

*G Chir Vol. 28 - n. 5 - pp. 209-212
Maggio 2007*

I fibroadenomi multipli recidivanti della mammella. Case report

V. PASTA, O. TINTISONA, M. VERGINE, G. MARTINO, A. TORCASIO,
A. PALMIERI, M.I. AMABILE, S. ARCIERI, N. MACRINA, M. MONTI

RIASSUNTO: I fibroadenomi multipli recidivanti della mammella. Case report.

V. PASTA, O. TINTISONA, M. VERGINE, G. MARTINO, A. TORCASIO,
A. PALMIERI, M.I. AMABILE, S. ARCIERI, N. MACRINA, M. MONTI

I fibroadenomi multipli e recidivanti della mammella rappresentano un evento patologico assai poco frequente. L'etiologia rimane tuttora sconosciuta, mentre la diagnosi strumentale non desta particolari problemi.

Gli Autori presentano il caso di una giovane donna di 22 anni operata più volte per la presenza di multipli fibroadenomi mammari bilaterali plurirecidivanti.

L'atteggiamento terapeutico proposto per questa patologia rimane il controllo strumentale periodico, limitando l'asportazione chirurgica solo a quelle lesioni che raggiungano in breve tempo un significativo incremento volumetrico.

SUMMARY: Multiple repetitive mammary fibroadenomas. Case report.

V. PASTA, O. TINTISONA, M. VERGINE, G. MARTINO, A. TORCASIO,
A. PALMIERI, M.I. AMABILE, S. ARCIERI, N. MACRINA, M. MONTI

Multiple and repetitive mammary fibroadenomas represent a rare disease. The etiology is uncertain. The diagnostic radiology is able to allow a correct diagnosis.

The authors report a case of a woman 22 years old undergone a surgical treatment many times to remove multiple and repetitive mammary fibroadenomas.

The proposed management provides for periodic radiological exams; the surgical treatment is proposed only for the lesions with a rapid growth.

KEY WORDS: Mammella - Fibroadenomi multipli - Mammectomia sottocutanea.
Breast - Multiple fibroadenomas - Subcutaneous mammectomy.

Introduzione

Con il termine 'fibroadenoma' si intende, come è noto, un'entità nosologica di tipo benigno largamente diffusa tra le giovani donne, che si presenta all'osservazione clinica come massa nodulare relativamente mobile, frequentemente unica, con margini netti, ben circoscritta e di consistenza variabile dal duro parenchimatoso al teso-elastico.

Istologicamente questo tumore risulta costituito da elementi stromali ed epiteliali, distinguibile da un

punto di vista radiologico rispetto alle neoplasie maligne per i margini netti e la scarsa fissità ai tessuti circostanti; le calcificazioni, quando presenti, sono a zolla e mai polverulenti. Il tumore si presenta ecograficamente come massa ipoecogena con omogeneità strutturale e margini netti.

I fibroadenomi multipli della mammella sono relativamente poco frequenti, ma la presenza di uno o più fibroadenomi nella stessa mammella e/o in quella controlaterale, che si ripresentano in più riprese, è un evento abbastanza raro (1, 2).

Con il presente lavoro si riferisce l'esperienza relativa a una giovane donna, con storia clinica di numerosi fibroadenomi plurirecidivanti bilateralmente. Si analizzano le possibili cause e i rischi connessi a questa rara eventualità, e se ne prospettano le opzioni terapeutiche alla luce della letteratura corrente.

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Azienda Policlinico Umberto I
Dipartimento di Scienze Chirurgiche

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Caso clinico

Nell'aprile del 1997, presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche del Policlinico Umberto I dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", è giunta alla nostra osservazione una giovane donna, allora di 22 anni, per la presenza bilateralmente di due fibroadenomi mammari; la paziente era già stata sottoposta, circa due anni prima in altro ospedale, ad intervento chirurgico per asportazione di un fibroadenoma della mammella destra.

Nulla di rilevante in anamnesi familiare, negativa l'anamnesi fisiologica, menarca all'età di 11 anni, con cicli di ritmo e durata regolari, nullipara. Alimentazione fisiologica, non fumatrice, astemia. Nega terapia estro-progestinica e uso di farmaci, ove si eccettuino cortisonici ed antistaminici assunti saltuariamente per asma allergico stagionale. Negativa per patologie degne di nota l'anamnesi patologica remota.

Avendo rilevato, a due anni dal primo intervento, la presenza di due ulteriori neoformazioni mammarie, previo esame ecografico che ne confermava le caratteristiche tipiche dei fibroadenomi, si presso la UOC BCG21 (Fisiopatologia Chirurgica B - Direttore Prof. V. Pasta), dove è stata sottoposta ad intervento chirurgico per asportazione dei due nuovi fibroadenomi (il più voluminoso risultò essere quello della mammella destra con un diametro massimo di circa 30 mm). Alla dimissione sono stati consigliati controlli clinici ed ecografici da eseguire a distanza di tempo.

Dopo un breve periodo di benessere (circa 7 mesi), a dicembre dello stesso anno la paziente si sottoponeva a una ecografia mammaria di controllo che metteva in evidenza la presenza di tre nuovi fibroadenomi, non documentati nelle precedenti ecografie e riconoscibili con difficoltà alla palpazione a causa delle caratteristiche di consistenza molle-elastica e alle diffuse note di displasia micronodulare della mammella: due fibroadenomi si trovavano nella mammella destra (17x8 mm nel QIE, 10x7 mm nel QII) ed uno nella mammella sinistra (13x6 mm nel QSE).

Per tale quadro clinico, si decideva di prescrivere terapia medica antiflogistica per ridurre la nodularità e la densità della mastopatia, suggerendo ulteriore controllo ecografico dopo sei mesi. Per circa due anni, i fibroadenomi si mantenevano invariati per volume ed ecostruttura, fino a febbraio 2000 quando si procedeva ad asportazione di quello localizzato a carico del QIE della mammella destra, che aveva presentato incremento volumetrico fino a raggiungere i 25 mm di diametro massimo. La paziente veniva quindi dimessa ribadendo il consiglio di controlli ecografici semestrali.

Per ulteriori due anni il quadro clinico rimaneva invariato sino a giugno 2002 quando, in occasione di un esame ecografico, si documentava la presenza di quattro nuove piccole formazioni nodulari subcentimetriche nella mammella sinistra e di una nuova grossa formazione nodulare, di diametro massimo di circa 28 mm e clinicamente evidente, nella mammella destra in corrispondenza del quadrante supero-interno; tutte le suddette neoformazioni presentavano caratteristiche ecografiche di assoluta benignità con aspetto tipico del fibroadenoma mammario.

In considerazione della storia clinica della paziente, si prospettava alla stessa l'intervento chirurgico di mammectomia sottocutanea bilaterale con posizionamento di protesi mammarie; intervento che, di comune accordo, si decideva di procrastinare più avanti nel tempo in considerazione della giovane età e in vista di una futura gravidanza e di un possibile allattamento. Si decideva pertanto di adottare una condotta di tipo conservativo e soltanto nel dicembre 2005 si procedeva ad intervento chirurgico di asportazione del fibroadenoma della mammella destra, l'unico che aveva presentato ulteriore incremento volumetrico fino ad arrivare ai 30 mm di diametro massimo.

Infine, nel mese di novembre 2006, un altro fibroadenoma ha mostrato incremento volumetrico fino alle dimensioni di circa 3 cm di diametro massimo, per cui la donna veniva nuovamente operata

in regime ambulatoriale, con un esame istologico identico a quelli precedenti, fermo restando il programma della demolizione/ricostruzione da rinviare dopo una eventuale gravidanza.

Discussione

Da un punto di vista epidemiologico, uno studio riporta che, nelle donne sottoposte a controlli clinici, il tasso di incidenza dei fibroadenomi si aggira fra il 7 e il 13%, tasso che, secondo altri Autori, è risultato del 9% in uno studio autoptico (3, 4). Il 50% di tutte le biopsie sulla mammella risulta essere compatibile con la diagnosi di fibroadenoma, con aumento al 75% per quelle effettuate su donne con età inferiore ai 20 anni (5, 6). Inoltre, tale patologia colpisce con maggiore frequenza donne appartenenti a classi economiche agiate (7-9) e le giovani nere (10).

