

**RODRIGO MENEZES JALES**

---

---

**DESEMPENHO DA ULTRA-SONOGRAFIA NA AVALIAÇÃO DOS  
LINFONODOS AXILARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

---

---

**Dissertação de Mestrado**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. EMÍLIO FRANCISCO MARUSSI**

**UNICAMP  
2005**

**RODRIGO MENEZES JALES**

---

---

**DESEMPENHO DA ULTRA-SONOGRAFIA NA AVALIAÇÃO DOS  
LINFONODOS AXILARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

---

---

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do Título de  
Mestre em Tocoginecologia, área de  
Tocoginecologia

**ORIENTADOR: Prof. Dr. EMÍLIO FRANCISCO MARUSSI**

**UNICAMP  
2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

J216d

Jales, Rodrigo Menezes

Desempenho da ultra-sonografia na avaliação dos linfonodos axilares em mulheres com câncer de mama. / Rodrigo Menezes Jales. Campinas, SP: [s.n.], 2005.

Orientador: Emílio Francisco Marussi  
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Câncer -mamas. 2. Linfonodos. 3. Axila. 4. Ultra-som.  
5. Morfologia. 6. Doppler. 7. Ultra-sonografia. I. Marussi, Emílio Rodrigo. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(slp/fcm)

## **BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluno: RODRIGO MENEZES JALES**

---

**Orientador: Prof. Dr. EMÍLIO FRANCISCO MARUSSI**

---

### **Membros:**

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 30/08/2005**

***Dedico este trabalho...***

*À minha família:  
mamãe, papai,  
Luciana e Adriana.*

# Agradecimentos

---

*À minha família, pelo exemplo, pelo incentivo, meu amor incondicional.*

*Ao querido Dr. Emílio, modelo de médico, amado e seguido por todos. Sistema nervoso central da ecografia do CAISM.*

*À Dra. Sophie, rara combinação de inteligência e afetividade, a quem sou eternamente grato.*

*Ao Dr. Guilherme Cecatti, pelas críticas engrandecedoras.*

*Ao Dr. Kleber Cursino, amigo, modelo maior de competência na arte de transformar escalas de cinza em diagnósticos incríveis.*

*À Profa. Dra. Célia Regina Garlipp, pela agradável iniciação científica junto à Patologia Clínica do HC-Unicamp.*

*Às técnicas e auxiliares de Enfermagem do CAISM (Cris, Dona Diu, Jan, Marilza, Creu, Edna, Malu), pela amizade e por tornar o ambiente da ecografia agradável às pacientes e aos médicos.*

*Aos colegas da ecografia do CAISM: Dr. Milton, Dra. Cleide, Renata, Silvana, Cris, Márcia, Sara e Simiran.*

*Às “meninas” Eliana, Rose, Viviane e Fabiane pela dedicação e, especialmente, pelo chazinho tradicional*

*Aos professores da pós-graduação do CAISM, especialmente à Dra. Lúcia.*

*À Lindura pela companhia apaixonada, amável e engrandecedora*

# Estrutura da tese

---

Esta tese está sendo apresentada no formato alternativo de teses de mestrado da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e de acordo com o disposto em *Normas, procedimentos e orientações para publicações de dissertações e teses da Faculdade de Ciências Médicas (2005)*.

Inclui uma introdução ao tema, os objetivos do projeto de pesquisa, e um artigo original submetido para publicação na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Os métodos e os resultados obtidos estão apresentados no artigo. Em seguida, a tese apresenta a conclusão e as referências bibliográficas. No anexo foram incluídos o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM -Unicamp.

A coleta de dados foi realizada na Seção Técnica de Ultra-sonografia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Unicamp.

# Sumário

---

Símbolos, Siglas e Abreviaturas .....	viii
Resumo .....	ix
Summary .....	xi
1. Introdução .....	13
2. Objetivos .....	23
2.1. Objetivo geral .....	23
2.2. Objetivos específicos .....	23
3. Publicação.....	24
3.1. Artigo 1 .....	25
4. Conclusões .....	48
5. Referências Bibliográficas.....	49
6. Bibliografia de Normatizações .....	56
7. Anexos .....	57
7.1. Anexo 1 – Termo de consentimento Livre e Esclarecido.....	57
7.2. Anexo 2 – Parecer do comitê de ética em pesquisa da FCM-Unicamp .....	60

# **Símbolos, Siglas e Abreviaturas**

**CAISM** Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

**FCM** Faculdade de Ciências Médicas

**TLNS** Técnica do linfonodo sentinela

**Unicamp** Universidade Estadual de Campinas

**VPP** Valor Preditivo Positivo

**VPN** Valor Preditivo Negativo

# Resumo

---

**Introdução:** a avaliação clínica tem baixo desempenho na previsão do envolvimento linfonodal em mulheres com câncer da mama. Assim, a dissecação axilar é necessária para o estadiamento patológico. A ultra-sonografia tem sensibilidade superior à mamografia e ao exame físico na avaliação linfonodal axilar.

**Objetivos:** Avaliar o desempenho de diversas características ultra-sonográficas morfológicas (12) e Doppler (7) na detecção de metástases linfonodais em mulheres com câncer de mama. **Métodos:** Foram incluídas 181 axilas, de 179 mulheres, entre janeiro e dezembro de 2004. Os exames ultra-sonográficos foram realizados com transdutor linear em tempo real (TOSHIBA- Power Vision-6000 - modelo SSA-370A). Para o estudo de parâmetros morfológicos foram utilizadas freqüências entre 7,5 e 12 megahertz (Mhz). Para os parâmetros Doppler foi utilizada a freqüência de 5Mhz. Subseqüentemente, as pacientes foram submetidas à axilectomia dos níveis I, II e III (158) ou à técnica do linfonodo sentinela (23). Para a análise dos dados utilizaram-se estatística descritiva e árvore de decisão. **Resultados:** Ao exame ultra-sonográfico foi identificado pelo menos um linfonodo axilar em 173 (96%) exames. O exame histológico detectou metástase linfonodal em 87 mulheres (48%). As melhores sensibilidades

dos critérios morfológicos foram encontradas com o volume do linfonodo (62%), diâmetro antero-posterior (62%) e local do centro ecogênico (56%). Embora a especificidade da invasão da gordura adjacente (100%), regularidade das margens (92%) e da ecotextura do parênquima (99%) tenham sido elevadas, a sensibilidade destes parâmetros foi muito baixa. Nenhum critério do Doppler alcançou 50% de sensibilidade. A árvore de decisão selecionou a localização do centro ecogênico, ecotextura do parênquima e regularidade das margens como melhor associação de parâmetros. **Conclusão:** O desempenho da ultra-sonografia na detecção de metástases nos linfonodos axilares foi desapontador na detecção de metástases linfonodais axilares em mulheres com câncer de mama.

# Summary

---

**Introduction:** The clinical evaluation is not accurate to predict the lymph node involvement in woman with breast cancer. Therefore, the axillary dissection is necessary to the pathological stagement. The ultrasonography is more sensitive than palpation and mammography in the detection of metastatic lymph nodes.

**Objective:** To evaluate the role of ultrasonographic features, morphologic (12) and Doppler (7), in the detection of lymph node metastases in breast cancer patients.

**Methods:** 181 axillas from 179 women were included. The ultrasonographic examinations were performed with real-time linear probe (TOSHIBA- Power Vision-6000 - model SSA-370A). Morphologic parameters were studied with a frequency of 7.5-12 Mega-hertz (Mhz). To Doppler parameters, a frequency of 5Mhz was used. Subsequently, the women were submitted to axillary dissection of levels I, II and III (158) or to the sentinel lymph node technique (23). Descriptive statistics and tecision tree were used to analyze the data. **Results:** At least one lymph node was detected in 173 (96%) by ultasonographic exams. Histologic examination detected lymph node metastases in 87 women (48%). The best sensitivity among the morphologic features were found with the volume (62%), the antero-posterior diameter (62%) and fatty hilum placement (56%). Beside

the specificity of the extra capsular invasion (100%), border regularity (92%) and cortex echogenicity (99%) were high, the sensitivity of these features were to low. None of the Doppler features reached 50% of sensitivity. The decision tree test selected the ultrasonographic features: fatty hilum placement, border regularity and cortex echogenicity as the best parameters association. **Conclusion:** The role of axillary ultrasonography in the detection of axillary lymph node metastases in woman with breast cancer was disappointing.

# 1. Introdução

---

A axilectomia, como parte obrigatória do tratamento do câncer de mama, foi descrita, independentemente, por Halstead e Meyer em 1894. Baseava-se na opinião do famoso patologista alemão Rudolf Virchow, que considerava o câncer como uma doença que se espalha por continuidade pelo tecido local e pelos ductos intramamários, servindo os linfonodos axilares como uma barreira natural à disseminação da doença. Para Halsted, a axilectomia visava remover a primeira área para onde a doença se disseminava. O conhecimento de que as pacientes com comprometimento linfonodal tinham um pior prognóstico era intuitivo.

Até 1968, as pacientes eram classificadas como tendo linfonodos axilares positivos ou negativos. Nesse ano foram publicados os primeiros resultados do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)*, e mostraram que um aumento no número de linfonodos acometidos era associado com piores resultados no tratamento adjuvante (Fisher et al., 1968). As pacientes com comprometimento linfonodal foram agrupadas em dois grupos: 1 a 3 linfonodos comprometidos e 4 ou mais linfonodos comprometidos. Detectou-se que esses

grupos apresentavam diferença de 25% na taxa de sobrevivência. Esse conhecimento foi universalmente aceito e ainda é utilizado para a definição dos esquemas terapêuticos (Mmamounas et al., 2005)

Na década de 1950, a mamografia possibilitou o diagnóstico de lesões não palpáveis. Esse foi o primeiro passo para a indicação de tratamentos mais conservadores. Veronesi, junto ao Instituto do Câncer de Milão, iniciou em 1973 os trabalhos que mostraram que os resultados terapêuticos da quadrantectomia associada à radioterapia eram semelhantes aos resultados da mastectomia radical à Halsted (Veronesi et al., 1981), mas ainda manteve a axilectomia para todas as pacientes. Nos casos em que é realizada a mastectomia radical clássica ou modificada, a abordagem axilar é uma extensão direta da cirurgia principal. Nos casos em que se opta pelas cirurgias conservadoras, a abordagem da axila se torna, praticamente, um procedimento à parte da cirurgia principal.

