

FERNANDA MONTEIRO DE PAULA SIQUEIRA

**CORRELAÇÃO ENTRE O EXAME CLÍNICO, A MAMOGRAFIA E A
ULTRA-SONOGRAFIA COM O EXAME ANÁTOMO-PATOLÓGICO NA
DETERMINAÇÃO DO TAMANHO TUMORAL NO CÂNCER DE MAMA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

BELO HORIZONTE

2006

Fernanda Monteiro de Paula Siqueira

**CORRELAÇÃO ENTRE O EXAME CLÍNICO, A MAMOGRAFIA E A
ULTRA-SONOGRAFIA COM O EXAME ANÁTOMO-PATOLÓGICO NA
DETERMINAÇÃO DO TAMANHO TUMORAL NO CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Orientador: Prof. Dr. Cezar Alencar de Lima Rezende

Co-orientador: Dr. Alexandre de Almeida Barra

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

BELO HORIZONTE

2006

S618c Siqueira, Fernanda Monteiro de Paula
Correlação entre o exame clínico, a mamografia e a ultra-sonografia com o exame anátomo-patológico na determinação do tamanho tumoral no câncer de mama/Fernanda Monteiro de Paula Siqueira. Belo Horizonte, 2006.
88 f., ilus.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina.
Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia
Orientador: Cezar Alencar de Lima Rezende
Co-orientador: Alexandre de Almeida Barra
1.Neoplasias mamárias/diagnóstico 2.Estadiamento de neoplasias 3.Exame físico 4.Ultrasonografia mamária 5.Mamografia 6.Neoplasias mamárias/ patologia I.Título

NLM: WP 870

CDU: 618.19-006.6

Para Antônio e Hilvanete.

AGRADECIMENTOS

Minha sincera gratidão:

A Deus, que sempre iluminou meu caminho.

Ao Prof. Cezar Rezende e ao Dr. Alexandre Barra, pela amizade, dedicação e incentivo para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Eugênio Goulart, pelo apoio e imprescindível auxílio nas análises estatísticas.

Ao Dr. Leonardo Araújo, pelo trabalho em conjunto.

Aos amigos e colegas Dr^a Aranaí Vilasboas e Dr. Rair Xavier, pelas experiências compartilhadas.

Aos queridos amigos e colegas Dr^a Luciana Zanforlin, Dr. Henrique Bartels e Dr. Lucas Barbosa, pela amizade, incentivo e valioso auxílio nos “toques finais” deste trabalho.

À amiga Maira Alkmim, pela valiosa contribuição na correção ortográfica e gramatical.

À Prof^a Regina Amélia Aguiar, pelo carinho, exemplo e influência decisiva sobre meu interesse pela carreira acadêmica.

Ao Prof. João Gilberto, pelo crédito concedido e por me proporcionar a rica experiência de compartilhar conhecimentos.

Ao grande amigo e companheiro nesta experiência, Dr. William Schneider, pela cumplicidade, apoio e sincera amizade.

Às amigas Denise Torres, Elba Cristina Chaves e, especialmente, Marília de Moura, pelo carinho e disponibilidade desde o início deste projeto.

A toda a Equipe Multidisciplinar do Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pela participação na minha formação e pelo aprendizado e convivência.

Às pacientes do Ambulatório de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFMG, razão maior do meu empenho neste trabalho.

Aos meus alunos da graduação da Faculdade de Medicina da UFMG, que muito me motivaram na carreira acadêmica.

A toda a minha família, especialmente ao meu pai, Antônio e à minha mãe, Hilvanete, a quem tudo devo, por todo o amor e apoio incondicionais.

A Ricardo, pelo amor, incentivo e companheirismo nesta etapa da minha vida.

RESUMO

OBJETIVO: O objetivo do estudo foi avaliar qual o método pré-cirúrgico entre o exame clínico, a mamografia e a ultra-sonografia, fornece o tamanho tumoral mais fidedigno no câncer de mama, tendo como referência, a medida obtida pelo exame anátomo-patológico do tumor, após sua ressecção cirúrgica.

PACIENTES E MÉTODO: Foram analisados 184 casos malignos de um total de 245 pacientes com lesões suspeitas de malignidade, admitidas no Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFMG, de agosto de 1997 a agosto de 2002. O maior diâmetro do tumor foi avaliado pelo exame clínico, mamografia e ultra-sonografia e correlacionado com o diâmetro máximo obtido pelo exame anátomo-patológico, após a ressecção cirúrgica da lesão. A análise comparativa foi feita através do coeficiente de correlação de Pearson.

RESULTADOS: O coeficiente de correlação de Pearson encontrado entre o exame anátomo-patológico e o exame clínico foi de 0,80; entre o exame anátomo-patológico e a mamografia foi de 0,75 e entre o exame anátomo-patológico e o ultra-som foi de 0,77 ($p < 0,05$).

CONCLUSÃO: O exame clínico, a mamografia e a ultra-sonografia apresentaram acentuada correlação com a medida anátomo-patológica, mostrando-se equivalentes como métodos na determinação do tamanho tumoral no câncer de mama.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de mama, tamanho tumoral, exame clínico, mamografia, ultra-sonografia, exame anátomo-patológico.

ABSTRACT

PURPOSE: The purpose of the study was to evaluate witch method between clinical examination, mammography and ultrasonography, provides the most accurate measurement of the tumor size in breast cancer, using as reference, the pathologic exam.

METHODS: One hundred and eighty four malign cases among 245 patients with suspect breast lesions were evaluated at the Masthology Service of the Hospital das Clínicas da UFMG between August, 1997 and August, 2000. The maximum tumor diameter was assessed by clinical examination, mammography and ultrasonography and correlated to the maximum diameter estimated by post surgical pathologic exam. The Pearson's correlation coefficient was used to analyze the correlation.

RESULTS: The Pearson's correlation coefficient between the pathologic exam and clinical evaluation was 0.80; between the pathologic exam and mammography was 0.75 and between the pathologic exam and ultrasonography was 0.77 ($p < 0.05$).

CONCLUSION: The clinical examination, mammography and ultrasonography demonstrated a high correlation with the pathological tumor size and are equivalent as methods to the determination of breast cancer size.

KEYWORDS: breast cancer, tumor size, clinical examination, mammography, ultrasonography, pathologic exam.

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

QUADRO 1: Sensibilidade do exame clínico em relação ao tamanho tumoral.....	20
QUADRO 2: Sensibilidade do exame clínico em relação à faixa etária.....	21
QUADRO 3: Força da associação de acordo com o valor do coeficiente de correlação	56
QUADRO 4: Estudos comparativos entre os métodos propedêuticos na avaliação do tamanho tumoral e correlação com a dimensão anátomo-patológica.....	74
TABELA 1: Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária.....	60
TABELA 2: Medidas tumorais de acordo com o exame clínico, mamografia, ultra-sonografia e exame anátomo-patológico.....	61
TABELA 3: Distribuição da frequência dos 184 casos de acordo com o tamanho da lesão determinado pelo exame clínico.....	61
TABELA 4: Distribuição da frequência dos 184 casos de acordo com a avaliação clínica dos linfonodos axilares.....	62
TABELA 5: Distribuição da frequência dos 184 casos de acordo com o quadrante afetado pela lesão.....	62
TABELA 6: Distribuição da frequência dos 184 casos de acordo com o tipo histopatológico de câncer de mama.....	63
TABELA 7: Correlação entre exame anátomo-patológico e exame clínico, mamografia e ultra-sonografia.....	64
FIGURA 1: Tumor mamário detectado por exame clínico.....	51
FIGURA 2: Tumor mamário detectado por mamografia.....	52
FIGURA 3: Tumor mamário detectado por ultra-sonografia.....	53

FIGURA 4: Peça de mastectomia apresentando carcinoma invasor multicêntrico da mama.....	55
FIGURA 5: Correlação entre o anátomo-patológico e o exame clínico em 184 pacientes estudados.....	64
FIGURA 6: Correlação entre o anátomo-patológico e a mamografia em 184 pacientes estudados.....	65
FIGURA 7: Correlação entre o anátomo-patológico e a ultra-sonografia em 184 pacientes estudados.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

CBR: Colégio Brasileiro de Radiologia

CDI: Carcinoma ductal invasor

CDIS: Carcinoma ductal *in situ*

CLI: Carcinoma lobular invasor

CNEN: Comissão Nacional de Energia Nuclear

EC: Exame clínico

HE: hematoxilina e eosina

IC: intervalo de confiança

INCA: Instituto Nacional de Câncer

MMG: Mamografia

p: probabilidade de significância

QIE: quadrante inferior externo

QII: quadrante inferior interno

QSE: quadrante superior externo

QSI: quadrante superior interno

QT: quimioterapia

r: coeficiente de correlação

SOE: sem outras especificações

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

UICC: União Internacional Contra o Câncer

US: Ultra-som

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1	O exame clínico no diagnóstico do câncer de mama.....	20
2.2	A mamografia no diagnóstico do câncer de mama.....	22
2.3	A ultra-sonografia no diagnóstico do câncer de mama.....	26
2.4	O exame anátomo-patológico no diagnóstico do câncer de mama.....	30
2.5	Estudos comparativos entre os métodos propedêuticos na avaliação do tamanho tumoral.....	33
3	OBJETIVO.....	44
4	PACIENTES E MÉTODO.....	46
4.1	Desenho do estudo.....	47
4.2	Seleção de pacientes.....	47
4.3	Caracterização do grupo.....	48
4.4	Material e equipamentos.....	49
4.5	Métodos para mensuração do tumor.....	50
4.5.1	Exame clínico.....	50
4.5.2	Mamografia.....	51
4.5.3	Ultra-sonografia.....	52
4.5.4	Exame anátomo-patológico.....	53

4.6	Metodologia científica.....	55
4.6.1	Tamanho da amostra.....	55
4.6.2	Análise estatística.....	56
5	RESULTADOS.....	59
6	DISCUSSÃO.....	67
7	CONCLUSÃO.....	79
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um problema de saúde pública de grande importância para a comunidade médica, tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento, afetando uma entre cada 12 mulheres no decorrer da vida. A Organização Mundial de Saúde estima que, por ano, ocorram mais de 1.050.000 novos casos de câncer de mama em todo o mundo, tornando-o o tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres. A *American Cancer Society* estimou que mais de 211.000 novos casos seriam diagnosticados nos Estados Unidos da América no ano de 2005 e que, aproximadamente, 40.000 mulheres morreriam por câncer de mama, sendo a segunda maior causa de morte por câncer entre as mulheres naquele país, ultrapassado apenas pelo câncer de pulmão (*National Cancer Institute*, 2005).

O Ministério da Saúde, com base nas informações obtidas dos Registros de Câncer de Base Populacional, apresentou uma estimativa de taxa bruta de incidência de 43,93 a 101,19 casos por 100.000 mulheres para o ano de 2005, para as regiões mais afetadas pela doença (região sul e os Estados de São Paulo e Rio de Janeiro). A taxa bruta de incidência estimada para Minas Gerais em 2005 foi de aproximadamente 43,46 casos por 100.000 mulheres. A região Norte foi a menos afetada pelo câncer de mama, apresentando uma taxa de incidência de 9,85 a 16,53 casos por 100.000 mulheres, estimada para o mesmo ano (Brasil, 2005a).

Além disso, o câncer de mama é a principal causa de morte por câncer entre as mulheres brasileiras, registrando-se uma variação percentual relativa de mais de 80% em pouco mais de duas décadas: a taxa de mortalidade padronizada por idade, por 100.000 mulheres, passou de 5,77 em 1979 para 9,74 em 2000 (Brasil, 2005b).

Em alguns países desenvolvidos, como os Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Dinamarca, Holanda e Noruega, tem-se observado um aumento da incidência do câncer de mama,

acompanhado de uma redução da mortalidade por esse câncer, fato associado à detecção precoce por meio da introdução da mamografia para rastreamento e à oferta de tratamento adequado. Em outros países, como no Brasil, o aumento da incidência tem sido acompanhado do aumento da mortalidade, o que pode ser atribuído, principalmente, ao retardo do diagnóstico e na instituição da terapêutica adequada. De fato, setenta por cento dos casos diagnosticados em nosso país, estão em estágios mais avançados (III e IV), quando as taxas de sobrevida e cura das pacientes são substancialmente menores (Brasil, 2005b).

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de se determinar fatores epidemiológicos, prognósticos para o câncer da mama, como forma de selecionar populações de risco para esta neoplasia, uma vez que ainda não se dispõe de prevenção primária com eficácia comprovada (COSTA E SILVA, 1987). Até o momento, o que se pode fazer é a detecção precoce da doença através de métodos propedêuticos, sendo estes divididos em clínicos (exame físico e auto-exame) e instrumentais (mamografia e ultra-sonografia), confirmados por exame citohistológico (EDDY, 1989).

Os fatores prognósticos para o câncer de mama são utilizados tanto para tentar prever a evolução da doença quanto para selecionar as pacientes mais prováveis de serem beneficiadas por qualquer terapia adjuvante.

O estadiamento clínico é um clássico fator prognóstico, sendo o mais utilizado o da UICC (União Internacional Contra o Câncer), que considera o tamanho do tumor (T), o envolvimento dos linfonodos locais-regionais (N) e a presença ou não de doença sistêmica, ou seja, de metástase à distância (M). Esse sistema de estadiamento permite a uniformização de estágios de evolução da doença, melhor orientação do tratamento e a comparação de resultados dentro

de determinados serviços e entre serviços diferentes (*International Union Against Cancer*, 2002).

No estadiamento do câncer de mama, os tumores primários palpáveis são classificados em quatro categorias (T1 a T4), dependendo do tamanho da lesão e local de infiltração. Sabe-se que o *status* axilar é o fator prognóstico isolado mais importante do câncer de mama e que o tamanho tumoral correlaciona-se com o número de linfonodos histologicamente acometidos, mas representa um fator prognóstico independente (HARRIS et al., 1997). Diante de doença localizada, ou seja, axila negativa e ausência de metástase à distância (N0 M0), o tamanho tumoral passa a ser considerado o mais importante fator isolado de prognóstico, sendo que tumores menores apresentam maior sobrevida e menor índice de recidiva (YEATMAN et al., 1991). O prognóstico de pacientes com axila clinicamente negativa, com carcinoma mamário invasor do tipo ductal ou lobular e com dimensão tumoral de até 1,0 cm ou com um tipo histológico especial (mucinoso, papilar, tubular, medular ou adeno-cístico) e com tamanho de até 3,0 cm é bastante favorável. Numa série de 767 casos de carcinoma mamário, 29% das pacientes apresentavam essas características, e dessas, 87% obtiveram 20 anos de sobrevida de tempo livre da doença (ROSEN et al., 1993). O tamanho tumoral também tem uma relação linear com a probabilidade de ocorrência de eventuais metástases, sendo que o tempo de desenvolvimento de metástases é menor quanto maior for a dimensão do tumor. O tempo médio para a ocorrência de metástases em pacientes com lesões primárias medindo de 1,0 cm a 2,5 cm é de 42 meses, enquanto é de apenas quatro meses para tumores medindo 8,5 cm ou mais (HARRIS et al., 1997).

Ainda como fator prognóstico, o tamanho do tumor é essencial na definição do tratamento primário diante do desenvolvimento de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas e do

incremento da terapia neoadjuvante (VERONESI et al., 1994). O grau de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante é um importante fator prognóstico para pacientes com carcinoma mamário localmente avançado. A avaliação do comportamento *in vivo* do tumor frente a um esquema de drogas quimioterápicas permite ao oncologista determinar o mais adequado tratamento neoadjuvante e adjuvante, quando necessário. Se a resposta a um esquema específico é positiva, ou seja, ocorre redução do tamanho do tumor, o oncologista conclui que o esquema é eficiente e pode continuar a utilizá-lo. Por outro lado, se a resposta é negativa, ou seja, o tamanho do tumor aumenta ou permanece estável, o oncologista pode escolher outros esquemas alternativos (YEH et al., 2005).