Quanto alle forme multiple, uno o due fibroadenomi mammari possono insorgere mono- o bilateralmente in giovani pazienti, così come il riscontro di tre o quattro fibroadenomi insorti in una sola mammella è un evento, benché meno frequente, comunque riscontrabile con un'incidenza tutt'altro che rara (1).

Tipico dell'età fertile, il fibroadenoma può essere diagnosticato anche in età post-menopausale con la presenza di multiple calcificazioni. Da un punto di vista istologico e clinico, non esiste differenza tra i fibroadenomi osservati in pazienti al di sotto dei 30 anni di età, e quelli così detti a 'lenta crescita' osservati nelle donne in climaterio, sebbene talvolta i primi possono più facilmente ridursi spontaneamente di diametro (11). Da un punto di vista istopatologico, come indica il nome, i fibroadenomi sono costituiti da una doppia componente, ghiandolare e stromale. Alcuni fibroadenomi hanno origine iperplastica e sono policlonali (12). Recenti studi dimostrano che in alcuni tumori la componente fibrosa è di tipo clonale e può presentare alterazioni citogenetiche, anche se la componente epiteliale è policlonale (13, 14). Al taglio appaiono composti da tessuto fibroso bianco-grigiastro, talora con sottili fissurazioni, mentre al microscopio ottico si apprezza uno stroma fibroblastico, cellulare, contenente strutture ghiandolari e spazi cistici rivestiti da epitelio. Lo stroma può circondare l'epitelio fino a comprimerlo e deformarlo (15). Circa il 5% di tutti i fibroadenomi ha le caratteristiche cliniche e istopatologiche del cosiddetto fibroadenoma gigante, definito come una massa con un diametro massimo di 10-15 cm e peso superiore ai 500 grammi (15-18).

Alcuni Autori sostengono che soggetti con parenti di primo grado colpite da cancro del seno hanno maggiori possibilità di sviluppare fibroadenomi singoli (19, 20). I fibroadenomi multipli, specialmente nelle forme recidivanti, si presentano nelle donne non caucasiche

come sindromi familiari, mentre nelle donne caucasiche talvolta si associano a familiarità per neoplasia mammaria. Se dunque per le forme multiple diversi dati suggeriscono il carattere di familiarità, questo non è dimostrabile per le lesioni singole (1, 18, 21).

La maggior parte degli Autori ritiene inoltre che i contraccettivi orali possano svolgere un ruolo importante nella eziopatogenesi delle forme singole; in passato, alcuni autori hanno suggerito un effetto anche sulle forme multiple (22, 23). La nostra paziente non aveva comunque mai assunto estrogeni-progestinici.

Ci siamo posti quindi il problema di stabilire il trattamento più opportuno da adottare, alla luce del fatto che la terapia con antiestrogeni non sempre garantisce risultati positivi e gli effetti negativi sull'endometrio possono essere importanti, tanto da dover monitorizzare sempre le donne in terapia con tamoxifene, con controlli ecografici pelvici e ponendo particolare attenzione a sintomi quali dolori pelvici e/o perdite vaginali (24, 25).

La maggior parte degli Autori concorda con l'escissione locale di queste lesioni con l'obiettivo di salvaguardare quanto più possibile il tessuto mammario, anche alla luce di casi di donne con familiarità per tumori maligni della mammella che, all'interno di fibroadenomi multipli, hanno sviluppato carcinomi in situ (26, 27). In tal senso la diagnosi strumentale deve fare i conti da un lato con gli esiti cicatriziali post-intervento e dall'altro con la possibile coesistenza di neoformazioni a carattere maligno celate nei fibroadenomi multipli. Per ovviare a tali problemi, accanto alle metodiche strumentali più comunemente in uso, ne sono state impiegate altre quali, ad esempio, la risonanza magnetica, anche con mezzo di contrasto (28, 29). D'altro canto, in donne con anamnesi familiare negativa per patologie mammarie, i fibroadenomi multipli ancorché recidivanti possono essere 'gestiti' con atteggiamento di tipo conservativo in considerazione della istologia benigna e a fronte di un inequivocabile aspetto ultrasonografico (30). Quando tecnicamente possibile, abbiamo preferito un accesso 'peria-