No entanto, a axilectomia é responsável por grande parte das lesões nervosas e vasculares ocorridas durante o tratamento cirúrgico do câncer de mama. No pós-operatório são freqüentes os distúrbios motores e as complicações relacionadas ao prejuízo da drenagem linfática como seroma, linfedema, erisipela e celulite (Petrek et al., 2001). Essas complicações provocadas pela axilectomia interferem na qualidade de vida da paciente (Hack et al. 1999). A incidência de linfedema em pacientes submetidas à axilectomia após seguimento de 20 anos é de cerca de 48%, sendo que 11% apresentam linfedema severo com conseqüente deformidade e disfunção motora (Petrek et al., 2001). Em pacientes mais idosas, os riscos de alterações no membro superior parecem ser maiores do que os

benefícios potenciais da axilectomia (Mandelblatt et al., 2002). Estimativas estatísticas demonstram que, devido, sobretudo, à melhora na expectativa de vida das pacientes tratadas de câncer de mama, aumentará o número de mulheres com alterações funcionais decorrentes do linfedema que necessitarão de cuidados diários por longos períodos (Kitamura et al., 2005).

Esses transtornos gerados pela axilectomia incentivaram estudos sobre procedimentos alternativos. No início da década de 70, demonstrou-se que a radioterapia e a axilectomia obtinham resultados semelhantes no controle das metástases linfonodais axilares subclínicas (Spitalier et al., 1971). Alguns trabalhos têm mostrado que os benefícios da quimioterapia adjuvante se estendem às pacientes sem comprometimento linfonodal e que a terapia adjuvante ao tratamento cirúrgico em pacientes em estadios clínicos iniciais - envolvendo a utilização da quimioterapia, da hormonioterapia ou da associação entre a químio e a hormonioterapia - pode ser definida sem a utilização do número de linfonodos comprometidos pela neoplasia (Parmigiani *et al.*; 1999). Além disso, a propensão do comprometimento linfonodal no carcinoma da mama está relacionada ao tamanho do tumor primário; portanto, detectando-se os tumores primários da mama em estágios mais iniciais e o acesso aos linfonodos axilares, torna-se menos importante (Carter et al., 1989). Assim, o impacto da axilectomia na sobrevida das pacientes ainda é controverso (Kingsmore et al., 2003).

Entretanto, a avaliação dos linfonodos axilares ainda é o melhor indicador prognóstico isolado nas pacientes com carcinoma da mama (Fisher et al., 1983). Esse conhecimento já está tão fundamentado que constitui a base para

o estadiamento do câncer de mama (TNM) promulgado pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e pela *International Union Against Cancer* (UICC). A taxa de sobrevida em dez anos é de 70% para pacientes sem acometimento axilar, enquanto é de 20% nos casos com comprometimento extenso (Dixon, 1998).

Entretanto, o estadiamento axilar clínico é falho e a dissecação axilar é necessária para o estadiamento patológico.

Diversas modalidades propedêuticas não invasivas têm sido estudadas na avaliação dos linfonodos axilares na tentativa de minimizar a necessidade do estudo histológico (Michel et al., 2002; Wahl et al., 2004). Os métodos de imagem disponíveis no momento são incapazes de detectar as micrometástases linfonodais (metástases menores que 2mm). Entretanto, as micrometástases parecem não alterar o prognóstico nem exigir mudanças no esquema terapêutico adjuvante (Millis et al., 2002).

A mamografia não apresentou bons resultados na avaliação axilar (sensibilidade menor que 40%). Além da dificuldade da diferenciação entre alterações inflamatórias e neoplasias há a dificuldade técnica em posicionar adequadamente a região axilar no filme (Pamilo et al., 1989).

A tomografia computadorizada, embora superior ao exame físico, mostrou-se pouco útil na detecção de envolvimento axilar, principalmente devido ao baixo valor preditivo negativo (VPN) (20%) (March et al., 1991).

A ressonância nuclear magnética -- contrastada com *ultrasmall superparamagnetic iron oxide* (USPIO) no lugar do gadolínio -- tem sido utilizada na avaliação da axila em pacientes com carcinoma da mama, com sensibilidade de 82%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo (VPP) de 100% e VPN de 89% (Michel et al., 2002). Entretanto, não apresenta no momento uma boa relação custo-benefício.

Sugeriu-se a utilização do FDG-PET (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) – *positron emission tomography* (PET), pois tem um VPN de 95,3% (Greco et al; 2001). Esse achado não foi confirmado em casos iniciais de câncer de mama, nos quais a PDG-PET obteve sensibilidade de 20% (Barranger et al., 2003). Outros trabalhos não acharam diferença significativa entre a ultra-sonografia, a PET e a ultra-sonografia associada à PET (Ohta et al., 2000). Um trabalho multicentrico prospectivo recente (Wahl et al., 2004) não recomenda a utilização da PDG-PET no estadiamento axilar pela sua baixa sensibilidade.

No início dos anos 90 começaram os estudos sobre o linfonodo sentinela, técnica na qual é retirado o primeiro linfonodo que drena o leito tumoral, detectado por radioisótopos ou por corantes biológicos. O estudo de apenas um linfonodo diminui a morbidade relacionada ao prejuízo da drenagem linfática e apresenta menores custos, quando comparado com a axilectomia (Perrier et al., 2004). Mesmo assim, a dissecação axilar para a exérese do linfonodo sentinela não é totalmente ausente de seqüelas (Sener et al., 2001, Rönka et al., 2004). Os sintomas relacionados com a técnica do linfonodo sentinela (TLNS) ocorrem em cerca de 1/4 das pacientes, tendem a ser leves e a ocorrência de linfedema

limitante seria desprezível (Rönka et al., 2005). Entretanto, mesmo em mãos experientes, essa técnica ainda apresenta de 5% a 10% de resultados falsos negativos (Barranger et al., 2003).

A ultra-sonografia, método propedêutico bastante disponível a relativamente baixos custos, utiliza a emissão e detecção de ondas sonoras para a geração de imagens e já é amplamente utilizada na avaliação de nódulos mamários (Marussi; 2001, Stavros et al., 2004). No estudo da axila, a ultra-sonografia tem mostrado performance superior à mamografia e ao exame físico na identificação de linfonodos comprometidos (Pamilo et al., 1989, Yang, et al., 1996) . Alguns estudos sugerem, em função do bom desempenho da ultra-sonografia no diagnóstico dos linfonodos axilares comprometidos por neoplasia, que este método de imagem pode ajudar a diminuir o número de cirurgias desnecessariamente radicais para o tratamento do câncer de mama (Strauss *et al*; 1998). Além disso, 97% das metástases não identificadas correspondem a casos de micrometástases ou metástase de até três linfonodos, que podem ser tratadas por irradiação da axila (Kuerer et al., 1998).

A invasão linfonodal detectada pela ultra-sonografia pode ser confirmada por exame citológico de material obtido por biópsia aspirativa por agulha fina (BAAF). Entretanto, esse procedimento, apesar de boa especificidade (96%), apresenta baixa sensibilidade (57%) (Kuenen-Boumeester et al., 2003) e é muito desconfortável para a paciente.

A ultra-sonografia ainda dispõe do recurso Doppler, pelo qual é possível estudar-se o fluxo sanguíneo das estruturas examinadas. A avaliação da vascularização dos linfonodos axilares tem mostrado, em alguns estudos, performance semelhante à de estudo morfológico pela ultra-sonografia (Walsh et al., 1994). Um estudo recente sugere que tanto o Doppler de potência como o Doppler colorido melhoram o diagnóstico ultra-sonográfico de metástases regionais, ajudando a diferenciar linfonodos reacionais de linfonodos invadidos por neoplasia. Nos primeiros seria detectada maior vascularização na região hilar, enquanto nos últimos a vascularização seria mais identificada na periferia linfonodal (Steinkamp et al., 2002). Um estudo realizado em mulheres com carcinoma da mama mostrou alta sensibilidade (92,5%), mas baixa especificidade (9,5%) para a detecção de metástases linfonodais axilares quando utilizado exclusivamente o Doppler colorido (Yang e Metrewelli, 1998). Outro trabalho mostrou que o estudo de linfonodos axilares de pacientes com câncer da mama com o Doppler colorido, associado à razão entre os diâmetros longitudinal e transversal dos linfonodos obtida pelo modo B, só seriam úteis no estudo de linfonodos palpáveis (Yang et al., 2000).

Recentemente têm sido sugeridos agentes de contraste ultra-sonográfico para melhorar a acurácia da ultra-sonografia no estudo Doppler de diferentes estruturas. Entretanto, esses agentes de contraste não parecem melhorar a acurácia da ultra-sonografia no diagnóstico diferencial entre linfonodos malignos e benignos (Schulte-Altendorrnburg et al., 2003), além de encarecer o método.

Uma revisão bibliográfica envolvendo 18 trabalhos publicados entre 1986 e 2004 sobre a avaliação ultra-sonográfica dos linfonodos axilares mostrou ampla variação na sensibilidade (56% a 100%), na especificidade (9,5% a 100%), no VPP (49,3% a 100%) e no VPN (49% a 100%).

