

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO**

BÁRBARA NOGUEIRA CARACAS DE SOUZA

Calcificações amorfas: devemos nos preocupar com elas?

VERSÃO CORRIGIDA

Ribeirão Preto
2020

BÁRBARA NOGUEIRA CARACAS DE SOUZA

Calcificações amorfas: devemos nos preocupar com elas?

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre pelo Curso de Pós-graduação em Medicina.

Área de concentração: Radiologia e Diagnóstico por Imagem

Orientadora: Prof. Dra. Tatiane Mendes Gonçalves de Oliveira

Versão corrigida.

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)”)

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Souza, Bárbara Nogueira de Caracas de

Calcificações amorfas: devemos nos preocupar com elas?
Ribeirão Preto, 2021.

34 páginas, 4 figuras e 5 tabelas.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração:
Diagnóstico por imagem.

Orientador: Oliveira, Tatiane Mendes Gonçalves de.

1. Câncer de mama 2. Calcificações mamárias 3. Calcificações
amorfas.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Bárbara Nogueira Caracas de Souza

Calcificações amorfas: devemos nos preocupar com elas?

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título em Mestrado Profissionalizante.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem

Aprovado em: ___/___/___

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

À minha amada mãe e amiga, Selene, pelo exemplo de mulher, mãe e profissional que representa para mim. Por todo o amor e incentivo dedicado durante toda a minha vida e por sempre acreditar e confiar na minha competência. Por me ensinar os verdadeiros princípios de honestidade, dignidade e amor ao próximo e por ser responsável, em boa parte, pela pessoa que me tornei hoje. Dedico minha vida e todas as minhas conquistas a ela.

AGRADECIMENTOS

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

Inicialmente a Deus, por me conceder o dom da vida e por me dar saúde, determinação e competência para a conclusão de mais este desafio.

A minha amada mãe, Selene, pelo amor incondicional, pelo exemplo de profissional e mulher, pelas palavras de incentivo e por sempre estar ao meu lado.

Ao meu admirado pai, Marcos, pelo exemplo de cultura, inteligência, dedicação aos estudos e por confiar na minha capacidade.

As minhas queridas irmãs, Brenda e Beatriz, luzes da minha vida e motivo pelo qual busco ser melhor a cada dia, sabedora que sou referência. Pela companhia diária e por alegrarem as horas dedicadas a esta obra.

Aos meus familiares e amigos pelo apoio de sempre e por torcerem pelo meu sucesso, em especial aos meus queridos avós, Ana Sales, Daniel Nogueira (*in memoriam*), Francisco Ézio de Souza e Heloísa Caracas, meu eterno agradecimento por tantos exemplos de garra, determinação, conhecimento e amor.

Aos meus mestres, por me inspirarem à busca de conhecimento incessante e por tanto me ensinarem. Em especial, a minha orientadora, Dra Tatiane, por me ensinar muito mais do que radiologia mamária e saúde da mulher, mas pela referência de mulher e profissional que se tornou para mim. A ela, meu sincero agradecimento pela paciência, amizade e por todo o tempo despendido nesses anos de convívio.

Aos meus queridos pacientes, a quem tenho muito amor e gratidão, pelos quais busco ser cada vez melhor para promover saúde e bem-estar.

Espero ser merecedora do respeito e admiração das pessoas acima citadas, as quais serei eternamente grata.

*“Não tenha medo da vida, tenha medo de não vivê-la.
Não há céu sem tempestades, nem caminhos sem acidentes.
Só é digno do pódio quem usa as derrotas para alcançá-lo.
Só é digno da sabedoria quem usa as lágrimas para irrigá-la.
Os frágeis usam a força; os fortes, a inteligência.
Seja um sonhador, mas una seus sonhos com disciplina,
Pois sonhos sem disciplina produzem pessoas frustradas.
Seja um debatedor de ideias. Lute pelo que você ama.”*
(Augusto Cury)

RESUMO

SOUZA, B. N. C. Calcificações amorfas: devemos nos preocupar com elas? 2020. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Introdução: As calcificações mamárias, embora na maioria dos casos correspondam a patologias benignas, podem representar câncer de mama, principalmente o carcinoma ductal in situ (CDIS). As características morfológicas, dimensões e a distribuição das calcificações na mama são fatores determinantes na diferenciação entre lesões malignas e lesões benignas. As calcificações amorfas são pequenas, de baixa densidade, indistintas, de difícil avaliação, geralmente necessitando de avaliação histopatológica para confirmar ou descartar malignidade. De acordo com a quinta edição do American College of Radiology Breast Imaging Reporting e Data System (ACR BI-RADS®) este achado de imagem apresenta risco de malignidade entre 10-50%. Porém, estudos recentes sugerem que o valor preditivo positivo (VPP) das calcificações amorfas pode ser inferior a 10%. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo calcular o valor preditivo positivo (VPP) das calcificações amorfas e analisar possíveis variáveis clínicas e de imagem associadas que possam alterar o risco de malignidade deste achado. **Materiais e métodos:** Foram avaliadas retrospectivamente 138 biópsias percutâneas a vácuo de calcificações amorfas guiadas por estereotaxia, de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, sendo incluídas neste estudo pacientes que foram submetidos à excisão cirúrgica após biópsia com histopatológicos de lesões potencialmente subestimáveis e malignos ou com resultado histopatológico benigno com seguimento clínico e radiológico de pelo menos 1 ano. **Resultados:** O VPP encontrado das calcificações amorfas foi de 9,42%, com risco de malignidade discretamente menor do que estabelecido no ACR BIRADS. Porém, as calcificações amorfas malignas compreenderam um número expressivo de carcinoma invasivo e CDIS de alto grau, indicando doença clinicamente relevante. O risco relativo de malignidade das calcificações amorfas foi 6,15 vezes maior em pacientes com risco aumentado para câncer de mama, principalmente história familiar ou pessoal de neoplasia de mama ou ovário. Pós-menopausa e mamas densas não foram preditores de malignidade em pacientes com calcificações amorfas. **Conclusão:** As calcificações amorfas necessitam de avaliação histopatológica apresentando um risco significativo de câncer de mama, em especial nas pacientes com fatores de risco para neoplasia mamária.

Palavras-chave: Câncer de mama. Calcificações mamárias. Calcificações amorfas.

ABSTRACT

SOUZA, B. N. C. Amorphous calcifications: should we be concerned with them? 2020. Dissertation (Master's Degree) - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Introduction: Breast calcifications, although the majority of cases correspond to benign pathologies, it can represent breast cancer, mainly the ductal carcinoma in situ (DCIS). The morphological features, dimensions and distribution of calcifications in the patients breast are determining factors in the differentiation between malignant and benign lesions. Amorphous calcifications are small, with lower density, indistinct, difficult to determinate, usually requiring histopathological evaluation to confirm or cancel out malignancy. According to the fifth edition of the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (ACR BI-RADS®), this imaging finding presents a risk of malignancy between 10-50%. However, recent studies suggest that the positive predictive value (PPV) of amorphous calcifications may be less than 10%. **Objectives:** This study aims to calculate the positive predictive value (PPV) of amorphous calcifications and also analyze possible associated clinical and imaging variables that may alter the risk of malignancy of this finding. **Materials and methods:** 138 percutaneous vacuum biopsies of amorphous calcifications stereotaxically guided from January 2012 to December 2017 were retrospectively evaluated, including patients who underwent surgical excision after biopsy with histopathology of potentially underestimable and malignant lesions or with benign histopathological results with clinical and radiological approaching for at least 1 year. **Results:** The PPV found for amorphous calcifications was 9.42%, with a slightly lower risk of malignancy than established in the ACR BIRADS. However, malignant amorphous calcifications comprised a significant number of invasive carcinoma and high-grade DCIS, indicating a clinically relevant disease. The relative risk of malignancy of amorphous calcifications was 6.15 times higher in patients at increased risk for breast cancer, mainly family or personal history of breast or ovarian cancer. Climacteric and dense breasts were not predictors of malignancy in patients with amorphous calcifications. **Conclusion:** Amorphous calcifications require histopathological evaluation presenting a significant risk of breast cancer, especially in patients with risk factors for breast cancer.

