



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA CATARINA DE OLIVEIRA ALMEIDA**

***FIBROADENOMAS MAMÁRIOS - QUE ENTIDADE?***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO  
DIAS**

**OUTUBRO/2015**



# Índice

Resumo . . . . .	iv
Abstract . . . . .	v
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2 Material e métodos</b>	<b>3</b>
<b>3 Resultados</b>	<b>4</b>
3.1 Epidemiologia . . . . .	4
3.2 Macroscopia e Histologia . . . . .	4
3.3 Fatores de risco . . . . .	5
3.4 Fatores protetores . . . . .	7
3.5 Clínica . . . . .	8
3.5.1 Sinais e sintomas . . . . .	8
3.5.2 Exame objetivo mamário . . . . .	9
3.6 Exames complementares . . . . .	9
3.6.1 Ecografia . . . . .	9
3.6.2 Mamografia/Tomossíntese . . . . .	10
3.6.3 Citologia . . . . .	11
3.6.4 Biópsia . . . . .	12
3.6.5 Ressonância Magnética . . . . .	13
3.7 Diagnósticos diferenciais . . . . .	14
3.8 Tratamento . . . . .	15
3.8.1 Tratamento Conservador . . . . .	15

3.8.2	Tratamento Médico . . . . .	16
3.8.3	Tratamento Cirúrgico . . . . .	17
3.8.4	Técnicas minimamente invasivas . . . . .	19
3.9	Evolução . . . . .	21
<b>4</b>	<b>Discussão</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>Agradecimentos</b>	<b>26</b>

## Resumo

**Introdução:** A informação sobre fibroadenomas disponível para os clínicos é escassa e desordenada, dificultando a orientação correta das doentes.

**Métodos:** Pesquisa de artigos de científicos e de revisão no motor de busca PubMed, complementada com livros sobre o tema.

**Resultados:** A patogenia ainda não é clara, mas acredita-se que haja uma associação com mutações dos genes *bcl-2* e *MED12*. Alguns fatores de risco e protetores para o desenvolvimento de fibroadenomas estão descritos. Não existem protocolos de orientação diagnóstica ou terapêutica. A tríplice diagnóstica (clínica, imagem e citologia) é aconselhada pela sua alta sensibilidade. A utilização de outros exames complementares de diagnóstico deve reservar-se para quando existem outros achados não consistentes com o diagnóstico de fibroadenoma. O tratamento clássico resume-se a conservador ou cirúrgico. Pondera-se a cirurgia pela idade da doente, o número, o tamanho e a instabilidade do(s) fibroadenoma(s), dúvida diagnóstica e ansiedade da doente. Têm surgido novos métodos minimamente invasivos, destacando-se a Ecoterapia e o Mamótomo, com bons resultados e segurança. Parece haver uma associação do fibroadenoma com maior risco de cancro da mama, especialmente se complexos e/ou com atipia.

**Discussão:** A informação disponível é, muitas vezes, não consensual. É necessária a formulação de orientações diagnósticas e terapêuticas como fonte de informação dos clínicos. O tratamento dos fibroadenomas pode prevenir possíveis cancros da mama. O investimento deverá orientar-se para os métodos de tratamento minimamente invasivos.

**Palavras-chave:** patologia benigna da mama, fibroadenomas, tumores da mama

## Abstract

**Background:** The clinicians' current available information is scarce and disorganized, making it difficult to properly guide the patients.

**Methods:** Scientific and review articles in PubMed search engine, supplemented with books on the subject.

**Results:** Pathogenesis is still unclear, but it is believed that there is an association with *Med12* and *bcl-2* gene mutations. Some risk and protection factors for the development of fibroadenomas are described. There are no diagnostic or therapeutic orientation protocols. The triple diagnostic (clinical, imaging and cytology) is advised thanks to its high sensitivity. The use of other complementary diagnostic tests should be applied only when there are other findings not consistent with the diagnosis of fibroadenoma. Classic treatment boils down to conservative or surgical. Surgery should be considered according with the age of the patient, fibroadenoma's number, size and instability, diagnostic uncertainty and patient's anxiety. There have been new minimally invasive methods, specially Ecotherapy and Mammotome with good results and safety. It appears to be an association of fibroadenomas with increased risk of breast cancer, especially if complex and/or presenting atypia.

**Discussion:** The available information is not consensual. The development of diagnostic and therapeutic guidelines is essential as a source of clinical information. The treatment of fibroadenomas can prevent possible breast cancers. The investment should be directed to minimally invasive treatment methods.

**Key words:** breast benign pathology, fibroadenomas, breast tumors

# Introdução

O tecido mamário das mulheres é influenciado por várias hormonas e sujeito a constantes variações fisiológicas durante a vida. Estas alterações podem levar ao desenvolvimento de várias condições patológicas.<sup>1</sup>

Os fibroadenomas são os tumores sólidos mais frequentes da glândula mamária, cuja incidência e prevalência têm aumentado nas últimas décadas.<sup>2</sup> O uso difundido da ecografia veio revelar que o fibroadenoma é comum durante a vida reprodutiva.<sup>3</sup> Afeta predominantemente mulheres entre os 16 e os 39 anos e mais marcadamente entre os 21 e os 25 anos.<sup>2</sup> Este trabalho tem como objectivo apresentar o que de mais recente se tem publicado na investigação desta área, assim como organizar os dados disponíveis de modo a permitir aos clínicos consultar uma informação atualizada e de validade científica.

Este é um tema cuja investigação tem sido muito limitada, sendo frequentemente desvalorizado, ocupando as doenças malignas da mama o foco principal. Consequentemente, a informação disponível é escassa e muitas vezes contraditória. Isto coloca dificuldades aos clínicos que se deparam com doentes portadoras de lesões mamárias e que se questionam quanto ao diagnóstico, tratamento, vigilância e prognóstico, mas, sobretudo, se podem assegurar a sua benignidade.<sup>2</sup> O esclarecimento da doente é muito importante, pois tanto a desvalorização da doença como incerteza por parte do médico pode levar a consequências danosas, como ansiedade e medo.

É importante lembrar que a incidência de cancro da mama tem vindo a aumentar nos últimos anos em Portugal<sup>4</sup> e o impacto psicológico de uma patologia benigna da mama é patente, em particular em doentes fibroadenomas mamários que, em alguns casos, são múltiplos.

Uma vez que esta patologia afeta essencialmente doentes mais jovens, coloca-se também o

problema de conhecer a interação entre esta doença e uma possível gravidez. Ainda, a presença de outras patologias ginecológicas, particularmente hormonodependentes, representa uma dificuldade acrescida no momento de optar pelo tratamento, pelo desconhecimento dos seus efeitos nos fibroadenomas.<sup>5</sup>

O fibroadenoma encontra-se, mais raramente, nas formas "juvenil" (nas idades entre 10 e 18 anos),<sup>6</sup> "complexa" e, ainda, "extramamária", com localizações tão distintas como bexiga, próstata, braço e pálpebra.<sup>5</sup> Os fibroadenomas com tamanho superior a 5cm - "fibroadenomas gigantes" - são quase exclusivos de mulheres adolescentes ou peri-menopausicas, idades extremas do período fértil.

Por se tratarem de tumores estrogênio-dependentes, podem sofrer aumento de volume e transformação secretora durante a gravidez e a amamentação. Estes "fibroadenomas da gravidez e amamentação" tendem a involuir, mas raramente desaparecem.<sup>2</sup>

São designados "fibroadenomas múltiplos" se estão presentes cinco ou mais fibroadenomas em uma ou ambas as mamas.<sup>2</sup>

Admite-se que o fibroadenoma seja originado no lóbulo mamário, com dependência hormonal, que aumenta durante o período de amamentação e regride na pós-menopausa. Apesar de se considerar estrogênio-dependente não responde a terapêutica hormonal.<sup>5</sup> A transformação maligna é rara<sup>2</sup> e é ainda motivo de debate, não sendo consensual o risco acrescido de cancro da mama conferido pela presença de fibroadenomas.