**Quadro 1. Revisão bibliográfica realizada em língua inglesa no “pubmed”**

Autor	ano	n	%	VPP	VPN	%pT1	S	E
Bruneton et al.	1986	60	----	----	----	----	72,7	97,3%
Tate et al.	1989	140	42%	----	----	----	66%	75%
Pamilo et al.	1989	41	43%	----	----	----	72,2	69,6
Marussi	1991	115	68%	92%	49%	10%	56%	89%
Walsh et al.	1994	80	41%	96%	----	19%	70	98%
Vaidya et al.	1996	200	57%	90%	69%	----	69%	90%
Yang et al.	1996	114	38,9	94,9%	90,7%	35%	84,1	97,1
Feu et al.	1997	158	28%	68%	93%	----	84%	84%
Verbanck et al.	1997	144	55,3%	96%	91%	----	92%	95%
Yang et al.	1998	81	48%	49,3%	57,1%	----	92,5%	9,52%
Tateishi et al.	1999	84	24%	----	----	----	85%	73%
Yang et al.	2000	145	46%	----	----	----	67%	71%
Rajesh et al.	2002	84	40%	81%	84%	----	74%	89%
Kuennen –Boumeester et al.	2003	183	46%	92%	70%	72%	57%	96%
Schulte-Altendorneburg et al.	2003	32	84%	93%	----	----	90%	60%
Deurloo et al.	2003	268	32%	----	----	----	95%	44%
Rubaltelli et al.	2004	55	47%	----	----	----	92%	93%
Shetty e Carpenter	2004	30	33%	50%	100%	----	100%	50%

S=sensibilidade; E=especificidade; VPP=valor preditivo positivo; VPN= valor preditivo negativo

Parte dessa variação decorre dos autores terem utilizado diferentes associações de parâmetros morfológicos e/ou Doppler para classificar os linfonodos

como invadidos: linfonodos arredondados com mais de 5mm de diâmetro (Pamillo et al., 1989); qualquer massa detectável na axila (Tate *et al.*; 1989); qualquer nódulo identificável ao ultra-som (Freitas et al., 1991); sinais Doppler coloridos detectados adjacentes à periferia do linfonodo (até 5mm de distância) ou no interior do linfonodo (Walsh et al., 1994); qualquer nódulo maior que 0,5cm (Vaidya et al., 1996); imagens hipoecóides, ovaladas ou arredondadas, maiores que 0,5cm (Verbanck et al., 1997); linfonodos arredondados (relação eixo maior / eixo menor < 1,5), centro ecogênico ausente, heterogeneidade do córtex (FEU et al., 1997); contornos arredondados, textura hipoecóide, hipertrofia cortical excêntrica, obliteração do hilo central (Yang et al., 1996); ausência ou desvio do centro ecogênico, tamanho maior do que 10mm, relação eixo menor-eixo maior entre 0,5 e 1, margens irregulares (Tateishi et al., 1999); relação eixo longitudinal / eixo transversal ( $1,8 \pm 0,6$  para malignidade e  $2,6 \pm 0,8$  para benignidade) e vascularização periférica (Yang et al., 2000); espessura máxima do parênquima superior a 2,3mm (Deurloo et al., 2003); mudança no formato, alteração na ecogenicidade do parênquima, espessamento do parênquima, desvio ou ausência do centro ecogênico (Rajesh et al., 2002), tamanho maior que 20mm, ausência do centro ecogênico, alterações corticais, formato arredondado (Mahesh e Carpenter, 2004); pelo menos dois dos seguintes critérios: relação eixo maior-eixo menor < 2, margens irregulares, ausência do centro ecogênico, vascularização periférica ou mista (Rubaltelli et al., 2004).

Além de terem aplicado critérios de acometimento diversos, foram utilizados equipamentos com resoluções diferentes (3,5 a 12megahertz)-(Mhz). As

características das populações estudadas também foram bastante diferentes. A prevalência de axilas comprometidas variou de 28% a 72%; a prevalência de casos em estadiamentos iniciais, de 10% a 72%. A sensibilidade e a especificidade de um teste dependem do estadiamento da doença na população estudada. Assim, um mesmo teste parecerá ter desempenho melhor quando estudada uma população em estágios mais avançados da doença. Ao contrário, em uma população com estágios mais iniciais da doença, esse mesmo teste apresentará menor desempenho. Apesar de apresentarem metodologias bastante diferentes, nenhum deles calculou a sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN e os valores de corte para cada parâmetro ultra-sonográfico citado, principalmente quando estudados *in vivo*. Algumas tentativas de se definir o desempenho dos diversos parâmetros ultra-sonográficos foram realizadas *in vitro*, o que impossibilita o estudo dinâmico da vascularização linfonodal (através do Doppler) e não, necessariamente, correlacionam-se com os achados *in vivo* (Feu et al., 1997, Tateishi et al., 1999).

Esta pesquisa teve como finalidade estudar a sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN de diversos parâmetros ultra-sonográficos (morfológicos e Doppler), incluindo os classicamente utilizados, como a ausência do centro ecogênico (relacionados com linfonodos completamente acometidos pela neoplasia), mas associando critérios mais recentemente utilizados, como o aumento na espessura do parênquima (relacionados a estágios mais iniciais de acometimento linfonodal). Os dados foram avaliados individualmente e em associação.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo geral

Avaliar o desempenho de diferentes parâmetros ultra-sonográficos, morfológicos e Doppler, na avaliação dos linfonodos axilares em mulheres com carcinoma da mama, utilizando como padrão-ouro o diagnóstico anatomopatológico.

### 2.2. Objetivos específicos

- Determinar valores de corte para os parâmetros ultra-sonográficos morfológicos e Doppler na discriminação entre linfonodos acometidos ou não pela neoplasia maligna da mama.
- Avaliar a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de parâmetros morfológicos e Doppler na avaliação dos linfonodos axilares em mulheres com neoplasia maligna da mama.
- Avaliar qual associação de critérios ultra-sonográficos morfológicos e/ou Doppler tem melhor desempenho na predição do diagnóstico histológico dos linfonodos em mulheres com neoplasia maligna da mama.

## **3. Publicação**

---

Artigo - Desempenho da ultra-sonografia na detecção das metástases em linfonodos axilares em mulheres com câncer de mama.

Artigo enviado para publicação na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.

### 3.1. Artigo 1

Desempenho da ultra-sonografia na detecção das metástases em linfonodos axilares em mulheres com câncer de mama.

Performance of ultrasound in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients.

Rodrigo Menezes Jales (1)

Emílio Francisco Marussi (2)

Kleber Cursino de Andrade (1)

Sophie Françoise Mauricette Derchain (2)

Instituição onde o trabalho foi desenvolvido:

Seção técnica de ultra-sonografia - Departamento de Tocoginecologia Faculdade de Ciências Médicas - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

(1) Médico Assistente da Seção Técnica de Ultra-sonografia, Mestre em Tocoginecologia, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

(2) Professor do Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Endereço para correspondência:

Dr. Rodrigo Menezes Jales

Seção técnica de ultra-sonografia - CAISM/Unicamp.

Rua Alexander Fleming, 101–Cidade Universitária “Zeferino Vaz”

CEP 13083-881- Campinas -SP

Telefone 19- 3788-9500

e-mail: [ecografia@caism.unicamp.br](mailto:ecografia@caism.unicamp.br)

## Resumo

**Objetivos:** Avaliar o desempenho de diversas características ultra-sonográficas morfológicas (12) e Doppler (7), na detecção de metástases linfonodais em mulheres com câncer de mama. **Métodos:** Foram incluídas 181 axilas, de 179 mulheres entre janeiro e dezembro de 2004. Os exames ultra-sonográficos foram realizados com transdutor linear em tempo real (*TOSHIBA- Power Vision-6000* (modelo SSA-370A). Para o estudo de parâmetros morfológicos foram utilizadas frequências entre 7,5 e 12 megahertz (Mhz). Para os parâmetros Doppler foi utilizada a frequência de 5Mhz. Subseqüentemente, as pacientes foram submetidas à axilectomia dos níveis I, II e III (158) ou à técnica do linfonodo sentinela (23). Para a análise dos dados foi utilizada estatística descritiva e árvore de decisão. **Resultados:** Ao exame ultra-sonográfico foi identificado pelo menos um linfonodo axilar em 173 (96%) exames. O exame histológico detectou metástase linfonodal em 87 mulheres (48%). As melhores sensibilidades dos critérios morfológicos foram encontradas com o volume do linfonodo (62%), diâmetro antero-posterior (62%) e local do centro ecogênico (56%). Embora a especificidade da invasão da gordura adjacente (100%), regularidade das margens (92%) e da ecotextura do parênquima (99%) tenham sido elevadas, a sensibilidade destes parâmetros foi muito baixa. Nenhum critério do Doppler alcançou 50% de sensibilidade. A árvore de decisão selecionou a localização do centro ecogênico, ecotextura do parênquima e regularidade das margens como melhor associação de parâmetros. **Conclusão:** O desempenho da ultra-sonografia na detecção de metástases nos linfonodos axilares foi desapontador.

**Palavras-chave:** câncer de mama; linfonodos; morfologia; Doppler; axila; ultra-som.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the role of ultrasonographic features, morphologic (12) and Doppler (7), in the detection of lymph node metastases in breast cancer patients.

**Methods:** 181 axillas from 179 women were included. The ultrasonographic examinations were performed with real-time linear probe (*TOSHIBA- Power Vision-6000* (model SSA-370A)). Morphologic parameters were studied with a frequency of 7.5-12 Mega-hertz (Mhz). To Doppler parameters, a frequency of 5 Mhz was used. Subsequently, the women were submitted to axillary dissection of levels I, II and III (158) or to the sentinel lymph node technique (23). Descriptive statistics and decision tree were used to analyze the data. **Results:** At least one lymph node was detected in 173 (96%) by ultrasonographic exams. Histologic examination detected lymph node metastases in 87 women (48%). The best sensitivity among the morphologic features were found with the volume (62%), the antero-posterior diameter (62%) and fatty hilum placement (56%). Beside the specificity of the extra capsular invasion (100%), border regularity (92%) and cortex echogenicity (99%) were high, the sensitivity of these features were to low. None of the Doppler features reached 50% of sensitivity. The decision tree test selected the ultrasonographic features: fatty hilum placement, border regularity and cortex echogenicity as the best parameters association. **Conclusion:** The role of axillary ultrasonography in the detection of axillary lymph node metastases was disappointing.