Keywords: Breast cancer. Breast calcifications. Amorphous calcifications.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Paciente de 58 anos com diagnóstico de neoplasia de mama esquerda representada por nódulo associado a calcificações [...].....20
- Figura 2** – Mamografia ampliada da mama esquerda (a) craniocaudal e (b) perfil absoluto de uma paciente do sexo feminino, 67 anos [...].....21
- Figura 3** - Paciente 51 anos, apresentando mamografia ampliada em perfil absoluto (a) e craniocaudal (b) mostrando calcificações amorfas agrupadas (cabeça de seta)23
- Figura 4** - Paciente 43 anos, apresentando mamografia ampliada em craniocaudal (a) e perfil absoluto (b) evidenciando calcificações amorfas agrupadas24

LISTA DE TABELAS

<u>Tabela 1</u> – Distribuição de frequências do resultado da biópsia.	19
<u>Tabela 2</u> – Distribuição de frequências do grau histológico de Nottingham dos carcinomas invasivos e status linfonodal.	22
<u>Tabela 3</u> - Distribuição de frequências da classificação molecular dos carcinomas invasivos.	22
<u>Tabela 4</u> – Correlação entre risco de malignidade para calcificações amorfas e as variáveis status menopausal, fatores de risco para câncer de mama, densidade mamária.	25
<u>Tabela 5</u> – Tabela de valores preditivos positivos para malignidade das calcificações amorfas nos principais estudos publicados (4, 5, 8, 9, 16, 17).	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR BI-RADS®	<i>American College of Radiology - Breast Image Reporting and Data System American College of Radiology</i>
AEP	Atipia epitelial plana
BPVE	Biópsia percutânea a vácuo guiada por estereotaxia
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CI	Carcinoma invasivo
CLIS	Carcinoma lobular in situ
HDA	Hiperplasia ductal atípica
HER2+	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>
VPP	Valor preditivo positivo
SOE	Sem outra especificação

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	14
<u>2 OBJETIVOS</u>	16
<u>3 MATERIAIS E MÉTODOS</u>	17
<u>3.1 PACIENTES</u>	17
<u>3.2. ANÁLISE DOS DADOS</u>	18
<u>3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA</u>	19
<u>4 RESULTADOS</u>	20
<u>5 DISCUSSÃO</u>	27
<u>6 CONCLUSÃO</u>	31
REFERÊNCIAS	32
ANEXO	34

1 INTRODUÇÃO

A valorização das calcificações mamárias como achado mamográfico se iniciou em 1951, quando Raul Leborgne descreveu e associou a presença de calcificações finas, alongadas, numerosas e irregularmente agrupadas ao câncer de mama⁽¹⁾.

A mamografia é o método de imagem de escolha para o rastreamento do câncer de mama e possui alta sensibilidade para identificação de lesões calcificadas em todos os tipos de composição mamária, desde mamas adiposas a mamas densas⁽²⁾.

As calcificações mamárias constituem 55% das lesões não palpáveis nas mamografias⁽³⁾. Na maioria das vezes retratam alterações benignas, por exemplo, as calcificações de origem cutânea, nas paredes de artérias, no estroma mamário, como o caso de fibroadenomas calcificados, ou secundárias a alterações cirúrgicas, como a esteatonecrose. As calcificações com origem acinar/lobular frequentemente representam alterações fibrocísticas ou proliferativas benignas da mama, mas também podem expressar lesões malignas. Já as calcificações com origem ductal mais comumente podem corresponder neoplasia maligna, principalmente o carcinoma ductal in situ (CDIS) que se apresenta como lesão calcificada em até 85-95% das vezes^(3, 4). Os carcinomas invasivos (CI) estão associados a calcificações em cerca de 21% dos casos⁽⁵⁾.

É a análise da morfologia, dimensões e distribuição das calcificações mamárias na mamografia que pode auxiliar na diferenciação entre benignidade e malignidade. O *American College of Radiology - Breast Imaging Reporting and Data System 5th* (ACR BI-RADS ® 5ª edição) padroniza um léxico para descrição e categorização dos achados de imagem na mama. O descritor “amorfos” é utilizado para calcificações indistintas, tênues, pouco conspícuas e representam uma das morfologias suspeitas mais frequentemente identificadas nas mamografias. Segundo o ACR BIRADS®, o valor preditivo positivo (VPP) das calcificações amorfas é de 20%, classificando este achado na categoria final 4B (>10 e ≤ 50%)⁽⁶⁾.

A detecção das calcificações amorfas vem aumentando com o crescente uso da mamografia digital^(4, 7-9). Ainda assim, o manejo das calcificações amorfas pode ser desafiador, devido às suas dimensões e sua baixa densidade, podendo ser

visualizadas apenas em grafias ampliadas, e por vezes, não visíveis durante a localização estereotáxica para guiar biópsias percutâneas ou marcações pré cirúrgicas⁽⁵⁾.

Alguns estudos recentes mostraram um risco reduzido de malignidade para as calcificações amorfas, com VPP inferiores a 10%⁽⁷⁻¹⁰⁾. Uma melhor estratificação de risco das calcificações amorfas pode reduzir o número de biópsias desnecessárias, sem prejuízo na detecção do câncer de mama.

2 OBJETIVOS

- Avaliar o VPP de calcificações amorfas amostradas em biópsias percutâneas a vácuo guiadas por estereotaxia (BPVE);
- Correlacionar as variáveis status menopausal, densidade mamária e risco aumentado para o câncer de mama ao aumento de risco de malignidade das calcificações amorfas.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

