

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PREDIÇÃO DE MALIGNIDADE DE NEOPLASMAS  
CUTÂNEOS E SUBCUTÂNEOS DE CÃES POR MEIO DE  
ULTRASSONOGRRAFIA MODO-B, DOPPLER E  
ELASTOGRAFIA ARFI.**

**Igor Cezar Kniphoff da Cruz  
Médico Veterinário, Mestre**

**2021**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PREDIÇÃO DE MALIGNIDADE DE NEOPLASMAS  
CUTÂNEOS E SUBCUTÂNEOS DE CÃES POR MEIO DE  
ULTRASSONOGRRAFIA MODO-B, DOPPLER E  
ELASTOGRAFIA ARFI.**

**Discente: Igor Cezar Kniphoff da Cruz**

**Orientador: Prof. Dr. Marcus Antônio Rossi Feliciano**

**Coorientadores: Prof. Dr. Andriago Barboza de Nardi**

**Prof. Dr. Ricardo Andrés Ramirez Uscategui**

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências  
Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de  
Jaboticabal, como parte das exigências para  
a obtenção do título de Doutor em Ciências  
Veterinárias.**

**2021**

C957p

Cruz, Igor Cezar Kniphoff da  
Predição de malignidade de neoplasmas cutâneos e subcutâneos de  
cães por meio de ultrassonografia modo-B, Doppler e elastografia  
ARFI / Igor Cezar Kniphoff da Cruz. -- Jaboticabal, 2022  
63 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),  
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal  
Orientador: Marcus Antônio Rossi Feliciano  
Coorientador: Andriago Barboza de Nardi

1. ultrassonografia. 2. oncologia. 3. cães. 4. diagnóstico por  
imagem. 5. medicina veterinária. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de  
Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).


Essa ficha não pode ser modificada.


## CERTIFICADO DE APROVAÇÃO


TÍTULO DA TESE: PREDIÇÃO DE MALIGNIDADE DE NEOPLASMAS CUTÂNEOS E SUBCUTÂNEOS DE CÃES POR MEIO DE ULTRASSONOGRAFIA MODO-B, DOPPLER E ELASTOGRAFIA ARFI

**AUTOR: IGOR CEZAR KNIPHOF DA CRUZ**  
**ORIENTADOR: MARCUS ANTÔNIO ROSSI FELICIANO**  
**COORIENTADOR: RICARDO ANDRES RAMIREZ USCATEGUI**  
**COORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI**


Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIAS VETERINÁRIAS, área: Patologia Animal pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. MARCUS ANTÔNIO ROSSI FELICIANO (Participação Virtual)  
Setor de Diagnostico por Imagem / Universidade Federal de Santa Maria Santa MariaRS 

Dra. MARJURY CRISTINA MARONEZI (Participação Virtual)  
Diagnóstico Vet - Ultrassonografia Veterinária / Barretos/SP 

Profa. Dra. LIZANDRA AMOROSO (Participação Virtual)  
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV / UNESP - Jaboticabal 

Prof. Dr. ALEXANDRE REDSON SOARES DA SILVA (Participação Virtual)  
Centro de Ciências Agrárias / Universidade Federal do Vale do São Francisco UNIVASF 

Prof. Dr. BRUNO WATANABE MINTO (Participação Virtual)  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal 

Jaboticabal, 20 de janeiro de 2022

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

**Igor Cezar Kniphoff da Cruz** – Nascido em 19 de março de 1993, na cidade de Porte Alegre/RS, filho de Vera Beatriz Barbosa Cezar e Jarbas Luiz Kniphoff da Cruz. Obteve o título de Bacharel em Medicina Veterinária em 19 de março de 2016, pela Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Câmpus de Uruguaiana/RS. Em julho de 2018 concluiu Especialização lato sensu em Diagnóstico por Imagem pelo Instituto Qualittas de Pós-Graduação e, em dezembro de 2018, obteve título de mestre em ciência animal pela UNIPAMPA, Câmpus de Uruguaiana, tendo defendido a dissertação intitulada “Aplicabilidade da ultrassonografia na predição de malignidade de neoplasmas cutâneos de caninos”. Ingressou no curso de Doutorado na Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Jaboticabal, em agosto de 2019.

“A mente que se abre a uma nova ideia, jamais voltará ao seu tamanho original.” (Albert Einstein)

Dedico este trabalho aos meus pais, que estiveram sempre presentes em minha vida e me apoiaram em todas as etapas.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, Vera e Jarbas, que nunca mediram esforços para me proporcionar a melhor vida possível.

Aos meus irmãos, Guilherme e Vagner, que mesmo distantes fisicamente, sempre estiveram presentes.

Aos amigos, de longe e de perto, que tornaram esse período muito mais leve e proveitoso. Deixo um agradecimento especial aos amigos Alice, Gabriel, Bárbara, Etiele e Beatriz, que com certeza tornaram meus dias muito mais alegres.

Ao meu namorado Thiago, que esteve ao meu lado nos altos e baixos nessa trajetória, sempre compartilhando sentimentos.

Ao Hospital Veterinário Governador Lauro Natel e toda a sua equipe de funcionários, incluindo quadro docente e discente, pela troca de conhecimento e parceria fundamental para realização do estudo. Neste interim, deixo um agradecimento especial a todos os participantes do Serviço de Oncologia Veterinária.

A todos os membros do LPUV, em especial ao meu orientador Marcus, por toda a paciência e auxílio durante o meu doutorado.

Por fim, agradeço a Deus, a toda a minha família e demais pessoas que contribuíram para a minha formação e crescimento, tanto pessoal quanto profissional.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.



## SUMÁRIO

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS .....	1
RESUMO .....	2
ABSTRACT .....	3
CAPÍTULO 1 – Considerações gerais .....	4
Referências bibliográficas .....	5
CAPÍTULO 2– Ultrassonografia no estudo do câncer de pele: o que há descrito para a espécie canina? .....	8
Resumo .....	8
Palavras-chave .....	8
Introdução.....	9
Ultrassonografia modo B.....	10
Elastografia.....	12
Ultrassonografia Doppler.....	14
Ultrassonografia contrastada.....	16
Conclusão.....	18
Conflito de interesses .....	18
Contribuição dos autores .....	18
Referências .....	19
CAPÍTULO 3- Predição de malignidade de neoplasmas cutâneos e subcutâneos de cães por meio de ultrassonografia modo-B, Doppler e elastografia ARFI. ....	26
Resumo.....	26
Palavras-chave .....	27
Introdução.....	27
Resultados.....	28
Resultados histopatológicos .....	28
Ultrassonografia modo-B.....	29
Doppler.....	30
Elastografia ARFI.....	31
Associação das características preditoras de malignidade .....	32
Discussão .....	33
Conclusões.....	36
Métodos .....	37

Delineamento experimental .....	37
Avaliação ultrassonográfica .....	37
Ultrassonografia modo-B.....	37
Doppler.....	37
Elastografia ARFI.....	38
Avaliação histopatológica.....	38
Análise estatística.....	39
Declarações.....	40
Aprovação ética e consentimento de participação.....	40
Disponibilidade de dados e materiais.....	40
Conflito de interesses .....	40
Fundos .....	40
Contribuição dos autores .....	40
Agradecimentos .....	40
Referências .....	40

## CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Câmpus de Jaboticabal



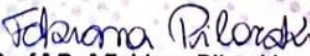
CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

### CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "Acurácia das técnicas ultrassonográficas na predição de malignidade de tumores cutâneos de cães", protocolo nº 010047/19, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marcus Antônio Rossi Feliciano, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 15 de agosto de 2019.

Vigência do Projeto	01/09/2019 a 31/03/2021
Espécie / Linhagem	<i>Canis familiaris</i>
Nº de animais	64 animais (mínimo 64 tumores cutâneos)
Peso / Idade	Sem restrição
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Rotina hospitalar do Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" (UNESP-Jaboticabal)

Jaboticabal, 15 de agosto de 2019.

  
Prof.ª Dr.ª Fabiana Pilarski  
Coordenadora – CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias  
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal/ SP - Brasil  
tel 16 3209 7100 www.fcav.unesp.br

## RESUMO

Os neoplasmas cutâneos e subcutâneos são muito prevalentes em cães, variando desde lesões benignas até altamente agressivas e metastáticas. O diagnóstico é obtido por histopatologia, porém é uma técnica invasiva que pode demorar para obtenção do resultado, retardando o início do tratamento adequado. Dessa forma, necessita-se exames não invasivos que possam auxiliar no diagnóstico precoce desse tipo de câncer. O objetivo deste estudo foi verificar a acurácia dos métodos ultrassonográficos na predição de malignidade de neoplasmas cutâneos e subcutâneos de cães, além de verificar os valores preditivos associando as diferentes técnicas. Ainda, objetivou-se realizar a caracterização destes neoplasmas utilizando as três técnicas realizadas. Foram diagnosticados 21 histotipos diferentes e, pelo modo B, verificou-se associação entre ecotextura heterogênea, invasividade, presença de pontos hiperecogênicos e de áreas cavitárias com malignidade. Foi verificado aumento do índice de pulsatilidade nas neoplasias malignas pelo Doppler (valor de corte  $> 0,93$ ). Pela elastografia, a malignidade foi associada a tecidos não deformáveis e com velocidade de onda de cisalhamento  $> 3,52$  m/s. Protocolos de avaliação foram propostos associando 4, 5, 6 ou 7 características preditivas de malignidade, e a caracterização foi realizada para todos os histotipos que apresentaram pelo menos dois casos. Concluiu-se que os métodos ultrassonográficos são promissores e eficazes na predição de malignidade nesses tipos de neoplasmas e que a associação de métodos pode aumentar a especificidade dos resultados.

**Palavras-chave:** oncologia, diagnóstico por imagem, câncer de pele, canino.

## ABSTRACT

Cutaneous and subcutaneous neoplasms are very prevalent in dogs, ranging from benign to highly aggressive and metastatic lesions. The diagnosis is obtained by histopathology, but it is an invasive technique that can take time to obtain the result, delaying the beginning of the appropriate treatment. Thus, non-invasive tests are needed that can help in the early diagnosis of this type of cancer. The aim of this study was to verify the accuracy of ultrasound methods in predicting malignancy of cutaneous and subcutaneous neoplasms in dogs, in addition to verifying the predictive values associating the different techniques. Still, the objective was to carry out the characterization of these neoplasms using the three techniques performed. Twenty-one different histotypes were diagnosed and, using the B mode, there was an association between heterogeneous echotexture, invasiveness, presence of hyperechogenic points and cavity areas with malignancy. An increase in the pulsatility index was observed in malignant neoplasms by Doppler (cutoff value > 0.93). By elastography, malignancy was associated with non-deformable tissues and with shear wave velocity > 3.52 m/s. Assessment protocols were proposed associating 4, 5, 6 or 7 predictive features of malignancy, and characterization was performed for all histotypes that presented at least two cases. It was concluded that ultrasound methods are promising and effective in predicting malignancy in these types of neoplasms and that the association of methods can increase the specificity of the results.

**Keywords:** oncology, diagnostic imaging, skin cancer, canine.

## **CAPÍTULO 1 – Considerações gerais**

Os neoplasmas cutâneos e subcutâneos são lesões frequentemente observadas na espécie canina, sendo o tipo mais frequente de câncer nesta espécie. Estes são classificados em diferentes grupos conforme sua origem celular, sendo eles: epiteliais, mesenquimais, em células redondas ou de origem melanocítica (ARAÚJO et al., 2018; GRAF et al., 2018).

Dentro de cada grupo, existem diversos histotipos de neoplasmas e, considerando essa grande variabilidade de diagnósticos, os neoplasmas apresentam comportamento biológico bastante distinto. Desta forma, os cães podem estar suscetíveis tanto a lesões benignas quanto a lesões altamente agressivas e metastáticas (ARAÚJO et al., 2018).

Atualmente, o diagnóstico definitivo é obtido por meio de histopatologia, pois somente por este método é possível realizar a classificação específica para cada neoplasia (WERNER & WERNER, 2016). Entretanto, qualquer método de coleta de material para histopatologia é considerada invasiva (biópsias incisionais e excisionais) e há maior tempo de processamento e de obtenção do resultado, o que pode acarretar no atraso da terapia adequada (WAHIE & LAWRENCE, 2007; WERNER & WERNER, 2016).

Na tentativa de suprir essa demanda por resultados precoces, a citopatologia é realizada na grande maioria dos neoplasmas cutâneos e subcutâneos, pois é um exame rápido, pouco invasivo e de baixo custo financeiro, que fornece resultados de forma mais ágil referente aos tipos celulares e sinais sugestivos de malignidade (SANTANA et al., 2016). Entretanto essa técnica não permite diagnóstico definitivo e, em considerável escala, pode apresentar resultados inconclusivos, devido a erros de coleta, transporte ou processamento do material (SIMEONOV, 2010; KHALBUSS, 2010).

A ultrassonografia é um método rápido, não invasivo e de grande disponibilidade, que pode fornecer informações qualitativas e quantitativas referentes à morfologia tecidual (CRUZ et al., 2020). Por ultrassonografia modo-B, podem ser realizadas avaliações referentes a ecogenicidade, ecotextura, invasividade em tecidos adjacentes, presença de cápsula e dimensões (FELICIANO

et al., 2017). Dentre as outras técnicas ultrassonográficas, o Doppler permite estudo qualitativo e quantitativo da neovascularização (LOH et al., 2009), enquanto que a ultrassonografia contrastada permite avaliação da perfusão tecidual (DUDAU et al., 2014). Já a elastografia fornece resultados referentes à rigidez dos tecidos (FELICIANO et al., 2017).

Em medicina, as técnicas ultrassonográficas são rotineiramente utilizadas, pois auxiliam na predição de malignidade, planejamento terapêutico e na diferenciação entre alguns tipos de neoplasmas cutâneos (BARCAUI et al., 2014; BANDERA et al, 2018). Em cães, seu uso ainda é restrito, de forma que a maior solicitação é pela busca por metástases e estadiamento clínico. Sua aplicabilidade no estudo dos neoplasmas cutâneos e subcutâneos vem crescendo exponencialmente, de forma que existem alguns estudos referentes à predição de malignidade por meio destes métodos (LOH et al., 2009; LONGO et al., 2018; CRUZ et al., 2020).

O presente trabalho foi redigido em forma de capítulos. O capítulo 2 teve como objetivo realizar revisão bibliográfica sobre o uso das técnicas ultrassonográficas no estudo do câncer de pele em cães, sendo redigido conforme as diretrizes da Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública. O capítulo 3 fornece resultados de pesquisa sobre a aplicabilidade da ultrassonografia modo-B, Doppler e elastografia ARFI na predição de malignidade neste tipo de câncer, além de fornecer resultados sobre a caracterização das lesões estudadas, tendo sido redigido nas diretrizes da revista BMC Veterinary Research.

### **Referências bibliográficas**

ARAÚJO, P. B.; CAMPINHO, D. S. P.; SILVA, D. M. F. et al. Influência da neoplasia mamária na concentração sérica de hormônios e na expressão de receptores de estrógeno e progesterona em cadelas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 38, n. 5, p. 949-956, 2018.