**Key words:** breast cancer; lymph nodes; morphology; Doppler; axilla; ultrasound

## Desempenho da ultra-sonografia na detecção das metástases em linfonodos axilares em mulheres com câncer de mama

Performance of ultrasound in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients

### Introdução

A avaliação clínica da axila na previsão do comprometimento linfonodal histológico em mulheres com câncer da mama é falha e a dissecação axilar é necessária para o estadiamento patológico. Apesar da importância da axilectomia na avaliação prognóstica e na definição da terapia adjuvante, seu efeito no tratamento loco-regional do câncer de mama em estádios iniciais é discutível<sup>(1)</sup>. No início dos anos 90 iniciaram-se os estudos sobre a técnica do linfonodo sentinela (TLNS), o que diminui muito a morbidade cirúrgica e as seqüelas<sup>(2,3)</sup>. Menos de 25% das pacientes submetidas à TLNS apresentam sintomas relacionados à drenagem linfática, embora leves, sendo a ocorrência de linfedema limitante desprezível<sup>(4)</sup>. Entretanto, pela TLNS observa-se 5% a 10% de resultados falsos negativos na avaliação de metástases axilares<sup>(5)</sup>.

Diversas modalidades propedêuticas de imagens têm sido estudadas na avaliação dos linfonodos axilares na tentativa de melhorar a sensibilidade e especificidade do exame clínico. Entretanto, os resultados expostos na literatura demonstram que a mamografia, a tomografia computadorizada e a *positron emission tomography* (PET)

também apresentam baixo desempenho<sup>(6,8)</sup>. Apenas a ressonância nuclear magnética, exame de custo muito elevado, apresenta maior sensibilidade, chegando a 82%<sup>(9)</sup>.

A ultra-sonografia, método propedêutico disponível com custo relativamente baixo, tem mostrado desempenho superior à mamografia e ao exame físico na identificação de linfonodos comprometidos<sup>(6,10,11)</sup>. Assim, a ultra-sonografia poderia contribuir para o diagnóstico dos linfonodos axilares comprometidos por neoplasia, podendo ajudar no planejamento cirúrgico<sup>(12)</sup>. Sob a visão ultra-sonográfica também pode ser realizada punção aspirativa por agulha fina dos linfonodos suspeitos, com boa especificidade (96%), porém baixa sensibilidade (57%) e muito desconforto para a paciente<sup>(13)</sup>.

A ultra-sonografia utiliza a emissão e detecção de ondas sonoras para geração de imagens, permitindo uma avaliação morfológica dos tecidos, e, por meio do recurso Doppler, estuda o fluxo sanguíneo<sup>(11)</sup>. A avaliação ultra-sonográfica dos linfonodos axilares demonstrou ampla variação na sensibilidade que variou de 56% a 100% e na especificidade que variou de 9,5% a 100%. Entretanto, os estudos não são uniformes quanto às combinações de características ultra-sonográficas morfológicas ou do Doppler como critério de acometimento linfonodal. Também não especificam a seleção dos critérios utilizados para definição de invasão linfonodal. Este estudo tem como finalidade avaliar o desempenho de diversas características ultra-sonográficas morfológicas e do Doppler na detecção de linfonodos invadidos por neoplasia em mulheres com câncer de mama.

## Pacientes e métodos

Este é um estudo de validação de teste diagnóstico. Todas as pacientes com câncer de mama, internadas na enfermaria de oncologia cirúrgica do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), entre janeiro e dezembro de 2004, para mastectomia (114) ou quadrantectomia (67) com indicação de avaliação cirúrgica da axila foram convidadas a participar do estudo. Foram incluídas as mulheres com diagnóstico confirmado por biópsia de agulha grossa ou biópsia excisional. Foram excluídas as mulheres submetidas à quimioterapia ou radioterapia neo-adjuvante. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), protocolado sob número 473/2003. Após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, as mulheres eram submetidas à ultra-sonografia axilar.

Todos os exames foram realizados em aparelho *TOSHIBA- Power Vision-6000* (modelo SSA-370A), equipado com transdutor linear de uso manual de 80mm, multifrequencial. Para morfologia em escala de cinza foram utilizadas frequências entre 7,5 a 12megahertz (Mhz). Para Doppler de potência e Doppler pulsado foi utilizada a frequência de 5Mhz. Os exames foram realizados por RMJ, com a paciente posicionada em decúbito dorsal, com as mãos posicionadas atrás da cabeça. Quando detectados mais de um linfonodo, foi selecionado para análise ultra-sonográfica o que apresentava mais alterações em relação ao normal. Para esta seleção utilizou-se o conhecimento da fisiopatologia do acometimento linfonodal. Inicialmente, as células neoplásicas chegam pelos vasos linfáticos aferentes situados na periferia do parênquima, no qual se multiplicam alterando sua ecotextura, deformando sua margem, aumentando sua espessura e alterando sua regularidade

(Figura 1). Foram avaliadas 12 características ultra-sonográficas morfológicas e sete características do Doppler demonstradas por fotografias e descritas na Figura 2. Cada exame levou cerca de 10 minutos para ser realizado.

No dia seguinte as mulheres eram submetidas ao procedimento cirúrgico preconizado segundo a rotina do serviço de mastologia do CAISM. A abordagem da axila foi realizada com axilectomia dos níveis I, II e III em 158 casos, com a retirada média de 17,5 linfonodos (desvio padrão 8,9), e 23 mulheres foram submetidas à TLNS com a retirada média de 3,4 linfonodos (desvio padrão 2,9).

O estudo anatomopatológico dos linfonodos axilares foi conduzido segundo as normas do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp. O cirurgião e o patologista não tinham conhecimento dos achados ultra-sonográficos. Os linfonodos foram classificados como positivos quando pelo menos um linfonodo apresentava invasão ou microinvasão pela neoplasia.

Para a análise estatística, inicialmente foi elaborada uma tabela descritiva para verificar a homogeneidade da amostra em relação às características das mulheres e da doença, e a invasão linfonodal. A associação entre as variáveis foi calculada através dos testes  $\chi^2$  e exato de Fisher. A seguir foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) das variáveis ultra-sonográficas isoladamente. Para as características índice de Solbiati, espessura máxima do parênquima, diâmetros longitudinal, antero-posterior e transversal, volume do linfonodo, índice de pulsatilidade, índice de resistência, velocidades máxima, média e mínima e relação velocidade máxima / mínima foi obtido o melhor valor através da *Receiver Operator Characteristic curve* (ROC). Após a análise univariada, foi realizada uma análise multivariada através do programa de árvore de decisão. A árvore foi

construída para mostrar qual é a melhor associação de variáveis e como devem ser abordadas<sup>(14)</sup>. Toda a análise estatística foi realizada através do programa SAS, considerando-se um nível de significância de 95%.

## Resultados

Foram incluídas no estudo 179 mulheres, das quais duas apresentaram neoplasia em ambas as mamas, totalizando 181 axilas. Ao exame ultra-sonográfico foi identificado pelo menos um linfonodo axilar em 173 (96%) exames. Em relação à avaliação histológica, dos 23 casos submetidos à TLNS, quatro apresentavam invasão do linfonodo. Entre as 158 axilas dissecadas, 94 apresentavam invasão linfonodal em pelo menos um linfonodo. Assim, a taxa de invasão linfonodal foi de 48%, sendo que em seis desses casos havia apenas micrometástases (<2mm). A idade, índice de massa corpórea e quadrante acometido não estiveram significativamente relacionados com o comprometimento linfonodal axilar. Já o maior tamanho do tumor, diagnóstico histológico invasor e esvaziamento axilar completo estiveram significativamente relacionados com maior comprometimento linfonodal (Tabela 1).

Na Tabela 2 podemos observar que nenhum critério morfológico isoladamente apresentou uma sensibilidade alta. As melhores sensibilidades foram encontradas com o volume do linfonodo (62%), diâmetro antero-posterior (62%) e local do centro ecogênico (56%). Embora a especificidade da invasão da gordura adjacente (100%), da ecotextura do parênquima (99%) e da regularidade das margens (96%) tenha sido muito elevada, a sensibilidade destes parâmetros foi muito baixa. Nenhum critério do Doppler alcançou 50% de sensibilidade.

Através da árvore de decisão pode-se observar que a primeira variável a ser selecionada foi o local do centro ecogênico. O centro ecogênico estava ausente ou desviado em 49 das 87 axilas comprometidas e apresentou um VPP de 83%. Para os casos em que o centro ecogênico estava posicionado na região central, a árvore de decisão selecionou a ecotextura do parênquima como variável importante. Esta foi

considerada heterogênea em 10 casos, todos de axila comprometida. Quando a ecotextura foi homogênea, o último parâmetro selecionado foi a regularidade das bordas. Nos seis casos em que a borda era irregular, quatro apresentavam axila positiva (VPP=67%). Entretanto, a sensibilidade global da árvore de decisão foi de apenas 72%, com especificidade de 87%, VPP de 84% e VPN de 77% (Figura 3).

## Discussão

Neste estudo observamos que nenhum critério ultra-sonográfico morfológico ou do Doppler apresentou uma sensibilidade adequada, quando avaliado isoladamente. Quando analisados por meio de árvore de decisão, a seqüência sugerida para avaliação dos critérios que possam definir o estado da axila foi o local do centro ecogênico, a ecotextura do parênquima e a regularidade das margens, aumentando a sensibilidade.

O local do centro ecogênico é freqüentemente utilizado na avaliação linfonodal. O centro ecogênico corresponde à região central do linfonodo, onde é coletada a linfa. Quando a célula neoplásica penetra no linfonodo e se multiplica no parênquima este centro é deslocado, sendo facilmente identificável ao ultra-som. Entretanto, este processo de deslocamento do centro ecogênico é tardio, e só ocorre quando a invasão linfonodal já é macroscópica, tendo baixa sensibilidade nos casos iniciais. O deslocamento do centro ecogênico também ocorre nos processos inflamatórios<sup>(15,16)</sup>.

A ecotextura do parênquima e a regularidade da margem precisam ser avaliadas em alta resolução, sendo citados mais recentemente na literatura<sup>(17,18)</sup>. Da mesma forma que o centro ecogênico, a ecotextura e as margens do linfonodo irão se alterar frente à multiplicação das células neoplásicas no linfonodo. Embora estes critérios ocorram na doença linfonodal mais avançada, dos seis casos com micrometástase axilar dois apresentaram ausência do centro ecogênico e um apresentou irregularidade da margem ao ultra-som.

