CARLA PRISCILA KAMIYA

Estudo Power Doppler das Lesões Mamárias

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, para obtenção do Título de Mestre

Orientador. Prof. Dr. Gilberto Uemura

Botucatu – SP
2009

CARLA PRISCILA KAMIYA

Estudo Power Doppler das Lesões Mamárias

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, para obtenção do Título de Mestre

Orientador. Prof. Dr. Gilberto Uemura

Botucatu – SP
2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Kamiya, Carla Priscila.
Estudo Power Doppler das lesões mamárias / Carla Priscila Kamiya. – Botucatu : [s.n.], 2009

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2009.
Orientador: Gilberto Uemura
Assunto CAPES: 40101150

1. Mamas - Câncer - Diagnóstico - Estudo de casos

CDD 616.99449

Palavras-chave: Câncer de mama; Doppler; Lesão mamária; Ultra-sonografia mamária

Epígrafe

EPÍGRAFE

Porque eu fazia do amor um cálculo matemático errado: pensava que, somando as compreensões, eu amava. Não sabia que, somando as incompreensões é que se ama verdadeiramente.

Clarice Lispector

Dedicatórias

DEDICATÓRIAS

Aos meus pais Ossao e Keiko, alicerces de minha vida.

A meus irmãos Rodrigo e Natália, amigos acima de tudo.

A meu marido Eduardo, companheiro de todas as horas.

Aos meus sogros João e Fátima, segundos pais.

Ao professor Gilberto, amigo verdadeiro.

A meu filho querido que chegará em breve.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Ricardo pelo constante apoio e amizade.

Ao Professor Adjunto Paulo Traiman pelos ensinamentos e incentivo.

A Professora Doutora Heloisa pela amizade acima de tudo.

Ao Professor Adjunto Rogério Dias por acreditar em minha pessoa.

A Professora Adjunta Anaglória pela paciência e ensinamentos.

A Professora Doutora Eliana e ao Doutor Jorge pelo incentivo constante.

Ao Professor Titular Peraçoli pelos ensinamentos.

Aos demais colegas e professores do Departamento pelo apoio e amizade.

Ao Professor Doutor Morceli pelos ensinamentos e portas abertas da Radiologia.

Aos membros do CAM por me acolherem como família.

As secretárias do Departamento – Cida, Aninha, Célia e Sandra - pela paciência e ajuda.

A secretária da Mastologia – Mari – pela constante ajuda.

A Cristiane Abe pela amizade e formatação deste trabalho.

Aos residentes da Mastologia – Kico, Karina e Daniel – pela ajuda, apoio e amizade.

Aos residentes da Ginecologia e Obstetrícia pelo apoio.

Aos funcionários da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu pelas orientações e apoio técnico.

As pacientes do CAM que tornaram este trabalho possível.

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

Índice

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras e Tabelas

Resumo

Summary

Introdução Geral 21

Referências Bibliográficas 30

Artigo para publicação

Introdução 38

Objetivo 42

Sujeitos e Métodos 44

a. Ultra-sonografia 44

b. Estudo Cito-histológico 46

c. Estatística 47

Resultados 49

Discussão 57

Conclusão 62

Referências Bibliográficas 64

Anexos 69

Lista de Abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

Birads® – Breast Imaging Reporting and Data System

CAM – Centro de Avaliação em Mastologia

CD – Color Doppler

E – especificidade

Hz – Hertz

INCA – Instituto Nacional de Combate ao Câncer

IP – índice de pulsatilidade

IR – índice de resistência

MHz – mega Hertz

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAAF – punção aspirativa por agulha fina

PD – Power Doppler

Q – quociente sístole/diástole

ROC – Receiver Operator Carachteristic

S – sensibilidade

UNESP – Universidade Estadual Paulista

US – ultra-sonografia

Vmax ou S – velocidade sistólica máxima

Vmin ou D – velocidade diastólica mínima

VPP – valor preditivo positivo

VPN – valor preditivo negativo

2D – bidimensional

3D – tridimensional

Lista de Tabelas e Figuras

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 01a – Curva Power Doppler 45

Figura 01b – Vascularização tumoral 45

Figura 02a – Punção aspirativa por agulha fina 46

Figura 02b – Citologia de lesão mamária 46

Figura 03a – Biópsia percutânea 47

Figura 03b – Histologia de lesão mamária 47

Figura 04 – Distribuição das lesões malignas e benignas de acordo com a presença ou ausência de fluxo Doppler 49

Figura 05 – Vascularização segundo o tamanho da lesão 50

Figura 06 – Idade das pacientes distribuídas nas lesões benignas e malignas com ou sem fluxo Doppler e idade média 51

Figura 07 – Curva ROC do número de vasos 54

Figura 08 – Curva ROC da Vmax 54

Figura 09 – Curva ROC do IP 55

Figura 10 – Curva ROC do IR 55

Tabela 01 – Distribuição de idade e tamanho das lesões segundo a presença ou ausência de fluxo Doppler 51

Tabela 02 – Caracterização das lesões com ausência de fluxo Doppler 52

Tabela 03 – Caracterização das lesões com presença de fluxo Doppler 53

Resumo

RESUMO

Introdução: A ultra-sonografia mamária tem sido um método padrão complementar à mamografia há mais de dez anos. Permite o detalhamento da morfologia capaz de diferenciar lesões benignas de malignas.

A angiogênese tumoral é crítica para o crescimento autônomo e desenvolvimento do câncer de mama. A alteração hemodinâmica que acompanha tal angiogênese fornece base para o estudo das lesões no Doppler US

O estudo Doppler US permite a análise de parâmetros objetivos do fluxo como sinais de fluxo, velocidade máxima sistólica (Vmax), índice de resistência (RI) e índice de pulsatilidade (PI).

Objetivo: avaliar o papel do Power Doppler estudando tais variáveis de fluxo.

Sujeitos e Métodos: estudo foi realizado no Setor de Diagnóstico e Imagem do Centro de Avaliação em Mastologia (CAM) do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, de dezembro de 2004 a dezembro de 2007. Este estudo é retrospectivo, analítico e observacional.

Resultados: Foram estudadas 613 lesões mamárias, avaliadas por Power Doppler e citologia aspirativa ou biópsia percutânea. Pelo estudo, 462 lesões não apresentaram vascularização: 340 benignas (26,41%) e 122 malignas (73,59%). Observou-se vascularização em 151 lesões: 98 malignas (64,90%) e 53 benignas (35,10%). As benignas apresentaram média de 1,79 vasos por lesão; Vmax de 15,86cm/s; IP de 0,99 e IR de 0,61. Já as malignas com fluxo Doppler, observou-se média de 5,6 vasos por lesão; Vmax de 21,0cm/s; IP de 1,45 e IR de 0,74. Pela curva ROC, para predizer malignidade, observou-se sensibilidade e especificidade respectivos de 64,3% e 73,6% para 1,5 vasos por lesão; 61,3% e 56,6% para Vmax de 16,50 cm/s ; 72,8% e 66,7% para IP de 1,08 e 70,6% e 68,0% para IR de 0,66.

Conclusão: o estudo Power Doppler das lesões mamárias consegue determinar limites que auxiliam na diferenciação entre lesões benignas e malignas.

Palavras-chave: Câncer de mama; Doppler; Lesão mamária; Ultra-sonografia mamária

Summary

SUMMARY

Introduction: has been a standard complementary procedure to mammography for more than 10 years. It gives morphological details which enable differentiation between benign and malignant lesions.

Tumor angiogenesis is critical for the autonomous growth and spread of breast cancers. The altered hemodynamics that accompany tumor angiogenesis provide a basis for discriminating between malignant and benign breast masses at color Doppler US.

The Doppler Sonographic study of vascularity includes assessment of parameters like number of flow signals, peak flow velocity (Vmax), resistivity index (RI), and pulsatility index (PI).

Objective: The aim is to evaluate the role of Power Doppler at breast lesions, studying flow variables.

Methods: The study was conducted in Setor de Diagnóstico e Imagem of Centro de Avaliação em Mastologia (CAM), Department of Gynecology, Obstetrics and Mastology - Faculty of Medicine of Botucatu - UNESP in the period of December 2004 to December 2007. This study is retrospective, observational and analytical.

Results: We studied 613 breast lesions, evaluated by Power Doppler and percutaneous biopsy or aspiration cytology. By PD study, 462 lesions showed no vascularity: 340 benign (26.41%) and 122 malignant (73.59%). Vascularization was observed in 151 lesions: 98 malignant lesions (64.90%) and 53 benign lesions (35.10%). Benign lesions has an average of 1.79 vessels per lesion; Vmax of 15.86 cm / s; PI of 0.99 and RI of 0.61. Already the malignant lesions with Doppler flow, it was observed an avaerage of 5.6 vessels per lesion; Vmax of 21.0 cm / s; PI of 1.45 and RI of 0.74. For the ROC curve, to predict malignancy, was observed a sensitivity and specificity of 64,3% and 73,6% for the presence of 1.5 vessels per lesion; 61,3% and 56,6% for Vmax of 16.50 cm / s, 72,8% and 66,7% for PI of 1.08 and 70,6% and 68,0% for RI of 0.66.