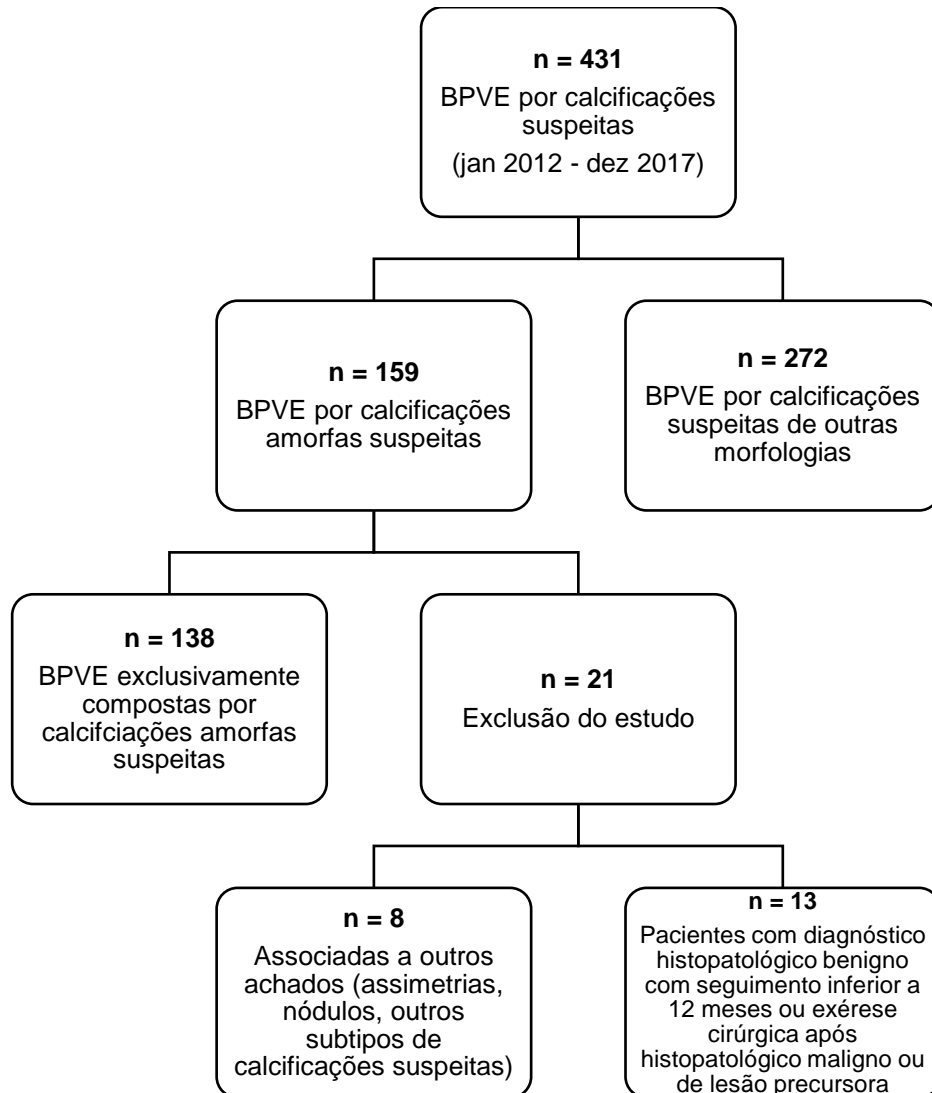
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em conformidade com a resolução de 196/1996 e está registrado sob o número 39288720.0.0000.5440. Pelo caráter retrospectivo, utilizando-se de exames já realizados pelos pacientes, foi concedida dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram revisados os prontuários eletrônicos de 431 pacientes submetidas a BPVE realizadas no Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica da FMRP- USP, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017.

Foram identificadas 159 pacientes submetidas a BPVE devido a calcificações amorfas suspeitas.

Foram excluídas do estudo pacientes que apresentavam outros achados de imagem associados (tais como nódulos, distorções arquiteturais, assimetrias ou calcificações suspeitas de outras morfologias) e aquelas pacientes com diagnóstico histopatológico benigno que não tiveram seguimento clínico e mamográfico de até 12 meses ou com histopatológico maligno ou potencialmente subestimado que não foram submetidas a exérese cirúrgica após BPVE, totalizando 133 pacientes e 138 lesões calcificadas suspeitas compostas exclusivamente por calcificações amorfas (Fluxograma 1).

Fluxograma 1– Fluxograma da seleção das pacientes do estudo.



Fonte: As autoras (2020).

3.2. ANÁLISE DOS DADOS

A avaliação das imagens mamográficas das pacientes foi realizada por dois radiologistas mamários TMGO e BNCS (com 10 e 2 anos de experiência respectivamente) em monitor específico EIZO Radioforce GX530, utilizando o léxico ACR BIRADS® 5ª edição. Nos casos de discordância na classificação morfológica das calcificações, as imagens foram revisadas para obtenção de um consenso.

As biópsias percutâneas foram realizadas em mesa estereotáxica LORAD Medical Systems INC, modelo 3-000a-2400 e com sistema de biópsia mamária

estereotóxica assistida a vácuo Suros Hologic®, com agulha 9G, com retirada de pelo menos 11 fragmentos, seguida de radiografia destes fragmentos coletados e posicionamento de clipe marcador no local da biópsia.

A análise histopatológica foi feita por patologistas com mais de 15 anos de experiência. Os resultados histopatológicos foram obtidos pela revisão do prontuário eletrônico e classificados em dois grupos: benignos e malignos. As pacientes com lesões mamárias potencialmente subestimáveis como hiperplasia ductal atípica (HDA), atipia epitelial plana (AEP), carcinoma lobular in situ (CLIS) foram submetidas a biópsia cirúrgica e o resultado final foi incluído em maligno ou benigno.

As informações clínicas de status menopausal e fatores de risco para câncer de mama das pacientes foram colhidas da anamnese das consultas prévias no prontuário eletrônico. Foi considerado risco elevado para câncer de mama as pacientes com história familiar de câncer de mama e/ou ovário em parentes de primeiro grau (independente da idade), mutações genéticas, tais como mutação do gene BRCA 1 e 2, e cálculo de risco maior ou igual a 20% para câncer de mama pelos modelos Gail ou Claus.

A densidade mamária foi obtida através da revisão dos relatórios de mamografia que antecederam as biópsias, utilizando o léxico ACR BIRADS® 5ª edição, subdividida em quatro composições: (A) mamas predominantemente adiposas; (B) mamas com densidades fibroglandulares esparsas; (C) mamas heterogeneamente densas, o que pode obscurecer pequenos nódulos e (D) mamas extremamente densas, o que diminui a sensibilidade da mamografia. Então, as composições mamárias foram reagrupadas em duas categorias: mamas densas (definidas pelas composições C e D) e não densas (definidas, pelas composições A e B).

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o auxílio do *software* Microsoft Excel 2016 e R versão 3.6.1. Para a avaliação de variáveis categóricas, aplicou-se o teste Qui-quadrado de independência, e nos casos onde houve frequências esperadas foram inferiores a 5, empregou-se o teste Exato de Fisher. Na análise de variáveis quantitativas, utilizou-se o teste t de Student ou, caso não atendidas as pressuposições para o mesmo, teste de Mann-Whitney.

4 RESULTADOS

As 133 pacientes do estudo apresentaram idade entre 37 e 78 anos (média de 54,96 anos – desvio padrão de 9,04), seis pacientes (8,7%) apresentavam mais de um grupamento de calcificações amorfas, totalizando 138 lesões avaliadas.

O VPP de malignidade das calcificações amorfas nas BPVE foi de 9,42%.

Resultado histopatológico benigno foi encontrado em 117/138 (84,78%) das BPVE de calcificações amorfas, 8/138 (5,8%) foram identificadas lesões potencialmente subestimáveis e 13/138 (9,42%) revelaram malignidade (Tabela 1).

Tabela 1– Distribuição de frequências do resultado da biópsia.

Variáveis	Frequência	Percentual
Biópsia		
Benigna	117	84,78%
Maligna	13	9,42%
Lesões potencialmente subestimáveis*	8	5,80%

*Lesões potencialmente subestimáveis: hiperplasia ductal atípica (HDA), atipia epitelial plana (AEP), carcinoma lobular in situ (CLIS).

