

CORRELAÇÃO ANATOMO-RADIOLÓGICA DE MICROCALCIFICAÇÕES DA MAMA: AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA COM BASE EM 73 BIÓPSIAS ESTEREOTÁXICAS

ANATOMO-RADIOLOGICAL CORRELATION OF BREAST MICROCALCIFICATIONS: STATISTICAL ANALYSIS BASED IN 73 STEREOTACTIC BIOPSIES

João Ressurreição¹, Inês Marques¹, António Guimarães dos Santos², Ana Teresa Aguiar²

1 - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, Vila Nova de Gaia
2 - Instituto Português de Oncologia do Porto – Francisco Gentil (IPO-Porto), Porto
Serviço de Radiologia, Unidade de Imagiologia Mamária, IPO-Porto, E.P.E.
Diretora de Serviço: Dra. Margarida Gouvêa

Correspondência

João Ressurreição
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
Espinho, Serviço de Imagiologia
Rua Conceição Fernandes,
4434-502 Vila Nova de Gaia
e-mail: joaofres@gmail.com

Recebido a 04/11/2014
Aceite a 20/12/2014

Resumo

Introdução: Uma percentagem significativa do diagnóstico mamográfico de neoplasias resulta da deteção e análise de microcalcificações. O objetivo do presente trabalho é avaliar o papel da biópsia estereotáxica no diagnóstico oncológico, bem como a relação entre a distribuição, morfologia, número e extensão das microcalcificações e a malignidade.

Material e métodos: Foi efetuada avaliação retrospectiva de exames mamográficos e do resultado anátomo-patológico de 73 mulheres submetidas a biópsia guiada por estereotaxia (e nalguns casos também submetidas a cirurgia) no IPO-Porto.

Resultados e discussão: Verificou-se correlação total entre os resultados da biópsia e da cirurgia, com corroboração de malignidade em 100% dos casos. Constatou-se igualmente que microcalcificações com distribuição linear/segmentar e em “agrupamento” são mais suspeitas (malignidade em 50% e 46,5% dos casos, respetivamente) e que o risco de malignidade aumenta progressivamente para as microcalcificações amorfas (10%), puntiformes (33%), pleomórficas (72,2%) e lineares (100%). Lesões com maior número de microcalcificações têm risco mais elevado [RP 7,46 (IC 1,54-36,07) para 10 ou mais microcalcificações vs. menos de 10 microcalcificações] e a probabilidade de malignidade aumenta com a extensão das mesmas (33,3% se extensão inferior a 10mm, 47,4% entre 10-20mm e 58,3% se superior a 20mm).

Conclusões: As características avaliadas neste estudo têm relevo na estratificação do risco de malignidade. A biópsia estereotáxica tem papel importante no diagnóstico do cancro da mama.

Palavras-chave

Mama; Cancro; Mamografia; Biópsia.

Abstract

Introduction: A significant percentage of mammographic diagnosis of cancer results from detection and analysis of microcalcifications. The objective of this study is to evaluate the diagnostic role of stereotactic needle biopsy and the relationship between the distribution, morphology, number and extent of microcalcifications with malignancy.

Material and methods: We performed a retrospective evaluation of mammographic and histological results of 73 women undergoing stereotactic guided breast-biopsy (and in some cases, surgery) in IPO-Porto.

Results and discussion: There was complete correlation between biopsy and surgery results, with corroboration of malignancy in 100% of cases. It was also found that microcalcifications with “segmental” and “cluster” distribution are more suspicious (malignancy in 50% of cases and 46.5%, respectively) and that the risk of malignancy increases progressively with amorphous (10%), punctiform (33%), pleomorphic (72.2%) and linear (100%) microcalcifications. The bigger the number of microcalcifications in a lesion, the higher the risk [OR 7.46 (CI 1.54 to 36.07) for 10 or more vs. less than 10 microcalcifications] and the likelihood of malignancy increases with the extension of the microcalcifications (33, 3% if the extension is less than 10mm, 47.4% if it is between 10-20mm and 58.3% if it is greater than 20mm).

Conclusions: The different characteristics of microcalcifications evaluated in this study have a role in malignancy risk stratification. Stereotactic biopsy has an important role in the diagnosis of breast cancer.

Key-words

Breast; Cancer; Mammography; Biopsy.

Introdução

Apesar da contínua polémica sobre o efeito dos programas de rastreio na taxa de mortalidade e no diagnóstico precoce do cancro da mama, no nosso país o rastreio mamográfico continua a ser encarado como um meio precioso na luta contra o cancro. A avaliação de microcalcificações é uma das partes mais importantes da interpretação mamográfica, sendo que este tipo

de alteração pode, com frequência, representar o único indício de malignidade numa mamografia. De facto, há evidência sugerindo que aproximadamente 85% dos carcinomas ductais *in situ* (CDIS) diagnosticados mamograficamente são detetados através da presença de microcalcificações[1]. Atualmente a análise mamográfica das microcalcificações faz-se de acordo com as orientações do sistema BI-RADS, classificação desenvolvida pelo “American College of Radiology” para generalizar a descrição

dos achados mamográficos e facilitar a comunicação entre profissionais de saúde e que se baseia na avaliação da distribuição e morfologia individual das microcalcificações[2].

Vários estudos já avaliaram o risco de malignidade associado a cada uma das categorias BI-RADS, embora os resultados sejam extremamente variáveis[3,4].

Há também evidência de que outras características das microcalcificações apresentam alguma relação com o risco de malignidade, nomeadamente o número de microcalcificações por lesão ou a sua extensão[5].

Os objetivos deste estudo são calcular o risco de malignidade associado às categorias BI-RADS (distribuição e morfologia individual) e a outras características das microcalcificações (número e extensão) e também avaliar o papel da biópsia guiada por estereotaxia no diagnóstico de lesões malignas, com base numa avaliação histológica retrospectiva de microcalcificações biopsadas numa população de utentes do Instituto Português de Oncologia do Porto – Francisco Gentil (IPO-Porto).

Material e Métodos

Amostra

O presente estudo inclui 73 mulheres submetidas a biópsia guiada por estereotaxia de microcalcificações consideradas suspeitas no IPO-Porto, durante o período de Janeiro a Junho de 2012.

