DANIELA STANZANI

**Avaliação das características vasculares dos nódulos
sólidos de mama com ultrassonografia Doppler pré
e pós-injeção de contraste por microbolhas**

**São Paulo
2010**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Stanzani, Daniela

Avaliação das características vasculares dos nódulos sólidos de mama com ultrassonografia Doppler pré e pós injeção de contraste por microbolhas / Daniela Stanzani. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientadora: Maria Cristina Chammas.

Descritores: 1.Ultrassonografia mamária 2.Neoplasias da mama 3.Ultrassonografia Doppler 4.Microbolhas

USP/FM/DBD-436/10

DANIELA STANZANI

**Avaliação das características vasculares dos nódulos
sólidos de mama com ultrassonografia Doppler
pré e pós-injeção de contraste por microbolhas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa: Radiologia
Orientadora: Dra. Maria Cristina Chammas

**São Paulo
2010**

DEDICATÓRIA

Ao Ektor, meu companheiro, meu “*wonderwall*”.

Aos meus filhos, Gabriel e Bruno, que me transformaram em uma pessoa melhor, redimensionando o significado da palavra amor.

Aos meus pais, Geraldo e Benedita Augusta, que me ensinaram a valorizar a responsabilidade e o estudo, além de me impulsionarem no sentido da *expertise* profissional.

Aos meus irmãos, Fabiana, Geraldo Jr. e Dácio, pelos momentos de companheirismo e apoio incondicional.

Às minhas “Amigas do Peito”, grupo maravilhoso do qual tenho orgulho de fazer parte, que têm dividido comigo as delícias e angústias na produção deste trabalho.

Aos meus mestres, Inês Gianotti, Artur Fernandes e Renato Caggiano, que apostaram na minha capacidade e competência e me iniciaram no mundo paralelo do Diagnóstico por Imagem.

À Dra. Vera Lúcia Nunes Aguiar, amiga e mestre, que guia meus passos com seu exemplo de comprometimento com a medicina e respeito pelo paciente.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Maria Cristina Chammas, pelo estímulo incessante e pelo exemplo de competência acadêmica e profissional.

Ao Professor Doutor Nestor de Barros e ao Doutor Luciano Chala, por possibilitarem a realização desta pesquisa, participando na elaboração do trabalho e encaminhamento e seleção das pacientes.

Aos médicos do CEDIM, pela realização das biópsias percutâneas dos nódulos de mama incluídos neste trabalho.

À amiga Giselle Guedes de Mello, que, apesar das responsabilidades e afazeres profissionais, teve disponibilidade e paciência infinitas, me auxiliando de todas as maneiras possíveis.

Ao Doutor Mathias Fatio, pela amizade e paciência nos vários momentos em que necessitei de auxílio com a língua inglesa.

Aos amigos, residentes e ex-residentes do Serviço de Ultrassonografia do INRAD-FMUSP, pela convivência, companheirismo e troca de conhecimentos durante a elaboração deste trabalho.

Ao Senhor Marcos Maeda, pela disponibilidade e competência profissional na análise estatística deste trabalho.

Às senhoras Elisângela N. Dias e Lia Melo, funcionárias da Pós-Graduação do INRAD, pela atenção, carinho e profissionalismo.

Às funcionárias do INRAD, Marildes Baptista dos Reis, e do CEDIM, Marilda de Fátima Fraga Carvalho e Edna Maria P. da Silva, que tanto me auxiliaram.

Ao funcionário da biblioteca do INRAD, André Luis dos Santos, pela ajuda e disponibilidade no desempenho de sua função.

Às pacientes, pela generosidade desinteressada e esperança no desenvolvimento da Medicina, objetivo do nosso trabalho.

SUMÁRIO

Lista de siglas	
Lista de símbolos	
Resumo	
<i>Summary</i>	
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	05
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	07
3.1 Métodos de imagem: ultrassonografia modo B.....	08
3.2 Métodos de imagem: ultrassonografia com Doppler.....	16
3.3 Métodos de imagem: ultrassonografia com contraste.....	19
3.4 Ultrassonografia com contraste: aplicações.....	25
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	29
4.1 Casuística.....	30
4.2 Ética.....	31
4.3 Método.....	31
4.3.1 Equipamento.....	31
4.3.2 Técnica do exame.....	31
4.3.3 Protocolo de exame.....	32
4.3.3.1 Avaliação com ultrassonografia modo-B.....	32
4.3.3.2 Avaliação com Doppler colorido e pulsado.....	37
4.3.3.3 Avaliação com ultrassonografia contrastada.....	43
4.3.3.4 Biopsia percutânea.....	45
4.3.3.5 Análise estatística.....	46
5. RESULTADOS.....	47
5.1 Resultados da avaliação com ultrassonografia modo-B.....	49
5.2 Resultado da avaliação com Doppler colorido e pulsado.....	51
5.3 Resultado da avaliação com ultrassonografia contrastada.....	52
5.4 Combinação entre os métodos.....	55
6. DISCUSSÃO.....	57
7. CONCLUSÃO.....	65
8. ANEXOS.....	67
Anexo 1. Aprovação do projeto pela CAPPesq.....	68
Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido.....	69
Anexo 3. Tabela final dos resultados (modo B).....	72
Anexo 4. Tabela final dos resultados (Doppler).....	75
Anexo 5. Tabela final dos resultados (contraste).....	76
Anexo 6. Tabela de falsos positivos nos diferentes métodos de imagem.....	77
9 REFERÊNCIAS.....	78

LISTAS

LISTA DE SIGLAS

ACR	<i>American College of Radiology</i> (Colégio Americano de Radiologia)
ACRIN	<i>American College of Radiology Imaging Network</i>
BI-RADS	<i>Breast Image Reporting and Data System</i>
CDP	<i>Color Pixel Density</i> (densidade de pixels coloridos)
CEDIM	Centro de Diagnóstico da Mama do Hospital das Clínicas
CEUS	<i>Contrast enhanced ultrasound</i> (ultrassom contrastado)
CT	Tomografia Computadorizada
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
IGF 1	<i>Insulin-like growth factor 1</i> (Fator do Crescimento do Tipo Insulina 1)
IR	Índice de Resistividade
MI	<i>Mechanical Index</i> (índice mecânico)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PESDA	<i>Perfluorocarbon exposed sonicated dextrose albumin</i>
RBF	<i>Regional Blood Flow</i> (fluxo sanguíneo regional)
RM	Ressonância Magnética
PRF	<i>Pulse Repetition Frequency</i> (frequência de repetição do pulso)
TNM	<i>Classification of Malignant Tumours</i>
US	Ultrassonografia
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (Fator de crescimento do endotélio vascular)
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada
MHz	Megahertz
Mm	Milímetro
ml	Mililitros
G	Gauge
<	Menor
>	Maior
ρ	Letra Rô (alfabeto grego): em estatística refere-se ao valor de p, probabilidade de a amostra ter sido tirada da população
μm	Micrômetro ou <i>Micron</i> (Plural: <i>Micra</i>). Equivale à milionésima parte do metro (mm/1000)

RESUMO

Stanzani D. *Avaliação das características vasculares dos nódulos sólidos de mama com ultrassonografia Doppler pré e pós injeção de contraste por microbolhas* São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

INTRODUÇÃO: O duplex-Doppler e a ultrassonografia com contraste são métodos pouco estudados em lesões mamárias. No entanto, em outros órgãos, têm se mostrado úteis na distinção entre lesões benignas e malignas. O objetivo deste trabalho é caracterizar os achados ao Doppler colorido pré e pós-contraste nos nódulos sólidos de mama, correlacionando-os com os resultados anatomopatológicos.

MATERIAL E MÉTODOS: Setenta nódulos sólidos da mama foram avaliados por meio de ultrassonografia convencional e duplex-Doppler colorido antes e após a injeção do meio de contraste (ultrassonografia contrastada), no período compreendido entre março de 2007 e janeiro de 2008, e seus resultados foram comparados à análise histológica (padrão-ouro). Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética da FMUSP. O estudo ultrassonográfico modo B avaliou a morfologia do nódulo e o classificou conforme o léxico BI-RADS. Ao duplex-Doppler colorido observou-se a vascularização nodular, descrevendo-se o número de vasos presentes (0 = avascularizado; 1 ou 2 = hipovascularizado, ≥ 3 = hipervascularizado), sua morfologia (regular ou tortuoso) e sua distribuição (periférica ou central). Os índices de resistividade e a presença de vaso penetrante também foram avaliados. A partir de dados da literatura criou-se um critério de classificação que permitiu estratificá-los entre “provavelmente benigno” (nódulos avasculares ou hipovasculares, com vasos regulares e distribuição periférica), “provavelmente maligno” (nódulos hipervasculares, com vasos tortuosos e distribuição central) ou “suspeitos” (qualquer outra associação desses fatores). No estudo contrastado foram realizadas análises cinética (avaliando-se os tempos de início da contrastação e do clareamento do nódulo, além da análise da intensidade da contrastação, de maneira subjetiva) e morfológica (utilizando-se os mesmos critérios da análise com Doppler).

RESULTADOS: A análise histológica resultou em 25 lesões malignas e 45 lesões benignas. A classificação BI-RADS teve sensibilidade de 100%, especificidade de 66,6%, valor preditivo positivo (VPP) de 62,5% e valor preditivo negativo (VPN) de 100%. A análise com Doppler mostrou sensibilidade de 88%, especificidade de 57,7%, VPP de 53,6% e VPN de 89,9%. Após a injeção do meio de contraste, esses valores passaram para: 92%, 46,6%, 48% e 91%, respectivamente. Os índices de resistividade foram significativamente mais altos em lesões malignas na análise com Doppler colorido ($p < 0,001$). Houve relação estatística significativa entre a presença de vaso penetrante e malignidade ($p < 0,001$). A associação entre os critérios de classificação BI-RADS e Doppler colorido mostrou sensibilidade de 100%, especificidade de 86,6%, VPP de 80,7% e VPN de 100%. A associação entre BI-RADS e ultrassonografia contrastada resultou em sensibilidade de 100%, especificidade de 80%, VPP de 73,5% e VPN de 100%. A análise cinética subjetiva não conseguiu diferenciar entre nódulo benigno e maligno (tempo do início da contrastação $p = 0,816$, tempo de clareamento da lesão $p = 0,622$ e realce da lesão $p = 0,020$).

CONCLUSÃO: Os critérios adotados para o duplex-Doppler colorido associados ao BI-RADS fornecem os melhores resultados na distinção entre lesões benignas e malignas da mama. O estudo contrastado não acrescentou informações adicionais às análises prévias.

DESCRIPTORES: 1.Ultrassonografia mamária 2.Neoplasias da mama 3.Ultrassonografia Doppler 4.Microbolhas

SUMMARY

Stanzani, D. *Evaluation of vascular characteristics of breast masses with Doppler ultrasound before and after microbubble contrast injection* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010.

OBJECTIVE: The duplex-Doppler ultrasound and contrast enhanced ultrasound (CEUS) are poorly studied in breast lesions. However, in the other organs they have been proved to be useful in mass differentiation. Our objective is to characterize the Doppler findings before and after contrast agent injection in solid breast lesions then correlate them with pathological findings in order to evaluate the applicability of these methods in the differentiation of benign and malignant lesions. **MATERIALS AND METHODS:** Seventy solid breast masses were evaluated by conventional ultrasonography and duplex-color Doppler before and after injection of contrast medium (ultrasound contrast) in the period between March 2007 and January 2008 and their results were compared to histology (gold standard). All patients signed a consent form approved by the Ethics Committee of FMUSP. At gray-scale US the lesions were described and classified according to the BI-RADS lexicon. At duplex-Doppler we observed the lesion vascularity: avascular, hypovascular (one or two arteries) or hypervascular (three or more arteries); distribution (central or peripheral) and shape (regular or tortuous). If there was a penetrating artery, it was reported. We also observed resistive index. Based on literature data criterion was set up for classification which allowed to stratify breast lesions among probably benign (avascular or hypovascular masses, with regular vessels and peripheral distribution); probably malignant (hypervascular masses with tortuous and central vessels) or suspicious (any other combination of those factors). Kinetic analysis (wash in and wash out times, besides mass enhancement, in a subjective manner) and morphological analysis (using the same criteria of analysis with Doppler) were described in contrast study. **RESULTS:** Percutaneous biopsy revealed 25 malignant and 45 benign lesions. Morphologic analysis using gray-scale sonography and classified according the BI-RADS lexico showed sensitivity of 100% and specificity of 66.6%, positive and negative predictive values of 62.5% and 100% respectively. Doppler sonography, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were 88%; 57.7%; 53.6% and 89.9%. After contrast agent injection sensitivity, specificity, positive and negative predictive values changed to 92%; 46.6%; 48% and 91% respectively. The association among morphological and CDUS analysis findings resulted in a sensitivity of 100%, specificity of 86.6%, PPV 80.7% and NPV 100%. When morphological findings and CEUS analysis were associated values became 100% sensitivity, 80% specificity, 73.5% PPV, and 100% NPV. Resistive index was significantly higher ($p < 0,001$) in malignant lesions before and after contrast injection. Wash in and wash out times were similar for benign and malignant lesions (wash-in $p = 0,816$, wash-out $p = 0,622$ and intensity $p = 0,020$). **CONCLUSION:** Duplex-Doppler criteria associated to BI-RADS classification proved to be the best combination to distinguish malignant lesions of the breast. CEUS evaluation did not provide additional information.

KEY WORDS: Ultrasonography, mammary; Breast cancer; Ultrasonography, Doppler; Microbubbles

1 INTRODUÇÃO

A mamografia é considerada o método de escolha para rastreamento do câncer de mama com impacto comprovado sobre a redução da mortalidade pela doença variando entre 30 a 44% (Duffy; Tabar, 2000; Tabar et al., 2000).

A ultrassonografia vem ganhando extrema importância, principalmente em mamas densas (ou glandulares), onde a sensibilidade da mamografia é menor. Além disso, diferencia entre lesão sólida e cística e permite melhor caracterização morfológica da mesma (Stavros et al., 1995; Rahbar et al., 1999). Outra função da ultrassonografia é guiar biópsias percutâneas, método que revolucionou a investigação das patologias mamárias (Crystal et al., 2003).

Em 2003, o Colégio Americano de Radiologia (ACR) lançou o léxico BI-RADS®, para ultrassonografia, a exemplo do que já havia sido feito para a mamografia em 1997, com subseqüentes revisões. Essa publicação, baseada em dados pregressos da literatura, homogeneizou os relatórios, padronizando a terminologia e a conduta para os diferentes achados ultrassonográficos. Os descritores utilizados possuem altos valores preditivos positivos e negativos para malignidade (Hong et al., 2005) e, apesar de algumas críticas em relação à concordância interobservador e aos termos utilizados, têm se mostrado útil no manejo dos nódulos sólidos da mama. Os critérios e categorias estabelecidos pelo léxico são rígidos e foram firmados de modo que houvesse uma alta sensibilidade do método, o que tende a aumentar o número de falsos positivos e, conseqüentemente, o número de biópsias sugeridas (Crystal et al., 2005).

A ultrassonografia com Doppler colorido e de amplitude (*power Doppler*) tem mostrado evidências de que pode contribuir na diferenciação entre lesão benigna e maligna (Cosgrove et al., 1993; Giuseppetti et al., 1998),

embora não existam critérios firmados para a classificação desses achados e pareça uma controvérsia à respeito do estudo com Doppler pulsado. Alguns trabalhos têm mostrado, entretanto, que os nódulos malignos apresentam maior número de vasos (decorrentes da angiogênese) e que estes, devido à ausência da camada muscular, são mais tortuosos, possuem maior número de fístulas arteriovenosas, maior segmentação (*branching*) e maiores índices de resistividade (IR) em relação àqueles benignos (Lee et al., 2002; Weskott, 2008).

O exame ultrassonográfico com contraste é uma modalidade relativamente nova e suas aplicações ainda estão sendo avaliadas. Esse método permite que a microvascularização de órgãos e tecidos seja estudada em tempo real, sem os artefatos inerentes ao Doppler colorido, e apresente maior sensibilidade em relação a ele. Atualmente, a área em que este conhecimento está mais avançado é na avaliação de lesões hepáticas, embora existam pesquisas em desenvolvimento para aplicação em outros órgãos (Weskott, 2008).

No caso específico dos nódulos mamários, alguns estudos já foram conduzidos, uma parte deles utilizando-se meios de contraste e tecnologia mais antigos, chamados de “primeira geração”, porém com resultados animadores (Kedar et al., 1996; Huber et al., 1998; Moon et al., 2000). Estudos mais recentes, com contrastes mais estáveis e utilizando-se harmônica com pulso invertido, também têm mostrado que esta técnica evidencia com maior clareza as diferenças existentes na vascularização das lesões benignas e malignas (Caproni et al., 2010; Liu et al., 2009). Apesar desses avanços, até o momento não há um consenso sobre a utilização da ultrassonografia com

contraste na avaliação dos nódulos mamários. A ausência de critérios rígidos para a realização e classificação dos achados, além da grande variedade de programas (*softwares*) utilizados nos exames, dificulta a avaliação da real importância deste método.

Motivada pela possibilidade de cooperar com a evolução deste método inovador, que pode contribuir no diagnóstico diferencial dos nódulos de mama, esta pesquisa foi realizada.

2 OBJETIVOS

Avaliar a morfologia e a vascularização dos nódulos sólidos da mama por meio de:

- 1) ultrassonografia duplex-Doppler colorido pré-contraste;
- 2) ultrassonografia com baixo índice mecânico e harmônica de pulso invertido para avaliação da análise cinética após a injeção de meio de contraste por microbolhas;
- 3) ultrassonografia duplex-Doppler colorido pós-injeção do meio de contraste por microbolhas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 MÉTODOS DE IMAGEM: ULTRASSONOGRAFIA MODO B

Wild e Neal (1951) realizaram o primeiro exame ultrassonográfico *in vivo*, no início da década de 1950, empregando técnicas do modo A. Os exames utilizando tecnologia modo B tiveram início na década de 1970 (Basset; Kimme-Smith, 1991).

