

MAURÍCIO SENA MARTINS

**CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO DO DOPPLER COLORIDO
ASSOCIADO À ULTRA-SONOGRAFIA NA AVALIAÇÃO DA
RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE NO
CARCINOMA DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do
Título de Mestre em Medicina, Área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. GUSTAVO ANTONIO DE SOUZA

CO-ORIENTADOR: Prof.^a Dr.^a SOPHIE F. M. DERCHAIN

**UNICAMP
1998**

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

M366c

Martins, Maurício Sena

Contribuição do estudo do Doppler colorido associado à ultra-sonografia na avaliação da resposta à quimioterapia neo-adjuvante no carcinoma de mama localmente avançado / Maurício Sena Martins. Campinas, S.P.: [s.n.], 1998.

Orientadores: Gustavo Antônio de Souza, Sophie Françoise Mauricette Derchain

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Mama - câncer. 2. Quimioterapia. I. Gustavo Antônio de Souza. II. Sophie Françoise Mauricette Derchain.⁶ III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

MAURÍCIO SENA MARTINS

**CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO DO DOPPLER COLORIDO
ASSOCIADO À ULTRA-SONOGRAFIA NA AVALIAÇÃO DA
RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE NO
CARCINOMA DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. GUSTAVO ANTONIO DE SOUZA
CO-ORIENTADOR: Prof.^a Dr.^a SOPHIE F. M. DERCHAIN**

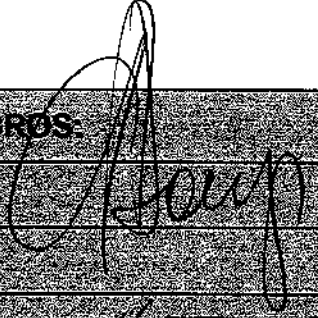
1998

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ALUNO: MAURÍCIO SENA MARTINS

ORIENTADOR: Prof. Dr. GUSTAVO ANTONIO DE SOUZA

CO-ORIENTADORA: Prof.^a Dr.^a SOPHIE F. M. DERCHAIN

MEMBROS:	
1.	
2.	
3.	

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



Dedico este trabalho...

*... à minha querida esposa **Laura**,*

*pelo companheirismo e cumplicidade
em nossas vidas, todo meu amor.*

*... aos meus queridos filhos **Fernando e Marina**,*

pelo encanto que me transmitem.

*... aos meus queridos pais **Demósthene e Lélia**,*

*e aos meus queridos irmãos **Cláudio e Paulo**,*

*pela minha formação e por todo o amor,
carinho e apoio durante minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Aos Prof. Dr. Gustavo Antônio de Souza e Prof.^a Dr.^a Sophie M.F. Derchain pela amizade, pelo incentivo e pela orientação neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes pelo exemplo como ser humano, professor, médico, pesquisador e, também pelo incentivo e colaboração neste trabalho.

Aos Drs. Valdir Tadini, Cecília Maria Rotelli e Sílvia Michelina F. Brenna pela amizade e solidariedade durante o curso de pós-graduação e na execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Corintio Mariani Neto, diretor Técnico de Departamento do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros pela sua amizade e incentivo na realização deste trabalho.

Ao Prof. Aarão Mendes Pinto Neto pela amizade e pelo incentivo deste trabalho.

Ao Dr. Isaac Fermann Neto, pela amizade, pelas sugestões e colaboração deste trabalho.

Aos Drs. Wu Nan Kwan e Marcelo Giaccobe pela amizade e realização dos exames ultra-sonográficos e doppler deste trabalho.

Aos Drs. Felipe Lazar, Telmo Ricardo Rodrigues, Júlio Cesar Nunes Cristófoli e Wu Nan Kwan pela amizade e que gentilmente cederam o aparelho de ultra-sonografia para a realização deste trabalho.

Aos Profs. Drs. Paulo Saldiva, L.C.Mattosinho França e Ricardo Borges da Costa pela colaboração, amizade e realização dos exames anátomo-patológicos com extrema competência.

Ao Prof. Dr. José Guilherme Ceccatti e Profa. Dra. Ellen Hardy pelo ingresso à metodologia científica e pelo exemplo de competência na execução de trabalhos científicos.

Ao Dr. Temístocles Pie de Lima, responsável pelo setor de quimioterapia do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, pelo incentivo e colaboração neste trabalho.

Ao amigo Bruno Nérici pela amizade, consultoria e pelo tempo dispensado em dificuldades de assuntos de informática.

Aos amigos Alfred R. Bilyk e André Silvestri pela amizade, colaboração e incentivo na realização deste trabalho.

À enfermeira Maria Tereza Carcelen, responsável pela administração dos quimioterápicos, pela amizade e competência.

Às residentes Vanessa e Noélia pela colaboração na coleta de dados, incentivo e amizade.

Aos funcionários do Setor de Radiologia do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros pela realização dos exames de mamografia.

Ao estatístico Hélio José de Abreu pela colaboração, competência e orientação na análise dos resultados.

Aos funcionários de Enfermagem do Ambulatório de Ginecologia, do Serviço Social, do Same e do Centro Cirúrgico do HMLMB, pelo auxílio da realização dos exames clínicos, laboratoriais e cirurgias.

Aos Drs. Sérgio Naufal, Amélia Seidl, Márcia Maria Auxiliadora de Aquino, Mari Nieves e Karen Camarotto pela amizade e incentivo.

Às secretárias da Diretoria, Sr^{as}. Rosana Negrizoli, Lourdes M. Kimura, Rosângela P. Oliveira pela dedicação e ajuda na execução dos trabalhos durante o curso de pós-graduação.

Aos funcionários da CEMICAMP pelo apoio técnico na execução do Projeto de Pesquisa.

Aos funcionários e amigos da ASTEC-CAISM: Sueli A. Chaves, Cyrene Camargo, William A. Oliveira, Maria do Rosário G. R. Zullo, Néder P. Prado, Sueli Regina Silveira, Fernanda Atibaia e Marisa de Almeida pela amizade, profissionalismo e ajuda na execução dos diapositivos e revisão final deste trabalho.

Aos Médicos Residentes do HMLMB pelo incentivo e colaboração na coleta de dados, acompanhamento das pacientes, no auxílio a realização destes exames e nas cirurgias.

As pacientes que participaram deste estudo com respeito e gratidão.

SUMÁRIO

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. GERAL	17
2.2. ESPECÍFICOS	17
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
3.1. DESENHO DO ESTUDO	19
3.2. SELEÇÃO DE SUJEITOS	19
3.3. DEFINIÇÃO DE CONCEITOS E VARIÁVEIS.....	21
3.4. METODOLOGIA E ACOMPANHAMENTO DOS SUJEITOS	27
3.5. CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO	29
3.6. FICHA E FOLHA DE CONTROLE.....	29
3.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	30
3.8. ASPECTOS ÉTICOS	30
4. RESULTADOS.....	31
4.1. DESCRIÇÃO DAS DIFERENÇAS ENTRE OS TAMANHOS DOS TUMORES AVALIADOS PELOS DIFERENTES MÉTODOS	32
4.2. DESCRIÇÃO E COMPARAÇÃO DOS TAMANHOS DOS TUMORES AVALIADOS PELOS DIFERENTES MÉTODOS.....	34
4.3. DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS DO DOPPLER ASSOCIADO À ULTRA-SONOGRAFIA NA PRÉ E PÓS-QUIMIOTERAPIA	40
4.4. PREDIÇÃO DA RESPOSTA AVALIADA PELO DOPPLER.....	44
4.5. DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS DO DOPPLER ASSOCIADO À ULTRA-SONOGRAFIA EM ORDEM DECRESCENTE DE RESPOSTA.....	46
5. DISCUSSÃO	49
6. CONCLUSÕES	62
7. SUMMARY	63
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES.....	75
10. ANEXOS	76

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

Avr	Velocidade média do vaso com maior fluxo intra-tumoral
CAISM	Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher
cm/s	Centímetros por segundo
Coef.A/B	Coeficiente A/B
DP	Desvio Padrão
DTG	Departamento de Tocoginecologia
HZ	Hertz
IP PRE	Índice de pulsatilidade pré quimioterapia
IR POS	Índice de pulsatilidade pós quimioterapia
IR PRE	Índice de resistência pré quimioterapia
IR POS	Índice de resistência pós quimioterapia
max	máxima
min	mínima
MHZ	MegaHertz
No VASOS	Número de vasos
No CASO	Número do caso
p	Valor do p estatístico
Soma Vel Max. ou SVMax	Soma das velocidades máximas intra-tumorais
T3	Tumores maiores que cinco centímetros
VELMAX	velocidade máxima do vaso com maior fluxo intra-tumoral
UICC	Union Internationale de Combat Contre le Câncer
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

	pg
Tabela 1 Distribuição percentual das mulheres com carcinoma de mama submetidas à quimioterapia neo-adjuvante segundo a idade	21
Tabela 2 Distribuição percentual das mulheres com carcinoma de mama submetidas à quimioterapia neo-adjuvante segundo local preferencial da ocorrência do tumor	22
Tabela 3 Distribuição das mulheres com carcinoma de mama segundo o comprometimento linfonodal clínico pré-quimioterapia classificado pela UICC	23
Tabela 4 Diferenças pré-pós no maior diâmetro dos tumores em milímetros, segundo método propedêutico utilizado em ordem decrescente de resposta.	32
Tabela 5 Tamanho dos tumores em milímetros, segundo método propedêutico de avaliação pré quimioterapia neoadjuvante excluindo mamografia em ordem decrescente de resposta.	34
Tabela 6 Tamanho dos tumores, em milímetros, nos casos com mamografia, segundo método propedêutico de avaliação pré quimioterapia.	35
Tabela 7 Tamanho dos tumores em milímetros, segundo método propedêutico de avaliação pós quimioterapia neoadjuvante excluindo mamografia em ordem decrescente de resposta.	36
Tabela 8 Tamanho dos tumores, em milímetros, nos casos com mamografia, segundo método propedêutico de avaliação pós quimioterapia.	37
Tabela 9 Distribuição do tamanho do tumor segundo os métodos de avaliação na pré e pós quimioterapia.	37

Tabela 10	Distribuição dos parâmetros do doppler pré e pós quimioterapia.	40
Tabela 11	Distribuição dos parâmetros do doppler pré e pós quimioterapia segundo resposta clínica e ultra-sonográfica presente.	41
Tabela 12	Distribuição dos parâmetros do doppler pré e pós quimioterapia segundo resposta clínica e ultra-sonográfica ausente.	42
Tabela 13	Valores médios das diferenças dos parâmetros do doppler para os casos com e sem resposta.	43
Tabela 14	Valores médios dos parâmetros do doppler para os casos com e sem resposta na pré quimioterapia.	44
Tabela 15	Acurácia da velocidade máxima na predição da resposta ao exame de doppler associado à ultra-sonografia antes da quimioterapia neoadjuvante.	45
Tabela 16	Acurácia da velocidade média na predição da resposta ao exame de doppler associado à ultra-sonografia antes da quimioterapia neoadjuvante.	45
Tabela 17	Distribuição das mulheres segundo os parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia na pré quimioterapia em ordem decrescente de resposta.	46
Tabela 18	Distribuição das mulheres segundo os parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia na pós quimioterapia em ordem decrescente de resposta.	47
Tabela 19	Distribuição dos parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia na pré e pós quimioterapia.	48

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

	pg
Figura 1 Distribuição dos tamanhos clínicos na pré e pós-quimioterapia.	38
Figura 2 Distribuição dos tamanhos ultra-sográficos na pré e pós-quimioterapia.	38
Figura 3 Comparação dos tamanhos na pós-quimioterapia pelo teste de Wilcoxon.	39

RESUMO

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi comparar os tamanhos dos tumores mamários localmente avançados através dos métodos clínicos, mamográficos e ultra-sonográficos e descrever os parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia, avaliados antes e depois da quimioterapia primária. Os sujeitos deste estudo foram 18 mulheres com o diagnóstico de carcinoma da mama acompanhadas no Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros, com tumor primário clínico maior ou igual a 50mm. As mulheres foram submetidas à palpação, mamografia, ultra-sonografia e doppler associado à ultra-sonografia no momento do diagnóstico. A seguir, foram submetidas a três ciclos de quimioterapia com 5-fluoracil, adriamicina e ciclofosfamida e realizaram novamente os exames citados. O exame clínico foi o que mostrou-se como o melhor método para avaliar o tamanho dos tumores. A mamografia permitiu avaliar menos da metade dos casos e a ultra-sonografia não acrescentou maiores informações do que a palpação. Após a identificação de casos com resposta (redução do tamanho clínico $\geq 50\%$ e tamanho ultra-sonográfico $\geq 25\%$) e sem resposta (redução do tamanho clínico $< 50\%$ e ou $< 25\%$ do tamanho ultra-sonográfico), observou-se que o índice de resistência, pulsatilidade,

coeficiente A/B apresentaram uma variação significativamente diferente na pré e pós-quimioterapia no grupo sem resposta e, ainda, quando comparadas as suas diferenças, observou-se que a velocidade média apresentou-se significativamente diferente, nestes grupos. Observou-se um padrão diferente das médias na pré-quimioterapia, principalmente das velocidades máxima e média que talvez possam predizer a resposta à quimioterapia. Utilizando os valores das médias do grupo com resposta como corte para estes dois parâmetros, pôde-se estabelecer uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 89% para predição da resposta. A finalidade deste estudo foi contribuir para obter-se um método seguro para a avaliação da resposta na pré e pós-quimioterapia e tentar mostrar novos caminhos capazes de predizerem a resposta.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama corresponde a 9% das neoplasias malignas em humanos e a 18% dos cânceres em mulheres no mundo (PARKIN, LAARA, MUIR, 1988). Sua incidência no sexo feminino apresenta grande variação internacional e oscila em cerca de 20/100.000 mulheres-ano em países como Israel, Índia, Japão e China; 40/100.000 mulheres-ano em países como Colômbia, Cuba e Porto Rico; 50/100.000 mulheres-ano em países da Europa como Dinamarca, França, Itália, Reino Unido, Suécia, Noruega, Finlândia, Alemanha, Espanha e Polônia até atingir 100/100.000 mulheres-ano nos Estados Unidos (PARKIN et al., 1988).

No Brasil, devido à dificuldade para obter-se dados adequados de registro de câncer, a incidência de câncer de mama é melhor estimada quando avaliada por regiões geográficas (HARDY, PINOTTI, FAUNDES, 1983). Na região sudeste é o mais freqüente, com uma incidência de 16,4 por 100.000 mulheres, sendo que no Estado de São Paulo o coeficiente de incidência é de aproximadamente 60 por 100.000 mulheres (MENDONÇA, 1993).

Considerando os dados referentes às estatísticas de mortalidade do Ministério da Saúde do Brasil de 1993, as neoplasias são responsáveis por 13% do total das mortes em mulheres e, deste total, o câncer de mama representa uma fração de 14% (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

A proporção de casos dessa neoplasia detectados nos estádios III e IV, ou seja, localmente avançados ou metastáticos, oscila entre 10% a 20% do total, podendo alcançar até 50% dos casos novos em alguns países (HORTOBAGYI et al., 1983; SCHWARTZ, CANTOR, BIERMANN, 1987). As taxas de sobrevida em cinco anos são de 85% e 10% para os estádios I e IV, respectivamente (PINOTTI & TEIXEIRA, 1987).

Estes números trazem à tona diversos dilemas médicos em relação ao tratamento do câncer de mama avançado: que tipo de cirurgia deve ser realizada? A irradiação é necessária? O tratamento sistêmico é imprescindível? Como identificar mulheres de pior prognóstico?

A resposta a estas perguntas torna-se mais complexa quando se considera que a sobrevida não é o único fator que deve ser avaliado, porque os tratamentos não são inócuos. Dessa maneira, a eficácia das terapias disponíveis deve ser estimada e avaliada conjuntamente com os possíveis efeitos colaterais para determinar os prováveis benefícios à paciente.

Já está bem documentado que a cirurgia como tratamento isolado é ineficaz em pacientes com tumores localmente avançados e também em

tumores iniciais (HAAGENSEN, 1986). Fica evidente, portanto, a necessidade da associação de outras modalidades terapêuticas, como a utilização de drogas antitumorais, com o intuito de aumentar as taxas de cura e o tempo de sobrevivência (FISHER et al., 1968; BONADONA et al., 1990).

Nos últimos anos estabeleceu-se um consenso mundial na utilização e indicação da quimioterapia adjuvante, ou seja, aquela administrada após a retirada cirúrgica da mama, principalmente em mulheres na menopausa com linfonodos axilares positivos (FISHER, CARBONE, ECONOMOU, 1975; NISSEN-MEYER et al., 1978; CONSENSUS CONFERENCE, 1985; AUCLERC et al., 1992).

A terapia neo-adjuvante, inicialmente definida como uma terapia sistêmica realizada antes do tratamento local, é mais recente (FRANK et al., 1992; TRIMBLE et al., 1993). A quimioterapia neo-adjuvante, também chamada primária ou de indução, é utilizada para diversos tipos de tumores sólidos (TRIMBLE et al., 1993). Para o câncer de mama, BONADONNA iniciou a terapia adjuvante no início da década de 70, com o objetivo de melhorar o prognóstico. O esquema utilizado inicialmente consistia de três ciclos de ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoracil, com associação de adriamicina e vincristina, ministrados antes da cirurgia ou irradiação (BONADONNA, 1989).

Os princípios teóricos e estudos experimentais corroboram a utilidade da quimioterapia neo-adjuvante na regressão tumoral e no controle precoce de micrometástases (KARRER, HUMPHREYS, GOLDIN, 1967;

GOLDIE & COLDMAN, 1979; RAGAZ et al., 1985; JACQUILLAT et al., 1989; 1990). Entretanto, ainda persistem algumas controvérsias em relação ao uso da quimioterapia neo-adjuvante, tais como a interferência da relação entre a retirada do tumor e a cinética do crescimento de metástases, o aumento de células resistentes às drogas e a presença de células tumorais circulantes depois de manipulações (FISHER & TURNBULL., 1955; GOLDIE & COLDMAN, 1979; GUNDUZ, FISHER, SALTER, 1979).

Mais recentemente, a quimioterapia neo-adjuvante tem sido utilizada com o intuito de permitir cirurgia em casos inicialmente considerados inoperáveis e, possivelmente, até substituir a cirurgia radical pelas mastectomias parciais ou quadrantectomias, em pacientes com tumores maiores ou iguais a 3cm. Um dos estudos pioneiros, conduzido no Instituto de Tumores de Milão, a partir de 1988, envolveu 165 pacientes. Estas foram divididas em cinco grupos, que foram submetidas à quimioterapia neo-adjuvante, cada qual recebendo um esquema diferente e com resultados semelhantes (BONADONNA et al., 1990). Neste trabalho a resposta clínica esteve presente (completa ou parcial) em 70% a 80% dos casos e pôde realizar-se cirurgia conservadora em 88% destas pacientes.

Existem divergências em relação ao número de ciclos e às associações ideais das drogas. Alguns utilizam a associação de ciclofosfamida com methotrexate e 5-fluoruracil (HORTOBAGYI et al., 1983; RAGAZ et al., 1985; SCHWARTZ et al., 1987; MANSI et al., 1989;

BONADONNA et al., 1990; GUPTA et al., 1991). Outros substituem o methotrexate pela adriamicina ou epirrubicina (BONADONNA et al., 1990; GUPTA et al., 1991; SCHOLL et al., 1991; CHEVALLIER et al., 1993; SHINZATO, 1995). Entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre os resultados dos diversos esquemas utilizados.

A resposta à quimioterapia neo-adjuvante varia amplamente. Alguns tumores regredem, poucos desaparecem, outros respondem minimamente e em aproximadamente 10% dos casos observa-se progressão da doença (CHEVALLIER et al., 1993; KEDAR et al., 1994). A falta de critérios que possam prever esta evolução leva a grandes dificuldades na padronização do regime quimioterápico, de maneira que a escolha da associação medicamentosa é geralmente arbitrária, e pode ser mudada ou abandonada, dependendo da avaliação clínica da resposta tumoral (FISHER, 1986; BONADONNA et al., 1991).

Existem diversas propostas de procedimentos para avaliação da regressão tumoral após a quimioterapia neo-adjuvante. A Organização Mundial da Saúde utiliza o exame clínico como critério oficial para avaliar a resposta do tumor à terapia neo-adjuvante e a classifica percentualmente (HAYWARD, MEAKIN, STEWART, 1978). Esta classificação da resposta à terapia neo-adjuvante é também adotada pela *Union Internationale de Combat Contre le Câncer* (UICC) e é definida como: resposta completa quando a doença desaparece, parcial quando há uma redução > 50%, doença

estacionária quando a redução é $< 50\%$ e não há aparecimento de novas lesões e doença em progressão quando o aumento do tumor é $> 25\%$ (HAYWARD et al., 1978; MOSKOVIC et al., 1992). Posteriormente, alguns adotaram o critério estabelecido por MOSKOVIC que inclui uma categoria a mais: redução parcial entre 25%-50% (MOSKOVIC et al., 1992).

O exame clínico inclui a espessura dobrada da pele e os tecidos que circundam o tumor, que não podem ser deduzidos com precisão. Por esse motivo os valores da medida clínica são geralmente superestimados. Dessa forma, a utilização de outros exames para determinar a avaliação da resposta à quimioterapia primária torna-se pertinente, principalmente para melhorar a acurácia do exame clínico com a finalidade de estabelecer normas de conduta. A avaliação da resposta, além de definir a conduta cirúrgica é um importante fator prognóstico (SEGEL, PAULUS, HORTOBAGYI, 1988).

Diversos métodos propedêuticos têm sido propostos, associados ao exame clínico, para avaliar a regressão tumoral: mamografia, ultra-sonografia e dopplerfluxometria associada a ultra-sonografia, tomografia com fluorine-18, ressonância magnética com gadolinium (DTPA) e cintilografia mamária com uso de tecnécio 99, sendo estes três últimos pouco disponíveis em nosso meio. Entretanto, até agora não existe um consenso de qual é o melhor método (BASSET & KIMME-SMITH, 1991; MOSKOVIC et al., 1992; KEDAR et al., 1994).

A ultra-sonografia é considerada como sendo de menor acurácia que a mamografia para o diagnóstico de câncer de mama. Estima-se que a mamografia seja o melhor método para rastreamento e diagnóstico de câncer de mama (ENNIS, 1994). Entretanto, o exame mamográfico não é considerado muito adequado para avaliação da resposta ao tratamento médico. A apropriada avaliação de massas mamárias pela mamografia depende da forma, margens e respectivas densidades, já que qualquer alteração de um desses parâmetros pode comprometer a exata mensuração dos tumores (PHIL EVANS, 1995). Poder-se-ia supor, portanto, que a mamografia superestima a presença de tumor residual após a terapia neo-adjuvante quando comparada com o exame clínico. Este fato pode ocorrer quando os valores tumorais superestimados à mamografia provêm de duas anormalidades: parênquima residual fibrótico em uma área de distorção arquitetural e microcalcificações que não se alteram com a terapia neo-adjuvante. Além disso, a maioria das medidas mamográficas provêm de posições craniocaudal e médio-lateral oblíqua, o que pode não representar o maior diâmetro do tumor. Deve-se, ainda, mencionar a dificuldade de mensuração em carcinomas espiculados e em mamas densas (FORNAGE, 1987; MADJAR et al., 1993). A mamografia apresenta resultados conflitantes na literatura em relação ao tamanho do tumor e à resposta clínica. Por vezes, apresenta correlação positiva, ou seja, proximidade em relação ao tamanho anatomopatológico. Porém, alguns autores não encontraram esta associação em 30% dos casos (COCCONI et al., 1984; MOSCOVIK et al., 1993) salientam, ainda, que a avaliação da

resposta pela mamografia e o exame clínico, quando feita por grupos e divididas percentualmente como nos critérios estabelecidos pela UICC pode subestimar a resposta no sentido que muitas pacientes apresentam respostas parciais que são menores que 50% e que se enquadram na categoria de doença estacionária, devendo ser feita caso a caso (COCCONI et al., 1984).

A ultra-sonografia mamária foi introduzida em 1952 como método diagnóstico (WILD & NEAL, 1952). Sua aplicação mais importante é diferenciar lesões císticas de sólidas, avaliar mamas densas e alterações mamográficas não características à radiologia e auxiliar em punções diagnósticas quando as lesões são visíveis à ultra-sonografia. Entretanto, em carcinomas mamários já diagnosticados, as medidas ultra-sonográficas do tumor têm mostrado maior correlação com a medida do anatomopatológico do que aquelas da mamografia (BASSET & KIMME-SMITH, 1991). No entanto, pode apresentar limitações para mensurar tumores que excedem o campo de visão dos transdutores, aqueles com margens mal delimitadas ou tumores difusos (PHIL EVANS, 1995).

A ultra-sonografia apresenta maior versatilidade em relação aos diâmetros do tumor pela variação do ângulo de incidência do transdutor. Pelo fato de não utilizar radiação ionizante, não ser invasivo e ter alta aceitabilidade pelas pacientes, há um grande interesse em seu desenvolvimento. Os resultados desse aperfeiçoamento foram a melhoria da

resolutividade dos aparelhos, transdutores mais sensíveis e técnicas de exame que permitem melhor visualização de tumores como anteparos.

O doppler colorido associado à ultra-sonografia é um método diagnóstico recente que se originou da evolução do ultra-som e posteriormente do *doppler pulsátil* (PRICE & MERRIT, 1993). É baseado na captação e reflexão de um sinal de partículas em movimento, como as células sangüíneas. Esses sinais são transformados, automaticamente no aparelho, em gráficos por intermédio de uma equação matemática para melhor interpretação do fluxo sangüíneo, que é chamado efeito Doppler, descrito pelo físico austríaco com esse nome, em 1842 (KREMKAU, 1990). Doppler postulava que quando a energia é refletida por uma divisa em movimento, a freqüência de tal energia varia em relação à velocidade da divisa em movimento e que é traduzida pela seguinte equação:

$$\Delta F = 2.F^{\circ}.V(\cos \theta) \div C \text{ ou } V = Fr.C \div 2.F^{\circ}.\cos \theta$$

onde:

ΔF = Diferença de freqüência entre o som emitido e aquele que retorna

F° = Freqüência da fonte emissora em ciclos/s

V = Velocidade do fluxo (sangüíneo)

$\cos \theta$ = co-seno do ângulo de incidência do som

C = Velocidade do som no tecido (1.540m/s)

Fr = Freqüência de retorno

Sua utilização no diagnóstico de imagens veio contribuir para a avaliação funcional, permitindo com o auxílio das cores, analisar os padrões vascular arterial e venoso. Assim como outros métodos diagnósticos, torna-se cada dia mais sensível e captando vasos com fluxo cada vez menor (COSGROVE et al., 1990).

Esse método também está relacionado com a função dos tecidos neoplásicos, principalmente no que se relaciona à angiogênese tumoral. Os tumores malignos, caracteristicamente, estimulam a formação de novos vasos que invadem o tecido circundante (FOLKMAN et al., 1971; FOLKMAN, 1990).

