesma. Isto explica a utilização de sondas de maior freqüência em órgãos superficiais como as mamas (JACKSON et al., 1986; FORNAGE, 1993).

As mamas foram os primeiros órgãos humanos a serem examinados pela ultra-sonografia na tentativa de diagnosticar tumores (WILD & NEAL, 1951; WILD & REID, 1952). A tecnologia daquela época não permitia imagens de boa definição, de certo modo frustrando o desenvolvimento de novos estudos. Apesar disso, de 1951 a 1973 surgiram algumas contribuições, cuja revisão bibliográfica foi extensamente avaliada por KOBAYASHI (1980). A partir da metade da década de 1970 o aprimoramento do instrumental ultra-sonográfico permitiu a publicação de estudos que, realmente, começaram a definir a importância da ultra-sonografia no estudo da patologia mamária. Uma das publicações que mais influenciaram os pesquisadores foi a de KOBAYASHI & TAKATANI (1974), onde os autores estabeleceram critérios para o diagnóstico diferencial dos nódulos mamários (contornos das paredes, ecos internos, aspecto da parede posterior).

Na época, as sondas de tempo real não tinham ainda definição adequada e os estudos eram realizados com aparelhos estáticos que apresentavam boa definição, mas exigiam habilidade, treinamento e longo tempo para cada exame, porque as imagens tinham que ser montadas, praticamente “esculpidas” com o transdutor. Um artigo de BAILAR (1976), referindo preocupação com efeitos biológicos da radiação ionizante da mamografia,

incentivou a pesquisa com a US, método reconhecido como inócuo do ponto de vista biológico (RICHARDSON et al., 1984).

Vários avanços foram ocorrendo sucessivamente a partir do final da década de 70. Aparelhos estáticos que utilizavam varreduras automáticas foram introduzidos por KOSSOFF (1978), o que proporcionou diminuição do tempo de exame e ganhos de definição na imagem. Progressos tecnológicos incentivaram ainda estudos como o de JELLINS, KOSSOFF, BARRACLOUGH (1978) que iniciaram a comparação de imagens radiológicas com as ultra-sonográficas. Estes estudos comparativos entre as duas técnicas de imagens para a mama demonstraram que a ultra-sonografia apresenta melhor desempenho quando as mamas são densas, ricas em parênquima e pobres em gordura, exatamente ao contrário do que acontece no estudo radiológico, que apresenta maior desempenho nas mamas mais substituídas por gordura (HARPER, KELLY-FRY, NOE, 1981; HEYWANG et al., 1985). Isso acontece porque a qualidade do tecido utilizado para a formação da imagem ultra-sonográfica é representada por sua impedância acústica, que difere muito entre as neoplasias e o parênquima normal. A impedância acústica das neoplasias é muito semelhante à da gordura mamária (VENTA et al., 1994). Já a qualidade do tecido que permite a formação da imagem radiológica é o coeficiente de atenuação dos Rx, que é muito similar entre o parênquima e a neoplasia, mas diverge muito entre esta e a gordura mamária.

Examinando 5.000 pacientes com técnica de bolsa de água entre a sonda ultra-sonográfica e a mama, PLUYGERS, ROMBAUT, DORMAL (1981) concluíram que a ultra-sonografia é superior a outro exame utilizado para o diagnóstico mamário, a termografia e, pelo menos, igual à mamografia no

estudo de patologias mamárias e que a ultra-sonografia é o método de escolha em mulheres jovens, pela maior densidade das mamas.

Os critérios ultra-sonográficos de diagnóstico diferencial também foram estudadas por JELLINS et al. (1978) que referiram características de malignidade quando os tumores tivessem ecos fracos na sua textura, limites irregulares e sombreamento posterior, o que aconteceria em 60% dos pequenos carcinomas. Concluíram que o desempenho para o diagnóstico ultra-sonográfico de câncer de mama maior que 1cm era de 90%. Ainda assim, apesar do entusiasmo inicial, a US era tida como exame indicado exclusivamente para o diagnóstico diferencial entre nódulos císticos e sólidos.

O diagnóstico de cisto simples pela ecografia é aceito, não necessitando prosseguimento na propedêutica, visto que a malignidade associada a estes casos é raríssima (LISTON, 1997). De fato, diversos autores definem a US como o melhor método para o diagnóstico diferencial das patologias císticas das mamas (JELLINS, KOSSOF, REEVE, 1977; HILTON et al., 1986; ROSNER & BLAIRD, 1985; WALSH et al., 1985; VORHERR, 1986; BASSET et al., 1987). As lesões intra-císticas são facilmente demonstradas. Surgem como áreas ecogênicas projetando-se das paredes internas do cisto. Estas lesões correspondem, na maioria das vezes, a papilomas e mais raramente a carcinomas intra-císticos (NAVAS et al., 1993; OMORI et al., 1993; FALLENTIN & ROTHMAN, 1994). Cistos com demonstração ecográfica de lesões internas devem ser estudados histologicamente (OMORI et al., 1993).

Em 1976, BONILLA-MUSOLES, PINOTTI e GIL publicaram o primeiro Atlas de US mamária no Brasil, utilizando basicamente os critérios descritos

por KOBAYASHI & TAKATANI (1974) para o diagnóstico diferencial, referindo um desempenho de aproximadamente 80% para os tumores palpáveis. O menor câncer detectado por ultra-sonografia (3mm) foi relatado por KOSSOFF (1978). Entretanto, ele mesmo enfatiza que a ultra-sonografia não substitui o estudo radiológico e que a média da performance diagnóstica da ultra-sonografia é de 90%.

Existem alguns estudos que avaliam comparativamente o desempenho dos equipamentos com rastreamento automático e os manuais -“*hand-held*”- em tempo real (KOBAYASHI & HAYASHI, 1980; FLEISCHER et al., 1985; KOPANS, MEYER, LINDOFORS, 1985). Em 1986, JACKSON et al. compararam transdutores manuais de 4 MHz e de 7,5 MHz, chegando à conclusão de que a sonda de maior frequência melhorava a performance do estudo. Ainda assim, estes autores não creditaram à US uma performance suficiente para indicar seu uso na rotina.

Os equipamentos de uso manual são considerados como operador-dependentes, com difícil reprodutibilidade de achados devido à diversidade na interpretação dos exames (SKAANE et al., 1999). JACKSON et al. (1986) chegaram a denominar o método, pejorativamente, de “nodulografia” (“*lumpography*”) de nódulos palpáveis. Ao estudo automático atribuem-se vantagens como reprodutibilidade, possibilidade de avaliação de largas áreas das mamas e diminuição da dependência do operador. As desvantagens, porém, são também grandes. Nas mamas com maior substituição gordurosa, os falsos negativos ocorrem com maior frequência e há dificuldade em distinguir áreas de gordura circunscritas dentro do parênquima, de verdadeiros nódulos, o que é frustrante (JACKSON, 1986; BASSET et al., 1987).

O advento das sondas de tempo real, utilizadas manualmente e com boa definição, proporcionou um grande desenvolvimento. Os equipamentos manuais trouxeram maior facilidade e rapidez ao exame (BLOOMBERG, CHIVERS, PRICE, 1984; HAYASHI et al., 1985; RUBIN et al., 1985; GUYER et al., 1986). Mantiveram e até mesmo melhoraram a performance dos equipamentos automáticos (KIMME-SMITH, BASSET, GOLD, 1988; VILARO et al., 1989; STRAVOS et al., 1995; BASSET, 2000). A melhoria tecnológica associada aos recursos da informática foram decisivos na adoção da técnica. Hoje são raros os serviços que ainda mantém em uso os equipamentos automáticos (RICHTER et al., 1997).

KOBAYASHI, HAYSHI, ARAI (1984) tentaram estabelecer uma caracterização tissular através de achados ultra-sonográficos, descrevendo que a sombra posterior é tão mais intensa, quanto maior a quantidade de colágeno no tecido estudado. Este achado foi corroborado por LANDINI, SARNELLI, SQUARTINI (1985) que acrescentaram que as lesões com fibrose ou mastopatia fibrocística formariam sombra mais intensa, também por maior concentração de colágeno. Assim, com base nas características teciduais, KOBAYASHI et al. (1984) citaram quatro sinais cardeais para o diagnóstico ultra-sonográfico de câncer mamário: contornos mal definidos, contornos irregulares, heterogeneidade e contraste elevado. Apresentaram ainda a seguinte frequência relativa de sinais, por ordem decrescente: 1) má definição dos limites (90%); 2) irregularidade dos contornos; 3) heterogenicidade interna; 4) contraste elevado (70%); 5) evaginação e 6) atenuação (30%). Já GUYER et al. (1986), por sua vez, estudando os casos de carcinoma de mama de sua casuística, chegaram aos seguintes resultados: 1) centro hipoecóide + halo ecogênico

periférico + sombra acústica posterior (40%), 2) sombra apenas (20%), 3) centro hipoecóide com halo (40%).

Através do estudo de KOSSOFF (1988), ficaram explicados os mecanismos físicos que levam à formação da sombra posterior, com descrição das diversas situações onde ela ocorreria, tais como tumor maligno, fibrose, processo cicatricial, ligamentos de Cooper e outros. Começava-se então a demonstrar a sobreposição de características ultra-sonográficas entre os processos patológicos benignos e os malignos da mama.

Vários autores analisaram as características ultra-sonográficas das lesões mamárias malignas e as suas prevalências nos tumores. O valor individual de cada critério ultra-sonográfico foi estudado por LEUCHT, RABE, HUMBERT (1988) que concluíram que o critério de maior valor corresponde ao contorno das paredes do tumor.

Outros pesquisadores também publicaram sobre a validade dos vários critérios morfológicos ultra-sonográficos isoladamente para o diagnóstico de malignidade. Em geral, aceita-se que os nódulos benignos tenham contornos regulares, forma ovalada, ecoestrutura hipoecóide homogênea e parede posterior sem alterações ou com reforço ecogênico. Os nódulos malignos, por sua vez, têm contornos irregulares, ecoestrutura hipoecóide heterogênea, sombreamento da parede posterior e formas mais arredondadas ou irregulares (COLE-BEUGLET et al., 1983a; 1983b; JACKSON, 1989; GUYER et al., 1992; STRAVOS et al., 1995; SKAANE & ENGEDAL, 1998). Estes estudos demonstraram, contudo, que várias destas características, não raramente, sobrepõem-se nas situações de benignidade e de malignidade, comprometendo a performance do

método. A US avalia cortes macroscópicos do tecido patológico, no caso os nódulos mamários, e muitos tumores malignos apresentam-se, pelo menos inicialmente, de forma circunscrita, uniforme e com limites regulares. Existem, portanto, problemas no diagnóstico diferencial, principalmente de determinados tipos histológicos, como, por exemplo, os carcinomas medulares, os colóides e os papilíferos, em geral mais circunscritos (HAAGENSEN, 1971; ROSEN, 1996). Estes problemas acontecem tanto para a avaliação radiológica com a MG, como para a US. Portanto, não podem ser considerados como limitações exclusivas do método ultra-sonográfico para o diagnóstico.

Vários autores tentaram identificar parâmetros na US para o diagnóstico diferencial destes tipos de tumores: medular (MEYER e al., 1989); papilífero (SOO et al., 1995; McCULLOCH et al., 1997; YANG, SUEN, METREWELI, 1997); e mucinoso (CHOPRA et al., 1996; MEMMIS et al., 2000). Entretanto, não conseguiram definir critérios confiáveis para essa diferenciação.

Outros critérios foram sendo acrescentados aos primeiros, na tentativa de aprimorar a performance do método na distinção de patologias benignas e malignas da mama. Assim, por exemplo, TAJIMA et al. (1981) referiam que a relação largura/profundidade do nódulo era maior nos nódulos benignos, o que também foi citado por outros autores (FORNAGE, LORIGAN, ANDRY, 1989; STRAVOS et al., 1995). O espessamento dos ligamentos de Cooper superpostos à região dos nódulos malignos foi referido por EGAN (1981), embora não se definisse um limite de sensibilidade. Uma maior ecogenicidade ao redor do nódulo, definindo um “halo” ecogênico, é também fator preditor de malignidade, segundo diversos autores (LEUCHT et al., 1988; SKAANE & ENGEDAL, 1998).

Espessamento da pele e alterações texturais no parênquima circunvizinho ao nódulo foram também citados (McSWEENEY & MURPHY, 1985).

Pela dificuldade da US em diagnosticar nódulos menores que 10mm e de detectar microcalcificações, não tem sido sistematicamente indicada para programas de rastreamento (KOPANS et al., 1985; FEYG, 1992; JACKSON et al., 1993). Entretanto, alguns autores, diante do grande avanço da tecnologia da US, permitindo um melhor desempenho diagnóstico, começam a aceitar a possibilidade de sua utilização para este fim. Mulheres de risco e mais jovens, abaixo dos 35 anos, que teoricamente apresentam mamas mais densas, com grande predomínio de tecido glandular sobre o tecido adiposo, seriam as candidatas mais adequadas (FRAZIER et al., 1985; VAN DAM et al., 1988; FORNAGE et al., 1990; VENTA et al., 1994; RIZZATTO et al., 1997). Esta característica, como já enfatizado, dificulta o estudo radiológico e facilita a avaliação ultra-sonográfica (WALSH et al., 1985; BASSET et al., 1991; KOLB et al., 1998).

A ultra-sonografia não deveria ser realizada rotineiramente em mulheres assintomáticas e com mamas normais, mas radiodensas, pela alta relação custo-benefício (somente uma detecção a cada 1.000 exames), segundo conclusão de ROTHSCILD et al. (1988), e também pelo grande número de falsos-positivos (JACKSON, 1995a;1995b), constituindo-se em justificativas das vozes discordantes desta indicação da US. KOLB et al. (1998), entretanto, encontraram uma taxa de detecção de 3/1000. KOPANS (1999) considerou como “não desprezível” esta taxa referida por KOLB et al. (1998). Vale notar que KOPANS, um dos críticos mais ativos contra o emprego do US no rastreamento do câncer de mama, parece rever sua posição neste artigo.

Reconhece na taxa de três detecções por 1000 exames de mamas densas, uma performance muito adequada.

Outra utilização da US seria no rastreamento de lesões na mama oposta de mulheres com diagnóstico de tumor mamário. A avaliação rotineira da mama contralateral utilizando a associação de MG e US é referida por RISSANEN et al., (1995).

MOON et al. (2000), utilizando transdutores de alta frequência (10MHz a 12,5MHz), conseguiram avaliar microcalcificações detectadas em MG prévias, estudando 100 pacientes. Concluíram que a US pode detectar massas associadas com microcalcificações agrupadas, previamente demonstradas pela MG. YANG et al. (1997b) também já haviam concluído que o US tem bom desempenho na detecção de microcalcificações incluídas em massas mamárias.

Tentativas de melhorar o desempenho da US ocorreram em várias situações. PEDERSEN (1997), por exemplo, introduziu técnica para avaliar a velocidade de propagação do ultra-som nos tumores da mama. Concluiu que não há diferença estatisticamente significativa entre a velocidade do ultra-som nos tumores benignos e nos malignos. RICHTER & HEYWANG-KOBRUNNER (1995); RICHTER, WILLRODT, HEYWANG-Köbrunner (1996) também avaliaram indiretamente a velocidade do ultra-som nos tecidos moles. Concluíram que o uso sistemático da MG, conjuntamente com a avaliação das diferentes velocidades do ultra-som pelos vários tecidos da mama, poderia melhorar a detecção de câncer e evitar biópsias de lesões benignas.

GARRA et al. (1997), por sua vez, estudaram o que chamaram de elastografia, que corresponde à mudança das características ultra-sonográficas

e da forma da onda de radiofreqüência, após a compressão da mama. Com este procedimento conseguiram melhoria na capacidade de distinção entre benignidade e malignidade.

A compressão da mama nas mesmas posições da MG foi estudada por RICHTER (1996), em pacientes com carcinomas difusos das mamas, ou após cirurgias conservadoras e radioterapia. CONWAY, HAYES, BREWER (1991) já tinham utilizado método semelhante, adicionando uma grade com escala. Ambos os grupos referiram melhora do desempenho da US com as técnicas descritas.

KRASNER, GARRA, MUN (1994) utilizaram recursos computacionais (“*work-stations*”) para tentar caracterizar tecidos mamários benignos e malignos e sugeriram aprofundamento destes estudos, já que os resultados parecem ser promissores. Também com o objetivo de melhorar o diagnóstico das alterações mamárias, outros recursos técnicos têm sido testados, incluindo a ressonância nuclear magnética (RNM), a cintilografia e o estudo do fluxo vascular intra e peri-tumoral.

A RNM tem sido estudada por vários autores (HEYWANG et al., 1986; BOETES et al., 1995; MULLER-SCHIMPFLE et al., 1997; YANG et al., 1997a). Segundo eles, parece ser método de bom desempenho na avaliação do tamanho e número de lesões. Isto acontece principalmente em mamas com média a grande substituição gordurosa. É, contudo, inferior à associação MG+US no estudo de mamas densas (HEYWANG et al., 1986). Não é também recomendada para rastreamento, pelo alto custo e baixa especificidade (MULLER-SCHIMPFLE et al., 1997). BROWN, SILVERMAN, BERG (1997), por

sua vez, referem maior sensibilidade da RNM do que a MG e a Us na detecção de rupturas de próteses de silicone.

A associação da cintilografia, utilizando rastreamento com tálio, mais a MG e a US na avaliação de nódulos palpáveis ou não, foi referida por ÖZDEMIR et al. (1997), evidenciando melhora no desempenho diagnóstico.

Uma tendência recente nesta área é a de tentar aprimorar tecnicamente o desempenho da US. Vários agentes de contraste têm sido utilizados (CALLIADA et al., 1998; CAMPANI et al., 1998; MARESCA et al., 1998). A técnica está nos seus primórdios de avaliação e provavelmente deverá ter papel de destaque no futuro, embora os custos dos contrastes e o caráter invasivo, ainda que mínimo, possivelmente representem obstáculos para seu uso na rotina.

A US tridimensional (3D) também é promissora e o extraordinário avanço na tecnologia dos computadores poderá trazer benefícios ao seu desempenho em Medicina (CANDIANI, 1998; DOWNEY, FENSTER, WILLIAMS, 2000). A utilização na rotina diagnóstica em mastologia ainda merece estudos mais aprofundados. Suas limitações incluem aumento no tempo do exame e maior possibilidade de artefatos nocivos com o uso inapropriado (DOWNEY et al., 2000).

Assim, a tendência da literatura é de aceitação da US como importante adjuvante da MG no diagnóstico diferencial dos nódulos mamários palpáveis, visíveis ou não à MG, principalmente, mas não exclusivamente, em mulheres com menos de 35 anos (MARTIN, 1983; ANDEREGG & HESSLER, 1988; VAN DAMM et al., 1988; FEIG, 1992; OREL & TROUPIN, 1993; EVANS, 1995; MEDEN et al., 1995; RUBIN, 1995; COLIN, 1996; HALL, 1997; DURFEE et al., 1999; RAHBAR et al., 1999; GEORGIAN-SMITH et al., 2000).

O estudo inicial das mamas de mulheres com idade abaixo de 35 anos já foi sugerido por vários autores (FORNAGE et al., 1990; RIZZATTO et al., 1997; BASSET, 2000). Apesar das controvérsias, DUIJM et al. (1997) indicam rastreamento do carcinoma de mama utilizando US e MG. KOPANS (1993) ainda é uma voz dissonante nesta tendência. Refere preocupação com a tendência atual de que “mais é melhor” no diagnóstico das doenças mamárias. Neste sentido, refere que “...the standard of care should, whenever possible, be derived from scientifically proved techniques and should not be based on intuitive assumptions and anecdotal observations”.

Por outro lado, uma indicação quase de consenso é a orientação de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) ou grossa (de fragmento ou “*core biopsy*”) de nódulos palpáveis ou não, desde que sejam visíveis pela US (CIATTO et al., 1993; FORNAGE, 1993; MENDELSON & TOBIN, 1995; STAREN & FINE, 1996; HACKELÖER, 1998; HIEKEN & VELASCOS, 1998; BASSET, 2000). Entretanto, WEBER et al. (1985) referiram eficácia limitada do método ao tentar biopsiar 11 nódulos não palpáveis e não localizados pela MG. A localização pré-operatória de lesões não palpáveis é preconizada para substituir a estereotaxia, sempre que a lesão for visível no exame US (SCHWARZ et al., 1988; JOKICH, MONTICCIOLO, ADLER, 1992; FORNAGE, 1993; MENDELSON & TOBIN, 1995; CLEVERLEY, JACKSON, BATEMAN, 1997; BASSET, 2000). A localização intra-operatória de lesões da mama com a US foi realizada com sucesso por FORNAGE et al. (1994).

FORNAGE, SNEIGE, SINGLETARY (1994) recomendam que, em mamas com implantes (próteses de silicone), a BAF seja realizada sob orientação da US. Referem sucesso do procedimento em 22 lesões de 17 pacientes com

próteses de silicone. Por outro lado, SVENSSON et al. (1992) citam que os procedimentos intervencionistas (BAF, biópsia de fragmento, mamotomia) podem interferir no aspecto ultra-sonográfico das mamas. Este fato deve ser lembrado em avaliações posteriores de até quatro meses do procedimento.

Também a avaliação de peças de biópsia para a localização de tumores não palpáveis foi realizada por FRENNA, MEYER, SONNENFELD (1994). Outras indicações têm sido a avaliação após cirurgias plásticas de redução ou de aumento das mamas (LEIBMANN & KRUSE, 1990; CACCIALANZA et al., 1994; BEER, KOMPATSCHER, HERGAN, 1996), também após cirurgias oncológicas conservadoras ou após as reconstruções mamárias que sucedem mastectomias radicais (FELICE et al., 1987; MENDELSON et al., 1994). Nestas pacientes são freqüentemente encontradas áreas de esteatonecrose, cujo diagnóstico diferencial com neoplasias pode ser difícil (MANDREKAS et al., 1994; HARVEY et al., 1997; SOO et al., 1998).

A utilização da US no estadiamento pré-operatório da mama foi avaliada por BAKER (1984) e FEIG (1986). Estes autores concluíram que a US tem desempenho inferior à CT ou à cintilografia na pesquisa das metástases hepáticas do carcinoma mamário. No Brasil, entretanto, PINOTTI & MARUSSI (1983) já tinham relatado bons resultados da US no diagnóstico das metástases hepáticas do carcinoma mamário. KOBAYASHI, MARUYAMA, HAYASHI (1981) também descreveram o bom desempenho da US no diagnóstico das metástases do carcinoma da mama em vários órgãos.

O estudo das mamas de mulheres menopausadas sob TRH foi realizado por HARVEY (1999) e ÖZDEMIR et al. (1999). HARVEY (1999) preocupou-se

com o aumento do custo pela maior necessidade de indicação de US, por haver aumento da ocorrência de lesões benignas, como os cistos. Já ÖZDEMIR et al. (1999) concluíram que a TRH não aumenta a formação de cistos ou de lesões sólidas, apesar do aumento da densidade radiológica (SANTOS, 1997).

Indicações pontuais, mas de interesse prático, são ainda referidas na literatura. O estudo por US de mulheres com mastalgia é indicado para tranquilizá-las, uma vez que a incidência de carcinomas é baixa neste grupo (DUIJM et al., 1998). A avaliação após traumas mamários, especificamente após acidentes automobilísticos em que o cinto de segurança traumatiza as mamas, foi sugerido por DIPIRO et al. (1995). Eles encontraram sinais ecográficos decorrentes de esteatonecrose um a dois meses após o acidente. FORNAGE, TOUBAS, MOREL (1987) referem ainda o diagnóstico da presença de corpo estranho pós-cirurgia.

Nessa área de utilização da US para o diagnóstico de alterações mamárias, a contribuição da literatura nacional tem sido escassa. São mais comuns os artigos de revisão como o de URBANETZ, OLIVEIRA, HATSCHBACH (1992) e REIMANN et al. (1997). A comparação da MG com a US e seu uso associado, foram extensamente descritos por ROCHA & BAUAB (1995). Citam-se também as contribuições de PINOTTI et al. (1976); MARUSSI, SARIAN, PINOTTI (1980); PINOTTI & MARUSSI (1980; 1983) e MARUSSI (1999).

Na literatura médica são raros os estudos que tentaram minimizar as limitações diagnósticas da US, unificando critérios diagnósticos ultra-sonográficos em um escore, agrupando-os e pontuando-os, segundo seus desempenhos isolados. WARWICK et al. (1988); KOYAMA et al. (1997) e ROCHE et al.

(1998) publicaram tentativas desta pontuação, sem contudo estabelecer uma equação que considerasse todos os possíveis critérios diagnósticos e facilitasse sua utilização prática .

Uma das promessas mais recentes na melhoria do desempenho diagnóstico da US para as alterações mamárias é representada pelo estudo do fluxo sangüíneo em vasos peri e intra-tumorais.