Inicialmente aproveitada apenas na diferenciação entre lesão cística e sólida (Fleischer et al, 1983; Sickles et al., 1984; Hilton et al., 1986), a ultrassonografia passou a ser também utilizada na avaliação de lesões palpáveis, em gestantes sintomáticas (Jokish et al., 1992; Jackson, 1996; Basset et al., 1997) e como método auxiliar na realização de biópsias percutâneas, possibilitando seu direcionamento e avaliação em tempo real.

Um dos primeiros trabalhos a tentar definir critérios sugestivos de malignidade em nódulos sólidos de mama empregando-se a ultrassonografia foi o de Cole-Geuglet e Beique (1975), que avaliaram 103 lesões quanto às suas margens, ecogenicidade e presença de sombra acústica. Relataram que 94% das alterações benignas apresentavam margens circunscritas, embora alguns tumores, como os mucinosos, pudessem apresentar-se com esta característica (falso negativo).

Outros autores, na década de 1980 (Maturo et al., 1982; Cole-Beuglet et al., 1983; Heywang et al., 1984), concluíram que lesões benignas típicas, como os fibroadenomas, apresentavam-se homogêneas, bem definidas, redondas ou ovais e sem sombra acústica, enquanto o aspecto ultrassonográfico típico das lesões malignas correspondia a nódulo

heterogêneo, mal definido e produtor de sombra acústica. Este último aspecto, entretanto, estava presente em apenas 60 a 90% dos cânceres observados nestes trabalhos.

Apesar de esses trabalhos mostrarem evidências de que havia características altamente sugestivas de benignidade ou malignidade observáveis à ultrassonografia, os falsos negativos relatados motivaram a recomendação de que todas as lesões sólidas de mama deveriam ser submetidas à biópsia (Heywang et al., 1984; Jackson et al., 1986; Donegan, 1992).

Mesmo após algumas melhoras tecnológicas, como a introdução de transdutores com frequências mais altas (5 a 7 MHz) e do advento do Doppler colorido, os trabalhos realizados continuavam produzindo taxas de falsos negativos maiores do que as aceitáveis para se reduzir o número de biópsias realizadas (Baker; Soo, 2000).

Na década de 1990, transdutores de alta frequência foram introduzidos, juntamente com novas plataformas ultrassonográficas, melhorando a resolução e o contraste da imagem e permitindo melhor caracterização morfológica das lesões (Baker; Soo, 2000).

Em 1995, Stavros et al. publicaram um trabalho que avaliou 750 nódulos sólidos da mama, classificando-os entre “provavelmente benigno”, “indeterminado” ou “provavelmente maligno”, segundo critérios propostos pela literatura e observados na prática clínica. De acordo com os critérios firmados por ele, para que uma lesão pudesse ser considerada maligna pela ultrassonografia, deveria apresentar pelo menos uma das seguintes características: margens espiculadas, maior eixo vertical, margens anguladas,

presença de sombra acústica, extensão ductal, acentuada hipoeogenicidade, ramificação ductal, presença de calcificações ou margens microlobuladas. Para que uma lesão pudesse ser considerada como benigna, deveria estar presente a combinação das seguintes características: acentuada hiperecogenicidade do nódulo, presença de duas ou três suaves lobulações, presença de pseudocápsula e forma elipsoide ou oval. Além disso, nenhuma característica suspeita poderia estar presente. Algumas características foram descritas como *indeterminadas* ou *inúteis* para distinguir entre lesão benigna e maligna, tais como: textura homogênea ou heterogênea, ausência de efeito acústico posterior, hipoeogenicidade discreta ou isoecogenicidade da lesão e o maior diâmetro da lesão.

Com base nesses descritores, Stavros et al. (1995) encontraram uma sensibilidade de 98,4% e especificidade de 67,8%, além de valor preditivo negativo (VPN) de 99,5%, sugerindo que os nódulos classificados como benignos poderiam ser seguidos e não necessariamente *biopsiados*, como até então.

Esse estudo revitalizou a discussão da utilização da ultrassonografia como método capaz de distinguir entre lesão benigna e maligna, embora algumas críticas tenham surgido, considerando que este tipo de avaliação ultrassonográfica requeria tempo e experiência do observador e que o trabalho não correlacionava adequadamente os achados ultrassonográficos e mamográficos (Jackson, 1995).

Outros autores, após o trabalho de Stavros et al. (1995), confirmaram seus achados e acrescentaram outras características com alto valor preditivo na distinção ultrassonográfica das lesões mamárias sólidas.

Skaane e Engeldal, em 1998, obtiveram 96% de VPN para lesões não palpáveis e 100% para lesões palpáveis, estudando uma série de 336 nódulos mamários (fibroadenomas e carcinomas ductais invasivos). Os aspectos mais relevantes na caracterização das lesões malignas foram a irregularidade dos contornos, acentuada hipoecogenicidade, presença de halo ecogênico e a distorção arquitetural. No caso das alterações benignas, foi constatada a presença de pseudocápsula ecogênica. Rahbar et al. (1999) descreveram que a forma oval ou redonda, as margens circunscritas e o maior eixo longitudinal estavam relacionados à benignidade, enquanto a forma irregular, as margens não circunscritas (espiculadas ou microlobuladas) e o maior eixo vertical estavam relacionados às lesões malignas.

Baker et al., em 2000, considerou que qualquer modelo aceitável para distinção ultrassonográfica entre lesão benigna e maligna deveria incluir os seguintes critérios: alta sensibilidade e correta caracterização das lesões malignas; moderada especificidade, a fim de reduzir o número de biópsias; alto valor preditivo negativo, para permitir seguimento precoce da lesão; aumento da acurácia quando associada à mamografia; baixa variabilidade intraobservador e, finalmente, ser prático para o uso na rotina clínica.

Diante desta necessidade e tendo em vista o sucesso do léxico BI-RADS para mamografia, o Colégio Americano de Radiologia, lançou, em 2003, o léxico BI-RADS para ultrassonografia, com a intenção de unificar a linguagem utilizada nos relatórios, evitar ambiguidades na comunicação e estabelecer condutas baseadas no valor preditivo positivo (VPP) para malignidade de cada categoria. Além disso, esta sistematização facilita a realização e a comparação

de trabalhos científicos e as auditorias de clínicas e programas de rastreamento.

Este léxico inclui descritores relacionados à forma da lesão (redonda, oval ou irregular), às suas margens (circunscrita, espiculada, microlobulada, indistinta e angulada), à sua orientação (maior eixo horizontal ou vertical), ao efeito sonoro posterior (ausente, reforço, sombra ou misto), ao entorno da lesão (interface abrupta ou halo ecogênico), à ecogenicidade da lesão (anecoica, hiperecoica, isoecoica, hipoecoica ou complexa), às alterações do tecido adjacente (alterações ductais, do ligamento de Cooper, edema, alteração da arquitetura, alterações da pele), além da presença de macro ou microcalcificações associadas. O léxico também possui orientações quanto à vascularização da lesão e discorre sobre casos especiais (conglomerados císticos, cistos complicados, corpo estranho, etc.).

As categorias propostas, similares àquelas descritas para mamografia, são as seguintes: categoria 0 = necessidade de método complementar; categoria 1 = exame normal (VPP 0%); categoria 2 = achado benigno (VPP 0%); categoria 3 = achado provavelmente benigno (VPP 2%); categoria 4 = achado suspeito (VPP entre 2 e 95%); categoria 5 = achado provavelmente maligno (VPP $\geq$ 95%); categoria 6 = lesão sabidamente maligna por diagnóstico citológico/histopatológico prévio. As condutas, também baseadas no léxico mamográfico, sugerem seguimento de rotina para as categorias 1 e 2; seguimento ultrassonográfico precoce (6 meses) para a categoria 3 e biópsia para as categorias 4 e 5.

Vários estudos têm discutido a aplicabilidade deste léxico, seus valores preditivos positivos e negativos e a concordância interobservador quanto aos

descritores e categorias propostas. Hong et al., em 2005, após a análise de 738 lesões de acordo com o léxico BI-RADS, relatou que os descritores com maior VPP para malignidade eram margens espiculadas (86%), forma irregular (62%) e orientação não paralela à pele (69%), enquanto que os descritores com maior VPN para malignidade eram margens circunscritas (90%), forma oval (84%) e orientação paralela à pele (78%).

Quanto à concordância interobservador, Lazarus et al. (2006), Lee et al. (2008) e Abdullah et al. (2009) relataram que existe maior concordância entre os descritores do que entre a classificação final (categorias), principalmente se considerarmos a subclassificação dos nódulos BI-RADS 4 em 4a, 4b e 4c, também proposta pelo léxico (devido à grande variação do VPP nesta categoria).

Os descritores relacionados às margens das lesões, sobretudo das malignas (espiculada, microlobulada, angulada ou indistinta), têm baixa concordância interobservador, sugerindo que, talvez apenas descrevê-la como *circunscrita* ou *não circunscrita* seja suficiente (Berg et al., 2006; Lee et al., 2008; Abdullah et al., 2009), já que a especificação de cada subgrupo de lesões não modificaria a conduta sugerida. Outro descritor que apresenta baixa concordância interobservador é a ecogenicidade da lesão (Baker et al., 2000). Os nódulos anecoicos ou hiperecogênicos são mais bem reconhecidos e descritos (Lazarus et al., 2006). Algumas críticas são feitas quanto aos descritores referentes ao entorno da lesão (halo ecogênico ou interface abrupta), que não esgotam as possibilidades observadas pelo radiologista (Abdullah, 2009). Quanto ao efeito posterior, a presença de sombra acústica é

o descritor com maior concordância e a presença de efeito misto, o que oferece menor concordância entre os observadores (Lazarus et al., 2006).

Outra orientação do léxico BI-RADS na descrição do relatório refere-se ao padrão de mama estudado. A sensibilidade do método é maior em mamas com predomínio do tecido fibroglandular do que naquelas lipossubstituídas ou heterogêneas, o que vem ao encontro da necessidade de um método suplementar à mamografia e que supra sua maior deficiência: redução da sensibilidade na análise de mamas glandulares.

É sabido que a mamografia é o método de escolha para o rastreamento do câncer de mama, com impacto comprovado na redução da mortalidade (em até 30% conforme Tabar et al., em 1985). Entretanto, em mamas densas, a sensibilidade do método reduz acentuadamente, de modo que a mortalidade pela doença na faixa etária entre os 40 e 50 anos (quando há predomínio do tecido fibroglandular) chega a 13% (Tabar et al., 1995).

Mamas com predomínio do tecido fibroglandular são comuns. De acordo com Stomper et al. (1996), mais da metade das mulheres abaixo de 50 anos têm mama heterogeneamente densa (com 51 a 75% de tecido fibroglandular) ou extremamente densa (com mais que 75% de tecido fibroglandular), assim como pelo menos um terço das mulheres acima de 50 anos.

Em 2004, Berg et al., após analisarem os resultados oriundos de seis estudos individuais sobre rastreamento ultrassonográfico (Gordon; Goldenberg, 1995; Buchberger et al., 2000; Kaplan, 2001; Kolb et al., 2002; Crystal et al., 2003; Leconte et al., 2003), contabilizaram um total de 42.838 exames e referiram um achado de 150 cânceres identificados unicamente pela

ultrassonografia. Dos 141 cânceres invasivos encontrados, 99 deles (70%) eram maiores ou iguais a 1,0 cm.

Entre 2004 e 2006, o Colégio Americano de Radiologia (ACR) realizou um estudo multicêntrico (ACRIN 6666) com 2.809 pacientes com risco elevado para desenvolver câncer de mama, das quais 12 tiveram resultado positivo apenas pela ultrassonografia. Nesse estudo, a mamografia isoladamente detectou 20 cânceres (50%), com uma taxa de detecção de 7,6 por 1.000 mulheres rastreadas. A combinação da ultrassonografia e da mamografia revelou 31 cânceres (78%), elevando a taxa de detecção para 11,8 por 1.000 mulheres. Os tumores diagnosticados com ultrassonografia eram, apesar de invasivos, de pequenas dimensões e sem metástase axilar. Oito dos cânceres observados no estudo não foram diagnosticados nos exames iniciais (mamografia ou ultrassonografia) e, sim, naqueles realizados 12 meses depois (carcinomas de intervalo). A acurácia passou de 78 para 91% (Berg et al., 2008).

Apesar desses resultados promissores, há algumas reservas quanto à ultrassonografia de rastreamento, a mais importante delas referente à variação operador-dependente. Deve-se considerar, entretanto, que práticas como a educação continuada e o treinamento podem suprir estas deficiências (Berg et al., 2006). Os fatores que podem influenciar a sensibilidade do exame são a fadiga do operador, o volume mamário, a multiplicidade dos achados e a profundidade das lesões (Berg et al., 2006).

O rastreamento conjunto, pela mamografia e ultrassonografia, apesar de proporcionar maior sensibilidade, também aumenta sobremaneira o número de falsos positivos. No estudo ACRIN 6666 (Berg et al., 2008), o número de

biópsias indicadas passou de um para 40 pacientes (apenas indicações de mamografia) para um para dez pacientes (associação de mamografia e ultrassonografia). De fato, de acordo com Crystal et al. (2005), cerca de 50% das biópsias realizadas resultam em achados negativos para malignidade.

3.2 MÉTODOS DE IMAGEM: ULTRASSONOGRAFIA COM DOPPLER

Os tumores malignos estimulam a formação de novos vasos através da angiogênese: a intensa mitose das células tumorais e consequente aumento do volume da lesão esgotam o limite do aporte sanguíneo da região, tornando-o insuficiente. A hipóxia resultante deste mecanismo estimula a secreção de fatores de crescimento, entre eles o fator angiogênico (VEGF), que promove a proliferação de novos vasos, permitindo o crescimento tumoral (Hartmann et al., 1999). Em experimentos animais a indução de angiogênese é relacionada ao rápido crescimento tumoral e a formação de metástases (Srivastava et al., 1989; Grossniklaus, 1998).

O crescimento anômalo e rápido do tumor leva à formação de uma estrutura anárquica quando comparada a tecidos normais. Os vasos tumorais também são alterados, notando-se ausência da camada muscular em suas paredes, o que o torna tortuoso, com variação do calibre em suas diferentes porções. Observa-se ainda maior número de fístulas arteriovenosas e de ramificações, quando comparado com vasos sanguíneos normais (Less et al., 1991). De acordo com esse autor, a análise da vascularização dos nódulos tem o potencial de gerar maiores informações sobre a sua natureza, já que existe uma correlação entre a desorganização e grau de anaplasia dos tumores.

O Doppler é um método não invasivo, que permite a análise qualitativa (identificação dos vasos e sua análise morfológica), podendo-se utilizar neste caso o Doppler colorido ou de amplitude (*power*) e quantitativa (através de parâmetros como velocidade, índice de resistividade, pico sistólico, etc.) dos vasos, aferido pelo Doppler espectral.

Existem algumas diferenças entre as propriedades físicas do Doppler colorido e do *power* Doppler, este último considerado mais sensível por alguns autores (Kook et al., 1999; Milz et al., 2001). Sua característica principal é deixar aparentes longos segmentos dos vasos por maior período de tempo, o que permite que o examinador possa obter um levantamento mais completo da trama vascular e de suas características morfológicas em comparação com o Doppler colorido, além de não ser ângulo dependente. Apesar disso, existem algumas limitações, tais como redução da resolução temporal, pobre visualização da pulsatilidade, impossibilidade de se definir a direção do fluxo e grande número de artefatos causados por erro no ganho dos aparelhos.

Na literatura, os critérios qualitativos mais relacionados à malignidade são a presença de vasos centrais (86% dos nódulos malignos), a presença de vasos penetrantes (65% dos nódulos malignos) e a existência de ramificação vascular (56% dos nódulos malignos). Além disso, os tumores malignos são caracteristicamente hipervasculares (92,9%), com padrão irregular e com mais de um polo vascular (Giusepetti et al., 1998). Os nódulos benignos geralmente são avasculares ou hipovasculares (43%), com apenas um polo vascular e apresentam vasos periféricos (90%) (Lee et al., 1996).

Apesar destas características marcantes, tanto o Doppler colorido como o *power* Doppler apresentam falsos negativos, a maior parte deles

constituída por tumores hipovasculares, como carcinomas mucoides, carcinomas *in situ* e tumores invasivos menores do que 0,9 cm (Giuseppetti et al., 1998). Os falsos positivos também são observados, principalmente em lesões inflamatórias, fibroadenomas e tumores Phyllodes (Giuseppetti et al., 1998).

Estudos demonstraram que a análise espectral dos vasos em nódulos de mama (especificamente velocidade e índice de resistividade) contribui menos para diferenciar entre lesão benigna e maligna do que a análise qualitativa realizada pelo colorido ou *power* Doppler (Buadu et al., 1997; Madjar et al., 1997; Choi et al., 1999).

Choi et al. (1999) relatam que índices de resistividade (IR) $> 0,7$ podem sugerir malignidade quando associados a critérios suspeitos observados à ultrassonografia modo B, atingindo sensibilidade 80,9% e especificidade de 89,1%. Outros autores como Hollerweger et al. (1997) e Gokalp et al. (2009) sugerem que valores acima de 0,85 têm maior sensibilidade na distinção entre lesões benignas e malignas (sensibilidade de 55% e especificidade de 96%, no caso do primeiro autor, e sensibilidade de 94,4% e especificidade de 65,5%, para o segundo). Del Cura et al., em 2005, consideraram valores acima de 1,0 (sensibilidade de 14% e especificidade de 99%). Além da variação do valor de corte utilizado para diferenciar entre lesão benigna e maligna, o fato de se observarem alterações nestes valores na pré e pós-menopausa dificultam ainda mais a adoção de um valor definido (Rettenbacher et al., 1998).