O desenvolvimento de vasos patológicos em carcinomas devido a resposta a esses fatores angiogênicos podem levar à diminuição da resistência do fluxo sangüíneo intratumoral, efeito que é explicado pelo decréscimo da elasticidade intratumoral e pela perda completa da musculatura lisa desses neovasos. Essa característica do tumor permitiu levantar a hipótese de que o doppler seria capaz de distinguir lesões malignas de benignas.

A avaliação do fluxo sangüíneo tumoral através da análise dos padrões normais de vascularização e suas particularidades poderia ser um importante instrumento na rotina e na prática médica diária e, para tanto, iniciou-se o estudo doplerfluxométrico de mamas normais para estabelecer diferenças entre suas patologias e principalmente o câncer. Recorrendo à anatomia, TEBOUL & HALLIWELL (1995) relatam que a mama é irrigada

principalmente pelos ramos das artérias mamária interna medialmente e tóraco-lateral, sendo que esta última recebe contribuição importante das artérias tóraco acromial e mamária externa. Nas mamas normais, estes vasos apresentam um padrão de fluxo que varia, na sístole, em aproximadamente 16cm/s (vel max) ou 2KHZ e, na diástole, em 4cm/s ou 500 HZ. Além disso, apresentam um padrão radial de fluxo que converge para o mamilo. Observou-se, também, aumento do fluxo no período pré-menstrual e na gravidez, sendo que em ambientes de maior temperatura o fluxo é menor. O estudo do doppler colorido associado à ultra-sonografia também pode avaliar o números de vasos que, apesar de apresentarem um padrão individual, são marcadamente simétricos, ou seja quando um vaso é achado em um lado da mama, existe em 85% das vezes outro vaso com as mesmas características no outro lado da mama.

O doppler colorido associado à ultra-sonografia é capaz de avaliar a vascularização tumoral através de diversos parâmetros: mensuração da velocidade máxima do fluxo na sístole e sua média, velocidade sistólica mínima, quantificação do número de vasos, soma das velocidades máximas dos vasos e sua média, relação entre sístole e diástole (A/B) máxima e mínima e sua média, médias das velocidades e determinação dos índices de resistência e de pulsatilidade e de suas médias, que são expressões matemáticas da resistência dos vasos.

A revisão da literatura não permite determinar quais são os parâmetros que devem ser utilizados na avaliação da regressão tumoral. Para MADJAR et al. (1994), a velocidade máxima do fluxo (que é a velocidade do vaso intratumoral de maior fluxo), a soma das velocidades máximas dos vasos intratumorais, o índice de resistência, as médias das velocidades e a quantificação do número de vasos, são os parâmetros que mais se associam com tumores malignos de mama. A velocidade máxima do fluxo é maior em tumores malignos oscilando entre 32cm/s (MADJAR et al., 1994), 34cm/s (Mc NICHOLAS et al, 1993), entretanto, valores menores não excluem a possibilidade de malignidade e valores maiores não excluem a possibilidade de processos inflamatórios da mama. A soma de todas as velocidades máximas intratumorais é um parâmetro introduzido em 1994, mas não tem valor consensual de corte (MADJAR et al, 1994). No trabalho inicial estabeleciam-se valores em torno de 147cm/s, porém, em 1996, o mesmo autor apresentou outro trabalho com valores em torno de 285cm/s (MADJAR, 1996). Já a quantificação de vasos pode variar de um extremo, onde não se observa nenhum vaso, achado em 3% por ADLER et al.(1990) e em 4% por MADJAR (1993) e até em 25% dos tumores malignos observado por DIXON et al., (1992). No outro extremo pode-se encontrar até uma rede de vasos interconectados, podendo também apresentarem-se como manchas coloridas isoladas ou como vasos contíguos ou ainda uma mescla desses padrões. Para COSGROVE et al. (1990), a ausência de visualização de vasos em tumores malignos significa erro técnico ou falso-negativo.

A quantificação dos vasos pode ser determinada por diversos métodos: subjetivamente, atribuindo-se valores numa escala de 0 a +4, em que o zero corresponde à ausência de vascularização e o +4 à lesão altamente vascularizada; número de vasos intratumorais que correspondem aos vasos dentro e imediatamente ao redor da lesão (até 5mm da margem aparente ao ultra-som em tempo real) que para alguns são maiores que 2 a 3 podendo chegar até 8 a 12 (COSGROVE et al., 1993; MADJAR, 1994 e 1996); método de COSGROVE et al., (1990) que utiliza um score quantitativo de imagem previamente gravada da região onde encontra-se a maior velocidade sistólica. Nesse método analisa-se a média da densidade dos vasos observados, expressos em número de vasos/cm² e a densidade dos pontos coloridos expressos em porcentagem da área total. Esses três parâmetros dependem do ângulo de incidência do som, sendo que para vasos que possuem uma regularidade anatômica, a maioria dos aparelhos consegue fazer a correção do ângulo e demonstrar a verdadeira velocidade do fluxo. No entanto, nos tumores mamários onde há uma grande tortuosidade, essa correção torna-se impraticável (COSGROVE et al, 1993). Por essa razão, outros autores preferem utilizar os índices de resistência e pulsatilidade. Apesar dessa crítica em seus trabalhos, MADJAR (1994) afirma que consegue ajustar o ângulo de incidência do som do aparelho em 0°.

O índice de resistência é expresso matematicamente como:

$$\boxed{\text{Índice de resistência}} = \boxed{\text{velocidade sistólica máxima}} - \boxed{\text{velocidade diastólica}} \div \boxed{\text{velocidade sistólica}}$$

e o índice de pulsatilidade, como:

$$\boxed{\text{Índice de pulsatilidade}} = \boxed{\text{velocidade sistólica máxima}} - \boxed{\text{velocidade diastólica}} \div \boxed{\text{velocidade média}}$$

O principal benefício clínico destes índices é que independem do ângulo de incidência do som ($\cos\theta$ no numerador e denominador anulam-se) e não exigem uma medida do diâmetro do vaso (FLEISCHER et al., 1994). As observações de diversos autores demonstram que tais índices estão aumentados em tumores de mama em contraste com tumores ginecológicos, onde o aumento do fluxo diastólico indica uma diminuição da resistência. Segundo os critérios de MADJAR (1993) para lesões malignas, o índice de resistência é de 0,74 com desvio-padrão de 0,1 e o coeficiente A/B é de 5,52 com desvio-padrão de 2,74.

O doppler colorido associado à ultra-sonografia tem mostrado alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico dos tumores mamários (SCHOENBERGER, SUTHERLAND & ROBINSON, 1988). O doppler associado à ultra-sonografia é capaz de identificar o fluxo sanguíneo aumentado e, assim, distinguir lesões benignas de malignas (COSGROVE et al., 1990; DIXON et al., 1992; ENNIS, 1994). A sensibilidade do método em

diferenciar tumores benignos de malignos varia entre 91% a 95%, com especificidade de 89% a 97% e acurácia de 90% (BRITTON & COULDEN, 1990; COSGROVE et al., 1990).

A primeira referência sobre a utilização do doppler colorido associada à ultra-sonografia na avaliação da regressão tumoral foi de MADJAR et al., (1993) que avaliaram uma paciente com tumoração de 10cm e observaram uma redução de tamanho clínico de 40%, redução do tamanho ultra-sonográfico em 43% e um decréscimo na vascularização de 56%, após três ciclos de quimioterapia.

A medida das modificações vasculares pode ser mais útil do que simplesmente a avaliação de redução ou aumento do tamanho ou do volume tumoral quando se deseja avaliar a resposta à quimioterapia: a forte relação entre o crescimento tumoral e o fluxo sanguíneo pode demonstrar uma evidência direta de resposta ao tratamento quando há redução na vascularização. Por outro lado, as mudanças da vascularização precedem as variações do tamanho do tumor em 40% dos casos e podem ser usadas como indicador na progressão da doença (KEDAR et al., 1994).

Com base nos antecedentes acima citados, e frente à falta de definição sobre qual o melhor método propedêutico para avaliar a resposta dos tumores de mama à terapia neo-adjuvante, propôs-se estudar o papel da dopplerfluxometria colorida associada ao ultra-som nesses casos.

O estudo do doppler colorido associado à ultra-sonografia mamária realizada em 18 pacientes com tumores maiores que 50mm do Hospital Maternidade “Leonor Mendes de Barros”, antes e após a quimioterapia neo-adjuvante, procurou responder a essas indagações através da avaliação da regressão tumoral e da comparação do tamanho tumoral na mamografia, no exame clínico e no ultra-som com o tamanho anatomopatológico.

Existe a hipótese de que a mudança na vascularização detectada pelo doppler associado à ultra-sonografia, possa ser indicador de regressão do tumor, tão bom ou melhor que a simples mensuração do tumor, seja pela ultra-sonografia, seja pela mamografia.

Se efetivamente o doppler associado à ultra-sonografia comprovar ser mais eficiente que o ultra-som isolado ou a mamografia, ter-se-ia obtido um novo método que ofereceria vantagens adicionais no estudo da evolução dos tumores mamários submetidos à terapia neo-adjuvante, podendo antecipar condutas de tratamentos locorregionais precocemente, nos casos que não estejam respondendo adequadamente à quimioterapia neo-adjuvante.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Descrever as características do doppler colorido associado à ultra-sonografia antes e depois da quimioterapia primária em pacientes com tumores malignos de mama iguais ou maiores que 50mm e comparar a avaliação das respostas clínicas, mamográficas, ultra-sonográficas e do doppler associadas à ultra-sonografia.

2.2. ESPECÍFICOS

- Descrever o tamanho do tumor medido pelos exames clínico, mamográfico e ultra-sonográfico na pré-quimioterapia e comparar os resultados desses exames com o anatomopatológico depois da quimioterapia neo-adjuvante.

- Comparar as velocidades máximas, a soma das velocidades, a quantidade de vasos intratumorais, o índice de resistência, o índice de pulsatilidade, o coeficiente A/B e as médias das velocidades, antes e depois da quimioterapia e ainda, descrever a sua distribuição de acordo com as respostas clínicas e ultrasonográficas.
- Avaliar se os parâmetros do doppler colorido podem predizer a resposta à quimioterapia, e em caso positivo, avaliar sua acurácia.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Este foi um estudo clínico, prospectivo, descritivo, comparativo que visou analisar parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia antes e depois da quimioterapia.

3.2. SELEÇÃO DE SUJEITOS

Foram incluídas neste estudo 18 mulheres portadoras de carcinoma de mama com tumores iguais ou maiores que 50mm no maior diâmetro, segundo a avaliação clínica, atendidas no Ambulatório de Mastologia do Hospital Maternidade “Leonor Mendes de Barros” e que foram avaliadas na pré e pós-quimioterapia.

3.2.1. Critérios de exclusão

- Idade maior de 70 anos
- Portadoras de outras neoplasias malignas concomitantes ou prévias, ou de processos patológicos que contra-indicassem a quimioterapia primária
- Carcinoma de mama sincrônico ou meta-sincrônico
- Mulheres no ciclo grávido-puerperal
- Mulheres que não aceitaram participar do estudo
- Mulheres com manipulações cirúrgicas ou quimioterápicas anteriores.

Quatro mulheres matriculadas no estudo, além das 18, não o completaram: duas mulheres desistiram do tratamento por motivos religiosos, uma desistiu após o primeiro ciclo de quimioterapia e uma faleceu por complicações respiratórias.

3.3. DEFINIÇÃO DE CONCEITOS E VARIÁVEIS

3.3.1. CONCEITOS

– CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

- **Idade** - Expressa em anos completos no momento da adesão ao estudo, divididas em quatro categorias: de 30 a 39 anos, de 40 a 49 anos, de 50 a 59 anos e de 60 a 70 anos.

TABELA 1

Distribuição percentual das mulheres com carcinoma de mama submetidas à quimioterapia neo-adjuvante segundo a idade

Idade(anos)	Número	Porcentagem
30-39	5	28
40-49	6	33
50-59	3	17
60-70	4	23
TOTAL		

Media=47,6

- **Local** - Local preferencial da ocorrência do tumor no momento do diagnóstico e de admissão ao estudo, dividido em cinco regiões: superior externo, superior interno, inferior externo, inferior interno e central.

TABELA 2

Distribuição percentual das mulheres com carcinoma de mama submetidas à quimioterapia neo-adjuvante segundo local preferencial da ocorrência do tumor

Quadrante	Número	Porcentagem
Superior externo	8	44
Superior interno	4	22
Inferior externo	1	6
Inferior interno	3	17
Central	2	11
TOTAL	18	

A faixa etária mais freqüente na amostra foi de 40 a 49 anos e pouco mais da metade das pacientes tinham idade inferior a 50 anos. Os tumores localizados no quadrante súpero-externo foram os mais freqüentes e representaram aproximadamente metade da amostra, sendo que os quadrantes ínfero-externo e central apresentaram as menores freqüências.

- **Linfonodos** - Características ao exame clínico na palpação dos linfonodos da cadeia axilar definidos através dos critérios da UICC em três categorias: N0 ou ausente, N1 ou presente do tipo inflamatório ou N2 ou coalescente.

TABELA 3

Distribuição das mulheres com carcinoma de mama segundo o comprometimento linfonodal clínico pré-quimioterapia classificado pela UICC

Linfonodos	Número	Porcentagem
N0	1	5
N1	14	78
N2	3	17
TOTAL	18	

A maioria das pacientes estudadas apresentou linfonodos palpáveis, porém, somente cerca de 1/6 apresentava conglomerado linfonodal axilar.

- **Quimioterapia neo-adjuvante ou primária** - definida como terapia sistêmica, prévia ao tratamento local, com número mínimo de três ciclos(5-fluoracil, adriamicina e ciclofosfamida), administrados em intervalos que variaram de 21 a 42 dias.

– **Mapeamento em cores** - as cores foram utilizadas como orientadoras ou localizadoras dos vasos, porém, não foram quantificadas (KREMKRAU, 1990).

– **Tamanho do tumor**

- **Clínico:** Obtido o seu maior diâmetro com o auxílio de um paquímetro em milímetros, somente por um examinador.

Observação: Para a inclusão da paciente no estudo, a medida de pelo menos um diâmetro, obrigatoriamente, foi igual ou maior que 50mm.

- **Mamográfico:** medida em milímetros na régua milimetrada. O tamanho tumoral foi mensurado no seu maior diâmetro (FORNAGE et al., 1987)
- **Ultra-sonográfico:** foram obtidas as medidas em milímetros pela régua do aparelho . O tamanho tumoral foi medido no seu maior eixo para efeito de comparação.
- **Anatomopatológico:** medida em milímetros por paquímetro milimetrado no seu maior diâmetro na macroscopia e microscopia (ALVARENGA, 1994).

– Parâmetros do doppler associados à ultra-sonografia

Dos diversos parâmetros que existem para a avaliação do doppler associada à ultra-sonografia foram selecionados sete, baseados no trabalho de MADJAR et al. (1993), referente aos critérios de doppler para lesões mamárias:

- **Velocidade máxima (sístole):** velocidade do vaso intratumoral com maior fluxo.
- **Soma das velocidades máximas:** soma das velocidades máximas na sístole de todos os vasos intratumorais.
- **Número de vasos:** número de vasos intratumorais observados num raio de até 5mm da margem tumoral ultra-sonográfica.
- **Índice de resistência:** definido como a velocidade sistólica máxima, menos a velocidade diastólica, dividido pela velocidade sistólica máxima.
- **Índice de pulsatilidade:** definido como a velocidade sistólica máxima, menos a velocidade diastólica, dividido pela média das velocidades.
- **Coefficiente A/B:** definido como a relação entre velocidade sistólica máxima e velocidade diastólica do vaso com maior fluxo.
- **Média das velocidades(Avr):** definida como a média das velocidades do vaso com maior fluxo.

– **Respostas**

- **Resposta clínica:** definida como a variação da dimensão tumoral após o término da quimioterapia neo-adjuvante, podendo resultar em resposta completa ou de 100%, redução parcial >50%, doença estacionária, ou seja, redução <50% ou aumento <25% ou progressão da doença, ou seja, aumento >25% ou aparecimento de novas lesões de acordo com critérios estabelecidos pela UICC (HAYWARD et al., 1978).
- **Resposta ultra-sonográfica:** definida como presente quando ocorreu uma diminuição do tumor $\geq 25\%$ e ausente quando foi menor que 25% (baseada na média dos tamanhos da amostra).
- **Resposta mamográfica:** não foi considerada por não conseguir avaliar mais da metade dos casos desta amostra.
- **Resposta presente:** considerada quando a resposta clínica foi $\geq 50\%$ e resposta ultra-sonográfica foi $\geq 25\%$.
- **Resposta ausente:** considerada quando a resposta clínica foi < 50% e/ou a resposta ultra-sonográfica foi < 25%.

- **Acurácia:** avaliada através dos seguintes parâmetros do doppler, velocidade máxima e velocidade média, considerando os valores dos casos de resposta presente.

3.4. METODOLOGIA E ACOMPANHAMENTO DOS SUJEITOS

Após a suspeita clínica de neoplasia maligna e avaliação clínica do tamanho da neoplasia, as pacientes foram submetidas a mamografia utilizando-se um modelo Senographe 600 da General Electric. O exame foi realizado em duas posições, craniocaudal e médio-lateral. A mamografia foi repetida ao final da quimioterapia neo-adjuvante. Em quatro casos, como as mulheres já haviam sido encaminhadas com a mamografia de boa qualidade, foi realizada apenas a mamografia pós-quimioterapia.

A seguir foi realizado o exame de doppler com mapeamento em cores associado à ultra-sonografia, em duas etapas. Primeiramente, após o diagnóstico e posteriormente, no último ciclo de quimioterapia. Os exames foram realizados pelos responsáveis do Setor de Ultra-Sonografia do Hospital e Maternidade "Leonor Mendes de Barros". Todas as mulheres fizeram o exame do doppler associado à ultra-sonografia com o mesmo aparelho (Aloka, modelo SSD-2000). A sensibilidade do aparelho, conforme descrição do manual de instruções, é de 1MHZ para o espectro e 500Hz para as cores.

A avaliação ultra-sonográfica foi feita com transdutor linear de alta frequência - 7,5mhz - com varredura de toda a mama e do tumor nos cortes longitudinais, transversais e radiais, permitindo o dimensionamento da massa através da medida da altura, largura e espessura.

O estudo da vascularização da massa foi feito com o mapeamento em cores para captar os sinais do doppler. A análise desses sinais foi feita através da velocidade de fluxo, a soma das velocidades sistólicas dos vasos intratumorais, quantificação do número de vasos intratumorais, índices de resistência, coeficiente A/B e velocidades médias. O exame foi realizado com a paciente em posição de decúbito dorsal-horizontal, com os braços sob a cabeça para permitir o melhor estudo dos quadrantes laterais e da cauda axilar.

O diagnóstico histológico foi realizado por meio de uma biópsia incisional diferida, com remoção de um fragmento de 5mm a 10mm, após a realização dos exames. Foram incluídas no estudo apenas as pacientes com diagnóstico de carcinoma. As mulheres foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante, a nível ambulatorial, segundo protocolo assistencial do Serviço, com ciclofosfamida na dose de 600mg/m^2 de superfície de área corpórea, adriamicina, 40mg/m^2 de superfície de área corpórea e 5-Fluoracil, 600mg/m^2 de superfície de área corpórea. Esta última foi calculada através da obtenção do peso expresso em gramas e da estatura expressa em metros. O intervalo entre os ciclos foi de 21 a 42 dias, dependendo da toxicidade hematológica.

Após a quimioterapia foi realizada a cirurgia indicada para o tratamento das pacientes, novamente sem alteração do protocolo assistencial do serviço. O tamanho clínico do tumor foi medido na sala cirúrgica e, a

seguir, o material foi encaminhado para avaliação macroscópica e microscópica do tamanho do tumor pelo patologista.

A coleta de dados foi feita progressiva e diretamente nas fichas pré-codificadas, identificadas com um número e sendo sempre atualizadas as folhas de controle. Estas foram revisadas continuamente para evitar erros de seleção e preenchimento.

3.5. CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO

Os sujeitos foram retirados do estudo quando houve:

- Perda de seguimento
- Abandono do tratamento
- Progressão da doença

3.6. FICHA E FOLHA DE CONTROLE

Foi elaborada uma ficha pré-codificada para coletar as informações necessárias ao estudo (ANEXO 1). Também foi preparada uma folha de controle dos sujeitos incluídos no estudo, para facilitar sua identificação nos retornos (ANEXO 2).

3.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

As fichas foram arquivadas em ordem numérica e digitadas duas vezes no computador para controle de possíveis erros. A análise dos dados foi realizada em três etapas:

- Análise descritiva ou estatística de posição
- Análise de Wilcoxon apresentada em gráficos tipo *box plot*
- Coeficiente de correlação
- Teste de Mann-Whitney (SIEGEL, 1975; AGRESTI & FINLAY, 1986)

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

Todas as pacientes foram informadas do propósito do estudo e tiveram sua participação voluntária após consentimento livre e informado (ANEXO 3). O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros e pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foram cumpridos os princípios enunciados na DECLARAÇÃO DE HELSINKI.

Após serem processados os dados, a ficha de coleta e a ficha de controle foram identificadas apenas com um número para garantir o sigilo da fonte de informações.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Os resultados obtidos através do processamento das fichas clínicas e análise estatística serão apresentados, em forma de tabelas e gráficos, em cinco etapas:

- Descrição das diferenças entre os tamanhos dos tumores avaliadas pelo exame clínico, mamográfico e ultra-sonográfico em ordem decrescente de resposta.
- Descrição e comparação do tamanho dos tumores (mm) avaliados pelo exame clínico, mamográfico e ultra-sonográfico em mulheres com carcinoma de mama, na pré e pós-quimioterapia neo-adjuvante.
- Descrição dos parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia na pré e pós-quimioterapia.
- Predição da resposta avaliada pelo doppler associado à ultra-sonografia em mulheres com carcinoma de mama.
- Descrição dos parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia em ordem decrescente de resposta.

4.1. DESCRIÇÃO DAS DIFERENÇAS ENTRE OS TAMANHOS DOS TUMORES AVALIADOS PELOS DIFERENTES MÉTODOS

TABELA 4

Diferença pré - pós-quimioterapia no maior diâmetro dos tumores em milímetros, segundo método propedêutico utilizado em ordem decrescente de resposta

Nº DO CASO	Método propedêutico		
	Exame clínico (%)	Mamografia (%)	Ultrassonografia (%)
4	-55(100)	NA	-26(100)
10	-120(100)	NA	-29(67)
15	-70(100)	-40(100)	-28(62)
13	-70(87)	-58(100)	-48(81)
11	-40(67)	0(0)	-20(51)
3	-43(66)	-32(58)	-19(43)
18	-80(62)	NA	-14(26)
1	-33(62)	-5(13)	-14(44)
2	-37(53)	-8(15)	-10(32)
14	-33(62)	NA	-4(15)
7	-30(50)	0(0)	-4(14)
8	-57(42)	NA	-11(24)
12	-20(40)	NA	-2(<10)
16	-45(39)	NA	-41(100)
17	-15(18)	0(0)	-5(11)
9	-7(12)	NA	-3(<10)
5	-8(<10)	NA	-13(26)
6	-4(<10)	NA	-1(<10)
	Média = -42,6	Média = -17,8	Média = -15,6
	DP= 29,6	DP= 22,4	DP= 13,6

Os casos considerados com resposta, com tamanho clínico maior ou igual a 50% e ultra-sonográfico maior ou igual a 25%, foram os de número 4, 10, 15, 13, 11, 3, 18, 1 e 2. Os casos considerados sem resposta, que não atingiram estes tamanhos, foram os de número 14, 7, 8, 12, 16, 17, 9, 5 e 6 (TABELA 4).

Os casos número 14 e 7 foram considerados sem resposta por apresentarem tamanho ultra-sonográfico menor que 25%. O caso número 16 foi considerado também sem resposta por apresentar tamanho clínico menor que 50%.

4.2. DESCRIÇÃO E COMPARAÇÃO DOS TAMANHOS DOS TUMORES AVALIADOS PELOS DIFERENTES MÉTODOS

TABELA 5

Tamanho dos tumores em milímetros, segundo método propedêutico de avaliação na pré-quimioterapia neo-adjuvante excluindo mamografia em ordem decrescente de resposta

Nº DO CASO	Método propedêutico	
	TAMANHO CLÍNICO	TAM. ULTRA-SOM
4	55	26
10	120	43
15	70	45
13	80	59
11	60	39
3	65	44
18	130	54
1	53	32
2	70	31
14	53	27
7	60	28
8	135	46
12	50	23
16	115	41
17	85	45
9	157	58
5	90	50
6	53	24
	Média = 83,4 DP= 33,5	Média = 39,7 DP=11,6

A média dos tamanhos ultra-sonográficos foi aproximadamente metade da média dos tamanhos clínicos (TABELA 5).

TABELA 6

Tamanho dos tumores, em milímetros, nos casos com mamografia, segundo método propedêutico de avaliação na pré-quimioterapia

Nº DO CASO	Método propedêutico		
	Exame clínico	Mamografia	Ultra-sonografia
1	53	40	32
2	70	55	31
3	65	55	44
7	60	30	28
11	60	30	39
13	80	58	59
15	70	40	45
17	85	35	45
	Média = 67,9 DP= 10,7	Média = 42,9 DP= 11,5	Média = 40,4 DP= 10,1

Em apenas oito casos a mamografia conseguiu dimensionar o tamanho do tumor na pré-quimioterapia, sendo sua média semelhante à média da ultra-sonografia (TABELA 6).

TABELA 7

Tamanho dos tumores em milímetros segundo o método de avaliação na pós-quimioterapia neo-adjuvante excluindo a mamografia em ordem decrescente de resposta

Nº DO CASO	EXAME CLÍN	ULTRA SON	ANAT. PATOLÓGICO
4	0	0	45
10	0	14	0
15	0	17	15
13	10	11	0
11	20	19	20
3	22	25	25
18	50	40	40
1	20	18	45
2	32	21	36
14	20	23	25
7	30	24	35
8	78	35	35
12	30	21	15
16	70	0	11,5
17	70	40	45
9	150	55	130
5	82	37	75
6	49	25	28
Média = 40,7 Média = 23,6 Média = 34,8			
DP= 38,2 DP= 14,0 DP= 29,9			

Na comparação dos tamanhos clínicos e ultra-sonográficos com o tamanho do anatomopatológico, na pós-quimioterapia, a média do exame clínico foi próxima da média do exame anatomopatológico (TABELA 7).