Fonte: As autoras (2020).

Foram consideradas lesões potencialmente subestimáveis hiperplasia ductal atípica (3/138), atipia epitelial plana (2/138) e carcinoma lobular in situ (3/138). Não houve diagnóstico de neoplasia maligna entre as 8 lesões potencialmente subestimáveis após exérese cirúrgica. Porém, houve duas subestimações diagnósticas em uma única paciente, que apresentava neoplasia confirmada na mama esquerda e um grupamento de calcificações amorfas concomitante na mama contralateral, o qual apresentou diagnóstico benigno na BPVE, adenose florida e alterações de células colunares, sem lesão residual. Entretanto após seguimento por 23 meses evoluiu com surgimento de novo grupamento de calcificações amorfas de distribuição agrupadas, distando 2,0 cm do clipe de biópsia prévia na mama direita, obtendo diagnóstico final de CDIS de baixo grau após cirurgia (Figura 1). A taxa de subestimação diagnóstica na BPVE de calcificações amorfas em 1,44% dos casos (2/138).

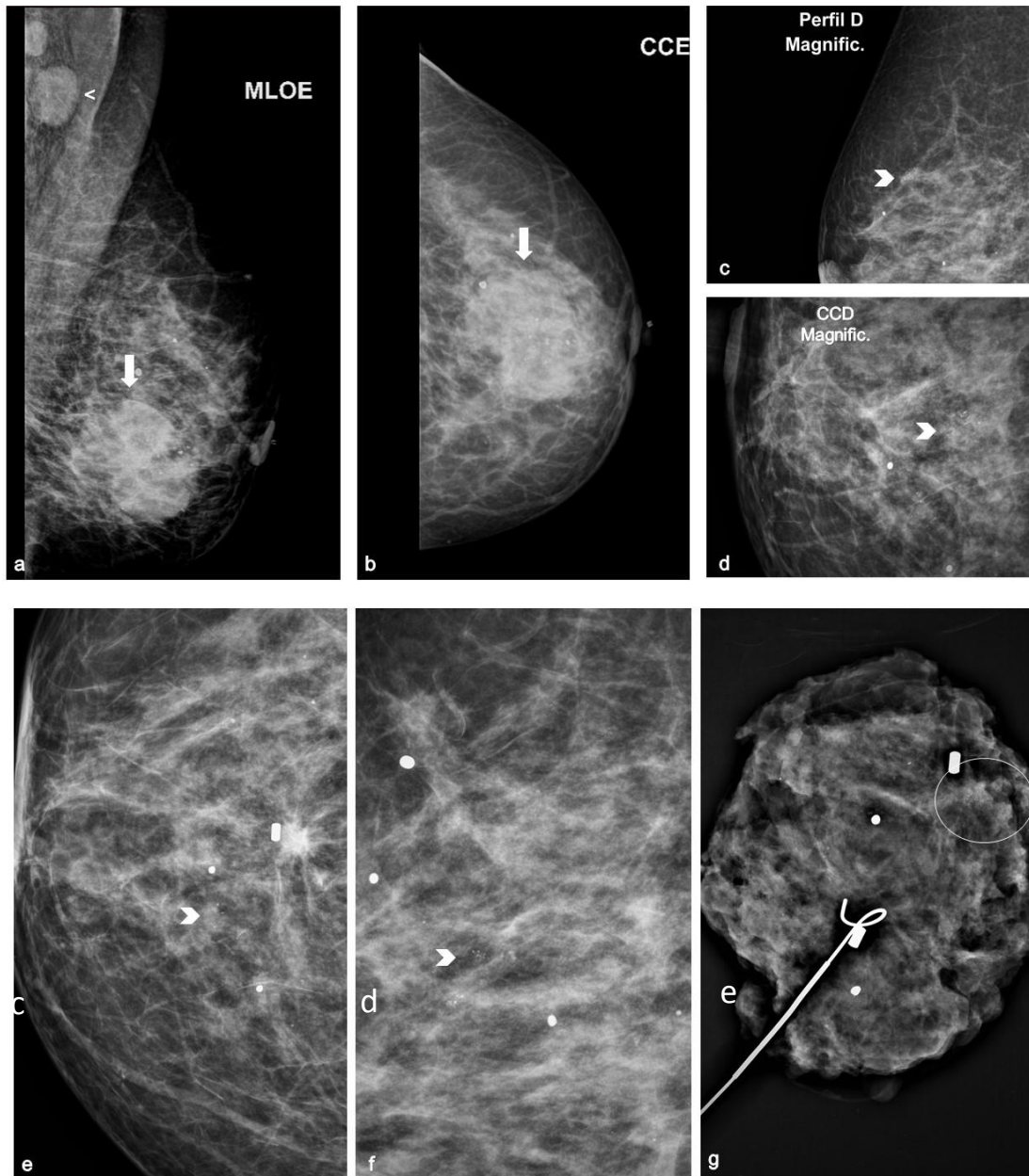


Figura 1 - Paciente de 58 anos com diagnóstico de neoplasia de mama esquerda representada por nódulo associado a calcificações (setas) e linfonodo atípico no prolongamento axilar (<) (a,b) apresentando concomitantemente na mama direita calcificações amorfas agrupadas (cabeça de seta), na união dos quadrantes superiores, nas grafias em perfil absoluto (c) e craniocaudal (d). O anatomopatológico mostrou adenose florida e alterações de células colunares, sem lesões residuais (não mostrado). Mamografias ampliadas em perfil (e) e craniocaudal (f) de seguimento após 23 meses com aparecimento novo grupamento de calcificações (cabeça de seta) próximo ao marcador de biópsia prévia com diagnóstico de CDIS de baixo grau na nova BPVE. Radiografia da peça cirúrgica com a presença de calcificações amorfas malignas (O) e marcadores das biópsias prévias. (g) Fonte: As autoras (2020).

Das 13 lesões malignas, 6 (46,15%) representavam CDIS, sendo 1 de alto grau nuclear, e 7 (53,84%) eram carcinomas invasivos sem outra especificação (Figura 2).

