

## **NIVEL DE CONCORDANCIA EN LA INTERPRETACION DE CALCIFICACIONES MAMARIAS EN LAS PACIENTES QUE FUERON LLEVADAS A BIOPSIA POR ESTEROTAXIA EN LA FCI –IC ENTRE NOVIEMBRE DE 2004 A NOVIEMBRE DE 2008.**

Patiño Margarita (\*), Pérez Carolina (\*\*), Romero Javier (\*\*\*), Gómez Eduardo (\*\*)

\*Residente de radiología, Fundación Cardio infantil. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario \*\* Radiólogos docentes del programa de post grado en Radiología, Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología. Universidad del Rosario \*\*\*Radiólogo – Epidemiólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá.

**Propósito:** Establecer la variabilidad inter observador en la categorización de las microcalcificaciones mamográficas según la clasificación vigente (BIRADS 4 edición) entre dos evaluadores mediante un estudio de concordancia de consistencia. Determinar las razones de probabilidad y el valor predictivo positivo de categoría de microcalcificaciones.

**Materiales y métodos:** Este estudio incluye 108 placas mamográficas de 107 pacientes , mujeres con edades entre los 31 y 90 años a quienes se les había practicado biopsia guiada con esterotaxia por calcificaciones mamarias en la FCI – IC entre noviembre de 2004 a noviembre de 2008 y cuyos registros mamograficos se encontraran disponibles para análisis. Se diseñó una hoja de recolección de datos con la cual dos examinadores calificaban las calcificaciones según se describen en el BIRADS 4 edición sin conocer el resultado de la patología ni la calificación del otro examinador (doble ciego). Posteriormente se aplico un análisis Kappa Ponderado para determinar el nivel de concordancia mas allá del azar entre los dos examinadores. Se calcularon los valores predictivos positivos y las razones de probabilidad para cada categoría de calcificaciones.

**Resultado:** El nivel de concordancia entre los dos evaluadores fue  $k: 0.324$  (IC95% 0.176 – 0.469) igual o muy cercano a lo reportado en la bibliografía. Los VPP calculados para los diferentes puntos de corte indicaron una probabilidad del 50% para las calcificaciones lineales finas o ramificadas, del 39 % para el grupo 4 y 5 (pleomórficas finas y lineales finas) 31% para las calcificaciones heterogéneas groseras y 29 % para las amorfas o indiferenciadas, encontrando diferencias importantes respecto a los datos de otros autores. Las razones de probabilidad indicaron RP positivo de 0,26 para las calcificaciones lineales finas o ramificadas, igual para ambos examinadores; RP: 1.68 y 1.63 para las calcificaciones pleomórficas finas, RP: 1.18 y 1.37 para las heterogéneas groseras; RP: 1.05 y 1.01 para las amorfas o indiferenciadas y RP: 1 para las consideradas benignas.

**Conclusión:** Se logró establecer la variabilidad inter observador para la lectura de calcificaciones mamarias en la FCI – IC encontrando que si bien no es optima, no nos alejamos de los datos aportados en estudios similares. Una adecuada descripción de las calcificaciones mamarias según la nomenclatura BIRADS ayuda a predecir el riesgo de cáncer mamario.

La incidencia en cáncer de seno en las mujeres colombianas solo es superada por la del cáncer de cuello uterino, con un número aproximado de 6000 casos nuevos diagnosticados cada año (1) lo que se traduce en una incidencia de 30 casos por cada 100000 mujeres / año, con una mortalidad que va en aumento (1542 muertes registradas en 2000) y solo es precedida por la del Ca de estómago y el de cuello uterino (2-3)

Teniendo presentes estas cifras es fácil pensar que los estudios encaminados a diagnosticar de una manera temprana el cáncer de seno son inmensamente valiosos para la comunidad médica y para la sociedad en general.

Actualmente existen diferentes clases de estudios imagenológicos para el diagnóstico de la patología mamaria, pero la mamografía sigue siendo el pilar fundamental para el diagnóstico inicial y el tamizaje del CA de mama.

El tamizaje del cáncer de mama se define como la exploración de una población de mujeres asintomáticas que no tienen signos o síntomas evidentes de cáncer de mama, en un esfuerzo por detectar una enfermedad no sospechada en un momento en que la curación es aún posible (4) El screening es un filtro que permite agrupar a un lado del espectro a las mujeres sin hallazgos sospechosos y a otro lado a aquellas que podrían tener cáncer. El screening podría encontrar también hallazgos benignos que no pueden separarse inmediatamente de aquellos que son malignos. Para el cáncer de mama se ha demostrado que la mamografía es el método costo-beneficio de mayor rendimiento y el éxito de ésta se determina por la antelación con la que la mamografía puede encontrar cánceres que están creciendo con el tiempo y la frecuencia con que las mujeres son estudiadas.

Para ayudar a la interpretación de los estudios mamográficos el American College of Radiology en cooperación con el National Cancer institute, los Centers for Disease Control and Prevention , Food and Drug Administration , American Medical Association , el American College of Surgeons y el College of American Pathologist, desarrolló el Breast Imaging Reporting and Data System o BI RADS (por sus siglas) como se conoce mundialmente, en 1992 buscando que todos los reportes se estandarizaran, que todos los radiólogos en el mundo hablaran el mismo lenguaje y que hubiera menor confusión en la interpretación de los estudios mamográficos. (ver tabla 1) Este sistema de reportes ha sufrido varias modificaciones, la última realizada en el año 2005, vigente en el momento.