TABELA 8

Tamanho dos tumores em milímetros, nos casos com mamografia segundo método propedêutico de avaliação na pós quimioterapia

Nº do caso	Método Propedêutico			
	Exame Clínico	Mamografia	Ultra-som	Anat. Patol.
1	20	35	18	45
2	32	47	21	36
3	22	23	25	25
7	30	30	24	35
11	20	30	19	20
13	10	0	11	0
15	0	0	17	15
17	70	35	40	45
	Média= 25,5	Média= 25,0	Média= 21,9	Média= 27,6
	DP= 20,7	DP= 16,0	DP= 8,5	DP= 15,7

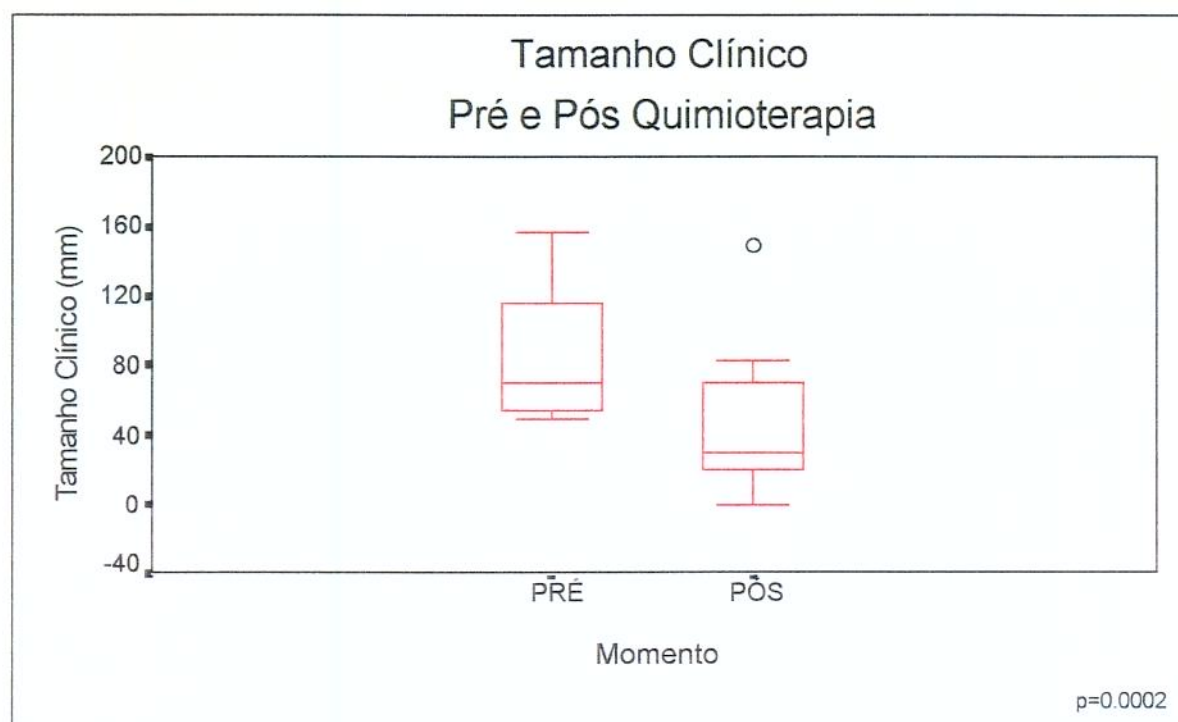
Na pós-quimioterapia os oito casos avaliados pela mamografia tiveram média igual à média do exame clínico (TABELA 8).

TABELA 9

Distribuição do tamanho do tumor segundo os métodos de avaliação na pré e pós-quimioterapia

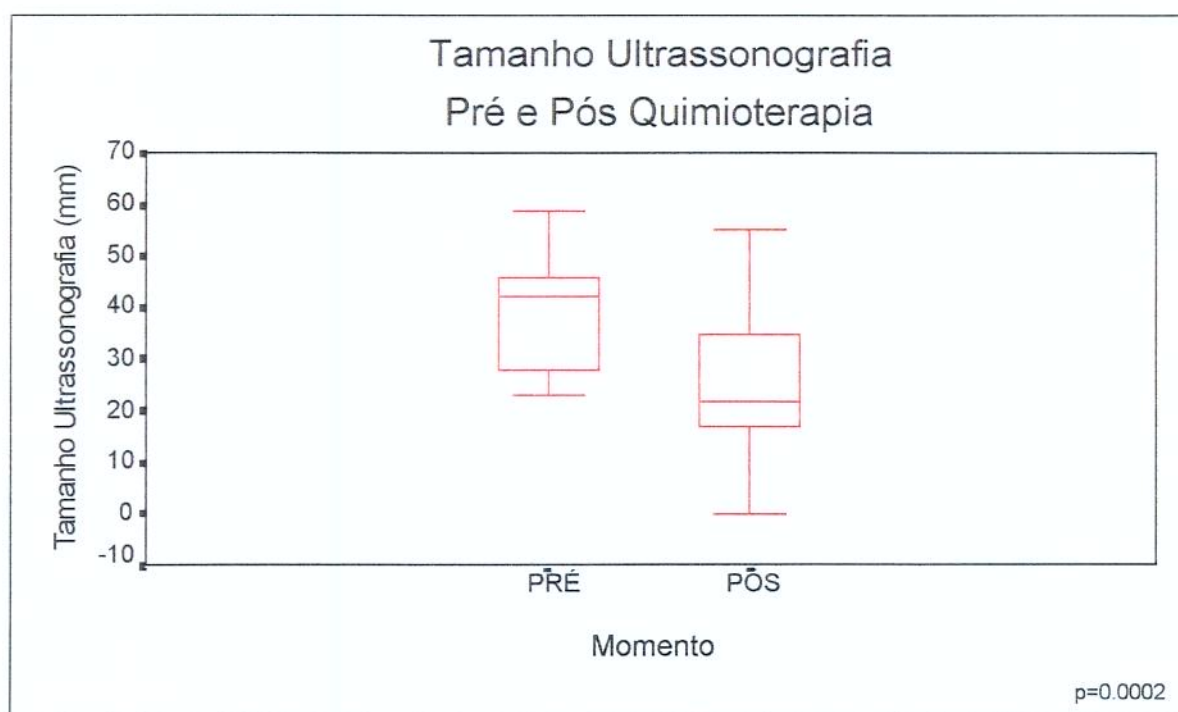
Tamanho	Média	Mediana	DP	min	max
Tam. clin pré	83,39	70,0	33,55	50,0	157,0
Tam. mamó pré	42,88	40,0	11,54	30,0	58,0
Tam. usg pré	39,72	42,0	11,61	23,0	59,0
Tam. clin pós	40,72	30,0	38,17	0,00	150,0
Tam. mamó pós	25,00	30,0	16,85	0,0	47,0
Tam. usg pós	23,61	22,0	13,96	0,0	55,0

As médias dos tamanhos ultra-sonográficos, tanto na pré quanto na pós-quimioterapia, foram a metade das médias dos tamanhos clínicos (TABELA 9).



*p=Teste de Wilcoxon

Figura 1. Distribuição dos tamanhos clínicos pré e pós quimioterapia.



*p=Teste de Wilcoxon

Figura 2. Distribuição dos tamanhos ultra-sonográficos pré e pós quimioterapia.

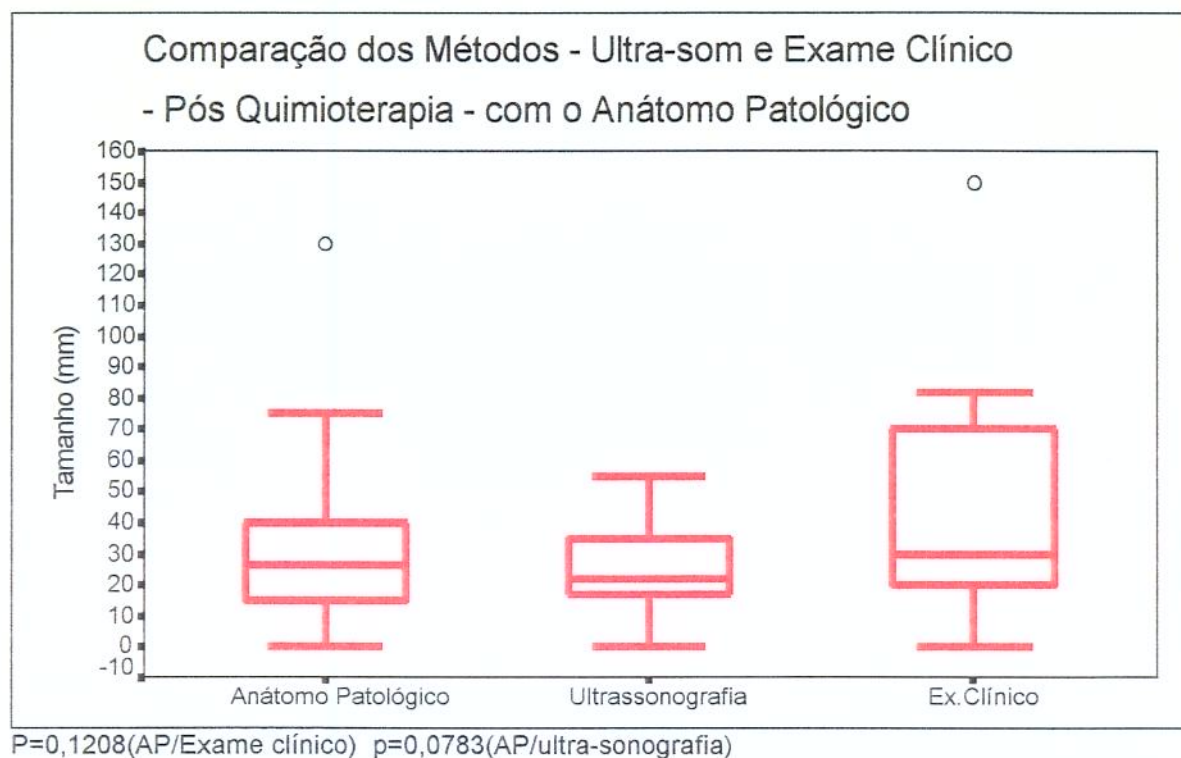


Figura 3. Comparação dos tamanhos pós quimioterapia pelo teste de Wilcoxon.

Após o teste de Wilcoxon, a distribuição dos tamanhos clínicos e ultra-sonográficos foi significativamente menor na pós-quimioterapia (FIGURAS 1 e 2). Na pós-quimioterapia, comparando-se os tamanhos clínicos e ultra-sonográficos com o tamanho do anatomopatológico, observou-se que o exame clínico apresentou a melhor correlação (FIGURA 3).

4.3. DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS DO DOPPLER ASSOCIADO À ULTRA-SONOGRAFIA NA PRÉ E PÓS-QUIMIOTERAPIA

TABELA 10

Distribuição dos parâmetros do doppler na pré e pós-quimioterapia

	Pré	Pós	
	Média (DP)	Média (DP)	t
Vel Max	19,19 (10,5)	18,89 (21,9)	-0,3
Soma Vel Max.	47,97 (36,7)	45,19 (56,9)	-2,78
Nº de Vasos	3,0 (2,0)	2,17 (1,9)	-0,83
I.R.	0,74 (0,29)	0,55 (0,37)	-0,19
I.P.	1,63 (0,89)	1,10 (1,10)	-0,53
Coef. A/B	7,94 (8,22)	4,45 (4,77)	-3,49
Avr	10,04 (6,9)	9,37 (12,49)	-0,67

N=18

Não houve diferença das médias da velocidade máxima, da soma das velocidades, da velocidade média e do número de vasos, tanto na pré quanto na pós-quimioterapia. O índice de resistência, o índice de pulsatilidade e o coeficiente A/B tiveram médias menores na pós-quimioterapia (TABELA 10).

TABELA 11

Distribuição dos parâmetros do doppler na pré e pós-quimioterapia segundo resposta clínica e ultra-sonográfica presente

	PRÉ		PÓS		p-valor ⁽¹⁾
	Media	D.P.	Media	D.P.	
Vel. Máxima	22.92 ± 11.75		14.53 ± 15.42		0.1235
Soma Vel.Máx.	62.66 ± 44.39		36.91 ± 46.69		0.3270
Nº de Vasos	3.33 ± 2.35		2.44 ± 2.13		0.3105
I.P.	1.44 ± 0.79		1.39 ± 0.98		0.8886
I.R.	0.72 ± 0.29		0.62 ± 0.36		0.3270
Coef. A/B	8.54 ± 11.02		5.52 ± 5.46		0.5754
Avr	11.40 ± 6.88		6.91 ± 7.87		0.2076

N=9

(1): Teste de Wilcoxon para amostras pareadas

Nos casos com resposta presente não houve diferença estatisticamente significativa tanto na pré quanto na pós-quimioterapia (TABELA 11).

TABELA 12

Distribuição dos parâmetros do doppler na pré e pós-quimioterapia
segundo respostas clínica e ultra-sonográfica ausentes

	PRÉ		PÓS		p-valor ⁽¹⁾
	Média	D.P	Média	D.P	
Vel. Máxima	15.46 ± 8.21		23.26 ± 25.79		0.4008
Soma Vel.Máx.	33.28 ± 20.33		53.47 ± 67.44		0.7794
Nº de Vasos	2.67 ± 1.73		1.89 ± 1.69		0.2719
I.P.	1.82 ± 0.99		0.80 ± 0.66		0.0173
I.R.	0.76 ± 0.30		0.47 ± 0.37		0.0209
Coef. A/B	7.33 ± 4.62		3.38 ± 4.00		0.0500
Avr	7.34 ± 5.31		13.17 ± 15.73		0.2626

N=9

(1): Teste de Wilcoxon

Nos casos sem resposta presente o índice de resistência, o índice de pulsatilidade e o coeficiente A/B apresentaram diferenças estatisticamente significativas tanto na pré quanto na pós-quimioterapia (TABELA 12).

TABELA 13

Valores médios das diferenças dos parâmetros do
doppler para os casos com e sem resposta

	RESPOSTA		p-valor ⁽¹⁾
	PRESENTE	AUSENTE	
	Média ± D.P.	Média ± D.P.	
Dif Vel. Máxima	-8,39 ± 14,73	7,80 ± 20,22	0,1118
Dif Soma Vel.Máx.	-25,74 ± 52,54	20,19 ± 59,89	0,2161
Dif Nº de Vasos	-0,89 ± 2,52	-0,78 ± 2,11	0,9645
Dif I.P.	-0,09 ± 0,26	-0,29 ± 0,37	0,1329
Dif I.R.	-0,05 ± 1,06	-1,02 ± 0,99	0,2329
Dif Coef. A/B	-3,02 ± 12,78	-3,96 ± 5,06	0,4245
Dif Avr	-4,49 ± 9,78	5,82 ± 11,20	0,0467

⁽¹⁾ Mann-Whitney

A diferença da velocidade média foi significativamente menor no grupo com resposta quando comparado com o grupo sem resposta (TABELA 13).

4.4. PREDIÇÃO DA RESPOSTA AVALIADA PELO DOPPLER

TABELA 14

Valores médios dos parâmetros do doppler para os casos com e sem resposta na pré-quimioterapia

	RESPOSTA		p-valor ⁽¹⁾
	PRESENTE	AUSENTE	
	Média ± D.P.	Média ± D.P.	
Vel. Máxima	22.92 ± 11.75	15.46 ± 8.21	0.1219
Soma Vel.Máx.	62.66 ± 44.39	33.28 ± 20.33	0.1573
Nº de Vasos	3.33 ± 2.35	2.67 ± 1.73	0.5011
I.P.	1.44 ± 0.79	1.82 ± 0.99	0.4265
I.R.	0.72 ± 0.29	0.76 ± 0.30	0.4256
Coef. A/B	8.54 ± 11.02	7.33 ± 4.62	0.7238
Avr	11.40 ± 6.88	7.34 ± 5.31	0.1849

⁽¹⁾ Teste de Mann-Whitney para amostras independentes

As médias dos parâmetros do doppler dos casos com e sem resposta não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na pré-quimioterapia (TABELA 14).

TABELA 15

Acurácia da velocidade máxima na predição da resposta ao exame de doppler associado à ultra-sonografia antes da quimioterapia neo-adjuvante

Velocidade (cm/s)	Positivo	Negativo	Total
≥ 22	6	1	7
< 22	3	8	11
Total	9	9	

Sensibilidade=67%

Especificidade=89%

VPP=86%

VPN=73%

TABELA 16

Acurácia da velocidade média na predição da resposta ao exame de doppler associado à ultra-sonografia antes da quimioterapia neo-adjuvante

Velocidade (cm/s)	Positivo	Negativo	Total
≥ 11	6	1	7
< 11	3	8	11
Total	9	9	

Sensibilidade=67%

Especificidade=89%

VPP=86%

VPN=73%

A sensibilidade , a especificidade, os valores preditivos negativo e positivo foram iguais tanto para velocidade máxima quanto para velocidade média (TABELAS 15 e 16).

4.5. DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS DO DOPPLER ASSOCIADO À ULTRA-SONOGRAFIA EM ORDEM DECRESCENTE DE RESPOSTA

TABELA 17

Distribuição das mulheres segundo os parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia na pré-quimioterapia em ordem decrescente de resposta

Nº CASO	VEL MAX	SV MAX	Nº VASOS	IP PRE	IP PRE	Coef A/B	Av. PRE
4	0	0	0	0	0	0	0
10	35,1	120,1	5	0,63	0,95	2,76	23,5
15	36,6	92,4	4	1,0	2,53	36,6	14,1
13	30,3	118,7	8	0,90	2,29	10,8	12,0
11	27,4	87,4	4	0,75	1,42	4,08	14,6
3	22,2	49,1	3	0,81	1,64	5,4	11,0
18	26,5	55,6	3	0,68	1,14	3,15	15,9
1	14,2	26,6	2	0,79	0,93	4,7	5,8
2	14,0	14,0	1	0,89	2,10	9,3	5,7
14	14,0	36,8	2	0,85	1,7	7,0	7,0
7	14,9	16,9	2	0,88	1,92	8,7	6,8
8	12,8	33,1	3	1,0	2,92	12,8	6,4
12	16,3	42,7	3	0,89	2,27	9,58	6,4
16	11,4	11,4	1	0,80	1,62	2,48	4,6
17	17,5	42,7	6	0,92	3,29	12,5	4,9
9	21,5	53,3	3	0,90	1,83	10,2	10,6
5	30,7	62,6	4	0,63	0,84	2,7	19,4
6	0	0	0	0	0	0	0

TABELA 18

Distribuição das mulheres segundo os parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia na pós-quimioterapia em ordem decrescente de resposta

Nº CASO	VELMAX	SVMAX	nº VASOS	IR POS	IP POS	Coef AB	Avr POS
4	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0
15	51,7	147,0	6	0,73	1,43	3,8	26,6
13	11,8	58,1	4	0,79	1,51	4,7	6,2
11	7,3	12,7	2	0,69	1,02	3,31	5,0
3	12,0	12,0	1	0,88	2,33	8,5	4,6
18	19,4	58,1	5	0,94	2,39	17,6	7,6
1	16,3	27,4	2	0,88	2,70	8,5	5,3
2	12,3	16,9	2	0,69	1,15	3,3	6,9
14	15,8	42,9	3	0,73	1,24	3,7	9,3
7	53,7	128,0	5	0,92	1,43	12,7	21,5
8	0	0	0	0	0	0	0
12	19,4	42,3	3	0,78	1,61	4,6	9,4
16	0	0	0	0	0	0	0
17	8,6	13,5	2	0,73	1,31	5,0	3,5
9	42,6	58,2	2	0,49	0,69	1,98	30,6
5	69,2	196,3	2	0,59	0,93	2,4	44,2
6	0	0	0	0	0	0	0

Na distribuição dos parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia na pré-quimioterapia, em dois casos, números 4 e 6, não se detectou vasos intratumorais (TABELA 17).

Na distribuição dos parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia na pós-quimioterapia, em três casos, números 10, 8 e 16, não se detectou vasos intratumorais (TABELA 18).

Em resumo, os parâmetros avaliados pelo doppler foram:

TABELA 19
Distribuição dos parâmetros do doppler associado à
ultra-sonografia na pré e pós-quimioterapia

Doppler	Media	Mediana	DP	min	max
Velmax pré	19,19	16,9	10,55	0	36,60
Soma velmax pré	47,97	42,70	36,74	0	120,1
Número vasos pré	3,0	3,0	2,03	0	8,00
IR pré	0,74	0,83	0,29	0	1,0
Ippe	1,10	1,20	0,86	0	2,70
Coeficiente A/B pré	7,94	6,20	8,22	0	36,60
Avr pré	10,04	5,75	6,90	0	44,20
Velmax pós	18,89	12,15	21,09	0	22,15
Soma velmax pós	45,19	22,15	56,91	0	196,3
Número vasos pós	2,17	2	1,89	0	6,0
IR pós	0,55	0,71	0,37	0	0,94
Ip pós	1,10	1,20	1,10	0	2,70
Coeficiente A/B pós	4,45	3,50	4,77	0	30,0
Avr pós	9,37	10,04	12,49	0	58

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi descrever as características do doppler colorido associado à ultra-sonografia antes e depois da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com carcinoma de mama localmente avançado e comparar as respostas clínicas, mamográficas e ultra-sonográficas e do doppler associado à ultra-sonografia.

Em relação à avaliação das respostas clínica, mamográfica e ultra-sonográfica, foi observado que o melhor método é o exame clínico seguido pelo ultra-sonográfico. Estes exames conseguem avaliar todos os casos; entretanto, nos poucos casos em que a mamografia possibilitou a mensuração do tumor, este exame apresentou a melhor correlação.

Entre os parâmetros do doppler colorido associado à ultra-sonografia foi observado que o índice de resistência, o índice de pulsatilidade, o coeficiente A/B apresentaram uma diferença significativa antes e depois da quimioterapia no grupo sem resposta. Após a comparação dos grupos que apresentaram resposta com aqueles que não a apresentaram, através de suas diferenças, observou-se que a velocidade média pode ser útil nesta avaliação.

Além disso, este estudo sugere que pode-se prever a resposta através da velocidade média e, possivelmente, pela velocidade máxima do vaso com maior fluxo, principalmente porque estes parâmetros caminham em direções opostas quando analisam-se grupos com e sem resposta. Pode-se observar nesta amostra uma tendência à significância para estes dois parâmetros. Além disso, se for estabelecido que os valores das médias, das velocidades máximas e velocidades médias dos vasos com maior fluxo, dos casos com resposta presente como corte, observa-se uma sensibilidade de 67%, uma especificidade de 89%, um valor preditivo positivo de 86% e um valor preditivo negativo de 73% na predição da resposta. Embora a amostra estudada tenha sido pequena, caso estes resultados venham a se confirmar em outros estudos, poderia haver um benefício em relação ao uso ou não da quimioterapia como tratamento neo-adjuvante destes tumores localmente avançados. Isto também poderia ser útil em pacientes com tumores de menores dimensões submetidas à quimioterapia neo-adjuvante, já utilizada em protocolos de outros serviços médicos não havendo, portanto, a necessidade de postergar o tratamento cirúrgico.

Observou-se também uma diminuição da vascularização do tumor no grupo de mulheres com resposta, enquanto que as mulheres com ausência de resposta apresentaram um aumento de vascularização. Os índices de resistência, pulsatilidade e o coeficiente A/B apresentaram uma queda nos dois grupos, porém, esta foi mais acentuada no grupo sem resposta, coincidentes com os estudos de MADJAR et al., 1993.

Os resultados deste estudo sugerem que o doppler colorido associado à ultra-sonografia pode ser útil na avaliação da resposta à quimioterapia. Os resultados coincidem com a sugestão de alguns autores como COSGROVE (1993) de que o melhor parâmetro para avaliar massas mamárias pelo doppler colorido é o índice de resistência estando melhor sustentado, teoricamente, por não depender do ângulo de incidência do som. Além disso, quando analisados os grupos com e sem resposta observou-se uma queda muito acentuada e significativa no grupo sem resposta para este índice, podendo refletir na piora da cinética tumoral ou até em um fator de pior prognóstico, e uma queda discreta no grupo com resposta e não-significativa, provavelmente devido ao efeito da quimioterapia no tecido circunjacente. O índice de pulsatilidade e o coeficiente A/B apresentaram o mesmo padrão de resposta para os dois grupos.

Embora MADJAR et al., 1994, considerem a velocidade máxima, a soma das velocidades e o número de vasos como sendo os parâmetros de eleição para avaliação de tumores malignos da mama, tais parâmetros dependem do ângulo de incidência do som. Apesar desse autor corrigi-lo para zero grau no início do exame, a tortuosidade e as diferentes projeções dos vasos tornam esta correção pontual e como os vasos neoformados não apresentam uma regularidade anatômica, pode sub ou superestimar estes valores. Além disso, quando analisa-se a soma das velocidades máximas e o número de vasos, existe a possibilidade de estar se incidindo sobre o mesmo vaso em pontos diferentes, fato explicado pela tortuosidade e trajetos

irregulares da neovascularização tumoral, hiperdimensionando seus valores. Em relação ao número de vasos encontramos valores menores que MADJAR et al., 1994:8 (5-14), e mais coincidentes com o trabalho de COSGROVE et al., 1993: (2,16 $\pm$ 1,64).

Nesta amostra, quando analisada a comparação das diferenças entre os grupos com e sem resposta, a média da velocidade foi significativamente diferente, podendo ser considerada também um parâmetro útil na avaliação da resposta à quimioterapia. Os demais parâmetros não foram significativos, embora tenham apresentado uma tendência à significância.

Pudemos observar, também, a ausência de vascularização em dois tumores na pré-quimioterapia, fato já mencionado na literatura, com uma frequência que varia de 4% (ADLER et al., 1990) até 25%, em tumores T3 (DIXON et al., 1992). Isto pode ser explicado pelo tamanho diminuto dos vasos ou ainda pela sensibilidade e especificidade do aparelho. O número de vasos não se mostrou útil nesta avaliação.

Entretanto, deve-se ressaltar que o melhor exame para avaliar a resposta à quimioterapia continua sendo o clínico. Este fato é concordante com as observações de HORTOBAGYI e BUZDAR, (1997) que afirmam que 80% das pacientes com câncer de mama localmente avançado apresentam uma avaliação clínica acurada e apropriada, tanto na avaliação inicial quanto

na resposta à terapia sistêmica ou à radioterapia. Os restantes 20% seriam representados pelos carcinomas inflamatórios de difícil palpação.

A mamografia e os demais parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia não melhoraram os resultados obtidos pelo exame clínico e a ultra-sonografia, concordante com os estudos de VINNENCOMBE et al., (1996).

Os resultados obtidos não confirmaram a melhor concordância do tamanho do tumor pelo exame ultra-sonográfico com a peça anatômica, como descrito por FORNAGE et al., (1987) e BASSET & KIMME-SMITH, (1991), talvez pelos efeitos da quimioterapia nestes tumores. O exame ultra-sonográfico mostrou-se, portanto, inadequado para ser utilizado como padrão-ouro para a resposta tumoral à terapia. Chamou atenção o fato que o exame clínico e a ultra-sonografia puderam avaliar todos os casos. Esses resultados contrastaram com a resposta da mamografia, método rotineiramente utilizado pela maioria dos serviços médicos, que apesar de ter apresentado o melhor índice de correlação, conseguiu avaliar apenas pouco menos da metade dos casos.