Em relação à velocidade de fluxo em nódulos de mama, Lee et al. (1996) sugeriram que, em tumores T1 (tumores com 2,0 cm ou menos,

segundo a classificação TNM), altos valores de velocidade de fluxo estariam relacionados à maior agressividade do tumor e disseminação precoce.

Embora esses estudos tenham produzido algum resultado prático, o fato é que, em nenhum deles, o Doppler espectral isoladamente mostrou melhor desempenho do que o Doppler colorido ou o *power* Doppler (Kedar et al., 1996; Moon et al., 2000), fazendo dele apenas um coadjuvante no estudo dos nódulos mamários.

3.3 MÉTODOS DE IMAGEM: ULTRASSONOGRAFIA COM CONTRASTE

O contraste por microbolhas foi descoberto acidentalmente por Gramiak et al. (1969) no fim da década de 1960, quando este, realizando uma ecocardiografia, notou aumento da intensidade de sinal dos ecos na aorta após injeção de solução salina. A partir daí, iniciaram-se os estudos com contraste em ecografia e ultrassonografia.

O desenvolvimento comercial dos meios de contraste aconteceu a partir da década de 1980, com a progressiva miniaturização e estabilização das microbolhas. Carrol et al. (1980) demonstraram que microbolhas de nitrogênio encapsuladas com gel eram suficientemente estáveis para utilização em ultrassonografia. Em 1984, Feinstein et al., descobriram que bolhas de ar sonicadas com albumina humana eram estáveis o suficiente para atravessar a circulação pulmonar, opacificar o ventrículo esquerdo e atingir a circulação sistêmica.

Várias empresas tentaram desenvolver contrastes de fácil manipulação e úteis clinicamente. A primeira a ter sucesso nessa empreitada foi a Schering,

em 1982, lançando o Echovist® (composto de bolhas de ar envoltas por galactose), um meio de contraste cujas microbolhas tinham menor estabilidade, permitindo apenas a avaliação das câmaras cardíacas direitas. Em 1985 foi lançado o Levovist® (composto de bolhas de ar envoltas por galactose e traços de ácido palmítico), mais estável e cuja durabilidade das microbolhas permitia o estudo também das câmaras esquerdas. Em 1994 foi lançado um meio de contraste industrializado, constituído por microbolhas de ar envoltas por albumina humana sonicada, o Albunex®, o primeiro aprovado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA). Apesar do relativo sucesso desses meios de contraste (chamados de primeira geração, contendo ar no interior das microbolhas), sua baixa durabilidade na corrente sanguínea limitou a aplicabilidade comercial (Miller; Nanda, 2004).

Na década de 1990 iniciou-se uma nova fase, utilizando-se gases derivados do perfluorcarbono, mais pesado e menos solúvel do que o ar, o que aumentou a longevidade das bolhas na corrente sanguínea. Muitos agentes industrializados foram criados nessa época, inclusive uma reformulação do Albunex®, chamada de Optison®, utilizado em ecocardiografia na Europa e nos Estados Unidos, onde foi aprovado pelo FDA em 1997. Outros dois produtos, ambos à base de gás perfluorcarbono, porém, com diferentes membranas externas, foram desenvolvidos por outras empresas: o Definity® (*Bristol Myers Squibb*), com esfera lipídica, aprovado para uso cardíaco na Europa e nos Estados Unidos (aprovação do FDA em 2001) e para uso em radiologia no Canadá, e o SonoVue® (*Bracco Diagnosis Inc.*), com membrana a base de fosfolípides, aprovado apenas na Europa, também em 2001 (Miller; Nanda, 2004).

Em 1995, Porter et al. descreveram o PESDA (*perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin*), um meio de contraste manufaturado constituído por microbolhas de gás perfluorocarbono envoltas por albumina, cuja receita é de domínio público. Pode ser produzido facilmente em ambiente hospitalar tendo-se em mãos os ingredientes e aparelhagem básica, incluindo um sonificador. Esse meio de contraste é mais utilizado na América do Sul e na China, por oferecer ótimo custo-benefício (Blomley et al., 2007).

Esses meios de contraste com gás perfluorocarbono, utilizados atualmente e chamados de segunda geração, caracterizam-se por um reduzido diâmetro médio das microbolhas (menores do que 8 μm) e prolongada persistência na corrente sanguínea (por até 10 minutos), característica esta definida pela baixa solubilidade do gás utilizado e alta estabilidade das membranas (Liu et al., 2005).

Tanto o SonoVue® como o Optison® apresentam melhores resultados nos estudos das vísceras abdominais, isto porque a melhor frequência de ressonância das microbolhas (melhor atividade acústica) desses agentes está entre 1,5 e 8 MHz (Miller; Nanda, 2004). Utilizando-se a harmônica em exames contrastados, a frequência de pulso está por volta de 4 MHz, adequada para o estudo de órgãos abdominais, porém muito baixa para a avaliação de estruturas superficiais, que necessitam de frequências entre 7 e 10 MHz, ou mesmo superiores (Cha et al., 2005). Já o Definity® e o PESDA apresentam diferentes características, com melhor atividade acústica por volta dos 10 MHz, adequados para o uso em estruturas superficiais, associado à sub-harmônica ou à segunda harmônica (Goertz et al., 2007). Essas diferenças entre os meios de contraste têm origem discutível, podendo ser relacionada às propriedades

do material utilizado no encapsulamento do gás (microesferas de lipídio no caso do Definity®, de fosfolípidos no caso do SonoVue® e de albumina sonicada no caso do Optison® e PESDA) ou nas dimensões das microbolhas (Definity entre 1,1 a 3,3 µm; SonoVue por volta de 2,5 µm e Optison e PESDA entre 3 a 4,5 µm) (Goertz et al., 2007).

Os meios de contraste por microbolhas são seguros, oferecendo pouco risco aos pacientes. Piscaglia e Bolondi, em 2006, numa revisão de múltiplos trabalhos europeus envolvendo no total 23.000 pacientes, relataram apenas dois casos onde houve algum efeito adverso importante, com nenhuma morte referida. Além disso, o contraste por microbolhas não apresenta nefrotoxicidade e pode ser utilizado em pacientes com função renal comprometida.

Além da evolução dos meios de contraste e do melhor entendimento de suas propriedades físicas, novas tecnologias foram criadas e outras estão em desenvolvimento para a melhora progressiva da avaliação da microvascularização dos diferentes órgãos.

O Doppler colorido sempre foi a ferramenta utilizada para a visualização dos vasos, e o advento dos contrastes ultrassonográficos não alterou este *status* inicialmente, porém o *borramento* da cor e a baixa resolução espacial, além da rápida destruição das microbolhas, principalmente em relação aos contrastes de primeira geração, gerou limitações a sua utilização (Liu et al., 2005).

A harmônica convencional foi a primeira modalidade de imagem não linear introduzida (Burns, 1996) e que utiliza transdutores de banda larga configurados para receber os ecos da segunda harmônica, isto é, o dobro da

primeira frequência (ou frequência fundamental). Esse processo “filtra” as ondas refletidas em frequências menores, gerando menos artefatos, melhorando o contraste e a resolução da imagem. Apesar desses ganhos qualitativos, a supressão de parte dos sinais reduz a resolução e a profundidade da imagem (Correas et al., 2001).

A harmônica de pulso invertido foi desenvolvida por Burns et al. (2000) no fim da década de 1990 na Universidade de Toronto. Essa técnica permite melhor caracterização do meio de contraste em relação aos tecidos, em tempo real, dispensando o uso do Doppler. O pulso invertido suprime o sinal tecidual e potencializa o sinal das microbolhas, o que facilita sobremaneira a individualização das estruturas realçadas pelo meio de contraste (Liu et al., 2005).

Esse método consiste em enviar dois pulsos em uma única varredura, em que o primeiro é o espelho do segundo (ou seja, a mesma intensidade, porém com sentido invertido). Os ecos dos dois pulsos são então recebidos e somados, de forma que o resultado seja igual a zero. Superfícies refletoras lineares, tais como os tecidos, têm somatória igual a zero, por isso não produzem sinal. Superfícies refletoras não lineares, como as microbolhas, produzem ecos assimétricos, cuja somatória é diferente de zero, produzindo sinal e destacando-se do fundo tecidual (Wilson et al., 2009).

Os ecos assimétricos oriundos do contraste são resultado de múltiplos eventos de rarefação e compressão sobre as microbolhas, criados pelo índice mecânico do feixe de ultrassom. A rarefação ocorre com a redução da pressão sobre o gás e a compressão, ao contrário, ocorre pelo aumento da pressão na fase positiva do ciclo sonoro. A sucessão de eventos, causada pela onda de

ultrassom, leva à alteração de volume das microbolhas, que resulta na intensidade do sinal. O índice mecânico do feixe de ultrassom é utilizado para modular a potência e diferentes graus de intensidade de sinal provenientes das microbolhas (Correas et al., 2001).

O índice mecânico é definido como o pico de pressão negativa dividido pela raiz quadrada da frequência do ultrassom (Ding et al., 2005). Em outras palavras o índice mecânico é a quantidade de pressão acústica negativa no campo de ultrassom. Na prática clínica, esse índice varia de 0,05 a 1,9. De acordo com a intensidade do índice mecânico, as microbolhas comportam-se de diferentes maneiras:

➤ Índice mecânico baixo ($MI < 0,1$): as microbolhas apresentam compressão e rarefação de igual amplitude, sincrônicas ao feixe sonoro (sinal linear) sem criar nenhum sinal especial pela presença do meio de contraste. Ocorre pouca destruição das bolhas, porém a visibilização do meio de contraste é pobre.

➤ Índice mecânico intermediário (MI entre 0,2 e 0,7): microbolhas sofrem maior oscilação e se tornam assíncronas ao feixe de ultrassom (sinal não linear), criando maior efeito do meio de contraste.

➤ Índice mecânico alto ($MI > 0,8$): ocorre destruição maciça das microbolhas, secundária a uma série de rápidas e intensas oscilações, o que promove um intenso efeito de contraste, porém de curta duração (McCulloch et al., 2000; Miller; Nanda, 2004).

A associação entre a harmônica de pulso invertido e a segunda geração de meios de contraste por microbolhas permite demonstrar em tempo

real a perfusão tecidual de diversos órgãos e tecidos sem os artefatos decorrentes do Doppler (Liu et al., 2005).

Apesar das evidências da eficácia e segurança da ultrassonografia contrastada, seu uso é restrito à Europa e à Ásia. Nos Estados Unidos, os contrastes por microbolhas (Optison® e Definity®) foram aprovados apenas para uso ecocardiográfico.

No Brasil, até 2008, era possível utilizar tanto o contraste indistrializado (Definity®), liberado pela ANVISA, quanto o manufaturado (PESDA). Entretanto, atualmente, o contraste industrializado não está mais disponível no mercado nacional.

3.4 ULTRASSONOGRAFIA COM CONTRASTE: APLICAÇÕES

Esta nova modalidade tem sido largamente utilizada em ecocardiografia. No que diz respeito à ultrassonografia, o estudo de massas hepáticas é, até o momento, a área mais bem estabelecida e bem sucedida desta técnica (Wilson et al., 2009). Os resultados dos estudos têm alta sensibilidade (96,3%) e especificidade (97,5%) para o diagnóstico de hemangiomas e hepatocarcinomas (sensibilidade de 92% e especificidade de 86,7%), além de a técnica ser útil no rastreamento de massas hepáticas em pacientes com maior risco para desenvolver hepatocarcinomas (Ding et al., 2005).

Além dessas aplicações, sua utilização vem sendo pesquisada para outros órgãos e doenças, tais como em patologias renais, na diferenciação entre nódulos benignos e malignos (Robbin et al., 2003); nos transplantes e

doenças pancreáticas (Marcelino, 2008; Faccioli et al., 2009), nos traumas esplênicos (Valentino et al., 2009), na avaliação ovariana (Fleischer et al., 2008), nos nódulos prostáticos, assim como na avaliação de prostatectomias (Wink et al., 2007) e nas estenoses vasculares (Shalhoub et al., 2010).

Na mama, os primeiros estudos ocorreram no fim da década de 1990, utilizando contrastes da primeira geração associados ao Doppler colorido ou de amplitude. Esses estudos tiveram resultados variáveis, alguns relatando alta sensibilidade e especificidade do método (Kedar et al., 1996) e outros relatando alta sensibilidade, porém especificidade moderada (Winehouse et al., 1999). De modo geral, os estudos descrevem uma melhora na avaliação morfológica dos vasos após a injeção endovenosa do meio de contraste. Os critérios mais relacionados à malignidade foram hipervascularização do nódulo, presença de vasos tortuosos, distribuição radial dos mesmos, presença de fístulas arteriovenosas, arquitetura vascular desorganizada e presença de vasos penetrantes (Kedar et al., 1996; Schroeder et al., 1999; Moon et al., 2000), a exemplo do que já havia sido descrito para o Doppler colorido e de amplitude.

A avaliação cinética do contraste foi avaliada por Hubert et al., em 1998, utilizando um *software* capaz de quantificar a densidade de *pixels* coloridos (CPD). Os resultados obtidos sugeriram que lesões malignas apresentam *wash in* e *wash out* mais rápidos e realçam mais intensamente do que as lesões benignas. Stuhmann et al., em 2000, também concluíram que o realce dos nódulos malignos era mais acentuado do que em nódulos benignos, embora a análise morfológica tenha contribuído com seus resultados (sensibilidade de 90% e especificidade de 81%).

Em 2003, Kook et al. avaliaram 36 pacientes com tumores menores do que 2 cm com ultrassonografia convencional, Doppler colorido e *power* Doppler e após injeção de Levovist®. A sensibilidade da ultrassonografia convencional foi de 100%, a do Doppler colorido e *power* Doppler, de 29%, e a do exame contrastado foi de 71%. A especificidade foi de 47% (US convencional), 74% (Doppler) e 58% (exame contrastado). A análise cinética subjetiva (*wash in* e *wash out*) não foi estatisticamente significativa.

Os estudos realizados com contraste de segunda geração, associados à harmônica de pulso invertido, tiveram início em 2003, com Furuse et al. Esses autores compararam a performance de diferentes métodos para avaliação de nódulos mamários (mamografia, ultrassonografia convencional, *power* Doppler antes e após injeção de contraste e ultrassonografia com harmônica de pulso invertido após a injeção de contraste), e concluíram que a ultrassonografia contrastada e a associação entre modo B e Doppler de amplitude apresentavam a mesma sensibilidade (90%) e especificidade de 41% e 50% respectivamente.

Em 2005, Kettenbach et al. avaliaram 47 nódulos mamários com um *software* capaz de quantificar o número de *pixels* coloridos. Neste trabalho os autores descreveram que lesões malignas realçam mais rápido e mais intensamente do que as benignas, embora, apesar da observação objetiva, não tenha sido possível diferenciar entre lesão benigna e maligna utilizando-se apenas o critério cinético pós-injeção do meio de contraste.

Em 2006, Cassano et al. descreveram que o exame contrastado não adicionou informações à ultrassonografia convencional em relação às

características tumorais, porém mostrou-se uma ferramenta promissora na avaliação da eficácia do tratamento quimioterápico neoadjuvante.

A partir daí os estudos da cinética do contraste, avaliados de maneira objetiva, foram sendo priorizados em detrimento da análise morfológica dos vasos nodais. Belleyguier et al., em 2009, descreveram que 90% dos tumores malignos apresentavam realce precoce (< 20 segundos), periférico e enchimento centrípeto. Liu et al., em 2009, relacionaram diferentes padrões de realce (ausência, periférico, homogêneo, regional e heterogêneo) com o tipo histológico do tumor. Caproni et al., em 2010, avaliaram a perfusão nodal comparando-a aos resultados obtidos com ressonância magnética, encontrando alta concordância entre os métodos.

Chama a atenção, no entanto, a falta de protocolo bem estabelecido na realização desses trabalhos. Este fato é explicado pelo ineditismo do assunto, que está ainda sendo explorado, não tendo sido definido qual o melhor protocolo para a realização dos exames. Esta mesma ressalva foi feita em relação à ressonância magnética, na década de 1990, quando vários protocolos com diferentes aquisições foram publicados. Esta fase é necessária e desejável para o estabelecimento de critérios diagnósticos e para a validação do método.

4 MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Este estudo foi prospectivo e realizado entre março de 2007 e janeiro de 2008. Inicialmente foram estudadas 93 pacientes do sexo feminino, não consecutivas, portadoras de 113 nódulos sólidos de mama, detectados por exame clínico e/ou mamografia e/ou ultrassonografia, oriundas do CEDIM (Centro Diagnóstico da Mama) e com indicação clínica de biópsia percutânea com agulha grossa (*core biopsy*), que foram encaminhadas ao Serviço de Ultrassonografia do INRAD (HC-FMUSP) para realização desta pesquisa.

Critérios de inclusão

➤ Pacientes que fossem submetidas à biópsia percutânea por agulha grossa, por indicação clínica, mamográfica ou ultrassonográfica, que concordassem em participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de exclusão

➤ Pacientes cujo resultado inicial foi de atipia e que não retornaram ao serviço para realização de biópsia excisional.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 64 pacientes, com 70 nódulos (38 deles palpáveis). A idade das pacientes variou de 18 a 78 anos, com média de 49,12 anos.

4.2 ÉTICA

O projeto deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital da Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 23 de novembro de 2006 e aprovado, sob o número 1021/06 (Anexo 1). Todas as pacientes foram informadas verbalmente sobre as particularidades do estudo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

4.3 MÉTODO

4.3.1 Equipamentos

Todos os exames foram realizados e revisados por duas ultrassonografistas (D.S. e M.C.C.) com mais de 10 anos de experiência em mama, utilizando-se equipamento da marca Toshiba, modelo Aplio XG (Tóquio, Japão, 2007) dotado de harmônica de pulso invertido para avaliação da cinética das microbolhas. Foram utilizados transdutores lineares multifrequenciais com frequências variando entre 5 e 14 MHz.