O processo de rastreio e de identificação das microcalcificações suspeitas toma lugar em diferentes serviços de Saúde, com posterior encaminhamento para o IPO-Porto, sendo que grande parte das examinadas integradas neste estudo provém do Programa de Rastreio do Cancro da Mama da Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC).

A idade das examinadas ficou compreendida entre 37-78 anos (média de idades $[\pm DP]$ 56,23 \pm 7,97 anos).

Procedimento e avaliação

Antes da realização da biópsia, o radiologista procede à avaliação das imagens mamográficas de rastreio, onde as microcalcificações foram identificadas e assinaladas para biópsia. Esta avaliação tem dois objetivos: por um lado, é dada uma segunda opinião acerca da utilidade da biópsia estereotáxica (por exemplo, nalguns dos casos optou-se por efetuar a biópsia com orientação ecográfica após esta avaliação); por outro lado, permite localizar espacialmente as microcalcificações e assim orientar a biópsia estereotáxica.

Depois de conhecida a localização das microcalcificações é efetuada aquisição radiográfica das mesmas com compressão focal e magnificação (mamógrafo digital *General Electric XR Goldseal*[®] com estereotaxia) e efetuado o posicionamento para a biópsia. As biópsias foram efetuadas com recurso a dispositivo *Bard*[®] *Magnum*[®] *Reusable Core Biopsy Instrument* utilizando agulhas de 14G, com obtenção de um número variável de fragmentos para análise histológica, em número nunca inferior a 4.

As lesões biopsadas e consideradas malignas após avaliação anátomo-patológica são removidas cirurgicamente e a peça cirúrgica é alvo de confirmação histológica. No presente estudo as lesões malignas foram divididas em carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e invasor. Qualquer lesão em que seja demonstrado foco de invasão tumoral é considerada como carcinoma invasor para efeito estatístico, mesmo que tenha componente *in situ* em simultâneo e mesmo que este predomine.

Por sua vez, como regra geral, as lesões benignas não são excisadas mas passam a ser alvo de vigilância clínico-imagiológica. Verificaram-se no entanto algumas exceções em que lesões sem representação de malignidade no produto de biópsia acabaram por ser excisadas cirurgicamente, nomeadamente quando foram identificados focos de papiloma ou lesões com atípia (incluindo focos de hiperplasia ductal atípica e de hiperplasia lobular atípica) ou então perante recomendação do anatomopatologista.

Nos casos em que foi obtida histologia do produto de biópsia e da peça cirúrgica é o resultado da peça cirúrgica que serve como referência para avaliação estatística.

As imagens mamográficas obtidas imediatamente antes da realização da biópsia estereotáxica foram avaliadas retrospectivamente pelo primeiro autor do estudo, com avaliação dos seguintes itens: 1) número de microcalcificações por agrupamento; 2) dimensões do agrupamento; 3) tipo de distribuição das microcalcificações (de acordo com o método de classificação BI-RADS); 4) morfologia das microcalcificações (de acordo com o método de classificação BI-RADS). No final da avaliação, o autor atribuiu uma classificação de acordo com o método de classificação BI-RADS. Importa salientar que a avaliação retrospectiva das microcalcificações não teve como base as imagens mamográficas “de rastreio”. Foram apenas avaliadas as imagens obtidas no momento da biópsia e que, na globalidade, são limitadas à região das microcalcificações.

Foram excluídas da amostra as doentes que biopsaram mais do que um conjunto de microcalcificações, assim como todas as lesões que apresentavam uma massa associada às microcalcificações e que foram biopsadas com orientação ecográfica.

Tratamento estatístico

A avaliação da significância estatística dos resultados foi efetuada com recurso ao “teste chi-quadrado” e ao “teste exato de Fisher-Freeman-Halton”, sendo que este último é utilizado quando o número de casos de uma determinada variável é inferior a 5. De acordo com estes testes um resultado é considerado estatisticamente significativo quando $p < 0,05$.

Para os resultados estatisticamente significativos foi ainda calculada a “razão de probabilidades” (RP), com cálculo do respetivo intervalo de confiança (IC) a 95%, sendo que a RP indica significância estatística se o IC excluir o valor 1,0.

Resultados

a) Globais

Das 73 biópsias efetuadas, 32 corresponderam a lesões malignas e as restantes 40 a lesões benignas. O material obtido através da biópsia não foi suficiente para diagnóstico num único caso, o que implica uma taxa de eficácia de 98,6%. O valor preditivo positivo (VPP) para malignidade de uma biópsia indicada após identificação mamográfica de microcalcificações é assim de 43,8%. Das 32 lesões malignas, verificaram-se 17 (53,1%) CDIS e 15 (46,9%) carcinomas invasores.

Os diagnósticos benignos englobaram “alterações fibroquísticas”, “alterações secretoras inespecíficas”, “ectasia ductal”, “hiperplasia ductal ou lobular” (com ou sem atípia), “fibroadenoma” ou “papiloma”.

O resultado da biópsia foi verificado cirurgicamente em 39 dos 73 casos biopsados: 32 dos casos dizem respeito a lesões malignas (82,1%), 6 são referentes a lesões benignas que justificam exérese cirúrgica (15,4%), enquanto que uma das lesões

(2,5%) foi operada por recomendação do anatomo-patologista ao não ter sido possível obter resultado conclusivo na análise do produto de biópsia. A cirurgia não alterou o diagnóstico de nenhuma das 6 lesões benignas operadas e confirmou malignidade das 32 lesões malignas detetadas. Por sua vez, a lesão cuja análise do produto de biópsia não foi conclusiva veio a confirmar-se como CDIS.