A mudança da freqüência da onda emitida ao se refletir de interfaces em movimento é chamada de efeito DOPPLER. Esta mudança obedece a uma fórmula,

$$f_d = \frac{2 f_0 v \cos \theta}{c}$$

onde

**f<sub>d</sub>** é a freqüência de retorno;

**f<sub>0</sub>** é a freqüência emitida pelo transdutor;

**v** é a velocidade da interface em movimento;

**θ** é o ângulo entre a onda ultra-sônica sobre a direção da área em movimento (no caso, o fluxo sangüíneo) e

**c** é a velocidade do ultra-som no tecido.

O efeito DOPPLER no estudo do fluxo sangüíneo é traduzido por uma onda espectral onde se pode analisar a velocidade sistólica máxima (**VS<sub>mx</sub>**), a

velocidade diastólica mínima ( $VD_{\min}$ ) e a velocidade média ( $V_{me}$ ). A análise das relações entre estas velocidades traduz a resistência maior ou menor oferecida à passagem do fluxo sanguíneo nos tecidos. Os índices mais utilizados no diagnóstico médico são o índice de resistência  $IR = (VS_{\max} - VD_{\min})/VS_{\max}$ , o índice de pulsatilidade  $IP = (VS_{\max} - VD_{\min})/V_{me}$  e a relação A/B =  $(VS_{\max})/VD_{\min}$  (POURCELOT, 1974; GOSLING & KING, 1975; STUART et al., 1980; PETERS-ENGEL, MEDL, LEODOLTER, 1995; DESSER, JEDRZEJEWICZ, HALLER, 1998).

É sabido que as neoplasias malignas produzem um fator de crescimento angiogênico que determina aumento de vascularização nos tumores, já precocemente (FOLKMAN et al., 1971; SCHOR & SCHOR, 1983; FOLKMAN, 1990). Os vasos neoformados não têm a camada muscular nas suas paredes, o que diminui sua resistência à passagem do fluxo sanguíneo (COSGROVE et al., 1990).

O conhecimento do fenômeno da neovascularização aliado ao conhecimento do efeito Doppler estimulou a curiosidade dos pesquisadores. Na utilização prática destes efeitos como critérios diagnósticos para tumores, os primeiros estudos utilizaram onda contínua (WELLS et al., 1977). O exame era moroso, dificultado pela demora em localizar os vasos para o estudo. A utilização de ondas pulsáteis, conjuntamente com a imagem bidimensional em tempo real (“duplex Doppler”), foi relatada por JACKSON (1988); SCHOENBERGER, SUTHERLAND, ROBINSON (1988); BRITTON & COULDEN (1990) e DOCK et al. (1991). Assim, o estudo “duplex” tornava o exame menos demorado e mais eficiente. A sensibilidade e a especificidade no diagnóstico diferencial entre as

patologias malignas e benignas era de 85%-90%. O exame era ainda, contudo, lento, com duração média de 20 minutos.

A introdução do sinal colorido (DC) para identificar os vasos sangüíneos foi referida pela primeira vez por COSGROVE et al., em 1990. Os autores demonstraram fluxo em 20 de 21 casos de carcinoma e em oito de 33 patologias mamárias benignas. A citação inicial de COSGROVE et al. (1990) foi logo seguida de outras importantes contribuições. DIXON et al. (1992); COSGROVE et al. (1993) e CASTAGNONE et al. (1995) relataram desempenho expressivo da nova tecnologia no diagnóstico das patologias mamárias. Contudo, as primeiras contradições apareceram também logo em seguida. WALSH (1994) referia pior desempenho em tumores menores que 1cm. CASTAGNONE et al. (1995) observaram melhor performance nos nódulos menores que 2cm.

Ainda com relação ao estudo do fluxo sangüíneo, KEDAR et al. (1996) descreveram o uso de contraste com microbolhas, o que demonstrava mais claramente as características morfológicas da neovascularização. O uso de contraste para o estudo DC foi muito incentivado nos últimos anos. O custo, a maior demora do exame e o caráter invasivo do procedimento, embora mínimo, têm sido fatores limitantes para o uso mais extensivo.

A técnica do DC permitiu uma maior praticidade do exame mamário, diminuindo o seu tempo ao facilitar a localização dos vasos. Esta facilidade ocorreu não só com o diagnóstico da presença, número e distribuição dos vasos (COSGROVE et al., 1990; 1993), como no estudo da onda espectral, ao facilitar a colocação da janela mensuradora (LEE et al., 1995).

BUADU et al. (1997) estudaram com DC e análise da onda espectral, 116 lesões mamárias em 113 pacientes. A conclusão foi que a onda espectral não contribui significativamente para o melhor desempenho diagnóstico, mas aumenta o tempo do exame. A densidade, padrão e localização predominante (central ou periférica) do sinal colorido são mais úteis, segundo este autor. Já McNICHOLAS et al. (1993) concluíram que, quando a idade da paciente, tamanho e morfologia sonográfica da lesão são controlados, a presença de fluxo não melhora a performance do exame. Em lesões com demonstração de fluxo ao DC, quando a  $VS_{mx}$  e padrões espectrais são analisados, uma regressão logística combinando estes parâmetros com idade da paciente, tamanho e morfologia sonográfica do tumor resultaram em sensibilidade de 94%, especificidade de 93% e VPP de 92%.

WILKENS et al. (1998), estudando 55 nódulos palpáveis em 53 pacientes, utilizando critérios morfológicos ecográficos e DC, concluíram que a morfologia ecográfica do tumor tem melhor desempenho diagnóstico que os achados DC. Isto ocorreria devido a uma grande superposição de padrões de neovascularização entre as patologias malignas e benignas. COX et al. (1998) utilizaram 16 critérios diagnósticos ecográficos, incluindo morfológicos e de vascularização, em 157 pacientes com nódulos palpáveis e diagnóstico histológico de carcinomas mamários. Todas as lesões foram corretamente diagnosticadas pela US, sendo que 33 (21%) eram falso-negativos da MG.

WEIND et al. (1998) estudaram histologicamente a distribuição dos microvasos em 19 carcinomas invasivos e em 20 fibroadenomas de 39 pacientes, utilizando corantes específicos. Relataram que a distribuição de microvasos

com diâmetros menores que 40 $\mu$ m? tem uma grande superposição entre os nódulos malignos e os benignos. É mais homogênea nos fibroadenomas, ao se analisar a sua densidade na periferia ou no centro da lesão. Contudo, os microvasos maiores que 200 $\mu$ m? e, portanto, passíveis de detecção com o DC, são mais freqüentes na periferia de ambos os tipos de tumores estudados. Os autores, diante dos numerosos microvasos observados nos fibroadenomas, concluíram que isto pode ser o resultado de estimulação angiogênica pelo próprio fibroadenoma. Estas evidências histológicas podem explicar a sobreposição dos achados com o estudo CDV.

HAYASHI et al. (1998) compararam análises com DC e PD (power Doppler). O DC é baseado na média das freqüências de retorno. O DC tem baixa sensibilidade, tem dependência do ângulo de insonação e permite artefatos de inversão - "*aliasing*" (DESSER et al., 1998). No PD ("power Doppler"), a energia total de retorno é representada, não a velocidade ou direção desta como no DC. Isto permite aumento na sensibilidade de detecção de fluxos muito baixos, independentemente dos efeitos da angulação e sem artefatos de inversão - "*aliasing*". Este artefato consiste na geração de componentes de baixa freqüência, na amostragem de fluxos em que a freqüência de insonação é menor que duas vezes a freqüência de retorno – o limite de Nyquist (DESSER et al., 1998). Assim, HAYASHI et al. (1998), neste estudo, referem que o PD facilitou a localização do ponto para análises espectrais, mas que o IR e o IP não estavam associados a lesões malignas quando o PD foi utilizado. O PD não apresentaria, assim, vantagem clínica. É vantajoso, porém, ao demonstrar fluxo em alguns tumores cujos fluxos não foram detectados com o DC.

BIRDWELL et al. (1997) relatam experiência inicial com PD em 69 lesões, 33 malignas e 36 benignas. Das 33 malignas, nove eram avasculares ao PD, assim como eram avasculares oito das 36 benignas. A sobreposição da vascularização entre os nódulos benignos e malignos foi significativa. Concluíram que a avaliação dos tumores sólidos com PD tem valor limitado.

RAZA & BAUM (1997), por sua vez, analisaram com PD, 25 carcinomas, 38 fibroadenomas e 23 outras lesões benignas; 21 dos 25 carcinomas, 17 dos 38 fibroadenomas e 12 das 23 outras lesões benignas demonstraram vasos no estudo. Estes vasos ou eram penetrantes, ou estavam na periferia ou no centro das lesões. A conclusão do autor foi que o padrão de distribuição e a morfologia dos vasos sanguíneos nos tumores sólidos das mamas, vistos com PD, são potencialmente importantes. Devem ser considerados conjuntamente com outros critérios ecográficos na predição de malignidade das lesões mamárias. A associação da escala de cinzas (morfologia sonográfica) com os achados de PD alcançam sensibilidade e valor preditivo de 100%, segundo RAZA & BAUM (1997).

A avaliação da resposta dos tumores mamários ao tratamento quimioterápico também é bem cumprida pelo estudo com DC. Esta resposta, positiva ou não, é mais precocemente detectada pelas alterações vasculares tumorais demonstradas com o DC (FOROUHI et al., 1994; KEDAR et al., 1994; GAWNE-CAIN et al., 1995; LAGALLA, CARUSO, FINAZZO, 1998). As avaliações clínicas ou radiológicas são mais tardias, uma vez que analisam as mudanças de tamanho do tumor e não as funcionais (vasculares). Neste aspecto, não são freqüentes as discordâncias na literatura.

Assim, a literatura ressalta distintos e profundos conflitos nestas investigações imagenológicas das patologias mamárias. Possíveis explicações estariam relacionadas principalmente ao uso de técnicas de diferentes qualidades pelos diversos grupos. Diferenças nas técnicas de exame de fato existem. Na verdade, não existe homogeneização de técnicas, equipamentos, ou mesmo de léxico no estudo e descrição dos achados. Falta, sobretudo, uma mais profunda compreensão do caráter e do comportamento desta complexa patologia que é o carcinoma da mama.

Ainda não há consenso em vários aspectos do diagnóstico ultrasonográfico das patologias da mama. Estas discordâncias permeiam tanto o diagnóstico por critérios morfológicos, quanto por critérios colordopplervelocimétricos. A falta de homogeneidade, tanto tecnológica, quanto da técnica do exame propriamente dita, contribuem para isto. Existe também uma lacuna importante. São raros os estudos tentando avaliar conjunta e mais profundamente os critérios morfológicos e CDV.

Acreditando e esperando que tal análise possa oferecer um melhor desempenho diagnóstico da US em patologia mamária, propusemo-nos ao presente estudo.



# 2. Objetivos

---

## 2.1. Objetivo geral

Avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos achados morfológicos da ultra-sonografia e do CDV, isoladamente e em associações, na previsão do diagnóstico diferencial de nódulos sólidos da mama, tendo como padrão-ouro o resultado histológico.

## 2.1. Objetivos específicos

1. Avaliar o desempenho das diversas características ultra-sonográficas morfológicas convencionais como contornos, textura, parede posterior, halo ecogênico, espessamento da pele, compressibilidade, maior diâmetro, volume, ligamentos de Cooper e relação do diâmetro longitudinal/anteroposterior (L/AP) na previsão do diagnóstico histológico dos nódulos da mama.
2. Avaliar o desempenho dos padrões da CDV, tais como índice de cor e fluxo venoso no tumor, velocidade sistólica máxima, índice de resistência, índice de pulsatilidade e relação A/B no interior do tumor e no parênquima

circunvizinho (periferia), na previsão do diagnóstico histológico dos nódulos sólidos da mama.

- 3.** Avaliar, para os critérios morfológicos ou CDV expressos por números contínuos, qual o melhor ponto de corte na previsão diagnóstica de malignidade.
- 4.** Avaliar que conjunto de critérios da ultra-sonografia, convencional e/ou CDV, permite melhor desempenho no diagnóstico de malignidade de nódulos sólidos da mama, tendo a histologia como padrão-ouro, expressos em um escore.

# 3. Sujeitos e Métodos

---

## 3.1. Desenho do estudo

Este é um estudo de validação de teste diagnóstico dos diferentes critérios morfológicos e colordopplervelocimétricos isolados ou em associação para o diagnóstico de malignidade de tumores mamários. Propõe-se ainda a construção de um escore de malignidade, utilizando a participação ponderada destes diferentes critérios.

## 3.2. Tamanho amostral

No cálculo do tamanho amostral foi utilizada a sensibilidade da morfologia ultra-sonográfica igual a 94% (LEUCHT et al., 1988; McNICHOLAS et al., 1993), sendo fixada uma diferença entre o desempenho da amostra em relação à população igual a 4,5% (precisão absoluta) e um erro tipo I (?) de 5%, resultando em um número estimado de 121 sujeitos com nódulos malignos. Para o presente estudo incluíram-se os dados disponíveis de 430 mulheres e 502 nódulos mamários, dos quais 143 eram malignos.

### **3.3. Seleção dos sujeitos**

Durante o período de maio de 1998 até novembro de 1999, foram selecionadas 430 mulheres, dentre 1090 pacientes inicialmente elegíveis para o estudo (39,5%) que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão para participação no mesmo, identificadas inicialmente no Serviço de Ultra-Sonografia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da UNICAMP, referenciadas rotineiramente para exame ultra-sonográfico de mama por nódulo mamário, a partir dos ambulatórios de Mama e do PCCM (Programa de Controle de Câncer de Mama) do CAISM. Nesta ocasião as mulheres foram convidadas a participar do estudo, quando lhes foram explicados todos os procedimentos. As que aceitaram, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Após o exame ultra-sonográfico, as mulheres retornaram aos respectivos ambulatórios e tiveram os procedimentos de rotina do serviço para continuidade do diagnóstico e terapêutica. Todos os casos tiveram o estudo anatomopatológico do nódulo como o padrão-ouro. As 660 mulheres restantes, cujos dados não fazem parte da presente avaliação, não puderam ser incluídas por algum dos critérios de exclusão, por não terem resultado AP do nódulo por decisão clínica ou por terem sido submetidas ao procedimento cirúrgico em outra instituição e, finalmente, porque o número necessário de sujeitos à amostra foi atingido antes que se completassem alguns casos.

#### **3.3.1. Critérios de inclusão**

Pacientes com nódulo ou nódulos sólidos da mama, palpáveis ou não, ou identificados radiológica ou ultra-sonograficamente, que tenham sido

extirpados cirurgicamente e com avaliação do exame anatomopatológico do tumor excisado no CAISM.

### **3.3.2. Critérios de exclusão**

Pacientes que apresentavam tumores com ulceração ou comprometimento difuso da pele, ou que tivessem comprometimento difuso do parênquima mamário; que realizaram biópsia cirúrgica, PAAF ou biópsia de fragmento anterior ao estudo ultra-sonográfico; nódulos que ao exame ultra-sonográfico demonstraram ser císticos puros.

## **3.4. Variáveis**

### **3.4.1. Variável dependente**

Diagnóstico histológico do nódulo: foi avaliado o resultado histológico e classificado em maligno ou benigno. A seguir foram avaliados os tipos histológicos e classificados segundo a OMS (THE WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1981).

### **3.4.2. Variáveis independentes**

#### **A. Ultra-sonografia morfológica (Figuras 3.1 a 3.5)**

- ? Contornos: foram avaliados os contornos do nódulo e classificados em: regulares lisos, bocelados, irregulares ou indefinidos.
- ? Textura: foi avaliada a textura do nódulo e classificada em hipoecóide homogênea, hipoecóide homogênea com pontos ecogênicos isolados, hipoecóide homogênea com áreas econegativas, hipoecóide heterogênea, isoecóide e ecogênica homogênea ou heterogênea.

- ? Parede posterior: foi avaliada a parede posterior do nódulo e classificada em: atenuação nítida, atenuação moderada, atenuação pouco nítida, sombra unilateral, sombra bilateral, reforço e normal sem mudança.
- ? Halo ecogênico: foi avaliado o halo ecogênico no nódulo e classificado em: presente nítido, presente pouco definido e ausente.
- ? Ligamentos de Cooper: mensurada sua maior espessura na base, a partir da sua eminência do parênquima mamário suprajacente ao nódulo em estudo, em direção à pele.
- ? Compressibilidade: avaliada a compressibilidade do nódulo e classificada em presente e ausente, sendo a compressão realizada com a própria sonda examinadora.
- ? Pele: com ou sem edema. Foi considerada com edema, a pele com tripla ecogenicidade, medindo 2,5 ou mais milímetros de espessura.
- ? Diâmetros: mensurados os diâmetros transversal, longitudinal e ântero-posterior (profundidade) do tumor. Utilizado o maior diâmetro medido.
- ? Volume: estimado a partir dos três diâmetros mensurados, utilizando a fórmula para cálculo de volume de ovóide ( $a \times b \times c \times 0.52$ ).
- ? Relação diâmetro longitudinal/ântero posterior: foi avaliada a relação entre o diâmetro longitudinal e o de antero-posterior do tumor; o diâmetro longitudinal foi considerado aquele paralelo ao tórax e o diâmetro antero-posterior aquele perpendicular ao tórax.

## **B. Padrões CDV (Figuras 3.6 a 3.10)**

- ? Fluxo venoso no tumor: foi mensurada sua velocidade na curva espectral quando esteve presente no interior do nódulo.
- ? Índice de cor: avaliado subjetivamente em até 1/4, até 1/2 e > que 1/2 da área do nódulo ocupada por pontos coloridos representando vasos.
- ? Velocidade sistólica máxima: foi avaliada a velocidade sistólica máxima na periferia e no interior do tumor, medida na onda espectral.
- ? Índice de resistência: fornecida pelo equipamento de ultra-sonografia, após as medidas da curva espectral, na periferia e no interior do tumor, através da fórmula  $(VS_{mx} - Vd_{min}) / VS_{mx}$  (POURCELOT, 1974).
- ? Índice de pulsatilidade: fornecida pelo equipamento de ultra-sonografia, após as medidas da curva espectral, na periferia e no interior do tumor, através da fórmula  $(VS_{mx} - Vd_{min}) / V_{me}$  (GOSLING & KING, 1975).
- ? Relação A/B: relação entre a velocidade máxima e a velocidade mínima, calculada pelo aparelho a partir da onda espectral (STUART et al., 1980).

**FIGURA 3.1.** *Nódulo hipoecóide homogêneo. Contornos lisos, sem mudança na parede posterior e com ligamento de Cooper com 1 mm de espessura. Resultado AP: fibroadenoma de mama.*

**FIGURA 3.2.** *Nódulo com contornos lisos e textura hipoecóide com áreas econequivas. Resultado AP: fibroadenoma complexo.*

**FIGURA 3.3.** *Nódulo com reforço de parede posterior, contornos lisos e bocelados, textura hipoecóide homogênea, com ligamentos de Cooper espessados. Resultado AP: carcinoma ductal invasivo.*

**FIGURA 3.4.** *Nódulo com contornos serrilhados, atenuação nítida (sombra posterior), halo nítido, espessamento do ligamento de Cooper (1,7mm), hipoecóide heterogêneo. Resultado AP: carcinoma lobular invasivo.*

**FIGURA 3.5.** *Nódulo ecogênico com contornos regulares. Resultado AP: lipoma.*

**FIGURA 3.6.** *Nódulo de 10mm com contornos serrilhados, halo ecogênico nítido, índice de cor até 1/1. Resultado AP: carcinoma ductal invasivo.*

**FIGURA 3.7.** *Nódulo com índice de cor maior que  $\frac{1}{2}$ , reforço na parede posterior, halo presente, pouco nítido. Resultado AP: carcinoma medular atípico.*

**FIGURA 3.8.** *Nódulo com índice de cor até  $\frac{1}{2}$ , halo pouco nítido, textura hipoecóide heterogênea, contornos serrilhados, onda espectral nítida,  $VSmx=23cm/s$ ;  $IP=1,34$ ;  $IR=0,78$ ;  $A/B=4,6$ .*

**FIGURA 3.9.** *Nódulo com reforço de parede posterior, contornos regulares, textura hipoecóide heterogênea, índice de cor ausente, vaso periférico nítido e com fluxo alto. Resultado AP: carcinoma ductal invasivo.*

**FIGURA 3.10.** *Nódulo hipoecóide heterogêneo, reforço de parede posterior, halo ecogênico presente, presença de fluxo venoso. Resultado AP: carcinoma medular atípico.*

### 3.3.2. Variáveis de controle

- ? **Substituição gordurosa das mamas:** avaliada a substituição gordurosa através da ultra-sonografia e classificada em: ausente, discreta, moderada e acentuada substituição gordurosa.
- ? **Idade:** em anos completos no momento do exame.
- ? **Antecedentes obstétricos:** número de gestações, abortos e partos referidos pela paciente.
- ? **Cor:** descrita pelo examinador e classificada em branca, negra, parda e amarela.
- ? **Estado menstrual:** informado pela paciente e classificada em 1<sup>a</sup> fase do ciclo, 2<sup>a</sup> fase e menopausa.
- ? **Tabagismo:** informação referida pela paciente sobre o hábito atual de fumar ou não.
- ? **Localização do nódulo:** identificação clínica da localização do nódulo quanto à mama (direita ou esquerda) e topografia (quadrante).

### 3.4.3. Conceitos

- ? **Laudo do exame anatomopatológico:** realizado no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas - HC da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, contendo descrição histológica do tumor, seus diâmetros em milímetros, o tipo histológico segundo classificação da OMS e o comprometimento linfonodal da axila (Anexo 2).
- ? **Exame ultra-sonográfico e CDV:** o exame ultra-sonográfico foi realizado pelo pesquisador ou médicos do grupo de ultra-sonografistas da Seção Técnica de Ultra-Sonografia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM. O equipamento

utilizado foi o Acuson 128/XP4 (Mount View, California, USA) com sonda linear de uso manual de 38mm e múltiplas frequências, de 5MHz a 10MHz para o estudo bidimensional (morfologia em escala de cinzas), Doppler pulsátil (PW) modo espectral de 5MHz, color Doppler (DC) de 7MHz e Energy Doppler (Power Doppler, PD) de 5MHz. O equipamento permite estudo nos modos duplex (modo B + DC ou modo B + PW) e triplex (modo B + DC +PW). O aparelho foi calibrado para otimizar a detecção de pequenos fluxos-escala DC de 0,6 m/s, potência transmitida adequada para o tamanho da mama e a profundidade da lesão, filtro mínimo, persistência média para alta, pré-processamento nível 1.

A paciente foi examinada em decúbito dorsal, mantendo os braços erguidos e com as mãos atrás da cabeça. Outras posições que facilitassem o acesso aos nódulos, como a sentada ou em decúbito lateral, foram utilizadas. Utilizou-se gel específico para ultra-sonografia. Foram feitas varreduras radiadas da região do mamilo até a borda externa da mama, rastreando-se toda a mama sistematicamente, no sentido horário. A mama oposta foi examinada com a mesma técnica. A sonda linear foi manejada diretamente sobre a mama, ou com utilização de janela acústica tipo luva cirúrgica, repleta de água fervida (e, portanto, livre de bolhas de ar), quando se necessitou estudar lesões mais superficiais ou a pele.

Uma vez detectada a lesão, sua localização e dimensões foram anotadas, assim como suas características morfológicas. Seguiu-se então rigoroso estudo com o mapeamento em cores (DC ou PD) e o Doppler espectral (PW).

A janela sensível ao CD foi adequada ao tamanho da lesão, englobando até aproximadamente 1cm de tecido vizinho, permitindo estudar a vascularização

interna do nódulo e a do tecido circunvizinho. O ganho do CDV foi aumentado até o excesso de ruído de retorno, que aparece na tela em forma de "tempestade de neve colorida", e então reduzido até que o nível de ruído de retorno fosse apenas suprimido, permitindo assim máxima sensibilidade. Quando não foram obtidos sinais coloridos com esta calibragem, utilizou-se o Doppler modo de energia (DCE ou Power Doppler, PD) com 5 MHz. Não sendo evidenciados vasos com esta técnica, o nódulo foi considerado com índice de cor ausente. O nódulo foi então classificado subjetivamente pelo índice de cor - ausente, com pontos coloridos até 1/4, até 1/2 ou com mais de 1/2 da área do tumor. Foram examinados com Doppler espectral (PW) todos os vasos visíveis ao DC ou ao PD, quando utilizado, sendo os dados da onda espectral mensurados diretamente na tela do equipamento, com o calípero apropriado, sendo anotados os dados da onda espectral com a maior velocidade sistólica máxima dentro do nódulo e na sua periferia, englobada pela janela do DC.