Las diferentes categorías del BIRADS se basan en la descripción de los hallazgos positivos encontrados en las mamografías los cuales se resumen en cuatro patrones básicos y se correlacionan con la histología del cáncer de mama:

A: tumores estrellados o espiculados

B: distorsión de la arquitectura

C: tumores circulares u ovals

D. diferentes tipos de calcificaciones con o sin masas asociadas (5).

*Tabla 1: BI RADS 4 edición*

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>BI RADS 0:</b> | Evaluación mamográfica incompleta. Se necesitan pruebas adicionales de imagen y/o las mamografías previas para comparar |
| <b>BI RADS 1:</b> | No hay nada que reseñar   |
| <b>BI RADS 2:</b> | Hallazgos benignos  |
| <b>BI RADS 3:</b> | Hallazgos probablemente benignos. Se sugiere realizar un control avanzado en un corto plazo                             |
| <b>BI RADS 4:</b> | Anomalía sospechosa, debe considerarse realizar una biopsia   |
| <b>BI RADS 5:</b> | Altamente sugestivos de malignidad. Debe realizarse la acción más apropiada (maligno casi con seguridad)                |
| <b>BI RADS 6:</b> | Biopsia conocida. Malignidad comprobada. Debe realizarse la conducta terapéutica más adecuada.                          |

### **Calcificaciones mamarias:**

Los carcinomas de la mama se pueden producir por la transformación maligna de los conductos galactóforos o de los lobulillos. En ambos casos, se dividen en tumores in situ (no han sobrepasado la membrana basal del epitelio, ya sea del conducto o del acino) y en tumores invasores, que han llegado al estroma. Su apariencia mamográfica depende en gran medida del tamaño que tengan al momento del diagnóstico, de la reacción que causen en el tejido sano adyacente (edema, fibrosis, retracción cutánea, etc.) y de la capacidad que tengan para producir calcificaciones.

Las calcificaciones descritas en el screening mamográfico varían en número y apariencia y muchas reflejan una causa benigna. En un pequeño porcentaje de pacientes, las

calcificaciones se desarrollan en relación con el carcinoma ductal in situ (DCIS), menos comúnmente por carcinomas ductales infiltrantes o con neoplasias lobulares (5).

La evaluación adecuada de las calcificaciones mamográficas requiere unos parámetros técnicos excelentes en cuanto a compresión, exposición, contraste, borrosidad y movimiento. El radiólogo debe estar ampliamente familiarizado con la clasificación del BIRADS en la cual se describen los hallazgos distintivos de cada tipo de calcificación para lo cual se deben considerar las siguientes características: forma, tamaño, densidad y distribución; según sean se clasifican en benignas, intermedias y de alta probabilidad de malignidad (ver tabla 2)

**TABLA 2. DIFERENTES TIPOS DE CALCIFICACIONES MAMOGRÁFICAS.**

| <b>Calcificaciones mamográficas</b>    |  |
|--|--|
| <b>Típicamente benignas</b>            | Cutáneas<br>Vasculares<br>Groseras o en “palomita de maíz”<br>En forma de vara<br>Redondeadas<br>Con centro radiolúcido<br>En “cáscara de huevo” o “anillo”<br>“Lechada de cal”<br>Suturas calcificadas<br>Distróficas |
| <b>Intermedias</b>                     | Amorfas o indiferenciadas<br>Heterogéneas groseras   |
| <b>Alta probabilidad de malignidad</b> | Pleomórficas finas<br>Lineales finas o ramificadas   |

Las calcificaciones se desarrollan en un espacio y son moldeadas por ese espacio. En consecuencia, las calcificaciones que tienen bordes o márgenes irregulares pueden indicar proliferación celular activa.

Las calcificaciones típicamente benignas no tienen ninguna probabilidad de esconder un proceso neoplásico subyacente, siempre y cuando se les clasifique de manera adecuada.

Las calcificaciones de sospecha intermedia son las amorfas o indiferenciadas que son aquellas que por ser suficientemente pequeñas o de apariencia imprecisa, su morfología no puede ser clasificada con mayor precisión. Cuando están distribuidas de forma agrupada, regional, lineal o segmentaria pueden justificar una biopsia. (6) Las heterogéneas groseras que son irregulares y nítidas y miden por lo general más de 0.5mm también se consideran dentro de este grupo. Se asocian con cáncer pero también con áreas de fibrosis, fibroadenomas, necrosis grasa y pueden representar calcificaciones distróficas (típicamente benignas) en evolución. (6).

Las calcificaciones con alta sospecha de malignidad son las pleomórficas finas que suelen verse con mayor nitidez que las calcificaciones amorfas, no son ni típicamente benignas ni irregulares típicamente malignas y pueden variar de tamaño y morfología, suelen ser menores de 0.5 mm y las lineales finas o ramificadas que pueden ser discontinuas y suelen ser de un grosor menor de 0.5 mm.

La cuarta clasificación del BIRADS adjudica un valor predictivo positivo menor al 2% para la categoría 3 y dentro de esta se describen los nódulos circunscritos en una primera mamografía, una asimetría focal que se deshace parcialmente con la compresión y un grupo de calcificaciones puntiformes se consideran hallazgos probablemente benignos y la conducta a seguir es realizar una mamografía en 6 meses.

La categoría 4 (anomalía sospechosa) se usa para la gran mayoría de hallazgos que inducen a procedimientos intervencionistas y esta a su vez se divide en tres subgrupos: 4A para un hallazgo que requiera biopsia con baja sospecha como un nódulo sólido de bordes bien delimitados, por ejemplo. En la categoría 4B se incluyen las lesiones con sospecha intermedia de malignidad como lo sería un nódulo de bordes mal definidos, en la categoría 4C están los hallazgos de preocupación moderada, pero no clásica como por ejemplo las calcificaciones finas pleomórficas de nueva aparición. El BIRADS no hace referencia al valor predictivo positivo de malignidad de este grupo.