BANDERA, A.I.R.; BONILLA, G.M.; RODRÍGUEZ, M.F.; MERINO, M.J.B.; LAGUNA, R.L. Usefulness of high-frequency ultrasonography in the assessment of cutaneous lesions in children with hematologic malignancies. *Pediatric Dermatology*, v.35, p.276-280, 2018.

- BARCAUI, E.O.; CARVALHO, A.C.P.; PIÑEIRO-MACEIRA, J.; VALIANTE, P.M.; BARCAUI, C.B. High-frequency ultrasound (22MHz) in the evaluation of malignant cutaneous neoplasms. *Surgical & Cosmetics Dermatology*, v.6, n.2, p.105-110, 2014.
- CRUZ, I.C.K.; MISTIERI, M.L.A.; PASCON, J.P.E.; EMANUELLI, M.P.; TROST, M.E.; GOMES, E.M.; MACHADO, I.R.L. Accuracy of B-mode ultrasonography for detecting malignancy in canine cutaneous neoplasms - preliminary results. *Brazilian Journal of Veterinary Research*, v.41, n.1, e0655, 2021.
- DUDAU, C.; HAMEED, S.; GIBSON, D.; MUTHU, S.; SANDISON, A.; ECKERSLEY, R.J.; CLARKE, P.; COSGROVE, D.O.; LIM, A.K. Can contrast-enhanced ultrasound distinguish malignant from reactive lymph nodes in patients with head and neck cancers? *Ultrasound in Medicine and Biology*, v.40, n.4, p.747-754, 2014.
- FELICIANO, M.A.R.; USATEGUI, R.A.R.; MARONEZI, M.C.; SIMÕES, A.P.R.; SILVA, P.; GASSER, B.; PAVAN, L.; CARVALHO, C.F.; CANOLA, J.C.; VICENTE, W.R.R. Ultrasonography methods for predicting malignancy in canine mammary tumors. *PLOS ONE*, v.12, n.5, p.1-14, 2017.
- GRAF, R.; POSPISCHIL, A.; GUSCETTI, F. et al. Cutaneous tumors in swiss dogs: retrospective data from the swiss canine cancer registry, 2008-2013. *Veterinary Pathology*, First Published, p. 1-12, 2018.
- KHALBUSS, W. E.; TEOT, L. A.; MONACO, SARA, E. Diagnostic accuracy and limitations of fine-needle aspiration cytology of bone and soft tissue lesions. *Cancer cytopathology*, v. 118, n. 1, p. 24-32, 2010.
- LOH, Z.H.K.; ALLAN, G.S.; NICOLL, R.G.; HUNT, G.B. Ultrasonographic characteristics of soft tissue tumours in dogs. *Australian Veterinary Journal*, v.87, n.8, p.323-329, 2009.
- LONGO, M.; BAVCAR, S.; HANDEL, I.; SMITH, S.; LIUTI, T. Real-time elastosonography of lipomatous vs. malignant subcutaneous neoplasms in dogs: Preliminary results. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v.59, p.198-202, 2018.
- SANTANA, A. E. et al. Citologia aspirativa por agulha fina aplicada ao estudo das neoplasias. In: DALECK, C. R. & de NARDI, A. B. *Oncologia em cães e gatos*. 2 ed. Rio de Janeiro: ROCA, 2016. p. 63-78.



SIMEONOV, R. S. The accuracy of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of canine skin and subcutaneous masses. *Comparative Clinical Pathology*, v. 21, n. 2, p. 143-147, 2010.

WAHIE, S.; LAWRENCE, C. M. Wound complications following diagnostic skin biopsies in dermatology inpatients. *Archives of Dermatology*, v. 143, n. 10, p. 1267-1271, 2007.

WERNER, P. R. & WERNER, J. in DALECK, C. R. & de NARDI, A. B. *Oncologia em cães e gatos: Avaliação histopatológica*. 2 ed. Rio de Janeiro: ROCA, 2016. p. 113-128.

## **CAPÍTULO 2<sup>1</sup>– Ultrassonografia no estudo do câncer de pele: o que há descrito para a espécie canina?**

Igor Cezar Kniphoff da Cruz<sup>1\*</sup>, Luciana Cristina Padilha-Nakaghi<sup>1</sup>, Rafael Kretzer Carneiro<sup>1</sup>, Ricardo Andrés Ramirez Uscategui<sup>2</sup>, Andriago Barboza de Nardi<sup>1</sup>, Marcus Antônio Rossi Feliciano<sup>3</sup>

1 – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, Brasil.

2 – Universidade Federal do Vale do Jequitinhonha e Mucuri, Unaí, Brasil.

3 – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil.

\*Correspondência: Via de acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n, CEP 14884-900, Jaboticabal/Brasil. E-mail: igor\_113@hotmail.com

### **Resumo**

O câncer de pele é o tipo mais frequente na espécie canina e representa grande parcela das afecções dermatológicas nessa espécie. A colheita de material para diagnóstico definitivo é invasiva e, em muitos casos, o resultado é obtido de forma tardia, atrasando o início do tratamento adequado. Sendo assim, o uso de técnicas não invasivas que possam auxiliar no diagnóstico e decisões terapêuticas tem sido encorajado. Em humanos, a ultrassonografia tem sido utilizada no estudo do câncer de pele há algumas décadas, permitindo a auxílio no diagnóstico, na decisão terapêutica, planejamento cirúrgico e monitoramento dos pacientes com esse tipo de câncer. Seu uso em medicina veterinária ainda é limitado, entretanto, têm sido utilizadas para predição de malignidade e diferenciação entre alguns tipos tumorais. Desta forma, essa revisão trás informações sobre a aplicabilidade das diferentes técnicas ultrassonográficas (modo-B, Doppler, elastografia e ultrassonografia contrastada) na avaliação das neoplasias cutâneas e subcutâneas de humanos e cães, com intuito de promover a atualização de médicos veterinários quanto uso destas técnicas.

**Palavras-chave:** modo-B, elastografia, CEUS, oncologia, cutâneo.

---

<sup>1</sup> Este artigo foi redigido com base nas normas da Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública.

## **Introdução**

Os neoplasmas cutâneos e subcutâneos são estruturas superficiais, palpáveis, que se tornam de fácil acesso para estudo ultrassonográfico (CRUZ et al., 2021). Podem apresentar diferentes origens celulares (epitelial, mesenquimal, melanocítica ou de células redondas) e, conseqüentemente, há ampla gama diagnóstica de neoplasmas com diferentes comportamentos biológicos (ARAÚJO et al., 2018; GRAF et al., 2018).

Em medicina, o exame ultrassonográfico tem sido implementado como método auxiliar no diagnóstico de diversos tipos de neoplasmas de pele, permitindo a associação dos achados de imagem com malignidade das lesões (BHATT et al., 2017; BANDERA et al., 2018), além de possibilitar a diferenciação entre tipos específicos de neoplasmas, como carcinomas espinocelulares, basocelulares e melanomas cutâneos (BARCAUI et al., 2014). Adicionalmente, essa modalidade diagnóstica é utilizada na monitoração e acompanhamento das lesões de pele, assim como método auxiliar na conduta terapêutica, sendo ela cirúrgica ou não, e estabelecimento do prognóstico (BADEA et al. 2010; KUČINSKIENĖ et al. 2014; ROLDÁN 2014; REGINELLI et al. 2020).

Em medicina veterinária, poucos trabalhos foram desenvolvidos demonstrando a aplicabilidade das técnicas ultrassonográficas na dermatologia, sendo predominantemente divulgados estudos na espécie canina ou em cobaias, como modelo experimental para humanos (SCHROEDER et al., 2001; FORSBERG et al., 2002; SCHÄRZ et al., 2005; LOH et al., 2009; CRUZ et al., 2021). Apesar de serem escassos os dados quanto ao uso dessas técnicas no estudo de neoplasmas cutâneos, acredita-se que, assim como em humanos, essas possam ser implementadas na rotina clínica com diferentes objetivos.

Em cães, verificou-se recentemente, por meio de estudo preliminar, associação entre características ultrassonográficas em modo B com malignidade dos neoplasmas cutâneos (DA CRUZ et al., 2021), enquanto que também observou-se que havia diferença significativa de rigidez entre linfonodos benignos e metastáticos, mensurada por meio de elastografia (SEILER & GRIFFITH, 2017). Ainda, foram descritos estudos demonstrando a aplicabilidade do Doppler colorido e espectral na

avaliação de alguns tipos de neoplasmas, como mastocitomas, carcinomas espinocelulares e sarcomas de tecidos moles (SCHÄRZ et al., 2005; LOH et al., 2009).

Tendo em vista a importância da ultrassonografia na avaliação do câncer de pele em medicina e o desenvolvimento recente na pesquisa veterinária, este trabalho tem como objetivo realizar levantamento de dados referente à aplicabilidade das diferentes técnicas ultrassonográficas (ultrassonografia modo-B, elastografia, Doppler e ultrassonografia contrastada) no estudo de neoplasmas cutâneos e subcutâneos tanto em humanos quanto em cães.

### **Ultrassonografia modo B**

A primeira descrição do uso da ultrassonografia convencional na dermatologia foi no final da década de 70, quando Alexander e Miller (1979) investigaram um método rápido e não invasivo que permitisse a mensuração da espessura da pele humana de forma mais acurada. Desde então, houve expansão da ultrassonografia dermatológica e avanço da tecnologia e, recentemente, observou-se que o exame ultrassonográfico realizado com frequências acima de 20 MHz (ultrassonografia de alta-frequência) permite melhor detalhamento das camadas da pele, contribuindo para a implementação desta técnica no estudo deste órgão de forma mais precisa (POLAŃSKA et al., 2017).

Em medicina, o estudo ultrassonográfico do câncer de pele vem sendo descrito desde o início da década de 90, quando verificou-se que era possível a diferenciação entre neoplasmas, cistos e paniculite por meio de ecogenicidade, ecotextura e presença de septações (NESSI et al., 1990). Atualmente, sabe-se que grande parcela dos neoplasmas cutâneos de humanos apresenta-se hipoecóica e homogênea em relação aos tecidos adjacentes, entretanto, pelo modo B, outras características devem ser avaliadas para melhor diagnóstico, como delimitação dos contornos, envolvimento das estruturas adjacentes e mensuração dos eixos longitudinal, transversal e axial (BARCAUI et al., 2014).

Esta técnica também permite a diferenciação entre alguns tipos específicos de neoplasmas, como, por exemplo, os carcinomas basocelulares e os carcinomas espinocelulares. Embora estes sejam muito semelhantes quando avaliados pela

ultrassonografia modo B (estruturas hipoeecóicas, bem delimitadas, com contornos irregulares, geralmente localizados na derme, mas podendo envolver tecidos mais profundos), é possível verificar pontos hiperecogênicos no interior dos carcinomas basoelulares, os quais podem ser decorrentes de cistos córneos, microcalcificações ou aglomerados de células apoptóticas, sendo essa a única diferença ultrassonográfica observada entre os histotipos (BARCAUI et al., 2014). Ainda, Barcaui et al. (2015) verificaram que os hidrocistomas apresentam-se, em sua maioria, bem delimitados, com superfície hiperecócica e com conteúdo anecogênico formador de reforço acústico posterior, enquanto que os carcinomas basocelulares foram visibilizados como estruturas ovaloides, hipoeecóicas e de difícil delimitação ultrassonográfica.

A ultrassonografia convencional também se mostrou eficaz na diferenciação entre hemangioma cavernoso benigno e melanoma cutâneo em humanos, de forma que o primeiro foi caracterizado como bem delimitado, hipoeecócico e bem vascularizado, enquanto que o melanoma também apresentou-se predominantemente hipoeecogênico, porém com ecotextura heterogênea e má delimitação ultrassonográfica (DYBIEC et al., 2015).

Atualmente, a ultrassonografia está amplamente difundida na medicina pois, além de permitir a diferenciação de diversas lesões cutâneas e de tipos neoplásicos, pode ser utilizada como método auxiliar na decisão terapêutica de forma precoce, evitando remoção cirúrgica de lesões em que não haja necessidade (DINNES et al., 2018). Este exame também auxilia na complementação do planejamento cirúrgico, uma vez que permite mensurar as lesões em diferentes eixos e sugerir infiltrados inflamatórios/neoplásicos nos tecidos adjacentes (NESSI et al., 1990; GUITERA et al., 2008; KUČINSKIENĖ et al., 2014).

Ainda, essa técnica se estende além da avaliação dos neoplasmas, sendo utilizada para buscas por metástases (local ou a distância) ou por outras alterações que podem estar associadas concomitantemente. De forma a auxiliar no estadiamento dos pacientes, a ultrassonografia modo-B permite a diferenciação de linfonodos benignos de linfonodos metastáticos por meio de diferentes características. Sabe-se que, em casos de melanoma cutâneo, os linfonodos

metastáticos se apresentam hipoeecóicos e com razão comprimento/profundidade maior que 2 (MOEHRLE et al., 1999).

Em cães, o uso dermatológico da ultrassonografia é recente e pouco difundido. Os primeiros estudos referentes a mensuração cutânea por meio desta técnica de imagem foram descritos por Diana et al. (2004), em cães saudáveis de diferentes raças, e, mais recentemente, por Zanna et al. (2012), em Shar-peis, de forma que houve correlação entre a espessura da pele com a mensuração histológica e por plicometria.

Poucos estudos demonstraram a aplicabilidade desta técnica de imagem na avaliação de tumores cutâneos. Em estudo envolvendo 34 neoplasmas cutâneos de cães (dez mastocitomas, oito sarcomas de tecidos moles e 16 neoplasmas com outras classificações - incluindo neoplasmas malignos e benignos), observou-se que não havia diferença entre os grupos em nenhuma característica ultrassonográfica avaliada (ecogenicidade, ecotextura, formato, definição das margens, regularidade, presença de cápsula, mobilidade, sombreamento acústico e reforço acústico posterior), entretanto, todos os neoplasmas hiperecogênicos eram sarcomas de tecidos moles (LOH et al., 2009). Ainda, também não foram verificadas diferenças entre lipomas e neoplasmas cutâneos malignos quanto ao formato, regularidade, ecogenicidade e ecotextura (LONGO et al., 2018).

Em estudo preliminar incluindo 42 neoplasmas cutâneos de cães (30 malignos e 12 benignos), verificou-se que os predominantemente hipoeecogênicos, heterogêneos e com sinais de invasividade, avaliados por ultrassonografia modo B, foram mais propensos a malignidade. Entretanto, por ser estudo com baixo número experimental, os autores sugerem a utilização das informações de forma cautelosa, uma vez que os valores preditivos foram moderados para todas as associações obtidas (CRUZ et al., 2021).

### **Elastografia**

A elastografia é uma técnica ultrassonográfica avançada que permite estudo da rigidez/elasticidade tecidual por meio de características qualitativas, avaliadas por elastograma, ou quantitativas, através da mensuração das velocidades de cisalhamento (FELICIANO et al., 2017). Sua aplicabilidade tem se expandido nas

últimas décadas, de forma que seu uso na dermatologia foi descrito, inicialmente, por Coutts et al. (2006), os quais avaliaram as características de rigidez da pele e subcutâneo de humanos com intuito de auxiliar futuramente no diagnóstico de neoplasias cutâneas ou outras dermatopatias.