A região do nódulo foi examinada com a mínima pressão possível da sonda sobre a mama, evitando o bloqueio dos fluxos de baixa velocidade. O ângulo utilizado entre a onda ultra-sônica e a direção do fluxo foi, sempre que possível, entre 0 e 45 graus. Quando os vasos eram muito tortuosos, a correção do ângulo foi impossível e admitiu-se como ângulo zero, tendo sido mensuradas as ondas espectrais quando se obtinham ao menos 3 ciclos contínuos adequados para o estudo, o que se obteve quase sempre - técnica também utilizada por COSGROVE et al. (1993) e McNICHOLAS et al. (1993).

A duração do exame de cada mama foi em média de 10 minutos, quando o nódulo era avascular ao DC/PD e até 40 minutos quando o nódulo era muito vascularizado ou existiam vários nódulos. Não houve maior preocupação com a

duração do exame neste estudo. Os casos foram fotografados em película plástica e arquivados para eventual avaliação posterior.

### **3.5. Coleta e processamento de dados**

Durante a realização dos exames na Seção Técnica de Ultra-Sonografia, os dados foram transcritos em uma ficha pré-codificada previamente preparada (Anexo 1). Periodicamente o investigador recorria aos prontuários das mulheres que tinham se submetido ao exame ultra-sonográfico, até o momento da decisão clínica pela não realização de biópsia ou extirpação cirúrgica (quando as mulheres eram excluídas do estudo) ou até se dispor do exame anatomopatológico do nódulo, cujos dados histológicos foram então coletados em outra ficha (Anexo 2). Os dados foram inicialmente digitados em um banco de dados em programa Epi-info para microcomputador. Foram então realizados testes de consistência, através da visualização dos valores e distribuições das variáveis, bem como dos cruzamentos entre elas. Os erros identificados foram corrigidos, recorrendo-se às fichas originais e, se necessário, aos respectivos prontuários. O banco de dados foi então transferido para D-Base para utilização no programa SAS.

### **3.6. Análise dos dados**

Inicialmente procedeu-se à caracterização da população estudada de acordo com o número de tumores por mulher, característica de benignidade ou malignidade e diagnóstico histológico propriamente dito e demais variáveis de controle. As diferenças entre os grupos de tumores malignos e benignos foram avaliadas através do teste de  $\chi^2$  da distribuição das categorias das variáveis,

ajustado quando necessário pela idade cronológica das mulheres por regressão logística.

Os critérios ultra-sonográficos individuais, morfológicos e colordopplervelocimétricos, foram avaliados nos dois grupos através da distribuição de suas categorias e estimativa de Odds Ratios (e seus respectivos IC 95%) para a ocorrência de malignidade. Foram ainda calculadas a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para cada critério isolado, usando como referência de risco as categorias mais associadas com a benignidade e como padrão ouro o diagnóstico histológico do nódulo. Para os critérios expressos através de uma escala contínua de valores numéricos, calcularam-se a mediana e os percentis 5% e 95% para cada grupo, comparados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Construiu-se ainda, para cada um destes critérios, uma curva ROC (*receiver operator characteristic*) expressando a relação entre a sensibilidade e o complemento da especificidade nos diferentes pontos de corte e calculou-se a área determinada sob a curva ROC, como uma medida global de desempenho do critério. Assim, em cada curva ROC, teoricamente o melhor desempenho do critério é obtido com o ponto de corte que esteja o mais próximo possível do canto superior esquerdo da curva, expressando sensibilidade e especificidade máximos.

A seguir procedeu-se à regressão logística, com três modelos de regressão, com seleção “backward” de variáveis. Além dos critérios morfológicos e CDV, decidiu-se que a única outra variável de controle a entrar como preditora no modelo de regressão seria a idade cronológica da mulher, isto porque havia co-linearidade entre idade e outras variáveis de controle e

também destas com outros critérios já incluídos no modelo (ex: nódulo palpável e maior diâmetro do nódulo). Assim, a composição de cada modelo foi a seguinte:

- ? Modelo 1: incluindo todos os critérios ultra-sonográficos morfológicos mais a variável idade cronológica.
- ? Modelo 2: modelo 1 mais critérios color Doppler velocimétricos do nódulo.
- ? Modelo 3: incluindo idade cronológica mais apenas os critérios morfológicos e CDV expressos por uma escala numérica contínua (critérios objetivos).

No processo de regressão, as variáveis idade, ligamento de Cooper e maior diâmetro do nódulo entraram como contínuas. As variáveis ligamento de Cooper e maior diâmetro foram submetidas a transformação logarítmica para adaptação aos pressupostos de normalidade do modelo. Dentre as variáveis inicialmente identificadas no Modelo 1 como significativamente associadas à malignidade, o ligamento de Cooper foi o que teve a mais baixa associação. Considerando que é um critério de difícil mensuração e pouco utilizado na prática, o modelo foi refeito sem este critério e comparadas as curvas ROC de desempenho das equações nas duas situações.

Os modelos logísticos identificaram os critérios mais fortemente associados à malignidade, possibilitando a definição de equações para compor um escore de malignidade. O desempenho destes escores para a população estudada nos modelos de regressão foi avaliado pela comparação da área determinada sob curva ROC de cada um deles.

### **3.7. Aspectos Éticos**

As mulheres incluídas no estudo foram aquelas que rotineiramente são examinadas pela Seção Técnica de Ultra-Sonografia por solicitação de exame pela Área de Oncologia Ginecológica e Mamária do CAISM. Não foram submetidas a nenhum procedimento fora da rotina do serviço. As mulheres identificadas como elegíveis para o estudo foram contactadas, sendo-lhes explicados todos os procedimentos para o mesmo e feito convite para participação. As que concordaram assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3). Para elas, foi feito um registro mais sistemático e prospectivo de informações que podem ser obtidas através da ultra-sonografia. A confidencialidade sobre a fonte das informações foi assegurada. As mulheres não receberam nenhum tipo de compensação financeira por sua participação. Foram obedecidos os princípios enunciados na Declaração de Helsinki e na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).



## 4. Resultados

No período de maio de 1998 a novembro de 1999 foram incluídas 430 mulheres no estudo, cujos dados disponíveis sobre 502 nódulos são motivos da presente análise. A Tabela 1 mostra a distribuição destas mulheres por número de tumores e o diagnóstico final de malignidade ou benignidade. Apenas 53 mulheres (12,3%) apresentaram mais de um nódulo. Apenas cinco pacientes (9%) tiveram diagnóstico de malignidade neste grupo de nódulos múltiplos.

**TABELA 1**  
**TOTAL DE PACIENTES E TUMORES QUE COMPÕEM A AMOSTRA**

Número de Tumores	Histologia	Pacientes		Tumores	
		$n_1$	%	$n_2$	%
1	Benignos	243	64,5	243	64,5
	Malignos	134	35,5	134	35,5
2	ambos benignos	35	87,5	70	87,5
	ambos malignos	4	10,0	8	10,0
		1	2,5	2	2,5
	um benigno e outro maligno				
3	todos benignos	7	100,0	21	100,0
4	todos benignos	6	100,0	24	100,0
<b>Total</b>		<b>430</b>		<b>502</b>	

$n_1$  – Número de mulheres

$n_2$  – Número de tumores

Quase 30% dos nódulos estudados eram malignos (Tabela 2), com nítido predomínio dos carcinomas ductais invasivos, havendo representação de

várias outras neoplasias malignas da mama, demonstrando um universo próximo às prevalências de cada tipo histológico.

Os nódulos benignos tiveram também uma ampla representação dos processos patológicos mais prevalentes, predominando os fibroadenomas que representaram 47% da amostra total. A somatória dos processos mais prevalentes, fibroadenoma e carcinoma ductal invasivo, representou 68,5% da amostra. As alterações fibrocísticas representaram o terceiro diagnóstico mais freqüente.

**TABELA 2**  
**DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DOS TUMORES MAMÁRIOS**

<b>Tipo Histológico</b>	<b><i>n</i><sub>2</sub></b>	<b>%</b>
<b><i>tumores benignos</i></b>		
Fibroadenoma	237	47,2
alterações fibrocísticas	40	7,9
tumor filóide, histologicamente benigno	22	4,4
Esteatonecrose	8	1,6
processos inflamatórios	8	1,6
Lipoma	6	1,2
mama normal	6	1,2
Hamartoma	6	1,2
glanuloma de corpo estranho	6	1,2
linfonodo intra-mamário	4	0,8
hiperplasia pseudoangiomatosa	3	0,6
Papiloma	3	0,6
cicatriz radiada	3	0,6
Angiomiolipoma	2	0,4
adenoma tubular da mama	1	0,2
hiperplasia lactacional	1	0,2
hemangioma cavernoso	1	0,2
adenose esclerosante nodular	1	0,2
fibromatose mamária	1	0,2
<b>total de tumores benignos</b>	<b>359</b>	<b>71,5</b>
<b><i>tumores malignos</i></b>		
ca ductal invasivo	107	21,3
ca inflamatório	10	2,0
ca medular	5	1,0
ca lobular invasivo	5	1,0
ca colóide	4	0,8
tumor filóide, histologicamente maligno	2	0,4
tumor filóide <i>borderline</i>	2	0,4
ca tubular	1	0,2
ca papilífero	1	0,2
ca ductal <i>in situ</i>	1	0,2
ca lobular <i>in situ</i>	1	0,2
linfoma não Hodgkin	1	0,2
tumor metastático	1	0,2
ca de células em anel de sinete	1	0,2
ca metaplásico	1	0,2
<b>total de tumores malignos</b>	<b>143</b>	<b>28,5</b>
<b>Total Geral</b>	<b>502</b>	<b>100,0</b>

As Tabelas 3 e 4 mostram as características das mulheres através das variáveis de controle estudadas e diagnóstico anatomopatológico final do nódulo. As mulheres com tumores benignos tinham média de idade significativamente menor que aquelas com tumores malignos. A paciente mais jovem tinha 12 anos e a mais idosa 86 anos de idade. Houve aumento de risco de malignidade com o aumento da idade cronológica. Os fatores tabagismo, raça, localização do nódulo, estado menstrual, número de gestações e paridade não foram significantes, mesmo quando alguns foram ajustados pela idade cronológica dos pacientes por regressão logística. O padrão de substituição gordurosa da mama demonstrou ter correlação com aumento de probabilidade da malignidade quando há mais substituição gordurosa, mesmo após ajuste pela idade por regressão logística.

A localização dos nódulos entre mama direita ou mama esquerda também não influenciou o diagnóstico. O quadrante superior externo (QSE) abrigou praticamente a metade dos processos benignos e malignos. A localização por quadrantes mamários também não apresentou significância estatística para o diagnóstico de malignidade.

**TABELA 3**  
**CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES SEGUNDO DIAGNÓSTICO**  
**DOS NÓDULOS MAMÁRIOS**

Variáveis	Tumores Malignos ( n <sub>2</sub> = 139 )		Tumores Benignos ( n <sub>2</sub> = 291 )		p valor
	n	%	n	%	
<i>idade (anos completos)</i>					
até 35	10	7,2	120	41,2	< 0,01
36 a 40	12	8,6	41	14,1	
41 a 45	22	15,8	35	12,0	
46 a 50	25	18,0	34	11,7	
51 a 55	11	7,9	22	7,5	
56 a 60	13	9,4	11	3,9	
61 a 65	17	12,2	8	2,7	
66 ou mais	29	20,9	20	6,9	
<i>Tabagismo</i>					
não fumantes	104	80,0	201	77,6	0,59
Fumantes	26	20,0	58	22,4	
Ignorado	9		32		
<i>Cor</i>					
Branca	111	82,8	220	78,6	0,59
Negra	9	6,7	22	7,9	
Parda	14	10,4	38	13,5	
Ignorado	5		11		
<i>Gestações</i>					
Nuligesta	13	9,6	90	32,3	0,93*
1	13	9,6	35	12,5	
2	25	18,5	45	16,1	
3 ou mais	84	62,3	109	39,1	
Ignorado	4		12		
<i>Paridade</i>					
Nulípara	15	11,1	95	34,1	0,63*
1	19	14,1	42	15,0	
2	27	20,0	52	18,6	
3 ou mais	74	54,8	90	32,3	
Ignorado	4		12		
<i>estado menstrual</i>					
1ª fase ciclo	24	18,5	102	39,7	0,40*
2ª fase ciclo	18	13,8	61	23,7	
Menopausa	88	67,7	94	36,6	
Ignorado	9		34		

\* ajustado pela idade cronológica das pacientes, via regressão logística

**TABELA 4**  
**CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES SEGUNDO DIAGNÓSTICO**  
**DOS NÓDULOS MAMÁRIOS**

Variáveis	Tumores Malignos ( n <sub>2</sub> = 139 )		Tumores Benignos ( n <sub>2</sub> = 291 )		p valor
	n	%	n	%	
<i>localização do nódulo</i>					
mama direita	67	49,3	158	55,0	0,27
mama esquerda	69	50,7	129	45,0	
<i>Ignorado</i>	3		4		
QSE	67	48,9	130	44,8	0,66
QSI	32	23,4	64	22,1	
QIE	16	11,7	45	15,5	
QII	12	8,7	34	11,7	
Central	10	7,3	17	5,9	
<i>ignorado</i>	2		1		
<i>substituição gordurosa na mama</i>					
ausente – homogênea	0	0	20	6,9	0,01*
Leve	14	10,1	102	35,2	
Moderada	76	54,7	132	45,5	
Acentuada	49	35,2	36	12,4	
<i>Ignorado</i>	0		1		
<i>tumor palpável</i>					
Sim	126	92,0	216	76,1	< 0,01*
Não	11	8,0	68	23,9	
<i>Ignorado</i>	2		7		

\* ajustado pela idade cronológica das pacientes, via regressão logística

As Tabelas 5 e 6 mostram estimativas de risco de malignidade individuais dos critérios ultra-sonográficos morfológicos na nossa amostra. Os critérios tumorais com melhor desempenho individual foram o aumento da espessura dos ligamentos de Cooper suprajacentes ao tumor, a presença de halo ecogênico, a presença de bordas irregulares, a diminuição na relação L/AP e a textura hipoecóide heterogênea. Nesta amostra, 43 (30,1%) dos tumores malignos apresentaram refôrço da parede posterior. Quanto à textura,

ressalte-se que 478 nódulos (91,6%) eram hipoecóides e somente 24 (8,4%) eram ecogênicos; apenas quatro (2,8%) dos nódulos malignos eram ecogênicos.

O percentual de malignidade foi maior com o aumento do tamanho dos nódulos. A presença de espessamento cutâneo também traduziu aumento importante do risco para malignidade. Do mesmo modo, a presença de halo ecogênico nítido revelou risco bastante aumentado para malignidade.

Uma avaliação mais detalhada dos números das Tabelas 5 e 6 evidencia que mesmo os critérios mais importantes estatisticamente apresentam zonas de sobreposição entre nódulos malignos e benignos em percentuais consideráveis, de 8% a 30%.

**TABELA 5**  
**CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DOS NÓDULOS PELA ULTRA-SONOGRAFIA**

Critérios ultra-sonográficos	tumores malignos		tumores benignos		Odds Ratio	IC 95 %
	<i>n</i> <sub>2</sub>	%	<i>n</i> <sub>2</sub>	%		
<i>Contornos</i>						
regulares (lisos)	5	3,5	103	28,8	ref.	-
regulares (lisos e bocelados)	26	18,2	213	59,5		
Irregulares (papel rasgado)	102	71,3	30	8,4	35,7	( 20,5 a 62,1 )
Indefinidos	10	7,0	12	3,3	8,9	( 3,7 a 21,5 )
<i>Textura</i>						
hipoecóide homogênea	20	14,0	158	44,2		
Idem, c/ ptos. ecogênicos isolados	15	10,5	76	21,3		
Ecogênica homo ou heterogênea	4	2,8	20	5,6	ref	-
Isoecóide	2	1,4	12	3,4		
hipoecóide c/ áreas econegativas	6	4,2	25	7,0		
hipoecóide heterogênea	96	67,1	66	18,5	8,6	( 5,6 a 13,4 )
<i>parede posterior</i>						
normal (sem mudança)	43	30,1	193	54,1	ref.	-
Reforço	43	30,1	125	35,0		
atenuação nítida	35	24,5	21	5,9	6,2	( 3,5 a 11,1 )
atenuação moderada	10	7,0	5	1,4	6,2	( 2,2 a 17,5 )
atenuação pouco nítida	12	8,4	13	3,6	2,9	( 1,3 a 6,6 )
<i>sombra lateral</i>						
Bilateral	27	18,9	164	45,9	ref.	-
Unilateral	5	3,5	12	3,4	2,5	( 0,8 a 7,7 )
Ausente	111	77,6	181	50,7	3,6	( 2,3 a 5,8 )
<i>Halo ecogênico</i>						
Ausente	27	18,9	299	83,7	ref.	-
presente pouco definido	34	23,8	41	11,5	10,8	( 5,9 a 19,8 )
presente nítido	82	57,3	17	4,8	63,9	(32,4 a 126,3 )
<i>compressibilidade</i>						
Presente	24	16,8	165	46,2	ref.	-
Ausente	119	83,2	192	53,8	4,5	( 2,8 a 7,4 )
<i>pele</i>						
sem edema	98	68,5	352	98,6	ref.	-
com edema	45	31,5	5	1,4	32,3	( 12,5 a 83,6 )
<i>ligamentos de Cooper (mm)</i>						
até 1,0	19	13,6	219	62,9	ref.	-
> 1,0 a 2,0	57	40,7	115	33,1	5,6	( 3,1 a 10,0 )
> 2,0 a 2,5	27	19,3	11	3,2	40,0	( 16,5 a 97,1 )
> 2,5	37	26,4	3	0,8	144,0	(40,4 a 513,8)

**TABELA 6**  
**CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DOS NÓDULOS PELA ULTRA-SONOGRAFIA**

Critérios ultra-sonográficos	tumores malignos		tumores benignos		Odds Ratio	IC 95 %
	<i>n</i> <sub>2</sub>	%	<i>n</i> <sub>2</sub>	%		
<i>maior diâmetro (mm)</i>						
até 10,0	3	2,1	32	9,0	ref.	-
> 10 a 20	55	38,4	167	46,8	3,5	( 1,0 a 12,0 )
> 20 a 25	25	17,5	59	16,5	4,5	( 1,3 a 16,2 )
> 25 a 30	22	15,4	38	10,6	5,9	( 1,6 a 21,5 )
> 30	38	26,6	61	17,1	5,7	( 1,6 a 19,8 )
<i>relação L/AP</i>						
> 2,0	12	8,4	134	37,5	ref.	-
> 1,5 a 2,0	44	30,8	120	33,6	5,3	( 2,6 a 10,7 )
> 1,0 a 1,5	55	38,4	70	19,6	9,9	( 4,9 a 20,1 )
até 1,0	32	22,4	33	9,3	13,4	( 6,1 a 29,5 )
<i>volume (cm<sup>3</sup>)</i>						
até 2,5	60	42,0	237	66,0	ref.	-
> 2,5	83	58,0	122	34,0	2,6	( 1,7 a 3,8 )

A Tabela 7 mostra as estimativas pontuais de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para cada critério morfológico isoladamente. Nota-se que os critérios de maior destaque são o estudo dos contornos, do halo ecogênico, dos ligamentos de Cooper e da textura interna dos nódulos.

**TABELA 7**  
**DESEMPENHO DE CADA CRITÉRIO MORFOLÓGICO ULTRA-SONOGRÁFICO**  
**NO DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDADE DOS NÓDULOS MAMÁRIOS**

<b>Crítérios</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
Contornos	78,3	88,2	72,7	91,1
Textura	67,1	81,5	59,2	86,1
Parede posterior	39,8	89,1	59,4	78,7
Sombra lateral	77,6	49,3	38,0	84,6
Halo ecogênico	81,1	83,7	66,7	91,7
Compressibilidade	83,2	46,5	38,5	87,3
Pele	31,5	98,6	90,0	78,2
Ligamentos de Cooper	86,4	62,7	48,2	92,0
Volume	57,6	65,9	40,5	79,5
Maior diâmetro	59,4	55,7	34,9	77,4
Relação L/AP	91,6	37,5	37,0	91,8

A Tabela 8 mostra os resultados da análise CDV no interior dos nódulos. Nota-se que, embora a presença de vascularização (índice de cor), a VS<sub>mx</sub>, o IP, IR e a relação A/B sejam bons preditores de malignidade, a sobreposição destes dados entre processos malignos e benignos, assim como para os critérios morfológicos, também é importante.

**TABELA 8**

**CARACTERÍSTICAS COLORDOPPLERVELOCIMÉTRICAS NO INTERIOR DO NÓDULO**

Critérios CDV	tumores malignos		tumores benignos		Odds Ratio	IC 95 %
	<i>n</i> <sub>2</sub>	%	<i>n</i> <sub>2</sub>	%		
<i>Fluxo venoso no tumor</i>						
ausente	113	79,0	294	81,9	ref.	-
presente	30	21,0	65	18,1	1,3	( 0,8 a 2,2 )
<i>Índice de cor</i>						
ausente	20	14,0	175	48,9	ref.	-
até ¼	46	32,2	125	34,9	2,7	( 1,5 a 4,7 )
até ½	56	39,1	49	13,7	9,3	( 5,2 a 16,7 )
maior que ½	21	14,7	9	2,5	18,7	( 7,7 a 45,5 )
<i>Velocidade sistólica máxima do tumor (cm/s)</i>						
até 10 cm/s	19	15,8	65	38,0	ref.	-
> 10 a 15	8	6,7	41	23,9	0,9	( 0,3 a 2,1 )
> 15 a 18	12	10,0	13	7,6	2,3	( 0,9 a 5,6 )
> 18 a 25	33	27,5	25	14,6	5,4	( 2,6 a 11,5 )
mais de 25	48	40,0	27	15,8	6,4	( 3,2 a 13,0 )
sem fluxo ou não mensurado	23		188			
<i>Índice de pulsatilidade do tumor</i>						
até 1,00	8	6,7	61	35,7	ref.	-
> 1,00 a 1,10	10	8,3	21	12,3	4,3	( 1,5 a 12,7 )
> 1,10 a 1,50	47	39,2	56	32,7	5,7	( 2,5 a 13,0 )
> 1,50 a 1,80	18	15,0	15	8,8	7,8	( 2,9 a 21,1 )
> 1,80	37	30,1	18	10,5	15,6	( 6,2 a 39,4 )
sem fluxo ou não mensurado	23		188			
<i>Índice de resistência do tumor</i>						
até 0,70	21	17,5	91	53,2	ref.	-
> 0,71 a 0,75	21	17,5	31	18,1	2,4	( 1,2 a 5,0 )
> 0,75 a 0,80	25	20,8	17	9,9	5,3	( 2,4 a 11,5 )
> 0,80	53	44,2	32	18,7	5,9	( 3,1 a 11,2 )
sem fluxo ou não mensurado	23		188			
<i>Relação A/B</i>						
até 3,0	21	17,8	82	48,2	ref.	-
> 3,0 a 4,0	26	22,0	43	25,3	2,3	( 1,2 a 4,6 )
> 4,0 a 5,5	9	7,6	10	5,9	3,0	( 1,1 a 8,3 )
> 5,5	62	52,6	35	20,6	5,9	( 3,2 a 11,0 )
sem fluxo ou não mensurado	25		189			

A Tabela 9 demonstra os resultados do DCV no estudo da periferia do tumor. A sobreposição dos resultados entre os nódulos malignos e os nódulos benignos é tão ou mais freqüente do que no estudo CDV do interior dos nódulos.

**TABELA 9**  
**CARACTERÍSTICAS COLORDOPPLERVELOCIMÉTRICAS NA PERIFERIA DO NÓDULO**

Critérios CDV	tumores malignos		tumores benignos		Odds Ratio	IC 95 %
	<i>n</i> <sub>2</sub>	%	<i>n</i> <sub>2</sub>	%		
<i>Velocidade sistólica máxima do tumor (cm/s)</i>						
	20	16,7	82	38,3	ref.	-
até 10 cm/s						
> 10 a 15	30	25,0	50	23,4	2,2	( 1,2 a 4,4 )
> 15 a 18	15	12,5	24	11,2	2,5	( 1,1 a 5,7 )
> 18 a 25	29	24,2	34	15,9	3,3	( 1,7 a 6,7 )
mais de 25	26	21,7	24	11,2	3,8	( 1,8 a 7,8 )
sem fluxo ou não mensurado	23		145			
<i>Índice de pulsatilidade do tumor</i>						
até 1,00	15	12,5	51	23,8	ref.	-
> 1,00 a 1,10	11	9,2	25	11,7	1,7	( 0,7 a 4,4 )
> 1,10 a 1,50	41	34,2	84	39,3	1,6	( 0,8 a 3,2 )
> 1,50 a 1,80	24	20,0	37	17,3	2,1	( 1,0 a 4,6 )
> 1,80	29	24,2	17	7,9	5,1	( 2,2 a 11,5 )
sem fluxo ou não mensurado	23		145			
<i>Índice de resistência do tumor</i>						
até 0,70	34	28,3	104	48,6	ref.	-
> 0,71 a 0,75	24	20,0	49	22,9	1,4	( 0,8 a 2,6 )
> 0,75 a 0,80	14	11,7	31	14,5	1,6	( 0,8 a 3,4 )
> 0,80	48	40,0	30	14,0	4,3	( 2,4 a 7,7 )
sem fluxo ou não mensurado	23		145			
<i>relação A/B</i>						
até 3,0	32	26,7	94	43,9	ref.	-
> 3,0 a 4,0	31	25,8	69	32,2	1,3	( 0,7 a 2,2 )
> 4,0 a 5,5	4	3,3	10	4,7	1,6	( 0,5 a 5,1 )
> 5,5	53	44,2	41	19,1	3,6	( 2,0 a 6,3 )
sem fluxo ou não mensurado	23		145			

A Tabela 10 define a S, E, VPP e VPN dos achados CDV no interior e na periferia dos tumores. Como para os critérios morfológicos, existe um bom valor discriminatório para vários critérios, embora nenhum deles isoladamente mostre desempenho global de exclusividade diagnóstica nessa amostra.

