



DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE *PHANTOMS* PARA
SIMULAÇÃO DE LESÕES DE MAMA COM ASPECTOS
ULTRASSONOGRÁFICOS BENIGNOS E MALIGNOS

Isabela Miller de Carvalho

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Wagner Coelho de Albuquerque Pereira
Antonio Fernando Catelli Infantosi

Rio de Janeiro
Agosto de 2013

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE *PHANTOMS* PARA
SIMULAÇÃO DE LESÕES DE MAMA COM ASPECTOS
ULTRASSONOGRÁFICOS BENIGNOS E MALIGNOS

Isabela Miller de Carvalho

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Wagner Coelho de Albuquerque Pereira, D.Sc.

Prof. Antonio Fernando Catelli Infantosi, Ph.D.

Prof. Marco Antonio von Krüger, Ph.D.

Prof. Hécio Rangel Barreto Orlande, Ph.D.

Prof^a. Annie France Frère Slaets, D.Sc.

Prof. Antônio Adilton Oliveira Carneiro, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

AGOSTO DE 2013

Carvalho, Isabela Miller de

Desenvolvimento e caracterização de *phantoms* para simulação de lesões de mama com aspectos ultrassonográficos benignos e malignos / Isabela Miller de Carvalho. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2013.

XVII, 61 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Wagner Coelho de Albuquerque Pereira

Antonio Fernando Catelli Infantsi

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2013.

Referências Bibliográficas: p. 51-61.

1. *Phantom*. 2. Ultrassom. 3. Mama. I. Pereira, Wagner Coelho de Albuquerque *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

Dedicatória

Dedico este trabalho às pessoas mais importantes da minha vida
Pelo que me ensinaram e transmitiram
Pelo apoio incondicional e incessante
Pelo que sou

Aos meus pais e à minha irmã
Ao meu namorado
Aos meus amigos

Agradecimentos

Estes anos que fiz esta pesquisa foram uma árdua jornada de desafio, construção e amadurecimento. Nenhum empreendimento é realizado de forma fácil e sem esforço. Neste período, aprendi que uma tese ou qualquer outro trabalho é a extensão da vida do autor. Então, para que algo de valor seja produzido, a pessoa deve primeiro criar algo de valor em si. Pessoa e obra são consistentes com o resultado. Por este motivo, agradeço sincera e profundamente a todas as pessoas que muito me encorajaram e me ajudaram a produzir algo de valor na minha vida.

Primeiramente, agradeço aos meus grandes exemplos, os professores Wagner Coelho de Albuquerque Pereira e Antonio Fernando Catelli Infantsi. Para mim, é uma imensa honra e orgulho tê-los como orientadores por mais de 8 anos (desde o mestrado). Não esqueço meus eternos ensinamentos, seus preciosos conselhos e suas confianças. Muito obrigada!

Agradeço também aos amigos “ultrassônicos” de laboratório por terem tornado o nosso convívio agradável e respeitoso, em particular à minha discípula Cecília por ter sido minha amiga do peito (em todos os sentidos da expressão!) quando mais precisei e ao amigo Francisco pela ajuda em algumas etapas do trabalho.

Manifesto aqui a minha gratidão a todos os professores, funcionários e amigos do Programa de Engenharia Biomédica da COPPE/UFRJ.

Meus respeitosos agradecimentos pela contribuição da banca de exame de qualificação e pela participação dos membros da banca examinadora da defesa.

Meu muito obrigada a Dra. Maria Julia Calas pela transmissão de conhecimento, pelas sugestões pertinentes e pela contribuição na avaliação dos resultados.

Por último, agradeço em especial àqueles que sempre me apoiaram incondicionalmente, que apostaram em mim mais do que ninguém e que seguramente são os que mais compartilham da minha alegria: minha família e meu namorado Breno.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE *PHANTOMS* PARA SIMULAÇÃO DE LESÕES DE MAMA COM ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS BENIGNOS E MALIGNOS

Isabela Miller de Carvalho

Agosto/2013

Orientadores: Wagner Coelho de Albuquerque Pereira

Antonio Fernando Catelli Infantosi

Programa: Engenharia Biomédica

Phantoms ultrassônicos são simuladores de tecidos biológicos que mimetizam suas características principais. Em diagnóstico por imagem, *phantoms* de mama são uma importante ferramenta de teste de desempenho, otimização de sistemas de US e treinamento de profissionais da área médica. O presente trabalho descreve o projeto e a construção de *phantoms* simuladores de lesões mamárias a partir do policloreto de vinila plastificado (PVCP) como material base. Dentre os materiais avaliados, o PVCP apresentou-se estável, durável e de fácil manipulação. Além disso, é um material atóxico, não poluente e de baixo custo. O tecido glandular mamário (fundo da imagem) foi simulado adicionando-se ao material base, pó de grafite com concentração de 1%. A mistura de grafite em diferentes concentrações e PVCP permite simular lesões com formas regulares e irregulares com diferentes padrões de ecogenicidade (anecóico, hipocóico e hiperecóico). A partir desta mistura foram obtidas peças de *phantoms* para as quais a velocidade de propagação variou de 1379,3 a 1397,0 m.s⁻¹ e o coeficiente de atenuação em dB.cm⁻¹ situou-se entre 0,29 e 0,94 para uma frequência de 1 MHz. As imagens dos *phantoms* foram adquiridas em um equipamento de ultrassom comercial e um especialista classificou as imagens elaborando um diagnóstico, representativo de lesões benignas e malignas. Os resultados indicam que foi possível criar, com materiais facilmente encontrados no mercado e de baixo custo, a base de um *phantom* ultrassônico que reproduz as características de uma imagem de tecido glandular mamário e de lesões típicas de mama, que é estável à temperatura ambiente.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF BREAST LESIONS PHANTOMS TO
SIMULATE BENIGN AND MALIGNANT ULTRASONOGRAFIC FEATURES

Isabela Miller de Carvalho

August/2013

Advisors: Wagner Coelho de Albuquerque Pereira

Antonio Fernando Catelli Infantosi

Department: Biomedical Engineering

Ultrasonic phantoms are objects that mimic some biological tissue features, allowing the study of its interaction with ultrasound (US). In the diagnostic imaging field, breast phantoms are an important tool for performance testing and optimization of US systems, as well as for training medical professionals. This paper aims to describe the design and manufacture of breast lesions using polyvinyl chloride plastisol (PVCP) as base material. Among the materials available for this study, the PVCP was shown to be stable, durable and easy to handle. Furthermore, it is a nontoxic material, nonpolluting and low cost. The breast glandular tissue (image background) was simulated by the addition of graphite powder with a concentration of 1% to the base material. A mixture of graphite powder with different concentrations and PVCP allows simulating lesions with regular and irregular shapes and different echogenicity patterns (anechoic, hypoechoic and hyperechoic). From this mixture, phantom materials were obtained with speed of sound varying from 1379.3 to 1397.0 m·s⁻¹ and attenuation coefficient, measured in dB·cm⁻¹, with values between 0.29 and 0.94 for a frequency of 1 MHz. The images of the phantoms were acquired on commercial ultrasound equipment and a specialist rated the images elaborating a diagnosis, representative of benign and malignant lesions. The results indicate that it was possible to create, using low cost materials easily found on the market, the basis of an ultrasonic phantom which reproduces the image characteristics of glandular breast tissue and typical lesions of the breast, which is stable at room temperature.

SUMÁRIO

FOLHA DE ROSTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

FICHA CATALOGRÁFICA iii

RESUMO vi

ABSTRACT vii

SUMÁRIO viii

Capítulo 1. INTRODUÇÃO01

 1.1) Objetivo02

 1.2) Estrutura do Trabalho02

Capítulo 2. O CÂNCER DE MAMA E PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS.....04

 2.1) Aspectos Históricos do Câncer de Mama05

 2.2) Anatomia da Mama06

 2.3) Doenças Benignas e Malignas da Mama08

 2.4) Características das Lesões Malignas e Benignas da Mama11

 2.5) Ultrassom da Mama12

Capítulo 3. *PHANTOMS* DE MAMA PARA ULTRASSOM21

Capítulo 4. MATERIAIS PARA A CONFECÇÃO DE *PHANTOMS*.....26

 4.1) Ágar26

 4.2) Gel de Poliacrilamida27

4.3) PVCP	27
4.4) Materias para ajuste da velocidade de propagação	28
4.5) Materiais para ajuste da atenuação de onda	28
Capítulo 5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
5.1) Elaboração do material-base mimetizador de tecido glandular mamário.....	31
5.2) Confeção das Lesões	31
5.3) Montagem Final do <i>Phantom</i>	33
5.4) Armazenamentos dos <i>Phantoms</i>	34
5.5) Medição das Propriedades Acústicas	34
5.6) Aquisição das Imagens por Ultrassom Modo-B	36
5.7) Outros Materiais Testados	37
Capítulo 6. RESULTADOS	39
6.1) Propriedades Acústicas.....	39
6.2) Imagens Ultrassônicas.....	40
6.3) Tamanho das Lesões	44
6.4) Aplicações	44
Capítulo 7. DISCUSSÃO.....	47
Capítulo 8. CONCLUSÃO.....	50
Capítulo 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51

Lista de Figuras

Figura 1.1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer de maior incidência estimados para 2012 e 2013 por sexo, exceto pele não melanoma.....	1
Figura 2.2.1. Anatomia da mama.....	7
Figura 2.4.1. Exemplos de contornos regulares e irregulares de lesões de mama: (A) circunscrito; (B) lobulado; (C) microlobulado; (D) espiculado; (E) angular e (F) indistinto.....	11
Figura 2.4.2. Exemplos de formas de lesões de mama: (A) arredondada; (B) ovóide e (C) indefinida.....	11
Figura 2.4.3 – Exemplos de padrões de ecogenicidade em lesões de mama: (A) anecóico; (B) hipoecóico e (C) hiperecóico	12
Figura 2.5.1. Exemplo de imagem ultrassonográfica representando os planos anatômicos de um mama adulta normal: pele, tecido subcutâneo, tecido glandular, tecido adiposo e músculo peitoral.....	15
Figura 2.5.2. Exemplos de imagens ultrassonográficas mostrando o padrão ecogênico do tecido glandular mamário: (A) de uma mulher jovem (predominância de tecido glandular representado pelas regiões mais claras); (B) de uma mulher adulta (equilíbrio entre os tecidos	

glandular e adiposo) e (C) de uma mulher com mais de 70 anos (predominância de tecido adiposo representado pelas regiões mais escuras).....16

Figura 2.5.3. Imagem ultrassonográfica de uma mama no período de aleitamento. As áreas anecóicas (regiões mais escuras indicadas pelas setas) indicam os ductos dilatados.....17

Figura 2.5.4. Imagem ultrassonográfica de um cisto mamário evidenciando o padrão anecóico (indicado pelas setas vermelhas) com um reforço posterior típico (indicado pelas setas amarelas).....18

Figura 2.5.5. Imagem ultrassonográfica de um fibroadenoma caracterizado pelo padrão hipocogênico (indicado pelas setas).....18

Figura 2.5.6. Exemplo de uma imagem ultrassonográfica mostrando uma lesão de mama com contorno regular (indicada pelas setas).....19

Figura 2.5.7. Exemplo de uma imagem ultrassonográfica de uma lesão de mama com irregular (as setas indicam a lesão).....19

Figura 2.5.8. Exemplo de uma imagem ultrassonográfica mostrando uma lesão de mama com estrutura interna homogênea (indicada pela seta), ou seja, com uma distribuição igual dos ecos em toda a extensão tumoral.....20

Figura 2.5.9. Exemplo de imagem ultrassonográfica mostrando uma lesão de mama com estrutura interna heterogênea (indicada pela seta). Observa-se a presença de ecos internos de intensidade variável e dispostos de maneira aleatória.....	20
Figura 3.1. Diagrama dos componentes do <i>Phantom I</i>	23
Figura 3.2. Diagrama dos componentes do <i>Phantom II</i>	23
Figura 3.3. Diagrama dos componentes do <i>Phantom III</i>	23
Figura 3.4. Diagrama dos componentes do <i>phantom I</i> , ilustrando as linhas com as três lesões simuladas.....	25
Figura 5.2.1. Exemplos de lesões simuladas (I) regular e (II) irregular: (a) PVCP puro (padrão anecóico); (b) baixa concentração de grafite (padrão hipocóico) e (c) alta concentração de grafite (padrão hiperecóico).....	32
Figura 5.2.2. Moldes de silicone para confecção de lesões com: (A) contornos irregulares e (B) contornos regulares.....	32
Figura 5.3.1. (A) Representação esquemática da fabricação do <i>phantom</i> contendo duas lesões, uma de contorno regular, tipicamente normal e a outra de contorno irregular representativo de malignidade; (B) visão lateral da montagem do <i>phantom</i>	33

Figura 5.3.2. (A) Diagrama final do <i>phantom</i> mostrando as lesões simuladas implantadas dentro do material base simulador de tecido glandular e (B) fotografia do produto final.....	33
Figura 5.4.1. Imagem fotográfica com um exemplo da degradação exercida pelo PVCP.....	34
Figura 5.5.1. Imagem fotográfica do molde de alumínio e exemplo da amostra com 2,1cm de espessura utilizada na medição das propriedades acústicas.....	34
Figura 5.5.2. Montagem experimental utilizada na aquisição dos sinais para a medição da atenuação e da velocidade de propagação da onda no <i>phantom</i> confeccionado. T - transdutor transmissor e R - transdutor receptor.....	35
Figura 5.6.1. (a) Equipamento de ultrassom modo-B utilizado na aquisição de imagens dos <i>phantoms</i> ; (b) transdutor linear.....	37
Figura 5.7.1. Exemplos de lesões simuladas confeccionadas com silicone: (A) circular menor; (B) circular maior; (C) circular denteada e (D) bastão.....	38
Figura 5.7.2. Exemplos de lesões simuladas confeccionadas com poliacrilamida: (A) oval; (B) <i>vibrium</i> e (C) circular.....	38
Figura 6.1. (A) Imagem ultrassonográfica do tecido glandular mamário (<i>background</i>) produzido com 1% de pó de grafite e (B) imagem real de uma mama adulta (a seta indica a região com tecido glandular. Ambas as imagens foram adquiridas com um transdutor linear operando em 10MHz.....	40

Figura 6.2. Imagem ultrassonográfica das lesões simuladas anecóicas (sem pó de grafite) adquiridas com um transdutor linear de 10MHz: (A) com contorno regular e (B) com contorno irregular.....41

Figura 6.3. Imagem ultrassonográfica das lesões simuladas hipoecóicas produzidas com 0,1% de pó de grafite: (A) com contorno regular e (B) com contorno irregular. Ambas as imagens foram adquiridas com um transdutor linear operando em 10MHz.....42

Figura 6.4. Imagem ultrassonográfica das lesões simuladas hipoecóicas produzidas com 0,5% de pó de grafite: (A) com contorno regular e (B) com contorno irregular. Ambas as imagens foram adquiridas com um transdutor linear operando em 10MHz.....42

Figura 6.5. Imagem ultrassonográfica das lesões simuladas hiperecóicas produzidas com 3% de pó de grafite: (A) com contorno regular e (B) com contorno irregular. Ambas as imagens foram adquiridas com um transdutor linear operando em 10MHz.....43

Figura 6.6. Imagem ultrassonográfica das lesões simuladas hiperecóicas produzidas com 5% de pó de grafite: (A) com contorno regular e (B) com contorno irregular. Ambas as imagens foram adquiridas com um transdutor linear operando em 10MHz.....43

Figura 6.7. (A) Imagem fotográfica do *phantom* antropomórfico de mama e (B) imagem ultrassonográfica adquirida durante a simulação do procedimento de biópsia com o *phantom*. As setas indicam a agulha.....45

Figura 6.8. Na primeira coluna (à esquerda) estão as imagens ultrassonográficas das lesões simuladas: (A) anecóica; (B) hipoecóica e (C) hiperecóica. Os resultados da segmentação são apresentados na segunda coluna (à direita).....46

Lista de Tabelas

Tabela 5.2.1 Variação das concentrações de pó de grafite por 100 ml de PVCP usadas para confeccionar as lesões simuladas de acordo com o padrão de ecogenicidade.....31

Tabela 6.1.1 Valores dos parâmetros acústicos do material mimetizador de tecido glandular e das lesões simuladas a 1MHZ a 24°C. Os valores entre parênteses representam a incerteza expandida para a garantia da qualidade dos resultados.....40

Tabela 6.3.1 Comparação dos valores do maior diâmetro (em milímetros) das lesões simuladas reais (objeto) e das suas respectivas imagens de US.....44

Lista de Símbolos e Siglas

INCa	Instituto Nacional do Câncer
US	ultrassom
CAD	Computer-Aided Diagnosis
DNA	ácido desoxirribonucleico
OMS	Organização Mundial de Saúde
CDIS	carcinoma ductal <i>in situ</i>
CLIS	carcinoma lobular <i>in situ</i>
CDI	carcinoma ductal infiltrante
CLI	carcinoma lobular infiltrante
MHz	mega-hertz
<i>mm</i>	milímetros
m/s	metro por segundo
<i>cm</i>	centímetros
dB	decibel
°C	grau centígrado
PVCP	policloreto de vinila plastificado
V	velocidade de propagação
α	coeficiente de atenuação
ml	mililitro

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

Além de apresentar uma elevada incidência no Brasil, o câncer de mama tem aumentado em número nos últimos anos. Para 2012 e 2013, estimou-se 52.680 novos casos, classificando-se como o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres (Figura 1.1) (INCa, 2011). Neste contexto, o câncer de mama é considerado uma doença preocupante, tanto pela possibilidade de desfecho fatal, como pelo sofrimento pessoal, familiar e social que pode acarretar.

Localização primária			casos novos	percentual			Localização primária			casos novos	percentual
	Próstata	60.180	30,8%	Homens	Mulheres	Mama Feminina	52.680	27,9%			
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	8,8%			Colo do Útero	17.540	9,3%				
Cólon e Reto	14.180	7,3%			Cólon e Reto	15.960	8,4%				
Estômago	12.670	6,5%			Glândula Tireoide	10.590	5,6%				
Cavidade Oral	9.990	5,1%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.110	5,3%				
Esôfago	7.770	4,0%			Estômago	7.420	3,9%				
Bexiga	6.210	3,2%			Ovário	6.190	3,3%				
Laringe	6.110	3,1%			Corpo do Útero	4.520	2,4%				
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7%			Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4%				
Sistema Nervoso Central	4.820	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.450	2,4%				

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Figura 1.1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer de maior incidência estimados para 2012 e 2013 por sexo, exceto pele não melanoma (INCa, 2011).