Este fato é concordante com o trabalho pioneiro de FORNAGE et al., (1987) que estudaram 31 pacientes, sendo que em 11 não foi possível avaliar os tumores pela mamografia. As evidências que sustentam essas observações e que serão descritas abaixo, leva-nos a refletir como um método que é incontestável no diagnóstico do câncer de mama, como a mamografia,

pode não ter muita validade na avaliação da resposta tumoral à quimioterapia. Talvez por tratar-se de um método tradicional e incontestável no rastreamento e no diagnóstico do carcinoma de mama, a maioria dos serviços médicos ainda continua realizando-a mecanicamente, sem questionar os seus achados.

Desta maneira, o que inicialmente procuramos entender é por que a mamografia apresentou-se como um método apenas regular na avaliação da resposta tumoral à quimioterapia e os exames clínico e ultra-sonográfico mostraram-se bem superiores. O primeiro ponto que pode explicar as limitações da mamografia para avaliar o tamanho tumoral é que as incidências obtidas pelo método são magnificadas pela distância tumor-filme (FORNAGE et al., 1987). Já a ultra-sonografia apresenta uma imagem livre de magnificação ou, em outros termos, uma imagem próxima da realidade. Nesse momento, surge uma nova questão em relação ao tamanho clínico do tumor: de que maneira este pode ser mais útil que a mamografia, visto que suas medidas são geralmente superestimadas e maiores que as medidas mamográficas?

Os resultados parecem indicar que o erro para mais, da medida clínica, é bastante homogêneo, mantendo-se aproximadamente a mesma superavaliação das medidas nos diferentes momentos em que o exame é realizado. Esta regularidade da superestimação é que permite que seja útil

para avaliar variações ainda que não seja preciso na avaliação de valores absolutos.

Alguns autores salientam que as medidas clínicas dos tumores mamários incluem a espessura da pele (geralmente duplicada) e tecidos circunjacentes, o que leva a superestimar os valores anatomopatológicos. A exceção destas observações restringe-se a tumores localizados superficialmente, que permitem uma melhor definição dos seus limites. Esta observação foi coincidente com os resultados deste estudo. Porém, a maioria dos trabalhos que teve por finalidade a comparação dos métodos foi realizada no pré-operatório, ou seja, sem avaliar as medidas dos diferentes métodos após a quimioterapia neo-adjuvante (FORNAGE et al, 1987).

Quando analisou-se a resposta tumoral à quimioterapia, os resultados foram concordantes com o trabalho de MOSKOVIC et al., (1993). Estes autores relataram que 30% dos casos analisados pela mamografia não coincidiram e apresentaram resultados piores que os do exame clínico. Outros autores como MANSI et al., (1989), COCCONI et al., (1984) e SEGEL et al., (1987) obtiveram o mesmo tipo de resultados. Apenas MOSKOVIC et al., 1993, encontraram correlação adequada entre a mamografia e o anatomopatológico.

O segundo ponto que ajuda a explicar as limitações da mamografia para a avaliação da resposta tumoral é o número de incidências utilizadas. Neste estudo, utilizou-se as incidências craniocaudal e médio-lateral oblíqua,

que correspondem ao protocolo médico-assistencial do Hospital Maternidade “Leonor Mendes de Barros”. Porém, se o maior diâmetro do tumor apresentar-se em outra projeção, pode não estar representando o seu maior diâmetro.

O ultra-som tem a vantagem, sob este aspecto, de fornecer o volume tumoral, o que pode ser, em termos de resposta, uma melhor expressão do anatomopatológico.

O terceiro ponto relacionado às limitações da mamografia está representado pela dificuldade em definir com precisão as bordas dos tumores, seja pela presença de lesões espiculadas, na presença de parênquima residual fibrótico ou de microcalcificações. No caso das mulheres pré-menopausadas, por exemplo, as áreas de hiperdensidade tornam-se difícil de definir.

Entretanto, BASSET & KIMME-SMITH (1992) sugeriram que o exame ultra-sonográfico tem também limitação para a demarcação das bordas tumorais. Atualmente com os transdutores de 7.5MHZ, o delineamento das mesmas tornou-se mais preciso. Para as pacientes há ainda a vantagem de ser mais confortável que a mamografia. Neste sentido, o exame clínico é quem define com maior precisão as bordas da lesão. Apresenta ainda a vantagem de ser prático, simples, rápido e de baixo custo.

Outro aspecto interessante está na relação entre os resultados das remissões clínicas, mamográficas e ultra-sonográficas na pós-quimioterapia

de indução e o resultado anatomopatológico. Para HORTOBAGYI, SINGLETARY & Mc NEESE (1996), apenas 1/3 dos casos de remissão completa é coincidente com o anatomopatológico e 1/3 dos casos livres de doença histopatológica apresenta alguma anormalidade residual. Nesta amostra observou-se tal correlação em alguns casos, talvez pelas dimensões exacerbadas dos tumores.

Além disso, procurou-se estabelecer parâmetros do doppler colorido associado à ultra-sonografia que possam definir a resposta à quimioterapia. Um fator limitador de seu uso é o ângulo de incidência do som. Também não utilizamos, na análise desta resposta, a diminuição das cores proposta por COSGROVE et al, (1993), por considerarmos método complexo e não práticos. A sua falta de praticidade neste tipo de avaliação faz deste indicador algo que não deva ser utilizado rotineiramente. Há de se esperar que as indústrias fabricantes destes aparelhos desenvolvam programas capazes de quantificar estas cores automaticamente.

Entendemos que a proposta de utilizar o índice de resistência, pulsatilidade, coeficiente A/B e velocidade média medida pelo doppler colorido, associada à ultra-sonografia como indicador de resposta, é nova na literatura e merece destaque; sendo que será preciso acumular uma casuística mais extensa nesta linha de pesquisa e a confirmação por outros autores, para tornar eficaz a sua aplicabilidade clínica. Deve-se ressaltar que outros estudos podem identificar valores de corte, para prever a resposta, possibilitando

uma orientação nos casos em que deverá ser utilizada a quimioterapia neoadjuvante.

Conclui-se que a avaliação clínica é método mais útil que a mamografia para avaliar a resposta tumoral à terapia. Para que esses resultados conduzam a uma mudança de comportamento em relação à rotina adotada pela maioria dos serviços médicos, ressaltaremos alguns obstáculos que foram enfrentados.

Talvez o primeiro ponto a ser abordado, e já previsto aqui, esteja relacionado com o tamanho amostral de 18 pacientes, o que pode ser um fator limitador para a generalização dos resultados para a população. Além disto, foi necessário uniformizar a avaliação no diâmetro máximo em milímetros para fins de comparação entre os métodos, embora o ideal fosse que se obtivesse o volume em todos os métodos. Entretanto, como a mamografia pode ser super ou subestimada, dependendo da relação da distância filme-lesão e ângulo de incidência da mamografia, o cálculo para seu volume poderia aumentar a margem de erro. Já a medida clínica do tumor dispunha apenas de dois valores, o que por si só inviabiliza o cálculo do volume.

Outra limitação metodológica referiu-se ao padrão-ouro que, teoricamente, deveria ser a medida anatômica do tumor. Frente à impossibilidade de obter-se o tamanho anatomopatológico na pré-quimioterapia, passamos a utilizar a ultra-sonografia baseando-nos na excelente coincidência entre a medida ultra-sonográfica e o

anatomopatológico na literatura. No entanto, os resultados deste estudo mostraram que o exame clínico foi o que mais se aproximou do anatomopatológico.

A utilidade prática destes resultados pode refletir na mudança da rotina na avaliação da regressão tumoral da mamografia para o exame ultrassonográfico ou, ainda, para avaliação clínica do tumor e nos locais onde estão disponíveis o doppler colorido associado à ultra-sonografia.

Com estas observações abrem-se, ainda entre nós, inúmeras perspectivas de que maneira estes resultados poderiam influenciar no tratamento do câncer de mama localmente avançado.

Nossa casuística, pelo seu tamanho, e porque apenas dois casos obtiveram remissão completa à quimioterapia, não permitiu avaliar se as características da vascularização do tumor de acordo com o doppler colorido poderia servir para o prognóstico dessa resposta. Seria interessante que o doppler associado à ultra-sonografia pudesse prever quais casos se beneficiariam com a quimioterapia neo-adjuvante e, em segundo lugar, se apenas parâmetros dopplerfluxométricos poderiam orientar a conduta de interromper ou não a quimioterapia neo-adjuvante já iniciada.

Além disso, caso a associação das características do doppler colorido associada à ultra-sonografia com a resposta à quimioterapia neo-adjuvante venham a confirmar-se, seria possível selecionar quais as pacientes

que deveriam ser submetidas aos tratamentos mais conservadores e quais deveriam utilizar tratamentos mais radicais.

Outras questões surgem da implicação do uso da mamografia na rotina da avaliação da resposta tumoral, ou seja, se apenas a utilização do exame clínico é suficiente no controle destas respostas e até que ponto isto poderia diminuir os custos. Em outras palavras, se a acurácia do exame clínico para controle da resposta à quimioterapia for realmente maior que a da mamografia, poderemos estabelecer uma mudança de conduta. Portanto, caso estudos posteriores confirmem nossos achados, a conduta no controle da resposta à quimioterapia neo-adjuvante deveria ser alterada da mamografia para o exame clínico ou ultra-sonográfico.

Outra vantagem do uso do exame clínico no controle destas respostas reflete-se na receptividade das pacientes à utilização destes métodos, pois existe uma parcela destas mulheres com câncer localmente avançado que rejeita qualquer demora em iniciar o tratamento que pode resultar da espera para a realização destes exames.

A pergunta que se faz é que se apenas o exame clínico pode amenizar esta carga de angústia e depressão a que estas pacientes com câncer localmente avançado, submetidas à quimioterapia neo-adjuvante, estão envolvidas. Isto, ainda, pode ser reforçado pela observação que as pacientes que não têm a sua mama afetada imediatamente removida, podem até chegar ao extremo do abandono do tratamento. O que podemos observar

em nossa amostra é que as pacientes que notavam uma diminuição do tumor, apresentavam melhora do ânimo por perceberem que o tratamento a que estavam sendo submetidas apresentava alguma resposta.

Desta maneira, esperamos futuramente poder definir o lugar do exame clínico em substituição à mamografia e que outros estudos definam o papel do doppler colorido no controle das respostas tumorais à quimioterapia neo-adjuvante e como orientador terapêutico. A conveniência de utilizarmos estes dois métodos em um só aparelho faz com que a associação dos mesmos reflita numa maior e melhor avaliação das respostas tumorais.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

1. O exame clínico mostrou-se o melhor método para a avaliação do tamanho do tumor na pós-quimioterapia. A mamografia, apesar de mostrar-se com boa correlação, não conseguiu avaliar mais da metade dos casos. A ultra-sonografia não acrescentou maiores informações que o exame clínico.
2. Dentre os parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia, a velocidade média, o índice de resistência e o índice de pulsatilidade e o coeficiente A/B apresentaram uma melhor associação com a avaliação da resposta à quimioterapia. Os demais parâmetros do doppler associado à ultra-sonografia não mostraram variações significativas.
3. Não foi possível estabelecer, com esta metodologia, se o doppler colorido associado à ultra-sonografia pode prever quais casos irão responder à quimioterapia. A acurácia deste método em prever a resposta através da velocidade máxima e da média das velocidades nos casos com resposta observa-se uma sensibilidade de 67%, especificidade de 89%, valor preditivo positivo de 86% e valor preditivo negativo de 73%.

SUMMARY

7. SUMMARY

The objective of this study was to compare the sizes of locally advanced breast tumors through clinical, mammographic and ultrasonographic methods and describe the parameters of color doppler ultrasound evaluated before and after of the primary chemotherapy. A total of 18 women with the diagnosis of breast carcinoma were carried out at the Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros, with clinical primary tumors equal or bigger than 50mm. These women were submitted to palpation, mammography, ultrasound and color doppler ultrasound at the moment of diagnosis. Following up, they were submitted to three cycles of chemotherapy with FAC and after completing the primary antitumoral therapy, a second round of the same exams was performed. The clinical exam turned up to be the most efficient method to evaluate the size of tumors. The mammography helped to evaluate less than half the number of cases and the ultrasonography was of no use in increasing the accuracy already obtained with palpation. After the identification of cases with response (reduction of clinical size $\geq 50\%$ and ultrasonographical size $\geq 25\%$), and with no response (reduction of clinical size $< 50\%$ and either $< 25\%$ of ultrasonographical), it was observed that the resistance index, pulsatility

and *AVB* coefficient presented a significant variation that differed from pre and pos-chemotherapy in the group with no response. When the pos and pre differences were compared, it was observed that the average speed presented itself different in the groups. A different pattern of the pre-chemotherapy average was observed, specially in the maximum and average speeds that may predict the response to the chemotherapy. Using the values of the average from the group with response for both parameters, one can establish a sensitivity of 67% and a specificity of 89% to predict the response. The aim of this study was to contribute in obtaining a safe method to evaluate pre and pos chemotherapy response and try to show new ways to predict it using color doppler ultrasound.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADLER, D.D.; CARSON, P.L.; RUBIN, J.M.; QUINN-REID, D. - Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings. **Ultrasound Med. Biol.**, 16:553-9, 1990.
- AGRESTI, A. & FINLAY, B. - Statitical methods for the social sciences- ed. Dellen publishing Company, 1986, 556p.
- ALVARENGA, M. - Anatomia patológica e imunohistoquímica: importância do patologista na mastologia atual. In:DIAS, E.N.; CALEFFI, M.; SILVA,H.M.S.; FIGUEIRA FILHO, A.S.S. - **Mastologia atual**.Rio de Janeiro, Revinter, 1994. p.127-54.
- AUCLERC, G.; BOREL, C.; KHAYAT, D.; SOUBRANE, C.; WEIL, M. - La chemiothérapie première dans le traitement du cancer du sein. **Ann. Chir. Plast. Esthét.**, 37:663-9, 1992.
- BASSET, L.W. & KIMME-SMITH, C. - Breast sonography. **AJR**, 156:449-55, 1991.
- BONADONNA, G. - Conceptual and pratical advances in the manegement of breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, 7:1380-97, 1989.

BONADONNA, G.; VERONESI, U.; BRAMBILLA, C.; FERRARI, L.; LUINI, A.; GRECO, M.; BARTOLI, C.; YOLDI, G.C.; ZUCALI, R.; RILKE, F.; ANDREOLA, S.; SILVESTRINI, R.; DI FRONZO, G.; VALAGUSSA, P. - Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. **J. Natl. Cancer Inst.**, **82**:1539-45, 1990.

BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P.; BRAMBILLA, C.; MOLITERNI, A.; ZAMBETTI, M.; FERRARI, L. - Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer with chemotherapy and endocrine therapy. **Semin. Oncol.**, **18**:515-24, 1991.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de programas de controle do câncer. PRÓ-ONCO. **Cancer no Brasil: Dados dos registros de base hospitalar**. Rio de Janeiro, Pró-Onco, 1993. 52p.

BRITTON, P.D. & COULDEN, R.A. - The use of duplex doppler ultrasound in the diagnosis of breast cancer. **Clin. Radiol.**, **42**:399-401, 1990.

CHEVALLIER, B.; ROCHE, H.; OLIVIER, J.P.; CHOLLET, H.; HURTELOUP, P. - Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. **Am. J. Clin. Oncol.**, **16**:223-8, 1993.

CONSENSUS CONFERENCE: Adjuvant chemotherapy for breast cancer. An NSABP update. **Cancer**, **52**:1551-7, 1985.

- COCCONI, G.; Di BLASIO, B.; ALBERTI, G.; BISAGNI, G.; BOTTI, E.; PERACCHIA, G. - Problems in evaluating response of primary breast cancer to systemic therapy. **Breast Cancer Res. Treat.**, 4:309-13, 1984.
- COSGROVE, D.; BAMBER, J.; DAVEY, J.; MC KIMMA, J.; SINNETT, H.- Color doppler signals from breast tumors. **Radiology**, 176:175-80, 1990.
- COSGROVE, D.; KEDAR, R.P.; BAMBER, J.; AL-MURRAMI, B.; DAVEY, J.; FISHER, C.; MC KIMMA, J.; SVENSSON, W.E.; TOHNO, E.; VAGIOS, E.; ALSANJARI, N.A.- Breast diseases: Color doppler Us in differential diagnosis. **Radiology**, 189:99-104, 1993.
- COSGROVE, D. - Breast masses. In: FLEISCHER, A.C. & EMERSON, D.S. - **Color doppler sonography in obstetrics and gynecology**. Churchill Livingstone, 1993. p.309-24.
- DECLARAÇÃO DE HELSINKI - Recomendaciones para guiar los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos - **Bol. Of. Sanit. Panam.**, 108 (5-6):626-37, 1990.
- DIXON, J.; WALSH, J.; PATERSON, D.; CHETTY, U. - Colour doppler ultrasonography studies of benign and malignant breast lesions. **Br. J. Surg.**, 79:259-60, 1992.
- ENNIS, J.T. - Radiologia diagnóstica nas doenças da mama. In: BLAND, K.I. & COPELAND, E.N. - **A mama- Tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas**. São Paulo, Manole, 1994. p.489-531.

- FISHER, E.R. & TURNBULL, R.B. - Cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric blood in patients with colorectal carcinoma. **Surg. Gynecol. Obstet.**, **100**:102-8, 1955.
- FISHER, B.; RAUDIN, R.G.; AUSMAN, R.K.; SLACK, N.H.; MORE, G.E.; RUDOLF, J.N. - Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigations. **Am. Surg.**, **168**:337-56, 1968.
- FISHER, B.; CARBONE, P.; ECONOMOU, G.-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the manegement of primary breast cancer: a report of early findings. **N. Engl J. Med.**, **292**:117-22, 1975.
- FISHER, B. - Adjuvant therapy for breast cancer: a brief overview of the NSABP experience and some thoughts on neoadjuvant chemoterapy. **Recent Results Cancer Res.**, **103**:54-68, 1986.
- FLEISCHER, A.C.; GOLDSTEIN, R.B.; BRUNER, J.P.; WORREL, J.A. - Ultra-sonografia Doppler em obstetrícia e ginecologia. In: CALLEN, P.W. - Ultra-sonografia em obstetrícia e ginecologia. London, Churchill Living Stone, 1994. p.488-508.
- FOLKMAN, J.; MERLER, E.; ABERNATHY, A.; WILLIANS, G. - Isolation of a tumor factor responsible for angiogeneses. **J. Exp. Med**, **33**:275-8, 1971.
- FOLKMAN, J. - What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? **J. Natl. Cancer. Inst.**, **82**:4-6, 1990.

- FORNAGE, B.D.; TOUBAS, O.; MOREL, M. - Clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer size. **Cancer**, **60**:765-71, 1987.
- FRANK, J.L.; McCLISH, D.K.; DAWSON, K.S.; BEAR, H.D. - Stage III breast cancer: Is neoadjuvant chemotherapy always necessary? **J. Surg. Oncol.**, **49**:220-5, 1992.
- GOLDIE, J.H. & COLDMAN, A.J. - A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. **Cancer Treat. Rep.**, **63**:1727-33, 1979.
- GUNDUZ, N.; FISHER, B.; SAFFER, E. A. - Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. **Cancer Res.**, **39**:3861-5, 1979.
- GUPTA, P.; BIJLANI, L.; RATH, G.K.; MISRA, A.; MISHRA, M.C.; SHUKLA, N.K.; KRIPLANI, A.; KAPUR, B.M.L. - Neoadjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin e 5-fluoracil (CAF) or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluoracil (CMF) in 69 cases of locally advanced (stage III) breast cancer. **Jap. J. Surg.**, **21**:637-42, 1991.
- HAAGENSEN, C.D.- Clinical classification of the stage of advancement of breast carcinoma. In: **Diseases of the breast**. 3ed. Philadelphia, Saunders, 1986.p.851-63.
- HARDY, E.; PINOTTI, J.A.; FAUNDES, A. - Variações internacionais da incidência e mortalidade por cancer de mama. **Femina**, **11**:106-15, 1983.

- HAYWARD, J.L.; MEAKIN, J.W.; STEWART, H.J.- Assessment of response and recurrence in breast cancer. **Sem. Oncol.**, 5:445-8, 1978.
- HORTOBAGYI, G.N.; BLUMENSCHN, G.R.; SPANOS, W.; MONTAGUE, E.D.; BUZDAR, A.U.; YAP, H.P.; SCHELL, F. - Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. **Cancer**, 51:763-8, 1983.
- HORTOBAGYI, G.N.; SINGLETARY, S. E.; McNEESE, M. D. - Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: HARRIS, J.R.; LIPPMAN, M.E.; MORROW, M. ; HELLMAN, S. - **Diseases of the breast**. New York, Lippincott Raven Publishers, 1996. p.585-99. .
- HORTOBAGYI, G.N. & BUZDAR, A.U. - Locally advanced breast cancer. In: HORTOBAGYI, G.N.; BONNADONA, G. ; GIANNI, A. M. **Textbook of breast cancer- a clinical guide to therapy**. United Kingdom, Martin Dunitz, 1997.p.155-69.
- JACQUILLAT, C.; WEIL, M.; AUCLERC, G.; AUCLERC, M.F.; KHAYAT, D.; BAILLET, F.- Neoadjuvant chemotherapy in the conservative management of breast cancer: A study of 252 patients. **Recent Results Cancer Res.**, 115:36-42, 1989.
- JACQUILLAT, C.; WEIL, M.; BAILLET, F.; BOREL, C.; AUCLERC, G.; MAUBLANC, M.A.; HOUSSET, M.; FORGET, G.; THILL, L.; SOUBRANE, C.; KHAYAT, D.- Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. **Cancer**, 66:119-29, 1990.

KARRER, K.; HUMPHREYS, S.R.; GOLDIN, A. - An experimental model for studying factors wich influence metastases of malignant tumors. **Int. J. Cancer**, **2**:213-8, 1967.

KEDAR, R.; COSGROVE, D.; SMITH, I.; MANSI, J.; BAMBER, J.-Breast carcinoma: measurament of tumor response to primary medical therapy with color doppler flow imaging. **Radiology**, **190**:825-30, 1994.

KREMKAU, F.W. - Doppler ultrasound - principles and instruments. London, Saunders, 1990. 286p.

MADJAR, H.; Du BOIS, A.; KOMMOS, F.; MEERPOHL, H.G.; PFLEIDERER, A.-Implementetion of doppler ultrasound for therapy control of breast malignancies treated with chemotherapy. **Onkologie.**, **16**:183-8, 1993a.

MADJAR, H.; LADNER, H.A.; SAUERBREI, W.; OBERSTEIN, A.; PROMPELER, H.; PFLEIDERER, A. - Preoperative staging of breast cancer by palpation, mammography and high resolution ultrasound. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, **3**:185-90, 1993.

MADJAR, H.; PROMPELER, H.J.; SAUERBREI, W.; WOLFARTH, R.; PFLEIDERER, A. - Color doppler flow criteria of breast lesions. **Ultrasound Med. Biol.**, **20**:849-58, 1994.

MADJAR, H. - Color doppler and duplex flow data. In: INTERNATIONAL BREAST ULTRASOUND SCHOOL. CURSO DE MAMA-JORNADA PAULISTA DE RADIOLOGIA, 1996. p.7-80.

McNICHOLAS, M.M.J.; MERCER, P.M.; MILLER, J.C.; Mc DERMOTT, E.W.M.; O'HIGGINS, N.J.; McERLEAN, D.P. - Color doppler sonography in the evaluation of palpable breast masses. **AJR**, **161**:765-77, 1993.

MANSI, J.L.; SMITH, I.E.; WALSH, G.; A HERN, R.P.; HARMER, C.L.; SINNETT, H.D.; TROTT, P.A.; FISCHER, C.; McKINNA, A. - Primary medical therapy for operable breast cancer. **Eur. J. Cancer Clin. Oncol.**, **25**:1623-7, 1989.

MENDONÇA, G.A.S.- Cancer na população feminina brasileira. **Rev. Saúde Pública**, **27**:68-75, 1993.

MOSKOVIC, E.; MANSI, J.; KING, D.; MENCH, C.; SMITH, I. - Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast cancer. **Clin. Radiol.**, **47**:339-44, 1992.

NISSEN-MEYER, R.; KJELLGREN, K.; MALUNIE, K.; MANSSON, B.; NORIN, L. - Surgical adjuvant chemotherapy: results on one short course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. **Cancer**, **41**:2088-98, 1978.

PARKIN, D.M.; LAARA, E.; MUIR, C.S. - Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. **Int. J. Cancer**, **41**:184-97, 1988.

PHIL EVANS, W.-Breast masses- Appropriate evaluation. **Radiol. Clin. North Am.**, **33**:1085-8, 1995.

PINOTTI, J.A. & TEIXEIRA, L.C.-Cancer de mama - Epidemiologia e fatores de risco. In:HALBE, H.W. - **Tratado de ginecologia**. São Paulo, Roca, 1987. p.1412-4.

PRICE, R.R. & MERRITT, C.R.B. - Principles and instrumentetion. In: FLEISCHER, A.C. & EMERSON, D.S.- **Color doppler sonography in obstetrics and gynecology**. London, Churchill Livingstone, 1993. p.1-16.

RAGAZ, J.; BAIRD, R.; REBBECK, P.; GOLDIE, J.; COLDMAN, A.; SPINELLI, J. - Neoadjuvant (preoperative) chemotherapy for breast cancer. **Cancer**, **56**:719-24, 1985.

SCHOENBERGER, S.G.; SUTHERLAND, C.M.; ROBINSON, A.E. - Breast neoplasms: Duplex sonographie imaging as an adjunct in diagnosis. **Radiology**, **168**:665-8, 1988.

SCHOLL, S.M.; ASSELAIN, B.; PALANGIE, T.; DORVAL, T.; JOUVE, M.; GRIALT, E.G.; VILCOQ, J.; DURAND, J.; POUILLART, P. - Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. **Eur. J. Cancer**, **27**:1668-71, 1991.

SCHWARTZ, G.F.; CANTOR, R.I.; BIERMANN, W.A. - Neoadjuvant chemotherapy before definitive treatment for stage III carcinoma of the breast. **Arch. Surg.**, **122**:1430-34, 1987.

SEGEL, M.C.; PAULUS, D.D.; HORTOBAGYI, G.N.-Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy.**Radiology**, **169**:48-54, 1988.

SIEGEL, S. - Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento.
 , Mc Graw - Hill, 1975. p.67-105

SHINZATO, J.Y. - **Efeito da quimioterapia primária no carcinoma de mama com diâmetro entre 21 e 50 mm. Avaliação clínica, mamográfica e anatomopatológica.** Campinas, 1995 [Tese-Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas).

TEBOUL ,M. & HALLIWELL,M. - Ultrasound doppler in breast disease.In:
TEBOUL, M. & HALLIWELL, M. - **Atlas of ultrasound and ductal ecography of the breast.** Oxford, Blackwell Science, 1995. p.355-69.