It can be concluded that the Power Doppler study of breast lesions to determine boundaries that help in differentiating between benign and malignant lesions

Keywords: Breast cancer; Doppler; Breast lesion; Breast sonography

Introdução Geral

INTRODUÇÃO GERAL

O câncer de mama ocupa lugar de destaque dentro das neoplasias malignas. É a maior causa de mortalidade por câncer no sexo feminino no Brasil e sua incidência vem aumentando nas últimas décadas. As estatísticas indicam elevação tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70 registrou-se um aumento de 10 vezes em suas taxas de incidência ajustadas por idade nos registros de câncer com base populacional de diversos continentes[1]. De acordo com relatório recente estima-se que ocorrerão 1,4 milhões de casos novos em 2010, o que representa aumento de 82% em relação a 1990[2]. O risco de uma mulher americana desenvolver câncer de mama até os 85 anos é de aproximadamente 1 em 8. A mulher que morre por esta doença perdeu (em média), 19,3 anos de sua vida[3] Além de ser vítima dos efeitos psicológicos, que afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal.

No Brasil, o câncer de mama é o principal causador de mortes entre as mulheres. O número de casos novos esperados para 2008 é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres segundo o Instituto Nacional de Combate ao Câncer (INCA). As taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados[1].

A prevenção primária dessa neoplasia ainda não é totalmente possível devido à variação dos fatores de risco e as características genéticas que estão envolvidas na sua etiologia. Assim sendo, o sistema de rastreamento assume papel de primordial importância na detecção de lesões em estágios iniciais[4] .

O principal método de rastreamento para o câncer de mama é a mamografia, com sensibilidade variando de 52-82% e especificidade de 90%, sendo que apenas 10% dos cânceres de mama podem não ser detectados[5]. Outros exames de imagem (tomografia

computadorizada, termografia ou auto-exame) não mostraram eficácia equivalente ao rastreamento mamográfico[6].

A mamografia, no entanto, apresenta certas limitações quando se trata de mamas densas, mamas de gestantes ou lactantes, ou processos inflamatórios. Nestes casos, a ultrassonografia foi incorporada como método complementar e auxiliar diagnóstico[5,7], além de seu indiscutível papel nos casos de mamografias inconclusivas.

A ultra-sonografia tem demonstrado uma evolução progressiva e acelerada tanto em sua tecnologia quanto em sua aplicabilidade. As mamas foram os primeiros órgãos humanos a serem examinados pela ultra-sonografia na tentativa de diagnosticar tumores[8,9]. A tecnologia daquela época não permitia imagens com definição adequada e os estudos eram realizados com aparelhos estáticos que exigiam habilidade, treinamento e longo tempo para cada exame, porque as imagens tinham que ser montadas, praticamente "esculpidas" com o transdutor, o que de certo modo acabou frustrando o desenvolvimento de novos estudos.

A partir da metade da década de 1970 o aprimoramento do instrumental ultra-sonográfico permitiu a publicação de estudos que, realmente, começaram a definir a importância da ultra-sonografia no estudo da patologia mamária estabelecendo critérios para o diagnóstico diferencial dos nódulos mamários (contornos das paredes, ecos internos, aspecto da parede posterior)[10]. Aparelhos estáticos que utilizavam varreduras automáticas foram introduzidos, proporcionando diminuição do tempo de exame e ganhos de definição na imagem[11]. Após, o advento das sondas de tempo real, utilizadas manualmente e com boa definição, proporcionou um grande desenvolvimento. Os equipamentos manuais trouxeram maior facilidade e rapidez ao exame[12-15], mantiveram e até mesmo melhoraram a performance dos equipamentos automáticos[16-19]. A melhoria tecnológica associada aos recursos da informática foram decisivos na adoção da técnica[20].

Em relação às bases físicas da ultra-sonografia, as ondas sonoras são mecânicas e precisam de um meio físico para se propagar. Elas viajam alternando compressão e rarefação nas moléculas, resultando na formação de uma onda sinusoidal relacionando ciclos em uma unidade de tempo[21]. A distância entre duas cristas de onda é denominada comprimento de onda, e o tempo no qual o comprimento de onda se faz por completo é chamado de período. Conceitua-se freqüência como um determinado número de ciclos completos em uma unidade de tempo. A unidade de freqüência acústica é o Hertz (Hz).

O principio da ultra-sonografia baseia-se em pulsos de ultra-som, que em uma freqüência especifica, são transmitidos pelos tecidos, e os ecos refletidos são captados e processados no computador a fim de gerar imagens bidimensionais do tecido analisado, demonstrando-os, graficamente, na escala cinza. Como os diversos tecidos interagem com o ultra-som de maneiras diversas, diferentes níveis de energia acústica são refletidos ao transdutor.

A energia do ultra-som é submetida a dois processos básicos enquanto adentra nos tecidos: atenuação (absorção) e reflexão. Estes dois processos, e mais a variação de velocidade do som nos diferentes meios são responsáveis pelas características ultra-sonográficas especificas dos tecidos em análise.

Um fenômeno importante no diagnóstico ultra-sonográfico é a impedância acústica. É definida como a relação da pressão acústica (força de direcionamento) sobre a movimentação molecular induzida no meio onde se encontram. Propriedades teciduais tais como densidade e a compressão entre as moléculas que as constituem são importantes na formação da imagem, pois é na interface entre dois meios adjacentes de diferentes características próprias que ocorre a variação da impedância, ou seja, a divisa acústica que leva a reflexão das ondas sonoras.

Devido os tecidos do organismo humano serem muito semelhantes apenas uma pequena quantidade da energia ultra-sônica é refletida ao nível da interface dos tecidos adjacentes acusticamente não semelhantes, enquanto que, a maior parte é transmitida e vai adentrando pelos tecidos (99% em media)[21,22].

A forma mais usada no diagnóstico ultra-sonográfico em mama é o modo-B (brilho, "bright"). É baseada na emissão de energia ultra-sônica dos elementos do transdutor e leitura dos ecos dos tecidos recebidos de diferentes profundidades. A amplitude do eco recebido do tecido é usada para controlar o brilho (modo-B) no monitor. Os ecos recebidos de várias direções são combinadas para construir uma imagem bidimensional (2D) da mama. Desde que cada pulso transmitido e cada eco recebido ocorram em menos de um milisegundo, mais de 30 imagens podem ser obtidas por segundo.

As imagens ultra-sonográficas podem revelar as diferentes estruturas da mama. A pele é altamente refletora e aparece como uma linha brilhante na imagem. Ductos lactíferos são facilmente visíveis, especialmente quando estão dilatados. Os ligamentos de Cooper, estruturas de suporte das glândulas, são vistas comumente como finas fibras ecogênicas. O tecido gorduroso produz baixos níveis de ecos e aparecem como uma imagem escura. Já o parênquima mamário e o tecido fibroso refletem o som de forma intensa e aparecem brilhantes, brancos (hiperecogênicas). Lesões mamárias geralmente aparecem mais escuras (hipoecogênicas) que os tecidos vizinhos[23].

A literatura, a partir de então, tem demonstrado o emprego da ultra-sonografia na diferenciação das lesões malignas das benignas. Stavros[18] publicou trabalho clássico a respeito das características dos nódulos mamários benignos e malignos, deste então, vários autores tem reproduzido seus achados na prática clínica[18].

Outros critérios foram sendo acrescidos aos primeiros, na tentativa de aprimorar a performance do método na distinção de patologias benignas e malignas da mama.

Assim, critérios morfológicos como a relação largura/profundidade[18,24,25], espessamento dos ligamentos de Cooper[26], uma maior ecogenicidade ao redor do nódulo, definindo um "halo" ecogênico[27-29], espessamento da pele e alterações texturais no parênquima circunvizinho ao nódulo foram citados[30].

Em geral, aceita-se que os nódulos benignos tenham contornos regulares, forma ovalada, ecotextura hipoecogênica homogênea e parede posterior sem alterações ou com reforço ecogênico. Os nódulos malignos, por sua vez, têm contornos irregulares, ecotextura hipoecogênica heterogênea, sombreamento da parede posterior e formas mais irregulares[18,28,29,31-34]

Uma tendência recente nesta área é a de tentar aprimorar tecnicamente o desempenho da US. Vários agentes de contraste têm sido utilizados[35-37]. A técnica está nos seus primórdios de avaliação e provavelmente deverá ter papel de destaque no futuro, embora os custos dos contrastes e o caráter invasivo, ainda que mínimo, possivelmente representem obstáculos para seu uso na rotina.

A ultra-sonografia tridimensional (3D) também é promissora e o extraordinário avanço na tecnologia dos computadores poderá trazer benefícios ao seu desempenho na Mastologia[38,39]. Mas sua utilização na rotina diagnóstica ainda merece estudos mais aprofundados.

O Doppler é um fenômeno onde a freqüência das ondas emitidas de uma determinada fonte é refletida por um objeto em movimento com uma maior ou menor periodicidade que a original, ou seja, a mudança da freqüência da onda emitida ao se refletir de interfaces em movimento é chamada de efeito Doppler. A freqüência de reflexão será maior, caso o anteparo esteja se aproximando da fonte, e menor se o objeto que devolve o som estiver se distanciando. A diferença das freqüências geradas pelas estruturas que se

aproximam e daquelas que se distanciam em relação à fonte emissora, é denominado efeito Doppler.

Utiliza-se o Doppler para visualização de fluxos em áreas restritas e previamente selecionadas. A geração dos sinais se dá pela reflexão (principalmente das hemáceas) das ondas sonoras emitidas pelo transdutor (fonte). Os vasos que estão perpendiculares ao feixe são mal detectados. O sangue fluindo na direção do feixe resulta em uma mudança de freqüência mais alta e um sinal mais intenso.