Relativamente às 32 lesões com malignidade confirmada tanto no produto de biópsia como na peça cirúrgica, verificou-se que após avaliação da peça cirúrgica foi identificado componente invasor em 4 das 17 lesões diagnosticadas inicialmente como CDIS (23,5%), com as 13 lesões remanescentes (76,5%) a permanecerem com o diagnóstico de CDIS. Pelo contrário, apenas 1 das 15 lesões (6,7%) diagnosticadas inicialmente como carcinoma invasor tiveram diagnóstico definitivo de CDIS, não tendo sido detetado qualquer foco de invasão tumoral. Nos restantes 14 casos (93,3%) foi comprovado o diagnóstico de carcinoma invasor. Assim, após cirurgia confirmou-se um número total de 14 CDIS e de 18 lesões com focos de carcinoma invasor.

b) Distribuição das microcalcificações (Quadro I; Figuras 1, 2 e 3)

Os padrões de distribuição das microcalcificações dividiram-se em distribuição regional (n=3), agrupamento (n=58) e

distribuição linear/segmentar (n=12). Note-se que as microcalcificações distribuídas de forma linear e segmentar foram agrupadas sob a designação “linear/segmentar”. Nenhuma das lesões com distribuição regional foi diagnosticada como maligna, 27 das 58 microcalcificações com distribuição em agrupamento foram consideradas malignas (46,5%) e metade das 12 lesões com distribuição linear/segmentar também apresentavam focos de malignidade (50%).

A tentativa de comparar o risco de malignidade entre as microcalcificações com distribuição em agrupamento com as de distribuição linear/segmentar não foi eficaz, na medida em que a aplicação do teste chi-quadrado revelou um valor de *p* extremamente baixo e desprovido de significado estatístico.

Importa referir que apesar de apenas terem sido observados 3 padrões de distribuição de microcalcificações no presente estudo, o léxico BI-RADS inclui um total de 5 (difuso, regional, agrupamento, linear, segmentar).

Quadro I – Resultados de acordo com o padrão de distribuição das microcalcificações			
Distribuição	Nº total de casos	Nº de lesões malignas	% de lesões malignas
Regional	3	0	0
Agrupamento	58	27	46,5
Linear / segmentar	12	6	50
Total	73	33	

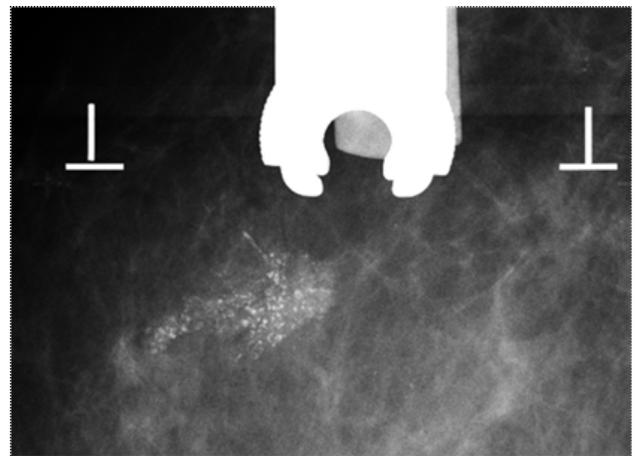


Fig. 2 - Mulher, 66 anos. Distribuição em agrupamento. Imagem mamográfica obtida após compressão demonstra agrupamento de microcalcificações pleomórficas. A avaliação histológica revelou a presença de CDIS

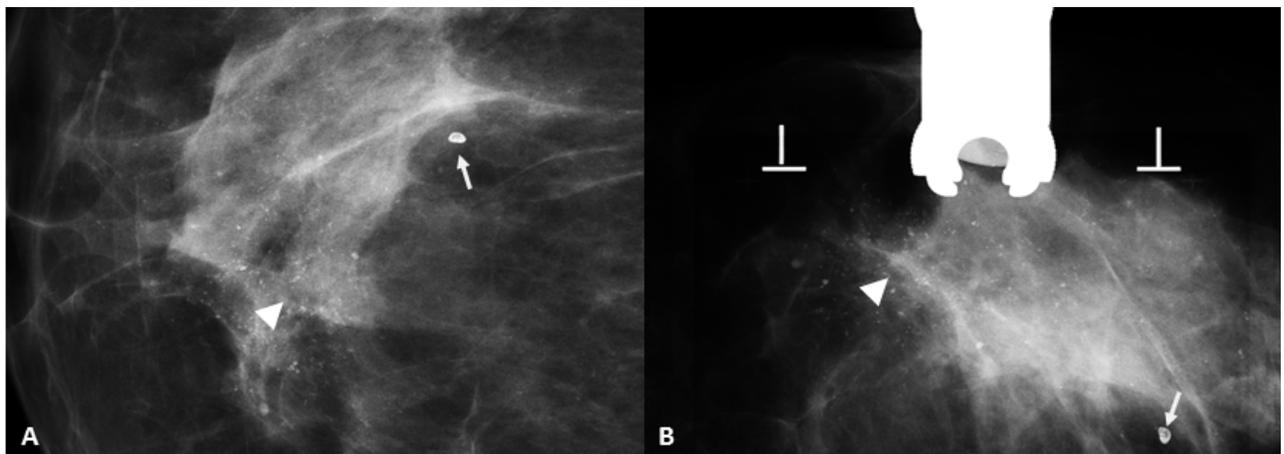


Fig. 1 - Mulher, 53 anos. Distribuição regional. Imagens mamográficas obtidas sem (A) e após compressão (B) revelam microcalcificações amorfas dispersas por uma área extensa de tecido mamário (cabeça de seta). A avaliação histológica revelou alterações colunares secretoras inespecíficas. Observa-se ainda uma calcificação grosseira, benigna (seta)

