

**CLÉCIO ÊNIO MURTA DE LUCENA**

**“ÍNDICE DE AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA” NO  
ESTUDO DOS NÓDULOS SÓLIDOS MAMÁRIOS –  
UMA NOVA PROPOSTA DE CLASSIFICAÇÃO.**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO**

**BELO HORIZONTE**

**2006**

**CLÉCIO ÊNIO MURTA DE LUCENA**

**“ÍNDICE DE AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA” NO  
ESTUDO DOS NÓDULOS SÓLIDOS MAMÁRIOS –  
UMA NOVA PROPOSTA DE CLASSIFICAÇÃO.**

Tese apresentada ao curso de Pós-graduação em Saúde da Mulher, na área de concentração em Patologia Ginecológica e Mamária, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. João Lúcio dos Santos Júnior

Co-Orientadores: Prof. Dr. Cezar Alencar de Lima Rezende

Prof. Dr. Eugênio Marcos Andrade Goulart

**FACULDADE DE MEDICINA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO**

**BELO HORIZONTE**

**2006**

# FOLHA DE APROVAÇÃO

## DEDICATÓRIA

---

Aos meus pais, Clóvis e Julice.

Aos meus irmãos, Clóvis Filho, Carlos e Cíntia.

À minha querida esposa, Adriana.

Ao pequeno João Gabriel.

## AGRADECIMENTOS

---

Agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, puderam compartilhar do esforço para a realização deste projeto, especialmente:

ao **Dr. Fernando Horta de Sales Rodrigues**, Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e Chefe da Clínica Ginecológica I da Santa Casa de Belo Horizonte, Mestre, mentor, e referência fundamental ao exercício da minha especialidade;

ao **Prof. Dr. João Lúcio dos Santos Júnior**, pela orientação, pela disponibilidade para avaliação e julgamento dos dados, e pela imensa contribuição para a concretização deste projeto;

ao **Prof. Dr. Eugênio Marcos Andrade Goulart**, Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG e Doutor em Epidemiologia Clínica, pela intensa colaboração e auxílio na elaboração e análise dos dados, bem como pela contribuição e incentivo ao conhecimento e formação de conhecimentos na área de metodologia científica;

ao **Prof. Dr. Bruno Denis Fornage**, Chefe do Departamento de Radiologia e Ultra-Sonografia do M. D. Anderson Cancer Center – Houston / Texas (USA), pelo carinho, auxílio e disponibilidade com a qual me recebeu no seu Serviço, além da importante oportunidade profissional;

ao **Prof. Dr. César Alencar de Lima Rezende**, pelo apoio e colaboração no desenvolvimento deste estudo;

ao **Dr. Antônio Vieira Machado**, Coordenador Médico do Centro de Diagnóstico e Tratamento da Santa Casa de Belo Horizonte, pelo incentivo, conselhos e apoio durante a execução deste projeto;

ao **Dr. Maurício Buzzelin Nunes**, Patologista da Santa Casa de Belo Horizonte, pela colaboração, disponibilidade, bem como pela ativa participação na avaliação do material do estudo;

à **Dra. Maria Inês de Miranda Lima**, pela amizade e parceria profissional, além do grande incentivo e estímulo à finalização deste projeto;

ao **Prof. Dr. Mário Dias Corrêa**, Professor Emérito da Faculdade de Medicina da UFMG, pelos ensinamentos;

às **Dras. Annamaria Massaoud, Auta Maria G. Costa e Cristiana O. Rodrigues**, Médicas Mastologistas da Santa Casa de Belo Horizonte, pela amizade e colaboração;

ao **Dr. Alexandre de Almeida Barra**, pela amizade, incentivo e importante contribuição no desenvolvimento deste trabalho;

ao **Dr. Túlio Ferreira Cordeiro** e à **Dra. Ruthiana Silva de Moraes**, pela amizade, parceria e colaboração na nossa atividade profissional;

ao **Dr. Gabriel de Almeida Júnior**, pela amizade e incentivo;

ao **Dr. Marco Antônio Rodrigues Freire Matias**, pela amizade e colaboração profissional;

à **Dra. Helenice Gobbi**, pela referência profissional e grande incentivadora do exercício científico;

à **Profa. Maria Teresa Sotomayor Emery**, pelo carinho que sempre me recebeu, além dos ensinamentos nas línguas estrangeiras.

Ao **Dr. Rodrigo Assis de Paula**, pela colaboração e disponibilidade.

a todas as pacientes, razão primordial dos nossos estudos, pela compreensão e disponibilidade para o desenvolvimento deste trabalho.

## RESUMO

---

O Índice de Avaliação Ecográfica (IAE) no estudo dos nódulos sólidos mamários propõe uma classificação imaginológica através da ultra-sonografia e Doppler. **Objetivos:** determinar a validade do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários; determinar o desempenho das variáveis de composição do IAE no diagnóstico por imagem dos nódulos sólidos mamários; comparar o “Índice de avaliação ecográfica” com e sem Doppler no estudo dos nódulos sólidos mamários. **Pacientes e Método:** um estudo transversal utilizando 528 pacientes foi realizado com 555 nódulos mamários sólidos. A classificação imaginológica e o diagnóstico histológico destes casos foram comparados, no período entre Março de 1999 e Agosto de 2004. A composição do “Índice de avaliação ecográfica” selecionou quatro variáveis ultra-sonográficas (contornos, textura interna, transmissão posterior, relação dos diâmetros antero-posterior / longitudinal) e o padrão de vascularização tumoral ao Doppler. Para cada variável determinou-se uma pontuação que varia de um a três, com cada nódulo recebendo uma pontuação final entre 5 e 15, classificando-se como: baixa suspeição (5, 6 ou 7), suspeição intermediária (8, 9 ou 10) ou de alta suspeição (11 a 15). Na composição do IAE alternativo foi excluído a variável Doppler, com uma pontuação final variando entre 4 e 12. Para transformar esta classificação numa variável binária, utilizou-se o critério idade onde lesões de suspeição intermediária, nas mulheres com menos de 35 anos, além das lesões de baixa suspeição foram definidas como de Baixo Risco. Lesões de suspeição intermediária, nas mulheres de 35 anos ou mais, além das lesões de alta suspeição foram definidas como de Alto Risco. Todos os nódulos foram biopsiados. **Resultados:** foram estudados 160 casos de câncer de mama e 395 nódulos benignos. A classificação pelo Índice de Avaliação Ecográfica definiu 228 nódulos como Alto Risco e 327 como Baixo Risco. Dois casos de câncer de mama foram previamente classificados como Baixo Risco pelo Índice de Avaliação Ecográfica. Empregando-se a metodologia proposta obteve-se sensibilidade de 98,8%, especificidade de 82,3%, valor preditivo positivo de 69,3% e valor preditivo negativo de 99,4%. Pelo Índice de Avaliação Ecográfica sem Doppler, 342 nódulos foram classificados como Baixo Risco e 213 como Alto Risco, sendo três casos de câncer de mama classificados como Baixo Risco. Obteve-se sensibilidade de 98,1%, especificidade de 85,8%, valor preditivo positivo de 73,7% e valor preditivo negativo de 99,1%. A análise de regressão logística da avaliação conjunta das variáveis de composição do Índice de Avaliação Ecográfica demonstrou que apenas a textura interna não apresentou significância estatística. **Conclusões:** o “Índice de avaliação ecográfica” consiste numa metodologia com elevadas medidas de validade no estudo ultra-sonográfico dos nódulos sólidos mamários; Contornos, transmissão posterior, eixo tumoral e padrão de vascularização tumoral foram as variáveis de composição do IAE que demonstraram relevância estatística, destacando-se a magnitude da importância da variável contornos no estudo ultra-sonográfico dos nódulos sólidos mamários; a análise comparativa entre o IAE e sua variante sem Doppler demonstrou resultados similares no estudo ultra-sonográfico dos nódulos sólidos mamários.

Palavras-chave: nódulos, câncer de mama, ultra-som, Doppler, classificação.

## ABSTRACT

---

The Index of sonographic evaluation (ISE) in the study of solid breast tumors proposes an imaging classification using Ultrasound and Doppler technology. **Objectives:** to determine the validity of the "Index of sonographic evaluation" in the study of the solid breast tumors; to determine the behaviour of the variables of composition of ISE in the diagnosis for image of solid breast tumors; to compare the ISE with and without Doppler in the study of solid breast tumors. **Patients and Method:** a linear-sectional study was performed using 528 patients with 555 solid breast tumors. The imaging classification and the histologic diagnosis of these patients were compared, in the period between March, 1999, and August, 2004. The parameters of the Index of Sonographic Evaluation consisted of four sonographic variables (contours, internal texture, posterior echo, relationship of the antero-posterior / longitudinal diameters) and the tumor vascularity pattern observed with Doppler. For each variable a score that varies from one to three was assigned, with each tumor receiving a final score between 5 and 15: low suspicion (5, 6 or 7), intermediate suspicion (8, 9 or 10) or of high suspicion (11 to 15). In the composition of the alternative ISE the variable Doppler was excluded, with a final score varying between 4 and 12. To transform this classification in a binary variable, age was used as a criterion where lesions of intermediate suspicion in women less than 35 years old, were defined as Low Risk. Lesions of intermediate suspicion in women 35 or older as well as those of high suspicion, were defined as High Risk. All the tumors underwent open biopsy removal. **Results:** 160 cases of breast cancer and 395 benign tumors were studied. The Index of Sonographic Evaluation defined 228 tumors as High Risk and 327 as Low Risk. Two cases of breast cancer were previously classified as Low Risk with the Index of Sonographic Evaluation. The results obtained demonstrate sensitivity of 98.8%, specificity of 82.3%, positive predictive value of 69.3% and negative predictive value of 99.4%. Using the Index of Sonographic Evaluation without Doppler, 342 tumors were classified as Low Risk and 213 as High Risk. Three cases of breast cancer were previously classified as Low Risk. Sensitivity of 98.1% was obtained, and specificity of 85.8%, positive predictive value of 73.7% and negative predictive value of 99.1%. An analysis of logistic regression of the combined evaluation of the variables of composition of the Index of Sonographic Evaluation demonstrated that the internal texture did not provide statistical significance. **Conclusions:** the "Index of sonographic evaluation" consists of a methodology with high validity measures in the sonographic study of solid breast tumors; Contours, posterior echoes, relationship of the antero-posterior / longitudinal diameters and tumor vascularity pattern were the variables of composition of ISE that demonstrated statistical relevance, standing out the magnitude of the importance of the variable contours in the sonographic study of solid breast tumors; the comparative analysis between ISE with and without Doppler demonstrated similar results in the sonographic study of solid breast tumors.

**Key-words:** tumor, breast cancer, sonography, Doppler, classification.

## LISTA DE QUADROS

---

**Página**

QUADRO 1	Classificação das variáveis de composição do “Índice de avaliação ecográfica” para o estudo dos nódulos sólidos mamários.	77
QUADRO 2	Grau de suspeição de malignidade para os nódulos mamários baseado na classificação do “Índice de avaliação ecográfica”.	78
QUADRO 3	Grau de suspeição de malignidade para os nódulos mamários baseado na classificação do “Índice de avaliação ecográfica sem Doppler”.	78
QUADRO 4	Quadro ilustrativo para a interpretação da Estatística Kappa.	88
QUADRO 5	Coordenadas da Curva ROC para a classificação do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários.	107

## LISTA DE GRÁFICOS

---

		<b>Página</b>
GRÁFICO 1	Caracterização das mulheres quanto à Faixa etária.	91
GRÁFICO 2	Caracterização dos nódulos mamários quanto ao método primário de identificação.	92
GRÁFICO 3	Distribuição dos nódulos mamários quanto ao tamanho tumoral medido ao ultra-som.	93
GRÁFICO 4	Distribuição dos nódulos mamários de acordo com a classificação inicial proposta pelo “Índice de avaliação ecográfica”.	95
GRÁFICO 5	Distribuição dos nódulos mamários de acordo com a classificação final proposta pelo “Índice de avaliação ecográfica”.	95
GRÁFICO 6	Distribuição dos nódulos mamários de acordo com a classificação inicial proposta pelo “Índice de avaliação ecográfica sem Doppler”.	96
GRÁFICO 7	Distribuição dos nódulos mamários de acordo com a classificação final proposta pelo “Índice de avaliação ecográfica sem Doppler”.	97
GRÁFICO 8	Curva ROC para avaliação do “Índice de avaliação ecográfica” versus o exame anátomo-patológico final.	106
GRÁFICO 9	Distribuição dos nódulos benignos quanto ao resultado anátomo-patológico.	109
GRÁFICO 10	Distribuição dos nódulos malignos quanto ao resultado anátomo-patológico.	110

## LISTA DE FIGURAS

---

**Página**

FIGURA 1	Esquema para classificação final do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários em função da Idade.	79
FIGURA 2	Caracterização ultra-sonográfica de uma imagem nodular de contornos espiculados.	82
FIGURA 3	Caracterização ultra-sonográfica de uma imagem nodular demonstrando a presença de microcalcificações intratumorais.	82
FIGURA 4	Caracterização ultra-sonográfica de uma imagem nodular com evidente atenuação acústica posterior.	83
FIGURA 5	Caracterização ultra-sonográfica de uma imagem nodular com diâmetro antero-posterior maior que o longitudinal.	83
FIGURA 6	Representação ilustrativa de uma lesão nodular com padrão de vascularização central ao Doppler.	84

## LISTA DE TABELAS

---

		<b>Página</b>
TABELA 1	Caracterização dos nódulos mamários quanto aos resultados da avaliação das variáveis independentes que participaram da composição do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários.	94
TABELA 2	Avaliação das medidas de validade do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários, considerando-se o exame histopatológico como padrão-ouro.	98
TABELA 3	Avaliação das medidas de validade do “Índice de avaliação ecográfica sem Doppler” no estudo dos nódulos sólidos mamários, considerando-se o exame histopatológico como padrão-ouro.	99
TABELA 4	Avaliação da concordância entre o “Índice de avaliação ecográfica” e sua variante sem Doppler no estudo dos nódulos sólidos mamários.	101
TABELA 5	Avaliação do grupo quanto ao método primário de identificação dos nódulos mamários, considerando-se o resultado anátomo-patológico dos mesmos.	101
TABELA 6	Avaliação das medidas de validade de cada variável de composição do IAE no estudo dos nódulos sólidos mamários.	102

TABELA 7	Avaliação da associação conjunta dos critérios de composição do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários em função do resultado anátomo-patológico	103
TABELA 8	Avaliação da probabilidade de um diagnóstico de malignidade segundo os critérios relevantes de composição do “Índice de avaliação ecográfica” dos nódulos sólidos mamários.	105
TABELA 9	Avaliação das medidas de validade da ultra-sonografia utilizando os critérios propostos pela classificação da Curva ROC, considerando-se o exame histopatológico como padrão-ouro.	108
TABELA 10	Comparação da sensibilidade do “Índice de avaliação ecográfica” e da classificação proposta pela Curva ROC no estudo dos nódulos sólidos mamários, considerando-se o exame histopatológico como padrão-ouro.	108
TABELA 11	Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica no estudo dos nódulos sólidos mamários.	151
TABELA 12	Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica no estudo dos nódulos sólidos mamários, nas lesões com até 2 cm de diâmetro.	151
TABELA 13	Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica no estudo dos nódulos sólidos mamários, nas lesões maiores que 2 cm de diâmetro.	151

TABELA 14	Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica sem Doppler no estudo dos nódulos sólidos mamários.	152
TABELA 15	Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica sem Doppler no estudo dos nódulos sólidos mamários, nas lesões com até 2 cm de diâmetro.	152
TABELA 16	Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica sem Doppler no estudo dos nódulos sólidos mamários, nas lesões maiores que 2 cm de diâmetro.	152

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

ACR	.....	<i>American College of Radiology</i>
AP	.....	antero-posterior
BIRADS <sup>™</sup>	.....	<i>Breast imaging reporting and data system</i>
CDIS	.....	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CEP	.....	Comitê de Ética em Pesquisa
E	.....	Especificidade
EUSOMA	.....	<i>European Society of Mastology</i>
FN	.....	Falso negativo
FP	.....	Falso positivo
IAE	.....	Índice de avaliação ecográfica
IBUS	.....	<i>International Breast Ultrasound School</i>
L	.....	Longitudinal
QIL	.....	Quadrante ínfero-lateral
QIM	.....	Quadrante ínfero-medial
QSL	.....	Quadrante súpero-lateral
QSM	.....	Quadrante súpero-medial
ROC	.....	<i>Receive operator characteristic</i>
S	.....	Sensibilidade
US	.....	Ultra-sonografia
VPN	.....	Valor preditivo negativo
VPP	.....	Valor preditivo positivo

## SUMÁRIO

---

## **SUMÁRIO**

		<b>Página</b>
1	INTRODUÇÃO .....	29
2	REVISÃO DA LITERATURA .....	32
2.1	Importância da ultra-sonografia na detecção precoce do câncer de mama .....	33
2.2	Variabilidade intra e interobservador em ultra-sonografia mamária .....	39
2.3	Características ultra-sonográficas dos nódulos sólidos mamários .....	41
2.4	Avaliação ultra-sonográfica das microcalcificações mamárias .....	53
2.5	Dopplerfluxometria em Mastologia .....	58
2.6	BI-RADS <sup>™</sup> em Ultra-sonografia mamária – 1 <sup>a</sup> Edição .....	67
3	OBJETIVOS .....	69
4	PACIENTES E MÉTODO .....	71
4.1	Desenho do estudo .....	72
4.2	Projeto piloto .....	72
4.3	Cálculo Amostral .....	73
4.4	Pacientes .....	73
4.4.1	Critérios de seleção .....	73
4.4.2	Critérios de exclusão .....	73
4.4.3	Caracterização dos grupos .....	74
4.5	Método .....	74

4.5.1	Coleta de dados .....	74
4.5.2	Avaliação ultra-sonográfica e Dopplerfluxométrica .....	75
4.5.3	Composição do “Índice de avaliação ecográfica” .....	76
4.5.4	Interpretação da imagem .....	79
4.5.5	Procedimentos cirúrgicos .....	84
4.5.6	Estudo anátomo-patológico .....	85
4.6	Metodologia estatística .....	85
4.7	Aspectos Éticos .....	89
5	RESULTADOS .....	90
6	DISCUSSÃO .....	111
7	CONCLUSÕES .....	128
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	130
9	ANEXOS .....	143
9.1	Formulário de Pesquisa .....	144
9.2	Consentimento Informado .....	149
9.3	Parecer do CEP .....	150
9.4	Tabelas adicionais .....	151

## 1. INTRODUÇÃO

---

A ultra-sonografia tem se tornado importante método para avaliação de pacientes com nódulos mamários, sendo considerada na atualidade como principal método complementar ao exame clínico e à mamografia no estudo das anormalidades mamárias. A ultra-sonografia é utilizada não apenas para diferenciar cistos de massas sólidas, mas como um importante instrumento auxiliar no diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos da mama. Com a melhoria significativa na resolução dos equipamentos de ultra-sonografia e a ampla utilização deste método, a conduta nos tumores mamários tem modificado sistematicamente.

Independente do método de identificação das lesões mamárias, o diagnóstico de certeza das mesmas é obtido por biópsia cirúrgica clássica. Entretanto, diversas desvantagens podem ser observadas com este procedimento, incluindo-se custos superiores, deformidades estéticas residuais, cicatrizes cirúrgicas que determinam impacto significativo nas mamografias subseqüentes, além das possíveis complicações cirúrgicas e estéticas.

A utilização da ultra-sonografia para a caracterização e diferenciação dos nódulos sólidos mamários entre benignos e malignos não está amplamente aceita na comunidade médica. Diversos modelos específicos para a classificação destes nódulos podem ser identificados na literatura científica, baseando-se nas características morfológicas e acústicas das lesões, as quais são seguramente identificadas e reproduzidas por cada observador. Substanciais variações na identificação das características ecográficas das lesões mamárias podem produzir conclusões diversas e resultar em práticas terapêuticas inconsistentes. Uma significativa falta de uniformidade na avaliação e na classificação ecográfica dos nódulos sólidos mamários é um reconhecido ponto de preocupação na imagiologia

mamária, determinando importante variabilidade intra e interobservador, limitando em parte, a qualidade das interpretações ecográficas.

Com o objetivo de melhorar a qualidade da interpretação e da definição de condutas para as anormalidades identificadas nos programas de avaliação mamária, o Colégio Americano de Radiologia elaborou a primeira edição do protocolo BI-RADS<sup>™</sup> (*Breast Imaging Reporting and Data System*) para a ultra-sonografia mamária, publicada em Dezembro de 2003. Neste sistema de avaliação ultra-sonográfica a conclusão dos exames é estratificada por categorias, fundamentada na interpretação individual de cada operador em relação aos achados identificados.

Baseando-se exatamente nestas observações é que elaboramos um sistema de avaliação e classificação dos nódulos sólidos mamários, na busca da definição diagnóstica por imagem dos mesmos, o qual foi denominado “Índice de avaliação ecográfica” (IAE), incluindo-se a associação dos métodos da ultra-sonografia e da dopplerfluxometria. Na composição desta metodologia foram selecionadas as variáveis contornos, textura interna, transmissão posterior e relação dos diâmetros antero-posterior / longitudinal, e ainda uma variável Doppler que foi o padrão de vascularização tumoral. Com o objetivo de testar a validade do sistema proposto é que procuramos elaborar e desenvolver este projeto de pesquisa.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

---

## **2.1 IMPORTÂNCIA DA ULTRA-SONOGRAFIA NA DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA**

A evolução dos equipamentos de ultra-sonografia levou a uma expansão das indicações deste método no estudo das intercorrências mamárias. Entretanto, uma das aplicações mais controversas está no rastreamento do câncer de mama, especialmente em mulheres de alto risco. Esta aplicação tem sido destacada porque aproximadamente 15% dos tumores palpáveis das mamas não são identificados na mamografia, mas freqüentemente visibilizados na ultra-sonografia, além de ocasionalmente identificar tumores ocultos tanto na mamografia quanto na palpação. Dependendo do quanto as mamas são avaliadas, da qualidade dos equipamentos e do cuidado do examinador na realização do exame, a ultra-sonografia freqüentemente irá identificar pequenos nódulos sólidos mamários (HALL, 1997).

Limitações de estudos antigos sobre o rastreamento ultra-sonográfico estão relacionados à tecnologia ultrapassada, exames não realizados por médicos, ausência de exames clínicos prévios, comparação com xeromamografias ao invés de mamografias, e número relativamente pequeno de mulheres examinadas. Pacientes portadoras de mamas densas, graus 2 a 4 da classificação proposta pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR), sem alterações mamográficas ou clínicas foram submetidas à ecografia complementar, representando um total de 3626 mulheres (32,3%). Cistos simples foram encontrados em 974 pacientes (26,9%), enquanto em 215 pacientes (5,9%) foram identificados 279 nódulos sólidos. Observou-se um aumento estatisticamente significativo no número de pacientes que apresentaram uma ou mais lesões detectadas apenas ao ultra-som à medida que aumentava o grau de densidade mamográfica. Observou-se ainda um aumento linear no número de câncer detectado à ultra-sonografia com o aumento da

densidade mamográfica sem, entretanto, demonstrar uma diferença significativa. O total de cânceres de mama detectados apenas na ecografia foram 11 casos, representando 0,30% das pacientes examinadas. Esta amostra representou 7,4% do total de mulheres com câncer de mama identificados no estudo ( $n = 148$ ) e 0,10% da amostra populacional total. De todos os 279 nódulos sólidos identificados à ecografia, 70% tinham 1 cm ou menos, da mesma forma que 9 dos 11 casos de câncer detectados. O tamanho médio dos tumores malignos detectados apenas à ecografia (11,9 mm) não foi significativamente diferente daqueles não palpáveis detectados à mamografia (10,7 mm) e foram significativamente menores que os palpáveis (20,8 mm). Tumores malignos detectados apenas à ecografia e os não palpáveis detectados à mamografia tiveram maior probabilidade de estarem em estágio 0 ou I, enquanto os tumores palpáveis tiveram maior probabilidade de estarem em estágio II ou superior ( $p < 0,001$ ). Cânceres detectados apenas à ecografia apresentaram uma prevalência de 0,58% (6/1043) nas mulheres de alto risco, enquanto nas mulheres de risco habitual a prevalência foi de 0,19% (5/2583), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,09$ ). Na população estudada, a utilização da ultra-sonografia para rastreamento aumentou o número de casos de câncer de mama de 63 para 74 (aumento de 17%), enquanto o aumento foi de 30 para 41 dos casos radiologicamente detectados, representando uma elevação de 37% (KOLB et al., 1998).

Considerando que a mamografia e o exame clínico estão longe de serem definidos como perfeitos, a possibilidade de inclusão da ultra-sonografia para o rastreamento do câncer de mama não deve ser ignorado como método auxiliar. Um dos fatores limitantes é a significativa taxa de resultados falsos positivos onde, num grupo de 6000 mulheres rastreadas, aproximadamente 450 necessitarão de

procedimentos invasivos, enquanto que no rastreamento mamográfico esta taxa varia entre 60 a 120 biópsias para cada grupo de 6000 mulheres rastreadas. Se 100 mulheres portadoras de câncer de mama forem rastreadas com mamografia e exame clínico, 68 destes casos serão detectados pela mamografia e outros 12 pelo exame clínico. Os 20 casos restantes tornarão detectados posteriormente à palpação como câncer de intervalo. Muitos dos casos de câncer de mama que forem detectados apenas à ultra-sonografia podem corresponder a tais cânceres de intervalo. O aspecto crucial e difícil de ser definido no momento é saber se o rastreamento ultra-sonográfico pode reduzir a mortalidade pelo câncer de mama. Para isto são necessários estudos consistentes, capazes de demonstrar tal evidência, com amostra suficiente para a avaliação de subgrupos e com poder estatístico capaz de produzir resultados válidos (KOPANS, 1999).

Pacientes submetidas ao rastreamento mamográfico foram selecionadas para a complementação ecográfica por apresentarem-se com mamas densas, sem anormalidades clínicas ou mamográficas. Foram considerados achados ecográficos de interesse a presença de nódulos sólidos, cistos complexos, áreas de distorção arquitetural, sombra acústica e cistos simples maiores que 1 cm de diâmetro. De 1862 pacientes avaliadas pela ultra-sonografia mamária, 1612 (86,6%) não apresentaram alterações. Foram recomendadas biópsias em 57 lesões (3,0%), com a identificação de 6 casos de câncer, sendo um em estágio 0 e as outras cinco em estágio I, cujo diâmetro médio foi de 0,9 cm (0,6 – 1,4 cm). Estes dados reforçam o benefício na detecção destes casos que poderiam vir a ter um atraso no diagnóstico da doença em pelo menos 1 ano, comprometendo o tratamento e a sobrevida destas pacientes (KAPLAN, 2001).