**TABELA 10**  
**DESEMPENHO DE CADA CRITÉRIO COLORDOPPLERVELOCIMÉTRICO**  
**NO DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDADE DOS NÓDULOS MAMÁRIOS**

<b>Crítérios</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
VSM periferia	83,3	38,3	43,1	80,4
VSM interior	77,5	61,9	58,9	79,7
IR periferia	71,7	48,6	43,9	75,4
IR interior	82,5	53,2	55,3	81,2
IP periferia	44,2	74,7	49,5	70,5
IP interior	85,0	47,9	53,4	82,0
Relação A/B periferia	73,3	43,9	42,3	74,6
Relação A/B interior	82,2	48,5	52,7	79,6
Fluxo venoso	20,8	81,8	31,6	71,9
Índice de cor	86,0	48,9	40,2	89,7

A carência de um critério isolado com melhor desempenho incentivou a busca de um conjunto de critérios que pudesse melhorar essa performance. Inicialmente, a comparação das curvas ROC para cada critério expresso por valores contínuos mostra que todos eles têm algum poder discriminatório. A análise estatística desses poderes discriminatórios mostra um regular desempenho ( $p < 0,01$ ), sobretudo para ligamentos de Cooper, IP e IR no interior do tumor (Tabela 11, Figura 4.1 e Figura 4.2).

**TABELA 11**  
**DESEMPENHO DAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS E**  
**COLORDOPPLERVELOCIMÉTRICAS NA PREVISÃO DO DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO**

<b>Crítérios</b>	<b>n<sub>2</sub></b>	<b>Percentil 5%</b>	<b>Mediana</b>	<b>Percentil 95%</b>	<b>ASC<sub>ROC</sub></b>	<b>p (*)</b>
<i>volume (mm<sup>3</sup>)</i>						
tumores benignos	357	0,19	1,37	16,98	0,64	< 0,01
tumores malignos	142	0,38	3,36	31,21		
<i>ligamentos de Cooper (mm)</i>						
tumores benignos	348	0,50	0,90	2,00	0,87	< 0,01
tumores malignos	140	0,80	2,00	4,25		
<i>maior diâmetro (mm)</i>						
tumores benignos	357	8,70	18,70	45,50	0,59	< 0,01
tumores malignos	143	11,00	22,10	53,30		
<i>relação largura/profundidade</i>						
tumores benignos	357	0,89	1,81	2,88	0,71	< 0,01
tumores malignos	143	0,78	1,36	2,27		
<i>velocidade sistólica máxima do tumor (cm/s) (periferia)</i>						
tumores benignos	214	5	12	35	0,65	< 0,01
tumores malignos	120	7	17	40		
<i>velocidade sistólica máxima do tumor (cm/s) (interior)</i>						
tumores benignos	171	4	13	35	0,72	< 0,01
tumores malignos	120	75	23	56		
<i>índice de resistência do tumor (periferia)</i>						
tumores benignos	214	0,56	0,71	0,88	0,65	< 0,01
tumores malignos	120	0,59	0,77	0,94		
<i>índice de resistência do tumor (interior)</i>						
tumores benignos	171	0,50	0,70	0,91	0,73	< 0,01
tumores malignos	120	0,62	0,79	0,92		
<i>índice de pulsatilidade do tumor (periferia)</i>						
tumores benignos	214	0,78	1,18	1,93	0,64	< 0,01
tumores malignos	120	0,83	1,44	2,48		
<i>índice de pulsatilidade do tumor (interior)</i>						
tumores benignos	171	0,69	1,13	2,33	0,74	< 0,01
tumores malignos	120	0,88	1,49	2,36		
<i>relação A/B do tumor (periferia)</i>						
tumores benignos	214	2,00	3,33	7,00	0,66	< 0,01
tumores malignos	120	2,27	4,00	10,13		
<i>relação A/B do tumor (interior)</i>						
tumores benignos	170	2,00	3,11	9,00	0,70	< 0,01
tumores malignos	118	2,00	4,59	10,10		

ASC<sub>ROC</sub> = área sob a curva ROC

(\*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

**Figura 4.1.** *Curvas ROC dos critérios US expressos por números contínuos.*

**Figura 4.2.** *Curvas ROC dos critérios US expressos por números contínuos.*

A Tabela 12 apresenta os valores dos parâmetros estimados para as variáveis que foram identificadas como significadamente associadas à malignidade dos nódulos sólidos mamários, pelo modelo de regressão logística que incluiu idade e critérios morfológicos ultra-sonográficos. Identificaram-se as variáveis idade, contornos, halo e maior diâmetro. Inicialmente o logarítmo do valor do ligamento de Cooper também foi identificado, embora com menor força. Por motivos práticos relacionados à dificuldade de sua medida, principalmente em mamas densas, foi testado o modelo com e sem esta variável, mostrando que o desempenho estimado permanece inalterado (Figura 4.3). Optou-se, portanto, pela não inclusão deste critério no modelo final. Assim, os parâmetros estimados permitiram a construção de uma equação que considera a participação ponderada destes critérios na estimativa de um escore de malignidade (Tabela 12).

**TABELA 12**  
**CRITÉRIOS ULTRA-SONOGRÁFICOS ESTATISTICAMENTE ASSOCIADOS À**  
**MALIGNIDADE DOS NÓDULOS MAMÁRIOS PELA REGRESSÃO LOGÍSTICA**  
**(MODELO 1) E COMPOSIÇÃO DO ESCORE DE MALIGNIDADE**

Variável	Parâmetro estimado	Erro-padrão	p valor
<i>Contornos</i>			
regulares	referência		
irregulares	2,9236	0,4042	< 0,01
indefinidos	1,3843	0,5889	0,02
<i>Halo ecogênico</i>			
ausente	referência		
presente pouco definido	2,1107	0,4065	< 0,01
presente nítido	2,9738	0,4362	< 0,01
<i>Idade (anos)</i>	0,0599	0,0116	< 0,01
<i>Logaritmo do maior diâmetro</i>	2,0223	0,3548	< 0,01

O escore de malignidade proposto é dado por

$$F = \text{idade} \times 0,0599 + \ln(\text{maior diâmetro}) \times 2,0223 + C + H,$$

sendo

C = 0, se o contorno é regular,  
C = 2,9236, se o contorno é irregular, e  
C = 1,3843, se o contorno é indefinido.

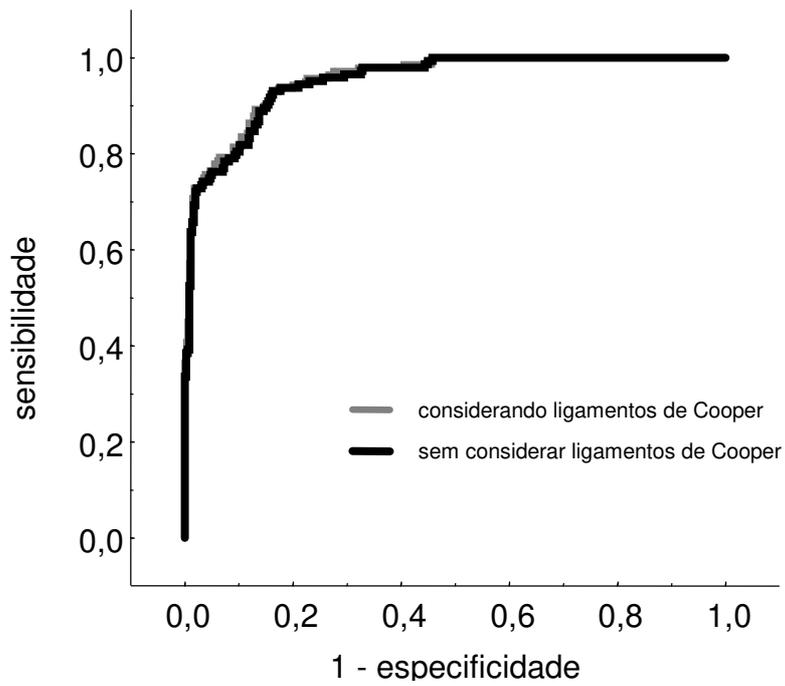
e

H = 0, se o halo é ausente,  
H = 2,1107, se o halo é pouco definido, e  
H = 2,9738, se o halo é nítido.

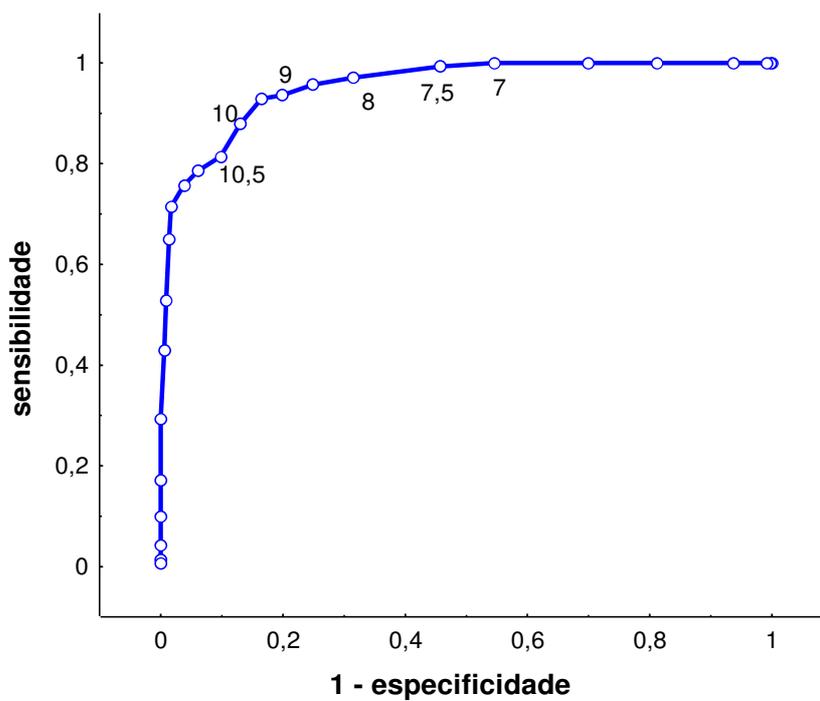
O desempenho deste escore de malignidade para diferentes pontos de corte está na Tabela 13, cujos valores estão expressos graficamente na curva ROC correspondente, da Figura 4.4. A área determinada por esta curva foi de 95%, mostrando um alto grau de ajustamento da equação do modelo aos dados do estudo.

**TABELA 13**  
**DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO ESCORE DE MALIGNIDADE, CONTENDO**  
**A IDADE E CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS SELECIONADAS VIA**  
**REGRESSÃO LOGÍSTICA (CONTORNO, HALO E MAIOR DIÂMETRO)**

ponto de corte	VP	Sensibilidade (%)	VN	Especificidade (%)	1-especificidade (%)
4,0	140	100	0	0,0	100
4,5	140	100	1	0,3	99,7
5,0	140	100	3	0,9	99,1
5,5	140	100	22	6,4	93,6
6,0	140	100	65	18,8	81,2
6,5	140	100	104	30,1	69,9
7,0	140	100	157	45,4	54,6
7,5	139	99,3	188	54,3	45,7
8,0	136	97,1	237	68,5	31,5
8,5	134	95,7	260	75,1	24,9
9,0	131	93,6	277	80,1	19,9
9,5	130	92,9	289	83,5	16,5
10,0	123	87,9	301	87,0	13,0
10,5	114	81,4	312	90,2	9,8
11,0	110	78,6	325	93,9	6,1
11,5	106	75,7	333	96,2	3,8
12,0	100	71,4	340	98,3	1,7
12,5	91	65,0	341	98,6	1,4
13,0	74	52,9	343	99,1	0,9
13,5	60	42,9	344	99,4	0,6
14,0	41	29,3	346	100,0	0
14,5	24	17,1	346	100,0	0
15,0	14	10,0	346	100,0	0
15,5	6	4,3	346	100,0	0
16,0	2	1,4	346	100,0	0
17,0	1	0,7	346	100,0	0



**Figura 4.3.** Curva ROC para o escore de malignidade contendo idade, halo, contornos e maior diâmetro, incluindo ou não a medida do ligamento de Cooper.

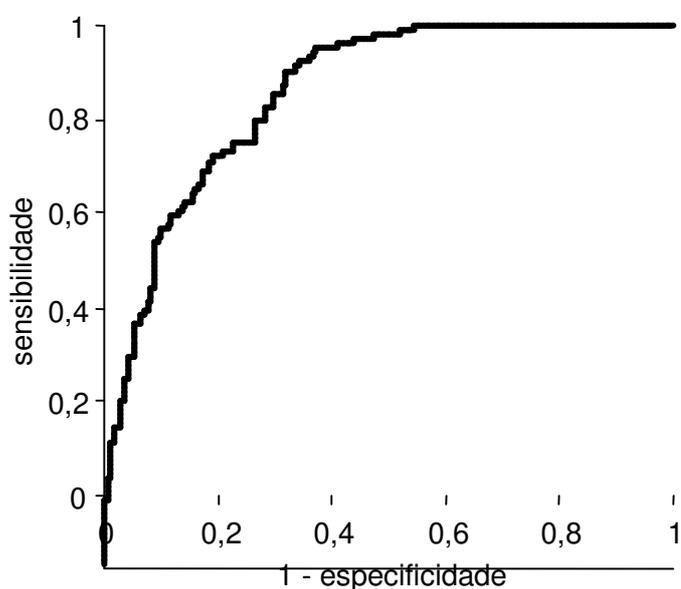


**Figura 4.4.** Curva ROC para o escore contendo idade, halo, contornos e maior diâmetro, com determinados pontos de corte. Área sob a curva ROC = 95,2%

A alta colinearidade entre as variáveis CDV entre si (Anexo 4 e 5) e com os critérios morfológicos não permitiu que qualquer critério CDV fosse selecionado pelo modelo de regressão, por não melhorar o desempenho diagnóstico do escore (Tabela 14 e Fig. 4.5).

**TABELA 14**  
**CRITÉRIOS ULTRA-SONOGRÁFICOS ESTATISTICAMENTE ASSOCIADOS À MALIGNIDADE DOS NÓDULOS MAMÁRIOS PELA REGRESSÃO LOGÍSTICA (MODELO 2)**

Variável	Parâmetro estimado	Erro-padrão	p valor
<i>Halo</i>			
ausente	referência		
presente pouco definido	2,4183	0,4743	< 0,01
presente nítido	4,0618	0,5742	< 0,01
<i>Idade (anos)</i>	0,0926	0,0162	< 0,01
<i>logaritmo do maior diâmetro</i>	1,1476	0,4266	< 0,01
<i>VSmx no interior</i>	0,0650	0,0197	< 0,01



**FIGURA 4.5.** *diâmetro e VSmx no interior. Área sob a curva ROC igual a 87,6 %.*

*diâmetro e VSmx*

A Tabela 15 apresenta os valores dos parâmetros estimados para as variáveis que foram identificadas como significativamente associadas à

malignidade dos nódulos sólidos mamários, pelo modelo de regressão logística, que incluiu idade e critérios ultra-sonográficos expressos por números contínuos, com o objetivo de se diminuir o impacto da subjetividade do examinador. Identificaram-se as variáveis idade, maior diâmetro, ligamento de Cooper e Velocidade Sistólica máxima no interior do nódulo. Assim, estes novos parâmetros estimados permitiram a construção de uma outra equação que considera a participação ponderada destes critérios na estimativa de um escore de malignidade (Tabela 15).

**TABELA 15**  
**CRITÉRIOS ULTRA-SONOGRÁFICOS ESTATISTICAMENTE ASSOCIADOS A**  
**MALIGNIDADE DOS NÓDULOS MAMÁRIOS PELA REGRESSÃO LOGÍSTICA**  
**(MODELO 3) E COMPOSIÇÃO DO ESCORE DE MALIGNIDADE**

Variável	Parâmetro estimado	Erro-padrão	p valor
<i>idade (anos)</i>	0,0816	0,0151	< 0,01
<i>logaritmo do maior diâmetro</i>	0,8284	0,3762	0,03
<i>ligamentos de Cooper</i>	2,7485	0,4416	< 0,01
<i>velocidade sist. máx. interior</i>	0,0527	0,0180	< 0,01

O escore de malignidade F proposto é dado por:

$$F = \text{idade} \times 0,0816 + \ln(\text{maior diâmetro}) \times 0,8284 + \text{ligamento de Cooper} \times 2,7485 + \\ + VS_{\text{mx}} \text{ interior do tumor} \times 0,0527$$

Área sob a curva ROC = 92,9 %

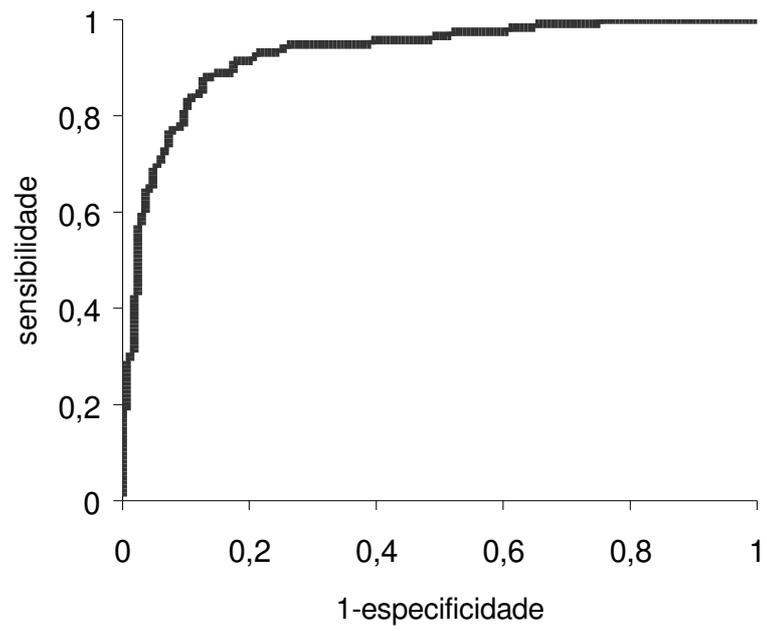
O desempenho deste escore de malignidade para diferentes pontos de corte está expresso na Tabela 16 cujos valores estão graficamente na curva ROC correspondente da Figura 4.6. A área determinada por esta curva foi de

92,9%, mostrando também um alto grau de ajustamento da equação deste modelo.

**TABELA 16**

**DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO ESCORE DE MALIGNIDADE DO MODELO 3 (IDADE, LIGAMENTOS DE COOPER, VS<sub>MX</sub> NO INTERIOR DO NÓDULO E MAIOR DIÂMETRO NÓDULO)**

Ponto de corte	VP	Sensibilidade (%)	VN	Especificidade (%)	1-especificidade (%)
1,5	117	1,000	0	0,000	1,000
2,0	117	1,000	2	0,012	0,988
2,5	117	1,000	4	0,024	0,976
3,0	117	1,000	9	0,054	0,946
3,5	117	1,000	15	0,090	0,910
4,0	117	1,000	28	0,169	0,831
4,5	117	1,000	41	0,247	0,753
5,0	116	0,991	57	0,343	0,657
6,0	112	0,957	90	0,542	0,458
6,5	111	0,949	107	0,645	0,355
7,0	109	0,932	125	0,753	0,247
7,5	107	0,915	132	0,795	0,205
8,0	103	0,880	145	0,873	0,127
8,5	98	0,838	147	0,886	0,114
9,0	85	0,726	155	0,934	0,066
9,5	76	0,650	160	0,964	0,036
10,0	61	0,521	162	0,976	0,024
10,5	50	0,427	163	0,982	0,018
11,0	42	0,359	163	0,982	0,018
11,5	29	0,248	165	0,994	0,006
12,0	22	0,188	165	0,994	0,006
13,0	16	0,137	166	1,000	0,000
14,0	6	0,051	166	1,000	0,000
15,0	4	0,034	166	1,000	0,000
16,5	1	0,009	166	1,000	0,000



**Figura 4.6.** Curva ROC para o score contendo idade, maior diâmetro, ligamento de Cooper e VSmx no interior do nódulo.



## 5. Discussão

---

Os resultados do presente estudo mostram, de uma maneira geral, que os critérios ultra-sonográficos, tanto morfológicos como color Doppler velocimétricos, isoladamente, têm um desempenho razoável para a predição do diagnóstico histológico de malignidade dos nódulos sólidos das mamas. Mostram ainda que a melhor associação de critérios para otimizar o desempenho da US inclui apenas critérios morfológicos como contornos, halo ecogênico e maior diâmetro do tumor associados à idade da mulher. Alternativamente, outra associação possível para também se conseguir um bom desempenho da US e diminuir a variabilidade interobservadores, inclui o maior diâmetro do nódulo, a medida do ligamento de Cooper e a VSmx no interior do nódulo associados à idade da mulher.

A avaliação da literatura pertinente à ultra-sonografia mamária, com o mesmo objetivo de diferenciação entre benignidade e malignidade dos nódulos sólidos mamários, mostra que o assunto foi e está sendo amplamente estudado. Ao mesmo tempo, evidencia opiniões divergentes, havendo uma tendência mais favorável à utilização da US na literatura europeia do que na americana.

O valor diagnóstico do contorno e do halo ecogênico em nossos dados coincidem com os achados de diversos autores (STAVROS et al., 1995; SKAANE & ENGEDAL, 1998; WILKENS et al., 1998), ao passo que outros sugerem melhor desempenho do CDV (COSGROVE, 1990, 1993; MADJAR et al., 1995; 1997; PETERS-ENGEL, et al., 1998). Mesmo comparando somente os critérios morfológicos, não existe unanimidade por determinado critério. Outros critérios, também referidos, pela maioria, como a relação L/AP, da ecoestrutura interna e os achados da parede posterior, sombreamento ou reforço, tiveram correlação com o tipo de tumor na análise bivariada de nossos dados, mas não mostraram significação na análise por regressão.

Em geral são citados como critérios de benignidade, contornos lisos e regulares, parede posterior sem alteração ou com reforço, relação L/AP de mais ou menos 1,4 e ecoestrutura homogênea (KOBAYASHI & TAKATANI, 1974; FORNAGE, et al., 1989; BASSET, 2000). Como na literatura, os nódulos malignos em nossos casos tiveram maior probabilidade de ter paredes irregulares, serrilhadas, atenuação com sombreamento de parede posterior e ecotextura hipocóide heterogênea (LEUCHT et al., 1988; FORNAGE et al., 1990; VENTA et al., 1994). Estes critérios foram descritos desde os primeiros trabalhos na década de 70, principalmente da escola japonesa.

No presente estudo não se fez distinção entre presença ou não de boceladuras, e sim da presença ou não de irregularidade tipo serrilhamento. Foi denominado irregular o contorno serrilhado, não o bocelado, que foi classificado como contorno liso e bocelado. A distinção entre os tipos de boceladuras não é muito prática, trazendo ainda mais subjetividade à interpretação. Já a presença de serrilhamento é dado diferencial de importância estatística.

O problema com todos estes indicadores ultra-sonográficos é que existem sobreposições, não tão raras, entre malignidade e benignidade utilizando esses critérios, e mesmo após a inserção de outros, como a espessura dos ligamentos de Cooper e a presença de halo ecogênico. Além disso, os equipamentos modernos, utilizando alta tecnologia e incorporando os enormes avanços da informática, permitem visibilizar nódulos cada vez menores. Não sobrepujam, contudo, a dificuldade de diferenciação tissular entre os benignos e os malignos.

Esta conjunção de fatores tem contribuído para aumentar o número de biópsias negativas, com reflexos significativos na elevação dos custos de procedimentos desnecessários e na criação de expectativas e ansiedades infundadas (STAVROS et al., 1995; HALL, 1997; WEISMANN, 2000).