4.3.2 Técnica de exame

As pacientes foram examinadas em decúbito dorsal com os braços elevados em direção à cabeça e de acordo com as etapas descritas a seguir. O exame foi dirigido para os nódulos que seriam biopsiados.

4.3.3 Protocolo de exame

Foi realizada a seguinte sequência na avaliação ultrassonográfica dos nódulos:

- 1) Avaliação com ultrassonografia modo B;
- 2) Avaliação com ultrassonografia Doppler pré-contraste;
 - a) avaliação qualitativa com Doppler colorido pré-contraste;
 - b) avaliação quantitativa com Doppler pulsado pré-contraste.
- 3) Avaliação com ultrassonografia contrastada:
 - a) avaliação cinética com baixo índice mecânico e harmônica invertida;
 - b) avaliação qualitativa com Doppler colorido pós-contraste;
 - c) avaliação quantitativa com Doppler pulsado pós-contraste.

As imagens estáticas e dinâmicas obtidas durante a realização dos exames foram arquivadas digitalmente.

4.3.3.1 Avaliação com ultrassonografia modo B

O nódulo foi analisado em cortes transversais, longitudinais, radiais e antirradiais, sendo suas características morfológicas avaliadas conforme os descritores preconizados pelo léxico BI-RADS® (ACR 2003) descritos a seguir.

Quanto à forma, o nódulo foi classificado como:

- redondo (nódulo esférico ou circular, com diâmetro anteroposterior igual ao diâmetro transversal);

- oval (nódulo elíptico com no máximo duas a três suaves lobulações);
- irregular (nódulo cuja forma não se enquadra nas descrições de nódulo redondo ou oval).

Quanto à orientação, o nódulo foi descrito como:

- horizontal (maior eixo paralelo à pele ou mais longo do que alto);
- vertical (eixo anteroposterior / vertical maior do que o transversal / horizontal). Os nódulos oblíquos ao plano da pele foram considerados como verticais, assim como os nódulos redondos.

Quanto às margens, o nódulo foi descrito como circunscrito (margens bem definidas, com clara distinção entre o nódulo e o tecido circunjacente) ou não circunscrito. Os nódulos não circunscritos foram subclassificados como:

- indistinto (ausência de clara delimitação entre o nódulo e o tecido adjacente, margens mal definidas);
- angulado (algumas ou todas as suas margens possuem arestas acentuadas, muitas vezes formando ângulos agudos);
- microlobulados (pequenas ondulações conferem aparência recortada à margem do nódulo);
- espiculados (linhas finas projetando-se a partir do nódulo).

Quanto ao entorno da lesão (zona fronteira entre o nódulo e o tecido adjacente) este pode ser classificado como:

- interface abrupta (clara demarcação entre a lesão e os tecidos adjacentes, muitas vezes associada à fina cápsula ecogênica ao redor do nódulo);
- halo ecogênico (ausência de limite claro entre a lesão e o tecido adjacente percebendo-se uma zona de transição ecogênica entre eles).

Quanto ao padrão da ecogenicidade do nódulo, este foi descrito como:

- anecoico (ausência de ecos internos);
- hiperecoico (nódulo mais ecogênico do que a da gordura adjacente ou semelhante a do tecido glandular);
- complexo (nódulo contendo componente sólido/ ecogênico e cístico/ anecoico)
- hipoeicoico (nódulo mais hipoeecogênico do que o tecido gorduroso);
- isoecoico (nódulo com ecogenicidade semelhante a da gordura).

Quanto ao efeito sonoro posterior (característica da atenuação e transmissão sonora do nódulo), este foi classificado como:

- ausente (ausência de sombra ou reforço posterior; a ecogenicidade da área imediatamente atrás da massa é idêntica à dos tecidos adjacentes do mesmo plano);
- reforço (transmissão do som livre em sua passagem pelo nódulo; área atrás da lesão parece mais ecogênica);
- sombra (atenuação da transmissão acústica; a área atrás da lesão parece mais escura);

- padrão misto (mais de um padrão de transmissão acústica em uma mesma lesão).

Quanto às alterações do tecido adjacente estas foram descritas como:

- alterações ductais (alterações do calibre e/ou arborização ductal);
- alterações do ligamento de Cooper (espessamento ou estiramento do Ligamento de Cooper);
- edema (aumento da ecogenicidade do tecido adjacente associado a um padrão reticular do mesmo com linhas hipoecoicas de permeio);
- alteração arquitetural (ruptura dos planos anatômicos normais);
- espessamento cutâneo (focal ou difuso; espessura cutânea > 2mm);
- retração ou irregularidade cutânea (superfície cutânea irregular, formando concavidades ou repuxamentos).

Quanto às calcificações estas foram ser descritas como:

- macrocalcificações (calcificações grosseiras, ≥ 5 mm, podendo apresentar sombra acústica);
- microcalcificações fora da lesão (calcificações na gordura ou tecido fibroglandular adjacente, geralmente menos evidentes do que aquelas presentes no interior da lesão, não produtoras de sombra posterior);
- microcalcificações no interior da lesão (microcalcificações incorporadas à massa; focos hiperecogênicos puntiformes).

De acordo com o mesmo léxico, os nódulos selecionados foram categorizados em dois grupos: BI-RADS 3 (provavelmente benigno) ou não BI-RADS 3 (suspeito ou provavelmente maligno). Cabe aqui ressaltar que foram utilizados apenas critérios morfológicos para esta classificação, desconsiderando-se o fato desses nódulos apresentarem-se como lesões palpáveis ou não.

O nódulo foi considerado como BI-RADS 3 quando se apresentava como lesão sólida, com margens circunscritas, forma ovalada e orientação horizontal (Figura 1).

O nódulo foi considerado como não BI-RADS 3 (indeterminado ou provavelmente maligno) quando pelo menos uma característica suspeita fosse observada: nódulos redondos ou irregulares; nódulos com margens não circunscritas; nódulos verticais; presença de halo ecogênico; nódulo produtor de sombra acústica ou padrão misto; presença de microcalcificações ou apresentando alterações do tecido adjacente (alterações ductais, do ligamento de Cooper, alteração da arquitetura, alterações cutâneas ou edema) (Figura 2).

Figura 1- US modo B: cortes longitudinais de nódulos BI-RADS 3, caracterizados pelo contorno circunscrito, forma ovalada e maior eixo paralelo à pele. A: Fibroadenoma em uma paciente de 26 anos (caso 11). B: Lesão fibroepitelial benigna em uma paciente de 47 anos (caso 25). C: Fibroadenose em uma paciente de 58 anos (caso 44). D: Fibrose estromal em uma paciente de 41 anos (caso 50).

Figura 2- US modo B: cortes longitudinais de nódulos não BI-RADS 3 (achados suspeitos descritos abaixo). A: Nódulo irregular, indistinto, produtor de efeito acústico misto (sombra e reforço). Fibrose estromal em uma paciente de 63 anos (caso 61). B: Nódulo irregular, angulado, com halo ecogênico e sombra acústica. Carcinoma ductal invasivo em uma paciente de 71 anos (caso 23). C: Nódulo irregular, espiculado, vertical, apresentando extensão ductal e alteração da arquitetura. Carcinoma ductal invasivo em uma paciente de 60 anos (caso 43). D: Nódulo irregular, indistinto, com microcalcificações de permeio e arborização ductal. Carcinoma ductal invasivo em uma paciente de 78 anos (caso 30).

4.3.3.2 Avaliação com Doppler colorido (convencional e de amplitude) e pulsado

Após a avaliação com ultrassonografia Modo B, o exame era iniciado com Doppler colorido e pulsado. Utilizaram-se os critérios fixados pelo aparelho para o órgão em questão. Para o Doppler colorido: PRF: 13,9k (4,6 cm/s na escala de cores lateral), filtro 3, ganho do Doppler (CG) 50 e frequência do Doppler (CF) 7,2. Para o Doppler pulsado: PRF: 3,9k (4,1 cm/s na escala de cores lateral), filtro 61, ganho do Doppler (CG) 25 e frequência do Doppler (CF)

6,1. A caixa de mapeamento Doppler foi ajustada para cada uma das lesões incluindo uma pequena área de tecido mamário normal adjacente. Tomou-se o cuidado de não comprimir excessivamente a mama, para que não houvesse o risco de colabamentos vasculares.

Por meio da avaliação com o Doppler colorido foi possível observar e descrever o número de vasos da lesão, sua distribuição e morfologia conforme especificado a seguir:

1) Quanto ao número de vasos:

Considerou-se que o nódulo seria avascularizado caso não se observassem vasos em sua projeção. Considerou-se como nódulo hipovascularizado aquele que possuísse um ou dois vasos, e hipervascularizado, aquele que possuísse três ou mais vasos (Figura 3).

2) Quanto à morfologia do vaso:

Os vasos foram considerados irregulares quando se apresentavam tortuosos, com variações no seu calibre, ou regulares, quando apresentavam morfologia homogeneamente cilíndrica e percorriam o nódulo de maneira linear (Figura 4).

3) Quanto à distribuição dos vasos:

Convencionou-se que os vasos seriam descritos como periféricos se estivessem no contorno do nódulo ou no seu entorno, até 2,0 mm da borda do mesmo e fossem paralelos à superfície do nódulo. Seriam centrais se fossem observados no interior dos nódulos, correndo ortogonalmente à sua superfície. A vascularização mista (presença de vasos centrais e periféricos) foi considerada como central (Figura 5).

4) Quanto à existência de vasos penetrantes:

Vaso penetrante foi definido como aquele que sai do tecido adjacente ao nódulo, caminha em direção a ele e penetra no seu interior (Figura 5B e 5C).

Figura 3 - US Doppler colorido: exemplos de vascularização dos nódulos. A) Nódulo avascularizado. Lesão proliferativa sem atipias em paciente de 77 anos (caso 15). B) Nódulo hipovascularizado (vaso periférico único). Fibroadenoma em paciente de 42 anos (caso 32). C) Nódulo hipervascularizado (múltiplos vasos centrais e periféricos). Carcinoma ductal invasivo em paciente de 74 anos (caso 6).

Figura 4 - US Doppler colorido: exemplos de morfologia vascular.

A e B: Nódulos com múltiplos vasos regulares.

A) Fibroadenoma juvenil em paciente de 18 anos (caso 60).

B) Fibroesclerose em paciente de 58 anos (caso 44).

C e D: Nódulos com vasos tortuosos.

C) Linfoma em paciente de 64 anos (caso 70).

D) Fibroadenoma em paciente de 26 anos (caso 48).

Figura 5 - US Doppler colorido: exemplos de distribuição vascular.

A: Nódulo com vaso periférico. Lesão fibroepitelial benigna em paciente de 47 anos (caso 25).

B: Nódulo com vasos centrais e periféricos, além de vasos penetrantes (seta). Cacinoma ductal invasivo em paciente de 71 anos (caso 23).

C) Nódulo com vaso penetrante e central. Carcinoma ductal invasivo em uma paciente de 63 anos (caso 24).

De acordo com esses critérios do mapeamento com Doppler colorido convencionamos, neste trabalho, que nódulos avascularizados ou hipovascularizados com vasos regulares e periféricos seriam considerados *provavelmente benignos*. Nódulos hipervascularizados, com vasos irregulares e centrais, com ou sem vaso penetrante associado, seriam considerados *provavelmente malignos*. As demais variações seriam consideradas como indeterminadas ou suspeitas (Figura 6).

Foi realizada também a avaliação com Doppler pulsado. No caso de nódulos hipovascularizados, o índice de resistividade foi aferido em todos os vasos. Nos casos em que o nódulo se apresentava hipervascularizado foram

realizadas aferições em três ou quatro vasos diferentes. Desses valores, apenas o maior foi anotado.

Figura 6- Avaliação qualitativa da análise Doppler pré e pós-contraste.

A e B: Nódulos provavelmente benignos.

A: Nódulo avascularizado. Lesão proliferativa sem atipias em paciente de 77 anos (caso 15).

B: Nódulo hipovascularizado (vaso único), periférico e regular. Fibrose estromal em paciente de 63 anos (caso 61).

C e D: Nódulos indeterminados.

C: Nódulo com vaso central único (hipovascularizado) e regular. Fibroadenoma em paciente de 19 anos (caso 58).

D: Nódulo hipervascularizado, vasos centrais e periféricos com morfologia regular. Fibroadenoma juvenil em paciente de 18 anos (caso 60).

E e F: Nódulos provavelmente malignos.

E: Nódulo hipervascularizado com vasos tortuosos e centrais. Carcinoma ducal invasivo em paciente de 74 anos (caso 6).

F: Nódulo hipervascularizado, com vasos centrais (um deles penetrante) e tortuosos. Carcinoma ductal invasivo em paciente de 71 anos (caso 23).

4.3.3.3 Avaliação com ultrassonografia contrastada

Terminada a análise com Doppler colorido e pulsado, era iniciado o exame com contraste. Após cateterização de veia periférica (geralmente a veia antecubital), o meio de contraste era injetado em “bolus” seguido por injeção de 10 ml de soro fisiológico.

Foram utilizados dois meios de contraste, um industrializado (Definity®) e outro manufaturado no HCFMUSP (PESDA). As doses injetadas foram 0,01 mL/kg (no caso do contraste industrializado) e 3,0 mL (quando utilizado PESDA).

Antes do início da injeção do meio de contraste, os parâmetros na tela foram alterados para o exame contrastado (harmônica de pulso invertido e índice mecânico abaixo do utilizado para diagnóstico ultrassonográfico na prática clínica, entre 0,1 e 0,3). No momento do início da injeção do meio de contraste o botão do tempo era acionado.

Na análise cinética observaram-se os seguintes critérios: tempo de início da contrastação do nódulo (*wash-in*), pico de contrastação (platô), tempo de início do clareamento (*wash-out*), medidos em segundos, e intensidade de contrastação. Este último critério foi classificado da seguinte forma: realce ausente (quando não se observou alteração da ecogenicidade do nódulo após a injeção de contraste), mínimo realce (quando houve discreto ou discutível realce), moderado realce (quando o realce foi parcial) e intenso realce (quando se observava máxima contrastação do nódulo). Essa análise foi realizada de maneira subjetiva, apenas pela observação da variação da intensidade do

realce no interior da lesão após a injeção do meio de contraste (Figuras 7, 8, 9 e 10).

Figura 7- US contrastado. Avaliação cinética mostra lesão epitelial proliferativa sem atípias em paciente de 77 anos. Não houve realce significativo após a injeção do meio de contraste (imagens realizadas aos 11 segundos, 29 segundos e 1 minuto e 2 segundos).

Figura 8 - US contrastado. Avaliação cinética mostra fibroadenoma em paciente de 48 anos. Observa-se mínimo realce aos 45 segundos com *wash out* aos 50 segundos.

Figura 9- US contrastado. Avaliação cinética mostra fibroadenomas justapostos em paciente de 74 anos. Observa-se realce progressivo do nódulo até os 47 segundos (realce moderado) com *wash out* iniciando aos 68 segundos.

Figura 10 - US contrastado. Avaliação cinética mostra carcinoma ductal invasivo em paciente de 74 anos. Observa-se realce progressivo com máxima contrastação aos 41 segundos.

Após a análise cinética novamente procedeu-se ao duplex-Doppler colorido, analisando-se o número de vasos e de suas características, bem como os índices de resistividade.

A classificação utilizada para a distinção entre as lesões provavelmente benignas, suspeitas e provavelmente malignas foi a mesma descrita para o Doppler. Os índices de resistividade e a análise cinética do contraste não foram incluídos na classificação dos nódulos (Figura 6).

4.3.3.4 Biópsia percutânea

Após a análise ultrassonográfica as pacientes retornavam ao CEDIM para realização de biópsia percutânea com agulha grossa (*core biopsy*). Para a realização da biópsia foi utilizada pistola *BARD MAGNUM* (*Bard Radiology, Convington, Georgia*) e agulhas de 14 Gauge. Foram retirados pelo menos 5 fragmentos de cada nódulo, que foram fixados em formol a 10% e enviados

para o Departamento de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas para análise histológica.

4.3.3.5 Análise estatística

Foi realizada análise estatística univariada.

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas de forma descritiva.

Para variáveis quantitativas (idades, *wash-in*, *wash-out*, IR, etc.), a análise foi feita por meio da observação de valores mínimos e máximos, cálculo de médias e desvio padrão. Para as variáveis qualitativas (ecogenicidade, morfologia, realce, etc.) foram calculadas frequências absolutas e relativas.

A associação entre variáveis qualitativas foi avaliada pelo teste do Qui-quadrado e, nos casos em que este teste não se mostrou adequado, foi utilizado o Teste Exato de Fischer.

Em toda a análise estatística foi adotado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), ou seja, foram considerados como estatisticamente significantes os resultados que apresentavam p com valor inferior a 5% ($\alpha < 0,05$).

Foram utilizadas curvas ROC a fim de se estabelecerem valores de corte para as seguintes variáveis: *wash-in*, *wash-out* e IR.

5 RESULTADOS

Do total de 70 nódulos submetidos à biópsia percutânea, 45 mostraram-se benignos (28 fibroadenomas, 6 fibroses estromais, 3 hiperplasias ductais típicas e sete outras lesões benignas, incluindo um abscesso um tumor Phyllodes benigno e um adenoma lactacional). Das 25 lesões malignas encontradas, 23 eram carcinomas ductais invasivos. Os restantes se tratavam de um linfoma e um tumor anaplásico. As tabelas mostram as diferentes patologias encontradas: benignas (Tabela 1) e malignas (Tabela 2) e a respectiva frequência.