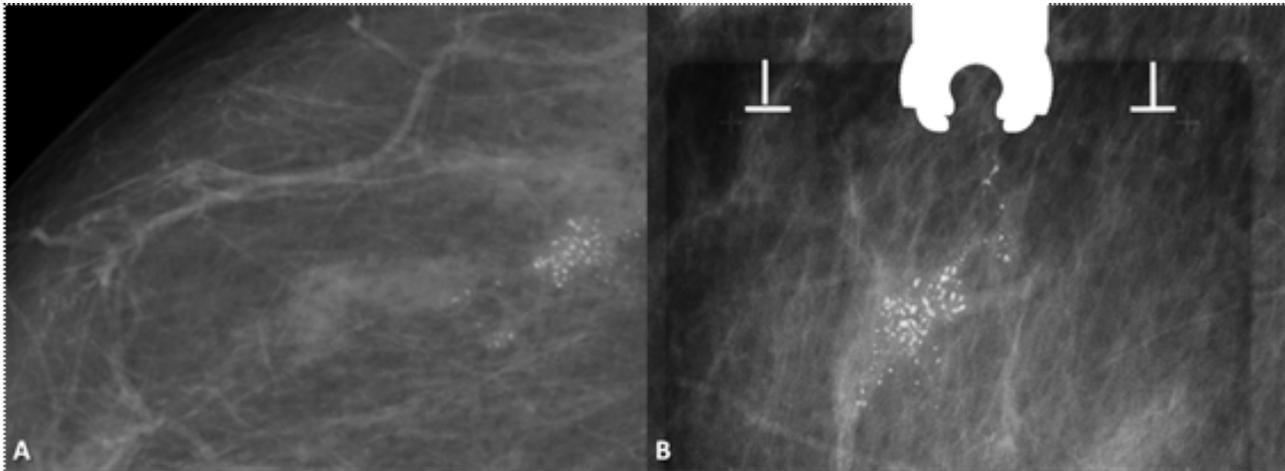


Fig. 3 - Mulher, 60 anos. Distribuição segmentar. Imagens mamográficas obtidas sem (A) e após compressão (B) revelam microcalcificações pleomórficas distribuídas ao longo de pequeno segmento mamário. A avaliação histológica revelou a presença de CDIS.

c) Morfologia individual das microcalcificações (Quadro II; Figuras 4, 5, 6, 7)

As microcalcificações foram divididas em grupos de acordo com a sua morfologia: grosseiras (n=6), redondas (n=2), puntiformes (n=6), amorfas (n=20), pleomórficas (n=36) e lineares / ramificadas (n=3). As calcificações grosseiras e redondas foram agrupadas sob a denominação “benignas” (n=8). Refere-se que a diferenciação entre calcificações redondas e calcificações puntiformes foi feita de acordo com as orientações da classificação BI-RADS e prende-se com as dimensões das microcalcificações: microcalcificações redondas têm tamanho igual ou superior a 0,5mm enquanto que microcalcificações puntiformes são inferiores a 0,5mm.

Relativamente à correlação entre a morfologia individual das microcalcificações e o risco de malignidade constatou-se o seguinte: não foram detetados sinais de malignidade em nenhuma das microcalcificações benignas (0%). Pelo contrário, foi constatada malignidade em 2 das 6 lesões com predomínio de microcalcificações puntiformes (33,3%), em 2 das 20 lesões com predomínio de microcalcificações amorfas (10%), em 26 das 36 lesões com calcificações pleomórficas (72,2%) e nas 3 lesões com microcalcificações de morfologia linear fina / ramificada (100%).

Também em relação a esta característica não foram obtidos valores com significância estatística.

Quadro II – Resultados de acordo com a morfologia das microcalcificações			
Morfologia	Nº total de casos	Nº de lesões malignas	% de lesões malignas
Benigna	8	0	0
Puntiforme	6	2	33,3
Amorfa	20	2	10
Pleomórfica	36	26	72,2
Linear / segmentar	3	3	100
Total	73	33	

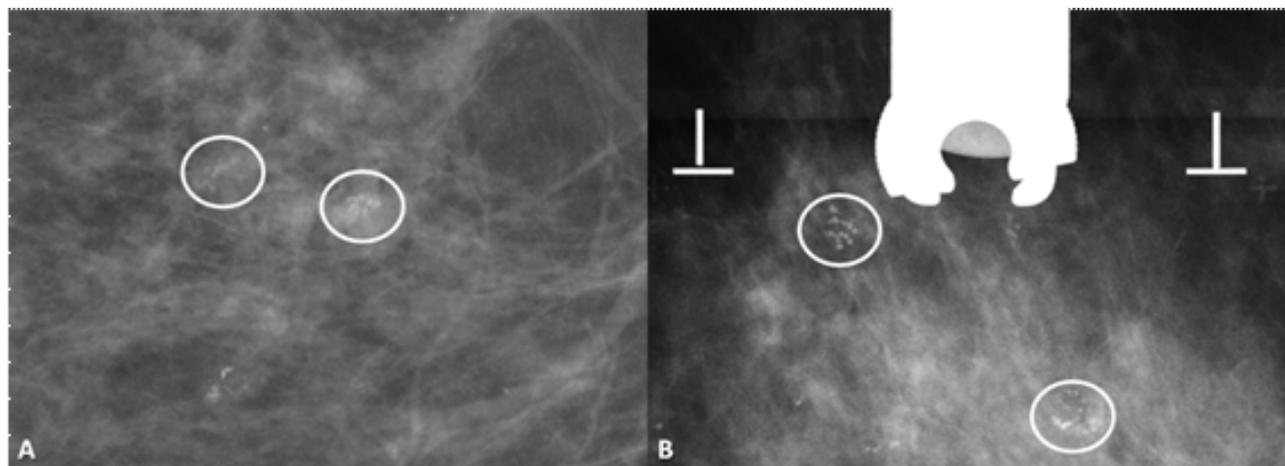


Fig. 4 - Mulher, 61 anos. Morfologia benigna. Imagens mamográficas obtidas sem (A) e após compressão (B) revelam vários agrupamentos de microcalcificações redondas, benignas. A avaliação histológica demonstrou alterações fibroquísticas e colunares secretoras

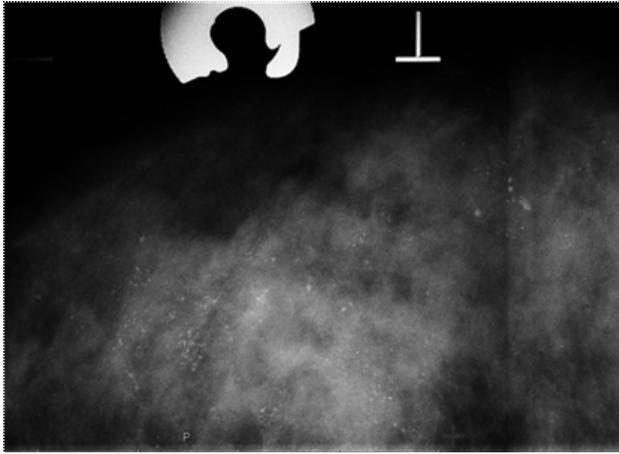


Fig. 5 - Mulher, 48 anos. Morfologia amorfa. Imagem mamográfica obtida após compressão demonstra microcalcificações com morfologia algo heterogênea dispersas por uma pequena área de tecido mamário. A avaliação histológica revelou alterações fibroquísticas

