

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

TERAPÊUTICA MINIMAMENTE INVASIVA COMO ALTERNATIVA À NODULECTOMIA NO TRATAMENTO DO FIBROADENOMA

Ana Raquel Azevedo Vieira

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

ORIENTADORA: Dr.^a Cláudia Sofia Ferreira Macário Lourenço

PORTO, 07 de Junho de 2013

Ana Raquel Azevedo Vieira

TERAPÊUTICA MINIMAMENTE INVASIVA COMO ALTERNATIVA À NODULECTOMIA NO TRATAMENTO DO FIBROADENOMA

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

Orientadora: Dr.^a Cláudia Sofia Ferreira Macário Lourenço.

Categoria: Licenciatura em Medicina, Assistente Graduada em Ginecologia – Obstetrícia e Assistente da Unidade Curricular de Ginecologia do ICBAS/CHP.

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050 – 313 Porto.

Notas introdutórias:

A presente revisão bibliográfica concentra-se na neoplasia benigna mais comum, o fibroadenoma, e no dilema que muitas vezes o médico enfrenta, por apenas se considerarem atualmente a nodulectomia ou a monitorização através de um acompanhamento periódico.

Os fibroadenomas são maioritariamente tratados através da nodulectomia. Apenas uma minoria das doentes com fibroadenoma, comprovado por biópsia, pode escolher por uma atitude conservadora através de monitorização por imagem. Ambas as opções de tratamento têm inconvenientes associadas.

A excisão cirúrgica resolve o problema, no entanto muitas doentes ficam insatisfeitas com a experiência de serem submetidas a um procedimento cirúrgico, para o tratamento de uma lesão benigna, e com o facto de contraírem uma cicatriz para toda a vida.

Algumas doentes desenvolvem fibroadenomas múltiplos e podem ser confrontadas com várias cirurgias, que conseqüentemente deixam múltiplas cicatrizes. A combinação de uma cicatriz permanente na mama com um desconforto pós-operatório é considerada como um grande preço a pagar para resolver um processo benigno.

Além disso, as doentes podem eventualmente desenvolver um segundo fibroadenoma e hesitarem em regressar ao médico, por medo de serem novamente submetidas a todo o processo da nodulectomia.

A gestão dos fibroadenomas através de monitorização está associada a uma grande ansiedade, pois as doentes ficam preocupadas com o facto de o seu fibroadenoma estar a crescer ou de mudar o seu carácter de benigno para maligno. Para além disso, as consultas médicas regulares não são fáceis de cumprir devido ao tempo e às restrições financeiras.

Por tudo isto, alguns médicos têm manifestado uma forte relutância em permitir que o fibroadenoma permaneça na mama, uma vez que as doentes poderão ser perdidas no seu *follow-up*, o que significa que a monitorização regular não irá acontecer.

Aliás, continuam a existir muitas recomendações na literatura para a excisão do fibroadenoma. Algumas destas indicações incluem a doente ter mais de 35 anos de idade, lesões maiores ou iguais a três centímetros (devido a um aumento do risco de tumores filóide), um aumento do tamanho da lesão ou da ausência da sua regressão, fibroadenomas múltiplos ou quando a lesão perturba psicologicamente a doente.

É então necessário investigar técnicas minimamente invasivas que permitam uma ablação completa do fibroadenoma, mas com menor morbidade física e psicológica, melhores resultados estéticos e menores custos do que a cirurgia.

A excisão percutânea através da Crioablação, Ablação por Radiofrequência (AR), Ablação a Laser (AL) e Biopsia mamária Assistida por Vácuo (BAV) podem oferecer alternativas interessantes à excisão cirúrgica.

Esta dissertação tem como objetivo a revisão da literatura nacional, internacional e a elaboração de um documento elucidativo sobre a importância da inovação da terapêutica do fibroadenoma através de métodos minimamente invasivos na prática clínica.

Neste sentido, este trabalho foi construído com recurso à *PubMed*, *Medscape*, *Radiology*, *SciELO*, *UpToDate*, entre outros, e pela seleção e revisão de artigos relativos aos novos métodos, às suas utilizações, vantagens, complicações e comparação com outros métodos de terapêutica convencional.

Resumo:

A neoplasia benigna mais comum é o fibroadenoma. O médico enfrenta muitas vezes um grande dilema, por apenas se considerarem atualmente duas opções: a excisão cirúrgica ou a monitorização através de um acompanhamento periódico de exames imagiológicos.

Numa abordagem equilibrada e racional da gestão de um fibroadenoma têm de se abordar questões cruciais sobre a sua associação com o cancro de mama, especialmente se é ou não um fator de risco aumentado de neoplasia maligna.

A cirurgia é uma solução definitiva, mas pode envolver excisões desnecessárias de lesões benignas e deixa muitas vezes maus resultados a nível estético. As desvantagens da excisão cirúrgica incluem cicatrizes no local da incisão, deformidades na mama, danos no sistema ductal da mama e alterações mamográficas.

É necessário ter também em consideração de que uma percentagem substancial dos fibroadenomas regride espontaneamente.

Se um fibroadenoma, comprovado por biópsia, é assintomático pode ser deixado no local, embora algumas mulheres sofram *stress* emocional com essa opção.

A excisão percutânea através da Crioablação, Ablação por Radiofrequência, Ablação a Laser e Biopsia mamária Assistida por Vácuo podem oferecer alternativas interessantes à excisão cirúrgica. Estas técnicas permitem uma ablação completa do fibroadenoma com menor morbidade física e psicológica, assim como melhores resultados estéticos e menores custos do que a cirurgia.

A presente revisão bibliográfica, com recurso à *PubMed*, *Medscape*, *Radiology*, *SciELO*, *UpToDate*, constatou que apesar destas técnicas ainda se encontrarem em desenvolvimento mostraram ser eficazes, seguras e garantir durabilidade, principalmente a crioablação.

Contudo a maior eficácia, destas técnicas minimamente invasivas, é observada apenas em fibroadenomas de pequenas dimensões e isto sugere que a sua utilidade possa ser limitada, porque é provável que exista uma maior procura destas intervenções precisamente para os fibroadenomas de maiores dimensões. Para além disto, são necessários mais estudos com um maior tempo de *follow up*.

Palavras-chave: Fibroadenoma, Crioablação, Ablação por Radiofrequência, Ablação a Laser e Biopsia mamária Assistida por Vácuo.

Abstract:

The most common benign tumor is fibroadenoma. The physician often faces a major dilemma, due to the fact that there are only two available options, surgical excision or monitoring through regular imaging tests.

Balanced and rational approaches for managing a fibroadenoma include crucial questions about their association with breast cancer, especially whether or not it is a risk factor for malignancy.

The surgical procedure is a permanent solution, but it may involve unnecessary excisions of benign tissue and often leaves poor aesthetically results. The disadvantages of surgical excision include scarring at the incision, breast deformities, damage to the ductal system of the breast and mammographic changes.

It is also necessary to take into account that a substantial percentage of fibroadenomas spontaneously regress.

If a biopsy-proven fibroadenoma is asymptomatic, it can be left in place, although some women suffer emotional stress with this option.

Percutaneous excision like Cryoablation, Radiofrequency Ablation, Laser Ablation and Vacuum Assisted Breast Biopsy may offer interesting alternatives to surgical excision.

These techniques allow a complete ablation of fibroadenomas with lower physical and psychological morbidity, better cosmetic results and lower costs than surgery.

This review, accomplished through sources such as *PubMed*, *Medscape*, *Radiology*, *SciELO*, *UpToDate*, discovered that even though these techniques are still in a developmental stage, they are effective, safe and ensure durability, especially cryoablation.

Although effective, these minimally invasive techniques are only utilized in small fibroadenomas and this suggests that their value may be limited, because there is likely a greater demand for these interventions for larger fibroadenomas. In addition, further studies with a longer follow-up are needed.

Key words: Fibroadenoma, Cryoablation, Radiofrequency Ablation, Laser Ablation and Vacuum Assisted Breast Biopsy.

Lista de Abreviaturas:

- Ablação a Laser (AL)
- Ablação por Radiofrequência (AR)
- Biopsia Aspirativa por Agulha Fina (BAAF)
- Biopsia mamária Assistida por Vácuo (BAV)
- Celsius (C)
- Core Biópsia (CB)
- Efeito Joule-Thomson (EJT)
- Food and Drug Administration (FDA)
- Formação de Gelo Intracelular (FGI)
- Gauge (G)
- Quilo – Hertz (kHz)
- Ressonância Magnética (RM)
- Tomografia Computadorizada (TAC)
- Watts (W)

Índice

1. Introdução	9
1.1. Fibroadenoma – o que é?.....	9
1.1.1. Fibroadenomas Simples	9
1.1.2. Fibroadenomas Múltiplos.....	10
1.1.3. Fibroadenomas Complexos	10
1.1.4. Fibroadenomas Juvenis.....	11
1.1.5. Fibroadenomas Gigantes.....	11
1.2. Clínica e Diagnóstico.....	11
1.2.1. Métodos Complementares de Diagnóstico.....	12
1.2.1.1. Técnicas de Imagem	12
1.2.1.1.1. Ecografia.....	12
1.2.1.1.2. Mamografia	13
1.2.1.1.3. Ressonância Magnética (RM)	14
1.2.1.2. Técnicas de Biópsias Guiadas por Imagem.....	14
1.2.1.2.1. Biopsia Aspirativa por Agulha Fina (BAAF).....	14
1.2.1.2.2. Core Biopsia (CB).....	15
2. Abordagem Terapêutica Atual	17
3. Terapêutica Minimamente Invasiva	19
3.1. Crioablação	19
3.2. Ablação por Radiofrequência (AR)	30
3.3. Ablação a Laser (AL).....	33
3.4. Biopsia mamária Assistida por Vácuo (BAV)	35
4. Conclusão	42
5. Revisão Bibliográfica	44

1. Introdução

1.1. Fibroadenoma - o que é?

Os fibroadenomas compreendem 50 por cento de todas as biópsias mamárias, e esta taxa sobe para 75 por cento para biópsias de mulheres com menos de 20 anos de idade [1].