Incluindo exame clínico e mamografia, foram realizadas 27825 sessões de rastreamento do câncer de mama em 11130 mulheres sem sinais ou sintomas de anormalidades mamárias. Um total de 5418 mulheres representando 13547 exames categorizadas como portadoras de mamas densas (graus 2 a 4 do ACR), foram submetidas à avaliação ultra-sonográfica completa das mamas. Na população total rastreada foi indicada 971 biópsias, com diagnóstico de 246 casos de câncer, resultando numa taxa de 25,3% de positividade para as biópsias realizadas. Câncer detectado pela mamografia apresentou um tamanho médio de 13,5 mm, com 81% dos casos classificados como estágio 0 ou I. Pela ultra-sonografia, o tamanho médio dos cânceres detectados foi de 14,7 mm, com 61% dos casos em estágio 0 ou I. No exame clínico, o tamanho médio dos cânceres detectados foi de 21,6 mm, com 14% dos casos sendo detectados em estágio 0 ou I. Em 13547 mamografias densas foram detectados 799 nódulos sólidos à ultra-sonografia, resultando na indicação de 358 biópsias, sendo identificados 37 novos casos de câncer de mama. A ultra-sonografia mamária isolada detectou 25,5% (37/145) de todos os cânceres de mama presentes em mulheres com mamas densas. Neste grupo de pacientes, a combinação mamografia e ultra-sonografia foi mais sensível (97,3%) do que a combinação mamografia e exame clínico (74,7%), com uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). A prevalência do câncer de mama detectado apenas pela ultra-sonografia em mulheres com mamas densas e consideradas como de alto risco foi de 0,42%, enquanto no grupo total de mulheres com mamas densas a taxa foi de 0,23% ( $p = 0,012$ ) (KOLB, 2002).

Se o objetivo da imagiologia mamária é a detecção do câncer de mama tão precoce quanto possível, este tipo de descoberta é potencialmente salvadora. Tem sido demonstrado uma aplicação potencial da ultra-sonografia mamária para o

aumento nas taxas de detecção do câncer de mama. Entretanto, existem barreiras importantes para esta aceitação: falta de provas de benefícios para a contribuição independente da ultra-sonografia mamária; natureza do exame, não apresentando imagens globais das mamas, ser operador dependente, além de que, imagens normais não provam a ausência de tumores mamários; dificuldade na reprodução posterior das imagens obtidas pelo exame ultra-sonográfico, com variabilidade intraobservador e interobservador; transdutores com pequenos campos de visão, limitando a qualidade das imagens obtidas; além dos resultados falsos positivos potenciais (GORDON, 2002).

Ultra-sonografia mamária adicional pode reduzir o número de achados mamográficos indeterminados, definindo uma classificação duvidosa como benigna ou como suspeita de malignidade, elevando-se a especificidade da mamografia e do exame clínico. Comparando-se o diagnóstico radiológico combinado da mamografia e da ultra-sonografia com os resultados isolados da mamografia, observou-se um aumento na sensibilidade à custa de uma substancial diminuição na especificidade com a associação dos métodos radiológicos na maioria dos estudos. Ultra-sonografia mamária tem demonstrado um significativo impacto no sistema de saúde por reduzir significativamente o número de biópsias realizadas em cistos mamários. Entretanto, pode gerar muitas biópsias desnecessárias nos novos achados (FLOBBE et al., 2002; SILVA, 2003).

Uma mulher que se submete ao rastreamento ultra-sonográfico deve ser informada sobre certos riscos. Existe a possibilidade de 2 a 6% de risco de indicação de biópsia desnecessária como resultado desta avaliação adicional. A probabilidade de malignidade para lesões recomendadas para biópsia e vistas apenas à ecografia é baixa, com apenas 5 a 16% das quais vindo a serem provadas como tal. Outras 3

a 10% das pacientes serão recomendadas para um acompanhamento em curto intervalo de tempo em função dos achados ultra-sonográficos. Mesmo quando mamografia e ultra-som são realizados, existe possibilidade de 2 a 4% de risco de que um câncer de mama, se presente, possa não ser detectado (BERG, 2003).

Existem três princípios básicos para o rastreamento do câncer de mama, sendo o mais crítico destes, o fato de que a detecção precoce e o tratamento resultante melhorem os resultados sobre a doença. Detecção precoce freqüentemente permite a conservação da mama e a instituição de tratamentos menos agressivos. Um segundo princípio importante é que as mulheres saudáveis não sejam prejudicadas e, finalmente, que o teste de rastreamento seja prático e acessível. O impacto da detecção adicional do câncer de mama proporcionada pela ultra-sonografia não está estabelecido na atualidade, embora o reconhecimento de que o tamanho tumoral e o estado linfonodal no momento do diagnóstico possam direcionar neste raciocínio. A partir da definição de que o principal benefício do rastreamento mamográfico seja a detecção do carcinoma mamário invasivo no estágio I é razoável assumir que este benefício também deve ser atribuído a outros métodos de rastreamento que alcancem tais objetivos (BERG, 2004).

Para as lesões classificadas como provavelmente benignas ao ultra-som é recomendado um acompanhamento regular com 6, 12 e 24 meses, definindo-se a estabilidade da lesão. A eventual constatação de qualquer modificação durante o acompanhamento definida por um aumento no volume da mesma em mais de 20% ou o surgimento de características de suspeição, determina a pronta realização de procedimento invasivo para esclarecimento diagnóstico. É considerado que a taxa de malignidade para tais lesões possa atingir até 4% com a utilização dos critérios propostos (BERG, 2004).

## **2.2 VARIABILIDADE INTRA E INTER-OBSERVADOR EM ULTRA-SONOGRAFIA MAMÁRIA**

Ultra-sonografia mamária pode melhorar a especificidade diagnóstica de massas mamárias palpáveis ou não palpáveis que se apresentam como achados mamográficos inconclusivos. Entretanto, a diferenciação entre tumores benignos e malignos é freqüentemente difícil devido à considerável sobreposição na aparência ultra-sonográfica dos tumores mamários, além de ser um método extremamente dependente do examinador. Esta técnica tem um grau de concordância inferior à mamografia quando as duas modalidades são interpretadas de forma independente (SKAANE et al., 1997).

O grau de concordância interobservador pode ser considerado relativamente baixo no diagnóstico diferencial das lesões císticas das mamas através da ultra-sonografia mamária (SKAANE et al., 1997). Este dado pode ser assim considerado pelo fato da sua elevada acurácia para lesões maiores, limitando-se, entretanto, nas lesões de dimensões muito pequenas, bem como naquelas lesões císticas de conteúdo espesso, principalmente quando não se observa reforço acústico posterior (JACKSON, 1990).

A variabilidade interobservador é um importante problema na imagiologia mamária, observando-se divergências substanciais na interpretação das mamografias e, principalmente, na ultra-sonografia mamária. Destaca-se que a ecografia mamária deve ser realizada com o completo conhecimento dos achados mamográficos. Além disto, programas padronizados para a descrição dos achados ultra-sonográficos, programas de treinamento, bem como trabalhos de credibilidade devem ser instituídos com o objetivo de melhorar a qualidade dos exames, e também para reduzir a variabilidade interobservador (SKAANE et al., 1997).

O emprego da ecografia mamária não está amplamente aceito nos Estados Unidos para a caracterização dos nódulos sólidos mamários devido às várias tentativas para a classificação e diferenciação entre benignidade e malignidade destas lesões terem tido resultados insatisfatórios (VENTA et al., 1994; JACKSON, 1990). A variabilidade na identificação e na definição das características ecográficas específicas para os nódulos mamários pode produzir conclusões variadas, resultando em práticas terapêuticas inconsistentes (BAKER et al., 1999).

Numa amostra de 60 casos analisados por 5 observadores diferentes, observou-se que o maior grau de concordância entre os mesmos foi na determinação da forma da lesão tumoral, julgando-se simplesmente se a mesma era elipsóide ou se apresentava um diâmetro antero-posterior maior do que o longitudinal. Uma concordância interobservador moderada foi observada na avaliação da presença de atenuação acústica posterior. Pelo fato de que qualquer atenuação acústica identificada traz alguma preocupação, a falta de consistência nesta observação leva diretamente a uma inconsistência na interpretação final do nível de suspeição da lesão analisada. As variáveis ecotextura e margens tumorais apresentaram uma concordância moderada. Um nódulo sólido claramente presente, pode apresentar uma indefinição na interface entre o mesmo e o parênquima circunjacente, limitando a definição desta característica (BAKER et al., 1999).

Em contraste à considerável variabilidade entre os examinadores, observou-se uma significativa concordância intraobservador na caracterização de cada variável ultra-sonográfica no estudo dos nódulos mamários, exceto na avaliação da ecotextura (BAKER et al., 1999). Mesmo radiologistas experientes em imagiologia mamária diferem significativamente na interpretação de mamografias e ultra-sonografias de pacientes com tumores mamários. Entretanto, a variabilidade foi

maior para o ultra-som isolado do que quando associado à mamografia (SKAANE et al., 1999).

O elevado valor preditivo negativo relatado para a ultra-sonografia mamária pode ser extremamente importante para a melhor definição de lesões que se apresentem como achados mamográficos duvidosos, categorizando-os como achados benignos. A maior probabilidade de definição diagnóstica de uma lesão mamária por meio da ultra-sonografia requer uma extensiva análise ecográfica, com destaque para a combinação da avaliação de múltiplas características ultra-sonográficas, em comparação a uma análise isolada. Câncer que se apresenta com características de malignidade à mamografia, também se apresenta com características ultra-sonográficas típicas de malignidade (SKAANE et al., 1999).

### **2.3 CARACTERÍSTICAS ULTRA-SONOGRÁFICAS DOS NÓDULOS SÓLIDOS MAMÁRIOS**

Características ultra-sonográficas para lesões malignas foram estabelecidas como a presença de uma massa sólida com margens irregulares, heterogeneidade dos ecos internos, intensa atenuação acústica posterior, além de alterações da arquitetura mamária manifestada por espessamento ou retração do ligamento de Cooper. Dentre 104 lesões malignas analisadas pela ultra-sonografia, a maioria dos tumores exibia contornos irregulares, hipoecogenicidade, além de moderada a forte atenuação acústica posterior. Analisando as características individuais de acordo com o tipo histológico, observou-se que carcinomas papilífero, lobular, colóide e os carcinomas intraductais mostraram uma forte a moderada atenuação acústica posterior, enquanto os carcinomas medulares apresentaram uma atenuação discreta. Todos os cinco casos de carcinomas medulares apresentaram-se com

contornos regulares, forma arredondada, fracos ecos internos, além de um halo ecogênico que se apresentava intenso anteriormente e fraco posteriormente, concordante com achados considerados típicos para neoplasias benignas. Os carcinomas ductais infiltrantes foram os mais comuns e demonstravam margens irregulares e atenuação acústica posterior. Enquanto os carcinomas lobulares e muitos carcinomas ductais infiltrantes tinham características típicas de malignidade, aproximadamente 30% dos carcinomas ductais infiltrantes não tinham, demonstrando que os carcinomas têm características ultra-sonográficas variáveis (COLE-BEUGLET et al., 1983b; MEYER et al., 1989).

A clássica tríade de critérios diagnósticos de benignidade à ultra-sonografia (contornos regulares, forma redonda ou oval e ecos internos homogêneos) foram observadas em apenas 16% dos casos analisados. Os fibroadenomas que se apresentam como heterogêneos à ultra-sonografia são decorrentes da presença de fendas proeminentes, túbulos ou áreas de necrose. Quando um fibroadenoma se encontra no meio de um tecido gorduroso, os contornos desta lesão são mais difíceis de serem definidos e isto pode ser responsável pela aparente irregularidade dos contornos. As maiores dificuldades na identificação e na caracterização ultra-sonográfica dos fibroadenomas são observadas em pacientes com mamas gordurosas ou com mamas de textura mista onde uma massa sólida como um fibroadenoma, pode ser similar ao tecido circunjacente, particularmente se não há sombra lateral. Reforço acústico posterior foi um sinal inespecífico e pode ser identificado tanto em lesões benignas quanto em lesões malignas. Mesmo quando se utiliza critérios diagnósticos muito restritos é possível estabelecer um diagnóstico equivocado de uma lesão maligna. A aparente falta de especificidade para a ultra-sonografia simplesmente reflete a sobreposição entre as características de

benignidade e de malignidade, o que torna difícil esta diferenciação, sugerindo a necessidade de que toda lesão nodular sólida deveria ser biopsiada (JACKSON et al., 1986).

Analisando as características ultra-sonográficas de 100 fibroadenomas foi observado que a maioria era hipoecóica em relação ao tecido fibroglandular adjacente, apresentava um contorno lobulado ou regular e em 73% dos casos, não foi observado efeito acústico posterior. Cerca de 71% destas lesões se apresentavam como homogêneas, enquanto 29% das mesmas apresentavam grau variável de textura heterogênea. Os contornos eram irregulares em 27% destes nódulos e em 10% dos mesmos observou-se a presença de ecos brilhantes intratumorais que correspondiam a macrocalcificações ou agrupamento de microcalcificações. A presença de reforço acústico posterior, bem como sombra acústica foram demonstrados respectivamente em 17% e 10% das lesões. O diâmetro longitudinal foi maior que o diâmetro antero-posterior em 96% dos fibroadenomas. Muitos fibroadenomas não preenchem os critérios ultra-sonográficos clássicos destas lesões, refletindo uma discrepância nos critérios utilizados por vários autores. Utilizando a razão de 1,4 para definição da relação entre os diâmetros longitudinal e antero-posterior foi observado que 86% dos fibroadenomas apresentavam esta razão maior que 1,4 e que 100% dos carcinomas apresentavam esta razão menor que 1,4 (FORNAGE et al., 1989).

Num estudo envolvendo 750 lesões nodulares sólidas em 622 mulheres, a utilização da ultra-sonografia com transdutores de frequência variando entre 7,5 e 10 MHz, classificou as características ecográficas em benignas, indeterminadas ou malignas. Esta classificação levou em consideração publicações prévias cujos critérios definiam que quando a associação com malignidade ocorreu em menos de

5% dos casos, a mesma foi definida como característica de benignidade. Achados cuja malignidade ocorria entre 5 e 49% foram definidos como indeterminados, enquanto que quando a associação com câncer era igual ou superior a 50% tal variável era considerada como característica de malignidade. Apenas três combinações de achados de benignidade resultaram na classificação de uma lesão como benigna: ausência de qualquer característica de malignidade, hiperecogenicidade intensa e uniforme, nódulos com forma elipsóide associado a uma fina cápsula ecogênica e a presença de duas ou três lobulações associada a uma fina cápsula ecogênica. De um total de 750 nódulos, 625 (83%) revelaram-se como lesões benignas e 125 (17%) revelaram tratar-se de malignas. A sensibilidade da ultra-sonografia mamária para malignidade foi de 98,4%, especificidade de 67,8%, valor preditivo positivo de 38%, valor preditivo negativo de 99,5%, com acurácia de 72,9% (STAVROS et al., 1995).

Diversas são as características de malignidade observadas na ultra-sonografia, destacando-se a presença de espiculações que consistem na alternância entre linhas ecogênicas e hipoecogênicas, apresentando uma disposição radial perpendicular à superfície nodular. Quando parte ou todo o nódulo apresenta-se com diâmetro antero-posterior maior que o longitudinal, independente do plano de avaliação, considera-se que seja um sinal de malignidade. Atenuação acústica existe quando uma área apresenta uma diminuição da transmissão sonora posteriormente à lesão tumoral, sendo considerada como presente mesmo quando discreta ou em apenas parte do nódulo. Calcificações puntiformes no interior de nódulo sólido são mais prováveis de serem identificadas nas lesões malignas. Microlobulações são reconhecidas pela presença de pequenas lobulações (1 a 2 mm) na superfície de uma lesão nodular sólida (STAVROS et al., 1995).

Dentre as características ultra-sonográficas de benignidade destaca-se a presença de hiperecogenicidade tumoral em relação ao tecido circunjacente. A presença de lobulações que são suavemente curvas, bem definidas, em número igual ou inferior a três são consideradas características de benignidade, diferindo-se das microlobulações que são mais numerosas e aumentam a probabilidade de malignidade. A presença de fina pseudocápsula ecogênica bem circunscrita sugere a presença de crescimento lento de lesão não infiltrativa, tipicamente benigna, sendo a sua demonstração completa, fato raro, necessitando-se da avaliação de toda a lesão em múltiplos planos. As combinações de lesão de forma elipsóide com fina pseudocápsula ecogênica, ou de uma lesão com poucas lobulações com fina pseudocápsula ecogênica determina a classificação ultra-sonográfica de uma lesão como benigna (STAVROS et al., 1995).

Entre as características ultra-sonográficas de malignidade, a que apresenta o maior valor preditivo positivo é a presença de espiculações. Características semelhantes têm sido relatadas em referência à presença do halo ecogênico peritumoral e para margens indistintas, ambas refletindo a presença de tentáculos do tumor que se estendem em direção ao tecido fibroglandular circunjacente (KASUMI et al., 1982; UENO et al., 1988; LEUCHT et al., 1988; FORNAGE et al., 1990).

Diâmetro antero-posterior maior que o diâmetro longitudinal tem maior probabilidade de malignidade, considerando-se a dimensão obtida em qualquer parte da lesão estudada (UENO et al., 1988; FORNAGE et al., 1989; FORNAGE et al., 1990). A presença de margens angulares tem sido relatada como uma das principais variáveis, apresentando a maior sensibilidade independente e acurácia global, tornando-se uma das variáveis independentes de maior confiabilidade

(KOBAYASHI, 1979; HARPER et al., 1983; LEUCHT et al., 1988; MEYER et al., 1989; VENTA et al., 1994).

A presença de atenuação acústica posterior é descrita numa porcentagem variável dos nódulos e é o resultado da atenuação sonora provocada pela reação desmoplástica do organismo hospedeiro em relação ao câncer de mama, muito mais do que um efeito provocado pelo próprio tumor (KOBAYASHI, 1979; COLE-BEUGLET et al., 1983b; KOSSOFF, 1988; LEUCHT et al., 1988; UENO et al., 1988; FORNAGE et al., 1989; MEYER et al., 1989; FORNAGE et al., 1990; VENTA et al., 1994). Este efeito é mais comum em carcinomas ductais de baixo grau e carcinomas tubulares, provavelmente porque são lesões que apresentam um crescimento lento, permitindo a ocorrência de uma intensa reação desmoplástica. Tumores especiais altamente celulares como os carcinomas papilíferos ou carcinomas medulares, tumores que contêm mucina (Carcinoma colóide) e também os tumores com grande componente necrótico como nos carcinomas ductais infiltrantes de alto grau, estão freqüentemente associados com reforço acústico posterior (CALDERON et al., 1976; KOBAYASHI, 1979; COLE-BEUGLET et al., 1983b; HARPER et al., 1983; HAYASHI et al., 1985; BASSETT et al., 1987; LEUCHT et al., 1988; UENO et al., 1988; MEYER et al., 1989; JACKSON, 1990; SKAANE & SKJORTEN, 1999).

Microlobulações podem ser observadas tanto em lesões benignas quanto em lesões malignas, aumentando a sua possibilidade de ocorrência à medida que aumenta a dimensão da lesão. O risco de malignidade aumenta à medida que aumenta o número destas microlobulações. Podem representar diferentes tipos histológicos presentes na periferia de um nódulo maligno, além de extensão intraductal, cancerização de lóbulos, ou pequenas digitações de um carcinoma infiltrante (STAVROS et al., 1995).

A característica ultra-sonográfica mamária com maior valor preditivo negativo é a presença de uma lesão marcadamente hiperecogênica, representando tecido fibroso normal ou alterações fibrosas focais, devendo as margens desta lesão ser bem definidas (LEUCHT et al., 1988). A imagem clássica de um fibroadenoma ao ultra-som tem as margens regulares e apresenta uma forma oval, elipsóide ou mesmo lobulada, com diâmetro longitudinal maior que o diâmetro antero-posterior (COLE-BEUGLET et al., 1983a; COLE-BEUGLET et al., 1983b; LEUCHT et al., 1988; FORNAGE et al., 1989; JACKSON, 1990; VENTA et al., 1994).

A literatura é controversa quanto à avaliação da textura tumoral. STAVROS et al. (1995) encontraram a mesma porcentagem de nódulos benignos e malignos considerados heterogêneos, contradizendo a maioria das publicações nas quais homogeneidade está associada às lesões benignas e heterogeneidade foi demonstrada como o maior preditor de malignidade (COLE-BEUGLET et al., 1983a; HARPER et al., 1983; BAMBER et al., 1988; LEUCHT et al., 1988; FORNAGE et al., 1990; VENTA et al., 1994). Parte desta discrepância pode ser explicada pelo desmembramento da classificação das microcalcificações em separado. Considerando-se a presença de calcificações como critério de classificação das lesões como heterogêneas, esta passa a ser o principal preditor de malignidade (STAVROS et al., 1995).

Um estudo ecográfico envolvendo 52 casos de carcinoma lobular infiltrante puro e combinado revelou a identificação de nódulo em 86% dos casos, sendo negativo em 14%. A apresentação mais habitual na amostra analisada correspondeu a massa sólida hipocóica, de bordas irregulares, com aumento do diâmetro antero-posterior e associadas à atenuação acústica posterior. Entretanto, quatro nódulos se

apresentaram com bordas lisas e homogêneas, sendo esta uma característica comumente associada a lesões benignas (ROSTAGNO et al., 1997).

As características que demonstram maior risco de malignidade foram contornos irregulares e sombra acústica posterior, tanto em lesões palpáveis quanto em lesões não palpáveis. Ecotextura, comumente dividida entre homogênea ou heterogênea é freqüentemente considerada como a característica ecográfica menos específica, demonstrando-se como a única variável que não apresentou uma contribuição estatisticamente significativa, dentro de um modelo logístico, na diferenciação entre tumores benignos e malignos (SKAANE & ENGEDAL, 1998).

A detecção de características de malignidade em nódulo clinicamente benigno para o qual uma conduta não cirúrgica deve ser contemplada é um dado importante, considerando-se que há uma tendência atual para condutas conservadoras em nódulos clinicamente benignos. LISTER et al. (1998) demonstraram sensibilidade de 93% para a detecção de tumores malignos invasivos em nódulos clinicamente benignos, semelhante à sensibilidade da citologia e da *core biopsy*.

COX et al. (1998) analisando as características ultra-sonográficas de nódulos mamários, identificaram 16 variáveis ecográficas independentes que poderiam ser utilizadas para a distinção entre nódulos benignos e malignos. Estas características foram agrupadas em cinco categorias: características dos ecos, características das bordas, características quantitativas, Doppler, além de outras características. A intensidade dos ecos compara o aspecto do nódulo com o tecido glandular adjacente, enquanto a homogeneidade dos ecos refere-se à uniformidade do padrão dos mesmos. Na avaliação da transmissão sonora, observa-se o feixe que passa através da lesão e que não é absorvido ou que é intensificado em relação ao tecido normal adjacente. As características das bordas incluem a avaliação da definição

dos contornos, forma, bem como presença ou ausência de halo ecogênico peritumoral. Dentre as características quantitativas são avaliadas a relação dos diâmetros antero-posterior / longitudinal, compressibilidade, taxa de crescimento tumoral e número de lesões. Características Doppler incluem a avaliação da presença de frêmitos e da vascularização intratumoral. Outras características que podem ser analisadas incluem as microcalcificações, plano fascial, alterações ductais, bem como o envolvimento de outras estruturas.

Pela avaliação de nove variáveis ultra-sonográficas selecionadas, 162 nódulos sólidos foram estudados (124 lesões benignas e 38 malignas). As características ultra-sonográficas com maior valor preditivo para benignidade foram forma redonda ou oval (94% dos nódulos com diagnóstico benigno), margens circunscritas (91%), presença de sombra lateral simétrica (90%) e relação dos diâmetros L / AP maior que 1,4 (89%). Em contrapartida, as características ultra-sonográficas com maior valor preditivo para malignidade foram margens espiculadas ou microlobuladas (67% dos nódulos apresentando estas características revelaram-se malignos), forma irregular (61%), margens mal definidas (50%) e relação dos diâmetros L / AP menor ou igual a 1,4 (40%). A avaliação conjunta de mamografia e ultra-sonografia demonstrou tendência ao aumento da sensibilidade, do valor preditivo positivo e do valor preditivo negativo, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (RAHBAR et al., 1999).

Importante parte do volume tumoral é composta por matriz extracelular (colágeno e ácido hialurônico), explicando-se a hipoecogenicidade tumoral à ecografia. A ecogenicidade tumoral no carcinoma ductal é igual ou mais baixa que a do tecido gorduroso adjacente e não hiperecogênica, podendo-se generalizar tal observação para outros tipos de carcinomas da mama como o lobular, tubular,

mucinoso e medular. Se nenhuma lesão focal hipoecogênica for detectada ao ultrassom, a probabilidade de malignidade é quase ausente. Além disto, a forma da imagem ecográfica do câncer de mama foi similar à forma da matriz extracelular desta lesão no estudo anátomo-patológico (VIGNAL et al., 2002).

As lesões mamárias podem apresentar variações nas suas características ultra-sonográficas devido a diferenças no tipo histológico, grau histológico e também dos componentes teciduais intratumorais. Pequenos cânceres de mama tendem a ser de baixo grau histológico, ter pouca reação desmoplásica, menos necrose e ainda apresentarem menor invasão do tecido adjacente (SKAANE & ENGEDAL, 1998; BUTLER et al., 1999; RAHBAR, 1999; LAMB et al., 2000). Numa avaliação de 1203 mulheres com tumores mamários palpáveis, observou-se que a sensibilidade, o valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e a acurácia foram diretamente proporcionais ao tamanho tumoral, enquanto a especificidade não demonstrou diferença significativa. Todas as variáveis ecográficas foram significativas na diferenciação entre lesões mamárias benignas e malignas no grupo de lesões com diâmetro superior a 1,0 cm. Na análise de regressão logística, margens, forma, ecogenicidade tumoral e efeito acústico posterior foram as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa nos tumores maiores que 2 cm. Para tumores entre 1,1 e 2 cm de diâmetro, forma margens, textura interna e refração bilateral foram critérios significantes. A avaliação das margens foi o único critério que apresentou uma diferença estatística para tumores  $\leq 1$  cm. Como a acurácia da ultra-sonografia mamária é aceitável em tumores maiores que 1 cm de diâmetro, torna-se essencial a definição de critérios para a distinção entre benignidade e malignidade em tumores com menos de 1 cm de diâmetro (CHEN et al., 2004).

Num estudo avaliando 104 pacientes portadoras de lesões não palpáveis, suspeitas e não suspeitas identificadas à mamografia, foram encontradas 48 lesões à ecografia. Neste grupo de lesões, contornos bem definidos e hipoeogenicidade homogênea estava associado à benignidade ( $p < 0,05$ ), enquanto contornos espiculados e ecos internos heterogêneos estavam associados à malignidade ( $p < 0,05$ ). Não foi definido a presença de microcalcificações à ecografia nem áreas de necrose nas lesões avaliadas. A presença de sombra acústica posterior não teve associação com a presença de câncer (DE LA FLOR & HUAYANAY, 2002).