O espectro Doppler permite a análise dos parâmetros objetivos do fluxo, realizado com a abertura da janela dupla. A compreensão analítica deve incluir a velocidade sistólica máxima (Vmax ou S) e a velocidade diastólica final (Vmin ou D). A determinação destas duas características fluxométricas permite o cálculo dos demais índices: quociente sístole/diástole (Q), índice de pulsatilidade (IP = (Vmax-Vmin/Q) e índice de resistência (IR = (Vmax-Vmin)/Vmax). A análise das relações entre estas velocidades traduz a resistência maior ou menor oferecida à passagem do fluxo sangüíneo nos tecidos[40-43].

O espectro resultante demonstrado no modo duplo mostra a variação das freqüências em uma fração de tempo selecionado. O gráfico representa as maiores freqüências da amostra Doppler selecionada no tempo, a largura desta representação gráfica na escala cinza é a extensão das freqüências em relação ao tempo. A variação de direção e de velocidade é representada na vertical.

O conhecimento do fenômeno da neovascularização aliado ao conhecimento do efeito Doppler estimulou a curiosidade dos pesquisadores. Na utilização prática destes efeitos como critérios diagnósticos para tumores, os primeiros estudos utilizaram onda contínua[44]. O exame era moroso, dificultado pela demora em localizar os vasos para o estudo. A utilização de ondas pulsáteis, conjuntamente com a imagem bidimensional em tempo real (“duplex Doppler”) tornava o exame menos demorado e mais eficiente. A

sensibilidade e a especificidade no diagnóstico diferencial entre patologias malignas e benignas era de 85%-90%. O exame era ainda, contudo, lento, com duração média de 20 minutos[45-48].

A introdução do sinal colorido ou Color Doppler (CD) para identificar os vasos sangüíneos permitiu uma maior praticidade do exame mamário, diminuindo o seu tempo ao facilitar a localização dos vasos. Esta facilidade ocorreu não só com o diagnóstico da presença, número e distribuição dos vasos[49,50], como no estudo da onda espectral, ao facilitar a colocação da janela mensuradora[51].

Estudos utilizando o CD evidenciaram que a densidade, padrão e localização predominante (central ou periférica) do sinal colorido são úteis[52], mas a morfologia ecográfica do tumor tem melhor desempenho diagnóstico que os achados CD. Isto ocorreria devido a uma grande superposição de padrões de neovascularização entre as patologias malignas e benignas[53].

Devido à dependência do ângulo de incidência, que o torna pouco sensível a pequenos vasos sanguineos e o rastreio muito trabalhoso, a fim de gerar a variação de freqüência necessária para visualização da imagem no CD, é que se procurou outro método que pudesse suprir esta deficiência[21,22,54,55].

O CD é baseado na média das freqüências de retorno. O CD tem baixa sensibilidade, tem dependência do ângulo de insonação e permite artefatos de inversão - "*aliasing*"[43]. No PD ("Power Doppler"), a energia total de retorno é representada, não a velocidade ou direção desta como no CD. Isto permite aumento na sensibilidade de detecção de fluxos muito baixos, independentemente dos efeitos da angulação e sem artefatos de inversão - "*aliasing*". Este artefato consiste na geração de componentes de baixa freqüência, na amostragem de fluxos em que a freqüência de insonação é menor que duas vezes a freqüência de retorno – o limite de Nyquist[43].

Trabalhos ilustram a superioridade na detecção do fluxo por parte do PD em comparação com o CD nas lesões de natureza sólida[56,57]. Sendo possível afirmar que é mais sensível que o CD três a cinco vezes[58]. O PD consegue detectar um maior número de vasos que o CD, no entanto é incapaz de demonstrar a direção do fluxo e é extremamente sensível aos movimentos.

Em algumas séries, observou-se a presença de vascularização ao recurso Doppler tanto em lesões malignas quanto em benignas, mas os vasos são vistos em maior numero nas lesões malignas. O estudo utilizando parâmetros objetivos de fluxo como índice de resistência (IR), índice de pusatilidade (IP) e velocidade máxima sistólica (Vmax) tem demonstrado valores maiores nas lesões malignas quando comparadas com benignas[41,51,57].

Tais índices têm sido estudados para tentar predizer a resposta à quimioterapia neoadjuvante. Evidencia-se que altos valores podem estar relacionados a uma boa resposta ao tratamento primário, coincidindo com achados histológicos da cirurgia[59].

O tamanho do tumor é fator fundamental para a visualização a quantificação do número de vasos no PD[58,60,61]. Alguns trabalhos tentaram até correlacionar o perfil Doppler com a graduação histológica do tumor[62].

Os tumores com volume de até 0,5 mm são nutridos e oxigenados por difusão (fase pré-vascular). Para que haja continuidade no processo de desenvolvimento do tumor, e estes tenham a capacidade de metastatizar, é importante a formação de vasos sanguíneos[63]. O processo de vascularização do tumor inicia-se pela degradação local da membrana basal que rodeia os capilares, em seguida há invasão do estroma pelas células endoteliais subjacentes que irão ao encontro do estímulo angiogênico. Concomitantemente, à medida que em que as células endoteliais vão migrando, outras entram num processo de multiplicação celular em três dimensões, de modo a formar túbulos, e estes se ligam a outras

estruturas similares dando origem a uma rede de vasos sanguíneo que nutrirão e permitirão a expansão local e à distancia do tumor.

Em princípio, a alteração hemodinâmica que acompanha tal angiogênese fornece a base para a diferenciação entre lesões mamárias malignas de benignas no Doppler US[62]. No entanto ainda não há consenso em vários aspectos do diagnóstico ultrasonográfico das patologias da mama. Estas discordâncias permeiam tanto o diagnóstico por critérios morfológicos, quanto por critérios colordopplervelocimétricos. A falta de homogeneidade, tanto tecnológica, quanto da técnica do exame propriamente dita, contribuem para isto.

A proposta deste estudo é demonstrar se a presença de vasos no estudo Power Doppler ao ultra-som, assim como a avaliação dos parâmetros objetivos do fluxo (IR, IP, Vmax), podem ajudar na diferenciação entre benignidade e malignidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INCA [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2008 [acesso 10 nov 2008]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/index.asp.
2. Aguillar L N, Bauab S P. Rastreamento Mamográfico para Detecção Precoce do Câncer de Mama. Rev Bras Mastol 2003; 13(2): 82-9.
3. Ries L, Kosary C, Hankey B, et al. SEER cancer statistics review, 1973-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1998.
4. Tabar L; Gad A; Holmberg LH; Ljungquist U; Fagerberg CJG; Baldetorp L; Grontoft O; Lundstrom B; Manson JC; Pettersson F. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammografy: randomized Trial from the breast cancer screenig working group of the Swedish National Board of Health and Wealfare. Lancet 1985, 13, 829-832.
5. WHO INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Screening Techniques. IARC Handbook of cancer prevention: breast cancer screening. IARC 2002, 25-46
6. Harris JA, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer: first of three parts. The New England Journal of Medicine 1992, v. 327(5), 319-28.
7. Mendelson EB. The breast. In RUMACK CM, WILSON SR, CHARBONEAU JW. Diagnostic ultrasound. 2 ed. Saint Louis: Mosby, 1998, 751-89.
8. Wild JJ & Neal D. Use of high-frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in living tissues. Lancet 1951, 24:655-7.
9. Wild JJ & Reid JM. Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues. Science 1952, 115:226-30.

10. Kobayashi T. & Takatani O. Differential diagnosis of breast tumors. The sensitivity method of ultrasonotomography and clinical evaluation of it diagnostic accuracy. Cancer 1974, 33:940-51.
11. Kossof G. Automated ultrasonic scanning techniques. In: KURJAK, A. (ed.) Recent advances in ultrasound diagnosis. Excerpta Medica, Amsterdam, Princeton 1978, p.22-35.
12. Bloomberg TJ, Chivers RC, Price JL. Real time ultrasonic characteristics of the breast. Clin. Radio 1984, 35:21-7.
13. Hayashi N, Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, Yamamoto K, Torizuka K. Real-time sonography of palpable breast masses. Br. J. Radiol. 1985, 58:611-5.
14. Rubin E, Miller VE, Berland LL, Han SY, Koehler RE, Stanley RJ. Hand-held real-time breast sonography. AJR 1985, 144:623-7.
15. Guyer PB, Dewbury KC, Warwick D, Smallwood J, Taylor I. Direct contact B-scan ultrasound in the diagnosis of solid breast masses. Clin. Radiology 1986, 37:451-8.
16. Kimme-Smith C, Bassett LW, Gold RH. High frequency breast ultrasound. Hand-held versus automated units; examination for palpable mass versus screening. J. Ultrasoud Med. 1988, 7:77-81.
17. Vilaro MM, Kurtz AB, Needleman L.; Fleisher AC, Mitchell DG, Rosemberg A, Miller C, Rifkin MD, Pennel R, Baltarowich O, Goldberg BB. Hand-held and automated sonomammography. Clinical role relative to x-ray mammography. J. Ultrasound Med.1989, 8:95-100.
18. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 1995, 196;123-34.
19. Bassett LW. Imaging of breast masses. Radiol. Clin. North Am. 2000, 38:669- 91.