Tabela 1 – Distribuição e frequência das lesões benignas (HCFMUSP - 2007 a 2008)

Lesões benignas	N	%
Fibroadenomas e variantes	28	40,0
Phyllodes benigno	1	1,4
Alteração fibroadenomatoide	1	1,4
Lesão fibroepitelial	1	1,4
Lesão epitelial proliferativa sem atipias	1	1,4
Hiperplasia ductal típica	3	4,4
Adenose	2	2,9
Adenoma lactacional	1	1,4
Fibrose estromal/ fibroesclerose	6	8,7
Abscesso	1	1,4
TOTAL	45	64,4

Tabela 2- Distribuição e frequência das lesões malignas (HCFMUSP - 2007 a 2008)

Lesões malignas	N	%
Carcinoma ductal invasivo	23	32,8
Neoplasia anaplásica	1	1,4
Linfoma	1	1,4
TOTAL	25	35,6

Das 25 lesões malignas, 17 apresentavam-se como nódulos palpáveis (68%). O volume dos nódulos malignos variou entre 0,12 cm³ (0,7 x 0,7 x 0,5 cm) e 204 cm³ (7,5 x 7,7 x 6,8 cm). A distribuição das lesões malignas por faixa etária foi a seguinte:

- entre 31 e 40 anos: duas pacientes;
- entre 41 e 50 anos: quatro pacientes;
- entre 51 e 60 anos: sete pacientes;
- entre 61 e 70 anos: nove pacientes;
- acima de 71 anos: três pacientes.

Das 45 lesões benignas, 21 apresentavam-se como alterações palpáveis (46,7%). O volume dos nódulos benignos variou de 0,02 cm³ (0,9 x 0,5 x 1,1 cm) a 17 cm³ (4,8 x 1,8 x 3,8 cm).

5.1 Resultados da avaliação com ultrassonografia modo B

No estudo ultrassonográfico convencional e de acordo com a classificação morfológica preconizada pelo léxico BI-RADS® obtivemos:

- 30/70 (42,8%) lesões BI-RADS 3 (19 fibroadenomas, três fibroses estromais e oito outras lesões benignas);
- 40/70 (57,2%) lesões não BI-RADS 3 (24 carcinomas, nove fibroadenomas, um abscesso, um linfoma e cinco outras lesões benignas).

Obtivemos 15 falsos positivos e nenhum falso negativo (sensibilidade 100%, especificidade 66,6 %, VPP 62,5% e VPN 100%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Correlação entre os achados obtidos com US modo B (classificação BI-RADS) e resultados anatomopatológicos (HCFMUSP - 2007 a 2008)

		RESULTADO				TOTAL
		BENIGNO		MALIGNO		
		N	%	N	%	
MODO B	BI-RADS 3	30	100,0%	0	0,0%	30
	BI-RADS NÃO 3	15	37,5%	25	62,5%	40
TOTAL		45		25		70

No presente estudo os descritores com maior VPP para malignidade foram a orientação vertical (80%), margens não circunscritas (64,1%), presença de halo ecogênico (94,4%), presença de alteração ductal (78,9%), presença de estiramento ou espessamento do ligamento de Cooper (100%), presença de distorção arquitetural (100%) e presença de alteração cutânea (87%), todos estatisticamente significantes.

Tabela 4- Características ultrassonográficas dos nódulos benignos e malignos utilizando-se os descritores do léxico BI-RADS (HCFMUSP - 2007 a 2008)

	Descritores BI-RADS	Benignos 45 nódulos	Malignos 25 nódulos	p-valor
Orientação	Horizontal	42 (93,3%)	13 (52%)	<0,001
	Vertical	3 (6,7%)	12 (48%)	
Forma	Oval	30 (66,7%)	0	Não aplicável *
	Redondo	2 (4,4%)	1 (4%)	
	Irregular	13 (28,9%)	24 (96%)	
Margens	Circunscrita	31 (68,9%)	0	<0,001**
	Não circunscrita espiculada	0	3 (12%)	
	Não circunscrita microlobulada	3 (6,7%)	7 (28%)	
	Não circunscrita indistinta	9 (20%)	8 (32%)	
	Não circunscrita angulada	2 (4,4%)	7 (28%)	
Ecogenicidade	Anecogênico	0	0	Não aplicável *
	Hiperecogênico	0	0	
	Isoecogênico	0	0	
	Hipoecogênico	42 (93,3%)	21 (84%)	
	Complexo	3 (6,7%)	4 (16%)	
Efeito posterior	Ausência	36 (80%)	6 (24%)	Não aplicável*
	Reforço	3 (6,7%)	4 (16%)	
	Sombra	3 (6,7%)	9 (36%)	
	Misto	3 (6,7%)	6 (24%)	
Entorno	Interface abrupta	44 (97,8%)	8 (32%)	< 0,001
	Halo ecogênico	1 (2,2%)	17 (68%)	
Alterações associadas	Alterações ductais	4 (8,9%)	15 (60%)	< 0,001
	Alterações ligamento de Cooper	0	14 (56%)	< 0,001
	Edema	1 (2,2%)	5 (20%)	0,097
	Alteração arquitetura	0	11 (44%)	< 0,001
	Alterações cutâneas	1 (2,2%)	8 (32%)	0,004
Calcificações	Macrocalcificações	1 (2,2)	1 (4%)	Não aplicável*
	Microcalcificações	1 (2,2)	8 (32%)	

* Teste de qui-quadrado não aplicável devido à baixa incidência de algumas categorias.

** Teste do qui-quadrado entre margem circunscrita e margem não circunscrita. O teste não é aplicável na subclassificação dos nódulos com margem não circunscrita (espiculado, angulado, indistinto e microlobulado) devido à baixa incidência de alguns grupos.

5.2 Resultados da avaliação com Doppler colorido e pulsado (pré-contraste)

a) Avaliação qualitativa

Em relação ao Doppler, foram observados:

- 29/70 (41,4%) casos considerados como *provavelmente benignos* (três deles malignos, conforme o exame anatomopatológico: dois carcinomas e um linfoma);
- 21/70 (30%) casos considerados como *indeterminados* (sete malignos e 14 benignos, de acordo com os resultados anatomopatológicos);
- 20/70 (28,6%) considerados como *provavelmente malignos* (15 diagnosticados corretamente e cinco benignos, quatro deles fibroadenomas).

Obtivemos um total de 19 falsos positivos e três falsos negativos (sensibilidade 88%, especificidade 57%, VPP 53% e VPN 89%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Correlação entre os achados obtidos após a análise qualitativa com Doppler colorido (classificação segundo os critérios adotados neste estudo) e resultados anatomopatológicos (HCFMUSP - 2007 a 2008)

		Resultado				n
		Benigno		Maligno		
		n	%	n	%	
Doppler Pré-contraste	Provavelmente benigno	26	89,6%	3	10,3%	29
	Indeterminado	14	66,7%	7	33,3%	21
	Provavelmente maligno	5	25,0%	15	75,0%	20
Total		45		25		70

Das 25 lesões malignas, 24 apresentaram-se vascularizadas (96%), sendo que 68% delas eram hipervascularizadas. O padrão predominante de

distribuição dos vasos foi central em 22 casos (88%), observando-se vaso penetrante em 64% (16 casos). A morfologia tortuosa dos vasos foi a mais prevalente (72%).

Das 45 lesões benignas, 27 apresentaram-se avascularizadas ou hipovascularizadas (60%). O padrão predominante de distribuição dos vasos foi central, em 18 casos (40%). A distribuição periférica foi encontrada em 11 lesões (24,4%). Observou-se vaso penetrante em cinco casos (11%). A morfologia regular dos vasos foi a mais prevalente (55,6%).

b) Avaliação quantitativa

O melhor valor de corte para os índices de resistividade, de acordo com a curva ROC (maiores sensibilidade e especificidade) no estudo com Doppler colorido foi 0,73. Com este valor atingiu-se sensibilidade de 76% e especificidade de 71%. Esse valor foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

Os valores de IR no grupo maligno variaram de 0,63 a 1,46 (média de $0,82 \pm 0,16$), com 80% delas apresentando $RI \geq 0,73$ (20 casos). Os valores do IR no grupo benigno variaram entre 0,46 e 1,29 (média de $0,48 \pm 0,37$) com 31,1% delas apresentando valores maiores de 0,73 (14 casos).

5.3 Resultados da avaliação com ultrassonografia contrastada

a) Resultado da análise cinética (utilizando-se baixo índice mecânico e harmônica de pulso invertido)

Os tempos de *wash in* variaram, nas lesões malignas, de 14 a 48 segundos. A média foi de 27 segundos e o desvio padrão de 11,3 segundos.

Nas lesões benignas, o tempo variou entre 14 e 45 segundos, com média de 26,4 segundos e desvio padrão de 10,7 segundos ($p = 0,816$).

Os tempos de *wash-out* nas lesões malignas, variaram de 19 a 180 segundos. A média foi de 56,9 segundos e o desvio padrão de 32,3 segundos. Para as lesões benignas, variaram de 33 a 106 segundos, com média de 56,6 segundos e desvio padrão de 22,9 segundos ($p = 0,622$).

Quanto ao realce das lesões, observamos nas lesões malignas:

- ausência de realce em um carcinoma e no linfoma;
- mínimo realce em dois carcinomas;
- moderado realce em 14 carcinomas;
- intenso realce em sete carcinomas.

Nas lesões benignas o resultado obtido foi o seguinte:

- ausência de realce em oito casos (quatro fibroadenomas, três fibroses e uma lesão epitelial proliferativa;
- mínimo realce em 11 casos (cinco fibroadenomas, um Phyllodes, duas fibroses, uma adenose e duas hiperplasias ductais);
- moderado realce em 17 casos (14 fibroadenomas, um abscesso, uma adenose e uma lesão fibroepitelial);
- intenso realce em nove casos (cinco fibroadenomas, um adenoma lactacional, uma hiperplasia ductal, uma fibroesclerose e uma alteração fibroadenomatóide).

b) Resultado da análise qualitativa pós-contraste (utilizando-se Doppler colorido)

Ao exame contrastado foram observados:

➤ 23/70 (32,8%) casos considerados *provavelmente benignos* (21 corretamente diagnosticados e dois malignos, ambos carcinomas);

➤ 22/70 (31,4%) casos considerados como *indeterminados* (quatro malignos e 18 benignos);

➤ 25/70 (35,7%) casos considerados *provavelmente malignos* (19 corretamente diagnosticados e seis benignos, quatro deles fibroadenomas).

Esses resultados corresponderam a 24 falsos positivos e dois falsos negativos (sensibilidade 92%, especificidade 47%, VPP 49% e VPN 91%) (Tabela 6).

Tabela 6- Correlação entre os achados obtidos após a análise qualitativa com Doppler colorido pós-injeção de contraste (classificação segundo os critérios adotados neste estudo) e resultados anatomopatológicos (HCFMUSP - 2007 a 2008)

		Resultado				N
		Benigno		Maligno		
		N	%	N	%	
Doppler	Provavelmente benigno	21	91,3%	2	8,7%	23
Pós	Indeterminado	18	81,8%	4	18,2%	22
Contraste	Provavelmente maligno	6	24,0%	19	76.0%	25
Total		45		25		70

Das 25 lesões malignas, 24 apresentaram-se hipervascularizadas (96%). O padrão predominante de distribuição dos vasos foi central em 22 casos (88%), observando-se vaso penetrante em 17 deles (70,8%). A morfologia tortuosa dos vasos foi a mais prevalente (76%).

Das 45 lesões benignas, 22 apresentaram-se avascularizadas ou hipovascularizadas (48%). O padrão predominante de distribuição dos vasos foi central, em 21 casos (46,7%). A distribuição periférica foi encontrada em

28,9%. Observou-se vaso penetrante em sete casos (15,9%). A morfologia regular dos vasos foi a mais prevalente (62%).

c) Análise quantitativa pós-contraste (utilizando-se Doppler pulsado)

O melhor valor de corte para os índices de resistividade, de acordo com a curva ROC (maiores sensibilidade e especificidade) no estudo pós-contraste foi 0,75. Com este valor atingiu-se sensibilidade de 72% e especificidade de 67%. Este valor foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

Os valores de IR no grupo maligno variaram entre 0,63 e 1,46 (média de 0,82 $\pm$ 0,16), com 76% apresentando $IR \geq 0,75$. Os valores de IR no grupo benigno variaram entre 0,46 e 1,29 (média de 0,48 $\pm$ 0,37), com 37,8% apresentando $IR \geq 0,75$.

5.4 Combinação entre os métodos

Quando associamos os métodos ultrassonografia modo B (classificação BI-RADS®) e Doppler colorido observamos: sensibilidade 100%, especificidade 86,9%, VPP 80,7% e VPN 100%. Ao associar os métodos ultrassonografia modo B (classificação BI-RADS®) e Doppler colorido após a injeção do contraste os valores obtidos foram: sensibilidade 100%, especificidade 80%, VPP 73,5% e VPN 100% (Tabela 7).

Tabela 7 - Achados estatísticos obtidos para os diferentes métodos e combinações (HCFMUSP – 2007 a 2008)

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
USG modo B	100%	66,6%	62,5%	100%
Doppler	88%	57,7%	53,6%	89,9%
Doppler contrastado	92%	46,6%	48%	91%
Modo B + Doppler	100%	86,6%	80,7%	100%
Modo B + Doppler contrastado	100%	80%	73,5%	100%

6 DISCUSSÃO

Neste estudo compararam-se os resultados obtidos nas diferentes modalidades ultrassonográficas: avaliação morfológica à ultrassonografia convencional (aliada à classificação BI-RADS®); avaliação com duplex-Doppler colorido pré-contraste (qualitativa e quantitativa); avaliação cinética após a injeção endovenosa do meio de contraste por microbolhas e avaliação qualitativa e quantitativa com duplex-Doppler colorido pós-contraste.

De acordo com nossos resultados, a **US modo B e o sistema BI-RADS** são úteis para diferenciar entre lesão maligna e benigna. Todas as lesões malignas foram corretamente diagnosticadas por este método, embora tenham se observado 15 falsos positivos (21,4%), número este dentro do esperado para o método (Crystal et al., 2005).

Os descritores com maior VPP para malignidade, encontrados no nosso estudo, corroboram os dados de literatura: orientação vertical, forma irregular e margens não circunscritas (Rahbar et al., 1999), além de presença de cápsula ecogênica e distorção arquitetural (Skaane; Engels, 1998) e alteração ductal (Stavros et al., 1995). As subclassificações das margens não circunscritas (espiculada, angulada, microlobulada e indistinta) não apresentaram resultados estatisticamente significantes devido ao baixo número de nódulos estudados.

É sabido que não há na literatura consenso sobre critérios de malignidade para a **US Doppler colorido ou espectral (pré-contraste)**. Neste estudo adotamos como critérios qualitativos de malignidade as seguintes características do nódulo: hipervascularização (mais do que três artérias), presença de vaso penetrante, presença de vaso central e vasos com morfologia tortuosa ou irregular. Todos foram estatisticamente significantes

para malignidade ($p < 0,001$). Estes resultados corroboram aqueles descritos por Kook et al. (2003); Raza e Baum (1997) e Gokalp et al. (2009), que descreveram como principais sinais na distinção entre lesão benigna e maligna a quantidade de vasos na lesão (nódulos hipervascularizados são considerados mais suspeitos), a presença de vaso central e penetrante, e a presença de ramificação e desorganização da arquitetura vascular.

Os falsos positivos mais comuns na literatura, na avaliação com Doppler colorido isoladamente, são as lesões benignas inflamatórias, fibroadenomas e tumores Phyllodes, enquanto os carcinomas hipovasculares são responsáveis pelo maior número de falsos negativos (Buadu et al., 1997; Giuseppetti et al., 1998; Schroeder et al., 1999). Nosso estudo reafirmou esses resultados, sendo que obtivemos 19 falsos positivos, 11 deles (57%) fibroadenomas, além de um abscesso e um tumor Phyllodes benigno. Obtivemos três falsos negativos: dois carcinomas ductais invasivos e um linfoma, todos eles classificados morfologicamente, pela ultrassonografia modo B como não BI-RADS 3.

Quanto ao critério quantitativo (**Doppler espectral sem contraste**), não há na literatura consenso sobre o melhor valor de corte para os índices de resistividade. Choi et al. (1999) consideraram valores acima de 0,7. Outros autores, como Hollerweger et al. (1997) e Gokalp et al. (2009), sugerem que valores acima de 0,85 têm maior sensibilidade na distinção entre lesões benignas e malignas. Del Cura et al., em 2005, consideraram valores acima de 1,0. Apesar das discordâncias sobre o valor de corte mais adequado, todos os autores descrevem que lesões malignas possuem índices de resistividade mais altos do que as lesões benignas. Em nosso trabalho, os melhores valores de

corte para distinguir entre lesão benigna e maligna (obtidos utilizando-se curva ROC) foram 0,73 para o Doppler pré-contraste (sensibilidade 76% e especificidade 71%) e 0,75 para o Doppler pós-contraste (sensibilidade 72% e especificidade 66,7%).

A **análise cinética (pós-contraste)**, realizada utilizando-se harmônica com pulso invertido e baixo índice mecânico, permite avaliar critérios tais como *wash-in*, *wash-out* e intensidade de realce após a injeção do meio de contraste. Este é, nos estudos atuais, o grande foco de interesse, pois estabelece comparação com as curvas cinéticas obtidas por meio da ressonância magnética, método caro e não disponível em todas as localidades (Ricci et al., 2007; Barnard et al., 2008; Du et al., 2008; Liu et al., 2009; Caproni et al., 2010).

Os tempos de *wash-in*, *wash-out*, e a intensidade de realce após a injeção do meio de contraste não se mostraram estatisticamente significantes para diferenciar entre lesão benigna e maligna, provavelmente porque foi realizada de maneira subjetiva, apenas baseada na percepção visual das variações na intensidade do sinal pós-injeção dos contrastes. Caproni et al. (2010), Ricci et al. (2007) e Barnard et al. (2008) utilizaram em seus trabalhos programas capazes de quantificar por meio de *pixels* a variação da intensidade de sinal antes e durante a injeção do meio de contraste, desenhando mapas de perfusão e curvas de realce semelhantes às aquelas obtidas com ressonância magnética, com resultados semelhantes aos descritos neste último método.