Pouco tempo depois, verificou-se que, em um caso de carcinoma de células escamosas invasivo, os linfonodos metastáticos apresentaram-se, por meio de elastograma, assimétricos e com áreas de maior rigidez, sugerindo que esta técnica poderia ser utilizada como método complementar na identificação de malignidade em linfonodos de pacientes com diferentes tipos de câncer de pele (AYOAGI et al., 2009). Essa hipótese foi confirmada alguns anos depois em pacientes com melanoma cutâneo, de forma que foi observado aumento de rigidez em linfonodos metastáticos, apresentando boa sensibilidade e especificidade para predição de malignidade (HINZ et al., 2012; CAUDRON et al., 2013; OGATA et al., 2013).

Em relação ao seu uso na avaliação dos neoplasmas em si, observou-se que, em um caso de linfoma cutâneo de células-T de um homem, houve predominância da cor azul escura no elastograma obtido por elastografia compressiva, ou seja, a neoformação apresentava rigidez mais elevada que dos tecidos adjacentes (SCHMID-WENDTNER et al., 2011). Por outro lado, o elastograma de um histiocitoma fibroso benigno demonstrou aspecto misto com maior rigidez na região periférica que na região central (CRISAN et al., 2014b). Ainda, esta técnica não demonstrou resultados significativos na diferenciação entre tumores benignos e carcinomas basocelulares (CRISAN et al., 2014a).

Entretanto, a elastografia se mostrou eficaz na predição de malignidade em lesões cutâneas (neoplásicas e não neoplásicas) em estudo realizado por Dasgeb et al. (2015). Observou-se que os neoplasmas malignos (carcinomas basocelulares e espinocelulares) eram mais rígidos e com taxa de deformação maior ou igual a 3.9, enquanto que as lesões benignas (cisto dermóide, quelóide, queratose seborréica, queratose actínica hiperqueratótica, nevo benigno, acrocórdons e angiokeratoma) eram menos rígidas, com taxa de deformação menor ou igual a 3.0.

Segundo Botar-Jid et al. (2016), os melanomas cutâneos apresentam alta ou média rigidez e há diferença significativa entre a rigidez da lesão e da hipoderme ou dos tecidos adjacentes, de forma que essa informação pode auxiliar no

planejamento cirúrgico para remoção destes neoplasmas. Todavia, a elastografia não se mostrou útil na diferenciação entre melanomas finos e grossos por meio da comparação entre o índice de Breslow (mensuração da espessura do melanoma, em milímetros) e a taxa de deformação da derme e hipoderme destes neoplasmas, sendo esta uma limitação da técnica (BERGHE et al., 2019).

Em cães, o uso da elastografia no estudo do câncer de pele é recente e com poucos dados descritos. Assim como em humanos, também foi verificado que linfonodos metastáticos de cães com neoplasias cutâneas apresentam maior rigidez que os benignos, tanto por avaliação qualitativa quanto quantitativa, por meio de escore de rigidez tecidual (SEILER & GRIFFITH, 2017). Em um estudo preliminar envolvendo 34 neoplasmas malignos e 18 lipomas, a elastografia mostrou-se eficiente para diferenciar os grupos, uma vez que as lesões malignas apresentaram maior rigidez tanto nos estudos qualitativos quanto quantitativos, por meio do escore de elasticidade de Tsukuba ( $> 1,5$ ) (LONGO et al., 2018). Mais recentemente, um estudo envolvendo 65 tumores cutâneos (neoplasmas e tumores inflamatórios) demonstrou que mastocitomas e tumores foliculares benignos apresentavam maior rigidez, porém o método não foi eficaz para diferenciar neoplasmas de lesões inflamatórias (BRIZZI et al., 2021).

### **Ultrassonografia Doppler**

Doppler é uma técnica ultrassonográfica não invasiva que permite avaliação qualitativa e quantitativa em tempo real da vascularização tecidual e que, por meio desta, é possível diferenciar lesões cutâneas benignas de malignas, em humanos (GIOVAGNORIO et al., 1999; KARAMAN et al., 2001). A técnica baseia-se na reflexão de ondas emitidas pelo transdutor, de forma que o Color Doppler permite avaliação qualitativa da morfologia vascular e o Power Doppler (doppler espectral) traz informações quantitativas sobre os índices velocimétricos (BARCAUI et al., 2016).

Em humanos, o color Doppler é amplamente utilizado na dermatologia, sendo capaz de aumentar significativamente a especificidade da ultrassonografia na avaliação de nódulos cutâneos e diferenciar neoplasmas malignos de benignos, que já foi verificado que os neoplasmas benignos apresentaram-se avasculares ou com



poucos pontos coloridos periféricos durante o exame, enquanto que os neoplasmas malignos, em sua maioria, apresentaram múltiplos pontos coloridos periféricos ou com vascularização central (GIOVAGNORIO et al., 1999).

Em estudo preliminar realizado por Crisan et al. (2014a), foi possível a diferenciação de neoplasmas malignos de benignos tanto pelo Doppler colorido quanto pelo Doppler pulsado, uma vez que os neoplasmas malignos apresentaram vascularização irregular e central ou mista, pela avaliação qualitativa, e velocidade vascular maior que 2 cm/s, pelo estudo quantitativo.

Mesmo que o Doppler permita a diferenciação entre lesões benignas e malignas, nem sempre é possível estabelecer essa relação. Em estudo realizado por Giovagnorio et al. (2003), verificou-se que todas as lesões benignas apresentaram ausência de vascularização por meio de color Doppler, assim como todos os linfomas cutâneos de células B. Neste estudo, os demais neoplasmas cutâneos malignos metastáticos apresentaram pelo menos um polo de vascularização periférica e vasos intratumorais.

Ainda, neoplasmas apresentam características particulares ao Doppler. Os carcinomas basocelulares apresentam vascularização intra e peritumoral, porém de baixo fluxo (WORTSMAN, 2013) enquanto que os carcinomas espinocelulares apresentam componentes vasculares internos e periféricos com padrão misto (MARMUR et al., 2010).

Outra utilização da ultrassonografia Doppler é no acompanhamento e planejamento cirúrgico de pacientes com melanoma cutâneo, uma vez que há associação entre a vascularização, índice de Breslow e rigidez tumoral, verificada por elastografia. Sabe-se que os melanomas com vascularização intensa apresentam média de índice de Breslow maiores que os classificados com fluxos discretos ou moderados, além de que a maior parcela dos melanomas com alta elasticidade apresenta vascularização discreta ou moderada (JID et al., 2015).

Assim como as demais técnicas ultrassonográficas, a ultrassonografia Doppler ainda apresenta aplicabilidade limitada na espécie canina. Em estudo com 34 neoplasmas cutâneos de caninos, observou-se que a vascularização foi visibilizada de forma mais fácil por power Doppler que pelo color Doppler, além de

que os carcinomas espinocelulares apresentaram vascularização mais intensa que os demais tumores avaliados (SCHÄRZ et al., 2005).

Em trabalho desenvolvido por Loh et al. (2009), neoplasmas cutâneos de caninos foram avaliados por color e power Doppler, de forma que, por este último, foram obtidos valores dopplervelocimétricos e calculado o índice de resistividade dos vasos. Todos os mastocitomas cutâneos e sarcomas de tecidos moles apresentaram vascularização passível de avaliação, entretanto, somente 37,5% das outras neofomações (incluindo neoplasmas benignos e malignos) estiveram aptas para esse tipo de estudo. A área fracionária foi menor nos mastocitomas e sarcomas que nos outros neoplasmas, tanto pelo color quanto pelo power Doppler. Ainda, foi observado que os mastocitomas cutâneos apresentaram índice de resistividade menor que os demais grupos.

Ainda, em estudo ultrassonográfica de 132 neoplasmas superficiais de cães, verificou-se que nenhum lipoma apresentou vascularização passível de estudo por meio de Doppler, assim como outros quatro neoplasmas. Neste estudo, concluiu-se que as técnicas de Doppler, associadas com a avaliação ultrassonográfica bidimensional, reduziram os erros de classificação dos neoplasmas a 24%, ou seja, três a cada quatro neoplasmas foram classificados corretamente por meio destas técnicas (NYMAN et al., 2006). Sendo assim, verifica-se que os resultados referentes ao uso do Doppler no estudo do câncer de pele ainda apresenta resultados conflitantes e, até que novos estudos sejam publicados com resultados mais acurados, sua aplicabilidade clínica ainda é limitada.

### **Ultrassonografia contrastada**

A ultrassonografia contrastada (contrast-enhanced ultrasound - CEUS) é uma técnica ultrassonográfica avançada recente que complementa a avaliação da vascularização tecidual, pois, ao contrário do Doppler, este exame permite verificar a perfusão tecidual (DUDAU et al., 2014). Os agentes de contraste são administrados por via intravenosa, perfundem os tecidos através de vasos e capilares e são capazes de aumentar o sinal Doppler em até 25dB (OHLERTH et al., 2010).

O uso da CEUS na dermatologia ainda é restrito, tanto em medicina quanto em medicina veterinária. Em estudo experimental, com melanomas cutâneos

induzidos em ratos, observou-se que, após administração de contraste ultrassonográfico, houve redução significativa no número de tumores que não apresentavam vascularização visibilizada por power Doppler, além de haver aumento na intensidade do sinal Doppler após aplicação do agente de contraste (SCHROEDER et al., 2001).

Pouco tempo depois, Forsberg et al. (2002) divulgaram estudo preliminar comparando os resultados da CEUS com biomarcadores de angiogênese em melanomas cutâneos humanos xenoimplantados em ratos. Por meio deste estudo, observou-se correlação direta entre os achados de power Doppler e imagem harmônica de inversão de pulso (pós administração do contraste) com COX-2, sugerindo que a técnica é eficaz no estudo vascular nesse tipo de neoplasma.

A CEUS também tem sido utilizada no acompanhamento pós-cirúrgico em pacientes submetidos à exérese de melanomas cutâneos, por meio da avaliação dos linfonodos não removidos durante a cirurgia. Em estudo realizado por Rubaltelli et al. (2011), foi observado que linfonodos com espessamento de cortical e presença de falhas de preenchimento, após a administração do contraste, foram caracterizados como metastáticos. Neste trabalho, a técnica apresentou sensibilidade de 100% e especificidade de 99,5% no diagnóstico de malignidade.

Ainda, é possível realizar a diferenciação de linfonodos benignos de metastáticos em humanos com carcinomas espinocelulares (cutâneos) na região de cabeça e pescoço, uma vez que os linfonodos malignos apresentam tempo de pico de contraste menor que os linfonodos sem alteração, sendo essa característica preditora de malignidade com 100% de sensibilidade e 85,7% de especificidade (DUDAU et al., 2014).

Em um paciente com dermatofibroma (histiocitoma fibroso benigno) cutâneo observou-se que, apesar de ser um neoplasma benigno, este apresentou, por meio de Doppler e CEUS, intensa vascularização e características de preenchimento tecidual, de forma que essa neovascularização foi confirmada após análise histopatológica (CRISAN et al., 2014b). Da mesma forma, Crisan et al. (2014a) observaram que, dos neoplasmas cutâneos benignos incluídos no estudo, somente os dermatofibromas apresentaram vascularização visibilizada por Doppler, além de

que os neoplasmas malignos apresentaram heterogeneidade do preenchimento pelo contraste.

Em cães, o único estudo que demonstra o uso da CEUS para estudo de neoplasmas cutâneos foi descrito por Ohlerth et al. (2010), os quais avaliaram a correlação entre achados de power Doppler após administração de contraste ultrassonográfico com resultados imunohistoquímicos em 45 neoplasmas, observando que a vascularização foi intensa nos carcinomas espinocelulares, moderada nos melanomas orais e baixa nos sarcomas de tecidos moles. Ainda, os autores verificaram que a medição da vascularização se correlacionou com a densidade microvascular em todos os tumores, porém não houve correlação dentro dos grupos histológicos. Sendo assim, os autores concluíram que, apesar da técnica ser não invasiva e fornecer resultados importantes sobre as características de vascularização, a medição desta pode apresentar diferentes informações biológicas.

## **Conclusão**

As técnicas ultrassonográficas são capazes de fornecer grande quantidade de informações e podem ser utilizadas no auxílio diagnóstico, planejamento terapêutico e acompanhamento pós-cirúrgico em casos de neoplasmas cutâneos e subcutâneos. Estas técnicas estão ganhando espaço na medicina veterinária e, mesmo que poucos estudos tenham sido descritos demonstrando sua aplicabilidade na espécie canina e que ainda há resultados conflitantes quanto a diferentes avaliações, acredita-se que, futuramente, possam ser utilizadas com diferentes objetivos.

## **Conflito de interesses**

Não houve conflito de interesses declarado.

## **Contribuição dos autores**

Igor Cezar Kniphoff da Cruz: literature review and document writing

Luciana Cristina Padilha-Nakaghi: support in writing the document

Rafael Kretzer Carneiro: literature review and document writing

Ricardo Andrés Ramirez Uscategui: support in writing the document

Andrigo Barboza de Nardi: support in writing the document

Marcus Antônio Rossi Feliciano: support in writing the document

### Referências

ALEXANDER, H.; MILLER, D.L. Determining skin thickness with pulsed ultrasound. **Journal of Investigative Dermatology**, v.72, p.17-19, 1979. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12530104>

ARAÚJO, P.B.; CAMPINHO, D.S.P.; SILVA, D.M.F.; GONÇALVES, D.N.A.; MENDONÇA, F.S.; SOUZA, F.A.L.; EVÊNCIO-NETO, J. Influência da neoplasia mamária na concentração sérica de hormônios e na expressão de receptores de estrógeno e progesterona em cadelas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.38, n.5, p.949-956, 2018. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5385>

AYOAGI, S.; IZUMI, K.; HATA, H.; KAWASAKI, H.; SHIMIZU, H. Usefulness of real-time tissue elastography for detecting lymph-node metastases in squamous cell carcinoma. **Clinical and Experimental Dermatology**, v.34, p.744-747, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03468.x>

BADEA, R.; CRISAN, M.; LUPSOR, M.; FODOR, L. Diagnosis and characterization of cutaneous tumors using combined ultrasonographic procedures (conventional and high resolution ultrasonography). **Medical Ultrasonography**, v.12, n.4, p.317-322, 2010.

BANDERA, A.I.R.; BONILLA, G.M.; RODRÍGUEZ, M.F.; MERINO, M.J.B.; LAGUNA, R.L. Usefulness of high-frequency ultrasonography in the assessment of cutaneous lesions in children with hematologic malignancies. **Pediatric Dermatology**, v.35, p.276-280, 2018. <https://doi.org/10.1111/pde.13563>

BARCAUI, E.O.; CARVALHO, A.C.P.; PIÑEIRO-MACEIRA, J.; VALIANTE, P.M.; BARCAUI, C.B. High-frequency ultrasound (22MHz) in the evaluation of malignant cutaneous neoplasms. **Surgical & Cosmetics Dermatology**, v.6, n.2, p.105-110, 2014.

BARCAUI, E.O.; CARVALHO, A.C.P.; VALIANTE, P.M.; PIÑEIRO-MACEIRA, J.; BARCAUI, C.B. High-frequency ultrasound (22MHz) in the differentiation between hidrocystoma and basal cell carcinoma. **Surgical & Cosmetics Dermatology**, v.7, n.2, p.159-161, 2015.