La categoría 5 se usa para las lesiones que casi con certeza representan cáncer de mama, con un valor predictivo positivo del 95%. Se describen los nódulos densos, espiculados, las calcificaciones segmentarias o lineales finas o un nódulo asociado a calcificaciones pleomórficas.

Es evidente que hay un margen demasiado amplio entre los valores predictivos positivos de las calcificaciones consideradas como intermedias y las de alta probabilidad y buscando un acercamiento más certero nos propusimos realizar un estudio retrospectivo para tratar de

establecer los valores predictivos positivos para cada uno de los grupos de calcificaciones que fueron llevados a biopsia por esterotaxia en la Fundación Cardio Infantil

En la revisión bibliográfica realizada (PUBMED) de las publicaciones más recientes basadas en la clasificación vigente, se encontró un estudio del departamento de radiología de la universidad de Wisconsin en el cual se hizo una evaluación retrospectiva de las microcalcificaciones descritas en el BIRADS cuarta edición y se comparó con los resultados anatomopatológicos. Este estudio incluyó 115 mujeres entre los 26 y 82 años de edad a quienes por sus hallazgos mamográficos se les recomendó biopsia entre noviembre de 2001 y octubre de 2002. Los resultados arrojaron que el VPP para las calcificaciones gruesas heterogéneas es de 7%, amorfas del 13%, pleomórficas finas del 29% y finas lineales del 53%. (7). No se encontraron estudios similares realizados en mujeres latinas y es por esa razón que pretendemos establecer los VPP de nuestra población para poderlos comparar con los de otras poblaciones, por ejemplo la del estudio de Wisconsin, con una muestra muy similar a la que se propone en este estudio.

#### **Variabilidad Inter observador:**

Uno de los objetivos de este trabajo es determinar el nivel de concordancia en las lecturas mamográficas de nuestros radiólogos y comparar nuestros resultados con los obtenidos por otros grupos.

Muchos estudios han reportado una variabilidad sustancial en las interpretaciones que los radiólogos hacen de los exámenes mamográficos y las recomendaciones de manejo de las lesiones mamarias (8-9).

El BI RADS busca reducir la variabilidad intra e inter observador estandarizando los hallazgos y las recomendaciones.

Hay muchas variables diferentes que pueden afectar el nivel de concordancia en la lectura de estudios mamográficos: los años de experiencia que tenga el radiólogo y cuántos de ellos se han dedicado al estudio de la mama, la dedicación exclusiva a la patología de seno, el número de estudios de mama leídos al año, el tiempo empleado en la lectura de cada estudio, los factores técnicos de la placa mamográfica y las condiciones de oscuridad y calidad del negatoscopio son solo algunos de ellos. De todos los factores descritos anteriormente se ha determinado que la sensibilidad de cada radiólogo aumenta en relación al número de estudios leídos por año y la especificidad aumenta en relación al número de años de experiencia en lectura de mamografía, con una  $P= 0.001$  y  $0.002$  respectivamente (10).

En cuanto a la variabilidad inter observador, en estudios de concordancia a cerca de la descripción de las calcificaciones mamográficas se ha considerado concordancia muy buena a la hora de describir la presencia de estas (K: 0.94) pero el nivel disminuye cuando hacen descripciones como amorfas o ramificadas finas (K: 0.45 – 0.49), gruesas heterogéneas (K: 0.27) (11).

### **Materiales y Métodos:**

Para la realización de este estudio tomamos la base de datos del archivo de enseñanza de mamografía de la Fundación Cardio Infantil (población accesible) el cual se encuentra ordenado de manera cronológica y de allí se obtuvieron las imágenes, los datos demográficos (edad y género) y los reportes de anatomía patológica de la población del estudio. Se incluyeron todos los estudios que tuvieran imágenes previas a la biopsia (placa de mamografía en cualquier proyección, magnificación o localizador de esterotaxia en la cual se identificaran las calcificaciones que fueron biopsiadas) y que contaran con una fotocopia del reporte de patología en el cual se especificara que habían calcificaciones en la muestra examinada. Se excluyeron del estudio todos los casos que no contaran con el reporte de patología y los que no contaran con imágenes previas a la biopsia. También se excluyeron aquellas en las que el informe de patología no reportaba la presencia de calcificaciones en el espécimen examinado. Se requirió reemplazar un caso ya que uno de los examinadores no encontró calcificaciones dentro de las imágenes disponibles para el análisis. En total se consideraron 108 estudios de 107 pacientes diferentes, una de ellas requirió biopsia de dos focos diferentes en la mama por lo cual se consideró cada foco por separado. Incluimos mamografías diagnósticas y de tamizaje sin discriminación. Nuestra población objetivo es todas las mujeres a las cuales se les realiza una mamografía en la cual se reportan calcificaciones.

Para el estudio de concordancia se realizó un cálculo de tamaño de muestra con 5 variables principales (1: calcificaciones benignas, 2: calcificaciones amorfas o indiferenciadas, 3: calcificaciones heterogéneas groseras, 4: calcificaciones pleomórficas finas, 5: calcificaciones lineales finas o ramificadas) y se utilizó la fórmula de Cicchetti (12) para variables de tipo ordinal, con la fórmula de  $n=2K^2$ . (ver tabla 3)

Se trata de un estudio de intervención sin riesgo para las pacientes (13), de tipo retrospectivo y realizado sobre los resultados definitivos de los análisis practicados con anterioridad. De este estudio no se sacaran conclusiones que puedan cambiar de ninguna manera una conducta pues esta ya fue tomada y por lo tanto no se requirió de aceptación o consentimiento informado. Tampoco hay ningún tipo de implicación laboral para los radiólogos participantes (que también hacen parte de la planeación de este estudio) pues no

se hace con ánimo punitivo sino meramente académico y los resultados del mismo no se expondrán con nombre propio.

