

# HIPERPLASIA EPITELIAL ATÍPICA EM LESÕES IMPALPÁVEIS DA MAMA

## *Atypical epithelial hyperplasia in nonpalpable breast lesions*

RACSO YULE QUEIROZ<sup>1</sup> ANTÔNIO CÉSAR HUMMEL<sup>2</sup> MARIA AMÉLIA BEZERRA<sup>3</sup> WALDETE CABRAL MORAES<sup>4</sup> JOSÉ CARLOS SEGURA<sup>4</sup>

No período de 1º de agosto de 1992 a 31 de dezembro de 1995, foram realizadas biópsias excisionais de 135 lesões mamárias impalpáveis em 129 mulheres. Todas as lesões foram detectadas mamograficamente e retiradas com o auxílio de localização estereotáxica. As indicações para a biópsia cirúrgica foram: microcalcificações agrupadas, 73 lesões (54%); nódulo de limites imprecisos, 30 lesões (22,2%); nódulo circunscrito, 26 lesões (19,3%); e densidade assimétrica ou distorção do parênquima, 6 lesões (4,5%). A hiperplasia epitelial atípica foi encontrada em 16 (11,8%) lesões, sendo que apresentava-se de forma isolada em 12 lesões e associada a outras entidades patológicas em 4 lesões. A hiperplasia atípica esteve correlacionada com os seguintes achados mamográficos: microcalcificações agrupadas, 12 casos; nódulo de limites imprecisos, 3 casos; e distorção do parênquima, 1 caso. Os autores concluem que a incidência de hiperplasia atípica em biópsias de lesões impalpáveis da mama é significativa, principalmente nas microcalcificações agrupadas vistas à mamografia.

**Unitermos:** Hiperplasia epitelial atípica. Lesão impalpável da mama.

**Keywords:** Atypical epithelial hyperplasia. Nonpalpable breast lesions.

**Trabalho realizado no Hospital Santa Lúcia - Brasília - DF.**

1 - Mastologista do Hospital Santa Lúcia; Preceptor de Residência Médica em Mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF); Membro do Corpo Editorial da Revista Brasileira de Mastologia.

2 - Mastologista do Hospital Santa Lúcia.

3 - Radiologista do Hospital Santa Lúcia.

4 - Patologistas - Hospital Santa Lúcia e HBDF.

**Endereço para correspondência:** Dr. Racso Yule Queiroz - Hospital Santa Lúcia - SHLS 716 - Bloco E - Sala 6 - Brasília - DF - CEP 70390-700.

## **Introdução**

O aumento na incidência do câncer da mama em países ocidentais tem levado à necessidade de identificar mulheres com risco aumentado para a doença, que poderiam vir a ser beneficiadas com programas de seguimento cuidadoso. Por outro lado, o significado prognóstico de condições mamárias benignas tem sido matéria de controvérsias, em grande parte devido à ausência de critérios uniformes para sua classificação e também pela prática comum de termos inadequados, tais como doença fibrocística ou displasia mamária, para designar uma grande variedade de alterações fisiológicas e patológicas (6, 10). Dupont e Page, usando exclusivamente critérios histopatológicos, mostraram evidências para uma associação entre risco de câncer da mama e alterações benignas proliferativas (2).

Alguns estudos têm revelado que mulheres submetidas a biópsia excisional da mama com diagnóstico de hiperplasia atípica têm um risco aumentado de quatro a cinco vezes para o subsequente desenvolvimento de câncer da mama, quando

**Tabela 1 - Indicações (achados mamográficos) da biópsia cirúrgica excisional**

Indicações	N=135	%=100
Microcalcificações agrupadas	73	54,0
Nódulo de limites imprecisos	30	22,2
Nódulo circunscrito	26	19,3
Dens. assim./dist. parênquima	6	4,5

**Tabela 2 - Tipo histológico da hiperplasia epitelial atípica**

Histologia da hiperplasia atípica	N=16	%=100
Ductal	12	75,0
Lobular	2	12,5
Ductal e lobular	2	12,5

**Tabela 3 - Achados mamográficos na hiperplasia epitelial atípica**

Mamografia/hiperplasia atípica	N=16	%=100
Microcalcificações agrupadas	12	75
Nódulo de limites imprecisos	3	18,7
Nódulo circunscrito	0	0
Dens. assim./dist. parênquima	1	6,3

comparadas com a população feminina em geral (2, 3, 9). Estes estudos também sugerem que mulheres com hiperplasia atípica e história familiar em 1º grau de câncer da mama ocasionam um risco aumentado em torno de 9 a 10 vezes.