Os aspectos típicos dos fibroadenomas na ecografia são de uma massa bem circunscrita e com forma oval ou lobular, e arquitetura interna variando entre homogênea e heterogênea. Até 30% dos fibroadenomas não calcificados podem exibir sombra acústica posterior, representando parte de um espectro de achados ecográficos nos fibroadenomas hialinizados. O grau de atenuação não está relacionado com o nível de densidade destas lesões, estando a parede posterior dos fibroadenomas freqüentemente visibilizadas como fina margem ecogênica. Nos casos de cistos oleosos, a evolução tardia da necrose gordurosa apresenta-se como massa hipoeogênica circunscrita, com ou sem atenuação posterior. Um fino halo ecogênico é usualmente identificado apesar da presença da sombra acústica. Cicatrizes pós-cirúrgicas podem determinar atenuação acústica posterior, freqüentemente sem a presença de massa tumoral central, além de que esta atenuação pode ser mais proeminente em certos planos do que em outros. Fibrose focal se manifesta com variedade de achados ultra-sonográficos e mamográficos. Esta aparência pode variar de uma massa hipoeogênica circunscrita, a questionável massa tumoral com ou sem atenuação acústica, até pela ocorrência de evidente atenuação acústica sem a presença de massa tumoral associada. Outras

situações patológicas que podem determinar a presença de atenuação acústica são: adenose esclerosante, esteatonecrose, mastopatia diabética, cicatriz radial e tumores de células granulosas. Atenuação acústica é a característica ultrasonográfica que está mais comumente associada com malignidade mamária. Entretanto, é importante ter em mente que este achado também pode ser identificado em diversas lesões mamárias benignas (WEINSTEIN et al., 2004).

A avaliação ultra-sonográfica de sete variáveis independentes no estudo de 398 tumores mamários sólidos (338 benignos e 60 malignos), realizada por examinadores diferentes, classificava as mesmas em três grupos. Esta classificação era fundamentada numa pontuação que variava entre zero, um ou dois, determinada para cada variável analisada, de acordo com a associação com benignidade. Características associadas com benignidade numa proporção superior a 90% recebia pontuação zero, enquanto que quando esta associação era entre 66% e 90% a pontuação recebida era igual a um. Quando a associação com benignidade era inferior a 66%, determinava-se dois pontos para esta característica. A classificação final dos tumores definia Categoria 1 quando o total de pontos recebido pela lesão estudada variava entre zero e quatro, observando-se diagnóstico de carcinoma neste grupo em 2,2% dos casos. Na Categoria 2, a pontuação final recebida por cada lesão variava entre cinco e nove, com 22,8% de diagnóstico de carcinoma neste grupo. Finalmente, lesões com pontuação entre 10 e 14 eram definidas como Categoria 3, observando-se 66,3% de malignidade diagnosticada neste grupo. Combinando-se todas as lesões classificadas como categorias 2 e 3 e sendo definidas como suspeitas, a comparação com o exame histopatológico revelou sensibilidade de 96,7%, especificidade de 81,7%, com um valor preditivo negativo de 99,3% (BAEZ et al., 2005).

## 2.4 AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA DAS MICROCALCIFICAÇÕES.

Até o final dos anos 70 não existiam publicações sobre a detecção ultra-sonográfica de microcalcificações em câncer de mama, supondo-se que era impossível as suas detecções com transdutores entre 3 a 5 MHz. Em 1980, HARPER & KELLY-FRY descreveram que a ultra-sonografia era incapaz de identificar microcalcificações com diâmetro entre 0,2 a 0,5 mm utilizando transdutores de 3,7 MHz, podendo-se entretanto, detectar microcalcificações maiores que 0,5 mm. KOPANS e colaboradores (1982) relataram dois casos de agrupamentos de microcalcificações identificados na Xeromamografia que foram visibilizados à ecografia com transdutores de 3,2 MHz, como focos ecogênicos e sem evidência de atenuação acústica. A partir de 1979, KASUMI (1988) passou a empregar transdutores de 7,5 MHz tornando-se a visibilização das microcalcificações em câncer de mama reconhecida por quase todos os investigadores no Japão e por JACKSON e colaboradores (1986) nos EUA. Em 1983, LAMBIE e colaboradores mencionaram que as microcalcificações poderiam ser vistas à ultra-sonografia apenas quando excediam a resolução dos transdutores.

Num estudo experimental, pequenas gotas de vidro de alta impedância com dimensões tão pequenas quanto 100  $\mu$  foram inseridas no interior de um modelo apropriado semelhante a uma mama, as quais foram examinadas tanto à ecografia quanto pela Xeromamografia. O limite inferior de identificação dessas estruturas (110  $\mu$ ) foram facilmente identificadas e individualizadas, axialmente e lateralmente, em áreas neoplásicas de baixa ecogenicidade. Quando estas pequenas gotas de vidro foram distribuídas difusamente no modelo experimental, até mesmo estruturas com dimensões de 460  $\mu$  não puderam ser detectadas à ecografia porque apresentavam a mesma ecogenicidade dos elementos da composição do modelo

experimental. Esta impossibilidade de se detectar estas estruturas difusamente distribuídas é similar ao fato de que microcalcificações dispersas encontradas nas alterações fibrocísticas das mamas ou no carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e que não se apresentam como um nódulo, não podem ser detectados à ultra-sonografia (KASUMI, 1988).

Microcalcificações foram definidas como reflexos brilhantes, mais do que o parênquima mamário circunjacente, com dimensões inferiores a 1 mm de diâmetro e que não provocam atenuação acústica. Considerou-se que estavam presentes quando um tumor apresentava pelo menos um ponto brilhante. De um total de 89 tumores, microcalcificações foram identificados em 44 cânceres mamários (49%) à ultra-sonografia. O diâmetro axial medido entre 198 focos ecogênicos nesses 44 nódulos variou de 0,6 a 1,2 mm, com a sensibilidade da ultra-sonografia na detecção de microcalcificações igual a 95%. Interessante destacar que a porcentagem de nódulos com microcalcificações identificadas na mamografia (45%) foi inferior, tanto pela ultra-sonografia (49%) quanto pela histologia (53%). Isto pode ser explicado porque a mamografia requer uma suficiente deposição de fosfato de cálcio para a identificação das microcalcificações, enquanto esta deposição pode não ser necessária para a ultra-sonografia. Considerando-se que as calcificações observadas à ultra-sonografia no interior de um nódulo sólido têm maior probabilidade de serem malignas, isto pode ser considerado um sinal útil na avaliação diagnóstica dos nódulos sólidos mamários (YANG et al., 1997).

Um grupo de 17 pacientes portadoras de agrupamentos de microcalcificações vistas à mamografia, não associadas a nódulos ou distorção arquitetural, foram submetidas a avaliação ecográfica com transdutores de alta frequência (10 – 13 MHz). Em 15 destas pacientes as calcificações foram ecograficamente identificadas,

excisadas e confirmadas por radiografia dos espécimes cirúrgicos. A utilização ultrasonográfica de transdutores com frequência de 13 MHz apresenta uma resolução axial de 0,118 mm, podendo identificar microcalcificações menores que tais dimensões, enquanto que transdutores de 7,5 MHz apresentam uma resolução axial de 0,4 mm, podendo identificar microcalcificações entre 0,1 e 0,5 mm. Algumas microcalcificações apresentam dimensões tão finas quanto 0,03 mm de diâmetro, não sendo identificadas nem mesmo à mamografia. Isto significa que tanto a ultrasonografia quanto a mamografia podem subestimar a área total das microcalcificações em muitos casos (CLEVERLEY et al., 1997).

Para avaliar a efetividade da ultra-sonografia na detecção de câncer de mama associado a agrupamentos de calcificações sem nódulos identificados no rastreamento mamográfico, foi conduzido um estudo envolvendo 52 lesões isoladas que se submeteram ao estudo ecográfico. Em 31 casos (59,6%) a ultra-sonografia identificou uma lesão em correspondência à posição e profundidade da área visibilizada na mamografia, das quais, 24 (77,4%) revelaram tratar-se de carcinomas. As 21 lesões que não apresentaram correspondente ecográfico demonstraram a presença de sete carcinomas (33,3%). A detecção ultra-sonográfica de um nódulo relacionado com agrupamento de microcalcificações mamograficamente detectadas foi estatisticamente significativa na associação com malignidade ( $p < 0,001$ ). Dentre as lesões malignas, a identificação ultra-sonográfica de um nódulo também apresentou uma maior probabilidade de neoplasia invasora (RANIERI et al., 1997).

Achados ultra-sonográficos foram classificados numa avaliação de 49 agrupamentos de microcalcificações detectados pela mamografia. Todas estas lesões foram submetidas a biópsia cirúrgica, com uma taxa global de 75% de

detecção das mesmas pela ultra-sonografia. A taxa de detecção de microcalcificações ao ultra-som associados com carcinoma invasivo e carcinoma *in situ* foi de 100% e nas lesões benignas foi de 66%. A sensibilidade para a detecção ultra-sonográfica das microcalcificações aumentou gradativamente de 33,3% para as microcalcificações do grupo II de Le Gal, para 100% para as do grupo V de Le Gal. Em 34% das lesões benignas, os agrupamentos de microcalcificações não puderam ser detectados ao ultra-som, principalmente decorrentes da atenuação acústica produzida pelo tecido fibroso (GUFLEER et al., 2000).

As limitações da avaliação das microcalcificações com a ultra-sonografia são que este método é extremamente dependente da experiência do examinador e da qualidade tecnológica do equipamento utilizado. Além disto, muitas microcalcificações só são detectadas se a localização das mesmas forem conhecidas previamente através da mamografia. Desta forma, a ultra-sonografia mamária não pode substituir a mamografia como método de rastreamento para o câncer de mama, além de ser um método incapaz de dar informações sobre o tamanho exato e a morfologia das microcalcificações (GUFLEER et al., 2000).

Calcificações associadas com tumores malignos têm maior probabilidade de serem ecograficamente demonstradas porque muitas destas microcalcificações ocorrem dentro de tumores, ao invés de se encontrarem no interior de parênquima ecogênico. A hipoecogenicidade tumoral reforça a capacidade da ultra-sonografia na identificação de calcificações puntiformes hiperecogênicas (YANG et al., 1997; MOON et al., 2000).

Um total de 100 agrupamentos de microcalcificações foram submetidos à avaliação ultra-sonográfica empregando-se transdutores com 10 a 12,5 MHz. As lesões eram classificadas em dois grupos à ecografia: visíveis, quando era

identificado um nódulo com ou sem microcalcificações associadas, ou não visíveis. A identificação de um nódulo ao ultra-som associado às microcalcificações identificadas pela mamografia foi observada em 45% dos casos, sendo 23% (14/62) em casos benignos e 82% (31/38) nos casos malignos. Nódulos associados às microcalcificações foram mais freqüentemente vistos em carcinomas invasivos (8/8) do que nos carcinomas *in situ* (23/30), com uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). O principal benefício de se identificar uma anormalidade em mulheres com microcalcificações detectadas na mamografia é permitir procedimentos invasivos de diagnóstico guiados pela ultra-sonografia. Considerando-se que a probabilidade de identificação de uma anormalidade à ecografia é muito maior em agrupamentos de microcalcificações com suspeita de malignidade com diâmetro maior do que 10 mm, a aplicação deste método estaria mais bem indicado nesta situação (MOON et al., 2000).

A revisão ultra-sonográfica de 18 pacientes portadoras de carcinoma ductal *in situ* utilizando transdutores de alta freqüência (10 a 13 MHz), demonstrou a identificação de microcalcificações em 17 (94%) dos casos. Estas calcificações se apresentavam como focos ecogênicos puntiformes, geralmente sem atenuação acústica, reproduzidas em múltiplos planos ecográficos, estando associadas a dilatação ductal focal ou no interior de nódulos. As microcalcificações foram ecograficamente identificadas em 9 (82%) de 11 casos de carcinoma ductal *in situ* grau III e em apenas 2 (28%) de 7 casos grau II ( $p < 0,039$ ), demonstrando que CDIS de alto grau apresenta uma probabilidade maior de demonstrar anormalidades adicionais à ecografia (HASHIMOTO et al., 2001).

A avaliação ultra-sonográfica prévia de 68 casos de agrupamentos de microcalcificações que se submeteram a biópsia de fragmento estereotáxica

demonstrou alterações em 35,3% (24/68) dos casos, incluindo nódulos hipoeecóicos com ou sem microcalcificações associadas, ou microcalcificações isoladas. De acordo com o padrão de distribuição das microcalcificações foi demonstrado que as microcalcificações agrupadas apresentam o maior nível de identificação (70,1%), seguido pelas lineares (33,3%) e pelas segmentares (7,9%) (CHEUNG et al., 2002).

Microcalcificações demonstradas à ecografia apresentaram três vezes mais risco de estarem associadas a neoplasia maligna invasora do que aquelas não identificadas à ecografia. Analisando ecograficamente 111 agrupamentos de microcalcificações suspeitas, identificou-se a presença de microcalcificações associadas a nódulos ou a estruturas ductais em 26 lesões (23%). No grupo de microcalcificações identificadas à ecografia, o diâmetro mamográfico do agrupamento de microcalcificações foi significativamente maior ( $p = 0,0005$ ), apresentavam um número maior de calcificações por agrupamento ( $p = 0,038$ ), principalmente nas lesões altamente sugestivas de malignidade ( $p < 0,00003$ ) em relação às microcalcificações não visibilizadas à ecografia. Na análise geral, a identificação de alterações ultra-sonográficas neste grupo de lesões apresentou maior probabilidade de malignidade associada (69% versus 21%;  $p < 0,00002$ ) e maior probabilidade de neoplasia invasora (72% versus 28%;  $p = 0,018$ ) em relação às que não demonstraram alterações à ecografia (SOO et al., 2003).

## **2.5 DOPPLERFLUXOMETRIA EM MASTOLOGIA**

O crescimento tumoral depende do estabelecimento de um adequado suprimento sanguíneo. O desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir do tecido hospedeiro circunjacente à lesão tumoral constitui um processo definido como angiogênese induzida por tumor. A hipótese de que a formação de novos vasos

precede o aumento da população de células tumorais é um conceito universalmente aceito como “Hipótese de Folkman” (FOLKMAN et al., 1971). Os tumores malignos têm caracteristicamente a capacidade de induzir uma neoformação vascular e, ao mesmo tempo em que estes tumores aumentam em tamanho, estimular esta neovascularização pela secreção de fatores angiogênicos (FOLKMAN et al., 1971; SCHOR & SCHOR, 1983; FOLKMAN, 1990).

Ultra-sonografia Doppler pode fornecer uma ampla variedade de informações hemodinâmicas, incluindo-se a presença de fluxo, direção e velocidade do mesmo, avaliação não invasiva para a quantificação do fluxo, além do nível de resistência do mesmo. A determinação da velocidade do fluxo sanguíneo e do desvio da frequência do som refletido é influenciada por uma interação complexa de múltiplos fatores, destacando-se o ângulo de incidência formado pelo feixe ultra-sonográfico e o vaso sanguíneo estudado. Diante da dificuldade para a determinação do ângulo de incidência da maioria dos vasos intratumorais que são tortuosos e de trajetos curtos, foram criadas alternativas para o estudo da dinâmica do fluxo sanguíneo. Estas medidas alternativas constituem os índices Doppler que são ângulo independentes e correlacionam-se fielmente com a velocidade do fluxo e a resistência do vaso (MAULIK, 1997; BORGES, 1998).

O desenvolvimento de vasos patológicos em carcinomas devido à resposta aos fatores angiogênicos pode levar à diminuição da resistência do fluxo sanguíneo intratumoral. Esta característica permitiu a hipótese de que o Doppler seria capaz de distinguir lesões mamárias benignas e malignas (DOCK et al., 1991).

Dentre 21 tumores malignos, apenas um dos carcinomas não demonstrou fluxo ao doppler, cujos vasos eram detectados dentro do tumor, na margem, ou nas proximidades do mesmo. Por outro lado, a maioria dos tumores benignos não

apresentaram fluxo detectável, exceto nos fibroadenomas maiores. A sensibilidade do método para malignidade foi de 95%, com uma especificidade de 97% e uma acurácia de 90% (COSGROVE et al., 1990).

Um estudo envolvendo 30 pacientes portadoras de nódulos mamários foram submetidas a avaliação doppler, cujo fluxo sanguíneo foi classificado em três categorias: leve, na ausência de fluxo diastólico, baixa amplitude e desorganização do sinal; moderado, caracterizado pela presença de fluxo de alta resistência e diástole discreta; e acentuado, na presença de fluxo de baixa resistência e diástole bem evidente. O estudo anátomo-patológico dos tumores revelou a presença de 11 tumores benignos e 19 tumores malignos. Observou-se fluxo vascular em duas lesões benignas (18,1%) e em 84,2% dos tumores malignos, demonstrando ser um método simples e sensível para detectar fluxo sanguíneo e caracterizar as neoplasias mamárias (PASTORE et al., 1992).

Quando um nódulo era identificado à ultra-sonografia, a investigação da presença de sinais doppler era observada no interior e imediatamente ao redor da lesão tumoral. De 32 pacientes com câncer de mama, 25 apresentaram fluxo vascular, enquanto nenhuma das 21 lesões benignas revelaram tal presença. Não foi observado nenhuma outra evidência de associação entre a investigação doppler e outras características histopatológicas, incluindo-se grau histológico, diferenciação glandular ou grau nuclear. A presença de fluxo vascular foi observada apenas em pacientes com câncer de mama, mas aproximadamente 25% dos mesmos não apresentaram fluxo vascular ao doppler. Resultados falsos negativos estavam relacionados ao tamanho tumoral, com lesões menores que 1 cm revelando baixa probabilidade de fluxo vascular (DIXON et al., 1992).

Fluxo vascular intra-lesional foi demonstrado em 87% das lesões malignas e em 60% das lesões benignas. Fluxo turbulento, sinais pulsáteis de alta impedância e fluxo venoso eram significativamente mais prováveis de serem identificados em lesões malignas. Os resultados revelaram baixa especificidade para a detecção de fluxo sanguíneo em nódulos sólidos como preditor de malignidade. O modelo de regressão logística mostrou que quando idade, morfologia ultra-sonográfica e tamanho da lesão foram controlados, a presença exclusiva de fluxo vascular não acrescentava valores significativos para a diferenciação entre benignidade e malignidade. Entretanto, para as lesões que apresentaram fluxo vascular, a análise da velocidade máxima e do tipo de sinal ao doppler foi importante no diagnóstico, demonstrando que os indicadores mais associados com malignidade foram elevada velocidade máxima e a demonstração de fluxos com alta impedância e turbulentos (MCNICHOLAS et al., 1993).

Estudando 222 lesões em 196 pacientes, a avaliação doppler classificava as mesmas subjetivamente numa escala de 0 a 4+, correspondendo a uma variação entre a ausência de sinais coloridos até lesões altamente vascularizadas. Vasos foram demonstrados em 57 de 58 lesões malignas, enquanto nas 104 lesões benignas, a maioria (96%) não apresentou sinais coloridos ao doppler. Observou-se que a demonstração de uma lesão altamente vascularizada era suspeita de malignidade, particularmente em lesões pequenas, com a possibilidade de um processo infeccioso como diagnóstico diferencial (COSGROVE et al., 1993).

Em certos casos, a diferenciação entre um tumor sólido pseudocístico e uma coleção líquida atípica, cistos ou hematomas, torna-se difícil. Doppler colorido pode demonstrar a presença de fluxo vascular no centro ou na periferia desta lesão, descartando a possibilidade de uma lesão cística. Um estudo com 14 lesões

examinadas, revelou a presença de 12 tumores malignos e dois hematomas pós-operatórios. O doppler revelou vascularização tumoral em todos os tumores malignos. A presença de sinais de fluxo ao Doppler colorido no interior de um nódulo permite a exclusão do diagnóstico de uma coleção líquida, mas a ausência de fluxo tem menor significância porque muitos tumores sólidos podem não apresentar fluxo vascular ao estudo doppler (FORNAGE, 1995).

Fluxo sangüíneo detectável ao doppler em tumores mamários é mais comum em câncer do que em fibroadenoma e torna-se altamente sugestivo de malignidade se o nódulo mede menos que 13 mm de diâmetro. Além disto, tumores malignos com grande número de vasos, têm maior probabilidade de ser de alto grau histológico e de estar associado com metástases axilares. Analisando 28 carcinomas invasivos medindo entre 8 e 37 mm e 33 fibroadenomas medindo entre 5 e 31 mm, fluxo sangüíneo foi claramente detectado ao doppler em 11 fibroadenomas, todos maiores que 13 mm e em 21 dos carcinomas mamários ( $p < 0,01$ ). Em cinco dos sete tumores malignos menores que 13 mm foi observado fluxo sangüíneo (HOLCOMBE, 1995).

O estudo doppler de uma lesão nodular identificada à ultra-sonografia avaliava a presença destes sinais em três diferentes vasos intratumorais, durante 5 a 10 ciclos cardíacos, obtendo-se o valor médio do índice de resistência (IR). Em 14 fibroadenomas, dentre 28 lesões benignas avaliadas (50%), valor médio de IR foi 0,62. Entre as lesões malignas foi demonstrado fluxo vascular em 26 de 28 lesões (93%), mostrando um valor médio de IR igual a 0,70 ( $p < 0,001$ ), indicando que os carcinomas podem ter um fluxo diastólico reduzido. Devido à considerável sobreposição entre a variação do índice de resistência de lesões benignas (0,50 – 0,75) e lesões malignas (0,56 – 0,90) e exatamente com o mesmo desvio padrão

(0,08), o índice de resistência não deve ser considerado como um preditor adequado de diagnóstico para os tumores mamários (YOUSSEFZADEH et al., 1996).

Power Doppler apresenta algumas vantagens, destacando-se o aumento da sensibilidade ao fluxo devido a relativa falta de dependência ao ângulo de incidência sonora e ao fato de que sons desagradáveis têm baixa amplitude, permitindo serem filtrados e desta forma possibilitando aumentar o ganho. A avaliação de 86 nódulos mamários sólidos com a ultra-sonografia convencional e Power Doppler associados caracterizava as lesões baseando-se na aparência ultra-sonográfica e no padrão de distribuição dos vasos sanguíneos. Vasos penetrantes eram classificados quando um ou mais vasos surgiam na borda tumoral e migravam em direção ao centro da mesma, com uma distribuição arboriforme e irregular. Vasos periféricos indicavam um ou mais vasos de aparência quase uniforme, paralelos à margem tumoral e com discreta distribuição arboriforme. Vasos centrais indicavam fluxo colorido persistente dentro da lesão, não se estendendo para as margens e sem uma distribuição arboriforme significativa. Vasos ausentes indicavam que não houve detecção de fluxo vascular à técnica doppler. Do total de 86 casos, foram encontrados 25 casos de câncer, 38 fibroadenomas e 23 outras lesões mamárias benignas. Em nove casos de câncer, Power Doppler não demonstrou vasos penetrantes para sugerir malignidade, mas a ultra-sonografia convencional revelou características altamente sugestivas de malignidade. Dois casos de câncer que tinham aparência benigna à mamografia e na ultra-sonografia, foram submetidas a biópsia pela identificação de vascularização penetrante ao doppler. Dos 25 casos de câncer, 17 (68%) demonstraram vascularização penetrante, quatro (16%) demonstraram vasos periféricos e em outros quatro casos (16%), não foi observado nenhum fluxo vascular. No grupo dos fibroadenomas, 21 lesões não apresentaram fluxo

detectável, vasos periféricos foram demonstrados em 15 lesões, enquanto vasos penetrantes foram demonstrados em duas lesões. Utilizando a presença de vascularização penetrante como critério de malignidade, a técnica Power Doppler demonstrou uma sensibilidade de 68% e uma especificidade de 95%. Os valores preditivos positivo e negativo foram, respectivamente, 85% e 88%. Concluiu-se que o padrão de vascularização ao Power Doppler é um importante critério de avaliação dos nódulos mamários e que quando associado a critérios ultra-sonográficos, podem confiavelmente prever a probabilidade de malignidade (RAZA & BAUM, 1997).

A análise doppler das lesões malignas demonstrou a presença de sinais em 75 (89%) das mesmas, observando-se predominância de sinais periféricos e central (58%). Quanto ao padrão vascular, o tipo puntiforme (38%) e padrão arboriforme (27%) foram os mais comuns. A análise da curva espectral foi obtida em 67 lesões malignas onde a velocidade de pico sistólica variou de 5 a 41 cm/s (média = 18,2 cm/s), índice de pulsatilidade variando entre 0,7 e 1,9 (média = 1,5), e índice de resistência variando entre 0,3 e 1,0 (média = 0,73). A análise das lesões benignas demonstrou a presença de sinais doppler em 56% das mesmas, com localização periférica em 38%, enquanto central foi observada em 9% das lesões. Naquelas onde se demonstrou a presença de sinais doppler, a maioria era puntiforme (44%). Curva espectral foi obtida em 15 lesões, com pico de velocidade sistólica variando entre 6,0 e 25,0 cm/s (média = 13,5 cm/s), índice de pulsatilidade variando entre 0,6 a 1,5 (média = 1,2), e índice de resistência variando entre 0,3 a 0,7 (média = 0,6). Embora lesões malignas tenham apresentado valores superiores na curva espectral, observou-se uma considerável sobreposição dos mesmos, sugerindo que tais índices não correspondem a medidas confiáveis na discriminação das lesões mamárias ao doppler. Em contrapartida, estes dados sugerem que a avaliação

qualitativa ao doppler pode ser mais útil no estudo das lesões mamárias (BUADU et al., 1997).

Utilizando Doppler colorido no estudo de 66 pacientes portadoras de carcinoma da mama em diferentes estádios, a avaliação Doppler destes tumores foi comparada com a da mama contralateral. Observou-se vascularização presente em 96% dos tumores, sendo que em 95% dos casos os vasos foram detectados na periferia do tumor e em 50%, os vasos encontravam-se na parte central dos mesmos, predominando vasos periféricos nos tumores menos vascularizados. Além disto, o número médio de vasos na mama com tumor foi significativamente maior que o número médio de vasos na mama normal (BORGES, 1998).

Uma análise comparativa entre a eficácia do Power Doppler e do Doppler colorido foi realizado entre 138 mulheres portadoras de lesões mamárias palpáveis. Estas lesões foram subjetivamente classificadas como hipovasculares, moderadamente vascularizadas, hipervascularizadas e aquelas extremamente vascularizadas, além da análise espectral no vaso de maior diâmetro. Em 26 de 32 lesões mamárias examinadas com ambos os métodos, os vasos sangüíneos foram mais claramente identificados com o Power Doppler. Em 6 de 32 lesões, os vasos sangüíneos foram igualmente identificados. Fluxo vascular foi mais facilmente visibilizado nas lesões malignas do que nas benignas com o Doppler colorido. A vascularização média com o Doppler colorido foi significativamente maior nas lesões malignas ( $2,15 \pm 0,59$ ) do que nas lesões benignas ( $1,64 \pm 0,51$ ). No entanto, com o Power Doppler, a diferença de vascularização entre lesões malignas ( $3,00 \pm 0,78$ ) e benignas ( $2,64 \pm 0,92$ ) não foi estatisticamente significante. Na análise espectral, os valores dos índices de resistência e pulsatilidade e de velocidade máxima diferiram significativamente entre as lesões benignas e as malignas, tanto quando se utilizou o

Power Doppler quanto o Doppler colorido, observando-se valores mais elevados nas lesões malignas ( $p < 0,01$ ). A análise de regressão logística multivariada demonstrou que valores mais elevados de velocidade máxima, índice de pulsatilidade e índice de resistência estavam associados a malignidade quando foi empregado o Doppler colorido. No entanto, nenhum destes parâmetros estavam associados com malignidade quando empregado o Power Doppler. Ao Doppler colorido, os pontos de corte significativos para índice de pulsatilidade e índice de resistência na predição de malignidade foram, respectivamente, 1,4 e 0,8 (HAYASHI et al., 1998).