Avaliação mais ampla sobre a literatura da US em mastologia, mostra que os estudos, em geral, preferem focar atributos tumorais isoladamente, elegendo este ou aquele critério para demonstrar a performance diagnóstica. Análises mais profundas detectam raros estudos associando critérios na tentativa de melhorar o desempenho diagnóstico da US (McNICHOLAS et al., 1993; STAVROS et al., 1995; WILKENS et al., 1998). São mais raras ainda publicações criando índices diagnósticos baseados em estudos estatísticos mais aprofundados como os que utilizamos no presente estudo (KOYAMA et al., 1997; WARWICK et al., 1988).

Não há, para o estudo US das mamas, um método descritivo dos achados morfológicos e/ou CDV que permita emissão de laudo semelhante ao que se faz com o laudo da MG - o sistema BI-RADS (BASSET, 2000; AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 1998). A criação de um índice diagnóstico US permitiria a proposição de sistema semelhante para a US mamária. Isto já acontece

parcialmente nos EUA, tendo o *Food and Drug Administration* (FDA) liberado alguns serviços, com equipamento específico, para indicarem apenas seguimento, quando o diagnóstico US for de benignidade. KOPANS (1997), em veemente artigo, contesta esta liberação e já no título do artigo pergunta o que houve com a ciência dentro do FDA, para que isto fosse permitido. A resposta do FDA, através de SCHULTZ, WAGNER, CAMPBELL (1997) esclarece que, nestes casos, a US não esteve divorciada da MG, e que a liberação obedeceu a criterioso estudo de vários especialistas da área. Ambos os artigos são ricos em estocadas quase de cunho pessoal. A verdade é que a busca por um denominador comum para a questão do diagnóstico ecográfico está apenas começando. A análise dos resultados de nosso estudo talvez permita avançar nesta direção.

Nossos achados mostraram que 12,3% das pacientes apresentaram mais de um nódulo, confirmando o conhecimento de que a multiplicidade de nódulos é mais comum entre os benignos, principalmente os fibroadenomas (HAAGENSEN, 1971; COSGROVE et al., 1993; ROSEN, 1996). O caso único de paciente com nódulos benigno e maligno concomitantes, possibilidade já demonstrada na prática médica, foi incluído na amostra tanto dos nódulos benignos quanto dos nódulos malignos.

O predomínio do fibroadenoma, que representou 47,2% dos nódulos benignos, segundo tipos histológicos na amostra, confirmou a grande prevalência desta condição na literatura, seguida de 7,9% de alterações fibrocísticas, nas suas mais variadas formas, com predomínio fibroso, adenose esclerosante, microcistos (VORHERR, 1986). A frequência e distribuição etária destas alterações, não raramente, apresentam dificuldades para o diagnóstico diferencial.

Isto acontece quando há predomínio de fibrose no achado histológico, sendo, às vezes, muito difícil nas adenoses esclerosantes, principalmente na sua forma nodular.

Surpreendente foi o encontro de seis resultados anatomopatológicos demonstrando mamas normais. A complexidade da anatomia mamária, entremeando tecidos com diferentes impedâncias acústicas (gordura, glândula e tecido de sustentação), eventualmente pode levar a interpretações equivocadas. Um outro fator de possível equívoco seria a biópsia cirúrgica de tumores de pequenas dimensões, não palpáveis, que eventualmente pudessem não ter sido adequadamente localizados no ato cirúrgico. Como até o término do estudo estas pacientes não tinham sido revisadas pelo exame ultrassonográfico, não foi possível determinar a causa do problema.

Os tumores malignos também tiveram boa representação das neoplasias mais freqüentes, com amplo predomínio dos carcinomas ductais invasivos, o mais freqüente dos processos malignos da mama (HAAGENSEN, 1971; ROSEN, 1996). Os demais tumores malignos apresentaram-se aproximadamente na sua prevalência habitual (HAAGENSEN, 1971; ROSEN, 1996). Os carcinomas inflamatórios da amostra não foram os de clínica evidente (*peau d'orange*, *eritema*), pelos próprios critérios de exclusão. Todos eles foram por diagnóstico histológico, com a evidência de embolização carcinomatosa dos vasos linfáticos da pele. O comprometimento clínico da pele era mínimo ou inaparente.

Há tumores que freqüentemente se apresentam bem circunscritos e estão entre os que são mais dificilmente interpretados pelos exames de imagem. Nosso estudo não permitiu avaliar se alguns tipos específicos de tumores

apresentaram características ultra-sonográficas próprias. Não tivemos número suficiente de casos de tumores filóides malignos ou benignos, hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma, cicatriz radiada, adenoma da lactação, hamartomas da mama, carcinoma lobular invasivo, doença fibrosa da mama da diabética e tumores metastáticos da mama que permitissem verificar se nossos resultados foram semelhantes aos de outros autores (DERCHI et al., 1985; LOGAN & HOFFMAN, 1989; BUCHBERGER et al., 1991; DAYA et al., 1995; PARAMAGUL, HELVIE, ADLER, 1995; RISSANEN et al., 1998; SUMKIN et al., 1998; POLGER et al., 1998; CHATEIL et al., 1998; YANG & METREVELLI, 1999; COHEN & SFERLAZZA, 2000). Os casos semelhantes encontrados neste estudo não apresentaram características morfológicas ou CDV que suportassem sua individualização diagnóstica pela US.

De acordo com

a literatura, a idade cronológica das pacientes esteve claramente associada à maior prevalência de malignidade nos tumores mamários, fator que deve ser ponderado ao se estudar estas patologias do ponto de vista diagnóstico.

Diferentemente dos achados de outros autores, a cor mostrou uma distribuição homogênea entre os grupos. Talvez o tamanho amostral não tenha permitido avaliar o achado de ELMORE et al. (1998b) que, estudando 400 pacientes com carcinoma mamário, 100 negras e 300 brancas, encontraram diferenças raciais significativas. As negras tiveram o diagnóstico em idade mais precoce e, após controle por nível socioeconômico, tinham tumores maiores e com maior quantidade de necrose.

A associação com malignidade para os nódulos palpáveis, após ajustamento pela idade cronológica das pacientes, entende-se facilmente quando se verifica que os nódulos malignos tiveram estatisticamente maior diâmetro e maior volume que os benignos na amostra. A avaliação do tamanho do tumor pelo US tem boa correlação com seu tamanho histológico, embora o subestime (PAIN et al., 1992) e seja o método com maior correlação que o exame clínico ou a MG (FORNAGE, TOUBAS, MOREL, 1987; FREITAS JUNIOR et al., 1994). Esta correlação com o AP foi importante no estadiamento e na análise da formação do escore para malignidade.

A localização dos nódulos também não se associou significativamente ao diagnóstico de malignidade. Os nódulos, tanto os benignos quanto os malignos, distribuíram-se predominantemente nos quadrantes superiores das mamas, com nítido predomínio do QSE. Já a maior substituição gordurosa das mamas, mesmo quando houve ajuste pela idade cronológica, esteve significativamente associada à malignidade. A explicação possível poderia ser a de que esta maior substituição gordurosa deve-se a um maior índice de massa corporal, traduzindo obesidade, fator implicado no aumento de risco para as neoplasias malignas hormoniodependentes das mulheres. Entretanto, o presente estudo não contemplou esta variável.

Os dados foram também apresentados em curvas ROC, método recomendado por BECK & SCHULTZ (1986) para facilitar posterior decisão da escolha de pontos de corte, para o auxílio ao diagnóstico, nos dados de distribuição contínua, uma vez que demonstra graficamente o contrabalanço entre sensibilidade e especificidade, permitindo a definição destas características de desempenho.

Dentre os nódulos benignos, a maior parte, 59,5%, apresentou-se com contornos regulares, lisos e bocelados, e 28,8% apresentaram-se com contornos regulares e lisos, sem boceladuras. Dos 30 nódulos benignos com contornos irregulares, serrilhados, somente cinco eram fibroadenoma. A maioria dos nódulos com este aspecto era de lesão não neoplásica, como as alterações fibrocísticas, a esteatonecrose, os granulomas e os processos inflamatórios.

Quanto à textura, 67,1% dos nódulos malignos (NM) apresentaram textura hipoecóide heterogênea, contra 18,5% dos nódulos benignos (NB). Somando os nódulos com textura hipoecóide homogênea e os com pontos ecogênicos ou com áreas econegativas isoladas, dentro desta textura homogênea, 28,7% foram NM e 72,5% foram NB. A avaliação dos contornos evidenciou boa capacidade discriminatória entre malignidade e benignidade, embora seja notada a presença de sobreposição nítida com todas as alternativas. Confirmando as referências da literatura (STAVROS et al., 1995), a presença de textura ecogênica é reduzida. Somente 2,8% dos NM apresentaram-se ecogênicos e 5,6% dos NB na amostra. Dentre os nódulos ecogênicos benignos, os hamartomas são os que se apresentaram mais freqüentemente com este aspecto. Os quatro nódulos malignos que apresentaram textura ecogênica foram dois carcinomas ductais invasivos, um carcinoma colóide e um tumor filóide borderline.

O estudo das características da parede posterior dos nódulos demonstrou que apenas 24,5% dos NM e 5,9% dos NB apresentaram atenuação nítida (sombra posterior). A observação dos critérios morfológicos referentes ao estudo da parede posterior dos nódulos evidencia baixa sensibilidade para este fator. Este achado está em desacordo com as publicações iniciais (KOBAYASHI & TAKATAMI, 1974) que referiram o sombreamento posterior como um dos

principais critérios para a suspeita de malignidade entre os nódulos mamários. Os dados deste estudo são corroborados, contudo, por estudos mais recentes (STRAVOS et al., 1995; SKAANE & ENGEDAL, 1998) que demonstraram alta sobreposição destes dados entre NB e NM.

Há escassez de estudos para definir a real causa da atenuação das ondas de US nos tecidos. Há contestações contra a impressão inicial de que seria causada pela maior quantidade de colágeno nos tecidos. GUYER et al. (1992) descreveram sombreamento posterior nítido em 15 fibroadenomas esclerosados. Todas as pacientes tinham entre 50 e 64 anos, o que dificulta ainda mais a utilização deste critério isoladamente na faixa etária acima dos 50 anos.

O halo ecogênico esteve nítido em 57,3% dos NM e em 4,8% dos NB. O risco estimado de malignidade foi significativo, de 63,9. Estudo de FORNAGE et al. (1990), analisando 49 carcinomas menores que  $1\text{cm}^3$ , mostra irregularidade de contornos em 69% deles, halo ecogênico em 53%, sombra posterior em 39% e textura hipocóide heterogênea em 41% dos tumores. Estes achados são bem próximos dos resultados deste estudo com relação aos quatro critérios (contornos, parede posterior, textura e halo ecogênico), apesar de terem sido estudados somente nódulos de pequeno volume ( $<1\text{cm}^3$ ).

A avaliação da relação L/AP, cujo primeiro estudo foi referido por TAJIMA (1981), teve o seguinte desempenho nesta amostra: mais de 60% dos nódulos malignos tiveram relação abaixo de 1,5. A área sob a curva ROC foi de 0,71, traduzindo bom desempenho do critério isoladamente, mas não o suficiente para adotá-lo como fator isolado de diagnóstico, pela taxa de sobreposição. O

estudo de FORNAGE et al. (1990) mostra uma média de  $1,08 \pm 0,28$  para a relação L/AP entre os carcinomas e de  $1,79 \pm 0,49$  para os fibroadenomas.

A presença de sombra uni ou bilateral na parede posterior é ocasionada pela diminuição da reflexão das ondas de US, pela sua maior refração no limite de qualquer refletor liso e curvo. Sua causa é, portanto, diferente da do sombreamento posterior que é causado por qualidade do tecido atravessado pela onda de US (possivelmente pela maior quantidade de colágeno, KOBAYASHI & TAKATAMI 1974). A sombra lateral não foi identificada em 77,6% dos NM e em 50,7% dos NB. Foi, portanto, um critério de moderado valor discriminativo nesta amostra.

LEUCH et al., (1988) encontraram, em 755 lesões focais detectadas em 3.172 pacientes, 6,2% de nódulos com sombras unilaterais, sendo que 70% deles eram malignos. Não encontramos esta associação nesta amostra. Houve equilíbrio da distribuição do sombreamento lateral entre os NB e os NM. Na casuística deste estudo nota-se que há uma predominância de NB na presença de sombra bilateral, mas também com sobreposição não desprezível. Também houve equilíbrio, entre NB e NM, nos tumores em que não se encontraram mudanças na parede posterior, fato também referido no estudo de LEUCHT et al., (1988). Nesta pesquisa foi muito mais freqüente a presença de nódulos malignos apresentando reforço de parede posterior, do que no estudo citado.

O estudo da compressibilidade dos nódulos, utilizando avaliação subjetiva, após pressão sobre a área em avaliação com a própria sonda examinadora, demonstrou sua ausência em 83,2% dos NM e em 53,8% dos NB. LEUCHT et

al., (1988) encontraram S de 96% e E de 25% e recomendaram a inclusão deste critério entre os indicadores de malignidade.

A pele raramente tem sido investigada nos estudos referentes à US (VENTA et al.,1994). Apresenta-se na US como uma zona hipocóide muito fina, ladeada por duas linhas ecogênicas bem próximas e com até 2mm de espessura, sendo mais espessa nos quadrantes inferiores (McSWEENEY & MURPHY, 1985). Apresentou um alto VPP (90%), mas baixa sensibilidade (31,5%). Não se encontraram estudos semelhantes para comparação com estes dados.

O estudo dos ligamentos de Cooper é citado em algumas poucas publicações (EGAN, 1981; JACKSON, 1989; e McSWEENEY & MURPHY, 1985), relacionando seu espessamento à malignidade. Nenhum destes estudos, contudo, refere qual foi o diâmetro considerado normal para esta estrutura da anatomia das mamas, assim como a partir de quantos milímetros foi considerado anormal. Não referem também o desempenho do critério no diagnóstico de malignidade. O presente estudo considerou normal um diâmetro de até 1mm, mensurando-o logo após sua eminência do cone glandular no local do nódulo e medindo-o transversalmente ao seu trajeto em direção à pele. Considerou-se o critério, contudo, como variável contínua. O desempenho deste critério revelou S de 86,4%, E de 62,7%, VPP de 48,2% e VPN de 92%. Até onde vai nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a aprofundar a avaliação dos ligamentos de Cooper mamários até este nível de análise.

Avaliou-se, também, o maior diâmetro do nódulo. Encontrou-se uma associação estatística para malignidade com o aumento do maior diâmetro. Estudo de STRAVOS et al. (1995) encontrou uma distribuição equilibrada entre o

maior diâmetro dos NM e dos NB, dados discordantes deste estudo e do estudo de McNICHOLAS et al. (1993), que associaram o crescimento do tumor ao maior risco de malignidade. Uma explicação possível está no fato de que 75% dos NM do estudo de STRAVOS et al. (1995) eram menores que 15mm. Na presente amostra, menos de 40% dos NM tiveram o maior diâmetro abaixo de 15mm.

O risco estimado de malignidade por volume dos nódulos foi de 2,6 quando acima de 2,5cm<sup>3</sup>. São raros os artigos que relatam avaliação por este parâmetro, preferindo-se o maior diâmetro para analisar o tamanho do tumor, talvez para melhor comparação com a classificação TNM dos tumores malignos. Exceção é o estudo de FORNAGE et al. (1990), que analisou as características morfológicas de 49 carcinomas menores que 1cm<sup>3</sup>.

O desempenho, apenas regular, de cada critério isoladamente levou vários autores a agrupá-los para tentar melhorá-lo. Assim, GUYER et al. (1986), avaliando as presenças de halo ecogênico, de sombreamento posterior e de distorção trabecular perinodular, avaliaram 1.333 pacientes, encontrando 288 cânceres, evidenciando uma E de 99% para este estudo morfológico; porém 7% dos carcinomas foram diagnosticados como benignos e oito dos 89 fibroadenomas foram considerados como possivelmente malignos.

SKAANE & ENGEDAL (1998) estudaram a forma, contorno, ecoestrutura, ecogenicidade, transmissão da onda US (parede posterior) e alteração de tecidos vizinhos, isoladamente e em combinação. A avaliação incluiu S, E, VPP, VPV, *Odds* e *Odds Ratio*, utilizando regressão logística múltipla, ajustada pela idade e exame clínico. Estudaram 336 nódulos, sendo 194 carcinomas e 142

fibroadenomas. Chegaram à conclusão de que a combinação destes critérios aproxima o VP de 100%.

STRAVOS et al. (1995) publicaram um estudo que causou grande impacto entre os imagenologistas da mama. Estudando 750 nódulos, dos quais 125 foram carcinomas (prevalência de 16,6%), associaram fatores morfológicos, entre eles contornos, halo ecogênico, ecogenicidade, relação L/AP, sombreamento posterior, forma, pseudo-cápsula fina e ecogênica. Avaliando o desempenho através da S, E, VPP e VPN, encontraram que o melhor critério isolado foi o contorno, com E de 99,4%, VPP de 91,8% e VPN de 86%. Com seus dados referem que, quando o nódulo não apresenta nenhum critério ligado à malignidade (irregularidade de contornos, sombreamento posterior, halo ecogênico, baixa relação L/AP, por exemplo) e é hiperecogênico, tem VPN de 100%; se apresentar dois ou três lobulações sutis, tem VPN de 99,3% e se tiver forma elipsóide, VPN de 99,1%; por fim, se apresentar fina pseudo-cápsula ecogênica, VPN de 98,8%. STRAVOS et al. (1995) sugerem que, se o nódulo tem esta somatória de características ultra-sonográficas, não necessita ser biopsiado, pelo baixo risco de malignidade. Este estudo é, possivelmente, um dos mais citados na literatura da ultra-sonografia mamária.

GEORGIAN-SMITH et al. (2000), em estudo envolvendo 14 centros (nove nos EUA, quatro na Europa e um no Canadá), estudaram 1.346 nódulos, 616 dos quais eram palpáveis; destes, 293 eram nódulos malignos. Associando critérios como contornos, ecogenicidade, alterações da parede posterior, espessamento de pele, e ductos dilatados na vizinhança do nódulo, todos os 293 carcinomas foram identificados pela US, sendo que 6% deles não foram identificados pela

MG. A média do maior diâmetro dos nódulos não identificados pela MG foi de 16 mm. A média dos nódulos identificados pela US foi de 18mm.

No presente estudo procurou-se seguir todo o detalhamento planejado pelo projeto de estudo original, para obtenção do máximo rigor metodológico e diminuir a possibilidade de vícios interferindo nos resultados. Entretanto, alguns pontos devem ser considerados como possíveis fontes de erros na ponderação dos resultados ora apresentados.

O primeiro ponto diz respeito ao tipo de estudo selecionado para analisar a associação entre as características ultra-sonográficas dos nódulos mamários e o diagnóstico final histológico de malignidade ou benignidade; ou seja, o desenho de um estudo de validação de teste diagnóstico. É sabido que, nestas situações, idealmente todos os casos elegíveis para o estudo em um certo período, devem ser incluídos e seguidos completamente até a obtenção de um diagnóstico final que possa ser interpretado como o padrão-ouro para a condição e que, além disso, os resultados do teste sendo avaliado, não devem teoricamente ser levados em consideração para a tomada de decisões. Ainda que se tenha procurado seguir estritamente esta orientação, com o objetivo de se ter o diagnóstico final histológico de todos os casos houve seguramente casos em que, não apenas pelo resultado da avaliação ultra-sonográfica, mas também pela avaliação clínica e mamográfica associadas, decidiu-se pela não malignidade do nódulo sob investigação e interrupção da investigação propedêutica, sem o diagnóstico final histológico. Evidentemente que estes casos foram excluídos da análise pela impossibilidade de ter seu padrão-ouro definido. Isto, porém, pode ser fator de viés, na medida em que diminuiu proporcionalmente o número de casos provavelmente benignos, aumentando a prevalência de nódulos malignos para

cerca de 27%, algo superior ao encontrado na casuística de serviços que avaliam queixas mamárias, mesmo em se tratando de serviços terciários de referência.

O aumento artificial da prevalência da condição conhecidamente associa-se ao aumento dos valores preditivos do teste que devem, portanto, nesta condição específica, ser avaliados com cautela. Este problema é conhecido como ausência ou falta de informações completas sobre os resultados negativos de um teste e constituem um problema real para este tipo de estudo, sobretudo quando o teste diagnóstico a ser avaliado não é completamente inovador, mas já faz parte, de uma certa maneira, da rotina diagnóstica para a condição de interesse.

O segundo ponto refere-se à independência da avaliação do teste para a tomada de decisão clínica. Embora, como já relatado, a tomada de decisão baseie-se na avaliação conjunta do caso, onde os exames propedêuticos incluem também a avaliação clínica, a mamografia, a ultra-sonografia e também o resultado de biópsias que porventura tenham sido realizadas, não é completamente descartável a hipótese de que, em alguns casos, o resultado da ultra-sonografia tenha sido decisivo para a tomada de decisão sobre a intervenção cirúrgica para a extirpação do nódulo ou sobre a parada da investigação. Tentou-se diminuir o efeito deste possível vício, garantindo que o examinador na ultra-sonografia não estivesse ciente da opinião do clínico examinador, nem tampouco do resultado de outros exames como a mamografia. Em algumas poucas situações de nódulos não palpáveis, identificados previamente pela mamografia, o ultra-sonografista teve acesso à mamografia para facilitação de localização do nódulo.

Um terceiro ponto está relacionado ao objetivo maior que se pretende com a avaliação do exame ultra-sonográfico de mama para o diagnóstico de nódulos sólidos mamários. Evidentemente, o propósito é o de melhorar a capacidade diagnóstica total, e que ela possa ocorrer o mais precocemente possível. Desta forma, estaria sendo evitado que casos malignos com poucas características típicas deixassem de ser diagnosticados e também que casos seguramente benignos fossem submetidos à propedêutica complementar desnecessária, incluindo a realização de biópsias e cirurgias, diminuindo desta forma a ansiedade das mulheres, os possíveis efeitos colaterais e também os gastos com a saúde. Embora o objetivo do presente estudo tenha sido o de avaliar a capacidade diagnóstica apenas da ultra-sonografia para esta condição clínica, evidentemente não faz parte da proposição do estudo a abolição dos demais exames na propedêutica dos nódulos mamários. Assim, provavelmente para etapa posterior, deveria ficar a proposta da validação do presente score de malignidade em outras populações e situações, além da composição com outras opções diagnósticas.

Um quarto e último ponto diz respeito ao poder estatístico deste estudo. Embora a proposição inicial fosse a de estudar comparativamente o desempenho do exame ecográfico em diferentes situações que incluíssem, por exemplo, o tipo histológico do tumor, o grau nuclear, o comprometimento axilar, o tamanho do nódulo, a característica de ele ser ou não palpável, e outras, estas intenções tiveram que ser revistas e postergadas para uma outra situação, pela inexistência de uma quantidade suficiente de casos em cada categoria que permitisse a análise com um poder estatístico adequado para conclusões cientificamente embasadas. Talvez a divulgação científica destes resultados

possa despertar o interesse de especialistas nacionais que possam propor um estudo multicêntrico que contemple estes objetivos.

A questão da variabilidade intra e interobservador também pode ser um problema importante. BAKER et al. (1999) estudaram 60 ultra-sonografias de nódulos sólidos da mama. O exame foi realizado independentemente por cinco radiologistas experientes com a técnica e utilizando os critérios de STAVROS et al. (1995). Foi avaliada a uniformidade de interpretação intra e interobservadores. Concluíram que há boa homogeneidade nas interpretações intra-observador e que falta homogeneidade na interpretação interobservadores, o que pode resultar em diagnósticos inconsistentes.

O problema interpretativo interobservador também foi avaliado por RAHBAR et al. (1999). Cento e sessenta e duas pacientes consecutivas, com nódulos sólidos, foram estudadas por três radiologistas diferentes, com boa formação em imagenologia mamária e sem conhecer a história clínica ou o diagnóstico histológico. A interpretação foi baseada nos critérios mais utilizados na rotina e a conclusão foi que os achados US podem auxiliar na diferenciação de NB e NM, existindo ainda, uma variabilidade interpretativa que deve impedir a US de ser usada para diminuir o número de biópsias de nódulos sólidos das mamas, até que este problema seja solucionado.

Na presente amostra, os exames foram realizados em 70% dos casos pelo pesquisador, sendo os restantes 30% divididos pelos outros médicos da equipe de ultra-sonografistas da instituição onde foi realizado o estudo. Posteriormente as fotos dos exames eram reavaliadas pelo pesquisador, não tendo havido diferenças interpretativas significativas. A origem única do

treinamento de todos os médicos do setor, na própria instituição, e sob a mesma orientação, possivelmente tenha contribuído para homogeneizar um pouco mais a interpretação dos achados, embora não tenha sido realizada uma avaliação metodológica da possível variabilidade interpretativa.