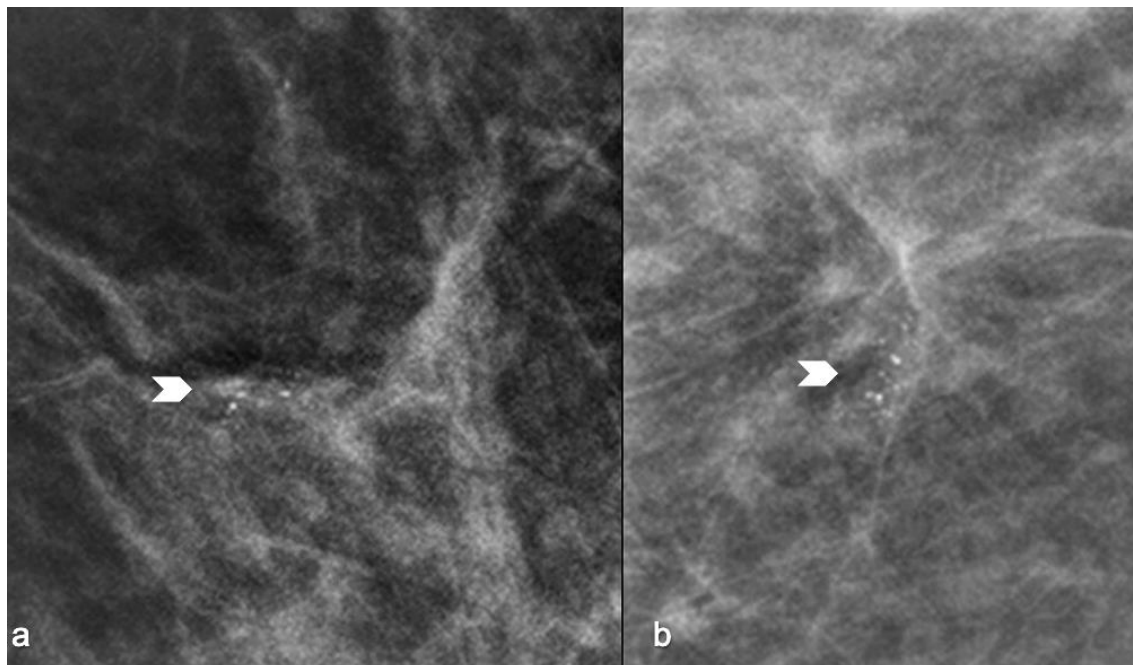


Figura 2 – Mamografia ampliada da mama esquerda (a) craniocaudal e (b) perfil absoluto de uma paciente do sexo feminino, 67 anos, evidenciando calcificações amorfas agrupadas. O histopatológico após a BPVE revelou carcinoma invasor SOE, grau 2 de Nottingham e classificação molecular Luminal A. Fonte: As autoras (2020).

Foram retirados pelo menos 11 fragmentos nas BPVEs, 100/138 (72,46%) não apresentaram calcificações residuais e 8/138 (27,54%) as tiveram. Em 5/8 (62,50%) lesões potencialmente subestimáveis observou-se excisão de todas as calcificações e em 3/8 (37,50%) houveram presença de calcificações residuais.

A Tabela 2 descreve a distribuição do grau histológico de Nottingham, subtipos histológicos e status linfonodal. Apenas 1 (14,28%) das pacientes com diagnóstico de CI apresentou acometimento axilar (pN1).

Tabela 2 – Distribuição de frequências do grau histológico de Nottingham dos carcinomas invasivos e status linfonodal.

Malignidade	Frequência	Percentual
Carcinoma invasivo SOE	7	100%
Grau histológico de Nottingham		
<i>Grau 1</i>	2	28,57%
<i>Grau 2</i>	4	57,14%
<i>Grau 3</i>	1	14,28%
Status linfonodal		
<i>Negativo</i>	6	85,20%
<i>Positivo</i>	1	14,28%

Fonte: As autoras (2020).

Em relação à classificação molecular dos carcinomas invasivos, 2/7 (28,5%) foram luminais A; 3/7(42,8%) luminais B, 1/7 luminal sem informação sobre o Ki67 e 1/7 (7,69%) HER2+ (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição de frequências da classificação molecular dos carcinomas invasivos.

Variáveis	Frequência	Percentual (N=7)
Classificação molecular		
Luminal A	2	28,5%
Luminal B	3	42,85%
HER 2+	1	7,69%

Fonte: As autoras (2020).

Os resultados histopatológicos benignos (Figuras 3 e 4) encontrados nas BPVE das calcificações amorfas foram: hiperplasia ductal usual 46 (33,33%), alterações fibrocísticas 24 (17,39%), proliferações epiteliais benignas 18 (13,04%), fibrose 13 (9,42%), adenose esclerosante 9 (6,25%), esteatonecrose 2 (1,45%) e outras 4 (2,90%) (Gráfico 1). Todas as pacientes com resultado histopatológico benigno apresentaram estabilidade dos achados mamográficos por pelo menos 12 meses.

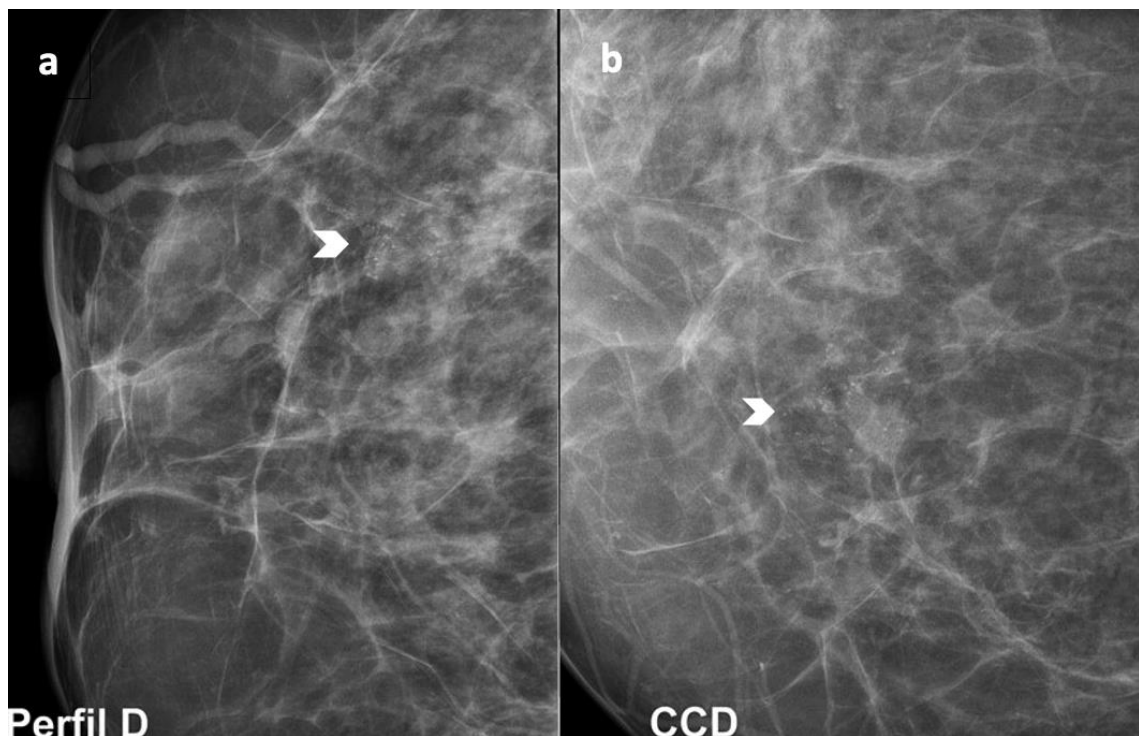


Figura 3 - Paciente 51 anos, apresentando mamografia ampliada em perfil absoluto (a) e craniocaudal (b) mostrando calcificações amorfas agrupadas (cabeça de seta) com histopatológico de hiperplasia ductal usual após biópsia estereotáxica. Fonte: As autoras (2020).