Foi identificado pelo menos um linfonodo à ultra-sonografia, na grande maioria dos casos. Esta taxa de detecção é superior àquela encontrada em estudos menos recentes (7% a 65%)<sup>(10)</sup>. A melhora na taxa de detecção de linfonodos pela ultra-sonografia nos estudos mais recentes deve-se, provavelmente, à utilização de equipamentos com melhor

definição. É importante destacar que não houve diferença na identificação de linfonodos nas mulheres com e sem invasão histológica da axila. Relatos recentes na literatura demonstram que atualmente a dificuldade não está em identificar o linfonodo, mas em diferenciar aqueles acometidos pela neoplasia dos normais ou reacionais<sup>(19)</sup>. Há pouco mais de uma década, os aparelhos disponíveis identificavam, predominantemente, os linfonodos comprometidos, pois os linfonodos normais não eram identificados na gordura axilar adjacente<sup>(6)</sup>. Utilizando-se transdutores de 3,5Mhz, considerava-se acometido qualquer linfonodo identificável ao ultra-som, mas apenas os linfonodos francamente comprometidos eram visíveis<sup>(20)</sup>. Agora, com utilização de sondas com até 12Mhz, é muito mais fácil diferenciar os linfonodos da gordura adjacente; entretanto ainda não se consegue identificar características intralinfonodais sugestivas de invasão muito pequena.

A ultra-sonografia não apresentou uma sensibilidade suficiente para ser utilizada isoladamente na avaliação dos linfonodos axilares. Optou-se, neste estudo, por incluir os casos submetidos à TLNS: aceitando-se uma taxa de falsos negativos de até 10% pelo linfonodo sentinela, teríamos, no máximo dois casos classificados inadequadamente. O estudo ultra-sonográfico pode complementar o exame físico na indicação da TLNS: a ultra-sonografia identifica predominantemente os linfonodos em grau avançado de invasão, os quais podem não ser identificados pela TLNS. A associação da ultra-sonografia com a TLNS obtém melhores resultados do que a TLNS isoladamente<sup>(21)</sup>.

Um ponto importante do trabalho é a definição dos valores de corte para as variáveis ultra-sonográficas contínuas. A curva ROC permite estabelecer o melhor ponto na relação especificidade/sensibilidade. Embora nenhum desses critérios tenha sido selecionado pela árvore de decisão, a categorização das variáveis contínuas em números absolutos para cálculo do desempenho permitiu uma análise mais objetiva.

Uma das grandes limitações dos estudos de imagem para a avaliação da axila trata da relação entre o linfonodo examinado e o linfonodo comprometido histologicamente. Nos casos com metástase linfonodal, não há como ter certeza de que o linfonodo avaliado pela ultra-sonografia corresponde ao linfonodo histologicamente comprometido. Este problema, comum a todos os estudos, poderia ser minimizado com a punção do linfonodo identificado pelo ultra-som. Mas a citologia também apresenta casos falsos positivos e negativos<sup>(13)</sup>. Outra opção ética é o estudo ultra-sonográfico *in vitro*. Entretanto, essa técnica altera as condições em que os linfonodos seriam avaliados na prática clínica e impossibilita o estudo Doppler<sup>(22)</sup>.

Assim, ao realizar exame ultra-sonográfico da axila, podemos apenas supor que, identificando-se um linfonodo com centro ecogênico desviado, alteração da textura do parênquima e margens irregulares ao ultra-som, é muito provável que se trate de um linfonodo acometido pela neoplasia.

Concluimos que, no presente estudo, o desempenho da ultra-sonografia convencional da axila com até 12Mhz complementado pelo Doppler foi desapontador. Entretanto, apesar da baixa sensibilidade do ultra-som, em pacientes com axila clinicamente negativa talvez possa contribuir para a detecção de linfonodos no nível três da axila (não palpável). Porém, nos casos mais avançados de invasão linfonodal, a TLNS pode não identificar esta metástase pela obstrução da rede linfática e, nestes casos, o ultra-som poderia auxiliar o cirurgião na retirada deste linfonodo. Assim, estudos prospectivos com utilização de imagens continuam necessários para definir sua utilização clínica no estadiamento do câncer de mama.

## Referências bibliográficas

1. Kingsmore DB, Hole DJ, Gillis CR, George WD. Axillary recurrence in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31:226-31.
2. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, Feldman, JL, Cavanaugh JA, Winchester DP *et al*. Lymphedema after sentinel lymphectomy for breast carcinoma. *Cancer*. 2001; 92:748-52.
3. Rönka R, Pamilo MS, Von Smitten K, Leidenius MH. Breast lymphedema after breast conserving treatment. *Acta Oncologica*. 2004; 43:551-7.
4. Rönkä R, Von Smitten K, Tasmuth T, Leidenius M. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast*. 2005; 14:28-36.
5. Barranger E, Grahek D, Antoine M, Talbot JN, Uzan S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: technical aspects and results. *Ann Chir*. 2003; 128:144-9.
6. Pamilo M, Soiva M, Lavast EM. Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *J Ultrasound Med*. 1989; 8:115-20.
7. March DE, Wechsler RJ, Kurtz AB, Rosenberg A.L, Needleman L. CT-pathologic correlation of axillary lymph nodes in breast carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1991; 15:440-4.
8. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicentric study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol*. 2004; 15;22:277-85.
9. Michel SC, Keller TM, Frohlich JM, Fink D, Caduff R, Seifert B *et al*. Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement. *Radiology*. 2002; 225:527-36.

10. Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *J Ultrasound Med.* 1996; 5:241-6.
11. Stavros TA. Evaluation of Regional Lymph Nodes in Breast Cancer Patients. In: Donnellan K, editor. *Breast Ultrasound.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p 834-76.
12. Strauss HG, Lampe D, Methfessel G, Buchmann J. Preoperative axilla sonography in breast tumor suspected of malignancy – a diagnostic advantage? *Ultraschal Med.* 1998; 19:70-7.
13. Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, De Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. *Eur J Cancer.* 2003; 39:170-4.
14. Brieman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. *Classification and Regression Trees.* Wadworth & Brooks/Cole Advanced Books – Pacific Grove, California. 1984.
15. Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. Ultrasonographic demonstration of normal axillary lymph nodes: a learning curve. *J Ultrasound Med.* 1995; 14:823-7.
16. Verbanck J, Vandewiele I, Winter HD, Tytgat J, Aelst FV, Tanghe W. Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes: a prospective study in 144 consecutive patients. *J Clin Ultrasound.* 1997; 25:53-6.
17. Rajesh YS, Ellenbogen S, Banerjee B. Preoperative axillary ultrasound scan: its accuracy in assessing the axillary nodal status in carcinoma breast. *The Breast.* 2002; 11:49-52.

18. Shetty MK, Carpenter WS. Sonographic evaluation of isolated abnormal axillary lymph nodes identified on mammograms. *J Ultrasound in medicine*. 2004; 23:63-71.
19. Zornoza A, Pina L, Sola J, Martinez-Regueira F, Zornoza G. Imaging techniques for axillary lymph node staging in breast cancer. *Rev Med Univ Navarra*. 2004; 48:9-13.
20. Freitas R, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi EF. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991; 17:240-4.
21. Sato K, Tamaki K, Tsuda H, Kosuda S, Kusano S, Hiraide H, Mochizuki H. Utility of axillary ultrasound examination to select breast cancer patients suited for optimal sentinel node biopsy. *The American Journal of Surgery*. 2004; 187:6 679-83.
22. Feu F, Tresserra F, Fabregas R, Navarro B, Grases PJ, Suris JC, Fernandez-Cid A, Alegret X. Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection. *Radiology*. 1997; 205:831-5.
23. Yang WT, Chang J, Metrewelli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology*. 2000; 215:268-73.
24. Walsh JS, Dixon JM, Chetty U, Paterson D. Color Doppler studies of axillary node metastases in breast carcinoma. *Clin Radiol*. 1994; 49:189-91.

Tabela 1: Características das mulheres incluídas no estudo segundo o comprometimento axilar

Características da paciente	Linfonodos livres		Linfonodos comprometidos		p
	n	(%)	n	(%)	
Idade					0,1868*
< 50 anos	29	(31)	36	(41)	
≥ 50 anos	65	(69)	51	(59)	
IMC					0,7112*
Normal e sobrepeso	68	(72)	66	(76)	
> 30	26	(28)	21	(24)	
Tamanho patológico do tumor					0,009†
≤ 2cm	54	(60)	32	(38)	
> 2 ≤ 5cm	34	(38)	48	(56)	
> 5cm	2	( 2)	5	( 6)	
Quadrante					0,37*
Mediais	43	(46)	34	(39)	
Laterais	50	(54)	53	(61)	
Diagnóstico histológico					<0,0001†
Ductal <i>in situ</i>	9	(10)	0	(0)	
Ductal invasor	65	(69)	82	(94)	
Outro invasor	19	(20)	5	( 6)	
Técnica de avaliação axilar					0,00341†
Linfonodo sentinela	19	(20)	4	( 5)	
Axilectomia radical	75	(80)	83	(95)	

IMC: Índice de massa corpórea

\*teste do  $\chi^2$

† teste exato de Fisher

Tabela 2. Desempenho, em ordem crescente de sensibilidade, das características morfológicas e do Doppler na detecção do comprometimento linfonodal.