A introdução da CDV no início da década de 90, com os primeiros trabalhos publicados por COSGROVE et al. (1990), trouxe muitas esperanças de solução para o problema. O passar dos anos e a multiplicação das pesquisas com a nova tecnologia não conseguiram trazer, contudo, o consenso para os diagnósticos US das mamas. Novamente não se atingiu a unanimidade. Autores como FORNAGE et al. (1990, 1993) referem melhor desempenho para os padrões de cores, refletindo o número de vasos localizados no tumor; outros preferem a avaliação dos índices dopplervelocimétricos mensurados nas mamas (MADJAR et al., 1995; 1997; PETERS-ENGL et al., 1995; LEE et al., 1995). Ainda entre estes autores há controvérsias sobre quais destes critérios adotar (a VS<sub>mx</sub>? O IR? O IP?). Mais uma vez o avanço tecnológico dos equipamentos, permitindo avaliar pequenos fluxos na intimidade dos nódulos e na sua periferia, acabou demonstrando uma grande sobreposição destes achados nos tumores benignos e nos malignos.

Esta sobreposição de critérios ocorreu também no presente estudo, tanto com as características morfológicas, quanto com as características color Dopplervelocimétricas, em uma proporção que variou de 8% a 30%. Em geral, os critérios CDV tiveram grau de sobreposição ligeiramente maior, fato também observado na literatura consultada.

Estudos como o de PETERS-ENGL et al. (1998) e o de WEIND et al. (1998), avaliando a microvascularização dos nódulos malignos e dos nódulos benignos, acabaram demonstrando que não existem diferenças muito significativas no número destes microvasos entre eles. Haveria, talvez, uma diferença de sua distribuição no interior dos nódulos, sendo mais homogênea nos benignos, entre o centro e a periferia, e mais heterogênea, com predomínio dos vasos periféricos, nos malignos. De qualquer modo, a tecnologia da CDV pretendia utilizar, para o diagnóstico diferencial entre benignidade e malignidade, o conhecimento da neoformação vascular, pelo fator angiogênico dos tumores malignos (FOLKMAN et al., 1971). Comparando-se com os trabalhos desenvolvidos tentando a detecção e o diagnóstico dos tumores malignos dos ovários, esperava-se, por exemplo, que o IR fosse tão baixo nas neoplasias malignas da mama como o é nas neoplasias malignas ovarianas (KURJAK et al., 1993). Nas mamas o IR, em geral, é maior nos tumores malignos. A explicação, talvez, esteja no fato de os tecidos mamários terem maior densidade do que os tecidos ovarianos e assim exercerem maior pressão sobre os microvasos, aumentando a resistência para a passagem do fluxo. Há quem sugira que também os fibroadenomas tenham um fator de angiogênese (WEIND et al., 1998). PETERS-ENGL et al. (1998) referem que o CDV estuda a macrovasculatura, ao passo que o fator angiogênico estimula a microvasculatura, advindo daí a discrepância entre o que se esperava encontrar e o que tem se encontrado nas pesquisas envolvendo a tecnologia no diagnóstico dos processos malignos das mamas.

Este estudo avaliou critérios CDV no interior e na periferia (tecidos vizinhos até 10mm dos limites do nódulo). No interior do nódulo analisou-se o índice de cor, com avaliação subjetiva. COSGROVE et al. (1993) compararam

a avaliação subjetiva com critérios quantitativos, não encontrando diferenças significativas. Como é muito mais prática e rápida a avaliação subjetiva, foi essa a opção para avaliar a presença e a extensão da vascularização intra e peritumoral. BIRDWELL et al. (1997) e BUADU et al. (1997) também analisaram a quantidade de vasos nos nódulos subjetivamente, pela distribuição das cores em áreas nodulares, de modo muito semelhante ao desse estudo.

Outro critério analisado no interior do nódulo foi a presença ou não de fluxo venoso. As medidas aferidas nas zonas espectrais como  $VS_{mx}$   $VD_{min}$ , IR, IP e relação A/B foram analisadas, tanto no interior dos nódulos como no tecido mamário circunvizinho, numa distância de até 10mm das bordas nodulares. Todos os critérios CDV apresentaram desempenho estatisticamente significativo. A sobreposição dos dados entre NB e NM, contudo, ainda não permite que sejam utilizados isoladamente no diagnóstico de malignidade. Outro dado que emerge dessa análise é o de que a avaliação dos critérios CDV no tecido mamário periférico ao nódulo não melhora a performance da análise do interior do nódulo, o que é evidenciado pelo estudo das respectivas curvas ROC.

O índice de cor esteve ausente em 14% dos NM e 48,9% dos NB. Quando o índice de cor foi até metade ou maior que metade, apresentou *Odds Ratio* de 9,3 e 18,7 respectivamente. O IP e a  $VS_{mx}$  também tiveram boa associação estatística para risco de malignidade.

O IR, significativamente maior que o IR nas neoplasias ovarianas (KURJAK et al., 1993), teve maior associação estatística para risco de malignidade quando foi acima de 0,71 (*Odds Ratio* de 2,4), atingindo um *Odds Ratio* de 5,9 quando foi maior que 0,80.

No presente estudo, o melhor desempenho entre os critérios CDV, coube ao IP,  $VS_{mx}$  e ao IR, avaliados no interior do nódulo. Todos os outros critérios, entretanto, apresentaram valor discriminatório razoável. BUADU et al. (1997), estudando 116 nódulos em 113 pacientes, atribuem maior valor ao estudo qualitativo e subjetivo do índice de cor. Encontraram 89,6% entre os NM e 56% entre os NB. Os nódulos malignos apresentaram uma rede vascular mais elaborada que os nódulos benignos (51% a 12,5%). Na análise da onda espectral encontraram maior especificidade para o IP e o IR, mas com baixa sensibilidade. Também encontraram baixa correspondência entre padrões CDV e a densidade de microvasos no estudo histológico. Concluíram que o aumento do tempo do exame, motivado pelo estudo da onda espectral, não contribui para melhoria da diferenciação dos sólidos malignos e benignos e que achados como densidade, padrão e localização predominante dos vasos no interior dos nódulos são mais úteis para essa diferenciação.

MADJAR et al. (1995; 1997) estudaram 471 pacientes, 133 com carcinomas, 325 com lesões benignas e 13 com processos inflamatórios. Analisaram o número de vasos, a relação A/B, o IR máximo, mínimo e médio, a  $VS_{mx}$  (mínima, máxima e média), assim como a somatória de todas as velocidades máximas no interior dos nódulos. Encontraram associação estatística significativa para a malignidade para todos os critérios quantitativos, como o número de vasos e a  $VS_{mx}$ , principalmente quando utilizaram a soma das  $VS_{mx}$  dos vasos intratumorais. A análise do IR e o IP mostrou tendência de crescimento desses índices nos nódulos malignos, mas com sobreposição entre NM e NB, o que não permitiu diferenciação significativa entre eles. Com exceção da análise da

somatória das  $VS_{mx}$ , que o presente estudo não avaliou, os demais achados foram muito semelhantes.

DIXON et al. (1992) estudaram 52 pacientes com nódulos palpáveis. Encontraram 25 dos 32 carcinomas e 0 de 21 lesões benignas com DC positivo, mostrando S de 78%, E de 100% e VPP de 100%. Os tumores com diâmetro menor que 10mm e os carcinomas lobulares invasivos deram menos sinais DC.

LEE et al. (1995) estudaram dois grupos de pacientes com nódulos mamários. Em um dos grupos utilizaram somente do Doppler pulsado, sendo que o outro grupo foi examinado com sonda DC separadamente. A detecção de malignidade teve S de 77,3% e 94,5%, E de 83,3% e 40,1% , respectivamente para o Doppler pulsado e DC. Apesar do DC ter apresentado mais resultados falsos-positivos, os autores concluíram que a maior facilidade de uso e a maior eficiência na detecção de sinais de fluxo vascular sugerem seu uso na rotina, quando são observados nódulos sólidos na radiografia ou na ultra-sonografia. O uso do DC abreviou o exame US de 35 para 8 minutos, conforme constataram nos seus estudos. O presente estudo não avaliou o tempo de cada exame, mas não houve diminuição no agendamento de exames no Serviço de Ecografia da instituição durante o período do estudo.

BIRDWEL et al. (1997) utilizaram PD no estudo de 69 pacientes com nódulos sólidos das mamas (33 NM e 36 NB). Usaram transdutores de 7 a 10 MHz, otimizados para estudos de baixo fluxo e adotando o índice de cor para critério diferencial. Dos nódulos avasculares, nove eram malignos e oito eram benignos. Encontraram significativa sobreposição nas vascularizações das outras 52 lesões, onde tanto os NM como os NB apresentaram padrões vasculares

semelhantes. Isso contradiz os achados dos estudos iniciais de COSGROVE et al. (1990; 1993). A explicação é de que o PD, ao aumentar a sensibilidade para pequenos fluxos, evidencia também os vasos dos nódulos benignos, aumentando a sobreposição. Esta explicação fica difícil de ser sustentada ao se verificar que a  $VS_{mx}$  também tem sobreposição entre NM e NB, tanto no presente estudo como em outros já citados (BUADU et al., 1997; MADJAR et al., 1995; 1997).

MEHTA & RAZA (1999) estudaram 166 pacientes com câncer de mama, sendo que o PD foi positivo em 73% e negativo em 27%. Das 128 pacientes que foram submetidas à axilectomia, foram encontrados vasos nos nódulos mamários em 77% e não foram vistos vasos em 23% delas. A invasão de linfonodos esteve estatisticamente associada à presença de vasos nos nódulos mamários: 43% das 97 pacientes com vasos encontrados nos nódulos e 9,9% das 29 pacientes sem vasos intratumorais. O estudo da invasão nodular linfática mostrou a associação estatística semelhante. Os autores concluíram que o PD correlaciona-se fortemente com o envolvimento linfonodal e a invasão vascular linfática, com S de 93% e 90% respectivamente. As especificidades entretanto, são baixas, respectivamente 32% e 35%. O VPN atinge 90% e 87% para as duas situações. No presente estudo não se avaliou a possível associação de critérios diagnósticos com os fatores prognósticos.

HAYASHI et al. (1998) compararam a análise espectral utilizando PD e DC em 65 e 73 pacientes, respectivamente. Após o uso de análise por regressão logística, o achado de altos índices de pulsatilidade e resistência são associados com malignidade somente quando o DC é usado e o PD pode contribuir para a avaliação do prognóstico.

DOCK et al. (1991) estudaram 123 pacientes com neoplasias benignas e malignas (44 carcinoma de mama, 43 tumores hepáticos e 36 tumores de outros órgãos), utilizando Duplex Doppler. Concluíram, também utilizando as curvas ROC, que velocidade sistólica máxima de 40cm/s é o melhor ponto de corte para diferenciar os tumores malignos dos tumores benignos e que o IR tem importância negligenciável nesta diferenciação. No presente estudo a velocidade sistólica máxima no interior do nódulo acima de 18cm/s apresentou *Odds Ratios* de 5,4 e para malignidade e área sob a curva ROC de 72%, demonstrando um bom poder discriminatório para o critério.

YOUSSEFZADEH et al. (1996) utilizaram CDV em 56 nódulos mamários (28 benignos e 28 malignos). Concluíram que os nódulos malignos têm IR maior que os benignos, embora também com alguma sobreposição. Concluíram ainda que a ausência de fluxo não exclui malignidade. Conclusões semelhantes foram retiradas da análise CDV no presente estudo. Embora as associações estatísticas com malignidade não sejam desprezíveis com quaisquer critérios estudados, não permitem seu uso isolado na rotina diagnóstica.

PETERS-ENGEL et al. (1995) estudaram 112 mulheres com MG suspeita para malignidade. Utilizaram IR, IP e  $VS_{mx}$  na avaliação destas pacientes, que apresentaram 39 NM e 73 NB. Concluíram que IR igual ou maior que 0,70 associava-se estatisticamente com malignidade (S 82%, E 81%, VPP 70%, VPN 89%). No presente estudo, o índice de IR 0,70 no interior do tumor teve o seguinte desempenho: S 82,5%, E 53,2%, VPP 55,3% e VPN 81,2%.

PETERS-ENGEL et al. (1998) estudaram a relação de um critério CDV ( $VS_{mx}$ ) com a microvasculatura avaliada histologicamente com estudo imuno-

histoquímico e corantes especiais. O estudo foi realizado em 53 pacientes com carcinomas mamários primários. Concluíram que o estudo CDV não se correlaciona com a extensão da angiogênese no câncer de mama. Concluíram ainda que a  $VS_{MX}$  correlaciona-se com o tamanho do tumor e metástases linfonodais axilares.

Na literatura consultada encontramos quatro estudos associando critérios morfológicos e CDV para avaliar o desempenho diagnóstico da US nos processos malignos e benignos das mamas.

McNICHOLAS et al. (1993) estudaram 131 lesões mamárias consecutivas utilizando critérios morfológicos (quatro critérios clássicos) e CDV (número de vasos e  $VS_{mx}$ ), e compararam com o diagnóstico histológico. Concluíram que a  $VS_{mx}$  e os padrões espectrais CDV são indicadores úteis de malignidade somente após ajuste pela idade da paciente, pelo tamanho do tumor e pela morfologia US. Estudaram também o fluxo venoso no interior dos nódulos e concluíram que é critério associado significativamente à malignidade. Este achado não foi corroborado pelos dados deste estudo, que encontrou um *Odds Ratio* de apenas 1,3 para a presença de fluxo venoso nos nódulos mamários.

RAZA & BAUM (1997) estudaram 86 pacientes apresentando nódulos sólidos mamários, com US morfológico e PD avaliando os padrões de distribuição vascular. Foram 25 carcinomas, 38 fibroadenomas e 23 outras lesões benignas. Dezesete (68%) dos NM apresentaram vasos penetrantes, quatro apresentaram vasos periféricos e quatro não apresentaram vascularização na avaliação PD. Vinte e um fibroadenomas não tinham vasos ao PD, 15 apresentaram vasos periféricos e dois tinham vasos penetrantes. As outras lesões benignas não

mostraram vasos em 11 oportunidades, duas apresentaram vasos centrais, nove vasos periféricos e uma vaso penetrante. Usando a presença de vasos penetrantes como indicador de malignidade o PD teve S de 68%, E de 95%, VPP de 85% e VPN de 88%. Concluíram que o padrão de distribuição e morfologia dos vasos tumorais nos nódulos sólidos, avaliados com PD e em conjunto com os critérios morfológicos atinge S e VPN de 100%.

COX et al. (1998), em estudo retrospectivo, avaliaram 157 pacientes com nódulos palpáveis, diagnóstico histológico e estudo mamográfico anterior. Utilizaram 16 critérios incluindo morfológicos e presença de vascularização (pelo DC). Concluíram que a associação de critérios eleva o desempenho do estudo US, fazendo dele um bom exame complementar para a mamografia.

WILKENS et al. (1998) estudaram 55 nódulos sólidos palpáveis em 53 mulheres. Utilizaram a associação de critérios morfológicos (contornos, ecogenicidade, presença de sombra acústica) aliados ao CDV (número de vasos, velocidade sistólica máxima e IR). A conclusão dos autores foi que o desempenho do estudo morfológico é estatisticamente superior ao CDV.

A análise desses estudos demonstra que nenhum deles verificou todas as características morfológicas e CDV avaliadas pelo presente estudo, que também apresenta uma casuística maior e análise estatística mais detalhada. Nenhum deles se propôs, ainda, a apresentar um escore de malignidade.

Um dos objetivos do presente estudo foi o de avaliar que associação de critérios morfológicos dentre os estudados, em número de dez, proporcionaria o melhor desempenho ao estudo US dos nódulos mamários sólidos. Utilizando os modelos logísticos já especificados, os critérios mais fortemente associados

à malignidade possibilitaram a definição de equação para compor um escore de malignidade. Essa equação ficou, assim, composta pela análise dos contornos, pela presença ou não de halo ecogênico, o logaritmo neperiano do maior diâmetro e a idade em anos completos.

O desempenho desse escore para a população estudada foi avaliado pela área sob a curva ROC, que foi de 96%, traduzindo o ajuste da equação para os dados da amostra, sem modificação significativa quando se considerou ou quando se excluiu o critério ligamento de Cooper na equação. Pela aparente dificuldade da sua mensuração, nas mamas densas, optou-se pela sua exclusão do modelo.

A observação do desempenho diagnóstico dos vários pontos de corte do escore selecionado, mostra um contrabalanço entre S e E que permitiria estabelecer, para a amostra estudada, que o escore entre 4,0 e 7,0 seria de baixo risco para malignidade, o de 7,5 a 10,0 de médio risco, o de 10,5 a 13,0 de grande risco e o de 13,5 ou superior seria de quase certeza de malignidade. Isso poderia ser o equivalente, para o laudo US, ao lado BI-RADS utilizado para mamografia. A definição destas faixas de risco só poderá, contudo, ser definitivamente determinada, após a validação do escore em outras populações.

O segundo modelo de regressão logística com seleção *backward* de variáveis corresponde ao modelo 1, anteriormente descrito e analisado, acrescido de critérios CDV do nódulo. A velocidade sistólica máxima substituiu a avaliação dos contornos. O desempenho desse novo escore foi semelhante ao do morfológico, porém ligeiramente inferior, com área sob a curva ROC de 0,87. Do ponto de vista prático, este achado facilita a aplicação do primeiro

escore, uma vez que se pode prescindir do estudo CDV, sem perda da performance do estudo ultra-sonográfico.

Este primeiro escore, mesmo apresentando alto desempenho na atual amostra, inclui duas características morfológicas (contornos irregulares e presença de halo ecogênico) cuja análise pode sofrer dificuldades interpretativas interobservadores. Na tentativa de minimizar estes problemas de interpretação, foi formulado um terceiro escore incluindo somente os critérios objetivamente mensuráveis. Obteve-se uma equação que inclui a idade da paciente, o maior diâmetro do nódulo, a maior espessura de ligamento de Cooper suprajacente ao nódulo e a velocidade sistólica máxima no interior do nódulo. Observou-se, ainda assim, que o desempenho desse escore foi melhor do que a média dos desempenhos isolados de cada critério estudado, chegando a uma área sob a curva ROC de 92%. Este bom desempenho candidata também esse escore a um estudo de validação com outras amostras.

A análise dos dados deste estudo, aliada à análise da literatura médica concernente, permite concluir que a ultra-sonografia tem desempenho adequado na previsão do diagnóstico histológico dos nódulos sólidos mamários. Mais do que isto, já não se pode atribuir à ultra-sonografia o papel de mera diferenciadora entre lesões sólidas e císticas. Todos os critérios ultra-sonográficos têm razoável poder discriminatório. Este poder cresce consideravelmente quando avaliados em conjunto. A análise conjunta, submetida ao procedimento da regressão logística múltipla, permitiu a construção de escores que funcionaram como poderosas ferramentas diagnósticas na presente amostra. As limitações da US, como método rastreador do carcinoma mamário, não devem impedir sua utilização como importante método complementar ao estudo radiológico no

diagnóstico em mastologia. O adequado preenchimento das lacunas diagnósticas da mamografia, pela ultra-sonografia, associa favoravelmente ambos os métodos.

As conclusões sobre a utilização destes escores, e o significado diagnóstico dos seus diferentes valores, deverão ser estabelecidos em estudos de validação em outras populações e em outros contextos.



## 6. Conclusões

---

1. Dentre os critérios ultra-sonográficos morfológicos avaliados para a previsão do diagnóstico histológico de malignidade dos nódulos sólidos mamários, os que apresentaram um melhor desempenho individual avaliado pelo contrabalanço entre sensibilidade e especificidade, foram contornos, textura, halo ecogênico e ligamentos de Cooper.
2. Dentre os critérios colordopplervelocimétricos, os que apresentaram um melhor desempenho isolado foram a VSmx e o IR no interior do tumor.
3. Dentre os critérios ultra-sonográficos morfológicos e CDV expressos por uma escala contínua, os que apresentaram melhor desempenho avaliado pela curva ROC foram os ligamentos de Cooper (87%) seguido do IP no interior (74%) e IR no interior (73%).
4. A composição de critérios ultra-sonográficos, determinada por regressão logística, que tem melhor desempenho para a previsão diagnóstica de malignidade de nódulos sólidos mamários, inclui contornos, halo ecogênico, idade da mulher e o logaritmo neperiano do maior diâmetro do tumor, definindo

equação capaz de estimar um escore de malignidade variando de 4 a 17. A composição de critérios ultra-sonográficos, definidos numericamente e expressos por uma escala contínua, determinada por análise de regressão logística, com melhor desempenho, inclui a idade da mulher, o logaritmo neperiano do maior diâmetro do nódulo, a espessura de ligamento de Cooper sobre o nódulo e a  $VS_{mx}$  no interior do nódulo. Este escore teve desempenho ligeiramente inferior ao escore anterior (92% contra 95,2%).

## 7. Referências Bibliográficas

---

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)**. Ed.3. RESTON, V A, American College of Radiology, 1998.

ANDEREGG, A. & HESSLER, C. – L'échographie mammaire en complément à la mammographie. *Arch. Gynecol. Obstet.*, **244**:24-9, 1988.

BAILAR, J.C.- Mammography: a contrary view. *Ann. Int. Med.*, **83**:77-84, 1976.

BAKER, R.R. – Preoperative assessment of the patient with breast cancer. - *Surg. Clin. North Am.*, **64**:1039-50, 1984.

BAKER, J.A.; KORNGUTH, P.J.; WALSH, R.; MENGONI, P. - Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion – description and assessment. *AJR*, **172**:1621-5, 1999.

BASSETT, L.W.; KIMME-SMITH, C.; SUTHERLAND, L.K.; GOLD, R.H.; SARTI, D.; KING, W. – Automated and hand-held breast US: effect on patient management. *Radiology*, **165**:103-8, 1987.

BASSETT, L.W. & KIMME-SMITH, C. - Breast sonography. *AJR*, **156**:449-55, 1991.

BASSETT, L.W.; YSRAEL, M.; GOLD, R.H.; YSRAEL, C. – Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age. *Radiology*, **180**:831-5, 1991.

- BASSETT, L.W. – Imaging of breast masses. *Radiol. Clin. North Am.*, **38**:669-91, 2000.
- BEGG, C.B. - Advances in statistical methodology for diagnostic medicine in the 1980'S. *Stat. Med.*, **10**:1887-95, 1991.
- BEER, G.M.; KOMPATSCHER, P.; HERGAN, K. - Diagnosis of breast tumors after reduction. *Aesth. Plast. Surg.*, **20**:391-7, 1996.
- BECK, J.R. & SHULTZ, E.K. - The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **110**:13-20, 1986.
- BIRDEWELL, R.L.; IKEDA, D.M.; JEFFREY, S.S.; JEFFREY JR., R.B. - Preliminary experience with power doppler imaging of solid breast masses. *AJR*, **169**:703-7, 1997.
- BLOOMBERG, T.J.; CHIVERS, R.C.; PRICE, J.L. - Real time ultrasonic characteristics of the breast. *Clin. Radio.*, **35**:21-7, 1984.
- BOETES, C.; MUS, R.D.M.; HOLLAND, R.; BARENTSZ, J.; STRIJK, S.P.; WOBES, T.; HENDRIKS, J.H.C.L.; RUYS, S.H.J. – Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology*, **197**:743-7, 1995.
- BONILLA-MUSOLES, F.; PINOTTI, J.A.; GIL, M.P. - Atlas de ecografia mamária. Ed. Científico Médica, Barcelona, 1976.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96. Sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*, **4**: 15-25, 1996.
- BRITTON, P.D. & COULDEN, R.A. - The use duplex doppler ultrasound in the diagnosis of breast cancer. *Clin. Radiology*, **42**:399 - 401, 1990.
- BROWN, S.L.; SILVERMAN, B.G.; BERG, W.A. - Rupture of silicone-gel breast implants: causes, sequelae and diagnosis. *Lancet*, **350**:1531-7, 1997.