A correta avaliação do tamanho tumoral é importante também na indicação da realização da biópsia do linfonodo sentinela, cuja validade já foi demonstrada no carcinoma de mama mediante diversos estudos descritos na literatura (ZURRIDA et al., 2002). A biópsia do linfonodo sentinela veio proposta como um método de estadiamento que permite não ser agressivo e respeitar a qualidade de vida da paciente. No carcinoma de mama, se os linfonodos axilares não estivessem acometidos, poderiam, teoricamente, não ser retirados e a importância do método encontra-se no fato de ser minimamente invasivo, reduzindo substancialmente as taxas de complicações da ressecção axilar, como linfedema, perda da sensibilidade cutânea e hipomotilidade do membro superior. De acordo com os dados disponíveis até o momento, as indicações para realização da biópsia do linfonodo sentinela são tumores uni ou multifocais menores do que 3,0 cm sem linfonodos clinicamente palpáveis ou suspeitos, tumores *in situ* de até 2,0 cm com microinvasão e na avaliação axilar após quimioterapia neoadjuvante. A biópsia de linfonodo sentinela ainda está sendo estudada para pacientes com tumores multicêntricos e com linfonodos positivos em outros sítios que não o axilar (cadeia mamária interna e fossas supra e infra-clavicular) (HAID et al., 2005).

Portanto, a correta determinação da dimensão máxima do tumor torna-se muito importante e crucial na terapêutica inicial, evitando-se por um lado cirurgias mutilantes, por permitir o emprego de terapias neoadjuvantes associadas a cirurgias conservadoras e, por outro, minimizando os riscos de recidivas pós-operatórias.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O exame clínico no diagnóstico do câncer de mama

A grande evolução registrada nestes últimos anos no setor de diagnóstico em mastologia, com o desenvolvimento de investigações por meio de instrumentos cada vez mais refinados e confiáveis, determinou também uma notável mudança no papel do exame clínico no diagnóstico de câncer de mama (ANDREOLI et al., 2002).

O carcinoma de mama leva em média cerca de 8 a 10 anos para atingir o diâmetro de 1,0 cm e esta fase de grande duração, definida como *pré-clínica*, é bastante difícil de se detectar, mesmo com a palpação mais atenta realizada por médicos experientes. CIATTO et al. (1991) avaliaram a sensibilidade e a especificidade do exame clínico no diagnóstico do câncer de mama numa série consecutiva de 2.589 casos de carcinoma mamário. A sensibilidade do exame clínico na identificação destes tumores foi diretamente relacionada com o tamanho tumoral (QUADRO 1).

QUADRO 1
Sensibilidade do exame clínico em relação ao tamanho tumoral
(CIATTO et al., 1991)

Tamanho Tumoral	Número de Casos	Sensibilidade (%)
< 5 mm	187	18
de 5 a 10 mm	366	38
de 11 a 25 mm	1.234	79
> 25 mm	1.001	93

Estratificando por faixa etária, observou-se aumento progressivo da sensibilidade, que atingiu valores menores que 50% nas mulheres de 30 anos e superiores a 90% por mulher além dos 70 anos (QUADRO 2).

QUADRO 2
Sensibilidade do exame clínico em relação à faixa etária
(CIATTO et al., 1991)

Faixa Etária (anos)	Número de Casos	Sensibilidade (%)
< 30	26	42
30 - 40	208	53
40 - 49	603	76
50 - 59	730	83
60 - 69	658	81
> 69	364	91

Uma das principais causas do aumento progressivo dos resultados falso-negativos observados com a diminuição da faixa etária das pacientes é a notável diferença estrutural existente entre a mama juvenil, especialmente rica em tecido glandular, e a da mulher após a menopausa, que sofre lipo-substituição. Outra causa é a postura mental do médico que, ao examinar uma mulher jovem, tende a subestimar o quadro clínico e a considerar como benigna uma lesão que, se encontrada numa mulher na faixa etária de maior risco, não seria assim considerada (CIATTO et al., 1991).

Quanto à sensibilidade do exame clínico para o diagnóstico do câncer de mama, não podemos esquecer que o carcinoma mamário só se manifesta com sintomas altamente específicos (ulceração e infiltração cutânea, lesão aderida à parede torácica, etc.), numa fase mais avançada, enquanto as formas mais precoces caracterizam-se por sinais clínicos pouco específicos ou até mesmo inexistentes. Dessa forma, o exame clínico, além de ter baixa sensibilidade, passa a ser inevitavelmente pouco específico na identificação de tumores de pequenas dimensões e, portanto, não mais considerado um teste sensível para o diagnóstico precoce dos tumores de mama (ANDREOLI et al., 2002).

No entanto, o exame clínico continua a ser um instrumento muito útil para a individualização e, sobretudo, para a conduta no âmbito de uma doença focal imediata, como complemento à

mamografia. Ao complementá-la, o exame clínico aumenta a exatidão do diagnóstico em 10%, reduzindo tanto o número de falso-negativos como o de falso-positivos, diminuindo a necessidade de recorrer a outras investigações, como a ultra-sonografia ou biópsia, com conseqüente contenção de custos e de ansiedade para as pacientes (ANDREOLI et al., 2002).

Contudo, o exame clínico ainda é considerado o método clássico de avaliação do tamanho tumoral por meio da palpação, cuja precisão pode ser influenciada por fatores intra e interobservadores e pela própria paciente. A espessura da pele e dos tecidos subcutâneo, adiposo e glandular adjacentes ao tumor, presença de edema e obesidade podem contribuir para uma superestimativa da real dimensão clínica da lesão, assim como, tumores de tamanhos muito pequenos ou profundamente localizados podem apresentar-se clinicamente ocultos em mamas grandes. No entanto, o exame clínico mostra-se eficaz na avaliação de tumores localizados superficialmente na glândula mamária e ainda apresenta as vantagens de ser um método simples, de rápida realização, seguro e praticamente sem custos adicionais (FORNAGE et al., 1987).

2.2 A mamografia no diagnóstico do câncer de mama

A mamografia começou a ser utilizada na década de 1960. Ainda nessa década, em Nova Iorque, realizou-se o primeiro *screening* mamográfico em mulheres assintomáticas, que evidenciou que mais de um terço dos carcinomas de mama detectados teria permanecido oculto sem a mamografia. Os resultados deste *screening* levaram tanto a *American Cancer Society* quanto o *National Cancer Institute* a iniciarem em 1973 um estudo com 280.000

mulheres assintomáticas, estimulando o desenvolvimento tecnológico da mamografia e que demonstrou o papel principal do método no diagnóstico do câncer mamário e o valor prognóstico que a antecipação do diagnóstico tornou possível (DI MAGGIO, 2002).

A evolução tecnológica do método e sua contribuição para o diagnóstico da doença mamária continuaram durante os anos através de diversos estudos e, atualmente, as vantagens obtidas com a antecipação do diagnóstico, isto é, a redução da mortalidade do tumor de mama e a melhor qualidade de vida por meio da intervenção cirúrgica conservadora, são todas atribuídas à mamografia (DI MAGGIO, 2002).

Importantes esforços vêm sendo realizados em todo o mundo, no sentido de aprimorar o controle de qualidade desse exame e a qualificação profissional das pessoas envolvidas na sua realização. Em nosso país, existe o Programa de Qualificação em Mamografia, patrocinado pelo CBR (Colégio Brasileiro de Radiologia) e pela CNEN (Comissão Nacional de Energia Nuclear), que fornece um selo de qualidade para aqueles serviços que cumprem determinados parâmetros pré-estabelecidos (AVELAR, 2001). A introdução da magnificação direta tornou possível a detecção de lesões de 150-200 μ , enquanto a estereotaxia possibilitou a localização por meio de agulhas de lesões com poucos milímetros de diâmetro, contribuindo para a realização do estudo citológico ou histológico do material obtido. O aprimoramento dos aparelhos permitiu melhor avaliação da “mama densa juvenil”, e os resultados dos programas de *screening* realizados com a tecnologia adequada e metodologia correta evidenciaram que os resultados encontrados nas mulheres com 40 anos são tão apreciáveis quanto os encontrados nas mulheres com 50 anos (CURPEN et al., 1995). Os *screenings* suecos também demonstraram que a antecipação do diagnóstico é útil nas mulheres com 40 anos, permitindo a obtenção de uma redução na taxa de mortalidade da ordem de 44% nesta faixa etária

(BJURSTAM et al., 1997). Embasando-se nesses resultados, a *American Cancer Society* e o *National Cancer Institute* passaram a recomendar a mamografia como método válido para prevenção secundária, através de *screening* mamográfico anual a partir dos 40 anos (BARRA et al., 2004b).

Contudo, mesmo sendo considerada a principal técnica para o rastreamento do carcinoma de mama, a mamografia não está isenta de erros. Na verdade, a sensibilidade da mamografia varia de aproximadamente 60 a 90%, dependendo da idade da paciente e do tamanho tumoral, como já exposto, além da localização e do aspecto mamográfico do tumor. A especificidade do método é de 30 a 40% para anormalidades mamográficas impalpáveis e de 85 a 90% para anormalidades clinicamente evidentes (SICKLES et al., 1990).

Estudo publicado em 2002, em que foram avaliadas prospectivamente 11.130 mulheres assintomáticas através da mamografia, ultra-sonografia e exame clínico para rastreamento do câncer de mama, concluiu que a densidade da glândula mamária foi o fator preditor isolado mais importante da sensibilidade da mamografia, independente da faixa etária. A sensibilidade do método nas mamas lipo-substituídas foi de 98%, caindo para 48% nas mamas densas, mas entre as mulheres com mamas densas, a mamografia mostrou-se mais sensível ($p = 0,03$) nas mulheres mais velhas. A inclusão do exame ecográfico após a mamografia e exame clínico na avaliação das pacientes com mamas densas elevou a taxa de diagnóstico de carcinoma invasor não palpável em 42%. A combinação da mamografia com a ultra-sonografia obteve maior sensibilidade (97%) do que a combinação clássica da mamografia com exame clínico (74%) ($p < 0,001$), enquanto os tumores detectados por mamografia e/ou ultra-sonografia eram significativamente menores ($p = 0,01$) e de menor estágio clínico ($p = 0,01$) do que aqueles detectados por exame clínico. Os autores ainda analisaram a sensibilidade da mamografia em

relação ao *status* hormonal das pacientes (pré-menopausa, pós-menopausa sem terapia hormonal e pós-menopausa com terapia hormonal), concluindo que entre as mulheres com densidade mamária semelhante e com diferente *status* hormonal, não houve diferença na sensibilidade do rastreamento mamográfico (KOLB et al., 2002).

Na atividade diagnóstica em pacientes sintomáticas um achado mamográfico falso-positivo tem pouco significado prático. Já nas pacientes assintomáticas, pelo contrário, a taxa de falso-positivos assume grande importância, pois pode levar à realização de muitos procedimentos cirúrgicos inúteis, com custos econômicos e psicológicos inaceitáveis. Por outro lado, também podem ocorrer resultados falso-negativos, seja por técnica ou metodologia imprecisas, erro de interpretação do achado ou por não detecção do tumor por ser indistinto dos tecidos contíguos (DI MAGGIO, 2002).

Especificamente na avaliação do tamanho tumoral, a mamografia supera alguns dos fatores de confusão do exame clínico. No entanto, a estimativa mamográfica da dimensão máxima do tumor pode não ser real, devido à variação da distância entre o tumor e o filme, bordas indistintas do tumor, compressão durante o exame ou porque as projeções tradicionais (crânio-caudal e oblíquo-médio-lateral) podem não captar o diâmetro máximo do tumor. A maior limitação da mamografia na avaliação do tamanho tumoral é a dificuldade na determinação exata da opacidade da lesão em mamas densas, como já exposto anteriormente, sendo um problema comum nas pacientes jovens e na pré-menopausa (FORNAGE et al., 1987). A técnica pode ainda ser influenciada pelo posicionamento incorreto da paciente durante a realização do exame, da quantidade inadequada de irradiação e da qualidade do filme e aparelho utilizados.

No entanto, dentre as medidas disponíveis para o controle do câncer de mama somente a mamografia foi considerada eficiente para reduzir a mortalidade (TABAR et al., 1985; ELMORE et al., 2005). Com o aumento do emprego desse método, cada vez mais têm sido feito diagnósticos em estágios precoces (I e II), o que proporciona maior frequência de tratamento conservador, menos agressivo, sem a mutilação orgânica e psico-social que a mastectomia representa (DAY et al., 1986).

2.3 A ultra-sonografia no diagnóstico do câncer de mama

A ultra-sonografia é considerada, atualmente, depois da mamografia e exame clínico, o método mais eficaz na avaliação das alterações mamárias. Tal importância levou a sua inclusão no arsenal da propedêutica mamária, sendo que um moderno serviço de mastologia não pode prescindir de um aparelho de ultra-sonografia operando em conjunto com um mamógrafo (CHAVES & SILVA JR, 1999). Entretanto, o papel da ecografia na mulher assintomática não poderá ser outro além de suporte à mamografia, que é o único exame em uso para *screening* em mastologia (GIUSEPPETTI et al., 1989; CATARZI et al., 1992; MOSKOWITZ, 1992).

As informações fornecidas pelo exame ecográfico podem complementar a mamografia em diversas situações. A ultra-sonografia permite acesso ao tumor em seu maior eixo, além da medida direta sem ampliação da lesão e torna-se o método de escolha em mamas densas, onde a taxa de falso-negativo da mamografia é alta (STAVROS, 1995). O exame torna-se útil na localização de lesões evidenciáveis apenas numa única projeção mamográfica e na avaliação exata das dimensões do carcinoma. De fato, este último parâmetro pode ser de difícil definição

clínica e mamográfica porque a reação desmoplásica secundária ao tumor pode alterar o achado de palpação e ser causa de uma opacidade mamográfica superposta completamente à lesão. O ultra-som, ao contrário, permite distinguir a reação desmoplásica (hiperecótica) do tumor (hipoecótico), possibilitando a avaliação correta das dimensões (GIUSEPPETTI et al., 2002). O parâmetro multifocalidade/ multicentricidade é ainda mais bem avaliado pela ecografia do que pela mamografia (FORNAGE et al., 1987; RIZZATTO et al., 1997). E ainda, a ultra-sonografia, com maior frequência do que a mamografia, fornece informações sobre fenômenos de infiltração ductal, testemunhadas pela dilatação assimétrica do ducto, distorção ductal, estruturas usuais peritumorais, conteúdo sólido fixo e/ou vegetante endoductal e alterações de parede do ducto (GIUSEPPETTI et al., 2002).

Além de ferramenta complementar à mamografia no diagnóstico do carcinoma de mama, o ultra-som pode ser utilizado na avaliação da mama operada com o objetivo de individualizar recidivas eventuais e/ou complicações secundárias ao tratamento cirúrgico ou adjuvante, como hematomas, seromas e linfoceles (MENDELSON et al., 1989; MENDELSON et al., 1992). A ultra-sonografia também permite a diferenciação entre tumores císticos e sólidos, evitando-se biópsias desnecessárias, mas não deve ser utilizado como teste diagnóstico definitivo na abordagem de lesões sólidas devido à sobreposição significativa nas características de tumores benignos e malignos (BARRA et al., 2004a). Outra função do método é servir como guia de procedimentos diagnósticos, como a punção aspirativa por agulha fina, *core-biopsy* e marcação pré-cirúrgica de lesões não detectadas clinicamente, evitando a realização desnecessária de biópsias abertas para lesões benignas e permitindo um melhor planejamento terapêutico para os casos malignos (STAREN & FINE, 1996). A ultra-sonografia também tem sido utilizada como guia de procedimentos percutâneos em investigação para erradicação do tumor mamário, como a cirurgia a laser, por radiofrequência e crioablação (STAREN et al., 1997; JEFFREY et

al., 1999). Trata-se ainda de um método simples, de rápida realização, não invasivo, seguro e de baixo custo.

A ultra-sonografia é um método diagnóstico influenciado pela experiência do ultra-sonografista, da técnica de exame e da qualidade do aparelho. O exame ecográfico de boa qualidade depende de uma anamnese apropriada, incluindo a avaliação de exames de imagens prévios, de um bom exame clínico e adequado posicionamento da paciente. Para uma correta interpretação dos achados ecográficos, o ultra-sonografista deve ter conhecimento da anatomia normal da glândula mamária ao ultra-som, das variantes do normal e dos aspectos múltiplos da patologia mamária. O achado anormal deve ser detectado e explorado em todos os planos (transversal, radial e sagital), sua dimensão aferida nos três eixos e suas características avaliadas (contornos, ecoestrutura, contraste, deformidade, mobilidade, aderência) para determinação, dentro do possível, de benignidade ou malignidade desse achado. A qualidade da imagem baseia-se em vários fatores, entre os quais, a resolução de contraste, a resolução espacial, a uniformidade do campo e da difusão especular do aparelho. A sonda apropriada para o exame ecográfico das mamas é a de alta frequência (7,5 MHz ou mais), de pequena largura, que favorece uma boa interface material-mama, mas limita o campo de exploração a uma pequena parte do volume mamário. No entanto, uma exploração em vários planos permite estudar a totalidade da glândula com cuidado em tempo razoável. O contato sonda-pele é assegurado por um adequado material de interposição, geralmente um gel clássico ou um tipo óleo, para melhor definição de imagem e execução do exame (MICHELIN et al., 2001).