- BARCAUI, E.O.; LOPES, F.P.P.L.; BARCAUI, C.B.; CARVALHO, A.C.P.; PIÑEIRO-MACEIRA, J. High-frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.91, n.3, p.262-273, 2016.
- BERGHE, A.S.; ŞENILĂ, S.C.; ROGOJAN, L.; LENGHEL, L.M.; BOLBOACĂ, S.D.; SOLOMON, C.M. The accuracy of elastographic strain ratio and ultrasound thickness in the differentiation of thin and thick cutaneous melanoma. **Acta Radiologica**, v.0, p.1-8, 2019. <https://doi.org/10.1177/0284185119849713>
- BHATT, K.D.; TAMBE, S.A.; JERAJANI, H.R.; DHURAT, R.S. Utility of high-frequency ultrasonography in the diagnosis of benign and malignant skin tumours. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v.83, n.2, p.162-182, 2017. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.191136>
- BOTAR-JID, C.M.; COSGAREA, R.; BOLBOACĂ, S.D.; ŞENILĂ, S.C.; LENGHEL, L.M.; ROGOJAN, L.; DUDEA, S.M. Assessment of cutaneous melanoma by use of very-high-frequency ultrasound and real-time elastography. **American Journal of Roentgenology**, v.206, n.4, p.699-704, 2016. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15182>
- BRIZZI, G.; CREPALDI, P.; ROCCABIANCA, P.; et al. Strain elastography for the assessment of skin nodules in dogs. **Veterinary Dermatology**, First published, p.1-12, 2021. <https://doi.org/10.1111/vde.12954>
- CAUDRON, A.; CHASSINE, A.F.; GLOAN, S.L.; ARNAULT, J.P.; CHABY, G.; ESHKI, M.; LOK, C. Elastography as a new screening tool for metastatic lymph nodes in melanoma patients. **Journal of Clinical & Experimental Oncology**, v.2, n.3, p.1-5, 2013. <https://doi.org/10.4172/2324-9110.1000112>
- COUTTS, L.; BAMBER, J.; MILLER, N.; MORTIMER, P. Ultrasound elastography of the skin and subcutis under surface extensive loading. **Ultrasound**, v.14, n.3, p.161-166, 2006. <https://doi.org/10.1179/174313406X120558>
- CRISAN, D.; BADEA, A.F.; CRISAN, M.; RASTIAN, I.; SOLOVASTRU, L.G.; BADEA, R. Integrative analysis of cutaneous skin tumors using ultrasonographic criteria. Preliminary Results. **Medical Ultrasonography**, v.16, n.4, p.285-290, 2014a. <https://doi.org/10.11152/mu.201.3.2066.164.dcafb>
- CRISAN, D.; SOLAVASTRU, L.G.; MARIA, C.; BADEA, R. Cutaneous histiocytoma - histological and imaging correlations. A case report. **Medical Ultrasonography**, v.16, n.3, p.268-270, 2014b. <https://doi.org/10.11152/MU.2013.2066.163.DC1>

- CRUZ, I.C.K.; MISTIERI, M.L.A.; PASCON, J.P.E.; EMANUELLI, M.P.; TROST, M.E.; GOMES, E.M.; MACHADO, I.R.L. Accuracy of B-mode ultrasonography for detecting malignancy in canine cutaneous neoplasms - preliminary results. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.41, n.1, p.1-10, 2021. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6655>
- DASGEB, B.; MORRIS, M.A.; MEHREGAN, D.; SIEGEL, E.L. Quantified ultrasound elastography in the assessment of cutaneous carcinoma. **The British Journal of Radiology**, v.88, p.1-12, 2015. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150344>
- DIANA, A.; PREZIOSI, R.; GUGLIELMINI, C.; DEGLIESPOSTI, P.; PIETRA, M.; CIPONE, M. High-frequency ultrasonography of the skin of clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, n.12, p.1625-1630, 2004. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1625>
- DINNES, J.; BAMBER, J.; CHUCHU, N.; BAYLISS, S.E.; TAKWOINGI, Y.; DAVENPORT, C.; GODFREY, K.; SULLIVAN, C.O.; MATIN, R.N.; DEEKS, J.J.; WILLIAMS, H.C. High-frequency ultrasound for diagnosing skin cancer in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.12, p.1-4, 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013188>
- DUDAU, C.; HAMEED, S.; GIBSON, D.; MUTHU, S.; SANDISON, A.; ECKERSLEY, R.J.; CLARKE, P.; COSGROVE, D.O.; LIM, A.K. Can contrast-enhanced ultrasound distinguish malignant from reactive lymph nodes in patients with head and neck cancers? **Ultrasound in Medicine and Biology**, v.40, n.4, p.747-754, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.10.015>
- DYBIEC, E.; PIETRZAK, A.; BARTOSIŃSKA, J.; KIESZKO, R.; KANITAKIS, J. Ultrasound findings in cutaneous sarcoidosis. **Advances in Dermatology and Allergology**, v.32, n.1, p.51-55, 2015. <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40955>
- FELICIANO, M.A.R.; USCATEGUI, R.A.R.; MARONEZI, M.C.; SIMÕES, A.P.R.; SILVA, P.; GASSER, B.; PAVAN, L.; CARVALHO, C.F.; CANOLA, J.C.; VICENTE, W.R.R. Ultrasonography methods for predicting malignancy in canine mammary tumors. **PLOS ONE**, v.12, n.5, p.1-14, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178143>
- FORSBERG, F.; DICKER, A.P.; THAKUR, M.L.; RAWOOL, N.M.; LIU, J.B.; SHI, W.T.; NAZARIAN, L.N. Comparing contrast-enhanced ultrasound to

- immunohistochemical markers of angiogenesis in a human melanoma xenograft model: preliminary results. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v.28, n.4, p.445-451, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(02\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(02)00482-9)
- GIOVAGNORIO, F.; ANDREOLI, C.; CICCIO, M.L. Color Doppler sonography of focal lesions of the skin and subcutaneous tissue. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v.18, p.89-93, 1999. <https://doi.org/10.7863/jum.1999.18.2.89>
- GIOVAGNORIO, F.; VALENTINI, C.; PAONESSA, A. High-resolution and color Doppler sonography in the evaluation of skin metastases. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v.22, p.1017-1022, 2003. <https://doi.org/10.7863/jum.2003.22.10.1017>
- GRAF, R.; POSPISCHIL, A.; GUSCETTI, F. et al. Cutaneous tumors in swiss dogs: retrospective data from the swiss canine cancer registry, 2008-2013. **Veterinary Pathology**, First Published, p. 1-12, 2018. <https://doi.org/10.1177/0300985818789466>
- GUIERA, P.; LI, L.X.; CROTTY, K.; FITZGERALD, P.; MELLEBERGH, R.; PELLACANI, G.; MENZIES, S.W. Melanoma histological Breslow thickness predicted by 75-MHz ultrasonography. **British Journal of Dermatology**, v.159, p.364-369, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08681.x>
- HINZ, T.; HOELLER, T.; WENZEL, J.; BIEBER, T.; SCHIMID-WENDTNER, M.H. Real-time tissue elastography as promising diagnostic tool for diagnosis of lymph node metastasis in patients with malignant melanoma: a prospective single-center experience. **Dermatology**, v.226, p.81-90, 2012. <https://doi.org/10.1159/000346942>
- JID, C.B.; BOLBOACĂ, S.D.; COSGAREA, R.; SENILĂ, S.; ROGOJAN, L.; LENGHEL, M.; VASILESCU, D.; DUDEA, S.M. Doppler ultrasound and strain elastography in the assessment of cutaneous melanoma: preliminary results. **Medical Ultrasonography**, v.17, n.4, p.509-514, 2015. <https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.174.dus>
- KARAMAN, G.C.; KARAMAN, C.Z.; SENDUR, N.; AKDILLI, A.; BASAK, S.; SAVK, E.B. Power Doppler ultrasonography for the evaluation of skin tumors other than malignant melanoma. **European Radiology**, v.11, p.1111-1116, 2001. <https://doi.org/10.1007/s003300000726>
- KUČINSKIENĖ, V.; SAMULĖNIENĖ, D.; GINEIKIENĖ, A; RAIŠUTIS, R.; KAŽYS, R.; VALIUKEVIČIENĖ, S. Preoperative assessment of skin tumor thickness and



- structure using 14-MHz ultrasound. **MEDICINA**, v.50, p.150-155, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.medi.2014.08.002>
- LOH, Z.H.K.; ALLAN, G.S.; NICOLL, R.G.; HUNT, G.B. Ultrasonographic characteristics of soft tissue tumours in dogs. **Australian Veterinary Journal**, v.87, n.8, p.323-329, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2009.00460.x>
- LONGO, M.; BAVCAR, S.; HANDEL, I.; SMITH, S.; LIUTI, T. Real-time elastosonography of lipomatous vs. malignant subcutaneous neoplasms in dogs: Preliminary results. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.59, p.198-202, 2018. <https://doi.org/10.1111/vru.12588>
- MARMUR, E.S.; BERKOWITZ, E.Z.; FUCHS, B.S.; SINGER, G.K.; YOO, J.Y. Use of high-frequency, high-resolutions ultrasound before Mohs surgery. **Dermatologic Surgery**, v.36, p.841-847, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01558.x>
- MOEHRLE, M.; BLUM, A.; RASSNER, G.; JUENGER, M. Lymph node metastases of cutaneous melanoma: Diagnosis by B-scan and color Doppler sonography. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.41, n.5, p.703-709, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70004-6](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70004-6)
- NESSI, R.; BETTI, R.; BENCINI, P.L.; CROSTI, C.; BLANC, M.; USLENGHI, C. Ultrasonography of nodular and infiltrative lesions of the skin and subcutaneous tissues. **Journal of Clinical Ultrasound**, v.18, p.103-109, 1990. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870180207>
- NYMAN, H.T.; KRISTENSEN, A.T.; LEE, M.H.; MATINUSSEN, T.; MCEVOY, F.J. Characterization of canine superficial tumors using gray-scale B mode, color flow mapping, and spectral Doppler ultrasonography - a multivariate study. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.47, n.2, p.192-198, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2006.00127.x>
- OGATA, D.; UEMATSU, T.; YOSHIKAWA, S.; KIYOHARA, Y. Accuracy of real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of lymph nodes in cutaneous malignant melanoma (CMM): a pilot study. **International Journal of Clinical Oncology**, v.19, n.4, p.716-721, 2013. <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0595-9>
- OHLERTH, S.; WERGIN, M.; BLEY, C.R.; CHICCA, F.D.; LALUHOVÁ, D.; HAUSER, B.; ROSS, M.; KASER-HOTZ, B. Correlation of quantified contrast-enhanced power Doppler ultrasonography with immunofluorescent analysis of microvessel density in

- canine spontaneous tumors. **The Veterinary Journal**, v.183, p.58-62, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.08.026>
- POLAŃSKA, A.; DAŃCZAK-PASDROWSKA, A.; JATOWSKA, M.; ZABA, R.; ADAMSKI, Z. Current applications of high-frequency ultrasonography in dermatology. **Advances in dermatology and Allergology**, v.6, p.535-542, 2017. <https://doi.org/10.5114/ada.2017.72457>
- REGINELLI, A., BELFIORE, M.P., RUSSO, A.; TURRIAZINI, F.; MOSCARELLA, E.; TROIANI, T.; BRANCACCIO, G.; RONCHI, A.; GIUNTA, E.; SICA, A.; IOVINO, F.; CIARDIELLO, F.; FRANCO, R.; ARGENZIANO, G.; GRASSI, R.; CAPPABIANCA, S. A Preliminary Study for Quantitative Assessment with HFUS (High-Frequency Ultrasound) of Nodular Skin Melanoma Breslow Thickness in Adults Before Surgery: Interdisciplinary Team Experience. **Current Radiopharmaceuticals**, v.13, n.1, p.48-55, 2020. <https://doi.org/10.2174/1874471012666191007121626>
- RUBALTELLI, L.; BELTRAME, V.; TREGNAGHI, A.; SCAGLIORI, E.; FRIGO, A.C.; STRAMARE, R. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing lymph nodes with focal cortical thickening in patients with cutaneous melanoma. **American Journal of Roentgenology**, v.196, p.8-12, 2011. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4711>
- ROLDÁN, A.F. Ultrasound skin imaging. **Actas Dermo-sifiliográficas**, v.105, p.891-899, 2014.. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2014.10.002>
- SCHÄRZ, M.; OHLERTH, S.; ACHERMANN, R.; GARDELLE, O.; ROOS, M.; SAUNDERS, M.; WERGIN, M.; KASER-HOTZ, B.; Evaluation of quantified contrast-enhanced color and power Doppler ultrasonography for the assessment of vascularity and perfusion of naturally occurring tumors in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, n.1, p.21-29, 2005. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.21>
- SCHMID-WENDTNER, M.H.; HINZ, T.; WENZEL, J.; WENDTNER, C.M. Real time tissue elastography for diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, v.52, n.4, p.713-715, 2011. <https://doi.org/10.3109/10428194.2010.548537>
- SCHROEDER, R.J.; HAUFF, P., BARTELS, T.; VOGEL, K.; JESCHKE, J.; HIDAJAT, N.; MAEURER, J. Tumor vascularization in experimental melanomas: correlation between unenhanced and contrast enhanced power doppler imaging and histological

grading. **Ultrasound in Medicine**, v.27, n.6, p.761-771, 2001.  
[https://doi.org/10.1016/s0301-5629\(01\)00363-5](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(01)00363-5)

SEILER, G.S.; GRIFFITH, E. Comparisons between elastographic stiffness scores for benign versus malignant lymph nodes in dogs and cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.59, p.79-88, 2017. <https://doi.org/10.1111/vru.12557>

WORTSMAN, X. Sonography of facial cutaneous basal cell carcinoma: a first-line imaging technique. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v.32, n.4, p.567-572, 2013.  
<https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.4.567>

ZANNA, G.; FONDEVILA, D.; FERRER, L.; ESPADA, Y. Evaluation of ultrasonography for measurement of skin thickness in Shar-peis. **American Journal of Veterinary Research**, v.73, n.2, p.220-226, 2012.  
<https://doi.org/10.2460/ajvr.73.2.220>

## **CAPÍTULO 3<sup>2</sup>- Predição de malignidade de neoplasmas cutâneos e subcutâneos de cães por meio de ultrassonografia modo-B, Doppler e elastografia ARFI.**

Igor Cezar Kniphoff da Cruz<sup>1\*</sup>, Rafael Kretzer Carneiro<sup>1</sup>, Andriago Barboza de Nardi<sup>1</sup>, Ricardo Andrés Ramirez Uscategui<sup>2</sup>, Eduarda Mazzardo Bortoluzzi<sup>3</sup>, Marcus Antônio Rossi Feliciano<sup>1,4</sup>

1 – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal/Brazil.

2 – Universidade Federal do Vale do Jequitinhonha e Mucuri, Unaí/Brazil.

3 – Kansas State University, Manhattan/United States.

4 – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria/Brazil.