Características	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
<b>Morfológicas</b>				
Invasão da gordura adjacente	7	100	100	58
Índice de Solbiati	19	69	37	48
Forma	21	92	72	56
Ecotextura do parênquima	23	99	95	58
Regularidade da espessura do parênquima	26	92	77	58
Regularidade das margens	34	96	88	61
Espessura máxima do parênquima	41	82	68	60
Diâmetro longitudinal	52	56	52	56
Diâmetro transverso	53	64	57	59
Local do centro ecogênico	56	89	83	69
Diâmetro antero-posterior	62	56	57	62
Volume	62	55	56	61
<b>Doppler</b>				
Índice de pulsatilidade	41	74	60	58
Relação sístole/diástole	42	74	60	58
Velocidade média	45	82	70	62
Índice de resistência	46	73	61	59
Velocidade máxima	47	84	73	63
Doppler suspeito	47	85	74	63
Velocidade mínima	48	75	65	61

Valores de corte calculados pela curva ROC utilizados para as variáveis: índice de Solbiati=2,5, espessura máxima do parênquima=2,9mm, diâmetro longitudinal=13,9mm, diâmetro antero-posterior=6,2mm, diâmetro transverso=8,3mm, volume do linfonodo=3cm<sup>3</sup>, índice de pulsatilidade=1,1, índice de resistência=0,7, velocidade máxima=10,8cm/s, velocidade média=6,3cm/s, velocidade mínima=2,5cm/s e relação velocidade máxima / mínima=3,1

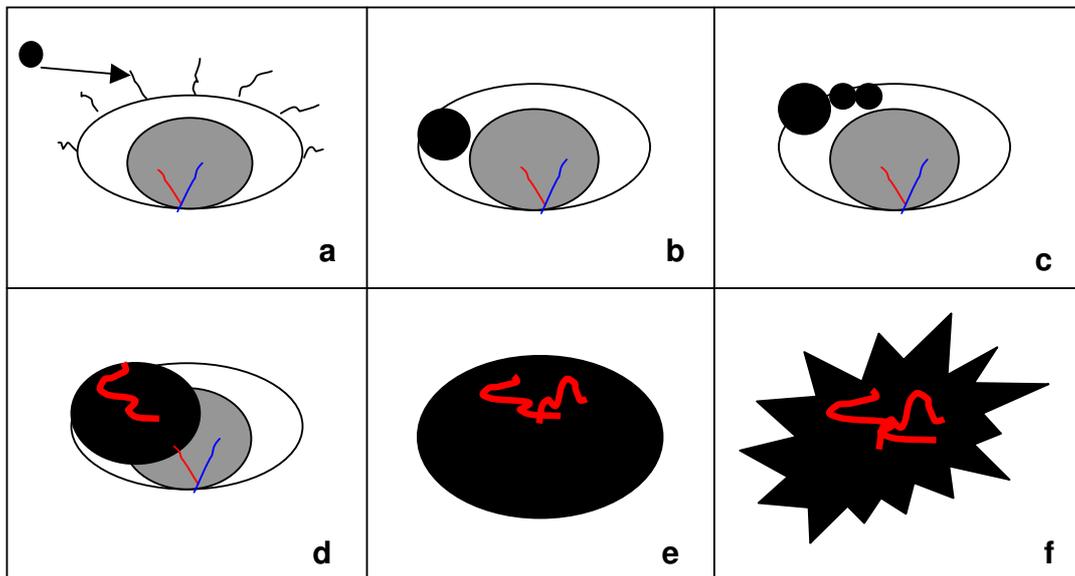


Figura 1: Fisiopatologia do acometimento linfonodal axilar

- (a) A(s) célula(s) neoplásica(s) entra(m) no linfonodo pelos vasos linfáticos aferentes, localizados na periferia do parênquima.
- (b) Ocorre multiplicação das células neoplásicas no parênquima linfonodal, alterando a sua ecotextura (a região torna-se hipoeecóide).
- (c) Ocorre irregularidade das margens do linfonodo.
- (d) As células neoplásicas empurram e desviam o centro ecogênico. Os fatores angiogênicos promovem a formação de vasos anômalos.
- (e) As células neoplásicas acometem todo o linfonodo. Já não há centro ecogênico.
- (f) A neoplasia rompe a cápsula linfonodal (invasão extracapsular).

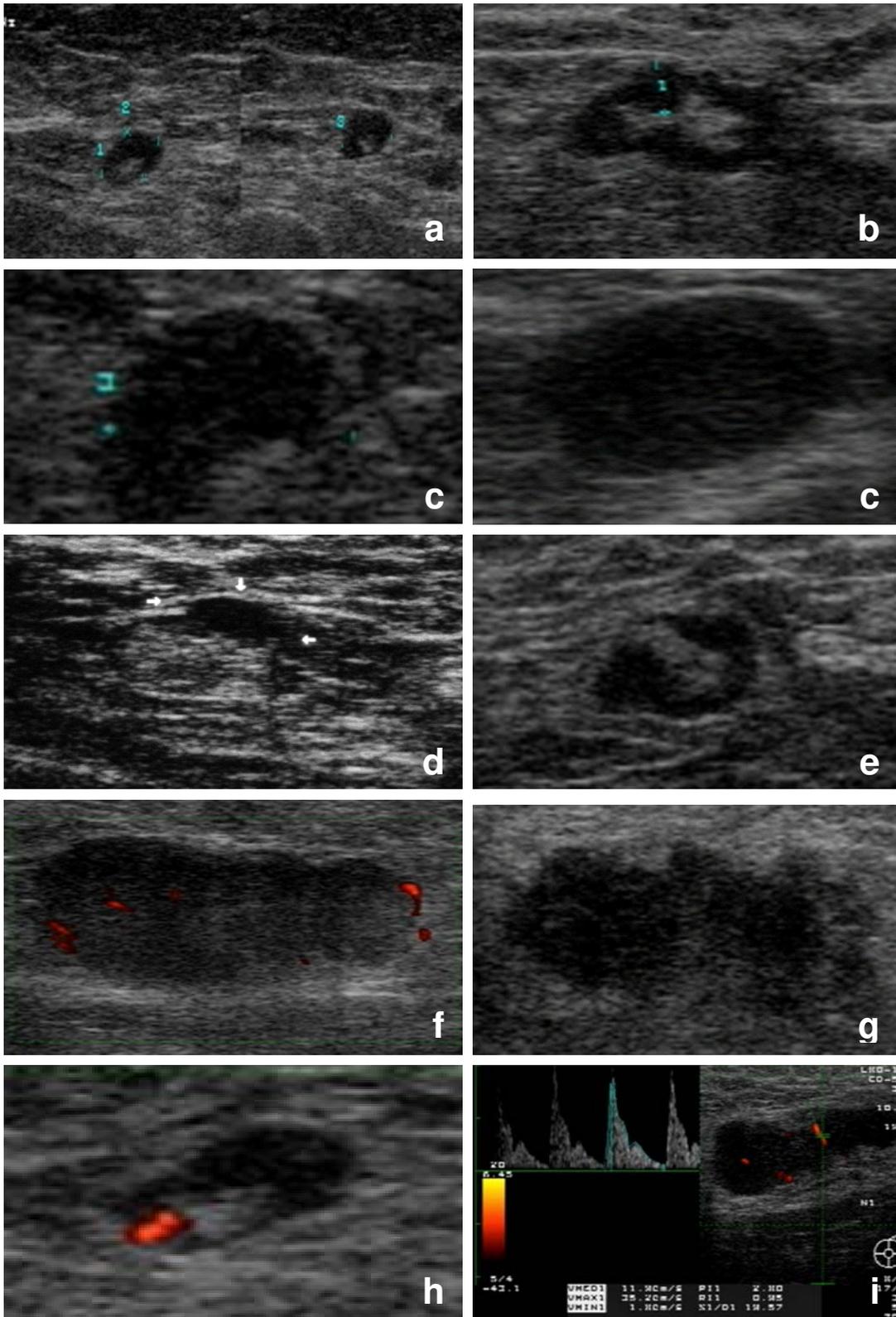


Figura 2

Título da Figura 2: Variáveis ultra-sonográficas utilizadas na avaliação do acometimento linfonodal axilar.

Legenda da Figura 2.

- (a) Diâmetro longitudinal: maior eixo do linfonodo em mm, sendo considerado positivo quando maior que 13,9mm. Diâmetro antero-posterior: maior eixo perpendicular ao diâmetro longitudinal, em mm, sendo considerado positivo quando maior que 6,2mm . Diâmetro transverso: maior diâmetro do linfonodo, numa secção perpendicular à utilizada para a medida dos diâmetros longitudinal e antero-posterior em mm, sendo considerado positivo quando maior que 8,3mm. Volume: calculado pela multiplicação dos diâmetros longitudinal, antero-posterior e transverso, multiplicado por 0,52, sendo considerado positivo quando maior que 3cm<sup>3</sup>. Forma do linfonodo, calculada pela divisão do diâmetro longitudinal pelo transverso, categorizada em elipsóide, divisão  $\geq 1,5$  (negativo) ou arredondada, divisão  $< 1,5$  (positivo) <sup>22</sup>. Relação diâmetro longitudinal / diâmetro transverso (índice de Solbiati) que corresponde à divisão entre os diâmetros longitudinal e transverso classificada como positivo quando menor que 2,5.
- (b) Espessura máxima do parênquima considerada positivo quando  $\geq 2,9$ mm.
- (c) Local do centro ecogênico: posição do centro ecogênico em relação linfonodo, considerada positiva quando desviado ou ausente e negativa quando central.
- (d) Ecotextura do parênquima: regularidade da textura do córtex linfonodal, categorizada em homogênea (negativo) e heterogênea (positivo).
- (e) Regularidade da espessura do parênquima: classificada em regular (positivo) e irregular (negativo).

- (f) Margens do linfonodo: classificada em irregular (positivo) e regular (negativo).
- (g) Infiltração da gordura adjacente: classificada em presente (positivo) ou ausente (negativo).
- (h) Doppler Suspeito: característica do linfonodo, utilizando-se o Doppler de potência, utilizando a presença de vasos na espessura do parênquima, classificada como presente (positivo) ou ausente (negativo)<sup>24,23</sup>.
- (i) Índice de resistência: grau de resistência vascular ao fluxo sanguíneo determinado pela fórmula:  $\text{velocidade máxima} - \text{velocidade mínima} / \text{velocidade máxima}$ . Índice de pulsatilidade: grau de resistência vascular ao fluxo sanguíneo determinado pela fórmula:  $\text{velocidade máxima} - \text{velocidade mínima} / \text{velocidade média}$ . Relação velocidade máxima / velocidade mínima (A/B): grau de resistência vascular ao fluxo sanguíneo determinado pela fórmula:  $\text{velocidade máxima} / \text{velocidade mínima}$ . Velocidade máxima do fluxo arterial: classificada em positiva quando  $\geq 10,8\text{cm/s}$ . Velocidade média do fluxo arterial: classificada em positiva quando  $\geq 6,3\text{cm/s}$ . Velocidade mínima do fluxo arterial: classificada em positiva quando  $\geq 2,5\text{cm/s}$ .