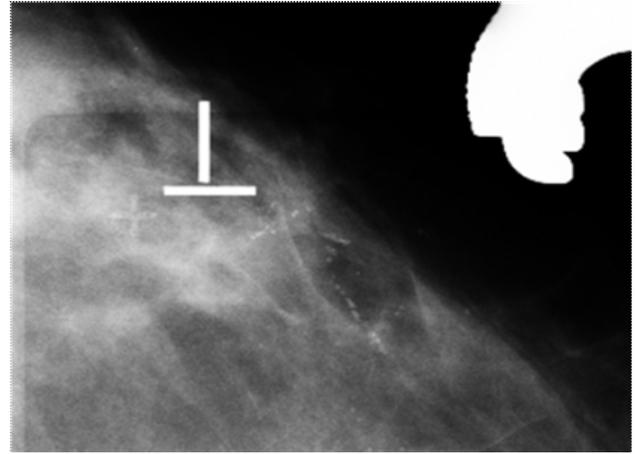


Fig. 7 - Mulher, 62 anos. Morfologia linear. Imagem mamográfica obtida após compressão demonstra microcalcificações com morfologia heterogênea, na sua maioria apresentando configuração linear. A avaliação histológica revelou alterações compatíveis com CDIS

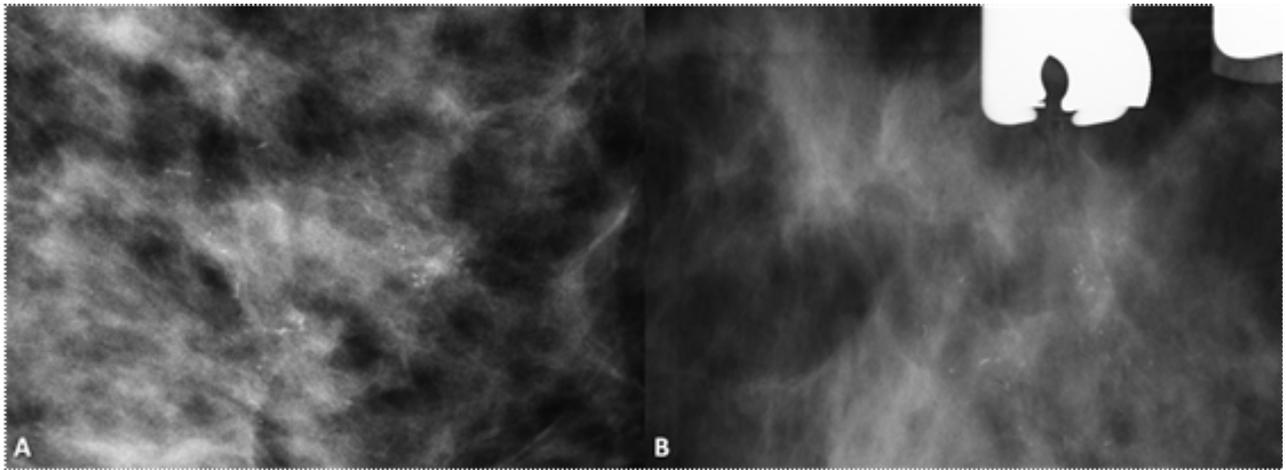


Fig. 6 - Mulher, 52 anos. Morfologia pleomórfica. Imagens mamográficas obtidas sem (A) e após compressão (B) revelam microcalcificações finas, com morfologia variada, pleomórfica. A avaliação histológica demonstrou alterações compatíveis com CDIS

d) Número de microcalcificações em cada lesão (Quadro III)

Todos os conjuntos de microcalcificações avaliados no presente estudo incluíam um mínimo de 5 microcalcificações. Foi efetuada uma divisão em dois grupos: um que compreende lesões com menos de 10 microcalcificações e outro em que se observam pelo menos 10 microcalcificações. Apenas 2 dos 15 casos (13,3%) com menos de 10 microcalcificações foram diagnosticados como malignos, tendo sido constatada malignidade em 31 dos 58 casos (53,4%) com mais de 10 microcalcificações.

A diferença no risco de malignidade entre os 2 grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,005$). A RP de malignidade das lesões com 10 ou mais microcalcificações relativamente às que apresentam menos de 10 microcalcificações é de 7,46 (IC 95%, 1,54-36,07), valor que é estatisticamente significativo.

e) Extensão das microcalcificações (Quadro IV)

Relativamente às dimensões efetuou-se uma divisão em 3 conjuntos: microcalcificações com extensão inferior a 10mm, entre 10-20mm e superior a 20mm.

Foi detetada malignidade em 10 dos 30 (33,3%) casos com extensão inferior a 10mm, em 9 dos 19 (47,4%) casos com

Quadro III – Resultados de acordo com o número de microcalcificações			
Número	Nº total de casos	Nº de lesões malignas	% de lesões malignas
< 10	15	2	13,3
= 10	58	31	53,4
Total	73	33	

extensão entre 10-20mm e em 14 dos 24 (58,3%) casos com extensão superior a 20mm.

Procurou-se também pesquisar uma eventual relação entre a extensão e a presença de componente invasor nas lesões malignas. Assim, do total de 33 lesões malignas, verificou-se cirurgicamente invasão em 3 dos 10 (30%) casos com extensão inferior a 10mm, em 5 dos 9 (55,5%) casos com extensão entre 10-20mm e em 10 dos 14 (71,4%) casos com extensão superior a 20mm.

Em relação a esta característica não foram obtidos valores com significância estatística.