Uma hipótese para explicar a patogénese dos fibroadenomas assenta na descoberta de níveis elevados da expressão do gene *bcl-2* nas células epiteliais dos fibroadenomas. Este gene é responsável pela prevenção da apoptose. Assim, este mecanismo pode-se revelar essencial no desenvolvimento dos fibradenomas.<sup>3</sup>

Além disso, num dos trabalhos mais atuais sobre o tema, é identificada uma alta recorrência (59%) de mutação somática no gene MED12, situado no cromossoma X, em 98 amostras de fibroadenomas. A mutação é apenas encontrada nas células do estroma e não nas epiteliais. Esta mutação já foi previamente identificada num estudo de 2011, Mäkinen et al., associada a leiomiomas uterinos. Os dados sugerem que, sendo a mama e o útero órgãos-alvo dos estrogénios, haverá uma base genética comum, sustentada por mutações MED12.<sup>7</sup>

# Material e métodos

Procedeu-se à seleção sistemática das publicações entre Janeiro de 1981 e Setembro de 2015, identificadas na *Pubmed*, através do cruzamento dos termos *fibroadenoma, breast, etiology, genetics, epidemiology, management, pregnancy, family history, adolescence, histopathology, contraceptive, risk factors* e *protective factors*, obtidos com base na sua disponibilidade na Biblioteca Central dos Hospitais da Universidade de Coimbra e *online*. Foram selecionados criticamente os artigos relevantes escritos na língua inglesa e portuguesa, incluindo artigos científicos e artigos de revisão, numa análise qualitativa. Foram, também, incluídas publicações referenciadas em artigos individuais selecionados.

Foi igualmente efetuada uma pesquisa de livros considerados relevantes para o tema.

# Resultados

## 3.1 Epidemiologia

Os fibroadenomas são as lesões mamárias benignas mais frequentes em mulheres com menos de 25 anos. Verifica-se a sua existência em cerca de 12% dos nódulos palpáveis e em quase metade das biópsias realizadas. Tem sido reportada uma idade média de incidência na faixa etária dos 20-30 anos,<sup>8</sup> podendo manifestar-se na adolescência. São raros após a menopausa e, quando encontrados, frequentemente estão calcificados, o que revela uma possível associação com a estimulação estrogénica.<sup>9</sup> São assintomáticos em 25% dos casos, múltiplos em 13% a 20% e bilaterais em 10 a 15% dos casos.<sup>3,5,6</sup> Os fibroadenomas são mais comuns na mama esquerda e predominam nos quadrantes supero-externos.<sup>3,10</sup> Estima-se que afetem mais de 20% da população feminina dos 16 aos 40 anos, sendo esperado um valor real superior, dado tratarem-se, muitas vezes, de nódulos assintomáticos.<sup>2</sup> O crescimento é geralmente auto-limitado, não ultrapassando os 3 a 4 cm de diâmetro, tendo uma média de 2 a 3 cm e podendo atingir 6 a 7 cm, designando-se, então, fibroadenoma gigante. A transformação maligna está maioritariamente associada a uma faixa etária entre os 40 e os 45 anos.<sup>5</sup>

## 3.2 Macroscopia e Histologia

Os fibroadenomas apresentam um espectro amplo de alterações epiteliais e estromais, que variam com o tempo e dependem do ambiente hormonal envolvente.<sup>11</sup> Podem ser únicos ou múltiplos, de tamanho variado, redondos ou ovulares, mais frequentemente capsulares, com superfície lisa e regular ou lobulada.<sup>2</sup>

O fibroadenoma é constituído por lóbulos formados por duas camadas de células epiteliais

e mioepiteliais circundadas por estroma, que podem sofrer várias modificações - hialinização, calcificação, aumento da celularidade e alterações mixóides.<sup>2</sup>

Os "fibroadenomas complexos" estão associados a características histológicas que podem incluir quistos, adenose esclerosante, calcificações epiteliais ou metaplasia apócrina papilar. Os fibroadenomas simples, por sua vez, não apresentam estas características.<sup>12</sup> O padrão do tipo pericanalicular resulta do crescimento do estroma em torno dos ductos tubulares e o padrão intracanalicular resulta da compressão desses ductos.<sup>6,11</sup> Em idades mais avançadas, os fibroadenomas tendem a involuir ou calcificar, apresentado tamanho mais reduzido. Apresentam, predominantemente, o padrão intracanalicular, atrofia epitelial, calcificação intraductal, hialização e calcificação estromal. Pelo contrário, nas jovens prevalece o padrão pericanalicular, epitélio normotrófico, adenose comum, metaplasia apócrina, hiperplasia típica e estroma normo e hiper celular, sendo nesta faixa etária que se verifica uma maior atividade do tumor.<sup>11</sup>

### 3.3 Fatores de risco

Assim como a patogenia, os fatores de risco ainda não estão totalmente esclarecidos nem são consensuais.<sup>8</sup>

É reconhecido que na puberdade aumenta o risco de desenvolvimento de fibroadenomas conferido pela **exposição endógena de estrogénios**. A partir dos 25 anos há, então, uma diminuição do seu efeito e uma redução mais significativa após a menopausa.<sup>8</sup> Os lóbulos mamários vão involuindo ou regredindo com a idade. Essa involução pode contribuir para diminuir a taxa de cancro da mama em mulheres com mais de 50 anos.<sup>13</sup> Contudo, não foi demonstrado que a idade da menarca e da menopausa alterem o risco de desenvolvimento de fibroadenomas.<sup>14</sup>

A **gravidez**, por sua vez, geralmente provoca um aumento de volume dos fibroadenomas,<sup>15</sup> mas também uma transformação secretora destes.<sup>2,10</sup> O aumento de volume pode ocorrer logo nas primeiras semanas de gestação, sendo possível que duplique de tamanho entre os três e seis meses. As causas deste crescimento abrupto devem prender-se nas altas concentrações de estrogénios, progesterona e prolactina durante a gravidez, promovendo o desenvolvimento ductal e a formação de estruturas túbulo-alveolares.<sup>10</sup>

Existem, ainda, vários casos reportados de associação entre a toma de **ciclosporina A** e o desenvolvimento de alterações mamárias, mais frequentemente fibroadenomas, que podem ser únicos, múltiplos, unilaterais ou bilaterais, com uma prevalência muito superior à população geral - 1 caso na população geral para 9,4 casos em doentes tratados com ciclosporina A.<sup>16</sup> Poderá existir uma ligação entre a ação da ciclosporina nas gengivas, que causa hipertrofia por ação nos fibroblastos gengivais, e as ações na mama, causando hipertrofia e fibroadenomas.<sup>16</sup> Para além do efeito direto nos fibroblastos, existem outros possíveis mecanismos, como por exemplo a ação hormonal.<sup>17</sup> A descontinuação do tratamento com ciclosporina e substituição por outro imunossupressor, tacrolimus, pode favorecer a regressão dos fibroadenomas. No entanto, a redução poderá ser limitada se durante o uso da ciclosporina se tiver instalado fibrose mamária.<sup>18</sup>

A infecção pelo **Vírus Epstein-Barr** foi associada ao desenvolvimento de fibroadenomas em 45% dos casos estudados, limitando-se a doentes imunocomprometidas. Desconhece-se o mecanismo envolvido. Possivelmente, a presença do vírus nas células epiteliais provoca a sua proliferação e transformação pré-neoplásica.<sup>19</sup>

Foi, ainda, associada uma maior incidência de fibroadenomas a mulheres de **classes socioeconómicas mais elevadas**.<sup>3,14,20</sup> Não é claro se este fator se deve a um aumento da preocupação ou consciencialização das doenças da mama.<sup>3</sup>

Um risco aumentado de desenvolvimento de fibroadenomas foi associado à **raça negra**.<sup>14</sup> Não existe consenso, havendo uma incidência constante nos diferentes grupos étnicos segundo outros autores.<sup>3</sup>

Um estudo empírico revela que mulheres com mais de 25% de **densidade de tecido mamário fibroglandular**, apresentam um risco para doença benigna proliferativa mamária 1,91 vezes superior. Uma vez que o aumento da densidade mamária já foi antes relacionado com risco de cancro da mama, questiona-se a sua influência na etiologia dos fibroadenomas e, posteriormente, no cancro da mama.<sup>21</sup>

Como o fibroadenoma tem uma dependência hormonal,<sup>5</sup> é de esperar uma relação com a **terapia hormonal de substituição**. No entanto, os dados são inconsistentes,<sup>21</sup> havendo estudos que a identificam como fator de risco,<sup>22-24</sup> outros que não revelam associação<sup>21,25</sup> e, ainda,

outros que afirmam ter efeito protetor.<sup>26</sup>

A administração de **contracetivos trifásicos** a mulheres portadoras de doenças benignas da mama tem sido desaconselhada pela predominância estrogénica da formulação.<sup>27</sup> No entanto, os benefícios na mama das formulações trifásicas têm sido comparadas às monofásicas, incluindo uma redução na incidência de doenças benignas da mama.<sup>28</sup>

A associação com a **história familiar** não é estatisticamente definitiva, segundo uns autores,<sup>8,26</sup> no entanto, existem evidências de uma forte associação entre o desenvolvimento de fibroadenomas e história familiar de doenças da mama, incluindo cancro.<sup>3,29,30</sup>

### 3.4 Fatores protetores

Igualmente importantes, são os fatores protectores para o desenvolvimento de fibroadenomas.

Como já foi descrito, a partir da **menopausa**, os fibroadenomas geralmente involuem.<sup>15</sup> No entanto, é necessária precaução por maior risco de transformação maligna nessa idade.<sup>5</sup>

Por sua vez, foi demonstrada uma diminuição do risco de doença mamária proliferativa benigna associada à **obesidade**.<sup>21,26,31</sup> Esta diminuição do risco estende-se aos fibroadenomas mamários, estando reportada uma protecção consistente em vários estudos.<sup>20,32</sup> O mecanismo ainda não é claro, mas poderá estar relacionado com os distúrbios menstruais e níveis de estrogénio alterados nas doentes obesas.<sup>32</sup>

Ainda, de acordo com Friedenreich et al., os **contracetivos orais** podem diminuir o risco de doença benigna proliferativa mamária, apesar de haver alguma inconsistência.<sup>21</sup> No entanto, Nelson et al. 2002 reforçam a redução do risco com vários estudos anteriores,<sup>26,31</sup> sugerindo que a progesterona poderá proteger contra fibroadenomas.<sup>3,8,33</sup> Num estudo mais recente contendo uma amostra mais alargada, concluiu-se que contracetivos orais combinados que contenham até 0,05 mg de estrogénio reduzem o risco de complicações em casos de fibroadenomas mamários, mas a protecção também se estende a doses superiores de estrogénio, usadas nas preparações mais antigas.<sup>33</sup>

Existe também uma relação entre a peroxidação lipídica e os fibroadenomas, causada por deficientes defesas antioxidantes. O baixo nível de antioxidantes pode ser explicado pela de-

ficiência de glutatião reduzido. Sabe-se que a administração de **vitamina E** e **vitamina C** reduz a concentração de peróxidos lipídicos e aumenta o nível de glutatião reduzido, sendo, por isso, uma possível arma na proteção contra fibroadenomas mamários.<sup>34</sup> De igual forma, a ingestão de frutas e vegetais tem sido associada a uma diminuição da incidência de fibroadenomas.<sup>35,36</sup> O risco relativo de desenvolvimento de fibroadenomas é de 0,4 para consumo de fruta superior a 1,19 porções por dia e para consumo de vegetais superior a 2,62 porções diárias.<sup>36</sup> A exposição a estes antioxidantes é especialmente relevante na adolescência, período de formação do tecido mamário.<sup>35</sup> É, ainda, importante referir que os níveis baixos de antioxidantes estão associados a um maior risco de cancro, portanto a administração tanto de vitamina E como de vitamina C será uma mais-valia na prevenção da possível malignização.<sup>34,37</sup>

Em relação ao **tabaco**, a maioria dos estudos não evidencia uma alteração do risco de desenvolvimento de fibroadenomas.<sup>20,21</sup> No entanto, o tabagismo tem sido associado a efeitos anti-estrogénicos e, conseqüentemente, a uma diminuição do risco de fibroadenomas e doenças mamárias benignas em geral.<sup>8,24</sup>

Foi, ainda, demonstrada uma redução do risco de fibroadenomas com o aumento do número de **partos**. Sendo que os fibroadenomas provavelmente resultam de processos hiperplásicos estrogénio-dependentes, é possível que este efeito protetor resulte da rápida proliferação do tecido epitelial da mama, seguida por diferenciação hormonal que ocorre durante a gravidez.<sup>8,26</sup>

## **3.5 Clínica**

### **3.5.1 Sinais e sintomas**

Clinicamente, o fibroadenoma apresenta-se como um nódulo indolor, de crescimento lento, com um a três centímetros, podendo, no entanto, atingir maiores dimensões.<sup>11</sup> Os nódulos subclínicos podem constituir um achado em ecografias de rotina.<sup>2</sup> Durante a gravidez e a lactação, pode haver um estímulo rápido para o seu crescimento e, conseqüentemente, induzirem dor por lesão tecidual.<sup>5</sup>

### **3.5.2 Exame objetivo mamário**

#### **Inspeção**

Geralmente apenas são visíveis à inspeção quando adquirem grandes dimensões em mamas pequenas ou flácidas.<sup>2</sup>

#### **Palpação**

Apenas são palpáveis com dimensões superiores a 1 cm, usualmente. No entanto, a sua detecção depende de factores como a localização do nódulo, densidade das mamas e experiência do médico.<sup>2</sup> Apresentam-se como tumor único ou múltiplo, móvel, bem delimitado, não fixo ao tecido adjacente, lobulado, com maior ocorrência no quadrante supero-externo.<sup>5,10</sup> A consistência é fibroelástica mas, nos nódulos de longa duração, pode haver deposição de calcificação distrófica, e o nódulo passa a ter consistência pétreo.<sup>5</sup>

#### **Pesquisa de corrimentos e adenopatias**

Não se acompanham de corrimento mamilar nem adenopatias loco-regionais, existindo isoladamente. Podem ocorrer se existirem outras condições patológicas associadas.<sup>2</sup>

## **3.6 Exames complementares**

Não estão definidas *guidelines* ou protocolos para orientação diagnóstica de fibroadenomas.<sup>2</sup>

### **3.6.1 Ecografia**

A ecografia é uma técnica imagiológica bem estabelecida no diagnóstico de doenças da mama, sendo o exame de primeira linha nas mulheres jovens. Atualmente, tem um papel primordial no diagnóstico diferencial entre doenças benignas, malignas e indeterminadas através das características da lesão. Assim, será possível identificar um subgrupo de nódulos que não necessitam de biópsia. O valor preditivo negativo para a classificação benigna ecográfica é de

99,5%<sup>38</sup> e o valor preditivo positivo é de 38%.<sup>39</sup> Esta acuidade diagnóstica permite dispensar, em geral, outros exames imagiológicos.<sup>2</sup>

Na lesão deve ser procurada inicialmente qualquer característica maligna e só depois avaliadas as benignas. Logo, qualquer característica sugestiva de malignidade exclui a lesão da categoria de benigna ecograficamente.<sup>38</sup> Na tabela 3.6.1 estão enumeradas características ecográficas de malignidade e benignidade. É necessária precaução especialmente na avaliação de cancro da mama de menores dimensões, pois podem não apresentar características malignas tão marcadas.<sup>39</sup>

Malignidade	Benignidade
Espiculações	Bem circunscrito
Mais alto do que largo	Forma elipsóide
Hipoecogenicidade	Hiperecogenicidade
Microlobulações	Lobulações bem circunscritas
Margens angulares	Pseudocápsula fina
Sombra acústica	Reforço posterior
Calcificações punctiformes	Calcificações "em pipoca"

Tabela 3.1: Achados ecogénicos: maligno vs benigno<sup>5,39,40</sup>

### 3.6.2 Mamografia/Tomossíntese

A mamografia não é utilizada por rotina porque o tecido mamário é radiologicamente denso e sensível a radiação ionizante.<sup>38</sup> No entanto, a mamografia digital apresenta uma maior exatidão do que a analógica, com menor débito de radiação, devendo ser considerada em mulheres com idades cada vez mais jovens e permitindo o aumento da periodicidade da sua utilização.<sup>41</sup>

Aplicada ao estudo de fibroadenomas, o diagnóstico é conclusivo caso sejam visíveis macrocalcificações no interior da lesão, as "calcificações em pipoca", correspondente ao BI-RADS 2 ("Breast Imaging Reporting and Data System"<sup>42</sup>). Noutros casos, o risco de malignidade é superior a 2%, sendo recomendada uma investigação mais aprofundada da lesão.<sup>5</sup>

### 3.6.3 Citologia

A punção aspirativa com agulha fina ("FNAC- Fine Needle Aspiration Cytology") é um método diagnóstico crucial, pois trata-se de uma lesão benigna da mama associada a diagnóstico citológico específico.<sup>5</sup> Na figura 3.1 está representada o tipo de seringa utilizada neste procedimento.