\*Autor correspondente – igor\_113@hotmail.com. Endereço: Via de acesso Professor Paulo Donato Castellane, s/n, Vila Industrial, Jaboticabal/Brasil. CEP 14884-900.

### **Resumo**

**Introdução:** Os neoplasmas cutâneos e subcutâneos são muito prevalentes em cães, variando desde lesões benignas até altamente agressivas e metastáticas. O diagnóstico é obtido por histopatologia, porém é uma técnica invasiva que pode demorar para obtenção do resultado, retardando o início do tratamento adequado. Dessa forma, necessita-se exames não invasivos que possam auxiliar no diagnóstico precoce desse tipo de câncer. O objetivo deste estudo foi verificar a acurácia dos métodos ultrassonográficos na predição de malignidade de neoplasmas cutâneos e subcutâneos de cães, além de verificar os valores preditivos associando as diferentes técnicas. Ainda, objetivou-se realizar a caracterização destes neoplasmas utilizando as três técnicas realizadas.

**Resultados:** Foram diagnosticados 21 histotipos diferentes e, pelo modo B, verificou-se associação entre ecotextura heterogênea, invasividade, presença de pontos hiperecogênicos e de áreas cavitárias com malignidade. Foi verificado aumento do índice de pulsatilidade nas neoplasias malignas pelo

---

<sup>2</sup>Este artigo foi redigido com base nas normas da revista BMC Veterinary Research.

Doppler (valor de corte > 0,93). Pela elastografia, a malignidade foi associada a tecidos não deformáveis e com velocidade de onda de cisalhamento > 3,52 m/s. Protocolos de avaliação foram propostos associando 4, 5, 6 ou 7 características preditivas de malignidade, e a caracterização foi realizada para todos os histotipos que apresentaram pelo menos dois casos.

**Conclusões:** Concluiu-se que os métodos ultrassonográficos são promissores e eficazes na predição de malignidade nesses tipos de neoplasmas e que a associação de métodos pode aumentar a especificidade dos resultados.

**Palavras-chave:** oncologia, diagnóstico por imagem, câncer de pele, canino.

## Introdução

Os neoplasmas cutâneos e subcutâneos são frequentemente observados na espécie canina, se originando em diferentes tipos celulares e podendo apresentar comportamentos biológicos distintos, desde lesões benignas até altamente agressivas e metastáticas [1, 2]. Essas lesões, em especial as malignas, são capazes de promover alterações importantes locais e a distância, podendo causar dor, inflamação, infecções, alterações hemodinâmicas e, quando metastáticas, comprometer a função de outros órgãos, podendo levar à morte [3, 4]. É imprescindível diagnóstico rápido e acurado para que se estabeleça terapia adequada, favorecendo o prognóstico e sobrevida dos pacientes [5, 6].

O diagnóstico definitivo é obtido por meio de análise histopatológica, cujas amostras são colhidas por biópsias incisionais ou excisionais, de forma que ambas são invasivas e necessitam de anestesia dos pacientes [7]. Em muitos casos, há demora para obtenção dos resultados, podendo atrasar a conduta terapêutica, imprescindível para aumentar a sobrevida do paciente [8].

De modo prévio, pode-se utilizar a avaliação citopatológica, que fornece resultados mais rápidos e de menor custo financeiro, entretanto, além de ser invasiva, não permite o diagnóstico definitivo, graduar alguns tipos tumorais e possui considerável taxa de resultados inconclusivos, tendo acurácia diagnóstica muito variável [9-11]. Considerando essas limitações, necessita-se de exames rápidos e não invasivos que possam auxiliar no diagnóstico e na condução terapêutica de forma precoce.

Em medicina, a ultrassonografia é utilizada desde a década de 90 no estudo do câncer de pele e já apresenta aplicabilidade na predição de malignidade e diferenciação entre alguns tipos tumorais, como carcinomas espinocelulares e basocelulares [12, 13]. Em veterinária, especificamente na espécie canina, o modo-B, Doppler e elastografia ARFI se mostraram promissores na predição de malignidade de tumores mamários, com neoplasmas malignos apresentando dimensões aumentadas e maiores velocidades sistólicas e diastólicas vasculares, assim como valores elevados para velocidade de cisalhamento ( $> 2.57$  m/s) [14].

Quanto aos neoplasmas cutâneos e subcutâneos caninos, poucos estudos foram descritos demonstrando a aplicabilidade dos métodos ultrassonográficos no auxílio diagnóstico e sua diferenciação. Em estudo preliminar, verificou-se que neoplasmas predominantemente hipoecogênicos, heterogêneos e com sinais de invasividade em tecidos adjacentes foram mais propensos à malignidade [15]. Ao Doppler, foi verificado que os mastocitomas cutâneos apresentam menores índices de resistividade que os sarcomas de tecidos moles e lesões benignas [16]. Utilizando a sonoelastografia, neoplasmas malignos demonstraram, ao elastograma, maior rigidez comparado com os tecidos benignos, entretanto a avaliação foi apenas qualitativa, sem obtenção de valores quantitativos dessa rigidez [17].

Acreditando ser possível prever malignidade dos tumores de pele de cães por meio de técnicas ultrassonográficas, este estudo teve como objetivo avaliar neoplasmas cutâneos e subcutâneos de caninos por meio de ultrassonografia modo-B, Doppler e elastografia ARFI, a fim de determinar características preditoras de malignidade, determinando a acurácia dos métodos ultrassonográficos, sugerir um protocolo de avaliação desses neoplasmas e realizar a caracterização ultrassonográfica dos tipos específicos inclusos.

## **Resultados**

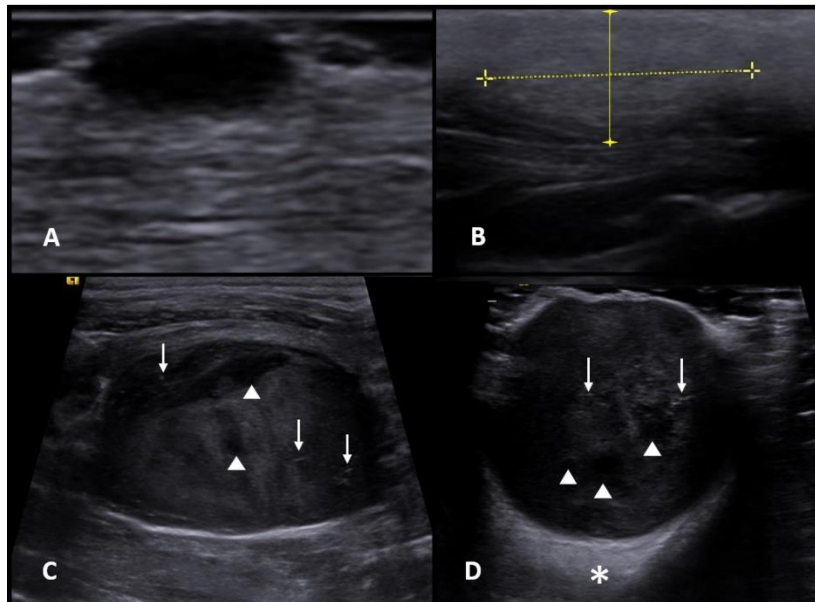
### **Resultados histopatológicos**

Foram avaliados 130 neoplasmas cutâneos (98 malignos e 32 benignos), de forma que houveram 21 classificações histopatológicas (Tabela 1). Os neoplasmas malignos mais frequentes neste estudo foram os

mastocitomas cutâneos alto grau (18.46%) e os benignos foram os lipomas (13.07%).

### Ultrassonografia modo-B

Ao modo-B, as mensurações de comprimento ( $3.02\pm 2.85$  cm), largura ( $2.58\pm 2.18$  cm) e altura ( $1.79\pm 1.71$  cm) não foram associadas com malignidade tumoral, assim como a ecogenicidade, cápsula e padrão de ecotextura (grosseira ou lisa) (Tabela 2). Verificou-se que a ecotextura ( $P=0.007$ ), invasividade em tecidos adjacentes ( $P=0.002$ ), pontos hiperecogênicos ( $P=0.031$ ) e áreas cavitárias ( $P=0.001$ ) se mostraram características preditivas de malignidade, de forma que neoplasmas heterogêneos, com sinais de invasividade, presença de pontos hiperecogênicos e de áreas cavitárias se mostraram mais propensos a serem malignos (Figura 1). Os valores preditivos de sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo encontram-se demonstrados na Tabela 2 e a caracterização ultrassonográfica dos neoplasmas encontra-se disposta no Quadro 1.



**Fig. 1** Imagens ultrassonográficas em modo-B de neoplasmas cutâneos de caninos, em corte longitudinal. **a** Cistoadenoma apócrino - predominantemente hipoeecogênico, homogêneo, não encapsulado, não invasivo e com ausência de pontos hiperecogênicos e áreas cavitárias; **b** lipoma - predominantemente hiperecogênico, homogêneo, não encapsulado, não invasivo e com ausência

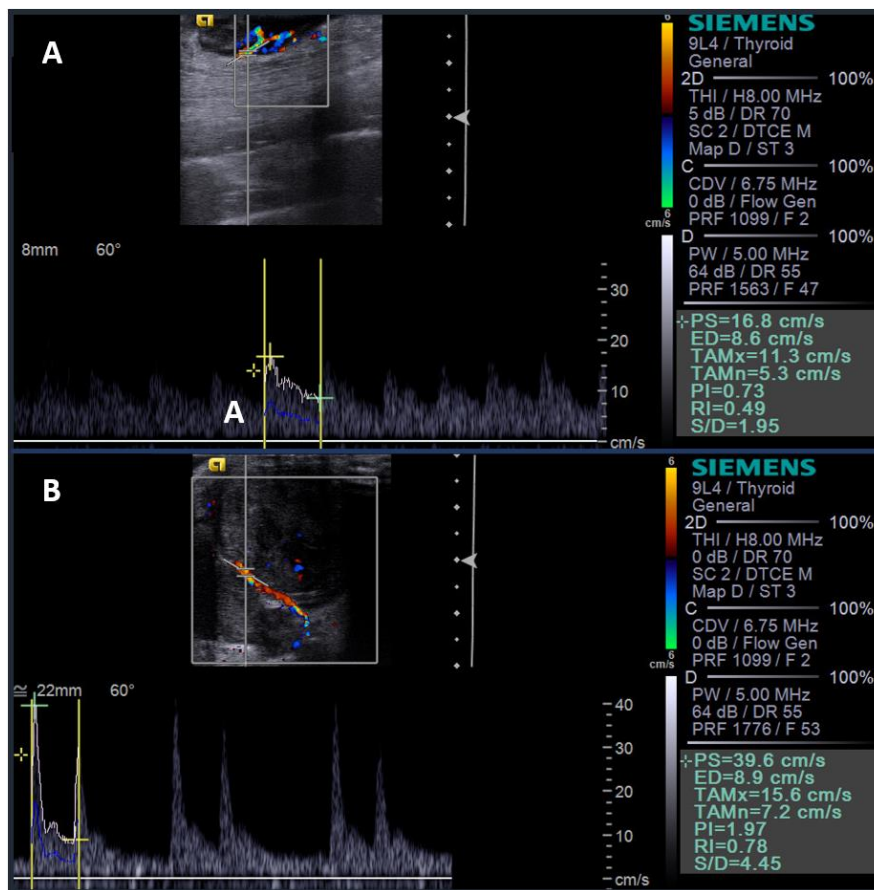
de pontos hiperecogênicos e áreas cavitárias; **c** Mastocitoma baixo grau - predominantemente hipoecogênico, heterogêneo, parcialmente encapsulado, com sinais de invasividade em tecidos adjacentes, presença de pontos hiperecogênicos (setas) e de áreas cavitárias (cabeça das setas); **d** mastocitoma alto grau - predominantemente hipoecogênico, heterogêneo, encapsulado, com sinais de invasividade em tecidos adjacentes, presença de pontos hiperecogênicos (setas) e de áreas cavitárias (cabeça das setas). Notar reatividade da musculatura adjacente, representada pela hiperecogenicidade/reatividade destes tecidos (asterisco).

### **Doppler**

A ausência de vascularização ao Doppler foi verificada em 59 neoplasmas, enquanto que 39 apresentaram vascularização discreta, 21 moderada e 11 intensa. Apesar de não ser observada associação entre intensidade da vascularização com malignidade (Tabela 3), apenas um neoplasma benigno (lipoma infiltrativo) apresentou vascularização intensa. Também não foram observadas associações entre malignidade tumoral com localização e padrão de vascularização.

A identificação de fluxo arterial, por meio do Doppler pulsado, foi possível somente em 51 neoplasmas. Destes, 42 eram malignos (82.35%) e apenas 9 benignos (17.65%). Por este método, verificou-se que os valores de pico de velocidade sistólica, velocidade diastólica e índice de resistividade não foram preditivos de malignidade. Entretanto, o índice de pulsatilidade se mostrou significativo na diferenciação entre neoplasmas malignos de benignos ( $P=0.015$ ), com ponto de corte  $>0.93$  como indicativo de malignidade, apresentando 90.5% de sensibilidade, 55.6% de especificidade e 75.7% de acurácia (Figura 2). A caracterização ultrassonográfica por Doppler dos neoplasmas cutâneos encontra-se disposta no Quadro 2.





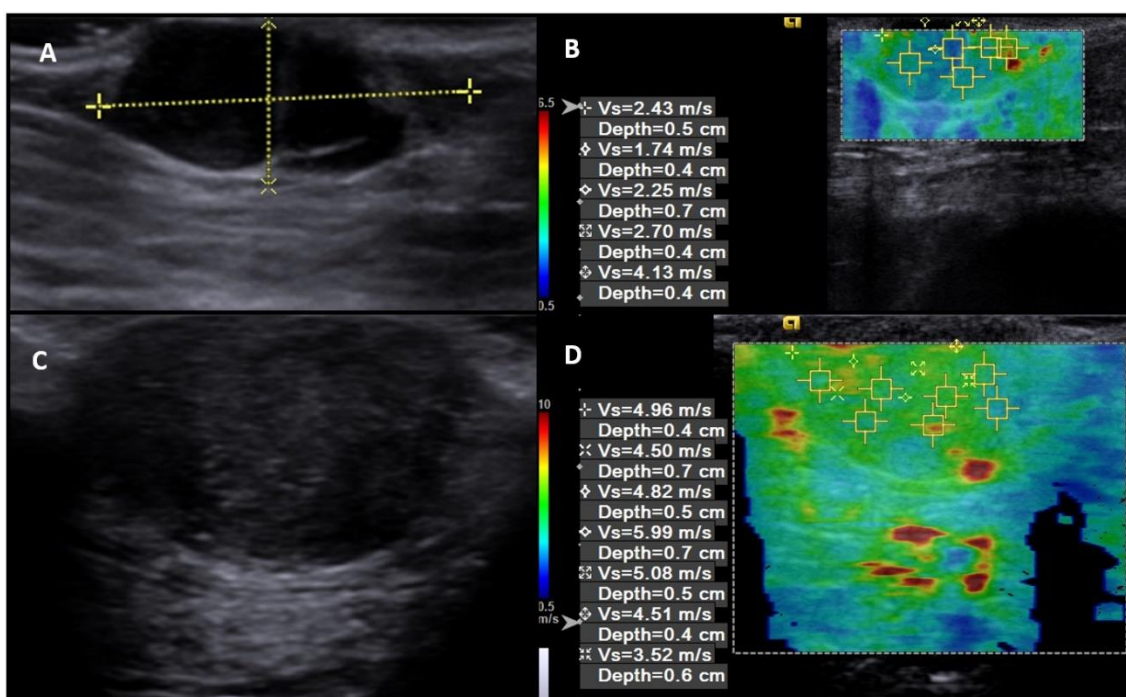
**Fig. 2** Imagens ultrassonográficas obtidas por Doppler pulsado de neoplasmas cutâneos de caninos, apresentando traçados espectrais e cálculo dos índices dopplervelocimétricos. **a** Neoplasma benigno (hemangioma cavernoso) apresentando índice de pulsatilidade (IP) de 0.73 (não indicativo de malignidade); **b** Neoplasma maligno (sarcoma de tecidos moles grau II) apresentando IP de 1.97 (indicativo de malignidade).