Entre 43 lesões malignas avaliadas pela técnica Power Doppler, padrão de vascularização penetrante foi observado em 28 (65%) lesões, e padrão central foi observado em 37 (86%). Entre as 59 lesões benignas, 20 (34%) demonstraram um padrão penetrante e 30 (51%) demonstraram um padrão de vascularização central ( $p < 0,05$ ). Vasos desordenados e arboriformes foram mais freqüentes em lesões malignas do que em lesões benignas ( $p < 0,01$ ). Observou-se uma sobreposição na quantidade de sinais doppler, no padrão de vascularização e na morfologia dos vasos entre as lesões benignas e malignas. Entretanto, foi observado uma diferença estatisticamente significativa em relação à quantidade de sinais doppler, à presença de vascularização central e penetrante, além da presença de vasos com morfologia arboriforme e desordenados nas lesões malignas (KOOK et al., 1999).

A análise de 75 lesões benignas e 54 lesões malignas demonstrou um *Odds ratio* para malignidade numa lesão com vascularização central ao Doppler comparada às lesões com vascularização periférica igual a 2,8 ( $p = 0,16$ ). Quando foi comparado a presença de vascularização central e periférica com vascularização periférica apenas, o *odds ratio* foi de 6,0 ( $p < 0,001$ ). Comparando tumores com vasos penetrantes com aqueles sem vasos penetrantes, o *odds ratio* foi de 5,4 ( $p <$

0,01). *Odds ratio* para malignidade em padrão linear comparada com vascularização puntiforme foi 2,2 ( $p = 0,22$ ), padrão irregular foi 3,8 ( $p = 0,02$ ), e para padrão arboriforme foi 13,7 ( $p < 0,01$ ). As características doppler sugestivas de malignidade foram vascularização central e periférica, presença de vasos penetrantes e sinais com padrão arboriforme. Entretanto, algumas lesões benignas apresentaram estas características. Comparando as técnicas Doppler, observou-se que o Power Doppler apresentou sinais vasculares em maior quantidade e com melhor qualidade de apresentação do que no Doppler colorido (LEE et al., 2002).

## **2.6 BI-RADS™ EM ULTRA-SONOGRAFIA MAMÁRIA – 1ª EDIÇÃO**

Ultra-sonografia pode aumentar a especificidade da mamografia na caracterização dos nódulos mamários, além de ser reconhecido como um excelente procedimento para a monitorização dos procedimentos invasivos. Médicos e outros profissionais da área, além dos pacientes, seguramente se beneficiarão da padronização dos termos para a caracterização das lesões à ecografia mamária e também da padronização dos relatórios. Um aspecto crucial na avaliação dos nódulos é a adequada caracterização das lesões através da avaliação de múltiplas variáveis, ao invés de uma avaliação única. Muitas características são específicas da ultra-sonografia, tais como a orientação do plano da lesão e também a ecogenicidade tumoral, e outras são interpretadas pelas várias técnicas de imagiologia mamária. A necessidade da utilização de uma terminologia universal torna-se urgente, particularmente na formulação de projetos de estudos que envolvem a caracterização dos nódulos mamários e também o rastreamento do câncer de mama, onde a definição de critérios para as lesões provavelmente benignas requerem uma definição específica (ACR, 2003)

Utilizando técnicas similares àquelas empregadas para o sistema BI-RADS<sup>TM</sup> em mamografia, uma concordância nas terminologias e nas categorias de avaliação final foi conquistada por consenso entre especialistas, no desenvolvimento de dicionário de terminologias. Com uma comunicação clara e o emprego de terminologia aceita, a característica de operador dependência da ultra-sonografia que comprometeu a utilização do método no passado, pode vir a diminuir. Com estes objetivos e considerações foi desenvolvido um dicionário de terminologias e concomitante definição das categorias de avaliação para a ultra-sonografia mamária, com o intuito de aumentar sua eficácia clínica, denominado sistema BI-RADS<sup>TM</sup> (ACR, 2003).

A análise da literatura científica apresenta referências sobre a importância e a aplicabilidade potencial da ultra-sonografia mamária. Considerando a sua utilização para o diagnóstico imagiológico dos nódulos sólidos mamários, os resultados são muitas vezes controversos, sem definição uniforme e de aplicabilidade simplificada para tal utilização. A aplicação de um sistema de pontuação para o diagnóstico por imagem dos nódulos sólidos mamários, por meio da análise de critérios ultra-sonográficos selecionados e da Dopplerfluxometria, faz deste estudo uma metodologia inédita e de real aplicabilidade clínica.

### 3. OBJETIVOS

---

**Objetivo geral:**

⇒ Determinar a validade do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários.

**Objetivos específicos:**

⇒ Determinar o desempenho das variáveis de composição do “Índice de avaliação ecográfica” (contornos, textura interna, transmissão posterior, eixo tumoral e padrão de vascularização tumoral) no diagnóstico por imagem dos nódulos sólidos mamários.

⇒ Comparar o “Índice de avaliação ecográfica” com e sem Doppler, no estudo dos nódulos sólidos mamários.

## 4. PACIENTES E MÉTODO

---

#### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo de validade de teste diagnóstico, observacional, transversal, desenvolvido durante o período de Março de 1999 a Agosto de 2004 quando a classificação definida pelo “Índice de avaliação ecográfica” para os nódulos sólidos mamários foi comparado com o diagnóstico histopatológico, considerado como padrão de referência (padrão-ouro) para esta análise.

#### **4.2 PROJETO PILOTO**

Com o objetivo de testar a viabilidade do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários, foi desenvolvido um Projeto Piloto no período entre Março de 1999 a Julho de 2000, com um total de 150 nódulos estudados em 144 pacientes. Todos os nódulos foram ecograficamente analisados por um mesmo examinador, avaliando-se as variáveis de composição do “Índice de avaliação ecográfica” com a metodologia proposta. De acordo com a classificação ultrasonográfica os nódulos foram categorizados como de Alto Risco ou de Baixo Risco. Na seqüência, os nódulos eram cirurgicamente removidos e o diagnóstico histopatológico obtido para a definição do diagnóstico final.

Do total de 150 nódulos avaliados, 101 foram confirmados como câncer à biópsia cirúrgica e 49 como lesões benignas. No total de casos de câncer de mama, o “Índice de avaliação ecográfica” foi concordante em 99 lesões e discordante em 2 delas. Um total de 109 lesões foram classificadas como de Alto Risco, sendo 10 nódulos benignos e 99 malignos. A análise de validade do método, comparando com o diagnóstico final à histopatologia revelou uma sensibilidade de 98%, com uma especificidade de 79,6%, um valor preditivo positivo de 90,8% e um valor preditivo negativo de 95,1%.

### **4.3 CÁLCULO AMOSTRAL**

No planejamento de um trabalho científico é sempre desejável estabelecer o cálculo de um mínimo para o tamanho da amostra a ser estudada, a fim de que as conclusões possam extrapolar à casuística da pesquisa (GOULART, 1998).

Para o cálculo amostral deste estudo foram considerados os parâmetros obtidos no PROJETO PILOTO, cuja sensibilidade e especificidade do “Índice de avaliação ecográfica” para o estudo dos nódulos sólidos mamários foram respectivamente de 98% e 79,6%. O tamanho da população geral foi calculado a partir de um valor finito de 999.999 pacientes, utilizando um nível de confiança de 95% e uma precisão de 4%. Com tais valores de referência, o tamanho amostral calculado foi de 47 pacientes para o padrão ouro positivo e de 384 pacientes para o padrão ouro negativo, totalizando uma amostra necessária de 431 nódulos mamários.

### **4.4 PACIENTES**

#### **4.4.1 Critérios de seleção**

Foram incluídas neste estudo 528 pacientes do sexo feminino, independentes da faixa etária e da suspeita diagnóstica. Apresentavam nódulos mamários palpáveis ou não, que haviam sido identificados pelos métodos de avaliação clínica ou imaginológica e que tinham obrigatoriamente, representação ecográfica, para os quais houve a indicação de uma biópsia cirúrgica. Este estudo envolveu um total de 555 lesões tumorais, compreendendo os 150 nódulos analisados no Projeto Piloto.

#### **4.4.2 Critérios de exclusão**

- sexo masculino

- gestantes
- carcinoma inflamatório
- nódulos mamários com acometimento cutâneo
- cistos mamários
- processos inflamatórios agudos

#### **4.4.3 Caracterização dos grupos**

Os grupos de pacientes foram caracterizados quanto à idade, tamanho tumoral, lateralidade e o quadrante de localização da lesão na glândula mamária, o método primário de identificação dos nódulos, bem como o motivo inicial da consulta.

### **4.5 MÉTODO**

#### **4.5.1 Coleta de dados**

Para cada lesão incluída no presente estudo foi preenchido um formulário de pesquisa (ANEXO I). O Consentimento Pós-informado (ANEXO II) foi preenchido após o detalhamento e esclarecimentos sobre os procedimentos a serem executados, seguido pelo agendamento do exame ultra-sonográfico e posterior procedimento cirúrgico de diagnóstico.

Os dados obtidos foram registrados em protocolo, incluindo identificação e caracterização das pacientes, anamnese, exame clínico, avaliação ultra-sonográfica e Doppler mamário, mamografia quando indicada, além das informações do exame histopatológico.

As informações coletadas foram inseridas no programa EPI INFO, versão 6.04, para a composição do Banco de dados do presente estudo.

#### **4.4.2 Avaliação ultra-sonográfica e Dopplerfluxométrica**

O estudo ecográfico foi realizado com equipamento de ultra-sonografia da marca SIEMENS, modelo Sonoline Versa-Plus (Siemens Medical Systems, Inc. Ultrasound Group. Issaquash, WA 98029 USA), utilizando sonda linear eletrônica de 7,5 MHz, sendo todos os exames realizados por um mesmo operador, no Centro de Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de Belo Horizonte – MG.

Estando a paciente posicionada em decúbito dorsal e com o braço abduzido, a mão é confortavelmente posicionada atrás da cabeça. Uma varredura inicial com a sonda ecográfica era realizada por todo o corpo glandular das mamas certificando-se da adequada posição da lesão tumoral, bem como a sua relação com as estruturas glandulares adjacentes, determinando-se o quadrante de localização e a posição em horas como uma face de relógio analógico, e ainda a distância do nódulo para a borda areolar. Em seguida é feito a calibração do equipamento de ultra-sonografia e ajustes da zona focal para a obtenção da melhor imagem.

Após a identificação da lesão tumoral à ecografia foi feita a caracterização morfológica do nódulo avaliando-se as quatro variáveis ecográficas selecionadas: contornos, textura interna, transmissão posterior e o eixo tumoral. Posteriormente era feita a mensuração dos diâmetros do tumor, determinando-se a maior dimensão antero-posterior e longitudinal em qualquer extensão da varredura tumoral. Considerou-se para a medida tumoral a área ecográfica de composição da própria lesão, não se incluindo elementos reacionais do tecido fibroglandular circunjacente.

O parâmetro dopplerfluxométrico utilizado foi o padrão de vascularização tumoral, correspondendo à identificação de fluxo sanguíneo ao “Power Doppler” e a sua característica morfológica e topográfica em relação ao nódulo mamário. Estando a janela ou campo de mapeamento dopplerfluxométrico aberto sobre a lesão

tumoral, foram realizadas varreduras com pressão mínima sobre a área de interesse, avaliando-se toda a lesão tumoral nos dois sentidos dominantes (transversal e longitudinal). A calibração do equipamento era realizada com a finalidade de facilitar a identificação dos vasos sanguíneos de baixo fluxo, com ajuste do ganho, utilização de mínimo filtro acústico, aumento da sensibilidade do Doppler, e escala de Doppler de baixa velocidade. Identificado o fluxo vascular acionava-se o Doppler pulsátil para a certificação da curva espectral do mesmo.

#### **4.5.3 Composição do “ÍNDICE DE AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA”**

Para a composição do “Índice de avaliação ecográfica” foram selecionadas quatro variáveis ultra-sonográficas (contornos, textura interna, transmissão posterior e relação dos diâmetros antero-posterior / longitudinal) e uma variável Doppler (padrão de vascularização tumoral). Para cada variável selecionada é determinado uma pontuação específica que varia de um a três, de acordo com a característica da mesma, conforme apresentado no QUADRO 1. De acordo com a pontuação total obtida a partir da soma dos pontos de cada variável analisada, a lesão era definida como de Baixa Suspeição, Suspeição Intermediária, ou de Alta Suspeição, com relação a malignidade, conforme demonstrado no QUADRO 2. Para a composição do “IAE sem Doppler” foi empregado os mesmos critérios para a composição do IAE original, excluindo-se a variável padrão de vascularização tumoral. Desta forma, a pontuação total recebida por cada nódulo passou a variar entre 4 e 12, com as lesões sendo classificadas conforme ilustrado no Quadro 3. Como obtivemos uma classificação tríplice neste momento e para efeito de análise estatística precisamos trabalhar com uma variável binária, passamos então a incluir o critério idade. Nas lesões categorizadas como de Suspeição Intermediária cuja idade das pacientes era

**QUADRO 1: Classificação das variáveis de composição do “Índice de avaliação ecográfica” para o estudo dos nódulos sólidos mamários.**

<b>I – Contornos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• regular / lobulado ⇒ 1</li> <li>• irregular ⇒ 2</li> <li>• microlobulado ⇒ 2</li> <li>• impreciso / espiculado ⇒ 3</li> </ul>
<b>II – Textura Interna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• homogênea ⇒ 1</li> <li>• heterogênea ⇒ 2</li> <li>• com microcalcificações ⇒ 3</li> </ul>
<b>III – Transmissão Posterior</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inalterada ⇒ 1</li> <li>• sombra lateral simétrica ⇒ 1</li> <li>• sombra lateral assimétrica ⇒ 2</li> <li>• reforço acústico ⇒ 2</li> <li>• atenuação acústica ⇒ 3</li> </ul>
<b>IV – Eixo Tumoral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• longitudinal ( &lt; 1 ) ⇒ 1</li> <li>• vertical ( ≥ 1 ) ⇒ 3</li> </ul>
<b>V – Padrão de Vascularização</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• avascular ⇒ 1</li> <li>• vasos marginais ⇒ 2</li> <li>• vasos periféricos ⇒ 2</li> <li>• vasos penetrantes ⇒ 3</li> <li>• vasos centrais ⇒ 3</li> </ul>

de até 35 anos, juntamente com aquelas lesões categorizadas com de Baixa Suspeição, estas passavam então a ser classificadas como de Baixo Risco. Nas lesões categorizadas como de Suspeição Intermediária cuja idade das pacientes era maior ou igual a 35 anos, juntamente com aquelas lesões categorizadas com de Alta Suspeição, estas passavam então a ser classificadas como de Alto Risco, conforme ilustrado na FIGURA 1.

**QUADRO 2: Grau de suspeição de malignidade para os nódulos mamários baseado na classificação do “Índice de avaliação ecográfica”.**

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>PONTUAÇÃO</b>
➤ <b>Baixa Suspeição</b>	<b>5, 6, 7</b>
➤ <b>Suspeição Intermediária</b>	<b>8, 9, 10</b>
➤ <b>Alta Suspeição</b>	<b>11, 12, 13, 14, 15</b>

**QUADRO 3: Grau de suspeição de malignidade para os nódulos mamários baseado na classificação do “Índice de avaliação ecográfica sem Doppler”.**

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>PONTUAÇÃO</b>
➤ <b>Baixa Suspeição</b>	<b>4, 5, 6</b>
➤ <b>Suspeição Intermediária</b>	<b>7, 8</b>
➤ <b>Alta Suspeição</b>	<b>9, 10, 11, 12</b>

#### 4.5.4 Interpretação da imagem

➤ **Contornos:** constitui uma das mais importantes características ecográficas dos tumores, sendo definido como a avaliação dos limites circunjacentes entre o nódulo e o tecido glandular normal. Tumores de contornos bem definidos e apresentando até 3 lobulações recebem uma pontuação igual a um, enquanto que nos tumores com múltiplas lobulações ou de limites irregulares recebem a pontuação dois. Nas lesões que se apresentam com contornos espiculados ou quando não se consegue definir os seus contornos pela imprecisão dos seus limites, a pontuação é três. Considerou-se como microlobulados aqueles nódulos que apresentavam mais de três ondulações na sua superfície, enquanto nos nódulos irregulares, os limites destas lesões não estão bem definidos, apresentando-se com uma superfície formando suaves angulações, perda de continuidade ou ruptura nos seus contornos (FIGURA 2).

	<b>CLASSIFICAÇÃO ECOGRÁFICA</b>		
<b>IDADE</b>	<b>Baixa Suspeição</b>	<b>Suspeição Intermediária</b>	<b>Alta Suspeição</b>
<b>&lt; 35 anos</b>			
<b>≥ 35 anos</b>			



**BAIXO RISCO**



**ALTO RISCO**

**FIGURA 1:** Esquema para classificação final do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários em função da Idade.

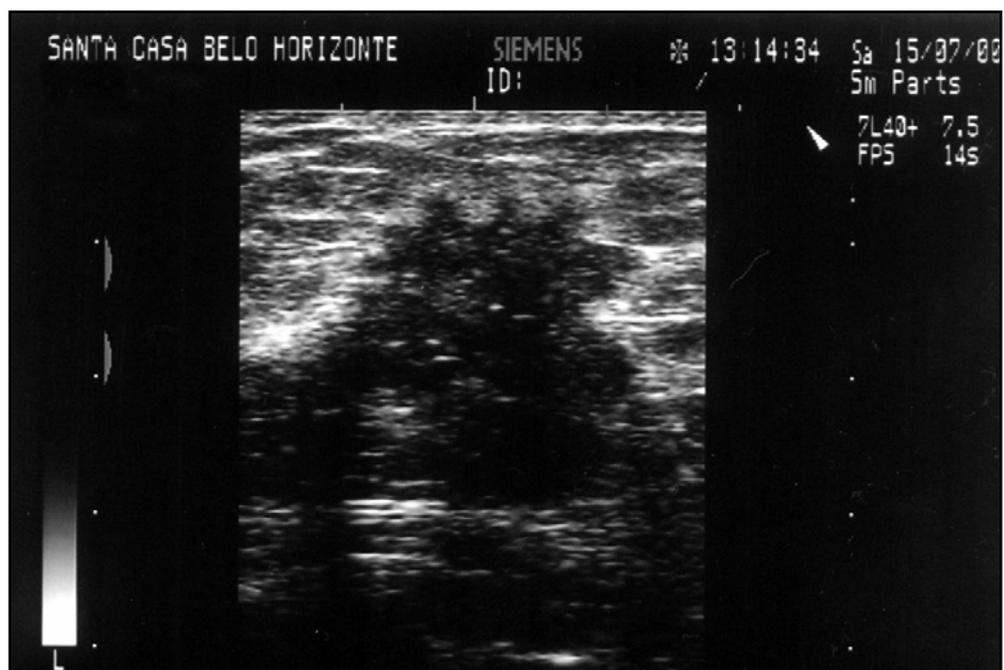
➤ **Textura interna:** comumente dividida entre padrão homogêneo e heterogêneo, esta variável é freqüentemente considerada como a menos específica característica ultra-sonográfica dos tumores. Além dessa subdivisão tradicional, incluímos uma outra subdivisão nesta variável que é a inclusão da observação de microcalcificações no interior das lesões tumorais, vista ao exame ultra-sonográfico como pequenos pontos ecogênicos esparsos, não obrigatoriamente determinando atenuação acústica. Se a lesão tumoral apresenta-se com o mesmo padrão de textura ultra-sonográfica em toda a sua extensão ela é definida como homogênea e recebe pontuação equivalente a um. Se a lesão tumoral apresenta-se com uma textura ultra-sonográfica de padrão diferente nas diversas áreas da mesma, ela é definida como heterogênea e recebe pontuação dois, enquanto que se visibilizarmos a presença de microcalcificações à ecografia no interior desta lesão, a pontuação determinada é igual a três (FIGURA 3). A presença de macrocalcificações, ou seja, aquelas com diâmetro superior a 1 mm, passa a definir a lesão como heterogênea e pontuação equivalente a dois.

➤ **Transmissão posterior:** consiste na observação da interferência da transmissão do feixe sonoro através da lesão tumoral sobre o tecido glandular mamário situado posteriormente ao mesmo. Na ausência de efeito acústico posterior à imagem da lesão tumoral, onde se mantém com a mesma ecogenicidade do tecido adjacente, na mesma profundidade e quando houver uma sombra lateral simétrica nas bordas da lesão tumoral, num plano bidimensional, a pontuação considerada será um. Se a sombra lateral for observada em apenas uma das bordas da lesão a mesma é caracterizada como sombra lateral assimétrica e receberá pontuação dois. Reforço acústico aparece como uma coluna posteriormente à imagem nodular e é

mais ecogênica do que o tecido glandular na mesma profundidade, determinando uma pontuação equivalente a dois. Quando for observado atenuação da transmissão sonora posteriormente à imagem da lesão nodular, aparecendo como uma imagem escura que pode estar presente em parte ou em toda a face posterior desta lesão, independente da intensidade, a pontuação recebida será três (FIGURA 4).

➤ **Eixo tumoral:** corresponde à relação dos diâmetros antero-posterior e longitudinal ( AP / L ), correspondendo às medidas do nódulo num plano ecográfico em que o transdutor é posicionado paralelamente à parede torácica. Se a relação dos diâmetros AP / L for menor do que um, o eixo tumoral é definido como longitudinal e a pontuação obtida será um, enquanto que se esta relação for maior ou igual a um, o eixo tumoral é definido como vertical e a pontuação obtida será igual a três (FIGURA 5).

➤ **Padrão de vascularização tumoral:** corresponde à identificação de fluxo vascular sangüíneo pela técnica “Power Doppler”, avaliando-se a característica morfológica e disposição topográfica dos mesmos, por meio de uma cuidadosa e lenta varredura nos dois planos principais de avaliação, com a janela aberta sobre a lesão nodular. A ausência de vasos intratumorais determina uma pontuação equivalente a um, enquanto que a presença de vascularização marginal ou periférica polar determina uma pontuação equivalente a dois. A identificação de vasos penetrantes ou centrais (FIGURA 6) acarretam uma pontuação igual a três.



**FIGURA 2:** Caracterização ultra-sonográfica de uma imagem nodular de contornos espiculados.



**FIGURA 3:** Caracterização ultra-sonográfica de uma imagem nodular demonstrando a presença de microcalcificações intratumorais.

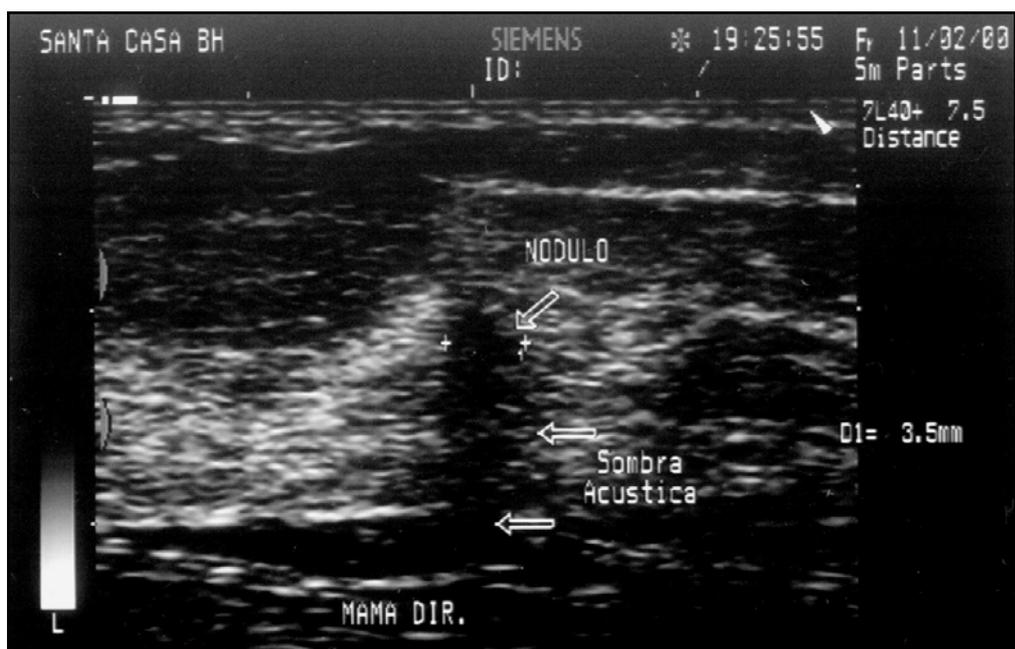


FIGURA 4: Caracterização ultra-sonográfica de uma imagem nodular com evidente atenuação acústica posterior.

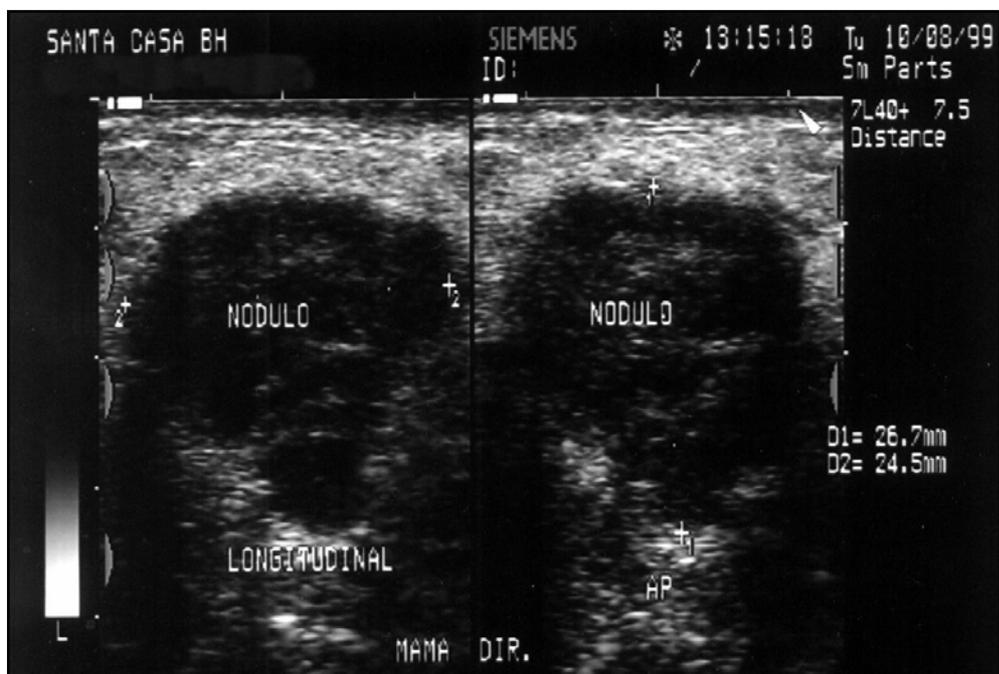
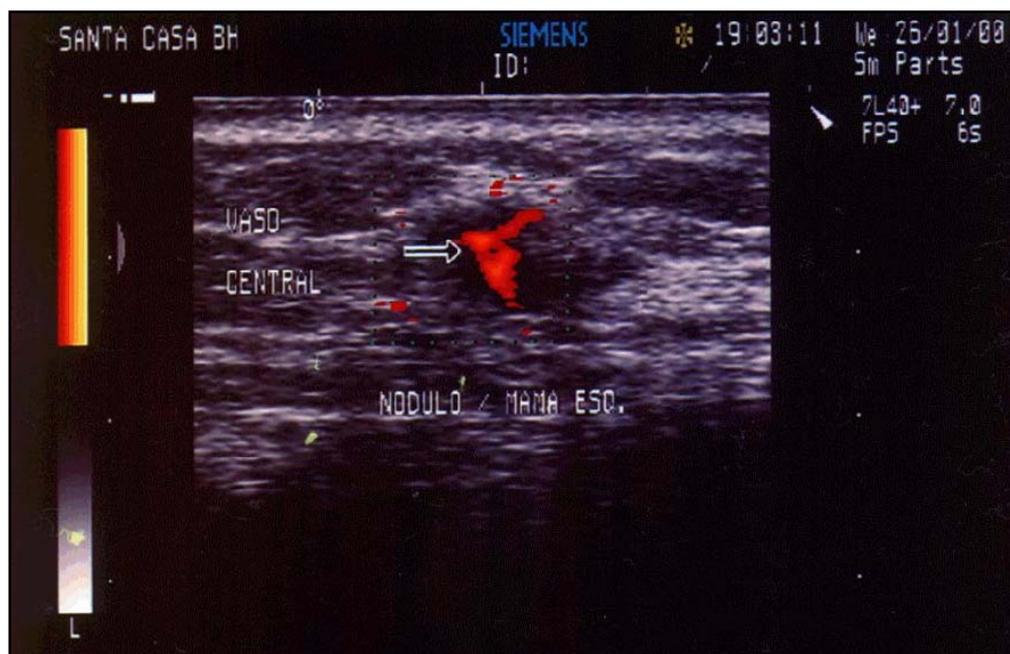


FIGURA 5: Caracterização ultra-sonográfica de uma imagem nodular com diâmetro antero-posterior maior que o longitudinal.