TRIMBLE, E.L.; UNGERLEIDER, R.S.; ABRAMS, J.A.; KAPLAN, R.S.;
FEIGAL, E.G.; SMITH, M.A.; CARTER, C.L.; FRIEDMAN, M.A. - Neoadjuvant therapy in cancer treatment. **Cancer, 72(suppl):3515-23, 1993.**

VINNINCOMBE, S.J.; MacVICAR, A.D.; GUY, R.I.; SLOANE, J.P.; POWLER, T.J.; KNEE, F.P. - Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy with pathologic correlation.**Radiology, 198: 333-40, 1996.**

WILD, J.J. & NEAL, D. -The use of high frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in the living tissue. **Lancet, 1:655- 7, 1951.**

BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

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

2. 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.

10.ANEXOS

ANEXO1 - FICHA DE COLETA DE DADOS

ANEXO2 - FICHA CONTROLE

ANEXO3 - TERMO DE CONSENTIMENTO

ANEXO 4 - ACERVO FOTOGRÁFICO

ANEXO 1

FICHA DE COLETA DE DADOS

1. N° Ficha :

2. N° HMLMB :

3. Idade :

4. Cor : ☐ 1.Branca 2.Não Branca

5. Exame Físico : Data:

5.1. Mama Comprometida : ☐ Esquerda ☐ Direita

5.2. Localização : _____

5.3. Tamanho Clínico : x mm

5.4. Linfonodos Axilares : ☐ 1. Ausente 2.Presente
PASSE PARA 6

5.4.1. ☐ Inflamatório

5.4.2. ☐ Neoplásico móvel

5.4.3. ☐ Neoplásico aderido

6. Mamografia - Tamanho : x mm

7. Ultra-sonografia - Tamanho : x mm

8. Dopplerfluxometria - Vascularização.

8.1. Localização : ☐ 1. Central 2. Periférico

8.2. Avaliação quantitativa : Num. Vasos ☐☐☐

8.3. Velocidade : ☐☐☐ cm/seg

8.4. Soma das Velocidades : ☐☐☐ cm/seg

8.5. Índice de resistência / pulsatibilidade : ___ / ___

8.6. Coef. A/B: ___ Avr : ___

9. Biópsia : _____ . Data : ☐☐-☐☐-☐☐

10. Estadiamento : T : ☐ clínico ☐ mamográfico ☐ ultra-sonográfico

N : ☐

M : ☐

11. Data do início do primeiro ciclo : ☐☐-☐☐-☐☐

12. Data do início do segundo ciclo: ☐☐-☐☐-☐☐

13. data do início do terceiro ciclo: ☐☐-☐☐-☐☐

14. data do início do quarto ciclo: ☐☐-☐☐-☐☐

15. data do início do quinto ciclo: ☐☐-☐☐-☐☐

16. Número de ciclos : ☐

Motivo da interrupção:

término do tratamento : ☐

progressão da doença: ☐

toxicidade à quimioterapia: ☐

desistência da paciente: ☐

17. Retorno após quimioterapia (pré-cirúrgico)

18. Mamografia - Tamanho : x mm

19. Ultra-sonografia - Tamanho : x mm

20. Dopplerfluxometria - Vascularização.

20.1. Localização : ☐ 1. Central 2. Periférico

20.2. Avaliação quantitativa : Num. Vasos

20.3. Velocidade : cm/seg

20.3. Soma das Velocidades : cm/seg

20.4. Índice de resistência / pulsatibilidade : ___ / ___

20.5. Coef. A/B: ___ Avr: ___

21. Avaliação da resposta clínica :

☐ Resposta completa

☐ Redução parcial > 50%

☐ Doença estacionária

☐ Progressão da doença

22. Avaliação da resposta pela mamografia :

- ☐ Resposta completa
- ☐ Redução parcial > 50%
- ☐ Doença estacionária
- ☐ Progressão da doença

23. Avaliação da resposta pela ultra-sonografia

- ☐ Resposta completa
- ☐ Redução parcial > 50%
- ☐ Doença estacionária
- ☐ Progressão da doença

24. Cirurgia realizada - --

25. Tipo de cirurgia : _____ .

26. Resultado Anatomopatológico :

26.1. Tamanho x mm

26.2 Tipo Histológico : _____ .

ANEXO 2

FICHA DE CONTROLE

Ficha	No do Prontuário	Nome
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		
19.		
20.		
21.		
22.		
23.		
24.		
25.		
26.		
27.		
28.		
29.		
30.		
31.		
32.		
33.		
34.		
35.		
36.		
37.		
38.		

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Nome :

Registro HMLMB : No ☐☐☐

Declaro que fui entrevistada pelo Dr. Maurício, que me convidou a participar do estudo.

Dr. Maurício esclareceu que :

1. Estou com câncer de mama.
2. O Tratamento atual é a Quimioterapia prévia que consiste na aplicação de um conjunto de remédios que visam a diminuição do tumor associada a cirurgia para remoção de uma ou de ambas mamas afetadas com posterior Radioterapia e nova Quimioterapia. A Quimioterapia prévia será administrada uma vez por mês durante três meses.
3. Estarei participando de um estudo para avaliar o tamanho do tumor. O exame de "dopplerfluxometria " colorida associado à ultra-sonografia será realizado ao fim de cada uma das três etapas de quimioterapia. Este exame consiste em verificar o tamanho do tumor e sua irrigação por meio de um aparelho de ultra-som.
4. Não sou obrigada a participar do estudo. Caso não aceite, isto não afetará o meu tratamento.
5. Mesmo tendo aceitado a participar do estudo, poderei a qualquer hora voltar atrás na minha decisão e abandoná-lo. Se isto acontecer meu tratamento não será prejudicado.
6. Este documento foi lido em voz alta e esclarecido as dúvidas, e a minha assinatura significa que concordei em participar.

São Paulo,/...../..... .

Assinatura: _____

Nome do Pesquisador: Mauricio de Sena Martins: _____

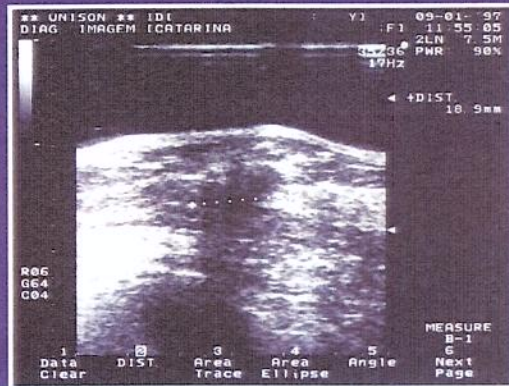
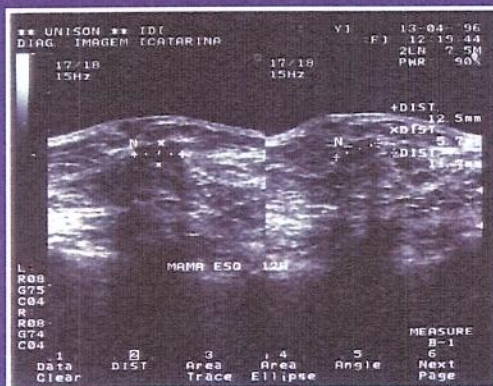
ANEXO 4

ACERVO FOTOGRÁFICO

ULTRA-SOM

PRÉ - QT

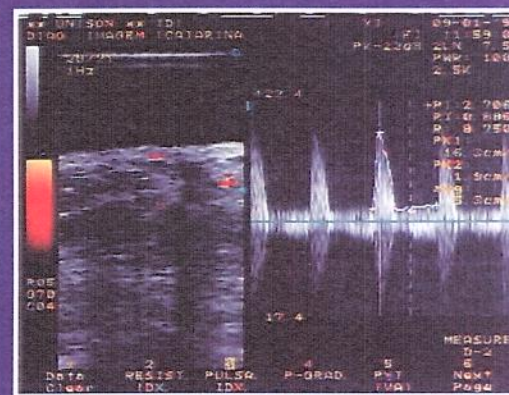
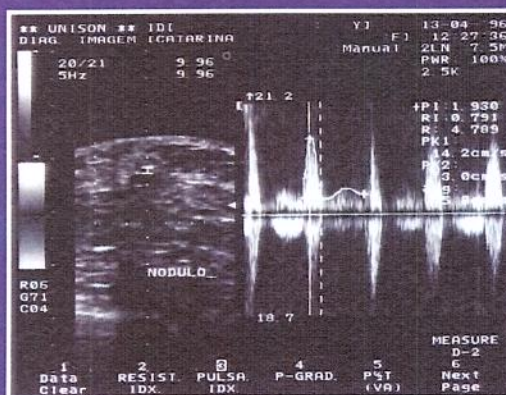
PÓS - QT