Objetivando estudar a contribuição da ultra-sonografia no diagnóstico diferencial do câncer de mama, CIATTO et al. (1994) avaliaram 2.079 anormalidades mamárias (259 carcinomas e 1.820 achados benignos) ao ultra-som, comparando a sua acurácia com a do exame clínico, da

mamografia e da punção por agulha fina. A ultra-sonografia apresentou sensibilidade de 67,6%, especificidade de 97,7% e valor preditivo positivo de 81,0%. Os valores correspondentes para os demais métodos avaliados foram, respectivamente, 57,9, 97,9 e 77,2% para a palpação; 79,9, 93,5 e 73,7% para a mamografia e 97,6, 92,6 e 87,6% para a citologia. Os autores observaram que a sensibilidade do ultra-som não foi afetada pela idade da paciente, mas foi fortemente influenciada pelo tamanho tumoral (tumores de até 2,0 cm – 76,1%; tumores de 2,0 a 5,0 cm – 87,1%) e pelo tipo histológico do tumor (intraductal – 7,4%; ductal ou lobular invasor – 83,4%; carcinoma invasor de tipo especial – 64,1%). O exame detectou 174 (24 benignas e 150 suspeitas) entre 188 lesões palpáveis e 32 (sete benignas e 25 suspeitas) entre 71 lesões não palpáveis. O ultra-som contribuiu para o diagnóstico final de quatro entre sete casos de câncer, não detectados pelo exame clínico nem por mamografia, mas, por outro lado, determinou oito biópsias desnecessárias de lesões benignas. Os achados ecográficos sugestivos de benignidade evitaram biópsias desnecessárias em 71 casos suspeitos à mamografia ou à palpação. Os pesquisadores concluíram, então, que a avaliação ultrasonográfica das anormalidades detectadas por mamografia ou palpação está recomendada para reduzir a frequência de biópsias desnecessárias, com a vantagem de ainda poder guiar as punções aspirativas por agulha fina.

No estudo já citado de KOLB et al. (2002) para rastreamento de câncer de mama em 11.130 mulheres assintomáticas, a ultra-sonografia apresentou sensibilidade de 75,3%, especificidade de 96,8%, valor preditivo negativo de 99,7%, valor preditivo positivo de 20,5% e acurácia de 96,6%. Os autores concluíram que a adição do exame de ultra-som ao *screening* mamográfico aumenta significativamente a detecção de tumores de pequenas dimensões e em estágio clínico menor, com melhor possibilidade de tratamento e prognóstico.

No entanto, o exame ecográfico também apresenta limitações, quando, por exemplo, a dimensão do tumor excede o campo de visão do transdutor ou quando a margem posterior de lesões maiores apresenta difícil visibilidade devido à inadequada penetração. Sua maior limitação, porém, é sua inabilidade de detecção de microcalcificações e de lesões muito pequenas (menores que 5,0 mm de diâmetro), o que contribui para altas taxas de resultados falso-negativos na avaliação de pequenos carcinomas (HIEKEN et al., 1998).

2.4 O exame anátomo-patológico no diagnóstico do câncer de mama

A patologia cirúrgica é uma área fundamental na abordagem multidisciplinar do carcinoma mamário, uma vez que compreende a citopatologia, essencial à propedêutica inicial, e a anatomia-patológica, que fornece o diagnóstico de certeza e classifica os tumores (KREUSER & BOQUOI, 1976; ROSEN & OBERMAN, 1993). Além de diagnosticar, o exame anátomo-patológico fornece dados para o estadiamento e fatores prognósticos do câncer de mama (HUTTER, 1990; KETTERHAGEN et al., 1984). Grande parte desses fatores é obtida através da análise dos cortes histológicos corados pela hematoxilina e eosina (HE) e o restante por meio da aplicação de técnicas especiais como a imuno-histoquímica, citometria de fluxo e biologia molecular pelo patologista. Há na literatura vários protocolos propostos para sistematizar o exame anátomo-patológico do material de mama (RIBEIRO & GOUVÊA, 1999).

Alguns fatores devem ser considerados para que o exame o exame anátomo-patológico seja adequadamente realizado e cumpra sua maior função: estabelecer o diagnóstico final do carcinoma mamário, fornecendo seu estadiamento e prognóstico, sendo assim, peça-chave para

todo o planejamento do tratamento. A requisição do exame feita pelo mastologista deve conter todas as informações relevantes que possam subsidiar o patologista durante a realização tanto do exame macroscópico quanto do exame microscópico e conclusão diagnóstica. A ausência de informações pode levar o patologista à amostragem inadequada, comprometendo o diagnóstico final (GOBBI et al., 1995; ROSEN, 1997). A remessa do material é outro fator que interfere na execução adequada do exame. A peça cirúrgica deve ser sempre enviada intacta ao patologista, preferencialmente a fresco, duas a três horas após a ressecção, ou, não sendo possível, deve ser colocada em um fixador de tecidos. Os espécimes de lesões suspeitas de malignidade ou já com diagnóstico prévio de câncer devem ter suas margens indicadas por pontos cirúrgicos para melhor posicionamento da peça e, principalmente, nos casos de cirurgia conservadora, para orientar a avaliação das margens de ressecção. Quanto ao material ressecado devido a presença de microcalcificações visualizadas na mamografia, ele deve ser sempre enviado ao patologista com a respectiva radiografia da peça cirúrgica e, sempre que possível, acoplada a um dispositivo de fio metálico, para melhor orientar o patologista na seleção das áreas a serem amostradas (RIBEIRO & GOUVÊA, 1999).

O exame anátomo-patológico é composto fundamentalmente por três etapas: macroscopia, microscopia e conclusão diagnóstica, sistematizado através de protocolos (GOBBI et al., 1995; ALVARENGA, 1999; Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, 1996). A macroscopia baseia-se na descrição, dissecação e amostragem do espécime cirúrgico, fornecendo dados importantes para a conclusão diagnóstica e estadiamento. É o exame macroscópico que avalia o tamanho tumoral, tradicionalmente, medindo-se o tumor em três dimensões, sendo a maior delas usada para o estadiamento. Para tumores pequenos, a medida deve ser feita nos cortes histológicos, pois é mais fidedigna (PAGE et al., 1998). Outros dados avaliados são: a medida da distância do tumor até a pele e até a margem profunda da

ressecção, comprometimento da pele e da papila e o comprometimento das margens cirúrgicas, que pode ser confirmado durante o exame microscópico. A macroscopia compreende ainda a dissecação dos linfonodos que serão avaliados quanto à presença de metástase na microscopia, preconizando-se a dissecação de pelo menos 10 linfonodos. As características citológicas e o padrão de crescimento das células neoplásicas são avaliados através do exame microscópico, que, por meio dessas características específicas, fornece a classificação histológica do tumor. A microscopia avalia ainda outros parâmetros do tumor, que são considerados fatores prognósticos, entre eles, o grau histológico, necrose tumoral, invasão de vasos linfáticos e sanguíneos, presença de receptores de estrogênio e progesterona e o envolvimento de linfonodos (RIBEIRO & GOUVÊA, 1999).

Apesar de ser considerado como a referência na avaliação da dimensão tumoral, o exame anátomo-patológico também apresenta certas limitações na determinação da medida macroscópica das lesões mamárias. Primeiro, os carcinomas raramente são redondos, regulares e bem definidos e assim, a técnica de corte dos espécimes cirúrgicos em apenas dois planos pode não representar o maior diâmetro do tumor, principalmente nos casos de lesões infiltrantes. Segundo, a determinação precisa do tamanho tumoral pode ser difícil nos casos de espécimes com margens histológicas indistintas. Terceiro, a fixação dos espécimes antes da realização da medida do tumor pode causar alguma retração e ainda, o tamanho macroscópico pode não equivaler ao tamanho microscópico da lesão. Mesmo assim, a medida anátomo-patológica é considerada a referência da dimensão do tumor mamário, sendo utilizada no estadiamento patológico do tumor e forma a base dos estudos relacionados à influência do tamanho tumoral no prognóstico do câncer de mama (PAIN et al.,1992).

2.5 Estudos comparativos entre os métodos propedêuticos na avaliação do tamanho tumoral

O estudo de FORNAGE et al. (1987) foi o primeiro a correlacionar o tamanho do tumor maligno obtido por exame clínico e técnicas de imagem (mamografia e ultra-sonografia) com a medida obtida pelo exame anátomo-patológico. Os pesquisadores avaliaram 31 pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário, realizando-se a medida tumoral pela palpação, mamografia e ultra-som, geralmente no mesmo dia, para compará-la à medida anátomo-patológica após remoção cirúrgica do tumor, realizada até 30 dias após a avaliação inicial. Concluiu-se que a ultra-sonografia foi o método mais acurado para a determinação do tamanho tumoral, com coeficiente de correlação (r) de 0,84 ($n = 31$; $p < 0,05$). A mamografia e o exame clínico apresentaram coeficientes de correlação de 0,72 ($n = 20$; $p < 0,05$) e 0,79 ($n = 29$; $p < 0,05$), respectivamente. O estudo também demonstrou que o exame clínico superestimou 57% dos tumores classificados histologicamente como T1 (tumor de até 2,0 cm), enquanto a mamografia superestimou apenas 17% desses tumores e o ultra-som, 13%. O exame clínico não subestimou nenhuma lesão, enquanto a mamografia e o ultra-som subestimaram um caso, cada um, levando ao subestadiamento do tumor avaliado.

PAIN et al. (1992) avaliaram retrospectivamente 200 pacientes submetidas a cirurgia como tratamento primário de câncer de mama, com o objetivo de eleger o melhor método para aferir o maior diâmetro tumoral entre o exame clínico, a mamografia e a ultra-sonografia, tendo como referência, a medida anátomo-patológica. Das 200 pacientes avaliadas clinicamente, apenas 145 puderam ter a medida obtida por mamografia (o método não evidenciou a lesão em 12 casos; o tumor estava parcialmente fora do filme em sete casos e a dimensão não pôde ser

determinada em 36 casos). Das 200 pacientes selecionadas, apenas 100 foram submetidas à avaliação ultra-sonográfica e, entre estas, oito tumores não foram detectados pelo ultra-som e a dimensão não pôde ser determinada pelo método em seis casos, restando 86 pacientes para avaliação ecográfica do tamanho tumoral. Os coeficientes de correlação encontrados para o exame clínico, mamografia e ultra-sonografia foram, respectivamente: $r = 0,78$ ($n = 200$), $r = 0,80$ ($n = 145$) e $r = 0,75$ ($n = 86$). Os autores concluíram que as medidas obtidas pelos três métodos abordados apresentaram coeficientes de correlação com o tamanho anátomo-patológico muito próximos entre si e que, portanto, a avaliação clínica do tamanho tumoral seria tão segura quanto as avaliações mamográfica e ecográfica isoladas. No entanto, o exame clínico mostrou uma tendência a superestimar os tumores pequenos e a subestimar os grandes ($p < 0,001$), enquanto a mamografia tendeu a subestimar os tumores grandes ($p < 0,01$) e o ultra-som subestimou a medida de todos os tumores ($p < 0,005$). Com o objetivo de avaliar se era possível melhorar a estimativa do tamanho do tumor utilizando-se mais de um método, analisaram-se, por regressão linear, os dados de 61 pacientes submetidas à avaliação clínica, mamográfica e ecográfica. A análise mostrou que a associação do exame clínico à mamografia ofereceu a melhor estimativa do tamanho do tumor, quando comparada a qualquer outra associação de métodos.

MIGALLÓN et al. (1993) consideraram a ultra-sonografia o método mais seguro para a avaliação da dimensão tumoral, tanto para lesões benignas quanto malignas, ao comparar o maior diâmetro do tumor obtido por exame clínico, mamografia e ultra-sonografia com a medida anátomo-patológica de 34 pacientes (16 casos de fibroadenoma e 18 casos de carcinoma ductal invasor). Os autores excluíram do estudo as lesões não palpáveis e as que não eram detectadas por algum dos exames de imagem, a fim de estudarem exclusivamente os casos avaliados pelos três métodos. Descartaram também os casos em que a excisão cirúrgica

do tumor ultrapassava 30 dias da avaliação inicial da paciente. Enquanto a ultra-sonografia foi o método que apresentou a maior correlação com a medida anátomo-patológica, o exame clínico foi o que mostrou maior margem de erro. O estudo também demonstrou que as diferenças entre os valores estimados pelos três métodos e os valores obtidos pelo exame anátomo-patológico foram maiores entre as lesões malignas do que entre as benignas, provavelmente devido ao fato das neoplasias serem lesões difusas, enquanto as lesões benignas são geralmente bem delimitadas. MADJAR et al. (1993) também concluíram que a ultra-sonografia se mostrou superior à palpação e à mamografia na determinação do tamanho tumoral, após análise de uma série de 100 casos de carcinoma mamário (66 carcinomas invasores, 31 carcinomas invasores com componente *in situ*, e três carcinomas *in situ*). As 100 pacientes foram submetidas a avaliação clínica, mamográfica e ecográfica, com aferição do maior diâmetro tumoral, previamente à excisão cirúrgica, para comparação com a medida anátomo-patológica. Do total dos 100 casos, o exame clínico detectou 83 casos, a mamografia evidenciou 96, enquanto o ultra-som foi capaz de detectar 98. Trinta e nove carcinomas mostraram crescimento multifocal na análise anátomo-patológica (28 casos entre 71 carcinomas ductais, 10 entre 25 casos de carcinoma lobular e um carcinoma mucinoso). O exame clínico e a mamografia foram capazes de detectar apenas quatro (10%) e 13 (33%) desses casos, respectivamente, enquanto o ultra-som evidenciou a natureza multifocal de 34 lesões (87%). Não houve diferença quanto à frequência de lesões multifocais entre os carcinomas ductais e lobulares, no entanto, os métodos de imagem apresentaram maior dificuldade em diagnosticá-las nos casos dos carcinomas lobulares. O coeficiente de correlação de Pearson entre a medida ecográfica e a anátomo-patológica foi de 0,91, enquanto foi de 0,79 e 0,77 para a mamografia e o exame clínico, respectivamente. O estudo ainda revelou que a mamografia apresentou uma tendência a superestimar a dimensão tumoral em 5% e a

subestimar em 33% dos casos, enquanto o ultra-som superestimou em 4% e subestimou em apenas 3% dos casos.

O estudo realizado por FOROUHI et al. (1994) comparou a acurácia do exame clínico, mamografia e ultra-sonografia em determinar o tamanho tumoral, tendo como referência a medida anátomo-patológica das peças cirúrgicas. Os autores avaliaram 63 tumores de 62 pacientes (42 pacientes eleitas para cirurgia como tratamento primário e 20 pacientes que haviam sido submetidas a quimioterapia neoadjuvante). Os tumores foram medidos pelos três métodos na semana anterior à cirurgia. A dimensão tumoral considerada pelo exame clínico foi a média dos quatro diâmetros (com distância de 45° entre eles) aferidos com um compasso. Calculou-se também o volume do tumor, empregando-se a fórmula para volume de uma esfera. A medida mamográfica considerada foi a média dos dois maiores diâmetros aferidos nas duas incidências básicas do exame. O volume tumoral à mamografia também foi calculado através da fórmula para volume de uma esfera. Quatro medidas com intervalo de 45° entre elas foram realizadas por ultra-som e a média das mesmas foi considerada como o tamanho ecográfico do tumor. O volume tumoral foi obtido através da fórmula para volume de uma elipsóide. A medida anátomo-patológica foi aferida em três dimensões e a média dessas três medidas foi considerada como o tamanho do tumor, sendo empregada a fórmula para volume de uma elipsóide para o cálculo do volume tumoral. Todas as medidas obtidas por cada método propedêutico foram realizadas por um mesmo observador. Houve moderada correlação entre a medida clínica e anátomo-patológica ($n = 51$, $r = 0,68$, $p < 0,0001$) e boa correlação entre a medida anátomo-patológica e mamográfica ($n = 45$, $r = 0,84$, $p < 0,0001$) e ecográfica ($n = 52$, $r = 0,89$, $p < 0,0001$). Quarenta e cinco casos, que foram avaliados por todos os métodos, foram submetidos a análise de variância de Friedman, que revelou não haver diferença significativa entre as medidas anátomo-patológica (média = 1,9 cm), mamográfica (média =

1,9 cm) e ecográfica (média = 1,8 cm), enquanto a medida clínica foi significativamente maior do que as outras (média = 2,7 cm) ($p = 0,0001$). O estudo também objetivou analisar qual dos três métodos seria o melhor para monitorar a resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, mediante comparação entre o volume tumoral obtido por cada um, com o volume residual no exame anátomo-patológico. Para isso, medidas seriadas do tumor de 35 pacientes em quimioterapia primária foram obtidas semanalmente por exame clínico e por ultra-som e, mensalmente, por mamografia, durante todo o tratamento até a cirurgia. Houve moderada correlação entre o volume tumoral obtido pelo exame clínico e o anátomo-patológico ($r = 0,63$; $p < 0,0001$) e boa correlação entre o volume obtido pela mamografia e pelo ultra-som com o volume obtido pelo exame anátomo-patológico ($r = 0,85$ e $r = 0,87$, respectivamente; $p < 0,0001$). O exame clínico monitorou corretamente a resposta ao tratamento em 31 casos e incorretamente em quatro casos. A mamografia não foi capaz de determinar a resposta em 12 casos, acessou incorretamente em três, e, em apenas 20 casos, foi capaz de acessar corretamente a resposta. O ultra-som, por sua vez, acessou corretamente a resposta ao tratamento em 31 casos, não foi capaz de avaliá-la em apenas dois casos e a acessou incorretamente, em outros dois. Os autores concluíram, então, que a ultra-sonografia seria o método mais prático e acurado para monitorar a resposta terapêutica à quimioterapia neoadjuvante.

