

E. T. Bernardello,  
J. Margossian,  
J. A. Bustos,  
G. Müller,  
D. Otero Vázquez,  
A. L. Margossian,  
F. Minuto

## Lesiones premalignas de la mama

### Breast premalignant lesions

#### SUMMARY

*A retrospective study on 115 patients with breast premalignant lesions, among a total of 1340 women affected of benign breast disease who underwent surgery in the past 15 years, has been carried out. This group, which represents the 8.6% of the series, includes any histological lesions considered nowadays as premalignant, as the atypical hyperplasia (61 cases, 53%), radial scar (10 cases, 8.7%), centered juvenile proliferative dysplasia (3 cases, 2.6%), nipple adenoma (3 cases, 2.6%) and the sclerosant adenosis (35 cases, 30.4%). Mean age was 43.3 years, compared to the 65.6 years of that of the 779 cases of carcinoma in our series. In 60% of the patients, primary diagnosis was reached by mammography even with non-palpable lesions. The remaining 40% was diagnosed by clinical features. Within a mean follow-up period of 78 months, 6 patients (5.2%) developed later on a breast carcinoma. One of the purposes of this study was to reach by statistical analysis actualized conclusions about this group of diseases which, usually, manifest prior to the cancer appearance and whose evolutionary behaviour remains a matter of discussion.*

#### Palabras clave

*Lesiones premalignas de la mama, Hiperplasia atípica de mama, Displasia proliferativa de mama, Adenosis esclerosante de la mama, Adenoma de pezón, Mamografía.*

#### Key words

*Breast premalignant lesions, Breast atypical hyperplasia, Breast proliferative dysplasia, Nipple adenoma, Breast sclerosant adenosis, Mammography.*

Hospital Parmenio Piñero.  
Buenos Aires  
(República Argentina.)

#### INTRODUCCION

Es por todos aceptado el hecho de que el cáncer de mama es la causa más frecuente de muerte por cáncer en la mujer de occidente y que su incidencia va en leve pero firme ascenso, aunque la tasa de mortalidad no ha variado en los últimos años.

También es conocido que su evolución es por lo general lenta y un grupo de ellos seguramente respeta ciertos parámetros histológicos progresivos hasta llegar a la forma neoplásica invasiva. Es en este controvertido aspecto donde existen ciertos cuadros histológicos que los patólogos definen como lesiones premalignas o de riesgo aumentado para el cáncer de mama. Son aquellas enfermedades que asociadas o no a otros factores de alto riesgo —por

ejemplo el antecedente hereditario de cáncer de mama— pueden desarrollar un cáncer de mama en mayor proporción que el de la población general.<sup>1</sup>

Estas enfermedades, aún no perfectamente definidas y hasta cambiantes —entran o salen del grupo de riesgo como la adenosis esclerosante—, deben tener patrones histológicos proliferativos de orientación neoplásica que se inserten en la cadena evolutiva del cáncer y demostrar fehacientemente por sí solas un incremento estadístico en cáncer de mama.

El objetivo de este trabajo es obtener conclusiones actualizadas sobre un grupo de enfermedades que generalmente se anticipan a la aparición del cáncer de mama y cuyo comportamiento evolutivo continúa siendo tema de constante discusión.

## MATERIAL Y METODOS

Se efectuó un análisis retrospectivo de 1.342 pacientes del sexo femenino operadas por patología mamaria benigna en los últimos 15 años en el Hospital Parmenio Piñero de Buenos Aires y en la práctica privada. Ciento quince de ellas tenían lesiones histológicas consideradas como premalignas: hiperplasia atípica, «radial scar», papilomatosis múltiple, displasia proliferativa juvenil focalizada (papilomatosis juvenil para Rossen), adenoma de pezón y adenosis esclerosante. Se analizan la edad, el estado hormonal, el motivo de consulta, los antecedentes hereditarios directos de cáncer de mama, los antecedentes de enfermedades mamarias previas benignas o malignas, el diagnóstico clínico y subclínico, la mamografía, el tratamiento, la histopatología y su evolución. Los datos estadísticos fueron obtenidos aplicando el análisis univariable de chi cuadrado por el método de Mantel-Haenszel<sup>2</sup> o de Fisher<sup>3</sup> y el riesgo relativo de acuerdo a Greenland.<sup>4</sup>

## RESULTADOS

Del total de 1.342 mujeres operadas por patología mamaria benigna en los últimos 15 años, sólo el 8,6% (115 casos) tenía lesiones premalignas. La edad promedio de estas pacientes fue de 46,3 años, con un rango de 17-87. El 67,5% (77 pacientes) era premenopáusica y el 32,5% (37) postmenopáusica.