20. Schroeder RJ, Bostanjoglo M, Rademaker J, Maeurer J, Felix R. Role of power Doppler techniques and ultrasound contrast enhancement in the differential diagnosis of focal breast lesions, Eur Radiol 2003, 13:68–79.
21. Merrit CRB. Physics of ultrasound. In Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic ultrasound 2ed. Saint Louis: Mosby, 1998 3-33.
22. Sohn C, Hamper UM, Blohmer JU. Princípios da ultra-sonografia mamária. In Ultra-sonografia da mama. Uma abordagem sistemática e interpretação da imagem. Revinter 2000, 4-18.
23. Sehgal CM, Weinstein SP, Arger PH, Conant EF. A Review of Breast Ultrasound. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2006, 11: 113–123.
24. Tajima T, Kubota M, Mitomi T, Nanri K, Sakurai I, Kobayashi H. Longitudinal/transverse ratio of tumor echogram as a diagnostic criterion of breast carcinoma. In: Second International Congress On The Ultrasonic Examination Of The Breast. London 1981, p26.
25. Fornage BD, Lorigan JG, Andry E. Fibroadenoma of the breast sonographic appearance. Radiology 1989, 172:671-5.
26. Egan RL. Breast sonography – Interpretation criteria. In: Second International Congress On The Ultrasonic Examination Of The Breast. London 1981, p.66.
27. Leucht WJ, Rabe DR, Humbert KD. Diagnostic value of different interpretative criterie in real-time sonography of the breast. Ultras. Med. Biol. 1988, 14(Suppl. 1):59-73.
28. Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. AJR 1998, 170:109-14.
29. Pessoa EC, Rodrigues JRP, Kamiya CP, Morceli J, Nabuco JJG, Vespoli HML, Uemura G. Qual das características propostas pelo BIRADS-US melhor diferenciam nódulos malignos dos benignos? Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2007, v.29, n.12, 625-632.

30. Mcsweeney MB, Murphy CH. Whole-breast sonography. Radiol. Clin. North Am. 1985, 23:157-67.

31. Cole-Beuglet C, Soriano RZ, Kurtz AB, Goldberg BB. Fibroadenoma of the breast: Sonomammography correlated with pathology in 122 patients. AJR 1983, 140:369-75.

32. Cole-Beuglet C, Soriano RZ, Kurtz AB, Goldberg BB. Ultrasound analysis of 104 primary breast carcinomas classified according to histopathologic type. Radiology 1983, 147:191-6.

33. Jackson VP. Sonography of malignant breast disease. Sem. Ultras. 1989, 10: 119-31.

34. Guyer PB, Dewbury KC, Rubin C, Roule BGT, Theaker J. Ultrasonic attenuation in fibroadenoma of the breast. Clin. Radiol. 1992, 45: 175-8.

35. Calliada F, Campani R, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG. Ultrasound contrast agents basic principles. Eur. J. Radiol. 1998, 27: 157-60.

36. Campani R, Calliada F, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG, Draghi F, Anguissola R. Contrast enhancing agents in ultrasonography: clinical applications. Eur. J. Radiol. 1998, 27:161-70.

37. Maresca G, Summaria V, Colagrande C, Manfredi R, Calliada F. New prospects for ultrasound contrast agents. Eur. J. Radiol. 1998, 27:71-8.

38. Candiani F. The latest inultrasound: three-dimensional imaging. Part 1. Eur. J. Radiol. 1998, 27:179-82.

39. Downey DB, Fenster A, Williams JC. Clinical utility of threedimensional US. Radiographics 2000, 20:559-71.

40. Pourcelot L. Aplications cliniques de l'examen Doppler trancutané. In: PERONNEAU, P. (ed.) – Velocimetrie ultrasonore Doppler. Paris: ISERM, 1974.p.2

41. Peters-Engl C, Medl M, Leodolter S. The use of colour-coded and spectral Doppler ultrasound in the differentiation of benign and malignant breast lesions. Br. J. Cancer 1995, 71:137-9.
42. Gosling RG, King DH. Ultrasound angiology. In: Marcus AW, Adamson J. (eds.) – Arteries and veins. Edinburgh, UK, Churchill- Livingstone 1975, p.61-71.
43. Desser TS, Jedrzejewicz T, Haller MI – Color and power Doppler sonography. Techniques, clinical applications, and trade-offs for image optimization. Ultras. Quart 1998, 14:128-49.
44. Wells PNT, Halliwell M, Skdmore R, Webb AJ, Woodcock JP. Tumour detection by ultrasonic doppler flow signals. Ultrasonics 1977, 15:231-2.
45. Jackson VP. Duplex sonography of the breast. Ultrasound Med. Biol. 1988, 14(suppl.1):131-7.
46. Shoenberger SJ, Sutehrland CM, Robinson AE. Breast neoplasms: duplex sonographic imaging as adjuvant in diagnosis. Radiology 1988, 168:665-8.
47. Britton PD, Coulden RA. The use duplex doppler ultrasound in the diagnosis of breast cancer. Clin. Radiology 1990, 42:399 - 401.
48. Dock W, Grabenwoger F, Metz V, Eibenberger K, Farres MT. Tumor vascularization: assessment with duplex sonography. Radiology 1991, 181 : 241 – 44.
49. Cosgrove DO, Bamber JC, Davey JB, Mckinna JA, Sinnet HD. Color doppler signais from breast tumors. Radiology 1990, 176: 175 – 80.
50. Cosgrove DO, Kedar RP, Bamber JC, Al-Murrani B, Davey JB, Fisher C, Mckinna JA, Svensson WE, Tohno E, Vagios E, Alsajari N A. Breast diseases: color doppler US in differential diagnosis. Radiology 1993, 189: 99 – 104.

51. Lee SK, Lee T, Lee KR, Su YG, Liu TJ. Evaluation of breast cancer tumors with color doppler imaging: a comparison with image – directed doppler ultrasound. J Clin Ultrassound 1995, 23:367-73.

52. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Toyoshima S, Sakai S, Yabuushi H, Masuda K, Kuroki S, Ohno S. Colour doppler sonography of breast masses: a multiparameter analysis. Clin. Radiology 1997, 52:917-23.

53. Wilkens TH, Burke BJ, Cancelada DA, Jatoi I. Evaluation of palpable breast masses with color doppler sonography and gray scale imaging. J. Ultrasound Med. 1998, 17:109-15.

54. Lins RM, Silva HMS. Doppler Colorido na propedêutica da mama. In: Dias EM. Controvérsias em Mastologia. 2ª Ed. Rio de Janeiro, Revinter 2003, 2-27.

55. Madjar H. Ultra-sonografia com Doppler. In: Ultra-sonografia da mama. Rio de Janeiro, Revinter 2003, 233-244.

56. Hagayashi N, Miyamoto Y, Nakata N, Irie T, Ikegami M, Asao K, Tada S. Breast masses: Color doppler, power doppler, and spectral analysis findings. J. Clin. Ultrasound 1998, 26 : 231 –38.

57. Kook SH, Park HW, Lee YR, Pae WK, Park YL. Evaluation of solid breast lesion with Power Doppler sonography. J Clin. Ultrasound 1999, v.27, 231-237.

58. Yang TW, Tse GMK, Lam WWM, Metreweli C, Chang J. Correlation between Color Power Doppler sonographic measurement of breast tumor vasculature and immunohistochemical analysis oh microvessel density for the quantification of angiogenesis. J Ultrasound Med 2002, v.21, 1227-1235.

59. Kumar A, Singh S, Pradhan S, Shukla RC, Ansari MA, SinghTB, Shyam R, Gupta S. Doppler ultrasound scoring to predict chemotherapeutic response in advanced breast cancer. World Journal of Surgical Oncology 2007, 5:99 doi:10.1186/1477-7819-5-99.

60. Mehta TS, Raza S, Baum J, Use of Power Ultrasound in the evaluation of breast carcinoma. Semin Utrasound CT MR 2000, 21, 297-307.

61. Reinikainen H, Paakko E, Paivansalo M, Jauhiainen J, Rissanen T. Dynamics of contrast enhancement in MR imaging and Power Doppler ultrasonography in solid breast lesions. Acta Radiol 2002,, 43, 492-500.

62. Osanai T, Wakita T, Gomi N, Takenaka S, Kakimoto M, Sugihara K. Correlation among Intratumoral Blood Flow in Breast Cancer, Clinicopathological Findings and Nottingham Prognostic Index. Jpn J Clin Oncol 2003;33(1)14–16.

63. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenisis dependent? J. Nat. Cancer Inst. 1990, 82:4-6.

Introdução

ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

INTRODUÇÃO

A ultra-sonografia mamária tem sido um método complementar standard à mamografia por mais de dez anos. Recentemente, uma enorme revolução tecnológica tem elevado o nível dos equipamentos eletrônicos, software e transdutores. Isso tem resultado em um enorme ganho na qualidade de imagem (contraste e resolução) e sensibilidade Doppler. O uso de transdutores lineares de pelo menos 7,5 MHz é mandatório, e freqüências acima de 10 MHz estão se tornado padrão[1-5].

A ultra-sonografia mamária permite não apenas a diferenciação entre lesões sólidas de císticas, mas também detalhamento da morfologia capaz de diferenciar lesões benignas de malignas[6-10]. O ultra-som aumenta tanto a sensibilidade como a especificidade do exame da mama quando combinado com a mamografia[11,12]. Também é um método de escolha para guiar procedimentos intervencionistas, como agulhamento, punção aspirativa por agulha fina ou biópsia percutânea[13,14]. O Doppler tem sido usado desde os anos 70 (ondas Doppler continuas), mas mais recentemente, tem mostrado sua validade no estudo da vascularização das lesões mamárias[15].

