

CORRELACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE MICROCALCIFICACIONES EN PACIENTES CLASE III, IV, V CON RESULTADOS HISTOLÓGICOS

LINERYS LEÓN, LUIS ESPINOZA, HILDA PALENCIA, MILENA SANDOVAL, GRACE SOCORRO MIGUEL BRACHO

LA UNIDAD DE MASTOLOGÍA Y ATENCIÓN INTEGRAL A LA MUJER BARCELONA, ESTADO ANZOÁTEGUI, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar las características de las microcalcificaciones en un grupo de pacientes clasificados como clase III, IV y V; y correlacionarlos con los resultados histológicos. **MÉTODO:** Entre mayo 2004 y mayo 2009 se biopsiaron 165 pacientes bajo guía estereotáxica de las cuales 7 fueron clase III, 142 clase IV y 16 clase V. Se analizaron: por número, área, forma y distribución para establecer la clase mastológica y se correlacionaron con la histología. **RESULTADOS:** La clase mastológica predominante fue clase IV 142 pacientes (86,06 %), clase V 16 pacientes (9,70 %) y clase III 7 pacientes (4,24 %), las características morfológicas predominantes fueron las microcalcificaciones amorfas (43,03 %), el resultado histopatológico de las microcalcificaciones amorfas agrupadas se relacionan en mayor porcentaje con lesiones benignas 58,9 %, mientras que las microcalcificaciones granulares segmentarias se relacionan predominantemente con lesiones proliferativas malignas 85,61 % y 80 % respectivamente, el fibroadenoma mamario fue el más frecuente con 20 casos (22,47 %), de las lesiones proliferativas típicas la adenosis esclerosante fue predominante en 40 casos (59,70 %), de lesiones proliferativas atípicas, la atipia epitelial plana tuvo mayor incidencia 7 (58,33 %) y la patología maligna el carcinoma intraductal con 27 casos (50,94 %). **CONCLUSIONES:** Existe correlación entre la morfología y distribución de las microcalcificaciones con respecto al resultado de anatomía patológica, microcalcificaciones amorfas agrupadas se relacionan con patología benigna, mientras que microcalcificaciones granulares segmentarias y amorfas segmentarias se correlacionan con patología proliferativa y maligna.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, histopatología, microcalcificaciones, biopsia, estereotaxia.

SUMMARY

OBJECTIVE: Analyzing the characteristics of micro calcifications biopsy under stereotactic guidance in group of patients classified class III, IV, V, correlate with histological results. **METHODS:** In service imaging and intervention of unit Mastology, Barcelona period May 2004 - May 2009 biopsied 206 patients were guided by stereotaxic micro calcifications which 7 were class III 142 class IV 16 class V. Analyzed number, area, shape, and distribution to establish the class mastologic and correlated with histological. **RESULTS:** 181 patients with diagnosis of microcalcifications, which are considered suspect classification BIRADS. The class was predominant s IV 142 patients (86.06 %), followed by class V 16 patients (9.70 %) class III and 7 patients (4.24 %), the predominant morphological feature were clustered amorphous micro calcifications (43.03 %), with regard to histopathologic results are clustered amorphous microcalcifications associated with greater percentage benign lesions 58.9 %, while the segmental granular and amorphous microcalcifications relate predominantly segmental proliferative and malignant lesions and 80 % 85.61 % respectively, of the lesions found fibroadenoma was the most frequent with 20 cases (22.47 %), proliferative lesions typical of sclerosing adenosis was predominant 40 cases (59.70 %) atypical proliferative lesions, flat epithelial atypia had higher incidence 7 (58.33 %) malignant pathology the intraductal carcinoma 27 cases (50.94 %). **CONCLUSIONS:** Correlation between morphology distributions of micro calcifications on the outcome pathologic clustered amorphous micro calcifications associated with benign disease, while segmental granular amorphous micro calcifications correlated with segmental proliferative and malignant.

KEY WORDS: Cancer, breast, histopathology, micro calcifications, biopsy, estereotaxia.

Recibido: 12/05/2010 Revisado: 19/08/2010
Aceptado para publicación: 31/08/2010
Correspondencia: Dra. Linerys León A. Av. Fuerzas

Armadas CC Neverí Plaza. Barcelona, Estado Anzoátegui. Tel: 02812753611. 04166810081.