La presencia del nódulo como motivo de la consulta sólo fue observado en el 34,5% de los casos con una media tumoral cuando pudo determinarse su tamaño de 16 mm. El derrame por el pezón se presentó en el 6,2% y el resto correspondió al dolor y/o al control.

El 23% de las pacientes tenía antecedentes hereditarios directos de cáncer de mama, el 28,3% de enfermedad mamaria benigna previa y el 8,8% había sido operada previamente de cáncer de mama.

El diagnóstico pudo realizarse a través de la mamografía en el 59,1% de las pacientes, sea por microcalcificaciones agrupadas (64,7%) o por opacidades (35,3%) tanto de bordes regulares como irregulares. La valoración clínica de estas pacientes, al igual que la valoración mamográfica, fue efectuada en una escala de valores directamente proporcional con los hallazgos. La clínica era totalmente normal

en 52 casos (45,6%), correspondía a patología benigna en 36 (31,6%), era dudosa en 23 (20%), sospechosa en 1 (1%) y maligna en 2 (1,8%). La mamografía era normal en 5 pacientes (4,3%), benigna en 43 (37,7%), dudosa en 28 (24,6%), sospechosa en 37 (32,4%) y maligna en 1 (1%).

El tratamiento fue siempre quirúrgico y consistió únicamente en la resección amplia de la lesión macroscópica o de la zona marcada en los casos de patología no palpable.

Se diagnosticaron 61 hiperplasias atípicas (53%), 10 «radial scar» (8,7%), 3 papilomatosis múltiple (2,6%), 3 displasias proliferativas juvenil focalizada (2,6%), 3 adenomas de pezón (2,6%) y 35 adenosis esclerosantes (30,5%).

La media de seguimiento fue de 78 meses, con un rango de 6-175. Seis pacientes desarrollaron en su evolución un cáncer de mama.

## DISCUSION

Las enfermedades premalignas de la mama fueron observadas sólo en un 8,6% de todas las pacientes intervenidas por patología benigna, cifra que se reduciría al 5,9% si no se considera la adenosis esclerosante como ocurría hasta no hace mucho tiempo. La media de edad de 46,3 años es un poco mayor que la correspondiente exclusivamente a la patología benigna (40,6 años), pero mucho menor que a la de los carcinomas que es de 56,6 años para nuestra serie de 779 cánceres de mama. Lo que sí es llamativo que la media de edad de las lesiones histológicas premalignas se acerca mucho a la de los carcinomas de mama no palpable, que en nuestra serie de 63 casos es de 49,4 años. Esto podría interpretarse o bien como una simple coincidencia de lesiones premalignas o malignas propiamente dicha o bien como una alerta histológica para un período de edad altamente riesgoso.

No extrañan las cifras halladas en lo que respecta al estado hormonal, pues el mayor grupo correspondió a las premenopáusicas, las que también tuvieron más cantidad de lesiones no palpables: 63%. Si comparamos las lesiones premalignas entre pre y postmenopáusicas con la serie general de patología benigna no preneoplásica —77 y 37 contra 951 y 275— existe diferencia estadísticamente significativa,  $p = 0,01$ .

El antecedente hereditario directo de cáncer de mama lo tenían el 23% de las pacientes, cifra que difiere de nuestra serie general de patología benigna no preneoplásica (15,4%). Para el cáncer el antecedente hereditario llegó al 22,6%.

Es de notar que a diferencia del resto de la patología benigna, y especialmente en nuestra serie de carcinomas, el tumor no fue el motivo más frecuente de la consulta, lo cual está directamente relacionado a que el diagnóstico de estas enfermedades fue fundamentalmente mamográfico.