A angiogênese tumoral é sabidamente crítica para o crescimento autônomo e desenvolvimento do câncer de mama. É um processo complexo que envolve tanto a incorporação de vasos sanguíneos já existentes dentro do tumor como a criação de microvasos. Este processo é moderado pelos principais fatores de angiogênese tumoral. Em princípio, a alteração hemodinâmica que acompanha tal angiogênese fornece a base para o estudo das lesões no Doppler US[16-18,63].

As técnicas de Doppler e o desenvolvimento de agentes de contraste usadas em ultra-sonografia possibilitam a investigação das características vasculares do tumor, o que permite a diferenciação de lesões benignas de malignas no que se diz respeito a vascularização[1-3].

O Doppler é usado na medição da vascularização tumoral desde que se detecte vasos de pelo menos 2 mm de diâmetro. O estudo Doppler US permite a análise de parâmetros objetivos do fluxo, incluindo medidas de parâmetros como número de sinais de fluxo, velocidade máxima sistólica (Vmax), velocidade diastólica final (Vmin), índice de resistência (RI), e índice de pulsatilidade (PI). Isso permite a visualização não invasiva da arquitetura vascular anormal nos tumores de mama referentes a neoangiogênese[20-23].

Em algumas séries, observou-se a presença de vascularização ao recurso Doppler tanto em lesões malignas quanto em benignas, mas os vasos são vistos em maior numero nas lesões malignas, além destas apresentarem IR, IP e Vmax maiores[24-26]. Trabalhos mostram valores de Vmax de 14,4 cm/seg, IR 0,79 e IP de 1,60 para lesões malignas. Em outros estudos, no entanto, não se conseguiu fazer a diferenciação entre fibroadenoma e câncer de mama para a prática clínica[27].

Foi tentado também correlacionar o índice de resistência (IR) com achados anatomopatológicos. No entanto, nenhuma correlação foi vista com status axilar, receptores de estrogênio e progesterona, tipo histológico. Mas, observou-se ralação entre baixo IR e grau histológico (grau 2 e 3)[16].

A vascularização das lesões malignas é maior quando comparada com a das lesões benignas. O padrão de distribuição e a morfologia dos vasos sangüíneos nos tumores sólidos das mamas, vistos com Power Doppler, são potencialmente importantes. Estudos Power Doppler demonstraram que lesões malignas têm a vascularização predominantemente central (86%) e/ou penetrante (65%), irregular (52%) e desordenada (42%). Devem ser

considerados conjuntamente com outros critérios ecográficos na predição de malignidade das lesões mamárias. A associação da escala de cinzas (morfologia sonográfica) com os achados de Power Doppler alcançam alta sensibilidade e valor preditivo[26].

Crescimento tumoral, invasão e metástase são depedentes da angiogênese. Depois que o novo tumor atinge um tamanho de poucos milímetros de diâmetro (cerca de 106 células), a expansão da população de células tumorais requerem a indução de novos capilares sanguíneos. E esses novos vasos aumentam a chance das células tumorais entrarem na circulação. Estudos mostram que a angiogênese tumoral pode ser um fator prognostico independente no câncer de mama[18].

A proposta deste estudo é analisar o papel do Power Doppler aplicado à ultra-sonografia mamária na diferenciação entre lesões benignas e malignas.

Objetivo

OBJETIVO

Avaliar o papel do Power Doppler aplicado à ultra-sonografia mamária, estudando a presença de vasos tumorais, a velocidade do fluxo no interior destes vasos, seus índices de pulsatilidade e resistência.

Sujeitos e Métodos

SUJEITOS E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Setor de Diagnóstico e Imagem do Centro de Avaliação em Mastologia (CAM) do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP no período dezembro de 2004 a dezembro de 2007. Todas as informações foram obtidas por meio de levantamento de prontuários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição em reunião de 03 de março de 2008.

Este estudo é retrospectivo, analítico e observacional.

Foram estudadas 613 lesões mamárias visualizadas por exame ultra-sonográfico que foram submetidas a avaliação pelo Power Doppler. Todas as lesões foram avaliadas por citologia aspirativa ou biópsia percutânea.

A. ULTRA-SONOGRAFIA

Para a realização do procedimento, utilizou-se equipamento Logic 5, da marca General Eletric, com transdutor multifreqüencial, variando de 7,5 a 12 MHz.

A paciente foi examinada em decúbito dorsal, mantendo os braços erguidos e com as mãos atrás da cabeça, ou outras posições que facilitassem o acesso às lesões, como a sentada ou em decúbito lateral. Uma vez detectada a lesão, seguiu-se rigoroso estudo com o mapeamento ao estudo Power Doppler (PD), com cuidado de realizar pressão manual discreta, de modo a não colabar os vasos tumorais.

A janela sensível ao PD foi adequada ao tamanho da lesão, englobando até aproximadamente 1cm de tecido vizinho, permitindo estudar a vascularização interna da lesão e a do tecido circunvizinho (Figuras 01a e 01b). O ganho do PD foi aumentado até o excesso de ruído de retorno, que aparece na tela em forma de "tempestade de neve colorida", e então

reduzido até que o nível de ruído de retorno fosse apenas suprimido, permitindo assim máxima sensibilidade. A lesão foi considerada com índice ausente quando não se evidenciaram vasos com esta técnica

Foram anotados os dados da onda espectral do vaso com a maior velocidade sistólica máxima dentro da lesão ou na sua periferia, englobada pela janela do CD.

Os dados registrados foram:

- Fluxo venoso no tumor: foi mensurada sua velocidade na curva espectral quando esteve presente no interior do nódulo.
- Velocidade sistólica máxima (Vmax): foi avaliada a velocidade sistólica máxima na periferia e no interior do tumor, medida na onda espectral.
- Índice de resistência (IR): fornecida pelo equipamento de ultra-sonografia, após as medidas da curva espectral, na periferia e no interior do tumor, através da fórmula (Vmax – Vmin) / Vmax.
- Índice de pulsatilidade (IP): fornecida pelo equipamento de ultrasonografia, após as medidas da curva espectral, na periferia e no interior do tumor, através da fórmula (Vmax – Vmin) / Q.

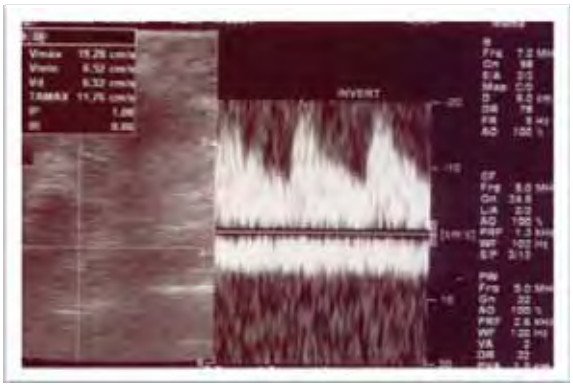

Figura 01a – Curva Power Doppler

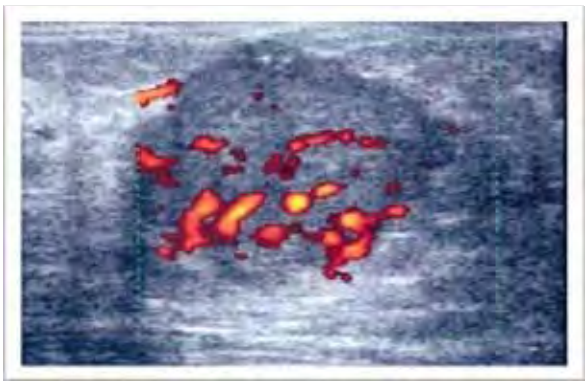

Figura 01b – Vascularização tumoral

B. ESTUDO CITO-HISTOLÓGICO

Todas as lesões mamárias enquadradas na categoria 3 do Sistema Birads® foram selecionadas para Punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Utilizou-se agulha de fino calibre (22 ou 23 gauge) acoplada a seringa de 10 ou 20ml e citoaspirador para realização de vácuo (figura 02a). O material obtido foi enviado como esfregaço em lâminas para avaliação citológica (figura 02b).

Figura 02a- Punção aspirativa por agulha fina

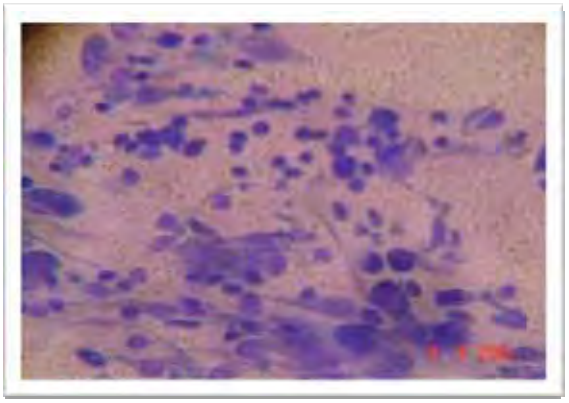

Figura 02b- Citologia de lesão mamária

Já as lesões mamárias enquadradas na categoria 4 ou 5 do Sistema Birads® foram selecionadas para biópsia percutânea. Utilizou-se pistola semi-automática descartável de 14 gauge para a obtenção dos fragmentos (figura 03a). O material obtido foi enviado em frascos de formol para avaliação histológica (figura 03b).