**FIGURA 6:** Representação ilustrativa de uma lesão nodular com padrão de vascularização central ao Doppler.

#### **4.5.5 Procedimentos cirúrgicos**

Todos as pacientes incluídas neste estudo foram submetidos à biópsia cirúrgica para a definição diagnóstica, preferencialmente através de uma biópsia excisional. Os casos avançados de câncer de mama foram submetidos a uma biópsia incisional para definição histológica e subsequente programação terapêutica. Pacientes portadoras de lesões não palpáveis foram submetidas à marcação pré-cirúrgica pela técnica do fio metálico, permitindo a adequada identificação da lesão tumoral no ato operatório. Os casos de câncer de mama foram submetidos ao tratamento cirúrgico, propostos conforme os protocolos padronizados pelos serviços responsáveis.

#### **4.5.6 Estudo anátomo-patológico**

A lesão mamária removida era mantida em solução de formaleína a 10% por um período de 12 a 24 horas para sua adequada fixação. Foi realizada uma avaliação macroscópica da peça cirúrgica com mensuração do tamanho tumoral e escolha das amostras para o estudo histológico, seguido pela confecção de um mínimo de 2 blocos de parafina, com uma ou duas amostras do tumor, dependendo da dimensão da neoplasia. O processamento rotineiro para inclusão em parafina era seguido pela microtomia, quando foram realizados cortes com 5  $\mu$  de espessura, montando-se um corte histológico por lâmina que foram submetidos à coloração rotineira, seguindo a técnica clássica da Hematoxilina e Eosina e quando se julgou necessário, colorações adicionais foram utilizadas.

Pela microscopia óptica comum, com objetivas fornecendo aumentos de 4, 10 e 40 vezes, realizou-se a interpretação do material final. A conclusão da avaliação microscópica forneceu a adequada classificação histológica dos tumores da mama, segundo a Classificação dos tumores da mama da Organização Mundial da Saúde na sua edição de 2003 (WHO, 2003). A interpretação histológica da grande maioria dos casos foi feita no mesmo serviço (Serviço de Anatomia Patológica da Santa Casa de Belo Horizonte – MG). Os casos cujos diagnósticos foram obtidos em outro serviço (Laboratório Hugo Silvano Brandão) foram orientados a seguirem a padronização do serviço de referência principal, para a classificação das lesões.

#### **4.6 METODOLOGIA ESTATÍSTICA**

As medidas descritivas são apresentadas em tabelas, por porcentagens e valores absolutos. O valor de **n** refere-se ao tamanho da amostra avaliada.

Com o objetivo de avaliar a relação entre o método primário de identificação

dos nódulos mamários em função do resultado anátomo-patológico, bem como comparar as sensibilidades do “Índice de avaliação ecográfica” e do “Índice de avaliação ecográfica sem Doppler” no estudo dos nódulos sólidos mamários utilizou-se o teste Qui-quadrado, que é empregado para comparar grupos independentes quanto à proporção de ocorrência de um determinado evento. Nos casos em que ocorreram valores esperados menores que cinco foi aplicado o teste exato de Fisher.

Na análise das medidas de validade do “Índice de avaliação ecográfica” para o estudo dos nódulos sólidos mamários sugeridos no diagnóstico ultra-sonográfico dos nódulos mamários à luz do resultado histopatológico, os valores de sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), falso positivo (FP) e falso negativo (FN) foram calculados.

Na análise das medidas de validade de cada variável independente que compuseram o “Índice de avaliação ecográfica” para o estudo dos nódulos sólidos mamários à luz do resultado histopatológico, os valores foram calculados a partir da aglutinação das características de suspeição de cada variável. Na variável contornos foram considerados como suspeitas as características irregulares, microlobulados, imprecisos e espiculados. Textura interna tumoral que se apresentou como heterogênea ou com a evidência de microcalcificações internas foram consideradas suspeitas. Quanto a transmissão posterior foram consideradas suspeitas as lesões que se manifestavam com reforço acústico, sombra lateral assimétrica ou com atenuação acústica. Tumores com eixo tumoral vertical foram classificados como suspeitos, enquanto aqueles com eixo tumoral longitudinal foram classificados como não suspeitos. Quanto ao padrão vascular, tumores classificados como de vascularização marginal periférica, penetrante ou central foram classificados como suspeitos.

A sensibilidade mede a capacidade do “Índice de avaliação ecográfica” diagnosticar um tumor maligno em um indivíduo que apresentou este diagnóstico segundo a biópsia, e a especificidade mede a capacidade do IAE diagnosticar um tumor benigno em um indivíduo que apresentou este resultado na biópsia.

O valor de predição positiva avalia a probabilidade do “Índice de avaliação ecográfica” indicar a presença de um tumor maligno corretamente, sendo que 100 menos este valor corresponde exatamente ao resultado falso positivo que é a probabilidade de um resultado positivo estar incorreto.

O valor de predição negativa avalia a probabilidade do “Índice de avaliação ecográfica” indicar corretamente a presença de um tumor benigno, sendo que 100 menos este valor corresponde ao resultado falso negativo que é a probabilidade de um resultado negativo estar incorreto.

A estatística Kappa consiste num teste não paramétrico utilizado para se analisar a confiabilidade de um método, empregada quando não existe teste ou observador padrão. Pode ser utilizado quando há dois ou mais observadores distintos ou quando o mesmo observador repete uma medição em duas ocasiões distintas. Serve para quantificar o grau de confiabilidade do método testado (QUADRO 4).

Com o objetivo de determinar um ponto de corte para definir a presença de tumor maligno ou benigno através dos resultados obtidos pela interpretação do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários em função do resultado anátomo-patológico foi utilizada a curva ROC (*Receive Operator Characteristic*). Esta curva é um método gráfico que relaciona os valores de sensibilidade e especificidade dos testes. Inicialmente selecionam-se vários pontos de corte e determinam-se estes valores. A seguir, coloca-se a sensibilidade em

função da especificidade. O melhor ponto de corte é onde a curva muda a sua direção. Um teste ideal é aquele que atinge o canto esquerdo superior do gráfico (100% de sensibilidade e 100% de especificidade). Por outro lado, quando a curva apresenta-se como um segmento diagonal, do canto inferior esquerdo para o canto superior direito, o teste não tem poder de discriminação. Neste caso, cada acréscimo na sensibilidade é compensado por igual perda na especificidade.

**QUADRO 4: Quadro ilustrativo para a interpretação da Estatística Kappa.**

<b>Intervalo</b>	<b>Interpretação</b>
<b>&lt; 0,40</b>	Concordância fraca
<b>0,40 – 0,59</b>	Concordância moderada
<b>0,60 – 0,79</b>	Concordância substancial
<b>0,80 – 1,00</b>	Concordância excelente

Fonte: LANDIS & KOCH, 1977.

Utilizou-se a análise de regressão logística com o intuito de identificar de forma conjunta, os critérios relacionados com a presença de tumor maligno. Esta análise possibilita também, determinar a probabilidade de uma paciente apresentar um tumor maligno a partir das características observadas no exame ultrassonográfico. Corresponde a um modelo matemático empregado quando a variável resposta for binária, permitindo estimar para cada variável interveniente, a magnitude da sua associação com a variável resposta.

Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ( $p < 0,05$ ), apresentando, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas.

#### **4.7 ASPECTOS ÉTICOS**

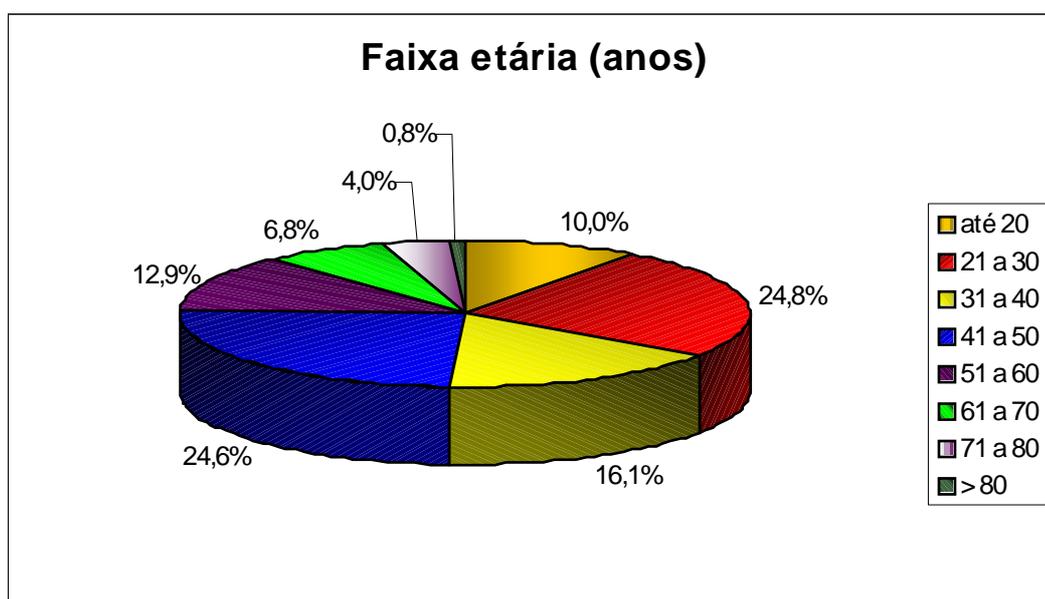
As pesquisas envolvendo seres humanos geram preocupações éticas pois os voluntários aceitam riscos e inconveniências, com o objetivo de avançar o conhecimento científico e beneficiar os outros. Três princípios éticos norteiam as pesquisas com seres humanos. O princípio do respeito à pessoa exige que os investigadores obtenham Consentimento informado, protegendo, assim, aqueles participantes com capacidade decisória reduzida e garantindo a confidencialidade. O princípio da beneficência exige que o delineamento da pesquisa seja fundamentado cientificamente e que seja possível aceitar os riscos, considerando-se os prováveis benefícios. O princípio da justiça requer que os benefícios e os ônus da pesquisa sejam distribuídos de forma justa, exigindo-se um acesso eqüitativo aos benefícios da mesma (LO, 2003).

Durante o desenvolvimento dos estudos, os pesquisadores devem assegurar que os mesmos estejam em concordância com as regulamentações federais. Fazem parte dessas regulamentações o Consentimento Informado e a apreciação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Todo o protocolo da presente pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa casa de Belo Horizonte – MG (ANEXO III).

## 5. RESULTADOS

---

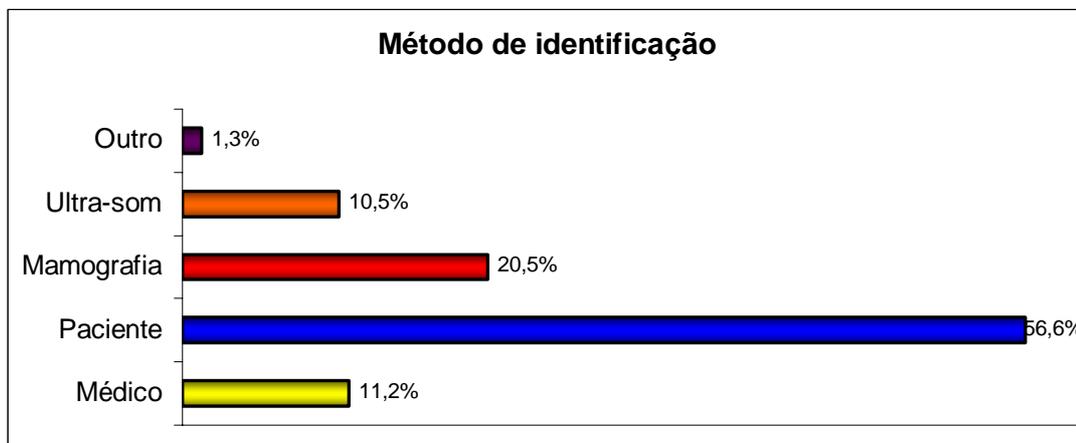
A idade das 528 pacientes incluídas neste estudo variou de 15 a 89 anos, com uma média de 40,4 anos. Quanto à faixa etária, observou-se que 10,0% das pacientes tinham no máximo 20 anos, 24,8% com idade entre 21 e 30, 16,1% entre 31 e 40, 24,6% entre 41 e 50, 12,9% entre 51 e 60, e as demais (11,6%) apresentavam-se com mais de 60 anos, conforme ilustrado no GRÁFICO 1.



**GRÁFICO 1: Caracterização das mulheres quanto à Faixa etária.**

Nota: n = 528 pacientes

Quanto ao método primário de identificação das lesões nodulares, observou-se que 56,6% dos nódulos foram percebidos pelas próprias pacientes, 20,5% pela mamografia, 11,2% através do exame clínico dos médicos, 10,5% primariamente por meio da ultra-sonografia e em 1,3% dos casos, através de outros métodos como acompanhantes e parceiros, conforme demonstrado no GRÁFICO 2.

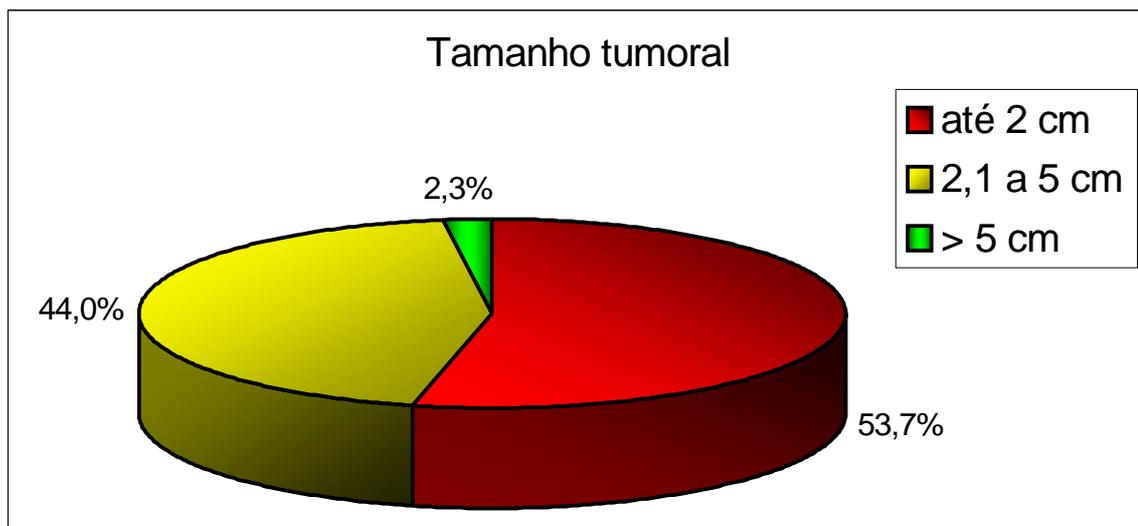


**GRÁFICO 2: Caracterização dos nódulos mamários quanto ao método primário de identificação.**

**Nota:** n = 555 nódulos.

Quanto ao tamanho tumoral, podemos observar pelo GRÁFICO 3 que 298 nódulos tinham até 2 cm de diâmetro (53,7%), 244 nódulos mediram entre 2 e 5 cm de diâmetro (44,0%) e que em 13 casos, o tamanho tumoral foi superior a 5 cm de diâmetro (2,3%).

Do total de 528 pacientes participantes deste estudo, 305 submeteram-se ao exame mamográfico previamente ao estudo ultra-sonográfico. Em 73,2% das mamografias foi evidenciado a presença de uma lesão nodular correspondente, em 12,8% dos casos a mamografia foi categorizada como mamas densas, não revelando a presença de lesões nodulares, e em 4 casos (1,2%), evidenciou-se a presença de agrupamento de microcalcificações na topografia da lesão tumoral ecograficamente demonstrada.



**GRÁFICO 3: Distribuição dos nódulos mamários quanto ao tamanho tumoral medido ao ultra-som.**

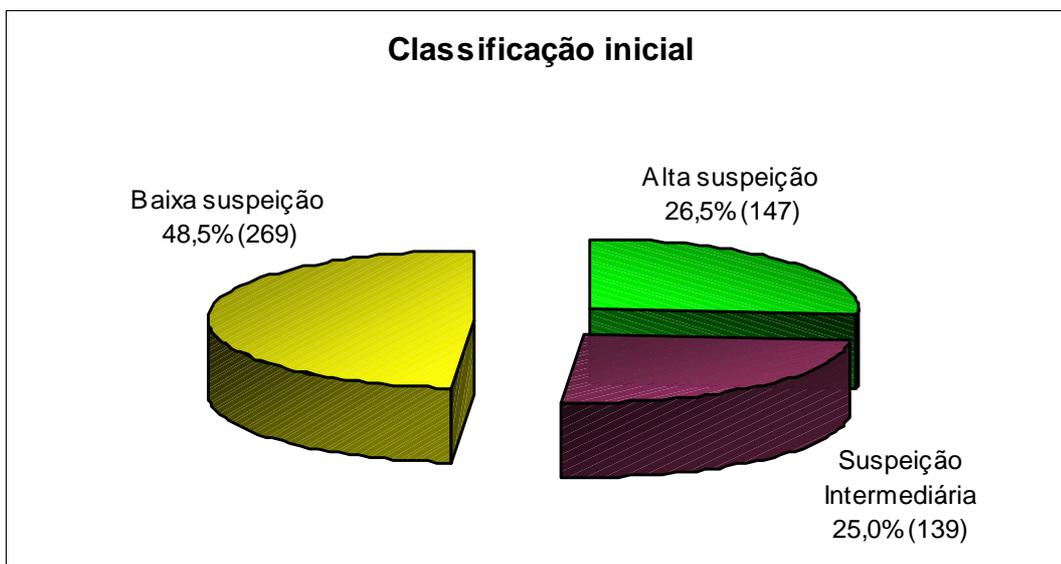
**Nota:** n = 555 nódulos.

Na TABELA 1 podemos observar os resultados na caracterização independente das variáveis de composição do “Índice de avaliação ecográfica” para o estudo dos nódulos sólidos mamários.

A pontuação total recebida por cada lesão tumoral estudada através do “Índice de avaliação ecográfica” variou de 5 a 15 pontos. Segundo a classificação inicial, 147 nódulos (26,5%) foram classificados como de Alta suspeição, 139 nódulos (25,0%) foram classificados como de Suspeição intermediária e 269 (48,5%) foram classificados como de Baixa suspeição, conforme demonstrado no GRÁFICO 4. Após a classificação final, com a inclusão do critério idade, observa-se que 327 nódulos (58,9%) passaram a ser definidos como de Baixo Risco e 228 nódulos (41,1%) passaram a ser definidos como de Alto Risco (GRÁFICO 5).

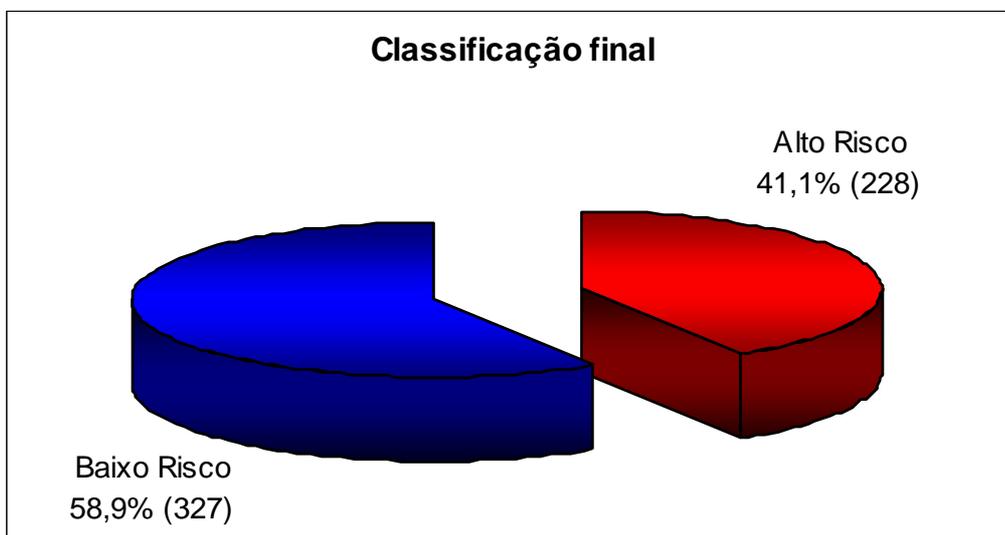
**TABELA 1: Caracterização dos nódulos mamários quanto aos resultados da avaliação das variáveis independentes que participaram da composição do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários.**

Característica	Frequência	
	n	%
<b>Contornos</b>		
⇒ regular	266	47,9
⇒ lobulado (até 3)	82	14,8
⇒ irregular	71	12,8
⇒ impreciso	112	20,2
⇒ espiculado	24	4,3
<b>Total</b>	<b>555</b>	<b>100,0</b>
<b>Textura interna</b>		
⇒ homogênea	186	33,5
⇒ heterogênea	251	45,2
⇒ com microcalcificações	118	21,3
<b>Total</b>	<b>555</b>	<b>100,0</b>
<b>Eixo tumoral</b>		
⇒ longitudinal	508	91,5
⇒ vertical	47	8,5
<b>Total</b>	<b>555</b>	<b>100,0</b>
<b>Efeito acústico posterior</b>		
⇒ sem alterações	91	16,4
⇒ sombra lateral simétrica	145	26,1
⇒ sombra lateral assimétrica	75	13,5
⇒ reforço acústico	48	8,6
⇒ atenuação acústica	196	35,3
<b>Total</b>	<b>555</b>	<b>100,0</b>
<b>Padrão vascular</b>		
⇒ avascular	165	29,7
⇒ marginal	110	19,8
⇒ periférico polar	98	17,7
⇒ periférico múltiplo	14	2,5
⇒ penetrante	145	26,1
⇒ central	23	4,1
<b>Total</b>	<b>555</b>	<b>100,0</b>



**GRÁFICO 4: Distribuição dos nódulos mamários de acordo com a classificação inicial proposta pelo “Índice de avaliação ecográfica”.**

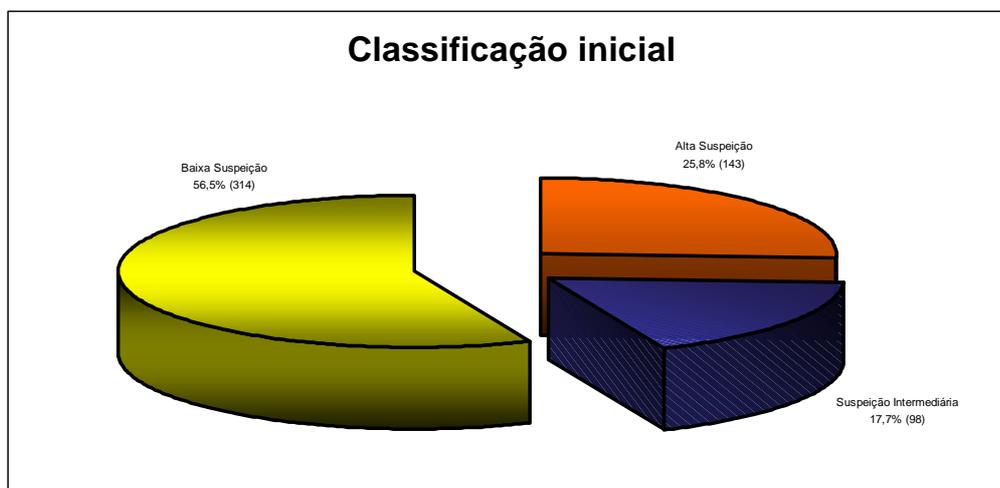
Nota: n = 555 nódulos.



**GRÁFICO 5: Distribuição dos nódulos mamários de acordo com a classificação final proposta pelo “Índice de avaliação ecográfica”.**

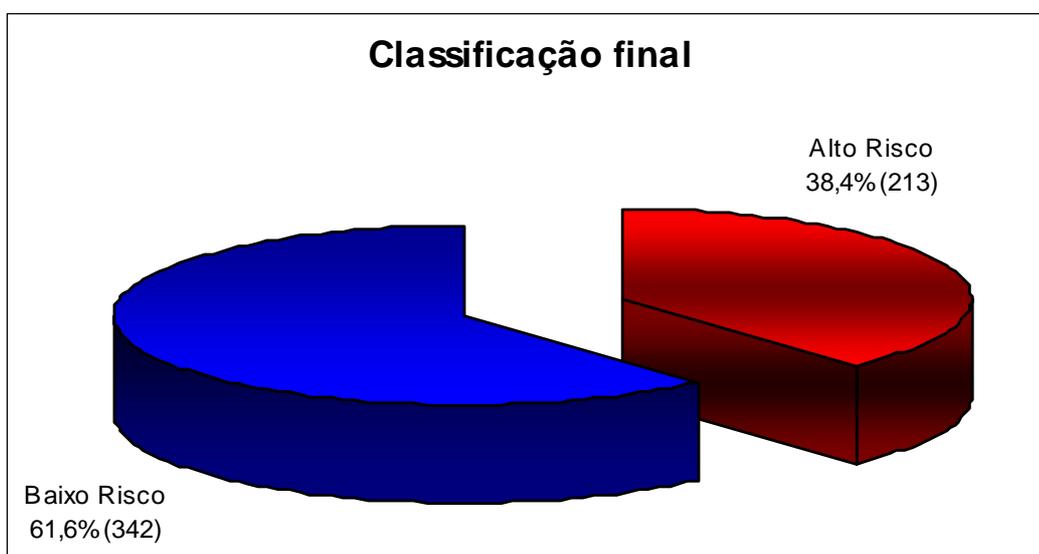
Nota: n = 555 nódulos.