INTRODUCCIÓN

La mamografía es el examen de elección en el despistaje mamario, ya que tiene una alta sensibilidad (70 %-90 %). Permite diagnosticar lesiones no palpables, las cuales en un 14,5 % son cánceres, en su mayoría precoces, permitiendo un manejo más conservador y una mayor sobrevida de la paciente⁽¹⁾.

Las calcificaciones mamarias son comúnmente un hallazgo del *screening* radiológico en mujeres asintomáticas. En la gran mayoría de los casos son la representación radiológica de procesos benignos inherentes a los distintos estadios evolutivos por los que transcurre la glándula mamaria a lo largo de la vida. Así podemos encontrar calcificaciones de secreción láctea, depósitos de calcio en procesos de ectasia ductal, calcificaciones vasculares, cutáneas, fibroadenoma antiguos calcificados, etc.⁽¹⁾.

Es así como el reconocimiento y caracterización de las calcificaciones se transforman en una de las herramientas más útiles para lograr detectar precozmente la patología de la glándula mamaria⁽²⁾. Las microcalcificaciones son uno de los signos mamográficos más importante de cáncer de mama precoz. Estas son el origen del 50 % de las biopsias por lesiones no palpables. Se ha comunicado que existe una asociación entre la presencia de microcalcificaciones y carcinoma que varía entre un 10 % a un 50 %, de ellas el 70 % son lesiones *in situ*. En el caso particular del carcinoma intraductal *in situ*, este se manifiesta en el 75 % de los casos por microcalcificaciones^(1,2). Actualmente existen métodos mínimamente invasivos para biopsias en este tipo de lesiones, como la mamotomía asistida por ecografía o estereotaxia con las cuales se pueden obtener aproximadamente entre 20 mg y 100 mg de tejido respectivamente⁽²⁾. Existe evidencia actual que la biopsia guiada por imágenes es el procedimiento de elección

para diferenciar enfermedad benigna de maligna, en todas aquellas anomalías mamográficas clasificadas dentro de la categoría cuatro, evitando así biopsia quirúrgica en la mayoría de las lesiones benignas.

FISIOPATOLOGÍA Y MORFOLOGÍA

Aún hoy no se han resuelto los cuestionamientos sobre el mecanismo fisiopatológico del depósito de calcio en la mama. La célula epitelial mamaria tiene un metabolismo que está estrechamente vinculado al calcio existente en la elaboración láctea, este es ya un indicio de la particularidad tisular que favorece su depósito en forma de sales cálcicas y fosfatos tricálcicos⁽³⁾. A partir de aquí, existen opiniones un tanto divergentes explicando la ubicación de las microcalcificaciones en la periferia y fuera del núcleo neoplásico. Basset y col. opinan que las concreciones cálcicas resultantes de procesos degenerativos de las células, se depositan en el interior de las mismas hasta provocar su estallido y ulterior diseminación dentro de la red de canalículos y conductos^(1,3). Morfológicamente las calcificaciones pueden adoptar diferentes formas y tamaños según su ubicación y fisiopatología, es así como pueden ubicarse aisladamente en la mama o agrupadas y a su vez estos grupos contener desde dos hasta cientos de ellas^(3,4).

El análisis morfológico cuantitativo y cualitativo de las calcificaciones ha sido utilizado para predecir la estirpe histológica del tejido que las contiene. A su vez el método con el que se las evalúa incide en dicho análisis guiando la conducta terapéutica a indicar⁽⁴⁾.

Las calcificaciones cutáneas son en general de baja densidad y a menudo poseen un centro lúcido parecido al glóbulo rojo. Las calcificaciones vasculares son fácilmente reconocibles como líneas paralelas entrecortadas con un patrón tubular.

En ocasiones, si solo una pared de una arteria se encuentra calcificada, puede ser más difícil su caracterización; groseras

calcificaciones, con forma de “palomitas de maíz”, se asocian a fibroadenomas en involución, largas calcificaciones en vara son características de enfermedad secretora, también conocida como mastitis a células plasmáticas, estas surgen en patrón ductal dirigidas hacia el pezón ⁽⁵⁾. Son comunes las calcificaciones de suturas en mamas operadas y luego irradiadas es posible ver incluso los nudos ⁽⁶⁾. Clásicamente se define como microcalcificación a toda aquella que mide en su diámetro máximo hasta un milímetro. Las calcificaciones redondas pueden variar en su tamaño, cuando son muy pequeñas, < 0,5 mm con márgenes bien definidos, son llamadas “puntiformes”. Las calcificaciones mayores con un centro más lúcido, pueden corresponder a calcificaciones de las paredes de un quiste; si el grosor del borde es mayor pueden en general corresponder a necrosis grasa. Es posible ver macro o microquistes lácteos en donde se manifiesta el calcio en su interior, estos presentan una imagen más densa en el centro y se requiere para su caracterización una mamografía de perfil estricto (90 grados), en la cual esta imagen de mayor densidad podrá ser vista en la base del quiste.

Otras raras causas de calcificaciones pueden ser la esquistosomiasis mamaria o las calcificaciones de mujeres con anomalías del metabolismo del calcio.

Las calcificaciones asociadas con patología maligna pueden aparecer solas o asociadas a distorsión del parénquima o a una masa. Las microcalcificaciones pueden estar asociadas a un carcinoma *in situ* puro, con componente invasivo o predominantemente carcinoma invasor ^(7,8). La mayoría de los autores clasifican el grado de sospecha de las microcalcificaciones según su morfología y forma de agruparse, siendo de mayor grado de sospecha las lineales o ramificadas que las puntiformes y las agrupadas que las dispersas ⁽⁸⁾.

En 1984, Le Gals ⁽⁹⁾ divide las microcalcificaciones en 5 tipos, determinando porcentajes de malignidad para cada caso (Cuadro 1).

de la Fontan ⁽⁹⁻¹¹⁾ evaluó 400 casos de microcalcificaciones agrupadas que tuvieron como mínimo cinco calcificaciones, encontrando ocho características que resultaron estadísticamente significativas para la sospecha de carcinoma:

1. Número de microcalcificaciones por cm².
2. El diámetro medio de las microcalcificaciones.
3. Número total de microcalcificaciones.
4. Irregularidad en la densidad de las microcalcificaciones.
5. Irregularidad en los tamaños.
6. Formas lineales o ramificadas.

Cuadro 1. Clasificación de microcalcificaciones a partir de observaciones de Le Gal

Tipo I:	Microcalcificaciones anulares, redondeadas 0 % de malignidad
Tipo II:	Microcalcificaciones puntiformes, regulares, redondeadas, con el centro y la superficie de la microcalcificación de idéntico tono cálcico. 10 % de malignidad
Tipo III:	Microcalcificaciones “en polvo” muy finas sin poder precisar su forma ni su número, en el límite de la visibilidad. 19 % de malignidad
Tipo IV:	Microcalcificaciones puntiformes irregulares, poliédricas en grano de sal. 29 % malignidad
Tipo V:	Microcalcificaciones vermiculares, alargadas, en bastoncillos (como árbol sin hojas” 72 % de malignidad

7. Alta densidad.

8. Calcificaciones vermiculares.

Kallergie y col., basados en, *Breast Imagin Reporting and Data Sistem* (BIRADS), donde dividen las calcificaciones según su morfología y distribución, asignándoles así categoría de riesgo y probable etiología ⁽¹²⁾.

La evaluación mastológica integral, categoriza las microcalcificaciones en clases según sus características de manera muy similar al BIRADS, tomando en cuenta el contexto clínico en el cual se presentan las mismas y complementando la mamografía con el ultrasonido mamario ⁽¹³⁾.

Nishimura y col. ⁽¹⁴⁾ en 2004, definieron que en pacientes con cáncer asociado a microcalcificaciones, el riesgo de invasión es solo del 10 % en las puntiformes regulares que ocupan una superficie menor o igual a 10 mm. En cambio las pleomórficas o heterogéneas que ocupan más de 10 mm, presentan invasión en el 37 % de los casos. El estudio mamográfico de las calcificaciones según Stomper y col., puede predecir la presencia de invasión en más del 45 %, y ausencia de invasión en más del 90 % de los casos ⁽¹⁵⁾. Las microcalcificaciones motivan el 50 % de las biopsias, debido a la existencia de lesiones no palpables ⁽¹⁵⁾.