- BUADU, L.D.; MURAKAMI, J.; MURAYAMA, S.; HASHIGUCHI, N.; TOYOSHIMA, S.; SAKAI, S.; YABUUCHI, H.; MASUDA, K.; KUROKI, S.; OHNO, S. – Colour doppler sonography of breast masses: a multiparameter analysis. ***Clin. Radiology***, **52**:917-23, 1997.
- BUCHBERGER, W.; STRASSER, K.; HEIM, K.; MÜLLER, E.; SCHRÖCKSNADEL, H. – Phylloides tumor: findings on mammography, sonography, and aspiration cytology in 19 cases. ***AJR***, **157**:715-9, 1991.
- CACCIALANZA, E.; MAGNANI, P.; SEGALINI, A.; CANEPARI, M. – New uses of mammary ultrasonography. ***Aesth. Plast. Surg.***, **18**:189-93, 1994.
- CALLIADA, F.; CAMPANI, R.; BOTTINELLI, O.; BOZZINI, A.; SOMMARUGA, M.G. - Ultrasound contrast agents basic principles. ***Eur. J. Radiol.***, **27**:157-60, 1998.
- CAMPANI, R.; CALLIADA, F.; BOTTINELLI, O.; BOZZINI, A.; SOMMARUGA, M.G.; DRAGHI, F.; ANGUISSOLA, R. – Contrast enhancing agents in ultrasonography: clinical applications. . ***Eur. J. Radiol.***, **27**:161-70, 1998.
- CANDIANI, F. - The latest in ultrasound: three-dimensional imaging. Part 1. ***Eur. J. Radiol.***, **27**:179-82, 1998.
- CASTAGNONE, D.; RESCALLI, S.; RIVOLTA, R.; POMA, S. – L' eco-color-doppler nella diagnosi delle lesioni solide mammarie. ***Minerva Chir.*** **50** : 475 – 79, 1995.
- CHATEIL, J.F.; ARBOUCALOT, F.; PÉREL, Y.; BRUN, M.; BOISSERIE-LACROIX, M.; DIARD, F. – Breast metastases in adolescent girls: US findings. ***Pediatr. Radiol.***, **28**:832-5, 1998.
- CHOPRA, S.; EVANS, A.J.; PINDER, S.E.; YEOMAN, L.J.; ELLIS, I.O.; ELSTON, C.W.; WILSON, A.R.M. – Pure mucinous breast cancer – mammographic and ultrasound findings. ***Clin. Radiol.***, **51**:421-4, 1996.

- CIATTO, S.; CATARZI, S.; MORRONE, D.; DEL TURCO, M.R. – Fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions: US versus stereotaxic guidance. *Radiology*, **188**:195-8, 1993.
- CLEVERLEY, J.R.; JACKSON, A.R.; BATEMAN, A.C. – Pre-operative localization of breast microcalcification using high-frequency ultrasound. *Clin. Radiol.*, **52**:924-6, 1997.
- COHEN, M.A. & SFERLAZZA, S.J. – Role of sonography in evaluation of radiol scars of the breast. *AJR*, **174**:1075-8, 2000.
- COLE-BEUGLET, C.; SORIANO, R.Z.; KURTZ, A.B.; GOLDBERG, B.B. – Fibroadenoma of the breast: Sonomammography correlated with pathology in 122 patients. *AJR*, **140**:369-75, 1983a.
- COLE-BEUGLET, C.; SORIANO, R.Z.; KURTZ, A.B.; GOLDBERG, B.B. – Ultrasound analysis of 104 primary breast carcinomas classified according to histopathologic type. *Radiology*, **147**:191-6, 1983b.
- COLIN, C. – Hiérarchie des examens mammaires après 20 ans de pratique sénologique. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, **25**: 439-44, 1996.
- CONWAY, W.F.; HAYES, C.W.; BREWER, W.H. – Occult breast masses: use of a mammographic localizing grid for US evaluation. *Radiology*, **181**:143-6, 1991.
- COSGROVE, D.O. ; BAMBER , J.C.; DAVEY, J.B.; MCKINNA, J.A.; SINNET, H.D. – Color doppler signais from breast tumors . *Radiology*, **176** : 175 – 80, 1990.
- COSGROVE, D.O. ; KEDAR, R.P.; BAMBER , J.C.; AL-MURRANI, B.; DAVEY, J.B.; FISHER, C.; MCKINNA, J.A.; SVENSSON, W.E.; TOHNO, E.; VAGIOS, E.; ALSANJARI, N. A. – Breast diseases: color doppler US in differential diagnosis. *Radiology*, **189** : 99 – 104, 1993.
- COX, B.A.; KELLY, K.M.; KO, P.; HERTZOG, L.; STAIN, S.C. – Ultrasound characteristics of breast carcinoma. *Am.Surg*, **64** : 934 – 38, 1998.

- DAYA, D.; TRUS, T.; D'SOUZA, T.J.; MINUK, T.; YEMEN, B. – Hamartoma of the breast, an underrecognized breast lesion. A clinicopathologic and radiographic study of 25 cases. **Am. J. Clin. Pathol.**, **103**:685-9, 1995.
- DECLARACIÓN DE HELSINK – Recomendaciones para guiar los medicos en la investigación biomédica en seres humanos. **Bol. Of. Sanit. Panam.**, **108**(5-6): 626-37, 1990.
- DERCHI, L.; RIZZATTO, G.; GIUSEPPETTI, G.M.; DINI, G.; GARAVENTA, A. – Metastatic tumors in the breast: sonographic findings. **J. Ultrasound Med.**, **4**:68-74, 1985.
- DESSER, T.S.; JEDRZEJEWICZ, T.; HALLER, M.I. – Color and power doppler sonography. Techniques, clinical applications, and trade-offs for image optimization. **Ultras. Quart.**, **14**:128-49, 1998.
- DIPIRO, P.J.; MEYER, J.E.; FRENNA, T.H.; DENISON, C.M. – Seat belt injuries of the breast: findings on mammography and sonography. **AJR**, **164**:317-20, 1995.
- DIXON, J.M.; WALSH, J.; PATERSON, D.; CHETTY, U. – Colour doppler ultrasonography studies of benign and malignant breast lesions. **Br.J.Surg.**, **79** : 259 –60, 1992.
- DOCK, W.; GRABENWÖGER, F.; METZ, V.; EIBENBERGER, K.; FARRÉS, M.T. – Tumor vascularization: assessment with duplex sonography. **Radiology**, **181** : 241 – 44, 1991.
- DOWNEY, D.B.; FENSTER, A.; WILLIAMS, J.C. – Clinical utility of three-dimensional US. **Radiographics**, **20**:559-71, 2000.
- DUIJM, L.E.; GUIT, G.L.; ZAAT, J.; KOOMEN, A.R.; WILLEBRAND, D. – Sensitivity, specificity and predictive values of breast imaging in the detection of cancer. **Br. J. Cancer**, **76**:377-81, 1997.

DUIJM, L.E.; GUIT, G.L.; HENDRIKS, J.H.C.L.; ZAAT, J.O.M.; MALI, W.P.T.M.  
– Value of breast imaging in women with painful breasts: observational  
follow-up study. **Br. Med. J.**, **317**:1492-5, 1998.

DURFEE, S.M.; SELLAND, D.L.G.; SMITH, D.N.; LESTER, S.C.; KAELIN,  
C.M.; MEYER, J.E. – Sonographic evaluation of clinically palpable breast  
cancers invisible on mammography. **Breast J.**, **6**:247-51, 1999.

EGAN, R.L. - Breast sonography – Interpretation criteria. In: SECOND  
INTERNATIONAL CONGRESS ON THE ULTRASONIC EXAMINATION OF THE  
BREAST. London, 1981, p.66.

ELMORE, J.G.; BARTON, M.B.; MOCERI, V.M.; POLK, S.; ARENA, P.J.;  
FLETCHER, S.W. – Ten-year risk of false positive screening mammograms  
and clinical breast examinations. **New Engl. J. Med.**, **338**:1089-96, 1998a.

ELMORE, J.G.; MOCERI, V.M.; CARTER, D; LARSON, E.B. – Breast  
carcinoma tumor characteristics in black and white women. **Am. Cancer  
Soc.**, **83**:2509-15, 1998b.

EVANS, W.P. – Breast masses. Appropriate evaluation. **Radiol. Clin. North  
Am.**, **33**:1085-108, 1995.

FALLENTIN, E. & ROTHMAN, L. – Intracystic carcinoma of the male breast. **J.  
Clin. Ultrasound**, **22**: 118-120, 1994.

FEIG, S.A. – The role of new imaging modalities in staging and follow-up of  
breast cancer. **Sem. Oncol.**, **13**:402-14, 1986.

FEIG, S. A. – Breast masses. Mammographic and sonographic evaluation.  
**Radiol. Clin. North Am.**, **30**:67-92, 1992.

FELICE, C.; LODOLINI, G.; PORFIRI, L.M.; PORPORA, M.G.; POZZI, M.; POZZI,  
V. – Mammografia, termografia ed ecografia nel follow-up della mammella  
sottoposta a trattamento conservativo (QU. A.RT.). **Min.Gin.****39**:839-43, 1987.

- FISHELL, L.M.E.; WHIGHT, B; HANNA, W.; ALLAN, S.; BOYD, N.F. – Case control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. *J. Nat. Cancer Inst.*, **84**:781-5, 1992.
- FLEISCHER, A.C.; THIEME, G.A.; WINFIELD, A.C.; REYNOLDS, V.H.; KAUFMAN, A.J.; BAXTER, J.W.; JAMES, A.E. – Breast sonotomography and high-frequency, hand-held, real-time sonography: a clinical comparison. *J. Ultrasound Med.*, **4**:77-81, 1985.
- FOLKMAN, J.; MERLER, E.; ABERNATHY, C.; WILLIAMS, G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J. Exp. Med.*, **113**:275-80, 1971.
- FOLKMAN, J. - What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent ? *J. Nat. Cancer Inst.*, **82**:4-6, 1990.
- FORNAGE, B.; TOUBAS, O.; MOREL, M. – Clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer size. *Cancer*, **60**:765-71, 1987.
- FORNAGE, B.D. – Sonographic diagnosis of a retained surgical sponge in the breast. *J. Clin. Ultrasound*, **15**:285-8, 1987.
- FORNAGE, B.D.; LORIGAN, J.G.; ANDRY, E. – Fibroadenoma of the breast sonographic appearance. *Radiology*, **172**:671-5, 1989.
- FORNAGE, B.; SNEIGE, N.; FAROUX, M.J.; ANDRY, E. – Sonographic appearance and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of breast carcinomas smaller than 1cm<sup>3</sup>. *J. Ultrasound Med.*, **9**:559-68, 1990.
- FORNAGE, B. – Ultrasound of the breast. *Ultrasound Quarterly*, **11**:1-35, 1993.
- FORNAGE, B.; SNEIGE, N.; SINGLETARY, S.E. – Masses in breasts with implants: diagnosis with US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology*, **191**:339-42, 1994.

FORNAGE, B.; ROSS, M.I.; SINGLETARY, S.E.; PAULUS, D.D. – Localization of impalpable breast masses: value of sonography in the operating room and scanning of excised specimens **AJR**, **163**:569-73, 1994.

FOROUHI, P.; WALSH, J.S.; ANDERSON, T.J.; CHETTY, U. – Ultrasonography as a method of measuring breast tumour size and monitoring response to primary systemic treatment. **Br. J. Surg.**, **81**:223-5, 1994.

FRAZIER, T.G.; MURPHY, J.T.; FURLONG, A. – The selected use of ultrasound mammography to improve diagnostic accuracy in carcinoma of the breast. **J. Surg. Oncol.**, **29**:231-2, 1985.

FREITAS JÚNIOR, R.; MARUSSI, E.F.; NICOLAU, M.A.; SCHNEIDER, S.V.; COSTA, M.V.; PINOTTI, J.A. – Mensuração dos tumores benignos da mama. **Rev. Brasil. Ginecol. Obstet.**, **16**: 113-6, 1994.

FRENN, T.H.; MEYER, J.E.; SONNENFELD, M.R. – US breast biopsy specimens. **Radiology**, **190**:573-4, 1994.

GAWNE-CAIN, M.L.; SMITH, E.; DARBY, M.; GIVEN-WILSON, R. – The use of ultrasound for monitoring breast tumour response to pro-adjuvant therapy. **Clin. Radiol.**, **50**:681-6, 1995.

GEORGIAN-SMITH, D.; TAYLOR, K.J.W.; MADJAR, H.; GOLDBERG B.; MERRITT, C.R.B.; BOKOBSA, J.; RUBIN, E.; MENDELSON, E.B.; FORNAGE, B.D.; ROUSE, G.; WADDEN, N.A.T.; DEWBURY, K.C.; COSGROVE, D.O.; SCHMIDT, R. – Sonography of palpable breast cancer. **J. Clin. Ultrasound.**, **28**:211-6, 2000.

GARRA, B.S.; CESPEDES, E.I.; OPHIR, J.; SPRATT, S.R.; ZUURBIER, R.A.; MAGNANT, C.M.; PENNANEN, M.F. – Elastography of breast lesions: initial clinical results. **Radiology**, **202**:79-86, 1997.

- GOSLING, R.G. & KING, D.H. – Ultrasound angiology. In: MARCUS, A.W. & ADAMSON, J. (eds.) – **Arteries and veins**. Edinburgh, UK, Churchill-Livingstone, 1975. p.61-71.
- GUYER, P.B.; DEWBURY, K.C.; WARWICK, D.; SMALLWOOD, J.; TAYLOR, I. – Direct contact B-scan ultrasound in the diagnosis of solid breast masses. **Clin. Radiology**, **37**:451-8, 1986.
- GUYER, P.B.; DEWBURY, K.C.; RUBIN, C.; ROYLE, B.G.T.; THEAKER, J. – Ultrasonic attenuation in fibroadenoma of the breast. **Clin. Radiol.**, **45**:175-8, 1992.
- HAAGENSEN, C.D. – **Diseases of the breast**. 2<sup>a</sup> ed., Toronto, W.B. Saunders Company, 1971. 829p.
- HACKELÖER, B.J. – Breast ultrasound – the ‘gold standard’ and other problems. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, **11**:385-7, 1998.
- HALL, F.M. – Sonography of the breast: controversies and opinions. **AJR**, **169**:1635-6, 1997.
- HARPER, P.; KELLY-FRY, E.; NOE, J.S. – Ultrasound breast imaging, the method of choice for examining the young patient. **Ultrasound Med. Biol.**, **7**:231-7, 1981.
- HARRIS, V.J. & JACKSON, V.P. – Indications for breast imaging in women under age 35 years. **Radiology**, **172**:445-8, 1989.
- HARVEY, J.A.; MORAN, R.E.; MAURER, E.J.; DeANGELIS, G.A. – Sonographic features of mammary oil cysts. **J. Ultrasound Med.**, **16**: 719-24, 1997.
- HARVEY, J.A. – Use and cost of breast imaging for postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. **AJR**, **172**:1615-9, 1999.
- HAYASHI, N.; TAMAKI, N.; YONEKURA, Y.; SENDA, M.; YAMAMOTO, K.; TORIZUKA, K. – Real-time sonography of palpable breast masses. **Br. J. Radiol.**, **58**:611-5, 1985.

- HAYASHI, N.; MIYAMOTO, Y.; NAKATA, N.; IRIE, T.; IKEGAMI, M.; ASAO, K.; TADA, S. – Breast masses: Color doppler, power doppler, and spectral analysis findings. **Jr. Clin. Ultrasound, 26** : 231 –38, 1998.
- HEYWANG, S.H.; DUNNER, P.S.; LIPSIT, E.R.; GLASSMAN, L.M. – Advantages and pitfalls of ultrasound in the diagnosis of breast cancer. **J. Clin Ultrasound, 13**:25-32, 1985.
- HEYWANG, S.H.; FENZL, G.; HAHN, D.; KRISCHKE, I.; EDMAIER, M.; EIERMANN, W.; BASSERMANN, R. – MR imaging of the breast: comparison with mammography and ultrasound. **J. Comput. Assist. Tomogr., 10**:615-20, 1986.
- HIEKEN, T.J. & VELASCOS, J.M. – A prospective analysis of office-based breast ultrasound. **Arch. Surg., 133**:504-8, 1998.
- HILTON, S.W.; LEOPOLD, G.R.; OLSON, L.K.; WILSON, S.A. – Real-time breast sonography: application in 300 consecutive patients. **AJR, 147**:479-86, 1986.
- HOLCOMBE, C.; PUGH, N.; LYONS, K.; DOUGLAS - JONES, A.; MANSEL, R.E.; HORGAN, K – Blood flow in breast cancer and fibroadenoma estimated by colour doppler ultrasonography. **Br. J. Surgery, 82** : 787 –88, 1995.
- HOMER, M.J. – Breast imaging: pitfalls, controversies, and some practical thoughts. **Radiol. Clin. North Am., 23**:459-71, 1985.
- JACKSON, V.P.; KELLY-FRY, E.; ROTHSCHILD, P.A.; HOLDEN, R.W.; CLARK, S.A. – Automated breast sonography using a 7.5 MHz PVDF transducer: preliminary clinical evaluation. **Radiology, 159**:679-84, 1986.
- JACKSON, V.P. – Duplex sonography of the breast. **Ultrasound Med. Biol., 14(suppl. 1)**:131-7, 1988.
- JACKSON, V.P. – Sonography of malignant breast disease. **Sem. Ultras., 10**:119-31, 1989.

- JACKSON, V.P. – The role of US in breast imaging. – **Radiology**, **177**:305-11, 1990.
- JACKSON, V.P.; HENDRICK, R.E.; FEIG, S.A.; KOPANS, D.B. – Imaging of the radiographically dense breast. **Radiology**, **188**:297-301, 1993.
- JACKSON, V.P. – The current role of ultrasonography in breast imaging. **Radiol. Clin. North Am.**, **33**:1161-70, 1995a.
- JACKSON, V.P. – Management of solid breast nodules: what is the role of sonography? **Radiology**, **196**:14-5, 1995b.
- JACKSON, V.P.; REYNOLDS, H.E; HAWES, D.R. – Sonography of the breast. **Sem. Ultrasound**, **17**: 460-75, 1996.
- JEFFERSON, T.C. – Ultrasound may markedly improve cancer detection in dense breasts. **JAMA**, **281**:311-2, 1999.
- JELLINS, J.; KOSSOFF, G.; REEVE, T.S. – Detection and classification of liquid-filled masses in the breast by gray scale echography. **Radiology**, **125**:205-12, 1977.
- JELLINS, J. KOSSOFF, G.; BARRACLOUGH, B.H. – Comparative study of breast imaging by echography and xerography. In: KURJAK, A. (ed.): **Recent advances in ultrasound diagnosis**. Excerpta Medica, Amsterdam, Princeton, 1978. p.299-304.
- JOKICH, P.M.; MONTICCIOLO, D.L.; ADLER, Y.T. – Breast ultrasonography. **Radiol. Clin. North Am.**, **30**:993-1009, 1992.
- KEDAR, R.P.; COSGROVE, D. O.; SMITH, I.E.; MANSI, J.L.; BAMBER, J.C. – Breast carcinoma : measurement of tumor response to primary medical therapy with color doppler flow imaging. **Radiology**, **190** : 825 –30, 1994.
- KEDAR, R.P.; COSGROVE, D. O.; McCREADY, V.R.; BAMBER, J.C.; CARTER, E.R. – Microbubble contrast agent for color doppler US: effect on breast masses. **Radiology**, **198** : 679 – 86, 1996.

- KIMME-SMITH, C.; BASSETT, L.W.; GOLD, R.H. – High frequency breast ultrasound. Hand-held versus automated units; examination for palpable mass versus screening. **J. Ultrasound Med.**, 7:77-81, 1988.
- KOBAYASHI, T. & TAKATANI, O. - Differential diagnosis of breast tumors. The sensitivity method of ultrasonotomography and clinical evaluation of it diagnostic accuracy. **Cancer**, 33:940-51, 1974.
- KOBAYASHI, T. – Current status of echography. In: KURJAK, A. (ed.)- **Progress in medical ultrasound**. Excerpta Medica, Oxford-Princeton, 1980. p.173-8.
- KOBAYASHI, T. & HAYASHI, M. – Clinical usefulness in contact scanning for the diagnosis of breast cancer. In: YASAKA, T. (ed.) – Progress in health monitoring (AMHTS). Excerpta Medica, Oxford-Princeton, 1980. p.404-8.
- KOBAYASHI, T.; MARUYAMA, K.; HAYASHI, M. – Sonographic examination for neoplastic metastases in various organs. **J. Clin. Oncol.**, 11(supl.):173-98, 1981.
- KOBAYASHI, T.; HAYASHI, M.; ARAI, M. – Current status of ultrasonic tissue characterization in breast cancer. **J. Uoeh**, 6:397-410, 1984.
- KOLB, T.M.; LICHY, J.; NEWHOUSE, J.H. – Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US – diagnostic yield and tumor characteristics. **Radiology**, 207:191-9, 1998.
- KOPANS, D.B.; MEYER, J.E.; LINDFORS, K.K. – Whole-breast US imaging: four-year follow-up. **Radiology**, 157:505-7, 1985.
- KOPANS, D.B. – Nonmammographic breast imaging techniques: current status and future developments. **Radiol. Clin. North Am.**, 25:961-71, 1987.
- KOPANS, D.B. – Breast imaging and the standard of care for the symptomatic patient. **Radiology**, 187:608-11, 1993.

- KOPANS, D.B. – Recent issues in breast cancer detection and the premarket approval by the food and drug administration of a US system for breast lesion evaluation: What happened to science? *Radiology*, **202**:315-8, 1997.
- KOPANS, D.B. – More on sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *AJR*, **171**:1159-160, 1998.
- KOPANS, D.B. - Breast-cancer screening with ultrasonography. *Lancet*, **354**:2096-7, 1999.
- KOSSOF, G. – Automated ultrasonic scanning techniques. In: KURJAK, A. (ed.) - **Recent advances in ultrasound diagnosis**. Excerpta Medica, Amsterdam, Princeton, 1978. p.22-35.
- KOSSOFF, G. – Causes of shadowing in breast sonography. *Ultrasound Med. Biol.*, **14(suppl.)**:211-5, 1988.
- KOSSOFF, G. - Basic physics and imaging characteristics of ultrasound. *World J. Surg.*, **24**:134-42, 2000.
- KOYAMA, S.; OBATA, Y.; SHIMAMOTO, K.; ISHIGAKI, T.; ISHII, N.; ISOMOTO, Y.; YOSHINE, K. – Breast ultrasonography: computer-aided diagnosis using fuzzy inference. *J. Ultrasound Med.*, **16**: 665-72, 1997.
- KRASNER, B.H.; GARRA, B.S.; MUN, S.K. – US tissue characterization workstation applications and design. *Radiographics*, **14**: 1415-22, 1994.
- KREMKAU, F.W. – **Diagnóstico por ultra-som. Princípios e instrumentos**. 4ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1996. 432p.
- KURJAK, A.; SHALAN, H.; MATIJEVIC, R.; PREDANIC, M.; KUPESIC-UREK, S. – Stage I ovarian cancer by transvaginal color Doppler sonography: report of 18 cases. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, **3**:195-8, 1993.
- LAGALLA, R.; CARUSO, G.; FINAZZO, M. – Monitoring treatment response with color and power doppler. *EJR*, **28** : 149-156, 1998.

- LAMB, P.M.; PERRY, N.M.; VINNICOMBE, S.J.; WELLS, C.A. – Correlation between ultrasound characteristics, mammographic findings and histological grade in patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Clin. Radiol.*, **55**:40-4, 2000.
- LANDINI, L.; SARNELLI, R. SQUARTINI, F. Frequency-dependent attenuation in breast tissue characterization. *Ultrasound Med. Biol.*, **11**: 599-603, 1985.
- LEE, S.K.; LEE, T.; LEE, K.R.; SU, Y.G.; LIU, T.J. – Evaluation of breast cancer tumors with color doppler imaging: a comparison with image - directed doppler ultrasound. *J Clin Ultrasound*, **23**:367-73, 1995.
- LEIBMAN, A.J. & KRUSE, B. – Breast cancer: mammographic and sonographic findings after augmentation mammoplasty. *Radiology*, **174**:195-8, 1990.
- LEQUIN, M.H.; VAN SPENGLER, J.; VAN PEL, R.; VAN EIJCK, C.; VAN OVERHAGEN, H. – Mammographic and sonographic spectrum of non-puerperal mastitis. *Europ. J. Radiol.*, **21**:138-41, 1991.
- LEUCHT, W.J.; RABE, D.R.; HUMBERT, K.D. – Diagnostic value of different interpretative criteria in real-time sonography of the breast. *Ultras. Med. Biol.*, **14(Suppl. 1)**:59-73, 1988.
- LIBERMAN, L.; GIESS, C.S.; DERSHAW, D.D.; DEUTCH, B.M.; PETREK, J.A. – Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology*, **191**:245-8, 1994.
- LISTON, J.C. – Case report: an unusual interval breast cancer masquerading as a simple cyst. *Clin. Radiol.*, **52**:876-8, 1997.
- LOGAN, W.W. & HOFFMAN, N.Y. – Diabetic fibrous breast disease. *Radiology*, **172**:667-70, 1989.
- MADJAR, H. ; PROMPELLER, J.; SAUERBREI, W.; MUNDINGER, A.; PFEIDERER, A. – Differential diagnosis of breast lesions by color Doppler. – *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, **6**:199-204, 1995.