### Elastografia ARFI

Tanto a avaliação qualitativa quanto a quantitativa se mostraram significativas para predição de malignidade (Tabela 4). Em relação a deformabilidade, observou-se que 11 neoplasmas benignos e 9 malignos foram classificados como deformáveis, enquanto que 21 benignos e 89 malignos foram não-deformáveis. A deformabilidade se mostrou preditiva para malignidade com sensibilidade de 90.2%, especificidade de 35.48%, acurácia de 87.09%, PPV de 81.3% e NPV de 55%.

No estudo elastográfico quantitativo, observou-se maior rigidez nos neoplasmas malignos ( $3.72 \pm 1.94$  m/s) em relação aos benignos ( $3.21 \pm 1.86$

m/s), de forma que SWV acima de 3.52 m/s foi indicativa de malignidade (Figura 3), com sensibilidade de 54.1%, especificidade de 68.7% e AUC de 62.7%. Dentre os neoplasmas benignos, os adenomas apresentaram alta rigidez ( $4.12 \pm 2.06$ ), de forma que o adenoma mais rígido apresentou SWV média de 8.3 m/s. Dos malignos, os mais rígidos foram os sarcomas de tecidos moles ( $4.11 \pm 1.81$  m/s) e os mastocitomas ( $3.76 \pm 1.92$  m/s), entretanto a maior SWV observada foi de um carcinoma espinocelular (9.1 m/s). A caracterização da rigidez tumoral por elastografia ARFI encontra-se no Quadro 3.



**Fig. 3** Imagens ultrassonográficas em modo-B (**a**, **c**) e por elastografia ARFI (**b**, **d**) de neoplasmas cutâneos de caninos. Em (**a**) e (**b**) hemangioma – elastograma em cores demonstrando predominância das cores azuis (menos rígidas) e com média de velocidade de cisalhamento de onda (SWV) de 2.65 m/s (não indicativo de malignidade); Em (**c**) e (**d**) mastocitoma cutâneo alto grau – elastograma demonstrando predominância das cores verdes e amarelas (rigidez intermediária) e com média de SWV de 4.77 m/s (indicativo de malignidade).

### Associação das características preditoras de malignidade

Para associação entre as técnicas ultrassonográficas, foram consideradas todas aquelas características que apresentaram resultados

significativos na predição de malignidade. Desta forma, consideraram-se sete características: heterogeneidade, invasividade, presença de pontos hiperecogênicos, presença de áreas cavitárias, IP acima de 0.93, não-deformáveis e SWV acima de 3.52 m/s.

Observou-se que 85 neoplasmas apresentaram no mínimo quatro das características preditoras de malignidade (Tabela 5), 72 eram malignos e apenas 13 benignos. Cinco ou mais características foram verificadas em 60 neoplasmas, sendo 53 malignos e sete benignos. Um total de 45 neoplasmas apresentou no mínimo seis características (41 malignos e quatro benignos). Quando considerada a presença de todas as sete características preditoras de malignidade, foram selecionados 16 neoplasmas, sendo 14 malignos e somente dois benignos.

## **Discussão**

O presente estudo traz informações importantes quanto ao diagnóstico e classificação de neoplasmas cutâneos e subcutâneos caninos, pois foi possível estabelecer características preditoras de malignidade por todas as técnicas utilizadas (modo-B, doppler e elastografia ARFI) e determinar um protocolo de exame ultrassonográfico que poderá contribuir com o diagnóstico das lesões e seu prognóstico, além de fornecer características ultrassonográficas individuais para cada tipo tumoral estudado. Por ser um método complementar e prévio, preza-se por características com alta sensibilidade e valor preditivo positivo, sendo obtidos esses resultados nas três técnicas ultrassonográficas realizadas.

Tendo em vista a alta quantidade de tipos de neoplasmas cutâneos e subcutâneos, deve-se considerar que estes apresentam diferentes componentes estruturais e comportamentos biológicos, variando de lesões benignas até altamente agressivas e metastáticas [18], o que justifica os resultados moderados observados. Ressalta-se a importância de estudos para tipos específicos de câncer, pois os resultados do presente estudo diferiram de achados prévios para tumores mamários de cadelas, os quais apresentaram diferentes características e valores preditivos de malignidade [14].

Neste trabalho não foi observada associação entre malignidade com as mensurações tumorais, podendo ser justificado pelo fato de que os neoplasmas foram diagnosticados em diferentes estágios, ou seja, neoplasmas

malignos em estágio inicial poderiam ter mensurações similares aos benignos em estágio mais avançado. Também não se verificou associação com ecogenicidade, podendo estar relacionado aos diferentes processos patológicos envolvidos, como inflamação ativa ou necrose tecidual nos diversos tipos tumorais [19]. Apesar de estudo preliminar, envolvendo 42 neoplasmas cutâneos, apresentar associação entre malignidade e hipoeogenicidade [15], houve discrepância desse resultado, uma vez que no presente estudo foram incluídos maior quantidade de neoplasmas e de tipos específicos de câncer de pele.

A ecotextura heterogênea indicativa de malignidade visibilizada nos tumores cutâneos e subcutâneos é explicada pelos diferentes componentes estruturais, como a presença de áreas cavitárias, pontos de fibrose ou microcalcificações, de forma que essa característica já foi associada com malignidade em estudos anteriores em diferentes tipos de neoplasmas, como cutâneos e mamários, tanto em humanos quanto em animais [13, 15-17, 20].

Foi possível identificar os sinais de invasividade em tecidos adjacentes, pela reatividade destes ou pela difícil delimitação dos tumores, e associá-la com malignidade. Essa associação se justifica porque neoplasmas malignos tendem a ser mais agressivos e invasivos que os benignos, necessitando, inclusive, de maior margem de segurança quando removidos cirurgicamente [21].

Ao Doppler não foi verificada associação de nenhuma característica qualitativa com malignidade. Essa falta de associação pode ser justificada pelo fato de que o crescimento tumoral, tanto em lesões malignas quanto em benignas, é dependente do suprimento sanguíneo [22]. Mesmo que já tenham sido associadas com malignidade em outros tipos tumorais, como neoplasias mamárias de mulheres e mastocitomas caninos, esses resultados não foram replicáveis em nosso estudo [23, 24].

Mesmo que não tenham sido observados pontos de vascularização pelo color Doppler em alguns tumores, não se deve descartar a falta de vascularização, pois sabe-se que a técnica apresenta limitações a nível microvascular e de perfusão tecidual, necessitando outros métodos para complementação diagnóstica, como a ultrassonografia contrastada [14]. Entretanto, esta técnica não se encontrava disponível e não pôde ser testada

no presente estudo. Essa limitação da técnica doppler contribuiu com a impossibilidade de se avaliar todos os neoplasmas por Doppler pulsado, sendo calculados os índices dopplervelocimétricos somente de uma parte daqueles que apresentaram vascularização pelo Doppler colorido.

A falta de associação entre IR, pico sistólico e velocidade diastólica com malignidade pode se dar ao fato de que só foi possível a identificação do fluxo arterial em 9 neoplasmas benignos, sendo predominante nas lesões malignas (82.35% dos casos). Entretanto, verificou-se aumento do IP nos neoplasmas malignos, de forma que o aumento desse índice já foi associado com malignidade em outros tipos de lesões, como tumores ovarianos e em tireoide de humanos e metástases em linfonodos caninos, podendo estar relacionado ao efeito compressivo do tumor, ao processo de angiogênese e à presença de shunts arteriovenosos, que promovem fluxos turbulentos e com altos índices de perfusão [25-27].

Da mesma forma que a heterogeneidade observada por modo-B, o aumento de rigidez observado nos neoplasmas malignos também pode ser justificado pelos componentes teciduais que estes podem apresentar. Em estudo prévio, verificou-se maior rigidez em tumores mamários malignos de cadelas quando comparados aos benignos, sendo esse aumento de rigidez justificado pela presença de áreas de fibrose, microcalcificações e, até mesmo, deposição de colágeno [14].

O estudo da rigidez de neoplasmas cutâneos de cães já foi realizado de forma qualitativa e semiquantitativa (por meio de escores), utilizando sonoelastografia, sendo observada maior rigidez nos tecidos malignos, porém não foram obtidos valores quantitativos reais da velocidade da onda de cisalhamento, apenas análise subjetiva [17]. Em contrapartida, o presente estudo traz informações mais detalhadas referentes a rigidez dos neoplasmas, uma vez que foi possível verificar que uma SWV maior que 3.52 m/s foi indicativa de malignidade, além de que o método de elastografia utilizado (método ARFI) permite resultados mais confiáveis, de fácil execução, com maior reprodutibilidade e com menor interferência interobservador, quando comparada a sonoelastografia [28].

Alguns neoplasmas benignos, como os adenomas, apresentaram alta rigidez tecidual, justificada por apresentarem acúmulo de queratina e infiltrado

inflamatório predominantemente linfoplasmocitário [29], causando alterações da rigidez de queratinócitos e da matriz extracelular [30, 31]. Desta forma, é importante que sejam associadas diferentes características preditivas de malignidade para melhor confiabilidade diagnóstica.

Tendo em vista que a ultrassonografia é um exame complementar e que não deve ser utilizada de forma única para diagnóstico de neoplasias, demonstramos neste estudo a importância da associação entre os achados das diferentes técnicas realizadas, assim como descrito para avaliação de tumores mamários de mulheres, no qual houve aumento da acurácia quando associados os achados de elastografia e Doppler [24]. Em nosso estudo foi possível verificar que, conforme aumentamos o número de características preditivas de malignidade, houve queda no número de falsos positivos e aumento da especificidade do protocolo e do valor preditivo positivo.

Dentre as limitações do estudo devem-se considerar que alguns tipos tumorais apresentaram baixo número experimental e, como observado nesta discussão, alguns valores foram discrepantes, como os adenomas, podendo ser responsáveis pelos baixos valores de especificidade e acurácia observados.

## **Conclusões**

Os achados deste estudo indicam que a ultrassonografia tem boa aplicabilidade na predição de malignidade de neoplasmas cutâneos e subcutâneos de cães por meio de diferentes técnicas, de forma que neoplasmas heterogêneos, invasivos, com presença de pontos hiperecogênicos e de áreas cavitárias, com IP maior que 0,93, não deformáveis e com SWV maior que 3,52 m / s foram mais propensos a malignidade. Este estudo apresenta resultados práticos, rápidos e não invasivos que podem ser utilizados de forma complementar para esse diagnóstico. Além disso, constatamos que, ao associar as características preditivas de diferentes técnicas ultrassonográficas, houve maior confiabilidade no diagnóstico de malignidade nesse tipo de câncer, aumentando a especificidade conforme aumento no número de características que os neoplasmas apresentavam.

## **Métodos**

### **Delineamento experimental**

Foi realizada coleta de dados de forma prospectiva, entre setembro de 2019 e junho de 2021. Foram incluídos sessenta e seis cães de diferentes raças e idades ( $9,45 \pm 2,58$  anos), provenientes da rotina hospitalar, que apresentavam neoplasmas cutâneos ou subcutâneos. Todos os pacientes foram avaliados previamente pelo setor de Oncologia Veterinária.

### **Avaliação ultrassonográfica**

Para realização dos exames ultrassonográficos dos neoplasmas, foi realizada tricotomia da região tumoral, envolvendo até dois centímetros da região peritumoral e os pacientes foram posicionados em decúbito conforme a localização anatômica dos neoplasmas, de forma a manter o conforto do paciente durante o exame, sem necessidade de sedação ou anestesia. Para todas as técnicas realizadas, foi utilizado equipamento ACUSSON S2000™ (Siemens®, Munich, Germany), com transdutor linear e frequência variando de 8 a 10Mhz. Ainda, utilizou-se gel condutor ultrassonográfico durante todo o exame.

### **Ultrassonografia modo-B**

Para realização da ultrassonografia modo-B, o transdutor foi posicionado na região central superficial dos neoplasmas, ajustando-se o foco, o ganho e a profundidade conforme necessidade. Após ajustes do aparelho, os nódulos e massas foram mensurados em cortes longitudinal (comprimento e altura) e transversal (largura). Foram avaliadas as características de ecogenicidade (hipoecogênicos ou hiperecogênicos), ecotextura (homogêneos ou heterogêneos), padrão da ecotextura (grosseira ou lisa), invasividade em tecidos adjacentes (presença ou ausência – com base na reatividade dos tecidos adjacentes), cápsula (presença ou ausência), áreas cavitárias (presença ou ausência) e pontos hiperecogênicos (presença ou ausência).

### **Doppler**

Nesta etapa, foi ativada a função color Doppler, identificando a neovascularização e ajustando a frequência de repetição de pulsos (PRF) em

977 Hz. Quando necessário, foi realizada alteração no PRF pré-estabelecido. A neovascularização tumoral foi caracterizada conforme sua intensidade (ausente, discreta, moderada ou intensa – avaliação subjetiva), localização (central, periférica ou difusa) e padrão (mosaico ou em rede).

Após o modo em cores, foi ativado o Doppler pulsado, sendo realizado somente para aqueles neoplasmas que apresentaram vascularização pelo color Doppler. Nesta etapa, manteve-se o PRF utilizado na avaliação qualitativa e ajustou-se o calíper de forma a compreender 2/3 do calibre do vaso, utilizando-se angulação no sentido do vaso, quando necessário, respeitando o limite de 60°. Foram obtidos no mínimo três traçados espectrais [14] para obtenção dos valores de pico da velocidade sistólica (m/s), velocidade diastólica (m/s), índice de resistividade (IR) e índice de pulsatilidade (IP).

### **Elastografia ARFI**

A avaliação elastográfica foi realizada com método VTIQ (virtual touch tissue imaging quantification, 2D-SWE technique). No estudo qualitativo, foram realizados elastogramas em cores, onde as cores azuis representaram áreas mais elásticas, as verdes e amarelas representaram rigidez intermediária e as vermelhas corresponderam às áreas mais rígidas. Com base no padrão de cores e formato das estruturas, os neoplasmas foram classificados conforme sua deformabilidade (deformáveis, quando difícil avaliação dos contornos tumorais, ou não deformáveis, quando os contornos foram bem definidos). Para análise quantitativa, foram utilizados os mesmos elastogramas e selecionadas no mínimo três áreas de interesse, escolhidas de forma aleatória, para obtenção da média de velocidade de onda de cisalhamento (SWV – m/s), quantificada pelo software VTIQ, sendo o valor representativo total da rigidez [14].