Como proposta alternativa foi elaborado a variante “Índice de avaliação ecográfica sem Doppler” no estudo dos nódulos sólidos mamários, a qual utilizava apenas a avaliação ultra-sonográfica, sem a interpretação Doppler, cuja pontuação total recebida por cada lesão estudada variou de 4 a 12 pontos. Segundo a classificação inicial, 143 nódulos (25,8%) foram classificados como de Alta suspeição, 98 nódulos (17,7%) foram classificados como de Suspeição intermediária e 314 (56,5%) foram classificados como de Baixa suspeição, conforme demonstrado no GRÁFICO 6. Após a classificação final com a inclusão do critério idade, observa-se que 342 nódulos (61,6%) passaram a ser definidos como de Baixo Risco e 213 nódulos (38,4%) passaram a ser definidos como de Alto Risco (GRÁFICO 7).



**GRÁFICO 6: Distribuição dos nódulos mamários de acordo com a classificação inicial proposta pelo “Índice de avaliação ecográfica sem Doppler”.**

**Nota:** n = 555 nódulos.



**GRÁFICO 7: Distribuição dos nódulos mamários de acordo com a classificação final proposta pelo “Índice de avaliação ecográfica sem Doppler”.**

**Nota:** n = 555 nódulos.

As TABELAS 2 e 3 mostram as medidas de validade do “Índice de avaliação ecográfica” e sua variante sem Doppler no estudo dos nódulos sólidos mamários, considerando-se o exame anátomo-patológico como padrão de referência (padrão-ouro). Pode-se observar em todas as situações uma elevada sensibilidade, mesmo após a estratificação quanto ao tamanho tumoral, ou seja, considerando-se os casos com diagnóstico de tumor maligno, há uma confirmação através da interpretação dos índices em todas as situações, em mais de 97% dos casos. A especificidade também se apresenta com elevado nível de interpretação, ou seja, considerando-se os casos com diagnóstico de tumor benigno, há uma confirmação pela avaliação dos índices em cerca de 83% dos casos.

**TABELA 2: Avaliação das medidas de validade do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários, considerando-se o exame histopatológico como padrão-ouro.**

Variável	Tamanho	Teste	Resultado	IC 95%
<b>Global</b>		Sensibilidade	98,8	95,1 – 99,8
		Especificidade	82,3	78,1 – 85,8
		Valor preditivo positivo	69,3	62,8 – 75,1
		Valor preditivo negativo	99,4	97,6 – 99,9
		Falso positivo	30,7	24,9 – 37,2
		Falso negativo	0,6	0,1 – 2,4
<b>Estratificado</b>	<b>≤ 2 cm</b>  <b>n = 298</b>	Sensibilidade	98,7	92,1 – 99,9
		Especificidade	83,0	77,4 – 87,5
		Valor preditivo positivo	66,4	56,9 – 74,7
		Valor preditivo negativo	99,5	96,7 – 100
		Falso positivo	33,6	25,3 – 43,1
		Falso negativo	0,5	0 – 3,3
	<b>&gt; 2 cm</b>  <b>n = 257</b>	Sensibilidade	98,4	90,3 – 99,9
		Especificidade	82,0	75,0 – 87,4
		Valor preditivo positivo	68,1	57,4 – 77,3
		Valor preditivo negativo	99,2	95,3 – 100
		Falso positivo	31,9	22,7 – 42,6
		Falso negativo	0,8	0 – 4,7

Nota: n = 555 nódulos.

**TABELA 3: Avaliação das medidas de validade do “Índice de avaliação ecográfica sem Doppler” no estudo dos nódulos sólidos mamários, considerando-se o exame histopatológico como padrão-ouro.**

Variável	Tamanho	Teste	Resultado	IC 95%
<b>Global</b>		Sensibilidade	98,1	94,2 – 99,5
		Especificidade	85,8	81,9 – 89,0
		Valor preditivo positivo	73,7	67,2 – 79,4
		Valor preditivo negativo	99,1	97,2 – 99,8
		Falso positivo	26,3	20,6 – 32,8
		Falso negativo	0,9	0,2 – 2,8
<b>Estratificado</b>	<b>≤ 2 cm</b>  <b>n = 298</b>	Sensibilidade	97,4	90,2 – 99,6
		Especificidade	85,2	79,8 – 89,4
		Valor preditivo positivo	69,1	59,5 – 77,4
		Valor preditivo negativo	99,0	96,0 – 99,8
		Falso positivo	30,9	22,6 – 40,5
		Falso negativo	1,0	0,2 – 4,0
	<b>&gt; 2 cm</b>  <b>n = 257</b>	Sensibilidade	98,4	90,3 – 99,9
		Especificidade	87,6	81,2 – 92,1
		Valor preditivo positivo	75,6	64,7 – 84,1
		Valor preditivo negativo	99,3	95,6 – 100
		Falso positivo	24,4	15,9 – 35,3
		Falso negativo	0,7	0 – 4,4

Nota: n = 555 nódulos.

Avaliando-se os resultados falsos negativos, observou-se resultados inferiores a 1%, ou seja, a indicação da presença de um nódulo benigno através da interpretação do “Índice de avaliação ecográfica” e sua variante sem Doppler cometem um equívoco na avaliação em no máximo 1% dos casos. Já os resultados falsos positivos, variaram entre 24,4% a 33,6% dos casos.

Foi realizado uma comparação no que diz respeito à sensibilidade observada entre as duas variantes do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários. Os resultados desta avaliação demonstram que não existe uma diferença estatisticamente significativa entre as mesmas, onde 158 (98,8%) dos 160 casos malignos foram definidos como Alto Risco pelo IAE e 157 (98,1%) dos casos malignos foram definidos como Alto Risco pelo IAE sem Doppler.

Os resultados da análise de concordância entre a interpretação do “Índice de avaliação ecográfica” e sua variante sem Doppler demonstraram um nível de concordância excelente, uma vez que o índice de concordância Kappa foi igual a 94,4%, conforme apresentado pela TABELA 4.

Foi verificado uma diferença estatisticamente significativa quanto ao método primário de identificação dos nódulos mamários, observando-se que tanto nas lesões malignas quanto nas lesões benignas, as próprias pacientes foram quem mais freqüentemente detectaram estas lesões (TABELA 5).

**TABELA 4: Avaliação da concordância entre o “Índice de avaliação ecográfica” e IAE sem Doppler, no estudo dos nódulos sólidos mamários.**

IAE	IAE sem Doppler		Total
	Alto Risco	Baixo Risco	
Alto Risco	213	15	228
Baixo Risco	0	327	327
<b>Total</b>	<b>213</b>	<b>342</b>	<b>555</b>

**Índice Kappa = 94,4%**

Nota: n = 555 nódulos.

**TABELA 5: Avaliação do grupo quanto ao método primário de identificação dos nódulos mamários, considerando-se o resultado anátomo-patológico dos mesmos.**

Método	AP				Total	p
	Maligno		Benigno			
	n	%	n	%		
Paciente	107	66,9	207	52,4	314	< 0,001
Mamografia	35	21,9	79	20,0	114	
Médico	6	3,7	56	14,2	62	
Ultra-som	10	6,3	48	12,1	58	
Outro	2	1,2	5	1,3	7	
<b>Total</b>	<b>160</b>		<b>395</b>		<b>555</b>	

Nota: O valor p refere-se ao Teste Qui-quadrado.  
n = 555 nódulos

A TABELA 6 mostra as medidas de validade de cada um dos critérios de composição do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários. Como pode ser observado, o critério Eixo tumoral apresentou a menor sensibilidade (26,9%) e o maior resultado falso negativo (23%). A variável Textura interna apresentou a menor especificidade (47,1%). Foi observado uma grande variabilidade quanto ao resultado falso positivo, alterando de 8,5% (Eixo tumoral) a 56,8% (Textura interna). As variáveis que apresentaram a maior sensibilidade foram Textura interna (99,4%), Contornos (98,8%) e Transmissão posterior (96,9%).

**TABELA 6: Avaliação das medidas de validade de cada variável de composição do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários.**

<b>VARIÁVEL</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>FP</b>	<b>FN</b>
<b>Contornos</b>	98,8	87,1	75,6	99,4	24,4	0,6
<b>Textura Interna</b>	99,4	47,1	43,2	99,5	56,8	0,5
<b>Transmissão Posterior</b>	96,9	59,7	49,4	97,9	50,6	2,1
<b>Eixo tumoral</b>	26,9	99,0	91,5	77,0	8,5	23,0
<b>Padrão vascular</b>	83,8	63,3	48,0	90,6	52,0	9,4

Nota: S = sensibilidade                      E = especificidade                      VPP = valor preditivo positivo

VPN = valor preditivo negativo                      FP = falso positivo                      FN = falso negativo

Avaliando-se a associação conjunta dos cinco critérios de composição do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários em função do resultado anátomo-patológico foi verificado que apenas o critério Textura interna não se mostrou relevante, com relevância estatística para as demais variáveis de composição, com destaque para a magnitude da importância da análise da variável Contornos, como mostra a TABELA 7.

**TABELA 7: Análise de Regressão Logística para avaliação da associação conjunta dos critérios de composição do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários, em função do resultado anátomo-patológico.**

<b>CRITÉRIO</b>	<b>PARÂMETRO ESTIMADO</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Contornos</b>	4,894	3,43 – 6,36	< 0,001
<b>Transmissão posterior</b>	1,519	0,35 – 2,68	0,011
<b>Eixo tumoral</b>	1,337	0,21 – 2,47	0,020
<b>Padrão vascular</b>	1,441	0,70 – 2,18	< 0,001
<b>Textura interna</b>	1,758	- 0,42 – 2,18	0,113

Baseando-se nos resultados da regressão logística, temos que uma mulher que apresenta um resultado não suspeito em cada um dos quatro critérios de relevância que compõem o “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários possui uma probabilidade de 0,1% deste nódulo ser maligno. Em contrapartida, uma paciente que apresenta um nódulo mamário com resultado suspeito para os quatro critérios, esta probabilidade é de 94,8%. Interessante destacar que a ausência de um padrão suspeito na variável contornos, independente da combinação de achados suspeitos nas outras variáveis, a probabilidade de malignidade para esta lesão permanece baixa, estando igual ou inferior a 9,1%. Em contrapartida, a observação de um padrão do tipo suspeito para a variável contornos em combinação com as outras variáveis de composição do IAE, eleva progressivamente esta probabilidade, demonstrando a magnitude da importância da variável contornos. A TABELA 8 mostra esses resultados.

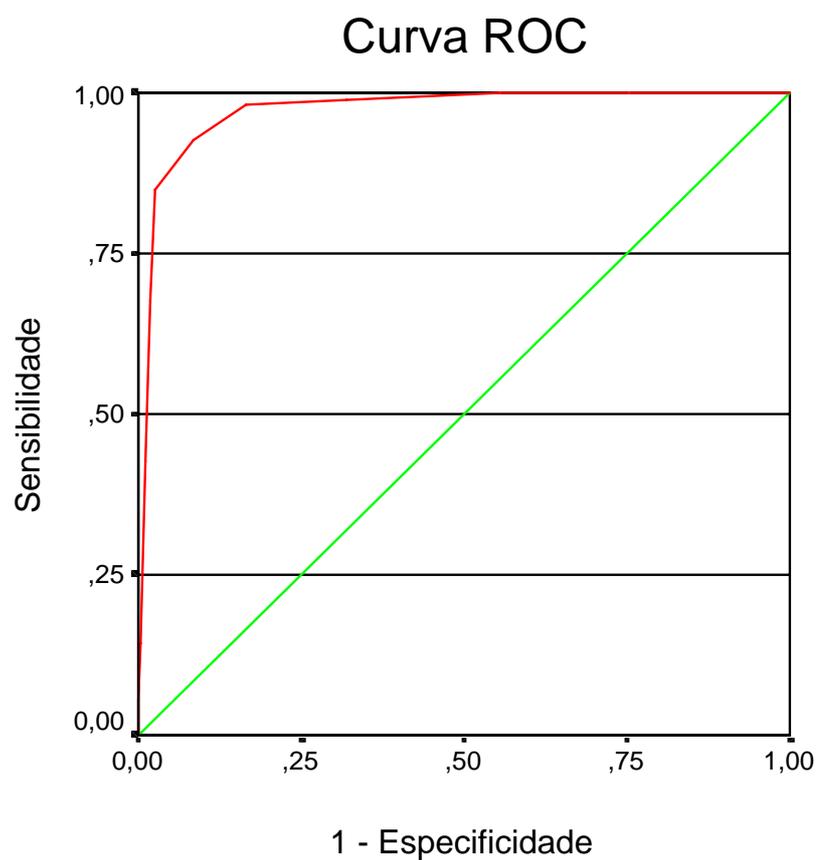
Foi realizado uma análise para identificar um ponto de corte para o “Índice de avaliação ecográfica” utilizando a curva ROC, considerando-se a pontuação recebida na classificação inicial (GRÁFICO 8). De acordo com esta avaliação, o ponto de corte determinado foi de 10 pontos, resultando numa sensibilidade de 92,5% e uma especificidade de 91,4% (QUADRO 5).

Comparando-se a sensibilidade do “Índice de avaliação ecográfica” com a sensibilidade obtida pelo ponto de corte proposto pela avaliação da curva ROC, observou-se uma diferença estatisticamente significativa favoravelmente ao IAE, sendo que a definição proposta pelo “Índice de avaliação ecográfica” apresentou uma sensibilidade melhor, conforme ilustrado pelas TABELAS 9 e 10.

**TABELA 8: Avaliação da probabilidade de um diagnóstico de malignidade segundo os critérios relevantes de composição do “Índice de avaliação ecográfica” dos nódulos sólidos mamários.**

<b>Critérios</b>				<b>Probabilidade</b>
<b>Contornos</b>	<b>Efeito acústico posterior</b>	<b>Eixo tumoral</b>	<b>Padrão vascular</b>	
Não suspeito	Não suspeito	Não suspeito	Não suspeito	0,1
Não suspeito	Não suspeito	Não suspeito	Suspeito	0,4
Não suspeito	Não suspeito	Suspeito	Não suspeito	0,4
Não suspeito	Suspeito	Não suspeito	Não suspeito	0,6
Não suspeito	Não suspeito	Suspeito	Suspeito	1,7
Não suspeito	Suspeito	Suspeito	Não suspeito	2,2
Não suspeito	Suspeito	Não suspeito	Suspeito	2,4
Não suspeito	Suspeito	Suspeito	Suspeito	9,1
Suspeito	Não suspeito	Não suspeito	Não suspeito	15,3
Suspeito	Não suspeito	Suspeito	Não suspeito	42,1
Suspeito	Não suspeito	Não suspeito	Suspeito	44,8
Suspeito	Suspeito	Não suspeito	Não suspeito	50,5
Suspeito	Não suspeito	Suspeito	Suspeito	76,5
Suspeito	Suspeito	Suspeito	Não suspeito	80,4
Suspeito	Suspeito	Não suspeito	Suspeito	82,1
Suspeito	Suspeito	Suspeito	Suspeito	94,8

**Nota: Os valores observados referem-se à Análise de Regressão logística**



**GRÁFICO 8: Curva ROC para o estudo do “Índice de avaliação ecográfica” versus o exame anátomo-patológico.**

**QUADRO 5: Coordenadas da Curva ROC para a classificação do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários.**

<b>VALORES</b>	<b>SENSIBILIDADE</b>	<b>ESPECIFICIDADE</b>
5,00	1,000	0,000
6,00	1,000	0,248
7,00	1,000	0,446
8,00	0,988	0,678
9,00	0,981	0,833
<b>10,00</b>	<b>0,925</b>	<b>0,914</b>
11,00	0,850	0,975
12,00	0,675	0,982
13,00	0,425	0,990
14,00	0,144	0,997
15,00	0,056	1,000

**Nota: Os valores observados referem-se à pontuação determinada pela classificação inicial definida pelo “Índice de avaliação ecográfica”.**

**TABELA 9: Avaliação das medidas de validade do estudo ultra-sonográfico, utilizando os critérios propostos pela classificação da Curva ROC, considerando-se o exame histopatológico como padrão-ouro.**

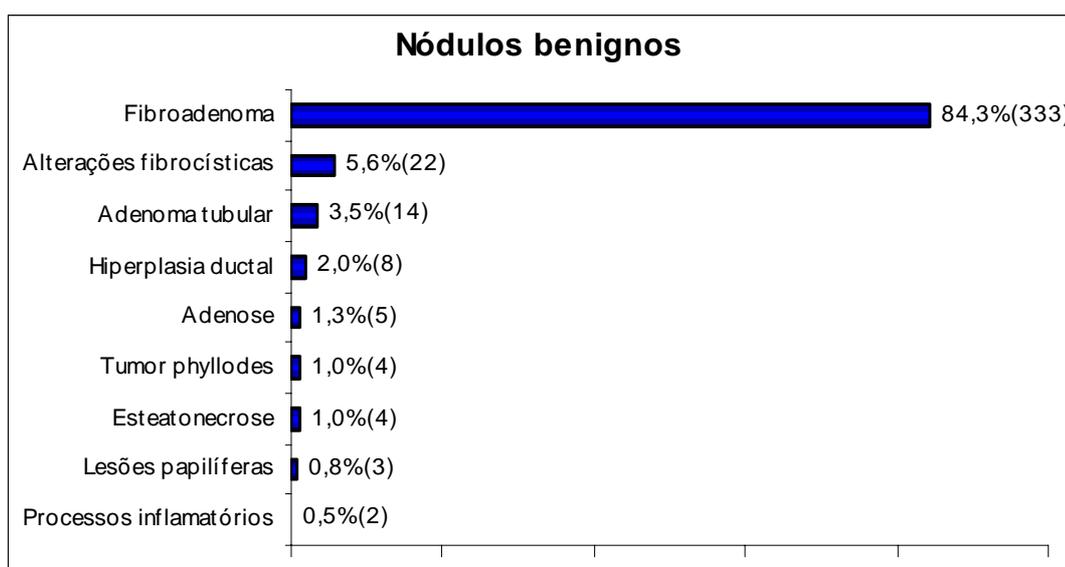
	<b>TESTE</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Classificação proposta pela curva ROC</b>	Sensibilidade	92,5	87,0 – 95,9
	Especificidade	91,4	88,1 – 93,9
	Valor preditivo positivo	81,3	74,7 – 86,6
	Valor preditivo negativo	96,8	94,3 – 98,2
	Falso positivo	18,7	13,4 – 25,3
	Falso negativo	3,2	1,8 – 5,7

**TABELA 10: Comparação da sensibilidade do “Índice de avaliação ecográfica” e da classificação proposta pela Curva ROC no estudo dos nódulos sólidos mamários, considerando-se o exame histopatológico como padrão-ouro.**

<b>Resultado</b>	<b>IAE</b>		<b>Classificação proposta pela Curva ROC</b>		<b>p</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Alto Risco</b>	158	98,7	148	92,5	0,0162
<b>Baixo Risco</b>	2	1,3	12	7,5	
<b>Total</b>	160		160		

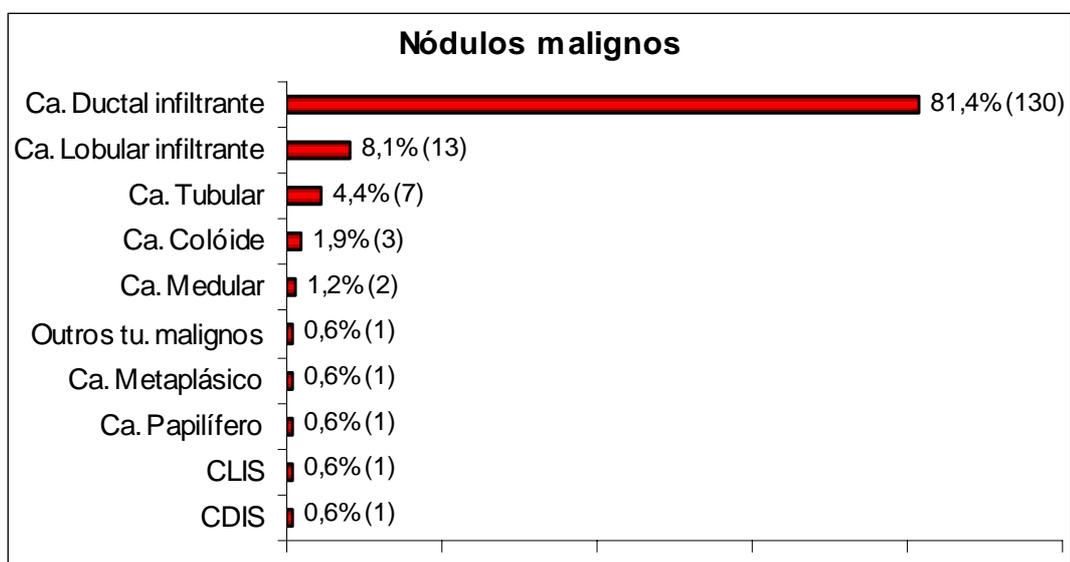
**Nota:** O valor p refere-se ao teste Qui-quadrado.  
n = 160 nódulos.

Como pode ser observado no GRÁFICO 9, dentre os 395 nódulos mamários benignos, 333 casos foram confirmados como fibroadenomas (84,3%), 22 casos como alterações fibrocísticas (5,6%) e 14 casos de adenoma tubular (3,5%). No GRÁFICO 10 podemos observar que dentre os 160 nódulos malignos, 130 casos foram confirmados como carcinomas ductais infiltrantes (81,4%) e 13 casos como carcinomas lobulares infiltrantes (8,1%).



**GRÁFICO 9: Distribuição dos nódulos benignos quanto ao resultado anátomo-patológico.**

**Nota:** n = 395 nódulos.



**GRÁFICO 10: Distribuição dos nódulos malignos quanto ao resultado anátomo-patológico.**

**Nota:** n = 160 nódulos.

## 6. DISCUSSÃO

---

Respaldado pelo simbolismo da mama para as mulheres, tanto como zona erógena bem como pelo importante elo de ligação entre o binômio mãe-filho, a glândula mamária representa uma das principais estruturas da configuração corporal da mulher.

Câncer de mama é uma das principais doenças que acometem as mulheres, constituindo-se no segundo câncer mais incidente e a principal causa de morte por câncer na população feminina. Além do estigma da morte vinculado à doença, a agressividade do tratamento e o comprometimento potencial da estética feminina como consequência do mesmo, representam um verdadeiro pavor para a consciência feminina da possibilidade de desenvolvimento desta doença.

Considerando-se a ineficácia dos recursos disponíveis na atualidade como métodos de prevenção primária do Câncer de mama, os esforços no combate a esta doença passam a ser concentrados na sua detecção precoce, permitindo tratamentos menos agressivos, menos mutilantes e seguramente mais eficazes. Em geral, 3 a 18% das pacientes submetidas aos programas de rastreamento mamográfico apresentarão anormalidades que vão necessitar de propedêutica complementar (TABAR et al., 1985; BASSETT et al., 1997), gerando entre 1 e 21% de biópsias neste grupo de pacientes (BROWN et al., 1995; BASSETT et al., 1997). Entretanto, apenas 10 a 40% das biópsias realizadas demonstraram a presença de câncer, ou seja, 60 a 90% destas biópsias são realizadas em lesões benignas (HALL et al., 1988; MOSKOWITZ, 1989; BASSETT et al., 1997). Considerando-se todas as implicações associadas aos procedimentos de biópsias como custos elevados, potenciais complicações cirúrgicas e das biópsias por agulhas, fibroses cicatriciais, além das deformidades estéticas residuais que podem ser provocadas, deve ser

valorizado a cuidadosa interpretação da imagem (LIBERMAN et al., 1995; LEE et al., 1997; LIBERMAN et al., 2000).

É importante ser destacado que qualquer programa de rastreamento envolve riscos, com a possibilidade da indicação de uma série de procedimentos adicionais, muitas vezes desnecessários (BERG, 2003). Considerando-se que um dos mais importantes princípios do cuidado médico é buscarmos não prejudicar uma paciente saudável, deve ser enfatizado a necessidade da adequada interpretação por imagem, antes da indicação de qualquer procedimento invasivo (BERG, 2004).

O câncer de mama é extremamente raro entre mulheres com menos de 20 anos e é incomum entre mulheres com menos de 30 anos. As taxas de incidência tornam-se crescentes continuamente a partir desta faixa etária e aumentam até 100 vezes com 45 anos de idade, mantendo-se um aumento crescente porém mais lento, a partir desta idade (DUMITRESCU & COTARLA, 2005). Decorrente disto, torna-se indispensável avaliarmos a necessidade de investigação diagnóstica de todo nódulo sólido mamário por meio de procedimento invasivo, em função da faixa etária. Desta forma, a utilização dos métodos de imagem para a caracterização morfológica destas lesões, principalmente com a ultra-sonografia mamária, deve ser encarada como etapa fundamental, principalmente para as pacientes mais jovens, onde a probabilidade de malignidade mamária é extremamente rara. Além disto, a morfologia imagiológica dos tumores malignos nas mulheres com idade jovem, tendem a ser mais típicas, levando à necessidade mandatória de definição diagnóstica por meio de propedêutica específica. Portanto, pode ser considerado adequada a indicação da ultra-sonografia mamária para a caracterização morfológica dos nódulos sólidos mamários, selecionando-se aquelas lesões que realmente devem ser submetidas a procedimento invasivo imediato para diagnóstico,

daquelas que poderiam ser mantidas apenas sob seguimento ultra-sonográfico periódico, baseando-se no critério etário simultaneamente. O ponto de corte para esta idade é extremamente discutível, parecendo-nos ser adequado a idade de 35 anos, a partir de quando se observa um aumento mais significativo nas curvas de incidência do câncer de mama.

Outro aspecto que se torna relevante na discussão sobre a investigação diagnóstica dos nódulos mamários diz respeito ao procedimento invasivo a ser escolhido. A literatura tem demonstrado que a PAAF constitui-se num excelente método para a confirmação diagnóstica dos nódulos mamários (BARRA, 2003). Além disto, a biópsia de fragmento apresenta maior probabilidade de falhar na aquisição de tecido com representação tumoral nas lesões nodulares de natureza benigna, principalmente nos fibroadenomas hialinizados, particularmente naqueles com diâmetro inferior a 2 cm (LUCENA et al., 2003 b). Portanto, a caracterização morfológica dos nódulos sólidos mamários à ultra-sonografia pode ser considerada um importante critério direcionador para a escolha do tipo de procedimento invasivo a ser indicado.