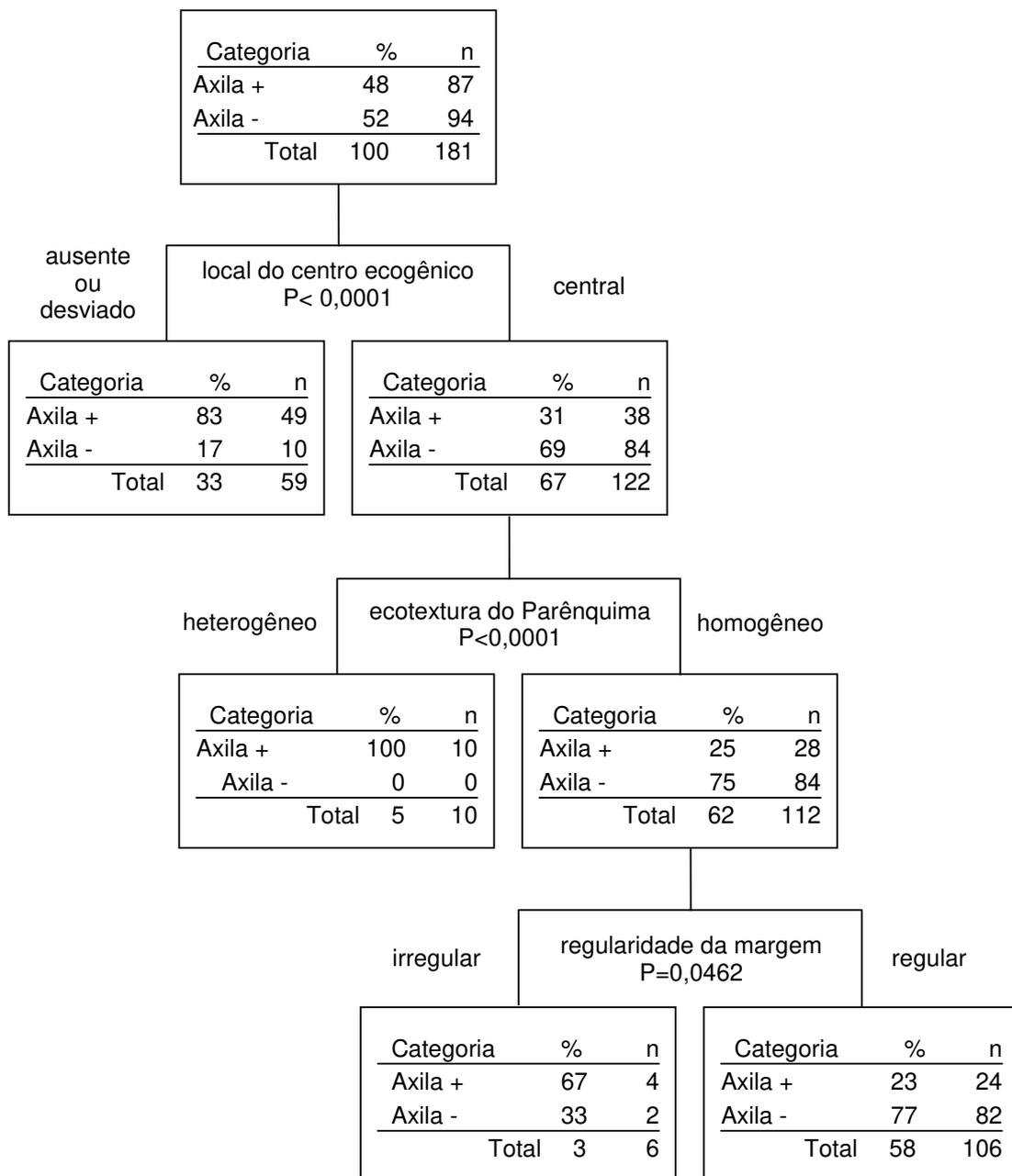


Figura 3: Árvore de decisão para seleção dos aspectos ultra-sonográficos mais relacionados com o acometimento linfonodal axilar -Sensibilidade=72% (IC 95% 63% a 82%), Especificidade=87% (IC 95% 80% a 94%), VPP=84% e VPN=77,4%.

## 4. Conclusões

---

- Os valores de corte calculados pela curva ROC foram: índice de Solbiati=2,5, espessura máxima do parênquima=2,9mm, diâmetro longitudinal=13,9mm, diâmetro antero-posterior=6,2mm, diâmetro transverso=8,3mm, volume do linfonodo=3cm<sup>3</sup>, índice de pulsatilidade=1,1, índice de resistência=0,7, velocidade máxima=10,8cm/s, velocidade média=6,3cm/s, velocidade mínima=2,5cm/s e relação velocidade máxima / mínima=3,1.
- Entre os parâmetros ultra-sonográficos estudados isoladamente, os que apresentaram melhor sensibilidade na avaliação dos linfonodos axilares foram o volume (62%) e o diâmetro antero-posterior (62%). Nenhum parâmetro Doppler atingiu 50% de sensibilidade.
- A melhor associação das variáveis ultra-sonográficas obtida com a árvore de decisão foi o local do centro ecogênico, a ecotextura do parênquima, seguida pela regularidade das margens, e apresentou sensibilidade de 72%, especificidade de 87%, VPP de 84% e VPN de 77%.

## 5. Referências Bibliográficas

---

Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uza S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:622-7.

Bruneton JN, Caramella E, Hèry M. Axillary lymph node metastases in breast cancer: Preoperative detection with US. *Radiology* 1986; 158:325-9.

Carter CI, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-7.

Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs Kga, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, et al. Reduction in the number of sentinel Lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39:1068-73.

Dixon M. Sentinel node biopsy in breast cancer. A promising, but it should not be introduced without proper trials. *BMJ* 1998; 317:295-6.

Feu F, Tresserra F, Fabregas R, Navarro B, Grases PJ, Suris JC. et al. Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection. *Radiology* 1997; 205:831-5.

Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Cooperating Investigators. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of cooperative investigation. **Ann Surg** 1968; 168:337-56.

Fisher B, Bauer M, Wickerham L, Redmond CK, Fisher MD. Relation of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. Na NSABP update. **Cancer** 1983; 52:1551-6.

Freitas Jr R, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. **Eur J Surg Oncol** 1991; 17:240-4.

Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregni E, Gerali A, Giovanazzi R. et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. **J Natl Cancer Inst** 2001; 93:630-5.

Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. **J Clin Oncol**, 1999; 17:143-9.

Halsted WS. The result of operations for the cure of the breast performed at the Johns Hopkins hospital from June 1889 to January 1894. **Johns Hopkins Hosp Bull**, 1894-1895, 279.

Kingsmore DB, Ssemwogerere A, Hole, D.J.; Gillis, C.R.; George, W.D. Increased mortality from breast cancer and inadequate axillary treatment. **Breast** 2003; 12:36-41.

Kitamura Y, Ohno Y, Kashara S, Murata K, Sugiyama H, Oshima A. et al. Statistical estimation of the number of breast cancer patients with disabilities resulting from surgery. **Breast Cancer** 2005; 12:130-4.

Kuennen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, De Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. **Eur J Cancer** 2003; 39:170-4.

Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, Dhingra K, Hunt KK, Buzdar AU. et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor down staging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. **Ann Surg Oncol** 1998; 5:673-80.

Mahesh KS, Carpenter WS. Sonographic evaluation of isolated abnormal axillary lymph nodes identified on mammograms. **J Ultrasound Med** 2004; 23:63-71.

Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B. et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. **Clin Oncol** 2005; 23:3686-96.

Mandelblatt JS, Edge SB, Meropol NJ, Senie R, Tsangaris T, Grey L. Sequelae of axillary lymph node dissection in older women with stage 1 and 2 breast carcinoma. **Cancer** 2002; 95:2445-54.

March DE, Wechsler RJ, Kurtz AB, Rosenberg AL, Needleman L. CT-pathologic correlation of axillary lymph nodes in breast carcinoma. **J Comput Assist Tomogr** 1991; 15:440-4.

Marussi EF. **Análise da morfologia ultra-sonográfica aliada à color Doppler velocimetria na previsão do diagnóstico histológico dos nódulos sólidos da mama.** Campinas, 2001. [Tese – Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP].

Michel SC, Keller TM, Frohlich JM, Fink D, Caduff R, Seifert B. et al. Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement. **Radiology** 2002; 225:527-36.

Millis RR, Springall R, Lee AH, Ryder K, Rytina ER, Fentiman IS. Occult axillary lymph node metastases are of no prognostic significance in breast cancer. **Br J Cancer** 2002; 86:396-401.

Ohta M, Tokuda Y, Saitoh Y, Okumura A, Kubota M, Makuuchi H. et al. Comparative efficacy of positron emission tomography and ultrasonography in preoperative evaluation of axillary lymph node metastases in breast cancer. **Breast Cancer** 2000; 7:99-103.

Pamilo M, Soiva M, Lavast EM. Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. **J Ultrasound Med** 1989; 8:115-20.

Parmigiani G, Berry DA, Winer EP, Tebaldi C, Iglehart JD, Prosnitz LR. Is axillary lymph node dissection indicated for early-stage breast cancer? A decision analysis. **J Clin Oncol** 1999; 17:1465-73.

Perrier R, Nessah K, Morelle M, Mignotte H, Carrere Mo, Bremond A. Cost comparison of two surgical strategies in the treatment of breast cancer: sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection. **Int J Assess Health Care** 2004; 20:449-54.

Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. **Cancer** 2001; 92:368-77.

Rajesh YS, Ellenbogen S, Banerjee B. Preoperative axillary ultrasound scan: its accuracy in assessing the axillary nodal status in carcinoma breast. **Breast** 2002; 11:49-52.