Figura 03a – Biópsia percutânea **Figura 03b –** Histologia de lesão mamária

C. ESTATÍSTICA

As variáveis de interesse (número de vasos, Vmax, RI e PI) foram estudadas por estatísticas descritivas com média e foram construídas curvas ROC (*receiver operator carachteristic)* para cada variável.

Resultados

RESULTADOS

Foram analisados 613 nódulos mamários de mulheres com idade média de 50 anos (variando de 15 a 92 anos) e cujo tamanho médio do tumor foi de 1,5 cm (variando de 0,3 a 15 cm).

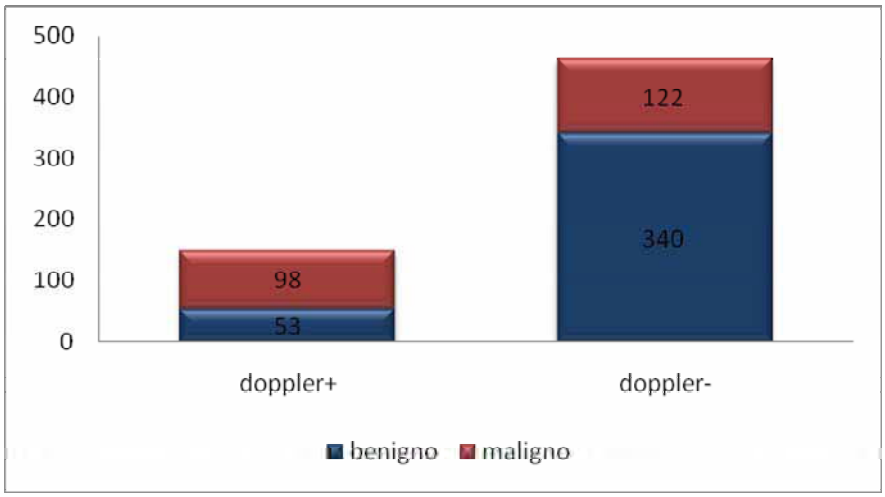

Figura 04 - Distribuição das lesões malignas e benignas de acordo com a presença ou ausência de fluxo Doppler

Pelo estudo Power Doppler, 462 lesões não apresentaram vascularização. Destas, 340 lesões (26,41%) eram benignas e 122 malignas (73,59%). O tamanho médio das lesões sem fluxo Doppler foi de 1,49 cm (variando de 0,3 a 15 cm). As lesões benignas tiveram tamanho médio de 1,43 cm (variando de 0,3 a 15 cm). As lesões malignas tiveram tamanho médio de 1,64 cm (variando de 0,3 a 7 cm).

A idade média das pacientes que apresentaram lesões sem fluxo Doppler foi de 49,5 anos (variando de 15 a 88 anos). Dentre as que apresentaram lesões benignas, a idade média foi de 47,7 anos (variando de 15 a 88 anos) e as que apresentaram lesões malignas, a idade média foi de 54,6 anos (variando de 18 a 84 anos).

Foi observado vascularização em 151 lesões, sendo 98 lesões malignas (64,90%) e 53 lesões benignas (35,10%). O tamanho médio das lesões com fluxo Doppler foi de 2,67 cm (variando de 0,3 a 10 cm). As lesões benignas tiveram tamanho médio de 2,19 cm (variando de 0,7 a 6 cm). As lesões malignas tiveram tamanho médio de 2,19 cm (variando de 0,3 a 10 cm).

Observou-se a tendência a maior vascularização nas lesões maiores ou iguais a 1cm quando comparadas as lesões com tamanho menor que 1 cm. Verificou-se que das 456 lesões maiores ou iguais a 1cm, 315 lesões (69%) não apresentaram vascularização enquanto que 141 lesões (31%) apresentaram vascularização. Já entre as 157 lesões menores que 1cm, 147 lesões (93,7%) não apresentaram vascularização contra 10 lesões (6,3%) que não apresentaram vascularização.

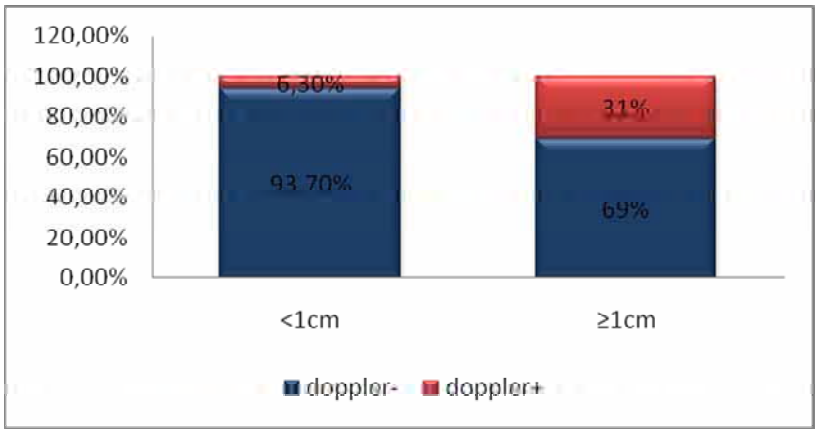

Figura 05 - Vascularização segundo o tamanho da lesão

A idade média das pacientes que apresentaram lesões com fluxo Doppler foi de 51 anos (variando de 17 a 92 anos). Dentre as que apresentaram lesões benignas, a média de idade foi de 41,3 anos (variando de 17 a 88 anos). Dentre as que apresentaram lesões malignas, a idade média foi de 56,2 anos (variando de 20 a 92 anos).

Não se verificou relação entre maior ou menor idade e presença ou ausência de vascularização.

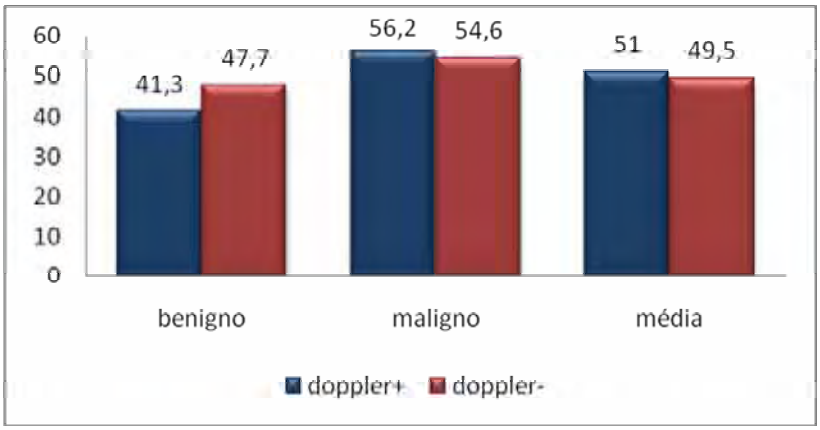

Figura 06 - Idade das pacientes distribuídas nas lesões benignas e malignas com ou sem fluxo Doppler e idade média

Tabela 01 - Distribuição de idade e tamanho das lesões segundo a presença ou ausência de fluxo Doppler

Doppler	Número	Variável	Média	Mínimo	Máximo
Negativo	462	idade	49,5	15	88
		tamanho	1,49	0,2	15
Positivo	151	idade	51	17	92
		tamanho	2,67	0,3	10

Tabela 02 - Caracterização das lesões com ausência de fluxo Doppler

Biópsia	Número	Variável	Média	Mínimo	Máximo
Maligno	122	idade	54,6	18	84
		tamanho	1,21	0,3	7
		nº vasos	0		
Benigno	340	idade	47,7	15	88
		tamanho	1,43	0,2	15
		nº vasos	0		

O número médio de vasos encontrados foi de 4,26 (mínimo = 1, máximo = 29) por lesão, com velocidade máxima (Vmax) variando de 2,5 a 57cm/s e média de 19,14cm/s. O índice de pulsatilidade (IR) médio foi de 1,28 (variando de 0,1 a 3,9) e índice de resistência (IR) médio de 0,69 (variando de 0,2 a 1,0). 131 lesões apresentaram vascularização intratumoral (86,75%) e 20 apresentaram vascularização periférica (13,25%).

Analisando as lesões benignas com fluxo Doppler, observou-se que em 14 lesões (26,4%) a vascularização encontrava-se perifericamente ao tumor, enquanto que 39 (73,6%) lesões apresentavam vascularização intratumoral. O número de vasos variou de 1 a 15, com média de 1,79 vasos por lesão. A Vmax média foi de 15,86cm/s (variando de 2,5 a 39 cm/s). O IP médio foi de 0,99 (variando de 0,1 a 1,95) e IR médio foi de 0,61 (variando de 0,3 a 1,0).