MEDEN et al. (1995) fizeram uma análise retrospectiva de 160 pacientes operadas por câncer de mama, com o objetivo de comparar as dimensões tumorais determinadas clinicamente e por métodos de imagem com os achados anátomo-patológicos. O diâmetro médio dos tumores obtido pela análise anátomo-patológica foi de 25,7 mm, enquanto a mamografia, o ultra-som e o exame clínico apresentaram um diâmetro médio de 23,8, 26,1 e 30,6 mm, respectivamente. A estimativa ecográfica foi a que mais se aproximou ao tamanho anátomo-patológico do

tumor, com tendência a superestimar o diâmetro tumoral em 0,4 mm. Já a mamografia demonstrou tendência a subestimar o tamanho do tumor (em média, 1,9 mm abaixo da medida anátomo-patológica), enquanto a maior discrepância foi observada entre a medida clínica e a anátomo-patológica (em média 4,9 mm a mais). O estudo ainda demonstrou que a mamografia foi capaz de detectar 94,5% dos carcinomas, enquanto o ultra-som e a palpação detectaram, respectivamente, 91% e 87% dos casos. A combinação de mamografia e ultra-som ou mamografia e palpação detectou 99% dos carcinomas e o ultra-som associado ao exame clínico detectaram 95% dos casos. Os autores concluíram que os métodos de imagem são complementares à avaliação clínica da mama, sendo fundamentais no diagnóstico e decisão do tratamento do câncer de mama e que a determinação ecográfica do tamanho tumoral é a que mais se aproxima do tamanho anátomo-patológico do tumor.

HERRADA et al. (1997) fizeram uma análise retrospectiva de 100 pacientes com carcinoma mamário localmente avançado selecionadas para estudos prospectivos de quimioterapia neoadjuvante. Todas as pacientes foram avaliadas por exame clínico, mamografia e ultrasonografia antes do início do tratamento sistêmico e após quatro ciclos de quimioterapia, sendo submetidas a cirurgia dentro de cinco semanas após o tratamento adjuvante. As duas maiores dimensões de cada tumor primário e dos linfonodos clinicamente positivos foram aferidos por cada método e multiplicadas entre si para se determinar a área tumoral (em centímetros quadrados). As medidas dos exames clínicos foram obtidas dos prontuários médicos de cada paciente, enquanto as medidas ecográficas e mamográficas foram realizadas por meio da revisão dos filmes de cada exame, por um mesmo examinador. As áreas de microcalcificações foram consideradas tumores não mensuráveis. As medidas anátomo-patológicas foram obtidas dos laudos dos exames realizados por dois experientes patologistas mamários. A correlação entre as medidas foi determinada pelo coeficiente de correlação de Spearman. Os resultados

demonstraram que o exame clínico foi o melhor método não invasivo para estimativa do tamanho do tumor residual, com coeficiente de correlação (r) com a medida anátomo-patológica de 0,726 ($p < 0,0001$), enquanto a ultra-sonografia e a mamografia apresentaram $r = 0,600$ ($p < 0,0001$) e $r = 0,649$ ($p < 0,0169$), respectivamente. No entanto, o ultra-som mostrou-se o mais acurado método para avaliação do tamanho dos linfonodos axilares, com $r = 0,514$ ($p = 0,0001$). A mamografia apresentou $r = 0,430$ ($P = 0,4251$) e o exame clínico, $r = 0,318$ ($p = 0,003$), na determinação do tamanho do linfonodo axilar.

TRESSERRA et al. (1999) compararam retrospectivamente as medidas obtidas por ultra-sonografia de 174 tumores malignos de mama com as medidas anátomo-patológicas, considerando o maior diâmetro aferido por cada método para análise por coeficiente de correlação de Spearman. Coeficientes entre 0,70 e 0,90 foram indicativos de boa correlação. Outros parâmetros tumorais, como tipo histológico, número de lesões e presença de componente intraductal extenso (25% ou mais do tumor), também foram avaliados e correlacionados ao tamanho tumoral. Considerando todas as lesões, independente de outros fatores, houve significativa correlação entre o tamanho tumoral obtido por ultra-som e o tamanho anátomo-patológico ($n = 174$, $r = 0,72$, $p < 0,001$). A correlação foi maior para as lesões menores que 20 mm ($n = 104$, $r = 0,54$, $p < 0,001$) do que para as maiores que 20 mm ($n = 70$, $r = 0,41$, $p < 0,001$). A correlação entre as duas medidas também foi mais significativa para os carcinomas invasores do tipo ductal e lobular ($n = 150$, $r = 0,69$, $p < 0,001$ e $n = 17$, $r = 0,80$, $p < 0,001$, respectivamente) do que para os outros tipos histológicos, apesar do número pequeno de casos de outros tipos para adequada determinação da correlação. A correlação foi maior entre as lesões únicas ($n = 143$, $r = 0,71$, $p < 0,001$), do que entre as múltiplas ($n = 31$, $r = 0,68$, $p < 0,001$). As lesões sem componente intraductal extenso apresentaram forte correlação entre as medidas ecográfica e anátomo-patológica ($n = 132$, $r = 0,74$, $p < 0,001$),

enquanto as com extenso componente intraductal não apresentaram correlação significativa ($n = 18$, $r = 0,44$, IC: $- 0,03 - 0,76$; p : não significativo). O exame ecográfico subestimou o tamanho tumoral em 94 casos (54%), em média $5,2 \text{ mm} \pm 4,6 \text{ mm}$; superestimou o tumor em 67 casos (39%), em média $5,1 \text{ mm} \pm 4,9 \text{ mm}$ e aferiu corretamente a dimensão em 13 casos (7%). A tendência a subestimar foi maior entre as lesões menores que 20 mm, enquanto as lesões maiores eram geralmente superestimadas, com diferença estatística significativa ($p < 0,001$). Os autores também analisaram os filmes mamográficos de 129 das 174 pacientes estudadas e encontraram uma correlação de apenas 0,56 entre a medida obtida pela mamografia e pelo exame anátomo-patológico. A mamografia superestimou o tumor em 64 casos (50%), em média $9,5 \pm 11,3 \text{ mm}$; subestimou 49 lesões (38%), em média $5,3 \pm 4,3 \text{ mm}$ e avaliou corretamente o tamanho tumoral em 16 casos (12%). Os autores concluíram que a ultra-sonografia é útil na avaliação do tamanho tumoral nas pacientes com câncer de mama, especialmente com lesões únicas, menores que 20 mm e sem componente intraductal extenso.

SKAANE & SKJORTEN (1999) avaliaram retrospectivamente 70 casos de carcinoma lobular invasor da mama para comparar a ultra-sonografia e a mamografia na determinação do tamanho tumoral, tendo a medida anátomo-patológica como referência. A comparação foi feita entre o maior diâmetro obtido por cada método de imagem com a dimensão anátomo-patológica, através da determinação do coeficiente de correlação. Os examinadores realizaram duas medidas ecográficas do tumor: uma aferindo-se apenas o maior diâmetro da área hipocóica determinada pela imagem da lesão ao ultra-som (imagem nodular hipocogênica) e outra, incluindo-se o “halo” hiperecóico que se formava ao redor da lesão, quando presente (81% das lesões apresentaram esse achado ao ultra-som). O “halo” hiperecóico reflete as margens de carcinomas infiltrantes, sendo um achado ecográfico sugestivo de malignidade (TOHNO et al., 1994; STAVROS et al., 1995; SKAANE et al., 1998). Esse achado é mais

facilmente detectado no parênquima mamário lipo-substituído, que se mostra mais hipocóico que o parênquima mamário mais jovem e glandular, mais ecogênico ao ultra-som. Todas as medidas foram obtidas mediante análise dos filmes mamográficos, dos registros ecográficos e dos laudos anátomo-patológicos de cada paciente. Concluiu-se que a medida ultra-sonográfica incluindo o “halo” foi a que apresentou maior correlação com o achado anátomo-patológico ($r = 0,69$, IC: 95%, 0,54 – 0,79), enquanto a medida ultra-sonográfica sem a inclusão do “halo” e a mamografia apresentaram $r = 0,65$ (IC: 95%, 0,49 – 0,77) e $r = 0,59$ (IC: 95%, 0,41 – 0,72), respectivamente. A análise também demonstrou que tanto o ultra-som, quanto a mamografia tendem a subestimar os carcinomas lobulares invasores, especialmente os maiores que 30 mm.

FINLAYSON & DERMOTT (2000) fizeram uma análise retrospectiva de prontuários de 35 pacientes com câncer de mama, objetivando avaliar a acurácia da ultra-sonografia na determinação da dimensão tumoral. Comparou-se o diâmetro máximo de cada tumor aferido pelo ultra-som com o determinado pelo estudo anátomo-patológico. Considerando os 30 casos de carcinoma ductal invasor, dois casos de carcinoma ductal *in situ* e três outros tipos de carcinomas infiltrantes, a diferença média entre a medida ecográfica e a anátomo-patológica foi de 0,4 cm ($p = 0,01$), com variabilidade de – 1,6 cm a + 1,2 cm, sendo a mais importante subestimativa, o caso de um tumor lobular, que ao ultra-som apresentou dimensão de 1,5 cm, enquanto o exame anátomo-patológico evidenciou 5,0 cm de tumor. Analisando-se apenas os carcinomas ductais invasores, a diferença média entre as duas medidas foi de 0,33 cm ($p = 0,008$), com uma variabilidade de – 1,6 cm a + 0,42 cm. O ultra-som subestimou o tamanho do tumor em 56% dos casos, mas entre esses, apenas 17% foi subestimado por mais de 1,0 cm e nenhum por mais de 2,0 cm. Os autores concluíram que, apesar da tendência a subestimar a dimensão, a ultra-sonografia pode ser utilizada na avaliação do tamanho tumoral e na monitorização do tratamento do câncer de mama.

O estudo de FIORENTINO et al. (2001) comparou prospectivamente o exame clínico, a mamografia e a ultra-sonografia na avaliação da resposta à quimioterapia primária (QT) de 141 pacientes com câncer de mama. Um mesmo profissional realizou o exame clínico, com medida dos dois maiores diâmetros do tumor, com um compasso, a cada ciclo de quimioterapia. Os exames de imagem foram realizados imediatamente antes e após o tratamento, também com medida dos dois maiores diâmetros tumorais, realizada por três experientes radiologistas especialistas em mama. A correlação entre o tamanho tumoral aferido por cada método, antes e após a quimioterapia, foi feita pela análise dos coeficientes de correlação de Spearman. Houve fraca correlação entre o tamanho tumoral obtido pelo exame clínico e mamografia ($r = 0,38$ pré-QT e $r = 0,33$ pós-QT, $p < 0,001$) e entre o exame clínico e o ultra-som ($r = 0,24$ pré-QT e $r = 0,45$ pós-QT, $p < 0,001$), enquanto houve uma maior correlação entre os dois métodos de imagem ($r = 0,62$ pré-QT e $r = 0,56$ pós-QT, $p < 0,001$). Para análise dos métodos na avaliação da resposta tumoral à quimioterapia, compararam-se as mudanças nos produtos dos dois maiores diâmetros tumorais aferidos por cada método antes e após o tratamento. Os resultados evidenciaram que o exame clínico mostrou maior grau de resposta do que a avaliação feita pelos métodos de imagem. O tumor residual detectado clinicamente mostrou maior correlação com o exame anátomo-patológico ($r = 0,68$, $p < 0,001$) do que o detectado por mamografia ($r = 0,33$, $P < 0,001$) e por ultra-som ($r = 0,29$, $p < 0,001$). Os autores consideraram, então, o exame clínico como o método de escolha na avaliação pré-cirúrgica nas pacientes submetidas a tratamento sistêmico primário.

HIEKEN et al. (2001) avaliaram prospectivamente 146 casos de carcinomas mamários (83 tumores palpáveis e 63 não palpáveis), todos detectados por mamografia e por ultra-som, com o objetivo de determinar qual o melhor método de imagem na avaliação do tamanho tumoral.

Comparou-se o maior diâmetro do tumor aferido por cada método com o diâmetro anátomo-patológico através dos coeficientes de correlação. Considerando-se todos os tumores avaliados, a ultra-sonografia apresentou maior correlação com o exame anátomo-patológico do que a mamografia, sendo os coeficientes de 0,63 e 0,40, respectivamente ($p < 0,0001$). A correlação foi maior para ambos os métodos quando apenas os tumores de até 50 mm foram analisados ($r = 0,72$ para o ultra-som e $r = 0,49$ para a mamografia, $p < 0,0001$). Ambos os métodos demonstraram uma tendência a subestimar a dimensão da lesão, com uma média de $3,8 \pm 0,7$ mm, pela ultra-sonografia e $3,5 \pm 0,9$ mm, pela mamografia. Os autores concluíram, então, que o ultra-som é melhor do que a mamografia para determinação do tamanho tumoral no câncer de mama.

BUI et al. (2003) estudaram 117 casos de carcinoma invasor da mama e fizeram uma análise por regressão linear dos coeficientes de correlação entre as medidas tumorais realizadas por mamografia e por ultra-som e as medidas feitas por exame anátomo-patológico, considerando o maior diâmetro tumoral aferido por cada método. Encontrou-se um coeficiente de correlação de 0,86 entre o exame anátomo-patológico e a mamografia ($p < 0,0001$) e de 0,87 entre o anátomo-patológico e o ultra-som ($p < 0,0001$). A correlação persistiu mesmo analisando-se separadamente cada tipo histológico. Concluiu-se que ambos os métodos são úteis na avaliação pré-operatória do tamanho tumoral, independente do tipo histológico do câncer de mama.

Diante do que foi exposto por esta revisão bibliográfica, conclui-se que ainda não existe um consenso sobre qual método pré-cirúrgico entre o exame clínico, a mamografia e a ultra-sonografia, fornece a medida tumoral mais fidedigna em relação à medida obtida pelo exame anátomo-patológico no câncer de mama.

3. OBJETIVO

O objetivo do estudo foi avaliar qual o método entre o exame clínico, a mamografia e a ultrasonografia, fornece o tamanho tumoral mais fidedigno no câncer de mama, tendo como referência, a medida obtida pelo exame anátomo-patológico do tumor, após sua ressecção cirúrgica.

4. PACIENTES E MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal de validade de teste diagnóstico, no qual se comparam os resultados das medidas das lesões mamárias malignas obtidas pelos métodos de exame clínico, mamografia e ultra-sonografia, tendo como referência, as medidas do exame anátomo-patológico.

4.2 Seleção de pacientes

Foram selecionadas para o estudo 245 pacientes admitidas no Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFMG, portadoras de lesões mamárias suspeitas de malignidade, no período de agosto de 1997 a agosto de 2002. As pacientes admitidas que não haviam sido previamente submetidas à avaliação por mamografia, ou cujo exame ultrapassava o intervalo de seis meses, eram encaminhadas ao Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG para sua realização e complementação com ultra-sonografia mamária. Todas as pacientes foram submetidas à avaliação clínica e exame ecográfico por um mesmo examinador. Os filmes dos exames mamográficos, provenientes de serviços externos e do nosso setor de Radiologia, foram analisados e as medidas das lesões realizadas, por meio de uma régua milimetrada, também por um mesmo examinador. Todas as operações cirúrgicas foram realizadas pela equipe de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFMG e as medidas anátomo-patológicas obtidas por patologistas do Serviço de Anatomia-Patológica do mesmo hospital.