DOPPLER

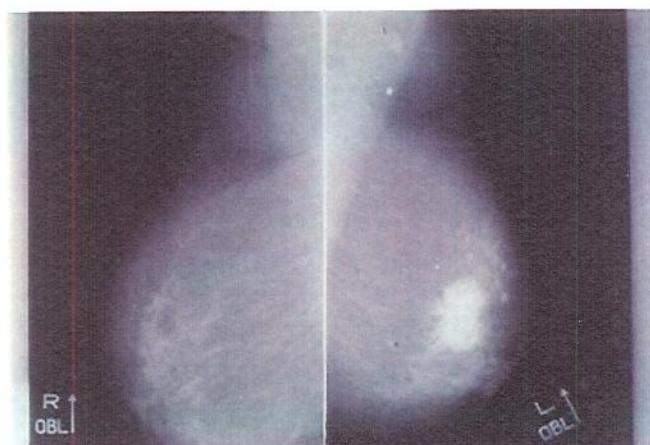
PRÉ - QT

PÓS - QT

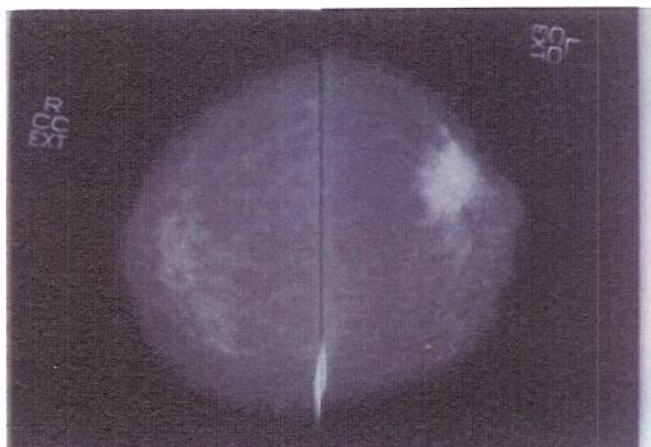


Caso 1

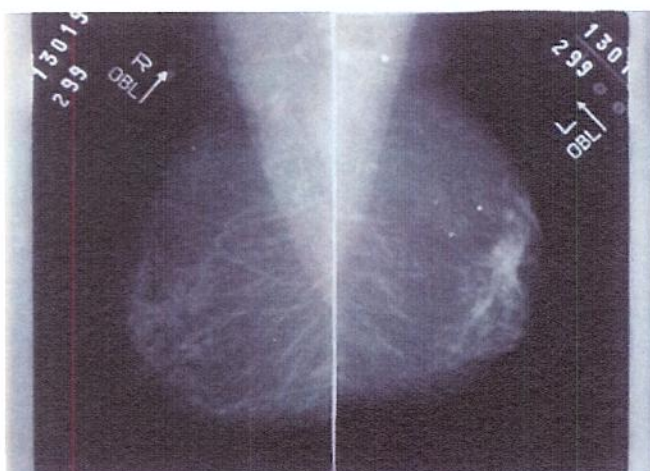
Mamo - Pré 1



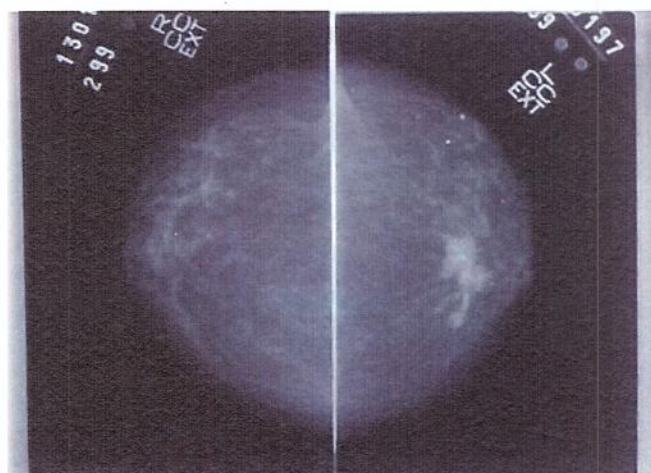
Mamo - Pré 2



Mamo - Pós 1



Mamo - Pós 2



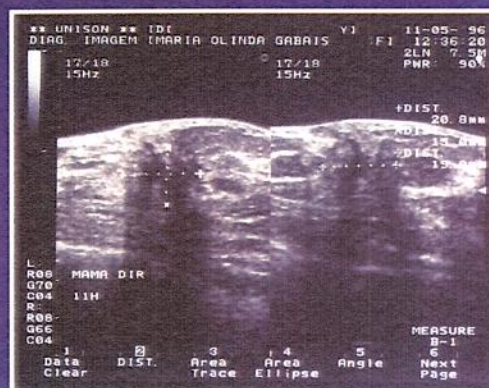
Caso 2

PRÉ - QT



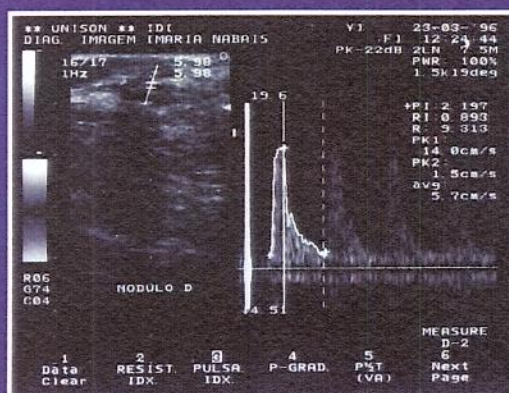
ULTRA-SOM

PÓS - QT

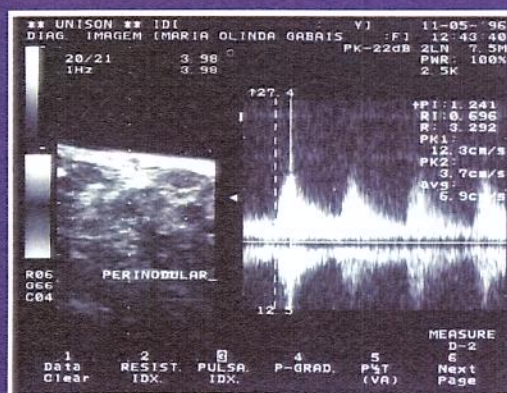


DOPPLER

PRÉ - QT

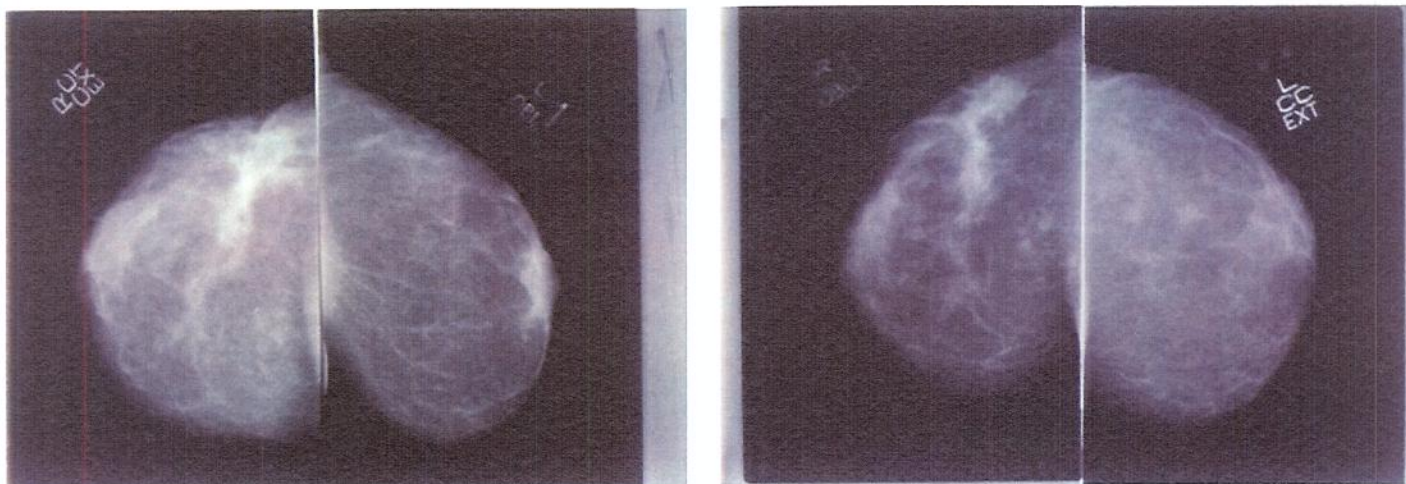


PÓS - QT

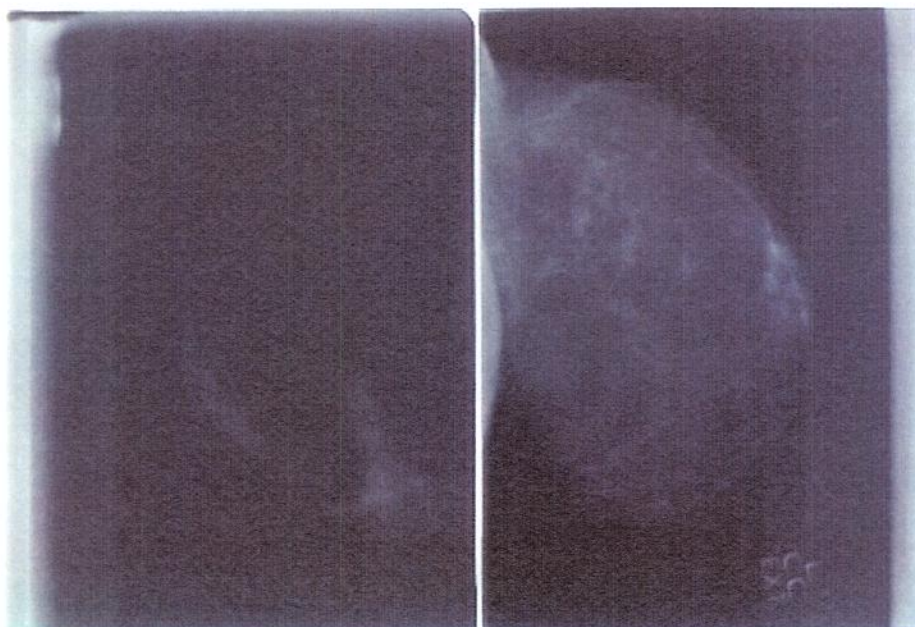


Caso 2

Mamo Pré



Mamo Pós

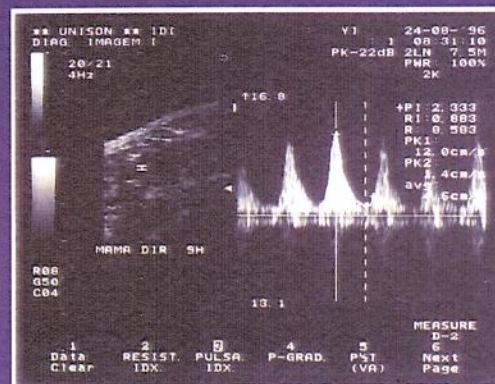


PRÉ - QT



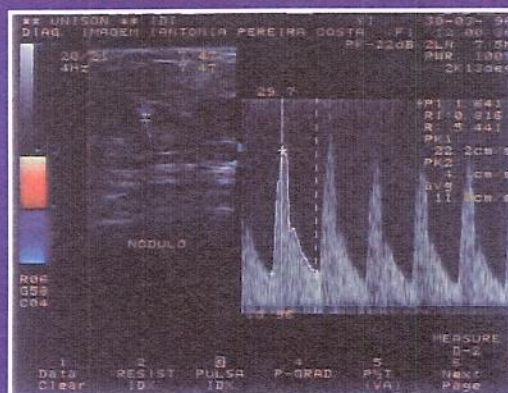
ULTRA-SOM

PÓS - QT

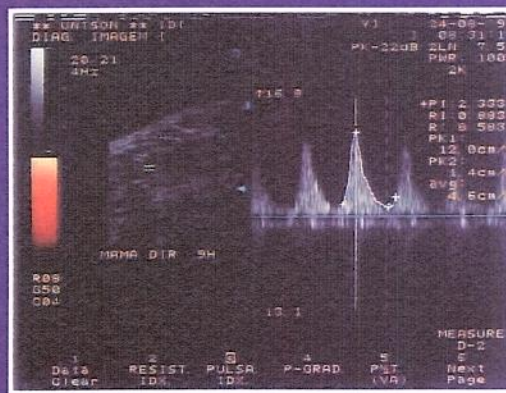


DOPPLER

PRÉ - QT



PÓS - QT

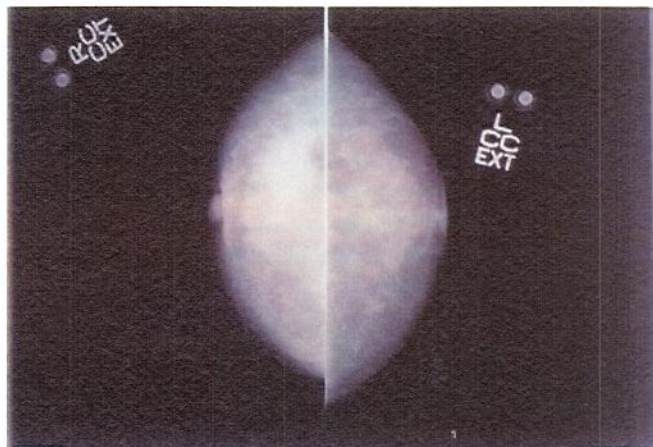


Caso 3

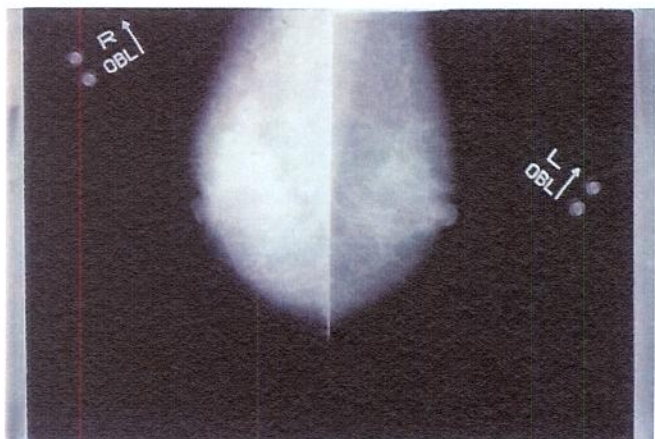
Mamo - Pré 1



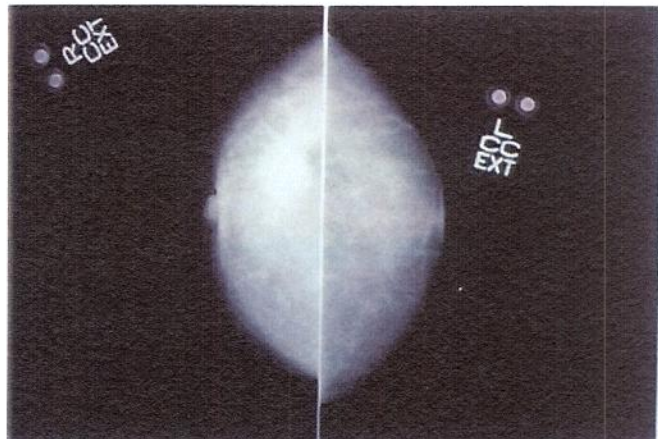
Mamo - Pré 2



Mamo - Pós 3



Mamo - Pós 4



ULTRA-SOM

PRÉ - QT

PÓS - QT



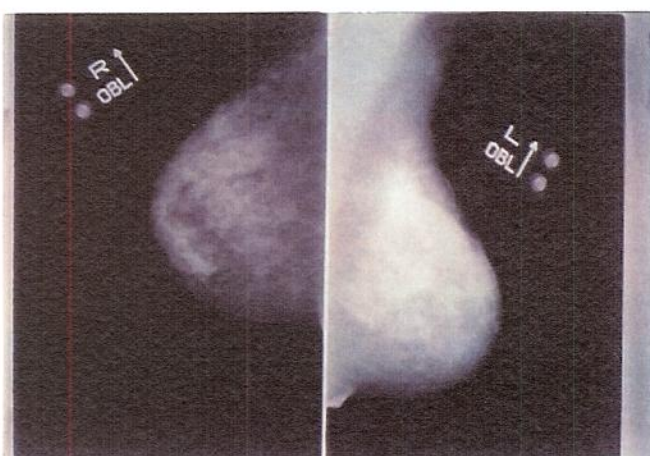
DOPPLER

PRÉ - QT



Caso 4

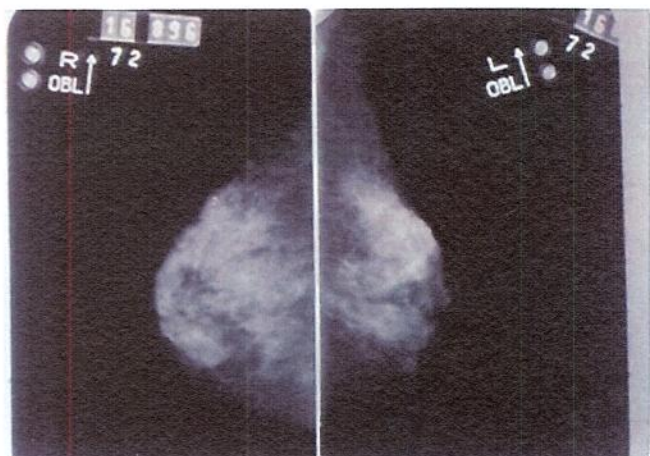
Mamo - Pré 1



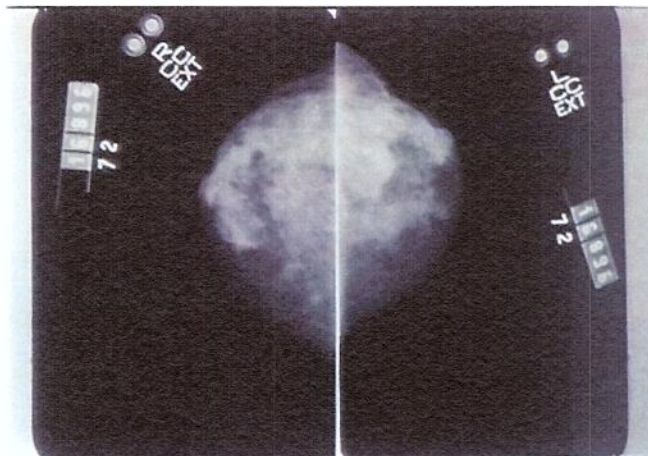
Mamo - Pré 2



Mamo - Pós 3

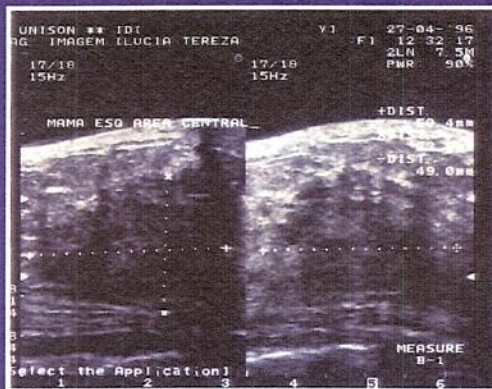


Mamo - Pós 4

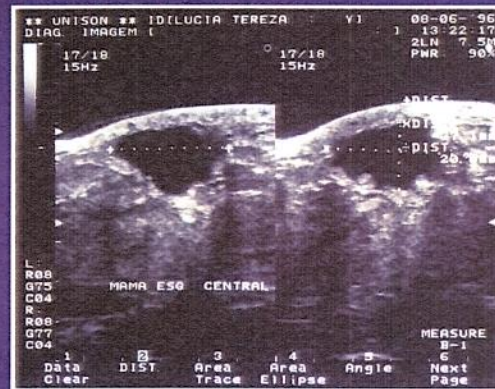


ULTRA-SOM

PRÉ - QT

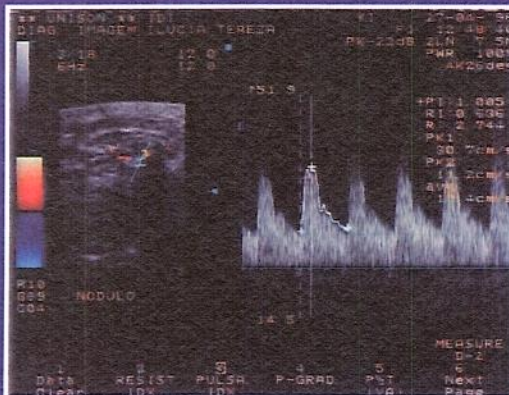


PÓS - QT

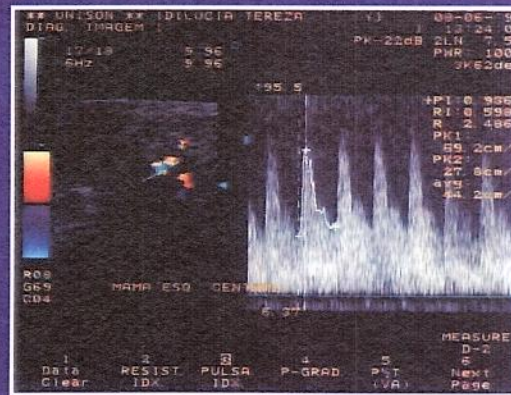


DOPPLER

PRÉ - QT



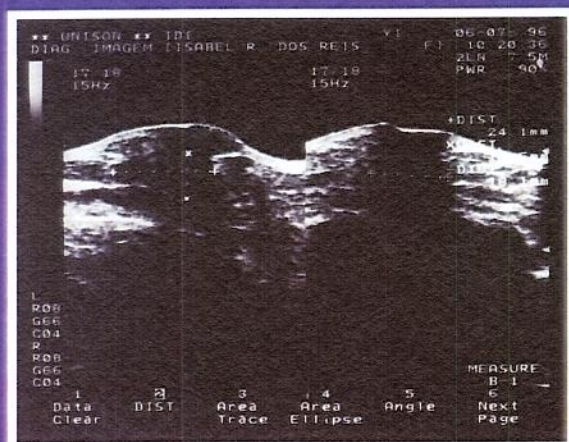
PÓS - QT



ULTRA-SOM

PRÉ - QT

PÓS - QT



ISABEL REIS

DOPPLER

PRÉ - QT

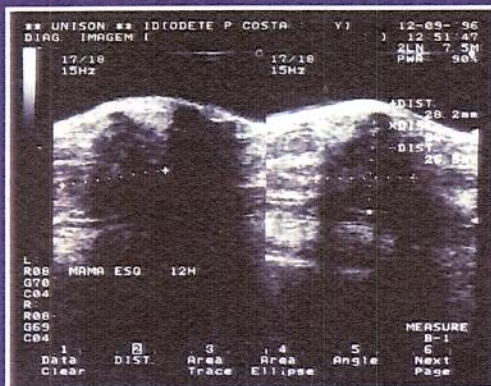
PÓS - QT



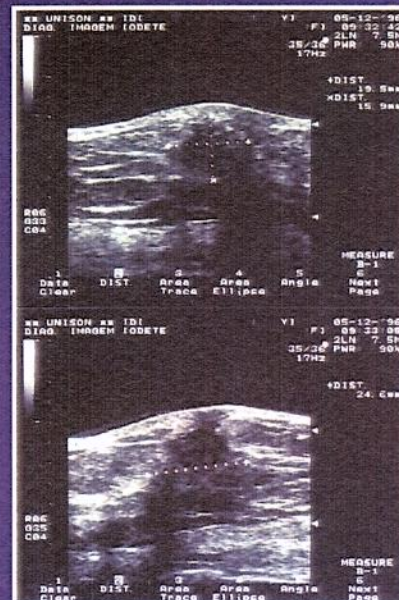
ISABEL REIS - DOPPLER

ULTRA-SOM

PRÉ - QT

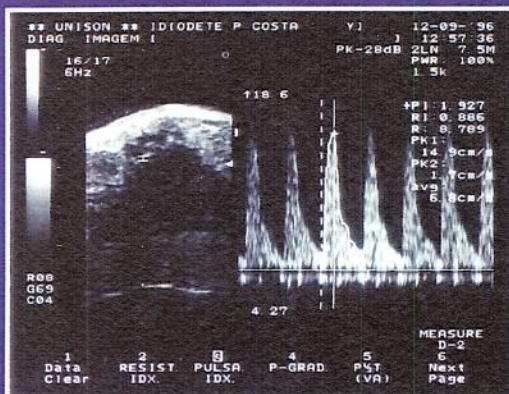


PÓS - QT

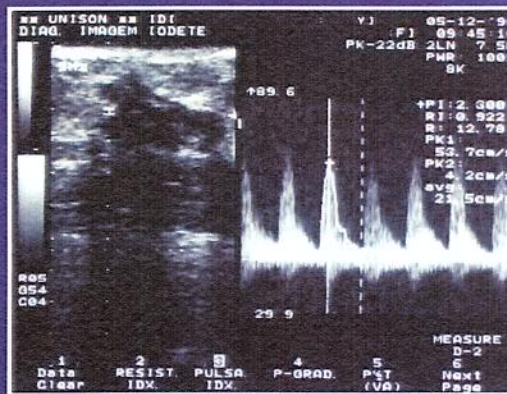


DOPPLER

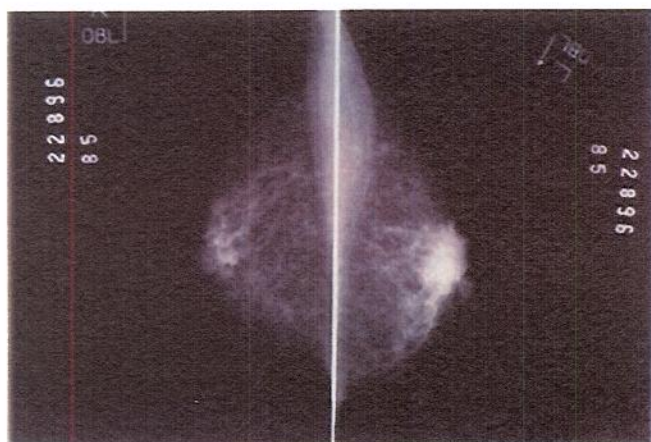
PRÉ - QT



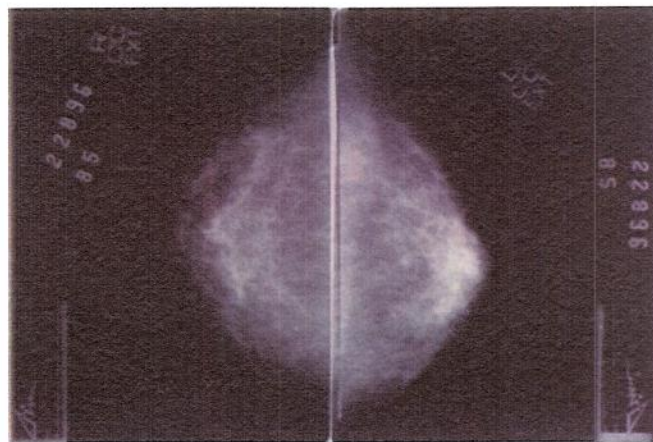
PÓS - QT



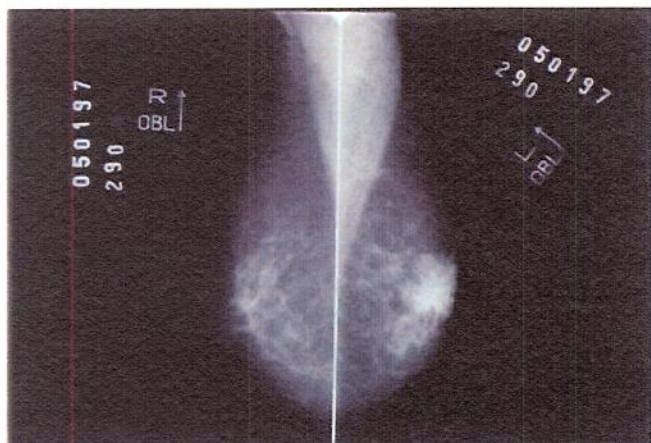
Mamo - Pré 1



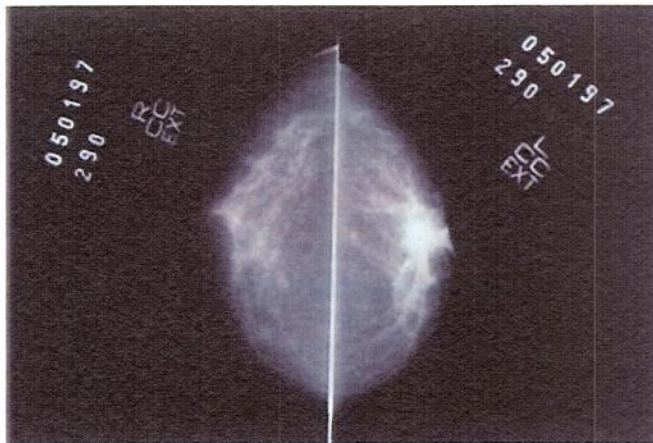
Mamo - Pré 2



Mamo - Pós 3



Mamo - Pós 4



ULTRA-SOM

PRÉ - QT

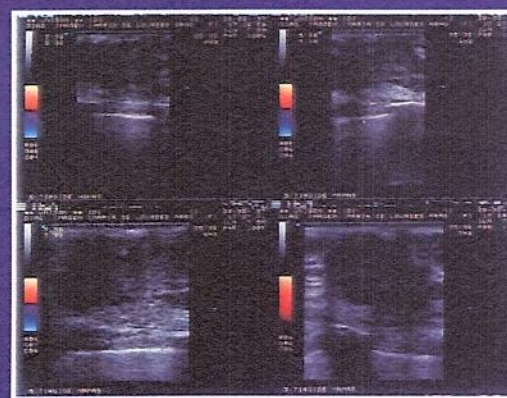
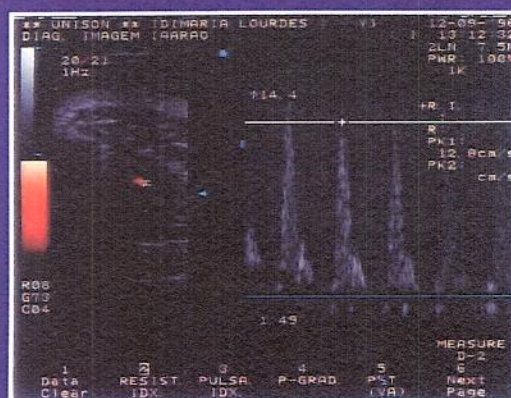
PÓS - QT