Ao se tratar da utilização do ultrassom (US) na área médica, quer seja em diagnóstico, terapia, treinamento de profissionais ou ainda no ensino de técnicas ultrassonográficas, torna-se fundamental a existência de corpos de provas, denominados *phantoms* ultrassônicos, com formas anatômicas e parâmetros acústicos médios semelhantes àqueles dos tecidos humanos (Madsen *et al.*, 1982). Com estes *phantoms* pode-se, inclusive, realizar calibração de equipamentos de ultrassonografia e estudar a qualidade da imagem (Madsen *et al.*, 2006).

Phantoms de mama são desenvolvidos com vistas a mimetizar alguns aspectos do tecido mamário. Devido às variações anatômicas individuais da mama, como tamanho, forma e densidade do parênquima, estes *phantoms* são geralmente confeccionados para caracterizar somente alguns padrões anatômicos típicos como, por exemplo, tecidos glandular e adiposo, cistos e lesões em diferentes formas e tamanhos (Fujisaki *et al.*, 2006).

Para a confecção de um *phantom* são necessários conhecimentos de vários campos, o que torna o trabalho tecnicamente complexo. A anatomia do órgão a ser mimetizado deve estar correta em relação aos detalhes que serão visualizados pelo equipamento de US. Os parâmetros acústicos do tecido devem ser bem conhecidos (basicamente velocidade de propagação e atenuação). Também é necessário o conhecimento das propriedades físico-químicas dos materiais que serão utilizados na metodologia de desenvolvimento. Os componentes selecionados devem dar estabilidade e durabilidade ao *phantom*, bem como o domínio de técnicas de confecção que serão aplicadas para se obter formas e contornos necessários para a modelagem.

Este trabalho compreende a construção de *phantoms* com intuito de simular lesões mamárias em imagens de ultrassom. Neste contexto, buscou-se descrever um material que mimetizasse as características de propagação de onda do tecido mamário e também que gerasse imagens condizentes com as encontradas em uma mama real.

1.1. Objetivos

Projeto e construção de *phantoms* simuladores de lesões de mama em imagens ultrassonográficas, com características malignas e benignas.

Os objetivos específicos são:

- Elaboração de *phantoms* para ultrassom que mimetizem as propriedades acústicas do tecido mamário (velocidade e atenuação de onda);
- Elaboração de *phantoms* com lesões de mama de características benignas e malignas que apresentem aspectos visuais típicos encontrados em ultrassonografias mamárias, conforme a seguir:
 - diferentes padrões de ecogenicidade (anecóico, hipoecóico e hiperecóico);
 - padrões de lesões regulares e irregulares e de diferentes tamanhos.

1.2. Estrutura do Trabalho

O Capítulo 2 discorre do câncer de mama enfocando sua formação, seus aspectos históricos, bem como informações anatômicas sobre a estrutura da mama. Além disso, faz uma abordagem sobre os procedimentos diagnósticos. O próximo capítulo faz uma revisão bibliográfica na qual se comenta sobre os *phantoms* de mama para ultrassom descritos na

literatura. O Capítulo 4 aborda a descrição de materiais utilizados na construção de *phantoms*, incluindo materiais para ajuste de velocidade de propagação e atenuação de onda.

Os materiais e a metodologia empregados para a construção dos *phantoms* são apresentados no Capítulo 5. Os procedimentos para medição das propriedades acústicas e para a aquisição das imagens ultrassonográficas também são apresentados neste capítulo. Os resultados são mostrados no Capítulo 6. Na discussão (Capítulo 7), busca-se enfatizar a contribuição deste trabalho para esta área do conhecimento, bem como a sua atualidade, e, por fim, as conclusões e as referências bibliográficas são apresentadas nos Capítulos 8 e 9, respectivamente.

CAPÍTULO 2

O CÂNCER DE MAMA E PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

O câncer é fundamentalmente uma doença caracterizada pelo crescimento desordenado de células que invadem os tecidos ou órgãos, podendo espalhar-se por outras regiões do corpo (metástase). Dividindo-se rapidamente, as células cancerígenas tendem a ser muito agressivas determinando a formação de tumores (ALBERTS *et al.*, 2001).

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas interrelacionadas. As causas externas se referem ao meio ambiente e aos hábitos e costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas.

Há muitos tipos de câncer, formando um grupo de mais de cem diferentes doenças. A severidade dos sintomas depende do local, do caráter maligno e da presença de metástase. Um diagnóstico definitivo geralmente requer um exame histológico do tecido, obtido por biópsia ou cirurgia.

A maioria dos cânceres pode ser tratada e alguns curados, dependendo do tipo específico, localização e estágio. Atualmente, a Medicina dispõe da radioterapia, da quimioterapia e de cirurgias para combater a doença. Quando se faz necessário a retirada do tumor, a cirurgia é o procedimento mais adequado. A radioterapia é utilizada para matar as células cancerígenas, porém tem efeitos colaterais como, por exemplo, queimaduras na pele provocadas pela radiação. Este tipo de terapia é mais aplicado em tumores localizados ou em tumores que costumam recidivar localmente após cirurgia. A quimioterapia é um tratamento sistêmico para o câncer que visa, por meio da administração de drogas, impedir a reprodução das células cancerígenas, levando-as à morte. Este tipo de tratamento também causa efeitos colaterais, como por exemplo, a queda de cabelo, náuseas, vômitos etc. Com o desenvolvimento da pesquisa, os tratamentos têm se tornado mais específicos para cada tipo de câncer. Se a doença não for tratada, pode conduzir ao óbito.

A formação de um câncer depende de um processo sequencial de etapas denominado carcinogênese. A fase inicial é de origem genética, ou seja, depende de uma lesão no DNA cromossômico, herdada ou adquirida, que leva à perda de regulação do ritmo de multiplicação celular. Na maioria dos casos, a lesão no DNA é esporádica, não hereditária e acontece durante a vida do indivíduo. Entre 5 e 10% dos casos, dependem de uma alteração

genética familiar, já herdada ao nascimento, que faz com que o indivíduo seja mais propenso ao câncer.

A segunda etapa da carcinogênese é a fase de promoção. Nela, as células geneticamente alteradas se transformam em células malignas, de forma lenta e gradual, sob efeito dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. Outra etapa envolvida no desenvolvimento do câncer é a fase de progressão, caracterizada pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Neste estágio, as células tumorais tendem a invadir uma camada que dá sustentação ao tecido. Se não houver infiltração desta camada, o tumor é considerado não invasor ou “in situ”, se houver infiltração, é invasor. Só no caso de tumor invasor, passa a existir a chance de se atingir pequenos vasos sanguíneos e capilares linfáticos, que podem transportar as células cancerígenas até outros órgãos, ocorrendo a metástase.

O câncer de mama é caracterizado pela invasão das células cancerígenas na camada que dá sustentação ao tecido dos ductos mamários, podendo ocorrer em qualquer lugar da mama, porém a maior prevalência se dá no quadrante superior externo, onde se localiza a maior parte do tecido mamário. Geralmente, as lesões são indolores, fixas e com bordas endurecidas e irregulares (LIPPMAN, 2005).

As causas de câncer de mama ainda não são totalmente conhecidas. Sabe-se que o histórico familiar constitui o fator de risco mais importante, especialmente se a doença ocorreu na mãe ou em irmã, se foi bilateral e se desenvolveu antes da menopausa. Outro fator de risco é a exposição à radiação ionizante antes dos 35 anos de idade. A menopausa tardia (além dos 50 anos de idade) está associada a uma maior incidência, assim como a primeira gravidez após os 30 anos de idade. O estilo de vida também desempenha um papel importante no aparecimento do câncer de mama. Alimentação com base em comidas gordurosas e carnes vermelhas e sedentarismo também propiciam o surgimento da doença (INCa, 2011).

2.1. Aspectos Históricos do Câncer de Mama

A história sobre o câncer de mama é antiga. No Egito, em um papiro que relatava casos de inúmeras doenças, encontra-se um registro sobre uma doença mamária relatando que se uma mama apresentava um tumor protuberante e fosse fria ao toque, representava uma doença para a qual não havia tratamento (GOMES *et al.*, 2002). Hipócrates, que dedicou parte de sua obra ao câncer de mama e o considerava uma doença incurável, não recomendava qualquer tipo de tratamento.

No século I D.C., o enciclopedista romano Aulus Cornelius Celsus fez a primeira descrição clínica de um câncer, porém afirmava que a cirurgia era inútil quando o tumor estava ulcerado. No século II, teve-se a primeira esperança quanto ao tratamento do câncer de mama, quando Galeano, um grande médico grego, afirmava ser possível curar o câncer de mama pela cirurgia, desde que o tumor fosse superficial e todas suas raízes extirpadas (LEWISON, 1955).

No século XVIII, novas técnicas cirúrgicas foram descritas trazendo contribuições importantes como ligadura de vasos e a criação de instrumentos específicos para cirurgia da mama. Ainda neste século, os cirurgiões abusaram das indicações de mastectomias e as realizaram em grande número, caindo em descrédito devido aos péssimos resultados obtidos (LEWISON, 1955).

Com a descoberta da antissepsia por Joseph Lister em 1846 e da anestesia por Thomas Green Morton em 1865, a Medicina teve um grande avanço. A melhoria no campo da anatomia patológica também trouxe seus benefícios quando, pela primeira vez, um tumor de mama foi visto pelo microscópio. Com isso, as técnicas cirúrgicas puderam ser aperfeiçoadas, baseadas em conhecimentos anatômicos mais precisos (LEWISON, 1955).

No início do século XX, com o avanço do diagnóstico precoce do câncer de mama através de tecnologia avançada de imagem – como a mamografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética – houve a possibilidade do diagnóstico inicial e ainda restrito da doença sem ter se propagado pelo corpo, deixando de ser uma doença sistêmica para ser uma localizada (GOMES *et al.*, 2002). Além da redução do índice de mortalidade, o diagnóstico precoce facilita o tratamento do câncer, diminui sua morbidade, possibilita cirurgias mais conservadoras e tratamentos menos agressivos.

2.2. Anatomia da mama

As mamas estão situadas na parede anterior do tórax e se sobrepõem aos músculos peitorais (Figura 2.2.1). Ao longo da vida, as mamas sofrem mudanças devido a diversos fatores, tais como idade, ciclo menstrual, gravidez e reposição hormonal (HARRIS, *et al.*, 1997). As glândulas mamárias são órgãos acessórios que têm como principal função a secreção de leite durante a lactação (MOORE *et al.*, 1994).

Estas glândulas são divididas em tecido adiposo e tecido glandular (Figura 2.2.1), junto com o sistema linfático e vasos. Os ductos lactíferos dão origem a botões que formam 15 a 20 lóbulos de tecido glandular. Cada lóbulo é drenado por um ducto lactífero que se abre

no mamilo (MOORE *et al.*, 1994). A distribuição do tecido glandular é essencialmente a mesma em ambas as mamas, embora variações normais no desenvolvimento da mama possam conduzir a algum grau de assimetria. Mulheres jovens (menos de 35 anos) apresentam uma grande proporção de tecido glandular, o qual é gradualmente substituído por tecido adiposo com a idade, em um processo conhecido como involução da mama.

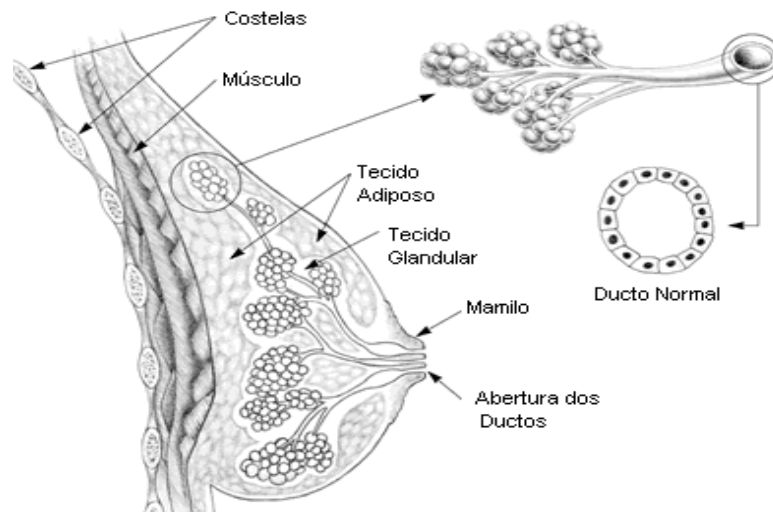


Figura 2.2.1 – Anatomia da Mama (adaptado de The Cancer Council Victoria, 2006).

Em termos gerais, as mamas podem ser classificadas em três categorias descritas a seguir, dependendo das quantidades relativas de tecido glandular *versus* tecido adiposo:

a) Mama fibroglandular: é a mama mais jovem. É bastante densa, por conter uma quantidade pequena de tecido adiposo. A faixa etária comum para esta categoria se situa entre a pós-adolescência até, aproximadamente, 30 anos de idade. Entretanto, mulheres de 30 anos que nunca tiveram filhos, gestantes e mulheres em fase de lactação de qualquer idade também pertencem a este grupo.

b) Mama fibroadiposa: À medida que a mulher envelhece e sofre alterações no tecido mamário, a mama tende a ficar com uma distribuição mais equilibrada de gordura e tecido glandular. Consequentemente, no grupo etário de 30 a 50 anos de idade, a mama já não é mais tão densa. Radiograficamente, esta mama é de densidade média.

c) Mama adiposa: É o tipo de mama que ocorre após a menopausa, comumente a partir dos 50 anos de idade. Após a vida reprodutiva da mulher, a maioria do tecido glandular mamário se atrofia e é substituído por tecido adiposo (involução).

2.3. Doenças Benignas e Malignas da Mama

Os distúrbios que acometem as mamas são muito prevalentes, variando desde alterações congênitas e funcionais até a neoplasia maligna. Esta última representa a causa mais comum de tumores malignos na mulher.

Apesar do número crescente de casos de câncer, as alterações benignas ainda representam o grupo de distúrbios mais frequentemente encontrado na prática clínica (Donegan, 2002; Nazário *et al.*, 2007). Sendo assim, o conhecimento das doenças benignas se torna importante, não só pela sua elevada incidência, mas também pelo risco que algumas destas lesões se comportarem como pré-malignas (Guray e Sahin, 2006).

Os **cistos** fazem parte de uma variedade de alterações benignas da mama, e constituem uma das causas mais frequentes de tumores mamários. Podem ser definidos como espaços redondos ou ovoides preenchidos por fluido e são oriundos da unidade ducto-lobular-alveolar. Vale a pena ressaltar que, durante a lactação, os cistos podem ser formados por conteúdo lácteo, sendo denominados **galactoceles**, ou ainda apresentar conteúdo purulento, caracterizando um **abcesso** (Sabate *et al.*, 2007). Geralmente os cistos são assintomáticos, sendo diagnosticados por métodos de imagem (Calas e Fonseca, 2007). A faixa etária em que mais comumente estas lesões ocorrem é de 35 a 50 anos e sua incidência é de 7 a 10% na população feminina (Nazário *et al.*, 2007).

O **fibroadenoma** é o tumor benigno mais comum da mama (El-Wakeel e Umpleby, 2003), acometendo mulheres jovens entre 20 e 35 anos, sendo mais comum em negras. Tem como manifestação clínica a presença de nódulos bem delimitados, de consistência elástica, móveis, com diâmetro médio entre 2 e 3 cm, em geral únicos e localizados mais comumente no quadrante superior externo (Nazário *et al.*, 2007). Morfologicamente corresponde ao crescimento de componente glandular e estromal, não apresentando risco aumentado de neoplasia maligna. Esta lesão provavelmente é ocasionada por um aumento de sensibilidade do tecido da mama ao estrógeno. O diagnóstico pode ser obtido facilmente através de punção com agulha fina. No diagnóstico por imagem, o fibroadenoma se apresenta com contornos lisos e bem definidos (Wilkes, 2007).

O **tumor filóide** é uma lesão muito volumosa, podendo atingir mais de 15cm, mais frequente entre as mulheres maduras (40-50 anos), com aspecto histológico que lembra um fibroadenoma gigante com lobulações na superfície de corte e comportamento biológico variável (Wilkes, 2007). Estes tumores podem se apresentar apenas como um fibroadenoma gigante, o que ocorre na maioria dos casos; serem localmente agressivos, com necrose isquêmica cutânea; ou se comportarem como um tumor maligno, podendo apresentar metástases à distância por via hematogênica. Os achados radiológicos são poucos sensíveis na diferenciação entre os tumores filóides benignos e malignos, sendo decisivos os critérios histopatológicos.

O **papiloma**, como o nome sugere, é um tumor localizado na luz dos ductos lactíferos e pode ser divididos em dois grupos: (i) solitário; são pequenos, impalpáveis, de localização central, e se caracterizam clinicamente pela descarga papilar sanguinolenta através de um ducto único e (ii) múltiplos; são periféricos, bilaterais e clinicamente se apresentam como massa palpável podendo ou não exibir descarga papilar. Em ambas as formas existem risco aumentado de neoplasia, podendo ser encontradas áreas de carcinoma *in situ* nos papilomas intra-ductais, ainda que incomum (Sarakbi *et al.*, 2006).

Adenose da mama é uma lesão proliferativa que se caracteriza por um aumento no número ou tamanho de componentes glandulares, a maioria envolvendo unidades lobulares (Lee *et al.*, 1996). Vários tipos de adenose foram descritos entre eles adenose esclerosante e adenose microglandular.

Como a mama é normalmente constituída também por tecido adiposo, não é surpreendente que o **lipoma** seja relativamente frequente. O lipoma que contém estruturas ductais é chamado de adenolipoma, e quando possui componentes vasculares e cartilagem, é denominado angioliipoma e condrolipoma, respectivamente (Donegan, 2002). Devem ser ainda destacados os **adenomas** mamários, classificados em adenoma tubular e da lactação. São clinicamente semelhantes aos fibroadenomas.

A classificação patológica de tumores malignos de mama leva em consideração o tipo celular envolvido (epitelial ou do estroma), a localização (ácinos ou ductos) e o comportamento invasivo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) identifica os seguintes subtipos de câncer de mama: carcinoma ductal *in situ* ou carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ* ou neoplasia lobular, carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobular infiltrante, carcinoma inflamatório e outros tipos.

O **carcinoma ductal *in situ*** (CDIS) é uma forma muito inicial de neoplasia apresentando prognóstico favorável. Caracteriza-se na microscopia pela presença de dilatação

da luz dos ductos e pelo achado de células epiteliais com alterações malignas que não invadem a membrana basal. Pode ser subdividido em 4 grupos conforme o arranjo celular: cribiforme (mais comum); sólido; papilar e o comedocarcinoma (o de pior prognóstico) (Burstein *et al.*, 2004).