Foram incluídas todas as pacientes que apresentavam lesões mamárias detectadas por mamografia e por ultra-som, palpáveis ou não, independente do tamanho da lesão e que foram submetidas a exérese cirúrgica da mesma como tratamento primário, com diagnóstico histopatológico de câncer de mama. Para esses casos selecionados, o tempo decorrido entre a avaliação das pacientes pelos métodos propedêuticos e a exérese cirúrgica para exame anátomo-patológico variou de no mínimo 20 dias a no máximo 90 dias.

Foram excluídos 21 casos de diagnóstico histológico de doença benigna mamária, três pacientes encaminhadas para tratamento sistêmico neoadjuvante e 37 pacientes cujas mamografias não estavam disponíveis para análise no Setor de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG ou que não puderam ser resgatadas de alguma forma.

Considerando os critérios de inclusão e exclusão, foi incluído neste estudo um total de 184 pacientes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, com o parecer de Nº ETIC 339/05.

4.3 Caracterização do grupo

O grupo de pacientes foi caracterizado quanto a idade, lateralidade do tumor e quadrante afetado, avaliação clínica da axila, tamanho das lesões pelo exame clínico, mamografia, ultra-

som e exame anátomo-patológico, com correlação entre as quatro medidas e diagnóstico histopatológico da peça cirúrgica após remoção completa das lesões.

As lesões avaliadas clinicamente foram classificadas de acordo com o tamanho em quatro grupos: T0 = sem evidência de tumor primário ao exame clínico (lesões não palpáveis); T1 = tumores de até 2,0 cm; T2 = tumores maiores que 2,0 cm e até 5,0 cm e T3 = tumores maiores que 5,0 cm.

Na avaliação do acometimento axilar, as pacientes foram divididas em três grupos: N0 = ausência de metástases em gânglios linfáticos axilares homolaterais; N1 = presença de acometimento metastático axilar homolateral sem aderências; N2 = presença de gânglios linfáticos homolaterais aderidos ou coalescentes; e Nx = presença de abordagem cirúrgica anterior em axila homolateral.

4.4 Material e equipamentos

- Régua milimetrada flexível para medida da lesão pelo exame clínico.
- Régua milimetrada para mensuração da maior dimensão da lesão à mamografia, avaliada apropriadamente em um negatoscópio.
- Negatoscópio.
- Aparelho de ultra-sonografia SIEMENS SONOLINE SL-1 com sonda linear de 7,5 MHz, utilizado para o exame ecográfico.
- Gel apropriado para exame ultra-sonográfico, para interface entre sonda e pele.

- Solução de formol a 10%, para fixação dos espécimes cirúrgicos.
- Instrumental cirúrgico básico para macroscopia: pinças anatômicas e dente de rato, bisturi, tesoura reta e curva, faca.
- Régua graduada, para medida macroscópica da lesão mamária.
- Material para microscopia: formalina, parafina, micrótomo, lâminas de vidro, corante hematoxilina-eosina e microscópio NIKON E400.

4.5 Métodos para mensuração do tumor

4.5.1 Exame clínico

Inicialmente, a paciente sentava-se com os braços soltos e relaxados ao lado do corpo para avaliação das axilas e das fossas supra e infra-claviculares. Depois, a paciente era posicionada em decúbito dorsal com braço acima da cabeça ou na posição oblíquo-lateral, quando os nódulos localizavam-se nos quadrantes externos, próximos à linha axilar anterior, para espalhar a mama na parede torácica e permitir melhor palpação. O tumor então era fixo entre os dedos do examinador, que o media com uma régua milimetrada flexível. O tamanho considerado era o maior diâmetro encontrado (FIG.1). Os dados eram armazenados em um banco de dados informatizado, utilizando-se o programa EpiInfo versão 6.04.



FIGURA 1 – Tumor mamário detectado por exame clínico.

4.5.2 Mamografia

O tamanho da lesão considerado era o maior diâmetro aferido com régua milimetrada na análise dos filmes, nas duas incidências básicas realizadas (crânio-caudal e oblíquo-médio-lateral), do exame mamográfico em um negatoscópio. A medida incluía a ponta mais densa do tumor de um lado ao outro, sem inclusão das espículas muito finas, características das lesões espiculadas (FIG. 2). Segundo FLANAGAN et al. (1996), a medida mamográfica somente do “núcleo” do tumor, sem a inclusão das espículas é a que mais se correlaciona com a medida anátomo-patológica. As medidas eram anotadas no banco de dados.

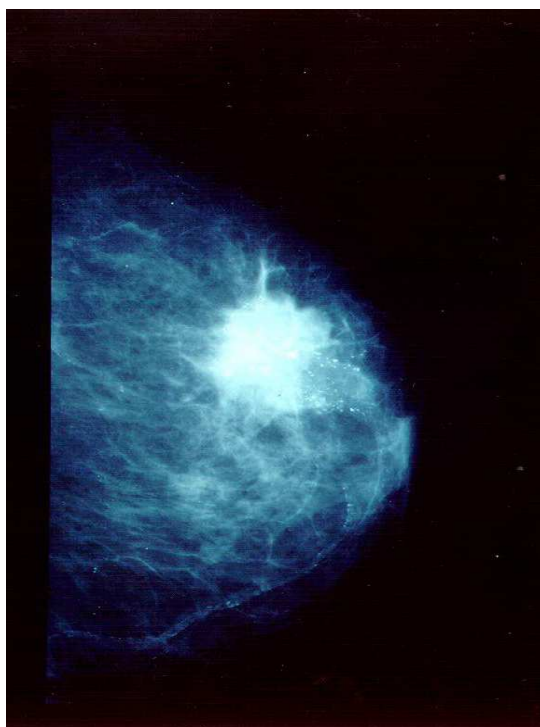


FIGURA 2 – Tumor mamário detectado por mamografia.

4.5.3 Ultra-sonografia

Após a avaliação clínica, a paciente era submetida ao exame ecográfico na mesma posição (decúbito dorsal com braço acima da cabeça ou na posição oblíquo-lateral, quando os nódulos localizavam-se nos quadrantes externos). A avaliação ultra-sonográfica era feita após revisão da mamografia realizada previamente. O contato sonda-pele era feito por um gel apropriado, para melhor definição de imagem e execução do exame. A sonda linear de 7,5 MHz fazia “varredura” de todos os quadrantes da glândula mamária para detectar a lesão suspeita de malignidade, que era explorada em todos os planos – transversal, radial e sagital, sua dimensão aferida nos três eixos e suas características avaliadas (contornos, ecoestrutura, contraste,

deformidade, mobilidade, aderência) para caracterizar o grau de malignidade da imagem observada. O tamanho considerado era o que apresentava o maior diâmetro aferido, incluindo-se o “halo” hiperecótico, quando existente (FIG. 3). As observações eram anotadas no banco de dados.

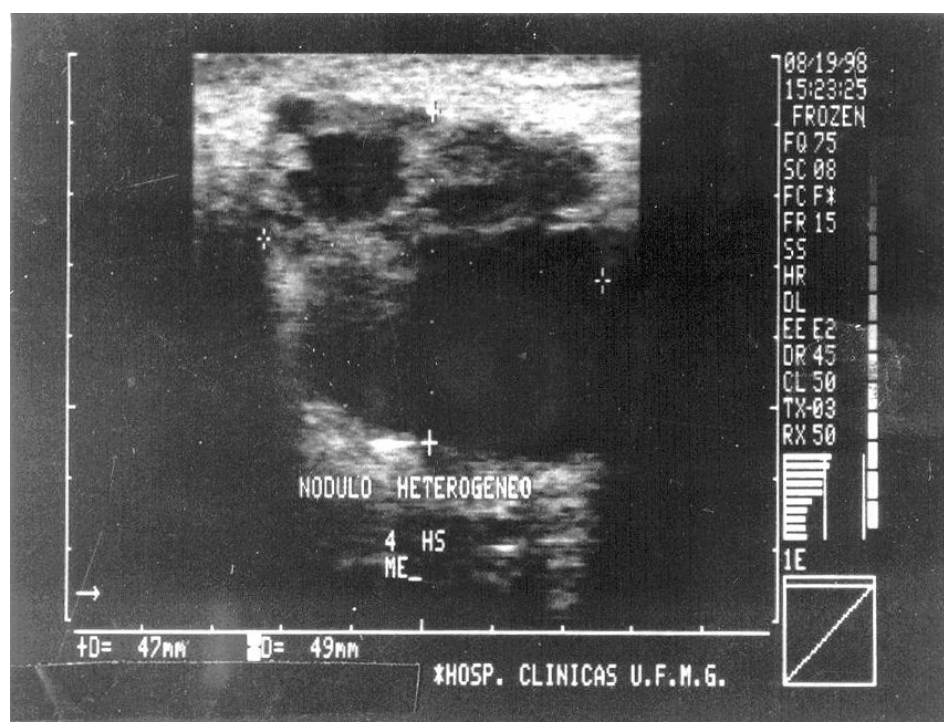


FIGURA 3 – Tumor mamário detectado por ultra-sonografia.

4.5.4 Exame anátomo-patológico

O espécime cirúrgico era examinado seguindo o protocolo do Serviço de Anatomia-Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG: classificado quanto a sua origem (produto de mastectomia,

nodulectomia, setorectomia...), pesado e medido nas três dimensões, usando-se régua graduada, e descritas suas características de superfície (cor, aspecto, recoberto ou não por pele e particularidades desta, contendo ou não mamilo e particularidades deste). Posteriormente era seccionado em cortes paralelos e transversais com espessura entre 3,0 e 4,0 mm, e descritas as características da superfície de corte. Em caso de lesão identificável ao olho nu, esta era medida em suas três dimensões (geralmente com régua, idealmente com paquímetro), e descritas suas características (cor, consistência, aspecto infiltrativo ou circunscrito...) (FIG. 4). Em caso de lesões não identificáveis ao olho nu, ou microscópicas, estas eram posteriormente medidas em suas maiores dimensões nas lâminas histológicas, usando-se lupa acoplada a régua (precisão de 0,2 mm) ou ocular milimetrada em casos que exigiam maior precisão. Para a realização do exame microscópico, o espécime era fixado em formalina, incluído em parafina, cortado com 5,0 micra de espessura e corado com hematoxilina-eosina (GOBBI, H. et al, 1995; BRASIL, 2002).

O tamanho do tumor considerado era a medida que apresentava o maior diâmetro aferido com régua milimetrada ao exame macroscópico, ou, nos casos das lesões não vistas ao olho nu, a maior medida obtida pelo exame microscópico da lâmina histológica. As medidas anátomo-patológicas eram anotadas no banco de dados.



FIGURA 4 – Peça de mastectomia apresentando carcinoma invasor multicêntrico da mama.

4.6 Metodologia científica

4.6.1 Tamanho da amostra

O coeficiente de correlação citado por diversos autores na revisão de literatura dos estudos que comparam os métodos avaliados sempre esteve acima de 0,40, sendo este o valor empregado para o cálculo da amostra necessária para o estudo. Considerando-se um erro alfa de 0,05 e um poder estatístico de 0,90, calculou-se o tamanho mínimo da amostra de 62 pacientes (HULLEY, 2001).

4.6.2 Análise estatística

Os resultados foram distribuídos em tabelas descritivas para cada variável analisada.

Para comparação entre as medidas tumorais obtidas pelos métodos avaliados empregou-se o *coeficiente de correlação de Pearson*, constante representada pela notação “*r*” e que mede o grau de associação entre duas variáveis.

Os coeficientes de correlação variam de uma maneira contínua entre os limites de -1 e $+1$, que indicam o *sentido* da correlação. São positivos quando a correlação é *direta*, isto é, quando o aumento de uma variável corresponde ao aumento da outra. São negativos quando a correlação é *inversa*, ou seja, o aumento de uma variável corresponde a uma diminuição da outra. Quando não há correlação entre as variáveis, o coeficiente é próximo a zero. Coeficientes iguais a -1 ou $+1$ indicam correlação perfeita, positiva ou negativa. Dentro dos limites de zero a ± 1 (exclusive) há uma gama de valores que expressam os diferentes graus de associação. SOUNIS (1985) propõe os seguintes valores para “*r*”, a fim de classificar a associação a que ele se refere, representados no QUADRO 3.

QUADRO 3

Força da associação de acordo com o valor do coeficiente de correlação

Coeficiente de correlação	Associação
$r < 0,15$	<i>desprezível</i>
$0,15 < r < 0,29$	<i>baixa</i>
$0,30 < r < 0,49$	<i>moderada</i>
$r > 0,50$	<i>acentuada</i>

O cálculo do coeficiente de correlação entre duas variáveis é feito através da fórmula:

$$r = \frac{\Sigma (XY)}{N \cdot \sigma_x \cdot \sigma_y}$$

r = coeficiente de correlação

N = total de pares de observações

$\Sigma (XY)$ = somatório dos produtos dos desvios a partir dos valores médios das variáveis X e Y

σ_x = desvio padrão de X

σ_y = desvio padrão de Y

A representação gráfica da distribuição das variáveis é feita através dos *diagramas de dispersão*, nos quais a variável X localiza-se no eixo horizontal (abscissa) e a variável Y , no eixo vertical (ordenada), que constituem as coordenadas cartesianas. Os pontos obtidos na interseção das variáveis, quando dispostos em torno de uma linha reta imaginária, constituem a *correlação linear* e a direção da reta caracteriza o *sentido* positivo ou negativo da correlação. Quando os pontos se dispõem em linha reta em sentido ascendente, a correlação é dita *direta* e, *inversa*, se a linha reta apresentar sentido descendente. A *força* da inter-relação entre as variáveis X e Y aumenta à medida que os pontos, no diagrama de dispersão, mais compactamente se agrupam em torno da linha reta imaginária. A força é expressa em escores pelo *coeficiente de correlação linear de Pearson* (r) (SOUNIS, 1985).

O coeficiente de correlação linear de Pearson dá-nos uma medida precisa da *força* e do *sentido* da correlação existente entre duas variáveis na *amostra* estudada. Se tivermos extraído uma amostra aleatória de uma particular população, devemos verificar se a associação obtida entre X e Y existe de fato na *população*, e não resulta meramente de um erro amostral (ação ao acaso). Para testar a significância de uma medida de correlação deve-se confrontá-la com seu erro padrão, através do *teste de significância do r de Pearson*. Geralmente estabelecemos a hipótese de que não existe correlação na população. Com respeito ao coeficiente de correlação de

Pearson, a *hipótese nula* fixa que $r = 0$, enquanto a *hipótese alternativa* estabelece que $r \neq 0$. Testa-se a hipótese selecionando-se um nível de significância igual ou menor a 0,05, dependendo do rigor desejável para a pesquisa, aplicando-se, a seguir, a prova adequada. Para avaliação do teste, no nosso estudo, foi estabelecido o nível de significância de 5% (0,05), sendo considerado estatisticamente significativo, quando o valor de p (probabilidade de significância) for inferior a 0,05 (FLETCHER et al., 1996). O *teste de significância do r de Pearson* calcula uma estatística (razão) t com $(N - 2)$ graus de liberdade, através da fórmula:

$$t = \frac{r \sqrt{N - 2}}{\sqrt{1 - r^2}}$$

t = razão t (t observado, calculado)

N = total de pares de escores (compostos por X e Y)

r = o próprio r de Pearson (que está sendo posto à prova)

Quando o t calculado for maior que o t tabelado (crítico), rejeita-se a hipótese nula de que $r = 0$ e aceita-se a hipótese alternativa de que $r \neq 0$, concluindo-se que o coeficiente de correlação posto à prova é estatisticamente significativo e que existe correlação, de fato, na população (LEVIN, 1987).

5. RESULTADOS

No grupo das 184 pacientes estudadas, a idade variou entre 30 e 85 anos, com média de 55 ± 13 anos e mediana de 53 anos (TAB. 1).