As lesões epiteliais benignas da mama são classificadas em três categorias, sendo elas a hiperplasia não proliferativa, a hiperplasia proliferativa não atípica e a hiperplasia proliferativa atípica. A classificação é baseada no grau de atipia e proliferação celular, o fibroadenoma é classificado como hiperplasia proliferativa não atípica [2].

A etiologia dos fibroadenomas não é conhecida, mas há provavelmente uma relação hormonal, uma vez que persistem durante os anos reprodutivos, podem aumentar de tamanho durante a gravidez ou terapêutica com estrogénios e normalmente regredem após a menopausa [1].

Estas lesões são consideradas fatores de risco para o cancro da mama e não uma lesão pré-maligna, porque os cancros que se desenvolvem subsequentemente não são necessariamente na mesma área e podem ocorrer na mama contra-lateral [2-12]. Tendo em conta este facto é de extrema importância saber como lidar e tratar cada um dos diferentes tipos de fibroadenomas.

Esta dissertação tem como objetivo a revisão de literatura nacional, internacional e a elaboração de um documento elucidativo sobre a importância da inovação da terapêutica do fibroadenoma com métodos minimamente invasivos na prática clínica.

Com recurso à *PubMed*, *Medscape*, *Radiology*, *SciELO*, *UpToDate*, entre outros, e pela seleção e revisão de artigos relativos aos novos métodos, às suas utilizações, vantagens, complicações e comparação com outros métodos de terapêutica convencional.

1.1.1. Fibroadenomas simples:

É uma lesão benigna da mama, que tem origem no epitélio e no estroma do sistema ductal terminal, são considerados aberrações do desenvolvimento normal da mama ou produto de um processo hiperplásico, e não neoplasmas verdadeiros (Figura 1.A e 1.B) [1].

São mais frequentes em mulheres com idades entre os 15 e 35 anos e nas de raça negra. As idades da menarca e da menopausa não demonstraram influenciar o risco deste tipo de lesões [1, 13].

Apresentam-se como uma massa bem definida, móvel no exame físico ou uma massa bem definida e sólida na ecografia. Essa imagem com características benignas pode ser tratada com excisão cirúrgica ou *follow-up* ecográfico de curto prazo. Se um fibroadenoma aumenta de tamanho ou é sintomático, a excisão é mandatária para descartar a alteração maligna e confirmar o diagnóstico [14].

São de salientar novos métodos com a Crioablação, a Ablação por Radiofrequência (AR), a Ablação a Laser (AL) e a Biopsia mamária Assistida por Vácuo (BAV) [15].

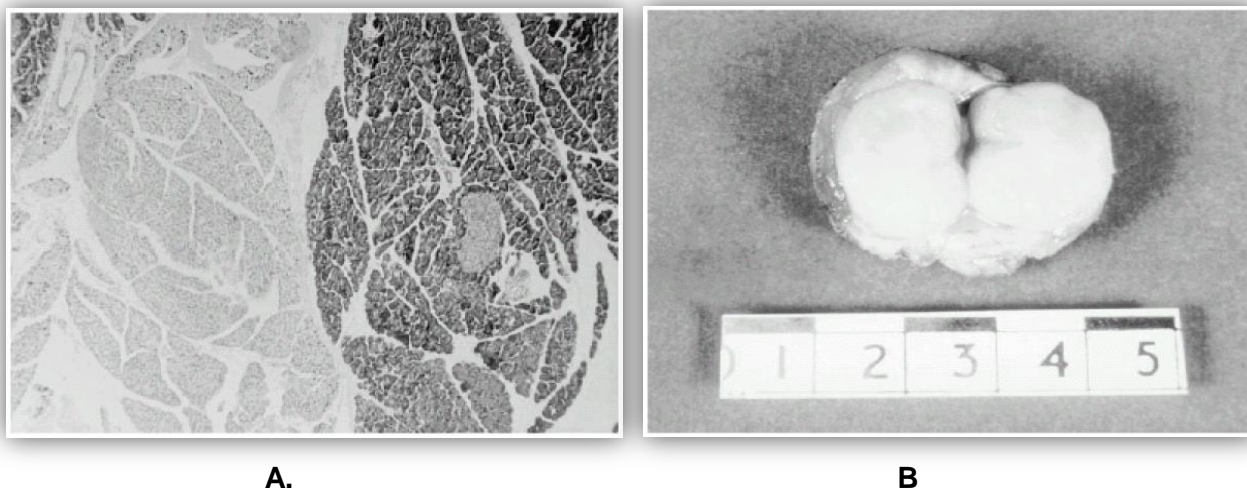


Figura 1 – A. Corte histológico de um fibroadenoma (40x); **B.** Imagem macroscópica de um fibroadenoma. A massa esférica é nitidamente bem circunscrita, facilmente separada do tecido da mama circundante (Imagem adaptada de [1]).

1.1.2. Fibroadenomas Múltiplos:

Estão presentes em cerca de dez a 16 por cento das doentes. É possível existir desde dois a quatro numa única mama, podendo ser uma forma de apresentação inicial ou descoberta ao longo de vários anos. Ao contrário de mulheres com fibroadenoma único, a maioria das doentes com fibroadenomas múltiplos têm forte história familiar [1]. Neste tipo de apresentação há dúvidas entre uma atitude conservadora ou recorrer à excisão cirúrgica.

1.1.3. Fibroadenomas Complexos:

Patologicamente contêm outras alterações proliferativas, tais como adenose esclerosante, hiperplasia epitelial, calcificação ductal epitelial, ou mudanças apócrinas papilares. Estão associados a um risco ligeiramente aumentado de cancro quando estão presentes alterações multicêntricas proliferativas no tecido envolvente glandular, portanto neste tipo de fibroadenoma geralmente opta-se pela nodulectomia [16, 17].

1.1.4. Fibroadenomas Juvenis:

Distinguem-se de fibroadenomas adultos, exibindo maior desenvolvimento glandular e maior celularidade estromal. Ocorrem em mulheres jovens, entre as idades de dez e 18 anos e variam em tamanho, entre os cinco a 20 centímetros de diâmetro. É extremamente raro em crianças muito jovens [18 - 21].

1.1.5. Fibroadenomas Gigantes:

Têm mais de cinco centímetros de diâmetro e / ou de peso superior a 500 gramas. Recomenda-se sempre a excisão cirúrgica [6, 20].

1.2. Clinica e Diagnóstico:

Um fibroadenoma é geralmente detetado durante um exame físico médico ou durante o auto-exame, como um nódulo firme, móvel e indolor, claramente separável do tecido mamário normal. Podem variar desde milímetros a vários centímetros e estar localizados em qualquer local na mama.

Existem várias lesões mamárias que podem ter características semelhantes, mas o exame físico diagnostica cerca de metade a dois terços dos casos. No entanto, a maior parte das massas que são erroneamente diagnosticados pela palpação como fibroadenomas, no exame histológico mostram ser outra forma benigna.

Os principais diagnósticos diferenciais do fibroadenoma incluem: quistos, tumores filóides e carcinoma *in situ*.

Mas o diagnóstico diferencial mais importante é com o tumor filóide, apesar deste afetar uma taxa etária mais tardia. Pode haver dificuldade no diagnóstico diferencial, quando o fibroadenoma tem um estroma mais celular e comprime o epitélio glandular em fenda, num padrão *filóide-like* (Figura 2) [21, 22].

Uma avaliação tripla irá revelar o diagnóstico definitivo de um fibroadenoma, que consiste num exame físico, exames imagiológicos (mamografia, ecografia e/ou Ressonância Magnética (RM)) e uma biopsia aspirativa por agulha fina (BAAF) ou Core Biópsia (CB) [23].



Figura 2. Área com aspeto *filóide - like* em um fibroadenoma. O aspeto intracanalicular exagerado e foliáceo da lesão, típico do tumor filóide, contrasta com a baixa celularidade estromal (25x) (Imagem adaptada de [22]).

1.2.1. Métodos Complementares de Diagnóstico:

1.2.1.1. Técnicas de Imagem:

1.2.1.1.1. Ecografia:

Os critérios ecográficos que suportam o diagnóstico de um fibroadenoma são a visualização de uma massa sólida redonda ou oval, cujo maior eixo está orientado paralelamente à sonda e em que o diâmetro horizontal excede o diâmetro vertical numa razão de pelo menos 1,5 com um contorno suave e completamente regular, ecos internos com uma distribuição uniforme, boa mobilidade e uma fina cápsula hiperecogénica também podem ser encontrados [1, 24].

Dois terços dos fibroadenomas mostram variações como contorno macrolobulado, morfologia redonda (fibroadenomas de pequenas dimensões) e fibroadenomas indetetáveis (isoecogénicos com o tecido envolvente).

Podem ainda ser observados em fibroadenomas com fibrose uma irregularidade do contorno, heterogeneidade interna, formação completa ou incompleta de sombra acústica posterior. Estes sinais colocam problemas no diagnóstico diferencial.

A ecografia também permite a deteção de calcificações de maiores dimensões, manifestando-se estas como cones de sombra (Figura 3).

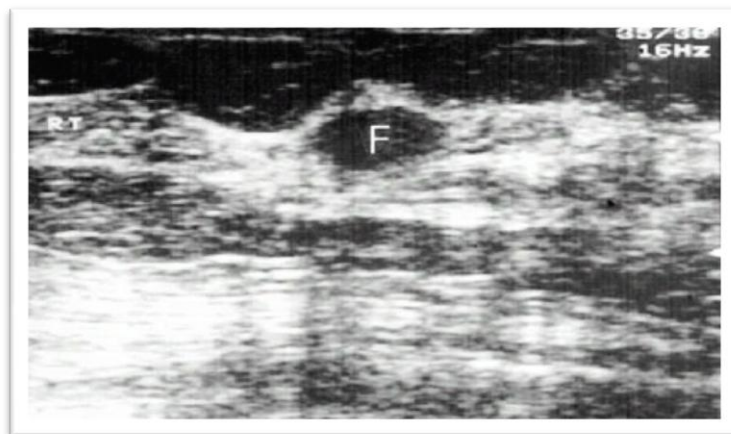


Figura 3. Imagem ecográfica de um fibroadenoma. A massa é homogênea com margens nítidas e suaves (Imagem adaptada de [1]).

1.2.1.1.2. Mamografia:

O proveito da mamografia em mulheres jovens é baixo e o seu papel no diagnóstico de fibroadenomas é mais importante em mulheres mais velhas (> 35 anos) [25]. A mamografia tem uma sensibilidade de 85 a 95 por cento, mas a especificidade é pequena, sendo necessários procedimentos diagnósticos adicionais [21].

Na imagem mamográfica, o fibroadenoma aparece como um nódulo homogêneo bem circunscrito, oval, lobulado ou arredondado e calcificações interiores grosseiras são frequentemente observadas (Figura 4) [1, 24].

Caracteristicamente, o fibroadenoma demarca-se das estruturas envolventes ou acompanha-se de um halo [24].

Calcificações a ocupar de forma completa ou incompleta um fibroadenoma e calcificações grosseiras “em pipoca”, são achados patognomônicos de um fibroadenoma “velho”. [24]

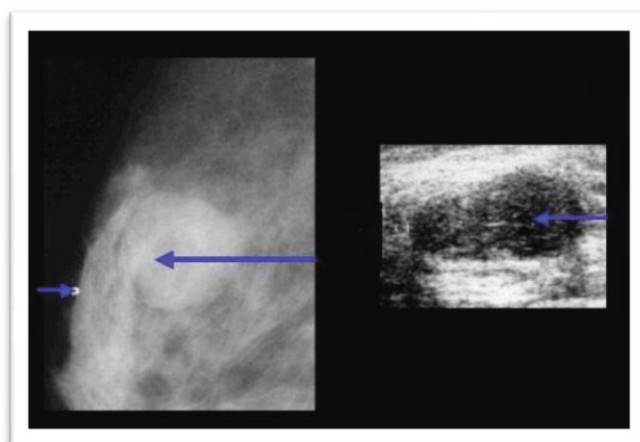


Figura 4. A aspecto mamográfico (à esquerda), evidencia uma imagem ovoide, bem delimitada e circunscrita (seta), e ecográfico (à direita), exhibe uma imagem ovoide, de contornos regulares e com diâmetro anti-radial (largura) maior que o radial (altura) (Imagem adaptada de [33]).

1.2.1.1.3. Ressonância Magnética (RM):

Os únicos aspetos que parecem permitir um diagnóstico seguro são os contornos bem definidos, morfologia oval combinada com a visualização de septação interna com hiposinal. O diagnóstico diferencial deve ser feito com tumores malignos de crescimento relativamente lento, como o carcinoma papilar e carcinoma ductal *in situ* [24].

1.2.1.2. Técnicas de Biópsias Guiadas por Imagem:

1.2.1.2.1. Biopsia Aspirativa por Agulha Fina (BAAF):

A BAAF é um método de diagnóstico das lesões mamárias palpáveis, as suas vantagens incluem uma relação custo-eficácia vantajosa, um desconforto mínimo para a doente, resultados rápidos e baixa incidência de complicações quando comparável com a CB.

É realizada com uma agulha de calibre variável, de 23 a 27 Gauge (G), mantendo a pressão negativa sobre a seringa, a agulha deve atravessar a massa, havendo uma rotação do punho de modo a que haja torção da agulha. A amostra é então retirada e avaliada pela patologia (Figura 5.A e 5.B).

A sensibilidade e especificidade BAAF variam entre 82 e 98 por cento, 77 e 100 por cento, respetivamente [25].

O valor diagnóstico da BAAF na gerência clínica de lesões da mama depende de muitos fatores. É necessária uma equipa multidisciplinar para reduzir as limitações BAAF, composta por fácil acessibilidade aos serviços radiológicos de alta qualidade para complementar os achados clínicos e citológicos [26].

Consequentemente tem-se observado um crescente interesse na substituição da BAAF pela CB, mas embora a CB possa ser necessária numa pequena percentagem de casos, na vasta maioria das lesões palpáveis um diagnóstico definitivo pode ser alcançado com BAAF [27-29].

A BAAF é um método de diagnóstico e terapêutico, não se restringe à confirmação do diagnóstico, mas também abrange o tratamento de lesões quísticas clinicamente sintomáticas.

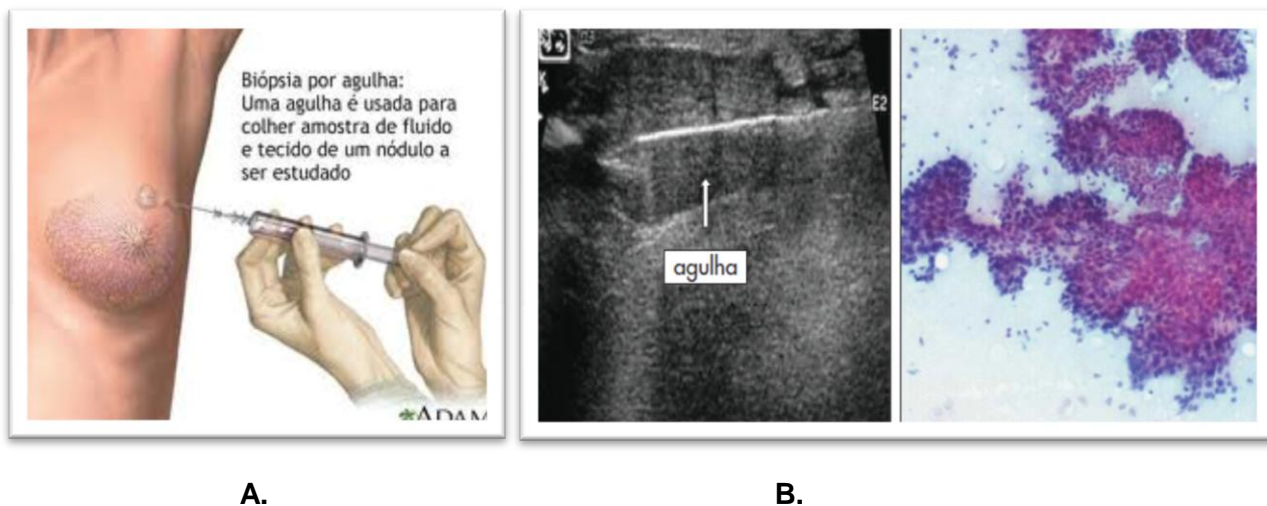


Figura 5 – A. BAAF; **B.** BAAF guiada por ecografia (esquerda) e aspeto citológico arborescente característico, com projeções fibroepiteliais em dedo de luva (direita) (Imagem adaptada de [33]).

1.2.1.2.2. Core Biopsia (CB):

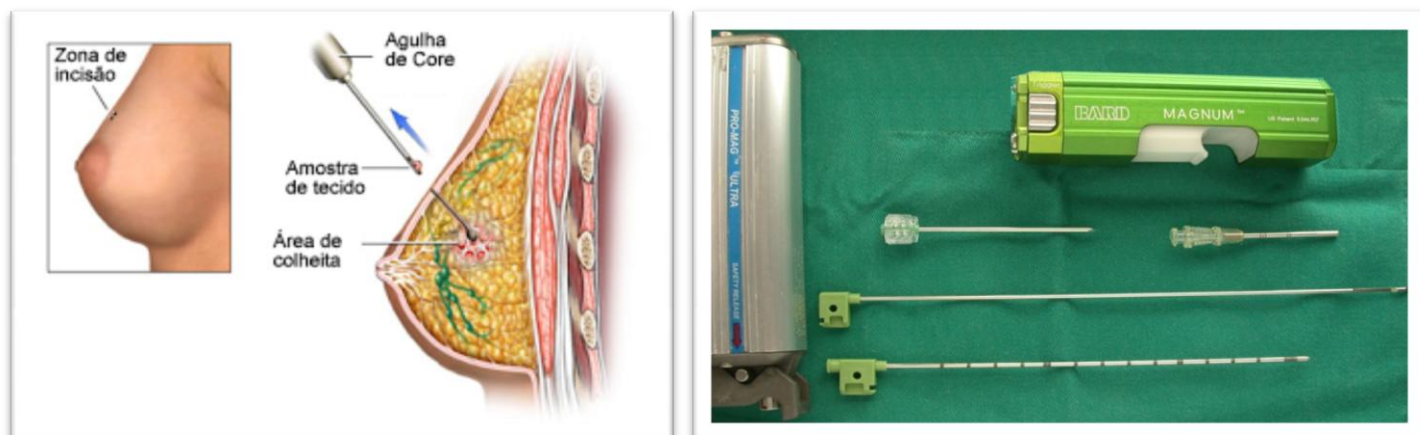
A CB envolve a remoção de pequenas amostras de tecido mamário através de uma agulha grande e oca introduzida através da pele. É minimamente invasiva e tem menos complicações e um tempo de recuperação mais curto do que a biópsia cirúrgica [30].

Quando comparado a BAAF, a CB oferece um diagnóstico histológico mais definitivo, pois evita amostras inadequadas [31].