reolare' soprattutto in presenza di fibroadenomi multipli e mobili, prestando particolare attenzione a salvaguardare i dotti galattofori. In alcuni casi le cicatrici multiple, esito dei numerosi interventi, possono determinare alterazioni estetiche delle salienze mammarie con conseguente disagio fisico e psichico. Per questo motivo, alcuni Autori hanno proposto la mammectomia sottocutanea con posizionamento di protesi mammarie (17, 31), anche in considerazione del fatto che una storia di fibroadenomi multipli e recidivanti si accompagna a un incremento statistico del rischio di sviluppare tumori mammari negli anni successivi, e le numerose cicatrici potrebbero ostacolare la diagnosi precoce.

La percentuale di rischio di sviluppare una neoplasia per trasformazione carcinomatosa di un fibroadenoma, legata alla presenza di tessuto epiteliale nel suo contesto, è di circa il 3% (19, 34).

L'eziologia dei fibroadenomi, come detto, rimane ancora sconosciuta; in alcuni casi viene indicata una correlazione con le infezioni sostenute dal virus di Epstein-Barr (32, 33).

Conclusioni

Il fibroadenoma costituisce la più frequente patologia nodulare della mammella in età giovanile; ben più rara è l'evenienza di giovani pazienti che in più riprese sviluppano multipli fibroadenomi.

In considerazione della giovane età di queste pazienti è buona norma, dopo aver operato i primi 3 o 4 tumori, limitarsi a controlli frequenti per intervenire solo su quello/i che tra un controllo e l'altro dimostrano un evidente aumento volumetrico.

L'esistenza, in letteratura, di un significativo incremento della percentuale di neoplasie mammarie nella storia clinica di queste pazienti suggerisce l'intervento di mammectomia sottocutanea con sostituzione protesica, da programmare, a nostro avviso, in accordo con le aspettative della paziente, su un'eventuale gravidanza e l'allattamento.

Bibliografia

1. Erhan Y, Aydede H, Sakarya A, Can M, Atýcý AE, Kandiloölu AR. Multiple recurrent fibroadenomas in a nulliparous adolescent female. Treatment difficulty. *Ind J Surg* 2002;64(6):529-531.
2. Farrows JH, Ashikari H. Breast lesions in young girls. *Surg Clin North Am* 1969;49:261-269.
3. Dent DM, Hacking EA, Wilkie W. Benign breast disease clinical classification and disease distribution. *Br J Clin Pract* 1988;42(56):69-71.
4. Franyz VK, Pickern JW, Melcher GW, Auchincoloss JR. Incidence of chronic cystic disease in so-called normal breast: a study based on 225 post mortem examinations. *Cancer* 1951;4:762-767.
5. Onuigh WIB. Adolescent mass in Nigerian igbos. *Am J Surg* 1979;137:367-371.
6. Schuerch C, Rosen PP, Hirota T, Itabashi M. A pathologic study of benign breast disease in Tokyo and New York. *Cancer* 1982;50:1899-1902.
7. Brinton LA, Vajsey MP, Flavel R. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1981;113:203-214.