El diagnóstico únicamente lo puede dar la microscopia. Ni siquiera la macroscopia de la pieza operatoria nos permite dilucidar algún diagnóstico diferencial de estas lesiones. Tanto la clínica como la mamografía no tienen la posibilidad de establecer en forma fehaciente sospecha de lesión premaligna, de manera que no caben aquí los parámetros de sensibilidad y especificidad. La clínica, de acuerdo a los síntomas o signos hallados, fue responsable del diagnóstico en el 40,9% de los casos. La mamografía a través y subclínico en el 57,5%, de la observación de lesiones no palpables, sea por opacidades —35,3%— o por la presencia de microcalcificaciones agrupadas —64,7%—, permitió el diagnóstico subclínico en el 59,1% restante. Es evidente que la relación entre diagnósticos clínicos y subclínicos es muy diferente entre las lesiones premalignas y los carcinomas (48 y 65 contra 735 y 44, respectivamente, con  $p < 0,005$ ).

Del total de 68 lesiones premalignas no palpables, 44 se pusieron en evidencia por microcalcificaciones (64,7%) y 24 por opacidades (35,3%). En el grupo de las microcalcificaciones, 29 exámenes mostraban más de 10 microcalcificaciones agrupadas (65,9%) y 15 (34,1%) menos de 10. Si se compara esta proporción con el mismo tópico, pero referido exclusivamente a los cánceres de mama no palpables (70 más de 10 y 39 menos de 10), no se obtiene diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,84$ ).

El diagnóstico exclusivamente mamográfico en pre y postmenopáusicas —42 y 35, 25 y 12— tampoco mostró diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,18$ ).

De las 24 opacidades no palpables, es llamativo el hecho que la mayoría de ellas tenían bordes regulares o parcialmente regulares (66%). Pero el 33% de imágenes de bordes irregulares señala, además de una interpretación mamográfica de malignidad, una disposición de la trama mamaria que difícilmente se observa en patologías mamarias benignas en general.

Todos nuestros casos han sido operados exclusivamente por resección, pues consideramos que el riesgo de futuro carcinoma no justifica operaciones de mayor envergadura —adenomastectomías y hasta mastectomías profilácticas.

El estudio histopatológico diagnosticó 61 hiperplasias atípicas, 10 radial scar, 3 papilomatosis múltiple, 3 displasias proliferativas juvenil focalizadas, 3 adenomas de pezón y 35 adenosis esclerosante. Esta última lesión fue observada asociada además a la hiperplasia atípica en 4 casos, al radial scar en 4 y a la papilomatosis múltiple en 1. Otra lesión asociada fue la hiperplasia atípica y el radial scar en 1 caso.

De los 61 casos de hiperplasia atípica, lesión a quien nadie discute su condición de premaligna,<sup>5,6</sup> el 69% (42 casos) el diagnóstico fue a través de la imagen mamográfica, ya sea por la presencia de microcalcificaciones (59,5%) o por opacidad (40,5%), pero en ambos casos la sospecha diagnóstica estaba orientada hacia el cáncer, observación que también hacen otros autores,<sup>7</sup> ya que, como expresamos anteriormente, el diagnóstico de estas lesiones es exclusivamente microscópico.

El «radial scar», lesión que presenta un área central con elastosis, fibrosis y proliferación celular y un área periférica con lesiones de hiperplasia atípica ductal y que para algunos autores puede originar carcinomas tanto en el sector central como periférico,<sup>8</sup> fue el 8,7% (10 casos) del total de lesiones premalignas. También la imagen mamográfica fue la responsable del diagnóstico en el 80% de los casos y aquí observamos que esta lesión que en general se la describe a la mamografía como imagen estelar no cálcica,<sup>9,10</sup> las microcalcificaciones agrupadas era la única imagen en 4 casos de nuestra serie. La imagen estelar distorsionada es la resultante de la fibrosis radiada que caracteriza este lesión, pero el componente epitelial con hiperplasia que se encuentra formando islotes en la periferia también puede manifestarse a la mamografía a través de microcalcificaciones. Al igual que la hiperplasia atípica y de todas las lesiones premalignas, la sospecha diagnóstica siempre debe estar orientada al cáncer.<sup>11</sup>

La adenosis esclerosante que según Azzopardi<sup>12</sup> es la lesión benigna más comúnmente mal interpretada como carcinoma invasor, de acuerdo a los trabajos de Page y Jensen,<sup>13</sup> actualmente es considerada como enfermedad con riesgo de cáncer ligeramente elevado, sobre todo cuando no está asociada

a otras lesiones premalignas. De los 35 casos (30,4%), en 17 el diagnóstico fue hecho a través de la mamografía y la imagen que prevaleció fue la de las microcalcificaciones.