A finalidade deste trabalho é relatar nossa experiência com a incidência de hiperplasia epitelial atípica em biópsias cirúrgicas de lesões impalpáveis da glândula mamária, lesões estas detectadas mamograficamente.

**Pacientes e métodos**

No período de 1º de agosto de 1992 a 31 de dezembro de 1995, foram realizadas biópsias cirúrgicas excisionais em 129 pacientes com 135 lesões mamográficas impalpáveis da glândula mamária. Todas as lesões foram localizadas através de

estereotaxia e marcadas com fio metálico. Havia 6 pacientes com 2 lesões, sendo ipsilaterais ou em ambas as mamas, que exigiram 2 localizações distintas. Todas foram do sexo feminino e com idade variando de 30 a 78 anos.

Nenhuma das pacientes apresentava lesão palpável. A biópsia excisional com localização pré-operatória foi sempre baseada em achados de mamografia. As indicações para o procedimento foram (tabela 1): microcalcificações agrupadas, 73 lesões (54%); nódulo de limites imprecisos, 30 lesões, (22,2%); nódulo circunscrito, 26 lesões (19,3%); e densidade assimétrica ou distorção do parênquima, 6 lesões (4,5%).

A biópsia cirúrgica foi realizada no máximo 24 horas após o procedimento de localização. Nas pacientes com microcalcificações agrupadas era feita sempre a radiografia da peça operatória. Este espécime era então encaminhado aos patologistas para que realizassem os cortes semi-seriados e a inclusão em parafina. Não se utilizou o exame anatomopatológico

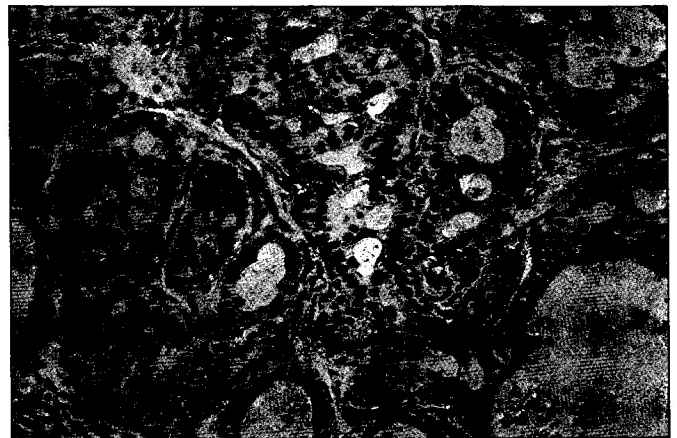


Figura 1 - Quadro histológico da hiperplasia ductal atípica.

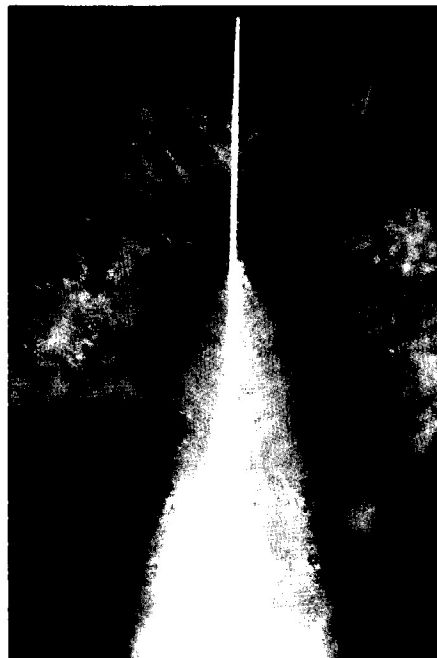


Figura 2 - Mamografia - Cystossarcoma phyllodes variedade benigna com hiperplasia ductal atípica.

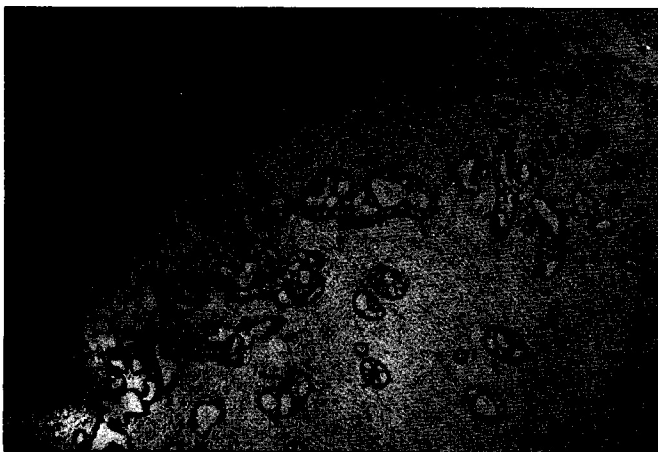


Figura 3 - Histologia - Cystosarcoma phyllodes variedade benigna com hiperplasia ductal atípica.

por congelação. Em relato anterior, detalhamos as técnicas de localização pré-operatória e biópsia cirúrgica (14).