Na CB guiada por ecografia a passagem da agulha através da lesão pode ser diretamente visualizada e confirmada, como resultado, são necessárias menos amostras (geralmente três a cinco) para fornecer o diagnóstico (Figura 6.A e 6.B) [31].

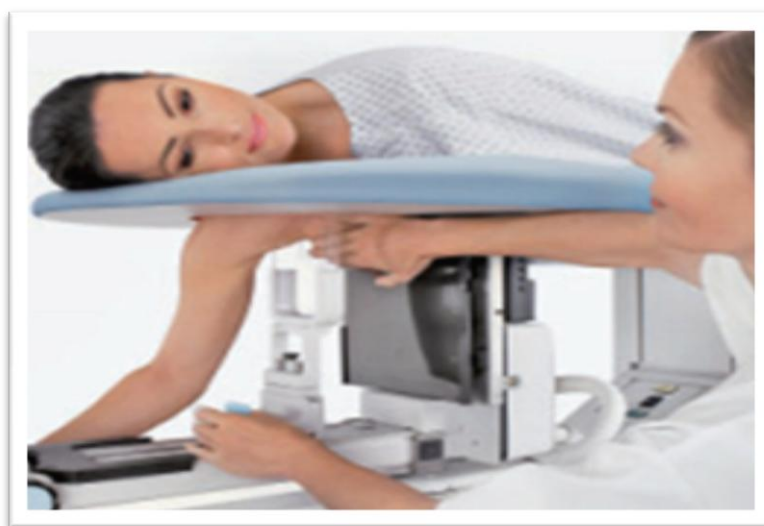
Nas doentes com microcalcificações, a CB estereotáxica é a abordagem padrão, uma vez que estas lesões normalmente não podem ser visualizadas na ecografia (Figura 6C) [32].

Nas instituições onde não há citopatologistas experientes, o procedimento diagnóstico de escolha deve ser CB ao invés de BAAF.



A.

B.



C.

Figura 6 – A. Técnica de Core Biópsia; **B.** Pistola, passador e agulha de Core Biópsia; **C.** Técnica Guiada por Estereotaxia.

2. Abordagem Terapêutica Atual

Como fibroadenomas são lesões benignas da mama, pode-se argumentar que não devem ser excisados e pode-se esperar que regridam espontaneamente. Nem todas as mulheres podem ser candidatas ao tratamento conservador, pois a idade da doente, a história familiar e dados sobre alterações proliferativas em biópsias anteriores têm de ser levados em consideração [1].

Nos nódulos inferiores a três centímetros, nas pacientes com menos de 25 anos, pode-se fazer o acompanhamento com controlo clínico e/ou ecográfico semestral, sendo indicada exérese nos casos de crescimento progressivo e ansiedade da paciente.

Nos fibroadenomas múltiplos, está recomendado a excisão cirúrgica, mas muitas vezes também se opta pela atitude conservadora, evitando-se assim múltiplas incisões.

Alguns estudos indicam o fibroadenoma como fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma mamário, principalmente o fibroadenoma complexo. Mas estudos em que foi feito um seguimento de dois anos mostram que os fibroadenomas complexos podem ter também uma abordagem conservadora [13, 16, 33].

A seguir à atitude expectante, a gestão mais considerada é a nodulectomia nos fibroadenomas com diâmetro maior ou igual a três centímetros e nas mulheres com mais de 35 anos (Figura 7).

O nódulo é abordado por incisões estéticas segundo as linhas de força da mama, dando-se preferência às perimamílares ou no sulco inframamário. Quando os nódulos se localizam longe do mamilo é melhor praticar a incisão sobre o nódulo, evitando a tunelização, que além de produzir dor, pode provocar hematomas [13, 33].

No entanto, esta abordagem pode levar a cicatrizes indesejáveis, a danos ductais extensos e alterações mamográficas, como por exemplo, a distorção da arquitetura, espessamento da pele e aumento da densidade focal.



*Caraterísticas benignas: móvel, consistência fibroelástica ou elástica, margens bem definidas.

Figura 7. Fluxograma de conduta nos nódulos mamários palpáveis benignos.

3. Terapêutica Minimamente Invasiva

3.1. Crioablação:

Vários estudos multi-institucionais têm testemunhado a crioablação como sendo uma ótima opção para a resolução de fibroadenomas sem excisão cirúrgica. Em 2001, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de crioablação como uma terapia segura e eficaz para fibroadenomas [25, 34].

Os primeiros sistemas de crioterapia eram volumosos e limitados, mas os sistemas modernos usam técnicas mais avançadas de arrefecimento e permitem uma abordagem percutânea em combinação com a orientação imagiológica. Recentes avanços tecnológicos permitem o uso de criossondas de menor tamanho, mais apropriadas para os procedimentos percutâneos [35,36].

O sistema atual de crioablação utiliza o Efeito Joule-Thomson (EJT) para criar um único ciclo de congelamento e descongelamento. O EJT descreve a consequência da mudança de temperatura de um gás resultando na expansão ou compressão desse gás [33]. A energia é produzida por um sistema de congelação de azoto ou de árgon e um sistema de aquecimento de hélio [25, 35].

A expansão do gás ocorre numa pequena câmara no interior da extremidade distal da criossonda para criar a dissipação de calor necessária durante os ciclos de congelamento e fonte de calor durante a descongelação (Figura 8). Esta é uma expansão entalpia constante que, no caso de árgon gasoso, resulta no arrefecimento rápido até ao seu ponto de ebulição de -186° Celsius (C). Este gás pode gerar temperaturas tão baixas como -140° C no interior da bola de gelo, que se expandem por condução térmica [35,36].

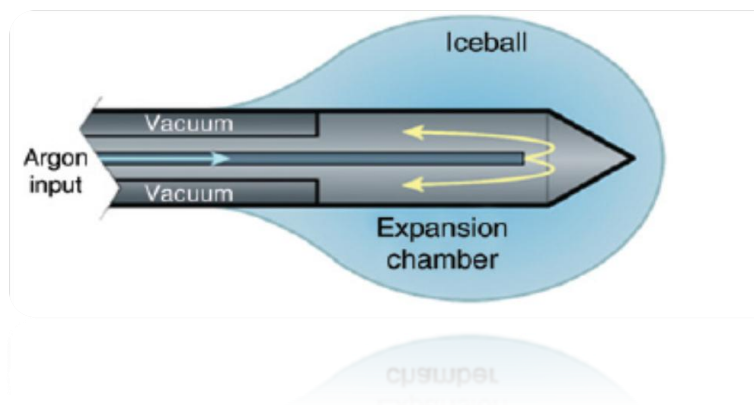


Figura 8. Ilustração esquemática de uma criossonda com a formação de uma bola de gelo (Imagem adaptada de [36]).

Sob o EJT, alguns gases, como o hélio, aquecem em vez de congelar quando expandidos. Por conseguinte, o hélio pode ser incorporado em sistemas criogénicos para aquecer rapidamente a criossonda, a fim de deter o processo de congelamento ou descongelação na bola de gelo [35].

O fluxo de argón e hélio é controlado por reguladores de gás modulados por computadores. Os gases expandidos circulam de volta para a unidade criogénica, através do lúmen exterior da criossonda e do tubo de alimentação. Ambos os gases, o argón e o hélio são inertes, e portanto inofensivos [35].

Outro sistema ainda em desenvolvimento utiliza nitrogénio para proporcionar um arrefecimento que pode ser mais eficiente do que os sistemas baseados no EJT. O resultado deste sistema é um arrefecimento poderoso por um fluido que pode circular através de espaços muito pequenos, tais como os de uma criossonda percutânea. No entanto, esta técnica necessita de testes para validar a refrigeração de nitrogénio no seu ponto crítico antes que a aprovação clínica seja possível [36].

A terapêutica feita por crioablação baseia-se, então, no congelamento do tecido seguido do rápido descongelamento, que conduz ao rompimento da membrana celular e induz a morte celular [35].

É importante notar que o congelamento não prejudica apenas as células individuais aquando o tratamento (dano direto), mas também prejudica o tecido como um todo, prejudicando a microcirculação (dano indireto). A capacidade da crioablação para induzir necrose uniforme não é dependente do tipo de células individuais, mas sim da exposição de todo o volume do tumor a um processo de congelamento (Figura 9). A sobrevivência das células durante a crioablação não depende do modo de congelamento e descongelamento, depende principalmente da temperatura mais baixa atingida e do tempo que permanecem a temperaturas abaixo de zero [35].

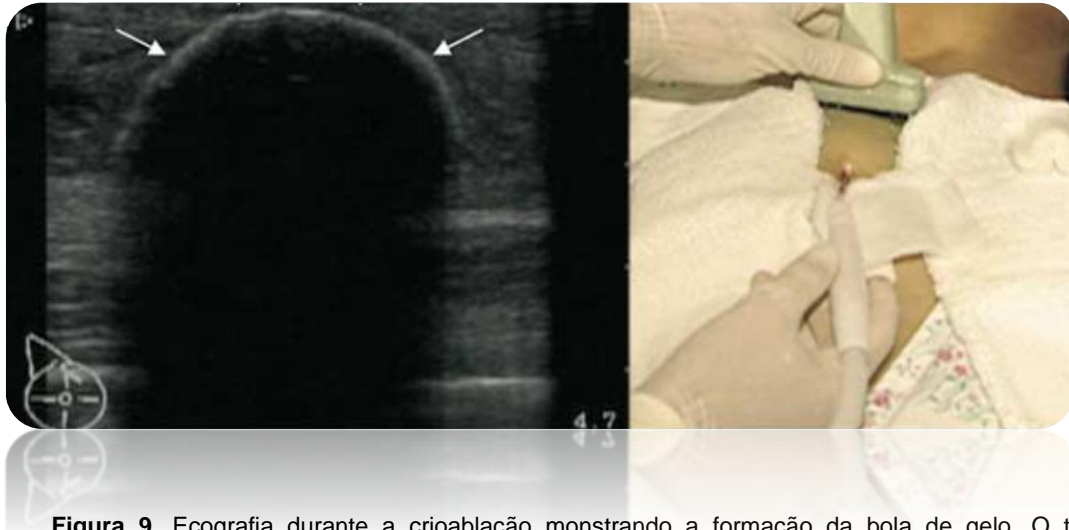


Figura 9. Ecografia durante a crioablação mostrando a formação da bola de gelo. O tecido congelado reflecte as ondas, criando assim uma bola de gelo simétrica e uniforme claramente definida (Imagem adaptada de [46]).