Rubaltelli L, Khadivi Y, Tregnaghi A, Stramare R, Ferro F, Borsato S. et al. Evaluation of lymph node perfusion using continuous mode harmonic ultrasonography with a second generation contrast agent. **J Ultrasound Med** 2004; 23:829-36.

Rönka R, Pamilo Ms, Von Smitten K, Leidenius MH. Breast limphedema after breast conserving treatment. **Acta Oncologica** 2004; 43:551-7.

Rönkä R, Von Smitten K, Tasmuth T, Leidenius M. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. **Breast** 2005; 14:28-36.

Schult-Altendorneburg G, Demharter J, Linne R, Droste DW, Bohndorf K, Bucklein W. Does ultrasound contrast agent improve the diagnostic value of color and power Doppler sonography in superficial lymph node enlargement ? **Eur J Radiol** 2003; 48:252-7.

Spitalier JM, Amalric R, Clement R, Santamaria F, Robert F, Roux G. et al. Results of the conservative treatment of operable mammary carcinomas with curative cesium therapy. **J Radiol Electrol Med Nucl** 1971; 52:876.

Stavros T, Thomas A, Stavros TA, Rapp CL, Parker SH. Evaluation of regional lymph nodes in breast cancer patients. In: Donnellan K, editor. **Breast Ultrasound**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p 834-76.

Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, Feldman JL, Cavanaugh JA, Winchester DP. *et al.* Lymphedema after sentinel lymphectomy for breast carcinoma. **Cancer** 2001; 92:748-52.

Shetty MK, Carpenter WS. Sonographic evaluation of isolated abnormal axillary lymph nodes identified on mammograms. **J Ultrasound Med** 2004; 23:63-71.

Steinkamp HJ, Wissgott C, Rademaker J, Felix R. Current status of power Doppler sonography in the differential diagnosis of lymph node lesions. **Eur Radiol** 2002; 12:1785-93.

Strauss HG, Lampe D, Methfessel G, Buchmann J. Preoperative axilla sonography in breast tumor suspected of malignancy – a diagnostic advantage? **Ultraschall Med** 1998; 19:70-7.

Tate JJT, Lewis V, Archer T, Guyer PG, Royle GT, Taylor I. Ultrasound detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. **Eur J Surg Oncol** 1989; 15:139-41.

Tateishi T, Machi J, Feleppa EJ, Oishi R, Furumoto N, McCarthy LJ. *et al.* In vitro B-mode ultrasonographic criteria for diagnosing axillary lymph node metastasis of breast cancer. **J Ultrasound Med** 1999; 18:349-56.

Vaidya JS, Vyas JJ, Thakur MH, Khandelwal KC, Mitra I. Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. **Eur J Surg Oncol** 1996; 22:140-3.

Verbanck J, Vandewiele I, Winter HD, Tytgat J, Aelst FV, Tanghe W. Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes: a prospective study in 144 consecutive patients. **J Clin Ultrasound** 1997; 25:53-6.

Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G. *et al.* Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. ***N Engl J Med*** 1981; 305:6-11.

Wahl RI, Siegel Ba, Coleman Re, Gatsonis CG, Prospective multicentric study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. ***J Clin Oncol***, 2004; 22:277-85.

Walsh JS, Dixon JM, Chetty U, Paterson D. Color Doppler studies of axillary node metastases in breast carcinoma. ***Clin Radiol*** 1994; 49:189-91.

Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. ***J Ultrasound Med*** 1996; 5:241-6.

Yang WT, Metreweli C. Color Doppler flow in normal axillary lymph nodes. ***Br J Radiol*** 1998; 71:827-8.

Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: Differences in color doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. ***Radiology*** 2000; 215:568-73.

## **6. Bibliografia de Normatizações**

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.  
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4<sup>a</sup> ed.,  
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98 (alterada 2005).

## 7. Anexos

---

### 7.1. Anexo 1 – Termo de consentimento Livre e Esclarecido

Eu, \_\_\_\_\_ estou sendo convidada a participar de uma pesquisa no CAISM sobre a utilização do exame de ultra-som ou ecografia (exame realizado aplicando-se um gel e um aparelho na pele da mama e da axila (sovaco) no estudo dos gânglios (caroços) debaixo do braço nas pacientes com câncer de mama. A intenção do estudo é avaliar o que precisa ser medido pelo ultra-som (ecografia) para que o médico saiba se os gânglios (caroços) debaixo do braço estão invadidos pelo câncer.

Atualmente, os médicos precisam tirar esses gânglios (caroços) para saber se eles estão invadidos pela doença. O problema é que depois de tirar os gânglios (caroços), algumas pacientes ficam com o braço inchado e com dificuldade para movimentá-lo.

Os resultados dessa pesquisa serão avaliados junto com os resultados de outras pesquisas realizadas no mundo para se saber se o exame de ultra-som é suficiente para examinar os gânglios (caroços) debaixo do braço. Esse conhecimento pode diminuir o número de vezes em que os gânglios (caroços) precisam ser retirados.

Sei que o meu tratamento será feito da maneira habitual, ou seja, tirando os gânglios (caroços) debaixo do braço durante a cirurgia da mama. Ou seja, essa pesquisa não vai mudar em nada o meu tratamento. Os possíveis benefícios que essa pesquisa pode trazer ao tratamento do câncer de mama só poderão ser usados depois que a pesquisa termine e seus resultados sejam estudados, o que levará pelo menos 1 ano.

Para participar da pesquisa eu preciso fazer um exame de ultra-som da mama e da região debaixo do braço antes de iniciar o meu tratamento. Esse exame não dói nem faz mal à saúde. O exame é feito no setor de ultra-sonografia do CAISM, que fica no andar térreo. Eu poderei ir até lá à pé ou em cadeira de rodas, como eu preferir, e serei levada pelo Dr Rodrigo, responsável pela pesquisa. O exame é realizado passando gel e um aparelho sobre a pele da mama e da axila (sovaco). Durante uma parte do exame (estudo Doppler) podem haver alguns barulhos vindos do aparelho. Essa parte do exame também não dói nem faz mal à saúde. Durante o exame eu ficarei deitada com as mãos para cima durante cerca de 15 minutos. Caso eu me canse ou desista de participar da pesquisa, eu posso desistir a qualquer momento. Após terminar o exame, ou na hora que eu desejar, o Dr Rodrigo me levará de volta para o meu quarto na enfermaria onde estou internada. Esse exame de ultra-som será tudo o que eu precisarei fazer para participar da pesquisa.

Fui informada que se eu não quiser participar dessa pesquisa ou desistir de fazer parte dela a qualquer momento (mesmo depois de fazer o exame de ultra-som), o meu tratamento no CAISM não será modificado e eu serei tratada do mesmo modo.

Caso eu tenha qualquer tipo de dano por participar dessa pesquisa, ele será corrigido pelo Dr Rodrigo Jales, responsável pela pesquisa.

Os meus dados pessoais serão mantidos em segredo.

Qualquer dúvida que eu tenha, agora ou mais tarde, sobre a pesquisa poderá ser esclarecida pelo Dr. Rodrigo Jales, médico responsável pela pesquisa, pelo telefone (019) **3788-9500**. Se eu quiser, eu também posso tirar dúvidas sobre a pesquisa com o Dr. Emílio, chefe do setor de ultra-sonografia e professor responsável pela pesquisa, pelo telefone **3788-9533**. Também posso entrar em contato com o setor responsável por pesquisas nos hospitais da UNICAMP pelo telefone **(019) 3788-8936**.

O título da Pesquisa é: "*Desempenho das diferentes variáveis ultra-sonográficas e Dopplervelocimétricas no estudo dos linfonodos axilares nas mulheres com neoplasia maligna da mama*".

Assinando esse documento, eu concordo em participar dessa pesquisa.

Nome: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_  
RG: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
Endereço: (rua/av) \_\_\_\_\_ no. \_\_\_\_\_  
Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Para participar da pesquisa, assine aqui o seu nome

Campinas, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2003

\_\_\_\_\_  
Rodrigo Menezes Jales  
(responsável pela pesquisa)

Campinas, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2003

## 7.2. Anexo 2 – Parecer do comitê de ética em pesquisa da FCM-Unicamp



CEP, 18/11/03.  
(Grupo III)

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP  
☎ (0\_19) 3788-8936  
FAX (0\_19) 3788-8925  
🌐 [www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)  
✉ [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

**PARECER PROJETO: N° 473/2003**

### **I-IDENTIFICAÇÃO:**

**PROJETO: “DESEMPENHO DAS DIFERENTES VARIÁVEIS ULTRA-SONOGRÁFICAS E DOPLERVELOCIMÉTRICAS NO ESTUDO DOS LINFONODOS AXILARES NAS MULHERES COM NEOPLASIA MALIGNA DE MAMA”**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Rodrigo Menezes Jales**

**INSTITUIÇÃO: Departamento de Tocoginecologia/FCM/UNICAMP**

**APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/10/2003**

**APRESENTAR RELATÓRIO EM: 18/11/04**

### **II - OBJETIVOS**

Avaliar o desempenho de diferentes parâmetros ultra-sonográficos e dopplervelocimétricos na avaliação dos linfonodos axilares em mulheres com carcinoma de mama, utilizando como padrão ouro o diagnóstico anátomo patológico.

### **III - SUMÁRIO**

Este é um estudo de validação de teste diagnóstico. O tamanho da amostra calculado é de 163 pacientes. Esse valor foi obtido por regressão logística considerando uma incidência de invasão linfonodal nas pacientes com neoplasia maligna de mama de 40% (Yang et al., 1996); sensibilidade da ultrasonografia de mama de 84.1% (Yang), e a sensibilidade do Doppler de 70% (Walsh). Considerou-se um nível de significância de 5%.

### **IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

A descrição e caracterização da amostra, os critérios de inclusão e exclusão, a metodologia, condições de realização são mencionados.

O Termo de Consentimento foi adequado e as pendências foram respondidas pelo pesquisador conforme o solicitado pelos assessores.

### **V - PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e

atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

## **VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

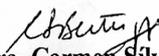
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

## **VII - DATA DA REUNIÃO**

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 18 de novembro de 2003.

  
**Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP