

SANDRA SIMON CALADO

**ESTUDO MORFOLÓGICO DOS FIBROADENOMAS
DA MAMA, COM ÊNFASE À ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE AS FAIXAS
ETÁRIAS DE 15 A 39 ANOS E DE 40 A 70 ANOS.**

Dissertação apresentada ao Departamento
de Patologia do Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal de
Pernambuco para obtenção do título de
Mestre em Anatomia Patológica

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo
Carvalho de Abreu e Lima

RECIFE – PE

2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Geraldo José Marques Pereira

VICE-REITOR

Prof^a. Yony de Sá Barreto Sampaio

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PERSQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Paulo Roberto Freire Cunha

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Dr. Éfrem de Aguiar Maranhão

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

CHEFE

Prof^a. Ana Virgínia de Azevedo Guendler

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA MESTRADO EM MEDICINA (ANATOMIA PATOLÓGICA)

COORDENADOR

Prof. Roberto José Vieira de Mello

VICE-COORDENADOR

Prof^a. Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima

DEDICATÓRIA

Ao **Miguel**, com meu amor e reconhecimento pelos momentos roubados de nosso convívio.

AGRADECIMENTOS

A todos os que contribuíram, de modo direto ou não, para a realização deste trabalho, e especialmente:

À **Prof^a. Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima**, minha orientadora neste trabalho, pela amizade e constantes incentivo e colaboração na realização deste feito. Agradecimento especial pelo tempo dedicado na elaboração da vasta documentação fotográfica da dissertação.

Ao **Prof. Dr. Adonis Reis Lira de Carvalho**, Chefe do Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco, pela pronta disposição do seu arquivo para a coleta e estudo dos casos. Agradeço especialmente o incentivo e os valorosos conselhos e orientação na avaliação final do texto.

Ao **Prof. José Eulálio Cabral Filho**, devido à atenção e à prestimosa participação no trabalho estatístico.

A **meus pais**, especialmente, pela paciência e por todo apoio, estímulo e ajuda na vida prática, muitas vezes deixada de lado por mim nessa jornada. Obrigada pelo seu amor, pelo exemplo de vida, de dedicação ao dever e de esmero na realização das atividades profissionais.

A **Rui**, meu esposo, pela compreensão e companheirismo.

Ao corpo técnico do Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco, pela colaboração na obtenção das preparações histológicas.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO -----	1
1.1 Aspectos Gerais-----	1
1.2 Características Clínicas-----	1
1.3 Características Radiológicas, de Ressonância Magnética e Ultrassonográficas-----	3
1.4 Características Citopatológicas-----	5
1.5 Características Macroscópicas-----	6
1.6 Características Histopatológicas Gerais-----	7
1.6.1 O Componente Estromal-----	8
1.6.2 O Componente Epitelial-----	11
1.6.3 O Fibroadenoma Complexo-----	13
1.6.4 Carcinoma em Fibroadenoma -----	13

1.7	Ação e Expressão Hormonal nos Fibroadenomas-----	14
1.8	Diagnóstico Diferencial-----	15
1.9	Tratamento-----	16
2	JUSTIFICATIVA-----	18
3	OBJETIVOS-----	20
4	MATERIAL E MÉTODOS-----	22
4.1	A Amostra-----	22
4.2	Os Critérios Diagnósticos Histológicos-----	23
4.3	A Avaliação Estatística-----	39
5	RESULTADOS-----	40
5.1	O Componente Epitelial-----	45
5.2	O Componente Estromal-----	56
5.3	O Parênquima Mamário Adjacente aos Fibroadenomas-----	64
6	DISCUSSÃO-----	67
7	CONCLUSÕES-----	74
ANEXO 1	-----	76

ANEXO 2 ----- 77

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ----- 78

RESUMO

CALADO, S.S. Estudo morfológico dos fibroadenomas da mama, com ênfase à análise comparativa entre as faixas etárias de 15 a 39 anos e de 40 a 79 anos. Recife, 2003. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

A descoberta do maior risco relativo para o câncer mamário nas pacientes portadoras de fibroadenomas complexos renovou o interesse no estudo morfológico desses tumores. A riqueza de achados epiteliais e estromais dentro desta neoplasia é tão grande quanto na mama não fibroadenomatosa, e normalmente essas características são omitidas nos laudos anátomo-patológicos pela designação genérica de fibroadenoma. Este estudo tem como objetivo determinar o diâmetro do tumor e a distribuição dos achados morfológicos epiteliais e estromais dentro dos fibroadenomas, identificando possíveis diferenças entre lesões de mulheres jovens (15 a 39 anos - grupo 1) e de mulheres mais velhas (40 a 79 anos - grupo 2). Foram estudados 316 casos, selecionados pelas faixas etárias acima especificadas (163 no grupo 1 e 153 no grupo 2), diagnosticados no Departamento de Patologia do

Hospital de Câncer de Pernambuco entre 1997 e 2000. Verificou-se que o diâmetro lesional médio foi maior nas mulheres mais jovens em relação às mais velhas (2,4 e 1,8cm, respectivamente) e maior nos fibroadenomas pericanaliculares em relação aos intracanaliculares (2,3 e 1,9cm, respectivamente). Outros dados estatisticamente significantes foram: a) prevaleceram no grupo das mulheres jovens os elementos morfológicos indicativos de atividade da lesão: epitélio normotrófico, adenose comum, metaplasia apócrina e hiperplasia típica do epitélio ductal, e estroma normocelular e hipercelular; b) no grupo das mulheres mais velhas predominaram os achados involutivos, como atrofia epitelial, calcificação intraductal, estroma hialinizado e calcificações estromais. Não houve diferenças na distribuição etária das características determinantes de complexidade do fibroadenoma. Os dados encontrados sugerem um continuum de alterações regressivas nos fibroadenomas com o passar do tempo, ocorrendo hialinização estromal e atrofia epitelial, com redução do diâmetro da lesão, e progressão do padrão pericanalicular para o intracanalicular. A dissertação inclui amplo registro fotográfico das alterações encontradas, com mais de oitenta ilustrações.

ABSTRACT

CALADO, S.S. Morphologic study of the breast fibroadenomas with emphasis in comparative analysis between the age group of 15 to 39 years old and 40 to 79 years old. Recife, 2003. Thesis (master's degree) – Centro de Ciências da Saúde of Universidade Federal de Pernambuco.

The acknowledgement of greater relative risk of breast cancer in patients diagnosed with complex fibroadenomas has renewed the interest in the morphologic studies of these tumors. The richness of epithelial and stromal features inside this neoplasia is as big as in non-fibroadenomatous breasts, and usually these characteristics are omitted in the anatomopathologic medical reports under the generic designation of fibroadenoma. The purpose of this study is to determine the diameter of the tumor and the distribution of the epithelial and stromal morphologic findings inside fibroadenomas, recognizing possible differences between lesions of young women (15 to 39 years old--group 1) and of older ones (40 to 79 years old--group 2). Three hundred

sixteen cases were studied, selected according to the above specified age groups (163 women from group 1 and 153 from group 2), and diagnosed at the Pathology Department of *Hospital de Câncer de Pernambuco* between 1997 and 2000. It was verified that the medium lesional diameter was bigger in young women than in the older group (2,4 and 1,8cm, respectively) and bigger in the pericanalicular fibroadenomas than in the intracanalicular ones (2,3 and 1,9cm, respectively). The other statistically significant data were: a) the morphological elements that indicate lesion activity prevailed in the young women group: normotrophic epithelium, ordinary adenosis, apocrine metaplasia and typical hyperplasia of ductal epithelium, and normocelular and hypercelular stroma; b) the older women group presented involutive predominant findings, such as: epithelial atrophy, intraductal calcifications, stromal hyalinization and calcification. There was no difference in the age distribution of fibroadenoma complexity determinant characteristics. The findings suggest continuous involutive alterations in the fibroadenomas with time, with the occurrence of stromal hyalinization and epithelial atrophy, with decrease of diameter lesion, and progression of pericanalicular pattern into an intracanalicular one. This thesis includes full photographic register of the acknowledged alterations, with more than eighty illustrations.

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS

Oriundo da unidade ducto-lobular terminal da glândula mamária, o fibroadenoma é uma entidade clínica e histopatologicamente relativamente simples, representando, no entanto, o tumor benigno mais freqüente na mama feminina. Classificado dentro das lesões mamárias bifásicas, manifesta-se a partir da proliferação de elementos epiteliais e estromais, podendo ser considerado como lóbulo de tamanho excessivo, formado a partir de um crescimento descoordenado e exagerado dos dois elementos, desencadeado por estímulos hormonais desequilibrados em um tecido susceptível à proliferação^{1,2}.

1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Os fibroadenomas ocupam o terceiro lugar na incidência de lesões mamárias, seguindo-se às alterações fibrocísticas e o carcinoma mamário, representando cerca de 17% das lesões mamárias diagnosticadas³ e 14% das lesões mamárias impalpáveis diagnosticadas através de *core biopsy*, obtida por controle estereotático,

em casuística nacional ^{4,5}. Estudos de necropsia mostram incidência aproximada de 10% ³. Acometem mulheres de todos os grupos etários, embora atinjam preferencialmente aquelas com menos de 30 anos de idade e as da raça negra. Após o término do período reprodutivo a incidência cai de modo significativo, com apenas um quarto das mulheres com fibroadenoma encontrando-se nessa fase da vida. A terapia de reposição hormonal após a menopausa pode vir a modificar este padrão de distribuição de incidência, elevando o número de mulheres já menopausadas que irão desenvolver tal lesão. Raramente encontrados em homens, quando ocorrem estão geralmente relacionados com estados hiperestrogênicos, absolutos ou relativos, como durante o uso de determinados medicamentos ou por diminuição da sua eliminação, como na insuficiência hepática ⁶.

A etiopatogenia não está completamente elucidada, acreditando-se que resulte de um estímulo estrogênico tecidual não balanceado ⁷. Há estudos que mostram índices elevados de estrógeno urinário, na ausência de progesterona, em mulheres jovens com fibroadenomas. Outra teoria sugere que o crescimento exagerado do lóbulo resulte da interdependência de fatores químicos produzidos pelas células epiteliais e estromais, com liberação de fatores indutores do crescimento epitelial pelo estroma e fatores de crescimento estromal originados do epitélio, levando a um círculo vicioso proliferativo, mas com alcance reduzido a milimicrômetros, o que estagnaria o crescimento da lesão em determinado ponto ⁸. Há ainda a idéia de que o fibroadenoma decorra de desordem mesenquimal primária, com crescimento epitelial compensatório, devido à necessidade de manter a

integridade estrutural da lesão⁹. Não há indícios de associações entre costumes dietéticos¹⁰, nem do uso de anticoncepcionais orais^{3, 11} na patogênese do tumor. Um estudo realizado no Canadá sugere que o fumo esteja associado a risco reduzido de desenvolvimento de fibroadenoma¹².

Clinicamente esta entidade nosológica se apresenta como um pequeno nódulo indolor, crescendo lentamente até um a três centímetros, sendo geralmente encontrada como lesão única. A incidência de multiplicidade varia de sete a 16% em alguns estudos realizados, podendo ser sincrônicos ou metacrônicos, uni ou bilaterais¹³. Mais raramente podem crescer em exagero, exibindo tamanho superior a dez centímetros já na época do diagnóstico. Os tumores maiores geralmente acometem adolescentes, principalmente as negras, e são chamados de fibroadenomas gigantes. Há, nesses casos, maior risco de recorrência de modo sucessivo¹⁴.

1.3 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS, DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E ULTRASSONOGRÁFICAS

Atualmente o método diagnóstico primário dos fibroadenomas é a mamografia, onde eles aparecem como imagens densas, tipicamente bem circunscritas, ovais ou de margens lobuladas e suaves, com eventual halo radioluciente circundando-as. Na ausência de contorno lobulado, predominando o contorno arredondado, o diagnóstico diferencial mais importante é feito com os cistos mamários. De modo oposto a estes,

a imagem ultrassonográfica do fibroadenoma revela lesão sólida, bem circunscrita e hipoecóica. Em geral aparecem como lesão paralela ao músculo peitoral, não transversal. Quase sempre se identifica cápsula hipoecóica bem definida. Os ecos internos são homogêneos, com boa transmissão ultrassonográfica posterior, menos freqüentemente mostrando sombra posterior ¹⁵. Os tumores de estroma mixóide são bem delineados, hipo ou isodensos, sem sinais de calcificação. Apesar de oferecer sensibilidade de 85-95% ¹⁶, a especificidade da mamografia é pequena, sendo normalmente necessários procedimentos diagnósticos adicionais. A realização de biópsia estereotática por agulha veio contribuir em muito para o diagnóstico diferencial das lesões mamárias, com altas taxas de sensibilidade e especificidade, mesmo em lesões não palpáveis ^{4, 5}, permitindo o acompanhamento preferencial dessas lesões ao invés de sua excisão cirúrgica.

Calcificações são incomuns em fibroadenomas de mulheres jovens, todavia são freqüentes nos tumores com alterações regressivas, hialinizados. Esses fibroadenomas são usualmente de padrão intracanalicular, sendo o epitélio que reveste os ductos atrofico ou desaparecido. À radiologia as calcificações são tão características que não necessitam de biópsia, exceto nos casos em que os contornos dos nódulos são mal definidos ou infiltrativos, quando podem representar um carcinoma ou um fibroadenoma associado a carcinoma adjacente. As calcificações típicas são grosseiras e ditas em “pipoca”. Quando recém-depositadas podem aparecer pequenas, irregulares, indistinguíveis de depósitos malignos. Dentre as calcificações submetidas à *core biopsy* para a exclusão de malignidade no

material de Maranhão *et al*¹⁷, os fibroadenomas estiveram presentes em 7,3%, dentre as condições benignas. Analisando o mesmo material acima mencionado, na sua totalidade, Abreu-e-Lima *et al*^{5, 18} e Maranhão¹⁹ verificaram que a *core biopsy* diagnosticou 48 casos de fibroadenomas classificados como suspeitos de malignidade à mamografia (BIRADS 4 – Breast Imaging Reporting and Data System), de um total de 700 lesões submetidas a biópsia sob controle estereotático⁵.

A ressonância magnética nuclear implementa ainda mais a acurácia diagnóstica do fibroadenoma de maneira pouco invasiva. O uso de contrastes permite a obtenção de imagens comparáveis aos achados anátomo-patológicos, mostrando massa homogênea, de bordas bem definidas, suaves e com cápsula eventual, pouco vascularizada. Podem-se verificar três padrões distintos, a depender do tipo de estroma que compõe o tumor, se mixóide, celular ou hialinizado, dando um alto grau de detalhamento diagnóstico à técnica²⁰. A distribuição vascular entre os lóbulos, cápsula e septos é bastante característica, variando de acordo com os padrões histológicos estromais, sendo distinta daquela encontrada nos carcinomas mamários^{16, 21}.

1.4 CARACTERÍSTICAS CITOPATOLÓGICAS

Caracteristicamente o diagnóstico citológico do fibroadenoma é baseado na presença de uma tríade, composta por múltiplos conjuntos de células epiteliais,

núcleos ovais, bipolares e desnudos, correspondentes às células mioepiteliais, e fragmentos de estroma. Isto freqüentemente determina a natureza mista da lesão. Os conjuntos epiteliais usualmente tomam configuração papilar, em “chifre de veado” ou em monocamada^{22, 23}, e por vezes pode-se encontrar certo grau de atipia epitelial. Nestes casos, se o componente estromal for escasso ou ausente, o que ocorre não raramente, haverá dificuldade no diagnóstico diferencial com lesões malignas da mama. Cuidado adicional se deve ter naqueles fibroadenomas com alterações mixóides estromais, onde o aspirado pode sugerir fortemente o diagnóstico de carcinoma colóide, com ilhas de células epiteliais imersas em material mucoso abundante. Assim, deve-se atentar para a presença das células mioepiteliais nos fibroadenomas, as quais não são encontradas nos carcinomas. Os dados clínicos e mamográficos são fundamentais para a diferenciação entre o fibroadenoma e a condição fibrocística da mama^{22, 24, 25}.

1.5 CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

Geralmente o fibroadenoma é uma lesão bem separada do tecido circundante, bem delimitada, móvel e indolor. A localização preferencial é o parênquima mamário, mas há relatos de fibroadenomas subareolares. Alcança normalmente dimensões de dois a três centímetros, com tamanho médio de 1,8 centímetro³; não obstante, pode formar grandes massas. A superfície de corte é nodular, firme e branca, variando de acordo com o grau de hialinização e alteração

mixóide do estroma. Ocasionalmente podem ter consistência pétreia por extensa calcificação ou ossificação, requerendo descalcificação como etapa prévia ao exame histopatológico. Os cistos macroscópicos não são usuais, mas podem ser encontradas cavidades de poucos milímetros.

1.6 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS GERAIS

Microscopicamente, compõem-se por subunidades redondas ou ovais semelhantes a lóbulos, cada uma delas consistindo em ductos lineados por duas camadas de células, circundadas por estroma. Estas subunidades são, por sua vez, separadas em grupos por bandas colágenas. O estroma prolifera em torno de ductos tubulares ou comprimindo-os, o que irá caracterizar o fibroadenoma em peri ou intracanalicular. No primeiro, a proliferação estromal ocorre ao redor das estruturas epiteliais de modo concêntrico, com fibras de reticulina circundando os ductos, que se mostram tubulares. Já no padrão intracanalicular, o estroma mostra crescimento radial, com depósitos de reticulina perpendiculares aos elementos epiteliais, comprimindo os ductos que tomam aspecto fendiforme. Os dois padrões podem coexistir em uma mesma lesão, mas freqüentemente um deles predomina sobre o outro^{24, 25}, sendo o padrão pericanalicular o mais prevalente (60,2%)²⁶.

A margem da lesão é normalmente abrupta, com formação de cápsula em algumas neoplasias, decorrente da compressão do tecido circundante pela massa

em crescimento. Algumas vezes, no entanto, irregularidades em seu contorno podem ocorrer, não devendo ser interpretadas como infiltração parenquimatosa pelo tumor.

Raramente fibroadenomas típicos desenvolvem configuração foliácea, pela protrusão do estroma em ductos dilatados ou cistos, dando-lhe um aspecto semelhante ao visto no tumor *phyllodes*. A celularidade estromal nestas áreas normalmente é a mesma do restante do fibroadenoma, diferindo-o do tumor *phyllodes*, no qual há notável proliferação estromal, especialmente nas proximidades dos ductos, algumas vezes com atipias citológicas^{24, 25}.

1.6.1 O COMPONENTE ESTROMAL

A origem das células estromais dos fibroadenomas ainda é bastante controversa, com estudos mostrando características ultraestruturais e imunohistoquímicas de células fibroblásticas, miofibroblásticas e musculares lisas e estriadas. Mostrou-se que os fibroadenomas têm expressão positiva para actina em sua maioria, especialmente naqueles com estroma celular, sendo apenas fracamente positiva nos mixóides ou escleróticos^{24, 27, 28}. Grande parte das células estromais são positivas para CD34, e apenas 5 a 20% delas marcam positivamente para Fator XIIIa, imunorexpressões essas típicas de fibroblastos e histiócitos dendríticos, respectivamente^{24, 27}.

Notadamente o elemento estromal pode sofrer várias modificações, como hialinização, calcificação, aumento focal ou difuso da celularidade e ainda alterações mixóides, transformando-o em um nódulo gelatinoso. Tavassoli ²⁴ observou que os fibroadenomas com estroma mixóide em mulheres com menos de 40 anos muitas vezes estão relacionados com o desenvolvimento de lesões recorrentes e múltiplas. Fibroadenomas com estas características devem ser considerados como suspeitos de fazerem parte do Complexo de Carney. Tal complexo é caracterizado pela presença de mixomas (cardíacos, cutâneos), hiperpigmentação cutâneo-mucosa, hiperatividade endócrina e schwannomas. Torna-se importante indagar e investigar a paciente e seus familiares mais próximos, na tentativa de diagnosticar tal condição. As características microscópicas do estroma mixóide são hipocelularidade e basofilia da matriz, com aparecimento proeminente dos vasos capilares lobulares, normalmente imperceptíveis. Esta anormalidade pode-se mostrar na totalidade da lesão ou apenas na região periductal do estroma. As raras células presentes são fusiformes ou estreladas, com núcleo pálido, pequeno nucléolo e vacúolos intranucleares. Seu componente epitelial mostra maior freqüência de cistos, adenose esclerosante, metaplasia apócrina e, mais raramente, metaplasias escamosa e secretora ⁹.

Nas mulheres mais velhas, os fibroadenomas mostram menor grau de celularidade, predominando a hialinização estromal, que na maioria dos casos vem acompanhada por hipotrofia epitelial e eventual desaparecimento deste elemento nas fendas ductais. A histologia se caracteriza por um aspecto homogêneo e acidófilo do

estroma, o que torna o fibroadenoma uma lesão mais firme. Com a continuidade do processo, há elevada incidência de calcificação distrófica deste tecido, em extensões variáveis.

Outras alterações benignas estromais são mais raras, como a presença de células gigantes multinucleadas atípicas e bizarras. De distribuição focal ou difusa, têm caráter benigno e nenhuma implicação prognóstica. O estudo imunohistoquímico e ultraestrutural dessas células é ainda controverso, havendo pesquisas que sugerem serem de natureza fibroblástica^{29, 30}.

Metaplasia adiposa do estroma não é um evento raro, mas a metaplasia óssea e a condromatóide são excepcionais²⁴. A metaplasia muscular lisa, ainda mais rara e de origem mal definida, tendo sido descrita em fibroadenomas subareolares, o que sugere seu desenvolvimento a partir dos músculos eretores do mamilo³¹.

Os fibroadenomas que apresentam celularidade estromal elevada são mais comuns em adolescentes da raça negra. Como o desenvolvimento deste tipo de fibroadenoma não é exclusivo das pacientes jovens, foi proposta a modificação de sua nomenclatura atual de fibroadenoma juvenil para fibroadenoma celular³². Foi observada uma incidência estimada de 4% desta alteração dentre as pacientes portadoras de fibroadenomas em estudo realizado por Fekete *et al*³² em 1987. Estas pacientes desenvolvem crescimento maciço e rápido do tumor, com estiramento da pele sobrejacente e dilatação dos vasos venosos cutâneos superficiais. Também o percentual de multiplicidade das lesões é maior nestas pacientes, com risco elevado

de recorrência ^{24, 32}. A histologia revela hiper celularidade estromal, maior frequência de padrão proliferativo pericanalicular e hiperplasia epitelial variável, no geral com padrão semelhante ao de uma ginecomastia. O estroma é mais denso que o do fibroadenoma usual, sendo mais celular junto aos ductos e mais colagenizado e hipocelular distante deles ³².

1.6.2 O COMPONENTE EPITELIAL

O elemento epitelial do fibroadenoma é constituído por duas camadas celulares distintas. Uma luminal, de origem epitelial, e outra interrompida, localizada na região mais basal, formada por células mioepiteliais. A presença destas células é de fundamental importância no diagnóstico diferencial com lesões malignas, sendo um pressuposto de benignidade. A expressão de actina para músculo liso e p63 é um marcador sensível e específico para detectar presença do mioepitélio, tendo utilidade no diagnóstico de casos difíceis ³³.

A expressão morfológica do componente epitelial pode variar bastante, desde o seu completo desaparecimento, até a presença de hiperplasia epitelial típica e atípica, e, por fim, carcinoma *in situ* ou invasivo. É este componente o responsável pela classificação dos fibroadenomas entre as condições mamárias que elevam o risco de carcinoma mamário, como postulado por Dupont *et al* ³⁴, onde os achados de calcificação intra-epitelial, cistos amplos, hiperplasia apócrina micropapilar e adenose esclerosante determinam a complexidade da lesão ³⁴.

Uma grande variedade de alterações metaplásicas pode ocorrer no epitélio do fibroadenoma. A metaplasia escamosa é rara, mas a apócrina é encontrada em cerca de 22% dos casos ^{26, 30}, constituindo uma de suas alterações mais freqüentes.

O epitélio dos ductos pode mostrar vários graus de hiperplasia, com ou sem atipismo. A incidência de hiperplasia epitelial varia de 44% ²⁶ a 75% ³⁰, em estudos diferentes. Restringindo-se a avaliação para a incidência de hiperplasias moderada e florida, tem-se uma taxa de 32% ²⁶. Aquelas atípicas são excepcionais, com descrição em menos de 1% dos casos ^{26, 30}. De regra, as hiperplasias, quando confinadas ao fibroadenoma, não requerem atenção especial. Entretanto, havendo atipia celular, é conveniente se fazer o acompanhamento periódico da paciente, apesar de estudo recente mostrar que não há aumento do risco relativo para carcinoma nesses casos ³⁵.

Em algumas ocasiões as células mioepiteliais tornam-se abundantes e proeminentes, hiperplásicas, podendo assumir uma aparência mióide e se misturar às células estromais, embora freqüentemente se possa vislumbrar a presença de uma membrana basal separando-as. Raramente células neuroendócrinas metaplásicas podem se desenvolver e proliferar, assumindo aspecto semelhante a uma neoplasia tubular ^{24, 30}.

1.6.3 O FIBROADENOMA COMPLEXO

Há uma discreta elevação do risco de desenvolvimento de câncer da mama em mulheres com fibroadenoma, com riscos relativos variando de 1,6 a 2,6 em séries mais antigas. Dupont *et al*³⁴ relatam que há um risco relativo de 3,1 vezes em mulheres com os fibroadenomas que definiram como “complexos”. Estes são caracterizados pela presença de cistos maiores que três milímetros, adenose esclerosante, microcalcificação intra-epitelial ou hiperplasia apócrina micropapilar. Havendo concomitância de história familiar positiva para câncer de mama, este risco se eleva para 3,72. Neste estudo avaliou-se também o parênquima mamário adjacente ao fibroadenoma, sendo observado um risco relativo para câncer mamário de 3,88 vezes nas mulheres que apresentavam também alterações proliferativas benignas neste tecido³⁴. A falta da correlação entre fibroadenomas complexos e a presença destas alterações proliferativas benignas na mama adjacente deixa dúvidas quanto à verdadeira influência do fibroadenoma complexo *per si* no aumento do risco relativo para o câncer de mama, nesta casuística. A incidência deste tipo de fibroadenoma é maior nas mulheres mais velhas²⁶.

1.6.4 CARCINOMA EM FIBROADENOMA

O desenvolvimento de câncer dentro do fibroadenoma é bem referido na literatura, com pelo menos 225 casos descritos em revisão da literatura até 1999²⁴, sendo mais da metade deles confinados ao fibroadenoma. Deve-se sempre

descartar o envolvimento secundário do fibroadenoma por um carcinoma invasivo na mama adjacente, o que ocorre em 42% dos casos, segundo Pick *et al* ³⁶. A idade média do pico de incidência de carcinoma em fibroadenoma é cerca de 20 anos a mais que a do fibroadenoma normal, estando em torno dos 40 anos ^{36, 37, 38, 39}. O tipo de tumor mais comum é o carcinoma lobular *in situ* (65%) ³⁶, seguido dos carcinomas ductal *in situ* ou invasivo e finalmente pelo lobular invasivo, diferentemente do que ocorre com a mama não fibroadenomatosa, onde o carcinoma ductal invasivo é a lesão predominante ^{36, 37}.

1.7 AÇÃO E EXPRESSÃO HORMONAL NOS FIBROADENOMAS

Ocorrem alterações mínimas nas células epiteliais e estromais do fibroadenoma ao longo do ciclo menstrual, menos intensas mas semelhantes àquelas que ocorrem no parênquima mamário normal. A variação de tamanho da lesão é ínfima durante o ciclo, mas seu aumento não é infreqüente durante a gestação. Na fase menstrual há uma alteração mais notável nas células mioepiteliais, que exibem vacuolização acentuada, enquanto as células epiteliais e o estroma se mostram edematosos. Alterações secretórias da gravidez também se refletem no fibroadenoma, mas novamente são mais suaves que as que ocorrem no restante do parênquima ²⁴.

Ocasionalmente ocorre infarto espontâneo, particularmente durante a gravidez ou lactação. Vasos trombosados podem ser vistos nestas áreas, mas a possibilidade

de a trombose ser secundária ao infarto não pode ser excluída. Tem sido relacionado com insuficiência vascular durante as fases de maior atividade metabólica e demanda nutritiva do tumor ²⁴. Do mesmo modo, redução do tamanho da lesão pode ser vista na pós-menopausa, secundária à redução do estímulo hormonal.

Há variação na expressão hormonal durante as fases do ciclo menstrual, mas os achados nos diversos trabalhos são inconsistentes. Investigações atuais têm mostrado que os tumores *phylloides* e os fibroadenomas têm expressão de receptores hormonais similares, com possíveis diferenças na responsividade ao estrógeno ⁷.

1.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial é o tumor *phylloides*. Tipicamente, este tumor tem processos foliáceos projetando-se em cavidades císticas e um estroma celular denso. Há várias lesões *borderline*, com apenas focos de hiper celularidade estromal. Se a formação de estruturas em folha é escassa ou ausente, com estroma apenas levemente hiper celular, a designação de fibroadenoma celular é apropriada. Nas lesões *borderline* é aconselhável optar por um diagnóstico mais conservador, especialmente se a paciente for menor que 15 anos. Algumas vezes a decisão é bastante difícil. Nogushi *et al* ⁴⁰ sugerem que a avaliação clonal do estroma da lesão

possibilitaria a diferenciação definitiva dessas lesões, uma vez que o fibroadenoma é policlonal em seus dois componentes e o tumor *phylloides* tem estroma monoclonal. Este mesmo autor postula que fibroadenomas histologicamente típicos, mas com monoclonalidade estromal, podem progredir posteriormente para tumor *phylloides*. Nestes casos, estão presentes nos fibroadenomas as mesmas alterações cromossômicas encontradas usualmente em tumores *phylloides* (inativação de um dos alelos do gene receptor androgênico)⁴¹. Apesar de exequível em amostras teciduais tão escassas como as obtidas através de punção-biópsia por agulha fina, a raridade destes casos e o alto custo financeiro tornam o uso rotineiro deste exame irreal.

Outro diagnóstico diferencial a ser considerado é a hiperplasia lobular esclerosante, também conhecida como mastopatia fibroadenomatóide, constituída por lóbulos aumentados de volume, com maior número de ductulos terminais e colagenização do estroma intralobular, dando-lhes um aspecto de pequenos fibroadenomas multifocais²³.

1.9 TRATAMENTO

O tratamento usual dos fibroadenomas é a excisão cirúrgica, normalmente não havendo preocupação de retirada tecidual adicional pelo cirurgião. Apenas 40 a 80% dos casos exibem tecido mamário adjacente ao tumor suficiente para sua avaliação histológica^{26, 30}. A importância deste halo parenquimatoso reside na necessidade de

avaliar a presença de alterações proliferativas benignas, que, como já falado, aumentam o risco relativo para desenvolvimento de câncer mamário nas pacientes com fibroadenoma ³⁴. Quando presente, o tecido circundante não deve ser esquecido na análise histológica. Tem-se avaliado a possibilidade de tratamento conservador em pacientes menores de 20 anos, com acompanhamento clínico da massa. Essa conduta é embasada na avaliação de que essas pacientes têm uma grande chance de regressão tumoral espontânea em cinco anos, além de que se encontram muito aquém da idade de risco para desenvolvimento de carcinoma dentro do fibroadenoma ⁴². A *core biopsy* estereotática, por possibilitar um diagnóstico seguro na maioria dos casos, permite o acompanhamento clínico-radiológico de boa parte dessas lesões ⁵.

Como ainda não se tem conhecimento se a demora na remoção do fibroadenoma pode facilitar o subsequente desenvolvimento de uma neoplasia *in situ* maligna, torna-se necessário o acompanhamento dessas pacientes e extirpação da lesão se houver crescimento ou não regressão do tumor no período previsto ³⁶. Os fibroadenomas que albergam carcinomas devem ser tratados à semelhança de um carcinoma mamário comum ³⁶. A conduta frente a um fibroadenoma celular (juvenil) também pode ser peculiar para evitar recidivas, necessitando algumas vezes de mastectomia subcutânea ⁴³.

2 JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos tem-se observado um interesse renovado ^{26, 30} no estudo dos fibroadenomas. Em grande parte, essa tendência deveu-se aos resultados dos trabalhos desenvolvidos por Dupont *et al* ³⁴, que demonstraram uma associação desses tumores com um risco relativo de 3,1 para o câncer de mama, quando presentes determinadas alterações intralesionais. Esse risco é semelhante ao descrito para outras condições proliferativas, sem atipias, como a hiperplasia epitelial ductal moderada ou florida, a adenose esclerosante e os papilomas intra-ductais ^{34, 44, 45, 46, 47, 48, 49}.

Os fibroadenomas mostram um espectro muito rico e variado de alterações epiteliais e estromais, que podem sofrer modificações ao longo do tempo, refletindo o *milieu* hormonal a que estão expostos. No nosso meio, apesar de constituir lesão freqüente na prática clínica e na rotina do anatomopatologista, o fibroadenoma tem sido pouco estudado, particularmente no que tange à variedade de alterações consideradas como de risco para o câncer. Ainda é prática atual que a classificação morfológica dos fibroadenomas seja definida apenas conforme seu aspecto intra ou pericanalicular, sem nenhuma informação adicional que traga significação clínica ao diagnóstico. O presente estudo tem estimular a utilização da classificação desses tumores em simples e complexos, com base nos achados intralesionais específicos,

o que traria maior expressividade diagnóstica e prognóstica aos laudos histopatológicos.

3 OBJETIVOS

Pretende-se descrever aqui as alterações epiteliais e estromais encontradas nos fibroadenomas e estabelecer as suas frequências relativas; analisar possíveis diferenças entre esses componentes nas faixas etárias de 15 a 39 anos (grupo 1) e de 40 a 79 anos (grupo 2); determinar a frequência e distribuição dos fibroadenomas complexos nos grupos etários e descrever as alterações encontradas no *corpus mammae* circunvizinho ao tumor, quando este for avaliável.

Os objetivos específicos são:

1. Determinar o diâmetro médio dos fibroadenomas nos grupos etários;
2. Avaliar a distribuição dos padrões peri, intracanalicular ou mistos nas faixas etárias definidas;
3. Avaliar a distribuição etária dos achados epiteliais e estromais sugestivos de fibroadenoma “em atividade”, como epitélio normotrófico, metaplasia apócrina, hiperplasia epitelial típica e atípica focal e difusa, adenose comum, proliferação adenoma-*símile* e cistos; estroma hipercelular e mixóide;
4. Analisar a distribuição etária das alterações teoricamente associadas à lesão em involução, como epitélio hipotrófico ou atrófico, calcificação intraductal e estromas de tipo hipocelular, hialinizado, calcificado e ossificado;

5. Verificar a distribuição etária dos achados determinantes do fibroadenoma complexo (adenose esclerosante, hiperplasia apócrina micropapilar, cistos maiores de 3mm e calcificação epitelial);
6. Avaliar a presença de hiperplasia epitelial típica e atípica intratumoral nos fibroadenomas simples e complexos;
7. Correlacionar os achados do parênquima mamário circundante com os fibroadenomas simples e complexos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 A AMOSTRA

O material para a presente pesquisa provém do arquivo do Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Pernambuco, de onde foram selecionados 163 blocos e lâminas das peças cirúrgicas de mulheres entre 15 e 39 anos (grupo 1) e 153 de mulheres entre 40 e 79 anos (grupo 2) com diagnóstico de fibroadenoma, perfazendo um total de 316 casos no período de 1997 a 2000. Utilizaram-se como critérios de seleção:

- a. Preparações histológicas e/ou blocos em parafina do tumor em boas condições para confirmação do diagnóstico e avaliação dos parâmetros determinados;
- b. A persistência de material residual no bloco em parafina suficiente para ser recortado quando necessário;
- c. A existência de informação clínica quanto à idade da paciente no momento da seleção do caso.

A avaliação histológica foi feita em apenas uma das lesões nos casos de multiplicidade ou bilateralidade, estabelecendo-se que seria a de maior diâmetro

aquela a ser estudada. Foi procedido recorte e coloração em hematoxilina-eosina naqueles casos em que as preparações não estavam satisfatórias para uma boa avaliação histológica. As lâminas foram todas revisadas, procedendo-se discussão dos casos duvidosos com o professor orientador. Para a coleta de dados utilizou-se uma ficha padronizada, previamente elaborada (**ANEXO 1**), com acréscimo de características à mesma durante o desenvolvimento da pesquisa, à medida que foram sendo verificadas. Não havia conhecimento da idade da paciente pelo patologista neste momento, visando-se evitar avaliação tendenciosa dos achados. Aqueles casos mais representativos das várias alterações foram reservados para registro fotográfico posterior.

Em um segundo tempo, verificou-se a idade da paciente e localização do tumor na solicitação médica, obtendo-se também os dados macroscópicos (diâmetro e consistência tumoral).

4.2 OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS

Para análise dos diferentes parâmetros, foram utilizados critérios histológicos específicos, de acordo com a literatura, com a finalidade de guiar o patologista na classificação das lesões. O estudo do *corpus mammae* circundante foi feito apenas nos casos que preenchiam os critérios de avaliabilidade deste tecido, descritos também a seguir. Estabeleceram-se critérios subjetivos para o diagnóstico:

- 1) De **presença de cápsula**: a vigência de contorno capsular fibroso na totalidade da lesão, mesmo que delgado em espessura (**figura 1**);

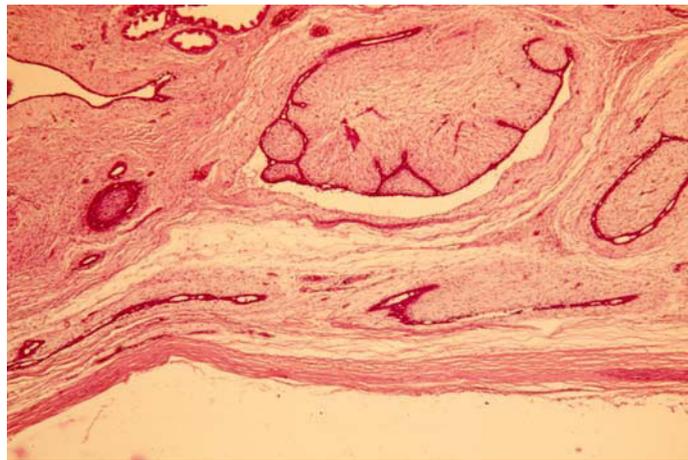


Figura 1: Presença de cápsula em fibroadenoma, com contorno contínuo de tecido fibroso em seu redor (HE, x 40).

- 2) De **fibroadenoma pericanalicular, intracanalicular ou misto**: a existência de 70% ou mais de área ocupada pelo mesmo padrão para definição dos primeiros. Quando o predomínio de um deles era inferior a 70%, ou quando não havia predominância, os tumores foram enquadrados como peri e intracanaliculares mistos (**Figuras 2A a C**). As características dos referidos padrões apresentam-se descritas durante a explanação sobre as características microscópicas gerais dos fibroadenomas, no item 1.6. da introdução.

- 3) De **área com aspecto *phyllodes***: setor de configuração foleácea, por formação de protrusão do estroma em ductos dilatados ou cistos. A celularidade estromal nestas áreas não poderia diferir da do restante do fibroadenoma^{24, 25}.

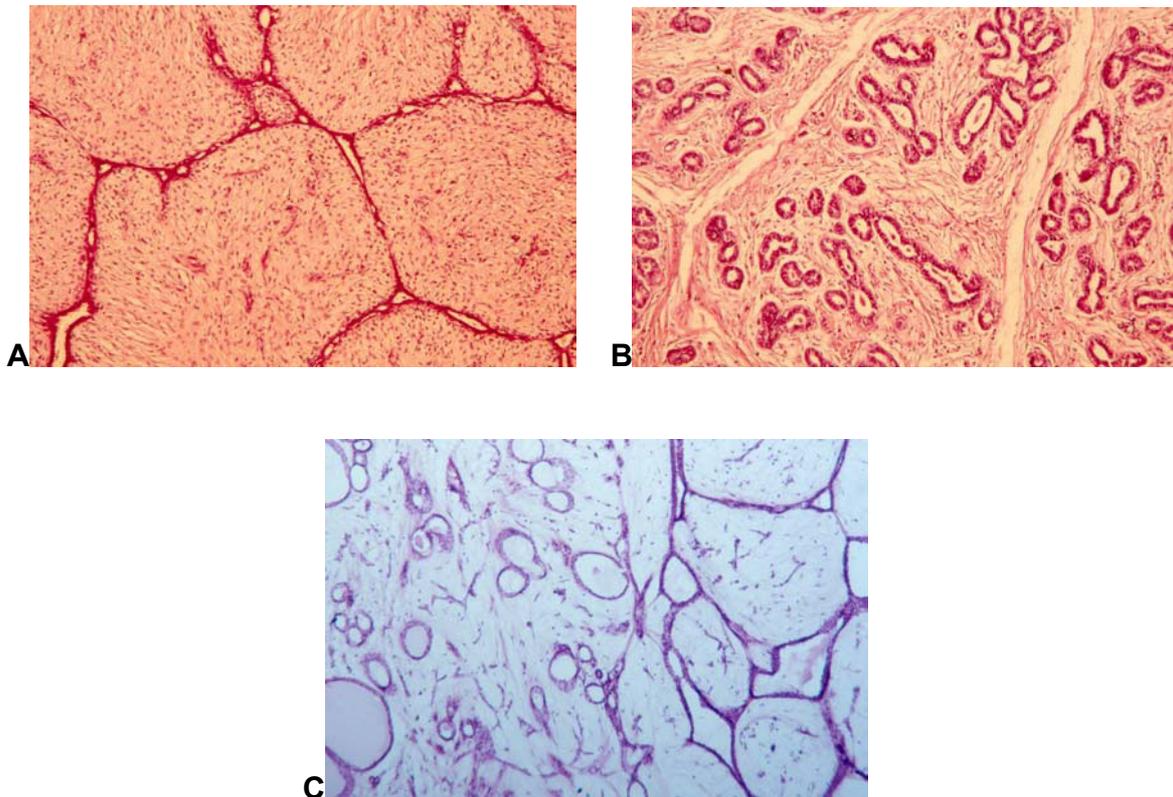


Figura 2: Classificação morfológica dos fibroadenomas. **A:** Fibroadenoma intracanalicular. Notar a compressão dos ductos pela proliferação estromal (HE x 100). **B:** Fibroadenoma pericanalicular, exibindo os ductos com aspecto tubular, não comprimido (HE, x 100). **C:** Fibroadenoma peri e intracanalicular (misto), exibindo ductos fendiformes à direita e outros tubulares à esquerda (HE, x 100).

- 4) Do **trofismo do componente epitelial**: com base na aparência e espessura do revestimento epitelial nas unidades ducto-lobulares dos fibroadenomas. Quando estava presente em todos os ductos, com espessura preservada - duas camadas de células, uma epitelial e outra mioepitelial - foi considerado **normotrófico**. Epitélio ora bem visível, ora delgado, aplainado, rotulou a lesão como **normotrófica-atrófica**. Para a designação de epitélio **atrófico**, reservaram-se aquelas lesões que exibiam epitélio plano e bastante atenuado. E, no extremo da atrofia, quando os ductos não exibiam nenhum revestimento epitelial, o fibroadenoma teve seu epitélio dito **desaparecido**. Foram designados casos-padrão que serviram como referência para comparação das diferentes classificações (**Figuras 3A a D**);
- 5) De **metaplasia apócrina**: células epiteliais ductais caracterizadas por abundante citoplasma eosinofílico e granular, núcleos vesiculosos e basais, com freqüentes e pequenos nucléolos e usualmente com protrusão apical do citoplasma para a luz ⁴⁶ (**figura 4**).
- 6) De **hiperplasia apócrina micropapilar**: quando foram observadas projeções papilares de epitélio com as características apócrinas supracitadas para o lúmen do ducto (**figura 5**).
- 7) De **metaplasia escamosa**: revestimento ductal epitelial substituído por epitélio escamoso estratificado.

8) De **hiperplasia de tipo lactante (secretória)**: diante de aumento do número de ácinos por lóbulo, com acúmulo de material secretório caracterizado por vacúolos claros intracitoplasmáticos nas células epiteliais de revestimento, havendo redução do estroma interlobular. A luz acinar deveria conter quantidade variável de material secretório ²⁴ (**figura 6**).

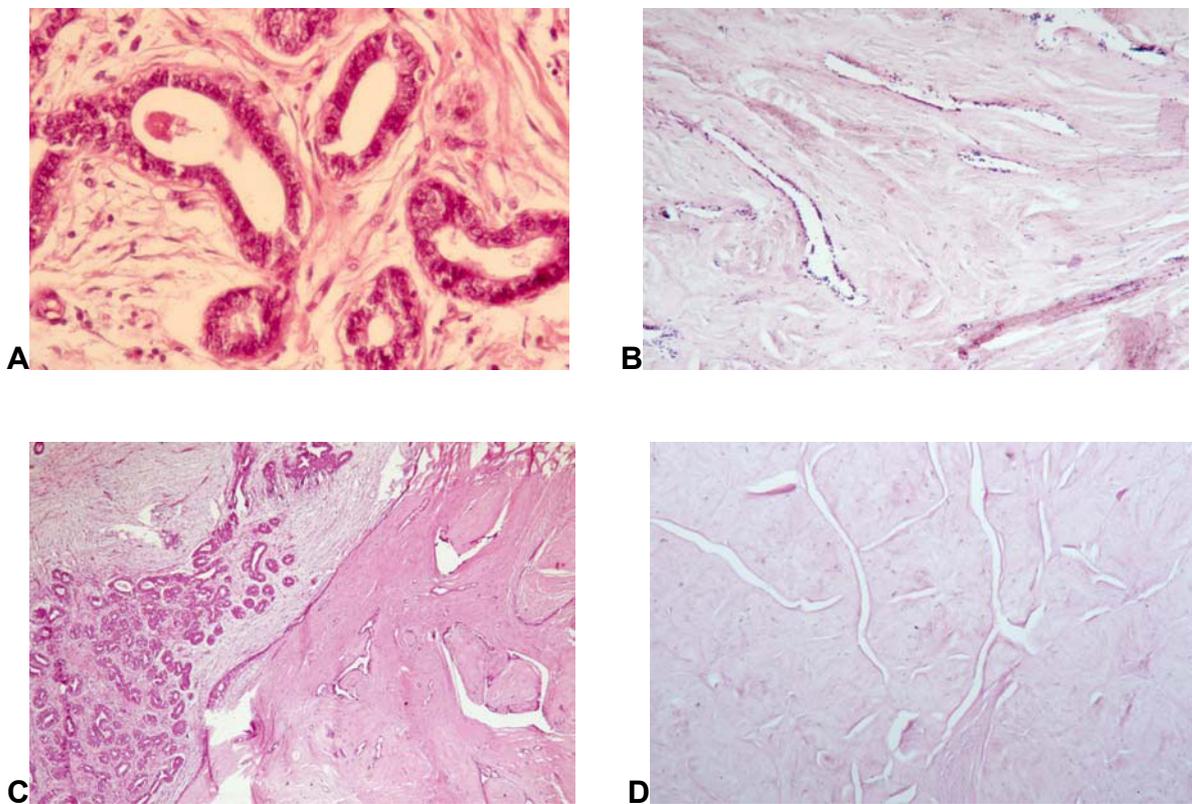


Figura 3: Tipos de trofismo epitelial dos fibroadenomas. **A:** Epitélio normotrófico, constituído por duas camadas de células, uma epitelial e uma mioepitelial (HE; x 400); **B:** Epitélio atenuado, com áreas de camada epitelial bastante delgada, de células planas (HE; x 100); **C:** À esquerda, epitélio normotrófico, e à direita área de hipotrofia epitelial, constituindo o tipo normotrófico-atrófico de epitélio (HE; x 100); **D:** Epitélio desaparecido, com completo apagamento do contorno epitelial dos ductos (HE; x 40).

9) De **adenose nodular**: os adensamentos excessivos de pequenas glândulas em aspecto lobulocêntrico, com dilatação freqüente daquelas mais periféricas, sem atipismos celulares ou desarranjo significativo da arquitetura ducto-lobular. O diagnóstico diferencial destes casos foi feito com **área adenoma-símile** em fibroadenoma, onde uma área significativa do tumor estaria ocupada pela proliferação glandular tubular (**figuras 7A e B**). Essas lesões são mais extensas que as da adenose e tendem a formar nódulos isolados, únicos, sem a característica lobulocêntrica da última ^{24, 25}.

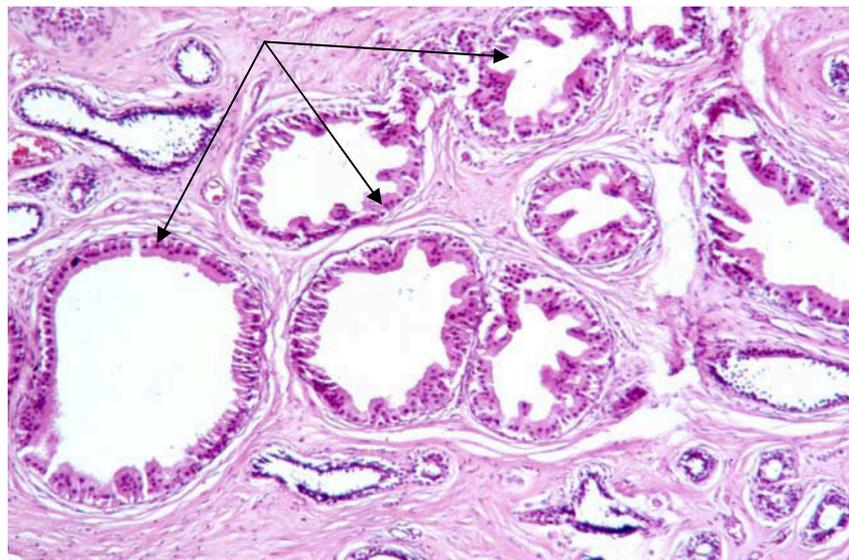


Figura 4: Metaplasia apócrina do epitélio ducal de um fibroadenoma. Perceber a maior quantidade de citoplasma das células, e seu aspecto eosinofílico e granular nos ductos centrais (setas) (HE, x 100).

10) De **adenose esclerosante**: na observação de elevado número de elementos glandulares deformados e escleróticos, num arranjo lobulocêntrico, cobrindo uma área de pelo menos duas vezes o tamanho de uma unidade ducto-lobular normal⁵⁰ (**figura 8**). O cuidado no diagnóstico diferencial com o carcinoma invasivo é fundamental, sendo a visualização da membrana basal, a presença das células mioepiteliais ao redor dos túbulos, a orientação concêntrica do colágeno e o arranjo lobulocêntrico os elementos que a identificam como uma lesão benigna^{24, 30}.

11) De **hiperplasia epitelial sem atipia**: os critérios originais de Page⁵¹ para esta característica no tecido mamário não fibroadenomatoso determinam graus variáveis de proliferação epitelial ductal, leve, moderada e florida, considerando-se hiperplasia leve a presença de mais de duas camadas de células epiteliais no revestimento de ductos. Com o objetivo de dirimir os riscos de diagnóstico errôneo entre hiperplasia epitelial em ductos e tangencialização do corte ou proliferação de células mioepiteliais, levando a superestimação dos casos positivos para hiperplasia dentro do fibroadenoma, exigiu-se aqui, neste estudo, a proliferação do epitélio com formação de tufo, pontes, arcadas ou fenestrações, sendo necessárias no mínimo quatro camadas de células epiteliais para se classificar o epitélio como hiperplásico (classificadas como hiperplasia epitelial moderada ou florida por Page⁵¹) (**figura 9**). A ausência de atipias nucleares, com cromatina fina e bem distribuída e a orientação celular variada classificaram a hiperplasia como típica. A extensão do processo foi categorizada como difusa

quando houve hiperplasia em todos os quadrantes do tumor. A hiperplasia epitelial ductal atípica e o carcinoma *in situ* de baixo grau seriam diagnosticados quando da presença da proliferação uniforme de células, formando-se pontes e lumens secundários geometricamente regulares, ou micropapilas, somados à hipercromasia nuclear. A hiperplasia atípica difere do carcinoma *in situ* pela presença de camada mioepitelial e pela menor extensão da lesão, não podendo acometer completamente dois espaços ou ductos, nem medir mais de dois a três milímetros de área ^{23, 44, 46, 48, 49}.

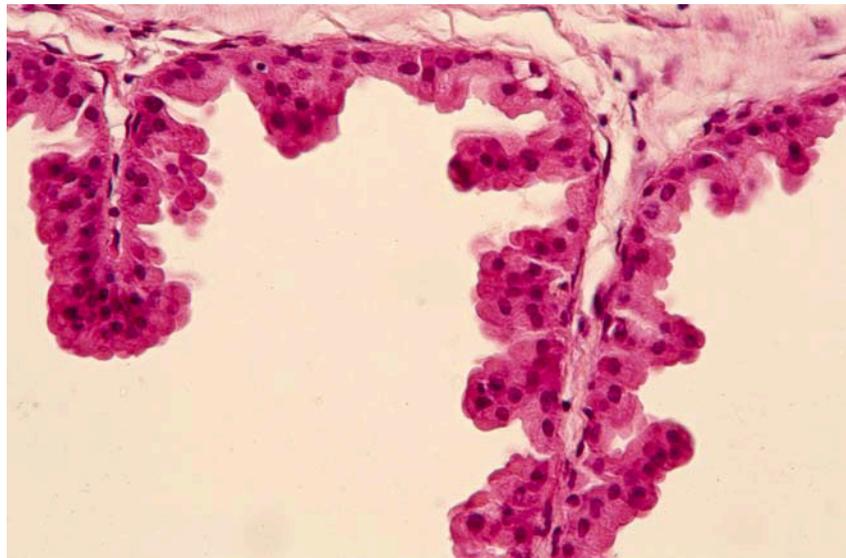


Figura 5: Hiperplasia apócrina micropapilar do epitélio ductal de um fibroadenoma, mostrando o delicado eixo fibrovascular circundado por células apócrinas (HE, x 400).

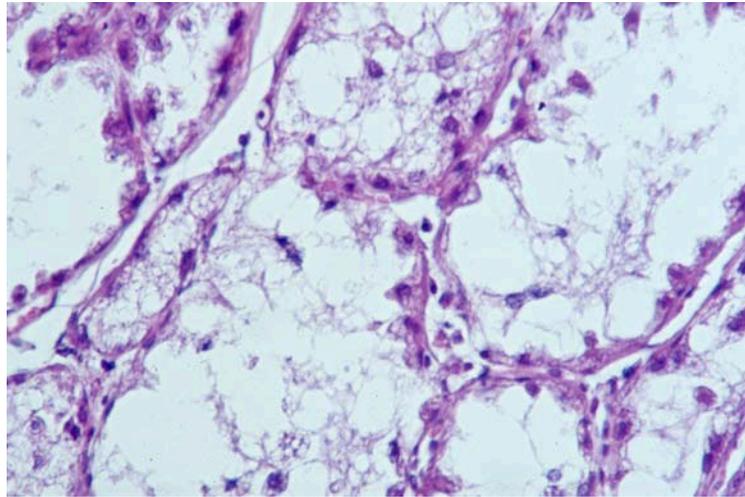


Figura 6: Hiperplasia de tipo lactante em fibroadenoma, revelando ductos contendo material secretório em seu lúmen, com células de revestimento repletas de vacúolos claros (HE, x 400).

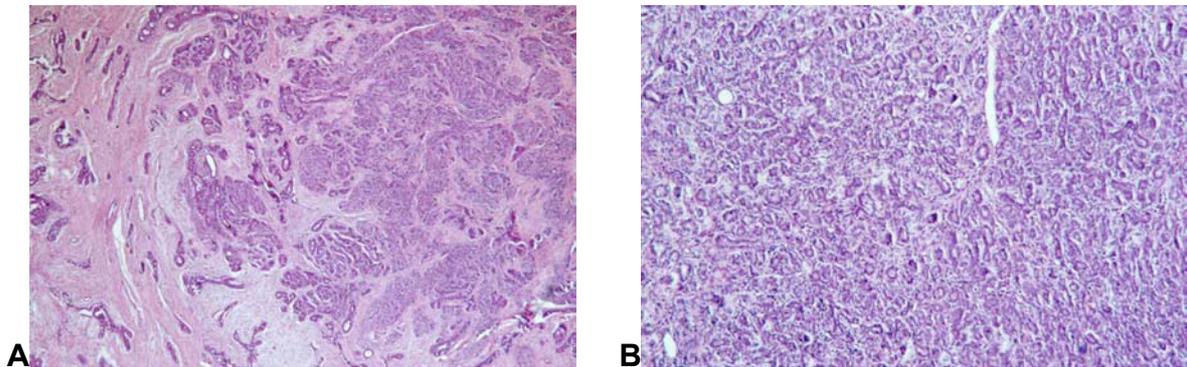


Figura 7: A: Adenose nodular em fibroadenoma, sendo apenas uma pequena área acometida pela proliferação ductal (HE, x 40). **B:** Área adenoma-*símile* em fibroadenoma. Note a extensão da lesão, formando uma massa de glândulas tubulares praticamente estroma interveniente (HE; x 100).

12) De **papilomatose ductal**: quando havia proliferação de tufos e papilas formadas por células epiteliais cuboidais ou colunares baixas e células mioepiteliais, suportadas por um eixo fibrovascular ^{24, 46}.

13) De **cistos**: essas cavidades foram mensuradas macroscopicamente na própria lâmina, com régua transparente sobre a preparação histológica, especificando-se aqueles com tamanho superior a três milímetros. Apenas as cavidades de conformação arredondada ou ovóide foram consideradas, no intuito de diferenciar os cistos das fendas amplas, mais comuns e alongadas, com diâmetros opostos bem divergentes (**figuras 10A e B**). Os cistos apócrinos foram determinados ao se encontrar revestimento epitelial da cavidade constituído por epitélio apócrino, com ou sem projeções papilares.

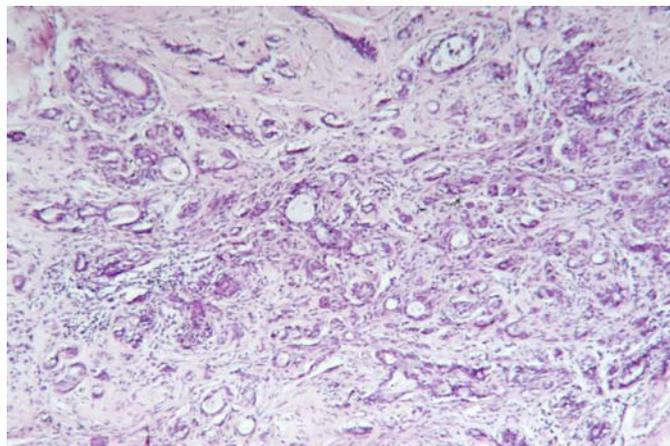


Figura 8: Adenose esclerosante em fibroadenoma. Apesar do desarranjo arquitetural, há preservação do aspecto lobulocêntrico da lesão (HE, x 100).

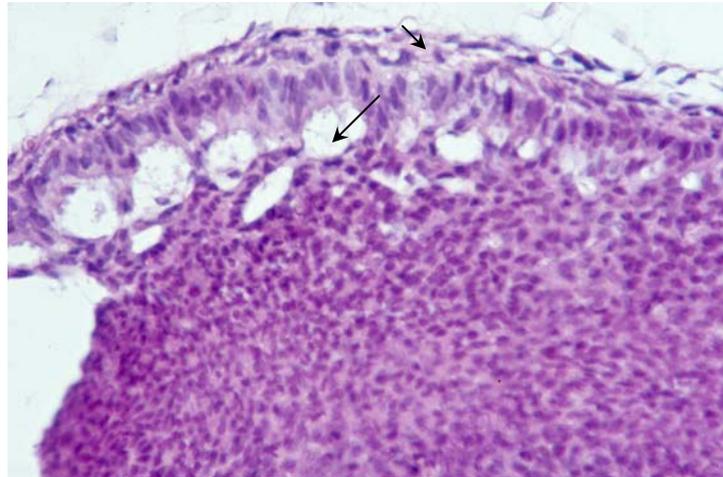


Figura 9: Hiperplasia epitelial típica em ductos do parênquima mamário adjacente a fibroadenoma, mostrando a presença de células mioepiteliais (seta curta) e a ausência de atipia celular, com lumens secundários irregulares e periféricos (seta longa) (HE; x 400).

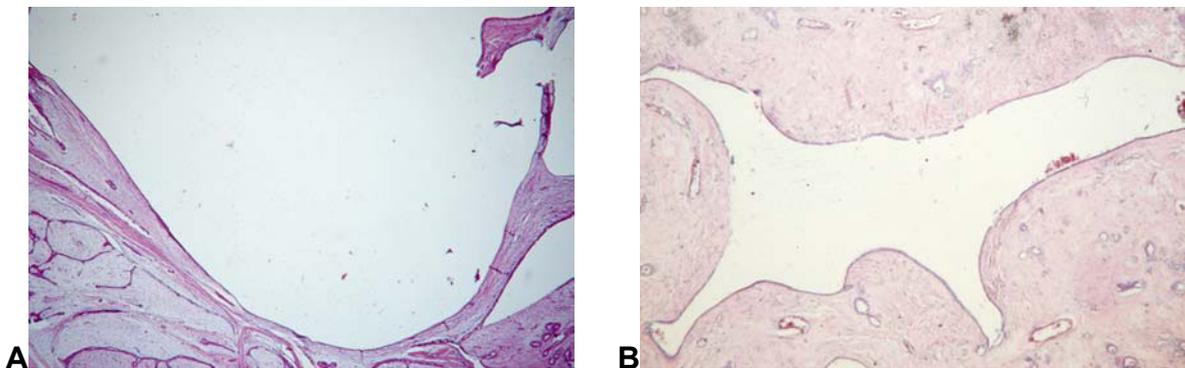


Figura 10: Diferenciação de cistos e fendas amplas na classificação dos fibroadenomas complexos.

A: Cisto maior de 3mm dentro de fibroadenoma. Notar a amplitude semelhante dos diâmetros opostos (HE; x 25). **B:** Espaço fendiforme, com um diâmetro prevalecendo sobre o outro, não constituindo critério de inclusão, apesar de medir mais de 3mm em uma das dimensões (HE; x 40).

14) De **microcalcificações**: no componente epitelial foram separadas em intraductais e intra-epiteliais. As primeiras não têm qualquer continuidade com o epitélio de revestimento ductal, e as intra-epiteliais são aquelas que se depositam sobre as células epiteliais (**figuras 11 e 12**). No estroma foram consideradas as calcificações de qualquer tamanho.

15) De **fibroadenomas complexos**: seguindo-se os critérios de Dupont *et al* ³⁴, quando estavam presentes uma ou mais das seguintes características: adenose esclerosante, cistos maiores de três milímetros, simples ou apócrinos, calcificação epitelial e hiperplasia apócrina micropapilar, conforme as definições anteriormente descritas. Os tumores que tiveram mais de um critério de inclusão foram assinalados;

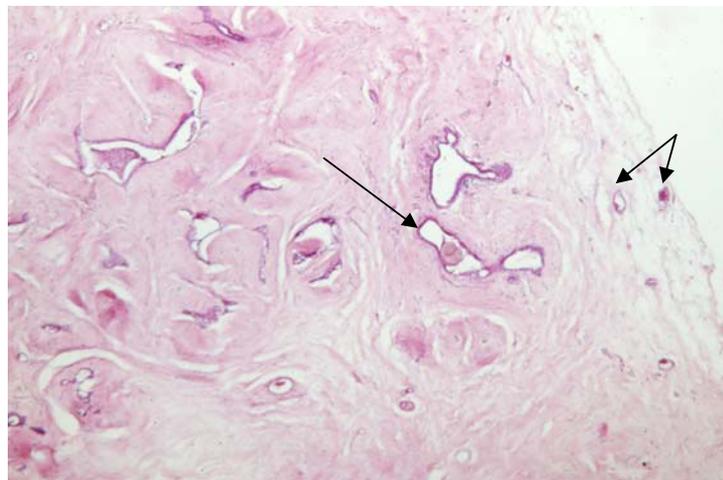


Figura 11: Calcificação intra-epitelial (seta maior) e intraductal (setas menores) em fibroadenoma hialinizado (HE, x 40). A figura 12 focaliza melhor a calcificação intra-epitelial.

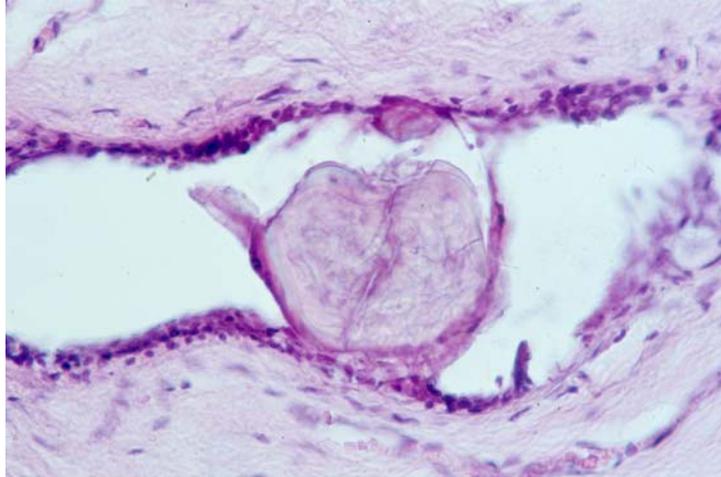


Figura 12: Calcificação intra-epitelial em fibroadenoma, caracterizando um dos critérios de inclusão entre os fibroadenomas complexos (HE; x 100). A calcificação epitelial deve permanecer em contato com o epitélio.

16) Do tipo de estroma e variações do componente estromal. Foram definidos como:

- a. **Estroma hialinizado:** a presença de aspecto denso, homogêneo e acidófilo do estroma (**figura 13**). Considerou-se como difusamente hialinizados aqueles casos com área maior ou igual que 70% de estroma hialinizado, e focalmente hialinizados os com valores inferiores, no mínimo 40%.
- b. **Estroma mixóide:** os casos onde havia hipocelularidade e basofilia da matriz, vasos capilares lobulares proeminentes, com elementos celulares representados por escassas células fusiformes ou estreladas, de núcleo

pálido (**figura 14**). Tais características poderiam ocupar toda a extensão do tumor ou apenas os espaços intralobulares⁹.

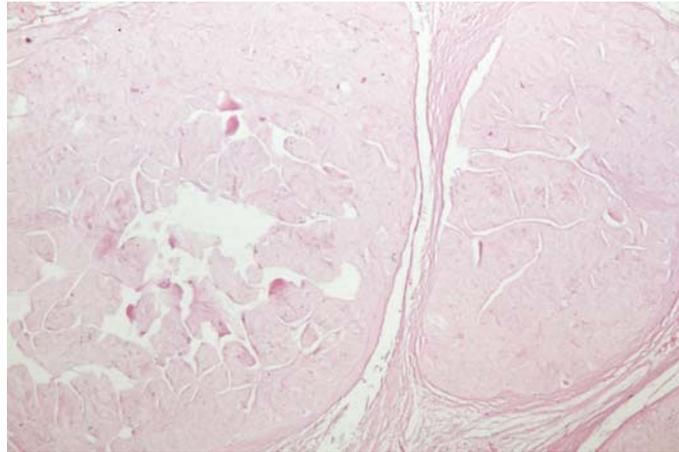


Figura 13: Fibroadenoma com estroma completamente hialinizado, exibindo aspecto hialino e homogêneo, observando-se também o completo desaparecimento do revestimento epitelial ductal (epitélio desaparecido) (HE, x 40).

- c. **Estroma fibrocelular:** aqueles casos que não apresentavam estroma hialinizado ou mixóide. Esses casos foram subdivididos quanto a celularidade em **hipo, normo e hiper**celular, tendo sido selecionadas preparações histológicas que serviram como padrão de referência para a “leitura” das demais preparações estudadas (**figuras 15A e B**). A hiper celularidade estromal foi definida como difusa ou focal quando correspondia a uma área maior ou igual que 50% do fibroadenoma, ou menor, respectivamente.

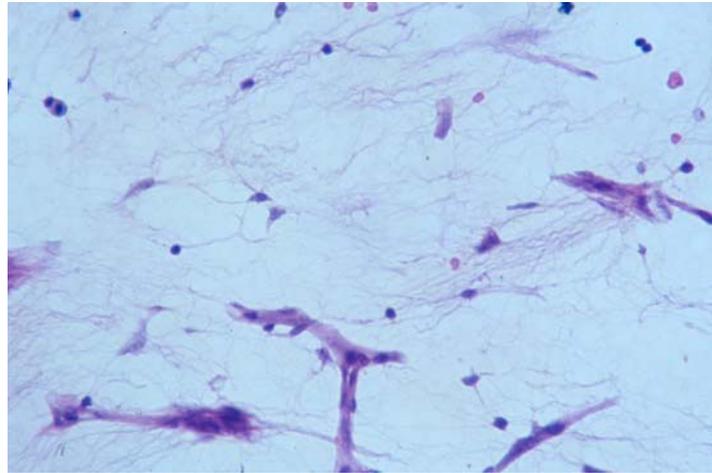


Figura 14: Estroma mixóide em fibroadenoma, mostrando a matriz extracelular frouxa e basofílica, com vasos proeminentes e células escassas e alongadas (HE; x 400).

- d. **Metaplasia adiposa:** na presença de adipócitos maduros em meio ao estroma usual do fibroadenoma, na região central do tumor. Diferentemente, a **infiltração adiposa** foi determinada quando o tecido adiposo circundante penetrava na estrutura da lesão. Nestes casos, o tecido adiposo é encontrado na periferia do fibroadenoma (**figuras 16A e B**).

17)Da **presença de rima tecidual circundando o fibroadenoma:** se este tecido tinha pelo menos 0,5 cm de espessura (à medida com régua sobre a preparação histológica), ou se contivesse pelo menos cinco unidades lobulares (agregados de ácinos que drenam para um ducto terminal comum) ³⁴. Foi realizado o estudo das características histológicas deste tecido. As alterações que classicamente

determinam risco aumentado para o desenvolvimento do câncer mamário (hiperplasia típica moderada ou florida, hiperplasia atípica, adenose esclerosante e papilomatose) foram anotadas quando presentes, sendo utilizados os mesmos critérios já definidos para estas alterações dentro do fibroadenoma.

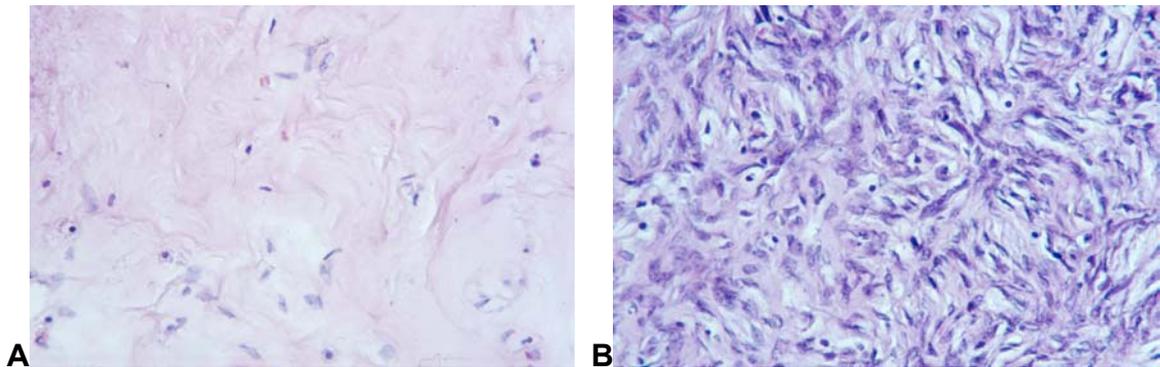


Figura 15: Casos definidos como padrão comparativo para determinação de celularidade estromal dos fibroadenomas. **A:** Hipocelularidade, com raras células fusiformes imersas em matriz fibrosa (HE, x 400); **B:** No outro extremo, a hiper celularidade importante do componente estromal, desprovido de atipias celulares e figuras de mitose (HE, x 400).

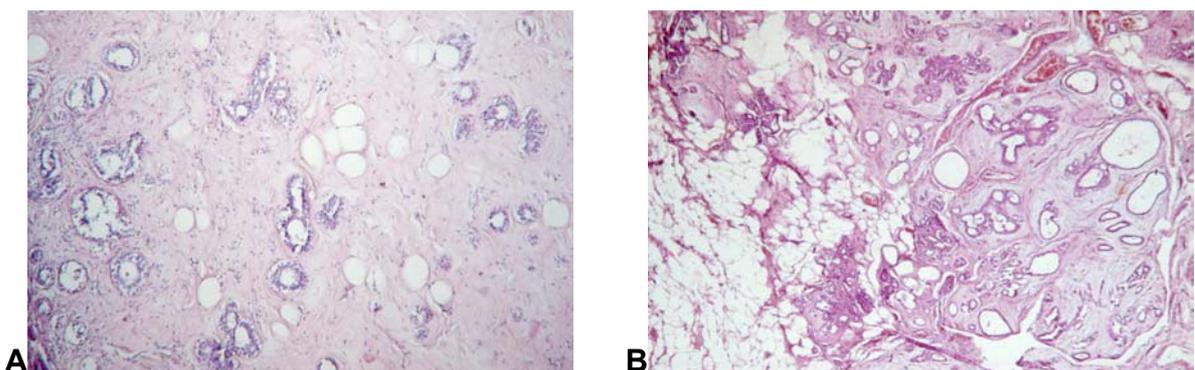


Figura 16: Diferenciação entre metaplasia adiposa do estroma do fibroadenoma (**A**), onde os adipócitos se encontram isolados em meio ao tecido fibroso, e infiltração adiposa a partir do tecido adiposo que circunda o tumor (**B**) (A: HE, x 100; B: HE, x 40).

4.3 A AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados sob a forma de valores médios (média mais ou menos desvio padrão) e distribuição de freqüências conforme o tipo de variável. A análise estatística constou da utilização do teste qui-quadrado com a correção de Yates para as comparações de freqüências. Quando os dados não alcançavam os critérios necessários para o uso do qui-quadrado utilizou-se o teste exato de Fisher. Para as comparações de médias, foi adotado o teste “t” de Student. Considerou-se um erro α de 5% ($p < 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade. Para a realização destas análises empregou-se o *software* estatístico SIGMASTAT 2.0.

5 RESULTADOS

Na totalidade da amostra, a idade variou de 15 a 79 anos, com média de 38,7 anos (dp = 16,4 anos). No grupo 1 (15 a 39 anos), a média de idade foi de 24,6 anos (dp = 6,9 anos), enquanto no grupo 2 foi de 53,7 anos (dp = 8,1 anos). Não houve predomínio quanto à lateralidade do tumor (52% na mama direita e 42% da mama esquerda), na totalidade dos casos. Tais dados estavam ausentes em cinco por cento das solicitações médicas consultadas. Quanto à localização do tumor na mama, as informações foram bastante incompletas. Apenas dois deles foram encontrados na região subareolar e os demais nos quadrantes.

A avaliação macroscópica revelou diâmetro variando de 0,5 a 7,0cm, com média de 2,1cm (dp = 1,1cm) (**ANEXO 2**). No grupo 1, a média diametral foi de 2,4cm (dp = 1,2cm), enquanto no grupo 2 caiu para 1,8cm (dp = 0,9cm) ($p < 0,01$). Os fibroadenomas pericanaliculares também foram significativamente maiores que os intracanaliculares (2,3 +/- 1,37cm *versus* 1,9 +/-1,02cm). Houve diferença estatística entre a média diametral dos fibroadenomas mixóides do grupo das mulheres mais jovens e a dos não-mixóides no grupo geral, sendo maior no primeiro.

Entre os 316 fibroadenomas examinados, 61% foram enquadrados entre os intracanaliculares, 28% entre os pericanaliculares e 11% ficaram entre os mistos (**figuras 17A a F**). A **tabela 1** mostra a distribuição dos padrões de crescimento entre os grupos 1 e 2. Apenas 13% dos casos do grupo 2 apresentaram padrão pericanalicular, em contraste com os 43% dos casos do grupo 1 ($p < 0,001$).

Tabela 1: Distribuição dos padrões de crescimento dos fibroadenomas (FAPC: fibroadenoma pericanalicular; FAIC: fibroadenoma intracanalicular; FAPIC: fibroadenoma peri e intracanalicular) entre os dois grupos etários.

Padrão	GRUPO 1 N (%)	GRUPO 2 N (%)	TOTAL N (%)
FAPC	70 (43)	20 (13)	90 (28)
FAIC	74 (45)	118 (77)	192 (61)
FAPIC	19 (12)	15 (10)	34 (11)
TOTAL	163 (100)	153(100)	316 (100)

COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS 1 E 2: $p < 0,001$

Observando-se o grupo 1 não houve predomínio de fibroadenomas pericanaliculares em relação aos intracanaliculares. Observou-se (**gráfico 1**), entretanto, que 32 (43%) daqueles nódulos intracanaliculares do grupo 1 exibiam estroma mixóide, enquanto apenas 21 (17,8%) do grupo 2 tinham a mesma característica ($p < 0,001$). O oposto ocorreu com a avaliação do estroma hialinizado entre os fibroadenomas intracanaliculares, presente em 81 (68%) casos do grupo 2 e em apenas 13 (18%) do grupo 1 ($p < 0,001$).

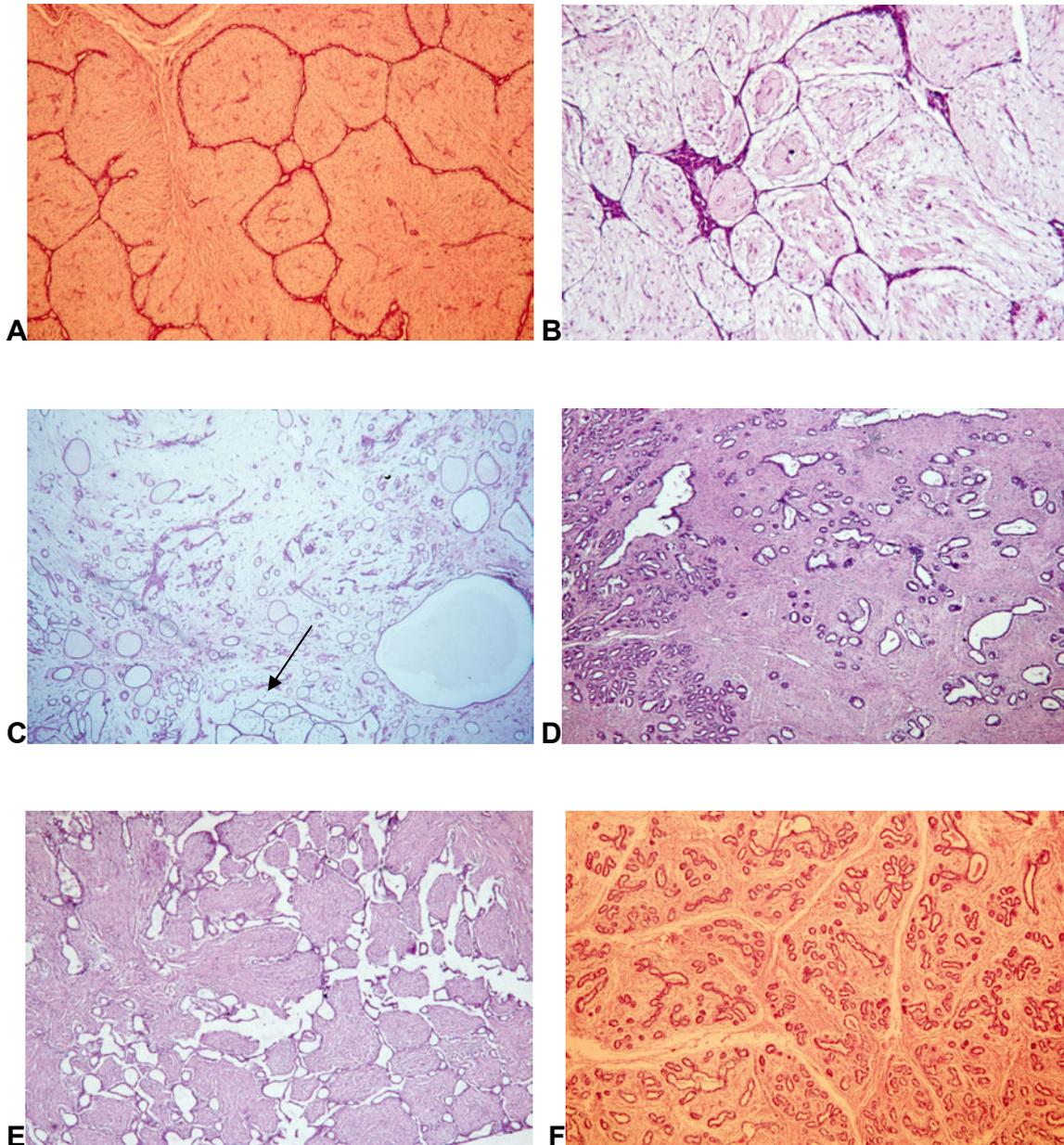


Figura 17: Padrões de crescimento do fibroadenoma. **A e B:** Padrão intracanalicular, exibindo os ductos fendiformes, comprimidos pelo estroma avolumado (A: HE, x 40; B: HE, x 100); **C:** Padrão pericanalicular e intracanalicular misto. Notar ductos fendiformes na região inferior da figura (seta) (HE, x 25); **D, E e F:** Padrão pericanalicular, com seus ductos tubulares. Em E há um aspecto “rendilhado” da neoplasia (D, E e F: HE, x 40).

Encontrou-se área com aspecto *phyllodes* em 10 tumores (**figuras 18A a D**), 80% deles nas menores de 40 anos. Três dos fibroadenomas albergavam setor adenoma-*símile* na sua estrutura (todos no grupo 1) (**figura 19**). A presença de cápsula (**figura 20**) foi constatada em 17% dos casos, e 46% das lesões exibiam parênquima mamário circundante avaliável.

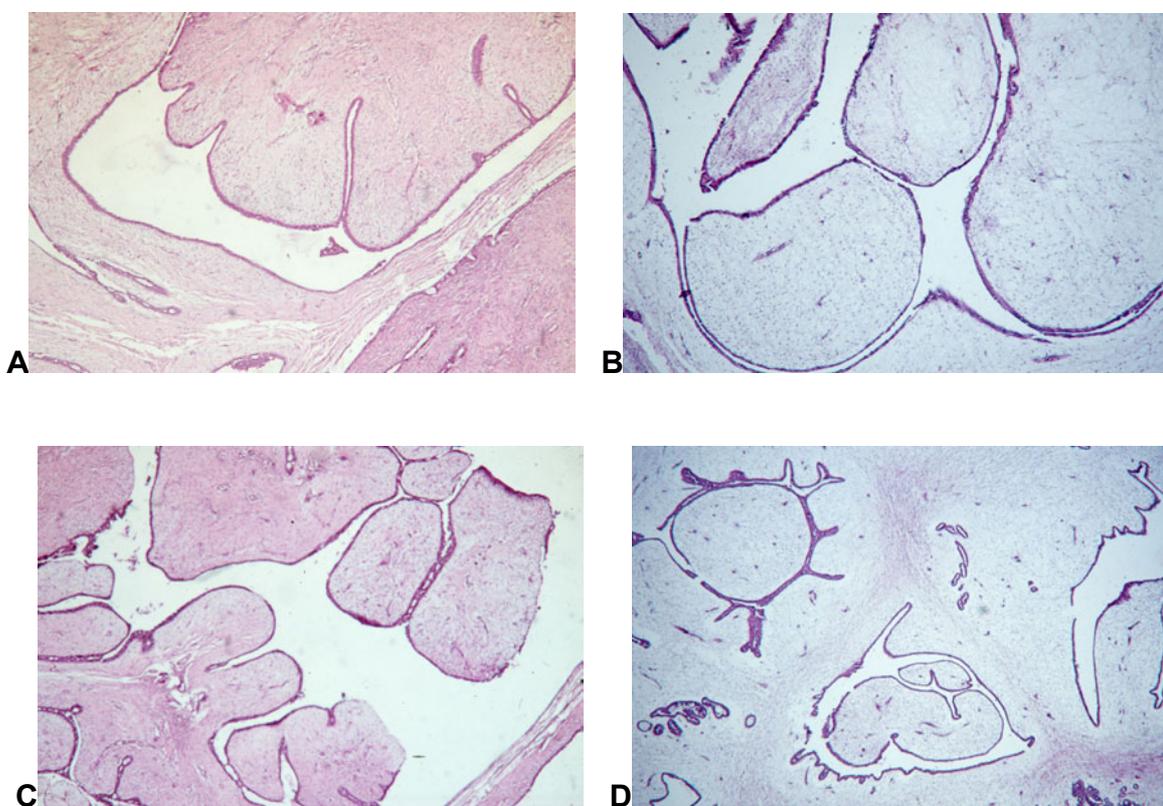


Figura 18: Áreas com aspecto *phyllodes* em fibroadenomas. O aspecto foleáceo da lesão, com protrusão do estroma para dentro do ducto dilatado, típico do tumor *phyllodes*, contrasta com a baixa celularidade estromal, idêntica à do resto do fibroadenoma. (**A, B e C:** HE, x 40; **D:** HE, x 25).

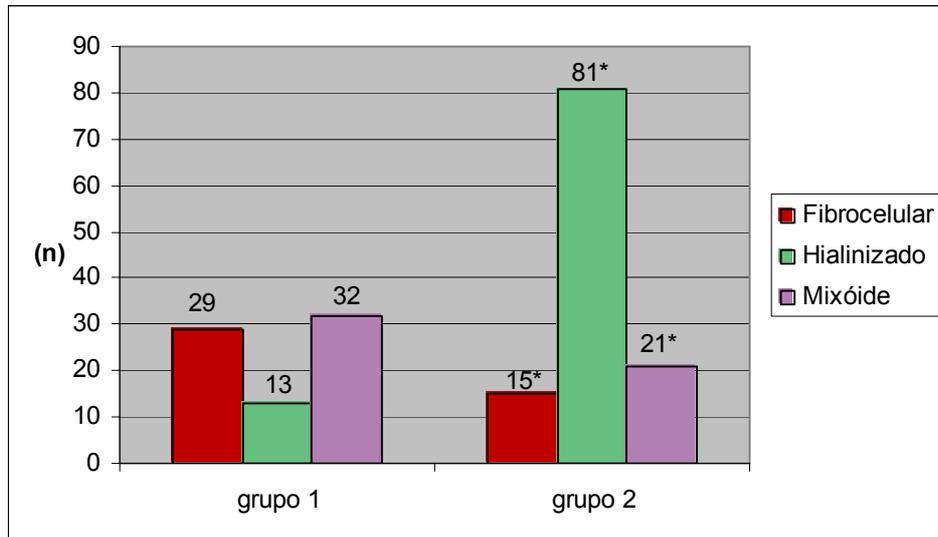


Gráfico 1: Distribuição dos tipos de estroma entre os fibroadenomas intracanaliculares nos dois grupos. Comparação entre os grupos 1 e 2: * $p < 0,001$.

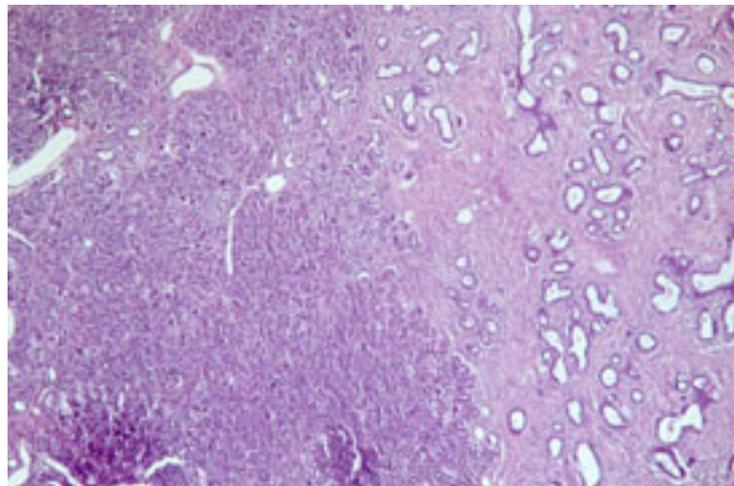


Figura 19: Área adenoma-símil em fibroadenoma pericanalicular. Notar a grande extensão de proliferação ductal com escasso ou ausente estroma interveniente (diferenciar da adenose nodular) (HE, x 40).

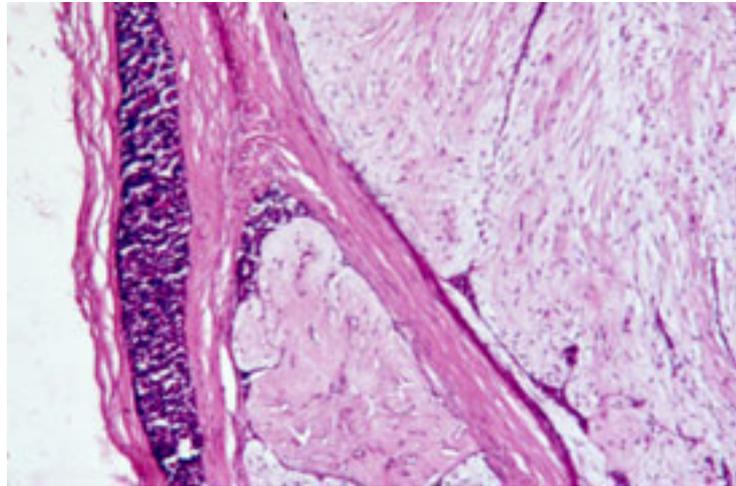


Figura 20: Presença de cápsula fibrosa circundando o fibroadenoma. Há hiperplasia ductal no parênquima adjacente ao tumor (HE, x 100).

5.1 O COMPONENTE EPITELIAL

O trofismo epitelial entre os fibroadenomas de mulheres com menos de 40 anos teve a seguinte distribuição: 128 (78%) foram normotróficos, 29 (18%) normotrófico-atróficos, 5 (3%) atróficos e apenas 1 (menos de 1%) inexistente (**figuras 21A a D**). Já entre os fibroadenomas da faixa etária mais velha, a distribuição foi a seguinte: 65 (42%) normotróficos, 46 (30%) normotrófico-atróficos, 37 (24%) atróficos e 5 (4%) inexistentes. O **gráfico 2** representa essa distribuição entre os grupos, havendo diferença estatística entre eles na distribuição do tipo normotrófico ($p < 0,001$), do tipo atrófico ($p < 0,001$) e do tipo normotrófico-atrófico ($p < 0,05$). Não houve diferença para o epitélio inexistente.

A distribuição das características epiteliais encontradas nos fibroadenomas está relacionada na **tabela 2**. A hiperplasia ductal típica focal e difusa (**figuras 22A e B e 23A a D**) foi freqüente nesta série, sendo verificada em 29% dos casos (91 dos fibroadenomas), 62% destes no grupo 1 ($p < 0,05$). A metaplasia apócrina (**figuras 24A a C**) também foi freqüentemente encontrada, presente em 66 nódulos (21%), 70% delas no grupo 1 ($p < 0,01$). Também se observou diferença estatística entre os grupos na freqüência de calcificação intraductal (**figura 23D**) e de adenose nodular (**figuras 25A a F**), sendo a primeira mais prevalente nas mulheres mais velhas (21 casos, 77%) e a segunda nas mulheres mais jovens (10 casos, 90%) (respectivamente, $p < 0,01$ e $p < 0,05$).

Dezenove por cento dos tumores foram classificados como complexos (59 casos), nove deles exibindo simultaneamente dois dos critérios de inclusão. A distribuição das características determinantes de complexidade (**figuras 26 a 29**) dos fibroadenomas é exposta na **tabela 3**, não sendo significativa estatisticamente. Não houve diferença estatística na incidência de fibroadenomas complexos entre os dois grupos, bem como não houve correlação entre complexidade dos fibroadenomas e presença de hiperplasia epitelial típica intratumoral (**tabela 4**).

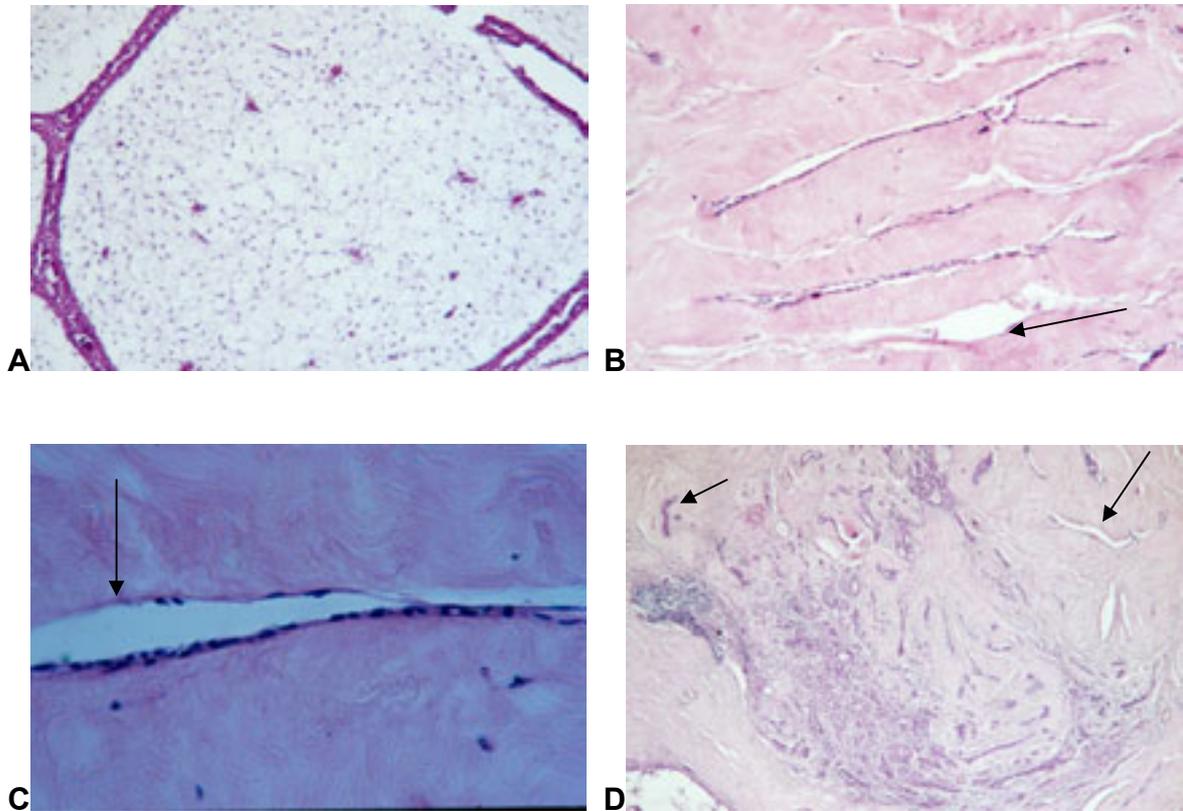


Figura 21: Trofismo do epitélio ductal nos fibroadenomas. **A:** Fibroadenoma intracanalicular com estroma mixóide exibindo duas camadas de células no revestimento interno, caracterizando o epitélio normotrófico (HE, x 100); **B e C:** Epitélio atrófico em fibroadenoma com estroma hialinizado. Notar que há áreas onde o revestimento chega a desaparecer (setas) (B: HE, x 100; C: HE, x 400); **D:** Fibroadenoma complexo, pela presença de adenose esclerosante, com epitélio normotrófico-atrófico (seta curta: epitélio presente; seta longa: ducto desprovido de revestimento epitelial) (HE, x 40).

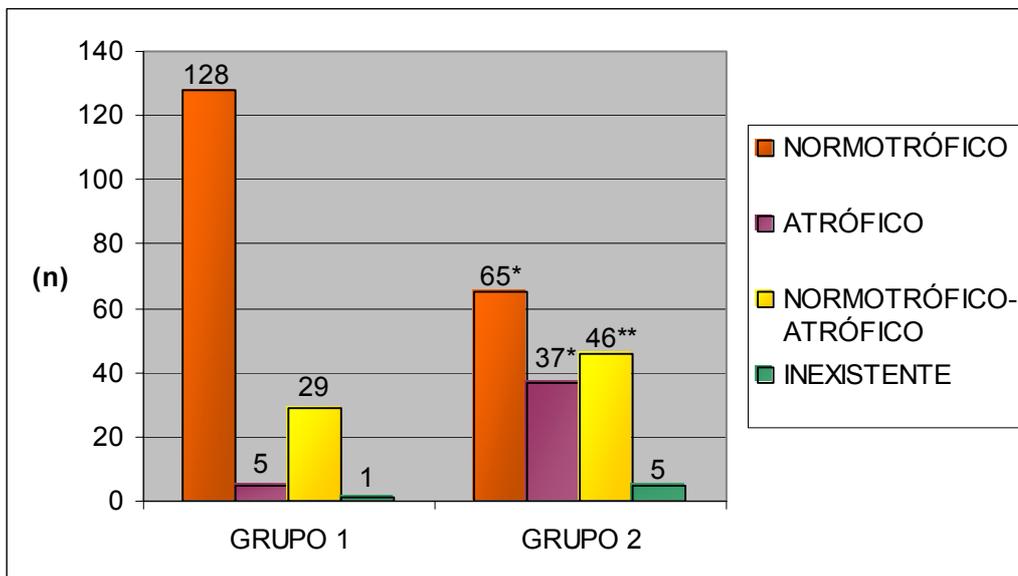


Gráfico 2: Distribuição do tipo de epitélio dos fibroadenomas nos dois grupos etários. Comparação entre os grupos 1 e 2: * $p < 0,001$ e ** $p < 0,05$.

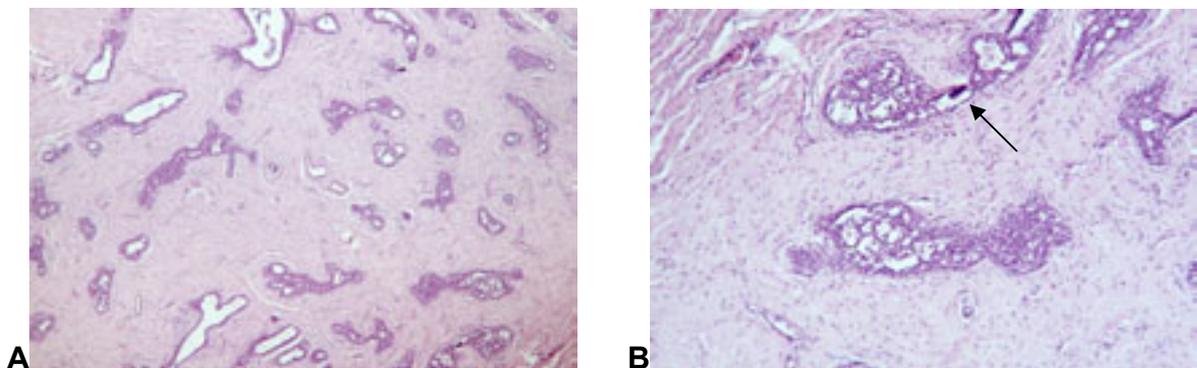


Figura 22: Hiperplasia típica difusa do epitélio ductal em fibroadenoma. Em **A**, praticamente todos ductos têm seu epitélio proliferado (HE, x 40). Na figura **B**, em maior aumento, verifica-se a irregularidade dos lumens com tendência à distribuição periférica e a presença de calcificação epitelial (seta) (HE, x 100).

Tabela 2: Distribuição das alterações epiteliais dentro dos fibroadenomas nos grupos etários 1 e 2.

TIPO DE ALTERAÇÃO		GRUPO 1 Nº (%)	GRUPO 2 Nº (%)	P*
ÁREA ADENOMA-SÍMILE	SIM	03 (2)	0	>0,05
	NÃO	160 (98)	153	
ADENOSE COMUM	SIM	10 (6)	1 (0,6)	<0,05
	NÃO	153 (94)	152(99,4)	
MICROCISTOS	SIM	36 (22)	21 (14)	>0,05
	NÃO	127 (78)	132 (86)	
METAPLASIA APÓCRINA	SIM	46 (28)	20 (13)	<0,01
	NÃO	117 (72)	133 (87)	
CALCIF. INTRA-DUCTAL	SIM	6 (4)	21 (14)	<0,01
	NÃO	157 (96)	132 (86)	
HIPERPLASIA EPITELIAL TÍPICA FOCAL	SIM	53 (33)	30 (19)	<0,05
	NÃO	110 (67)	123 (81)	
HIPERPLASIA EPITELIAL TÍPICA DIFUSA	SIM	4 (2)	4 (3)	>0,05
	NÃO	159 (98)	149 (97)	

* COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS 1 E 2.

Tabela 3: Distribuição das características morfológicas que classificam os fibroadenomas como complexos nos grupos etários 1 e 2 (no total dos 59 fibroadenomas complexos encontrados). Nove dessas lesões apresentaram mais de uma característica classificatória.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO 1 Nº (%)	GRUPO 2 Nº (%)	TOTAL Nº (%)
HIPERPLASIA APÓCRINA MICROPAPILAR	16 (44)	10 (31)	26 (38)
ADENOSE ESCLEROSANTE	09 (25)	07 (22)	16 (24)
CISTOS >3mm	05 (14)	04 (12)	09 (13)
CALCIFICAÇÃO INTRA-EPITELIAL	06 (17)	11 (35)	17 (25)
TOTAL	36 (100)	32 (100)	68 (100)

COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS 1 E 2: p > 0,05.

Tabela 4: Correlação entre a presença ou ausência de hiperplasia epitelial típica intratumoral e o tipo de fibroadenoma (FAS: fibroadenoma simples; FAC: fibroadenoma complexo).

HIPERPLASIA EPITELIAL TÍPICA INTRATUMORAL	FAC Nº (%)	FAS Nº (%)	TOTAL Nº (%)
PRESENÇA	16 (27)	75 (29)	91 (29)
AUSÊNCIA	43 (73)	182 (71)	225 (71)
TOTAL	59 (100)	257 (100)	316 (100)

COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS 1 E 2: $p > 0,05$.

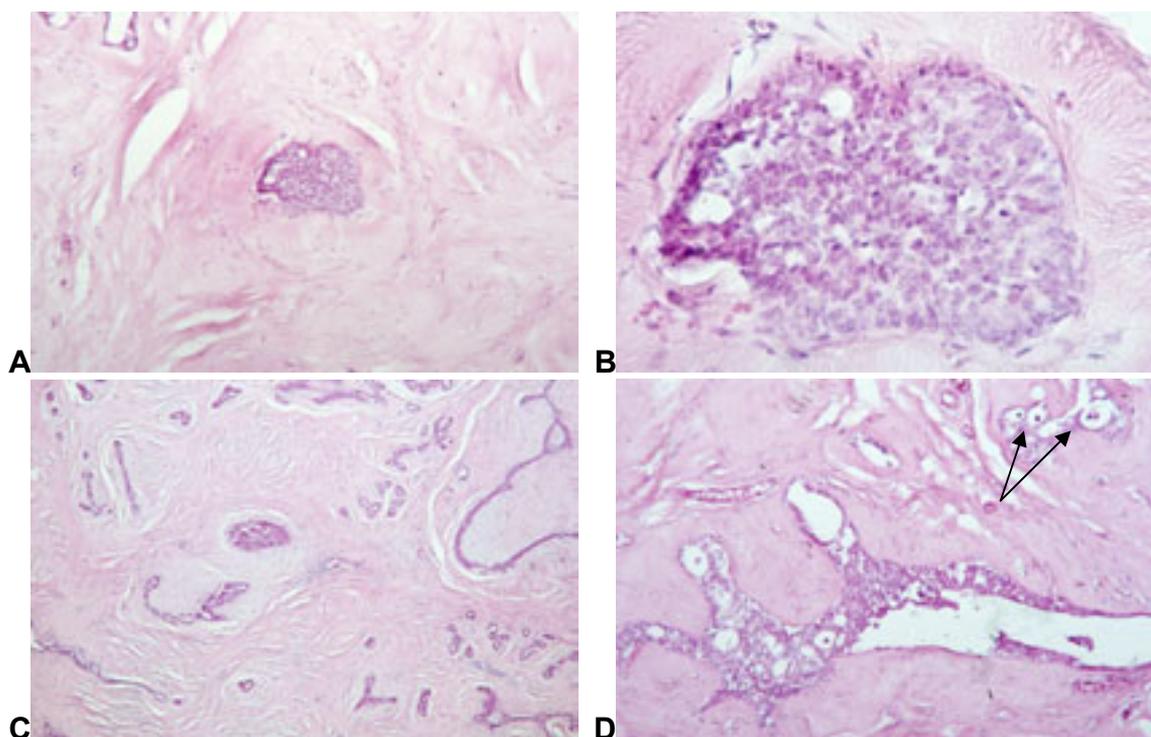


Figura 23: Hiperplasia típica nos ductos de fibroadenomas. **A:** Estroma hialinizado e proliferação epitelial com obliteração luminal e formação de lumens secundários periféricos (HE, x 100); **B:** Detalhe da letra A (HE, x 400). **C:** Fibroadenoma com epitélio normotrófico mostrando foco de hiperplasia típica; e **D:** Observar a irregularidade dos lumens secundários e a presença de calcificações intra-ductais nos ductos indicados pelas setas (HE, x 100).

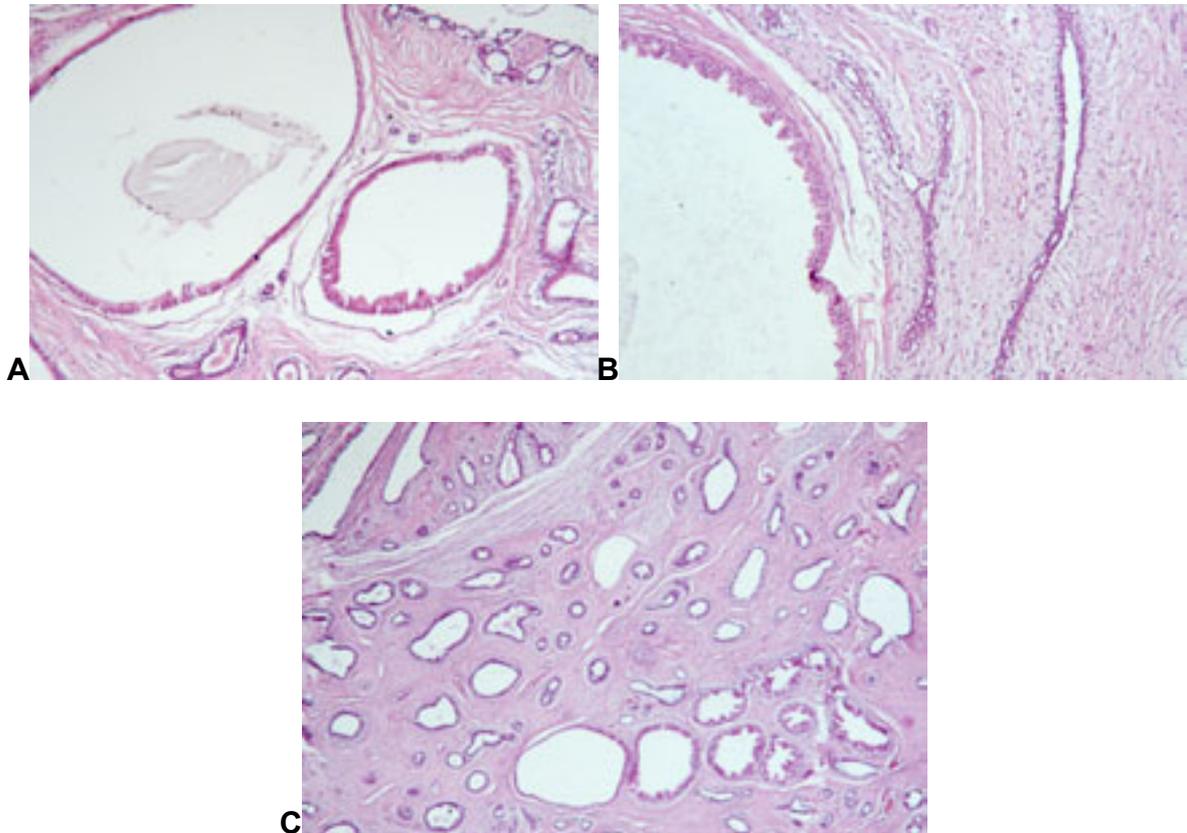


Figura 24: Metaplasia apócrina do epitélio ductal dos fibroadenomas. Em todas as ilustrações há discreta dilatação luminal, constituindo microcistos apócrinos (**A e B:** HE, x 100; **C:** HE, x 40).

Foi encontrado um caso de metaplasia escamosa do epitélio ductal (**figura 30**) em um cisto, e um caso de papilomatose intraductal intratumoral, ambos no grupo 2. Hiperplasia secretória de tipo lactante (**figura 31**) foi um achado raro, encontrando-se apenas dois casos, ambos no grupo 1. Não houve diagnóstico de hiperplasia epitelial atípica intraductal ou intralobular, bem como foram ausentes os casos de carcinoma dentro de fibroadenoma nesta série.

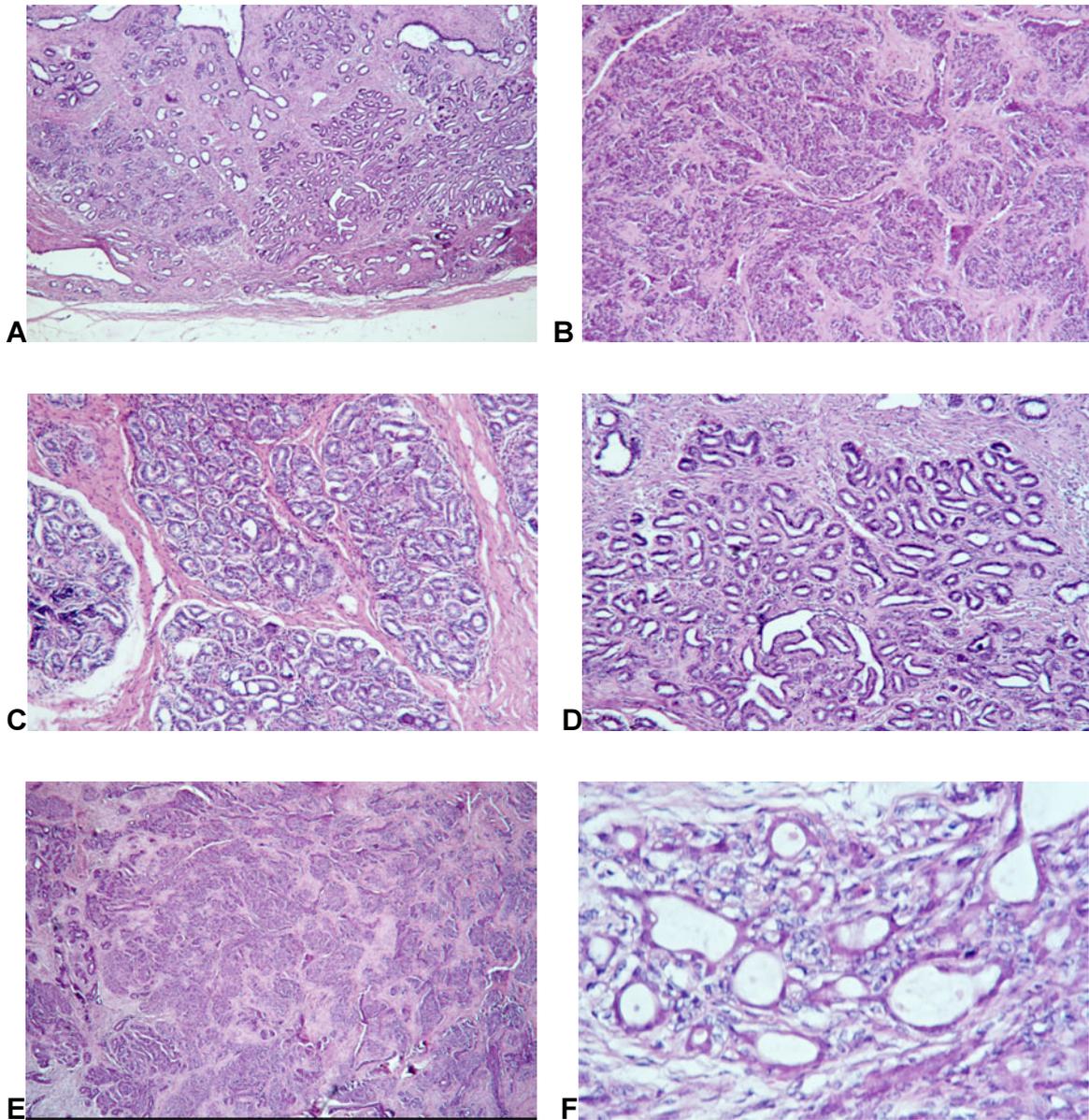


Figura 25: Adenose nodular em fibroadenoma. **A e B:** Em menor aumento, observa-se o arranjo lobulocêntrico da lesão (HE, x 40); **C, D e E:** Ausência de desarranjo significativo da arquitetura ducto-lobular (HE, x 100); **F:** Observar a dilatação dos ductos periféricos (HE, x 400).

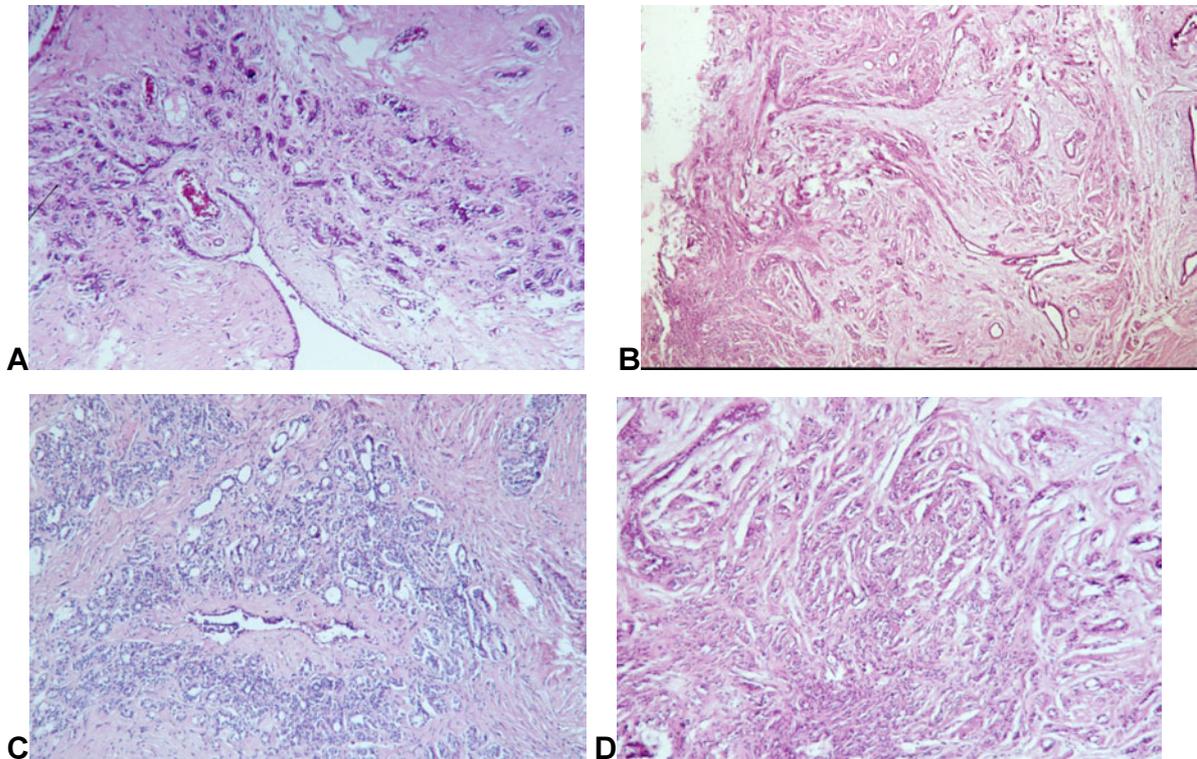


Figura 26: Fibroadenomas complexos pela presença de adenose esclerosante. Em todas as figuras percebe-se a deformidade glandular, com compressão decorrente do depósito aumentado de colágeno entre os ductos, sem se perder, entretanto, o arranjo lobulocêntrico. (A, C e D: HE, x 100; B: HE, x 40).

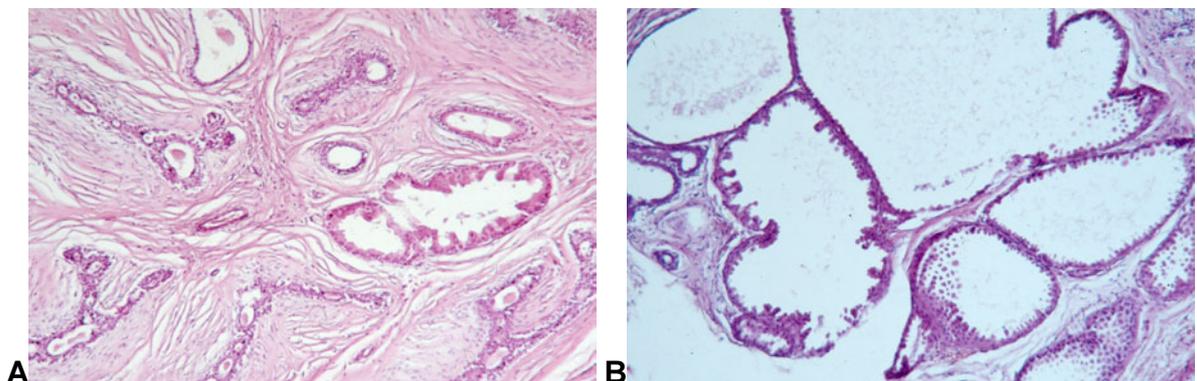


Figura 27: Hiperplasia apócrina micropapilar, com projeções papilares para a luz ductal, caracterizando estas lesões como fibroadenomas complexos. (A e B: HE, x 100).

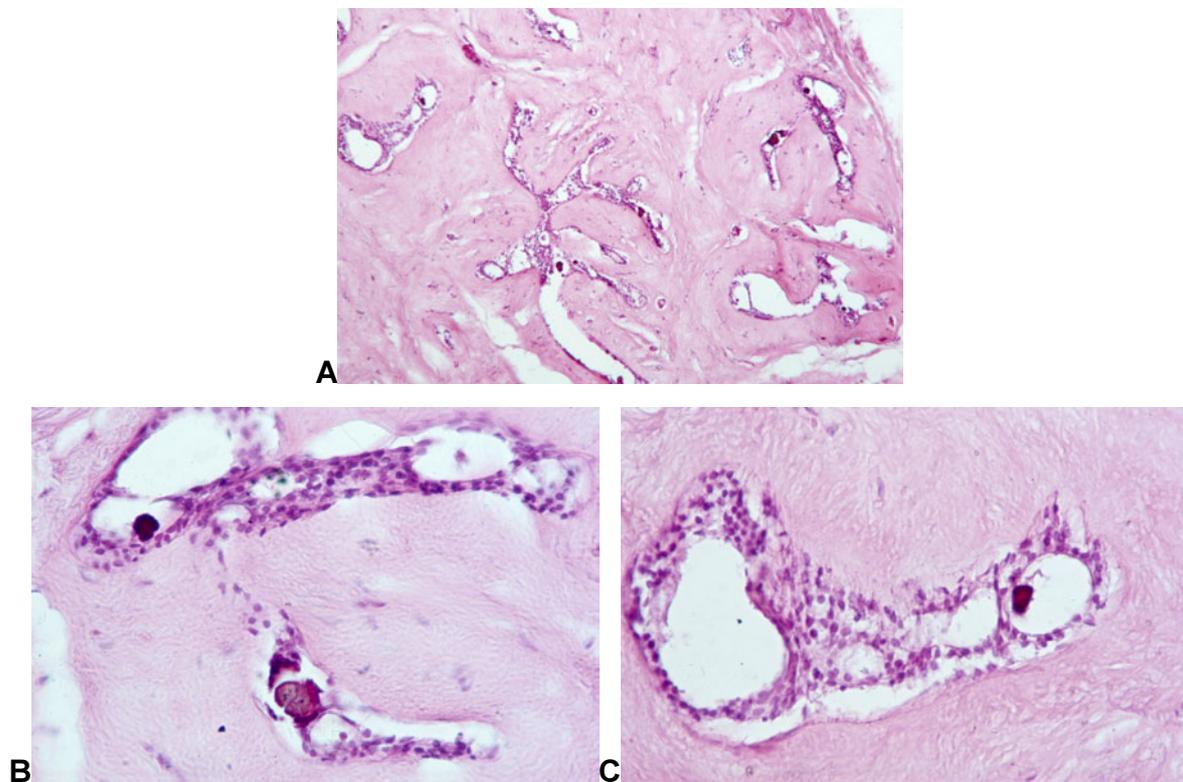


Figura 28: Calcificações intra-epiteliais em fibroadenomas. Notar a continuidade do epitélio com o foco de calcificação (**A**: HE, x 40; **B e C**: HE, x 100).

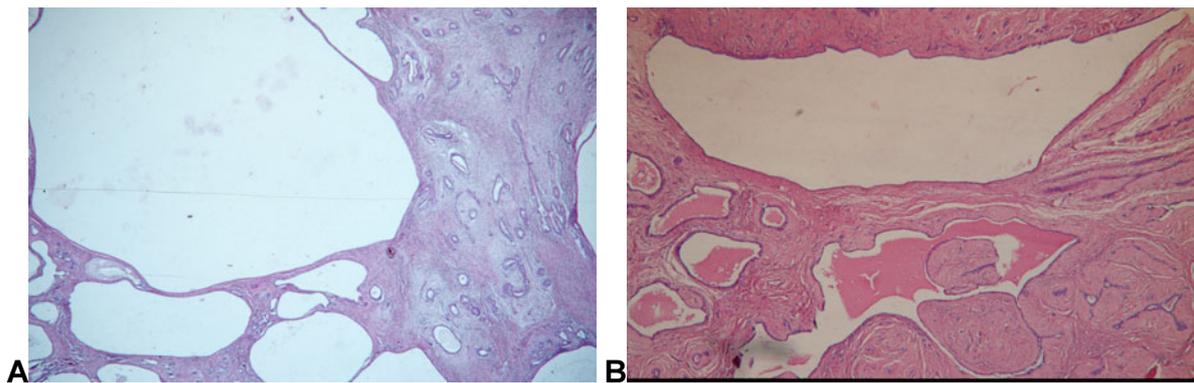


Figura 29: A classificação dos cistos maiores de 3mm foi feita quando a conformação da cavidade era arredondada ou ovóide (**A**), não se considerando espaços alongados (vistos em **B**) no diagnóstico dos fibroadenomas complexos. (A: HE, x 25; B: HE, x 40).

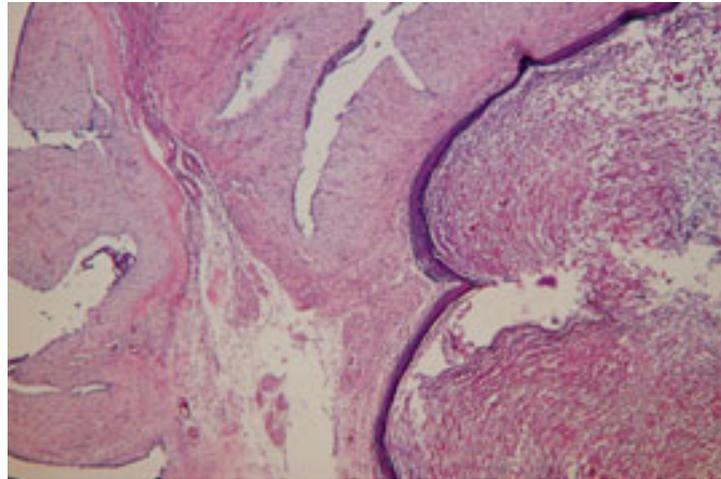


Figura 30: Metaplasia escamosa do epitélio ductal em cisto de fibroadenoma hialinizado (HE, x 40).

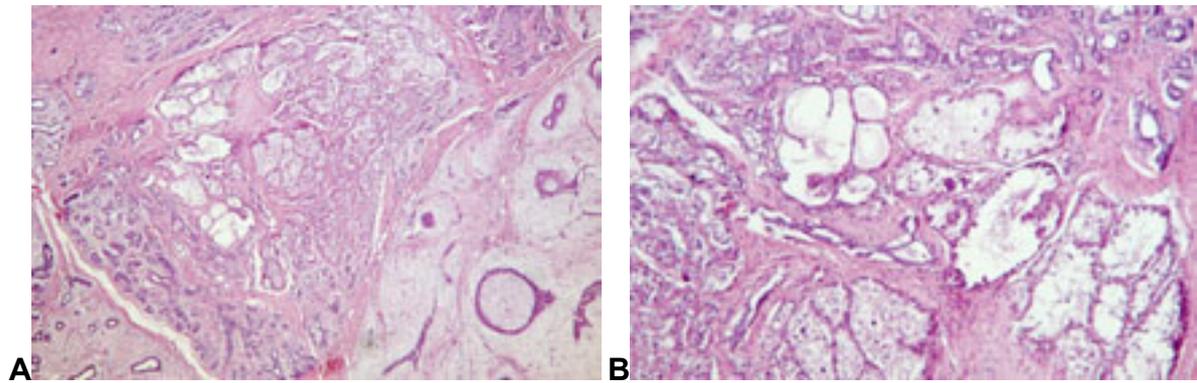


Figura 31: Hiperplasia secretória de tipo lactante em ductos de fibroadenoma. Pode-se perceber a dilatação luminal pelo material secretório dentro dos ductos. (**A:** HE, x 40; **B:** HE, x 100).

5.2 O COMPONENTE ESTROMAL

A avaliação do componente estromal dos fibroadenomas resultou nos dados observados na **tabela 5**. No grupo 1, a proporção foi de 99 casos (60%) com estroma fibrocelular (**figura 32**), sendo 59 (36%) normocelulares, 21 (13%) hipocelulares e 19 (11%) hipercelulares. Hialinização (**figura 33**) estromal foi verificada em 18 casos (11%), e alterações mixóides (**figura 34**) em 46 (28%). Entre os fibroadenomas do grupo de mais idade, 29 (19%) tinham estroma fibrocelular (7% normocelular, 9% hipocelular e 3% hipercelular). A hialinização do estroma foi detectada em 95 lesões (62%), e alterações mixóides foram menos freqüentes que no grupo 1, com 19% de incidência (29 casos). Tais diferenças na distribuição dos tipos de estroma entre os dois grupos estão representadas nos **gráficos 3 e 4**. Outro achado foi quanto à distribuição dos fibroadenomas com estroma mixóide entre os padrões peri e intracanalicular, vista na **tabela 6**, especialmente no grupo 1 (**tabela 7**). Nele, o aspecto mixóide associou-se ao padrão intracanalicular em 32 casos (43%), em contraste com os 9 casos relacionados ao padrão pericanalicular (12%) ($p < 0,001$).

Tabela 5: Distribuição dos tipos de estroma e achados estromais nos fibroadenomas nos grupos etários 1 e 2.

TIPO DE ESTROMA	GRUPO 1 Nº (%)	GRUPO 2 Nº (%)	TOTAL Nº (%)
FIBROCELULAR NORMOCELULAR	59 (35,3)	11 (5,7)	70 (19,4)
FIBROCELULAR HIPOCELULAR	21 (12,6)	13 (6,7)	34 (9,4)
FIBROCELULAR HIPERCELULAR	19 (11,4)	05 (2,6)	24 (6,7)
HIALINIZADO	18 (10,8)	95 (49,2)	113 (31,4)
MIXÓIDE	46 (27,5)	29 (15,0)	75 (20,8)
CALCIFICAÇÃO	01 (0,6)	32 (16,6)	33 (9,2)
OSSIFICAÇÃO	01 (0,6)	01 (0,5)	02 (0,6)
METAPLASIA ADIPOSA	02 (1,2)	04 (2,1)	06 (1,7)
INFILTRAÇÃO ADIPOSA	00 (00)	03 (1,6)	03 (0,8)
TOTAL	167 (100)	193 (100)	360 (100)

HOUE SOBREPOSIÇÃO DE ACHADOS DE CALCIFICAÇÃO, OSSIFICAÇÃO E ALTERAÇÕES ADIPOSAS COM OS DIVERSOS PADRÕES ESTROMAIS, IMPEDINDO A AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.

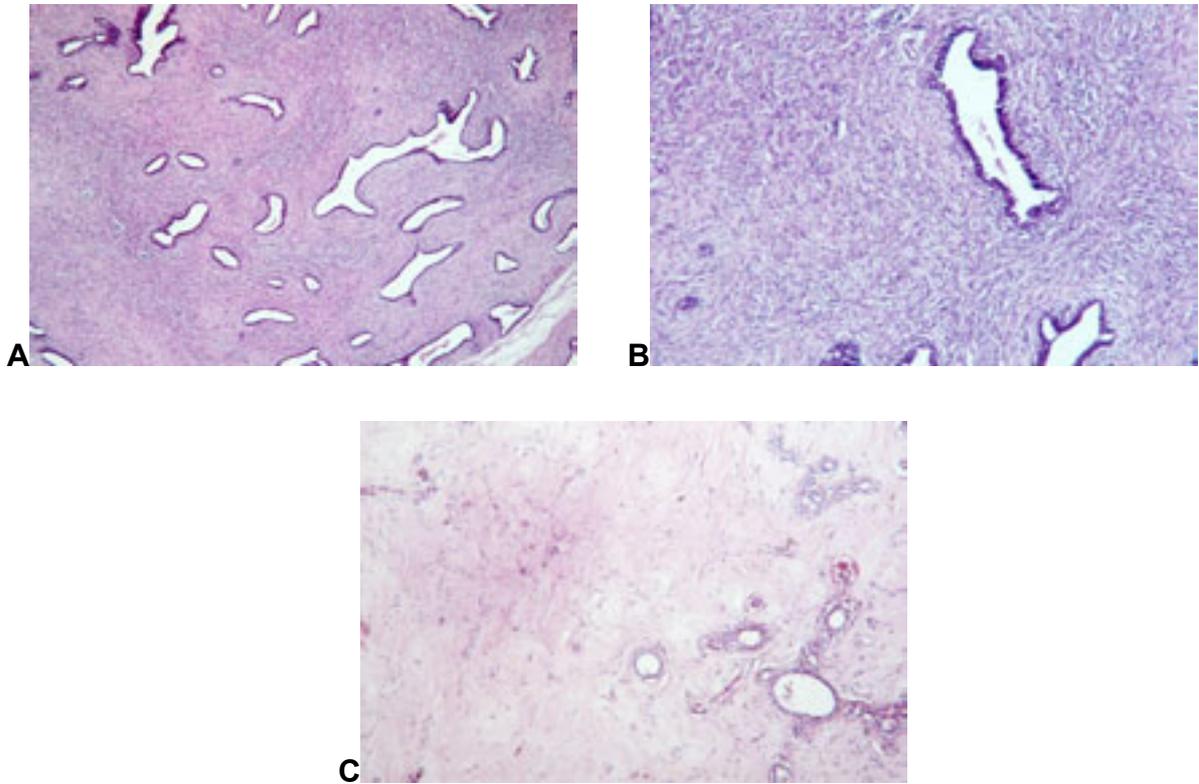


Figura 32: Fibroadenomas com estroma fibrocelular. **A:** Estroma difusamente hipercelular (HE, x 40), mais bem visualizado na figura **B**, em um aumento maior (B: HE, x 100). **C:** Estroma hipocelular (HE, x 40).

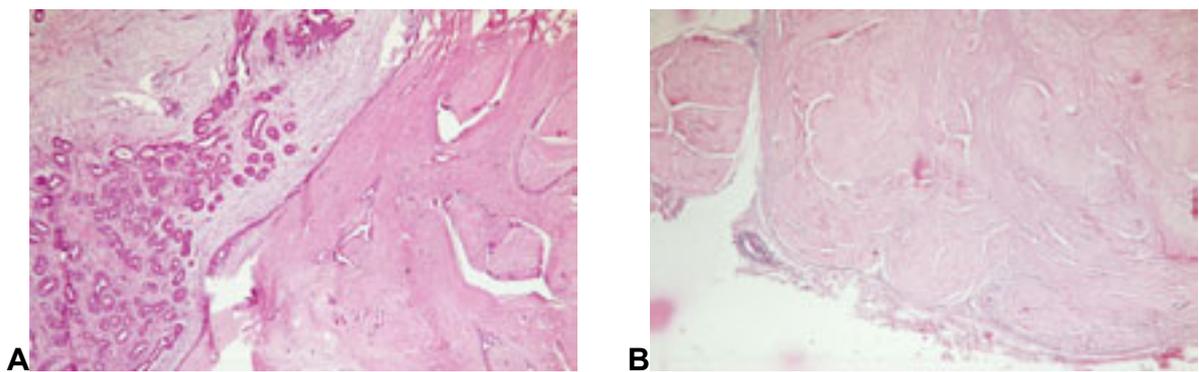


Figura 33: Hialinização do estroma de fibroadenoma. **A:** Hialinização parcial do tumor (HE, x 40); **B:** Completa hialinização tumoral, com aspecto acidófilo difuso do estroma (HE, x 40).

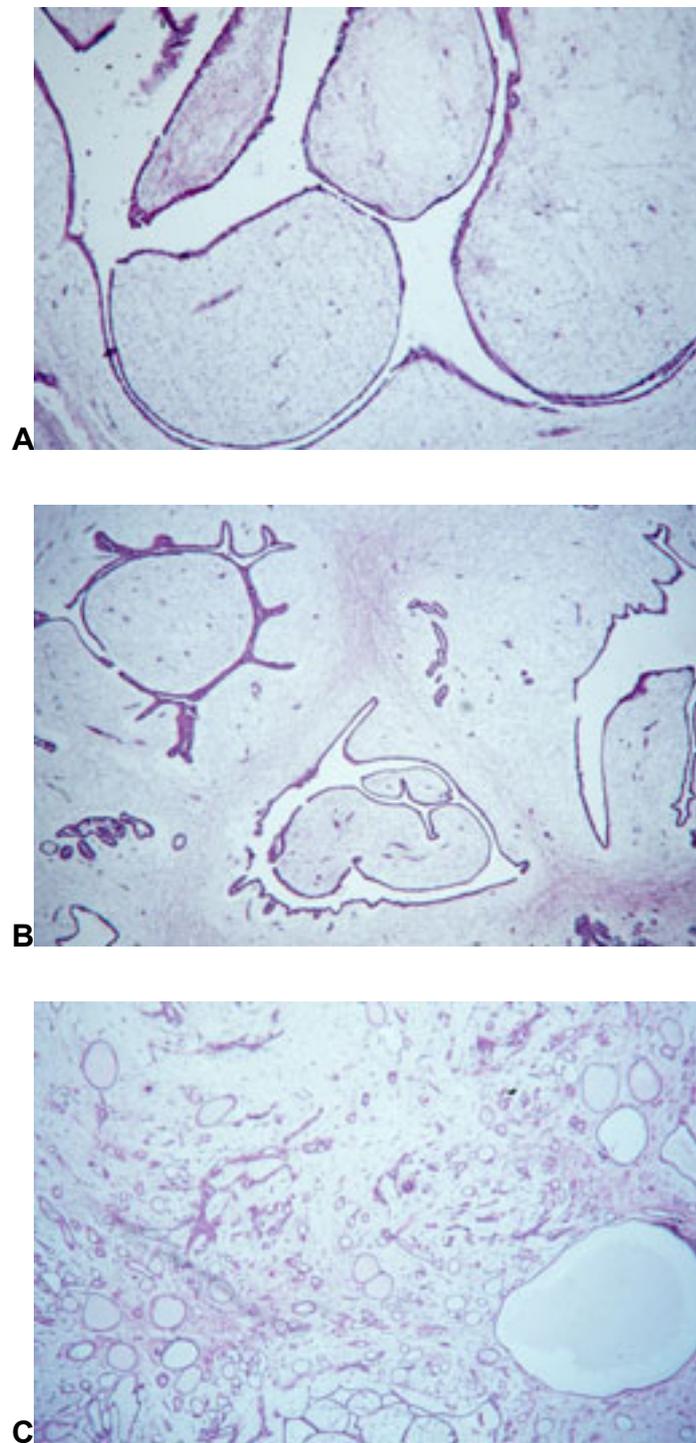


Figura 34: Fibroadenomas com estroma mixóide. A hipocelularidade estromal com proeminência dos vasos e basofilia da matriz são características. (**A:** HE, x 40; **B e C:** HE, x 25).

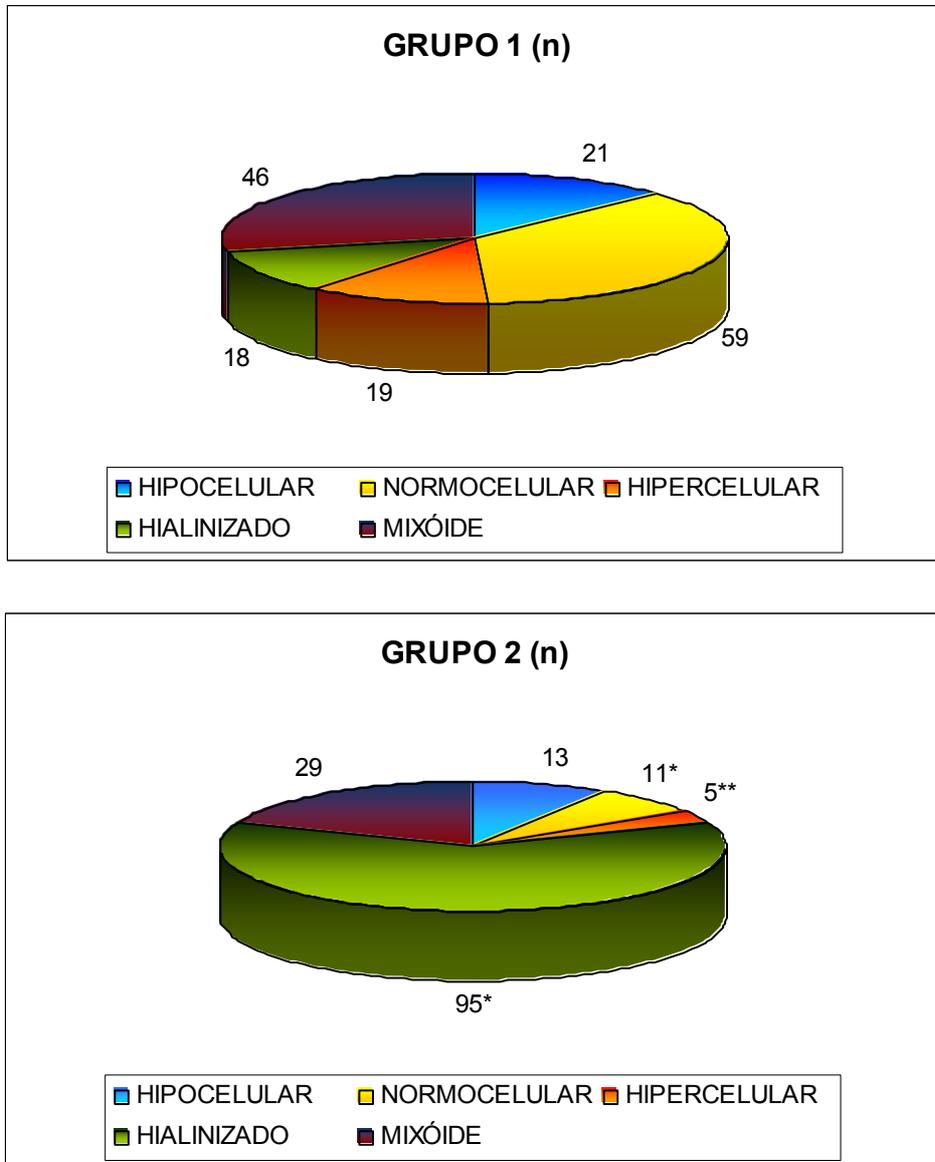


Gráfico 3: Distribuição dos padrões de estroma dos 316 fibroadenomas entre os grupos 1 e 2. Comparação entre os grupos conforme os tipos de estroma correspondentes: * p < 0,001 e ** p < 0,01.

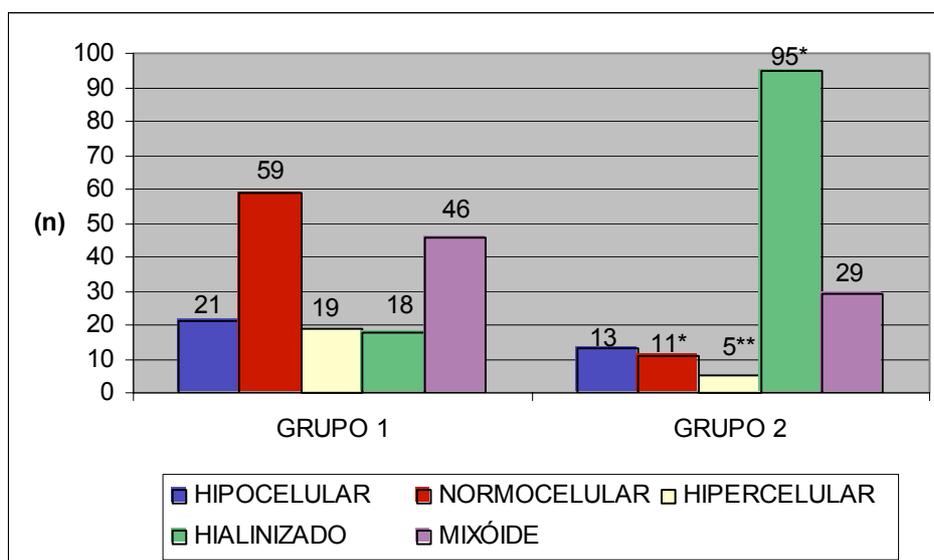


Gráfico 4: Distribuição etária dos tipos de estroma entre os 316 fibroadenomas estudados. Comparação entre os grupos conforme os tipos de estroma correspondentes: * $p < 0,001$ e ** $p < 0,01$.

Tabela 6: Correlação entre a presença ou ausência de estroma mixóide nos fibroadenomas peri (FAPC) e intracanaliculares (FAIC) na totalidade dos casos. Foram excluídos os fibroadenomas mistos (peri e intracanaliculares).

ESTROMA MIXÓIDE	FAIC Nº (%)	FAPC Nº (%)	TOTAL Nº (%)
PRESENÇA	53 (28)	13 (14)	66 (23)
AUSÊNCIA	139 (72)	77 (86)	216 (77)
TOTAL	192 (100)	90 (100)	282 (100)

COMPARAÇÃO ENTRE FAIC E FAPC: $p < 0,05$.

Tabela 7: Correlação entre a presença ou ausência de estroma mixóide nos fibroadenomas peri (FAPC) e intracanaliculares (FAIC) no grupo 1.

ESTROMA MIXÓIDE	FAIC Nº (%)	FAPC Nº (%)	TOTAL Nº (%)
PRESENÇA	32 (43)	09 (12)	41 (28)
AUSÊNCIA	42 (57)	61 (87)	103 (72)
TOTAL	74 (100)	70 (100)	144 (100)

COMPARAÇÃO ENTRE FAIC E FAPC: $p < 0,001$.

Três casos de infiltração adiposa (**figura 35**) foram encontrados no grupo 2, e seis de metaplasia adiposa (**figura 36**) se distribuíram nos dois grupos. Foi observada a presença de ossificação estromal (**figura 37**) em duas lesões, uma em cada grupo.

A diferença no número de casos de calcificação estromal (**figura 38**) entre os dois grupos foi bastante significativa, com 32 casos (21%) no grupo 2 e apenas 1 caso (0,6%) no grupo 1 ($p < 0,001$). A **tabela 8** apresenta esses dados.

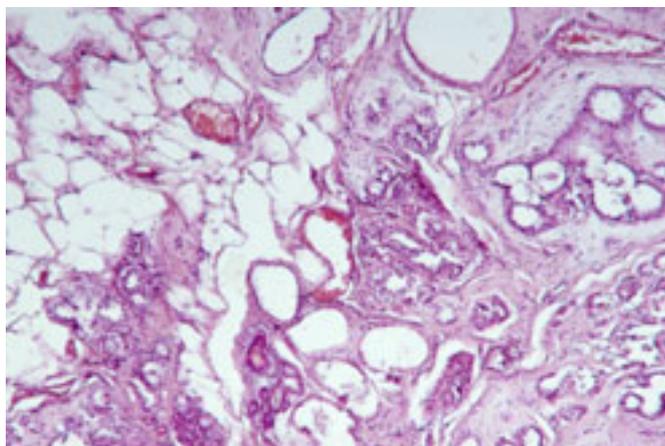


Figura 35: Infiltração adiposa na margem de fibroadenoma, permeando os ductos (HE, x 100).

Tabela 8: Correlação entre a presença ou ausência de calcificação estromal nos 316 fibroadenomas entre os grupos 1 e 2.

CALCIFICAÇÃO ESTROMAL	GRUPO 1 Nº (%)	GRUPO 2 Nº (%)	TOTAL Nº (%)
PRESENÇA	01 (0,6)	32 (21)	33 (11)
AUSÊNCIA	162 (99,4)	121 (79)	283 (89)
TOTAL	163 (100)	153 (100)	316 (100)

COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS 1 E 2: $p < 0,001$

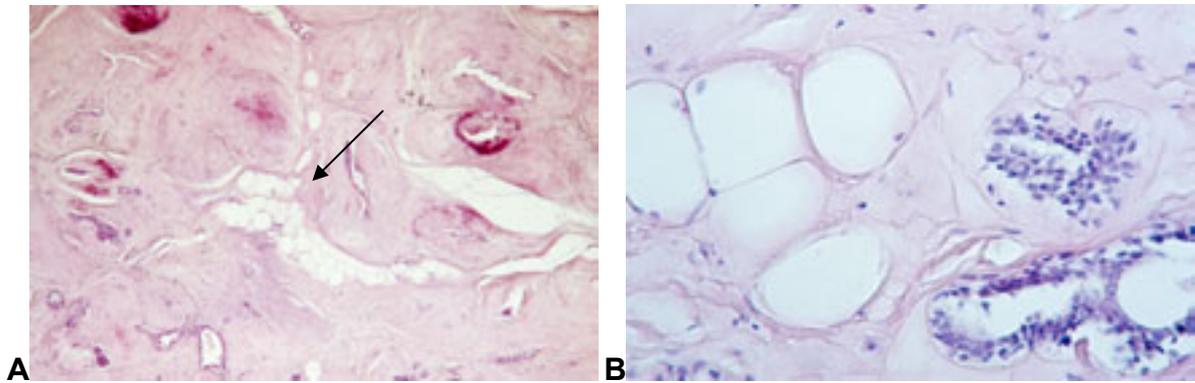


Figura 36: **A:** Presença de conjunto de adipócitos maduros (seta) no centro do fibroadenoma, caracterizando a metaplasia adiposa estromal. **B:** Metaplasia adiposa em fibroadenoma, mostrando claramente as células adiposas (HE, x 400).

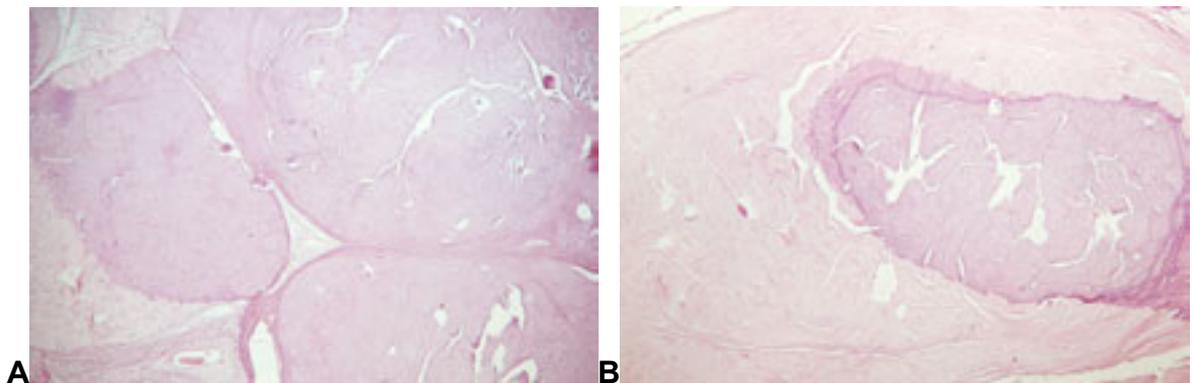


Figura 37: Ossificação estromal em fibroadenoma. Ambas lesões eram pétreas à avaliação macroscópica, tendo sido submetidas à descalcificação para permitir o processamento histopatológico (**A:** HE, x 25; **B:** HE, x 40).

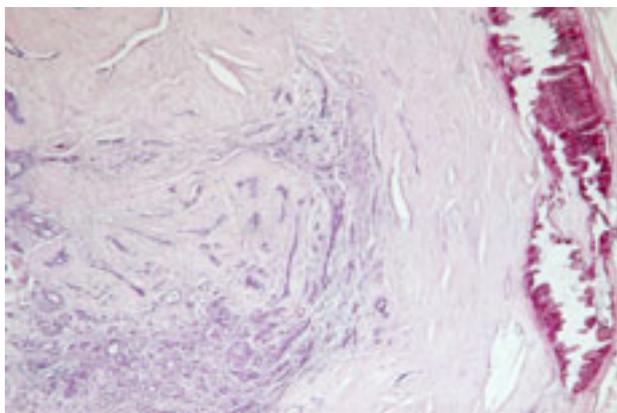


Figura 38: Calcificação estromal na periferia de fibroadenoma. Notar a presença de adenose esclerosante no canto esquerdo da foto (HE, x 40).

5.3 O PARÊNQUIMA MAMÁRIO ADJACENTE AOS FIBROADENOMAS

O parênquima mamário adjacente ao fibroadenoma foi considerado avaliável em 36,8% dos casos do grupo 1 e 56,8% dos casos do grupo 2, perfazendo um total de 147 lesões positivas para tal. A distribuição dos achados nas duas faixas etárias é vista na **tabela 9**. Não foi verificada relação significativa entre a presença de alterações proliferativas (hiperplasia epitelial típica e atípica, papilomatose intraductal e adenose esclerosante) no tecido mamário adjacente e o tipo de fibroadenoma, complexo ou simples (**tabela 10**). Os achados histológicos mais importantes neste tecido são mostrados na **figura 39A a D**.

Tabela 9: Distribuição dos achados histológicos no parênquima circundante dos 147 fibroadenomas com tecido avaliável.

ALTERAÇÕES NO PARÊNQUIMA	GRUPO 1 Nº (%)	GRUPO 2 Nº (%)	TOTAL Nº (%)
NORMAL	15 (18)	27 (20)	42 (19)
FIBROSE	12 (15)	13 (9)	25 (11)
CISTOS	08 (10)	21 (15)	29 (13)
HIPERPLASIA EPITELIAL DUCTAL TÍPICA	04 (5)	14 (10)	18 (8)
HIPERPLASIA APÓCRINA MICROPAPILAR	01 (1)	05 (4)	06 (3)
PAPILOMA OU PAPILOMATOSE INTRADUCTAL	00 (0)	04 (3)	04 (2)
METAPLASIA APÓCRINA	06 (7)	15 (11)	21 (10)
MASTOPATIA FIBROADENOMATÓIDE	04 (6)	05 (4)	09 (4)
ADENOSE COMUM	30 (36)	24 (18)	54 (25)
ADENOSE ESCLEROSANTE	01 (1)	00 (0)	01 (0)
CALCIFICAÇÃO	02 (2)	08 (6)	10 (5)
TOTAL	83 (100)	136 (100)	219 (100)

HOUVE SOBREPOSIÇÃO DE ACHADOS HISTOLÓGICOS EM MUITOS DOS CASOS, IMPEDINDO A AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.

Tabela 10: Correlação entre o estado do parênquima mamário adjacente ao fibroadenoma e o tipo de tumor (FAC: fibroadenoma complexo; FAS: fibroadenoma simples), entre os 147 casos com tecido circundante avaliável.

ESTADO DO PARÊNQUIMA ADJACENTE AO FIBROADENOMA	FAC Nº (%)	FAS Nº (%)	TOTAL Nº (%)
COM ALTERAÇÕES PROLIFERATIVAS	06 (22)	20 (17)	26 (18)
SEM ALTERAÇÕES PROLIFERATIVAS	21 (78)	100 (83)	121 (82)
TOTAL	27 (100)	120 (100)	147 (100)

COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS 1 E 2: $p > 0,05$

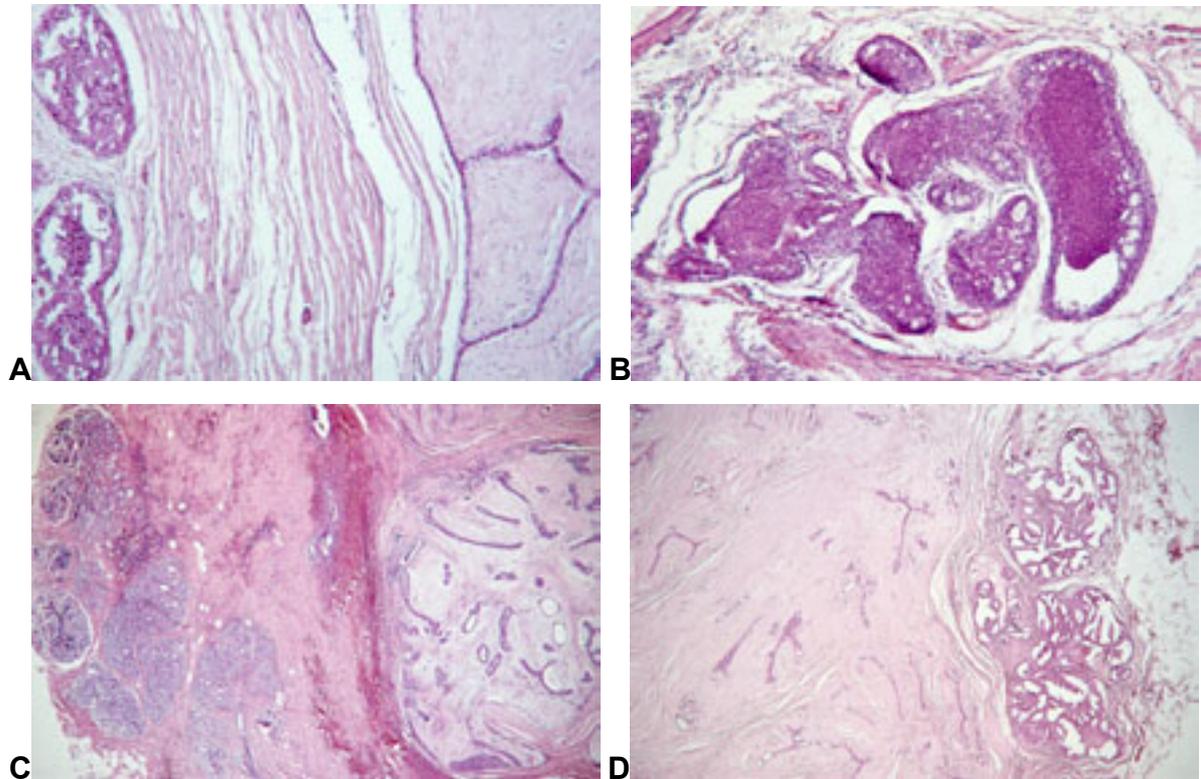


Figura 39: **A e B:** Hiperplasia epitelial ductal típica nas adjacências de um fibroadenoma (A e B: HE, x 100); **C:** Adenose comum no tecido mamário que circunda um fibroadenoma (HE, x 25). **D:** Papilomatose intraductal no parênquima mamário adjacente a fibroadenoma (HE, x 25).

6 DISCUSSÃO

Embora a influência etária no aspecto histológico do fibroadenoma seja bem conhecida, sobretudo no que toca à tendência à redução do diâmetro, hialinização e calcificação estromal nas mulheres mais idosas, de um modo geral a literatura não tem tratado de maneira detalhada o tema, especialmente quanto às variações do componente epitelial. Esse último componente foi recentemente muito valorizado por Dupont *et al*³⁴ quando definem o chamado fibroadenoma complexo e o relacionam com um discreto aumento do risco relativo para o câncer da mama, comparável ao da hiperplasia ductal típica. O nosso estudo avaliou as características morfológicas dos fibroadenomas nas mulheres em faixas etárias diferentes, na tentativa de estabelecer uma relação temporal evolutiva dessas lesões. Os resultados obtidos são bastante convincentes estatisticamente, demonstrando diferenças patentes entre os dois grupos estudados.

Optamos por trabalhar com um *continnum* na idade entre os grupos, contudo a idade média de cada um foi estatisticamente distante uma da outra, permitindo a realização de análise comparativa significativa.

Observando-se os dados macroscópicos, no que tange ao tamanho das lesões, já se podem verificar diferenças entre os grupos, posto que as mulheres mais velhas

têm tumores menores que as mais novas, mostrando haver involução dos fibroadenomas com o passar do tempo.

Houve predomínio dos fibroadenomas intracanaliculares sobre os pericanaliculares neste estudo, diferindo do classicamente observado na literatura^{24, 26}. Tal fato é explicável por ser este um material selecionado por grupos etários, com aproximadamente 50% da casuística formada por mulheres com mais de 40 anos. No entanto, quando separados os grupos 1 e 2, houve predomínio acentuado dos pericanaliculares nas mulheres jovens. O padrão intracanalicular não tem sido vinculado, na literatura, à idade da paciente. Esse achado do nosso trabalho sugere que na história natural do fibroadenoma o estroma vai crescendo ao longo do tempo, até comprimir os ductos, produzindo o padrão fendiforme das lesões intracanaliculares.

Foi pequena a proporção de lesões exibindo cápsula fibrosa circundante, apesar de o fibroadenoma ser classicamente referido como uma neoplasia macroscopicamente encapsulada. Esse dado pode refletir a realidade, pois, à maneira do leiomioma, a compressão do estroma circundante cria um plano de clivagem bem definido, podendo simular uma pseudocápsula. No entanto não podemos descartar a possibilidade de danificação da cápsula no manuseio cirúrgico e anátomo-patológico do nódulo.

Houve diferenças estatísticas da frequência de características epiteliais indicativas de atividade da lesão, tais como epitélio normotrófico, adenose comum,

hiperplasia ductal e metaplasia apócrina, sendo mais expressivas no grupo 1. Apesar de não ter havido diferença estatística, não se pode deixar de chamar a atenção que os três únicos casos de fibroadenomas com setor adenoma-*símile* estavam no grupo de menos idade.

Para o diagnóstico de fibroadenomas complexos foram observados rigorosamente os critérios determinados por Dupont *et al*³⁴, visto que o significado desta classificação é de grande importância. Sentiu-se dificuldade na separação das microcalcificações entre intra-epiteliais e intra-ductais, sendo estabelecidas como intra-epiteliais apenas aquelas em que não havia dúvidas quanto à sua continuidade com o epitélio. Ao nosso ver, esse ponto não esteve bem claro no trabalho de Dupont *et al*³⁴, faltando também ilustrações esclarecedoras. Outra dificuldade gerada na interpretação do seu trabalho foi sobre o que considerar como cistos maiores de três milímetros; se essa medida deveria ser obtida apenas em lesões redondas ou também em cavidades alongadas e dilatadas. Optamos por excluir da caracterização dos cistos (dentro dos aspectos dos fibroadenomas complexos) aqueles casos em que um dos diâmetros fosse maior de 3mm, mas cujo formato fosse fendiforme, e não cístico. Desta forma, correu-se o risco de subestimar o número de casos de fibroadenomas complexos nesta série.

A falta de correlação entre fibroadenomas complexos e hiperplasia epitelial típica intratumoral nesta casuística provavelmente deveu-se ao pequeno número de casos, inadequado para a avaliação dos dados. Todavia lembramos que Dupont *et al*³⁴ não determinaram a presença de hiperplasia epitelial ductal no fibroadenoma como

critério diagnóstico de complexidade. Da mesma forma, as alterações proliferativas no parênquima mamário adjacente ao fibroadenoma não se correlacionaram, em nossos dados, com a presença de características de complexidade do tumor. Entretanto o número de casos foi ainda mais reduzido, pela escassez de fibroadenomas com parênquima adjacente avaliável, especialmente entre aqueles complexos. Procuramos avaliar este dado, quando possível, por acreditarmos que não se pode ignorar o risco inerente dessas lesões proliferativas benignas do parênquima mamário que circunda o fibroadenoma. Esse aspecto deve ser considerado na avaliação dos fibroadenomas complexos, a fim de não lhes atribuir risco indevido pela concomitância de alterações proliferativas no parênquima vizinho. Kuijper *et al*²⁶ também não encontraram relação entre esses dois dados, mas não referem o número de casos avaliados em seu estudo.

A elevada freqüência de metaplasia apócrina nos fibroadenomas analisados foi condizente com os dados da literatura^{26, 30}, assim como a relativamente alta freqüência de hiperplasia epitelial ductal típica intratumoral (26%). Neste estudo não encontramos casos de hiperplasia epitelial ductal atípica, carcinoma *in situ* e invasivo, corroborando com a raridade de lesões deste tipo dentro do tumor. Kuijper *et al*²⁶ relataram um caso de hiperplasia ductal atípica e oito de carcinoma *in situ* (três deles lobulares e cinco ductais), enquanto Tobias *et al*³⁰ encontraram dois casos de carcinoma *in situ*, um lobular e um ductal.

Verificou-se diferença estatística entre os grupos etários em relação à celularidade e às alterações estromais. Foram mais freqüentes os tipos normocelular

e hipercelular no grupo mais jovem e o hialinizado no de mais idade. A calcificação predominou no estroma dos fibroadenomas das mulheres mais velhas. A presença de hialinização estromal, associada à diminuição do diâmetro lesional, com frequência relacionadas ao padrão intracanalicular e ao grupo 2, sugerem um *continuum* de alterações regressivas, onde, após o crescimento máximo do tumor, com oclusão dos ductos, haveria início da atividade involutiva na pós-menopausa. Ocorreria hialinização crescente do estroma e redução do tamanho da lesão, culminando com sua calcificação.

Outro dado muito interessante que obtivemos foi o encontro significativo do estroma mixóide associado a um padrão intracanalicular na totalidade dos casos, mas muito mais significante no grupo mais jovem. Talvez os fibroadenomas mixóides sejam tumores de maior potencial de crescimento. Esse aspecto pode ser em parte sugerido pelo fato de termos encontrado lesões significativamente maiores nos tumores mixóides do grupo 1 quando comparados aos nódulos não-mixóides na totalidade do material. Dentro de uma mesma linha de raciocínio, Tavassoli ²⁴ suspeita de uma provável tendência à recidiva nos tumores mixóides. Lembramos a importância dessas lesões devido ao relato na literatura de que há doenças onde esse tipo de fibroadenoma se associa a mixomas cardíacos e cutâneos, como parte do chamado Complexo de Carney ⁹.

A primeira classificação histológica dos tumores da mama da OMS, publicada em 1968 ⁵², já correlacionava o padrão intracanalicular a um estroma mais frequentemente do tipo mixóide, que chamou de *soft fibroadenoma*, em contraste

com o *hard fibroadenoma*, de estroma mais colagenizado, visto, segundo os mesmos autores, como mais prevalente no padrão pericanalicular. No nosso trabalho, ficou demonstrado que essa correlação estroma mixóide e padrão intracanalicular é mais freqüente no grupo jovem (43%) que no grupo mais velho (17,8%), predominando o estroma hialinizado, dentro do mesmo padrão, nas mais velhas (68%) quando comparadas com as mais jovens (18%). Essa conexão do estroma mixóide com o arranjo intracanalicular, feita pelos *experts* da OMS em 1968⁵², pode ter refletido a maior freqüência de casos diagnosticados como lesões palpáveis em mulheres jovens numa época em que o rastreio mamográfico ainda não havia sido instituído. O *screening* mamográfico preconizado hoje para as mulheres acima de 50 anos está levando a um aumento no diagnóstico destes tumores em fase involutiva, detectados provavelmente pelo achado de calcificações pouco características, indeterminadas.

Outros aspectos pouco freqüentes, mas ocasionalmente encontrados nos fibroadenomas desta série, como infiltração e metaplasia adiposas do estroma e metaplasia escamosa do epitélio ductal, podem gerar dificuldades diagnósticas em estudo histopatológico de pequenos fragmentos, como os obtidos através das *core biopsies*. De modo semelhante, os casos em que se verificou área com aspecto *phyllodes* dentro do fibroadenoma pode induzir ao erro na avaliação. Mas, em correspondência com a literatura²⁴, que indica uma maior incidência de tumor *phyllodes* verdadeiro em mulheres mais velhas, os casos de fibroadenoma com área de aspecto *phyllodes* encontrados nesta série foram mais freqüentes no grupo mais jovem. Isso deve ser considerado no momento do diagnóstico.

Os achados mostram a grande variedade de alterações intranodulares verificadas nos fibroadenomas ao longo de sua história natural. Algumas dessas modificações já são bem reconhecidas na literatura. Outras foram melhor esclarecidas no presente estudo, como a associação do padrão de crescimento pericanalicular nas mulheres mais jovens. As classificações mais atuais dos tumores de mama, tanto a da OMS (1981)⁵³ quanto a da AFIP (1993)²⁵, têm desvalorizado a distinção dos fibroadenomas em intra e pericanaliculares por considerá-la sem importância clínica. A definição de fibroadenomas simples e complexos, propostas por Dupont *et al*³⁴ já foi adotada em recente publicação do Ministério da Saúde²³ e provavelmente deverá ser adotada na classificação da OMS, prevista para o final de 2003.

Como corolário para aplicação prática no diagnóstico histológico, queremos chamar atenção que, embora a definição de fibroadenomas simples e complexos seja a de real importância clínica, acreditamos que a manutenção dos termos descritivos peri e intracanalicular pode ser útil por refletir características evolutivas da lesão. Também o reconhecimento da ocorrência ocasional de um padrão intracanalicular exagerado, *phyllodes-símile*, é importante para o diagnóstico diferencial com o tumor *phyllodes*. Ademais, convém lembrar a presença de achados intratumorais, análogos aos encontrados na condição fibrocística e outros, que podem dificultar o diagnóstico histológico de fibroadenoma quando encontradas em biópsias de pequenos fragmentos.

7 CONCLUSÕES

O estudo permite concluir que:

1. Existem diferenças histopatológicas significantes entre os fibroadenomas de mulheres jovens (grupo 1, de 15 a 39 anos) e mulheres mais velhas (grupo 2, de 40 a 79 anos) manifestas:
 - Quanto ao diâmetro dos tumores, maior no grupo 1;
 - Quanto ao padrão de crescimento peri e intracanalicular, predominando o primeiro entre as mais jovens e o segundo entre as de mais idade;
 - Nas alterações que pressupomos indicativas de atividade que prevaleceram no grupo 1, a saber:
 - I. No componente epitelial: epitélio normotrófico, metaplasia apócrina, adenose comum e hiperplasia ductal típica focal;
 - II. No componente estromal: estroma fibrocelular, normocelular ou hipercelular.
- Nas alterações de natureza involutiva que predominaram no grupo 2, a saber:

- I. No componente epitelial: epitélio tipo atrófico, tipo normotrófico-atrófico e calcificação intraductal;
 - II. No componente estromal: estroma parcial e totalmente hialinizado e calcificação.
2. Não foram encontradas diferenças significantes quanto a:
- Freqüência de fibroadenomas complexos e suas características determinantes entre os grupos;
 - Freqüência de hiperplasia epitelial típica intranodular entre os fibroadenomas complexos e simples;
 - Freqüência de alterações proliferativas benignas no parênquima mamário adjacente, tanto nos fibroadenomas simples, como nos complexos.
3. Existe associação significativa do estroma mixóide com o padrão intracanalicular, principalmente no grupo mais jovem, sugerindo provavelmente um crescimento mais rápido dessa variante.

ANEXO 1

ESTUDO MORFOLÓGICO DOS FIBROADENOMAS DA MAMA, COM ÊNFASE À ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE AS FAIXAS ETÁRIAS DE 15 A 39 ANOS E DE 40 A 79 ANOS.

CASO_____ IDADE_____ REGISTRO_____

MACROSCOPIA

DIÂMETRO_____ MAMA DIREITA () MAMA ESQUERDA ()
 QUADRANTE_____
 INTRACANALICULAR() PERICANALICULAR() PERI-INTRA()
 ÁREA ADENOMA-SÍMILE() CÁPSULA PRESENTE()

COMPONENTE EPITELIAL

NORMOTRÓFICO() ATRÓFICO() NORMOTRÓFICO-ATRÓFICO()
 ADENOSE NODULAR() ADENOSE ESCLEROSANTE()
 CISTO SIMPLES() CISTO APÓCRINO()
 CALCIFICAÇÃO INTRADUCTAL() CALCIFICAÇÃO EPITELIAL()
 METAPLASIA APÓCRINA() HIPERPLASIA APÓCRINA MICROPAPILAR()
 PAPILOMATOSE() METAPLASIA ESCAMOSA()
 HIPERPLASIA SECRETÓRIA()
 HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL TÍPICA() ATÍPICA()
 HIPERPLASIA EPITELIAL DIFUSA TÍPICA() ATÍPICA()
 CARCINOMA *IN SITU*() INVASIVO() TIPO_____

COMPONENTE ESTROMAL

FIBROCELULAR NORMOCELULAR() HIPOCELULAR()
 HIPERCELULAR FOCAL() HIPERCELULAR DIFUSO()
 HIALINIZADO PARCIALMENTE() HIALINIZADO TOTALMENTE()
 MIXÓIDE INTRALOBULAR() MIXÓIDE COMPLETO()
 CALCIFICAÇÃO() METAPLASIA MIÓIDE()
 METAPLASIA ÓSSEA OU CONDRÓIDE() METAPLASIA ADIPOSA()
 INFILTRAÇÃO ADIPOSA() ATIVIDADE MITÓTICA ELEVADA()
 CÉLULAS GIGANTES() PADRÃO *PHYLODES* FOCAL()
 INFLAMAÇÃO AGUDA() INFLAMAÇÃO CRÔNICA()

PARÊNQUIMA CIRCUNDANTE

AUSENTE ()
 ALTERAÇÕES FIBROADENOMATÓIDES() ADENOSE COMUM()
 ADENOSE ESCLEROSANTE() CISTOS() METAPLASIA APÓCRINA()
 PAPILOMA() PAPILOMATOSE()
 HIPERPLASIA EPITELIAL TÍPICA() HIPERPLASIA EPITELIAL ATÍPICA()
 CARCINOMA *IN SITU*() CARCINOMA INVASIVO() TIPO_____

ANEXO 2

AVALIAÇÃO DA MÉDIA DIAMETRAL E DESVIOS-PADRÃO DOS 316 FIBROADENOMAS ESTUDADOS, AGRUPADOS SEGUNDO GRUPO ETÁRIO, TIPO DE ESTROMA E PADRÃO HISTOLÓGICO INTRA OU PERICANALICULAR.

GRUPO ESTUDADO		MÉDIA	DP
GERAL		2,1	1,14
GRUPO 1		2,4	1,20
GRUPO 2		1,8	0,98
INTRACANALICULARES		1,9	1,02
PERICANALICULARES		2,3	1,37
MIXÓIDES		2,2	1,17
NÃO MIXÓIDES		2,1	1,14
MIXÓIDES GRUPO 1		2,6	1,28
NÃO MIXÓIDES DO GRUPO 1		2,4	1,17
MIXÓIDES DO GRUPO 2		1,7	0,72
NÃO MIXÓIDES DO GRUPO 2		1,8	1,03
HIALINIZADOS		1,7	0,87
NÃO HIALINIZADOS		2,3	1,22
INTRACANALICULARES	GRUPO 1	2,3	1,02
	GRUPO 2	1,7	0,96
INTRACANALICULARES DO GRUPO 1	MIXÓIDES	2,5	1,20
	NÃO MIXÓIDES	2,17	0,83
INTRACANALICULARES DO GRUPO 1	HIALINIZADOS	2,2	0,91
	NÃO HIALINIZADOS	2,35	1,05
INTRACANALICULARES DO GRUPO 2	MIXÓIDES	1,73	0,68
	NÃO MIXÓIDES	1,75	1,01
INTRACANALICULARES DO GRUPO 2	HIALINIZADOS	1,6	0,79
	NÃO HIALINIZADOS	2,04	1,22
PERICANALICULARES DO GRUPO 1	MIXÓIDES	2,9	1,72
	NÃO MIXÓIDES	2,4	1,37
PERICANALICULARES DO GRUPO 1	HIALINIZADOS	0,75	0,07
	NÃO HIALINIZADOS	2,5	1,41
PERICANALICULARES DO GRUPO 2	MIXÓIDES	1,8	0,83
	NÃO MIXÓIDES	1,9	1,20
PERICANALICULARES DO GRUPO 2	HIALINIZADOS	1,6	1,08
	NÃO HIALINIZADOS	2,12	1,14

O estudo estatístico demonstrou diferenças entre o diâmetro das lesões: do grupo 1 e do grupo 2 ($p < 0,01$); pericanaliculares e intracanaliculares ($p < 0,01$); hialinizadas e não hialinizadas ($p < 0,01$); intracanaliculares mixóides do grupo 1 e as hialinizadas ($p < 0,01$) e mixóides do grupo 1 e não-mixóides como um todo ($p < 0,01$). As demais comparações não foram diferentes estatisticamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

1. BLOCK, G.E.; ZLATNIK, P.A. Giant fibroadenomata of the breast in a prepuberal girl. **Arch Surg.** V. 80, p. 155-159, 1960.
2. GESCHICKTER, C.F.; LEWIS, D.; HARTMAN, C.G. Tumors of the breast related to the oestrin hormone. **Am J Cancer.** V. 21, p. 828-859, 1934.
3. FECHNER, R.E. Fibroadenomas in patients receiving oral contraceptives: A clinical and pathologic study. **Am J Clin Pathol.** V. 53, p. 857-864, jun 1970.
4. ABREU-E-LIMA, M.C.C.; MARANHÃO, N.; COSTA, I.; ABREU-E-LIMA, M.; ABREU-E-LIMA, P.; CARVALHO, A.R.L. Sensibilidade e especificidade da *core biopsy* estereotática no diagnóstico histopatológico das lesões mamárias impalpáveis. **Rev Ass Méd Brasil** v.45, n.4, p. 290-294, 1999.
5. ABREU-E-LIMA, M.C.C.; MARANHÃO, N.; COSTA, I.; ABREU-E-LIMA, M.; ABREU-E-LIMA, P.; PORTO, A.; CARVALHO, A.R.L. Aumento da especificidade da mamografia no diagnóstico de lesões impalpáveis: Valor da *core biopsy* estereotática na exclusão de malignidade. **J Bras Patol.** V.36, n.2, p. 118-123, 2000.

6. ANSAH-BOATENG, Y.; TAVASSOLI, F.A. Fibroadenoma and cystosarcoma Phyllodes of the male breast. **Mod Pathol.** V. 5, p. 114-116, 1995.
7. UMEKITA, Y.; YOSHIDA, H. Immunohistochemical study of hormone receptor and hormone-regulated protein expression in phyllodes tumor: Comparison with fibroadenoma. **Virchows Arch.** v. 433, p.311-314, 1998.
8. SAWHNEY, N.; GARRAHAN, N.; DOUGLAS-JONES, A.G. Epithelial-stromal interactions in tumors. A morphologic study of fibroepithelial tumors of the breast. **Cancer.** V. 70, p. 2115-2120, 1992 *apud* TOBIAS, P.; DE LUCA, L.A.; SCHMITT, F.C.L.; FREDERIGUE JR, U.; UEMURA, G. Revisão histopatológica e análise dos fibroadenomas. **Rev Bras Mastol.** V. 9, p. 68-74, 1999.
9. CARNEY, J.A.; TOORKEY, B.C. Myxoid fibroadenoma and allied conditions (myxomatosis) of the breast: A heritable disorder with special associations including cardiac and cutaneous myxomas. **Am J Surg Pathol.** V.15, n.8, p. 713-721, 1991.
10. YU, H.; ROHAN, T.E.; COOK, M.G. et al. Risk factors for fibroadenoma; A case control study in Australia. **Am J Epidemiol.** V. 135, p. 247-258, 1992.
11. OBERMAN, H. A. Hormonal contraceptives and fibroadenomas of breast. **N Eng J Med.** V. 29, p. 984, Apr, 1971.

12. ROHAN TE, MILLER AB. A cohort study of cigarette smoking and risk of fibroadenoma. **J Epidemiol Biostat.** V. 4, p. 297-302, 1999.
13. SEMB, C. Pathologico-anatomical and clinical investigation of fibroadenomatosis cystica mammae and its correlation to other pathological conditions in the mamma, especially cancer. **Acta Chir Scand.** V. 64 (suppl 10); p. 1-482, 1928.
14. OBERMAN, H.A. Breast tumors in the adolescent female. **Pathol Annu.** V. 14; p. 175-201, 1979.
15. DROSSMAN, S.; BLEIWEISS, I.J.; SHABNAM, J. Radiologic-pathologic correlations in breast core biopsies. **Handout** USCAP Meeting, Washington, 2003.
16. WEIND, K.L.; MAIER, C.F.; RUTT, B.K.; MOUSSA, M. Invasive carcinomas and fibroadenomas of the breast: comparison of microvessel distributions – Implications for imaging modalities. **Radiology.** V. 208, p. 477-483, 1988.
17. MARANHÃO, N.M.; COSTA, I.M.G.; ABREU-E-LIMA, M.C.C. A biópsia estereotática no diagnóstico das calcificações mamárias. **Radiol Bras.** V. 30, p. 125-131, 1997.
18. ABREU-E-LIMA, M.C.C. **A biópsia estereotática no diagnóstico das lesões impalpáveis da mama. Uma interpretação da anatomia patológica com**

- a radiologia de alta precisão.** Recife, 1997. 91p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco.
19. MARANHÃO, N.M. **A radiologia intervencionista de alta precisão na detecção de lesões mínimas da mama: Estudo de 700 biópsias estereotáticas.** Rio de Janeiro, 1999. 159p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro.
20. HOCHMAN, M.G.; OREL, S.G.; POWELL, C.M.; SCHNALL, M.D.; REYNOLDS, C.A.; WHITE, L.N. Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. **Radiology.** V. 204, p. 123-129, 1997.
21. WEINSTEIN, D.; STRANO, S.; COHEN, P.; FIELDS, S.; GOMORI, J.M.; DEGANI, H. Breast fibroadenoma: Mapping of pathophysiologic features with three-time-point, contrast-enhanced MR imaging – pilot study. **Radiology.** V. 210, p. 233-240, 1999.
22. DeMAY, R.M. Breast. In: **The art & science of cytopathology - v.2. Aspiration Cytology.** ASCP Press – Chicago, 1996. Chapter 19.
23. B823D BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA - CONPREV. **Diagnóstico histopatológico e citopatológico das lesões da mama.** Rio de Janeiro: CONPREV. p. 35-37, 2002.

24. TAVASSOLI, F.A. Biphasic tumors. In: TAVASSOLI, F.A. 2nd Ed. **Pathology of the Breast**. Stamford, Connecticut: Appleton and Lange. 1999, p. 571-598.
25. ROSEN, P.P.; OBERMAN, H.A. **Tumor of the mammary gland**. In: Atlas of Tumor Pathology, Trd series, fascicle 7. Armed Forces Institute of Pathology – Washington, D.C.; 1993, p.101-114.
26. KUIJPER, A.; MOMMERS, C.M.; VAN-DER-WALL, E.; VAN-DIEST, P.J. Histopathology of fibroadenoma of the breast. **Am J Clin Pathol**. V. 115, p. 736-742, 2001.
27. BANSAL, I.; ALASSI, O.; LEE, M.W.; RAJU, U. Stromal proliferation of the breast, a histologic continuum in fibroadenoma, pseudoangiomatous stromal hyperplasia and ginecomastoid lesions: an immunohistochemical study. United States and Canadian Academy of pathology Annual Meeting's **Abstracts**. Washington, D.C. 2003 Mar 22-28; p.90.
28. OHTANI, H.; SASANO, N. Stromal cells of the fibroadenoma of the human breast: An immunohistochemical and ultrastructural study. **Virchows Arch [Pathol Anat]**. V. 404, p. 7-16, 1984.
29. BEREAN, K.; TRON, V,A.; CHURG, A.; CLEMENT, P.B. Mammary fibroadenoma with multinucleated stromal giant cells. **Am J Surg Pathol**. v.10, n.11, p. 823-827, 1986.

30. TOBIAS, P.; DE LUCA, L.A.; SCHMITT, F.C.L.; FREDERIGUE JR, U.; UEMURA, G. Revisão histopatológica e análise dos fibroadenomas. **Rev Bras Mastol.** v. 9. p. 68-74, 1999.
31. GOODMAN, Z.D.; TAXY, J.B. Fibroadenomas of the breast with prominent smooth muscle. **Am J Surg Pathol.** V. 5, n.1, p. 99-101, jan 1981.
32. FEKETE, P.; PETRK, J.; MAJMUDAR, B.; SOMEREN, A.; SANDBERG, W. Fibroadenomas with stromal cellularity: a clinical study of 21 patients. **Arch Pathol Lab Med.** V. 111, p. 427-432, 1987.
33. RIVERA, M.; CHEN, X.; HODA, S.A. **Use of myoepithelial marker p63 in breast pathology.** United States and Canadian Academy of Pathology Annual Meeting's **Abstracts.** Washington, D.C. 2003 Mar 22-28; 191p.
34. DUPONT, W.D.; PAGE, D.L.; SCHUYLER, P.A. et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. **N Engl J Med.** V.331, p.10-15, 1994.
35. CARTER, B.A., PAGE, D.L.; DUPONT, W.D. et al. No elevation in long term breast carcinoma risk for women with fibroadenomas that contain atypical hyperplasia. **Cancer.** V.92, n.1, p.30-36, 2001.
36. PICK, P.W.; IOSSIFIDES, I.A. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma: a review. **Arch Pathol Lab Med.** V.108, p. 590-594, 1984.

37. FONDO, E.Y.; ROSEN, P.P.; FRACCHIA, A.A.; URBAN, J.A. The problem of carcinoma developing in a fibroadenoma: recent experience at memorial hospital. **Cancer**. V. 43, p. 563-567, 1979.
38. GEBRIM, L.H.; BERNARDES JÚNIOR, J.R.; NAZARUI, A.C.; KEMP, C.; LIMA, G.R. Malignant phyllodes tumour in the right breast and invasive lobular carcinoma within fibroadenoma in the other: Case report. **São Paulo Med J**. v. 118, n. 2, p. 46-48, Mar 2000.
39. TISSIER, F.; DE ROQUANCOURT, A.; JANIN, A. et al. Carcinoma arising within mammary fibroadenomas. A study of six patients. **Ann Pathol**. V.20, n.2, p. 110-114, 2000.
40. NOGUCHI, S.; AIHARA, T.; TANAKA, H. *at al*. Demonstration of polyclonal origin of giant fibroadenoma of the breast. **Virchows Arch**. V. 427, p. 343-347, 1995.
41. NOGUCHI, S.; YOKOUCHI, H.; KOYAMA, H. *at al*. Progression of fibroadenoma to phyllodes tumor demonstrated by clonal analysis. **Cancer**. V. 76, p.1779-1785, 1995.
42. CANT, P.J.; MADDEN, M.V.; COLEMAN, M.G.; DENT, D.M. Non-operative Management of Breast Masses Diagnosed as Fibroadenoma. **British Journal of Surgery**. V.82, p. 792-794, 1995.

43. SILFEN, R.; SKOLL, P.J.; HUDSON, D.A. Florid juvenile (cellular) fibroadenoma in the adolescent: A case for subcutaneous mastectomy? **Aesthetic Plast Surg.** V. 23, n.6, p. 413-415, Nov-Dec 1999.
44. DUPONT, W.D.; PAGE, D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. **N Engl J Med.** V. 312, p.146-151, 1985.
45. DUPONT, W.D.; PARL, F.F.; PLUMMER, W.D. et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. **Cancer.** V. 71, n.4, p. 1258-1265, 1993.
46. TAVASSOLI, F.A.; NORRIS, H.J. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. **Câncer.** V. 65, p. 518-529, 1990.
47. MCDIVITT, R.W.; STEVENS, J.A.; LEE, N.C.; WINGO, P.A.; RUBIN, G.L.; GERSELL, D. AND THE CANCER AND STEROID HORMONE STUDY GROUP. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. **Cancer.** V. 69, p. 1408-1414, 1992.
48. CANCER COMMITTEE OF THE COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS SUPPORTED BY A GRANT FROM THE AMERICAN CANCER SOCIETY. Is "fibrocystic disease" of the breast precancerous? Consensus meeting Oct 3 to 5, 1985, New York. **Arch Pathol Lab Med.** V.110, p. 171-173, Mar 1986.

49. FITZGIBBONS, P.L.; HENSON, D.E.; HUTTER, R.V.P. CANCER COMMITTEE OF THE COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer – an update of the 1985 Consensus Statement. **Arch Pathol Lab Med**. V. 122, p. 1053-1055, Dec 1998.
50. JENSEN, R.A.; PAGE, D.L.; DUPONT, W.D.; ROGERS, L.W. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. **Cancer**. V. 64, p. 1977-1983, 1989.
51. PAGE, D.L.; ANDERSON, T.J.; ROGERS, L.W. Epithelial Hyperplasia and Carcinoma in situ (CIS). In: Page, D.L.; Anderson, T.J. eds. **Diagnostic Histopathology of the Breast**. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone. 1987, p. 120-192.
52. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Histological Classification of Tumors N°2. **Histological typing of breast tumors**. Geneva, 1968.
53. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Histological Classification of Tumors N°2. **Histological typing of breast tumors**. 2nd Edition. Geneva, 1981.