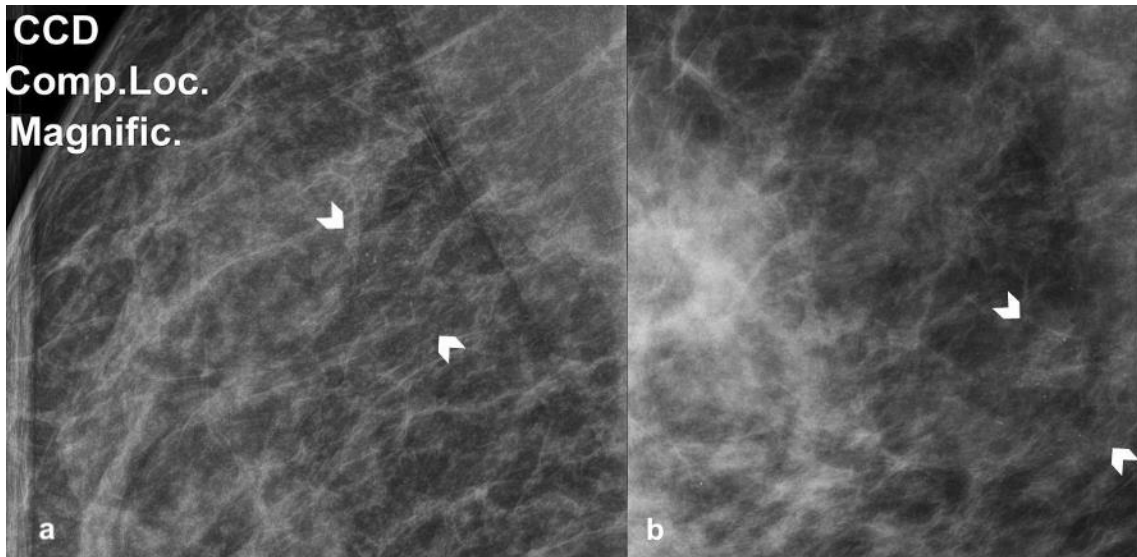
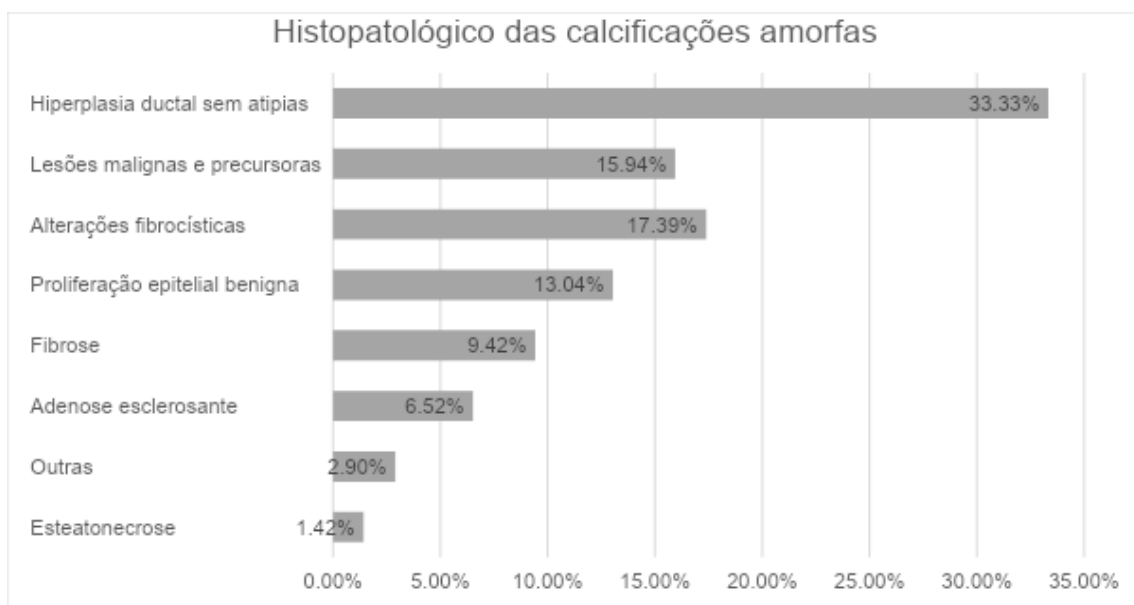


Figura 4 - Paciente 43 anos, apresentando mamografia ampliada em craniocaudal (a) e perfil absoluto (b) evidenciando calcificações amorfas agrupadas (cabeça de seta) com histopatológico de alterações fibrocísticas, adenose simples e metaplasia apócrina, após biópsia estereotáxica. Fonte: As autoras (2020).

Gráfico 1 – Diagnósticos histopatológicos benignos das calcificações amorfas.



Fonte: As autoras (2020).

As calcificações amorfas submetida a BPVE eram em 6,52% dos casos com distribuição regional, 82,61% agrupadas e 10,87% lineares ou segmentares. Não houve relevância estatística entre a distribuição das calcificações e risco de malignidade.

Onze (8,27%) pacientes apresentaram fatores de risco para câncer de mama: 4 compreendendo história pessoal de neoplasia de mama, 6 história familiar de neoplasia de mama ou ovário e 1 com cálculo de risco > 20%. O risco relativo de malignidade para calcificações amorfas nas pacientes de alto risco foi de 6,15 (IC 95% 1,84 - 30,55) (Tabela 4). Não haviam informações sobre risco de câncer de mama em 16 pacientes.

Das 138 lesões biopsiadas, 68 (49,27%) foram encontradas em pacientes na pós-menopausa, 35/138 (25,36%) em idade reprodutiva, e em 20/138 (14,29%) não foi possível a obtenção da informação devido à ausência de dados no prontuário.

O VPP de malignidade das calcificações amorfas nas mulheres na pós-menopausa foi maior (12,05%) do que o das mulheres em idade fértil (5,71%), porém sem significância estatística ($p = 0,51$, IC 95%).

Em relação a densidade mamária, 68/138 (49,27%) das BPVE foram realizadas em mamas densas e 70/138 (50,72%) em mamas não densas. Não houve correlação estatística entre VPP de malignidade das calcificações amorfas e densidade mamária com $p = 0,52$ (IC 95%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Correlação entre risco de malignidade para calcificações amorfas e as variáveis status menopausal, fatores de risco para câncer de mama, densidade mamária.

Variáveis	Biópsia			Valor p
	Benigno	Maligna	Total	
Status menopausal				
Pós-menopausa	73 (87,95 %)	10 (12,05 %)	83 (100 %)	0,51
Menacme	33 (94,29 %)	2 (5,71 %)	35 (100 %)	
Fatores de risco para câncer de mama				
Sim	7 (63,64 %)	4 (36,36 %)	11 (100 %)	0,01
Não	103 (92,79 %)	8 (7,21 %)	111 (100 %)	
Densidade mamária				
Densa	60 (88,24 %)	8 (11,76 %)	68 (100 %)	0,52 ^b
Não densa	65 (92,86 %)	5 (7,14 %)	70 (100 %)	

Nota: (a) Os valores p em negrito foram significativos com 95% de confiança; (b) Foi utilizado o teste Qui-quadrado. Nos demais cruzamentos foram o teste exato de Fisher. Fonte: As autoras (2020).

5 DISCUSSÃO

A mamografia é o principal método de imagem para diagnóstico das calcificações mamárias, com sensibilidade de 80-90% e especificidade de 50-70%⁽¹¹⁾. O valor preditivo positivo para malignidade das lesões suspeitas identificadas pela mamografia é de 22-40% e varia de acordo com o achado mamográfico⁽¹²⁾.