A análise com **Doppler colorido pós-contraste** (qualitativa, avaliando-se critérios como o número de vasos, sua distribuição e morfologia e quantitativa, aferindo-se os índices de resistividade) nos remete aos primeiros

trabalhos realizados com contraste por microbolhas, que demonstraram melhora na caracterização vascular quando comparado aos estudos realizados sem a injeção de contraste (Kedar et al., 1996; Schroeder et al., 1999; Winehouse et al., 1999; Moon et al., 2000; Stuhmann et al., 2000; Kook; Kwag, 2003).

Quanto à análise morfológica (qualitativa), nossos resultados são similares àqueles descritos por Forsberg et al. (2007), Kook et al. (1999) e Moon et al. (2000), que observaram aumento da sensibilidade e redução da especificidade quando comparados com o estudo Doppler não contrastado. Estudos de outros autores descrevem melhora inclusive na especificidade após a injeção do meio de contraste (Schroeder et al., 1999; Martinez et al., 2003) atingindo até 100% (Kedar et al., 1996). Uma explicação para esta diferença entre os resultados dos diversos estudos deve estar relacionada à heterogeneidade de características técnicas, incluindo-se as variedades de aparelhos de ultrassonografia e de protocolos para a injeção do meio de contraste. Atualmente não há, ainda, um protocolo bem estabelecido para estas análises.

Quando **associamos os resultados da análise morfológica (BIRADS) com Doppler colorido pré e pós-contraste** a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN aumentam, embora não seja possível determinar quais nódulos poderiam ser seguidos e não biopsiados como mostra a relação de falsos positivos obtidos nos diferentes métodos utilizados (Anexo III).

A associação entre a análise morfológica e Doppler pós-contraste não apresentou diferença significativa em relação à associação entre análise morfológica e Doppler pré-contraste: ambos apresentaram sensibilidade e

especificidade maiores do que 80% sendo equivalentes, ou seja, a injeção do meio de contraste não acrescentou informações à análise Doppler colorida realizada sem contraste.

Após a injeção do meio de contraste houve apenas dois casos de hipersensibilidade leve (2,8%), caracterizados por dispneia e taquicardia, que melhoraram espontaneamente em até uma hora após a injeção.

Os vieses do nosso estudo foram a coleta de dados não consecutiva e a seleção viciada de pacientes, característica de um hospital-escola como o nosso, cujas pacientes, de situação socioeconômica desprivilegiada, apresentavam tumores malignos em estágio avançado, motivos estes que impedem que o nosso estudo seja considerado um ensaio clínico, pois não reproduz a população como um todo. Além disso, outra fragilidade do nosso estudo foi não utilizar os programas (*softwares*) para análise objetiva da análise cinética, indisponíveis no equipamento utilizado para coleta de dados, o que impediu que nosso estudo estivesse de acordo com os preceitos atuais para análise de nódulos de mama com contraste à ultrassonografia (utilização de contrastes de segunda geração em aparelhos com baixo índice mecânico com harmônica de pulso invertido e *softwares* para avaliação objetiva da cinética do contraste).

Devido à facilidade de acesso e simplicidade do método, consideramos que o Doppler colorido poderia, eventualmente, ser utilizado na subclassificação dos nódulos BI-RADS 4, que até o momento é realizada de maneira subjetiva. Nódulos BI-RADS 4 avasculares ao Doppler colorido ou com padrão vascular provavelmente benigno (até dois vasos periféricos e regulares) poderiam ser considerados como BI-RADS 4a. Nódulos com padrão vascular

maligno (mais do que três vasos, irregulares e centrais) poderiam ser considerados como BI-RADS 4c. Os nódulos com características vasculares indeterminadas poderiam ser considerados como BI-RADS 4b.

O estudo da microvascularização nodular através de programas capazes de quantificar por meio de *pixels* a variação da intensidade de sinal antes e durante a injeção do meio de contraste parece ser o futuro do estudo ultrassonográfico contrastado das mamas. A importância da evolução desta técnica está relacionada ao baixo custo e risco do procedimento, reproduzível em qualquer local onde se disponha de um aparelho de ultrassonografia e à pequena oferta de aparelhos de ressonância magnética no país, além das contraindicações à realização deste exame (pacientes portadores de próteses metálicas, por exemplo). Consideramos interessante que mais estudos sejam realizados a fim de se estabelecer parâmetros que possam, de fato, distinguir entre lesões benignas e malignas da mama.

Outro fator relevante na continuidade destes estudos é a possibilidade da terapêutica tumoral baseada nas microbolhas. Estudos pré-clínicos têm investigado a utilização de microbolhas marcadas para se ligarem a fatores de crescimento endotelial (relacionadas à angiogênese) e selectinas (relacionadas à reação inflamatória), que realçam as regiões onde tais processos estão ocorrendo no organismo. Outros estudos têm se debruçado sobre a possibilidade de se ligarem lipossomas contendo drogas ou DNA à membrana das microbolhas. A ruptura desses lipossomas seria induzida por aumento da temperatura, o que de fato ocorre durante a insonação do tecido (Frenkel et al., 2008). A associação destes métodos (ligação da microbolha com tecidos específicos e liberação de drogas mediante a insonação da região de

interesse) tem entusiasmado a comunidade científica e estimulado a pesquisa sobre o assunto, oferecendo uma nova perspectiva para o tratamento de tumores sólidos.

7 CONCLUSÕES

Para a população estudada, concluímos que:

- 1) A avaliação isolada com Doppler colorido (sem contraste) não apresenta resultados satisfatórios. Entretanto, a associação com a análise morfológica modo B (BI-RADS®) aumentou a sensibilidade e a especificidade do método, podendo auxiliar na distinção entre lesões benignas e malignas.

Os índices de resistividade maiores ou iguais a 0,73 foram, nesta casuística, estatisticamente significativos, ou seja, estes valores estão associados à maior possibilidade do nódulo em questão ser de natureza maligna.

- 2) O contraste por microbolhas utilizado sem programas que avaliem objetivamente a variação da intensidade de sinal durante e depois da sua injeção (análise cinética) não acrescentou informações relevantes para distinguir entre lesão benigna e maligna.
- 3) A avaliação duplex-Doppler colorido após a injeção do meio de contraste apresentou resultados similares àqueles obtidos na análise pré-contraste, sem acrescentar informações adicionais.

8 ANEXOS

ANEXO 1

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23.11.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 1021/06, intitulado: **"Aplicabilidade da ultra-sonografia com contraste no diagnóstico diferencial de lesões mamárias suspeitas"** apresentado pelo **Departamento de Radiologia**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2. letra "c")

Pesquisador(a) Responsável : Dra. Marla Cristina Chammas

Pesquisador(a) Executante : Dra. Daniela Stanzani

CAPPesq, 23 de novembro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
 Presidente da Comissão de Ética para Análise
 de Projetos de Pesquisa

PROTOCOLO

Local:

Recebido por:

Data: 05/12/06

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
 Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP
 Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 5492 e-mail: cappesq@hcfm.usp.br / secretariacappesq2@hcfm.usp.br
 501

ANEXO 2.**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**1. NOME DO PACIENTE:**

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:

SEXO : M () F ()

DATA NASCIMENTO: / /

ENDEREÇO

Nº

APTO:

BAIRRO:

CIDADE

CEP:

TELEFONE: DDD ()

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE ..

SEXO: M () F ()

DATA NASCIMENTO: / /

ENDEREÇO:

Nº

APTO:

BAIRRO:

CIDADE:

CEP:

TELEFONE: DDD ()

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Estudo ultrassonográfico dos nódulos mamários com contraste por microbolhas"**

PESQUISADOR: Dra.Daniela Stanzani

CARGO/FUNÇÃO: Pós-graduanda INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 80.494

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

☐

RISCO MÍNIMO

X

RISCO MÉDIO

☐

RISCO BAIXO

☐

RISCO MAIOR

☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:

Temos por objetivo estudar os nódulos da mama com um novo exame: a ultrassonografia com contraste. O motivo que nos levou a isso é o grande número de biópsias necessárias para definirmos a natureza de grande parte dos nódulos mamários, uma vez que os exames disponíveis atualmente (mamografia e ultrassonografia comum) nem sempre conseguem determinar se o nódulo é benigno ou maligno. Este exame pode nos ajudar a caracterizar melhor os nódulos e eventualmente diminuir o número de biópsias.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos experimentais:

Faremos uma ultrassonografia comum e depois uma ultrassonografia contrastada. Este segundo exame é realizado injetando-se uma substância (contraste) numa veia do antebraço, com o objetivo de melhorar a visualização do nódulo da mama. Esta substância (contraste) é composta por minúsculas bolhas de gás e uma proteína (albumina - que já existe no nosso corpo) que não fazem mal a saúde. O principal objetivo é observar como os nódulos benignos e malignos se comportam após a injeção do meio de contraste. Depois do exame a senhora será encaminhada para o CEDIM para realização da biópsia (que já foi solicitada pelo seu médico). O único procedimento experimental é a ultrassonografia com contraste.

3. Desconfortos e riscos esperados:

O único desconforto será a punção da veia do braço ou no antebraço, para podermos injetar o contraste. O restante do exame transcorre como uma ultrassonografia normal. Não há riscos nem efeitos colaterais graves descritos com o uso do contraste. As reações já descritas incluem dor de cabeça e náusea, e mais raramente "batedeira" no coração. Esta substância é diferente daquelas utilizadas na tomografia e na ressonância magnética (e que podem causar reações alérgicas graves) porque é composta por ar e albumina, substâncias já presentes no corpo humano.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

A ultrassonografia com contraste poderá ajudar na caracterização dos nódulos de mama e eventualmente, no futuro, reduzir o número de biópsias necessárias.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

O procedimento alternativo é a ressonância magnética das mamas com injeção de contraste paramagnético, contudo existem alguns fatores limitantes como o seu custo elevado e contra-indicações do exame, como em pacientes claustrofóbicas, portadoras de próteses metálicas ou alérgicas ao gadolínio (contraste utilizado no exame).

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Em caso de reações ao meio de contraste/intercorrências devido a pesquisa, os pacientes deverão procurar a médica Dra. Daniela Stanzani, nos telefones 3069-7092/99801383, do serviço de Ultra-sonografia-Instituto de Radiologia, sito à Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 255 3º andar

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 19 .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador

ANEXO 3 – Tabela modo B

MODO B

NÚMERO	INICIAIS	IDADE	RG HC	ORIENTAÇÃO	FORMA	MARGEM	ECOGENICIDADE	ECO POSTERIOR	HALO ECOGÊNICO	ALT. ASSOCIADA
1	ESG	59	2657685K	HORIZONTAL	IRREGULAR	MICROLOBULADA	HIPOECOGÊNICO	MISTO	PRESENTE	AUSENTE
2	ASZ	63	13463888J	VERTICAL	IRREGULAR	ESPICULADA	HIPOECOGÊNICO	SOMBRA	PRESENTE	ALT. LIGAMENTO COOPER; ALTERAÇÃO ARQUITETURAL
3	AMN	51	2440375D	HORIZONTAL	IRREGULAR	MICROLOBULADA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
4	MGMN	41	3367109C	HORIZONTAL	IRREGULAR	MICROLOBULADA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
5	SRH	46	2764947K	HORIZONTAL	IRREGULAR	MICROLOBULADA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	EXTENSÃO DUCTAL
6	AC	74	44118270G	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTA	HIPOECOGÊNICO	REFORÇO	AUSENTE	EDEMA; ESPESSAMENTO CUTÂNEO
7	AF	62	2846424B	VERTICAL	IRREGULAR	INDISTINTA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	PRESENTE	ALT. LIGAMENTO COOPER; ALTERAÇÃO ARQUITETURAL
8	ICF	40	13792026E	HORIZONTAL	IRREGULAR	ANGULADA	COMPLEXO	MISTO	PRESENTE	ESPESSAMENTO CUTÂNEO; EDEMA; EXTENSÃO DUCTAL
9	MPH	62	13781880E	HORIZONTAL	IRREGULAR	ANGULADO	COMPLEXO	REFORÇO	AUSENTE	ESPESSAMENTO CUTÂNEO
10	EMFG	43	13561159D	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTO	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
11	SRD	26	3297510D	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
12	RSC	47	13685257G	HORIZONTAL	IRREGULAR	ANGULADA	HIPOECOGÊNICO	SOMBRA	AUSENTE	AUSENTE
13	LCS	58	2491167K	VERTICAL	IRREG.	MICROLOBULADA	HIPOECOGÊNICO	SOMBRA	PRESENTE	ALT. LIGAMENTO COOPER; ALTERAÇÃO ARQUITETURAL
14	TFS	51	13543791K	VERTICAL	IRREGULAR	ANGULADA	HIPOECOGÊNICO	SOMBRA	PRESENTE	ALT. LIGAMENTO COOPER; ALTERAÇÃO ARQUITETURAL; ESPESSAMENTO CUTÂNEO
15	AGS	77	13785113J	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
16	MLDO	48	1.2007E+11	VERTICAL	REDONDO	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
17	ECM	65	13766059B	VERTICAL	IRREGULAR	ESPICULADA	HIPOECOGÊNICO	SOMBRA	PRESENTE	EXTENSÃO DUCTAL; ALTERAÇÃO ARQUITETURAL
18	SCPO	49	2176312I	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
19	EMMN	74	13740145C	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
20	EMMN	74	13740145C	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTO	HIPOECOGÊNICO	MISTO	AUSENTE	AUSENTE
21	AGS	50	13744906F	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTO	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
22	AGS	50	13744906F	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
23	AOP	71	13792893J	HORIZONTAL	IRREGULAR	ANGULADO	HIPOECOGÊNICO	MISTO	PRESENTE	ALT. LIGAMENTO COOPER
24	MAMS	63	13799411F	HORIZONTAL	IRREGULAR	MICROLOBULADA	HIPOECOGÊNICO	MISTO	PRESENTE	EXTENSÃO DUCTAL; ALT. LIGAMENTO COOPER; ALTERAÇÃO ARQUITETURAL
25	TSP	47	2614666K	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
26	NAG	63	13458680F	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTA	HIPOECOGÊNICO	MISTO	PRESENTE	EXTENSÃO DUCTAL; ALT. LIGAMENTO COOPER
27	FSS	24	13774384A	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
28	RRS	21	13789032J	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
29	IBS	34	1.20079E+11	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTO	COMPLEXO	SOMBRA	AUSENTE	EXTENSÃO DUCTAL
30	LC	78	2565548B	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTO	HIPOECOGÊNICO	SOMBRA	PRESENTE	EXTENSÃO DUCTAL; ALT. LIGAMENTO COOPER
31	MFP	36	13796641D	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	REFORÇO	AUSENTE	AUSENTE
32	RC	42	1.20079E+11	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	REFORÇO	AUSENTE	AUSENTE
33	LFO	25	3224501H	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	REFORÇO	AUSENTE	AUSENTE
34	VSMS	21	55395175F	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
35	MASD	67	44111429G	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
36	ISR	43	13485189C	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
37	VMM	44	20188958	HORIZONTAL	IRREGULAR	ANGULADO	COMPLEXO	AUSENTE	PRESENTE	EXTENSÃO DUCTAL
38	RBS	44	2307307H	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
39	EAA	27	13648677E	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
40	MLOS	55	3304323B	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTO	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
41	AMMS	55	13715859E	VERTICAL	IRREGULAR	ANGULADO	COMPLEXO	REFORÇO	AUSENTE	EXTENSÃO DUCTAL; ALT. LIGAMENTO COOPER
42	RCB	56	1.20079E+11	VERTICAL	IRREGULAR	INDISTINTA	HIPOECOGÊNICO	REFORÇO	AUSENTE	EDEMA; ESPESSAMENTO CUTÂNEO
43	AFPL	60	4072635J	VERTICAL	IRREGULAR	ESPICULADA	HIPOECOGÊNICO	SOMBRA	PRESENTE	EXTENSÃO DUCTAL; ALT. LIGAMENTO COOPER; ALTERAÇÃO ARQUITETURAL
44	MPAF	58	2385174D	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
45	EJB	28	1.20079E+11	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
46	DJN	63	2088710H	VERTICAL	REDONDO	INDISTINTO	HIPOECOGÊNICO	SOMBRA	AUSENTE	AUSENTE
47	LUN	28	1.20079E+11	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
48	RRS	26	3267358J	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTO	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
49	MDSA	57	3346665H	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
50	ZGR	41	13622694K	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
51	RMSA	44	1.20079E+11	HORIZONTAL	IRREGULAR	MICROLOBULADA	HIPOECOGÊNICO	SOMBRA	AUSENTE	EXTENSÃO DUCTAL; ALT. LIGAMENTO COOPER; ALTERAÇÃO ARQUITETURAL; ESPESSAMENTO CUTÂNEO
52	CARS	48	13809149D	VERTICAL	IRREGULAR	ANGULADA	HIPOECOGÊNICO	SOMBRA	PRESENTE	EXTENSÃO DUCTAL; ALT. LIGAMENTO COOPER; EDEMA; ALTERAÇÃO ARQUITETURAL; ESPESSAMENTO CUTÂNEO
53	MLRB	57	2607433K	VERTICAL	REDONDO	MICROLOBULADA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	PRESENTE	EXTENSÃO DUCTAL; ALTERAÇÃO ARQUITETURAL
54	MIB	45	3372218E	HORIZONTAL	IRREGULAR	MICROLOBULADA	COMPLEXO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
55	CAC	39	13795837I	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
56	CAC	39	13795837I	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
57	CRB	63	2083578D	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
58	BLM	19	13585653B	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
59	ROS	26	1.20079E+11	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
60	CSF	18	13796022K	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
61	HMO	63	2886627K	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTO	COMPLEXO	MISTO	AUSENTE	EXTENSÃO DUCTAL
62	EMC	71	2142663H	VERTICAL	IRREGULAR	ANGULADA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	EXTENSÃO DUCTAL; ALT. LIGAMENTO COOPER
63	ABFL	59	13810778K	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTO	HIPOECOGÊNICO	SOMBRA	AUSENTE	EXTENSÃO DUCTAL
64	MCSL	61	13760401F	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
65	MSLM	38	25003355A	HORIZONTAL	IRREGULAR	INDISTINTA	HIPOECOGÊNICO	MISTO	PRESENTE	EXTENSÃO DUCTAL; EDEMA; ESPESSAMENTO CUTÂNEO
66	HSS	67	2203076E	VERTICAL	IRREGULAR	INDISTINTO	HIPOECOGÊNICO	MISTO	PRESENTE	EXTENSÃO DUCTAL; ALT. LIGAMENTO COOPER; ALTERAÇÃO ARQUITETURAL
67	MEPC	37	5276758J	VERTICAL	IRREGULAR	INDISTINTA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	EXTENSÃO DUCTAL
68	ADTM	77	2137029H	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
69	TSG	19	13808445A	HORIZONTAL	OVAL	CIRCUNSCRITA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
70	JSOC	64	13772131D	HORIZONTAL	IRREGULAR	MICROLOBULADA	HIPOECOGÊNICO	AUSENTE	PRESENTE	AUSENTE