La ecografía ha permitido en la medicina moderna caracterizar los depósitos de calcio en imágenes casi patognomónicas, la altísima densidad de estas partículas produce un signo llamado “sombra sónica”, debido a la gran capacidad de reflexión del ultrasonido, impidiendo su recorrido por detrás de la calcificación. Este fenómeno también es utilizado para el diagnóstico de calcificaciones mamarias de tamaño mayor a 5 mm, habitualmente hallado en antiguos fibroadenoma, vistas transversal de arterias calcificadas o zonas de citoesteatonecrosis. En el campo de las microcalcificaciones no se ha logrado aún perfeccionar el método satisfactoriamente, la alta frecuencia que requieren los transductores

para lograr una imagen de gran definición (10-13 MHz) no permiten explorar la profundidad del parénquima mamario ⁽¹⁶⁾.

Cleverley y col. ⁽¹⁷⁾, lograron realizar biopsia con aguja gruesa bajo guía ecográfica en microcalcificaciones agrupadas con veinte microcalcificaciones por grupo en promedio y un tamaño promedio de cada grupo de 60 mm, a una profundidad media de 15 mm en ausencia de masa o distorsión del parénquima. Si bien se obtuvo un 88 % de eficacia, las condiciones requeridas, tamaño del grupo de microcalcificaciones y profundidad, no permitirían acceder a todos los tipos de microcalcificaciones.

Anderson y col., realizaron una evaluación de los trabajos actuales, concluyendo que hasta hoy el método más eficaz para evaluar y guiar quirúrgicamente al clínico es la mamografía, hoy mejorada con sistemas de digitalización ⁽¹⁸⁾.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Muchos autores han comenzado a utilizar la RMN para evaluar mujeres con alto riesgo para cáncer de mama, con parénquimas altamente fibroglandulares. Orel SG y col. ⁽⁸⁾, lograron detectar pequeños focos de carcinoma ductal *in situ* de entre 2 mm a 22 mm y grupos de microcalcificaciones, utilizando técnicas de supresión de imagen del tejido adiposo en tres dimensiones, hallando lesiones sospechosas en pacientes con clínica y mamografía negativa. El alto costo de este estudio obviamente limita su utilización a protocolos de investigación para pacientes de alto riesgo ⁽¹⁹⁾.

MAMOGRAFÍA DIGITAL

Actualmente los centros de referencia en radiodiagnóstico mamario, utilizan la tecnología de sistemas computarizados para producir imágenes que no se vean afectadas por los artefactos de la mamografía convencional (ruidos, mala comprensión, alta densidad mamaria, etc.). Este sistema está compuesto

por un emisor de rayos X que envía sus rayos a través de la mama ingresando a un detector digital y luego la imagen digitalizada a un procesador desde donde esta puede ser caracterizada y mejorada, descartando algunas señales que no tengan significación (según su densidad y disposición) para visualizar otras que por sus características sean sospechosas y pasibles de procedimientos más profundos. Es posible con esta tecnología lograr una máxima captación de la intensidad de los rayos X generando un contraste más fácil de percibir por el ojo humano. Las calcificaciones mamarias y en especial las microcalcificaciones, son eficazmente detectadas y evaluadas por este método, y pueden ser, por sus características de alta densidad, sustraídas de la imagen, aislándola de estructuras glandulares que poseen distinta densidad óptica, a menudo imperceptible para el ojo humano pero no para este sofisticado sistema. Es posible también categorizar mediante un programa preestablecido cuáles son los grupos de microcalcificaciones sospechosas para así ubicarlas espacialmente en la mama y poder guiar sin error una biopsia dirigida ⁽²⁰⁾. El adecuado estudio y evaluación de las calcificaciones mamarias, ha posibilitado el diagnóstico temprano del cáncer mamario, en especial de aquel que aún no ha atravesado la membrana basal, carcinoma ductal *in situ* carcinoma lobulillar *in situ* y aquellos que sí lo hicieron, pero en estadios precoces. El *screening* radiológico adquiere así un valor indiscutible como factor preventivo de una patología que afecta aproximadamente al 10 % de las mujeres ^(20,21).