Muchos autores coinciden en hallarla asociada a otras enfermedades proliferativas y al carcinoma no invasor,<sup>14, 15, 16</sup> nosotros sólo la hemos observado asociada a otras lesiones premalignas.

De los 115 casos, 10 (8,7%) tenían más de una lesión premaligna. La adenosis esclerosante, junto a la hiperplasia atípica (4 casos), al radial scar (4 casos) y a la papilomatosis múltiple (1 caso), fue la más frecuente. En 1 caso la hiperplasia atípica se encontró asociada al radial scar.

Con una media de seguimiento de 78 meses, 4 pacientes con antecedente de carcinoma previo desarrollaron en la mama restante una hiperplasia atípica y 6 un carcinoma posterior.

## RESUMEN

Se efectúa un análisis retrospectivo de 115 pacientes con lesiones premalignas de la mama sobre un total de 1.340 pacientes del sexo femenino operadas por patología mamaria benigna en los últimos 15 años. Este grupo, que correspondió al 8,6% de la serie, comprende todas aquellas lesiones histológicas que en la actualidad son consideradas como premalignas, como la hiperplasia atípica (61 casos, 53%), el radial scar (10 casos, 8,7%), la displasia proliferativa juvenil focalizada (3 casos, 2,6%), la papilomatosis múltiple (3 casos, 2,6%), el adenoma de pezón (3 casos, 2,6%) y la adenosis esclerosante (35 casos, 30,4%). La media de edad fue de 46,3 años, contra los 56,6 de nuestra serie de 779 carcinomas. Responsable del diagnóstico primario fue la mamografía en el 60% de los casos con imágenes patológicas no palpables, correspondiendo a la clínica el 40% restante. Con una media de seguimiento de 78 meses, 6 pacientes (5,2%) desarrollaron posteriormente carcinoma de mama. A través del análisis es-

tadístico se trata de obtener conclusiones actualizadas sobre este grupo de enfermedades que generalmente se anticipan a la aparición del cáncer y cuyo comportamiento evolutivo continúa siendo tema de constante discusión.

## REFERENCIAS

1. Page DL. Precursor lesions initial studies in breast cancer: Premalignant breast disease. IV Congreso Argentino de Mastología. Buenos Aires (Argentina), 1991.
2. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-748.
3. Fisher B, Rosner BA. Fundamentals of biostatistics. Boston Dextbury Press, 1982; 308.
4. Greenland S, Robins JM. Stimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics* 1985; 41: 58-68.
5. Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer* 1990; 66 (6S): 1326-1335. Ref. 44.
6. Mosto AH. Premalignant lesions. V Congreso Internacional de Mastología. Buenos Aires (Argentina), 1988.
7. Helvie MA, Hessler C, Frank TS, Ikeda DM. Atypical hyperplasia of the breast: Mammographic appearance and histologic correlation. *Radiol* 1991; 179 (3): 759-764.
8. Mosto A, Mosto J, Pollina MA. Es la cicatriz radiada una lesión preneoplásica. IV Congreso Argentino de Mastología. Extracto 1991; 60.
9. Suresh K, Mukherji MD. Radial scar masquerading as an occult breast carcinoma. *Breast Dis* 1989; 2: 203-209.
10. Frouge C, Tristant H et al. Radial scar on mammary/correlation with histology in 40 cases. 7th Int. Cong. on Senology. Rodas (Greece), 1992.
11. Papaevangelou ME, Apostolikas NA, Agnatis NI. Radial scars of the breast and their difficulty in diagnosis. 7th Int. Cong. on Senology. Rodas. Greece, 1992.
12. Azzopardi J. Problems in breast pathology. En: Major problems in pathology. WB Saunders Comp. Ltda. London, 1979.
13. Jensen R, Page D, Dupont W, Rogers L. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1989; 64: 1977.
14. Mosto A, Mosto J, Pollina M. Adenosis esclerosante y lesiones asociadas. *Rev Arg de Mastología* 1989; 8: 37.
15. Eusebi V, Collina G, Bussolati G. Carcinoma *in situ* in sclerosing adenosis of the breast: An immunocytochemical study. *Semin Diag Pathol* 1989; 6: 146.
16. Oberman H, Markey B. Non invasive carcinoma of the breast presenting in adenosis sclerosing. *Mod Pathol* 1991; 4: 31.