O **carcinoma lobular *in situ*** (CLIS) se manifesta microscopicamente pela presença de agrupamentos de células epiteliais malignas na luz dos ácinos, mantendo arranjo lobular e respeitando a membrana basal. Clinicamente apresenta características muito peculiares, uma vez que dificilmente forma massa palpável e não apresenta expressão radiológica (Cocguyt e Van Belle, 2005). O seu achado geralmente é acidental de biópsia de outras lesões ou outras cirurgias, graças a ausência de sintomas clínicos. É encontrado em 2,5% de todas as biópsias mamárias, que ocorre preferencialmente em mulheres pré-menopausa (Carvalho *et al.*, 1995).

O tipo histológico maligno mais comumente identificado após biópsia é o **carcinoma ductal infiltrante** (CDI), representando 80 a 90% dos carcinomas de mama. Caracteriza-se pela presença de invasão tumoral além da membrana basal, com envolvimento do estroma interlobular. A reação estromal pode ser intensa, resultando em estroma denso e firme. Se manifesta tipicamente como massa espiculada, irregular ou assimétrica (Carlson *et al.*, 2011).

Já o **carcinoma lobular infiltrante** (CLI) origina-se no lóbulo mamário, correspondendo a 3-15% dos tumores malignos da mama. À microscopia identificam-se células pequenas e ovais, que infiltram o estroma na forma característica, em “fila”. Existe uma tendência à bilateralidade (Cocguyt e Van Belle, 2005; Carlson *et al.*, 2011).

O **carcinoma inflamatório** corresponde somente a 1,5 a 3% dos tumores malignos da mama. Nesta condição, os achados são eritema, endurecimento da pele, com ou sem a presença de nódulo palpável. A pele sobre a lesão é quente e endurecida. O diagnóstico é estabelecido pela biópsia de pele, tecido subcutâneo e parênquima. A patologia revela invasão dos linfáticos. A simples presença de carcinoma inflamatório já coloca a paciente, no mínimo, no grupo de doença localmente avançada do estadiamento (Ellis e Teitelbaum, 1974).

Outros tipos de patologias malignas da mama incluem o **carcinoma medular**, originado em ductos calibrosos, geralmente volumosos e caracterizado pela presença de infiltrado linfocítico (Khomsi *et al.*, 2007); o **carcinoma mucinoso** apresenta consistência gelatinosa pela produção de colón por células epiteliais bem diferenciadas (Scoopsi *et al.*, 1994); o **carcinoma tubular** caracteriza-se pela infiltração do estroma com arquitetura tubular (Winchester *et al.* 1996).

2.4. Características das Lesões Benignas e Malignas da Mama

As principais características que permitem discriminar lesões benignas e malignas estão relacionadas basicamente com a regularidade dos contornos, com a forma das lesões e com os padrões de ecogenicidade.

Os contornos das lesões de mama refletem a demarcação da massa com o tecido circundante e podem ser classificados em circunscritos, lobulados, microlobulados, espiculados, angular ou indistinto, conforme ilustrado na Figura 2.4.1. Os contornos irregulares são uma forte indicação de malignidade, por outro lado, contornos regulares tendem a indicar anormalidades benignas. Entretanto, são apenas indicadores e não necessariamente determinam a presença ou ausência de câncer.

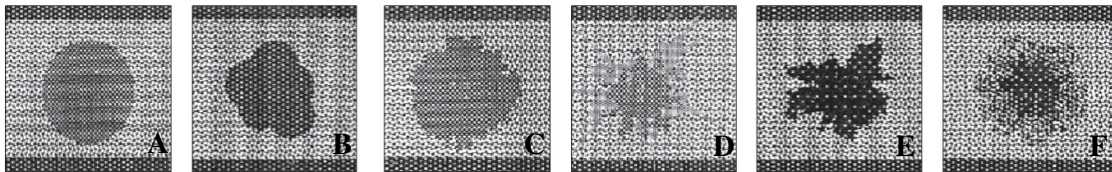


Figura 2.4.1 – Exemplos de contornos regulares e irregulares de lesões de mama: (A) circunscrito; (B) lobulado; (C) microlobulado; (D) espiculado; (E) angular e (F) indistinto (adaptado de Calas *et al.*, 2007a).

As formas das lesões de mama podem ser arredondada, ovóide ou indefinida como mostradas na Figura 2.4.2. Formas circulares e ovais são sugestivas de lesões benignas enquanto que formas indefinidas tendem a representar a malignidade.

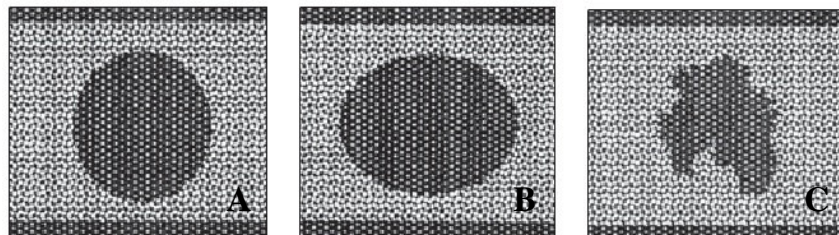


Figura 2.4.2 – Exemplos de formas de lesões de mama: (A) arredondada; (B) ovóide e (C) indefinida (adaptado de Calas *et al.*, 2007a).

O padrão de ecogenicidade pode ser definido como a tonalidade da escala de cinza que constitui uma lesão e pode ser determinado pela comparação das imagens das lesões com o tecido mamário (glandular e adiposo) circunjacente, podendo ser anecóico, hipoecóico e hiperecóico (Figura 2.4.3). A hipoecogenicidade é um achado ultrassonográfico mais comum em lesões malignas, enquanto que a hipercogenicidade representa uma característica de lesões benignas. O padrão anecóico constitui uma particularidade das lesões císticas, uma vez que seu interior é constituído de líquido.

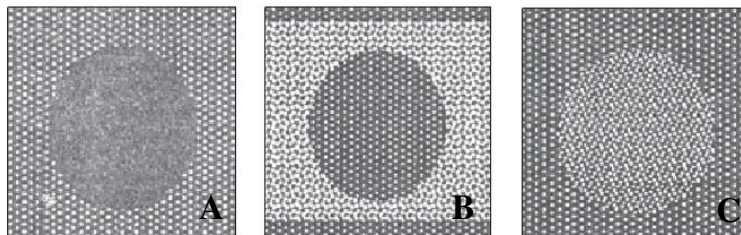


Figura 2.4.3 – Exemplos de padrões de ecogenicidade em lesões de mama: (A) anecóico; (B) hipoecóico e (C) hiperecóico (adaptado de Calas *et al.*, 2007a).

2.5. Ultrassom da mama

Desde a metade do século 18, é reconhecida a importância do diagnóstico precoce do câncer de mama e existe a ideia de que um tratamento realizado nas fases iniciais da doença possa oferecer maior possibilidade de cura. Além da redução do índice de mortalidade, o diagnóstico precoce facilita o tratamento do câncer, diminui sua morbidade, possibilita cirurgias mais conservadoras e tratamentos menos agressivos.

A mamografia é a única técnica diagnóstica que comprovadamente contribui para a detecção precoce e redução da mortalidade por câncer de mama. Talvez seja esse um dos motivos da ainda pequena atenção dispensada à ultrassonografia mamária. Entretanto, a acurácia deste exame depende da composição do parênquima mamário e das características tissulares dos tumores. De 15% a 25% dos tumores mamários que não são detectados pela mamografia, são descobertos por meio do exame físico e exames complementares. (Paulinelli *et al.*, 2004; Fine e Staren, 2004; Paulinelli *et al.*, 2003).

Na busca do diagnóstico cada vez mais precoce desta doença, a associação de métodos para rastreamento tem sido cada vez mais utilizada. A ultrassonografia mamária

diagnóstica tem grande participação como exame complementar à mamografia e à clínica, tornando-se uma técnica valiosa e bem estabelecida no diagnóstico de doenças mamárias.

Na década de 50, Wild e Neal divulgaram o primeiro estudo sobre o uso do ultrassom na mama descrevendo as características acústicas, *in vivo*, de dois tumores mamários (Dempsey, 2004). A partir da década de 70, com a introdução da escala de cinza por (Kossoff, 2000), e com o avanço nos estudos de transdutores lineares de alta frequência (7,5 a 13 MHz) e do foco eletrônico, a ultrassonografia se estabeleceu como método para avaliação diagnóstica, revolucionando a prática clínica.

A partir da década de 80, com a melhora na resolução da imagem sonográfica, a ultrassonografia de mama assumiu um papel de destaque na propedêutica mamária. Este método apresenta vantagens de ser um procedimento sem radiação ionizante, de execução rápida e simples e por não utilizar compressão, tornando-se bem tolerado e aceito pelas pacientes (Paulinelli *et al.*, 2003).

Kolb (1998) e colaboradores encontraram uma taxa de detecção precoce de tumores mamários com o exame por US semelhante à encontrada pela mamografia. É evidente que a ultrassonografia tem pouco a oferecer às mulheres com mamas lipossustituídas, mas certamente é de grande utilidade em mamas densas, onde a sensibilidade da mamografia fica prejudicada. Além disso, diversos estudos clínicos indicam que o uso do US combinado a mamografia fornece uma melhora no desempenho diagnóstico aumentando os valores de acurácia e sensibilidade, aproximando-se de 90% (Rahbar *et al.*, 1999; Skaane, 1999; Stavros *et al.*, 1995).

Em outras situações, o exame por US pode ser especialmente útil, como, por exemplo, em mulheres submetidas a cirurgias para aumento mamário através de próteses de silicone. A prótese dificulta a realização da mamografia, embora não a impeça (Hou *et al.*, 2002). Além disso, parte do tecido glandular mamário, em torno de 15%, permanece oculta aos raios X devido à superposição à prótese.

Inicialmente, o US foi usado para diferenciar tumores císticos de sólidos em massas palpáveis não visualizadas em mamogramas. Os cistos simples caracterizam-se por serem anecóicos e apresentarem forte reforço acústico posterior, enquanto os tumores sólidos são hipocóicos e não apresentam reforço acústico tão importante (Paulinelli *et al.*, 2003). Apesar de ainda existirem controvérsias, a maioria dos autores concorda que, com os equipamentos atuais, lesões sólidas com mais de 5 mm podem ser adequadamente avaliadas por um radiologista experiente. Várias características são apontadas como sendo importantes na diferenciação de lesões benignas e malignas da mama em imagens por US. Segundo Hagen-

Ansert (1997), as lesões benignas geralmente apresentam contorno regular e bem definido, forma redonda ou oval, parede posterior bem definida e reforço acústico. Por outro lado, as lesões malignas se apresentam hipocóicos, com contorno irregular, ecos internos heterogêneos e sombra acústica.

Segundo Rahbar *et al.* (1999), a análise de características de forma e contorno dos tumores sólidos da mama, em imagens por US, tem o potencial de auxiliar na redução do número de biópsias realizadas em tumores benignos, devido ao fato do contorno regular ser uma característica de elevada preditividade para benignidade (Skaane, 1999; Rahbar *et al.*, 1999).

2.5.1. Aspectos ultrassonográficos da mama

A interpretação de uma imagem por ultrassom tem por base o conhecimento da estrutura mamária considerada como normal, das variantes do normal e dos aspectos múltiplos de doença. As imagens anormais vêm sendo avaliadas e definidas de acordo com as características morfológicas. A capacidade de avaliar as imagens e diferenciar entre alterações benignas e malignas tem sido objeto de vários estudos. Muitos autores consideram que a combinação de critérios produz maior sensibilidade e especificidade dos achados, quando comparados à avaliação de apenas um critério. (Arger *et al.*, 2001; Baker *et al.*, 1999).

Uma mama normalmente estruturada na mulher adulta é vista no ultrassom, da superfície até a profundidade, como uma estrutura em multicamadas com pele, tecido subcutâneo, tecido glandular, tecido adiposo retro-mamário e plano muscular (Figura 2.5.1). Estes tecidos se apresentam com diferentes padrões de ecogenicidade, ou seja, com diferentes intensidades dos ecos (contraste ou brilho).

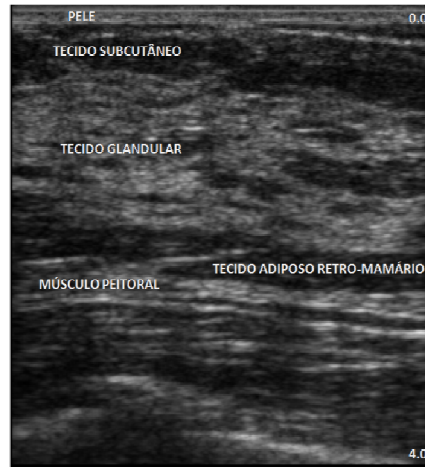


Figura 2.5.1 – Exemplo de imagem ultrassonográfica representando os planos anatômicos de uma mama adulta normal: pele, tecido subcutâneo, tecido glandular, tecido adiposo e músculo peitoral.

A pele se apresenta sob a forma de duas linhas ecogênicas paralelas entre si e separadas por uma fina zona menos ecogênica. Ao nível da placa aureolar elas fazem uma fusão, dando uma só linha. A espessura ecográfica da pele varia normalmente entre 0,3 e 3 mm. A gordura subcutânea, área hipoecogênica relativamente homogênea, interrompida pelas cristas de Duret, que unem o ligamento de Cooper ao revestimento cutâneo e que geram uma imagem ecogênica triangular com base mais ou menos larga, tendo uma atenuação posterior do feixe ultrassonoro variável (Wilkes, 2008).

O tecido glandular, representado por uma zona de refletividade, mais marcada do que a gordura subcutânea, no centro da qual estão linhas ecogênicas, paralelas entre si. Essas linhas traduzem as reflexões ecogênicas sobre o ligamento fibroso de sustentação da mama. Já o músculo se apresenta como uma estrutura fibrilar, ecogênica e fina.

A exploração direta das regiões aureolar e retromamária é difícil e pouco contributiva, pois levará a uma imagem de forte atenuação. Os corte oblíquos geralmente permitem uma exploração mais ou menos satisfatória desta região. Os ductos pouco ou muito dilatados são observados sob a forma de imagens tubulares anecóicas mais ou menos calibrosas, confluentes em direção ao mamilo.

Os vasos axilares podem ser evidenciados, em corte, por estruturas ovais ou tubulares, anecóicas ou hipoecogênicas. Os gânglios normais são visualizados como formações sólidas ovais ou arredondados, de tamanhos variáveis, apresentando um centro hiperecogênico e um halo hipoecogênico.

O aspecto ultrassonográfico do tecido mamário depende da idade, da paridade e da situação hormonal, podendo apresentar predomínio de tecido glandular, do tecido adiposo ou equilíbrio entre os dois tecidos.

Quando o tecido glandular é abundante, os reflexos sonoros são hiperecogênicos, de amplitude elevada. Densidade e brilho são homogêneos, formando um fundo cinza uniforme. Esse meio é favorável à detecção de pequenas anomalias, no que a mamografia pouco pode contribuir.

A detecção de lesões também é boa quando o equilíbrio está harmonioso entre o tecido glandular e o tecido adiposo. Quando a mama está essencialmente lipomatosa, a ecoestrutura é globalmente hipocogênica e homogênea. Neste caso, o contraste é fraco e pouco favorável à detecção de pequenas lesões.

Na infância, o tecido glandular está pouco desenvolvido, reduzido a uma região hiperecogênica estreita, separado do plano cutâneo à frente e do plano torácico atrás, por uma lâmina de gordura. A puberdade é acompanhada por um desenvolvimento do tecido glandular que passa a ser mais largo, com ramificações em direção ao tecido subcutâneo. A mama de uma mulher jovem (Figura 2.5.2A) é mais hiperecogênica do que aquela de uma mulher adulta, onde há equilíbrio entre os tecidos glandular e adiposo (Figura 2.5.2B). Nas mulheres com mais de 70 anos, ao envelhecimento da glândula se associam um processo involutivo e um crescimento do tecido adiposo. A gordura subcutânea é mais abundante, hipocogênica, homogênea (Figura 2.5.2C).

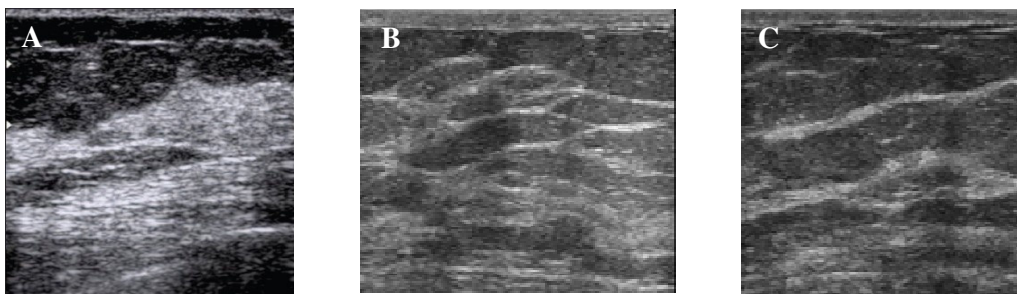


Figura 2.5.2 – Exemplos de imagens ultrassonográficas mostrando o padrão ecogênico do tecido glandular mamário: (A) de uma mulher jovem (predominância de tecido glandular representado pelas regiões mais claras); (B) de uma mulher adulta (equilíbrio entre os tecidos glandular e adiposo) e (C) de uma mulher com mais de 70 anos (predominância de tecido adiposo representado pelas regiões mais escuras).

Na fase pré-menstrual observa-se um aspecto mais ecogênico do tecido glandular. Durante a gravidez, os lóbulos aumentam em número e dimensão. A mama fica aumentada de volume e sua ecoestrutura está mais ecogênica com a presença de dilatações dos ductos galactóforos, representado pelas regiões anecóicas indicadas pelas setas na Figura 2.5.3. Esse aspecto fica mais evidente no período de aleitamento.

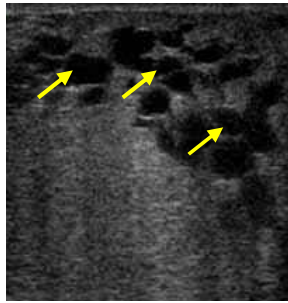


Figura 2.5.3 - Imagem ultrassonográfica de uma mama no período de aleitamento. As áreas anecóicas (regiões mais escuras indicadas pelas setas) indicam os ductos dilatados.

Toda região patológica organizada será ilustrada por uma deflexão mais ou menos marcada pela intensidade dos ecos. A diferença relativa ou contraste de intensidade dos ecos internos da zona patológica, em relação àqueles ecos provenientes das estruturas adjacentes normais na mama, deve ser suficientemente importante para ser individualizada.

Como todo tecido biológico, a mama atenua a energia sonora. Esse decréscimo não é contínuo, mas alterado por reflexos de intensidade variável segundo a diferença de impedância das estruturas atravessada: pele, gordura subcutânea etc.