Figura 3.1: Seringa utilizada na "FNAC"

No esfregaço observam-se grupos celulares epiteliais em dedo de luva agrupados e numerosos núcleos desnudos, muitas células ductais coesas em monocamadas e fragmentos de células do estroma.<sup>5</sup>

É, sobretudo, fundamental para identificar características proliferativas, que não são detetáveis pela imagiologia, transformação maligna e, ainda, para tranquilizar a doente e, muitas vezes, o médico.<sup>2</sup> Geralmente, é considerada em faixas etárias mais elevadas ou quando se adota uma terapêutica conservadora.<sup>5</sup>

Isoladamente, a citologia tem elevada sensibilidade (70 a 90%), enquanto que a tríplice diagnóstica (clínica, imagem e citologia) tem sensibilidade de 99,6%, com a probabilidade de falsos negativos inferior a 1%, a qual aumenta em mulheres com mais de 35 anos.<sup>5</sup>

### 3.6.4 Biópsia

A biópsia ("Core Biopsy") é muito útil no diagnóstico diferencial deste tipo de lesões mamárias,<sup>11</sup> possuindo altas taxas de sensibilidade (90,72%) e especificidade (98,36%),<sup>43</sup> tornando-se o método mais exato no estabelecimento do diagnóstico.<sup>44</sup>

É um procedimento minimamente invasivo, realizado percutaneamente com anestesia local.<sup>41</sup> É geralmente utilizada uma pistola de biópsia, representada na figura 3.2. Deve ser guiada por métodos imagiológicos de visualização simultânea, incluindo ecografia, esterotaxia ou através de ressonância magnética. O uso de agulhas de maior tamanho, biopsando um maior volume de tecido mamário leva a uma diminuição dos falsos negativos e falsos positivos.<sup>41</sup>



Figura 3.2: Pistola de Biópsia

Independentemente dos resultados ecográficos, caso haja alguma suspeita clínica ou citológica, as lesões que não sejam definitivamente benignas devem ser biopsadas.<sup>38</sup>

No entanto, é importante ter em consideração o impacto psicológico negativo desta biópsia na doente, mesmo se não forem encontrados indícios de malignidade, avaliando a doente no perfil clínico, cognitivo, social, educacional e mecanismos de compensação.<sup>45</sup> Considerando o impacto psicológico e caso seja o desejo da doente, poder-se-á optar pela exérese do nódulo.

O Mamótomo (Mammotome®) é um sistema para biópsia da mama guiado através de ecografia, estereotaxia ou por ressonância magnética, sendo, desta forma, bastante fidedigno. Utiliza um sistema de vácuo, permitindo obter uma amostra de maior tamanho, aumentando assim

a especificidade do diagnóstico.<sup>46</sup> Encontra-se representado na figura 3.3 uma pistola usada com este objectivo, mas com o sistema de vácuo incorporado.



Figura 3.3: Pistola com sistema de Vácuo

### 3.6.5 Ressonância Magnética

A ressonância magnética é um exame complementar auxiliar na avaliação da mama, especialmente nos seguintes casos: avaliação da extensão local da doença; rastreio da mama contralateral em mulheres com cancro de mama recém-diagnosticado; avaliação da mama em doentes com adenopatias metastáticas axilares e um tumor primário desconhecido; avaliação de doentes com suspeita de cancro da mama recorrente e a sua resposta ao tratamento; em doentes com cirurgia prévia ou portadoras de próteses; ou em idades muito jovens.

A ressonância magnética tem sido usada como um exame de triagem para doentes com alto risco para cancro de mama. Contudo, não deve substituir a mamografia.

Atualmente, não existe evidência a favor ou contra o seu uso em doentes selecionados com fibroadenomas.<sup>41</sup> Apesar de habitualmente não ser necessária, pode ser utilizada no seu diagnóstico diferencial,<sup>2</sup> através das características das lesões e, quando possível, dos diferentes padrões de captação de contraste e *washout*, extremamente útil na discriminação entre doença maligna e benigna.<sup>47</sup>

### 3.7 Diagnósticos diferenciais

No diagnóstico diferencial de fibroadenomas mamários devem ser consideradas as lesões com apresentação nodular, tanto clínica como ecograficamente.

Os **quistos mamários** atingem, geralmente, mulheres em idades reprodutivas mais avançadas, entre os 35 e 50 anos, afetando cerca de 10% das mulheres.<sup>2,5</sup> Manifestam-se como formações nodulares, móveis e dolorosas, de aparecimento súbito.<sup>5</sup> Podem ser fibroelásticos à palpação pelo conteúdo líquido.<sup>2,5</sup> O diagnóstico é efetuado com recurso à ecografia, no caso de quistos simples. Caso se tratem de quistos complexos, a abordagem deverá consistir no exame citológico do componente sólido, e se esta se revelar insuficiente, é aconselhado avançar para biópsia ("Core Biopsy").<sup>2</sup>

Apesar das características imagiológicas serem muito semelhantes, os **adenomas tubulares** diferem histologicamente de fibroadenomas pois têm menos tecido conjuntivo e o componente epitelial é composto por ácinos em vez de grandes ductos. Da mesma forma, a **hiperplasia fibroadenomatóide** tem características histológicas de fibroadenoma e de fibroquisto.<sup>41</sup>

Geralmente os **tumores filóides** ocorrem em mulheres com idade superior a 45 anos, ao contrário dos fibroadenomas. Tanto os fibroadenomas como os tumores filóides têm tamanhos muito variáveis<sup>2,41</sup> e há uma certa sobreposição nas características ecográficas com o fibroadenoma.<sup>2,38</sup> No entanto, poderemos ter em atenção a sua forma lobulada, ecos internos hipocogénicos e heterogéneos e ausência de microcalcificações.<sup>38</sup> Clinicamente, as diferenças entre tumor filóide e fibroadenoma incluem o facto de os primeiros terem um crescimento muito rápido, podendo por vezes ocupar toda a mama, e recorrerem frequentemente após a excisão.<sup>2,5</sup>

Os **hamartomas mamários** são lesões bem circunscritas, com componentes de tecido fibroso, adiposo e glandular,<sup>6</sup> que ocorrem por volta dos 40 anos de idade. A sua incidência ronda os 0,1% a 0,7%<sup>41</sup> e apresentam-se como massas móveis unilaterais e indolores,<sup>6</sup> com dimensões entre 20 a 50 mm. Dado o seu aspeto característico nos exames imagiológicos, a biópsia não é necessária. Não estão associados a um risco aumentado de cancro da mama,<sup>41</sup> no entanto deve ser excluída a presença de lesões malignas co-existentes.<sup>6</sup>

A **adenose esclerosante** é uma alteração fibroquística benigna da mama que incide parti-

cularmente em mulheres jovens.<sup>2,41</sup> Tem um risco relativo de 1,5 a 2 de carcinoma da mama invasivo, sendo necessária uma biópsia para diagnóstico histológico<sup>3,41</sup> e vigilância clínica e imagiológica continuada.<sup>2</sup> Aquando da lactação, podem dar origem a adenomas mamários, cuja tradução ecográfica revela imagens classicamente benignas, como forma ovóide, margens bem definidas e textura ecogénica homogénea, semelhante ao de um fibroadenoma.<sup>38</sup> O diagnóstico diferencial com carcinoma da mama é crucial.<sup>2</sup>

Por sua vez, os **papilomas solitários** são mais comuns na localização periareolar<sup>41</sup> e em doentes na faixa etária entre os 30 e 50 anos.<sup>2</sup> Por outro lado, os **papilomas múltiplos** são geralmente assintomáticos, encontrados em doentes com cerca de 40 a 50 anos e de localização mais periférica. Os papilomas solitários têm duas vezes o risco relativo de desenvolvimento de cancro da mama e os papilomas múltiplos sem atipia têm o risco acrescido três vezes. Na presença de papilomas múltiplos com atipia, o risco relativo é bastante superior: 7,01.<sup>41</sup> Os achados clínicos de corrimento mamilar unilateral, uniporo ou biporo, devem indicar o uso da galactografia.<sup>2</sup>

A **neoplasia lobular**, que inclui a hiperplasia lobular atípica e carcinoma lobular *in situ*,<sup>41,47</sup> é encontrada incidentalmente nas biópsias. A hiperplasia lobular atípica tem um risco relativo de carcinoma invasivo de 4 a 5 e o carcinoma lobular *in situ* entre 8 a 10. A neoplasia lobular tem sido descrita como uma lesão precursora de cancro da mama,<sup>41</sup> aumentando o risco neoplásico entre 10 a 20 %.<sup>47</sup>

## 3.8 Tratamento

Não existem *guidelines* definidas para a terapêutica dos fibroadenomas.<sup>2</sup>

### 3.8.1 Tratamento Conservador

Os fibroadenomas diagnosticados como tal são benignos e o risco de malignização é reduzido, especialmente em mulheres com menos de 30 anos, sendo que o tratamento não cirúrgico será uma opção. No entanto, pode ser necessária maior pesquisa para avaliar a segurança e o ganho económico potencial e diminuir a carga emocional para a doente. Contudo, especialmente

no caso de lesões maiores que 5 cm, que cresçam rapidamente, com diagnóstico incerto ou em doentes com idade superior a 30 anos, a excisão é recomendada.<sup>48</sup> No caso de fibroadenomas múltiplos, a sua excisão completa por incisões individuais levaria a um número muito elevado de cicatrizes e a sua exérese por uma incisão peri-areolar leva à disrupção significativa dos canais galactóforos, para além da diminuição do volume e conseqüente assimetria mamária. Assim, opta-se por um tratamento conservador em lesões estáveis, desde que haja concordância entre a clínica, características ecográficas e confirmação citológica.<sup>9</sup> Numa lesão detetada imagiologicamente com baixa probabilidade de malignidade (inferior a 2 %), classificada como BI-RADS 3,<sup>42</sup> deve ser efetuada uma nova avaliação imagiológica em 6 meses. Se a lesão permanecer estável, é recomendado acompanhamento anual.<sup>41</sup>

É importante notar que, caso se opte por tratamento conservador, a monitorização dos fatores protetores e fatores de risco deve ser mais rigorosa, de modo a permitir reduzir a ansiedade associada a uma atitude expectante.<sup>2</sup>

### 3.8.2 Tratamento Médico

O tratamento com **Danazol**, em 1980, revelou-se ineficaz, sendo que não ocorreu diminuição do volume do fibroadenoma com esta terapêutica anti-estrogénica.<sup>2,49</sup>

O **Tamoxifeno** é um derivado do trifeniletieno com uma estrutura semelhante ao núcleo esteróide, modulando a atividade dos receptores esteróides e reduzindo a proliferação celular do tecido mamário. É usado no tratamento e prevenção do cancro da mama.<sup>50</sup> Foi demonstrado que a dose de 20 mg / dia administrada durante 50 dias reduz significativamente o volume dos fibroadenomas, quando avaliados por ecografia.<sup>51</sup> No estudo Bernardes et al. (2003), através da quantificação do antigénio nuclear de células proliferativas, comparou-se o efeito do Tamoxifeno nas doses de 10 e 20 mg. Ocorreu uma redução significativa do antigénio no estroma do grupo ao qual foi administrada a dose de 20 mg, verificando-se, então, uma redução da proliferação celular do tecido mamário. É de notar, no entanto, que a maioria dos receptores esteróides se encontram no epitélio. Contudo, nesta dose, o Tamoxifeno aumentou os níveis séricos de estradiol, progesterona e globulina ligadora de hormonas esteróides, provavelmente por ação do fármaco nos receptores  $\beta$  do ovário. Assim, uma vez que estas concentrações estão

elevadas e a proliferação celular diminuída, o mecanismo anti-proliferativo sugerido deverá envolver um mecanismo local autócrino ou parácrino.<sup>50</sup> O uso do Tamoxifeno levanta dúvidas pois é difícil quantificar os resultados pela carência de diagnóstico histológico, mas também quanto aos efeitos da manipulação hormonal prolongada em doentes jovens.<sup>3</sup> Assim, o seu uso tem sido abandonado.<sup>2</sup>

A **Bromocriptina** é um agonista dopaminérgico e um antagonista da prolactina que tem sido usado no tratamento de doenças benignas da mama. Foi demonstrada efetividade no controlo da doença benigna da mama com a dose de 5 mg/dia durante 3 meses, sendo que apenas 15% das mulheres teriam uma elevação dos níveis da prolactina. Este facto indica que não serão os níveis elevados de prolactina que causam as alterações da mama, mas talvez uma hipersensibilidade do tecido mamário a níveis circulantes normais. Assim, estes autores recomendam o uso de bromocriptina em casos de fibroadenomas múltiplos numa tentativa de prevenir recorrência, mas também para diminuir o tamanho e número dos fibroadenomas, culminando em melhores resultados cirúrgicos.<sup>1</sup> No entanto, verificam-se efeitos secundários em cerca de 50 a 90 % das mulheres, causando cefaleias, tonturas e hipotensão.<sup>52</sup> Estes efeitos secundários da bromocriptina podem ser minimizados pelo incremento gradual da dose.<sup>1</sup>

### 3.8.3 Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico deve ter em conta, inicialmente, as dimensões do(s) nódulo(s) e a idade da doente.<sup>5</sup> Em mulheres com idade superior a 35 anos, é recomendada a excisão dos fibroadenomas, uma vez que há associação com carcinoma *in situ* em 2% dos doentes, logo o risco de carcinoma da mama invasivo está aumentado.<sup>6,41</sup> Uma grande parte dos fibroadenomas em doentes com idade inferior a 20 anos resolve espontaneamente, devendo a sua excisão depender de outros fatores. Estes incluem o tamanho da lesão, a presença de atipia,<sup>41</sup> o número de nódulos, se causam desconforto ou dor intensa,<sup>2</sup> a instabilidade do fibroadenoma e ansiedade por parte da doente, devendo, então, ser indicada a exérese.<sup>5</sup> Devem ser, ainda, excisados os nódulos com características potenciais de tumor filóide e, devido à alta probabilidade de recorrência local, a excisão deve ser efetuada com uma margem livre de, pelo menos, 10 mm.<sup>3,41</sup> O clínico não se deve cingir a estes critérios, avaliando a doente de forma holística e, particu-

larmente, ter em atenção a opção terapêutica mais vantajosa para a doente em causa.<sup>2</sup>

A exérese é o método de eleição para nódulos com dimensão superior a 2 cm,<sup>5</sup> em especial no caso de "fibroadenomas gigantes",<sup>10</sup> com o objetivo de evitar deformação futura. Devem ser preferidas as incisões mais impercetíveis - periareolares ou no sulco inframamário. No entanto, se o nódulo se localizar longe da aréola é preferível utilizar uma incisão circumareolar, pois outras incisões provocariam maior dor e hematomas.<sup>5</sup> Em relação à abordagem cirúrgica escolhida, num estudo retrospectivo sobre resseção de fibroadenomas foram comparadas duas incisões: periareolar e *overlying* (incisão sobre o nódulo). O tratamento cirúrgico geralmente é bem tolerado, e neste estudo não se verificaram complicações agudas. Nas complicações precoces, não se verificou discrepância significativa entre os 2 tipos de incisões. No entanto, a incisão periareolar tem maior perda de sensibilidade areolar, volume de sangramento e pode interromper os ductos mamários. A perda de sensibilidade areolar é associada à localização lateral da incisão, sendo por isso aconselhável evitá-la. Apesar disso, este tipo de incisão é esteticamente superior, sendo aconselhada pela maioria dos autores.<sup>49</sup> Existe, ainda, a opção de excisão endoscópica por via axilar, que é tecnicamente segura e com ótimos resultados estéticos. No entanto, devem-se considerar as complicações e limitações da técnica, já que aumenta a duração e complexidade da cirurgia.<sup>53</sup>

Mais concretamente, no caso de fibroadenomas bilaterais múltiplos, foi descrito em 2009 por Camara et al.<sup>54</sup> a aplicabilidade da técnica Ribeiro modificada por Rezai em dois casos concretos. Esta técnica foi adaptada a partir de uma descrita por Ribeiro em 1971: uma mamoplastia de redução. Aplicando aos fibroadenomas, inicialmente, com o doente na vertical, determina-se a linha média da mama e define-se a nova posição do complexo aréolo-mamilar (CAM). Após a exérese dos fibroadenomas, aproximam-se os retalhos medial e lateral, elevando os quadrantes inferiores. Com esta técnica foi possível excisar mais de 70 fibroadenomas das duas doentes (pelo pedículo inferior). Uma das doentes foi reintervencionada 2 anos depois para excisão de outro fibroadenoma de 2 cm, através da mesma cicatriz. Após 5 anos, os resultados cosméticos permaneciam satisfatórios.<sup>54</sup>

Existe também a possibilidade de realização de mastectomia de redução do risco. Esta cirurgia consiste numa mastectomia sub-cutânea bilateral com conservação de pele e do CAM

e colocação de próteses. É apenas proposta a doentes em que a ansiedade é muito elevada, a sintomatologia incapacitante, há instabilidade de vários nódulos, risco pessoal ou familiar elevado, presença de atipia ou quando a doente já foi submetida a mais de duas cirurgias.<sup>2</sup>

Podem surgir complicações pós-cirúrgicas, como hemorragia, infeção, resultados estéticos insatisfatórios e, menos frequentemente, recorrências, comprometendo a qualidade de vida da doente.<sup>44</sup>

### **3.8.4 Técnicas minimamente invasivas**

#### **Ecoterapia**

A Ecoterapia utiliza um ultrassom localizado de alta intensidade como método de tratamento não invasivo, sem inserção de agulhas ou sondas, sendo bem tolerado pelas doentes. É um método que se demonstrou eficaz na redução do volume do fibroadenoma. A ecoterapia não só reduz significativamente os sintomas, como dor e desconforto, como evita a perda de volume mamário e a formação de cicatrizes. Este procedimento pode ser realizado sob a ação de sedativos e/ou anestesia local, diminuindo as desvantagens inerentes ao uso de anestesia geral. A ablação do fibroadenoma pode-se estender também a uma neoplasia *in situ* que se encontre sub-diagnosticada, por ser geralmente de pequeno tamanho.<sup>44</sup>

O Theraclion EchoPulse<sup>®</sup> foi aprovado na União Europeia em 2012 para este tratamento dos fibroadenomas.

#### **Crioablação**

A crioablação é um método que provoca necrose do tumor através de temperaturas negativas (até -190°C), provocando a reabsorção da lesão. O método requer uma biópsia prévia para confirmação da benignidade da lesão.<sup>5</sup> No entanto, trata-se de um método pouco consensual quanto à segurança e resultados e, portanto, pouco utilizado.<sup>2</sup>

#### **Ablação por radiofrequência**

Este procedimento consiste em aplicar uma corrente elétrica de alta frequência alternada, com o objetivo de atingir os 95°C. Existe dano nos tecidos com temperaturas superiores a 41°C

e a necrose ocorre a partir dos 49°C. É recomendado para tumores até 3 cm; no entanto é possível tratar tumores até 7 cm de diâmetro.

Contudo, durante o procedimento, é difícil avaliar a extensão da necrose por não existirem alterações visíveis durante o tratamento. Assim, não é possível indicar claramente qual a extensão do tecido necrosado, sendo difícil estimar as margens negativas. Além disso, as doentes correm o risco de lesões térmicas na forma de queimaduras cutâneas ou musculares, e também da ocorrência de dores resultantes do aquecimento. Poderá ser associada a anestesia geral, numa tentativa de diminuir as dores durante o procedimento; no entanto, isto aumenta os custos e os riscos, não sendo por norma utilizada.<sup>55</sup>

## **LASER**

O tratamento com LASER tem muitas restrições pelas preocupações sobre os seus resultados e segurança.<sup>2</sup> A termoterapia intersticial por LASER é um novo método de tratamento de pequenos fibroadenomas, sem necessidade de recurso à cirurgia. Esta técnica usa sondas e agulhas guiadas por imagem para transmitir energia LASER para o tumor. O calor libertado causa dano às células.

No entanto, ainda tem grandes problemas como a dosimetria e a conformação da área tratada, sendo necessário um planeamento prévio, com uma simulação do dano térmico.<sup>56</sup>

## **Mamótomo**

Para além de ser um método de biópsia, o mamótomo é cada vez mais usado como tratamento das lesões benignas da mama, com boa aceitação por parte dos doentes, melhores resultados estéticos e, ainda, menores complicações.<sup>46,57</sup> As complicações, quando existem, consistem em hemorragia, hematoma, equimoses e lesões cutâneas. O Mammotome<sup>®</sup> 8-Gauge é especialmente útil em lesões bilaterais, múltiplas e não palpáveis, sendo que os autores<sup>46</sup> referem que lesões com 30 mm podem ser excisadas completamente. No entanto, há ainda controvérsia na sua aplicação em lesões de alto risco (papilomatose, atipia e carcinoma lobular *in situ*), tendo um risco mínimo de disseminação de carcinoma da mama.<sup>46</sup> Outros autores<sup>58</sup> referem não haver diferenças significativas no que diz respeito à segurança do diagnóstico ou

complicações entre as agulhas 8 e 11-Gauge. No entanto, recomenda o uso da 8-Gauge para a remoção de lesões benignas.<sup>58</sup>

### 3.9 Evolução

Segundo Dupont et al. (1994),<sup>30</sup> as doentes com fibroadenomas têm 2,17 vezes o risco de cancro da mama. No entanto, as características histológicas alteram este risco. Os designados "fibroadenomas complexos", que envolvem formações quísticas, áreas de adenose esclerosante, calcificações epiteliais e alterações papilares apócrinas, têm um risco de 3,10 vezes superior de malignização. Para doentes com "fibroadenomas complexos" e história familiar, o risco aumenta para 3,72 vezes. Se houver doença proliferativa no parênquima adjacente, o risco é de 3,88 vezes. É ainda importante salientar que o risco se mantém elevado durante décadas após o diagnóstico e a incidência de cancro da mama é mais precoce quando existe doença proliferativa do que no caso de "fibroadenomas complexos".<sup>30</sup>

Contudo, não há consenso, pois existe evidência de proteção conferida pelos fibroadenomas (proliferativos e não proliferativos) contra a progressão para carcinoma da mama<sup>13</sup> e resultados que não reportam associação.<sup>3</sup>

Corroborando os resultados de Dupont et al. (1994), um estudo mais atual<sup>12</sup> apresenta riscos relativos menos acentuados. Não foi encontrada associação entre cada um dos critérios histológicos que definem um fibroadenoma complexo e o risco de progressão para cancro da mama. No entanto, a presença de dois desses critérios eleva o risco relativo para 2,67 e a presença de três ou mais critérios resulta num risco relativo de 7,77.<sup>12</sup>

Na tabela 3.2 encontra-se uma síntese dos principais riscos relativos fornecidos em diversos estudos.<sup>12,13,30</sup>

Segundo Kabat et al. (2010),<sup>59</sup> num estudo coorte prospetivo, o risco de cancro da mama aumenta com a severidade da lesão, ou seja, mulheres com doença proliferativa sem atipia têm um risco moderadamente aumentado de cancro da mama, enquanto que se existir hiperplasia atípica o risco é significativamente mais elevado.<sup>59</sup> No entanto, a incidência cumulativa de cancro da mama em 10 anos é significativa, nas lesões proliferativas com ou sem atipia.<sup>13</sup>

Factor de risco	RR <sup>30</sup>	RR <sup>13</sup>	RR <sup>12</sup>
FAD	2,17	0,65	1,60
FAD simples	1,89		1,49
FAD complexo	3,10		2,27
FAD sem doença proliferativa	2,07		1,2
FAD com doença proliferativa sem atipia	3,47	1,70	2,73
FAD com doença proliferativa com hiperplasia atípica	7,29	3,75	4,07

Tabela 3.2: Risco relativo (RR) de cancro da mama invasivo em doentes com fibroadenomas (FAD), tendo em conta a complexidade do fibroadenoma, presença de doença proliferativa e de atipia.

A presença de fibroadenomas múltiplos parece estar associada a um maior risco de transformação maligna quando comparado com fibroadenomas isolados, com um risco relativo de 1,79.<sup>60</sup>

De qualquer forma, a correlação entre os achados histológicos e imagiológicos é essencial para a formulação de recomendações adequadas e avaliação do risco.<sup>41</sup>

Mulheres pós-menopausicas de raça negra com doença benigna da mama têm um risco 2,28 vezes superior de desenvolver cancro da mama quando comparadas com a raça caucasiana. De notar que foi demonstrada apenas uma elevação do risco quando consideradas a raça negra e a idade em conjunto.<sup>13</sup>

Os casos de cancro da mama decorrentes de fibroadenomas mamários na adolescência e no início da idade adulta são raros, sendo que o risco do seu desenvolvimento é de 1 para 15000.<sup>38</sup>

Pode ser efetuado um controlo clínico-imagiológico em doentes cujos fibroadenomas, após diagnóstico por biópsia, apresentem uma taxa de crescimento inferior a 16% por mês em doentes com menos de 50 anos de idade, ou inferior a 13% por mês em doentes com mais de 50 anos. É aceitável, em todas as idades, um crescimento de 20% num intervalo de 6 meses.<sup>61</sup>

# Discussão

Tratando-se o fibroadenoma de um tumor que se manifesta essencialmente em idades jovens, é essencial alertar as jovens para a sua existência, mas nunca alarmar. O desconhecimento deste tipo de doenças benignas da mama poderá conduzir a uma grande ansiedade por parte da jovem, pela fobia de cancro e medo de morrer. É, conseqüentemente, essencial o papel do médico na orientação, sendo que o clínico necessita de referências credíveis pelas quais possa informar e orientar devidamente as suas doentes.

A patogenia dos fibroadenomas ainda não está esclarecida e, apesar de apresentar alguma dependência hormonal, não responde por completo a terapêuticas médicas anti-estrogénicas. No entanto, foi associada a mutações dos genes *bcl-2* e *MED12*.<sup>3,7</sup>

Apesar das dúvidas sobre a patogenia, existem fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento de fibroadenomas como a exposição endógena aos estrogénios, história pessoal de nódulos mamários, classes económicas elevadas e densidade do tecido mamário superior a 25%. A gravidez, por seu lado, geralmente aumenta o crescimento dos fibroadenomas. Também a ciclosporina A tem sido associada ao desenvolvimento de fibroadenomas em formas mais aparatosas.

De igual forma, alguns fatores protetores foram associados como menopausa, contraceptivos orais monofásicos de baixa dose estrogénica, vitamina E, vitamina C e número de partos. Apesar da obesidade e do consumo de tabaco revelarem proteção para o desenvolvimento de fibroadenomas não devem, obviamente, ser aconselhados pelas suas implicações na saúde da doente.

Não existem protocolos nem para a orientação diagnóstica nem terapêutica destas lesões.<sup>2,41</sup> A orientação destas doentes depende, primariamente, da informação clínica, mas também dos

exames complementares de diagnóstico. A ecografia é a abordagem inicial difundida na prática clínica. A concordância dos resultados imagiológicos com a avaliação histológica, que é essencial na deteção de alterações atípicas, é o procedimento crucial para a orientação.<sup>41</sup> A tríplice diagnóstica (clínica, imagem e citologia) tem uma alta sensibilidade (99,6%), sendo aconselhada como *gold standard* diagnóstica.<sup>3,5</sup> Assim, após a avaliação clínica, os resultados imagiológicos e o estudo citológico, o diagnóstico diferencial será muito restrito. Em caso de suspeita clínica, ecográfica ou citológica, é recomendada a biópsia das lesões.

O tratamento clássico destas lesões passa por tratamento conservador, com vigilância clínica e exames imagiológicos periódicos, e tratamento cirúrgico. O tratamento médico não se efetua por rotina devido à falta de evidência científica da sua utilidade na resolução dos fibroadenomas. Por se tratar de uma lesão estrogénio-dependente, ponderou-se a utilização de Tamoxifeno, que se revelou ineficaz. A utilização da Bromocriptina será a nova esperança no tratamento médico com resultados mais favoráveis. No entanto, será necessário monitorizar as doentes a longo-prazo de modo a retirar conclusões relativas à segurança e efetividade do tratamento. Por outro lado, a exérese é o procedimento cirúrgico mais usado. A indicação cirúrgica depende em grande parte das características do fibroadenoma, como o número de nódulos, o tamanho, ritmo de crescimento e a presença de atipia. No entanto, terão que se considerar outros fatores como a existência de dúvida diagnóstica, a idade, e ansiedade por parte da doente. Deste procedimento, decorre a preparação necessária e as complicações inerentes à realização de cirurgias.

Por esse motivo, numa tentativa de melhorar a qualidade de vida das doentes, procura-se um método mais eficaz e menos invasivo para resolução desta patologia. A ecoterapia, através da utilização de ultrasons, é eficaz na redução do volume dos fibroadenomas praticamente sem efeitos secundários. O mamótomo, usado na recolha de biópsias da mama por vácuo, também pode ser usado com a finalidade de redução do volume ou remoção completa do nódulo. Estes métodos, para além de eficazes e seguros, permitem bons resultados cosméticos, muito importantes para as doentes jovens, em particular. Ainda, neste tipo de técnicas, a anestesia usada é local, reduzindo custos e riscos da anestesia geral.<sup>55</sup> A crioablação, a ablação por radiofrequência e tratamento com LASER são métodos que evidenciaram alguma eficácia; no entanto existem preocupações de segurança que fazem com que estes sejam remetidos para segundo plano.

Em relação à possível evolução dos fibroadenomas para cancro da mama, esta não é consensual. No entanto, está descrito um risco mais elevado com o aumento da complexidade e da atipia dos fibroadenomas. Um estudo mais atual<sup>12</sup> revela que o risco de progressão para cancro da mama aumenta significativamente com o número de características histológicas de "fibroadenoma "complexo". No entanto, raramente estão presentes mais do que três características.

Os dados fornecidos pelos exames imagiológicos e pelos exames citológicos e histológicos encontram-se dentro de um amplo espectro entre normal e patológico, devendo ser interpretados no seu conjunto. Assim, após a correta ponderação dos diversos fatores, deve-se definir, em conjunto com a doente, a abordagem mais correta do(s) fibroadenoma(s). Qualquer que seja a abordagem escolhida, é crucial minimizar o risco de cancro da mama.

Em conclusão, a informação disponível é, muitas vezes, não consensual. Apesar da patogenia não estar bem definida, será conveniente o investimento na modificação de fatores protetores alteráveis, em especial em relação à alimentação saudável, rica em fruta e vegetais. A implementação desta dieta poderá, inclusivamente, revelar-se benéfico na prevenção de cancro da mama. Será, ainda, proveitoso formular orientações diagnósticas e terapêuticas para os fibroadenomas, auxiliando, desta forma, os clínicos na sua abordagem. No futuro, o tratamento deverá centrar-se em técnicas minimamente invasivas pelos resultados e segurança demonstrados.

# Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias pelo seu conhecimento, comentários e auxílio durante os últimos meses.

Agradeço, também, ao meu namorado, colegas de curso e amigos, pelo apoio diário e, em especial, pela ajuda durante a realização deste artigo de revisão.

Finalmente, agradeço à minha família pelo suporte e compreensão durante esta jornada.

# Bibliografia

- <sup>1</sup> Memon A, Perveen S, Sangrasi AK, Malik A, Laghari A, Talpur KAH. Response of anti prolactin (Bromocriptine) treatment in ANDI (Aberration of Normal Development and Involution) Patients of Breast. *J Med Sci*, 2007, 2(2):78–82.
- <sup>2</sup> Figueiredo Dias M. *Doenças benignas da mama*. Bayer Portugal, 2014.
- <sup>3</sup> Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. *Benign Disorders and Diseases of the Breast*. W.B. Saunders, 2nd edition, 2000.
- <sup>4</sup> DGS. Portugal - Doenças Oncológicas em números - 2013. Technical report, 2013.
- <sup>5</sup> Nazário ACP, Rego MF, Oliveira VM. Nódulos benignos da mama: uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta. *Rev Bras Ginecologia Obst*, 2007, 29(4):211–219.
- <sup>6</sup> Guray M, Sahin AA. Benign Breast Diseases: Classification, diagnosis, and management. *Oncol*, 2006, 11(5):435–449.
- <sup>7</sup> Lim WK, Ong CK, Tan J, Thike AA, Ng CCY, Rajasegaran V, et al. Exome sequencing identifies highly recurrent MED12 somatic mutations in breast fibroadenoma. *Nat Gen*, 2014, 46(8):877–880.
- <sup>8</sup> Nelson ZC, Ray RM, Gao DL, Thomas DB. Risk factors for fibroadenoma in a cohort of female textile workers in Shanghai, China. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(7):599–605.
- <sup>9</sup> Berek JS, Hillard PA. *Novak's Gynecology 13th*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- <sup>10</sup> Karagulle E, Turk E, Erinanc OH, Moray G. Giant Fibroadenoma Growing Rapidly During Pregnancy. *Iran Red Crescent Med J*, 2014, 16(8):2012–2014.

- <sup>11</sup> Calado SS, Abreu e Lima MCC. Estudo morfológico dos fibroadenomas da mama: uma análise comparativa entre grupos etários. *J Bras Patol Med Lab*, 2004, 40(6):411–9.
- <sup>12</sup> Nassar A, Visscher DW, Degnim AC, Frank RD, Vierkant RA, Frost M, et al. Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 153(2):397–405.
- <sup>13</sup> Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Bottrell A, Cheng J, et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 118(1):1–7.
- <sup>14</sup> Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. *J Gen Intern Med*, 1998, 13(9):640–645.
- <sup>15</sup> Cyrlak D, Wong CH. Mammographic changes in postmenopausal women undergoing hormonal replacement therapy. *Am J Roentgenol*, 1993, 161(6):1177–83.
- <sup>16</sup> Stefenon CC, Lima RO, Murad ALG. Cyclosporine and the development of multiple mammary nodules. *Breast J*, 2002, 8(3):177–179.
- <sup>17</sup> Muttarak M, Peh WCG, Chaiwun B, Lumlertgul D. Multiple bilateral giant fibroadenomas associated with cyclosporine A therapy in a renal transplant recipient. *Austral Radiol*, 2001, pages 517–519.
- <sup>18</sup> Darwish A, Nasr AO, Hassan LAE, Fahal AH. Cyclosporine-A therapy-induced multiple bilateral breast and accessory axillary breast fibroadenomas: a case report. *J Med Case Rep*, 2010, 4(267).
- <sup>19</sup> Kleer CG, Tseng MD, Gutsch DE, Rochford RA, Wu Z, Joynt LK, et al. Detection of Epstein-Barr virus in rapidly growing fibroadenomas of the breast in immunosuppressed hosts. *Mod Pathol*, 2002, 15(7):759–764.
- <sup>20</sup> Goehring C, Morabia A. Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. *Epidemiologic reviews*, 1997, 19(2):310–27.

- <sup>21</sup> Friedenreich C, Bryant H, Alexander F, Hugh J, Danyluk J, Page D. Risk factors for benign proliferative breast disease. *Int J Epidemiol*, 2000, 29(4):637–44.
- <sup>22</sup> Jick SS, Walker AM, Jick H. Conjugated estrogens and fibrocystic breast disease. *Am J Epidemiol*, 1986, 124(5):746–51.
- <sup>23</sup> Trapido EJ, Brinton LA, Schairer C, Hoover R. Estrogen replacement therapy and benign breast disease. *J Natl Cancer Inst*, 1984, 73(5):1101–5.
- <sup>24</sup> Berkowitz GS, Kelsey JL, Holford TR, LiVolsi VA, Merino MJ, Beck GJ, et al. Estrogen replacement therapy and fibrocystic breast disease in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 1985, 121(2):238–45.
- <sup>25</sup> Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Regallo M, et al. Risk factors for pathologically confirmed benign breast disease. *Am J Epidemiol*, 1984, 120(1):115–22.
- <sup>26</sup> Bright RA, Morrison AS, Brisson J, Burstein NA, Sadowsky NL, Kopans DB, et al. Histologic and mammographic specificity of risk factors for benign breast disease. *Cancer*, 1989, 64(3):653–657.
- <sup>27</sup> Haspels AA, Rolland R. *Benefits and Risks of Hormonal Contraception: Has the Attitude Changed?* Springer Netherlands, 2012.
- <sup>28</sup> Cedars MI. Triphasic oral contraceptives: review and comparison of various regimens. *Fertil Steril*, 2002, 77(1):1–14.
- <sup>29</sup> Organ CH, Organ BC. Fibroadenoma of the female breast: a critical clinical assessment. *J Natl Med Assoc*, 1983, 75(7):701–704.
- <sup>30</sup> Dupont WD, Page DL. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med*, 1994, 331(1):10–15.
- <sup>31</sup> Hislop TG, Elwood JM. Risk factors for benign breast disease: a 30-year cohort study. *Can Med Assoc J*, 1981, 124(3):283–91.

- <sup>32</sup> Ingram D, Nottage E, Ng S, Sparrow L, Roberts A, Willcox D. Obesity and Breast Disease. The role of the female sex hormones. *Cancer*, 1989, 64(5):1049–53.
- <sup>33</sup> Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception*, 2007, 76(6):418–24.
- <sup>34</sup> Kumaraguruparan R, Subapriya R, Kabalimoorthy J, Nagini S. Antioxidant profile in the circulation of patients with fibroadenoma and adenocarcinoma of the breast. *Clin Biochem*, 2002, 35(4):275–279.
- <sup>35</sup> Boeke CE, Tamimi RM, Berkey CS, Colditz GA, Eliassen AH, Malspeis S, et al. Adolescent carotenoid intake and benign breast disease. *Pediatrics*, 2014, 133(5):1–7.
- <sup>36</sup> Nelson ZC, Ray RM, Wu C, Stalsberg H, Porter P, Lampe JW, et al. Fruit and vegetable intakes are associated with lower risk of breast fibroadenomas in Chinese women. *J Nutr*, 2010, 140(7):1294–301.
- <sup>37</sup> London SJ, Stein EA, Henderson IC, Stampfer MJ, Wood WC, Remine S, et al. Carotenoids, retinol, and vitamin E and risk of proliferative benign breast disease and breast cancer. *Cancer Causes Control*, 1992, 3(Ca 09001):503–512.
- <sup>38</sup> Smith GE, Burrows P. Ultrasound diagnosis of fibroadenoma—is biopsy always necessary? *Clin Radiol*, 2008, 63(5):511–515.
- <sup>39</sup> Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams & Wilkins, 4th edition, 2010.
- <sup>40</sup> Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*, 1995, 196(1):123–134.
- <sup>41</sup> Neal L, Tortorelli CL, Nassar A. Clinician’s guide to imaging and pathologic findings in benign breast disease. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(3):274–9.

- <sup>42</sup> D’Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, VA: American College of Radiology, 5th edition, 2013.
- <sup>43</sup> Abreu-e Lima MCC, Maranhão N, Costa I, Abreu-e Lima M, Abreu-e Lima P, Carvalho ARL. Sensibilidade e especificidade da core biopsy estereotática no diagnóstico histopatológico das lesões mamárias impalpáveis. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 1999, 45(4).
- <sup>44</sup> Kovatcheva R, Guglielmina JN, Abehsera M, Boulanger L, Laurent N, Poncelet E. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma—a multicenter experience. *J Ther Ultrasound*, 2015, 3(1):1–8.
- <sup>45</sup> Andrykowski MA, Carpenter JS, Studts JL, Cordova MJ, Cunningham LLC, Beacham A, et al. Psychological impact of benign breast biopsy: A longitudinal, comparative study. *Health Psychol*, 2002, 21(5):485–494.
- <sup>46</sup> Luo H, Chen X, Tu G, Wang J, Wu C, Yang G. Therapeutic application of ultrasound guided 8 Gauge Mammotome system in presumed benign breast lesions. *Breast J*, 2011, 17(5):490–497.
- <sup>47</sup> Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(2):75–89.
- <sup>48</sup> Al Salamah SM. Do all Fibroadenomas Needs Surgical Excision? *JK- Practitioner*, 2006, 13(2):75–77.
- <sup>49</sup> Liu XF, Zhang JX, Zhou Q. A clinical study on the resection of breast fibroadenoma using two types of incision. *Scand J Surg*, 2011, 100(4):147–152.
- <sup>50</sup> Bernardes JRM, Seixas MT, Lima GR, Marinho LC, Gebrim LH. The effect of tamoxifen on PCNA expression in fibroadenomas. *Breast J*, 2003, 9(4):302–6.

- <sup>51</sup> Viviani RS, Gebrim LH, Baracat EC, De Lima GR. Evaluation of the ultrasonographic volume of breast fibroadenomas in women treated with tamoxifen. *Minerva Ginecol*, 2002, 54(6):531–535.
- <sup>52</sup> Scientific Board of Ardabil Medical Science University. The Comparison of Side Effects and Patients' Tolerance toward Prolonged use of Vaginal and Oral Bromocriptine. 2013, 2(9):39–42.
- <sup>53</sup> Adhikary S, Sood S, Dhungel K, Rajbanshi S, Shakya V, Khaniya S. Endoscopic excision of a fibroadenoma breast : Trans axillary approach. *Kathmandu Univ Med J*, 2012, 38(2):106–108.
- <sup>54</sup> Camara O, Egbe A, Koch I, Herrmann J, Gajda M, Baltzer P, et al. Surgical management of multiple bilateral fibroadenoma of the breast: the Ribeiro technique modified by Rezai. *Anticancer Res*, 2009, 2826:2823–2826.
- <sup>55</sup> Lakoma A, Kim ES. Minimally invasive surgical management of benign breast lesions. *Gland Surg*, 2014, 3(2):142–148.
- <sup>56</sup> Marqa MF, Mordon S, Betrouni N. Laser interstitial thermotherapy of small breast fibroadenomas: Numerical simulations. *Lasers Surg Med*, 2012, 44(10):832–839.
- <sup>57</sup> Fine RE, Whitworth PW, Kim Ja, Harness JK, Boyd Ba, Burak WE. Low-risk palpable breast masses removed using a vacuum-assisted hand-held device. *The American Journal of Surgery*, 2003, 186(4):362–367.
- <sup>58</sup> Hahn M, Okamgba S, Scheler P, Freidel K, Hoffmann G, Kraemer B, et al. Vacuum-assisted breast biopsy: a comparison of 11-gauge and 8-gauge needles in benign breast disease. *World J Surg Oncol*, 2008, 6(51).
- <sup>59</sup> Kabat GC, Jones JG, Olson N, Negassa A, Duggan C, Ginsberg M, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control*, 2010, 21(6):821–828.

<sup>60</sup> Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Cheng J, Wolman SR. Multiplicity of benign breast lesions is a risk factor for progression to breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(18 Pt 1):5474–9.

<sup>61</sup> Gordon PB, Gagnon FA, Lanzkowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at Fine-Needle Aspiration Biopsy: acceptable rates of growth at long-term follow-up. *Radio-logy*, 2003, 229:233–238.