Para la toma de la biopsia se utilizó una aguja semiautomática 14 g \* 10 mm marca Barg montada sobre una pistola de la misma marca en un equipo General Electric DMR el cual se calibró antes de cada procedimiento y sobre el cual se tienen los respectivos registros de mantenimiento. El número de muestras fue variable, oscilando entre 8 y 12 cilindros de tejido en promedio por cada biopsia realizada.

### **Evaluación de las imágenes:**

Para la evaluación de las imágenes se utilizó un negatoscopio con las especificaciones técnicas necesarias para el análisis de mamografías, se tuvo especial cuidado en que el nivel de luz ambiente fuera adecuado y se uso una lupa para magnificar. Cada uno de los radiólogos colaboradores analizó las imágenes por separado sin conocimiento del resultado de patología y sin conocimiento del análisis realizado por el otro colaborador.

En las imágenes en las cuales se apreciaban varios tipos de calcificaciones se tuvieron en cuenta las que se consideraban “mas malignas”. No tuvimos en cuenta el tiempo de aparición (no se realizó comparación con estudios antiguos), los antecedentes personales ni familiares ni la distribución de las calcificaciones. Los grupos en los cuales se dividieron las calcificaciones para su análisis se describen en la tabla 3.

*Tabla 3: grupos de calcificaciones según BIRADS utilizados para el análisis.*

|               |   |
|---------------|---|
| <b>Tipo 1</b> | Calcificaciones benignas: Cutáneas, Vasculares, Groseras o en palomita de maíz, En forma de vara, Redondeadas, Con centro radiolúcido, En cáscara de huevo o anillo, Lechada de cal, Suturas calcificadas, distróficas. |
| <b>Tipo 2</b> | Amorfas o indiferenciadas: son lo suficientemente pequeñas o de apariencia imprecisa como para no poder clasificar su morfología con mayor precisión  |
| <b>Tipo 3</b> | Heterogéneas groseras: irregulares y nítidas, generalmente miden más de 0.5 mm, tienden a agruparse aunque no llegan a tener el tamaño de las calcificaciones distróficas irregulares                                   |
| <b>Tipo 4</b> | Pleomórficas finas: tienen mayor nitidez que las calcificaciones amorfas. Pueden variar de tamaño y morfología aunque suelen ser menores de 0.5 mm de diámetro.   |
| <b>Tipo 5</b> | Lineales finas o ramificadas: calcificaciones finas, lineales o curvilíneas de grosor menor a 0.5mm, pueden ser discontinuas.   |

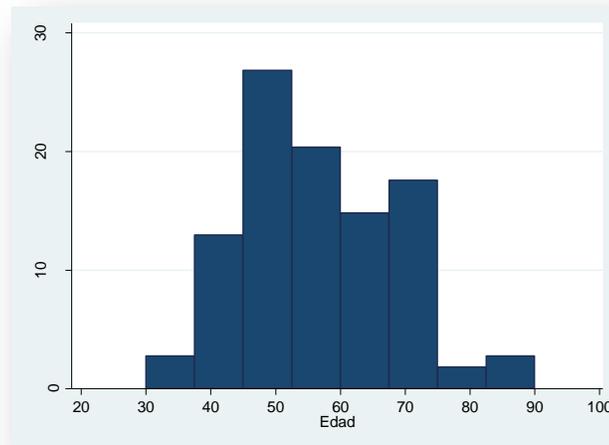
Según esta división de los diferentes tipos de calcificaciones, las que denominamos tipo 1 corresponden a una calificación de BIRADS 2, las tipo 2 a un BIRADS 3, las tipo 3 y 4 a BIRADS 4 y las tipo 5 al BIRADS 5.

### **Análisis estadístico:**

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la variable edad; luego se realizó la evaluación de la concordancia entre los observadores en la calificación de las calcificaciones mamarias según BIRADS 4 edición utilizando un coeficiente de Kappa ponderado por pesos lineales. Se reporta el intervalo de confianza del 95% para el Kappa el cual fue calculado por el método de la varianza asintótica de Fleiss (14)

Posteriormente se calcularon los valores predictivos positivos y las razones de probabilidad (LR) de cada punto de corte para los dos evaluadores. Todos los datos fueron digitados en una base de datos creada en Microsoft Excel y los análisis fueron realizados en el programa Stata 10.

*Gráfica 1. Distribución de las pacientes por edades.*



### **Resultados:**

Se realizó el análisis de 108 estudios con calcificaciones, los cuales pertenecían a pacientes con una edad promedio de 57 años, con un rango entre 31 y 90 años. La gráfica 1 muestra la distribución por edades (ver gráfica 1).

De las 108 biopsias reportadas 29 fueron compatibles con lesiones malignas (ver tabla 4) lo cual nos indica una prevalencia de 0.27 (27%). La patología mas común dentro de las pacientes con cáncer mamario fue el carcinoma ductal in situ (11 pacientes), seguida por el carcinoma ductal infiltrante (6 pacientes) y muy de cerca por el carcinoma lobulillar in situ (4 pacientes). Las otras 78 biopsias reportaron patologías benignas, siendo las más frecuentes la mastopatía benigna (19/78), la adenosis (18/78) y los cambios por enfermedad fibroquística (11/78). Ver tabla 5.