Um meio completamente permeável ao ultrassom forma uma imagem anecóica. Trata-se de um meio perfeitamente homogêneo do ponto de vista acústico. Nessas condições, o som não apresenta nenhuma reflexão ou atenuação e conserva o essencial de sua energia quando atinge estruturas normais da mama, atrás da anomalia. A este nível, as reflexões parecem mesmo relativamente acentuadas, denominado reforço acústico posterior. O meio líquido constitui o meio mais homogêneo: o cisto mamário é ilustrado por uma imagem livre de ecos (anecóica) e por um reforço dos ecos posteriores (Figura 2.5.4).

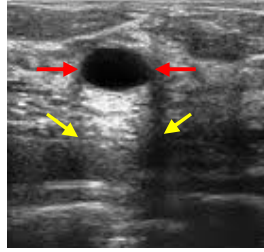


Figura 2.5.4 – Imagem ultrassonográfica de um cisto mamário evidenciando o padrão anecóico (indicado pelas setas vermelhas) com um reforço posterior típico (indicado pelas setas amarelas).

Em uma imagem hipocogênica o ultrassom atenua moderadamente, sensivelmente na mesma relação que o tecido normal: os ecos posteriores tem a mesma intensidade do que aqueles que provêm de estruturas normais da mama, situadas na mesma profundidade. Não há nem reforço dos ecos posteriores nem zona de sombra atrás da lesão. O fibroadenoma é a mais perfeita ilustração da imagem hipocogênica (Figura 2.5.5).

Uma particularidade da ultrassonografia mamária é que, quanto mais fraco o contraste, maior a probabilidade de a lesão ser benigna. Ao contrário de uma imagem de raios-X, mas contrastada, que tem a possibilidade de ser um câncer. A imagem hipocogênica com um contraste mais ou menos acentuado não tem especificidade suficiente. Sendo assim, precisa-se recorrer a características morfológicas para que se possa chegar a um consenso de probabilidade diagnóstica confiável nos três ramos da doença mamária: lesão cística, tumores sólidos benignos e os cânceres.

Na análise morfológica de uma alteração ultrassonográfica, observam-se:

- os contornos da lesão e sua forma;
- o aspecto da estrutura interna;
-

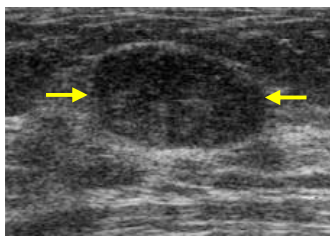


Figura 2.5.5 – Imagem ultrassonográfica de um fibroadenoma caracterizado pelo padrão hipocogênico (indicado pelas setas).

Os contornos podem ser regulares, ou seja, traçados de uma maneira linear sem deflexão abrupta (Figura 2.5.6). Ao contrário, um contorno irregular apresenta uma sucessão de acidentes, de intensidade variável, possuindo um aspecto denteado (Figura 2.5.7).

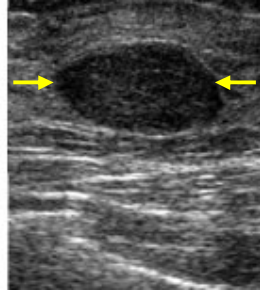


Figura 2.5.6 – Exemplo de uma imagem ultrassonográfica mostrando uma lesão de mama com contorno regular (indicada pelas setas).

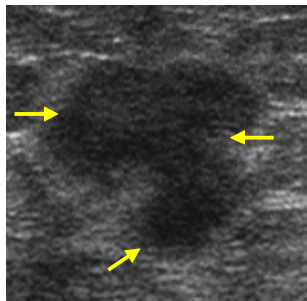


Figura 2.5.7 – Exemplo de uma imagem ultrassonográfica de uma lesão de mama com contorno irregular (as setas indicam a lesão).

Além disso, uma borda nítida surgirá sob a forma de um traço fino, geralmente contrastado. O contrário da nitidez é fora de foco. Uma borda fora de foco é menos contrastada, mais larga, pois ela traduz uma transição lenta de uma para outra extremidade da escala de cinza. Geralmente, alterações fora de foco e irregularidade vêm juntas, sugerindo um processo patológico maligno.

Uma estrutura homogênea apresenta uma ecogenicidade e uma intensidade uniformes em toda a lesão (Figura 2.5.8). Na estrutura heterogênea, os ecos internos apresentam uma amplitude e uma distribuição espacial variáveis, aleatórias, de um ponto para outro da lesão tumoral (Figura 2.5.9).

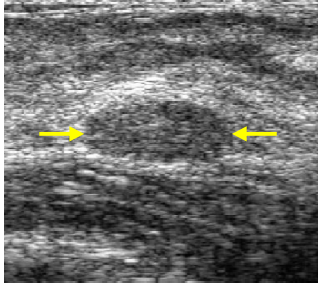


Figura 2.5.8 – Exemplo de uma imagem ultrassonográfica mostrando uma lesão de mama com estrutura interna homogênea (indicada pela seta), ou seja, com uma distribuição igual dos ecos em toda a extensão tumoral.

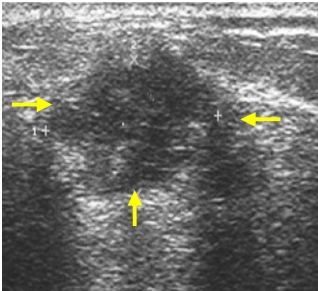


Figura 2.5.9 – Exemplo de imagem ultrassonográfica mostrando uma lesão de mama com estrutura interna heterogênea (indicada pela seta). Observa-se a presença de ecos internos de intensidade variável e dispostos de maneira aleatória.

CAPÍTULO 3

PHANTOMS DE MAMA PARA ULTRASSOM

Phantoms ultrassônicos são objetos simuladores de tecidos biológicos que mimetizam suas características, possibilitando o estudo da interação do mesmo com o US. Podem ser utilizados para calibração de equipamentos de imagem por US, para treinamento do profissional da área da saúde, para calibração de aparelhos ultrassônicos que avaliam estruturas em movimento e avaliação da distribuição do campo térmico.

O projeto e a construção de *phantoms* para US para a avaliação de imagens médicas são baseados nas propriedades do material mimetizante, que deve apresentar parâmetros acústicos médios dos tecidos biológicos, tais como: (i) velocidade de propagação da onda no meio, coeficiente de atenuação (absorção e espalhamento) e (iii) impedância acústica. Para isso, diversos materiais têm sido estudados buscando as propriedades ideais para a confecção destes *phantoms* tais como: gelatina (Madsen *et al.*, 1978), ágar (Kato e Ishida, 1987; Burlew *et al.*, 1980), poliacrilamida (Browne *et al.*, 2003; Prokop *et al.*, 2003), uretanos (Marsili *et al.*, 2004), époxi (Cardona *et al.*, 2000), entre outros. Geralmente, utilizam-se outras substâncias em proporções variadas junto com o material mimetizante, visando atingir uma faixa de valores dos parâmetros acústicos desejados (Madsen *et al.*, 1980). Exemplos destas substâncias são a glicerina e o n-propanol que, ao serem acrescentadas ao material-base buscam alcançar o valor de velocidade de propagação referente ao tecido biológico humano, que é em média 1.540 m/s (Fish, 1994). Apesar de ambas as substâncias apresentarem um ponto de ebulição alto, a glicerina, ao contrário do n-propanol, possui uma volatilidade baixa, fazendo com que a concentração na mistura do *phantom* não se altere, garantindo uma maior consistência das propriedades (Sato *et al.*, 2000).

Para proporcionar as características de atenuação utiliza-se grafite, giz, carbonato de silício, talco, microesferas de vidro e de plástico e pó de PVC. A atenuação é a redução na intensidade do US durante sua passagem através do meio (Fish, 1994) e é uma característica necessária na mimetização de tecidos biológicos.

É importante ressaltar que os materiais usados na confecção do *phantom* devem manter suas estruturas estáveis em relação à temperatura, pressão e umidade. Além disso, devem ter uma boa resistência ao ataque de fungos e bactérias (Burlew *et al.*, 1980).

Na área de diagnóstico por imagem, *phantoms* de mama são desenvolvidos para mimetizar alguns aspectos do tecido mamário e podem ser utilizados para auxiliar o treinamento de biópsia guiada por US, proporcionar aos profissionais de saúde uma alternativa no ensino de técnicas ultrassonográficas, calibração de equipamentos e como corpo de prova para avaliação de *softwares* de auxílio ao diagnóstico (CAD).

Devido às variações anatômicas individuais da mama, como tamanho, forma e composição, *phantoms* são geralmente desenvolvidos para representar somente algumas características típicas como, por exemplo, os tecidos glandular e adiposo, cistos e lesões em diferentes formas e tamanhos (Fujisaki *et al.*, 2006).

Vários estudos relatam a construção de *phantoms* de mama para serem usados em mamografia (raios X) (Richard *et al.*, 2006; Bakic *et al.*, 2000; Bernhardt *et al.*, 2006; Fujisaki *et al.*, 2006, entre outros), porém no caso de *phantoms* para avaliação de imagens por US são poucos os relatados na literatura.

Em 1982, Madsen *et al.* desenvolveram três *phantoms* antropomórficos de mama a base de gelatina. Dois deles representam mamas densas de mulheres com menos de 30 anos de idade e o outro representa uma mama de uma mulher entre 35 e 40 anos de idade. O *phantom* I é composto por tecido glandular correspondente ao de uma mama jovem (< 30 anos de idade), tecido adiposo e tecido sub-aureolar. Além disso, contém materiais livres de espalhamento (anecóico) que representam cistos e ductos e materiais com alta atenuação que simulam tumores e calcificações. O *phantom* II difere do I somente na região glandular que, neste caso, contém partículas de óleo dispersas no material-base que constituem 34% do volume da região glandular. O *phantom* III difere do II nos seguintes aspectos: (i) a interface entre a região adiposa e a região glandular é irregular; (ii) possui um único tumor de forma irregular e maior atenuação; (iii) uma grossa camada de gordura foi incluída posterior à camada que simula o músculo; (iv) a camada de polietileno que corresponde a pele da mama foi aumentada por uma camada de 2 mm de um material altamente espalhador e (v) um cilindro de 7 mm de diâmetro foi projetado para simular o mamilo. O maior objetivo deste trabalho foi demonstrar que cada *phantom* pode ser produzido e que eles constituem uma ferramenta poderosa para ser usada no desenvolvimento e calibração de equipamentos de US e também no treinamento de profissionais na execução do exame de mama por US. Um aspecto importante destes *phantoms* de mama é a produção de artefatos relacionados à refração devido aos valores representativos da velocidade do som no tecido mimetizante adiposo *versus* tecido mimetizante glandular. O diagrama contendo os componentes de cada *phantom* é mostrado nas figuras a seguir.

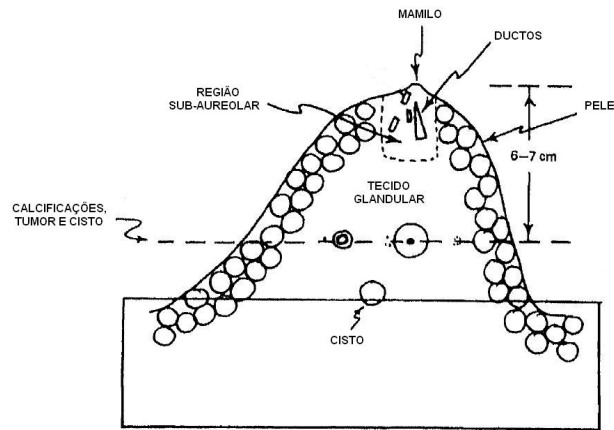


Figura 3.1 – Diagrama dos componentes do *Phantom I* (adaptado de Madsen *et al.*, 1982).

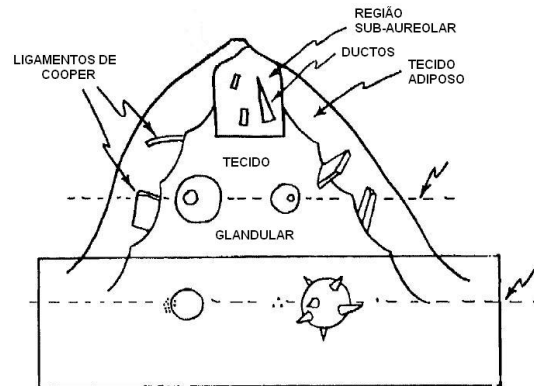


Figura 3.2 – Diagrama dos componentes do *Phantom II* (adaptado de Madsen *et al.*, 1982).

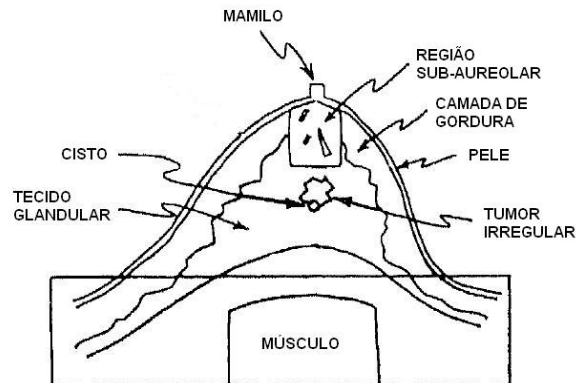


Figura 3.3 – Diagrama dos componentes do *Phantom III* (adaptado de Madsen *et al.*, 1982).

Visando aprimorar a técnica e explorar ainda mais as estruturas da mama, Madsen *et al.* (1982) incorporaram aos seus *phantoms* materiais simuladores das estruturas ligamentares de sustentação das glândulas mamárias, conhecidas como ligamentos de Cooper. Com o objetivo de representar os efeitos produzidos pelo ultrassom em mamas jovens, misturou-se gelatina, azeite de oliva e querosene para simular o tecido mamário. No entanto, algumas estruturas ainda precisavam ser desenvolvidas de forma mais efetiva para obter um padrão visual mais fiel à anatomia mamária.

Anos mais tarde, Davros *et al.* (1985) confeccionaram dois *phantoms* à base de gelatina, em formato retangular, para comparar as imagens de massas na região glandular de dois tipos de mama: (i) tecido glandular sem grumos de gordura e (ii) tecido glandular com grumos de gordura distribuídos aleatoriamente. Seis massas com formato cilíndrico (1,4 cm de diâmetro) simulando lesões de mama foram introduzidas em cada *phantom*. Após a aquisição das imagens, concluiu-se que a presença de grumos de gordura afetou significativamente a detecção das massas no *phantom*.

Em 1988, Madsen *et al.* construíram dois *phantoms* à base de gelatina simulando a distribuição das estruturas mamárias quando estas eram comprimidas contra a parede torácica durante o exame por US. Cada *phantom* contém camadas sucessivas que simulam pele, gordura subcutânea, tecido glandular, tecido adiposo e músculo peitoral. A diferença entre os dois *phantoms* encontra-se nas suas estruturas interiores. Em um deles, esferas com diâmetros variando entre 3 e 19 mm foram espalhadas na região glandular, enquanto que o outro contém objetos com uma estrutura complexa simulando tumores malignos, além de inclusões que mimetizam calcificações em diversos tamanhos.

Outras diferenças entre os *phantoms* são: 25% do volume da região glandular do *phantom* I consistem de esferas de gordura, enquanto que o *phantom* II não possui tais esferas; uma propriedade significativa do *phantom* I, que não existe no *phantom* II, é a presença de linhas com três lesões simuladas idênticas (Figura 4), o que as diferencia é sua profundidade na região glandular. Por último, o músculo peitoral simulado no *phantom* I contém estruturas correspondentes a um ventre muscular.

Os *phantoms* buscavam avaliar a capacidade do equipamento de imagem de detectar as esferas em função da posição (profundidade), bem como analisar a capacidade de especialistas em termos de distorção do feixe devido à refração.

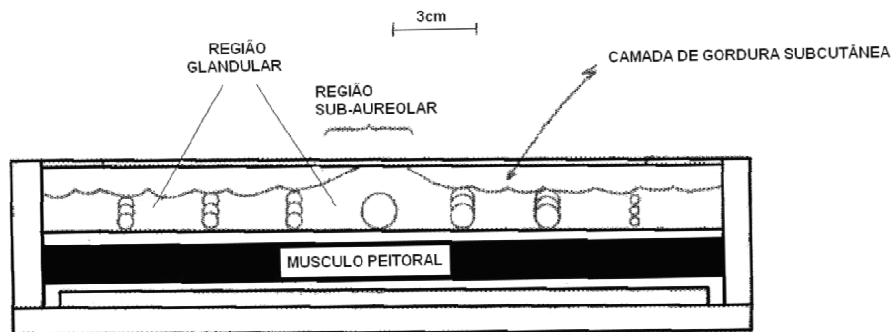


Figura 3.4 – Diagrama dos componentes do *phantom* I, ilustrando as linhas com as três lesões simuladas (adaptado de Madsen *et al.*, 1988).

Os trabalhos mais recentes incluem Madsen *et al.* (2006) e Berg *et al.* (2006) que desenvolveram seis *phantoms* de mama antropomórfico composto basicamente de gelatina e partículas de óleo, conforme a metodologia adotada por Madsen *et al.* (1988). As lesões foram confeccionadas com partículas sólidas de grafite e pérolas de vidro dispersas na gelatina. O objetivo do trabalho foi avaliar o desempenho de radiologistas na detecção e caracterização de lesões similares às presentes em imagens de US de mama. As lesões são distintas em tamanho, ecogenicidade, atenuação e profundidade. No entanto, como as lesões apresentavam uma forma geométrica muito simples, em geral esféricas ou ovais, não foi possível obter um resultado conclusivo quanto à capacidade dos radiologistas em diferenciar lesões benignas das malignas, já que as últimas tem como característica típica a forma irregular.

Vieira (2006) construiu um *phantom* de mama com vistas a auxiliar o treinamento de biópsia guiada por ultrassom, proporcionando ao profissional um aperfeiçoamento na sua coordenação motora e visual durante o manuseio do transdutor e da agulha da biópsia. O material utilizado foi parafina gel à qual foram adicionadas microestruturas espalhadoras (pó de vidro). O *phantom* foi avaliado por três radiologistas que concluíram que as imagens ultrassônicas representam aquelas encontradas no tecido mamário humano. Entretanto, o material apresentou uma velocidade de propagação abaixo da velocidade média dos tecidos biológicos, impedindo o seu uso na confecção de *phantoms* voltados para controle de qualidade. Além disso, a parafina gel apresenta baixa elasticidade, sendo passível a danos mecânicos durante manuseio.

CAPÍTULO 4

MATERIAIS PARA A CONFECÇÃO DE *PHANTOMS*

O principal propósito dos materiais mimetizadores é reproduzir as propriedades acústicas médias dos tecidos biológicos como a velocidade de propagação, a atenuação e a impedância. Estes são utilizados para estudar a interação do ultrassom com o tecido, bem como para avaliar a qualidade dos equipamentos de imagem ultrassônica para diagnóstico.