TABELA 1
Distribuição das pacientes de acordo com a faixa etária

Faixa etária (anos)	Frequência	Porcentagem
30 – 39	19	10,3
40 – 49	53	28,8
50 – 59	48	26,1
60 – 69	36	19,6
70 – 79	20	10,9
80 – 85	08	4,3
Total	184	100

O maior diâmetro das lesões de acordo com o exame clínico variou de zero a 11,0 cm, com média de 3,6 cm, mediana de 3,0 cm e desvio padrão de 2,4 cm. Segundo a mamografia, o maior diâmetro das lesões variou de 0,6 cm a 10,0 cm, com uma média de 2,8 cm, mediana de 2,1 cm e desvio padrão de 1,9 cm. Na avaliação ultra-sonográfica, o maior diâmetro das lesões variou de 0,7 cm a 8,0 cm, com uma média de 2,6 cm, mediana de 2,2 cm e desvio padrão de 1,4 cm. Pelo exame anátomo-patológico da peça cirúrgica, o maior diâmetro das lesões variou de 0,6 cm a 13,0 cm, com média de 3,6 cm, mediana de 3,0 cm e desvio padrão de 2,2 cm (TAB. 2).

TABELA 2
Medidas tumorais de acordo com o exame clínico, mamografia, ultra-sonografia e exame anátomo-patológico (n = 184)

Medidas tumorais (cm)					
Método	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Exame clínico	3,6	2,4	3,0	0,0	11,0
Mamografia	2,8	1,9	2,1	0,6	10,0
Ultra-sonografia	2,6	1,4	2,2	0,7	8,0
Anátomo-patológico	3,6	2,1	3,0	0,6	13,0

As lesões avaliadas clinicamente foram classificadas de acordo com o tamanho em quatro grupos: T0 = sem evidência de tumor primário ao exame clínico (lesões não palpáveis); T1 = tumores de até 2,0 cm; T2 = tumores maiores que 2,0 cm e até 5,0 cm e T3 = tumores maiores que 5,0 cm (TAB. 3).

TABELA 3
Distribuição da frequência dos 184 casos de acordo com o tamanho da lesão determinado pelo exame clínico

Grupo	Frequência	Porcentagem
T0	11	6,0
T1	51	27,7
T2	84	45,7
T3	38	20,6
Total	184	100

T0 = sem evidência de tumor primário ao exame clínico;

T1 = tumores de até 2,0 cm;

T2 = tumores maiores que 2,0 cm e até 5,0 cm;

T3 = tumores maiores que 5,0 cm.

Não houve acometimento axilar ao exame clínico em 105 pacientes (57,1%). Duas pacientes foram submetidas a esvaziamento axilar anteriormente à realização dos procedimentos (TAB. 4).

TABELA 4
Distribuição da frequência dos 184 casos de
acordo com a avaliação clínica dos linfonodos axilares

Linfonodo	Frequência	Porcentagem
N 0	105	57,1
N 1	57	31,0
N 2	20	10,9
N x	02	1,0
Total	184	100

N0 = ausência de metástases em gânglios linfáticos axilares homolaterais;
 N1 = presença de acometimento metastático axilar homolateral sem aderências;
 N2 = presença de gânglios linfáticos homolaterais aderidos ou coalescentes;
 Nx = presença de abordagem cirúrgica anterior em axila homolateral.

A mama esquerda apresentou maior acometimento (101 casos; 55,0%) do que a mama direita (83 casos; 45,0%), ocorrendo 11 casos de lesões não palpáveis (6,0%).

Considerando a localização das lesões, a maioria dos casos ocupava o quadrante superior externo - QSE (103 casos; 56,0%) e seis lesões (3,3%) eram multiquadrantes. (TAB. 5).

TABELA 5
Distribuição da frequência dos 184 casos de acordo com o
quadrante afetado pela lesão

Quadrante	Frequência	Porcentagem
QSE	103	56,0
QSI	25	13,6
QIE	15	8,2
QII	11	6,0
QSE/QSI	12	6,5
QIE/QII	04	2,1
QSE/QIE	04	2,1
Central	04	2,1
Multiquadrante	06	3,3
Total	184	100

QSE: quadrante superior externo; QSI: quadrante superior interno;
 QIE: quadrante inferior externo; QII: quadrante inferior interno.

A análise histopatológica confirmou a natureza maligna de todas as lesões, diagnosticando 174 casos de carcinomas invasores e 10 casos de carcinoma *in situ* (TAB. 6).

TABELA 6
Distribuição da freqüência dos 184 casos de
acordo com o tipo histopatológico de câncer de mama

Diagnóstico	Freqüência	Porcentagem
CDI	146	79,3
CLI	12	6,5
CDI/ass.	09	5,0
CDIS	10	5,4
outros	07	3,8
Total	184	100

CDI: carcinoma ductal invasor SOE;
 CLI: carcinoma lobular invasor;
 CDI/ass.: carcinoma ductal invasor associado a outros carcinomas;
 CDIS: carcinoma ductal *in situ*.

Entre os carcinomas invasores, 146 casos foram diagnosticados como carcinoma ductal invasor puro; 12 casos de carcinoma lobular invasor; nove casos de carcinoma ductal invasor associado a outros carcinomas; um carcinoma micropapilar; dois casos de carcinoma tubular; dois casos de carcinoma colóide; um carcinoma apócrino e um metaplásico de células fusiformes. Todos os carcinomas não invasores foram diagnosticados como carcinoma ductal *in situ*.

Calculou-se o coeficiente de correlação de Pearson entre as medidas do maior diâmetro tumoral obtidas pelo exame anátomo-patológico e por cada método propedêutico analisado (exame clínico, mamografia e ultra-sonografia). (TAB. 7 e FIG. 5, 6 e 7). O coeficiente de correlação de Pearson encontrado entre o exame anátomo-patológico e o exame clínico foi de 0,80; entre o exame anátomo-patológico e a mamografia foi de 0,75 e entre o exame anátomo-patológico e o ultra-som foi de 0,77 ($p < 0,05$).

TABELA 7
Correlação entre exame anátomo-patológico e exame clínico,
mamografia e ultra-sonografia (n = 184, p < 0,05)

Correlação	<i>r</i>	R²
Anátomo-patológico versus Exame Clínico	0,80	0,64
Anátomo-patológico versus Mamografia	0,75	0,56
Anátomo-patológico versus Ultra-sonografia	0,77	0,60

r: coeficiente de correlação de Pearson; **R²**: coeficiente de determinação.

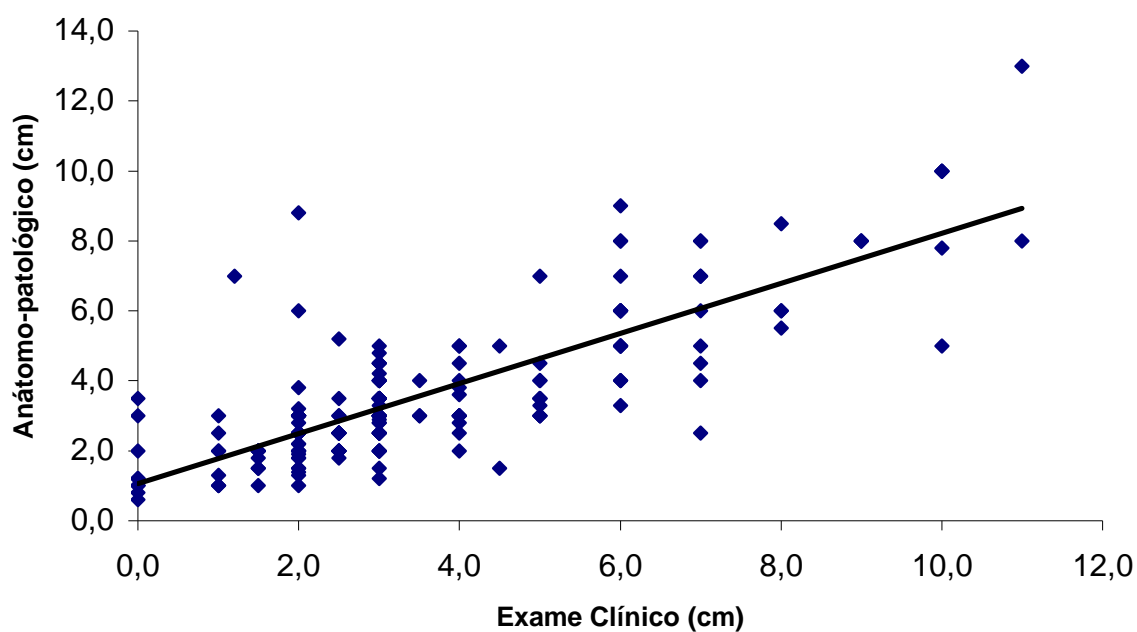


FIGURA 5 - Correlação entre o anátomo-patológico e o exame clínico em 184 pacientes estudados (p<0,05)

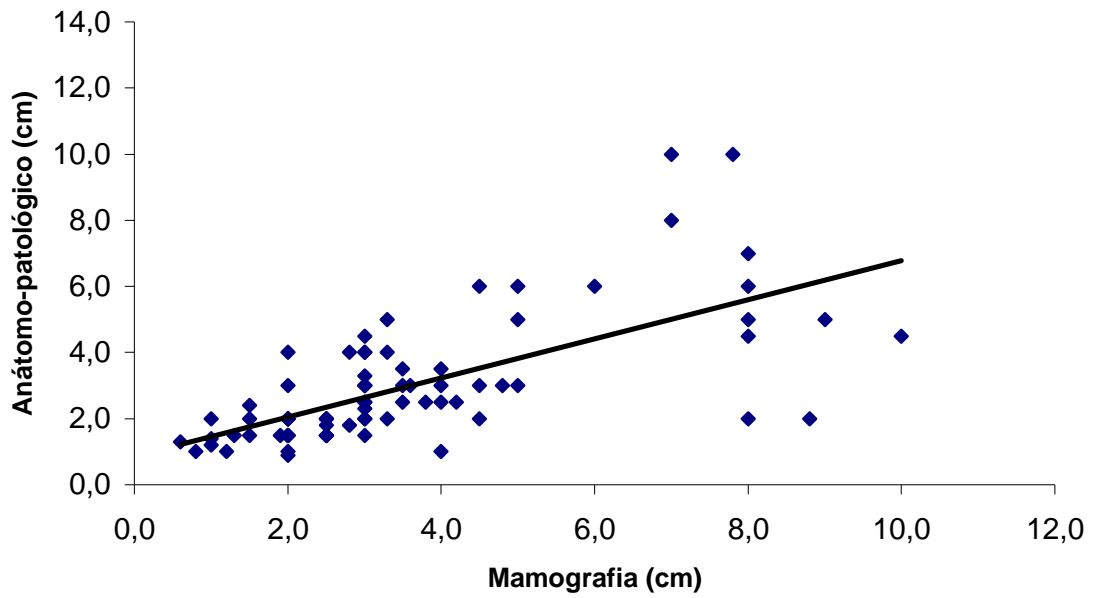


FIGURA 6 - Correlação entre o anátomo-patológico e a mamografia em 184 pacientes estudados ($p < 0,05$)

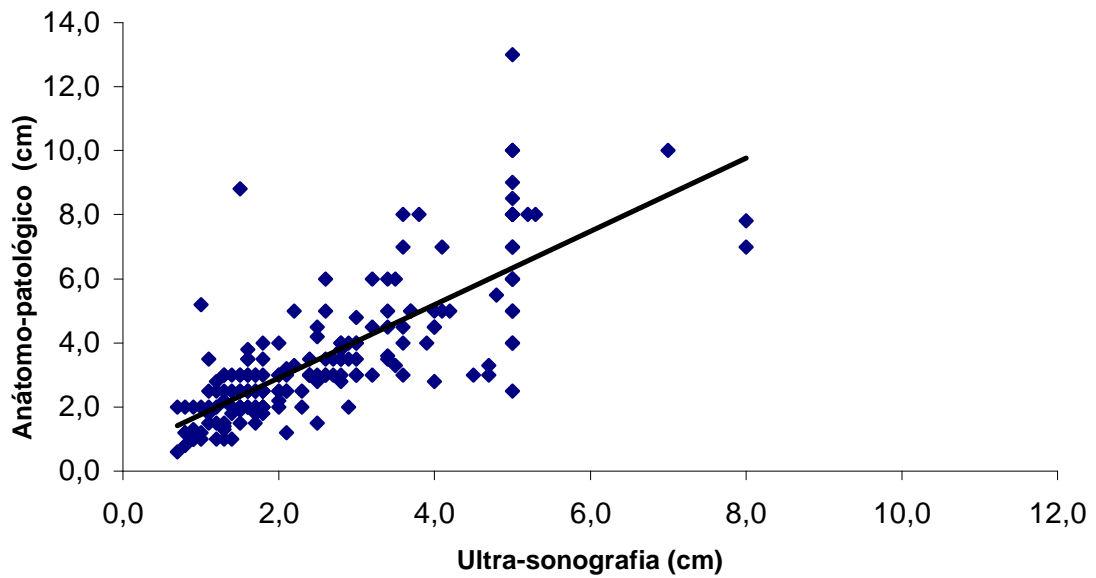


FIGURA 7 - Correlação entre o anátomo-patológico e a ultra-sonografia em 184 pacientes estudados ($p < 0,05$)

A análise estatística mostrou que ao se comparar as medidas anátomo-patológicas com as do exame clínico, a diferença média foi de $0,04 \pm 1,47$ cm, diferença sem significância estatística ($p = 0,70$). A medida obtida clinicamente foi maior que a medida obtida pelo exame anátomo-patológico em 39,1% dos casos; igual, em 16,8% e menor, em 44,1% das lesões.

Comparando-se as medidas anátomo-patológicas com as mamográficas, a análise estatística mostrou uma diferença média de $0,8 \pm 1,4$ cm, diferença esta com significância estatística ($p < 0,0001$). A medida mamográfica foi maior que a anátomo-patológica em 15,8% das lesões, mostrando-se igual, também em 15,8% das vezes. Em 68,4% dos casos, a mamografia obteve uma medida menor que a dimensão anátomo-patológica do tumor.

A diferença média entre as medidas do exame anátomo-patológico e as do exame ultrasonográfico foi de $1,0 \pm 1,4$ cm, com significância estatística ($p < 0,0001$). A avaliação ecográfica do tamanho tumoral foi maior que a medida anátomo-patológica em 11,4% dos casos; igual, em 6,0% e menor em 82,6% dos tumores.

Foram calculados os coeficientes de correlação de Pearson entre os métodos avaliados, obtendo-se um $r = 0,76$ entre o exame clínico e a mamografia, $r = 0,81$ entre o exame clínico e a ultra-sonografia e $r = 0,81$ entre a mamografia e o ultra-som, sendo todos com significância estatística ($p < 0,05$). Esses achados demonstram que, além de forte correlação com o exame anátomo-patológico, os métodos avaliados apresentam forte correlação entre si na determinação do tamanho tumoral.

6. DISCUSSÃO

O tamanho tumoral é o fator prognóstico isolado mais importante após o *status* axilar no câncer de mama, assumindo especial importância nas pacientes com doença localizada e axila clinicamente negativa. A dimensão do tumor tem uma relação inversa com o prognóstico da paciente com carcinoma mamário, sendo que tumores menores apresentam maior sobrevida e menor índice de recidiva (YEATMAN et al., 1991). Além disso, também ocorre uma relação linear entre o tamanho do tumor e a probabilidade de ocorrência de eventuais metástases, sendo que o tempo de desenvolvimento de metástases é menor quanto maior for a dimensão do tumor (HARRIS et al., 1997).

Ainda como fator prognóstico, o tamanho do tumor é essencial na definição do tratamento primário diante do desenvolvimento de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas e do incremento da terapia neoadjuvante (VERONESI et al., 1994). O grau de resposta ao tratamento quimioterápico primário é um importante fator prognóstico para pacientes com carcinoma mamário localmente avançado, sendo que a monitoração da resposta é realizada através da comparação da dimensão tumoral antes e após cada ciclo do esquema de drogas avaliado (YEH et al., 2005). A correta determinação do tamanho do tumor é importante também na indicação da realização da biópsia do linfonodo sentinela, como um método de estadiamento que permite uma abordagem terapêutica menos agressiva, respeitando a qualidade de vida da paciente (ZURRIDA et al., 2002).

Portanto, a correta avaliação do tamanho tumoral assume importante papel no planejamento do tratamento do câncer de mama, evitando-se por um lado cirurgias mutilantes, com o emprego de terapias neoadjuvantes associadas a cirurgias conservadoras e, por outro, minimizando os riscos de recidivas pós-operatórias.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar qual dos métodos propedêuticos mais utilizados na clínica mastológica (exame clínico, mamografia e ultra-sonografia) é o melhor na determinação do tamanho tumoral nos casos de câncer de mama, tendo como referência, o exame anátomo-patológico. Nosso trabalho envolveu uma coleta prospectiva de observações de um grupo homogêneo de pacientes do ponto de vista de protocolo de abordagem diagnóstica e terapêutica. Todos os pacientes foram selecionados na mesma instituição; submetidos ao exame clínico e ecográfico por um mesmo examinador, no mesmo dia; apesar das mamografias não terem sido todas realizadas no mesmo serviço de radiologia, todos os filmes foram analisados por um mesmo pesquisador; as cirurgias realizadas pela mesma equipe, em intervalo não superior a 90 dias da abordagem inicial do paciente e com avaliação anátomo-patológica pelo mesmo grupo de profissionais.