Quadro IV – Resultados de acordo com a extensão das microcalcificações				
Extensão (mm)	Nº total de casos	Nº de lesões malignas	Nº de lesões invasivas	% de lesões invasivas
< 10	30	10	3	30
10-20	19	9	5	55,5
> 20	24	14	10	71,4
Total	73	33	18	

f) Classificação BI-RADS (Quadro V)

As lesões biopsadas foram divididas em 5 grupos, de acordo com a classificação BI-RADS²: um grupo que inclui lesões com características imagiológicas claramente benignas ou muito provavelmente benignas – BI-RADS 2 e 3, respetivamente; um grupo com baixa probabilidade de malignidade – BI-RADS 4A; um grupo com probabilidade intermédia de malignidade – BI-RADS 4B; um grupo com probabilidade elevada de malignidade – BI-RADS 4C; um grupo com malignidade extremamente provável – BI-RADS 5.

Oito lesões foram classificadas como BI-RADS 2 e 3, 9 foram classificadas como BI-RADS 4A, 33 foram classificadas como BI-RADS 4B, 19 foram classificadas como BI-RADS 4C e 4 lesões foram classificadas como BI-RADS 5.

Não se verificou malignidade em nenhuma das lesões classificadas como BI-RADS 2 e 3 (0%) nem em nenhuma das lesões classificadas como BI-RADS 4A (0%). Foi observada malignidade em 13 das lesões classificadas como BI-RADS 4B (39,4%), em 16 lesões classificadas como BI-RADS 4C (84,2%) e em todas as lesões classificadas como BI-RADS 5 (100%).

A diferença no risco de malignidade entre os diferentes grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,005$). A RP de malignidade das lesões classificadas como BI-RADS 4C relativamente às classificadas como BI-RADS 4B é de 8,21 (IC 95%, 1,99-33,85), valor que é estatisticamente significativo.

Quadro V – Resultados de acordo com a categorização BI-RADS			
BI-RADS	Nº total de casos	Nº de lesões malignas	% de lesões malignas
2 / 3	8	0	0
4A	9	0	0
4B	33	13	39,4
4C	19	16	84,2
5	4	4	100
Total	73	33	

Discussão

O VPP de malignidade para a biópsia calculado no presente estudo é de 43,8%, valor superior aos 25-40% estipulados como ideais pelo American College of Radiology[2,6], mas que encontra paralelo noutras publicações[3] e que pode ser parcialmente explicado pelo facto de que grande parte das lesões são detetadas no Programa de Rastreio do Cancro da Mama da LPCC, por radiologistas com muita experiência na imagem mamária. O fator “experiência” ou “subespecialização” já foi proposto como responsável pelo aumento do VPP noutros estudos[7]. Das lesões malignas detetadas, 53,1% foram diagnosticadas como CDIS e 46,9% como carcinoma invasor após análise da peça cirúrgica, valores que se coadunam com os encontrados na literatura[8,9].

A biópsia com agulha de 14G foi capaz de obter material suficiente para diagnóstico em 98,6% dos casos e todas as lesões biopsadas e posteriormente operadas (6 benignas e 32 malignas) tiveram o seu diagnóstico de benignidade e malignidade respetivamente confirmados, traduzindo uma correlação de 100% entre as duas técnicas.

No que respeita às lesões malignas cuja biópsia revelou componente invasor, a avaliação cirúrgica confirmou a presença deste achado em 92,7% dos casos, tendo havido apenas um caso em que a peça cirúrgica não apresentava invasão, indicando uma boa correlação entre os resultados da biópsia com agulha de 14G e os resultados da cirurgia.

Por outro lado, a identificação cirúrgica de componente invasor em 20% das lesões inicialmente diagnosticadas como CDIS “puro” nas amostras de biópsia indicia que a biópsia estereotáxica com agulha de 14G tem algumas limitações neste tipo de avaliação.

Embora a amostragem seja pequena e sujeita a enviesamento (principalmente no caso das lesões benignas), a ausência de falsos positivos sugere que um diagnóstico histológico de malignidade em amostra obtida com recurso a biópsia estereotáxica com agulha de 14G deve ser encarado com certeza diagnóstica, o que confirma dados de outros estudos[10-13]. Esta extrapolação não deve no entanto ser aplicada às lesões diagnosticadas como benignas. Para além do nosso estudo incluir um número reduzido de lesões benignas excisadas cirurgicamente ($n=6$), a evidência indica que biópsias estereotáxicas realizadas com agulhas de calibre superior (i.e.: < 11G) apresentam menor percentagem de falsos negativos para CDIS quando comparadas com as biópsias realizadas com agulhas de 14G[14-17]. As biópsias realizadas com agulhas de maior calibre possibilitam também a deteção de um maior número de lesões de CDIS com componente invasor face às agulhas de 14G[14-17].

Por estes motivos, a atual postura da Unidade de Imagiologia Mamária do IPO-Porto é a de efetuar um número crescente de macrobiópsias estereotáxicas.

Relativamente à análise do padrão de distribuição das microcalcificações, constatou-se que nenhuma lesão com distribuição “regional” foi diagnosticada como maligna, achado que era esperado pois este padrão de distribuição sugere benignidade. Por sua vez, a distribuição linear/segmentar deve ser encarada com grande suspeição, verificando-se malignidade em metade dos casos, valor que se enquadra nos resultados observados noutros estudos (38-81%)[3,18]. Algo surpreendente foi a elevada percentagem de malignidade observada nas microcalcificações com distribuição em

“agrupamento” (46,5%), um valor que se encontra acima de outras publicações (15-38%) [3,18] e que mais uma vez poderá ter sido influenciado pela elevada experiência dos radiologistas que interpretam as mamografias de rastreio.

Conforme esperado, a morfologia individual das microcalcificações também tem relevo diagnóstico. Não foi detetada malignidade nos agrupamentos de microcalcificações cuja morfologia é tipicamente benigna (microcalcificações grosseiras e redondas) [2], confirmando as expectativas dos autores.