A crioablação induz a destruição dos tecidos através de pelo menos três mecanismos importantes: a formação de gelo intracelular (FGI) e lesão osmótica, ambos são mecanismos diretos, e a isquemia que, por sua vez, é um mecanismo indireto (Figura 10).

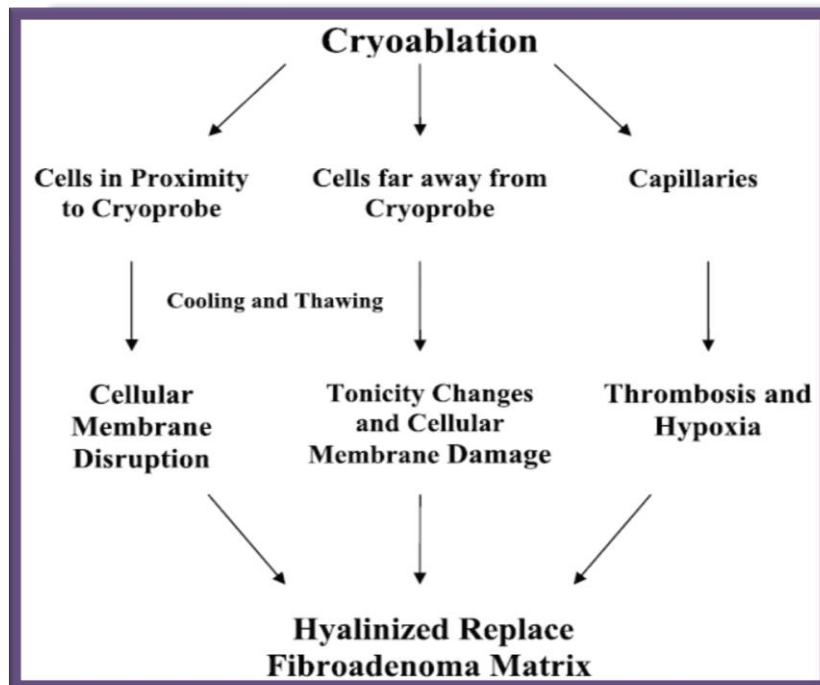


Figura 10. Esquemática dos três mecanismos de destruição celular induzidos por crioablação (Esquema adaptado de [46]).

A pouca distância da criossonda, o limite de congelação é alto o suficiente para induzir FGI. Este é usualmente um evento letal associado a um dano irreversível da membrana.

Na zona mais distante da criossonda, a maior parte da bola de gelo experimenta percentagens de congelação menores, mas que levam à primeira formação de gelo extracelular (Figura 11). É iniciado na membrana lipídica da célula o crescimento de blocos de cristais de gelo, resultando em movimento de água para fora da célula. Este mecanismo tem sido denominado como “efeitos de solução”.

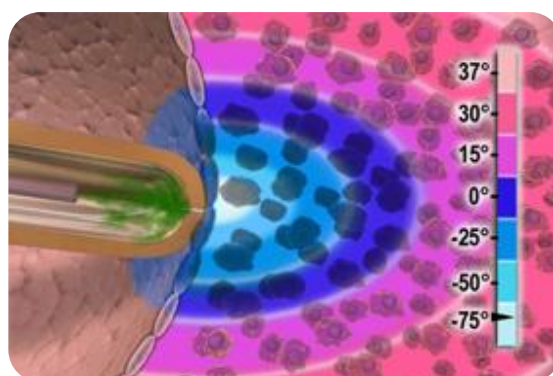


Figura 11. Ilustração esquemática de uma criossonda com a formação de uma bola de gelo (Imagem adaptada de [36]).

Embora as membranas celulares sejam letalmente danificadas, as alterações histopatológicas podem levar algum tempo para se manifestarem no tecido. De facto, sob o microscópio de luz, as alterações patológicas não são visíveis no tecido congelado até temperaturas tão baixas quanto -140°C , se o tecido for colhido no prazo de 15 minutos pós crioblação.

Durante a crioblação as células endoteliais compreendendo também a microvasculatura, são danificadas pelos mecanismos de lesão direta. Estas células são muito suscetíveis a danos diretos, e a crioblação destrói essencialmente a microcirculação, resultando em pós-descongelação e subsequente agregação de plaquetas e estase vascular. Mas nas horas e dias seguintes à crioblação, o dano isquémico ocorre em todo o volume previamente congelado. Este é considerado por muitos como um mecanismo de morte dominante, uma vez que resulta em necrose uniforme [35].

Contudo, todos os métodos térmicos são negativamente influenciados pelo fluxo sanguíneo, pois pode retirar o calor antes da ablação completa do tumor. No caso da crioterapia, isto é verdade no sentido inverso onde o aquecimento prematuro dos tecidos pelo sangue o que pode limitar os efeitos de congelamento do tecido. Como resultado, a

zona de ablação tem de ser afastada do vaso sanguíneo, e o tamanho da ablação global é reduzido devido à adição de calor pelo fluxo sanguíneo. Embora estes fenómenos sirvam para proteger os vasos sanguíneos e prevenir o sangramento de grandes vasos, são uma importante fonte de ablação incompleta [37].

O procedimento de crioablação do fibroadenoma da mama é relativamente simples. A lesão é localizada com ecografia e uma criossonda de calibre 13 G (com cerca de 2,4 milímetros) é introduzida na mama percutaneamente e orientada para o centro da lesão, sendo apenas necessário anestesia local (Figura 12.A, 12B e 12C) [36, 37].

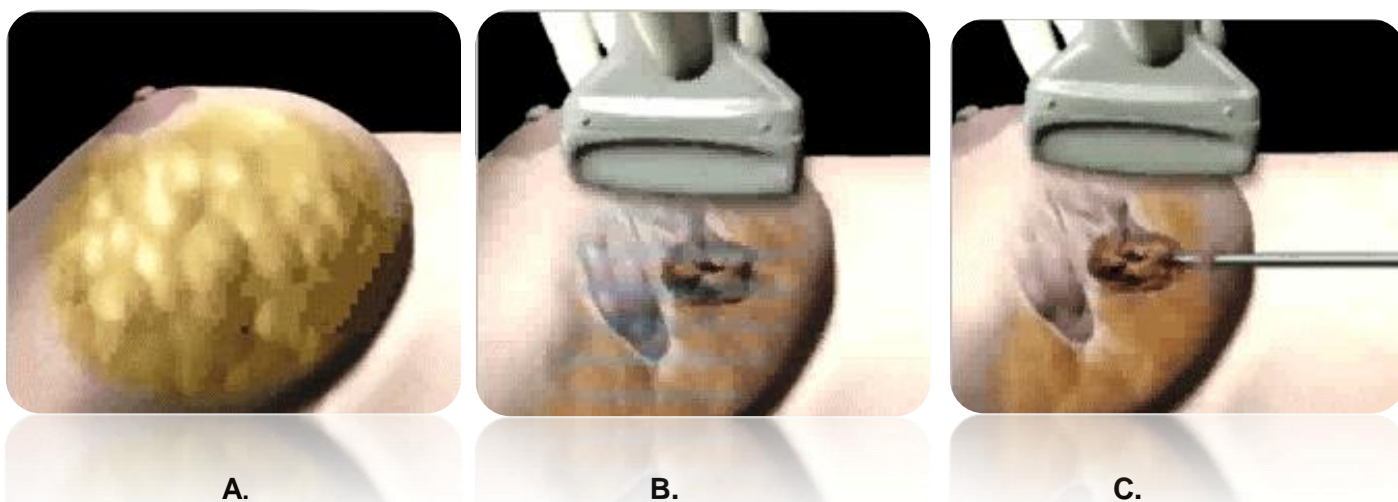


Figura 12 – A. A mama é preparada e uma anestesia local é administrada; **B.** O fibroadenoma é encontrado ecograficamente; **C** A criossonda de calibre 13 G é introduzida na mama.

A ecografia também é usada para determinar as dimensões do tumor em três planos e o volume tumoral é determinado utilizando a fórmula do volume de uma elipse ($\text{Volume} = \text{comprimento} \times \text{largura} \times \text{altura} \times 0,52$). A monitorização ecográfica contínua documenta o tamanho da formação de bola de gelo a partir da criossonda [38].

Usando um algoritmo de tratamento (que define a duração e a sequência de congelamento) com base no tamanho da lesão, a bola de gelo é formada e engole a lesão, expondo-a a temperaturas de pelo menos -40°C , mas as temperaturas podem variar entre -185°C e 70°C . Um ciclo duplo de congelação e descongelação é sempre utilizado (Figura 13.A,13.B e 13.C) [25, 34].