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, la población del estudio incluyó a todas las pacientes que se sometieron a biopsia por estereotaxia por microcalcificaciones en La Unidad de Mastología y Atención Integral a la Mujer, Barcelona, entre mayo 2004 y mayo 2009, y cumplieron con los

siguientes requisitos:

Evaluación mastológica previa, donde se demostró la presencia de microcalcificaciones, que se hayan obtenido mínimo 6 muestras de tejido, y que tuvieran resultado anatomopatológico del espécimen obtenido por biopsia estereotáctica. Se utilizó el BIRADS para la categorización de las microcalcificaciones. Con respecto a los resultados de anatomía patológica se realizó una estricta correlación con las microcalcificaciones clasificadas por categorías.

RESULTADOS

En el lapso comprendido entre mayo 2004 y mayo 2009 se realizaron en La Unidad de Mastología y Atención Integral a la Mujer un total de 77 401 evaluaciones, de las cuales a 4 032 se le realizó microbiopsias, de estas 165 pacientes con diagnóstico de microcalcificaciones consideradas de sospecha según clasificación de BIRADS y clase mastológica.

La clase mastológica predominante fue clase IV 142 pacientes (86,06 %), seguido de clase V 16 pacientes (9,70 %) y clase III 7 pacientes (4,24 %). La característica morfológica predominante fueron las microcalcificaciones amorfas agrupadas 71 pacientes (43,03 %). En cuanto al resultado histopatológico las microcalcificaciones amorfas agrupadas se relacionan en mayor porcentaje con lesiones benignas 58,9 % mientras que las microcalcificaciones granulares segmentarias y amorfas segmentarias se relacionan predominantemente con lesiones proliferativas y malignas 85,71 % y 80 % respectivamente; de las lesiones encontradas el fibroadenoma mamario fue el más frecuente con 20 casos (22,47 %), de las lesiones proliferativas típicas la adenosis esclerosante fue la predominante 40 casos (59,70 %), de las lesiones proliferativas atípicas, la atipia epitelial plana tuvo mayor incidencia 7 casos (58,33 %) y dentro de la patología maligna el carcinoma intraductal 27 casos (50,94 %).

En relación con la edad, el mayor número de pacientes se presentaron entre 41 y 50 años de edad (48,48 %), cuando el resultado fue maligno la edad de mayor incidencia fue entre 41 y 50 años. Los antecedentes familiares de patología mamaria solo en 36 pacientes (21,82 %) eran positivos para patología mamaria. Los antecedentes personales: en solo 5 pacientes (3,03 %) tenían antecedente personal positivo para patología mamaria. Con respecto al estatus menopáusico, el mayor número de pacientes 99 (59,12 %) eran posmenopáusicas y de estas solo 18 (10,91 %) recibían terapia hormonal.

DISCUSIÓN

Las microcalcificaciones es un tipo de lesión muy frecuente encontrado dentro de las lesiones subclínicas de la mama, motiva alrededor del 50 % de las biopsias mamarias. El análisis morfológico cuantitativo y cualitativo de las calcificaciones ha sido utilizado para predecir la estirpe histológica del tejido que las contiene, así lo establece Bassett y col.,^(1,6) en su investigación. En relación al resultado histopatológico las microcalcificaciones amorfas agrupadas se relacionan en mayor

porcentaje con lesiones benignas 58,97 % mientras que microcalcificaciones granulares segmentarias y amorfas segmentarias se relacionan predominantemente con lesiones proliferativas y malignas 62 % y 80 % respectivamente.

La mayor parte de las microcalcificaciones biopsiadas fueron clase IV, lo cual es una indicación actualmente conocida para la utilización de biopsia estereotáxica, así como lo establecen Kopans y col.⁽³⁾, en sus estudios. En cuanto al resultado histopatológico, las lesiones benignas y proliferativa típicas predominaron, seguido por la patología maligna, dentro de la cual el tipo predominante fue el carcinoma intraductal, lo cual coincide con lo encontrado por Schmidt y col.⁽¹⁹⁾, en sus respectivos estudios, permitiendo esto un diagnóstico y tratamiento precoz de esta patología. Podemos concluir que existe correlación entre la morfología y distribución de las microcalcificaciones con respecto al resultado de anatomía patológica, microcalcificaciones amorfas agrupadas se relacionan con patología benigna, mientras que microcalcificaciones granulares segmentarias y amorfas segmentarias se correlacionan con patología proliferativa y maligna.