DOPPLER

PRÉ - QT

PÓS - QT

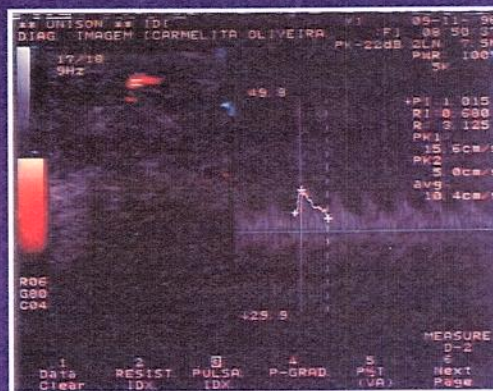


ULTRA-SOM

PRÉ - QT

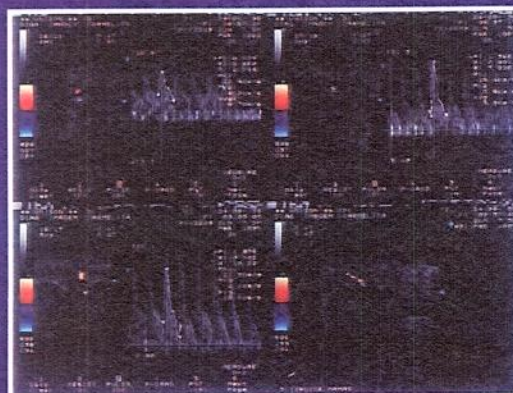


PÓS - QT

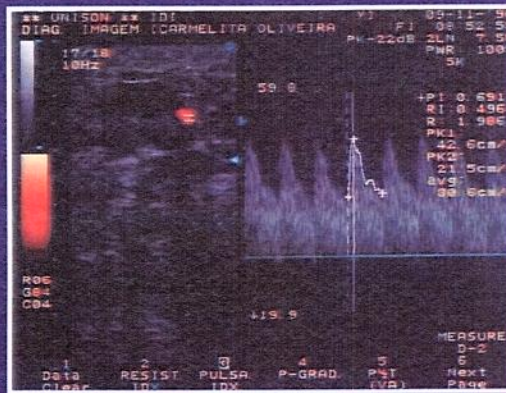


DOPPLER

PRÉ - QT

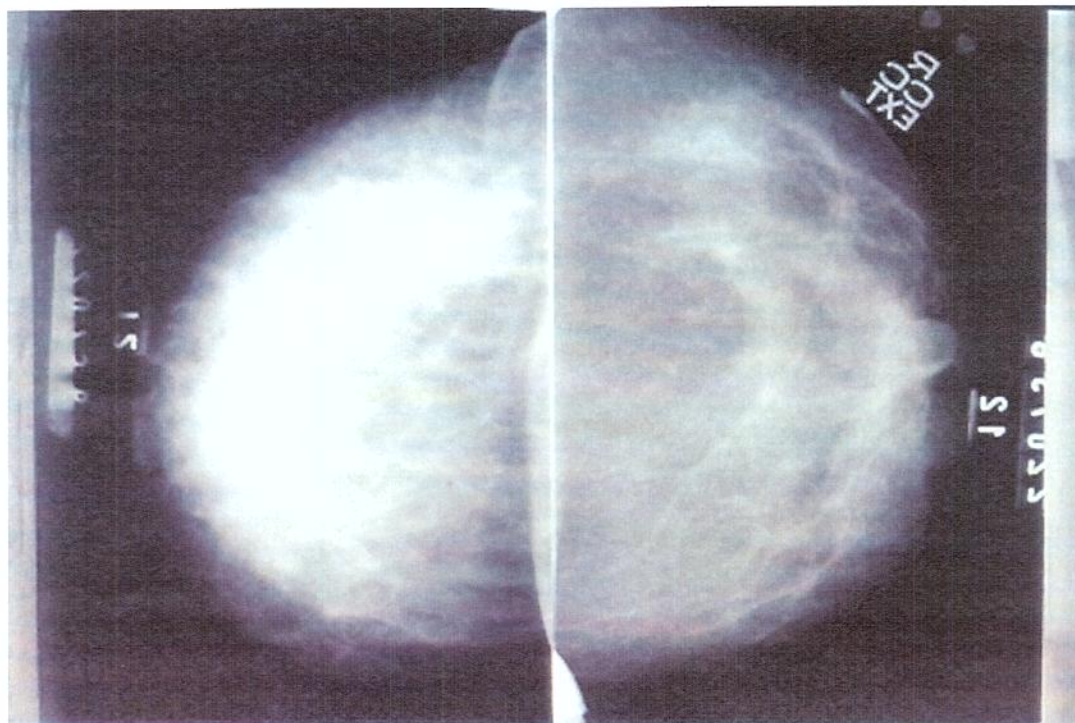


PÓS - QT

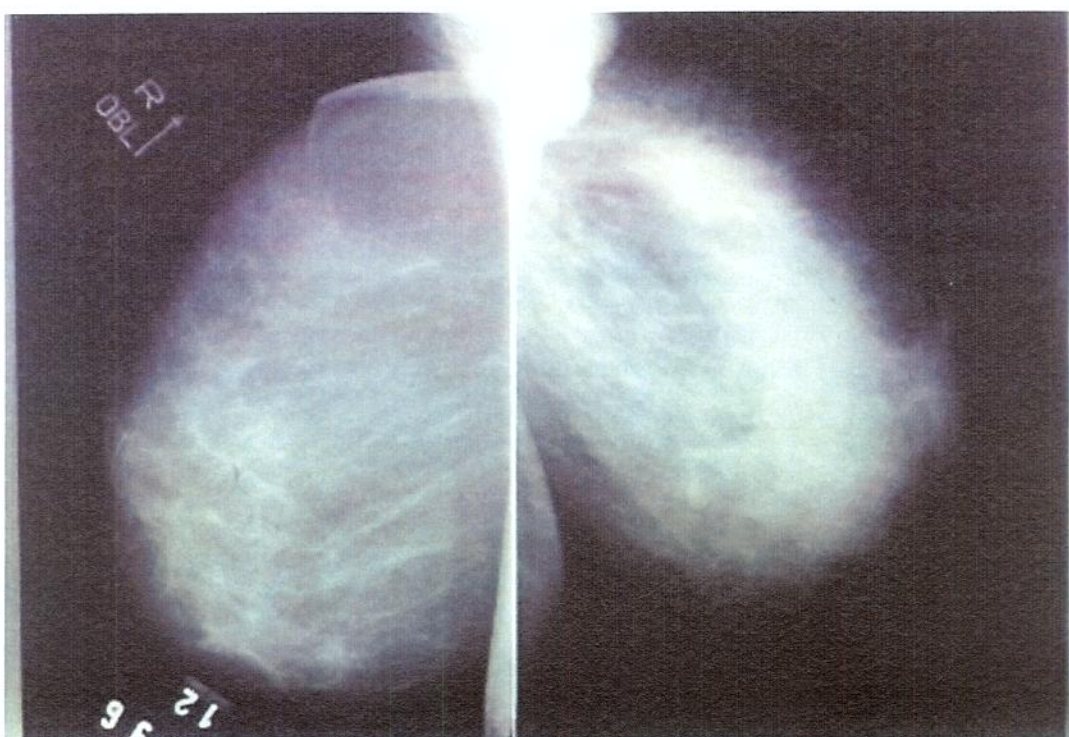


Caso 9

Mamo - Pré



Mamo - Pós



ULTRA-SOM

PRÉ-QT



MARIA FORTE · DOFFLER

ULTRA-SOM

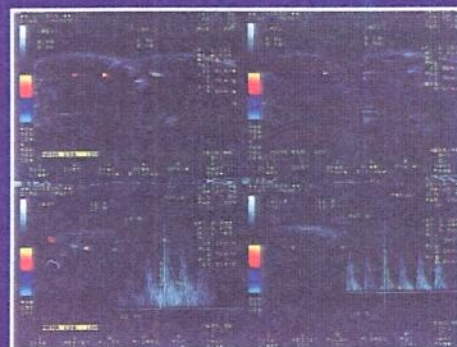
PÓS - QT



MAFIA FORTI - ULTRA-GOM

DOPPLER

PRÉ-QT



MARIA FORTE · DOFFLER

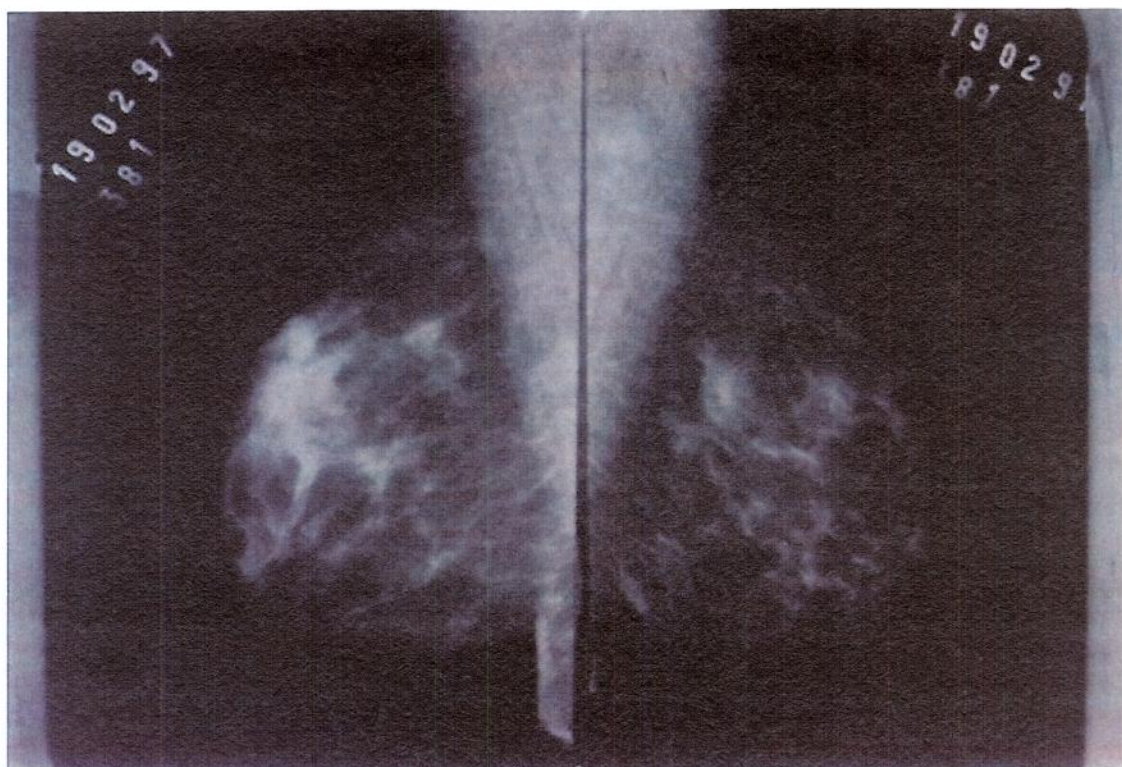
DOPPLER

PÓS-QT

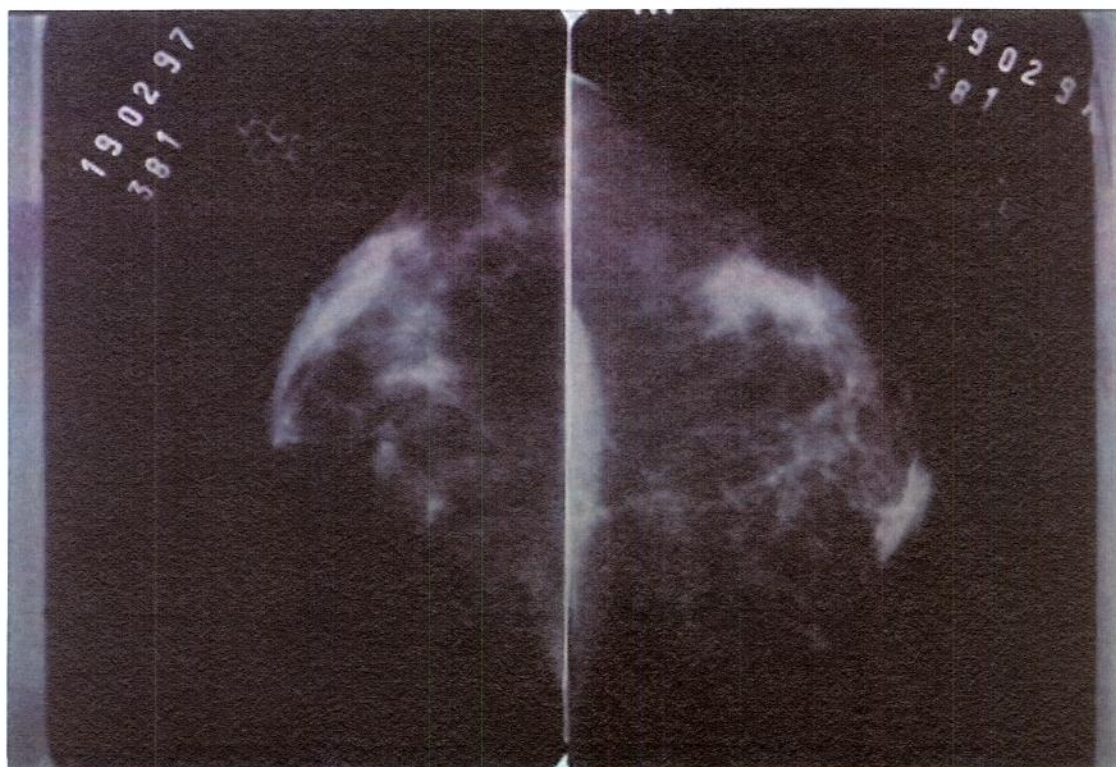


DANIELA FORTI - DOPOLE

Mamo - Pré

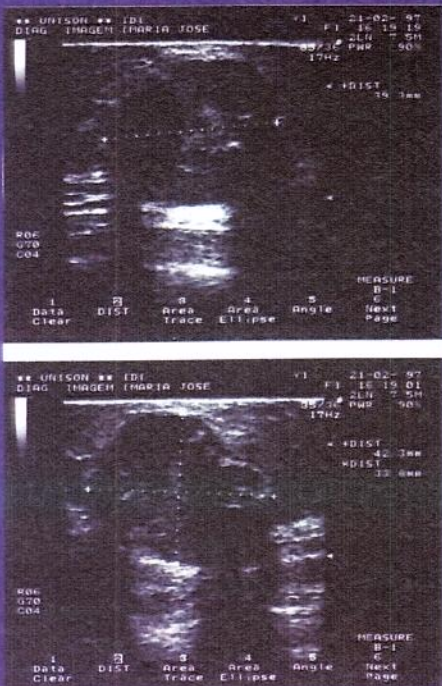


Mamo - Pré

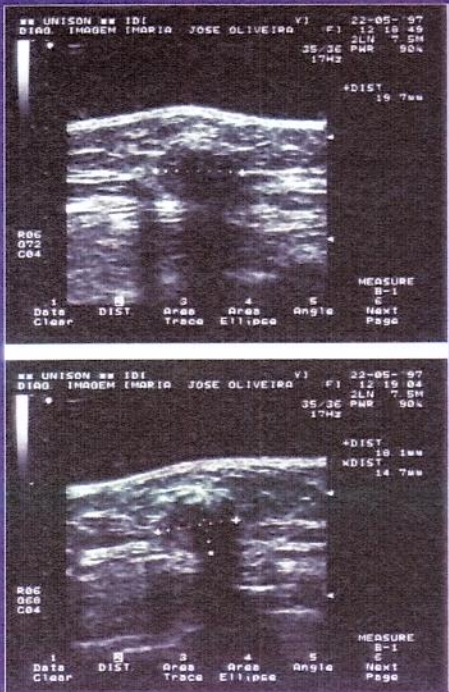


ULTRA-SOM

PRÉ - QT



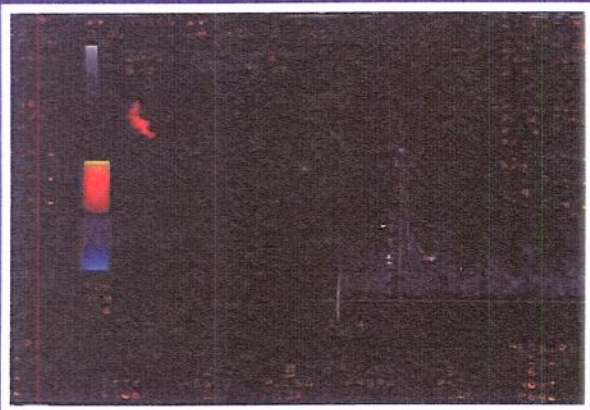
PÓS - QT



Maria Oliveira

DOPPLER

PRÉ - QT



PÓS - QT



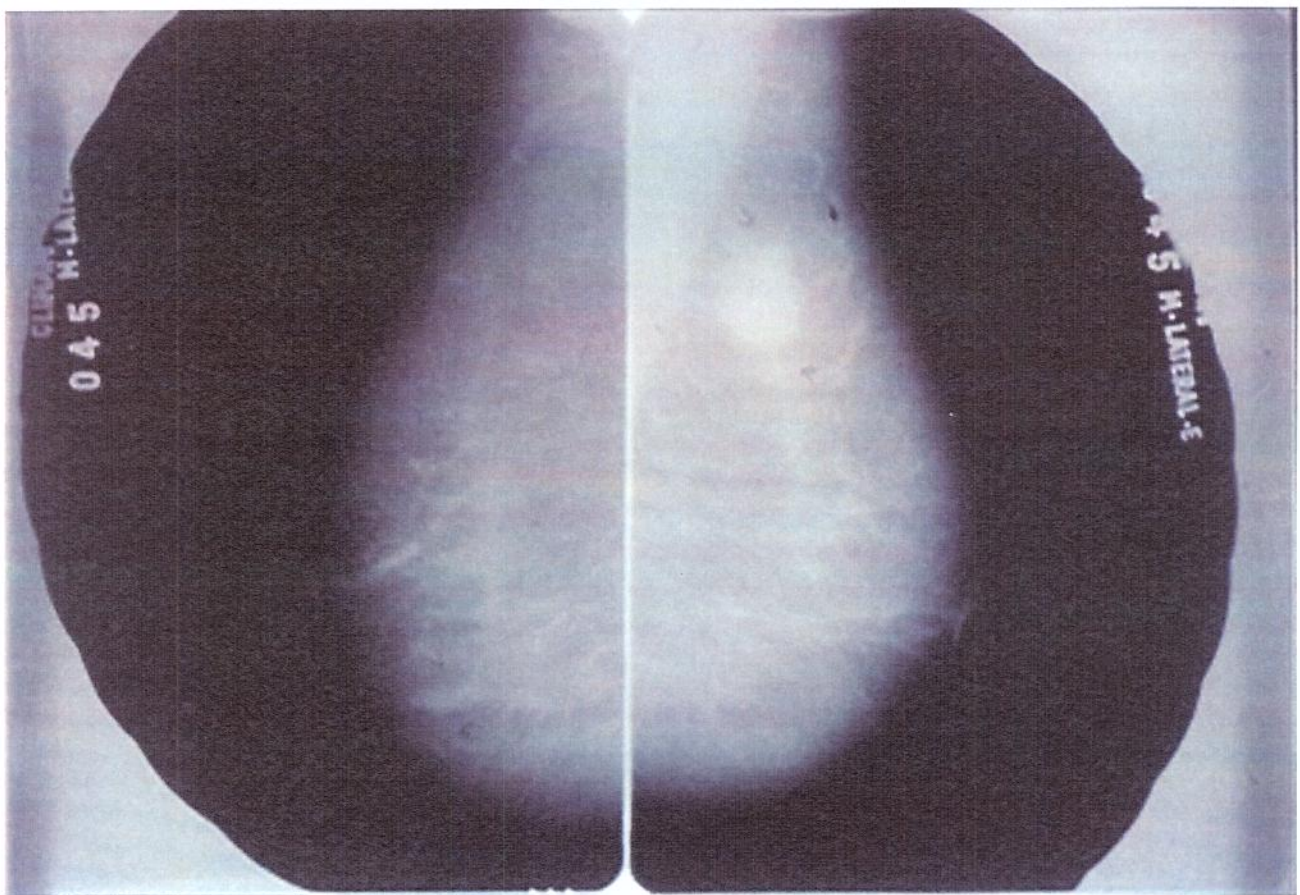
MARIA OLIVEIRA

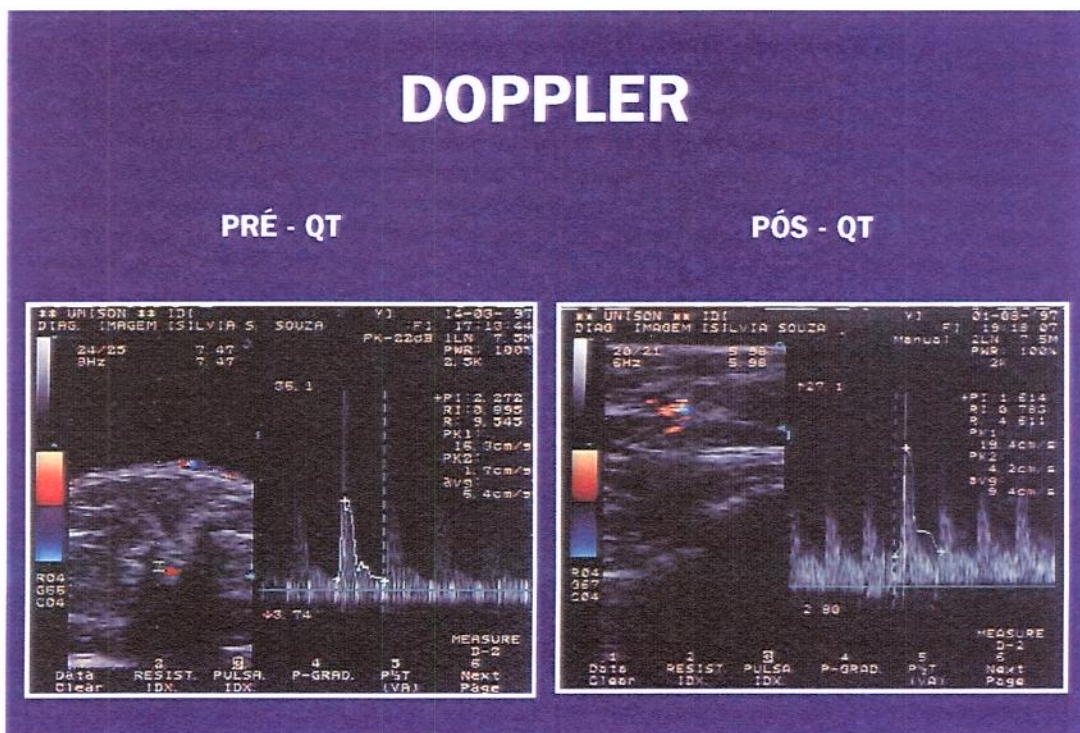
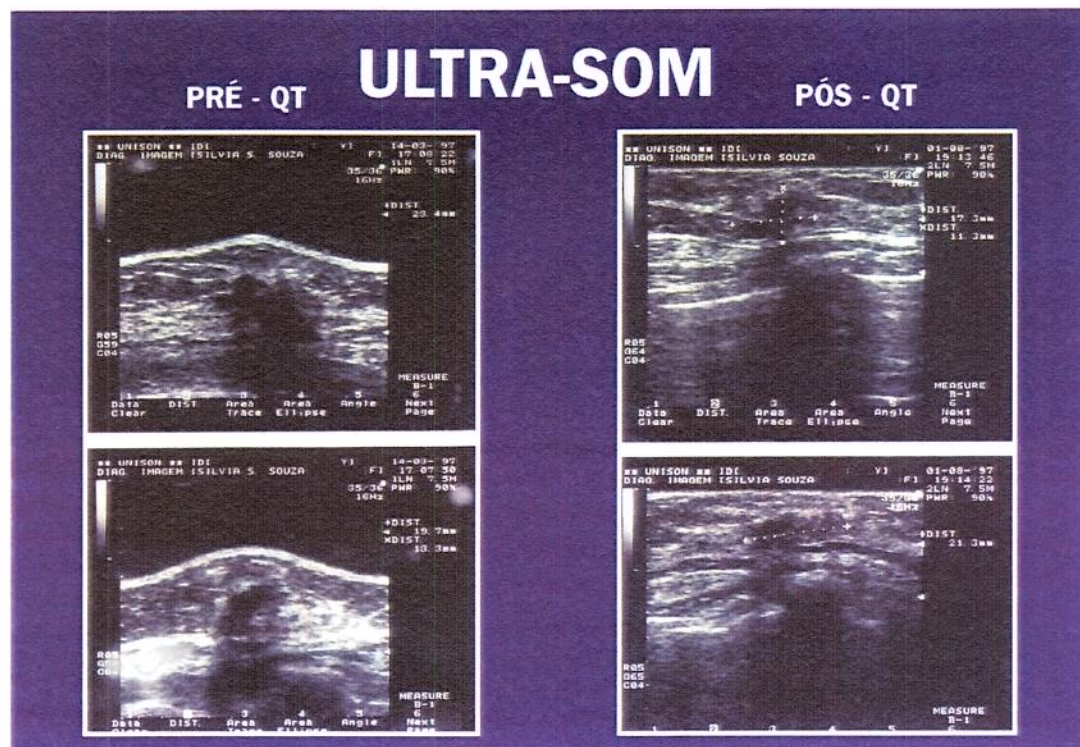
Caso 11

Mamo
Pré

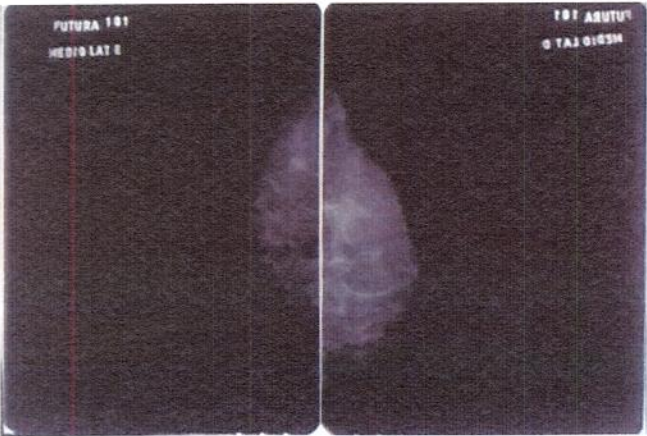
$$=$$

Mamo
Pós

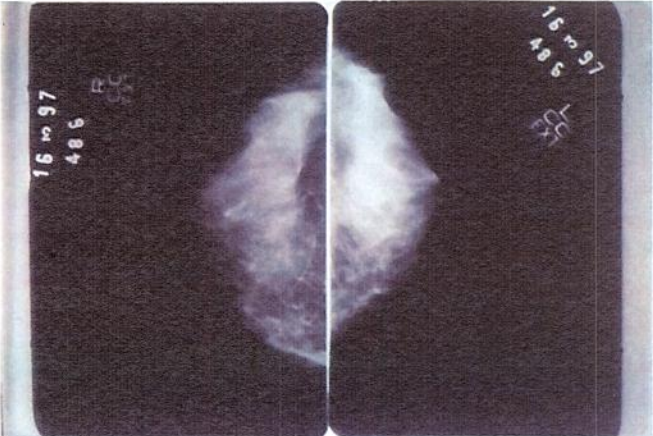




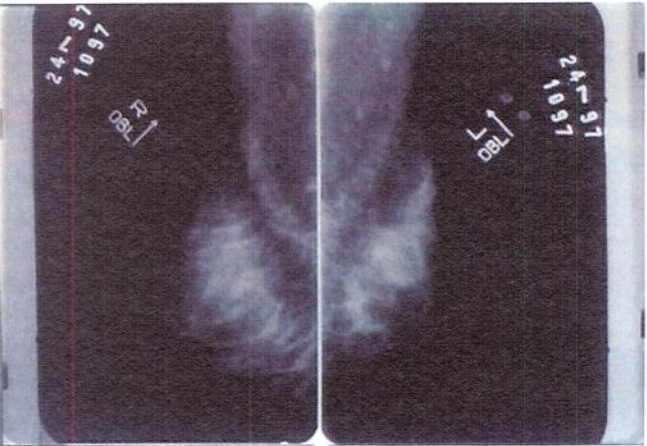
Mamo - Pré 1



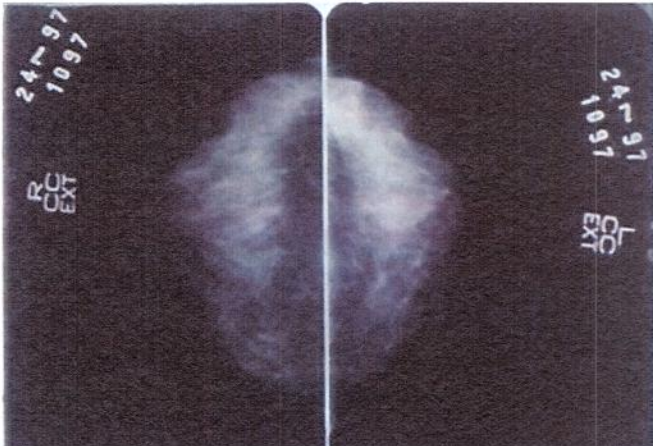
Mamo - Pré 2



Mamo - Pós 3

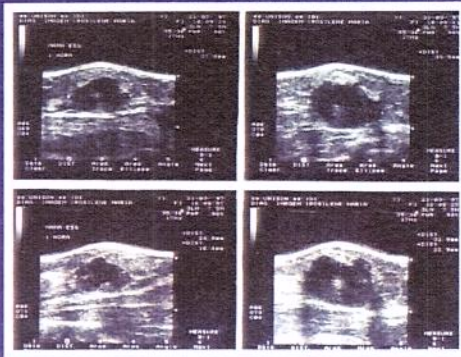


Mamo - Pós 4



ULTRA-SOM

PRÉ-QT



ROSILENE CONCEIÇÃO

ULTRA-SOM

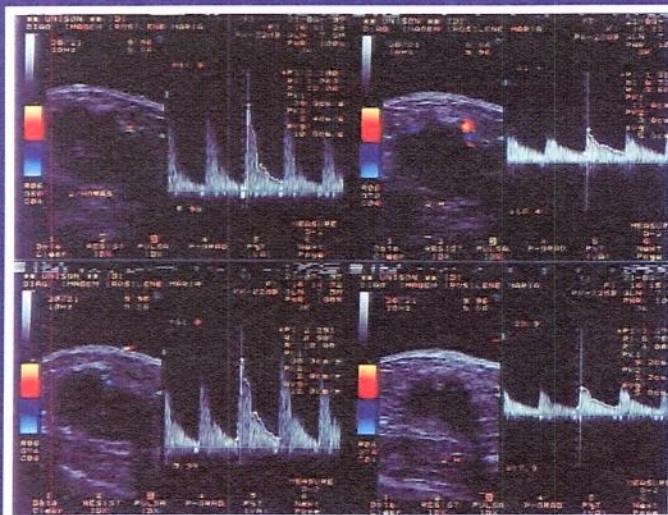
PÓS - QT



ROSILENE CONCEIÇÃO

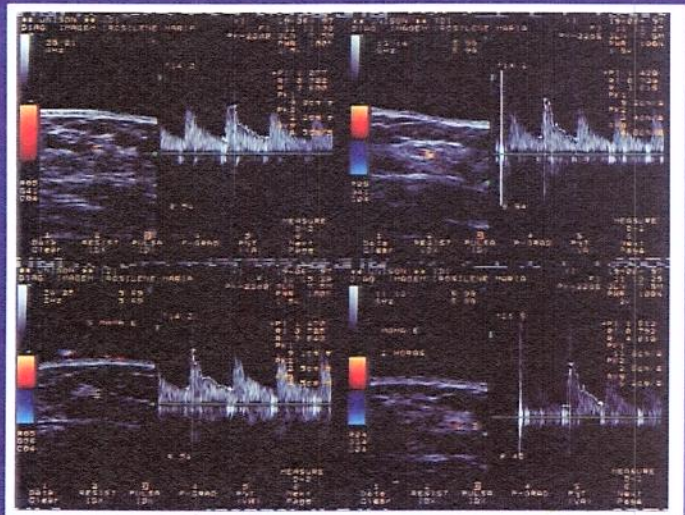
DOPPLER

PRÉ - QT



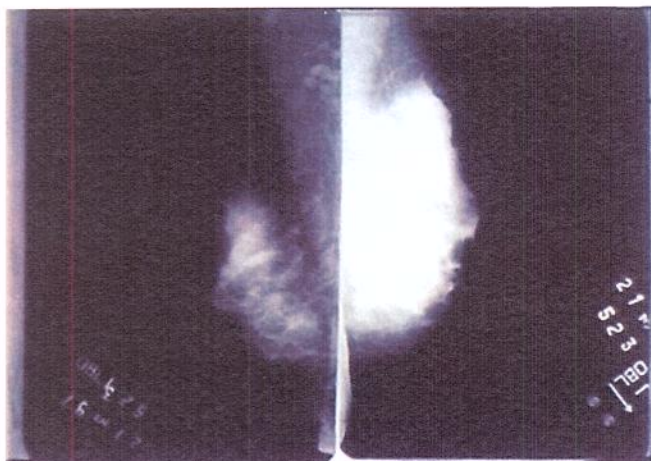
ROSILENE CONCEIÇÃO

PÓS - QT

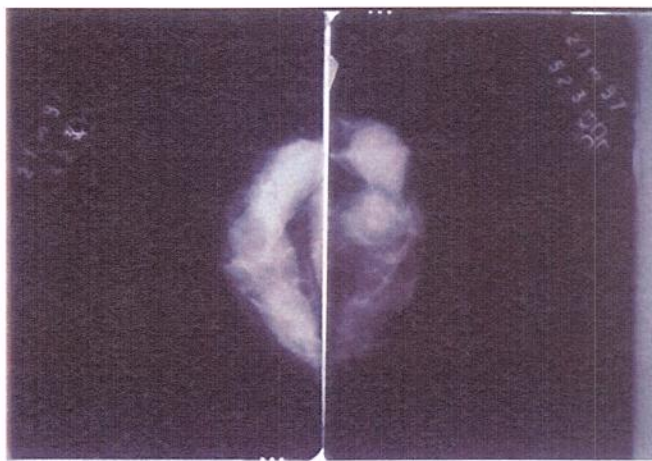


Caso 13

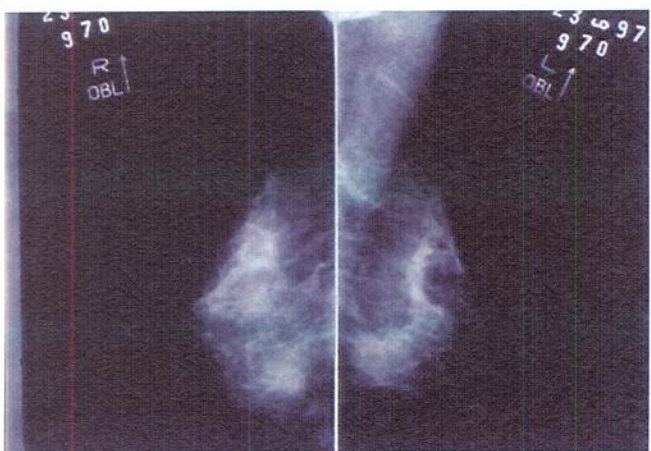
Mamo - Pré 1



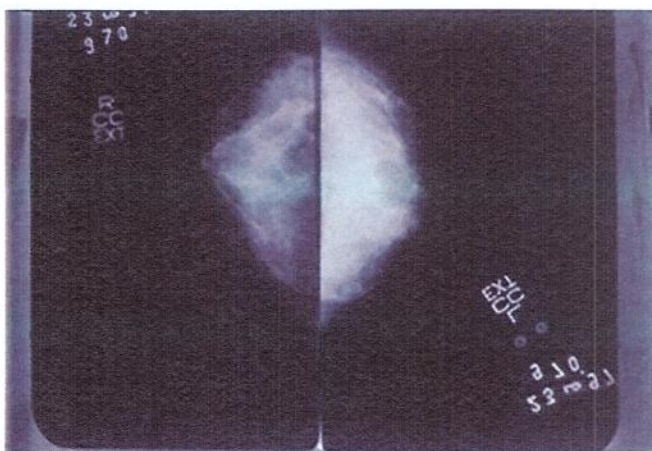
Mamo - Pré 2

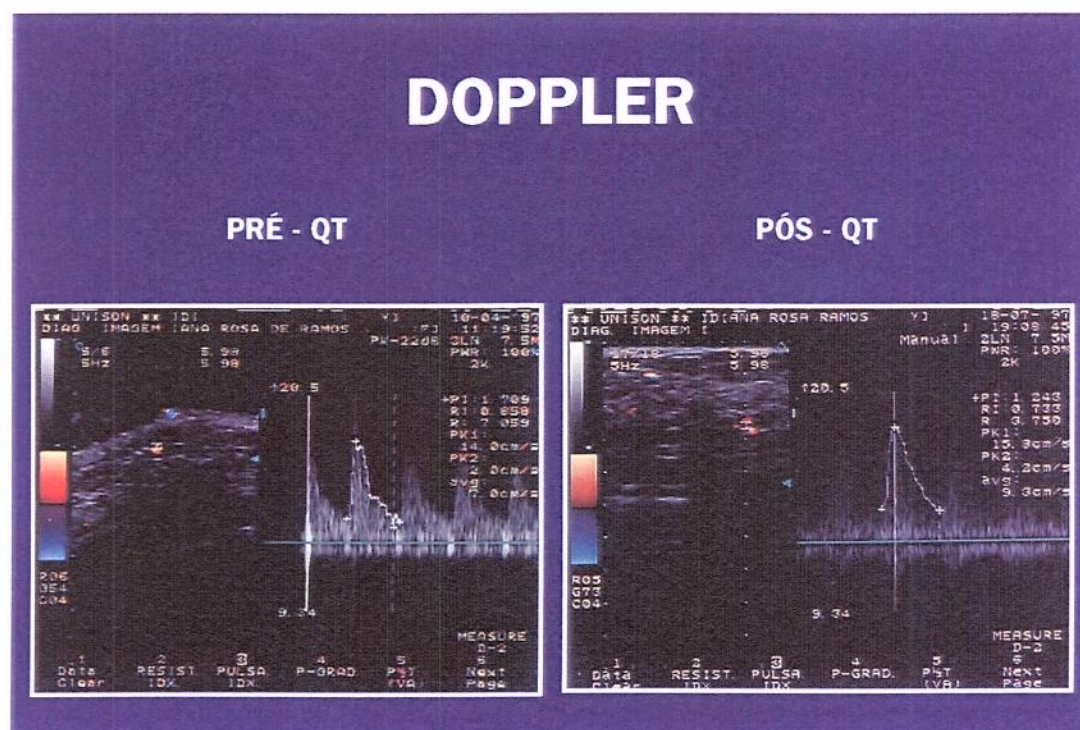
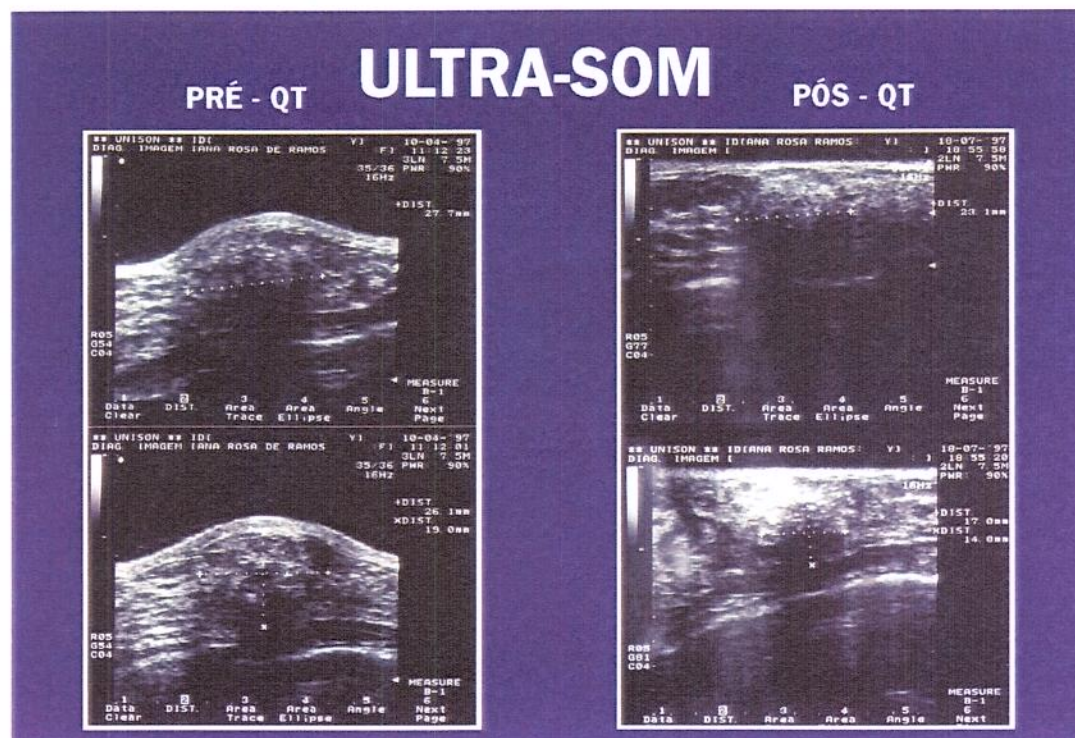