Encontramos no nosso estudo um VPP para malignidade de calcificações amorfas de 9,42%, sendo diagnosticadas 13 lesões malignas dentre as 138 calcificações biopsiadas. Kim et al.⁽⁸⁾ e Metaxa et al.⁽¹⁷⁾, evidenciaram VPPs de 7,9% e 7,1% respectivamente e os estudos de Oligane et al.⁽⁴⁾, e Ferreira et al.⁽¹⁶⁾, VPPs de 10,5% e 10,3% respectivamente, valores próximos ao encontrado em nosso trabalho. O estudo de Iwanse et al.⁽⁹⁾ obteve um VPP mais baixo (2,8%) para calcificações amorfas, sugerindo possível seguimento mamográfico em detrimento de biópsia, porém a maioria das pacientes do estudo não tiveram comprovação histopatológica do achado mamográfico (71,4%), sendo os grupamentos de calcificações amorfas com estabilidade de 24 meses foram considerados como benignos, o que pode ter subestimado o número de lesões malignas, principalmente carcinomas ductais in situ de crescimento insidioso.

Os demais estudos^(3,5,13-15) relatam VPP entre 15-29%, valores estes semelhantes ao descrito pelo ACR BIRADS® 5ª edição (Tabela 5).

Tabela 5 – Tabela de valores preditivos positivos para malignidade das calcificações amorfas nos principais estudos publicados^(4, 5, 8, 9, 16, 17).

Estudos	VPP
<i>Iwanse et al. 2016</i> ⁽⁹⁾	2,8% (n=216)
<i>Kim et al. 2015</i> ⁽⁸⁾	7,9% (n=246)
<i>Metaxa et al. 2019</i> ⁽¹⁷⁾	7,1% (n=241)
<i>Ferreira et al. 2018</i> ⁽¹⁶⁾	10,3% (n=78)
<i>Oligane et al. 2018</i> ⁽⁴⁾	10,5% (n=497)
<i>Park et al. 2019</i> ⁽⁵⁾	15,9% (n=460)

Fonte: As autoras (2020).

Nosso estudo evidenciou um maior número de diagnósticos de carcinomas invasivos (53,84%) em relação a CDIS (46,15%), diferentemente dos dados encontrados por outros autores ^(4, 5, 8, 9, 13, 17, 18). Esta diferença pode ser parcialmente explicada pelo número reduzido de neoplasias malignas encontradas (13/138) no nosso trabalho. Ainda, é importante ponderar que, dos 13 diagnósticos malignos encontrados, 61,53% (8/13) eram em pacientes com mamas densas. A densidade mamária reduz a sensibilidade mamográfica e a sobreposição do parênquima denso pode impedir a identificação de nódulos, assimetrias e distorções arquiteturais, tornando a presença das calcificações amorfas o único achado de imagem identificável, justificando parcialmente nosso maior resultado de carcinomas invasivos identificados através de calcificações amorfas sem outros achados.

O grau histológico 1 e 2 de Nottingham foram os predominantes nos carcinomas invasivos no nosso estudo, o grau 2 com 57,14% dos casos, seguido do grau 1 representando 28,57%, conforme frequência de distribuição normalmente encontrada na literatura ⁽¹⁹⁾.

Para os CDIS houve um predomínio de carcinomas in situ de baixo grau em relação ao alto grau, com grau nuclear 1 e 2 sendo os mais prevalentes em nosso estudo (83,32%) de acordo com o esperado na literatura ^(4, 13, 15).

Detectamos uma taxa de subestimação diagnóstica de 1,44% (2/138) na BPVE das calcificações amorfas. Ambos os casos de subestimação diagnóstica ocorreram na mesma paciente, esta apresentava diagnóstico de neoplasia mamária à esquerda e concomitantemente grupamento de calcificações amorfas na mama direita que após BPVE recebeu resultado histopatológico de alterações fibrocísticas. Após 23 meses de seguimento clínico e mamográfico ocorreu surgimento de novo grupamento de calcificações amorfas adjacentes ao marcador de biópsia na mama direita que foi submetida a nova BPVE com diagnóstico de CDIS. A exérese cirúrgica mostrou tratar-se CI SOE.

Nenhuma lesão potencialmente subestimável, tais como HDA, AEP e CLIS, tiveram diagnóstico de malignidade após exérese cirúrgica. Segundo Philpotts et al. a taxa de subestimação da BPVE com calibre de 11 gauge para todos os subtipos de calcificações é de 16,3% ⁽²⁰⁾. Nós utilizamos agulhas com gauge 9 com retirada de pelo menos 11 fragmentos, que permite uma amostragem maior de tecido mamário e se relaciona a menor subestimação diagnóstica ^(13,16,21). Além disso, a exérese de toda lesão, com ausência de calcificações residuais também está

relacionada a redução do risco de subestimação diagnóstica^(20,21) e no nosso trabalho ocorreu em 62,5% das pacientes com lesões potencialmente subestimáveis.

Nós encontramos equilíbrio entre as densidades mamárias das pacientes com calcificações amorfas, 68 com mamas densas e 70 com mamas não densas. Embora tenhamos identificado a maioria dos diagnósticos malignos em mamas densas (61,53%), não houve correlação estatística entre VPP de malignidade das calcificações amorfas e densidade mamária, em conformidade com Berg et al.⁽¹³⁾, que também não encontraram esta correlação em 150 grupamentos de calcificações amorfas estudadas, com predomínio em mamas densas (73,33%), apresentando diagnóstico de 14% de malignidade nestas pacientes.

Embora tenhamos observado maior VPP de malignidade das calcificações amorfas em pacientes na pós-menopausa (12,05%) do que na menacme (5,71%), não alcançamos correlação estatística entre status menopausal e risco de malignidade nesse subtipo de calcificações, tal dado diverge parcialmente dos encontrados por Oligane et al.⁽⁴⁾. no qual calcificações amorfas em mulheres com menos de 50 anos e sem história familiar de câncer de mama tiveram baixo risco de malignidade, com VPP de 3,1%, mostrando uma correlação entre idade e risco de malignidade que indiretamente poderia retratar o status menopausal. Nessa perspectiva, o estudo de Grimm et al.⁽¹⁴⁾ avaliou o comportamento das calcificações amorfas suspeitas em 40 pacientes com mais de 70 anos, imperativamente na pós-menopausa, identificando VPP de malignidade de 25% com 5% de doença invasiva, ratificando os dados obtidos por Oligane et al e relacionando idade a um aumento do risco de malignidade em pacientes com calcificações amorfas. Entretanto, nossa avaliação foi feita individualmente para a pré e pós-menopausa, sem correlação direta com idade.

No nosso estudo o risco de malignidade para calcificações amorfas foi maior nas pacientes com fatores de risco para neoplasia de mama. Na presença de história pessoal ou familiar de neoplasia de mama/ovário ou risco maior que 20% baseado em modelo matemático, as calcificações amorfas tiveram 6,15 vezes mais risco de representarem câncer de mama, com VPP para malignidade de 36,36%, justificando maior preocupação e estrita correlação clínica, imaginológica e histopatológica. Oligane et al.⁽⁴⁾ evidenciaram em sua série que, a história pessoal

de câncer de mama ou ovário tem correlação com aumento do risco de malignidade nos grupamentos de calcificações amorfas, e que história familiar, apenas tendeu a significância. Tal como Berg et al.⁽¹³⁾ e Kim et al.⁽⁸⁾ que observaram tendência a um maior VPP de malignidade em pacientes com fatores de risco para neoplasia e calcificações amorfas. Neste mesmo âmbito, Scaranelo et al.⁽²²⁾ relatam que pacientes com história progressiva de HDA e CLIS tendem ao maior risco de malignidade nesse subtipo de calcificações porém, estes resultados não obtiveram significância estatística.