Pelo contrário, 33,3% das lesões com predomínio de microcalcificações puntiformes revelaram-se malignas. Apesar de frequentemente incluídas na categoria “benigna”, atualmente existe evidência de que até pelo menos 15% dos CDIS têm predomínio de microcalcificações puntiformes [19], sendo que estas alterações são particularmente suspeitas quando a distribuição é segmentar ou linear [20]. Por este motivo os autores optaram por colocar as microcalcificações puntiformes num grupo aparte. Ainda assim, o valor de 33% é bastante superior ao esperado e, apesar de todas as limitações do estudo, reforça a ideia de que as microcalcificações puntiformes não podem ser incluídas de forma indiscriminada no conjunto de lesões “benignas”, devendo ser consideradas outras características das microcalcificações para uma avaliação correta.

Relativamente às restantes categorias verificou-se um aumento progressivo da percentagem de malignidade das microcalcificações amorfas (10%) para as microcalcificações pleomórficas (72,2%) e destas para as microcalcificações lineares (100%), valores que podem ser encontrados na bibliografia, embora se registre grande variabilidade nos resultados [3,18,21,22].

Apesar de não fazer parte dos critérios utilizados na classificação BI-RADS, a análise efetuada no presente estudo sugere que o número de microcalcificações num determinado agrupamento também está relacionado com a malignidade de uma lesão. Comparando o risco de malignidade entre lesões com menos de 10 microcalcificações e lesões com pelo menos 10 microcalcificações, verificou-se um risco significativamente aumentado de 7,46 (IC 1,54-36,07) das segundas face às primeiras. A associação entre o número de microcalcificações e o risco de malignidade já havia sido sugerida em estudos prévios [5] e deverá ser um fator a ter em conta na avaliação mamográfica de microcalcificações.

Os resultados apurados também indicaram um aumento progressivo da percentagem de malignidade com a extensão do agrupamento de microcalcificações, com evidência de malignidade em 33,3% dos casos com extensão inferior a 10mm, em 47,4% dos casos com extensão entre 10-20mm e em 58,3% dos casos com extensão superior a 20mm. Esta avaliação também não faz parte da classificação BI-RADS e não há muitos dados científicos que a suportem, pelo que são necessários mais dados para esclarecer este achado.

Por sua vez, existem vários estudos que avaliam a relação entre a extensão das microcalcificações e a presença de componente tumoral invasor e que concluem que lesões mais extensas têm maior risco de apresentar focos de carcinoma invasor [23,24]. No nosso estudo confirmou-se a presença de tumor invasor em 30% dos casos com extensão inferior a 10mm, em 55,5% dos casos com extensão entre 10-20mm e em 71,4% dos casos com extensão superior a 20mm, apoiando assim a evidência bibliográfica.

Os resultados do nosso estudo vieram corroborar a subcategorização das lesões na classificação BI-RADS, verificando-se um aumento da probabilidade de malignidade da subcategoria 4A para a 4B, da 4B para a 4C e da 4C para a 5. A probabilidade de malignidade encontrada para as categorias 2 e 3 (0%), 4B (39,4%), 4C (84,2%) e 5 (> 95%) está de acordo com os valores propostos por Bent *et al* [20] (11-50%, 51-95% e > 95%, respetivamente). A ausência de lesões malignas nos casos categorizados como 4A (0%) pode ser explicada pelas dimensões reduzidas da amostra, sendo que de acordo com Bent *et al* [20] esperar-se-ia uma percentagem entre 2-10%. O maior risco de malignidade da subcategoria 4C relativamente à subcategoria 4B [RP 8,21 (IC 95%, 1,99-33,85)] é também um contributo para a subcategorização.

Este estudo apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, a população estudada era relativamente pequena (n = 73) o que fez com que vários dos subgrupos analisados apresentassem um número de casos bastante reduzido. A avaliação de uma população maior poderá aumentar o poder estatístico destes achados. O reduzido número de casos condiciona também a impossibilidade de execução de análises bivariadas (ex: avaliar o risco de malignidade de microcalcificações com distribuição linear/segmentar “e” simultaneamente com morfologia pleomórfica), o que será importante na medida em que se parte do princípio de que o risco de malignidade não se define apenas pela soma de cada uma das categorias. Não há muitos estudos que visem este tipo de avaliação e, mais uma vez, uma população mais numerosa poderá possibilitar a obtenção destes dados.

Em segundo lugar, o facto de a avaliação retrospectiva ter sido efetuada por uma única pessoa leva a que se perda o efeito positivo da “variabilidade interobservador”, aumentando a possibilidade de erros de avaliação.

Por fim, os resultados podem ter sido influenciados por “viés de seleção” na medida em que as microcalcificações biopsadas foram selecionadas por radiologistas bastante experientes. Logo à partida seria de esperar uma amostra com elevada taxa de malignidade, o que se veio a confirmar: VPP de 43,8%.

Em suma, o nosso estudo permitiu reforçar o valor diagnóstico da biópsia estereotáxica da mama, concluiu que as características de microcalcificações que foram alvo de avaliação têm relevo na estratificação do risco de malignidade e demonstrou que a subcategorização da classificação BI-RADS faz sentido, pois o risco de malignidade é significativamente diferente entre as subcategorias. Importa no entanto salientar que é inequívoco que a biópsia com agulha de 14G é menos eficaz que a macrobiópsia assistida por vácuo na avaliação histológica das lesões mamárias (sendo por exemplo menos sensível na deteção de CDIS associado a lesões de hiperplasia ductal atípica ou na deteção de carcinoma ductal invasor associado a CDIS), facto que é comprovado tanto pelos resultados do presente estudo como por outras publicações [14,17]. Com base nesta evidência, a postura mais sensata será a de se proceder à realização de um número cada vez maior de macrobiópsias estereotáxicas assistidas por vácuo.

Como consideração final é de realçar que o principal valor deste estudo preliminar é o de abrir caminho a novas investigações que possam reforçar o valor da presente análise e, eventualmente, debruçar-se sobre aspetos que não foram contemplados na presente investigação, como o seguimento a longo prazo das microcalcificações consideradas benignas após biópsia para avaliação da sua estabilidade.