*Tabla 4: Resultado del análisis de patología. Patologías malignas.*

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Comedo CA                    | 1  |
| CA ductal infiltrante        | 6  |
| CA lobulillar in situ        | 4  |
| CA mucinoso infiltrante      | 1  |
| CA papilar y ductal in situ  | 1  |
| CA mucinoso coloide          | 1  |
| CA ductal in situ            | 11 |
| CA lobulillar infiltrante    | 1  |
| CA lobulillar intraepitelial | 1  |
| CA ductal cribiforme         | 1  |
| CA canalicular in situ       | 1  |

Al comparar los diagnósticos BIRADS reportados por cada evaluador (ver tabla 6), se encuentra que en el 56% de los casos los evaluadores coinciden en el diagnóstico, sin embargo en el 27% de los casos el evaluador 1 realiza un diagnóstico inferior al del evaluador 2 (diagonal inferior) y en el 26% de los casos el evaluador 1 realiza un diagnóstico más severo que el diagnóstico del evaluador 2 (diagonal superior).

Tabla 5. Resultado de análisis de patología. Patologías benignas.

|   |           |
|---|-----------|
| Mastopatía benigna. Tejido negativo para malignidad | <b>19</b> |
| Adenosis  | <b>18</b> |
| Cambios fibroquísticos                              | <b>11</b> |
| Papiloma intraductal                                | <b>4</b>  |
| Fibroadenoma  | <b>4</b>  |
| Hiperplasia epitelial                               | <b>2</b>  |
| Hiperplasia columnar                                | <b>2</b>  |
| Hiperplasia ductal                                  | <b>3</b>  |
| Hiperplasia usual                                   | <b>2</b>  |
| Calcificaciones ductales benignas                   | <b>2</b>  |
| Calcificaciones estromales                          | <b>2</b>  |
| Reacción a cuerpo extraño                           | <b>2</b>  |
| Inflamatoria  | <b>1</b>  |
| Metaplasia apocrina                                 | <b>1</b>  |
| Esclerosis  | <b>1</b>  |
| Necrosis grasa                                      | <b>1</b>  |
| Fibrosis estromal                                   | <b>1</b>  |
| Fibrosis periductal                                 | <b>1</b>  |
| Enfermedad proliferativa mamaria                    | <b>1</b>  |

El análisis de concordancia en la interpretación de las calcificaciones mamográficas en estos 108 casos se evaluó comparando la categoría de cada uno de los observadores, los cuales hicieron un análisis “ciego” de las imágenes ya que no contaban con ningún dato demográfico (edad, antecedentes, etc.) ni con estudios previos para realizar la comparación y el análisis evolutivo de las mismas. Para el análisis de concordancia se utilizó el método de kappa ponderado y se utilizó la ponderación por pesos lineales, es decir, se calificó el nivel de “acuerdo” utilizando una matriz simétrica en el cual la diagonal de pesos tenía el máximo valor (1) y el resto de pesos eran inferiores, siempre positivos.

El índice de Kappa ponderado para este caso fue de 0.324 (IC95% 0.176 – 0.469) lo que indica una concordancia débil entre la categoría otorgada por los evaluadores en la lectura de las mamografías utilizando la descripción de las calcificaciones mamográficas hecha por el BIRADS 4 edición.

Tabla 6. Concordancia de diagnóstico en dos evaluadores

| Evaluador 2<br>Tipo de<br>calcificación | Evaluador 1 |    |   |    |   | Total |
|---|-------------|----|---|----|---|-------|
|   | 1           | 2  | 3 | 4  | 5 |       |
| 1                                       | 4           | 5  | 1 | 4  | 0 | 14    |
| 2                                       | 1           | 15 | 0 | 1  | 0 | 17    |
| 3                                       | 2           | 1  | 3 | 14 | 1 | 21    |
| 4                                       | 1           | 21 | 0 | 26 | 2 | 50    |
| 5                                       | 0           | 0  | 0 | 3  | 3 | 6     |
| Total                                   | 8           | 42 | 4 | 48 | 6 | 108   |

El valor predictivo positivo calculado para los diferentes puntos de corte indica una probabilidad del 50% para las calcificaciones lineales finas o ramificadas, del 39 % para el grupo 4 y 5 (pleomórficas finas y lineales finas) 31% para las calcificaciones heterogéneas groseras y 29 % para las amorfas o indiferenciadas.

En la tabla 7 se observan los valores predictivos (VP) positivos para cada uno de los puntos de corte según la calificación que se realizó de las calcificaciones a la luz de la nomenclatura propuesta en el BIRADS 4 edición.

Tabla 7. Valores predictivos positivos para el diagnóstico de carcinoma de la glándula mamaria según la calificación de las microcalcificaciones.

| CLASIFICACIÓN COMO CA | VPP* | CLASIFICACION COMO CA | VPP  |
|-----------------------|------|-----------------------|------|
| Evaluador 1           |      | Evaluador 2           |      |
| 2 en adelante         | 0,29 | 2 en adelante         | 0,28 |
| 3 en adelante         | 0,31 | 3 en adelante         | 0,34 |
| 4 y 5                 | 0,39 | 4 y 5                 | 0,37 |
| 5                     | 0,50 | 5                     | 0,50 |

\*VPP: Valor predictivo positivo.