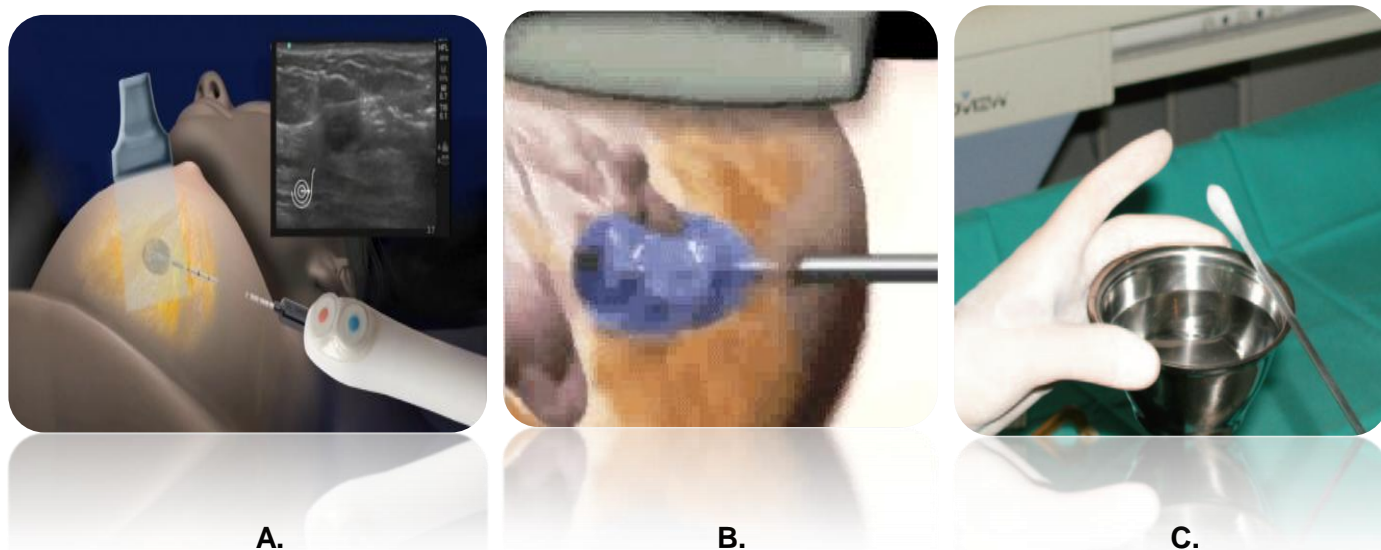


Figura 13 – A e B. Forma-se uma bola de gelo se em torno do tumor e as temperaturas de congelação vão destruir os tecidos; **C.** A bola de gelo é visível na extremidade da criossonda (Imagem adaptada de [25]).

Ocorre uma satisfatória distribuição de destruição de tecidos quando a bola de gelo é maior do que o alvo, os poucos milímetros exteriores à circunferência da bola de gelo encontram-se a temperaturas não-letais e vão agir como uma "zona tampão", que é útil para manter a segurança do processo e limitar o risco de lesão da pele não-intencional. Durante o segundo ciclo de congelação, a bola de gelo é um pouco maior do que durante o primeiro ciclo, porque o segundo ciclo atinge o tecido a uma temperatura inferior à do início do primeiro ciclo [38].

É dada especial atenção à aparência e temperatura da pele no local da entrada e ao tecido alvo durante a crioablação. A monitorização da temperatura e a utilização de uma solução salina injetável estéril para aumentar a separação física, que contém a congelação do fibroadenoma, podem ser necessárias para proteger a pele (Figura 14) [35, 38, 39].

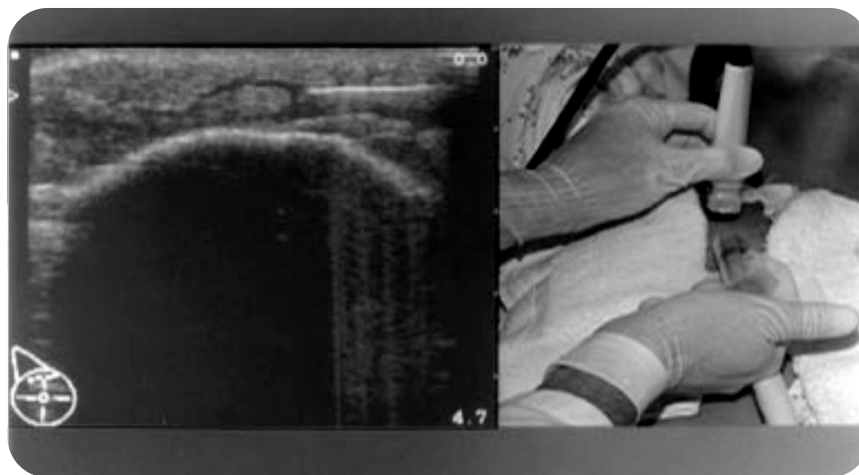


Figura 14. Injeção de solução salina sob observação ecográfica para a proteção da pele (Imagem adaptada de [35]).

Um dos estudos de *Littrup et al. (2005)* confirmou temperaturas citotóxicas até cerca de 5 milímetros da borda visível. Concluiu, também, que o sobrecongelamento para além dos limites do tumor no eixo longitudinal (por exemplo, tumores pequenos) e subcongelamento no eixo curto (por exemplo, tumores grandes) pode ser facilmente remediado através do uso de novas criossondas isoladas por vácuo. Estas também podem ser modificadas para ter dimensões longitudinais mais curtas para combinar melhor com as diferentes formas de lesão [39].

As doentes são orientadas para manter pressão na mama, durante 20 minutos, enquanto a bola de gelo derrete, numa tentativa de diminuir o risco de formação de hematoma [40].

As consequências esperadas são apenas o inchaço e equimose localizados. Na zona de morte celular existe uma área de lesão que se torna edematosa na primeira semana após o tratamento. A formação de hematoma é pouco frequente, quando comparado a excisão cirúrgica [34].

Desconforto pós-procedimento raramente necessita de qualquer outra medicação que não AINE, por apenas um ou dois dias [38].

As equimoses e inchaço geralmente desaparecem dentro de três semanas e passadas seis semanas a pele demonstra apenas um pequena cicatriz local de três milímetros semelhante a uma cicatriz de CB. Não há alterações na pele ou retração próxima da cicatriz induzida pela crioablação (Figura 15.A e 15.B). Depois do inchaço inicial resolvido, o exame físico revelou uma involução gradual das lesões palpáveis [38].

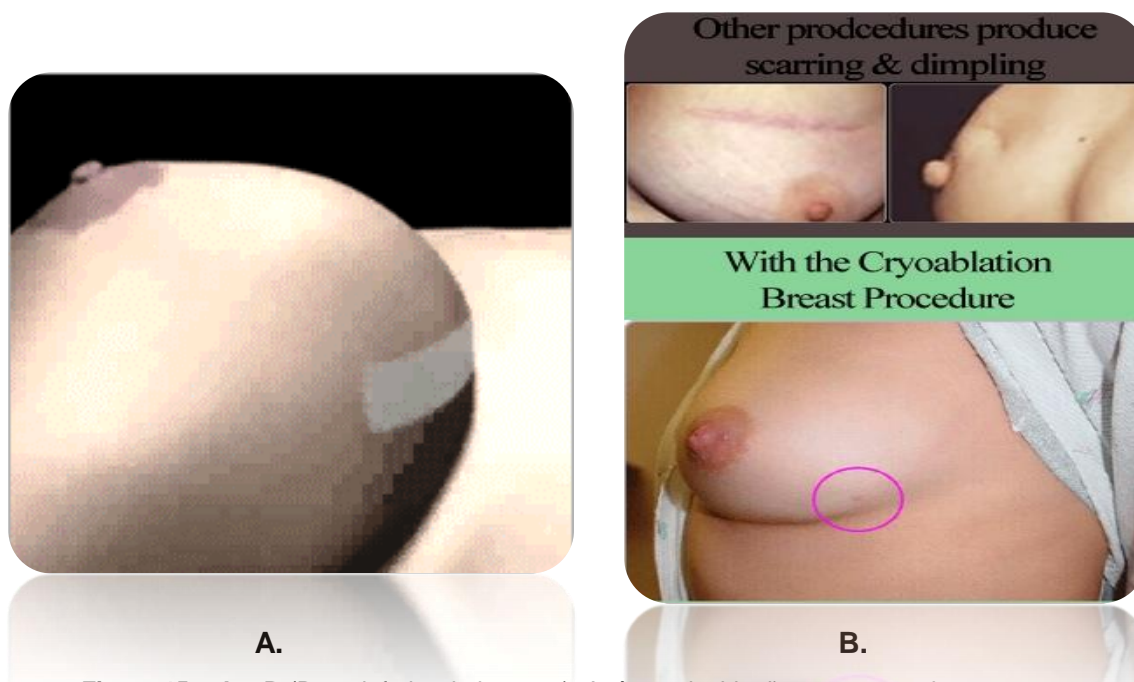


Figura 15 – A e B (Parte inferior da imagem). Após a crioblação apenas se observa uma pequena cicatriz local de três milímetros semelhante a uma cicatriz de CB; **B.** Não há alterações na pele ou retração próxima da cicatriz com a crioblação ao contrário da nodulectomia como se pode observar na parte superior da imagem.

A ecografia serve como substituta da observação histológica no *follow-up*. Em um dos estudos realizado por *Littrup et al* (2005) as mulheres receberam acompanhamento ecográfico, logo uma semana após o procedimento, em seguida em um, três, seis e 12 meses. Rapidamente se observou um aumento da ecogenicidade dos tecidos removidos para além do fibroadenoma e aparecimento de um aro hipervascular, muito provavelmente relacionado com edema agudo e infiltrado inflamatório [39].

Alguns investigadores acreditam que esse aro hipervascular circundante provoca a apoptose em células próximas da periferia que não morrem imediatamente. Então, a aparência hipoecóica cada vez mais marcada ao longo do tempo provavelmente representa involução e reorganização dos tecidos [40].

Na área central da cicatriz do fibroadenoma as imagens ecográficas pareciam corresponder intimamente à substituição hialina na arquitetura de colagénio encolhida do antigo fibroadenoma. Na mamografia os dados são limitados, sugerem um curso de cura em geral, com a diminuição da massa, sem nenhuma evidência de distrofia ou calcificações [39].