A análise dos dados do nosso estudo demonstrou que os três métodos propedêuticos avaliados apresentaram acentuada correlação com a medida anátomo-patológica, mostrando-se equivalentes como métodos na determinação do tamanho tumoral. Os coeficientes de correlação de Pearson (r) encontrados entre o exame anátomo-patológico e o exame clínico, a mamografia e o ultra-som foram: 0,80, 0,75 e 0,77, respectivamente. PAIN et al. (1992) obtiveram resultados semelhantes aos nossos, encontrando fortes coeficientes de correlação entre cada método e o exame anátomo-patológico ($r = 0,78$ para o EC; $r = 0,80$ para a MMG e $r = 0,75$ para o US), levando-os a concluir que a avaliação clínica do tamanho tumoral seria tão segura quanto as avaliações mamográfica e ecográfica isoladas. Esses achados também são concordantes com os de BUI et al. (2003), que ao comparar apenas os métodos de imagem com a medida anátomo-patológica, concluíram que ambos seriam úteis e de igual valor na avaliação da dimensão do tumor mamário ($r = 0,86$ para a MMG e $r = 0,87$ para o US). A metodologia aplicada nesses dois estudos foi bastante semelhante à aplicada no nosso trabalho: análise de

dados coletados prospectivamente, geralmente por um mesmo grupo de examinadores, de uma amostra relativamente grande (86 pacientes avaliados pelos três métodos no estudo de PAIN et al., 1992; 117, no de BUI et al., 2003; e 184 pacientes, no nosso) para comparação do maior diâmetro tumoral aferido por cada método com o tamanho obtido pelo exame anátomo-patológico, por coeficiente de correlação linear, considerando-se apenas casos malignos.

Outros estudos, porém, concluíram que a ultra-sonografia seria superior à mamografia e ao exame clínico na determinação do tamanho do tumor mamário (FORNAGE et al., 1987; MIGALLÓN et al., 1993; MADJAR et al., 1993; MEDEN et al., 1995). FORNAGE et al. (1987) compararam prospectivamente o maior diâmetro tumoral em 31 casos de carcinoma mamário obtido por palpação, mamografia e ultra-som com a medida anátomo-patológica, encontrando r de 0,79, 0,72 e 0,84 para os respectivos métodos. Apesar de se tratarem de coeficientes que demonstraram forte correlação entre os exames avaliados e o exame anátomo-patológico, e com valores próximos entre si, os autores concluíram que o ultra-som seria o melhor método para a estimativa do tamanho das lesões mamárias malignas. MIGALLÓN et al. (1993) chegaram à mesma conclusão, após avaliarem prospectivamente 34 lesões mamárias (entre elas, apenas 18 casos malignos), comparando-se a variação da medida obtida por cada método com a medida do exame anátomo-patológico. O ultra-som foi o que apresentou a menor margem de erro, enquanto o exame clínico, a maior, tanto para as lesões benignas quanto malignas. MEDEN et al. (1995) também observaram uma superioridade do ultra-som na avaliação da dimensão tumoral, após a comparação do diâmetro médio de 160 tumores malignos da mama, obtido por cada método. O diâmetro médio foi de 30,6 mm no exame clínico; 23,8 mm na mamografia e 26,1 mm no ultra-som, cuja medida foi a que mais se aproximou do tamanho obtido pelo exame anátomo-patológico (25,7 mm). A comparação dos resultados desses três estudos com os do nosso trabalho é dificultada pela diferença marcante

na amostragem – número muito pequeno de casos nos estudos de FORNAGE et al. (1987) e MIGALLÓN et al. (1993), e também pela diferença do tipo de análise comparativa entre os métodos – diferença entre o diâmetro tumoral médio obtido por cada método, no estudo de MEDEN et al. (1995), ao invés da análise por coeficiente de correlação linear, como no nosso trabalho. Além do mais, FORNAGE et al. (1987) abordaram preferencialmente lesões menores e mais homogêneas, com expressiva hipocogenicidade, favorecendo a medição pelo ultra-som. No nosso trabalho, 20,6% dos casos correspondem a lesões maiores do que 5,0 cm, ocorrendo reação desmoplásica com muita frequência e também bordas imprecisas e espiculadas, o que torna difícil a definição da borda tumoral pelos métodos de imagem. Essa diferença na prevalência do tamanho das lesões estudadas também poderia explicar a discordância entre os nossos achados e os de MADJAR et al. (1993), que também concluíram que o ultra-som ($r = 0,91$) se mostrou superior à palpação ($r = 0,77$) e à mamografia ($r = 0,79$) na determinação do tamanho tumoral, apresentando o maior coeficiente de correlação com a medida obtida pelo exame anátomo-patológico. Nessa série de 100 casos de carcinoma mamário, 41 lesões mediam até 2,0 cm, 50 mediam entre 2,0 e 5,0 cm, enquanto apenas nove eram maiores do que 5,0 cm. No entanto, os próprios autores puseram em discussão que a ultra-sonografia de alta resolução permitiria a detecção de lesões não palpáveis e muito iniciais de câncer de mama, mas que essa afirmação não deveria ser generalizada, uma vez que a acurácia do exame dependeria da experiência do examinador e da qualidade do aparelho utilizado. Comentaram, ainda, que a atenção dada à técnica ecográfica e a qualidade do aparelho utilizadas no estudo poderiam ter contribuído para a alta sensibilidade e acurácia do exame.

Na nossa revisão de literatura, encontramos outros trabalhos que também verificaram uma superioridade da ultra-sonografia na determinação do tamanho tumoral em relação à mamografia, com boa correlação com a dimensão anátomo-patológica, discordando dos nossos

achados. No entanto, foram estudos comparativos somente entre os métodos de imagem, não considerando o exame clínico, diferentemente do presente trabalho (TRESSERRA et al., 1999; SKAANE & SKJORTEN, 1999; HIEKEN et al., 2001). Das 174 lesões estudadas por TRESSERRA et al. (1999), 60% mediam até 2,0 cm e 40% mediam entre 2,0 e 5,0 cm, tratando-se novamente de uma série com abordagem preferencial de lesões menores e mais homogêneas, favorecendo a medição ecográfica. A maior dificuldade da mamografia em aferir corretamente o tamanho tumoral em lesões muito pequenas poderia ser explicada pelo fato desses tumores serem mais irregulares, muitas vezes espiculados, levando à difícil delimitação entre a margem tumoral e o tecido mamário adjacente. SKAANE & SKJORTEN (1999) estudaram retrospectivamente 70 casos de carcinoma lobular da mama, com o objetivo de avaliar qual o melhor método para a determinação do tamanho tumoral, entre mamografia e ultra-som, comparando-se o maior diâmetro aferido por cada um com a medida anátomo-patológica. Os examinadores fizeram uma diferenciação na avaliação ecográfica do tumor, medindo-o de duas maneiras: apenas o maior diâmetro da área hipocóica determinada pela imagem da lesão ao ultra-som (imagem nodular hipocogênica) e outra, incluindo-se o “halo” hiperecótico (reflexão das margens de infiltração do carcinoma) que se formava ao redor da lesão. Concluiu-se que a medida ultra-sonográfica incluindo o “halo” foi a que apresentou maior correlação com a medida anátomo-patológica. Uma comparação entre esse trabalho e o nosso não seria adequada, uma vez que o número de casos de carcinoma lobular invasor no nosso estudo foi pequeno (12 casos; 6,5% do total) em relação ao estudo citado, especificamente projetado para pesquisar esse tipo de tumor; nem foi feita análise dos tamanhos em relação ao tipo histológico, para verificar se essa variável poderia interferir na avaliação da dimensão pelos métodos comparados, e, por fim, sempre incluímos o “halo” hiperecótico, quando presente, na medida ecográfica das lesões em nosso estudo.

Contrariando nossos resultados, FOROUHI et al. (1994) concluíram que os exames de imagem seriam melhores que o exame clínico na aferição do tamanho do tumor primário, mas que seriam similares entre si, discordando dos estudos que demonstram superioridade da ultrasonografia em relação à mamografia. Esse estudo, no entanto, avaliou tumores mais avançados, com indicação de quimioterapia neoadjuvante, o que prejudica a comparação de seus resultados com os do nosso trabalho, que avaliou tumores menos avançados, com indicação de abordagem cirúrgica como tratamento primário. Outros fatores que também interferem na comparação entre os dois estudos são o reduzido número de casos em relação à nossa amostra ($n = 45$), o parâmetro utilizado como o tamanho tumoral (volume) e a diferença na interpretação do valor do coeficiente de correlação.

Contribuindo para a controvérsia em relação ao melhor método para aferir o tamanho tumoral, outros dois estudos que compararam o exame clínico, a mamografia e o ultra-som com o exame anátomo-patológico em pacientes selecionadas para tratamento sistêmico primário, concluíram que a avaliação clínica seria superior às avaliações por métodos de imagem para a determinação do tamanho do tumor residual (HERRADA et al., 1997; FIORENTINO et al., 2001). Diferentemente do nosso trabalho, que avaliou apenas tumores primários, em pacientes selecionados para tratamento cirúrgico sem quimioterapia prévia, esses dois estudos avaliaram tumores avançados, com comparação entre as medidas obtidas após a interferência do tratamento sistêmico sobre o tamanho tumoral, por meio do coeficiente de correlação de Spearman, calculando-se a área do tumor residual. Observou-se em ambos os estudos que o exame clínico mostrou-se superior às técnicas de imagem na determinação do tamanho do tumor residual, o que poderia ser explicado pelo fato de que, por um lado, doença residual mínima poderia não ser detectada por esses métodos, e, por outro, fibrose e hialinização poderiam ser interpretadas como doença residual na imagem mamográfica e ecográfica.

O QUADRO 4 mostra o resumo dos estudos comparativos entre os métodos propedêuticos na avaliação do tamanho tumoral.

QUADRO 4
Estudos comparativos entre os métodos propedêuticos na avaliação do tamanho tumoral e correlação com a dimensão no exame anátomo-patológico

Autor	Ano	No. casos	Métodos comparados	Resultados
Fornage et al. ^a	1987	31	Exame clínico	$r = 0,79$
		31	Mamografia	$r = 0,72$
		31	Ultra-sonografia	$r = 0,84$
Pain et al. ^a	1992	200	Exame clínico	$r = 0,78$
		145	Mamografia	$r = 0,80$
		86	Ultra-sonografia	$r = 0,75$
Migallón et al. ^b	1993	34	Exame clínico	- 5 a + 10 mm
		34	Mamografia	- 7 a + 8 mm
		34	Ultra-sonografia	- 3 a + 5 mm
Madjar et al. ^a	1993	83	Exame clínico	$r = 0,77$
		96	Mamografia	$r = 0,79$
		98	Ultra-sonografia	$r = 0,91$
Forouhi et al. ^a	1994	51	Exame clínico	$r = 0,68$
		45	Mamografia	$r = 0,84$
		52	Ultra-sonografia	$r = 0,89$
Meden et al. ^c	1995	160	Exame clínico	30,6 mm
		160	Mamografia	23,8 mm
		160	Ultra-sonografia	26,1 mm
		160	Anátomo-patológico	25,7 mm
Herrada et al. ^a	1997	100	Exame clínico	$r = 0,73$
		100	Mamografia	$r = 0,65$
		100	Ultra-sonografia	$r = 0,60$
Tresserra et al. ^a	1999	129	Mamografia	$r = 0,56$
		174	Ultra-sonografia	$r = 0,72$
Skaane & Skjorten ^a	1999	70	Mamografia	$r = 0,59$
		70	Ultra-som com “halo”	$r = 0,69$
		56	Ultra-som sem “halo”	$r = 0,65$
Fiorentino et al. ^a	2001	141	Exame clínico	$r = 0,68$
		141	Mamografia	$r = 0,33$
		141	Ultra-sonografia	$r = 0,29$
Hieken et al. ^a	2001	146	Mamografia	$r = 0,40$
		146	Ultra-sonografia	$r = 0,63$
Bui et al. ^a	2003	117	Mamografia	$r = 0,86$
		117	Ultra-sonografia	$r = 0,87$
Presente estudo	2006	184	Exame clínico	$r = 0,80$
		184	Mamografia	$r = 0,75$
		184	Ultra-sonografia	$r = 0,77$

a: comparação por coeficiente de correlação linear (r); b: comparação por variabilidade das medidas;
c: comparação pela diferença dos diâmetros médios.

Nossos resultados demonstraram que a mamografia subestimou a dimensão do tumor em 68,4% dos casos, superestimou 15,8% e mostrou-se compatível com a medida anátomo-patológica em 15,8%; enquanto a ultra-sonografia subestimou 82,6%, superestimou 11,4% e foi compatível com o AP nos 6,0% restantes dos casos. Esses achados mostram uma tendência dos métodos de imagem a subestimar o tamanho tumoral de maneira geral, fato confirmado por maior parte dos estudos de nossa revisão bibliográfica (PAIN et al., 1992; MADJAR et al., 1993; MEDEN et al., 1995; SKAANE & SKJORTEN, 1999; FINLAYSON & DERMOTT, 2000; HIEKEN et al, 2001).

A mamografia pode subestimar o tamanho de uma lesão se o diâmetro máximo do tumor não for captado pelas projeções tradicionais do exame; nos casos de lesões espiculadas e irregulares, com bordas indistintas e pela dificuldade na determinação exata da opacidade da lesão em mamas densas. A subestimativa ecográfica do tamanho tumoral pode ser devida a difícil visibilidade da margem posterior da lesão por inadequada penetração da onda de ultra-som e inabilidade de detecção de microcalcificações e de lesões muito pequenas (menores que 5,0 mm de diâmetro), o que contribui para altas taxas de resultados falso-negativos na avaliação de pequenos carcinomas (HIEKEN et al., 1998). Por outro lado, a estimativa mamográfica da dimensão do tumor pode ser ampliada devido à variação da distância entre o tumor e o filme, nos casos de incorreto posicionamento da paciente; pela compressão do tumor durante o exame e pela reação desmoplásica tumoral, que pode aumentar a opacidade em torno da lesão. De fato, essa tendência a superestimativa da dimensão da lesão, principalmente em tumores menores que 2,0 cm, foi ressaltada por FORNAGE et al. (1987). Não nos esqueçamos, entretanto, que a qualidade do equipamento utilizado (mamógrafo ou ultra-som), a técnica do exame, o adequado posicionamento da paciente e a experiência do examinador também contribuem na determinação correta da medida da lesão.

Quanto à determinação clínica do tamanho tumoral, a maioria dos estudos que avalia a tendência de sub ou superestimativa dos métodos empregados, demonstra que o exame clínico tende a superestimar a dimensão da lesão (FORNAGE et al., 1987; PAIN et al., 1992; FOROUHI et al., 1994; MEDEN et al., 1995). São fatores que poderiam explicar essa tendência: a espessura da pele e dos tecidos subcutâneo, adiposo e glandular adjacente ao tumor, edema, obesidade, técnica e instrumento utilizado para aferição, além da experiência do examinador. Em algumas situações, no entanto, o exame clínico também poderia subestimar o tamanho do tumor, como no caso de lesões muito profundas em mamas extremamente volumosas ou no caso de mamas muito densas à palpação, dificultando a distinção entre tumor e tecido glandular normal.

Contrariando a maioria dos estudos, no nosso trabalho, entretanto, o exame clínico subestimou 44,1% das lesões, enquanto superestimou 39,1% e mostrou-se compatível com o tamanho anátomo-patológico em 16,8% dos casos. Não encontramos possíveis explicações para esse achado, mesmo porque a diferença entre as medidas superestimadas e as subestimadas pela avaliação clínica não foi estatisticamente significativa.

No presente estudo, também foram calculados os coeficientes de correlação de Pearson entre os métodos avaliados, obtendo-se um r de 0,76 entre o exame clínico e a mamografia, r de 0,81 entre o exame clínico e a ultra-sonografia e r de 0,81 entre a mamografia e o ultra-som, sendo todos com significância estatística. Esses achados demonstram boa correlação entre os métodos propedêuticos na avaliação do tamanho tumoral. Apenas o estudo de FIORENTINO et al. (2001) também fez essa análise, obtendo, porém, menor correlação entre os métodos avaliados. Os autores compararam a área tumoral obtida por cada método, antes e após o tratamento sistêmico, encontrando fraca correlação entre o exame clínico e mamografia e exame clínico e

ultra-som, enquanto os métodos de imagem apresentaram boa correlação entre si. As diferenças entre as correlações encontradas entre os dois estudos poderiam ser explicadas pelas questões já previamente discutidas, como a avaliação de tumores com indicação de tratamento cirúrgico primário por nosso trabalho, enquanto FIORENTINO et al. (2001) estudaram tumores avançados, com indicação para quimioterapia neoadjuvante, com conseqüente interferência do tratamento sistêmico sobre o tamanho tumoral – a difícil interpretação da doença residual pelas técnicas de imagem e a presença de fibrose e hialinização alterando as medidas obtidas por todos os métodos.

A nossa análise leva-nos a concluir que as medidas tumorais obtidas por exame clínico, mamografia e ultra-sonografia apresentam forte correlação com a medida obtida por exame anátomo-patológico, além de forte correlação entre si, sendo, portanto, equivalentes na determinação do tamanho tumoral no câncer de mama. Esses achados são confirmados por outros estudos (PAIN et al., 1992; BUI et al., 2003), de metodologia equiparável à do nosso trabalho, mas são discordantes aos resultados de outros autores da nossa revisão de literatura, que apresentam, porém, diversidades quanto à seleção de pacientes, prevalência do tamanho da lesão e tipo histológico, parâmetro avaliado como tamanho do tumor (maior diâmetro, média dos diâmetros, área em centímetros quadrados, área de uma esfera ou elipsóide), desenho do estudo e diferentes análises estatísticas para comparação entre os métodos.

Relembramos ainda que a correta avaliação do tamanho tumoral assume importante papel no planejamento do tratamento do câncer de mama, evitando uma abordagem excessivamente agressiva, com cirurgias mutilantes em um extremo, permitindo, por outro lado, um tratamento mais conservador, com emprego de terapias neoadjuvantes associadas a cirurgias não radicais e minimizando os riscos de recidivas pós-operatórias.

Dessa forma, baseando-se em nossos resultados, podemos concluir que a determinação clínica do tamanho tumoral é tão segura quanto a mamografia e o ultra-som, podendo ser o método de escolha no caso de lesões palpáveis, por se tratar de um exame simples, de rápida realização e praticamente sem custos adicionais. A avaliação clínica parece ser a mais adequada no caso de lesões de grandes dimensões ($> 5,0$ cm), pois a avaliação pelos métodos de imagem fica prejudicada, uma vez que esses tumores excedem o campo de visão do transdutor e o filme da mamografia, ou quando a margem posterior dessas lesões maiores apresenta difícil visibilidade ao ultra-som devido à inadequada penetração. Obviamente, o exame clínico apresenta limitações no caso de lesões muito pequenas ($< 1,0$ cm), que não são palpáveis mesmo por experientes mastologistas, obrigando-nos a recorrer aos métodos de imagem para a determinação do tamanho do tumor. Também nesses casos, devemos considerar, além dos custos, as limitações de cada técnica. Sabendo que a mamografia apresenta dificuldade na determinação exata da opacidade da lesão em mamas densas, o ultra-som passa a ser o método mais adequado nessa situação. Por outro lado, a ecografia tem como maior limitação a inabilidade de detecção de microcalcificações e de lesões muito pequenas, sendo a mamografia, então, o método de escolha nesses casos.

Numa época em que cada vez mais procedimentos diagnósticos em mastologia tornam-se disponíveis, demandando aumento de recursos, torna-se essencial a identificação de meios pelos quais os cuidados com o paciente portador de câncer de mama possam ser mantidos ou incrementados, sem desprezar os custos.

7. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos em nosso estudo, conclui-se que:

As medidas tumorais obtidas por exame clínico, mamografia e ultra-sonografia apresentam forte correlação com a medida obtida por exame anátomo-patológico, além de forte correlação entre si, sendo, portanto, equivalentes na determinação do tamanho tumoral no câncer de mama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVARENGA, M. Carcinoma de mama. In: **Padronização de laudos histopatológicos**. SBP. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 1999. p. 193-203.

ANDREOLI, C. et al. O exame clínico no diagnóstico semiológico. In: VERONESI, U. et al. **Mastologia Oncológica**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. cap. 4, p. 60-72.

ASSOCIATION OF DIRECTORS OF ANATOMIC AND SURGICAL PATHOLOGY. Recommendations for the Reporting of Breast Cancer. **Human Pathol**, 1996. v. 27, p. 220-4.

AVELAR, C. S. Mamografia. In: CAMARGOS, A. F.; MELO, V. H. (Ed.) **Ginecologia Ambulatorial**. Belo Horizonte: COOPMED, 2001. p. 67-74.

BARRA, A. A. et al. A mamografia e a ultra-sonografia no diagnóstico de lesões mamárias palpáveis suspeitas de malignidade. **Rev Med Minas Gerais**, v. 14, n.3, p.166-70, 2004a.

BARRA, A. A. et al. Controvérsias no rastreamento do câncer de mama. **Femina**, v. 32, n. 9, p. 751-7, out. 2004b.

BJURSTAM, N. et al. The Gothenberg breast screening trial. **Cancer**, v. 80, p. 2091-9, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância (conprev). **Diagnóstico histopatológico e citopatológico das lesões da mama**. Rio de Janeiro: Conprev, 2002. 80 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2005 – Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2004. 94 p. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2005/>>. Acesso em: 25 abr. 2005a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer de mama - epidemiologia**. Rio de Janeiro, 2004. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/>>. Acesso em: 25 abr. 2005b.

BUI, K. L. et al. Accuracy of mammographic and sonographic assessment of preoperative breast cancer size. **J Women's Imaging**, v. 5, n. 3, p. 128-33, Aug. 2003.

CATARZI, S. et al. Studio multicentrico per la valutazione dell'efficacia diagnostica della mammografia e della ecografia nelle neoplasie mammarie non palpabili. **Rad Med**, v. 84, p. 193-7, 1992.

CHAVES, I. G.; SILVA JÚNIOR, G. A. Imagenologia mamária. In: CHAVES, I. G. et al. **Mastologia – Aspectos Multidisciplinares**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1999. p. 8-14.

CIATTO, S. et al. Causes of breast cancer misdiagnosis at physical examination. **Neoplasma**, v. 38, n. 5, p. 523-31, 1991.

CIATTO, S. et al. The contribution of ultrasonography to the differential diagnosis of breast cancer. **Neoplasma**, v. 41, n. 6, p. 341-5, 1994.

COSTA E SILVA, S. Z. **Correlação entre receptores estrogênicos e características epidemiológicas, clínicas e anátomo-patológicas no câncer de mama**. 1997. 89 p. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1997.

CURPEN, B. N. et al. The comparative value of mammographic screening for women 40-49 years old versus women 50-69 years old. **AJR**, v. 164, p. 1099, 1995.

DAY, N. E. et al. UICC project on screening for cancer, report of the workshop on screening for breast cancer. **Int J Cancer**, v. 38, p. 303-308, 1986.

DI MAGGIO, C. Mamografia. In: VERONESI, U. et al. **Mastologia Oncológica**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. cap. 4, p. 73-90.

EDDY, D.M. Screening for breast cancer. **Ann Intern Med.**, v. 111, p. 389-399, 1989.

ELMORE, J. G. et al. Screening for breast cancer. **JAMA**, v. 293, n. 10, p. 1245-55, Mar. 2005.

FINLAYSON, C. A.; Mac.DERMOTT, T.A. Ultrasound can estimate the pathologic size of infiltrating ductal carcinoma. **Arch Surg**, v. 135, n. 2, p. 158-9, 2000.

FIorentino, C. et al. Accuracy of mammography and ecography versus clinical palpation in the assessment of response to primary chemotherapy in breast cancer patients with operable disease. **Breast Cancer Res**, v. 69, n. 2, p. 143-51, 2001.

FLANAGAN, F. L. et al. Invasive breast cancer : mammographic measurement. **Radiol**, v. 199, p. 819-23, 1996.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. **Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais**. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996. 281 p.

FORNAGE, B. D. et al. Breast masses: US-guided fine needle aspiration biopsy. **Radiol**, v. 162, p. 409, 1987a.

FORNAGE, B. D.; TOUBAS, O.; MOREL, M. Clinical, mammographic and sonographic determination of preoperative breast cancer size. **Cancer**, v. 60, p. 765-71, 1987b.

FOROUHI, P. et al. Ultrasonography as a method of measuring breast tumor size and monitoring response to primary systemic treatment. **Br J Surg.**, v. 81, p. 223-5, 1994.

FRANÇA, J. L.; VASCONCELLOS, A. C. **Manual para Normalização de Publicações Técnico-Científicas**. 7. ed. Belo Horizonte: Ed. UFMG, 2004. 242 p. (Aprender).

GIUSEPPETTI, G. M. et al. Ecografia – metodologia e semiologia. In: VERONESI, U. et al. **Mastologia Oncológica**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. cap. 4, p. 95-106.

GIUSEPPETTI, G. M. et al. Patologia maligna della mammella. In: RIZZATTO, G. et al. **Imaging US avanzamenti '90**. Milano: Masson, 1991.

GIUSEPPETTI, G. M. et al. Ruolo dell'ecotomografia nella diagnosis del carcinoma infraclinico della mammella. **Radiol Med**, v. 78, p. 339-42, 1989.

GOBBI, H.; RIBEIRO, G. J. C.; LOUREIRO, F. J. Modelo de protocolo informatizável para estudo anatomopatológico de peças cirúrgicas de mama. **J Anatomopat**, v. 8, n. 2, p. 14-6, 1995.

GOULART, E. M. A. **Metodologia e Informática na Pesquisa Médica**. Belo Horizonte, 1999. 161 p.

HAID, A. et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. Technique and indication – standard of care. **Rozhl Chir**, v. 84, n. 3, p. 117-23, Mar. 2005.

HARRIS, J.; MORROW, M.; NORTON, L. Malignant tumors of the breast. In: DE VITA JR, V. T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A. **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1997. cap. 36, p. 1541-1616.

HERRADA, J. et al. Relative value of physical examination, mammography and breast sonography in evaluating the size of primary tumor and regional lymph node metastasis in

women receiving neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast carcinoma. **Clin Cancer Res**, v. 3, p. 1565-9, 1997.

HIEKEN, T. J. et al. Correlating sonography, mammography and pathology in the assessment of breast cancer size. **Amer J Surg**, v. 182, p. 351-54, 2001.

HIEKEN, T. J.; VELASCO, J. M. A prospective analysis of office breast ultrasound. **Arch. Surg.**, v. 133, p. 504-9, 1998.

HULLEY, S. B. et al. **Designing clinical research**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott, 2001. 336 p.

HUTTER, R. V. P. The pathologist in breast cancer management. **Cancer**, v. 66, p. 1.363-72, 1990.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (United States). **TNM Classification of malignant tumors**, 6th ed. New York: John Wiley & Sons, 2002.

JEFFREY, S. S. et al. Radiofrequency ablation of breast cancer: first report of an emerging technology. **Arch Surg**, v. 134, p. 1064-8, 1999.

KETTERHAGEN, J. P. et al. Tumor histology as a prognostic determinant in carcinoma of the breast. **Surg Gynecol Obstet**, v. 158, p. 120-3, 1984.

KREUSER, G.; BOQUOI, E. Aspiration biopsy cytology, mammography and clinical exploration: a modern set up in diagnosis of tumors of the breast. **Acta Cytol**, v. 20, p. 319-23, 1976.

KOLB, T. M. et al. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. **Radiology**, v. 225, n. 1, p. 165-75, Oct. 2002.

LEVIN. J. Correlação. In: **Estatística aplicada a ciências humanas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Harbra, 1987. cap. 11, p. 277-316.

MADJAR, H. et al. Preoperative staging of breast cancer by palpation, mammography and high-resolution ultrasound. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 3, p. 185-90, 1993.

MENDELSON, E. B. et al. Imaging the post surgical breast. **Seminars in US, CT and MR**, v. 10, p. 154-70, 1989.

MENDELSON, E. B. et al. Evaluation of the postoperative breast. **Radiol Clin Nor Amer**, v. 30, p. 107, 1992.

MEDEN, H. et al. A clinical, mammographic, sonographic and histologic evaluation of breast cancer. **Int J Gynecol Obstet**, v. 48, p. 193-9, 1995.

MICHELIN, J. et al. Aspectos físico e técnico do exame. In: MICHELIN, J. et al. **Ultrasonografia da mama – diagnóstica e intervencionista**. Ribeirão Preto: MEDSI, 2001. p.3-10.

MIGALLÓN, J. A. S. et al. Estudio comparativo entre clinica, mastografia y ultrasonido, para determinar el tamaño de las lesiones mamarias. **Rev Inst Nal Cancerol (Mex)**, v. 39, n. 4, p. 1931-6, Oct.- Dic. 1993.

MOSKOWITZ, M. Guidelines for screening for breast cancer: is a revision in order? **Radiol Clin Nor Amer**, v. 30, p. 221-34, 1992.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Breast Cancer**. Disponível em: <<http://www.cancer.healthcenteronline.com/breastcancer/breastcancer.cfm/>>. Acesso em: 25 abr. 2005.

PAGE, L. D. et al. Premalignant and malignant disease of the breast: the roles of modern pathologist. **Mod Pathol**, v. 11, p. 120-8, 1998.

PAIN, J. A. et al. Assessment of breast cancer size: a comparison of methods. **Eur J Surg Oncol**, v. 18, p. 44-8, 1992.

RIBEIRO, C. A.; GOUVÊA, A. P. Anatomopatológico do Carcinoma. In: CHAVES, I. G. et al. **Mastologia – Aspectos Multidisciplinares**. Rio de Janeiro: MEDSI, p. 131-49, 1999.

RIZZATTO, G. et al. High-resolution sonography of breast carcinoma. **EJR**, v. 24, p. 9-11, 1997.

ROSEN, P. P., OBERMAN, H.A. Classification. In: **Tumors of the mammary gland**. Washington: AFIP, 1993. p. 9-10.

ROSEN, P. P.; LESSER, M.; NORTON, L. et al. P53 in node-negative breast carcinoma: an immuno-histochemical study of epidemiological risk factors, histologic features and prognosis. **J Clin Oncol**, v. 11. p.2090, 1993.

ROSEN, P. P. Pathological examination of breast specimen. In: **Rosen's Breast Pathology**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

SICKLES, E. A. et al. Medical audit of a rapid-throughput mammography screening practice: methodology and results of 27,114 examinations. **Radiol**, v. 175, p. 323-7, 1990.

SKAANE, P.; ENGEDAL, K. Analysis of sonographic features in the differentiation of Fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. **AJR**, v. 170, p. 109, 1998.

SKAANE, P.; SKJORTEN, F. Ultrasonographic evaluation of invasive lobular carcinoma. **Acta Radiol**, v. 40, p. 369-75, 1999.

SOUNIS, E. **Bioestatística**. 3. ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1985. 317 p.

STAREN, E. D.; FINE, R. Breast ultrasound for surgeons. **The American Surgeon**, v. 62, p. 108-12, 1996.

STAREN, E. D. et al. Cryosurgery of breast cancer. **Arch Surg**, v. 132, p. 28-33, 1997.

STAVROS, A.T. et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. **Radiology**, v. 196, p. 123-34, 1995.

TABAR, L. et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: randomized trial from the breast cancer screening working group of the Swedish National Board of Health and Welfare. **Lancet**, v. 1, p. 829-32, 1985.

TOHNO, E.; COSGROVE, D. O.; SLOANE, J. P. **Ultrasound diagnosis of breast diseases**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.

TRESSERRA, F. et al. Assessment of breast cancer size: sonographic and pathologic correlation. **J Clin Ultrasound**, v. 27, p. 485-91, 1999.

VERONESI, U. et al. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast. Milan Cancer Institute Trials. **World J Surg**, v. 18, p. 70-5, 1994.

YEATMAN, T.J.; BLAND, K.I. Staging of breast cancer. In: **Breast diseases**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991. cap. 17, p. 313-30.

YEH, E. et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. **AJR.**, v. 184, p. 868-77, Mar. 2005.

ZURRIDA, S. et al. A disseção axilar no carcinoma de mama. In: VERONESI, U. et al. **Mastologia Oncológica**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. cap. 8, p. 302-11.