- MADJAR, H. ; SAUERBREI, W.; PROMPELLER, J.; WOLFARTH, R.; GUFLER, H. – Color doppler and duplex flow analysis for classification of breast cancer. **Gynec. Oncology**, **64**:392-403, 1997.
- MAESTRO, C.; CAZENAVE, F.; MARCY, P.Y.; BRUNETON, J.N.; CHAUVEL, C.; BLEUSE, A. – Systematic ultrasonography in asymptomatic dense breasts. **Europ. J. Radiol.**, **26**:254-6, 1998.
- MANDREKAS, A.D.; ASSIMAKOPOULOS, G.I.; MASTORAKOS, D.P.; PANTZALIS, K. – Fat necrosis following breast reduction. **Br. J. Plast. Surg.**, **47**:560-2, 1994.
- MARESCA, G.SUMMARIA, V.; COLAGRANDE, C.; MANFREDI, R.; CALLIADA, F. – New prospects for ultrasound contrast agents. – **Eur. J. Radiol.**, **27**:71-8, 1998.
- MARTIN, J.E. – Breast imaging techniques. Mammography, ultrasonography, computed tomography, thermography and transillumination. **Radiol. Clin. North Am.**, **21**:149-53, 1983.
- MARUSSI, E.F.; SARIAN, M.Z.; PINOTTI, J.A. – Ecografia mamária. In:PINOTTI, J.A. **Diagnóstico em mastologia**. Ed. Manole, São Paulo, 1980. p.17-21.
- MARUSSI, E.F. – Ultra-sonografia em mastologia. In:SOUZA, G.A. – Atualização em mastologia. Lemar, São Paulo, 1999. p.67-71.
- McCULLOCH, G.L.; EVANS, A.J.; YEOMAN, L.; WILSON, A.R.M.; PINDER, S.E. – Radiological features of papillary carcinoma of the breast. **Clin. Radiol.**, **52**:865-8, 1997.
- McNICHOLAS, M.M.J.; MERCER, P.M.; MILLER, J.C.; McDERMOTT, E.W.M.; O' HIGGINS, N.J.; MacERLEAN, D.P. – Color doppler sonography in the evolution of palpable breast masses. **AJR**, **161**:765-71, 1993.
- McSWEENEY, M.B. & MURPHY, C.H. – Whole-breast sonography. **Radiol. Clin. North Am.**, **23**:157-67, 1985.

- MEDEN, H.; NEUES, K.P.; ROBEN-KAMPKEN, S.; KUHN, W. – A clinical, mammographic, sonographic and histologic evaluation of breast cancer. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **48**:193-99, 1995.
- MEMIS, A.; OZDEMIR, N.; PARILDAR, M.; USTUN, E.M.; ERHAN, Y. – Mucinous (colloid) breast cancer: mammographic and US features with histologic correlation. *Europ. J. Radiol.*, **35**:39-43, 2000.
- MENDELSON, E.B.; DOSHI, N.; GRABB, B.C.; GOLDFARB, W.I. – Pseudolymphoma of the breast: imaging findings. *AJR*, **162**:617-9, 1994.
- MENDELSON, E.B. & TOBIN, C.E. – Critical pathways in using breast US. *Radiographics*, **15**:935-45, 1995.
- METHTA, T.S. & RAZA, S. – Power doppler sonography of breast cancer : does vascularity correlate with node status or lymphatic vascular invasion? *AJR*, **173**:303-7, 1999.
- MEYER, J.E.; AMIN, E.; LIDFORS, K.K.; LIPMAN, J.C.; GENEST, D. – Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology*, **170**:79-82, 1989.
- MOON, W.K.; IM, J.G.; KOH, Y.H.; NOH, D.Y.; PARK, I.A. – US of mammographically detected clustered microcalcifications. *Radiology*, **217**:849-54, 2000.
- MORROW, M.; WONG, S.; VENTA, L. – The evaluation of breast masses in women younger than forty years of age. *Surgery*, **124**:634-41, 1998.
- MÜLLER-SCHIMPFLE, M.; STOLL, P.; STERN, W.; KURZ, S.; DAMMANN, F.; CLAUSSEN, C.D. – Do mammography, sonography and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *AJR*, **168**:1323-9, 1997.

- NAVAS, M.D.M.; POVEDANO, J.L.R.; MENDIVIL, E.A.; HERNANDEZ, A.M.; GONZALES, A.R.; ANDRES, AV.; MARCOS, M.I. – Intracystic papilloma in male breast: ultrasonography and pneumocystography diagnosis. **J. Clin. Ultras.**, 2138-40, 1993.
- O'HARA, R.J.; DEXTER, S.P.L.; FOX, J.N. – Conservative management of infective mastitis and breast abscesses after ultrasonographic assessment. **Br.J. Surg.**, 83:1413-4, 1996.
- OMORI, L.M.; HISA, N.; OHKUMA, K.; FUJIKURA, Y.; HIRAMATSU, K.; ENOMOTO, K.; IKEDA, T.; MUKAI, M. – Breast masses with mixed cystic-solid sonographic appearance. **J. Clin. Ultras.**, 21:489-95, 1993.
- OREL, S.G. & TROUPIN, R.H. – Nonmammographic imaging of the breast: current issues and future prospects. **Semin. Roentgenol.**, 28:231-41, 1993.
- ÖZDEMİR, A.; ÖZNUR, I.I.; VURAL, G.; ATASEVER, T.; KARABACAK, N.I.; GÖKÇORA, N.; ISIK, S.; ÜNLÜ, M. – TL-201 scintigraphy, mammography and ultrasonography in the evaluation of palpable and nonpalpable breast lesions: correlative study. **Europ. J. Radiol.**, 24:145-54, 1997.
- ÖZDEMİR, A.; KONUS, Ö.; NAS, T.; ERBAS, G.; COSAR, S.; ISIK, S. – Mammographic and ultrasonographic study of changes in the breast related to HRT. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, 67:23-32, 1999.
- PAIN, J.A.; EBBS, S.R.; HERN, R.P.; LOWE, S.; BRADBEER, J.W. – Assessment of breast cancer size: a comparison of methods. **Europ. J. Surg. Oncol.**, 18:44-8, 1992.
- PARAMAGUL, C.P.; HELVIE, M.A.; ADLER, D.D. – Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. **Radiology**, 195:231-4, 1995.
- PEDERSEN, J.F. – A simple method for relative assessment of the sound propagation velocity in breast tumours: technique and diagnostic efficacy. **AJR**, 168:1591-4, 1997.

- PETERS-ENGL, C.; MEDL, M.; LEODOLTER, S. – The use of colour-coded and spectral Doppler ultrasound in the differentiation of benign and malignant breast lesions. **Br. J. Cancer**, **71**:137-9, 1995.
- PETERS-ENGL, C.; MEDL, M.; WABBER, C.; BILGI, S.; SEVELDA, P.; OBERMAIR, A. – Color –coded and spectral Doppler flow in breast carcinomas – Relationship with the tumor microvasculature. **Breast Cancer Res.**, **47**:83-9, 1998.
- PINOTTI, J.A.; PAVANI, M. A.; COLLIER, A.B.; BONILLA-MUSOLES, F. – Ecografia bidimensional. **Ver. Esp. Obstet. Gynecol.**, Tomo XXXV, abril de 1976.
- PINOTTI, J.A. & MARUSSI, E.F. – Diagnóstico ecográficos dos cistos mamários. Estudo de 145 casos comprovados por punção. **Ginecol. Obstet. Bras.**, **3**:395-402. 1980.
- PINOTTI, J.A. & MARUSSI, E.F. – Ecografia en el diagnóstico de las metastasis. In: URIBURU, J.V. – **La mama. Estructura, patologia, diagnóstico y tratamiento. Patologia maligna.** 2<sup>a</sup> ed., Lopez Editores, Buenos Aires, 1983. p.1097-13.
- PLUYGERS, E.; ROMBAUT, M.; DORMAL, C. – Correlation of ultrasonic breast cancer diagnosis with other imaging modalities: an experience of 500 cases. In: SECOND INTERNATIONAL CONGRESS ON THE ULTRASONIC EXAMINATION OF THE BREAST. London, 1981, p.71.
- POURCELOT, L. Aplications cliniques de l'examen Doppler transcutané>  
In: PERONNEAU, P. (ed.) – Velocimetrie ultrasonore Doppler. Paris: ISERM, 1974.p.213-40.
- RAHBAR, G.; SIE, A.C.; HANSEN, G.C.; PRINCE, J.S.; MELANY, M.L.; REYNOLDS, H.E.; JACKSON, V.P.; SAYRE, J.W.; BASSETT, L.W. – Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. **Radiology**, **213**:889-94, 1999.

- RAZA, S. & BAUM, J.K. – Solid breast lesions: evaluation with power doppler US. *Radiology*, **203** : 164 –68, 1997.
- REIMMAN, D.M.; ANDRADE, G.; ARENZON, J.; MOTTA, P.M.; TRINDADE, R.N.; FRONZA, R.R.; MENKE, C.H. – Diagnóstico do câncer de mama: uma revisão. *J. Bras. Ginecol.*, **107**:45-8, 1997.
- RICHARDSON, J.D.; CIGTAY, O.S.; GRANT, E.G.; WANG, P.C. – Imaging of the breast. *Med. Clin. North Am.*, **68**:1481-514, 1984.
- RITCHTER, K. & HEYWANG-KÖBRUNNER, S.H. – Sonographic differentiation of benign from malignant breast lesions: value of indirect measurement of ultrasound velocity. *AJR*, **165**: 825–31, 1995.
- RICHTER, K.; WILLRODT, R.G. HEYWANG-KÖBRUNNER, S.H. – Differentiation of breast lesions by measurements under craniocaudal and lateromedial compression using a new sonographic method. *Invest. Radiol.*, **31**: 401-14, 1996.
- RICHTER, K.- Detection of diffuse breast cancers with a new sonographic method. *J. Clin. Ultrasound.*, **24**:157-68, 1996.
- RICHTER, K.; HEYWANG-KÖBRUNNER, S.; WINZER, K.J.; SCHMIT, K.J.; PRIHODA, H.; FROHBERG, H.; GUSKI, H.; HAMM, B. – Detection of malignant and benign breast lesions with an automated US system: results in 120 cases. *Radiology*, **205**:823-30, 1997.
- RISSANEN, T.; MAKARAINEN, H.; APAJA-SARKKINEN, M.; LINDHOLM, E.L. – Mammography and ultrasound in the diagnosis of contralateral breast cancer. *Acta Radiol.*, **36**:358-66, 1995.
- RISSANEN, T.; TIKKAKOSKI, T.; AUTIO, A.L.; APAJA-SARKKINEN, M. – Ultrasonography of invasive lobular breast carcinoma. *Acta Radiol.*, **39**:285-91, 1998.

- RIZZATTO, G.; CHERSEVANI, R.; ABBONA, M.; LOMBARDO, V.L.;  
MACORIG, D. – High-resolution sonography of breast carcinoma. **Europ. J. Radiol.**, **24**:11-9, 1997.
- ROCHA, D.C. & BAUAB, S.P. – **Atlas de imagem da mama. Correlação mamografia.** Sarvier , São Paulo, 1995. 373p.
- ROCHE, N. A.; GIVEN-WILSON, R. M.; THOMAS, V. A. ; SACKS, N. P. M.  
Assessment of a scoring system for breast imaging. **Brist. J. Surg.**,  
**85**:669-672, 1998.
- ROSEN, P.P. – **Rosen's breast pathology.** New York, Lippincott-Raven, 1996.  
907p.
- ROSNER, D.; WEISS, L.; NORMAN, M. – Ultrasonography in the diagnosis of  
breast disease. **J. Surg. Oncol.**, **14**:83-96, 1980.
- ROSNER, D. & BLAIRD, D. – What ultrasonography can tell in breast masses  
that mammography and physical examination cannot. **J. Surg. Oncol.**,  
**28**:308-13, 1985.
- ROTHSCHILD, P.; KIMME-SMITH, C.; BASSETT, L.W.; GOLD, R.H. –  
Ultrasound breast examination of asymptomatic patients with normal but  
radiodense mammograms. **Ultrasound Med. Biol.**, **14**:113-9, 1988.
- RUBIN, E.; MILLER, V.E.; BERLAND, L.L.; HAN, S.Y.; KOEHLER, R.E.; STANLEY,  
R.J. – Hand-held real-time breast sonography. **AJR**, **144**:623-7, 1985.
- RUBIN, E. – Critical pathways in the analysis of breast masses.  
**Radiographics**, **15**:925-7, 1995.
- SAMUELS, T.H.; LIU, F.F.; YAFFE, M.; HAIDER, M. – Breast imaging/ imagerie  
du sein. Gestational breast cancer. **Can. Assoc. Radiol.**, **49**:172-80,  
1998.

- SANTOS, C.C. – **Efeitos da terapia de reposição hormonal na densidade mamográfica de mulheres menopausadas**. Campinas, 1997. [Tese – Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP].
- SCHOR, A. M. & SCHOR, S. Tumour angiogenesis. **Pathology**, **4**: 385-413, 1983.
- SCHULTZ, D.G.; WAGNER, R.F.; CAMPBELL, G. – Science is alive and well at the food and drug administration. **Radiology**, **202**:317-8, 1997.
- SCHWARTZ, G.F.; GOLDBERG, B.B.; RIFKIN, M.D.; D'ORAZIO, S.E. – Ultrasonographic localization of non-palpable breast masses. **Ultrasound Med. Biol.**, **14**(Suppl.-1):23-5, 1988.
- SHOENBERGER, S.J.; SUTEHRLAND, C.M.; ROBINSON, A.E. – Breast neoplasms: duplex sonographic imaging as an adjuvant in diagnosis. **Radiology**, **168**:665-8, 1988.
- SICKLES, E.A.; FILLY, R.A.; CALLEN, P.W. – Breast cancer detection with sonography and mammography: comparison using state-of-the-art equipment. **AJR**, **140**:43-5, 1983.
- SKAANE, P. & ENGEDAL, K. – Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. **AJR**, **170**:109-14, 1998.
- SKAANE, P.; OLSEN, J.B.; SAGER, E.M.; ABDELNOOR, M.; BERGER, A.; KULLMANN, G.; WOLFF, P.A. – Variability in the interpretation of ultrasonography in patients with palpable noncalcified breast tumors. **Acta Radiol.** **40**:169-75, 1999.
- SOO, M.S.; WILLIFORD, M.E.; WALSH, R.; BENTLEY, R.C. KORNGUTH, P.J. – Papillary carcinoma of the breast: imaging findings. **AJR**, **164**:321-6, 1995.
- SOO, M.S.; KORNGUTH, P.J.; HERTZBERG, B.S. – Fat necrosis in the breast sonographic features. **Radiology**, **206**:261-9, 1998.

- STAREN, E. D. Physics and principles of breast ultrasound. **Am. Surg.**, **62**:103-7, 1996.
- STAREN, E.D. & FINE, R. – Breast ultrasound for surgeons. **Am. Surg.**, **62**:108-12, 1996.
- STAVROS, A.T.; THICKMAN, D.; RAPP, C.L.; DENNIS, M.A.; PARKER, S.H.; SISNEY, G.A. – Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. **Radiology**, **196**:123-34, 1995.
- STUART, B.; DRUMM, J.; FITZGERALD, D.E.; DUIGNAN, N.M. – Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **87**:780-5, 1980.
- SUMKIN, J.H.; PERRONE, A.M.; HARRIS, K.M.; NATH, M.E.; AMORTEGUI, A.J.; WEINSTEIN, B.J. – Lactating adenoma: US features and literature review. **Radiology**, **206**:271-4, 1998.
- SVENSON, W.E.; TOHNO, E.; CISGROVE, D.O.; POWLES, T.J.; MURRANI, B.A.; JONES, A.L.- Effects of fine-needle of the breast. **Radiology**, **185**:709-11, 1992.
- TAJIMA, T.; KUBOTA, M.; MITOMI, T.; NANRI, K.; SAKURAI, I.; KOBAYASHI, H. – Longitudinal/transverse ratio of tumor echogram as a diagnostic criterion of breast carcinoma. In: SECOND INTERNATIONAL CONGRESS ON THE ULTRASONIC EXAMINATION OF THE BREAST. London, 1981, p.26.
- URBANETZ, A.A.; OLIVEIRA, L.J.; HATSCHBACH, S.B.B. – Análise crítica dos métodos diagnósticos do câncer inicial da mama. **J. bras. Ginecol.**, **102**:3-9, 1992.
- VAN DAM, P.A.; VAN GOETHEM, M.L.A; KERSSCHOT, E.; VERVLIET, J.; VAN DER VEYVER, I.B.M.; SCGEOOER, A.; BUYTAERT, P. – Palpable solid breast masses: retrospective single-and multimodality evaluation of 201 lesions. **Radiology**, **166**:435-9, 1988.
- VENTA, L.A.; DUDIACK, C.M.; SALOMON, C.G.; FLISAK, M.E. – Sonographic evaluation of the breast. **Radiographics**, **14**: 29-50, 1994.

- VILARO, M.M.; KURTZ, A.B.; NEEDLEMAN, L.; FLEISCHER, A.C.; MITCHELL, D.G.; ROSENBERG, A.; MILLER, C.; RIFKIN, M.D.; PENNELL, R.; BALTAROWICH, O.; GOLDBERG, B.B. – Hand-held and automated sonomammography. Clinical role relative to x-ray mammography. *J. Ultrasound Med.*, **8**:95-100, 1989.
- VORHERR, H. – Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **154**:161-79, 1986.
- WALSH, P.; BADDELEY, H.; TIMMS, H.; FURNIVAL, C.M. – An assessment of ultrasound mammography as an additional investigation for the diagnosis of breast disease. *Br. J. Radiology*, **58**:115-9, 1985.
- WALSH, J.S. – Color doppler signals in breast cancer. *Radiology*, **192**:580-5, 1994.
- WARWICK, D.J.; SMALLWOOD, J. A.; GUYER, P.B.; DEWBURY, K.C.; TAYLOR, I. – Ultrasound mammography in the management of breast cancer. *Br. J. Surg.*, **75**:243-5, 1988.
- WEBER, W.N.; SLICKLES, E.A.; CALLEN, P.W.; FILLY, R.A. – Nonpalpable breast lesion localization: limited efficacy of sonography. *Radiology*, **155**:783-4, 1985.
- WEIND, K.L.; MAIER, C.F.; RUTT, B.K.; MOUSSA, M. – Invasive carcinomas and fibroadenomas of the breast: comparison of microvessel distributions – implications for imaging modalities. *Radiology*, **208**:477-83, 1998.
- WEISMANN, C.F. – Breast ultrasound: new frontiers in imaging? *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, **15**:279-81, 2000.
- WELLS, P.N.T.; HALLIWELL, M.; SKDMORE, R.; WEBB, A.J.; WOODCOCK, J.P.- Tumour detection by ultrasonic doppler flow signals. *Ultrasonics*, **15**:231-2, 1977.
- WILD, J.J. & NEAL, D. – Use of high-frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in living tissues. *Lancet.*, **24**:655-7, 1951.

- WILD, J.J. & REID, J.M. – Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues. **Science**, **115**:226-30, 1952.
- WILKENS, T.H.; BURKE, B.J.; CANCELADA, D.A.; JATOI, I. – Evaluation of palpable breast masses with color doppler sonography and gray scale imaging. **J. Ultrasound Med.**, **17**:109-15, 1998.
- WOOD, J. – A short history of the developments of ultrasound in obstetrics and Gynecology. [cited 27 Dez., 2000] <http://www.ob-ultrasound.net/history.html>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International histological classification of tumours. Histologic types of breast tumours**. Geneva, World Health Organization, 1981.
- YANG, W.T.; SUEN, M.; METREWELI, C. – Sonographic features of benign papillary neoplasms of the breast: review of 22 patients. **J. Ultrasound Med.**, **16**:161-8, 1997.
- YANG, W.T.; LAM, W.W.; CHEUNG, H.; SUEN, M.; KING, W.K.K.; METREWELI, C. – Sonographic, magnetic resonance imaging and mammographic assessment of preoperative size of breast cancer. **J. Ultrasound Med.**, **16**: 791-7, 1997a.
- YANG, W.T.; SUEN, M.; AHUJA, A.; METREWELI, C. – In vivo demonstration of microcalcification in breast cancer using high resolution ultrasound. **Br. J. Radiol.**, **70**: 685-90, 1997b.
- YANG, W.T. & METREWELI, C. – Sonography of nonmammary malignancies of the breast. **AJR**, **172**:343-8, 1999.
- YOUSSEFZADEH, S.; EIBENBERGER, K; HELBICH, T; JAKESZ, R.; WOLF, G. – Use of resistance index for the diagnosis of breast tumours. **Clin. Radiology**, **51** : 418 – 20, 1996.

## 8. Bibliografia de Normatizações

---

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.  
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4<sup>a</sup> ed.,  
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.  
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade  
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/ PRPG/06/95 -  
Normas ABNT. 1995. 8p.







## Anexo 2

### ANÁLISE DA MORFOLOGIA ULTRA-SONOGRÁFICA ALIADA À DOPPLERVELOCIMETRIA NA PREVISÃO DO DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DOS NÓDULOS SÓLIDOS DA MAMA

Paciente: \_\_\_\_\_

HC:        -

No. do AP:   -

### *A n a t o m o p a t o l ó g i c o*

#### MACROSCOPIA

##### 01. Tamanho do tumor

A  x B  x C  mm

##### 02. Contornos

1  regular, circunscrito  
2  irregular, infiltrativo  
3  limites imprecisos  
4  tumor ausente

##### 03. Textura (consistência)

1  endurecida  
2  amolecida  
3  elástica  
4  outras

##### 04. Necrose

1  ausente  
3  intensa  
2  leve

#### MICROSCOPIA

##### 05. Tipo histológico

01  fibroadenoma  
02  tumor filóide,  
03  tumor filóide,  
histologicamente maligno  
04  tumor filóide "borderline"  
05  ca ductal invasivo  
06  ca tubular  
07  ca colóide  
08  ca papilífero  
09  ca medular  
10  ca lob. Invasivo  
11  ca ductal in situ histologicamente benigno  
12  ca lobular in situ  
13  outros \_\_\_\_\_  
14  Lipoma  
15  Linfonodo intra-mamário  
16  Alterações fibrocísticas  
17  Esteatonecrose  
18  Papiloma  
19  Hamartoma  
20  Processos inflamatórios  
21  Ca inflamatório

02. Quantidade de tecido conjuntivo - fibroso no interior do tumor  
1  leve ( 0 - 25 % )  
2  moderada ( 26 - 50 % )  
3  intensa ( > 50 % )  
4  ausente

na periferia do tumor  
1  leve  
2  moderado  
3  intenso  
4  ausente

03. Quantidade de vasos no estroma (artérias e veias) no interior do tumor  
1  leve ( 0 - 25 % )  
2  moderada ( 26 - 50 % )  
3  intensa ( > 50 % )

na periferia do tumor  
1  leve ( 0 - 25 % )  
2  moderada ( 26 - 50 % )  
3  intensa ( > 50 % )  
4  ausência de tecido periférico ao tumor

##### 04. Tamanho do ca invasivo

A  x B  x C  mm

05. Quantidade de carcinoma in situ no tumor  
1  ausente  
2  escasso (raros focos)  
3  extenso (> 25 % do tumor)

06. Avaliação da pele sobre o tumor  
1  ausente  
2  negativa  
3  positiva, sem ulceração  
4  positiva com ulceração  
5  invasão vascular na derme

07. Axila  
1  negativa  
2  positiva - 1 a 3 linfonodos  
3  positiva - ? 3 linfonodos

08. Localização do nódulo  
1  MD  
2  ME  
3  QSE  
4  QSI  
5  QII  
6  QIE  
7  central

09. Cirurgia  
1  MRM  
2  MRH  
3  QUAX  
4  QT



### Anexo 3

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro, para os devidos fins, estar de acordo em participar do trabalho de pesquisa intitulado “Análise da morfologia ultra-sonográfica aliada à dopplevelocimetria na previsão do diagnóstico histológico dos nódulos sólidos da mama” desenvolvido na Seção Técnica de Ultra-Sonografia do CAISM. Este estudo consiste na realização de um exame de ultra-sonografia mamária pelo Dr. Emílio Francisco Marussi ou outro membro da equipe de ultra-sonografia desta Seção, com a finalidade de pesquisar o valor deste exame na avaliação da mama.

Fui informada que este tipo de exame não causa danos à minha saúde e que minha recusa, se for o caso, em nada interferirá com meu atendimento e tratamento nesta Instituição.

Minha participação é voluntária, tendo, portanto, liberdade de desistir a qualquer momento.

Também fui informada que minha identidade neste estudo manter-se-á em sigilo.

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

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

Assinatura: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefone para esclarecimentos - (0xx19 - 3788.9346)



**Anexo 4. GRÁFICOS DE CORRELAÇÃO ENTRE O IR E OS DEMAIS ÍNDICES CDV  
NO INTERIOR DO NÓDULO**



**Anexo 5. GRÁFICOS DE CORRELAÇÃO ENTRE O IR E OS DEMAIS ÍNDICES CDV  
NA PERIFERIA DO NÓDULO**