Os materiais mais usuais são à base de água ou de óleo, dependendo das propriedades a serem reproduzidas. Estes materiais puros (sem mistura com outros), não reproduzem bem as características acústicas do tecido humano. Para o ajuste da velocidade, por exemplo, podem-se misturar vários tipos de alcoóis e para a atenuação poder-se utilizar grafite, esferas de vidro etc.

A primeira etapa para a confecção dos *phantoms* é fazer um estudo de materiais e suas concentrações. As propriedades de interesse são os valores médios encontrados nos tecidos moles (Fish, 1994), que são:

- Atenuação: $\alpha = (0,70 \pm 0,05) \text{ dB.cm}^{-1} . \text{ MHz}^{-1}$;
- Velocidade de propagação: $v = (1540 \pm 6) \text{ m. s}^{-1}$.

4.1. Ágar

Gelatina e ágar são os materiais à base de água mais usados, por permitirem reproduzir as propriedades acústicas do tecido biológico humano. Uma das vantagens do ágar tem ponto de fusão de 78°C, mantendo-se estável ao ser submetido a variações de temperatura do ambiente. Outra vantagem do ágar é que, pode ser misturado a outras substâncias para se obter uma faixa de velocidade dentro dos limites de interesse que é em torno de 1.540 m/s.

A desvantagem do ágar é que, se não for confeccionado sob um controle rigoroso de temperatura e das técnicas de mistura, a distribuição das partículas sólidas poderá não ser homogênea, o que geraria não uniformidades nos padrões de textura, quando varrido por um feixe de US.

4.2. Gel de poliacrilamida

A poliacrilamida é um polímero que vem sendo utilizado no desenvolvimento de *phantoms* para o estudo do comportamento do campo térmico em hipertermia por US e óptica (Bini *et al.*, 1994; Marquez *et al.*, 1999; Prokop *et al.*, 2003; Takegami *et al.*, 2004; Lafon *et al.*, 2005) e em elastografia (Kawabata *et al.*, 2004). Seu desenvolvimento exige uma preparação mais complexa em relação aos hidrogéis de origem física (obtidos por aquecimento ou resfriamento), como gelatina e ágar; entretanto, é um material mais estável e permite manipulação mais fácil (Lafon *et al.*, 2005).

A poliacrilamida é um material não tóxico, porém é necessário tomar precauções durante a polimerização da acrilamida (que é neurotóxica), como óculos, máscara, roupas e luvas de proteção, e a realização em uma capela (Lafon *et al.*, 2005).

A conservação do gel de poliacrilamida por mais de dois anos pode ser realizada submergindo-o em uma solução de açúcares, alcoóis de mais de quatro átomos de carbono e polímeros solúveis em água; posteriormente, utilizam-se dois filmes de papel celofane transparentes e semipermeáveis em ambos os lados do gel. Como a estabilidade do gel de poliacrilamida é mantida por mais tempo em baixas temperaturas, o gel pode ser conservado em um refrigerador. O material deve estar submerso em água e em um recipiente coberto (Pérez, 2000).

As propriedades acústicas da poliacrilamida são relacionadas a um baixo coeficiente de atenuação, porém com velocidade de propagação e impedância acústica semelhante às dos tecidos moles, devido ao seu alto conteúdo de água (Prokop *et al.*, 2003).

Mather *et al.* (2003a) concluíram que o gel de poliacrilamida apresenta um coeficiente de atenuação de $0,26 \text{ dB.cm}^{-1}\text{MHz}^{-1}$ e que os mecanismos envolvidos são devido à absorção, provavelmente decorrente da relaxação e das interações soluto-solvente e dos movimentos entre as cadeias poliméricas. Os *phantoms* de poliacrilamida são, também, resistentes a temperaturas de até 75°C .

4.3. PVCP

O material policloreto de vinila plastificado, conhecido como PVCP (*M-F Manufacturing Co., Fort Worth, TX, USA*) é um tipo de plástico não-tóxico utilizado, por exemplo, na confecção de iscas de pesca. Consiste em uma solução opaca de monômeros que se polimeriza e torna-se translúcida, quando aquecida a altas temperaturas.

As principais vantagens do uso do PVCP para a preparação de *phantoms* são a estabilidade, atoxicidade, e atenuação acústica próxima dos tecidos moles. Além disso, é não poluente e de baixo custo, pode ser reutilizado na sua forma pura e possui boa elasticidade, não sofrendo danos mecânicos por manipulação. Há duas desvantagens principais que devem ser citadas: a formação de pequenas bolhas durante o preparo já que, ao longo do aquecimento, deve-se mexer a amostra continuamente; e também não é possível misturar produtos com ponto de fusão baixo, o que, por exemplo, poderia dificultar o ajuste da velocidade de propagação do *phantom*.

4.4. Materiais para ajuste da velocidade de propagação

Os equipamentos ultrassônicos de imagem para diagnóstico são calibrados com a velocidade de 1.540 m/s. Para uma avaliação correta do equipamento, o *phantom* deve ser confeccionado com materiais que reproduzam esta velocidade. Caso contrário, este pode apresentar uma localização irreal da imagem do alvo.

Madsen *et al.* (1978) utilizaram álcool isopropílico acrescido à mistura de gelatina e água e obtiveram uma faixa de velocidade de 1.520 ~ 1.650 m/s. Ao se substituir a gelatina pelo ágar, poder-se-ia obter uma faixa que inclui o valor de interesse: $1.490 \text{ m/s} < v < 1.600 \text{ m/s}$ (Burlew *et al.*, 1980). Entretanto foram observados problemas com relação à evaporação do produto durante a confecção do *phantom* que, mesmo mantido em recipiente fechado, ao abri-lo, sentia-se um forte odor de álcool, o que denunciava a sua evaporação. Desta forma, perde-se o controle da sua concentração na mistura e conseqüentemente da velocidade do meio.

Alguns artigos apresentaram outro material, a glicerina (ou glicerol) (Rickey *et al.*, 1995). Analisando suas propriedades químicas, esta se mostrou bastante interessante para o ajuste da velocidade do *phantom* de ágar uma vez que a sua temperatura de ebulição (290°C) é bastante superior à da água (100°C) e também devido à sua baixa volatilidade.

4.5. Materiais para ajuste da atenuação de onda

Os principais processos que caracterizam a atenuação da energia acústica ultrassônica no interior do tecido biológico são o espalhamento e a absorção. Ambos os processos

contribuem na caracterização da redução da amplitude de uma onda ultrassônica se propagando através de um meio.

A atenuação por espalhamento no *phantom* pode ser produzida por vários materiais, como por exemplo: pó de grafite, cola branca, giz, talco, vários pós, carbonato de silício, esferas de vidro e esferas de plástico.

Um critério para a escolha do material seria a observação da sua densidade para evitar que o material se precipite dentro do *phantom*, obtendo assim, uma distribuição mais homogênea do material atenuador.

CAPÍTULO 5

MATERIAIS E MÉTODOS

A matéria prima básica utilizada neste trabalho para a construção dos *phantoms* é o PVCP (*M-F Manufacturing Co., Fort Worth, TX, USA*), já mencionado no Capítulo 4.

O pó de grafite foi utilizado como substância complementar. Este material espalhador permite alcançar tanto valores de atenuação próximos aos de tecidos biológicos, quanto gerar imagens com níveis de granulação semelhantes aos observados em imagens reais de mama (Sato *et al.* 2003; Basto *et al.* 2006).

Existe uma grande variedade de grafites comerciais utilizados em pesquisa, cada qual com uma estrutura e nível de pureza diferente (Ferreira, 2008). Com isso, foi necessário estudar o comportamento de três tipos de pó de grafite disponíveis no laboratório com intuito de investigar a possibilidade de sua utilização na produção dos *phantoms* simuladores de tecido glandular mamário.

Três tipos de pó de grafite foram testados como material complementar, com função de proporcionar o espalhamento e ajustar a atenuação de onda. São eles: (i) B'HERZOG (malha 140); (ii) Micrograff HC11 e (iii) Micrograff HC30. Para tal, uma mistura de PVCP e de cada tipo de pó de grafite foi preparada nas concentrações de 0,1; 0,5; 1,0 e 2,0%, determinadas empiricamente. Maiores detalhes da metodologia estão descritos em Carvalho *et al.*, 2012. A avaliação paralela dos parâmetros acústicos e das imagens obtidas neste trabalho sugeriu que, seguindo a metodologia de preparo proposta, o melhor grafite a ser utilizado na produção de *phantoms* mimetizadores de tecido glandular mamário é o fornecido pela B'HERZOG. Os resultados mais satisfatórios foram obtidos com as amostras produzidas nas concentrações de 1%.

A metodologia adotada no trabalho consistiu-se basicamente de cinco etapas:

1. Elaboração do material-base mimetizador de tecido glandular mamário
2. Confeção das lesões
3. Montagem final do *phantom* (material-base com as lesões inseridas)
4. Medição das propriedades acústicas
5. Aquisição das imagens por ultrassom modo-B

5.1. Elaboração do material-base mimetizador de tecido glandular mamário

Para mimetizar o tecido glandular mamário, misturou-se PVCP com pó de grafite B'HERZOG a 1% (Carvalho *et al.*, 2012) . Em seguida, colocou-se o composto em bomba a vácuo, por aproximadamente 30 minutos, para a eliminação de bolhas de ar, para que o espalhamento seja causado basicamente pelas partículas do pó de grafite. A mistura foi aquecida em forno de microondas doméstico por 6 minutos, sendo que os primeiros dois minutos em potência média-alta (70%) e os outros 4 minutos em potência alta (100%). A amostra foi mexida em intervalos de 2 minutos até que o líquido ficasse viscoso para, então, ser colocado no molde. O resfriamento da amostra foi feito lentamente, até entrar em equilíbrio térmico com o ambiente.

5.2. Confeção das lesões

As lesões foram confeccionadas usando os mesmos materiais utilizados na elaboração do material mimetizador de tecido glandular mamário, variando somente nas concentrações de grafite. Estas concentrações foram estabelecidas de acordo com as características de ecogenicidade a serem simuladas para cada tipo de lesão, conforme descrito na Tabela 5.2.1.

Tabela 5.2.1 – Variação das concentrações de pó de grafite por 100 ml de PVCP usadas para confeccionar as lesões simuladas de acordo com o padrão de ecogenicidade.

	Padrão de ecogenicidade	Concentração de pó de grafite (%)
Lesões	Anecóica	-
	Hipoecóica	0,1%; 0,5%
	Hiperecóica	3,0%; 5,0%

As lesões simuladas foram fabricadas em diferentes formatos (regular e irregular) com diâmetro máximo variando de 5 mm a 16 mm e volume de 0,5 a 1,0 ml (Figura 5.2.1). Moldes de silicone (Figura 5.2.2) foram usados para se obterem as lesões. Para tal, os modelos das lesões foram feitos com argila à base de água (massa de modelar escolar) e colocados em uma placa de Petri. Em seguida, colocou-se silicone líquido até que todas as lesões moldadas estivessem cobertas. Para a preparação do silicone (General Eletric®

RTV615), dois compostos foram utilizados: o componente A que contém o catalisador de platina e o componente B (endurecedor), o agente de cura para formar a rede de silicone. Os componentes são misturados em uma proporção 9:1 (A:B). Uma vez que o silicone estivesse curado, a massa de modelar é retirada e os moldes estão prontos.

Para confeccionar as lesões simuladas utilizou-se PVCP e pó de grafite seguindo a mesma metodologia de preparo que o material-base mimetizador de tecido glandular mamário.

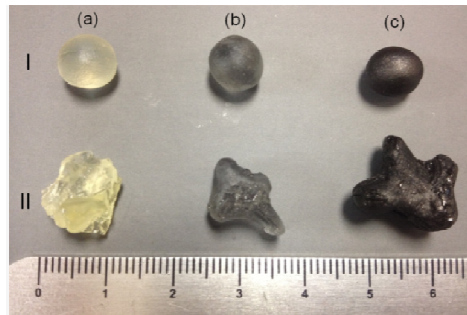


Figura 5.2.1 – Exemplos de lesões simuladas (I) regular e (II) irregular: (a) PVCP puro (padrão anecóico); (b) baixa concentração de grafite (padrão hipocóico) e (c) alta concentração de grafite (padrão hipercóico).

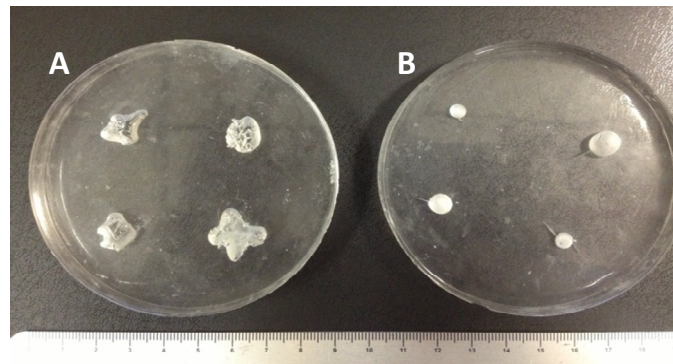


Figura 5.2.2 - Moldes de silicone para confecção de lesões com: (A) contornos irregulares e (B) contornos regulares.

5.3. Montagem final do *phantom*

A montagem final do *phantom* para medição das propriedades acústicas e aquisição de imagens foi feita em um recipiente de vidro (5,5 cm x 7,5 cm x 4 cm). Cada *phantom* foi montado com duas lesões implantadas: uma de contorno regular e outra de contorno irregular. A representação esquemática da montagem do *phantom*, bem como sua visão lateral podem ser visualizadas na Figura 5.3.1. O diagrama final do *phantom* mostrando as lesões simuladas implantadas dentro do material-base simulador de tecido glandular e a fotografia do *phantom* em sua forma final são mostrados na Figura 5.3.2.

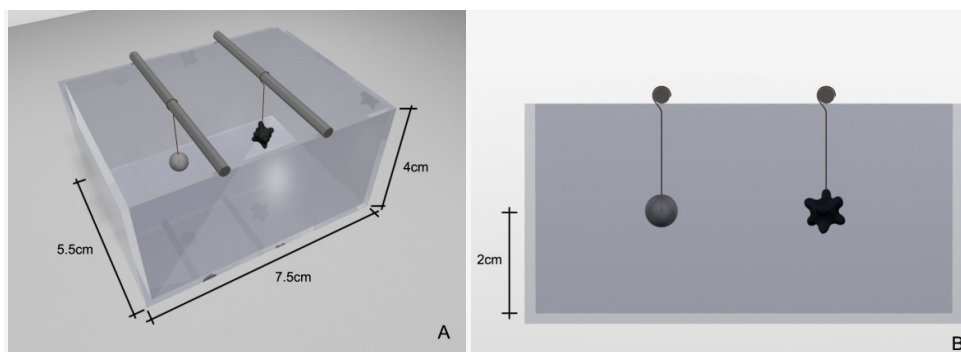


Figura 5.3.1 – (A) Representação esquemática da fabricação do *phantom* contendo duas lesões, uma de contorno regular, tipicamente normal e a outra de contorno irregular representativo de malignidade; (B) visão lateral da montagem do *phantom*.

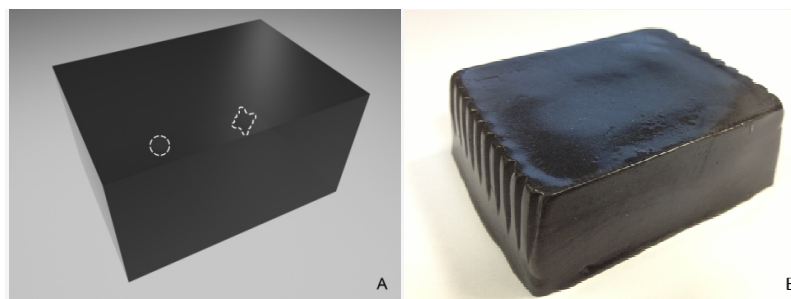


Figura 5.3.2 – (A) Diagrama final do *phantom* mostrando as lesões simuladas implantadas dentro do material-base simulador de tecido glandular e (B) fotografia do produto final.

5.4. Armazenamento dos *phantoms*

Phantoms de PVCP devem ser armazenados em recipientes de vidro, uma vez que essa substância pode reagir com plástico, acrílico e isopor quando em contato por tempo prolongado. Um exemplo da degradação exercida pelo PVCP sobre uma caixa de isopor usada para armazenar os *phantoms* pode ser visualizado na Figura 5.4.1. As reações puderam ser observadas a partir de sete dias de armazenamento.

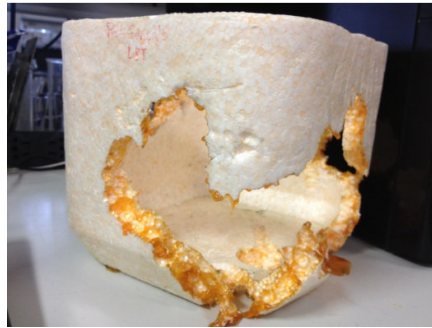


Figura 5.4.1 – Imagem fotográfica com um exemplo da degradação exercida pelo PVCP sobre uma caixa de isopor usada para armazenar os *phantoms*.

5.5. Medição das propriedades acústicas

As medidas de velocidade de propagação ultrassônica e de coeficiente de atenuação do tecido glandular mamário e de cada tipo de lesão foram obtidas utilizando amostras de 2,1 cm de espessura formadas com a mistura correspondente (Figura 5.5.1).

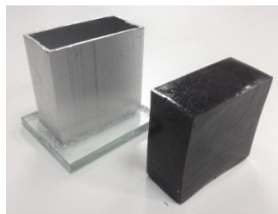


Figura 5.5.1 – Imagem fotográfica do molde de alumínio e exemplo da amostra com 2,1cm de espessura utilizada na medição das propriedades acústicas.

Empregou-se o método transmissão-recepção com temperatura controlada para adquirir os sinais ultrassônicos da propagação da onda longitudinal na água e nos *phantoms*. Os estudos destes sinais permitiram estimar os parâmetros acústicos dos *phantoms* desenvolvidos. A configuração experimental (Figura 5.5.2) consistiu basicamente em um transdutor ultrassônico T I3-0108-S (Harisonic, Waltham, MA, EUA), excitado por um sinal produzido pelo gerador de funções AFG 3021 (Tektronix Inc., Beaverton, OR, EUA); um transdutor R (T I3-0108-S) de mesma frequência central para coletar os sinais transmitidos por T; um osciloscópio DSO 6032A (Agilent Technologies, CA, USA) com memória de 1 kbyte e frequência de amostragem de $50 \text{ MSa}\cdot\text{s}^{-1}$, para exibir os sinais detectados por R; um termômetro digital (Fluke; Everett, WA, EUA) e um microcomputador para armazenar os dados via osciloscópio. Além disso, usou-se um programa de aquisição de sinais desenvolvido em Labview[®] (National Instruments; Austin, Texas, EUA) para armazenar os dados e um programa de processamento de sinais ultrassônicos implementado em Matlab[®] (Mathworks; Natick, MA, EUA).