Se realizó también el cálculo de las razones de probabilidad para cada uno de los examinadores involucrados ya que estos nos facilitan la comparación de los datos obtenidos con los de otras poblaciones dado que no dependen de la prevalencia de la enfermedad. Para nuestro caso encontramos que ambos evaluadores presentaron razones de probabilidad muy cercanas, sin variaciones importantes. Los dos tuvieron un OR (razón de probabilidad) de 2.6 para las calcificaciones lineales finas o ramificadas (calcificaciones finas, lineales o curvilíneas de grosor menor a 0.5mm.) Lo que traduce que si una paciente presenta calcificaciones de este tipo, tiene 2.6 veces más probabilidad de padecer algún tipo de cáncer mamario. El OR para las calcificaciones pleomórficas finas fue de OR: 1.68 y 1.53, para las calcificaciones heterogéneas groseras OR: 1.18 y 1.37 y para las amorfas o indiferenciadas OR: 1.05 y 1.01. En la tabla 8 se presentan las diferentes razones de probabilidad positivas para cada uno de los examinadores.

*Tabla 8. Razones de probabilidad (OR) para el diagnóstico de carcinoma de la glándula mamaria según BIRADS en dos evaluadores*

| <b>Evaluador 1</b> | <b>OR+</b> | <b>Evaluador 2</b> | <b>OR+</b> |
|--------------------|------------|--------------------|------------|
| <b>1</b>           | 1.00       | <b>1</b>           | 1.00       |
| <b>2</b>           | 1,05       | <b>2</b>           | 1,01       |
| <b>3</b>           | 1,18       | <b>3</b>           | 1,37       |
| <b>4</b>           | 1,68       | <b>4</b>           | 1,53       |
| <b>5</b>           | 2,60       | <b>5</b>           | 2,60       |

### **Discusión de los resultados:**

En este estudio se realizó una descripción de los diferentes tipos de calcificaciones planteadas en la cuarta edición del BIRADS y en base a esta, se calificaron unos estudios mamográficos y los resultados se compararon con la prueba de oro (biopsia). Se comprobó que tal como lo plantea el BIRADS las características morfológicas de las calcificaciones del tejido mamario ayudan para la predicción de cáncer, sobre todo teniendo en cuenta que pueden diagnosticarse de forma correcta con el método de tamizaje empleado a nivel mundial (mamografía).

En nuestra muestra tuvimos una prevalencia de cáncer de 0.28 (29/108). Este dato puede ser interpretado de varias formas pues podemos pensar que si solamente 29 biopsias fueron

positivas estamos sometiendo a más pacientes de las que realmente lo necesitan a un procedimiento invasivo y meramente diagnóstico; por otro lado, encontramos que uno de los casos reportados como patología maligna fue calificado por ambos examinadores como calcificaciones típicamente benignas, y correspondía a un ca lobulillar infiltrante con invasión linfática, otros dos que fueron calificados también por ambos examinadores como calcificaciones amorfas o indiferenciadas, consideradas por BIRADS como de sospecha intermedia, correspondieron a carcinoma ductal in situ. Entonces ¿porque fueron llevadas a biopsia?: no podemos olvidar que la distribución, la densidad y la aparición reciente o el cambio en las características de las calcificaciones son puntos clave en la evaluación de las mismas y no nos debemos limitar solamente a sus características morfológicas.

La patología cancerosa más común estuvo representada por el carcinoma ductal in situ (DCIS por sus siglas en inglés) con una prevalencia de 3.67 (11/30), acorde con los datos reportados en la bibliografía (5); de las patologías benignas, la mastopatía benigna fue la entidad más comúnmente reportada, con una prevalencia de 0.24 (19/78), seguida por la adenosis (18/78), los cambios fibroquísticos (11/78), en menor frecuencia el papiloma intraductal (4/78), el fibroadenoma (4/78) y la hiperplasia ductal sin atipias (3/78).

Nuestros resultados concluyeron que con un punto de corte en las calcificaciones finas lineales o ramificadas, obteníamos un VPP del 50% y una OR del 2.6, sin variación entre los dos examinadores, las calcificaciones pleomórficas finas tienen un VPP de 39 y 37% y un OR de 1.6 y 1.5 con una mínima variación entre los examinadores, siendo estos dos tipos de calcificación las de peor pronóstico, concordando además con los datos obtenidos en otros estudios (7) donde encontraron un VPP para las calcificaciones lineales del 53% y del 29% para las pleomórficas finas, menor que en nuestro estudio pero de peor pronóstico que las amorfas. Para un punto de corte en el grupo 3, es decir las calcificaciones heterogéneas groseras los VPP obtenidos fueron del 31% y 34% y OR: 1.18 y 1.37, muy diferente a la obtenida por el grupo de Wisconsin (7) que arrojaron un 7% de VPP para este tipo de calcificación. Las calcificaciones amorfas o indiferenciadas en adelante tuvimos un VPP del 29 y 28% también mucho más elevado que en otros estudios (7).

De lo anterior podemos sacar varias hipótesis, una es que la presentación de las calcificaciones mamarias en relación al cáncer de mama varía con respecto a las características de la población (latina), para lo cual requeriríamos de estudios posteriores para su comprobación. Otra posible hipótesis es que la evaluación de la estabilidad en el tiempo y la distribución de las calcificaciones, aspectos que no tuvimos en cuenta en este estudio, puedan eventualmente influir en el radiólogo a la hora de tomar decisiones en la categorización de las calcificaciones. Hay que tener en cuenta también que la correlación interobservadores fue débil y la categorización de las diferentes calcificaciones pudo ser inexacta y esta situación puede sesgar los resultados, sobre todo a la hora de interpretar los OR, aparentemente bajos.

En cuanto a la variabilidad inter observador, el índice de Kappa ponderado para la correlación en la descripción de calcificaciones mamarias fue de 0.324 (IC95% 0.176 – 0.469) lo que indica una concordancia débil o aceptable, igual a la reportada por otros autores con k: 0.32 (15) (concordancia en la interpretación de calcificaciones mamarias), pero menor a k:  $0.50 \pm 0.02$ -0.77 (16) (concordancia en la interpretación de calcificaciones y masas mamarias) y k: 0.47 (17) (variabilidad global en la interpretación de estudios mamográficos). Sin embargo en la práctica diaria nos damos cuenta que la diferenciación entre varios tipos de calcificaciones, por ejemplo las distróficas y las heterogéneas no es tan sencilla pues sus características respecto a tamaño y forma no son tan categóricas como para permitirnos diferir con claridad entre unas y otras en un momento dado. Situación que podría mejorar con programas de educación continuada, por ejemplo.

Pese a esto, los valores predictivos y las LR no son dispares entre los dos evaluadores y los datos permiten hacer conclusiones globales sin discriminar entre un evaluador y el otro. Cabe anotar que ambos evaluadores involucrados poseen una capacitación similar, un tiempo de práctica parecido y se dedican a la lectura de estudios mamográficos, no de manera exclusiva pero si de rutina dentro de sus actividades laborales usuales.

### **Conclusiones:**

La concordancia interobservadores para la clasificación de las calcificaciones mamarias es débil pero no nos alejamos de los datos aportados en estudios similares, razón que nos motiva a implementar herramientas de mejoramiento continuo de la calidad.

A pesar de una débil concordancia, las calcificaciones lineales finas o ramificadas y pleomórficas son de mal pronóstico, con VPP de 50% y 39% para el diagnóstico de cáncer de mama.

Las calcificaciones lineales finas o ramificadas son 2.6 veces más frecuentes en pacientes con cáncer de mama.

Las calcificaciones pleomórficas finas son hasta 1.6 veces más frecuentes en pacientes con cáncer de mama.

Las calcificaciones heterogéneas groseras, típicamente consideradas como de baja probabilidad son hasta 1.37 veces más frecuentes en pacientes con cáncer de seno que en quienes no lo padecen.

Los resultados obtenidos a la luz de las razones de probabilidad son muy parecidos a los obtenidos en estudios similares (7) donde  $OR = 4.69$  para las calcificaciones de “alta probabilidad” (en “Use of Microcalcification descriptors in BI RADS 4th edition to stratify risk of malignancy” agrupaban las calcificaciones finas pleomórficas y finas lineales ramificadas) las cuales para nuestro estudio son las de los grupos 4 y 5, que tienen OR de 2.6 y 1.6, en conjunto OR: 4.2. Con este importante dato podemos llegar a la conclusión

principal y es que independiente del observador (los OR calculados para cada observador en estas dos categorías no tuvieron disparidad) las calcificaciones pleomórficas finas y las calcificaciones finas lineales y ramificadas aumentan de manera importante la probabilidad de padecer cáncer de seno independiente de la prevalencia de la enfermedad en la población y de las características demográficas de la misma.

Una vez más se confirma que el carcinoma ductal in situ es la patología maligna más frecuentemente relacionada con calcificaciones en pacientes asintomáticas (entiéndase, sin masa asociada)

#### Bibliografía:

1. Ramírez G, Patiño J, Castro C, et al. (eds.). Cancer de seno. En: **Guías de práctica clínica en enfermedades neoplásicas**. 2ª ed. Bogotá Instituto Nacional de Cancerología; 2001. p.78-110.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. **GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide**. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0 IARC Press, Lyon 2004
3. **Detección temprana del cáncer de mama: aspectos críticos para un programa de tamizaje organizado en Colombia** REV COLOMB CANCEROL 2005;9(3):93-105 93
4. **La mama en imagen**. Daniel B. Kopans. Marbán libros 2003.
5. **Syllabus Breast Imaging Categorical Course in Diagnostic Radiology**. Radiology Society of North America. 2005
6. **BI RADS IV. Sistemas de informes y registro de datos de imagen de mama**. SERAM 2006
7. Elizabeth S. Burnside, MD, MPH,MS Jennifer E. Ochsner, MD Kathryn J. Fowler,MD Jason P. Fine, et al. **Use of Microcalcification Descriptors in BI-RADS 4<sup>th</sup> Edition to Stratify Risk of Malignancy**. Radiology: Volume 242: Number 2—February 2007.
8. Karla Kerlikowske, Deborah Grady, John Barclay, Steven D. Frankel Steven H. Ominsky, Edward A. Sickles, Virginia Ernster. **Variability and Accuracy in Mammographic Interpretation Using the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System**. Journal of the National Cancer Institute, Vol. 90, No. 23, December 2, 1998.

9. Constance Lehman, Sarah Holt, Susan Peacock, Emily White, Nicole Urban. **Use of the American College of Radiology BI-RADS Guidelines by Community Radiologists: Concordance of Assessments and Recommendations Assigned to Screening Mammograms.** AJR:179, July 2002
10. William E. Barlow, Chen Chi, Patricia A. Carney, Stephen H. Taplin, Carl D'Orsi, Gary Cutter, R. Edward Hendrick, Joann G. Elmore. **Accuracy of Screening Mammography Interpretation by Characteristics of Radiologists** Journal of the National Cancer Institute, Vol. 96, No. 24, December 15, 2004.
11. Elizabeth Lazarus,MD Martha B. Mainiero,MD Barbara Schepps,MD Susan L. Koelliker,MD Linda S. Livingston,MD **BI-RADS Lexicon for US and Mammography: interobserver Variability and Positive Predictive Value.** Volume 239: Number 2—May 2006
12. Alvaro Ruiz Morales y Luis Enrique Morillo. **Epidemiología clínica. Investigación Clínica aplicada.** Editorial médica panamericana. 2004.
13. República de Colombia, Ministerio de Salud. **Resolución N° 005430 de 1993 (4 de octubre de 1993).**
14. Fleiss JL, Cohen J, Everitt BS. **Large sample standard errors of kappa and weighted kappa.** Psychol Bull 1969; 72: 323-327.
15. Elizabeth Lazarus,MD Martha B. Mainiero,MD Barbara Schepps,MD Susan L. Koelliker,MD Linda S. Livingston,MD. **BI-RADS Lexicon for US and Mammography: Interobserver Variability and Positive Predictive Value.** Radiology: Volume 239: Number 2—May 2006.
16. Jay A. Baker. Phyllis J. Kornguth, Carey E. Floyd, Jr **Breast Imaging Reporting and Data System Standardized Mammography Lexicon: Observer Variability in Lesion Description.** AJR 1996;166:773-778
17. Joann G. Elmore, Carolyn K. Wells, Carol H. Lee, Debra H. Howard, and Alvan R. Feinstein. **Variability in Radiologists Interpretations of Mammograms.** NEJM volume 331:1493-1499, Diciembre 1994
18. Lucien E. M. Duijm, Johanna H. Groenewoud, Jacques Fracheboud, Harry J. de Koning. **Additional Double Reading of Screening Mammograms by Radiologic Technologists: Impact on Screening Performance Parameters.** J Natl Cancer Inst 2007;99: 1162 – 70.
19. Eduard Molins, Francesc Macià, Francesc Ferrer, Maria-Teresa Maristany and Xavier Castells. **Association between Radiologists' Experience and Accuracy in Interpreting Screening Mammograms.** BMC Health Services Research 2008, 8:91.
20. Carl J. D'Orsi, Mary S. Newell. **BI-RADS Decoded: Detailed Guidance on Potentially Confusing Issues.** Radiol Clin N Am 45 (2007) 751–763.
21. Edward A. Sickles, MD. **Breast Calcifications: mammographic evaluation.** Radiology 1986; 160:289-293.
22. Mark A. Stein, Mitchell S. Karlan. **Calcifications in Breast Biopsy Specimens: Discrepancies in Radiologic-Pathologic identification.** Radiology 1991; 179:111-114.

23. Roberto Jaramillo, M.D.1, Luis E. Bravo, M.D.2, Edwin Carrascal, M.D.2, Oscar Tamayo. **Expresión de receptores hormonales frente a indicadores pronósticos en carcinoma de mama.** Colombia Médica vol. 33 N° 4, 2002.
24. Marnix AJ de Roos, Ruud M Pijnappel, Wendy J Post, Jaap de Vries, Peter C Baas1 and Lex D Grooten. **Correlation between imaging and pathology in ductal carcinoma in situ of the breast.** World Journal of Surgical Oncology 2004, 2:4.
25. Richard E. Bird. **Critical pathways in Analyzing Breast Calcifications.** RadioGraphics 1995; 15:928-934.
26. Joann G. Elmore, Diana L. Miglioretti, Patricia A. Carney. **Does Practice Make Perfect When Interpreting Mammography? Part II.** Journal of the National Cancer Institute, Vol. 95, No. 4, February 19, 2003.
27. Dr. Juan Montero Ruiz. **Historia del tratamiento del cáncer de mama.** <http://www.uninet.edu>
28. Mari Kikuchi, Hiroko Tsunoda-Shimizu, Tomonori Kawasak, Koyu Suzuki, Seigo Nakamura Hiroshi Yagata, et al. **Indications for Stereotactically Guided Vacuum Assisted Breast Biopsy for Patients with Category 3 Microcalcifications.** Breast Cancer 14:285-291, 2007.
29. Ellen Shaw de Paredes, Patricia L. Abbitt, Sana Tabbaral, MarieA. Bickers, Deborah C. Smith. **Mammographic and Histologic Correlations of Microcalcifications.** RadioGraphics 1990; 10:577-589.
30. Stephen Taplin , Linn Abraham , William E . Barlow , Joshua J . Fenton , Eric A . Berns , Patricia A . Carney et al. **Mammography Facility Characteristics Associated With Interpretive Accuracy of Screening Mammography.** J Natl Cancer Inst 2008;100: 876 – 887.
31. Rebecca Smith-Bindman , Philip Chu , Diana L. Miglioretti , Chris Quale ,Robert D. Rosenberg , Gary Cutter et al. **Physician Predictors of Mammographic Accuracy.** Journal of the National Cancer Institute, Vol. 97, No. 5.
32. Vivian Milani, Suzan Menasce Goldman, Flora Fingerman, Marianne Pinotti, Celso Scazufka Ribeiro, Nitamar Abdalla. **Presumed prevalence analysis on suspected and highly suspected breast cancer lesions in São Paulo using BIRADS criteria.** Sao Paulo Med J. 2007;125(4):210-4.
33. Chao-Jen Lai, Chris C Shaw, Gary J Whitman, Wei T Yang, Peter J Dempsey, Victoria Nguyen2, and Mary F Ice. **Receiver operating characteristic analysis for the detection of simulated microcalcifications on mammograms using hardcopy images.** Phys Med Biol. 2006 August 21; 51(16): 3901–3919.
34. Alexander Kluttig, Pietro Trocchi, Anke Heinig, Hans-Juergen Holzhausen, Christiane Taeye, Steffen Hauptmann et al. **Reliability and validity of needle biopsy evaluation of breast-abnormalities using the B-categorization – design and objectives of the Diagnosis Optimisation Study (DIOS).** BMC Cancer 2007, 7:100 doi:10.1186/1471-2407-7-100.
35. Mahadevappa Mahesh, MS, PhD. **AAPM/RSNA Physics Tutorial for residents Digital Mammography: An Overview.** RadioGraphics 2004; 24:1747–1760.