Uma das grandes limitações da ultra-sonografia mamária está relacionada à baixa especificidade do método, refletindo numa significativa sobreposição entre as características de benignidade e de malignidade, levando a um certo desapontamento por parte daqueles que trabalham com imagiologia mamária (JACKSON et al. 1986). Diversas são as variáveis ultra-sonográficas que podem ser utilizadas para a caracterização morfológica e a definição imagiológica do diagnóstico de um nódulo sólido mamário, o que claramente leva a uma falta de padronização nesta interpretação, com conseqüente inconsistência nas condutas estabelecidas a partir desta avaliação. Poucas são as características ultra-

sonográficas típicas da natureza benigna ou maligna de um nódulo mamário. Entretanto, há uma clara associação com o diagnóstico real de um tumor de acordo com algumas características ultra-sonográficas, o que pode ser demonstrado por diversas referências da literatura científica (KOBAYASHI, 1979; KASUMI et al., 1982; COLE-BEUGLET et al., 1983a; COLE-BEUGLET et al., 1983b; JACKSON et al., 1986; UENO et al., 1988; LEUCHT et al., 1988; FORNAGE et al., 1990; VENTA et al., 1994; STAVROS et al., 1995; SKAANE & ENGEDAL, 1998; RAHBAR et al., 1999; WEINSTEIN et al., 2004; BAEZ et al., 2005). Quanto ao estudo Doppler, a avaliação qualitativa, apesar de subjetiva, nos sugeriu ser mais útil no estudo dos nódulos mamários, por meio da avaliação do padrão de vascularização tumoral (BUADU et al., 1997; MEHTA & RAZA, 1999; KOOK et al., 1999; LEE et al., 2002). No que diz respeito à técnica Doppler aplicável, a literatura demonstra ser o “Power Doppler” mais adequado na avaliação qualitativa dos parâmetros Doppler, por ser uma técnica mais sensível na detecção de vasos pequenos e de baixo fluxo (HAYASHI et al., 1998; MEHTA & RAZA, 1999; KOOK et al., 1999), justificando-se a nossa escolha por esta técnica.

A proposição do “Índice de avaliação ecográfica” (IAE) para o estudo dos nódulos sólidos mamários emergiu da necessidade de normatização sistematizada, reproduzível, empregando-se a análise de variáveis ultra-sonográficas de maneira objetiva e simplificada, aliada a uma tecnologia associada que é a avaliação Doppler. A seleção das variáveis de composição do IAE levou em consideração aquelas mais facilmente reproduzíveis, com critérios mais claros de definição e principalmente, aquelas mais empregadas na avaliação ultra-sonográfica dos nódulos mamários, com melhor concordância inter-observador. Torna-se crucial nesta metodologia, o rigor na definição das variáveis e a adequada sistematização

da rotina de realização do exame, conforme determinado no protocolo desta pesquisa.

Apesar de não ser considerado a melhor seleção de frequência de sonda empregada em ultra-sonografia mamária, a opção por trabalharmos neste estudo sempre com frequência de 7,5 MHz, teve por objetivo testar o método proposto, através da avaliação por uma sonda adequada para a ultra-sonografia mamária, mas de resolução inferior às recomendadas na atualidade. O efeito desta escolha torna-se evidente pois se esta metodologia tem aplicabilidade com sondas de menor resolução, inegavelmente a utilização de equipamentos com maior resolução permitirá uma melhor avaliação por meio do IAE em etapas subseqüentes. Na avaliação Doppler, a exigência de uma cuidadosa e lenta varredura sobre a área nodular é fundamental, com ajustes das curvas de ganho e de velocidade de fluxo, buscando identificar vasos tumorais pequenos e de baixo fluxo, sempre confirmando a existência do mesmo pela reprodução de uma curva espectral, minimizando eventuais artefatos de detecção.

Variáveis clássicas na interpretação ultra-sonográfica dos nódulos sólidos mamários foram selecionadas de forma a melhor definir o aspecto de benignidade ou de malignidade destas lesões. Entretanto, algumas características indeterminadas dentro de cada variável selecionada também podem ser observadas, passando a ser incluídas no IAE. Isto pode ser bem definido como nas variáveis contornos, textura interna e efeito acústico posterior, onde parâmetros definidos estão associados a malignidade, como as espiculações, microcalcificações intratumorais e atenuação acústica posterior, ou associadas a benignidade como os contornos regulares, homogeneidade e sombra lateral simétrica. Além disto, dentro de cada uma destas variáveis, características menos clássicas podem ser

observadas, as quais foram consideradas como intermediárias. A variável que considera a relação dos diâmetros AP / L , por tratar-se de uma variável numérica, dentro de uma relação matemática, foi dicotomizada entre os extremos da caracterização, ou seja, suspeito ou não suspeito de malignidade. Finalmente, dentro desta mesma linha de raciocínio, a variável Doppler selecionada (padrão de vascularização tumoral), por meio de um critério qualitativo morfológico, estabelece uma caracterização com parâmetros definidos pela literatura científica (RAZA & BAUM, 1997; BUADU et al., 1997; KOOK et al., 1999; MEHTA & RAZA, 1999; LEE et al., 2002).

A definição do ponto de corte para a idade levou em consideração os dados epidemiológicos do câncer de mama, reconhecendo-se ser uma doença rara antes dos 30 anos. Com o objetivo de aumentar a especificidade do IAE sem comprometer a sua sensibilidade, o ponto de corte da idade passou a ser definido como 35 anos. Este critério apresenta um aspecto interessante por passarmos a incluir uma variável importante dentro dos fatores de risco para o câncer de mama, sendo a mesma, incluída como determinante, exatamente num grupo de lesões classificadas preliminarmente como de suspeição intermediária, ou seja, naquelas lesões que não apresentaram morfologia ultra-sonográfica típica de benignidade ou de malignidade.

Um importante avanço na imagiologia mamária foi considerado por muitos profissionais, com a incorporação do protocolo BI-RADS<sup>TM</sup> para as interpretações mamográficas. De maneira similar ao observado na implantação deste sistema para a mamografia, muitas são as dificuldades observadas no início, principalmente por desconhecimento por parte dos profissionais sobre a definição dos critérios, bem como a magnitude que envolve a implementação do protocolo BI-RADS<sup>TM</sup>. A utilização do IAE para o estudo dos nódulos sólidos mamários não deve ser

interpretado como uma metodologia concorrente ao protocolo BI-RADS™. Pelo contrário, a avaliação pelo IAE pode ser empregada dentro da própria classificação BI-RADS™, direcionando-se a classificação ultra-sonográfica de um nódulo mamário para uma das categorias finais de avaliação de acordo com o grau de suspeição do mesmo. É fundamental termos consciência de que o IAE deve ser utilizado apenas para a classificação de um nódulo sólido pela ultra-sonografia mamária. Em contrapartida, o protocolo BI-RADS™ envolve a avaliação completa do exame ultra-sonográfico das mamas, com a definição de terminologias ecográficas, sistematização do exame, interpretação dos diversos tipos de lesões possíveis de serem encontradas nas mamas e nas cadeias linfonodais associadas e, por fim, a classificação final do exame em categorias de avaliação, com sugestões de conduta de acordo com a mesma.

Ao avaliarmos a amostra estudada de acordo com o tamanho tumoral, deve ser destacado que mais da metade dos nódulos mamários estudados (53,7%) podem ser considerados pequenos, ou seja, menores que 2 cm de diâmetro. Sendo assim, poderia até ser considerado surpreendente que a maioria destas lesões tenham sido primariamente identificadas pelas próprias pacientes (56,6%), enquanto os métodos de imagem foram responsáveis pela identificação primária em 10,5% e 20,5%, respectivamente para a ultra-sonografia e a mamografia. Chama a atenção a proporção de lesões identificadas pela ultra-sonografia mamária, tanto nas lesões benignas (12,1%) quanto nas lesões malignas (6,3%). A análise estatística da amostra quanto ao método primário de identificação dos nódulos mamários, de acordo com o diagnóstico histológico dos mesmos (benigno ou maligno), revela uma diferença estatisticamente significativa favoravelmente à identificação pelas próprias pacientes. Esta informação torna-se extremamente relevante por demonstrar a

importância de valorizar-se os métodos clínicos de avaliação mamária, tanto o auto-exame das mamas quanto o exame clínico realizado por profissional da área, considerando-se as limitações de disponibilidade e acesso aos métodos estabelecidos para o rastreamento do câncer de mama no nosso meio.

Na avaliação das medidas de validade do “Índice de avaliação ecográfica” no estudo dos nódulos sólidos mamários, podemos observar resultados significativos, com sensibilidade e especificidade bastante elevados, independentes do tamanho tumoral. Entretanto, apesar da elevada sensibilidade, dois casos de câncer de mama foram diagnosticados como de baixo risco dentre os 160 casos de câncer de mama envolvidos neste estudo, empregando-se a metodologia proposta pelo IAE, com taxa de falso negativo igual a 0,6%. Dentre estes dois casos, o primeiro correspondeu a uma paciente de 33 anos, com nódulo medindo 2,5 cm de diâmetro e o outro correspondendo a uma paciente de 77 anos, com nódulo medindo 0,8 cm de diâmetro, ambos com características ecográficas de baixa suspeição, portanto, classificados como de baixo risco. No primeiro, todas as variáveis analisadas foram caracterizadas como não suspeitas. No segundo, os contornos eram irregulares, associado às demais variáveis com um padrão do tipo não suspeito. O diagnóstico anátomo-patológico destes dois casos revelou tratar-se, respectivamente, de um carcinoma indiferenciado e o outro, um carcinoma lobular infiltrante. Interessante ser observado que após a estratificação pelo tamanho tumoral, o comportamento das medidas de validade do método proposto manteve-se elevado, contrariando uma observação prática que corresponde a uma maior dificuldade para a interpretação ultra-sonográfica nas pequenas lesões nodulares.

Objetivando a definição de uma metodologia similar, porém com a utilização de menos variáveis, foi elaborado o “Índice de avaliação ecográfica sem Doppler”,

trabalhando-se apenas com variáveis ultra-sonográficas. Com a aplicação do IAE sem Doppler observou-se interferências importantes na classificação inicial das lesões, determinando um aumento no número de lesões classificadas como de suspeição intermediária, resultando ao final, numa diminuição do número de lesões definidas como de Alto Risco e em um aumento do número de lesões definidas como de Baixo Risco. Apesar disto, as variações nos resultados das medidas de validade obtidas pelo IAE e pelo IAE sem Doppler foram insignificantes, demonstrando que a aplicação de ambas as metodologias apresentam eficácia similar. Entretanto, com o IAE sem Doppler, a taxa de resultados falsos negativos aumentou de 0,6% (IAE) para 0,9%, significando um caso de câncer de mama dentre os 160 envolvidos no estudo, não detectado pela proposição alternativa. A comparação da sensibilidade do IAE e do IAE sem Doppler no estudo dos nódulos sólidos mamários demonstrou não existir diferença estatisticamente significativa entre os mesmos. A análise de concordância entre ambos demonstrou um índice Kappa igual a 94,4%, correspondendo a um nível excelente.

Dois aspectos importantes devem ser destacados em relação ao IAE e a sua variante. A importância e a aplicabilidade de ambas as metodologias mostraram-se bastante positivas. A utilização do IAE sem Doppler posiciona-se como uma proposição alternativa mais simplificada, podendo ser utilizada por aqueles que não têm experiência suficiente com a tecnologia Doppler ou para aqueles que trabalham com equipamentos mais modestos, não tendo disponíveis esta tecnologia, seguramente permitindo a sua utilização por um número maior de profissionais. Além disto, através do estudo Doppler pode-se fazer um mapeamento vascular da lesão tumoral, identificando-se a área de maior vascularização, permitindo o direcionamento de uma biópsia por agulha ecoguiada na área oposta àquela de

maior vascularização, reduzindo o percentual de esfregaços hemáticos na PAAF e também reduzindo a formação dos hematomas após tais procedimentos. Outro aspecto de interesse na avaliação Doppler diz respeito à informação prognóstica, correlacionando-se o estudo Doppler com fatores prognósticos reconhecidos, como “status” axilar, grau histológico e invasão angiolinfática (MEHTA & RAZA, 1999).

Ao compararmos a sensibilidade do IAE com os valores obtidos pela proposta na avaliação da curva ROC, observou-se uma diferença estatisticamente significativa, favoravelmente à proposição pelo IAE. Numa comparação mais detalhada, observa-se que a classificação proposta pela curva ROC apresenta valores de especificidade e valor preditivo positivo maiores, entretanto revelando uma sensibilidade mais baixa e o que julgamos mais importante, uma taxa de resultados falso negativos maior, ou seja, 12 casos de câncer de mama diagnosticados como de baixo risco. Se considerarmos que uma das informações mais importantes pela classificação ultra-sonográfica dos nódulos mamários é não deixar de detectar uma lesão maligna, a classificação original proposta pelo IAE revela-se como uma alternativa superior.

No trabalho desenvolvido por STAVROS et al. (1995) que pode ser considerado uma das principais referências da literatura científica como proposta de classificação ultra-sonográfica para os nódulos sólidos mamários, observamos que tanto esta quanto o IAE são metodologias que apresentam elevadas medidas de sensibilidade e de valor preditivo negativo. Por outro lado, a classificação proposta pelo IAE apresenta especificidade e valor preditivo positivo mais elevados. O estudo desenvolvido por STAVROS et al. (1995) avaliou um número maior de casos (750 nódulos), com uma amostra mais significativa de lesões nodulares benignas (625). No estudo de avaliação do IAE, a casuística foi inferior (555 nódulos), mas a

prevalência de câncer de mama foi maior (160 nódulos), o que de certa forma poderia ter influenciado na elevada sensibilidade obtida pelo IAE. Na avaliação comparativa entre ambas as metodologias observa-se que STAVROS et al. (1995) trabalhou com uma quantidade maior de variáveis para a interpretação ultra-sonográfica, certamente aumentando a complexidade da avaliação ultra-sonográfica e possibilitando a uma maior variabilidade interobservador. Em contrapartida, ao trabalhar com menos variáveis, o IAE apresenta-se como uma proposta mais simples, de mais fácil aplicação, entretanto colocando-se como uma proposição de confiabilidade mais discutível, sobretudo por desprezar uma série de outras características ultra-sonográficas de avaliação dos nódulos sólidos mamários. Julgamos necessário valorizar exatamente este aspecto do IAE, por normatizar e determinar a seqüência de características que devem ser obrigatoriamente estudadas, padronizando e uniformizando a avaliação ultra-sonográfica destas lesões.

Empregando uma metodologia similar à do IAE, com três observadores distintos, BAEZ et al. (2005) avaliaram uma casuística inferior à da presente pesquisa. Ao estudar um número inferior de lesões malignas (60 casos), a amplitude de características ultra-sonográficas associadas a tais lesões fica mais restrita. Outro aspecto a ser destacado diz respeito à quantidade de variáveis incluídas no estudo de BAEZ et al., (2005), onde foram analisadas sete variáveis ultra-sonográficas (forma, eixo tumoral, margens, espiculações, ecotextura, transmissão posterior e distorção arquitetural), enquanto no IAE analisou-se quatro variáveis ultra-sonográficas (contornos, transmissão posterior, textura interna e eixo tumoral), e uma variável Doppler (padrão de vascularização tumoral). Apesar disto, devemos salientar que ambos os estudos apresentaram medidas de validade muito

semelhantes para especificidade e valor preditivo negativo. Em contrapartida, seis casos de câncer de mama (6/60) foram ecograficamente diagnosticados como benignos (sensibilidade = 90%) no estudo de BAEZ et al. (2005), enquanto pelo IAE dois casos de câncer de mama (2/160) foram diagnosticados como benignos (sensibilidade = 98,8%). Em contraste à metodologia dos estudos desenvolvidos por STAVROS et al. (1995) e RAHBAR et al. (1999) onde várias das características descritas não podem ser analisadas em todas as lesões estudadas, as variáveis selecionadas por BAEZ et al. (2005) e também pelo IAE podem ser aplicadas para todos os nódulos sólidos mamários ecograficamente reproduzidos.

Não poderíamos deixar de discutir sobre aspectos de interferência potenciais no desenvolvimento desta pesquisa. Na condição de idealizador do IAE no estudo dos nódulos sólidos mamários e de operador de todos os exames ultra-sonográficos, fica evidente a necessidade do debate sobre a influência intrínseca do pesquisador no desenvolvimento da pesquisa, análise e apresentação dos resultados. Isto nos coloca numa posição privilegiada uma vez que permitiu um julgamento crítico preliminar, para que se chegasse ao delineamento atual, capaz de definir os critérios e os conceitos propostos pela metodologia do estudo. O respeito e o seguimento estrito das normas da ética em pesquisa têm e sempre se sobreporam a quaisquer interesses individuais. Outro aspecto a ser comentado relaciona-se ao fato de que cada paciente, antes do exame ultra-sonográfico, passava por uma avaliação clínica e, quando disponível, pela interpretação do exame mamográfico, podendo ser considerado um possível fator de interferência. Na verdade, fica cada vez mais evidente a necessidade de interpretação conjunta dos diversos meios disponíveis para se chegar à definição diagnóstica de uma lesão mamária, o mais próximo possível da verdade histológica. Em contrapartida, a própria seleção das variáveis

de composição do IAE buscou padronizar aquelas que pudessem ser interpretadas de uma maneira mais objetiva, minimizando a intersubjetividade.

Infelizmente, pelo próprio delineamento e principalmente pelos objetivos traçados nesta pesquisa, não foram estabelecidas correlações específicas entre variáveis ultra-sonográficas e tipos histológicos malignos ou benignos das lesões mamárias estudadas. Além disto, a literatura científica já demonstrou através de diversos estudos, padrões ultra-sonográficos que podem estar relacionados a alguns tipos histológicos específicos. Devemos enfatizar a grande variabilidade de características ultra-sonográficas que podem ser encontradas em um mesmo diagnóstico histológico, tanto em lesões benignas quanto nas lesões malignas. Algumas lesões como o carcinoma ductal infiltrante e o fibroadenoma que foram as que apresentaram a maior prevalência na amostra estudada, poderiam ser mais bem exploradas do ponto de vista da caracterização ultra-sonográfica. Entretanto, a grande maioria das outras lesões mamárias apresentaram uma prevalência tão baixa que fica impossível uma tipificação específica à ultra-sonografia. Analisando variáveis ultra-sonográficas como textura interna e transmissão posterior, constatou-se que nódulos benignos como um fibroadenoma podem apresentar-se com textura homogênea ou heterogênea, ou ainda com atenuação acústica ou reforço acústico posterior. De maneira similar, observou-se um padrão variável de características ultra-sonográficas nas lesões malignas, apesar de uma clara associação das características ultra-sonográficas suspeitas e não suspeitas, respectivamente para os nódulos mamários malignos e benignos.

Ao associar-se conjuntamente a avaliação das cinco variáveis de composição do IAE em função do resultado anátomo-patológico, observou-se relevância estatística em quatro destas variáveis, excetuando-se a textura interna. Estas

observações podem estar fundamentadas pela maior heterogeneidade desta variável, tanto nas lesões benignas quanto nas lesões malignas, cuja caracterização de lesões heterogêneas mostrou-se extremamente inespecífica, concordante com a literatura (FORNAGE et al., 1989; STAVROS et al., 1995; SKAANE & ENGEDAL, 1998). Por outro lado, avaliando-se as medidas de validade da variável textura interna independentemente, onde foram aglutinadas as características heterogêneas e com microcalcificações intratumorais como uma categoria suspeita, foi demonstrado elevada sensibilidade (99,4%), entretanto com baixos valores de especificidade (47,1%) e de valor preditivo positivo (43,2%).

A avaliação através dos resultados da regressão logística, considerando-se as quatro variáveis que demonstraram relevância estatística, apresentou interessantes dados que devem ser destacados. A presença de apenas uma variável com característica suspeita para malignidade apresentou muito baixa probabilidade de tratar-se de uma lesão maligna (0,1 a 0,6%), exceto quando a variável foi contornos, cuja caracterização isolada definida como suspeita, eleva esta probabilidade para 15,3%. Em contrapartida, a caracterização da variável contornos como não suspeita, mesmo na presença das outras três variáveis simultaneamente caracterizadas como suspeitas, apresentou uma baixa probabilidade de tratar-se de uma lesão maligna (9,1%), sugerindo ser esta, a variável independente mais importante dentre todas as que fazem parte do IAE, concordante com os resultados demonstrados por LEUCHT et al. (1988) e por CHEN et al. (2004). A identificação de um nódulo mamário com contornos caracterizado como suspeito associado a outra variável com características de suspeição eleva esta probabilidade de malignidade para valores significativos (42,1% a 50,5%), atingindo uma probabilidade de 94,8% de ser um nódulo maligno quando identificarmos as quatro variáveis destacadas com

características suspeitas. Desta forma, a análise associada das variáveis de composição do IAE torna-se relevante, sobretudo pela precisa caracterização da variável contornos.

Apesar da ampla utilização da ultra-sonografia mamária, ainda não existe um modelo padronizado amplamente aceito, incluindo uniformização de terminologias e recomendações de condutas, determinadas pelo nível de suspeição imaginológica (BAKER et al., 1999; BAEZ et al., 2005). Protocolos para a definição das características ultra-sonográficas das lesões mamárias são propostas pela *International Breast Ultrasound School – IBUS* (MADJAR et al., 1999), pela *European Society of Mastology – EUSOMA* (Perry, 2001) e, recentemente, pelo *American College of Radiology – ACR* através do protocolo BI-RADS™ (ACR, 2003). Apesar da diversidade de propostas, a literatura científica tem demonstrado uma sensibilidade para a ultra-sonografia mamária variando entre 86% a 97%, com uma especificidade entre 66% a 96% (BAEZ et al., 2005), o que é concordante com os valores encontrados na metodologia proposta pelo “Índice de avaliação ecográfica” onde foram observados valores de 98,8% e 82,3%, respectivamente para sensibilidade e especificidade.

Decorrente da intensificação dos programas de rastreamento do câncer de mama tem sido observado um aumento na identificação de lesões benignas, tornando-se crucial o estabelecimento de critérios seguros e eficazes para a determinação de seguimento como conduta a ser recomendada para os nódulos ultrassonograficamente benignos. Um resultado prático importante desta conduta consiste na redução do exagerado número de procedimentos invasivos que são realizados neste grupo de lesões.

É inegável a necessidade de desdobramentos a partir do presente estudo, com a obtenção de outros resultados que possam ser comparados. Além disto, propostas alternativas devem ser avaliadas para a construção de um modelo de estudo ultra-sonográfico dos nódulos sólidos mamários, semelhante ao IAE. Mas o aspecto principal consiste na aplicação deste modelo com observadores diferentes, analisando-se a sua reprodutibilidade, a concordância interobservador para o IAE no estudo dos nódulos sólidos mamários, bem como para a ratificação dos nossos resultados. Outros desdobramentos interessantes a serem desenvolvidos, consistem na avaliação comparativa entre a classificação ultra-sonográfica para os nódulos sólidos mamários proposta pelo IAE e métodos invasivos como a PAAF, sejam empregados em série ou em paralelo. Além destes, estudos relacionando-se o padrão de vascularização tumoral ao Doppler com parâmetros prognósticos estabelecidos como grau histológico, metástases axilares e marcadores biológicos, também despertam interesse especial e vislumbram o desenvolvimento de importantes pesquisas posteriores.

## 7. CONCLUSÕES

---

→ O “Índice de avaliação ecográfica” consiste numa metodologia com elevadas medidas de validade no estudo ultra-sonográfico dos nódulos sólidos mamários.

→ Contornos, Transmissão posterior, Eixo tumoral e Padrão de vascularização tumoral foram as variáveis de composição do “Índice de avaliação ecográfica” que demonstraram relevância estatística, destacando-se a magnitude da importância da variável Contornos no estudo ultra-sonográfico dos nódulos sólidos mamários.

→ A análise comparativa entre o “Índice de avaliação ecográfica” e sua variante sem Doppler demonstrou resultados similares no estudo ultra-sonográfico dos nódulos sólidos mamários.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR). ACR BI-RADS® - Ultrasound. In: **ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas**. Reston, VA. American College of Radiology, 2003. 86 p.

BAEZ, E.; STRATHMANN, k.; VETTER, M., et al. Likelihood of malignancy in breast lesions characterized by ultrasound with a combined diagnostic score. **Ultrasound Med. Biol.**, Oxford, v. 31, n. 2, p. 179-184, Feb. 2005.

BAKER, J. A.; KORNGUTH, P. J.; SOO, M. S. et al. Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment. **Am. J. Roentgenol.**, Baltimore, v. 172, n. 6, p. 1621-1625, Jun. 1999.

BARRA, A. A. **Avaliação da acurácia dos métodos de punção aspirativa por agulha fina e core biopsy guiadas por ultra-som de acordo com o tamanho da lesão mamária suspeita de malignidade**. 2003. 141 p. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

BASSETT, L. W.; KIMME-SMITH, C.; SUTHERLAND, L. K.; et al. Automated and hand-held breast ultrasound: effect on patient management. **Radiology**, Easton, v. 165, n. 1, p. 103-108, Oct. 1987.

BASSETT, L., WINCHESTER, D. P., CAPLAN, R. B., et al. Stereotactic core-needle biopsy of the breast: A report of the Joint Task Force of the American College of Radiology, American College of Surgeons, and College of American Pathologists. **CA Cancer J. Clin.**, New York, v. 47, p. 171-190, 1997.

BERG, W. A. Rationale for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. **Am. J. Roentgenol.**, Baltimore, v. 180, n. 5, p. 1225-1228, May. 2003.

BERG, W. A. Supplemental screening sonography in dense breasts. **Radiol. Clin. N. Am.**, Philadelphia, v. 42, n. 5, p. 845-851, Sep. 2004.

BORGES, J. B. R. **O doppler colorido como fator prognóstico no câncer da mama.** 1998. 105 p. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.

BROWN, M. L., HOUN, F., SICKLES, E. A., et al. Screening mammography in community practice: Positive predictive value of abnormal findings and yield of follow-up diagnostic procedures. **Am. J. Roentgenol.**, Baltimore, n. 165, p. 1373-1377, 1995.

BUADU, L. D.; MURAKAMI, J.; MURAYAMA, S.; et al. Colour doppler sonography of breast masses: a multiparameter analysis. **Clin. Radiol.**, Edinburg, v. 52, n. 12, p. 917-923, Dec. 1997.

BUTLER, R. S.; VENTA, L. A.; WILEY, E. L.; et al. Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. **Am. J. Roentgenol.**, Baltimore, v. 172, n. 2, p. 325-330, Feb. 1999.

CALDERON, C.; VILKOMERSON, D., MEZRICH, R.; et al. Differences in the attenuation of ultrasound by normal, benign, and malignant breast tissues. **J. Clin. Ultrasound**, New York, v. 4, n. 4, p. 249-254, Aug. 1976.

CHEN, S. C.; CHEUNG, Y. C.; SU, C. H.; et al. Analysis of sonographic features for the differentiation of benign and malignant breast tumors of different sizes. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, Carnforth, v. 23, n. 2, p. 188-193, Feb. 2004.

CHEUNG, Y. C.; WAN, Y. L.; CHEN, S. C.; et al. Sonographic evaluation of mammographically detected microcalcifications without a mass prior to stereotactic core needle biopsy. **J. Clin. Ultrasound**, New York, v. 30, n. 6, p. 323-331, Jul.-Aug. 2002.

CLEVERLEY, J. R.; JACKSON, A. R.; BATEMAN, A. C. Pre-operative localization of breast microcalcifications using high-frequency ultrasound. **Clin. Radiol.**, Edinburg, v. 52, n. 12, p. 924-926, Dec. 1997.

COLE-BEUGLET, C., SORIANO, R. Z., KURTZ, A. B., et al. Fibroadenoma of the breast: sonomammography correlated with pathology in 122 pacientes. **Am. J. Roentgenol.**, Baltimore, v. 140, n. 1, p. 369-375, Feb. 1983a.

COLE-BEUGLET, C., SORIANO, R. Z., KURTZ, A. B., et al. Ultrasound analysis of 104 primary breast carcinomas classified according to histopathologic type. **Radiology**, Easton, v. 147, n. 1, p. 191-196, Apr. 1983b.

COSGROVE, D. O.; BAMBER, J. C.; DAVEY, J. B.; et al. Color doppler signals from breast tumors: work in progress. **Radiology**, Easton, v. 176, n. 1, p. 175-180, Jul. 1990.

COSGROVE, D. O.; KEDAR, R. P.; BAMBER, J. C. et al. Breast diseases: color doppler US in differential diagnosis. **Radiology**, Easton, v. 189, n. 1, p. 99-104, Oct. 1993.

COX, B. A.; KELLY, K. M.; KO, P.; et al. Ultrasound characteristics of breast carcinoma. **Am. Surg.**, Philadelphia, v. 64, n. 10, p. 934-938, Oct. 1998.

DE LA FLOR, M. G. D. & SANTOS, J. L. H. Mamografía y ecografía en la evaluación de las lesiones no palpables de la mama y su correlación anatomo-patológica. **Rev. Méd. Hered.**, Lima, v. 13, n. 4, p. 135-139, Oct./Dic. 2002.

DIXON, J. M.; WALSH, J.; PATERSON, D. et al. Colour doppler ultrasonography studies of benign and malignant breast lesions. **Br. J. Surg.**, Bristol, v. 79, n. 3, p. 259-260, Mar. 1992.

DOCK, W.; GRABENWÖGER, F.; METZ, V. et al. Tumor vascularization: assessment with duplex sonography. **Radiology**, Easton, v. 181, n. 1, p. 241-244, Oct. 1991.

DUMITRESCU, R. G. & COTARLA, I. Understanding breast cancer risk – Where do we stand in 2005? **J. Cell. Mol. Med.**, Bucharest, v. 9, n. 1, p. 208-221, Jan-Mar. 2005.

FLOBBE, K.; NELEMANS, P. J.; KESSELS, A. G. H.; et al. The role of ultrasonography as na adjunct to mammography in the detection of breast cancer: a sistematic review. **Eur. J. Cancer.**, Oxford, v. 38, n. 8, p. 1044-1050, May. 2002.

FOLKMAN, J.; COLE, P.; ZIMMERMAN, S. Tumor behavior in isolated perfused organs: in vitro growth and metastases of biopsy material in rabbit thyroid and canine intestinal segment. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 164, n. 3, p. 491-502, Sep. 1966.

FOLKMAN, J.; MERLER, E.; ABERNATHY, C.; et al. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. **J. Exp. Med.**, New York, v. 133, n. 2, p. 275-288, Feb. 1971.

FOLKMAN, J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v. 82, n. 1, p. 4-6, Jan. 1990.

FORNAGE, B. D.; LORIGAN, J. G.; ANDRY, E. Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. **Radiology**, Easton, v. 172, n. 3, p. 671-675, Sep. 1989.

FORNAGE, B. D.; SNEIGE, N.; FAROUX, M. J. et al. Sonographic appearance and ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy of breast carcinomas smaller than 1 cm<sup>3</sup>. **J. Ultrasound. Med.**, New York, v. 9, n. 10, p. 559-568, Oct. 1990.

FORNAGE, B. D. Role of color doppler imaging in differentiating between pseudocystic malignant tumors and fluid collections. **J. Ultrasound. Med.**, New York, v. 14, n. 2, p. 125-128, Feb. 1995.

FRANÇA, J. L. & VASCONCELOS, A. C. **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. 7. ed. Belo Horizonte: Ed. UFMG, 2004. 242 p.

GORDON, P. B. Ultrasound for breast cancer screening and staging. **Radiol. Clin. N. Am.**, Philadelphia, v. 40, n. 3, p. 431-441, May. 2002.

GOULART, E. M. A. **Metodologia e informática na pesquisa médica**. Belo Horizonte: Gráfica e editora Cultura, 1998. 170p.

GUFLER, H.; BUITRAGO-TÉLLEZ, C. H.; MADJAR, H.; et al. Ultrasound demonstration of mammographically detected microcalcifications. **Acta Radiol.**, Stockholm, v. 41, n. 3, p. 217-221, May. 2000.

HALL, F. M., STORELLA, J. M., SILVERSTONE, D. Z., et al. Nonpalpable breast lesions: Recommendations for biopsy based on suspicion of carcinoma at mammography. **Radiology**, Easton, v. 167, p. 353-358, 1988.

HALL, F. M. Sonography of the breast: controversies and opinions. **Am. J. Roentgenol.**, Baltimore, v. 169, n. 6, p. 1635-1636, Dec. 1997.

HARPER, P. & KELLY-FRY, E. Ultrasound visualization of the breast in symptomatic patients. **Radiology**, Easton, v. 137, n. 2, p. 465-469, Nov. 1980.

HARPER, A. P.; KELLY-FRY, E.; NOE, J. S.; et al. Ultrasound in the evaluation of solid breast masses. **Radiology**, Easton, v. 146, n. 3, p. 731-736, Mar. 1983.

HASHIMOTO, B. E.; KRAMER, D. J.; PICOZZI, V. J. High detection rate of breast ductal carcinoma in situ calcifications on mammographically directed high-resolution sonography. **J. Ultrasound. Med.**, New York, v. 20, n. 5, p. 501-508, May. 2001.

HAYASHI, N.; TAMAKI, N.; HONEKURA, Y.; et al. Real-time sonography of palpable breast masses. **Br. J. Radiol.**, London, v. 58, n. 691, p. 611-615, Jul. 1985.

HAYASHI, N.; MIYAMOTO, Y.; NAKATA, N.; et al. Breast masses: color doppler, power doppler, and spectral analysis findings. **J. Clin. Ultrasound**, New York, v. 26, n. 5, p. 231-238, Jun. 1998.

HOLCOMBE, C.; PUGH, N.; LYONS, K. et al. Breast flow in breast cancer and fibroadenoma estimated by colour doppler ultrasonography. **Br. J. Surg.**, Bristol, v. 82, n. 6, p. 787-788, Jun. 1995.

JACKSON, V. P.; ROTHSCHILD, P. A.; KREIPKED. L.; et al. The spectrum of sonographic findings of fibroadenoma of the breast. **Invest. Radiol.**, Philadelphia, v. 21, n. 1, p. 34-40, Jan. 1986.

JACKSON, V. P. The role of US in breast imaging. **Radiology**, Easton, v. 177, n. 2, p. 305-311, Nov. 1990.

KAPLAN, S. S. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. **Radiology**, Easton, v. 221, n. 3, p. 641-649, Dec. 2001.

KASUMI, F.; FUKAMI, A.; KUNO, K. et al. Characteristic echographic features of circumscribed cancer. **Ultrasound Med. Biol.**, Oxford, v. 8, n. 4, p. 369-375, 1982.

KASUMI, F. Can microcalcifications located within breast carcinomas be detected by ultrasound imaging? **Ultrasound Med. Biol.**, Oxford, v. 14 (suppl 1), p. 175-182, 1988.

KOBAYASHI T. Diagnostic ultrasound in breast cancer: analysis of retrotumorous echo patterns correlated with sonic attenuation by cancerous connective tissue. **J. Clin. Ultrasound**, New York, v. 7, n. 6, p. 471-479, Dec. 1979.

KOLB, T. M.; LICHY, J.; NEWHOUSE, J. H. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US – diagnostic yield and tumor characteristics. **Radiology**, Easton, v. 207, n. 1, p. 191-199, Apr. 1998.

KOLB, T. M.; LICHY, J.; NEWHOUSE, J. H. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: Na analysis of 27,825 patient evaluations. **Radiology**, Easton, v. 225, n. 1, p. 165-175, Oct. 2002.

KOOK, S. W.; PARK, H. W.; LEE, Y. R.; et al. Evaluation of solid breast lesions with power dopplar sonography. **J. Clin. Ultrasound.**, New York, v. 27, n. 5, p. 231-237, Jun. 1999.

KOPANS, D. B.; MEYER, J. E.; STEINBOCK, R. T. Breast cancer: the appearance as delineated by whole breast water-path ultrasound scanning. **J. Clin. Ultrasound**, New York, v. 10, n. 7, p. 313-322, Sep. 1982.

KOPANS, D. B. Breast-cancer screening with ultrasonography. **Lancet**, London, v. 354, n. 9196, p. 2096-2097, Dec. 1999.

KOSSOFF, G. Causes of shadowing in breast sonography. **Ultrasound Med. Biol.**, Oxford, v. 14 (suppl 1), p. 211-215, 1988.

LAMB, P. M.; PERRY, N. M.; VINNICOMBE, S. J.; et al. Correlation between ultrasound characteristics, mammographic findings and histological grade in patients with invasive ductal carcinoma of the breast. **Clin. Radiol.**, Edinburgh, v. 55, n. 1, p. 40-44, Jan. 2000.

LAMBIE, R. W.; HODGDEN, D.; HERMAN, E. W.; et al. Sonomammographic manifestations of mammographically detectable breast microcalcifications. **J. Ultrasound. Med.**, New York, v. 2, n. 11, p. 509-514, Nov. 1983.

LANDIS, J. R. & KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, Washington, v. 33, n. 1, p. 159-174, Mar. 1977.

LEE, C. H., EGGLIN, T. K., PHILPOTTS, L., et al. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings. **Radiology**, Easton, v. 202, p. 849-854, 1997.

LEE, S. W.; CHOI, H. Y.; BAEK, S. Y.; et al. Role of color and power doppler imaging in differentiating between malignant and benign solid breast masses. **J. Clin. Ultrasound**, New York, v. 30, n. 8, p. 459-464, Oct. 2002.

LEUCHT, W. J.; RABE, D. R.; HUMBERT, K. D. Diagnostic value of different interpretative criteria in real-time sonography of the breast. **Ultrasound Med. Biol.**, Oxford, v. 14 (suppl. 1), p. 59-73, 1988.

LISTER, D.; EVANS, A. J.; BURRELL, H. C., et al. The accuracy of breast ultrasound in the evaluation of clinically benign discrete, symptomatic breast lumps. **Clin. Radiol.**, Edimburgh, v. 53, n. 7, p. 490-492, Jul. 1998.

LIBERMAN, L., DERSHAW, D. D., ROSEN, P. P., et al. Stereotaxic *core biopsy* of breast carcinoma: Accuracy at predicting invasion. **Radiology**, Easton, v. 194, p. 379-381, 1995.

LIBERMAN, L., ERNBERG, L. A., HEERDT, A., et al. Palpable masses: Is there a role for percutaneous imaging-guided *core biopsy*? **Am. J. Roentgenol.**, Baltimore, v. 175, n. 3, p. 779-787, 2000.

LO, B. Abordando questões éticas. In: HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; et al. **Delineando a Pesquisa Clínica: Uma abordagem epidemiológica**. 2<sup>a</sup> edição. Porto Alegre: Artmed, 2003. Cap. 14, p. 247-264.

LUCENA, C. E. M.; BARRA, A. A.; SANTOS JÚNIOR, J. L. et al. Análise comparativa do emprego da biópsia de fragmento no estudo das lesões benignas e malignas da mama. **Rev. Lat. Mastol.**, São Paulo, v. 4, n. 1, p. 9-13, 2003.

MAULIK, D. **Doppler ultrasound in Obstetrics & Gynecology**. New York: Springer, 1997. 624 p.

MADJAR, H.; RICKARD, M.; JELLINS, J.; et al. IBUS guidelines for the ultrasonic examination of the breast. IBUS International Faculty. International Breast Ultrasound School. **Eur. J. Ultrasound**, Shannon, v. 9, n. 1, p. 99-102, Mar. 1999.

MCNICHOLAS, M. M. J.; MERCER, P. M.; MULLER, J. C. et al. Color doppler sonography in the evaluation of palpable breast masses. **Am. J. Roentgenol.**, Baltimore, v. 161, n. 4, p. 765-771, Oct. 1993.

MEHTA, T. S. & RAZA, S. Power doppler sonography of breast cancer: does vascularity correlate with node status or lymphatic vascular invasion? **Am. J. Roentgenol.**, Baltimore, v. 173, n. 2, p. 303-307, Aug. 1999.

MEYER, J. E.; AMIN E.; LINDFORS, K. K.; et al. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. **Radiology**, Easton, v. 170 (1 Pt 1), p. 79-82, Jan. 1989.

MOON, W. K.; IM, G. J.; KOH, Y. H.; et al. US of mammographically detected clustered microcalcifications. **Radiology**, Easton, v. 217, n. 3, p. 849-854, Dec. 2000.

MOSKOWITZ, M. Impact of a priori medical decisions on screening for breast cancer. **Radiology**, Easton, v. 171, p. 605-608, 1989.

PASTORE, A. R.; D'ÁVILA, M. S.; LORENZO, R. G. et al. O estudo dos tumores da mama pela dopplerfluxometria. **J. Bras. Ginecol.**, Rio de Janeiro, v. 102, n. 9, p. 327-331, Set. 1992.

PERRY, N. M.; EUSOMA WORKING PARTY. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. EUSOMA Working Party. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 37, n. 2, p. 159-172, Jan. 2001.

RANIERI, E.; D'ANDREA, M. R.; D'ALESSIO, A.; et al. Ultrasound in the detection of breast cancer associated with isolated clustered microcalcifications, mammographically identified. **Anticancer Res.**, Athens, v. 17, n. 4A, p. 2831-2836, Jul.-Aug. 1997.

RAHBAR, G.; SIE, A. C.; HANSEN, G. C.; et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. **Radiology**, Easton, v. 213, n. 3, p. 889-894, Dec. 1999.

RAZA, S. & BAUM, J. K. Solid breast lesions: evaluation with power doppler US. **Radiology**, Easton, v. 203, n. 1, p. 164-168, Apr. 1997.

ROSTAGNO, R.; PONA, N.; OLIVA, M.; et al. Carcinoma lobular infiltrante: análisis de sus características radiológicas Y ecográficas. **Rev. Argent. Radiol.**, Buenos Aires, v. 62, n. 1, p. 51-55, Ene. 1997.

SCHOR, A. M.; SCHOR, S. L. Tumour angiogenesis. **J. Pathol.**, Edinburgh, v. 141, n. 3, p. 385-413, Nov. 1983.

SILVA, S. Z. C. **Reclassificação ultra-sonográfica das imagens mamográficas categoria 0, segundo o sistema BI-RADS™**. 2003. 87 p. Tese (Doutorado em Cirurgia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

SKAANE, P.; ENGEDAL, K.; SKJENNALD, A. Interobserver variation in the interpretation of breast imaging. Comparison of mammography, ultrasonography, and both combined in the interpretation of palpable noncalcified breast masses. **Acta Radiol.**, Stockholm, v. 38 (4 Pt 1), p. 497-502, Jul. 1997.

SKAANE, P.; ENGEDAL, K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. **Am. J. Roentgenol.**, Baltimore, v. 170, n. 1, p. 109-114, Jan. 1998.

SKAANE, P.; OLSEN, J. B.; SAGER, E. M.; et al. Variability in the interpretation of ultrasonography in patients with palpable noncalcified breast tumors. **Acta Radiol.**, Stockholm, v. 40, n. 2, p. 169-175, Mar. 1999.

SKAANE, P. & SKJORTEN, F. Ultrasonographic evaluation of invasive lobular carcinoma. **Acta Radiol.**, Stockholm, v. 40, n. 4, p. 169-375, Jul. 1999.

SOO, M. S.; BAKER, J. A.; ROSEN, E. L. Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. . **Am. J. Roentgenol.**, Baltimore, v.180, n. 4, p. 941-948, Apr. 2003.

STAVROS, A. T.; THICKMAN, D.; RAPP, C. L.; et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. **Radiology**, Easton, v. 196, n. 1, p. 123-134, Jul. 1995.

TABAR, L., GAD, A., HOLMBERG, L. H., 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**, London, n. 1, p. 829-832, 1985.

UENO, E.; TOHNO, E., SOEDA, S.; et al. Dynamic tests in real-time breast echography. **Ultrasound Med. Biol.**, Oxford, v. 14 (suppl. 1), p. 53-57, 1988.

VENTA, L. A.; DUDIAK, C. M.; SALOMON, C. G.; et al. Sonographic evaluation of the breast. **Radiographics**, Easton, v. 14, n. 1, p. 29-50, Jan. 1994.

VIGNAL, P.; MESLET, M. R.; ROMÉO, J. M.; et al. Sonographic morphology of infiltrating breast carcinoma: relationship with the shape of the hyaluronan extracellular matrix. **J. Ultrasound Med.**, New York, v. 21, n. 5, p. 531-538, May. 2002.

WEINSTEIN, S. P.; CONANT, E. F.; MIES, C.; et al. Posterior acoustic shadowing in benign breast lesions: sonographic-pathologic correlation. **J. Ultrasound Med.**, New York, v. 23, n. 1, p. 73-83, Jan. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Classification of Tumors Pathology and Genetics of tumors of the Breast and Female Genital Organs**. Lyon: IARC Press, 2003: 432 p.

YANG, W. T.; SUEN, M.; AHUJA, A. et al. In vivo demonstration of microcalcifications in breast cancer using high resolution ultrasound. **Br. J. Radiol.**, London, v. 70, n. 835, p. 685-690, Jul. 1997.

YOUSSEFZADEH, S.; EIBENBERGER, K.; HELBICH, T. et al. Use of resistance index for the diagnosis of breast tumours. **Clin. Radiol.**, Edinburg, v. 51, n. 6, p. 418-420, Jun. 1996.



## ANEXO I

## FORMULÁRIO DE PESQUISA

## Identificação

Nome: \_\_\_\_\_ Pront.: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

Nº Quest. \_\_\_\_\_ Data da consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos

Cor: 1.( ) leucodérmica 2.( ) melanodérmica 3.( ) feodérmica  
4.( ) outra 9.( ) s/ informação

Estado civil: 1.( ) solteira 2.( ) casada 3.( ) viúva  
4.( ) outro 9.( ) s/ informação

## História da Moléstia Atual

Motivo inicial da consulta: 1.( ) nódulo 2.( ) dor  
3.( ) derrame papilar 4.( ) alteração cutânea 5.( ) inflamação  
6.( ) outro 7.( ) achado de exame complementar

Outros sintomas associados: 1.( ) nódulo 2.( ) dor  
3.( ) derrame papilar 4.( ) alts. cutâneas 5.( ) inflamação  
6.( ) nenhum 9.( ) s/ informação

Início dos sintomas: 1.( ) sim. Há \_\_\_\_\_ meses 2.( ) desconhece  
8.( ) não se aplica 9.( ) s/ informação

Lado acometido: 1.( ) direito 2.( ) esquerdo  
8.( ) não se aplica 9.( ) s/ informação

Crescimento da lesão: 1.( ) sim 2.( ) não  
3.( ) desconhece 8.( ) não se aplica 9.( ) s/ informação

Quem percebeu: 1.( ) médico 2.( ) paciente  
3.( ) mamografia 4.( ) ultra-som 5.( ) outro  
9.( ) s/ informação

**Tratamento anterior:** 1.( ) sim 2.( ) não  
8.( ) não se aplica 9.( ) s/ informação

### História Ginecológica e Obstétrica

**Menarca:** 1.( ) < 12 anos 2.( ) 12-15 anos 3.( ) > 15 anos  
8.( ) não se aplica 9.( ) s/ informação

**Menopausa:** 1.( ) > 55 anos 2.( ) < 40 anos 3.( ) 41-54 anos  
8.( ) não se aplica 9.( ) s/ informação

**Paridade:** 1.( ) nulípara 2.( ) G1-G3 3.( ) ≥ G4  
8.( ) não se aplica 9.( ) s/informação

**DUP:** há \_\_\_\_\_ anos 8.( ) não se aplica 9.( ) s/ informação

**Amamentação:** 1.( ) sim 2.( ) não 8.( ) não se aplica 9.( ) s/ informação

**Uso de ACO:** 1.( ) sim 2.( ) não 8.( ) não se aplica 9.( ) s/ informação

**Uso de TRH:** 1.( ) sim 2.( ) não 8.( ) não se aplica 9.( ) s/ informação

### História Pessoal

**Tabagismo:** 1.( ) não fuma 2.( ) até 10 cigs./d 3.( ) 11 a 20 cigs./d  
4.( ) >20cigs./d 9.( ) s/ informação

**Alcoolismo:** 1.( ) não bebe 2.( ) ocasional 3.( ) regularmente  
4.( ) freqüente 9.( ) s/ informação

**Diabetes:** 1.( ) sim 2.( ) não 3.( ) desconhece 9.( ) s/ informação

**Hipertensão Arterial:** 1.( ) sim 2.( ) não  
3.( ) desconhece 9.( ) s/ informação

**Coagulopatia:** 1.( ) sim. Qual: \_\_\_\_\_  
2.( ) não 3.( ) desconhece 9.( ) s/ informação

**Uso de AAS ou Anticoagulante:** 1.( ) sim 2.( ) não 9.( ) s/ informação

**Outras doenças:** \_\_\_\_\_

## História Familiar

**Câncer de mama:** 1.( ) não tem      2.( ) desconhece      3.( ) 1º grau. Qtos: \_\_\_\_\_  
4.( ) 2º grau. Qtos: \_\_\_\_\_      9.( ) s/ informação

## Exame Físico

**Lado acometido:** 1.( ) direito      2.( ) esquerdo      4.( ) exame normal  
8.( ) não se aplica      9.( ) s/ informação

**Localização:** 1.( ) QSL      2.( ) QSM      3.( ) QIL      4.( ) QIM  
5.( ) central      6.( ) QSM/QIM      7.( ) QIM/QIL      10.( ) QIL/QSL  
11.( ) QSL/QSM      12.( ) axilar      13.( ) não palpável      88.( ) n. a.  
99.( ) s/ informação

**Tamanho do tumor:** 1.( ) até 2 cm      2.( ) 2 a 5 cm      4.( ) >5 cm  
5.( ) não palpável      9.( ) s/ informação

**Consistência:** 1.( ) duro      2.( ) macio      3.( ) fibroelástico  
8.( ) não se aplica      9.( ) s/ informação

**Mobilidade:** 1.( ) fixo      2.( ) móvel      8.( ) n. a.      9.( ) s/ informação

**Outros sinais:** 1.( ) ausentes      2.( ) úlcera      3.( ) abaulamento  
4.( ) retração      5.( ) derrame papilar      6.( ) sinais inflamatórios  
7.( ) erosão papilar      10.( ) edema      11.( ) eczema areolar  
88.( ) não se aplica      99.( ) s/ informação

**Linfonodos homolaterais:** 1.( ) N x      2.( ) N 0      3.( ) N 1  
4.( ) N 2      5.( ) N 3      8.( ) não se aplica      9.( ) s/ informação

**Sinais dça. distante:** 1.( ) ausente      2.( ) presente. Local: \_\_\_\_\_  
8.( ) não se aplica      9.( ) s/ informação

**Outros sinais:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_





## ANEXO II

### CONSENTIMENTO INFORMADO

O abaixo assinado \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ declara que está ciente de estar participando de um projeto de pesquisa, tendo recebido previamente as informações necessárias sobre os objetivos e os procedimentos a serem utilizados, garantindo-lhe todos os esclarecimentos sobre dúvidas ou outros assuntos relacionados à pesquisa, que se fizerem pertinentes.

A equipe médica que acompanha a Sra. aqui mencionada indicou a realização do “Índice de avaliação ecográfica” para os nódulos mamários, com o objetivo de fazer uma análise minuciosa da imagem ecográfica da lesão em questão. O resultado desta avaliação ultra-sonográfica será posteriormente comparado ao resultado final do diagnóstico obtido pelo estudo histopatológico da lesão removida.

Uma adequada experiência com os métodos a serem empregados são assegurados pela equipe médica, cujas complicações associadas ao procedimento ultra-sonográfico são inexistentes pela literatura médica, dentro da técnica padronizada para tal procedimento. Salientamos ainda que o diagnóstico final da lesão em questão será definido após o procedimento cirúrgico e o estudo histopatológico do mesmo.

Tendo sido informada de todos estes detalhes e consciente dos procedimentos a serem realizados, estou de acordo com a sua realização e assino este documento.

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ .

õ \_\_\_\_\_

**ANEXO III**

**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

## ANEXO IV

## TABELAS ADICIONAIS

Tabela 11: Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica no estudo dos nódulos sólidos mamários.

IAE	Anátomo-patológico		Total
	Maligno	Benigno	
Alto Risco	158	70	328
Baixo Risco	2	325	327
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>395</b>	<b>555</b>

S = 98,8%    E = 82,3%    VPP = 69,3%    VPN = 99,4%    FP = 30,7%    FN = 0,6%

Tabela 12: Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica no estudo dos nódulos sólidos mamários, nas lesões com até 2 cm de diâmetro.

IAE	Anátomo-patológico		Total
	Maligno	Benigno	
Alto Risco	77	39	116
Baixo Risco	1	191	192
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>230</b>	<b>308</b>

S = 98,7%    E = 83,0%    VPP = 66,4%    VPN = 99,5%    FP = 33,6%    FN = 0,5%

Tabela 13: Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica no estudo dos nódulos sólidos mamários, nas lesões maiores que 2 cm de diâmetro.

IAE	Anátomo-patológico		Total
	Maligno	Benigno	
Alto Risco	62	29	91
Baixo Risco	1	132	133
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>161</b>	<b>224</b>

S = 98,4%    E = 82,0%    VPP = 68,1%    VPN = 99,2%    FP = 31,9%    FN = 0,8%

**Tabela 14: Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica sem Doppler no estudo dos nódulos sólidos mamários.**

IAE	Anátomo-patológico		Total
	Maligno	Benigno	
Alto Risco	157	56	213
Baixo Risco	3	339	342
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>395</b>	<b>555</b>

S = 98,1%    E = 85,8%    VPP = 73,7%    VPN = 99,1%    FP = 26,3%    FN = 0,9%

**Tabela 15: Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica sem Doppler no estudo dos nódulos sólidos mamários, nas lesões com até 2 cm de diâmetro.**

IAE	Anátomo-patológico		Total
	Maligno	Benigno	
Alto Risco	76	34	110
Baixo Risco	2	196	198
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>230</b>	<b>308</b>

S = 97,4%    E = 85,2%    VPP = 69,1%    VPN = 99,0%    FP = 30,9%    FN = 1,0%

**Tabela 16: Cálculo das medidas de validade do Índice de Avaliação Ecográfica sem Doppler no estudo dos nódulos sólidos mamários, nas lesões maiores que 2 cm de diâmetro.**

IAE	Anátomo-patológico		Total
	Maligno	Benigno	
Alto Risco	62	20	82
Baixo Risco	1	141	142
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>161</b>	<b>224</b>

S = 98,4%    E = 87,6%    VPP = 75,6%    VPN = 99,3%    FP = 24,4%    FN = 0,7%