8. Soini I, Aine R, Lauslthti K. Independent risk factor of benign and malignant breast lesion. *Am J Epidemiol* 1981;114:507-514.
9. Yu H, Rohan TE, Cook MG, Howe GR. Risk factor for fibroadenoma: a case control study in Australia. *Am J Epidemiol* 1992;135:247-258.
10. Funder Burk WW, Rosero E, Leffall LD. Breast lesions in blacks. *Surg Gynecol Obstet* 1972;135:58-61.
11. Takei H, Iino Y, Horiguchi J, Maemura M, Yokoe T, Koibuchi Y, Oyama T, Ohwada S, Morishita Y. Natural history of fibroadenomas based on the correlation between size and patient age. *Jap J Clin Oncol* 1999;29(1): 8-10.
12. Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Clonal Analysis of fibroadenoma and phylloides tumor of the breast. *Cancer Res* 1993;53(17):4071-4074.
13. Koerner FC, O'Connell JX. Fibroadenoma: morphological observation and a theory of pathogenesis. *Pathol Annu* 1994;29(pt1):1-19.
14. Kuijper A, Buerger H, Simon R, Schaefer KL, Croonen A, Boecker W, Van der Wall E, van Diest PJ. Analysis of the progression of fibroepithelial tumours of the breast by PCR-based clonality assay. *J Pathol* 2002;197(5):575-581.
15. Lester Susan C, Cotran Ramzi S. in Robbins, *Le Basi Patologiche delle Malattie*. VI ed., Ed. Piccin 2000;25:1279-1280.
16. Anavi BL, Mishev GG, Ivanov GP. Giant fibroadenoma of the breast. *Folia Med (Plovdiv)* 2002;44(4):50-52.
17. Musio F, Mazingo D, Otchy DP. Multiple giant fibroadenoma. *Am Surg* 1991;57:438-441.
18. Kuusk V. Multiple giant fibroadenomas in an adolescent female breast. *Can J Surg* 1988;31(2):133-134.
19. Dupont WD, Page DL, Park FF. Long-term risk for breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994;331:10-15.
20. Haagensen CD. *Disease of the breast*. 3rd ed., Philadelphia, Pa: W.B. Saunders 1996; pp. 267-283.
21. Williamson MER, Lyons K, Hughes LE. Multiple fibroadenomas of the breast: a problem of uncertain incidence and management. *Ann R Coll Surg Eng* 1993;75(3):161-163.
22. Williams G, Anderson E, Howell A, Watson R, Coyne J, Roberts SA, Potten CS. Oral contraceptive (OCP) use increases proliferation and decreases oestrogen receptor content of epithelial cells in the normal human breast. *Int J Cancer* 1991;48(2):206-210.
23. Gregg WI. Gallactorrhea after contraceptive hormones. *N Engl J Med* 1966;274:1432-1434.
24. Fisher DE. Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. *Cell* 1994;78:539-542.
25. Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, Paik S, Butch C, Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2003;95(4):302-307.
26. Baker KS, Monsees BS, Diaz NM, Destouet JM, McDivitt RW. Carcinoma within fibroadenomas: mammographic features. *Radiology* 1990;176(2):371-374.
27. Kuijper A, Preisler-Adams SS, Rahusen FD, Gille JJP, van der Wall E, van Diest PJ. Multiple fibroadenomas harbouring carcinoma in situ in a woman with a family history of breast/ovarian cancer. *J Clin Pathology* 2002;55:795-797.
28. Kramer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Anticancer Res* 1998;18:2159-2161.
29. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permannetter W. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989;171:95-103.
30. Fornage BD, Lorigan JC, Andry E. Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. *Radiology* 1989;172(3):671-675.
31. Zhuang QP. Breast repair using a silicone gel-filled prosthesis. Report of 21 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1989;27(10):617-619, 639.
32. Kleer CG, Tseng MD, Gutsch DE, Rochford RA, Wu Z, Joynt LK, Helvie MA, Chang T, Van Golen KL, Merajver SD. Detection of Epstein-Barr virus in rapidly growing fibroadenomas of the breast in immunosuppressed hosts. *Mod Pathol* 2002;15(7):759-764.
33. Kalkan A, Ozdarendeli A, Bulut Y, Yekeler H, Cobanoglu B, Doymaz MZ. Investigation of Epstein-Barr virus DNA in formalin-fixed and paraffin-embedded breast cancer tissues. *Med Princ Pract* 2005;14(4):268-271.
34. Valdes EK, Boolbol SK, Cohen JM, Feldman SM. Malignant transformation of a breast fibroadenoma to cystosarcoma phylloides: case report and review of the literature. *Am Surg* 2005;71(4):348-353.