Inicialmente configurou-se o gerador para produzir o sinal de excitação com frequência central de 1 MHz, 4 Vpico-a-pico (Vpp), 5 ciclos e período de repetição de pulsos de 10 ms. Na etapa seguinte, coletou-se o sinal de referência (sinal do ultrassom propagando-se na água, sem a presença do *phantom*) e mediu-se a temperatura da água. Posteriormente, o *phantom* foi posicionado entre os transdutores e o sinal transmitido foi adquirido. O procedimento de aquisição de sinais e medição da temperatura foi realizado mais 9 vezes.

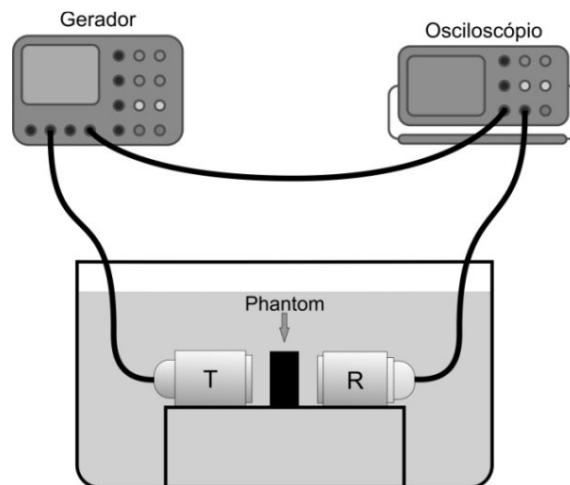


Figura 5.5.2- Montagem experimental utilizada na aquisição dos sinais para a medição da atenuação e da velocidade de propagação da onda no *phantom* confeccionado. T - transdutor transmissor e R - transdutor receptor.

A correlação cruzada entre os sinais de referência e do *phantom* foi realizada para se obter o atraso temporal entre esses sinais, o qual foi utilizado na estimativa da velocidade da onda longitudinal nos *phantoms* ($v_{phantom}$), usando a Equação 1.

$$v_{phantom} = \frac{xv_{ref}}{x + t_c v_{ref}} \quad (1)$$

sendo x a espessura do *phantom* e v_{ref} e a velocidade de referência, definida de acordo com a Equação 2.

$$v_{ref} = 1402,38 + 5,03T - 0,05T^2 + 3,34 \cdot 10^{-4}T^3 - 1,47 \cdot 10^{-6}T^4 + 3,14 \cdot 10^{-9}T^5 \quad (2)$$

Para o cálculo do coeficiente de atenuação ($\alpha_{phantom}$) usou-se o valor máximo do módulo da FFT (*Fast Fourier Transform*) dos sinais de referência (A_{ref}) e do *phantom* ($A_{phantom}$), usando a Equação 3.

$$\alpha_{phantom} = \frac{20}{x} \log_{10} \left(\frac{A_{ref}}{A_{phantom}} \right) \quad (3)$$

sendo x a espessura do *phantom*.

Os valores obtidos da velocidade longitudinal e do coeficiente de atenuação são apresentados, neste trabalho, com suas respectivas incertezas expandidas (Lubbers and Graaf, 1998).

5.6. Aquisição das imagens por ultrassom modo-B

As imagens dos *phantoms* foram adquiridas em um equipamento médico de ultrassom modo-B comercial modelo SonixMDP, Ultrasonix (Figura 5.6.1a), com um transdutor linear (Figura 5.6.1b) operando em frequência fundamental de 10 MHz (típica para exames de mama). Este equipamento é calibrado para medir a distância percorrida pela onda acústica com velocidade de propagação de 1.540 m/s. Foram coletadas de 8 a 10 imagens para cada lesão simulada.

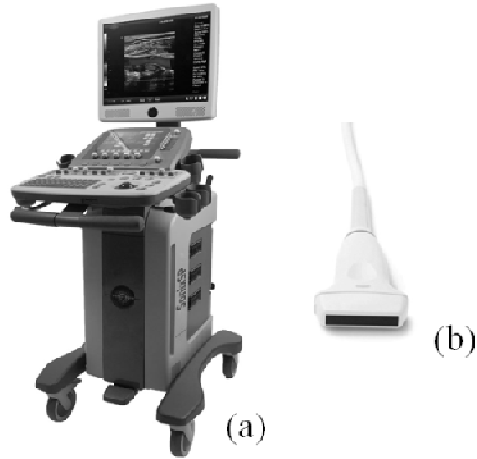


Figura 5.6.1 – (a) Equipamento de ultrassom modo-B utilizado na aquisição de imagens dos *phantoms*; (b) transdutor linear.

5.7. Outros materiais testados

Durante o desenvolvimento deste trabalho, outros materiais foram testados na confecção de *phantoms* simuladores de mama seguindo basicamente o mesmo protocolo experimental descrito no início deste capítulo.

Os primeiros testes para confecção do material mimetizador de tecido glandular mamário foram realizados utilizando-se o ágar como material-base, uma vez que o uso desta substância já é bem descrito na literatura científica na confecção de *phantoms* para ultrassom e também pela disponibilidade no laboratório. Materiais complementares como a glicerina, detergente e pós de PVC e grafite foram adicionados ao ágar para ajustar a velocidade de propagação, para prevenir a formação de grumos e para promover o espalhamento, respectivamente.

Conforme descrito em Carvalho *et al.* (2008), as primeiras lesões simuladas foram confeccionadas utilizando-se o silicone da GE[®] RTV 615 formado a partir da mistura de dois componentes: o componente A que contém o catalisador de platina e o componente B que é o agente de cura para formar a rede de silicone. As formas das lesões simuladas foram denominadas circular menor, circular maior, circular denteada e bastão, conforme ilustrado na Figura 5.7.1.

Em seguida, optou-se por desenvolver as lesões simuladas utilizando a poliacrilamida como material-base. A acrilamida utilizada na confecção das lesões apresenta concentração de 42g/100ml de solução e uma razão de 19:2 entre a acrilamida e a bisacrilamida (LAFON

et al., 2005; TAKEGAMI *et al.*, 2004; PROKOP *et al.*, 2003). Como este polímero possui um baixo coeficiente de atenuação, foi necessário adicionar materiais absorvedores de ultrassom, como por exemplo, o pó de PVC, detergente e cola branca. As lesões simuladas foram confeccionadas com contornos regulares nas formas circular, oval e *vibrium*, conforme apresentado na Figura 5.7.2.

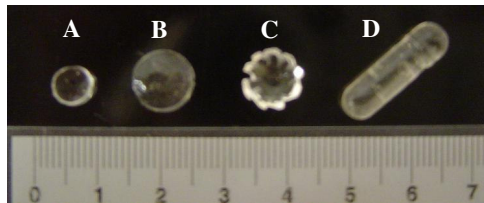


Figura 5.7.1 – Exemplos de lesões simuladas confeccionadas com silicone: (A) circular menor; (B) circular maior; (C) circular denteada e (D) bastão.

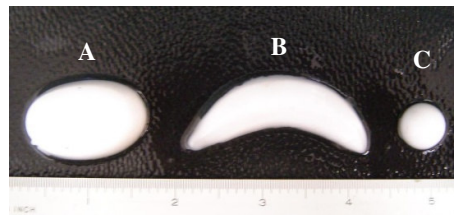


Figura 5.7.2 – Exemplos de lesões simuladas confeccionadas com poliácridamida: (A) oval; (B) *vibrium* e (C) circular.

Spirou *et al.* (2005) e Maggi (2011) sugeriram a utilização do policloreto de vinila plastificado (PVCP) como material simulador de tecidos moles. As propriedades acústicas do material testadas em seus trabalhos apresentaram valores de atenuação e velocidade de propagação próximos ao do tecido adiposo. No entanto, a facilidade com a qual o material pode ser misturado com outras substâncias para ajustar esses valores, sugeriu que pudesse ser utilizado para simular outros tecidos.

CAPÍTULO 6

RESULTADOS

O PVCP foi o material-base utilizado na confecção destes *phantoms*. O pó de grafite foi adicionado ao PVCP, como material complementar, para ajuste do coeficiente de atenuação, bem como para simular a aparência granulosa típica de imagens ultrassônicas.

Seis peças (Fig. 5.5.1) foram construídas para a medição das propriedades acústicas, correspondendo às concentrações de grafite para cada tipo de tecido simulado.

Cinco blocos simuladores de tecido glandular foram feitos, cada um com 2 tipos de lesões (uma regular e outra irregular). Cada par de lesões contendo uma concentração diferente de grafite (0; 0,1; 0,5; 3,0 e 5,0%). Foram obtidas 8 a 10 imagens de cada lesão.

Este capítulo apresenta os valores dos parâmetros acústicos (velocidade de propagação e coeficiente de atenuação) do material mimetizador de tecido glandular mamário e das lesões simuladas, assim como as imagens ultrassônicas para todos os *phantoms*.

6.1. Propriedades acústicas

Os valores de velocidade de propagação (v) e coeficiente de atenuação (α) dos *phantoms* produzidos em diferentes concentrações de pó de grafite são mostrados na Tabela 6.1.1. Os valores entre parênteses representam a incerteza expandida para a garantia da qualidade dos resultados.

Tomando-se os valores de velocidade de propagação tanto do tecido glandular quanto das lesões simuladas, pode-se notar que esta se manteve praticamente constante, independentemente da quantidade de partículas de pó de grafite utilizada. Essas partículas, por tornarem o meio não homogêneo, têm influência direta na absorção e no espalhamento da onda. Entretanto, dada a quantidade pequena dessas partículas em relação ao PVCP, era de se esperar que a velocidade de onda permanecesse praticamente inalterada e próxima àquela do próprio PVCP.

No que concerne os valores de coeficiente de atenuação a 1 MHz, nota-se que os valores obtidos situam-se na faixa de 0,29 a 0,94 $\text{dB}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{MHz}^{-1}$, mostrando-se razoavelmente compatível com a faixa descrita por Madsen *et al.* (1978) para os tecidos biológicos, que é de 0,2 a 1,5 $\text{dB}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{MHz}^{-1}$.

Tabela 6.1.1 - Valores dos parâmetros acústicos do material mimetizador de tecido glandular e das lesões simuladas obtidos a 1 MHz a 24°C. Os valores entre parênteses representam a incerteza expandida para a garantia da qualidade dos resultados.

		Velocidade de propagação, v (m·s ⁻¹)	Coefficiente de atenuação, α (dB·cm ⁻¹ ·MHz ⁻¹)
Tecido glandular (<i>background</i>) (1,0%)		1379,3 (4,9)	0,63 (0,07)
Lesões	Anecóica	1396,2 (3,0)	0,38 (0,02)
	Hipoecóica (0,1%)	1397,9 (2,1)	0,29 (0,21)
	Hipoecóica (0,5%)	1396,5 (3,7)	0,37 (0,23)
	Hiperecóica (3,0%)	1392,9 (5,5)	0,86 (0,10)
	Hiperecóica (5,0%)	1388,0 (2,6)	0,94 (0,03)

6.2. Imagens ultrassônicas

As imagens ultrassonográficas para cada *phantom* podem ser visualizadas nas figuras a seguir. A Figura 6.1(A) apresenta a imagem para o *phantom* produzido com 1% de pó de grafite. Pode-se notar um padrão isoecóico e homogêneo, ou seja, ocorreu um espalhamento uniforme nas partículas de pó de grafite gerando um padrão de textura similar ao encontrado em uma imagem real de tecido glandular mamário de uma mulher adulta, conforme indicado pela seta na Figura 6.1(B).

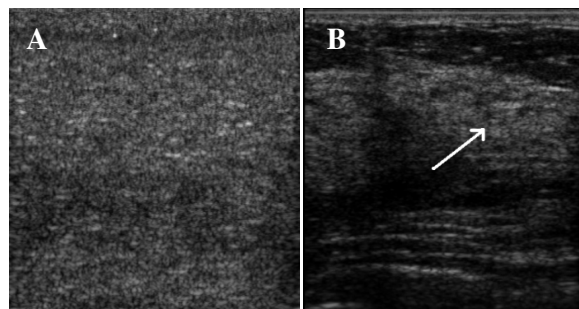


Figura 6.1 - (A) Imagem ultrassonográfica do tecido glandular mamário (*background*) produzido com 1% de pó de grafite e (B) imagem real de uma mama adulta (a seta indica a região com tecido glandular). Ambas as imagens foram adquiridas com um transdutor linear operando em 10 MHz.

Amostras com diferentes concentrações de pó de grafite foram produzidas para determinar os padrões de ecogenicidade de cada lesão simulada. As lesões podem ser anecóicas, hipoecóicas e hiperecóicas. As amostras feitas apenas com PVCP, sem a adição de pó de grafite, geraram lesões simuladas anecóicas (Figura 6.2). O padrão hipoecóico foi obtido pela adição de pó de grafite nas concentrações 0,1% (Figura 6.3) e 0,5% (Figura 6.4), enquanto que para o hiperecóico foi adicionado pó de grafite nas concentrações 3% (Figura 6.5) e 5% (Figura 6.6).

Um especialista fez uma avaliação técnica e classificou as imagens dos *phantoms*.

Na Figura 6.2, têm-se imagens onde as lesões simuladas estão bem definidas, evidenciando o limite entre a lesão e o tecido glandular (*background*). Isto se deve, basicamente, ao padrão anecóico das lesões, ou seja, a ausência de ecos nas lesões faz com que haja um melhor contraste na imagem. No primeiro caso (à esquerda), nota-se um contorno bem regular característico de cistos mamários, enquanto que no segundo exemplo (à direita), a imagem é típica de um cisto com ducto dilatado, conforme classificação do especialista.

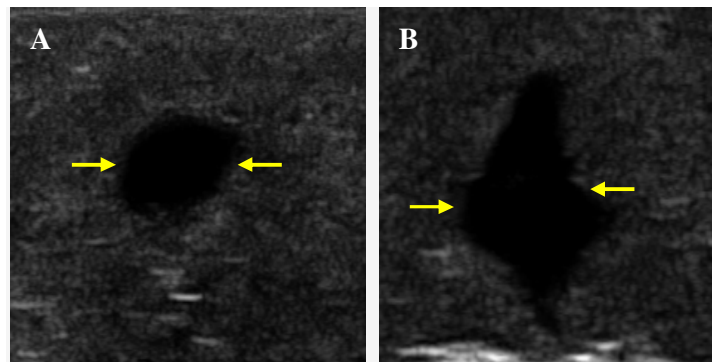


Figura 6.2 - Imagem ultrassonográfica das lesões simuladas anecóicas (sem pó de grafite) adquiridas com um transdutor linear de 10 MHz: (A) com contorno regular e (B) com contorno irregular.

Tomando-se as imagens da Figura 6.3, nota-se, no primeiro exemplo (à esquerda) que o padrão hipoecóico e o contorno da lesão simulada permitiram que o especialista classificasse a imagem como um câncer (lesão maligna). Para a imagem seguinte (à direita) tem-se uma imagem de lesão hipoecóica com forma espiculada, sendo também classificada como câncer.

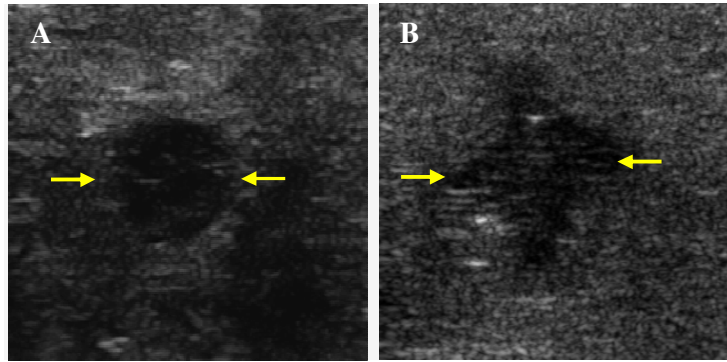


Figura 6.3 - Imagem ultrassonográfica das lesões simuladas hipoecóicas produzidas com 0,1% de pó de grafite: (A) com contorno regular e (B) com contorno irregular. Ambas as imagens foram adquiridas com um transdutor linear operando em 10 MHz.

Considerando os exemplos a seguir (Figura 6.4), pode-se observar imagens de lesões com padrão hipoecóico alcançado pela adição de 0,5% de pó de grafite. No primeiro caso (à esquerda), nota-se uma lesão com contorno regular classificada como fibroadenoma pelo especialista. Por outro lado, para a imagem da Figura 6.4(B), o especialista não conseguiu estabelecer uma classificação, pois não identificou a lesão na imagem. Tal fato se deve, basicamente, a ausência de contraste entre a lesão simulada e o *background* (tecido glandular) da imagem.

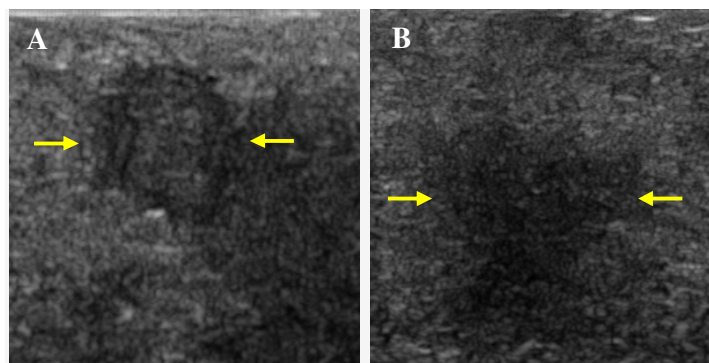


Figura 6.4 - Imagem ultrassonográfica das lesões simuladas hipoecóicas produzidas com 0,5% de pó de grafite: (A) com contorno regular e (B) com contorno irregular. Ambas as imagens foram adquiridas com um transdutor linear operando em 10 MHz.

As imagens ultrassonográficas mostradas nas Figuras 6.5 são exemplos de lesões simuladas com padrão hiperecóico gerados a partir da adição de 3% de pó de grafite. Na primeira imagem (à esquerda), onde a lesão se apresenta com contorno regular e onde também se nota a presença de áreas mais hiperecóicas (áreas mais claras indicadas pela seta

vermelha), o especialista classificou a imagem como sendo galactocele com calcificações. Por outro lado, para o segundo exemplo, onde a lesão simulada se apresenta com contorno irregular, o especialista classificou a imagem como câncer.

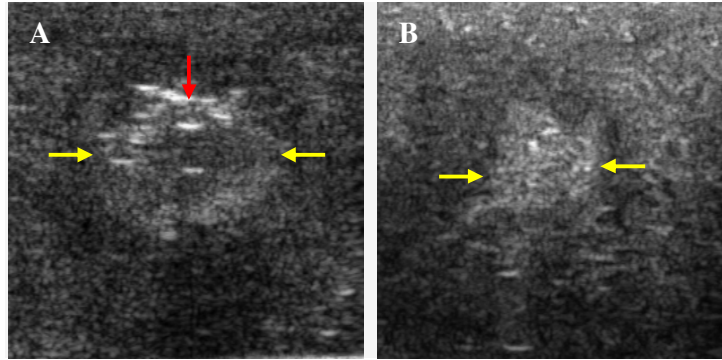


Figura 6.5 - Imagem ultrassonográfica das lesões simuladas hiperecóicas produzidas com 3% de pó de grafite: (A) com contorno regular e (B) com contorno irregular. Ambas as imagens foram adquiridas com um transdutor linear operando em 10 MHz.

Na Figura 6.6, outros exemplos de lesões com padrão hiperecótico são mostrados. Neste caso utilizou-se 5% de pó de grafite para obter o padrão ecogênico. No primeiro exemplo (à esquerda), nota-se uma imagem de uma lesão com contorno regular e bem definido, típico de lesão papilífera conforme classificação do especialista. No segundo exemplo à direita, observa-se uma imagem de uma lesão classificada como um nódulo benigno.

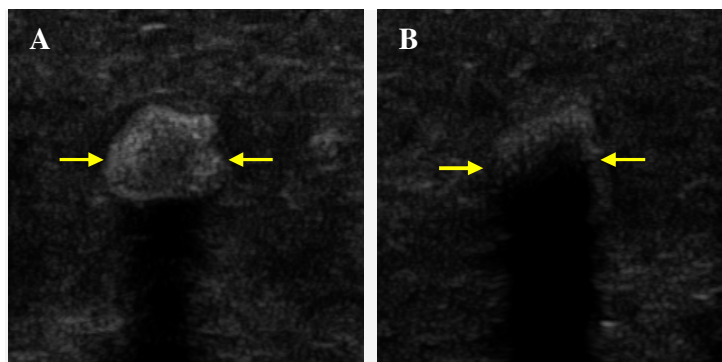


Figura 6.6 - Imagem ultrassonográfica das lesões simuladas hiperecóicas produzidas com 5% de pó de grafite: (A) com contorno regular e (B) com contorno irregular. Ambas as imagens foram adquiridas com um transdutor linear operando em 10MHz.

6.3. Tamanho das lesões

Todas as lesões simuladas tiveram seu maior diâmetro medido nas imagens de ultrassom, exceto a lesão hipoecóica irregular (0,1%) que não foi identificada na imagem. A Tabela 6.3.1 mostra uma comparação dos tamanhos de cada tipo de lesão simulada real (objeto) com suas respectivas imagens de US.

Tabela 6.3.1 – Comparação dos valores do maior diâmetro (em milímetros) das lesões simuladas reais (objeto) e das suas respectivas imagens de US.

Tipo de lesão simulada	Tamanho real da lesão (objeto) em mm	Tamanho da lesão na imagem de US em mm
Anecóica regular	8,95	8,97
Anecóica irregular	11,25	13,49
Hipoecóica regular (0,1%)	7,23	7,71
Hipoecóica irregular (0,1%)	14,92	15,55
Hipoecóica regular (0,5%)	5,79	5,88
Hipoecóica irregular (0,5%)	10,44	Não localizada
Hiperecóica regular (3,0%)	12,65	13,75
Hiperecóica irregular (3,0%)	9,74	11,38
Hiperecóica regular (5,0%)	9,34	9,40
Hiperecóica irregular (5,0%)	8,12	8,79

6.4. Aplicações

Na área de diagnóstico por imagem, os *phantoms* de mama são desenvolvidos como corpos de prova, mimetizando o tecido mamário. Possuem várias aplicações entre elas: auxiliar o treinamento de biópsia guiada por ultrassom; proporcionar aos profissionais de saúde uma alternativa de ensino de técnicas ultrassonográficas; calibrar aparelhos; e dar suporte ao desenvolvimento de sistemas computadorizados de auxílio ao diagnóstico (CAD), em especial para ser aplicado na fase de segmentação, uma vez que o tamanho, o volume e contornos são conhecidos e podem ser usados como padrão-ouro para avaliação de algoritmos.

Duas aplicações foram testadas com os *phantoms* desenvolvidos neste trabalho: treinamento de biópsia guiada por ultrassom e avaliação de algoritmo de segmentação (Gómez, 2010).

A avaliação de uma massa sólida de mama é concluída pela biópsia, onde retira-se um fragmento da lesão por meio de uma agulha. A biópsia por agulha guiada por imagem da mama se tornou o procedimento de primeira linha para o diagnóstico de lesões indeterminadas da mama.

A caracterização do *phantom* desenvolvido neste trabalho com respeito à sua utilização como corpo de prova no treinamento de biópsia guiada por ultrassom foi feita por um radiologista especialista em mama. Para tal, um *phantom* com características antropomórficas de uma mama adulta foi confeccionado utilizando-se os mesmos materiais e seguindo a mesma metodologia descrita neste trabalho. Uma lesão simulada com padrão hipoecóico confeccionada com 0,1% de pó de grafite foi implantada neste *phantom*. A imagem adquirida durante a simulação do procedimento de biópsia com o *phantom* bem como a imagem fotográfica do *phantom* antropomórfico é mostrada na Figura 6.7.

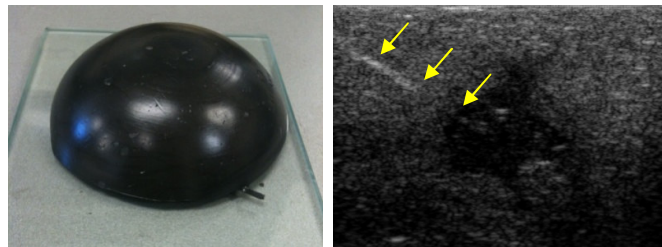
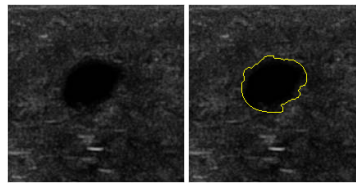


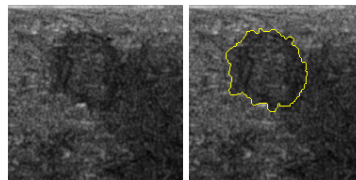
Figura 6.7 - (A) Imagem fotográfica do *phantom* antropomórfico de mama e (B) imagem ultrassonográfica adquirida durante a simulação do procedimento de biópsia com o *phantom*. As setas indicam a agulha.

Diversos trabalhos utilizando técnicas de processamento de imagem vêm sendo desenvolvidos como parte de esquemas computacionais que auxiliam o diagnóstico (CAD). Entretanto, um dos maiores desafios no desenvolvimento desses sistemas está relacionado com a avaliação de seu desempenho. Os *phantoms* têm por objetivo auxiliar neste campo, apresentando um simulador de mama que possibilite gerar imagens que se assemelhem às de imagens reais de mama através ainda da implantação de lesões de interesse simuladas. O objetivo principal destes sistemas é fazer a detecção e classificação de estruturas que sejam relevantes (lesões benignas e malignas).

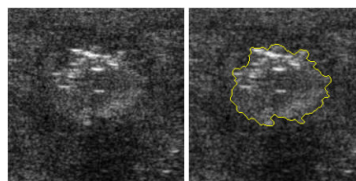
Com a finalidade de testar os *phantoms* desenvolvidos neste trabalho para esta aplicação, algumas imagens ultrassônicas das lesões simuladas foram submetidas ao método de segmentação proposto por Gómez *et al.*, (2010) para delineamento dos seus contornos. O método de segmentação quando aplicado à imagem das lesões simuladas resultou nos contornos mostrados na segunda coluna (à direita) da Figura 6.8. Na primeira coluna (à esquerda) estão as imagens originais.



(A)



(B)



(C)

Figura 6.8 - Na primeira coluna (à esquerda) estão as imagens ultrassonográficas das lesões simuladas: (A) anecóica; (B) hipocóica e (C) hipercóica. Os resultados da segmentação são apresentados na segunda coluna (à direita).

CAPÍTULO 7

DISCUSSÃO

Embora já existam teorias bem estabelecidas relativas à descrição e formulação de propagação de ondas acústicas em meios homogêneos e não-homogêneos, ainda é muito difícil de reproduzir, com a utilização de materiais de propriedades acústicas definidas, as características de propagação do ultrassom nos tecidos biológicos humanos. Sempre que um *phantom* é desenvolvido, sua construção se dá quase que unicamente por métodos empíricos. Procura-se ajustar as concentrações dos materiais responsáveis pela atenuação (absorção e espalhamento da onda) e pela velocidade de propagação da onda no meio, de modo que o *phantom* apresente imagem ultrassônica e propriedades próximas àquelas dos tecidos biológicos.

Ao longo do desenvolvimento desta tese, outros materiais foram testados para serem empregados em protocolos de produção dos *phantoms* de mama. O entendimento de como cada material atua nas propriedades acústicas e no aspecto visual do *phantom* é importante para guiar os procedimentos experimentais.

O ágar, utilizado para mimetizar o tecido glandular mamário, apresentou propriedades acústicas compatíveis com os valores encontrados para o tecido. Entretanto, este material deve ser confeccionado sob um controle rigoroso de temperatura e das técnicas de mistura. A distribuição das partículas sólidas adicionadas a ele pode não ser homogênea, o que geraria não-uniformidades nos padrões de textura quando varrido por um feixe de US na aquisição de imagens.

O silicone foi utilizado na confecção de lesões simuladas apresentando valor de velocidade de propagação baixo o que causou, junto com o plano de varredura aplicado na aquisição das imagens, um alongamento nas imagens de US, alterando a forma e as dimensões. A poliacrilamida também foi empregada para confeccionar lesões simuladas. Neste caso, o material apresentou valores das propriedades acústicas compatíveis com a literatura e um aspecto visual condizente com o real. Porém, mostrou-se um material instável e sem durabilidade. Além disso, é uma substância neurotóxica requerendo cuidados específicos na sua manipulação. Os resultados alcançados com uso destes materiais foram publicados em Carvalho *et al.* (2008, 2009).

A experiência adquirida ao longo do trabalho permitiu optar pelo PVCP como o material mais adequado para a confecção dos *phantoms*. Após dominada a técnica de produção de *phantoms* contendo PVCP como material-base, optou-se pela inclusão de partículas de pó de grafite, em diferentes concentrações, de forma a tornar o meio não homogêneo e com maior coeficiente de atenuação, bem como alterar a aparência na imagem ultrassográfica (formação de padrões de granulação).

Com respeito às medidas das propriedades acústicas do *phantom*, verificou-se que a velocidade de propagação de todos os *phantoms* produzidos neste estudo variou de 1.379,3 (tecido glandular mamário) a 1.397,0 m.s⁻¹ (lesão hipoeecóica com 0,1% de grafite), valores semelhantes aos encontrados por Spirou *et al.* (2005) e Maggi (2011) em seus trabalhos utilizando PVCP (~1.400 ms⁻¹). A adição de pó de grafite não alterou de forma significativa a velocidade de propagação no material-base, tal como relatado por Madsen *et al.* (1982). Apesar de próximos, esses valores ainda são inferiores aos estimados para tecidos moles, cujo valor médio é de 1.540 m.s⁻¹. Entretanto, a tentativa de aumentar estes valores tornou-se uma tarefa difícil, uma vez que a adição de algumas substâncias complementares indicadas na literatura (por exemplo, glicerina), não foi capaz de satisfazer essa necessidade. Ainda assim, as diferenças observadas nos valores de velocidade de propagação do *phantom* não foram significativas, não comprometendo a aplicação destes materiais para a finalidade atribuída neste trabalho. Além disso, em relação aos valores de distância envolvendo lesões mamárias, esta diferença na velocidade de propagação do ultrassom geraria cerca de 10% de erro, o que é seria insignificante para elaboração de um diagnóstico.

Quanto aos valores de coeficiente de atenuação, na faixa de frequência de estudo, são razoavelmente compatíveis com a faixa descrita por Madsen *et al.* (1978) para os tecidos moles que é de 0,2 a 1,5 dB.cm⁻¹.MHz⁻¹.

O radiologista especialista fez uma avaliação técnica e classificou o *background* da imagem na Figura 6.1(A) como sendo semelhante a uma imagem de mama normal, apresentando um padrão de textura condizente com aqueles encontrados no tecido glandular mamário. Portanto, a adição de grafite a 1% permitiu que os níveis de espalhamento se aproximassem daqueles encontrados na ultrassonografia do tecido mamário.

Analisando as imagens das lesões simuladas mostradas nas Figuras 6.2 a 6.6, o especialista observou que as formas e as dimensões foram compatíveis com o *phantom* real, exceto para a imagem 6.4(B), onde a lesão não foi identificada. Isto se deve, basicamente, a diferença praticamente inexistente entre as texturas da lesão e do *background* da imagem já que outros planos de varredura também foram avaliados.

A literatura não indica claramente uma metodologia para confecção de *phantoms* simuladores de lesões de mama para ultrassom. Basicamente, os *phantoms* descritos se propõem a mimetizar somente as propriedades acústicas do tecido mamário. Quando o objetivo inclui uma análise visual por imagem de ultrassonografia, lesões simuladas são inseridas no *phantom*. Entretanto, estas são, em geral, lesões simples com formato oval ou esférico sem características típicas de lesões reais de mama em imagens de ultrassom quando analisadas clinicamente. Os cistos são as lesões mais comumente simuladas, pois possuem características (de forma e de ecogenicidade) na imagem mais fáceis de serem reproduzidas.

Finalmente, cabe salientar que, para efeitos de reprodução dos *phantoms* de PVCP, as propriedades acústicas (velocidade de propagação e coeficiente de atenuação) do tecido glandular mamário (*background*) e das lesões simuladas mostraram-se reprodutíveis em estudos anteriores permitindo produzir resultados consistentes (Pastrana-Chalco *et al.*, 2013). A forma e o tamanho, entretanto, podem variar de *phantom* para *phantom*, dependendo do método de produção dos moldes das lesões e seu posicionamento. Mas cada *phantom* pode ser sempre calibrado para pequenas diferenças pontuais que podem representar alguma diferença de medição nas imagens.

O desempenho do *phantom* para as aplicações testadas mostrou ser eficiente tanto para o uso em biópsias guiadas quanto para avaliação de métodos de segmentação de lesões. Segundo especialista, o *phantom* apresentou geometria e consistência equivalentes ao de uma mama adulta e também apresentou imagens ultrassônicas fiéis àquelas observadas clinicamente *in vivo*.

Foi possível criar, com materiais facilmente encontrados no mercado e de baixo custo, a base de um *phantom* ultrassônico que reproduz as características de uma imagem de tecido glandular mamário e de lesões típicas de mama, que é estável à temperatura ambiente.

Embora os resultados tenham sido satisfatórios, pode ocorrer a formação de bolhas durante o preparo já que, ao longo do aquecimento, deve-se mexer a amostra para que evite a precipitação de pó de grafite. A presença de bolhas na amostra pode modificar o padrão da imagem, gerando regiões hiperecóticas que podem comprometer sua aplicação na simulação do tecido. Uma possível solução para evitar o aparecimento de bolhas seria a utilização de um sistema de aquecimento a vácuo.

CAPÍTULO 8

CONCLUSÃO

Este trabalho propôs uma metodologia para confecção de *phantoms* simuladores de lesões de mama que combina o uso de PVCP e pó de grafite em diferentes concentrações.

Foi possível produzir lesões cujas imagens ultrassonográficas foram compatíveis com casos reais (malignos e benignos) diagnosticados por especialista.

A avaliação paralela dos parâmetros acústicos e das imagens sugere que os *phantoms* desenvolvidos neste trabalho são equivalentes, e mesmo superiores, a outros *phantoms* de mama descritos na literatura (Madsen *et al.*, 1982; Madsen *et al.*, 2006; Vieira, 2005).

A originalidade deste trabalho consiste dos seguintes tópicos:

- o uso do PVCP associado ao pó de grafite na confecção de *phantoms* de mama para ultrassom, permitindo alcançar padrões de textura distintos na imagem de ultrassom. Nenhum dos *phantoms* de PVCP sofreu ataque de agentes biológicos.
- as lesões simuladas apresentaram na imagem ultrassonográfica características de forma e ecogenicidade que permitiram o especialista fazer um diagnóstico representativo tanto de lesões benignas quanto de lesões malignas.
- o conjunto de características obtidas para os *phantoms* (propriedades acústicas, imagens de US, consistência e durabilidade) permite que uma mesma peça de *phantom* seja aplicada para diversos fins, como por exemplo, treinamento de biópsia guiada por US, avaliação de sistemas CAD, calibração de equipamentos etc.

Para trabalhos futuros, sugere-se incrementar o *phantom* com outras estruturas que mimetizem a anatomia da mama, como p. ex., linfonodos, ductos, ligamentos de Cooper etc e também gerar um banco de dados *online* de lesões que possa ser usado para desenvolver sistemas computadorizados de auxílio ao diagnóstico (CAD).

CAPÍTULO 9

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL SARAKBI, W., WORKU, D., ESCOBAR, P. F. *et al.* "Breast Papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality". *International Seminars in Surgical Oncology*, 3:1, 2006.
- ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J. *et al.* **Biologia Molecular da Célula**. 3 ed. Artes Médicas. Porto Alegre, 2001.
- ARGER, P. H., SEHGAL, C. M., CONANT, E. F. *et al.* "Interreader variability and predictive value of US descriptions of solid breast masses: pilot study". *Academic Radiology*, v. 8, pp.335–342, 2001.
- AZEVEDO-MARQUES, P. M. "Diagnóstico Auxiliado por Computador na Radiologia", *Radiologia Brasileira*, v. 34, n. 5, pp. 285-293, 2001.
- BAKER, J. A., KORNGUTH, P. J., SOO, M. S. *et al.* "Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment". *American Journal of Roentgenology*, v. 172, pp.1621–1625, 1999.
- BAKIC, P., ALBERT, M., BRZAKOVIC, D. *et al.* "Generation and Evaluation of Physically Inspired Synthetic Mammograms", In: **Proceedings of the 22nd Annual EMBS International Conference**, Chicago, pp. 1047-1050, 2000.
- BASTO, R. L. Q., PEREIRA, W. C. A., KRUGER, M. A. V. *et al.* "Thermophysical Properties of Different Samples of Tissue-Mimicking Materials for Ultrasound Hyperthermia Phantoms", In: **Proceedings of III Conference in Computational Mechanics**, Amsterdam, v. 1, pp. 1-8, 2006.

- BAZZOCCHI, M., MAZZARELLA, F., FRATE, C. *et al.* "CAD Systems for Mammography: a Real Opportunity?", *La Radiologia Medica*, v. 112, pp. 329-353, 2007.
- BERNHARDT, P., MERTELMEIER, T., HOHEISEL, M. "X-ray Optimization of Full-field Digital Mammography: Simulation and Phantom Study", *Medical Physics*, v.33, n.1, pp. 4337-4349, 2006.
- BINI, M. G., IGNESTI, A., MILLANTA, L. *et al.* "The polyacrylamide as a phantom material for electromagnetic hyperthermia studies", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 31, n. 3, pp. 317-322, 1994.
- BROWNE, J. E., RAMNARINE, K. V., WATSON, A. J. *et al.* "Assessment of the Acoustic Properties of Common Tissue Mimicking Test Phantoms", *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 29, n. 7, pp. 1053-1060, 2003.
- BURLEW, M. M., MADSEN, E. L., ZAGZEBSKI, J. A. *et al.* "A New Ultrasound Tissue-Equivalent Material", *Radiology*, n.134, pp. 517-520, 1980.
- BURSTEIN, H. J., POLYAK, K., WONG, J. S. *et al.* "Ductal Carcinoma in Situ of the Breast", *The New England Journal of Medicine*, n. 350, pp. 1430-1441, 2004.
- CALAS, M. J. G., KOCH, H. A., DUTRA, M. V. P. "Ultra-sonografia mamária: avaliação dos critérios ecográficos na diferenciação das lesões mamárias", *Radiologia Brasileira*, v. 40, n.1, pp.1-7, 2007a.
- CALAS, M. J. G., FONSECA, R. C. S. "Cistos mamários - qual o seu significado?" *Femina*, v. 35, n. 11, pp. 707-711, 2007b.
- CALAS, M. J. G., PEREIRA, W. C. A. "Avaliação Inter-observador de Imagens Ecográficas de Mama Utilizando a Classificação Birads", In: **Anais do XX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, São Pedro - SP, pp. 72-75, 2006.

- CARDONA, M. A. R., PEREIRA, F. R., PEREIRA, W. C. A. *et al.* “Phantoms para Ultrassom com Perfil para a Velocidade de Propagação da Onda”, In: **Anais do XVII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, Florianópolis – SC, pp. 1111-1115, 2000.
- CARLSON, R.W., ALLRED, D.C., ANDERSON, B.O. *et al.* "Invasive Breast Cancer". *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, n. 9, pp. 136-222, 2011.
- CARVALHO, N. S., BAZZANEZE, L. P. "Carcinoma Lobular in situ". *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, v. 105, n. 8, pp. 329-333, 1995.
- CARVALHO, I. M., BASTO, R. L. Q., INFANTOSI, A. F. C. *et al.* "Phantom Simulador de Lesões de Mama com Contorno Regular para Ultra-sonografia", In: **Anais do XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, Tiradentes - MG, pp. 1086-1089, 2008.
- CARVALHO, I. M., BASTO, R. L. Q., INFANTOSI, A. F. C. *et al.* “Breast Ultrasound Phantom for Image Segmentation Assessment”, In: **Proceedings of IEEE International Ultrasonics Symposium**, Roma – Itália, pp. 2484-2487, 2009.
- CARVALHO, I. M., BORBA, C. M., CHALCO, M. E. P. *et al.* "Estudo Comparativo de Três Tipos de Pó de Grafite para Confecção de *Phantoms* Simuladores de Tecido Mamário", In: **Anais do XXIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, Porto de Galinhas - PE, pp. 1003-1007, 2012.
- CHANG, R. F., WU, W. J., MOON, W. K. *et al.* “Improvement in Breast Tumor Discrimination by Support Vector Machines and Speckle-Emphasis Texture Analysis”, *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 29, n.5, pp. 679-686, 2003.
- CHEN, C. M., LU, H. H. S., CHEN, Y. L. “A Discrete Region Competition Approach Incorporating Weak Edge Enhancement for Ultrasound Image Segmentation”, *Pattern Recognition*, v. 24, pp. 693-704, 2003.

- CHEN, C. M., CHOU, Y. H., HAN, K. C. *et al.* "Breast Lesions on Sonograms: Computer-Aided Diagnosis with Nearly Setting-Independent Features and Artificial Neural Networks", *Radiology*, v. 226, pp. 504-514, 2003.
- CHENG, H. D., SHI, X. J., MIN, R. *et al.* "Approaches for Automated Detection and Classification of Masses in Mammograms", *Pattern Recognition*, v. 39, pp. 646-668, 2006.
- CHOU, Y., TIU, C., HUNG, G. *et al.* "Stepwise Logistic Regression Analysis of Tumour Contour Features for Breast Ultrasound Diagnosis", *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 27, n. 11, pp. 1493-1498, 2001.
- COGUYT, V., VAN BELL, S. "Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast". *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, v. 17, n.1, pp. 55-60, 2005.
- DAVROS, W. J., MADSEN, E. L., ZAGZEBSKI, J. A. "Breast Mass Detection by US: A Phantom Study". *Radiology*, v.156, pp. 773-775, 1985.
- DEMPSEY, P.J. "The history of breast ultrasound". *Journal of Ultrasound in Medicine*. v. 23, pp.887-894, 2004.
- DOI, K., MACMAHON, H., KATSURAGAWA, S. *et al.* "Computer-aided Diagnosis in Radiology: Potential and Pitfalls". *European Journal of Radiology*, v. 31, pp. 97-109, 1997.
- DONEGAN, W. L. "Common benign conditions of the breast". In: *Cancer of the breast*, fifth edition, St Louis, MO: Saunders, pp. 67-110, 2002.
- ELLIS, D.L., TEITELBAUM, S. L. "Inflammatory Carcinoma of the Breast". *Cancer*, n. 33, pp.1045-1047, 1974.
- EL-WAKEEL, H., UMPLEBY, H. C. "Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer" *The Breast*, n. 12, pp. 302-307, 2003.

- FERREIRA, C. I., 2008, *Nanocompósitos PP/ Grafite: Obtenção e Propriedades*.
Dissertação de Mestrado, Programa de Pós Graduação em Ciência dos Materiais,
UFRS, Rio Grande do Sul, RS, Brasil.
- FINE, R.E. & STAREN, E.D. "Updates in breast ultrasound". *Surgical Clinics of North America*, v.84, pp.1001–1034, 2004.
- FISH, P., **Physics and Instrumentation of Diagnostic Medical Ultrasound**, ed. John Wiley & Sons, 1 ed., New York, EUA, 1994.
- FUJISAKI, T., KIMURA, M., SAITOH, H. "Production Design and Evaluation of a Novel Breast Phantom with Various Breast Glandular Fractions", *Radiation Medicine*, v. 24, pp. 647-652, 2006.
- GARRA, B.S., KRASNER, B.H., HORII, S.C. *et al.* "Improving the Distinction Between Benign and Malignant Breast Lesions: The Value of Sonographic Texture Analysis," *Ultrasonic Imaging*, v.15, pp.267-285, 1993.
- GOLDBERG, V., MANDUCA, A., EWERT, D.L. *et al.* "Improvement in specificity of ultrasonography for diagnosis of breast tumors by means of artificial intelligence", *Medical Physics*. v.19, pp. 1475–1481, 1992.
- GOMES, R., SKABA, M. M. V. F., VIEIRA, R. J. S. "Reinventando a Vida: Proposta para uma Abordagem Sócio-Antropológica do Câncer de Mama Feminina", *Caderno de Saúde Pública*, v. 18, n. 1, pp. 197-204, fev., 2002.
- GÓMEZ, W., LEIJA, L., PEREIRA, W. C. A. *et al.* "Computerized Lesion Segmentation of Breast Ultrasound Based on Marker-Controlled Watershed Transformation", *Medical Physics*, v. 37, n.1, pp. 82-95, 2010.
- GURAY, M., SAHIN, A. A. "Benign Breast Diseases: Classification, Diagnosis and Management", *The Oncologist*, n. 11, pp. 435-449, 2006.
- HAGEN-ANSERT, S. L. **Tratado de Ultra-sonografia Diagnóstica**, 5 ed., v.1, 1997.

- HALL, T., INSANA, M., SOLLER, N. *et al.* “Ultrasound Contrast-detail Analysis: A Preliminary Study in Human Observer Performance”, *Medical Physics*, v. 20, n. 1, pp. 117-127, 1993.
- HARRIS, J., MORROW, M., NORTON, L. “Malignant Tumors of the Breast”. In: DeVita, V. T., Hellman, S., Rosenberg, S. A. (eds), *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 5 ed., v. 2, chapter 36, section 2, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
- HOU, M. F., OU-YANG, F., CHUANG, H. Y. *et al.* “Comparison Between Sonography and Mammography for Breast Cancer Diagnosis in Oriental Women After Augmentation Mammoplasty”, *Annals of Plastic Surgery*, v. 49, pp. 120-126, 2002.
- INCA, 2011, Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: www.inca.gov.br Acesso em: 10 jun. 2011, 11:30:30.
- KATO, H., ISHIDA, T. “Development of an ágar phantom adaptable for simulation of various tissues in the range 5-40 MHz”, *Physics in Medicine and Biology*, v. 32, n. 2, pp. 221-226, 1987.
- KAWABATA, K., WAKI, Y., MATSUMURA, T. *et al.* “Tissue mimicking phantom for ultrasonic elastography with finely adjustable elastic and echographic properties”, *IEEE Ultrasonics Symposium*, v. 2, pp. 1502-1506, 2004.
- KHOMSI, F., BEN BACHOUICHE, W., BOUZAIENE, H. *et al.* "Typical medullary carcinoma of the breast: a retrospective study about 33 cases", *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité*, v. 35, pp.1117–1122, 2007.
- KOLB, T. M., LICHY, J., NEWHOUSE, J. H. “Occult Cancer in Women With Dense Breast: Detection With Screening US – Diagnostic yield and Tumor Characteristics”, *Radiology*, v. 207, pp. 191-199, 1998.
- KOSSOFF, M.B. "Ultrasound of the breast", *World Journal of Surgery*, v. 24, pp.143–157, 2000.

- LAFON, C., ZDERIC, V., NOBLE, M. L. *et al.* "Gel phantom for use in high-intensity focused ultrasound dosimetry", *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 31, n. 10, pp. 1383–1389, 2005.
- LEE, K., CHAN, J. K. C., GWI, E. "Tubular adenosis of the breast: a distinctive benign lesion mimicking invasive carcinoma". *The American Journal of Surgical Pathology*, n. 20, pp. 46-54, 1996.
- LEWISON, E. F. "*Breast Cancer and its Diagnosis and Treatment*", The Willians & Wilkins Company, 1955.
- LIPPMAN, M. E. "Breast Cancer". In: Kasper, D. L., Braunwald E., Fauci, A., *et al.* (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16 ed., chapter 76, McGraw-Hill Professional, 2005.
- LUBBERS, J., GRAAFF, R. "A simple and accurate formula for the sound velocity in water". *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 24, n. 7, pp. 1065-1068, 1998.
- MADSEN, E. L., ZAGZEBSKI J. A., BANJAVIE, R. A. *et al.* "Tissue Mimicking Materials for Ultrasound Phantoms", *Medical Physics*, v. 5, n. 5, pp. 391-394, 1978.
- MADSEN, E. L., ZAGZEBSKI, J. A., GHILARDI-NETTO, T. "An Anthropomorphic torso section phantom for ultrasonic imaging", *Medical Physics*, v.7, n. 1, pp. 43 – 50, 1980.
- MADSEN, E. L., ZAGZEBSKI, J. A., FRANK, G. R. *et al.* "Anthropomorphic Breast Phantoms for Assessing Ultrasonic Imaging System Performance and for Training Ultrasonographers: Part I", *Journal of Clinical Ultrasound*, v. 10, pp. 91-100, 1982.
- MADSEN, E. L., KELLY-FRY, E., FRANK, G. R. "Anthropomorphic Phantoms for Assessing Systems Used in Ultrasound Imaging of the Compressed Breast", *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 14, suppl. 1, pp. 183-201, 1988.

- MADSEN, E. L., HOBSON, M. A., FRANK, G. R. *et al.* “Anthropomorphic Breast Phantoms for Testing Elastography Systems”, *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 32, n. 6, pp. 857-874, 2006.
- MADSEN, E. L., BERG, W. A., MENDELSON, E. B. *et al.* “Anthropomorphic Breast Phantom for Qualification of Investigators for ACRIN Protocol 6666”, *Radiology*, v. 239, n. 3, pp. 869- 874, 2006.
- MAGGI, L. E., 2011, *Caracterização das propriedades acústicas de novos materiais visando a confecção de phantoms ultrassônicos*. Tese de Doutorado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil.
- MARQUEZ, G., WANF, L. V., WANG, C. *et al.* “Development of tissue simulating optical phantoms: poly-N-isopropylacrylamide solution entrapped inside a hydrogel”, *Physics in Medicine and Biology*, v. 44, pp. 309-318, 1999.
- MARSILI, I., GITELMAN, G. W., MONTEIRO, E. E. C. *et al.* “Novos Materiais para a Confecção de *Phantoms* Biológicos Ultra-Sônicos”, In: **Proceedings of International Federation for Medical Biological Engineering (IFMBE)**; v. 5, n.1, pp. 1639-1642, III Congresso Latino Americano de Engenharia Biomédica, João Pessoa, 2004.
- MATHER, M. L., COLLINGS, A. F., BAJENOV, N. *et al.* “Ultrasonic absorption in polymer gel dosimeters”, *Ultrasonics*, v. 41, pp. 551-559, 2003.
- MOORE, K. L. **Anatomia - Orientada para Clínica**, 3ª edição, 1994.
- NAZÁRIO, A. C. P., REGO, M. F., OLIVEIRA, V. M. "Nódulos benignos da mama: uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta", *Revista Brasileira de Ginecologia e bsterícia*, v. 29, n. 4, pp. 211-219, 2007.
- PASTRANA-CHALCO, M., BORBA, C. M., PEREIRA, W. C. A. “Comparison of texture parameter in images of ultrasonic phantoms”, In: **Proceedings of VIII Pan American Health Care Exchanges (PAHCE 2013)**, pp. 219-219, Medellín, Colombia, 2013.

- PAULINELLI, R. R., MOREIRA, M. A. R., FREITAS JUNIOR, R. "Ultra-sonografia no diagnóstico do câncer de mama: realidade atual e possibilidades para o futuro", *Revista Brasileira de Mastologia*, v. 13, pp. 168-174, 2003.
- PAULINELLI R. R., MOREIRA, M. A. R., FREITAS JÚNIOR, R. "A importância do diagnóstico precoce do câncer de mama", *Femina*, v. 32, pp.233–237, 2004.
- PEART, O. J. **Mammographic and Breast Imaging – Just the Facts**, 1 ed. Mc Graw Hill, 2005.
- PÉREZ, H. M. G. "Electroforesis en geles de poliacrilamida: fundamentos, actualidad e importancia", *Universo. Diagnóstico*, v. 1, n. 2, pp. 31-41, 2000.
- PROKOP, A. F., VAEZY, S., NOBLE, M. L. *et al.* "Polyacrylamide Gel as an Acoustic Coupling Medium for Focused Ultrasound Therapy", *Ultrasound in Medicine & Biology*, v. 29, n. 9, pp. 1351-1358, 2003.
- RAHBAR, G., SIE, A. C., HANSEN, G. C. *et al.* Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation, *Radiology*, v. 213, pp.889–894, 1999.
- RICHARD, F. J. P., BAKIC, P. R., MAIDMENT, A. D. A. "Mammogram Registration: a Phantom-Based Evaluation of Compressed Breast Thickness Variation Effects", *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 25, n. 2, pp. 188-197, 2006.
- RICKEY, D.W., PICOT, P.A., CHRISTOPHER, D.A., FENSTER, A. "A Wall-less Phantom for Doppler Ultrasound Studies", *Ultrasound in Medicine & Biology*, v. 21, n. 9, pp. 1163-1176, 1995.
- SABATE, J. M., CLOTET, M., TORRUBIA, S. *et al.* "Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation". *Radiographics*, Suppl 1: S101-S124, 2007.

- SATO, S. Y., PEREIRA, W. C. A., VIEIRA, C. R. S. "Phantom para Medição da Faixa Dinâmica de Equipamentos de Ultra-som Biomédicos". *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, v. 19, n.3, pp. 157-166, 2003.
- SATO, S. Y., VIEIRA, R. S., PEREIRA, W. C. A. "Materiais Mimetizadores de Tecidos para a Confecção de *Phantoms* para Ultra-Som Diagnóstico", In: **Anais do XVII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, pp. 1105-1110, Florianópolis - SC, 2000.
- SCOOPSI, L., ANDREOLA, S., PILLOTTI, S. *et al.* "Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation". *The American Journal of Surgical Pathology*, v.18, pp.702-711, 1994.
- SKAANE, P. "Ultrasonography as Adjunct to Mammography in the Evaluation of Breast Tumors". *Acta Radiologica Supplementum*, v. 40, suppl. 000, pp. 1-47, 1999.
- SPIROU, G. M., ORAEVSKY, A. A., VITKIN, I. A. *et al.* "Optical and acoustic properties at 1064 nm of polyvinyl chloride-plastisol for use as a tissue phantom in biomedical optoacoustics". *Physics in Medicine and Biology*, v. 50, pp. 141-153, 2005.
- STAVROS, A.T., THICKMAN, D., RAPP, C.L. *et al.* "Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions", *Radiology*, v. 196, pp.123-134, 1995.
- VAN DER STEEN, A. F. M., CUIPERS, H. M., THIJSSSEN, J. M. *et al.* "Influence of Histochemical Preparation on Acoustic Parameters of Liver Tissue a 5-MHz Study", *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 17, n. 9, pp. 879-891, 1991.
- VIEIRA, S. L., 2005, *Desenvolvimento de um 'phantom' para treinamento de biópsia de mama guiada por ultra-som*. Dissertação de Mestrado, Departamento de Física e Matemática, USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

TAKEGAMI, K. KANEKO, Y., WATANABLE, T. *et al.* “Polyacrylamide gel containing egg white as new model for irradiation experiments using focused ultrasound”, *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 30, n. 10, pp. 1419–1422, 2004.

WILKES, A. N. *Sonographic Evaluation of the Breast*, 2007. Disponível em:
<<http://imaging.ubmmedica.com/dimag/cme/articles/wilkes-cme-di.pdf>> Acesso em: 24
abr. 2013, 13:38:30.

WINCHESTER, D. J., SAHIN, A. A., TUCKER, S. L. *et al.* "Tubular carcinoma of the breast: predicting axillary nodal metastases and recurrence". *Annals of Surgery*, v.223, pp.342-347,1996.

ZELL, K., SPERL, J. I., VOGEL, M. W. *et al.* “Acoustical Properties of Selected Tissue Phantom Materials for Ultrasound Imaging”, *Physics in Medicine and Biology*, v. 52, pp. 475-484, 2007.