Já as lesões malignas com fluxo Doppler, observou-se que apenas 6 (6,1%) lesões apresentavam vascularização periférica, enquanto que 92 (93,9%) lesões apresentavam vascularização intratumoral. O número de vasos variou de 1 até 29 vasos, com média de 5,6 vasos por lesão. O número de vasos variou de 1 a 15, com média de 1,79 vasos por lesão. A

Vmax média foi de 21,0cm/s (variando de 4 a 57 cm/s). O IP médio foi de 1,45 (variando de 0,4 a 3,9) e IR médio foi de 0,74 (variando de 0,3 a 1,0)

Tabela 03 - Caracterização das lesões com presença de fluxo Doppler

Biópsia	Número	Variável	Média	Mínimo	Máximo
Maligno	98	idade	56,2	20	92
		tamanho	2,92	0,3	10
		nº vasos	5,6	1	29
		Vmax	21	4	57
		IP	1,45	0,4	1
		IR	0,74	0,2	1
Benigno	53	idade	41,3	17	88
		tamanho	2,19	0,7	6
		nº vasos	1,79	1	15
		Vmax	15,86	2,5	39
		IP	0,99	0,1	1,99
		IR	0,61	0,3	1

Pela curva ROC, observou-se que a presença de 1,5 vasos por lesão tem sensibilidade de 64,3% e especificidade de 73,6% para predizer malignidade.

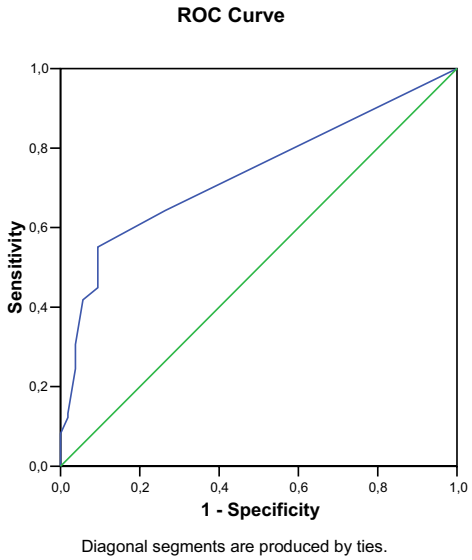

Figura 07 – Curva ROC do número de vasos

A Vmax apresentou curva ROC que prediz sensibilidade de 61,3% e especificidade de 56,6% para malignidade para um valor de 16,50 cm/s.

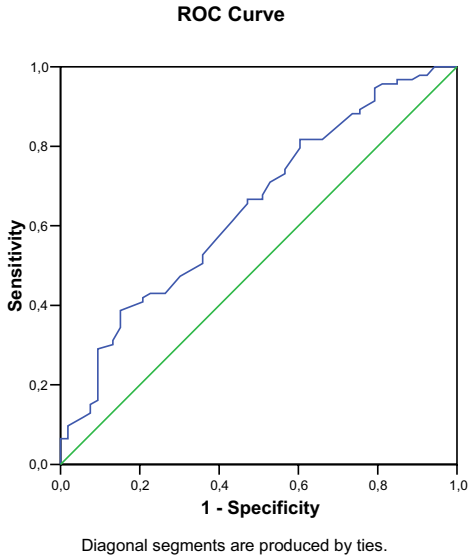

Figura 08 – Curva ROC da Vmax

O IP apresentou curva ROC que prediz sensibilidade de 72,8% e especificidade de 66,7% para malignidade para um valor de 1,08.

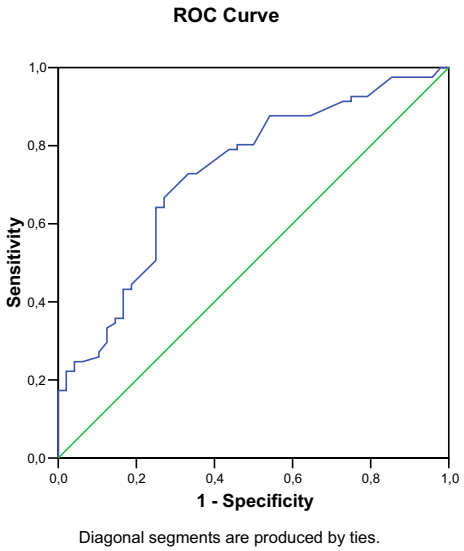

Figura 09 – Curva ROC do IP

O IR apresentou curva ROC que prediz sensibilidade de 70,6% e especificidade de 68,0% para malignidade para um valor de 0,66.

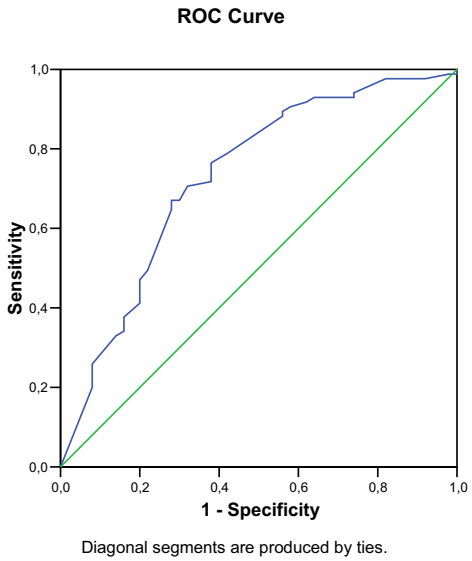

Figura 10 – Curva ROC do IR

Discussão

DISCUSSÃO

A ultra-sonografia consegue identificar lesões mamárias dos tecidos circunvizinhos e a literatura tem demonstrado seu papel na diferenciação entre lesões benignas e malignas. Há trabalho clássico na literatura a respeito das características morfológicas dos nódulos mamários (Stavros) no auxílio de tal diferenciação e desde então, vários outros critérios vêm sendo adicionados na tentativa de aprimorar a performance do método na distinção de patologias benignas e malignas da mama, sejam novos parâmetros morfológicos, o estudo dos vasos tumorais, seus índices dopplervelocimétricos, associação com contrastes ou dosagens de anticorpos para estudar a densidade tumoral[28,29].

Vários estudos têm investigado a vascularização dos tumores mamários utilizando o efeito Doppler para tentar diferenciar lesões benignas de malignas[25,30,31]. O estudo mais antigo relacionando efeito Doppler e câncer de mama foi realizado por Crosgrove[32] em 1991. A partir deste trabalho, outros autores também passaram a estudar o assunto[24].

Os tumores malignos com volume de até 0,5 mm são nutridos e oxigenados por difusão (fase pré-vascular). Para que haja continuidade no processo de desenvolvimento do tumor e posteriormente adquiram a capacidade de mestastatização, é importante que haja o processo de neovascularização. E baseado nas alterações hemodinâmicas que acompanham a formação destes novos vasos, o estudo do efeito Doppler tem papel na diferenciação de lesões benignas de malignas.

O tamanho do tumor influencia na detecção de vascularização pelo estudo Doppler, ou seja, quanto maior o tamanho, maior a vascularização pelo Doppler. Esta relação foi verificada por vários autores[19,29 33]. Nosso estudo também evidenciou tal relação: das 456

lesões maiores ou iguais a 1cm, 31% apresentaram vascularização enquanto das 157 lesões menores de 1cm, apenas 6,3% apresentaram vascularização.

Outros autores[19,33] utilizaram o Power Doppler na avaliação da vascularização de lesões mamárias sólidas e encontraram uma vascularização central ou penetrante (intratumoral) maior nas lesões malignas. Além da vascularização intratumoral maior, as lesões malignas apresentam maior quantidade de vasos[10]. Este achado foi compatível com nosso estudo: as lesões malignas apresentaram 93,9% de vascularização intratumoral contra 73,6% entre as lesões benignas. Observando a curva ROC em relação ao número de vasos, verificou-se que a presença de 1,5 vasos por lesão tem sensibilidade de 64,3% e especificidade de 73,6% para predizer malignidade. Ou seja, quanto maior a quantidade de vasos por lesão e se estes forem predominantemente intratumorais, maior a probabilidade de malignidade.

Estudos tentaram correlacionar os parâmetros objetivos de fluxo com maior ou menor tendência de malignidade. Estudo de 1991 analisou neoplasias benignas e malignas de vários órgãos, incluindo mama e fígado, utilizando o Doppler. Concluiu-se, utilizando as curvas ROC, que velocidade sistólica máxima de 40cm/s era o melhor ponto de corte para diferenciar os tumores malignos dos tumores benignos e que o IR tinha importância nesta diferenciação.[34] Outros dois estudos de um mesmo autor analisaram pacientes somente com lesões mamárias (carcinomas, lesões benignas e processos inflamatórios) e encontraram associação estatística significante para a malignidade para todos os critérios quantitativos. A análise do IR e do IP mostrou tendência de crescimento desses índices nos nódulos malignos[30]. Outros estudos evidenciaram que nódulos malignos têm IR maior que os benignos, IR igual ou maior que 0,70 associava-se estatisticamente com malignidade (S 82%, E 81%, VPP 70%, VPN 89%)[24].

Comparando-se os trabalhos clássicos desenvolvidos para a detecção e o diagnóstico dos tumores malignos dos ovários, esperava-se que o IR fosse tão baixo nas neoplasias malignas da mama como o é nas neoplasias malignas ovarianas[35]. Nas mamas o IR, em geral, é maior nos tumores malignos. A explicação, talvez, esteja no fato de os tecidos mamários terem maior densidade do que os tecidos ovarianos e assim exercerem maior pressão sobre os microvasos, aumentando a resistência para a passagem do fluxo.

No presente estudo, também utilizando a curva ROC, a velocidade sistólica máxima (Vmax) de 16,50 cm/s prediz sensibilidade de 61,3% e especificidade de 56,6% para malignidade. A partir deste valor de Vmax, quanto maior a velocidade, maior a probabilidade de malignidade.