### Resultados

A hiperplasia epitelial atípica esteve presente em 16 (11,8%) das 135 lesões biopsiadas. Se considerarmos o número de pacientes (n=129), este percentual aumenta para 12,4%. Em relação ao tipo histológico da hiperplasia (tabela 2), 12 foram ductais, 2 foram lobulares e 2 eram mistas (ductal e lobular). A hiperplasia atípica ductal (figura 1) foi a de maior incidência.

A idade das pacientes com atipia epitelial variou de 36 a 64 anos (média de 48,7 anos), sendo que em 2 casos houve história familiar em 1º grau de câncer da mama. A hiperplasia ocorreu de forma isolada em 12 (75%) dos casos, sendo que em 4 (25%) houve associação com outra entidade patológica, quais sejam, 3 carcinomas e um *Cystosarcoma phyllodes*, variedade benigna. Neste último caso, a hiperplasia atípica do tipo ductal estava no interior da lesão tumoral (figuras 2 e 3). Já nos casos de carcinoma, a hiperplasia foi encontrada nas adjacências da lesão neoplásica, que foram um carcinoma ductal in situ, um carcinoma lobular in situ e um carcinoma mucinoso infiltrante.

Os resultados correlacionando os achados mamográficos com o laudo histopatológico de hiperplasia atípica estão listados na tabela 3. Nota-se que o grande contingente de lesões atípicas esteve associado às microcalcificações agrupadas e, em menor escala, às lesões nodulares de limites imprecisos e à distorção arquitetural. Não ocorreu nenhum caso de hiperplasia atípica em nódulo circunscrito.

Em relação à conduta terapêutica, todas as 12 pacientes com hiperplasia atípica sem associação com outros tumores foram orientadas para seguimento cuidadoso com auto-exame mensal, avaliação clínica semestral e mamografia bilate-

ral anual. A mastectomia simples bilateral, com ou sem reconstrução, não foi realizada em nenhum caso. Já nos 4 casos onde a atipia esteve associada a lesão tumoral, a conduta terapêutica baseou-se na lesão neoplásica principal, quais sejam: ressecção segmentar com linfadenectomia axilar e radioterapia (carcinoma mucinoso infiltrante); ressecção segmentar e radioterapia (carcinoma ductal in situ); ressecção segmentar (carcinoma lobular in situ); e tumorectomia (*Cystosarcoma phyllodes* variedade benigna).

Por ocasião do levantamento, todas as pacientes estavam em seguimento clínico e mamográfico, num período que variou de 2 a 39 meses, com um tempo médio de 20,2 meses.

### Discussão

Oa achados da incidência de hiperplasia epitelial atípica em biópsias de lesões impalpáveis da mama (11,8%) em nosso material é intermediária àquela encontrada na literatura, que varia de 8% a 13% (4,7,13). A predominância da atipia ductal em relação à lobular também é similar a outros estudos (5, 13).

Em nossa série, a hiperplasia epitelial atípica foi mais frequentemente detectada em espécimes com microcalcificações agrupadas à mamografia. Isto é concordante com os relatos de *Helvie* e cols. e *Liberman* e cols. (5, 8), que também encontraram as microcalcificações como o principal sinal mamográfico correlacionado com a atipia celular ao estudo histológico. É importante salientar que, baseados no exame mamográfico, não temos como distinguir a hiperplasia atípica de um carcinoma ou a associação de ambos.

A hiperplasia atípica pode ser bilateral em até 40% dos casos. *Dupont* e cols. (3) mostraram que cerca de 31%-44% dos cânceres ocorreram no lado oposto ao da biópsia com atipia. Não há dados suficientes para afirmar que cânceres contralaterais originam-se de áreas com atipia, porém devemos ter sempre em mente que o risco para o desenvolvimento subsequente do carcinoma é bilateral.

Estudos efetuados em espécimes de autópsias têm mostrado uma frequência de hiperplasia atípica em torno de 9% nas mulheres sem câncer da mama e de aproximadamente 95% naquelas com neoplasma maligno (1, 11).