Nesse estudo de *Littrup et al* (2005) obteve-se sucesso clínico com a redução de 73 por cento do volume do nódulo, uma vez que o tamanho médio dos fibroadenomas era de $4,2 \text{ cm}^3$ antes da crioterapia e 12 meses após o tratamento o tamanho médio dos fibroadenomas era de $0,7 \text{ cm}^3$. E houve ainda uma redução de 89 por cento da palpabilidade dos fibroadenomas [39].

Um dos estudos realizados por *Kaufman et al.* (2005) que acompanhou o progresso de doentes submetidas a crioablação durante três anos, documentou que 69 por cento dos fibroadenomas menores ou de tamanho igual a dois centímetros não eram palpáveis após 6 meses, 84 por cento dos fibroadenomas não eram palpáveis ou eram menos proeminentes em 12 meses. Assim, 97 por cento das doentes e 100 por cento dos médicos estavam satisfeitos com os resultados. Passados 2,6 anos 100 por cento dos fibroadenomas não tinham voltado a crescer [40].

Já um estudo anterior de *Kaufman et al.* (2004) em que foi feito um *follow up* de 12 meses documentou uma diminuição progressiva dos detritos visíveis na ecografia. Em um ano a reabsorção do volume dos fibroadenomas foi de 87,3 por cento e 75 por cento dos fibroadenomas tornaram-se não palpáveis tanto para o médico como para a doente.

Lesões pequenas (de tamanho menor ou igual a 2,5 centímetros) tornaram-se não palpáveis mais rapidamente do que lesões maiores (de tamanho menor ou igual 2,5 cm). No primeiro grupo, 83 por cento das lesões tornaram-se não palpáveis em 12 meses após a ablação, o que corresponde a um número próximo dos achados pós excisão cirúrgica uma vez que a formação de cicatriz pode deixar alguma massa palpável.

As mamografias mostraram reabsorção da lesão deixando uma densidade residual mínima, sem calcificações. A satisfação das doentes foi positiva em 92 por cento dos casos.

As lesões tratadas desta forma demonstraram uma reabsorção previsível ao longo do tempo na maioria das doentes. O período de tempo para completar a reabsorção variou diretamente com o tamanho da ablação do tecido [41, 42].

O estudo em que foi documentado o tratamento com crioablação com a maior serie de fibroadenomas (444) com um ano de *follow up* foi o de *Edward et al.* (2005) que constatou que anteriormente à crioablação, 75 por cento dos fibroadenomas eram palpáveis pelas doentes e no *follow up* aos seis meses e aos 12 meses revelou massa palpável em 46 por cento e 35 por cento, respetivamente.

Agrupando por tamanho os fibroadenomas, mostrou que nas lesões de tamanho igual ou menor a dois centímetros, 35 por cento eram visíveis ecograficamente passados seis meses e 27 por cento eram visíveis passados 12 meses. Para lesões maiores a dois centímetros, 39 por cento eram visíveis ecograficamente após 6 meses e 32 por cento eram visíveis aos 12 meses de *follow-up*.

A satisfação das doentes com o procedimento foi considerada como alta, sendo de 91 por cento e 88 por cento aos seis meses e 12 meses de seguimento, respetivamente [43].

Um estudo anterior realizado por *Caleffi et al.* (2002) usou a primeira geração de criossondas para tratar tumores mamários benignos com ciclos de congelação muito prolongados, independentemente do tamanho do tumor. O que resultou em achados mamográficos finais indesejáveis devido ao dano colateral de tecido normal [44].

Contudo, num estudo mais recente também de *Caleffi et al.* (2004) já foram utilizadas criossondas de segunda geração, e mostraram uma melhoria significativa quer na segurança, quer na eficácia. O tratamento anterior era extremamente agressivo e isto resultava em resultados inaceitáveis de redução do volume do tumor pós tratamento e anormalidades mamográficas eram descobertas um ano depois da crioablação.

Neste segundo estudo utilizando criossondas de segunda geração o oposto foi encontrado, observando-se uma redução 91 por cento de volume, sendo que 73 por cento de todos os tumores tornaram-se não palpáveis. E 84 por cento dos tumores com dimensões iniciais inferiores a 2,5 centímetros tornaram-se não palpáveis. Para além disso nenhuma alteração mamográfica foi encontrada após 12 meses de *follow up* [45].

Para além destes estudos, outros têm demonstrado a segurança, eficácia, durabilidade, e reprodutibilidade de crioablação como terapia primária do fibroadenoma de mama. A Tabela I resume os resultados dos estudos após um ano, com reduções de volume de 73 a 97 por cento (observado na ecografia) e consistentemente altas taxas de satisfação de 91 a 100 por cento. Não foram observadas complicações significativas em nenhum dos estudos [35].

	Redução do Volume (%)			
	N	6 Meses	12 Meses	Satisfação das Doentes (%)
Littruo et al	42		73	
Kaufman et al	70	74	89	91
Edward et al	310	51	97	100
Caleffi et al	124		91	92

Tabela I. Redução de Volume e Satisfação das doentes após a crioablação do fibroadenoma (Tabela adaptada de [35]).

A *The American Society of Breast Surgeons* recomenda os seguintes critérios necessários para estabelecer se a doente é uma potencial candidata para a crioablação percutânea:

- ✓ A lesão deve ser visível ecograficamente;
- ✓ O diagnóstico de fibroadenoma deve ser confirmado histologicamente;
- ✓ O fibroadenoma deve ser inferior a quatro centímetros de diâmetro [46].

Também enumeram as contraindicações para a crioablação percutânea de um fibroadenoma em algumas doentes, sendo elas:

- ✓ Uma biópsia sugestiva de tumor filóide ou outra malignidade;
- ✓ Visualização pobre da lesão ecograficamente;
- ✓ Biópsia diagnóstica do fibroadenoma discordante com os achados no exame imagiológico ou exame físico [46].

Os vários estudos supramencionados documentaram as muitas razões que tornam a crioablação uma escolha preferível à excisão cirúrgica. A saber:

- ✓ É um procedimento semelhante a CB em relação à dor ou desconforto. A congelação do tecido funciona como anestésico, o que significa que não é necessário anestésico no tecido à volta da criossonda [46];
- ✓ Não é necessária sedação e a doente pode retomar imediatamente as suas atividades da vida diárias. Apenas devem ser evitados levantamento de pesos ou atividade extenuante nas primeiras 24 horas e evitar desporto nos três a quatro dias seguintes ao procedimento [40, 41];
- ✓ Este procedimento pode ser feito diretamente no consultório médico, tendo uma duração máxima de apenas 30 minutos, com recuperação imediata e não é necessário um grande curativo [42];
- ✓ A crioablação não remove nenhum tecido, de modo que o formato da mama não é distorcido e uma leve cicatriz de três milímetros desaparece rapidamente. Como o corte é tão pequeno, o risco de infeção é de apenas dois por cento [34,41, 46];
- ✓ Se a doente apresentar mais que um fibroadenoma, podem ser todos tratados no mesmo momento [40];
- ✓ Os custos totais são muito menores do que o custo de uma excisão cirúrgica, uma vez que elimina os custos do bloco operatório, enfermeiros, anestesista, e sala de recobro, tudo isto reduz significativamente o custo do procedimento. Apesar dos custos adicionais deste procedimento que incluem o equipamento para crioablação e ecográfico, pode-se antecipar que há economia nos custos,

com base no exemplo de outros procedimentos que se tornaram menos invasivos e que passaram do bloco operatório para o ambiente de consultório [41, 43].

Quanto comparada com a excisão cirúrgica e com a BAV por doentes que já tinham sido submetidas a estes procedimentos, 82 por cento das pacientes descreve favoravelmente a crioblação. Uma esmagadora maioria de 92 por cento está satisfeita e 91 por cento recomendam a crioblação [34].

Em resumo, a formação de cicatrizes não são preocupações estéticas triviais para as doentes que têm que ser submetidas a cirurgia, especialmente para mulheres com fibroadenomas múltiplos, histórico de formação de queiloide ou de excisão prévia. A crioblação provoca mínimo desconforto e pode proporcionar um melhor efeito estético [38].

Com base no sucesso da crioterapia no tratamento nódulos benignos, vários estudos encontram-se em desenvolvimento para analisar a sua eficácia nos estadios precoces do carcinoma da mama [47, 48].

3.2. Ablação por Radiofrequência (AR):

A energia da radiofrequência (RF) tem sido a mais estudada e é a fonte de energia clinicamente mais relevante para a ablação percutânea.

Durante o procedimento da AR, a corrente elétrica oscila entre os elétrodos através dos canais iónicos presentes na maioria dos tecidos biológicos. Assim, a configuração da AR pode ser comparada a um simples circuito elétrico. Os geradores agora disponíveis têm potências que variam entre 150-250 Watts (W), o que pode ser uma potência baixa para alguns cenários clínicos.

A potência é controlada pela tensão de saída e impedância do circuito que inclui vários fatores como tais como o tipo de elétrodo, o meio ambiente do tecido alvo, as propriedades do tecido, entre outros [38].

A RF destrói a lesão através do calor, os elétrodos de uma sonda de radiofrequência de calibre 13 G são inseridos no nódulo, e uma corrente elétrica de alta frequência (quilo – Hertz [kHz] 400-500) é administrada [24, 36].

O aquecimento ocorre mais rapidamente nas áreas de alta densidade de corrente, como nos tecidos mais próximo do elétrodo que são aquecidos de forma mais eficaz, enquanto as áreas mais periféricas vão receber calor por condução térmica (Figura 16) [36].