Este estudo demonstrou, também por meio do estudo da curva ROC, que IR de 0,66 prediz sensibilidade de 70,6% e especificidade de 68,0% para malignidade e IP de 1,08 prediz sensibilidade de 72,8% e especificidade de 66,7% para malignidade. Então a partir de destes valores (IR>0,66 e IP>1,08) quanto maiores os valores, maior a probabilidade de malignidade.

Assim, lesões mamárias que apresentem alta Vmax, altos valores de IR e/ou IP ao estudo do Power Doppler têm maior suspeita de malignidade. É claro que os fatores morfológicos continuam a ser os principais elementos na diferenciação entre as lesões mamárias, mas se associados ao estudo Doppler podem aumentar a acurácia do exame. Por exemplo: lesões aparentemente benignas ao exame ultra-sonográfico (Birads® 3) podem ter seu nível de suspeita para malignidade aumentado, caso o estudo Power Doppler demonstre valores aumentados de Vmax, IR e/ou IP, passando, então, a serem consideradas lesões Birads® 4.

A questão da variabilidade intra e inter-observador pode influenciar os resultados dos exames. Estudos com vários radiologistas experientes utilizando os critérios

clássicos[36] e puderam constatar uniformidade de interpretação intra-observadores, mas há ausência de homogeneidade na interpretação inter-observadores, o que pode resultar em diagnósticos inconsistentes [37,38]. Este trabalho, no entanto, foi realizado por apenas dois examinadores, aumentando, assim, a homogeneidade dos laudos.

Este estudo contribui para melhor diferenciação entre lesões mamárias benignas de malignas pelo estudo Power Doppler demonstrando que este tipo de avaliação ultra-sonográfica é uma ferramenta útil e não deve ser desprezada na avaliação de lesões mamárias.

Conclusão

CONCLUSÃO

O estudo Power Doppler das lesões mamárias, através de suas variáveis (número de vasos, Vmax, IR e IP), consegue determinar limites que auxiliam na diferenciação entre lesões benignas e malignas.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calliada F, Campani R, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG. Ultrasound contrast agents basic principles. Eur. J. Radiol. 1998, 27:157-60.
2. Campani R, Calliada F, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG, Draghi F, Anguissola R. Contrast enhancing agents in ultrasonography: clinical applications. Eur. J. Radiol. 1998, 27:161-70.
3. Maresca G, Summaria V, Colagrande C, Manfredi R, Calliada F. New prospects for ultrasound contrast agents. Eur. J. Radiol. 1998, 27:71-8.
4. Candiani F. The latest inultrasound: three-dimensional imaging. Part 1. Eur. J. Radiol. 1998, 27:179-82.
5. Downey DB, Fenster A, Williams JC. Clinical utility of threedimensional US. Radiographics 2000, 20:559-71.
6. Kobayashi T. & Takatani O. Differential diagnosis of breast tumors. The sensitivity method of ultrasonotomography and clinical evaluation of it diagnostic accuracy. Cancer 1974, 33:940-51.
7. Bloomberg TJ, Chivers RC, Price JL. Real time ultrasonic characteristics of the breast. Clin. Radio 1984, 35:21-7.
8. Hayashi N, Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, Yamamoto K, Torizuka K. Real-time sonography of palpable breast masses. Br. J. Radiol. 1985, 58:611-5.
9. Rubin E, Miller VE, Berland LL, Han SY, Koehler RE, Stanley RJ. Hand-held real-time breast sonography. AJR 1985, 144:623-7.
10. Guyer PB, Dewbury KC, Warwick D, Smallwood J, Taylor I. Direct contact B-scan ultrasound in the diagnosis of solid breast masses. Clin. Radiology 1986, 37:451-8.

11. Mendelson EB. The breast. In RUMACK CM, WILSON SR, CHARBONEAU JW. Diagnostic ultrasoud. 2 ed. Saint Louis: Mosby, 1998, 751-789.
12. WHO INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Screening Techniques. IARC Handbook of câncer prevention: breast câncer screenig. IARC 2002, 25-46.
13. Wild JJ & Neal D. Use of high-frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in living tissues. Lancet 1951, 24:655-7.
14. Wild JJ & Reid JM. Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues. Science 1952, 115:226-30.
15. Steyaert L. Doppler sonography in breast pathology. JBR-BTR. 2000 Jun;83(3):121-2.
16. Osanai T, Wakita T, Gomi N, Takenaka S, Kakimoto M, Sugihara K. Correlation among Intratumoral Blood Flow in Breast Cancer, Clinicopathological Findings and Nottingham Prognostic Index. Jpn J Clin Oncol 2003;33(1)14–16.
17. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenisis dependent? J. Nat. Cancer Inst. 1990, 82:4-6.
18. Zhu Q, Cronin EB, Currier AA, Vine SV, Huang M, Chen NG, Xu C. Benign versus Malignant Breast Masses: Optical Differentiation with US-guided Optical Imaging Reconstruction. MS Radiology 2005; 237:57–66.
19. Reinikainen H, Rissanen T, Paivansalo M, Paakko E ,Jauhiainen J, Surano I. B-Mode, Power Doppler and contrast-enhanced Power Doppler Ultrasonography in the diagnosis of breast tumors. Acta Radiologica 2001 (42)106–113.
20. Schroeder RJ, Bostanjoglo M, Rademaker J, Maeurer J, Felix R. Role of power Doppler techniques and ultrasound contrast enhancement in the differential diagnosis of focal breast lesions, Eur Radiol 2003, 13:68–79.

21. Merrit CRB. Physics of ultrasound. In Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic ultrasound 2ed. Saint Louis: Mosby, 1998 3-33.

22. Sohn C, Hamper UM, Blohmer JU. Princípios da ultra-sonografia mamária. In Ultra-sonografia da mama. Uma abordagem sistemática e interpretação da imagem. Revinter 2000, 4-18.

23. Sehgal CM, Weinstein SP, Arger PH, Conant EF. A Review of Breast Ultrasound. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2006, 11: 113–123.

24. Peters-Engl C, Medl M, Leodolter S. The use of colour-coded and spectral Doppler ultrasound in the differentiation of benign and malignant breast lesions. Br. J. Cancer 1995, 71:137-9.

25. Lee SK, Lee T, Lee KR, Su YG, Liu TJ. Evaluation of breast cancer tumors with color doppler imaging: a comparison with image – directed doppler ultrasound. J Clin Ultrassound 1995, 23:367-73.

26. Kook SH, Park HW, Lee YR, Pae WK, Park YL. Evaluation of solid breast lesion with Power Doppler sonography. J Clin. Ultrasound 1999, v.27, 231-237.

27. Strano S, Gombos EC, Friedland O, Mozes M. Color Doppler Imaging of Fibroadenomas of the Breast with Histopathologic Correlation. Journal of clinical Ultrasound 2004, v. 32,(07) 317-322.

28. Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. AJR 1998, 170:109-14.

29. Komatsu MY. Relação do color Doppler e power Doppler com a densidade vascular do tumor corada com anticorpo CD34 no cancer de mama [dissertação]. Botucatu (SP): Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP; 2004.

30. Madjar H. Ultra-sonografia com Doppler. In: Ultra-sonografia da mama. Rio de Janeiro, Revinter 2003, 233-244.

31. Hsiao YH, Kuo SJ, Liang WM, Huamg YL, Chen DR. Intra-tumor flow index can predict the malignant potencial of breast tumor: dependent on age and volume. Ultrasound in Med. & Biol. 2008, Vol. 34, No. 1, 88–95.
32. Cosgrove DO, Kedar RP, Bamber JC, Al-Murrani B, Davey JB, Fisher C, Mckinna JA, Svensson WE, Tohno E, Vagios E, Alsajari N A. Breast diseases: color doppler US in differential diagnosis. Radiology 1993, 189: 99 – 104.
33. Mehta TS, Raza S, Baum J, Use of Power Ultrasound in the evaluation of breast carcinoma. Semin Utrasound CT MR 2000, 21, 297-307.
34. Dock W, Grabenwoger F, Metz V, Eibenberger K, Farres MT. Tumor vascularization: assessment with duplex sonography. Radiology 1991, 181 : 241 – 44.
35. Kurjak A, Shalan H, Matijevic R, Predanic M, Kupesic UREK. Stage I ovarian cancer by transvaginal color Doppler sonography: report of 18 cases. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1993, 3:195-8.
36. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 1995, 196;123-34.
37. Baker JA, Kornguth PJ, Walsh R, Mengoni P. Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion – description and assessment. AJR 1999, 172:1621-5.
38. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE, Jackson VP, Saure JW, Bassett LW. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. Radiology 1999, 213:889-94.

Anexos

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

unesp
Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

Ética

Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de março de 2008

Of. 061/08-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof.. Dr Gilberto Uemura
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr Gilberto.

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP informo que o Projeto de Pesquisa, " **Estudo Power-Doppler das lesões mamárias"**, a ser conduzido por Carla Priscila Kamiya, orientada por V.Sª, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 03/03/2008.

Situação do Projeto: **APROVADO.** Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP **"Relatório Final de Atividades".**

Atenciosamente,

Sueli Aparecida Garcia
Secretário CEP/subst.

Anexo 2. Classificação Birads® - Ultra-sonográfico

Categoria 0	exame inconclusivo
Categoria 1	negativa – nenhuma lesão encontrada
Categoria 2	achados benignos, sem sinal de malignidade
Categoria 3	achados provavelmente benignos
Categoria 4	achados suspeitos
Categoria 5	altamente sugestiva de carcinoma
Categoria 6	sabidamente maligno, confirmado por biópsia