A conduta terapêutica em uma paciente com hiperplasia atípica, com base em uma biópsia e sem associação com outras patologias ou fatores de risco, é quase sempre conduzida através de auto-exame mensal, exame clínico semestral e mamografia anual. Isto inclui mulheres com menos de 40 anos, desde que a densidade mamária permita uma adequada avaliação parenquimatosa. Para o tratamento, não é feita a diferenciação entre se ter uma hiperplasia atípica ductal ou lobular, pois tais distúrbios acarretam riscos similares. *Reiner* tem preconizado a mastectomia bilateral, com ou sem reconstru-

ção, para mulheres com hiperplasia atípica em família com câncer realmente de fundo genético (12). A nosso ver, esta é uma questão muito delicada, pois envolve a retirada de um órgão que poderá nunca vir a ter um carcinoma. Temos discutido o assunto com nossas pacientes e elas opinam em relação à decisão terapêutica. Até o presente momento, todas preferiram um seguimento cuidadoso. Nos casos onde a hiperplasia atípica está associada a outros tumores, a conduta terapêutica é sempre baseada no neoplasma principal, sendo que

a atipia não tem peso na decisão nestas circunstâncias.

Finalizando, acreditamos que a significativa incidência de hiperplasia atípica em biópsias de lesões impalpáveis da mama é conseqüente à maior utilização da mamografia em mulheres assintomáticas nos últimos anos. Isto é de grande importância clínica, pois leva a um grupo de mulheres com risco aumentado para câncer de mama, que poderiam assim ser beneficiadas com programas de prevenção ou seguimento cuidadoso.

### Summary

*From August 1992 to December 1995, 129 women with 135 nonpalpable breast lesions were submitted to excisional biopsy. All the lesions were detected with mammography and were surgically removed by using a previous stereotactic localization. The indications for the biopsies were: clustered microcalcifications, 73 lesions (54%); tumor with irregular borders, 30 lesions (22,2%); circumscribed tumor, 26 lesions (19,3%); and abnormal density or architectural distortion, 6 lesions (4,5%). Atypical epithelial hyperplasia was present in 16 (11,8%) patients. In 4 these 16 patients, it was associated with breast tumors. The atypical hyperplasia presented with the following mammographic signs: clustered microcalcifications, 12 cases; tumor with irregular borders, 3 cases, and architectural distortion, 1 case. The authors conclude that the incidence of atypical hyperplasia in biopsy of nonpalpable breast lesions is important, mainly in the mammographic views with clustered microcalcifications.*

### Referências bibliográficas

- 1 - BARTOW, S. A. et al. - Prevalence of benign, atypical and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer: a forensic autopsy study. *Cancer*, 60: 2751-60, 1987.
- 2 - DUPONT, W. D.; PAGE, D. L. - Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med.*, 312:146-51, 1985.
- 3 - DUPONT, W. D. et al. - Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*, 71:1258-65, 1993.
- 4 - GARY, L. T. C. et al. - Nonpalpable breast lesions: association of mammographic abnormality with diagnosis after needle-directed biopsy. *Southern Med J*, 86:748-52, 1993.
- 5 - HELVIE, M. A. et al. - Atypical hyperplasia of the breast: mammographic appearance and histologic correlation. *Radiology*, 179:59-769, 1991.
- 6 - HUTTE, R. V. P. - Consensus meeting: is "fibrocystic disease" of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med.*, 110:171-3, 1986.
- 7 - LAFONTAN, B. et al. - Isolated clustered microcalcifications: diagnostic value of mammography - series of 400 cases with surgical verification. *Radiology*, 190:479-83, 1994.
- 8 - LIBERMAN, L. et al. - Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *A J R.*, 164:1111-3, 1995.
- 9 - LONDON, S. J. et al. - A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*, 267:941-4, 1992.
- 10 - LOVE, S. V.; GELMAN, R. S.; SILEN, W. - Fibrocystic "disease" of the breast: a nondisease? *N Engl J Med.*, 307:1010-4, 1982.
- 11 - NIELSEN, M. et al. - Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer*, 56:814-9, 1987.
- 12 - REINER, M. A. - Tratamento da atipia celular. In: Ariel, M.I. - Tratamento das lesões pré-malignas e do câncer inicial da mama. Rio de Janeiro, Revinter, p. 177-99, 1994.
- 13 - STOMPER, P. C. et al. - Atypical hyperplasia: frequency and mammographic and pathologic relationships in excisional biopsies guided with mammography and clinic examination. *Radiology*, 189:667-71, 1993.
- 14 - YULE, R. et al. - Localização pré-operatória e biópsia cirúrgica de lesões impalpáveis da mama. *Acta Oncol Bras.*, 14:213-6, 1994.