REFERENCIAS

1. Basset L, Shiroishi M. Estudios diagnósticos por imágenes de la mama. En: Basset L, editor. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. 3ª edición. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana SA; 2007.p.643-699.
2. Margossian AJ, Bernardello E. El diagnóstico del carcinoma de mama no palpable. *Rev Argent Mastol.* 1991;10:187-227.
3. Kopans DW. Anatomía, histología y patología. En: Kopans DW, editor. La mama en imagen. 2ª edición. Madrid, España: Marban; 1999. p.3-27.
4. Thompson WR, Bowen JR, Dorman BA, Pricolo VE, Shahinian TK, Soderberg CH Jr. Mammographic localization and biopsy of non palpable breast lesion: A 5 year study. *Arch Surg.* 1991;126:730-734.
5. Baum JK, Comstock CH, Joseph L. Intra-mammary arterial calcifications associated with diabetes. *Radiology.* 1980;61-62.
6. Bassett L. Mammographic analysis of calcifications. *Radiol Clin North Am.* 1992;30:93-105.
7. Sickles EA. Breast calcifications mammographic evaluation. *Radiology.* 1986;160:289-293.

8. Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Sullivan DC. MR imaging of ductal carcinoma *in situ*. Radiology. 1997;202:413-420.
9. Le Gal M, Chavanne G, Pellier D. Diagnostic value of clustered micro calcifications discovered by mammography (apropos of 227 cases with histological verification and without a palpable breast tumor). Bull Cancer. 1984;71(1):57-64.
10. delafontan B, Daures JP, Salicru B, Eynius F, Mihura J, Rouanet P, et al. Isolated clustered microcalcifications: Diagnostic value of mammography-series of 400 cases with surgical verification. Radiology. 1994;190(2):479-483.
11. Gulsun M, Demirkazik FB, Ariyurek M. Evaluation of breast micro calcifications according to Breast Imaging Reporting and Data System criteria and Le Gal's classification. Eur J Radiol. 2003;47(3):227-231.
12. Kallergi M, Gavrielides MA, He L, Berman CG, Kim JJ, Clark RA, et al. Simulation model of mammographic calcifications based on the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System, or BIRADS. Acad Radiol. 1998;5(10):670-679.
13. González I, Abalo J, Bracho M, Gil S. Análisis de 9 783 evaluaciones mastológicas integrales. Proposición de un sistema de reporte. X Congreso Internacional de Mastología de la Federación Internacional de Mastología. 31 de mayo al 4 de junio 1998. Oporto. Portugal
14. Nishimura S, Takahashi K, Gomi N, Tada K, Makita M, Tada T, et al. What is the predictor for invasion in non-palpable breast cancer with micro calcifications? Breast Cancer. 2004;11(1):49-54.
15. Stomper PC, Geradts J, Edge SB, Levine EG. Mammographic predictors of the presence and size of invasive carcinomas associated with malignant micro calcification lesions without a mass. AJR Am J Roentgenol. 2003;181(6):1679-1684.
16. Solé C, Fernández C, Acevedo JC. Programa de *screening* y tratamiento de cáncer de mama. Rev Chil Cancerol Hematol. 1996;6:149-155.
17. Cleverley JR, Jackson AR, Bateman AC. Preoperative localization of breast micro calcification using high-frequency ultrasound. Clin Radiol. 1997;52(12):924-926.
18. Anderson ME, Soo MS, Bentley RC, Trahey GE. The detection of breast micro calcifications with medical ultrasound. J Acoust Soc Am. 1997;101(1):29-39.
19. Feig SA, Yaffe MJ. Digital mammography computer AIDED diagnosis and Telemammography. Radiol Clin North Am. 1995;33(6):1205-1230.
20. Schmidt RA. Stereotactic breast biopsy CA. Cancer J Clin. 1994;44:172-191.