Referências

- 1 - de Roos, M. A.; Van der, Vegt B.; de Vries, J.; Weeseling, J.; de Bock, G. H. - *Pathological and biological differences between screen-detected and interval ductal carcinoma of the breast*. Ann Surg Oncol, 2007, 14 (7):2097-104.
- 2 - D'Orsi, C. J.; Bassett, L. W.; Berg, W. A. - *Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS—Mammography, 4th ed.* Reston, VA: American College of Radiology, 2003.
- 3 - Shin, H. J.; Kim, H. H.; Ko, M.; Kim, H. J.; Moon, J. H.; Son, B. H. *et al.* - *BI-RADS Descriptors for Mammographically Detected Microcalcifications Verified by Histopathology After Needle-Localized Open Breast Biopsy*. AJR, 2010, 195:1466-1471.
- 4 - Berg, W. A.; Arnoldus, C. L.; Teferra, E.; Bhargavan, M. - *Biopsy of amorphous breast calcifications: pathology outcome and yield at stereotactic biopsy*. Radiology, 2001, 221:495-503.
- 5 - Yunus, M.; Ahmed, N.; Masroor, I.; Yagoob, J. - *Mammographic Criteria for determining the Diagnostic Value of Microcalcifications in the Detection of Early Breast Cancer*. J Pak Med Assoc, 2004, 54(19):24-29.
- 6 - Bassett, L. W.; Hendrick, R. E.; Bassford, T. L. - *Quality determinants of mammography*. Clinical Practice Guideline No. 13. AHCPR Publication No. 95-0632. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, October 1994, 83.
- 7 - Leung, J. T. W.; Margolin, F. R.; Dee, K. E.; Jacobs, R. P.; Denny, S. R.; Schruppf, J. D. - *Performance Parameters for Screening and Diagnostic Mammography in a Community Practice: Are There Differences Between Specialists and General Radiologists?* AJR, 2007, 188:236-241.
- 8 - Liberman, L.; Abramson, A. F.; Squires, F. B.; Glassman, J. R.; Morris, E. A.; Dershaw, D. D. - *The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories*. AJR, 1998, 171(1):35-40.
- 9 - Farshid, G.; Sullivan, T.; Downey, P.; Gill, P. G.; Peterse, S. - *Independent predictors of breast malignancy in screen-detected microcalcifications: biopsy results in 2545 cases*. Br J Cancer, 2011, 105(11):1669-75.
- 10 - Parker, S. H.; Lovin, J. D.; Jobe, W. E.; Luethke, J. M.; Hopper, K. D.; Yakes, W. F. *et al.* - *Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun*. Radiology, 1990, 176:741-747.
- 11 - Parker, S. H.; Lovin, J. D.; Jobe, W. E. *et al.* - *Nonpalpable breast lesions: Stereotactic automated large-core biopsies*. Radiology, 1991, 180:403-407.
- 12 - Elvecrog, E. L.; Lechner, M. C.; Nelson, M. J. - *Nonpalpable breast lesions: Correlation of stereotactic large-core-needle biopsy and surgical biopsy results*. Radiology, 1993, 188:453-455.
- 13 - Gisvold, J. J.; Goellner, J. R.; Grant, C. S.; Donohue, J. H.; Sykes, M. W.; Karsell, P. R. *et al.* - *Breast biopsy: A comparative study of stereotactically guided core and excisional techniques*. AJR, 1994, 162:815-820.
- 14 - Hellbich, W.; Mtzek, W.; Fuchsjäger, M. H. - *Stereotactic and ultrasound-guided breast biopsy*. European Radiology, 2004, 14(3):383-393.
- 15 - Brem, R. F.; Behrndt, V. S.; Sanow, L.; Gatewood - *Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy*. AJR, 1999, 172:1405-1407.
- 16 - Jackman, R. J.; Burbank, F.; Parker, S. H.; Evans, W. P. III; Lechner, M. C.; Richardson, T. R. *et al.* - *Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates*. Radiology, 2001, 218:497-502.
- 17 - Brem, R. F.; Schoonjans, J. M.; Goodman, S. N.; Nolten, A.; Askin, F. B.; Gatewood, O. M. - *Nonpalpable breast cancer: percutaneous diagnosis with 11- and 8-gauge stereotactic vacuum-assisted biopsy devices*. Radiology, 2001, 219:793-796.
- 18 - Burnside, E. S.; Rubin, D. L.; Fine, J. P.; Shachter, R. D.; Sidney, G. A.; Leung, W. K. - *Bayesian network to predict breast cancer risk of mammographic microcalcifications and reduce number of benign biopsy results: initial experience*. Radiology, 2006, 240(3):666-73.
- 19 - Evans, A. - *The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: Radiological diagnosis*. Breast Cancer Res, 2003, 5(5):250-53.
- 20 - Bent, C. K.; Bassett, L. W.; D'Orsi, C. J.; Sayre, J. W. - *The Positive Predictive Value of BI-RADS Microcalcification Descriptors and Final Assessment Categories*. AJR, 2010, 194(5):1378-83.
- 21 - Burnside, E. S.; Ochsner, J. E.; Fowler, K. J.; Fine, J. P.; Salkowski, L. R.; Rubin, D. L. *et al.* - *Use of Microcalcification Descriptors in BI-RADS 4th Edition to Stratify Risk of Malignancy*. Radiology, 2007, 242(2):388-95.
- 22 - Uematsu, T.; Kasami, M.; Yuen, S. - *Usefulness and limitations of the Japan Mammography Guidelines for the categorization of microcalcifications*. Breast Cancer, 2008, 15(4):294-97.
- 23 - Wahedna, Y.; Evans, A. J.; Pinder, S. E.; Ellis, I. O.; Blamey, R. W.; Geraghty, J. G. - *Mammographic size of ductal carcinoma in situ does not predict the presence of an invasive focus*. 2001, 37(4):459-62.
- 24 - O'Flynn, E. A.; Morel, J. C.; Gonzalez, J.; Dutt, N.; Evans, D.; Wasan, R. *et al.* - *Prediction of the presence of invasive disease from the measurement of extent of malignant microcalcification on mammography and ductal carcinoma in situ grade at core biopsy*. Clin Radiology, 2009, 64(2):178-83.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra. Rita Mouro Pinto (Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar de S. João, Porto) a sua importante colaboração no processamento estatístico do presente estudo.