MODO B (continuação)

NÚMERO	INICIAIS	IDADE	RG HC	CALCIFICAÇÃO	DIAM. LONG.	DIAM. AP	DIAM. TRANSV.	VOLUME	BI-RADS	RESULTADO	AP	PALPÁVEL
1	ESG	59	2657685K	AUSENTE	2,4	1,5	1,5	2,8	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	NÃO
2	ASZ	63	13463888I	AUSENTE	1,5	1,5	1,3	1,5	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	NÃO
3	AMN	51	2440375D	AUSENTE	1,3	0,5	0,8	0,27	NÃO 3	BENIGNO	FA	NÃO
4	MGMN	41	3367109C	AUSENTE	1,2	0,5	0,9	0,28	NÃO 3	BENIGNO	FA	SIM
5	SRH	46	2764947K	INTRA	1,7	1,4	1,6	1,9	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
6	AC	74	44118270G	INTRA	4,5	3,2	4,3	32,1	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
7	AF	62	2846424B	AUSENTE	1,1	0,8	1	0,45	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	NÃO
8	ICF	40	13792026E	AUSENTE	5,8	2	2,7	16,2	NÃO 3	BENIGNO	ABSCESO	SIM
9	MPH	62	13781880E	INTRA	5,8	3,4	4,7	48,1	NÃO 3	MALIGNO	NEO MALIGNO ANAPLÁSICO	SIM
10	EMFG	43	13561159D	AUSENTE	1,5	0,9	1,1	0,77	NÃO 3	BENIGNO	FA	NÃO
11	SRD	26	3297510D	AUSENTE	2,3	1	1,8	2,1	3	BENIGNO	FA	SIM
12	RSC	47	13685257G	AUSENTE	1,5	0,8	1,3	0,81	NÃO 3	BENIGNO	FA	NÃO
13	LCS	58	2491167K	AUSENTE	0,6	0,7	0,8	0,17	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	NÃO
14	TFS	51	13543791K	AUSENTE	2,2	2,5	3,1	8,8	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
15	AGS	77	13785113I	AUSENTE	1,3	0,6	1,1	0,44	3	BENIGNO	LEP	NÃO
16	MLDO	48	1,2007E+11	AUSENTE	0,9	0,7	1	0,32	NÃO 3	BENIGNO	FA	NÃO
17	ECM	65	13766059B	AUSENTE	1	1,1	0,6	0,34	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
18	SCPO	49	2176312I	AUSENTE	1,3	0,7	0,9	0,42	3	BENIGNO	ALT. FIBROADENOMATOÍDE	NÃO
19	EMMN	74	13740145C	AUSENTE	1,8	0,7	1,5	0,98	3	BENIGNO	FA	SIM
20	EMMN	74	13740145C	AUSENTE	2,5	1	1,5	1,95	NÃO 3	BENIGNO	FA	NÃO
21	AGS	50	13744906F	AUSENTE	1	0,4	0,6	0,12	NÃO 3	BENIGNO	HIPERPLASIA DUCTAL S/ ATIPIAS	NÃO
22	AGS	50	13744906F	AUSENTE	1,6	0,6	1,2	0,59	3	BENIGNO	HIPERPLASIA DUCTAL S/ ATIPIAS	NÃO
23	AOP	71	13792893J	AUSENTE	3,5	3,2	3	17,4	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
24	MAMS	63	13799411F	AUSENTE	3,8	2,5	3,1	15,3	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
25	TSP	47	2614666K	AUSENTE	1,3	0,8	1,1	0,6	3	BENIGNO	LESÃO FIBROEPITELIAL	NÃO
26	NAG	63	13458680F	INTRA	3,1	2,7	3,9	16,9	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
27	FSS	24	13774384A	AUSENTE	1,5	0,6	1,1	0,5	3	BENIGNO	FA	SIM
28	RRS	21	13789032J	AUSENTE	5	1,6	4	16,6	3	BENIGNO	ADENOMA LACTACIONAL	SIM
29	IBS	34	1,20079E+11	INTRA	4,6	2,2	3,6	18,9	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
30	LC	78	2565548B	MACRO E INTRA	3,5	1	2,2	4	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
31	MFP	36	13796641D	AUSENTE	2	1,2	1,9	2,3	3	BENIGNO	FA	SIM
32	RC	42	1,20079E+11	AUSENTE	1,9	1,4	2	2,7	3	BENIGNO	FA	SIM
33	LFO	25	3224501H	AUSENTE	2,3	1	2,6	3,1	3	BENIGNO	FA	SIM
34	VSMS	21	55395175F	AUSENTE	2	1,9	2,5	4,9	3	BENIGNO	PHYLLODES	SIM
35	MASD	67	44111429G	AUSENTE	1	0,6	0,9	0,2	3	BENIGNO	FIBROSE ESTROMAL	NÃO
36	ISR	43	13485189C	INTRA	1,3	0,7	1,2	0,61	3	BENIGNO	HIPERPLASIA DUCTAL S/ ATIPIAS	NÃO
37	VMM	44	20188958	AUSENTE	1,9	1,6	2,1	3,3	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
38	RBS	44	2307307H	AUSENTE	2,1	1	1,4	1,5	3	BENIGNO	FA	SIM
39	EAA	27	13648677E	AUSENTE	3,5	1,5	2,5	6,8	3	BENIGNO	FA OU PHYLLODES BENIG.	SIM
40	MLOS	55	3304323B	AUSENTE	0,9	0,5	1,1	0,02	NÃO 3	BENIGNO	FA	NÃO
41	AMMS	55	13715859E	AUSENTE	3	2,1	3,2	10,4	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
42	RCB	56	1,20079E+11	INTRA	7,5	7,7	6,8	204,2	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
43	AFPL	60	4072635J	AUSENTE	1,5	1,7	1,5	1,9	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	NÃO
44	MPAF	58	2385174D	AUSENTE	1,5	0,7	1,6	0,8	3	BENIGNO	FIBROESCLEROSE	SIM
45	EJB	28	1,20079E+11	AUSENTE	2	0,9	1,6	1,5	3	BENIGNO	FA	SIM
46	DJN	63	2088710H	AUSENTE	1,1	1,3	0,7	0,52	NÃO 3	BENIGNO	TEC. HIALINIZADO	NÃO
47	LUN	28	1,20079E+11	AUSENTE	3,6	1,7	3,2	10,1	3	BENIGNO	FA	SIM
48	RRS	26	3267358J	AUSENTE	1,9	1,1	1,8	1,9	NÃO 3	BENIGNO	FA	NÃO
49	MDSA	57	3346665H	AUSENTE	0,7	0,3	0,7	0,07	3	BENIGNO	FIBROSE ESTROMAL	NÃO
50	ZGR	41	13622694K	AUSENTE	0,8	0,3	0,8	0,09	3	BENIGNO	FIBROSE ESTROMAL	NÃO
51	RMSA	44	1,20079E+11	AUSENTE	1,3	0,8	0,8	0,43	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
52	CARS	48	13809149D	INTRA	2,2	2,3	2	5,5	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
53	MLRB	57	2607433K	AUSENTE	0,7	0,7	0,5	0,12	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	NÃO
54	MIB	45	3372218E	AUSENTE	4,5	1,4	3	9,8	NÃO 3	BENIGNO	ADENOSE	NÃO
55	CAC	39	13795837I	AUSENTE	1,8	1,5	2	2,8	3	BENIGNO	FA	SIM
56	CAC	39	13795837I	AUSENTE	2,5	1,4	2	3,64	3	BENIGNO	FA	SIM
57	CRB	63	2083578D	INTRA	1	0,5	0,7	0,18	3	BENIGNO	FA	NÃO
58	BLM	19	13585653B	AUSENTE	1,8	0,7	1	0,65	3	BENIGNO	FA	SIM
59	ROS	26	1,20079E+11	AUSENTE	3,7	1,9	3,6	13,1	3	BENIGNO	FA	SIM
60	CSF	18	13796022K	AUSENTE	2,7	0,7	1,7	1,6	3	BENIGNO	FA	SIM
61	HMO	63	2886627K	AUSENTE	2,4	1,6	3,2	6,3	NÃO 3	BENIGNO	FIBROSE ESTROMAL	NÃO
62	EMC	71	2142663H	INTRA	1,5	1,4	1,2	1,3	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	NÃO
63	ABFL	59	13810778K	AUSENTE	1,7	1	1,5	1,3	NÃO 3	BENIGNO	ADENOSE ESCLEROSANTE	NÃO
64	MCSL	61	13760401F	AUSENTE	4,6	1,2	3,3	9,4	3	BENIGNO	FA	SIM
65	MSLM	38	25003355A	AUSENTE	5,2	4,1	8,2	90,9	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	SIM
66	HSS	67	2203076E	AUSENTE	2,2	2	1,3	2,9	NÃO 3	MALIGNO	DUCTAL INVASIVO	NÃO
67	MEPC	37	5276758J	AUSENTE	0,5	1,1	0,5	0,14	NÃO 3	BENIGNO	FA	NÃO
68	ADTM	77	2137029H	AUSENTE	0,7	0,4	0,6	0,08	3	BENIGNO	FA	NÃO
69	TSG	19	13808445A	AUSENTE	4,8	1,8	3,8	17	3	BENIGNO	FA	SIM
70	JSOC	64	13772131D	AUSENTE	2	1,6	1,1	1,8	NÃO 3	MALIGNO	LINFOMA	SIM

ANEXO 4 – Tabela Doppler

NUMERO	VASC.	NUM. VASOS	RI DOPPLER	MORFOLOGIA	DISTRIBUIÇÃO	PENETRANTE	IMPRESSÃO	RESULTADO
1	1	5	0,83	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
2	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
3	1	1	0,52	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
4	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
5	1	4	0,77	REGULAR	CENTRAL		0	INDETERM.
6	1	10	0,9	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
7	1	2	0,74	REGULAR	CENTRAL		0	INDETERM.
8	1	4	0,83	REGULAR	PERIFÉRICO		0	INDETERM.
9	1	10	0,8	IRREG.	CENTRAL		0	MALIGNO
10	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
11	1	1	0,6	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
12	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
13	1	2	0,79	REGULAR	CENTRAL		1	INDETERM.
14	1	4	0,85	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
15	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
16	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
17	1	3	0,78	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
18	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
19	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
20	1	2	0,83	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
21	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
22	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
23	1	4	0,84	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
24	1	5	0,97	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
25	1	2	0,67	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
26	1	7	0,91	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
27	1	1	0,47	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
28	1	7	0,88	IRREG.	CENTRAL		0	MALIGNO
29	1	4	0,65	REGULAR	CENTRAL		1	INDETERM.
30	1	3	0,73	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
31	1	2	0,75	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
32	1	1	0,77	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
33	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
34	1	3	0,76	REGULAR	CENTRAL		0	INDETERM.
35	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
36	1	1	0,55	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
37	1	3	0,91	IRREG.	CENTRAL		0	MALIGNO
38	1	1	0,77	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
39	1	4	0,67	REGULAR	CENTRAL		0	INDETERM.
40	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
41	1	6	1,46	IRREG.	CENTRAL		0	MALIGNO
42	1	8	0,71	IRREG.	CENTRAL		0	MALIGNO
43	1	1	0,63	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
44	1	4	0,68	REGULAR	CENTRAL		0	INDETERM.
45	1	3	0,73	REGULAR	CENTRAL		0	INDETERM.
46	1	1	1,1	REGULAR	CENTRAL		1	INDETERM.
47	1	9	0,68	REGULAR	CENTRAL		1	INDETERM.
48	1	3	0,66	REGULAR	CENTRAL		1	INDETERM.
49	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
50	1	1	0,46	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
51	1	1	0,84	IRREG.	CENTRAL		1	INDETERM.
52	1	5	0,87	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
53	1	2	0,63	IRREG.	CENTRAL		1	INDETERM.
54	1	5	0,75	IRREG.	CENTRAL		0	MALIGNO
55	1	6	0,72	IRREG.	CENTRAL		0	MALIGNO
56	1	6	1,29	IRREG.	CENTRAL		0	MALIGNO
57	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
58	1	3	0,82	REGULAR	CENTRAL		0	INDETERM.
59	1	3	0,68	REGULAR	CENTRAL		0	INDETERM.
60	1	5	0,65	REGULAR	CENTRAL		0	INDETERM.
61	1	5	0,77	REGULAR	CENTRAL		1	INDETERM.
62	1	4	0,75	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
63	1	1	0,73	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO
64	1	4	0,79	REGULAR	CENTRAL		0	INDETERM.
65	1	9	0,84	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
66	1	2	0,79	IRREG.	CENTRAL		1	INDETERM.
67	1	4	0,52	IRREG.	CENTRAL		1	MALIGNO
68	0	0	0		0	0	0	BENIGNO
69	1	10	0,66	REGULAR	CENTRAL		0	INDETERM.
70	1	2	0,85	REGULAR	PERIFÉRICO		0	BENIGNO

ANEXO 5 – Tabela Contraste

NUMERO	VASCULA	NUM. VASOS.	REALCE (+)	RI CONTRASTE	MORFOLOGIA	DISTRIBUIÇÃO	PENTRANTE	WASH IN
1	1	8	3	0,88	IRREG.	CENTRAL	1	32
2	0	0	1	0	0	0	0	0
3	1	3	2	0,71	REGULAR	CENTRAL	0	20
4	0	0	1	0	0	0	0	0
5	1	4	3	0,8	REGULAR	CENTRAL	0	45
6	1	10	4	0,9	IRREG.	CENTRAL	1	23
7	1	3	3	0,74	REGULAR	CENTRAL	0	31
8	1	7	3	0,72	REGULAR	PERIFERICA	0	21
9	1	10	4	0,8	IRREG.	CENTRAL	0	34
10	1	1	2	0,71	REGULAR	PERIFERICA	0	39
11	1	4	4	0,78	REGULAR	PERIFERICA	0	14
12	1	2	3	0,63	REGULAR	PERIFERICA	0	18
13	1	3	4	0,8	REGULAR	CENTRAL	1	34
14	1	5	3	0,88	IRREG.	CENTRAL	1	16
15	0	0	1	0	0	0	0	45
16	0	0	2	0	0	0	0	33
17	1	3	1	0,76	IRREG.	CENTRAL	1	0
18	0	0	4	0	0	0	0	20
19	1	1	3	0,81	REGULAR	PERIFERICA	0	26
20	1	5	3	0,91	IRREG.	CENTRAL	1	26
21	0	0	4	0	0	0	0	36
22	1	2	2	0,78	REGULAR	PERIFERICA	0	36
23	1	5	3	0,84	IRREG.	CENTRAL	1	40
24	1	5	3	0,97	IRREG.	CENTRAL	1	18
25	1	3	3	0,78	REGULAR	PERIFERICA	0	28
26	1	7	3	0,91	IRREG.	CENTRAL	1	27
27	1	1	3	0,47	REGULAR	PERIFERICA	0	28
28	1	7	4	0,88	IRREG.	CENTRAL	0	21
29	1	5	3	0,65	REGULAR	CENTRAL	1	14
30	1	5	4	0,86	IRREG.	CENTRAL	1	20
31	1	2	3	0,75	REGULAR	PERIFERICA	0	30
32	1	1	3	0,77	REGULAR	PERIFERICA	0	16
33	0	0	2	0	0	0	0	37
34	1	3	2	0,76	REGULAR	CENTRAL	0	30
35	0	0	1	0	0	0	0	27
36	1	1	2	0,55	REGULAR	PERIFERICA	0	25
37	1	4	2	0,91	IRREG.	CENTRAL	0	48
38	1	2	2	0,77	REGULAR	PERIFERICA	0	32
39	1	4	3	0,72	REGULAR	CENTRAL	0	31
40	0	0	1	0	0	0	0	0
41	1	8	3	1,46	IRREG.	CENTRAL	0	25
42	1	10	3	0,71	IRREG.	CENTRAL	1	13
43	1	1	3	0,63	REGULAR	PERIFERICA	0	27
44	1	4	4	0,71	REGULAR	CENTRAL	0	33
45	1	3	3	0,73	REGULAR	CENTRAL	0	33
46	1	1	2	1,1	REGULAR	CENTRAL	1	22
47	1	9	1	0,68	REGULAR	CENTRAL	1	0
48	1	3	3	0,66	REGULAR	CENTRAL	1	27
49	0	0	1	0	0	0	0	0
50	1	1	2	0,46	REGULAR	PERIFERICA	0	23
51	1	4	3	0,84	IRREG.	CENTRAL	1	22
52	1	5	4	0,87	IRREG.	CENTRAL	1	42
53	1	4	4	0,63	IRREG.	CENTRAL	1	33
54	1	5	3	0,75	IRREG.	CENTRAL	0	38
55	1	6	3	0,72	IRREG.	CENTRAL	0	39
56	1	6	3	1,29	IRREG.	CENTRAL	0	39
57	0	0	2	0	0	0	0	34
58	1	3	2	0,82	REGULAR	CENTRAL	0	24
59	1	4	3	0,7	REGULAR	CENTRAL	1	14
60	1	5	3	0,65	REGULAR	CENTRAL	0	15
61	1	5	2	0,77	REGULAR	CENTRAL	1	33
62	1	6	4	0,75	IRREG.	CENTRAL	1	25
63	1	3	2	0,73	REGULAR	CENTRAL	0	26
64	1	5	3	0,82	REGULAR	CENTRAL	0	24
65	1	9	3	0,84	IRREG.	CENTRAL	1	14
66	1	3	3	0,79	IRREG.	CENTRAL	1	45
67	1	5	2	0,78	IRREG.	CENTRAL	1	46
68	0	0	2	0	0	0	0	24
69	1	10	4	0,66	REGULAR	CENTRAL	0	34
70	1	6	2	0,85	IRREG.	CENTRAL	0	37