Mamo - Pós 3



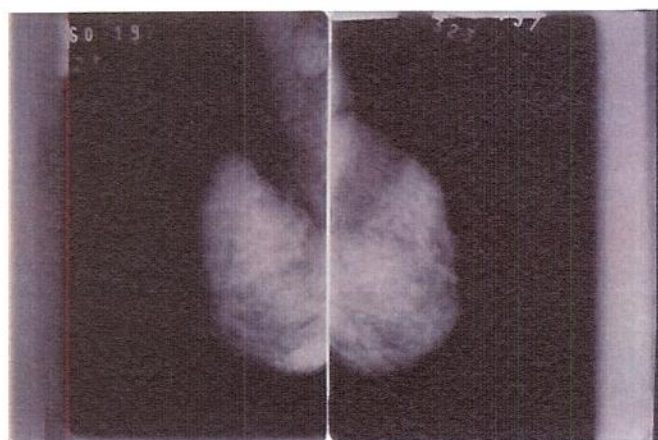
Mamo - Pós 4



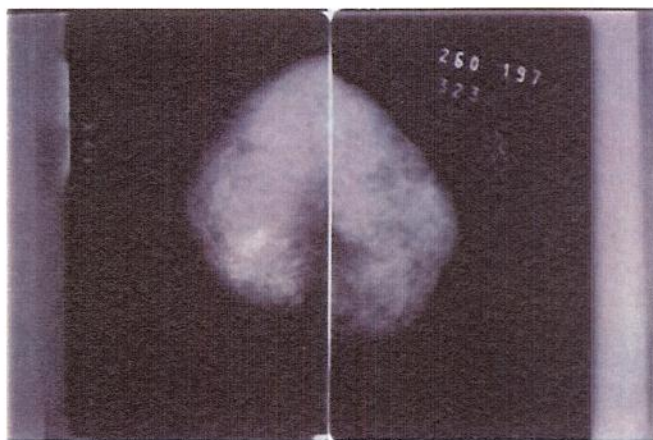


Caso 14

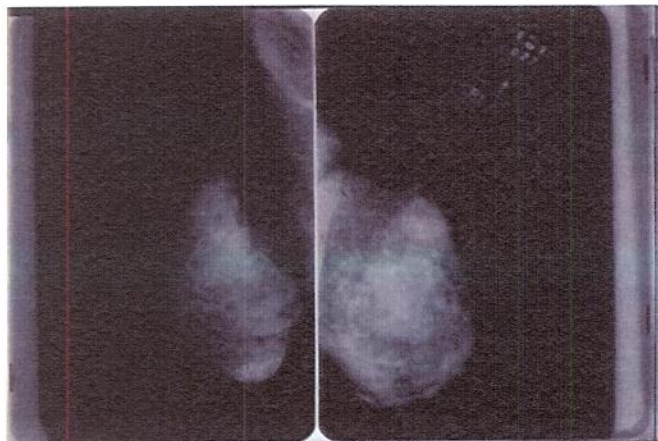
Mamo - Pré 1



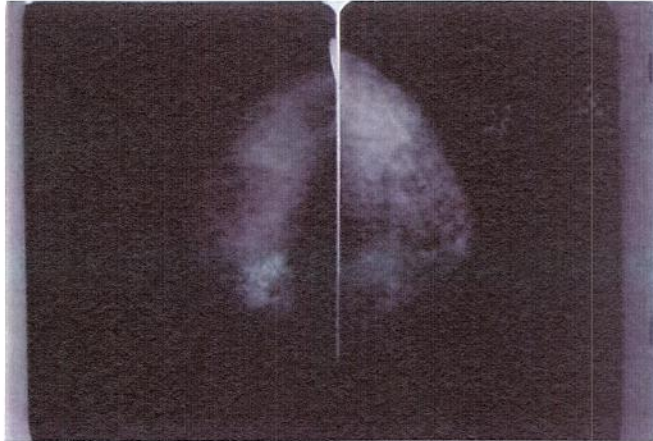
Mamo - Pré 2



Mamo - Pós 3

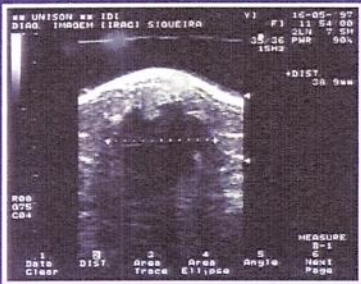


Mamo - Pós 4



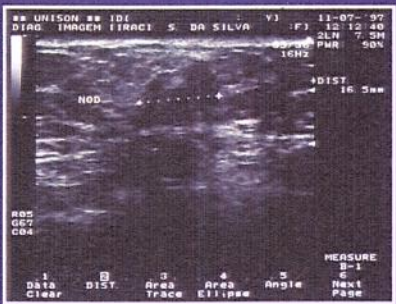
ULTRA-SOM

PRÉ - QT

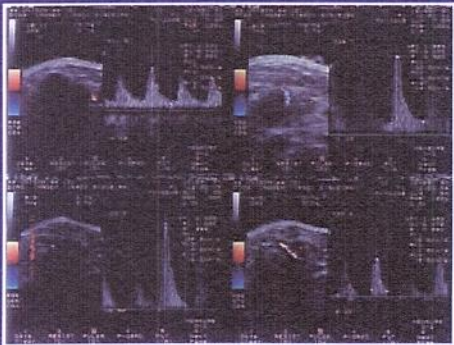


ULTRA-SOM

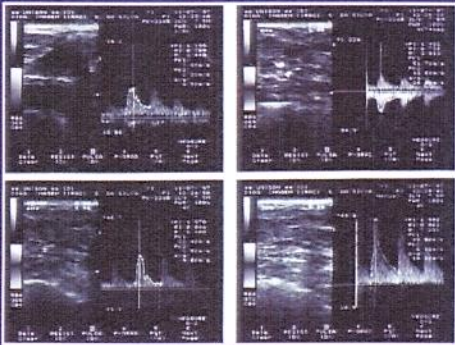
PÓS - QT



DOPPLER PRÉ



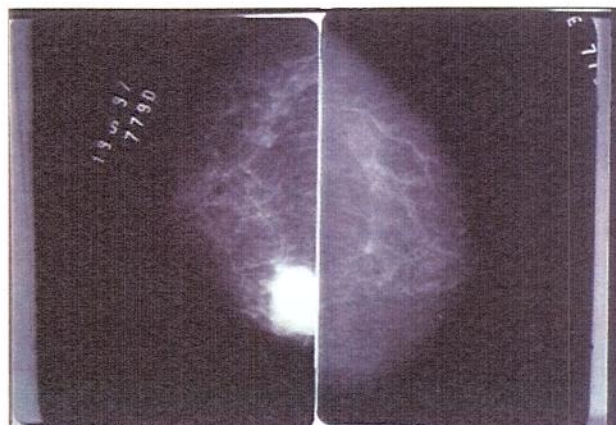
DOPPLER PÓS



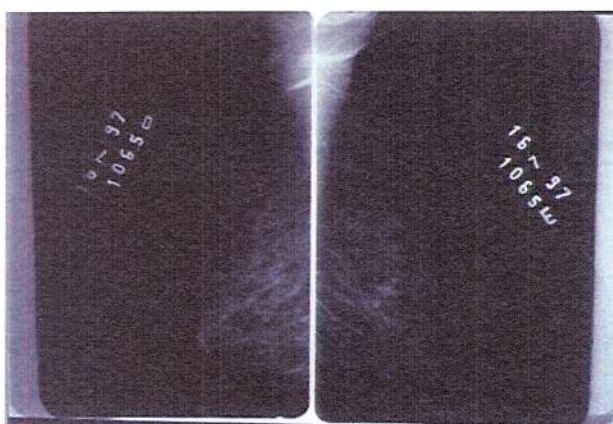
Mamo - Pré 1



Mamo - Pré 2



Mamo - Pós 3

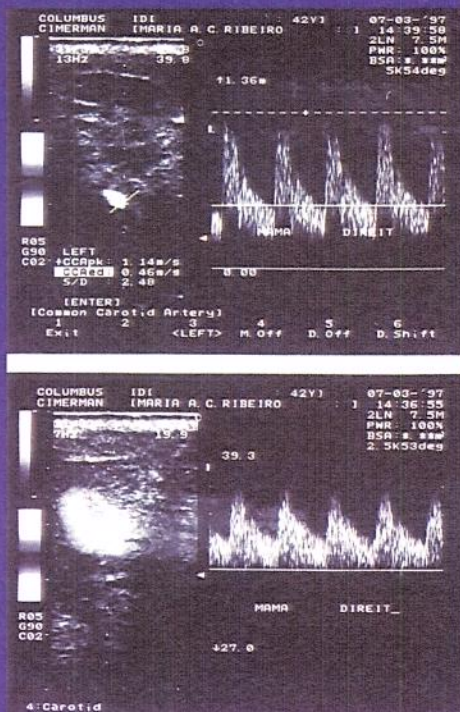


Mamo - Pós 4

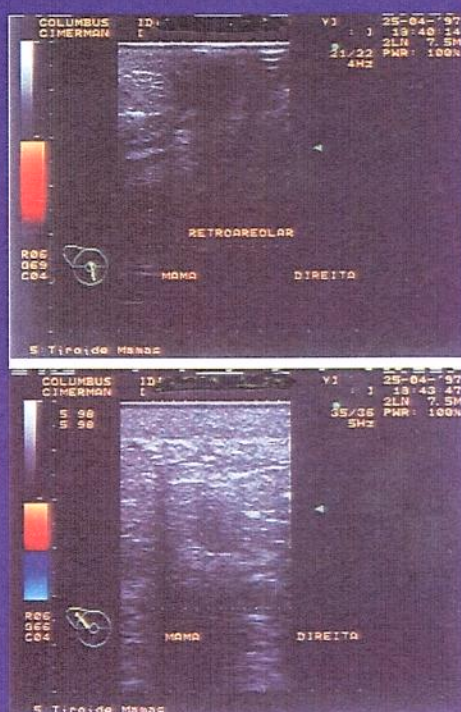


ULTRA-SOM

PRÉ - QT



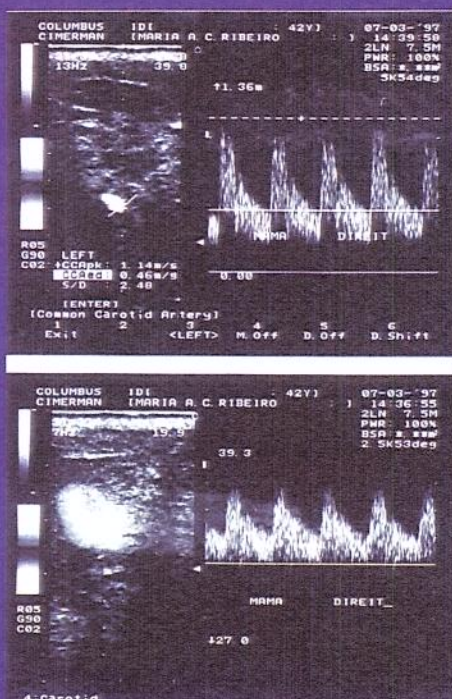
PÓS - QT



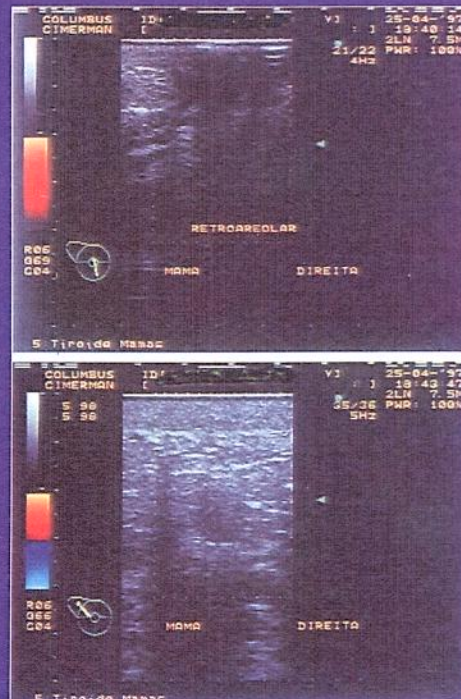
Maria Ribeiro

DOPPLER

PRÉ - QT

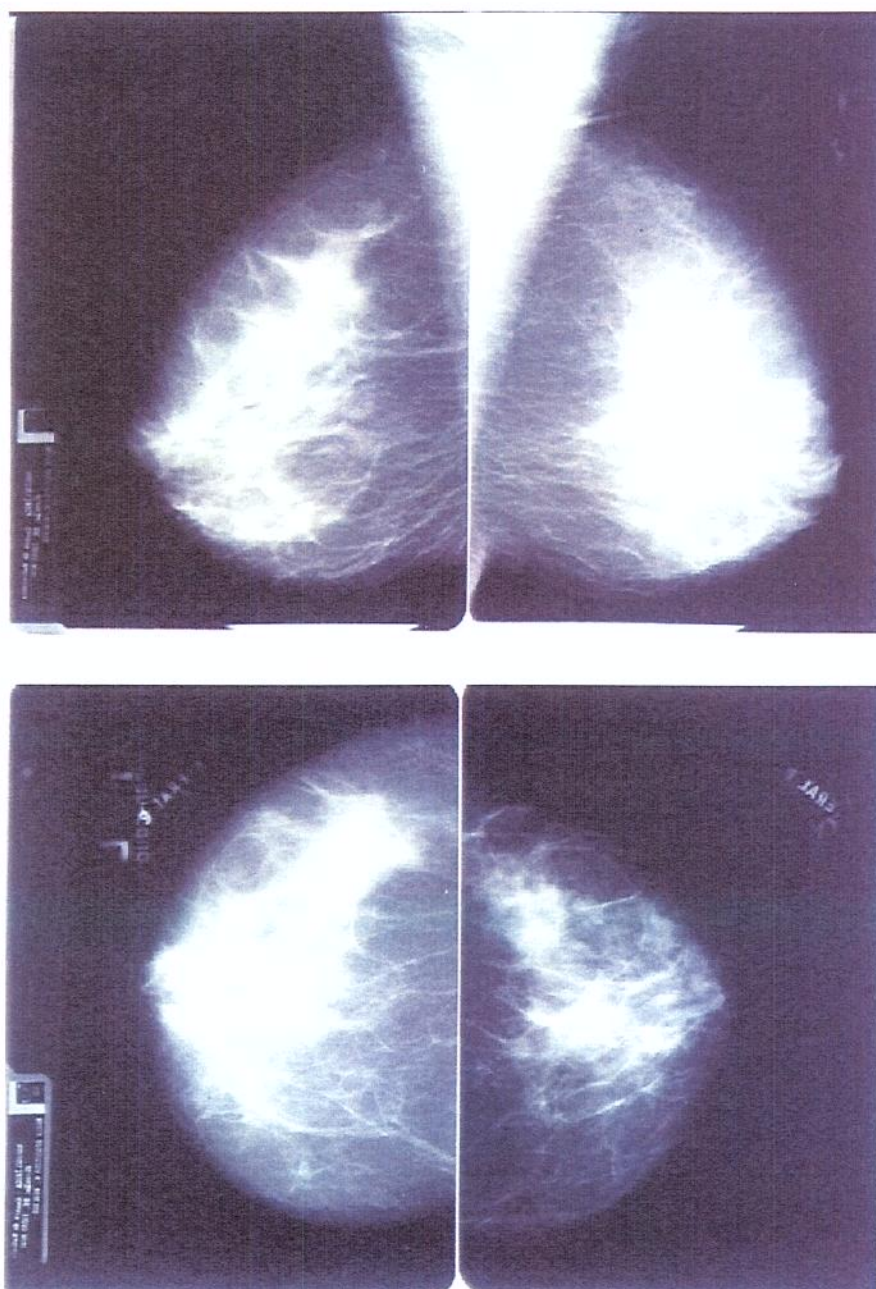


PÓS - QT



Maria Ribeiro

Mamo - Pré

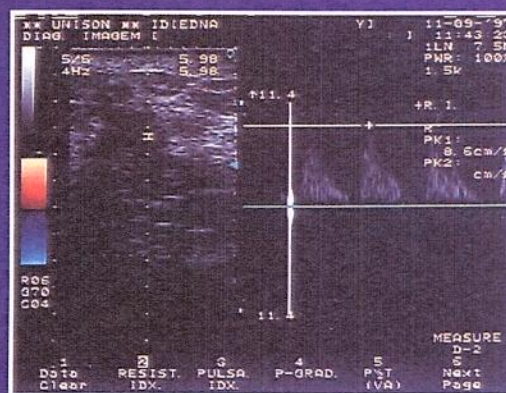
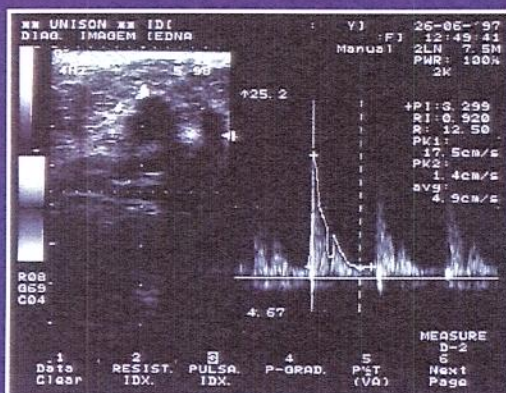


PRÉ - QT **ULTRA-SOM** PÓS - QT

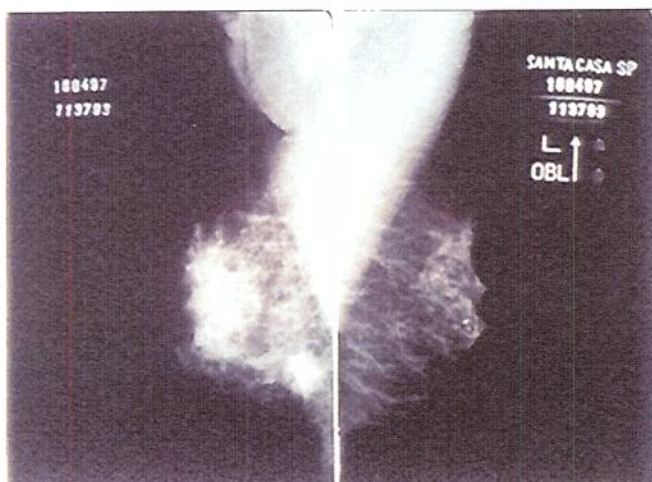


DOPPLER

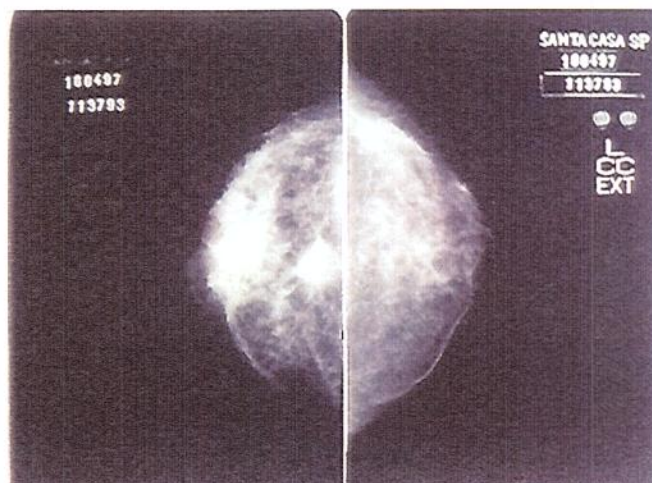
PRÉ - QT PÓS - QT



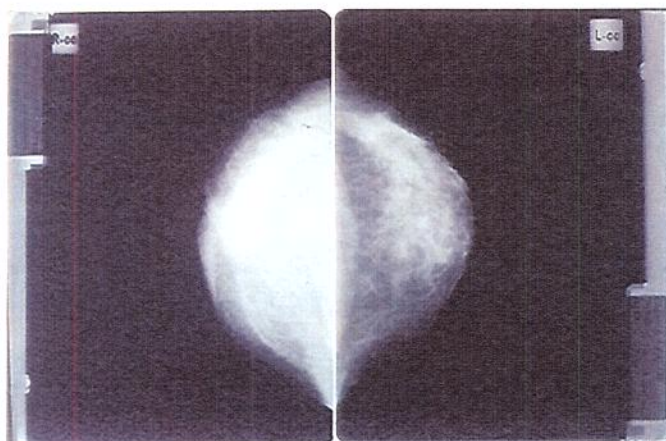
Caso 17
Mamo - Pré 1



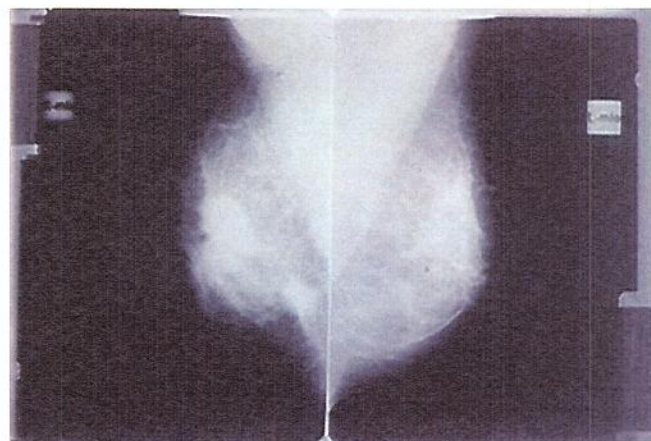
Mamo - Pré 2



Mamo - Pós 3



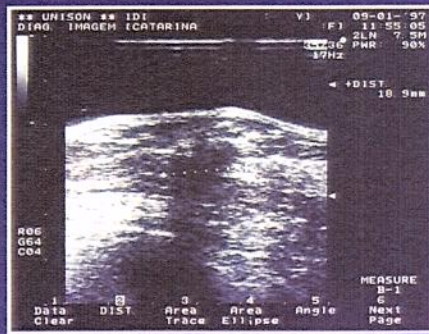
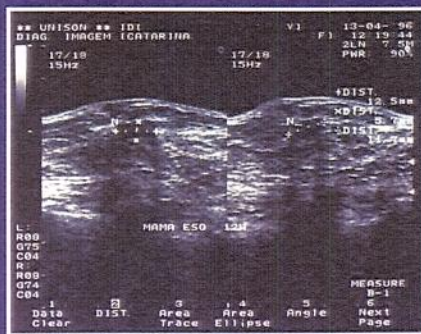
Mamo - Pós 4



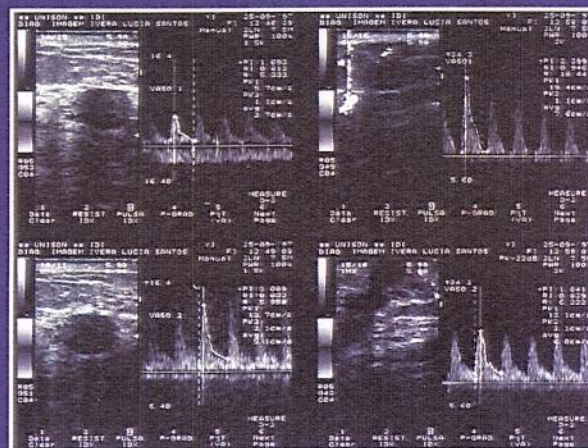
ULTRA-SOM

PRÉ - QT

PÓS - QT



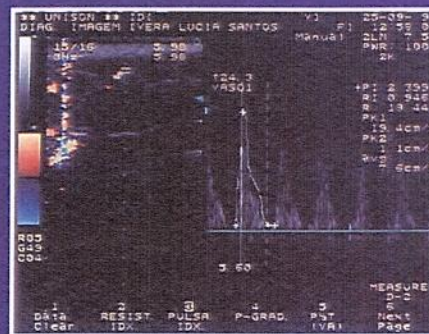
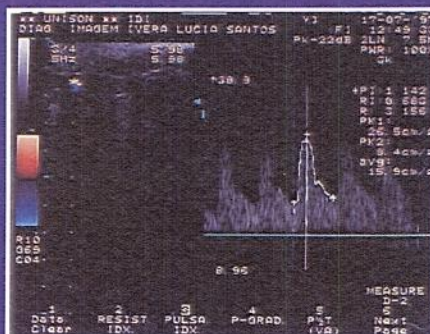
DOPPLER



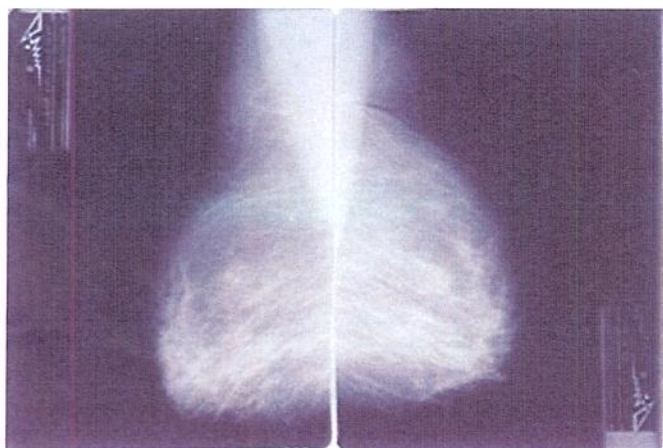
DOPPLER

PRÉ - QT

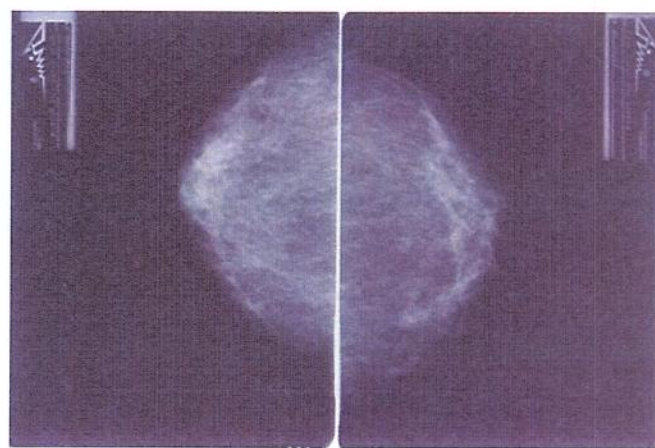
PÓS - QT



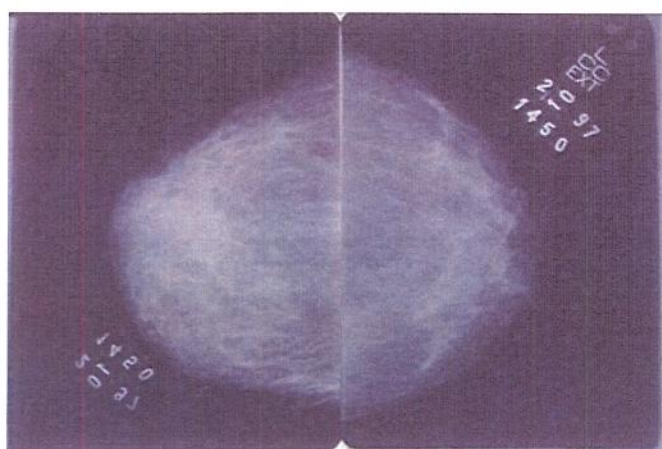
Mamo - Pré 1



Mamo - Pré 2



Mamo - Pós 3



Mamo - Pós 4