### **Avaliação histopatológica**

Após realização dos exames ultrassonográficos, foi dada continuidade no atendimento clínico e realizadas biópsias (incisionais ou excisionais) para diagnóstico definitivo, com protocolos anestésicos e cirúrgicos individuais, sob recomendação do médico veterinário responsável. Essas amostras foram fixadas em formol 10% e encaminhadas ao laboratório de patologia veterinária



da Instituição, no qual foram realizados cortes histológicos para confecção de lâminas, que foram coradas com hematoxilina e eosina e, nos casos de mastocitomas, com azul de toluidina. Após diagnóstico histopatológico, os neoplasmas foram classificados em benignos ou malignos, conforme estabelecido pela Organização Mundial de Saúde.

### **Análise estatística**

A análise estatística foi realizada com auxílio do pacote SPSS Statistics 20 (IBM®, New York, United States) e foi utilizado nível de significância de 95% para todos os testes ( $P < 0.05$ ). Ecogenicidade, ecotextura, padrão de textura, invasividade, cápsula, pontos hiperecogênicos, áreas cavitárias e deformabilidade foram associadas com malignidade por meio de teste Qui-quadrado e foram calculadas a sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo (PPV) e negativo (NPV). Foi realizada regressão logística para diferenciação de malignidade conforme a intensidade, localização e padrão de vascularização. As demais características foram submetidas a teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Para análise de comprimento, largura, altura, pico sistólico, velocidade diastólica e índice de pulsatilidade foi realizado teste de Mann-Whitney, enquanto que para índice de resistividade e SWV foi realizado teste t para amostras independentes. Para os resultados significativos, realizou-se curva ROC para obtenção de ponto de corte, sensibilidade, especificidade e área sob a curva.

Após, selecionaram-se as variáveis com resultados significativos e foi realizada análise descritiva da associação entre as diferentes técnicas ultrassonográficas. Ainda, foram agrupadas em quatro grupos: 1) presença de ao menos quatro características preditoras de malignidade; 2) ao menos cinco características; 3) ao menos 6 características e; 4) sete características. Com isso, verificou-se associação com malignidade por teste Qui-quadrado e calcularam-se os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN. Ainda, realizou-se análise descritiva, em porcentagens, das características ultrassonográficas qualitativas e média e desvio padrão das características quantitativas para cada tipo tumoral incluído neste estudo, com exceção dos casos únicos.

## **Declarações**

### **Aprovação ética e consentimento de participação**

Este experimento foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituição em que foi realizado (protocolo 010047/19) e todos os proprietários autorizaram formalmente a inclusão de seus animais no estudo, por meio de termos de responsabilidade.

### **Disponibilidade de dados e materiais**

Não aplicável.

### **Conflito de interesses**

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

### **Fundos**

Os autores declaram ausência de fundos.

### **Contribuição dos autores**

ICKC, MARF, RARU e ABN planejaram o delineamento experimental. ICKC e RKC realizaram os exames ultrassonográficos. ICKC e RARU realizaram a análise estatística. ICKC e EMB foram responsáveis pela escrita e tradução do manuscrito. MARF e ABN revisaram a escrita do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final deste artigo.

### **Agradecimentos**

Os autores gostariam de agradecer a “Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo” (FAPESP, protocolos nº 2017/14957-6 e 2019/15282-8) e o “Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico” (CNPq) pelo prêmio bolsa de produtividade (processo 309199/2017-4). Os autores também gostariam de agradecer ao Jair Matos e à Siemens Healthineers pela assistência técnica.

### **Referências**

1 Graf R, Pospischil A, Guscelli F, Meier D, Welle M et al. Cutaneous tumors in swiss dogs: retrospective data from the swiss canine cancer registry, 2008-

2013. *Veterinary Pathol.* 2018; First Published: 1-12. doi: 10.1177/0300985818789466

**2** Souza TM, Figuera RA, Irigoyen LF, Barros CSL. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. *Ciência Rural.* 2006; 36(2): 555-560.

**3** Campbell O, Lorimier LP, Beauregard G, Overvelde S, Johnson S. Presumptive primary pulmonary mast cell tumor in 2 dogs. *Can Vet J.* 2017; 58: 591-596.

**4** Zamarian V, Catozzi C, Cuscó A, Stefanello D, Ferrari R et al. Characterization of skin surface and dermal microbiota in dogs with mast cell tumor. *Sci Rep.* 2020; 10: 12634. doi: 10.1038/s41598-020-69572-0

**5** Dobson JM, Scase TJ. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *J Small Anim Pract.* 2007; 48(8): 424–431. doi: 10.1111/j.1748-5827.2007.00366.x.

**6** De Ridder TR, Campbell JE, Burke-Shwarz C, Clegg D, Elliot EL et al. Randomized controlled clinical study evaluating the efficacy and safety of intratumoral treatment of canine mast cell tumors with tigilanol tiglate (EBC-46). *J Vet Intern Med.* 2021; 35: 415-429. doi: 10.1111/jvim.15806

**7** Werner PR, Werner J. in: Daleck CR, de Nardi AB. *Oncologia em cães e gatos: Avaliação histopatológica.* 2 ed. Rio de Janeiro: ROCA, 2016. p. 113-128.

**8** Wahie S, Lawrence CM. Wound complications following diagnostic skin biopsies in dermatology inpatients. *Arch Dermatol.* 2007; 143(10): 1267-1271. doi: 10.1001/archderm.143.10.1267

**9** Simeonov RS. The accuracy of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of canine skin and subcutaneous masses. *Vet Clin Pathol.* 2010; 21(2): 143-147. doi: 10.1111/j.1939-165x.2006.tb00084.x

**10** Khalbuss WE, Teot LA, Monaco SE. Diagnostic accuracy and limitations of fine-needle aspiration cytology of bone and soft tissue lesions. *Cancer cytopathol.* 2010; 118(1): 24-32. doi: 10.1002/cncy.20058

**11** Santana AE. Citologia aspirativa por agulha fina aplicada ao estudo das neoplasias. In: Daleck CR, de Nardi AB. *Oncologia em cães e gatos.* 2 ed. Rio de Janeiro: ROCA, 2016. p. 63-78.

- 12** Nessi R, Betti R, Bencini PL, Crosti C, Blanc M et al. Ultrasonography of nodular and infiltrative lesions of the skin and subcutaneous tissues. *J Clin Ultrasound*. 1990; 18: 103-109. doi: 10.1002/jcu.1870180207
- 13** Barcaui EO, Carvalho ACP, Piñeiro-Maceira J, Valiante PM, Barcaui CB. High-frequency ultrasound (22 MHz) in the evaluation of malignant cutaneous neoplasms. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014; 6(2):105-111.
- 14** Feliciano MAR, Uscategui RAR, Maronezi MC, Simões A, Silva P et al. Ultrasonography methods for predicting malignancy in canine mammary tumors. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0178143. doi: 10.1371/journal.pone.0178143
- 15** Cruz ICK, Mistieri MLA, Pascon JPE, Emanuelli MP, Trost ME, Gomes EM et al. Accuracy of B-mode ultrasonography for detecting malignancy in canine cutaneous neoplasms - preliminary results. *Pesq Vet Bras*. 2021; 41: e06655. doi: 10.1590/1678-5150-PVB-6655
- 16** Loh ZHK, Allan GS, Nicoll RG, Hunt GB. Ultrasonographic characteristics of soft tissue tumours in dogs. *Aust Vet J*. 2009; 87(8): 323-329. doi: 10.1111/j.1751-0813.2009.00460.x
- 17** Longo M, Bavcar S, Handel I, Smith S, Liuti T. Real-time elastosonography of lipomatous vs. malignant subcutaneous neoplasms in dogs: preliminary results. *Vet Radiol Ultrasound*. 2018; 59(2): 198-202. doi: 10.1111/vru.12588
- 18** Calazans SG, Fonseca-Alves CE, Rodrigues PC, Magalhães GM. Mastocitoma cutâneo canino, com progressão de baixo para alto grau: relato de caso. *Rev Bras Med Vet*. 2016; 38(2): 147-152.
- 19** Figueiredo CRLV. The unusual paradox of cancer-associated inflammation: an update. *J Bras Patol Med Lab*. 2019; 55(3): 321-332. doi: 10.5935/1676-2444.20190029
- 20** Dybiec EA, Bartosińska J, Kieszko R, Kanitakis J. Ultrasound findings in cutaneous sarcoidosis. *Postepy Dermatol Allergol*. 2015; 32(1): 51-55. doi: 10.5114/pdia.2014.40955
- 21** Selmic LE, Ruple A. A systematic review of surgical margins utilized for removal of cutaneous mast cell tumors in dogs. *BMC Vet Res*. 2020; 16(5): 1-6. doi: 10.1186/s12917-019-2227-8
- 22** Secomb TW, Dewhirst MW, Pries AR. Structural adaptation of normal and tumour vascular networks. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011; 110: 63-69. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00815.x

- 23** Preziosi R, Sarli G, Paltrinieri M. Prognostic value of intratumoral vessel density in cutaneous mast cell tumours of the dog. *J Comp Pathol.* 2004; 130: 143-151. doi: 10.106/j.jcpa.2003.10.003
- 24** Cho N, Jang M, Lyou CY, Park JS, Choi HY et al. Distinguish benign from malignant masses at breast US: combined US elastography and color Doppler US – influence on radiologist accuracy. *Radiology.* 2010; 262(1): 80-90. doi: 10.1148/radiol.11110886
- 25** Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye J, Jurkovic D et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 681-690. doi: 10.1002/uog.5365
- 26** Kalantari S. The diagnostic value of color Doppler ultrasonography in predicting thyroid nodules malignancy. *Int Tinnitus J.* 2018; 22(1): 35-39. doi: 10.5935/0946-5548.20180006
- 27** Bellota AF, Gomes MC, Rocha NS, Melchert A, Giuffrida R et al. Sonography and sonoelastography in the detection of malignancy in superficial lymph nodes of dogs. *J Vet Intern Med.* 2018; 33: 1403-1413. doi: 10.1111/jvim.15469
- 28** Goddi A, Bonardi M, Alessi S. Breast elastography: a literature review. *J Ultrasound.* 2012; 15(3): 192-198. doi: 10.1016/jus.2012.06.009
- 29** Tavares E, Alves R, Viana I, Vale E. Sebaceous tumors – anatomo-clinical study of three histological types. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2012; 40(3): 76-85. doi: 10.4464/MD.2012.40.4.5018
- 30** Bordeleau F, Lapierre MEM, Sheng Y, Marceau N. Keratin 8/18 regulation of cell stiffness-extracellular matrix interplay through modulation of Rho-mediated actin cytoskeleton dynamics. *PLoS One.* 2012; 7(6): e38780. doi: 10.1371/journal.pone.0038780
- 31** Homberg M, Ramms L, Schwars N, Dreissen G, Leube RE et al. Distinct impact of two keratin mutations causing epidermolysis bullosa simplex on keratinocyte adhesion and stiffness. *J Invest Dermatol.* 2015; 135(10): 2437-2445. doi: 10.1038/jid.2015.184

**Tabela 1** Classificação histopatológica, malignidade e número de neoplasmas cutâneos e subcutâneos de cães avaliados por ultrassonografia.

Classificação	Malignidade	Número
Adenocarcinoma	Maligno	1
Adenoma sebáceo	Benigno	6
Carcinoma basocelular	Maligno	2
Carcinoma espinocelular	Maligno	15
Carcinoma misto	Maligno	2
Cistoadenoma apócrino	Benigno	2
Fibrossarcoma	Maligno	4
Hemangioma cavernoso	Benigno	6
Hemangiopericitoma	Maligno	1
Hemangiossarcoma	Maligno	5
Linfoma cutâneo	Maligno	13
Lipoma	Benigno	17
Lipoma infiltrativo	Benigno	1
Mastocitoma alto grau	Maligno	24
Mastocitoma baixo grau	Maligno	10
Mastocitoma subcutâneo combinado	Maligno	1
Mastocitoma subcutâneo infiltrativo	Maligno	2
Melanoma amelanótico	Maligno	9
Sarcoma de tecidos moles grau II	Maligno	7
Sarcoma de tecidos moles grau III	Maligno	1
Tumor de bainha nervosa grau II	Maligno	1
<b>Total</b>	-	<b>130</b>

**Tabela 2** Resultados da associação entre as características ultrassonográficas em modo-B com malignidade de neoplasmas cutâneos e subcutâneos caninos, assim como valores preditivos (sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo) para aquelas que apresentaram valor de  $P < 0.05$ .

<b>Características</b>	<b>P-value</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Es (%)</b>	<b>Ac (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
Comprimeto	0.780	-	-	-	-	-
Largura	0.795	-	-	-	-	-
Altura	0.619	-	-	-	-	-
Ecogenicidade	0.059	-	-	-	-	-
Ecotextura	0.007	96.87	18.75	93.04	78.15	66.66
Padrão de ecotextura	0.915	-	-	-	-	-
Invasividade	0.002	70.83	59.37	68.14	83.95	40.42
Cápsula	0.099	-	-	-	-	-
Pontos hiperecogênicos	0.031	50.00	71.87	55.38	84.48	31.94
Áreas cavitárias	0.001	69.38	62.50	67.69	85.00	40.00

Se – sensibilidade; Es – especificidade; Ac – acurácia; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo.

**Tabela 3** Resultados da associação entre as características observadas por Doppler colorido e Doppler pulsado com malignidade de neoplasmas cutâneos e subcutâneos caninos, assim como valores preditivos (ponto de corte, sensibilidade, especificidade e área sob a curva) para aquelas que apresentaram valor de  $P < 0.05$ .

<b>Característica</b>	<b><i>P-value</i></b>	<b>Ponto de corte</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Es (%)</b>	<b>AUC (%)</b>
Intensidade	0.211	-	-	-	-
Localização	0.617	-	-	-	-
Padrão	0.171	-	-	-	-
Pico sistólico	0.635	-	-	-	-
Velocidade diastólica	0.971	-	-	-	-
Índice de resistividade	0.071	-	-	-	-
Índice de pulsatilidade	0.015	>0.93	90.50	55.60	75.70

Se – sensibilidade; Es – especificidade; AUC – área sob a curva.



**Tabela 4** Resultados da associação entre achados de elastografia ARFI e malignidade de neoplasmas cutâneos e subcutâneos de cães.

<b>Característica</b>	<b>P-value</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Es (%)</b>	<b>Ac (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>	<b>AUC (%)</b>
Deformabilidade	<0.001	90.2	35.48	87.09	81.3	55.00	-
SWV	0.024	54.1	68.7	-	-	-	62.7

SWV – velocidade de onda de cisalhamento; Se – sensibilidade; Es – especificidade; Ac – acurácia; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; AUC – área sob a curva.

**Tabela 5** Valores descritivos e preditivos dos protocolos de avaliação ultrassonográfica, associando características preditoras de malignidade de neoplasmas cutâneos e subcutâneos de cães, verificadas por meio de ultrassonografia modo-B, Doppler e elastografia ARFI.