ANEXO 6 - Falsos positivos (em azul) e falsos negativos (em vermelho) encontrados nas diferentes modalidades ultrassonográficas – HCFMUSP – 2007 A 2008

Número do caso	Bi-RADS	Doppler	Contraste	Resultado AP
2	Não 3	benigno	benigno	maligno
3	não 3	benigno	Indeterminado	benigno
4	Não 3	benigno	benigno	benigno
8	Não 3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
10	Não 3	benigno	benigno	benigno
11	3	benigno	Indeterminado	benigno
12	Não 3	benigno	benigno	benigno
16	Não 3	benigno	benigno	benigno
20	Não 3	benigno	maligno	benigno
21	Não 3	benigno	benigno	benigno
25	3	benigno	Indeterminado	benigno
28	3	maligno	maligno	benigno
34	3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
39	3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
40	Não 3	benigno	benigno	benigno
43	Não 3	benigno	benigno	maligno
44	3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
45	3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
46	Não 3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
47	3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
48	Não 3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
54	Não 3	maligno	maligno	benigno
55	3	maligno	maligno	benigno
56	3	maligno	maligno	benigno
58	3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
59	3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
60	3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
61	Não 3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
63	Não 3	benigno	Indeterminado	benigno
64	3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
67	Não 3	maligno	maligno	benigno
69	3	Indeterminado	Indeterminado	benigno
70	Não 3	benigno	maligno	maligno

9 REFERÊNCIAS

- Abdullah N, Mesurolle B, et al. Breast imaging reporting and data system lexicon for US: interobserver agreement for assessment of breast masses. *Radiology*. 2009;252(3):665-72.
- American Cancer Society (ACS). *Cancer facts & figures*. 2010. Available from: www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/cancer-facts-and-figures-2010.
- American College of Radiology (ACR). A. C. o. R. *BI-RADS® – Ultrasound*. Reston, Va: ACR; 2003.
- American College of Radiology (ACR). A. C. o. R. *Breast imaging reporting and data system: ACR BI-RADS – Mammography*. 4th ed. Reston, VA: ACR; 2003.
- Baker JA, Soo MS. The evolving role of sonography in evaluating solid breast masses. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000;21(4):286-96.
- Balleyguier C, Opolon P, et al. New potential and applications of contrast-enhanced ultrasound of the breast: own investigations and review of the literature. *Eur J Radiol*. 2009;69(1):14-23.
- Barnard S, Leen E, et al. A contrast-enhanced ultrasound study of benign and malignant breast tissue. *South Afr Med J. Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*. 2008;98(5):386-91.
- Bassett LW, Jackson VP, Jahan R, et al., editors. *Diagnosis of diseases of the breast*. Philadelphia, PA: Sanders; 1997
- Bassett LW, Kimme-Smith C. Breast sonography. *AJR. Am J Roentgenol*. 1991;156(3):449-55.
- Berg WA, Blume JD, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. 2008;299(18):2151-63.
- Berg WA, Blume JD, et al. Operator dependence of physician - performed whole – breast. US: lesion detection and characterization10.1148/radiol.2412051710. *Radiology*. 2006;241(2):355-65.

- Berg WA, Gutierrez L, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer 110.1148/radiol.2333031484. *Radiology*. 2004;233(3):830-49.
- Blomley M, Claudon M, et al. WFUMB safety symposium on ultrasound contrast agents: clinical applications and safety concerns. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(2):180-6.
- Brasil. Instituto Nacional do Cancer (INCA). *Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999*. Rio de Janeiro; 2002.
- Brasil. Instituto Nacional do Cancer (INCA). *Câncer no Brasil: dados dos registros de câncer de base populacional 2003*. Rio de Janeiro; 2003.
- Brasil. Instituto Nacional do Cancer (INCA). *Controle do câncer de mama*. Documento de consenso. Rio de Janeiro; 2004.
- Brasil. Instituto Nacional do Cancer (INCA). *Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro; 2010.
- Buadu LD, Murakami J, et al. Colour Doppler sonography of breast masses: a multiparameter analysis. *Clin Radiol*. 1997;52(12):917-23.
- Buchberger W, Niehoff A, et al. Clinically and mammographically occult breast lesions: Detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2000;21(4):325-36.
- Burns PN, Wilson SR, et al. Pulse inversion imaging of liver blood flow: improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast. *Invest Radiol*. 2000;35(1):58-71.
- Burns PN. Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clin Radiol*. 1996;51(Suppl 1):50-5.
- Caproni N, Marchisio F, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of breast masses: utility of quantitative analysis in comparison with MRI. *Eur Radiol*. 2010;20(6):1384-95.
- Carroll BA, Turner RJ, et al. Gelatin encapsulated nitrogen microbubbles as ultrasonic contrast agents. *Invest Radiol*. 1980;15(3):260-6.

- Cassano E, Rizzo S, et al. Contrast enhanced ultrasound of breast cancer. *Cancer Imaging*. 2006;6:4-6.
- Cha JH, Moon WK, et al. Differentiation of benign from malignant solid breast masses: conventional US versus spatial compound imaging 110.1148/radiol.2373041480. *Radiology*. 2005;237(3):841-6.
- Choi H-Y, Kim HY, et al. Significance of resistive index in color Doppler ultrasonogram: differentiation between benign and malignant breast masses. *Clin Imaging*. 1999;23(5):284-8.
- Cole-Beuglet C, Soriano RZ, Kurtz AB, et al. Fibroadenoma of the breast: sonomammography correlated with pathology in 122 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;140:369-75.
- Cole-Geuglet C, Beique RA. Continuous ultrasound B-scanning of palpable breast masses. *Radiology*. 1975;117:123-8.
- Correas JM, Bridal L, et al. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol*. 2001;11(8):1316-28.
- Cosgrove DO, Kedar RP, et al. Breast diseases: color Doppler US in differential diagnosis. *Radiology*. 1993;189(1):99-104.
- Crystal P, Koretz M, et al. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound*. 2005;33(2):47-52.
- Crystal P, Strano SD, et al. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(1):177-82.
- del Cura JL, Elizagaray E, et al. The use of unenhanced doppler sonography in the evaluation of solid breast lesions. *Am J Roentgenol*. 2005;184(6):1788-94.
- Ding H, Wang W-P, et al. Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with sonovue. *J Ultrasound Med*. 2005;24(3):285-97.
- Donegan WL. Evaluation of palpable breast mass. *N Engl J Med*. 1992;327:937-42.

- Du J, Li FH, et al. Microvascular architecture of breast lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonographic micro flow imaging. *J Ultrasound Med*. 2008;27(6): 833-42; quiz 844.
- Duffy SW, Tabar L. Screening mammography re-evaluated. *Lancet*. 2000;355(9205):747-8.
- Faccioli N, Crippa S, et al. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas. *Pancreatology*. 2009;9(5):560-6.
- Feinstein S, Shah P, et al. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4(3):595-600.
- Fleischer AC, Lyshchik A, et al. Contrast-enhanced transvaginal sonography of benign versus malignant ovarian masses: preliminary findings. *J Ultrasound Med*. 2008;27(7):1011-8.
- Fleischer AC, Muhletaler CA, et al. Palpable breast masses: evaluation by high frequency, hand-held real-time sonography and xeromammography. Work in progress. *Radiology*. 1983;148(3):813-7.
- Forsberg F, Piccoli CW, et al. Breast lesions: imaging with contrast-enhanced subharmonic US-initial experience. *Radiology*. 2007;244(3):718-26.
- Frenkel V. Ultrasound mediated delivery of drugs and genes to solid tumors. *Adv Drug Delivery Rev Ultrasound Drug Gene Delivery*. 2008;60(10):1193-208.
- Furuse J, Forsberg F, et al. Pulse inversion harmonic imaging for breast cancer diagnosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(5): S93-S94.
- Giuseppetti GM, Baldassarre S, et al. Color Doppler sonography. *Eur J Radiol*. 1998;27(Suppl 2):S254-S258.
- Goertz DE, Jong N de, et al. Attenuation and size distribution measurements of definity(TM) and manipulated definity (TM) populations. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(9):1376-88.
- Gokalp G, Topal U, et al. Power Doppler sonography: anything to add to BI-RADS US in solid breast masses? *Eur J Radiol*. 2009;70(1):77-85.
- Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer*. 1995;76(4):626-30.

Gramiak R, Shah PM, et al. Ultrasound cardiography: contrast studies in anatomy and function. *Radiology*. 1969;92(5):939-48.

Grossniklaus HE. Tumor vascularity and hematogenous metastasis in experimental murine intraocular melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1998;96:721-52.

Hartmann A, Kunz M, et al. Hypoxia-induced up-regulation of angiogenin in human malignant melanoma. *Cancer Res*. 1999;59(7):1578-83.

Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk110.1148/radiol.2301020870. *Radiology*. 2004;230(1):29-41.

Hilton SW, Leopold GR, Olson LK, et al. Real-time breast sonography: application in 300 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147:479-86.

Hollerweger A, Rettenbacher T, et al. New signs of breast cancer: high resistance flow and variations in resistive indices evaluation by color Doppler sonography. *Ultrasound Med Biol*. 1997;23(6):851-6.

Hong AS, Rosen EL, et al. BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(4):1260-5.

Huber S, Helbich T, et al. Effects of a microbubble contrast agent on breast tumors: computer-assisted quantitative assessment with color Doppler US-early experience. *Radiology*. 1998;208(2):485-9.

Humphrey LL, Helfand M, et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137(5 Part 1):347-60.

Jackson VE, Reynolds HE, Hawes DR. Sonography of the breast. *Semin Ultrasound CT MR*. 1996;17:460-75.

Jackson VP, Rothschild PA, Kreipke DK, et al. The spectrum of sonographic findings of fibroadenoma of the breast. *Invest Radiol*. 1996;21:34-40.

Jackson VP. Management of solid breast nodules: what is the role of sonography? *Radiology*. 1995;196:14-5.

Jokich PM, Monticciolo DL, Adler YT. Breast ultrasonography. *Radiol Clin North Am*. 1992;30:993-1009.

Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast us in the evaluation of women with dense breast tissue110.1148/radiol.2213010364. *Radiology*. 2001;221(3):641-9.

Kedar RP, Cosgrove D, et al. Microbubble contrast agent for color Doppler US: effect on breast masses. Work in progress. *Radiology*. 1996;198(3):679-86.

Kettenbach J, Helbich TH, et al. Computer-assisted quantitative assessment of power Doppler US: effects of microbubble contrast agent in the differentiation of breast tumors. *Eur J Radiol*. 2005;53(2):238-44.

Kolb TM, Lichy J, et al. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast us and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations110.1148/radiol.2251011667. *Radiology*. 2002;225(1):165-75.

Kolb TM, Lichy J, et al. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US-diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology*. 1998;207(1):191-9.

Kook S-H, Kwag H-J. Value of contrast-enhanced power Doppler sonography using a microbubble echo-enhancing agent in evaluation of small breast lesions. *J Clin Ultrasound*. 2003;31(5):227-38.

Kook S-H, Park H-W, et al. Evaluation of solid breast lesions with power Doppler sonography. *J Clin Ultrasound*. 1999;27(5):231-7.

Lazarus E, Mainiero MB, et al. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology*. 2006;239(2):385-91.

Leconte, I., C. Feger, et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(6):1675-9.

- Lee HJ, Kim EK, Kim MJ, et al. Observer variability of breast imaging reporting and data system (BI-RADS) for breast ultrasound. *Eur J Radiol.* 2008;65(2):293-8.
- Lee S-W, Choi HY, et al. Role of color and power Doppler imaging in differentiating between malignant and benign solid breast masses. *J Clin Ultrasound.* 2002;30(8):459-64.
- Lee W-J, Chu J-S, et al. Breast cancer vascularity: color Doppler sonography and histopathology study. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;37(3):291-8.
- Less JR, Skalak TC, et al. Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions. *Cancer Res.* 1991;51(1):265-73.
- Liu H, Jiang Y-X, et al. Contrast-enhanced breast ultrasonography: imaging features with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 2009;28(7):911-20.
- Liu J-B, Wansaicheong G, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging: state of the art. *J Med Ultrasound.* 2005;13(3):109-26.
- Madjar H, Sauerbrei W, et al. Color Doppler and duplex flow analysis for classification of breast lesions. *Gynecol Oncol.* 1997;64(3):392-403.
- Mandelson MT, Oestreicher N, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers10.1093/jnci/92.13.1081. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(13):1081-7.
- Marcelino A. *Contribuição do meio de contraste ultrassonográfico na avaliação do pâncreas transplantado.* São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008. p.159.
- Martinez AM, Medina CJ, et al. Assessment of breast lesions using Doppler with contrast agents. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(6):527-30.
- Maturo VG, Zusmer NR, Gilson AJ, et al. Ultrasonic appearance of mammary carcinoma with a dedicated wholebreast scanner. *Radiology.* 1982;142:713-8.
- McCulloch M, Gresser C, et al. Ultrasound contrast physics: a series on contrast echocardiography, article 3. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(10):959-67.

- Miller AP, Nanda NC. Contrast echocardiography: new agents. *Ultrasound Med Biol*. 2004;30(4):425-34.
- Milz P, Lienemann A, et al. Evaluation of breast lesions by power Doppler sonography. *Eur Radiol*. 2001;11(4):547-54.
- Moon WK, Im J-G, et al. Nonpalpable breast lesions: evaluation with power Doppler US and a microbubble contrast agent initial experience¹. *Radiology*. 2000;217(1):240-6.
- Pisano ED, Gatsonis CA, et al. American College of Radiology Imaging Network Digital Mammographic Imaging Screening Trial: objectives and methodology 110.1148/radiol.2362050440. *Radiology*. 2005;236(2):404-12.
- Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue® in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(9):1369-75.
- Porter TR, Xie F, et al. Intravenous perfluoropropane-exposed sonicated dextrose albumin produces myocardial ultrasound contrast that correlates with coronary blood flow. *J Am Soc Echocardiogr*. 1995;8(5 Pt 1):710-8.
- Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology*. 1999;213:889-94.
- Raza S, Baum JK. Solid breast lesions: evaluation with power Doppler US. *Radiology*. 1997;203(1):164-8.
- Rettenbacher T, Hollerweger A, et al. Color Doppler sonography of normal breasts: detectability of arterial blood vessels and typical flow patterns. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24(9):1307-11.
- Ricci P, Cantisani V, et al. Benign and malignant breast lesions: efficacy of real time contrast-enhanced ultrasound vs. magnetic resonance imaging. *Ultraschall Med*. 2007;28(1):57-62.
- Robbin ML, Lockhart ME, et al. Renal imaging with ultrasound contrast: current status. *Radiol Clin North Am*. 2003;41(5):963-78.

- Schroeder RJ, Maeurer J, et al. D-galactose-based signal-enhanced color Doppler sonography of breast tumors and tumorlike lesions. *Invest Radiol*. 1999;34(2):109-15.
- Shalhoub J, Owen DRJ, et al. The use of contrast enhanced ultrasound in carotid arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(4):381-7.
- Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Benign breast lesions: ultrasound detection and diagnosis. *Radiology*. 1984;151:467-70.
- Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:109-14.
- Srivastava A, Hughes LE, et al. Vascularity in cutaneous melanoma detected by Doppler sonography and histology: correlation with tumour behaviour. *Br J Cancer*. 1989;59(1):89-91.
- Stavros AT, Thickman D, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995;196(1):123-34.
- Stomper P, Souza D, et al. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(5):1261-5.
- Stuhrmann M, Aronius R, et al. Tumor vascularity of breast lesions: potentials and limits of contrast-enhanced Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(6):1585-9.
- Tabar L, Fagerberg CJG, Gad A, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet*. 1985;i:829-32.
- Tabar L, Fagerberg G, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results Swedish two-county trial. *Cancer*. 1995;75(10):2507-17.
- Tabar L, Tot T, et al. Early detection of breast cancer: large-section and subgross thick-section histologic correlation with mammographic appearances¹. *Radiographics*. 2007;27(Suppl 1):S5-S35.

- Tabár L, Vitak B, et al. (2000). The Swedish two-county trial twenty years later: updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am.* 2000;38(4):625-51.
- Valentino M, Ansaloni L, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in blunt abdominal trauma: considerations after 5 years of experience. *Radiol Med.* 2009;114(7):1080-93.
- Weskott HP. Emerging roles for contrast-enhanced ultrasound. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;40(1):51-71.
- Whittingham TA. Tissue harmonic imaging. *Eur Radiol.* 1999;9(0):S323-S326.
- Wild JJ, Neal D. The use of high frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in the living tissue. *Lancet.* 1951;1:655-7.
- Wilson SR, Greenbaum LD, et al. Contrast-enhanced ultrasound: what is the evidence and what are the obstacles? *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(1):55-60.
- Winehouse J, Douek M, et al. Contrast-enhanced colour Doppler ultrasonography in suspected breast cancer recurrence. *Br J Surg.* 1999;86(9):1198-201.
- Wink M, de la Rosette J, et al. Transrectal contrast enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer. *World J Urol.* 2007;25(4):367-73.
- Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 1976;126(6):1130-7.
- World Health Organization (WHO). The global burden of disease: 2004 update 2008. Ginebra; 2010. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html.