Nosso trabalho apresentou algumas limitações: o caráter retrospectivo pode levar a viés de seleção, nós avaliamos apenas 138 lesões compostas por calcificações amorfas e algumas pacientes tiveram seguimento clínico e de imagem de apenas 12 meses após BPVE.

Entretanto, este estudo incluiu apenas a morfologia amorfa das calcificações e excluiu qualquer outra morfologia ou achado de imagem associado que pudesse interferir na quantificação de um verdadeiro VPP das calcificações amorfas. Ainda assim, foi um dos poucos a correlacionar o VPP das calcificações amorfas com variáveis importantes que alteram o risco de desenvolvimento do câncer de mama como status menopausal, densidade mamária, história pessoal e/ou familiar de câncer de mama, mutação genética BRCA 1 e 2 ou alto risco calculado por modelo matemático.

Assim, o valor preditivo positivo para malignidade de 9,42% das calcificações mamárias amorfas associado ao diagnóstico de doença clinicamente relevante com predomínio de carcinoma invasivo reforça a necessidade de manutenção da recomendação de estudo histopatológico diante deste achado de imagem, principalmente em pacientes com fatores de risco para câncer de mama.

6 CONCLUSÃO

As calcificações amorfas com distribuição agrupada, regional ou linear/segmentar apresentam um valor preditivo positivo de malignidade de 9,42%, com doença clinicamente relevante. Pacientes com alto risco para câncer de mama, aquelas com história pessoal e familiar de câncer de mama e/ou ovário em parentes de primeiro grau e cálculo de risco maior ou igual a 20% pelos modelos Gail ou Claus se correlacionam a um maior risco de malignidade para estas calcificações. Status menopausal e densidade mamária não predizem malignidade para este subgrupo de calcificações.

Novos estudos controlados com amostras maiores devem ser realizados para consolidação dos resultados encontrados.

REFERÊNCIAS¹

1. Leborgne, Raúl. "Diagnóstico de los tumores de la mama por la radiografía simple." *Revista Cirugía del Uruguay* 20.4 (1949): 407-422.
2. Brem RF, Hoffmeister JW, Rapelyea JA, Zisman G, Mohtashemi K, Jindal G, et al. Impact of breast density on computer-aided detection for breast cancer. *Am J Roentgenol.* 2005;184(2):439-44.
3. Bent CK, Bassett LW, D'Orsi CJ, Sayre JWJAJoR. The positive predictive value of BI-RADS microcalcification descriptors and final assessment categories. *Am J Roentgenol.* 2010;194(5):1378-83.
4. Oligane HC, Berg WA, Bandos AI, Chen SS, Sohrabi S, Anello M, et al. Grouped amorphous calcifications at mammography: frequently atypical but rarely associated with aggressive malignancy. *Radiol.* 2018;288(3):671-9.
5. Park GE, Kim SH, Lee JM, Kang BJ, Chae BJJJoR. Comparison of Positive Predictive Values of Categorization of Suspicious Calcifications Using the 4th and 5th Editions of BI-RADS. *Am J Roentgenol.* 2019;213(3):710-5.
6. Radiology ACo. *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®)*. 5th, editor: Reston, VA: American College of Radiology.
7. Kim J, Kim E-K, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH. "Category 4A" microcalcifications: how should this subcategory be applied to microcalcifications seen on mammography? *Acta Radiol.* 2018;59(2):147-53.
8. Kim S-Y, Kim HY, Kim E-K, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JHJAoso. Evaluation of malignancy risk stratification of microcalcifications detected on mammography: a study based on the 5th edition of BI-RADS. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2895-901.
9. Iwase M, Tsunoda H, Nakayama K, Morishita E, Hayashi N, Suzuki K, et al. Overcalling low-risk findings: grouped amorphous calcifications found at screening mammography associated with minimal cancer risk. *Breast Cancer.* 2017;24(4):579-84.
10. Henrot P, Leroux A, Barlier C, Génin PJD, imaging i. Breast microcalcifications: the lesions in anatomical pathology. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(2):141-52.
11. Urban, L, Fernandes Chala, L, Guedes Netto de Mello, G, Silva Muller, I, D'Ippolito, G, da Rocha, AJ, Luiz Escuissato, D. *Mama. Série Colégio Brasileiro de Radiologia, Elsevier.* 2018.

¹ De acordo com o estilo Vancouver

12. Kestelman FP, Souza GAd, Thuler LC, Martins G, Freitas VARd, Canella EdOJRb. Breast Imaging Reporting and Data System-BI-RADS®: valor preditivo positivo das categorias 3, 4 e 5. *Radiol Bras.* 2007;40(3):173-177.
13. Berg WA, Arnoldus CL, Teferra E, Bhargavan MJR. Biopsy of amorphous breast calcifications: pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. *Breast Imag.* 2001;221(2):495-503.
14. Grimm LJ, Johnson DY, Johnson KS, Baker JA, Soo MS, Hwang ES, et al. Suspicious breast calcifications undergoing stereotactic biopsy in women ages 70 and over: breast cancer incidence by BI-RADS descriptors. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2275-81.
15. Barreau B, de Mascarel I, Feuga C, MacGrogan G, Dilhuydy M-H, Picot V, et al. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur Radiol.* 2005;54(1):55-61.
16. Ferreira VCCdS, Etchebehere ECSdC, Bevilacqua JLB, Barros NdJRb. Suspicious amorphous microcalcifications detected on full-field digital mammography: correlation with histopathology. *Radiol Bras.* 2018;51(2):87-94.
17. Metaxa L, Healy NA, O’Keeffe SAJTBjor. Breast microcalcifications: the UK RCR 5-point breast imaging system or BI-RADS; which is the better predictor of malignancy? *Br J Radiol.* 2019;92(1103):20190177.
18. Badan GM, Júnior DR, Piato S, Fleury EdFC, Campos MSD, Pecci CAF, et al. Subestimação diagnóstica das biópsias mamárias percutâneas por agulha grossa e assistidas a vácuo na hiperplasia ductal atípica e no carcinoma ductal in situ em instituição brasileira de referência. *Radiol Bras.* 2016;49(1):6-11.
19. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):1-12.
20. Philpotts LE, Lee CH, Horvath LJ, Lange RC, Carter D, Tocino IJAJoR. Underestimation of breast cancer with 11-gauge vacuum suction biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(4):1047-50.
21. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PPJR. Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. *Radiol.* 1998;208(1):251-60.
22. Scaranelo AM, Eiada R, Bukhanov K, Crystal P. Evaluation of breast amorphous calcifications by a computer-aided detection system in full-field digital mammography. *Briti. J. Radiol.* 2012;85:517-522.

ANEXO

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

*Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física***Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Referência: Calcificações amorfas: devemos nos preocupar com elas?

Pesquisador Responsável: Bárbara Nogueira Caracas de Souza


Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado “Calcificações amorfas: devemos nos preocupar com elas?” proposto por Bárbara Nogueira Caracas de Souza.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: **i)** por ser um estudo observacional retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; **ii)** porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; **iii)** porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e **iv)** porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Ribeirão Preto, 15/10/2020


BÁRBARA NOGUEIRA CARACAS DE SOUZA

PESQUISADORA

RG: 2005002009-244 SSP-CE