<b>Características preditivas</b>	<b>Total (n)</b>	<b>Malignos (n)</b>	<b>Benignos (n)</b>	<b>P value</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Es (%)</b>	<b>Ac (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
4 ou mais	85	72	13	0.001	73.46	59.37	70	84.7	42.22
5 ou mais	60	53	7	0.002	54.08	78.12	60	88.33	35.71
6 ou mais	45	41	4	0.002	41.83	87.5	53	91.11	32.94
Todas	16	14	2	0.230	-	-	-	-	-

n – número; Se – sensibilidade; Es – especificidade; Ac – acurácia; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo.

**Quadro 1** Caracterização ultrassonográfica em modo-B (ecogenicidade, ecotextura, padrão de ecotextura, invasividade, cápsula, pontos hiperecogênicos e áreas cavitárias) dos neoplasmas cutâneos e subcutâneos de cães para os tipos tumorais que apresentaram dois ou mais casos.

<b>Classificação histopatológica (número)</b>	<b>Ecogenicidade</b>	<b>Ecotextura</b>	<b>Padrão de ecotextura</b>	<b>Invasividade</b>	<b>Cápsula</b>	<b>Pontos hiperecogênicos</b>	<b>Áreas cavitárias</b>
<b>Adenoma sebáceo</b> (6)	Hipoecogênico 83.3%	Homogêneo 16.7%	Lisa 33.3%	Invasivo 50%	Presente 16.7%	Presente 50%	Presente 50%
	Hiperecogênico 16.7%	Heterogêneo 83.3%	Grosseira 66.7%	Não invasivo 50%	Ausente 83.3%	Ausente 50%	Ausente 50%
<b>Carcinoma basocelular</b> (2)	Hipoecogênico 50%	Homogêneo 0%	Lisa 0%	Invasivo 100%	Presente 50%	Presente 100%	Presente 100%
	Hiperecogênico 50%	Heterogêneo 100%	Grosseira 100%	Não invasivo 0%	Ausente 50%	Ausente 0%	Ausente 0%
<b>Carcinoma espinocelular</b> (15)	Hipoecogênico 53.3%	Homogêneo 0%	Lisa 60%	Invasivo 66.7%	Presente 6.7%	Presente 40%	Presente 60%
	Hiperecogênico 46.7%	Heterogêneo 100%	Grosseira 40%	Não invasivo 33.3%	Ausente 93.3%	Ausente 60%	Ausente 40%
<b>Carcinoma misto</b> (2)	Hipoecogênico 100%	Homogêneo 0%	Lisa 0%	Invasivo 100%	Presente 0%	Presente 0%	Presente 0%
	Hiperecogênico 0%	Heterogêneo 100%	Grosseira 100%	Não invasivo 0%	Ausente 100%	Ausente 100%	Ausente 100%
<b>Cistoadenoma apócrino</b> (2)	Hipoecogênico 100%	Homogêneo 50%	Lisa 50%	Invasivo 50%	Presente 0%	Presente 0%	Presente 50%
	Hiperecogênico 0%	Heterogêneo 50%	Grosseira 50%	Não invasivo 50%	Ausente 100%	Ausente 100%	Ausente 50%
<b>Fibrossarcoma</b> (4)	Hipoecogênico 100%	Homogêneo 0%	Lisa 25%	Invasivo 75%	Presente 25%	Presente 50%	Presente 70%
	Hiperecogênico 0%	Heterogêneo 100%	Grosseira 75%	Não invasivo 25%	Ausente 75%	Ausente 50%	Ausente 30%

<b>Hemangioma cavernoso</b>	Hipoecogênico 100%	Homogêneo 33.3%	Lisa 83.3%	Invasivo 16.7%	Presente 33.3%	Presente 33.3%	Presente 50%
(6)	Hiperecogênico 0%	Heterogêneo 66.7%	Grosseira 16.7%	Não invasivo 83.3%	Ausente 67.7%	Ausente 67.7%	Ausente 50%
<b>Hemangiossarcoma</b>	Hipoecogênico 100%	Homogêneo 0%	Lisa 80%	Invasivo 20%	Presente 0%	Presente 20%	Presente 100%
(5)	Hiperecogênico 0%	Heterogêneo 100%	Grosseira 20%	Não invasivo 80%	Ausente 100%	Ausente 80%	Ausente 0%
<b>Linfoma cutâneo</b>	Hipoecogênico 84.6%	Homogêneo 0%	Lisa 61.5%	Invasivo 100%	Presente 15.4%	Presente 15.4%	Presente 46.2%
(13)	Hiperecogênico 15.4%	Heterogêneo 100%	Grosseira 38.5%	Não invasivo 0%	Ausente 84.6%	Ausente 84.6%	Ausente 53.8%
<b>Lipoma</b>	Hipoecogênico 41.2%	Homogêneo 11.8%	Lisa 41.2%	Invasivo 41.2%	Presente 0%	Presente 17.6%	Presente 83.5%
(17)	Hiperecogênico 58.8%	Heterogêneo 88.2%	Grosseira 58.8%	Não invasivo 58.8%	Ausente 100%	Ausente 82.4%	Ausente 16.5%
<b>Mastocitoma cutâneo alto</b>	Hipoecogênico 79.2%	Homogêneo 4.2%	Lisa 45.8%	Invasivo 79.2%	Presente 29.2%	Presente 58.3%	Presente 83.3%
grau (24)	Hiperecogênico 20.8%	Heterogêneo 95.8%	Grosseira 54.2%	Não invasivo 20.8%	Ausente 70.8%	Ausente 41.7%	Ausente 16.7%
<b>Mastocitoma cutâneo baixo</b>	Hipoecogênico 90%	Homogêneo 0%	Lisa 20%	Invasivo 80%	Presente 20%	Presente 90%	Presente 90%
grau (10)	Hiperecogênico 10%	Heterogêneo 100%	Grosseira 80%	Não invasivo 20%	Ausente 80%	Ausente 10%	Ausente 10%
<b>Mastocitoma subcutâneo</b>	Hipoecogênico 100%	Homogêneo 0%	Lisa 0%	Invasivo 100%	Presente 100%	Presente 0%	Presente 0%
infiltrativo (2)	Hiperecogênico 0%	Heterogêneo 100%	Grosseira 100%	Não invasivo 0%	Ausente 0%	Ausente 100%	Ausente 100%
<b>Melanoma amelanótico</b>	Hipoecogênico 100%	Homogêneo 0%	Lisa 33.3%	Invasivo 50%	Presente 16.7%	Presente 44.4%	Presente 55.6%
(9)	Hiperecogênico 0%	Heterogêneo 100%	Grosseira 66.7%	Não invasivo 50%	Ausente 83.3%	Ausente 55.6%	Ausente 44.4%
<b>Sarcoma de tecidos moles</b>	Hipoecogênico 100%	Homogêneo 0%	Lisa 100%	Invasivo 100%	Presente 100%	Presente 100%	Presente 100%
grau II (7)	Hiperecogênico 0%	Heterogêneo 100%	Grosseira 0%	Não invasivo 0%	Ausente 0%	Ausente 0%	Ausente 0%

**Quadro 2** Caracterização ultrassonográfica pelo método Doppler (intensidade, localização e padrão de vascularização, pico sistólico, velocidade diastólica, índice de resistividade e índice de pulsatilidade) dos neoplasmas cutâneos e subcutâneos de cães para os tipos tumorais que apresentaram dois ou mais casos.

<b>Classificação histopatológica (número)</b>	<b>Intensidade</b>	<b>Localização</b>	<b>Padrão</b>	<b>PS (cm/s) (média ± DP)</b>	<b>VD (cm/s) (média ± DP)</b>	<b>IR (média ± DP)</b>	<b>IP (média ± DP)</b>
<b>Adenoma sebáceo (6)</b>	Ausente 33.3% Discreta 16.7% Moderada 50% Intensa 0%	Central 0% Periférica 0% Difusa 100%	Perinodular 0% Mosaico 25% Rede 75%	8.4 ± 2.21	2.8 ± 1.22	0.67 ± 0.12	2.03 ± 1.14
<b>Carcinoma basocelular (2)</b>	Ausente 0% Discreta 100% Moderada 0% Intensa 0%	Central 0% Periférica 0% Difusa 100%	Perinodular 0% Mosaico 0% Rede 100%	16.73 ± 29.18	4.45 ± 5.88	0.7 ± 0.11	5.0 ± 9.32
<b>Carcinoma espinocelular (15)</b>	Ausente 80% Discreta 13.3% Moderada 0% Intensa 6.7%	Central 0% Periférica 0% Difusa 100%	Perinodular 0% Mosaico 66.7% Rede 33.3%	10.15 ± 8.55	5.5 ± 5.65	0.52 ± 0.15	1.52 ± 0.91
<b>Carcinoma misto (2)</b>	Ausente 100% Discreta 0% Moderada 0% Intensa 0%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Cistoadenoma apócrino (2)</b>	Ausente 50% Discreta 50%	Central 0% Periférica	Perinodular 100%	NA	NA	NA	NA

	Moderada 0%	100%	Mosaico 0%				
	Intensa 0%	Difusa 0%	Rede 0%				
<b>Fibrossarcoma (4)</b>	Ausente 75%	Central 0%	Perinodular 0%	NA	NA	NA	NA
	Discreta 25%	Periférica 50%	Mosaico 100%				
	Moderada 0%	Difusa 50%	Rede 0%				
	Intensa 0%						
<b>Hemangioma cavernoso (6)</b>	Ausente 50%	Central 0%	Perinodular 0%	5.85 ± 1.77	2.35 ± 0.35	0.58 ± 0.06	1.06 ± 0.17
	Discreta 50%	Periférica	Mosaico 100%				
	Moderada	33.3%	Rede 0%				
	Intensa	Difusa 66.7%					
<b>Hemangiossarcoma (5)</b>	Ausente 80%	Central 0%	Perinodular 0%	9.2*	3.4*	0.63*	4.14*
	Discreta 20%	Periférica 0%	Mosaico 100%				
	Moderada 0%	Difusa 100%	Rede 0%				
	Intensa 0%						
<b>Linfoma cutâneo (13)</b>	Ausente 38.5%	Central 0%	Perinodular	64.7 ± 40.91	18.8 ± 17.16	0.73 ± 0.18	2.18 ± 1.35
	Discreta 53.8%	Periférica	62.5%				
	Moderada 7.7%	62.5%	Mosaico 37.5%				
	Intensa 0%	Difusa 37.5%	Rede 0%				
<b>Lipoma (17)</b>	Ausente 70.6%	Central 20%	Perinodular 0%	18.03 ± 5.71	8.67 ± 1.24	0.49 ± 1.74	0.82 ± 0.58
	Discreta 23.5%	Periférica 20%	Mosaico 40%				
	Moderada 5.9%	Difusa 60%	Rede 60%				
	Intensa 0%						
<b>Mastocitoma cutâneo alto grau</b>	Ausente 4.2%	Central 13%	Perinodular	17.07 ± 23.89	5.02 ± 5.18	0.66 ± 0.12	3.87 ± 7.2
	Discreta 33.3%	Periférica	4.4%				

<b>(24)</b>	Moderada 41.7%	8.7%	Mosaico 39.1%				
	Intensa 20.8%	Difusa 78.3%	Rede 56.5%				
<b>Mastocitoma cutâneo baixo grau (10)</b>	Ausente 40%	Central 16.7%	Perinodular 0%				
	Discreta 40%	Periférica 33.3%	Mosaico 66.7%	28.76 ± 40.17	4.35 ± 5.56	0.67 ± 0.1	4.47 ± 8.83
	Moderada 20%	Difusa 50%	Rede 33.3%				
	Intensa 0%						
<b>Mastocitoma subcutâneo infiltrativo (2)</b>	Ausente 0%	Central 100%	Perinodular 0%				
	Discreta 0%	Periférica 0%	Mosaico 0%	2.31 ± 1.12	5.0 ± 4.21	0.78 ± 0.1	4.11 ± 2.32
	Moderada 100%	Difusa 0%	Rede 100%				
	Intensa 0%						
<b>Melanoma amelanótico (9)</b>	Ausente 33.3%	Central 0%	Perinodular 0%				
	Discreta 16.7%	Periférica 0%	Mosaico 25%	18.55 ± 27.51	4.89 ± 5.81	0.69 ± 0.11	4.29 ± 7.89
	Moderada 0%	Difusa 100%	Rede 75%				
	Intensa 50%						
<b>Sarcoma de tecidos moles grau II (7)</b>	Ausente 0%	Central 0%	Perinodular 0%				
	Discreta 0%	Periférica 0%	Mosaico 0%	8.98 ± 6.56	3.37 ± 2.59	0.66 ± 0.1	4.57 ± 8.44
	Moderada 50%	Difusa 100%	Rede 100%				
	Intensa 50%						

\*Somente um neoplasma com fluxo arterial; PS – pico sistólico; VD – velocidade diastólica; IR – índice de resistividade; IP – índice de pulsatilidade; DP – desvio padrão; NA – não aplicável.

**Quadro 3** Caracterização ultrassonográfica por elastografia ARFI (deformabilidade e shear wave velocity – SWV) dos neoplasmas cutâneos e subcutâneos de cães para os tipos tumorais que apresentaram dois ou mais casos.

<b>Classificação histopatológica (número)</b>	<b>Deformabilidade</b>	<b>SWV (m/s) (média ± DP)</b>
<b>Adenoma sebáceo (6)</b>	Deformável 16.7% Não deformável 83.3%	3.82 ± 1.92
<b>Carcinoma basocelular (2)</b>	Deformável 0% Não deformável 100%	3.87 ± 1.84
<b>Carcinoma espinocelular (15)</b>	Deformável 0% Não deformável 100%	3.82 ± 1.96
<b>Carcinoma misto (2)</b>	Deformável 0% Não deformável 100%	2.46 ± 0.19
<b>Cistoadenoma apócrino (2)</b>	Deformável 0% Não deformável 100%	3.72 ± 1.81
<b>Fibrossarcoma(4)</b>	Deformável 0% Não deformável 100%	3.89 ± 1.88
<b>Hemangioma cavernoso (6)</b>	Deformável 0%	3.87 ± 1.79



	Não deformável 100%	
<b>Hemangiossarcoma (5)</b>	Deformável 20%	2.9 ± 1.97
	Não deformável 80%	
<b>Linfoma cutâneo (13)</b>	Deformável 0%	3.6 ± 1.97
	Não deformável 100%	
<b>Lipoma (17)</b>	Deformável 64.7%	3.83 ± 1.84
	Não deformável 35.3%	
<b>Mastocitoma cutâneo alto grau (24)</b>	Deformável 4.2%	3.76 ± 1.92
	Não deformável 95.3%	
<b>Mastocitoma cutâneo baixo grau (10)</b>	Deformável 0%	3.91 ± 1.79
	Não deformável 100%	
<b>Mastocitoma subcutâneo infiltrativo (2)</b>	Deformável 0%	3.96 ± 1.83
	Não deformável 100%	
<b>Melanoma amelanótico (9)</b>	Deformável 0%	3.72 ± 1.83
	Não deformável 100%	
<b>Sarcoma de tecidos moles grau II (7)</b>	Deformável 0%	3.67 ± 1.8
	Não deformável 100%	

SWV – shear wave velocity (velocidade de onda de cisalhamento).