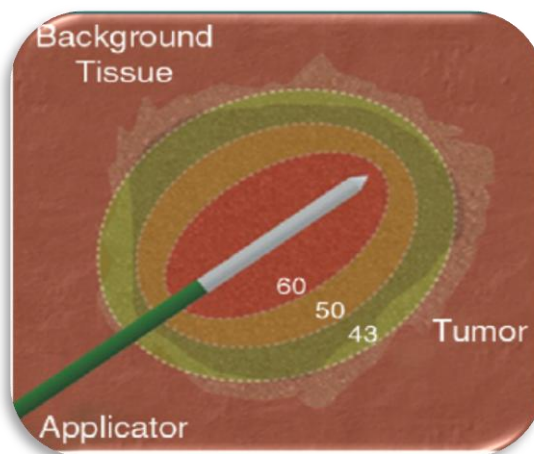


Figura 16. Ilustração esquemática da ablação térmica focal (Imagem adaptada de [36]).

O calor que é gerado pelo aumento gradual da intensidade da RF e afeta a fluidez da membrana celular e as proteínas do citoesqueleto, por fim vai atuar sobre a estrutura nuclear, o que resulta na interrupção da replicação celular [49]. A destruição celular começa a temperaturas próximas dos 42°C e ocorre a morte celular quando a célula atinge os 60°C [50].

Isto conduz à destruição irreversível da lesão, assim como das células tumorais que são mais sensíveis ao calor do que as células normais. A potência da RF aplicada vai até 200 W, mas depende do volume da lesão.

Sob a orientação imagiológica, a sonda de RF é inserida no centro da lesão e é implantado um conjunto de elétrodos em “forma de estrela”, são necessários pelo menos cinco minutos para atingir gradualmente a temperatura alvo (95° C) (Figura 17). Esta temperatura é mantida durante 15 minutos para se conseguir a ablação completa, seguida por um período de um minuto de arrefecimento. A temperatura é monitorizada durante todo o processo por meio de sensores térmicos [24].

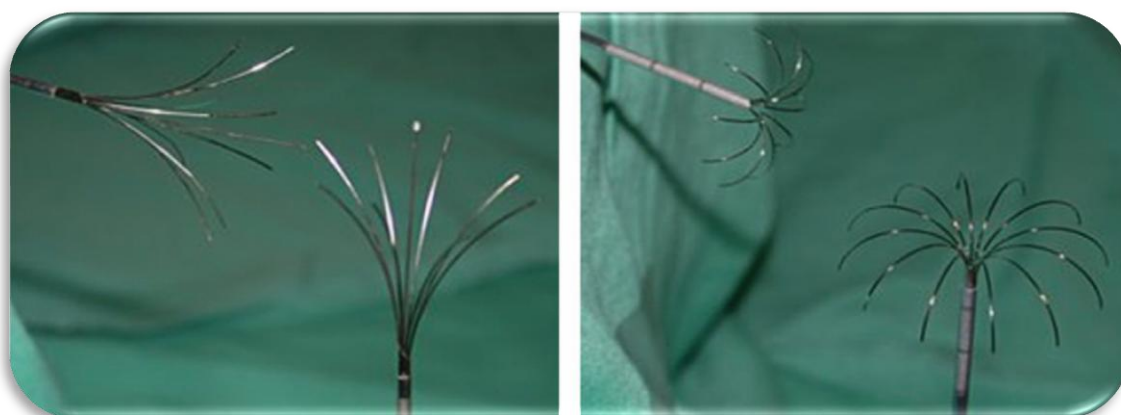


Figura 17. Sonda de RF em “forma de estrela” (Imagem adaptada de [36]).

A utilização deste tipo de sonda com múltiplos elétrodos de aquecimento melhora a eficiência do atingimento do volume alvo e também aumenta a superfície total, reduzindo assim a impedância do circuito e promove uma maior deposição de energia. Como resultado, permite zonas maiores de ablação e um aquecimento mais rápido. Mas de uma forma geral, são mais invasivos e podem aumentar as taxas de complicações, especialmente na utilização percutânea [36].

No entanto existem no mercado outro tipo de elétrodos como os elétrodos arrefecidos internamente, que são profundidos por líquido que flui no interior do lúmen (tal como solução salina ou água) mas que não entram em contato direto com os tecidos (Figura18) [37].

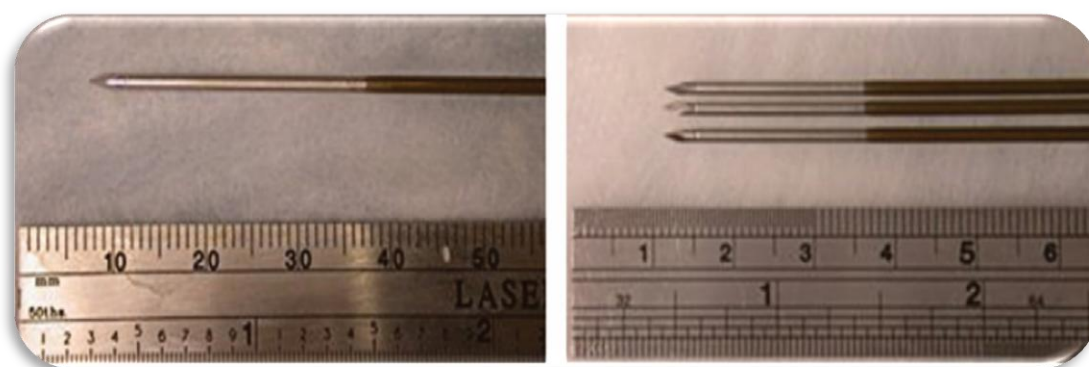


Figura 18. Sonda com ponta única e sistema de refrigeração (*Cool-Tip*) (Imagem adaptada de [36]).

A orientação por ecografia é preferida a outras modalidades de imagem, porque a RF chega até 500 kHz e por exemplo, esta frequência interfere com RM e produz artefactos significativos. Recentemente têm sido desenvolvidas sondas compatíveis com a RM, mas são extremamente caras.

A RF necessária pode ser aumentada, aumentando o tamanho dos elétrodos ou o seu número, bem como pelo aumento da condução, injetando uma solução salina, podendo assim destruir uma zona alvo de três a cinco centímetros. Desta forma, até mesmo grandes lesões podem sofrer uma ablação completa com AR. Após ablação da lesão pode ser visualizada com ecografia uma área coagulada opaca (hiperecoica) de cerca de dois centímetros [25, 51, 52].

A maioria dos estudos encontrados explicam a importância da AR para o carcinoma da mama, havendo pouca literatura sobre este procedimento em lesões benignas.

Foram documentadas algumas complicações com queimaduras mínimas, inchaço e dor. Em vários casos não se conseguiu uma ablação completa e não há ainda um *follow up* suficientemente prolongado para tirar conclusões definitivas [50, 51, 53 - 55].

Para além disso as fontes de calor, como a RF podem criar um aquecimento significativo nos tecidos durante processo de destruição celular. Este calor cria desconforto suficiente, para que seja necessário realizar a AR no bloco operatório com sedação ou anestesia geral [38, 50].

3.3. Ablação a Laser (AL):

Como a AR a AL é um método de ablação hipertérmico e promove o aquecimento eletromagnético dos tecidos que atingem temperaturas letais, subsequentemente as células morrem e ocorre a destruição da lesão (Figura 16) [24, 36].

A energia a laser é diretamente dirigida para a lesão através de uma sonda de fibra ótica sob a orientação imagiológica. Vários tipos de laser foram avaliados e utilizados para a ablação sendo eles o árgon laser (488 e 514 nID), o laser Nd: YAG (1064 d, 1320 nm) e semicondutor de díodo laser (805 nID). Apesar destes dois últimos estarem aprovados para uso no tecido mamário, o laser tipo 805 nID é o mais usado, porque é um dispositivo portátil e permite níveis de temperatura mais baixos por mais tempo (10 a 30 minutos) (Figura 19) [24].

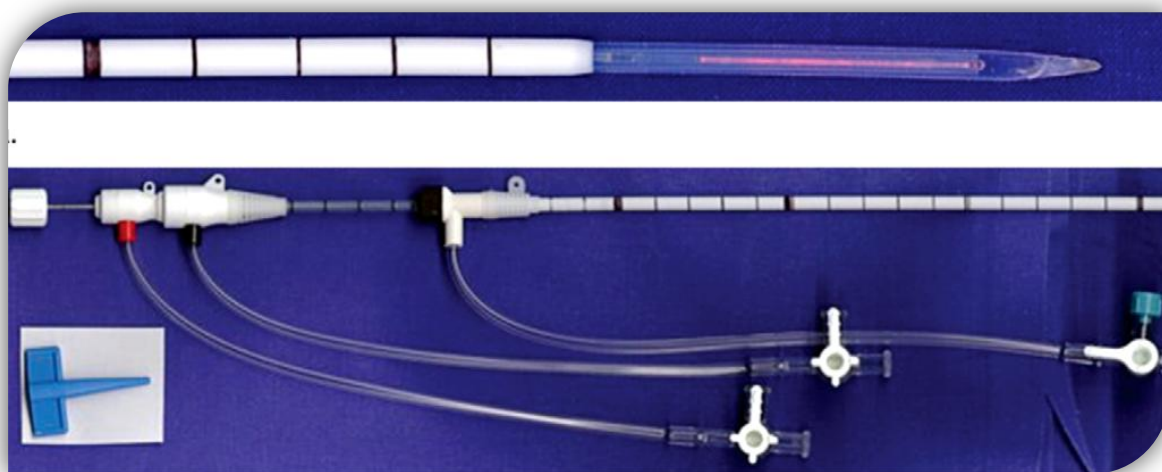


Figura 19. Sonda da AL. A imagem superior corresponde à ponta da sonda de AL e a parte inferior corresponde à haste de arrefecimento. A energia laser é transmitida através da fibra ótica e vai arrefecendo ao longo do seu percurso na sonda para evitar um sobreaquecimento da zona-alvo (Imagem adaptada de [36]).

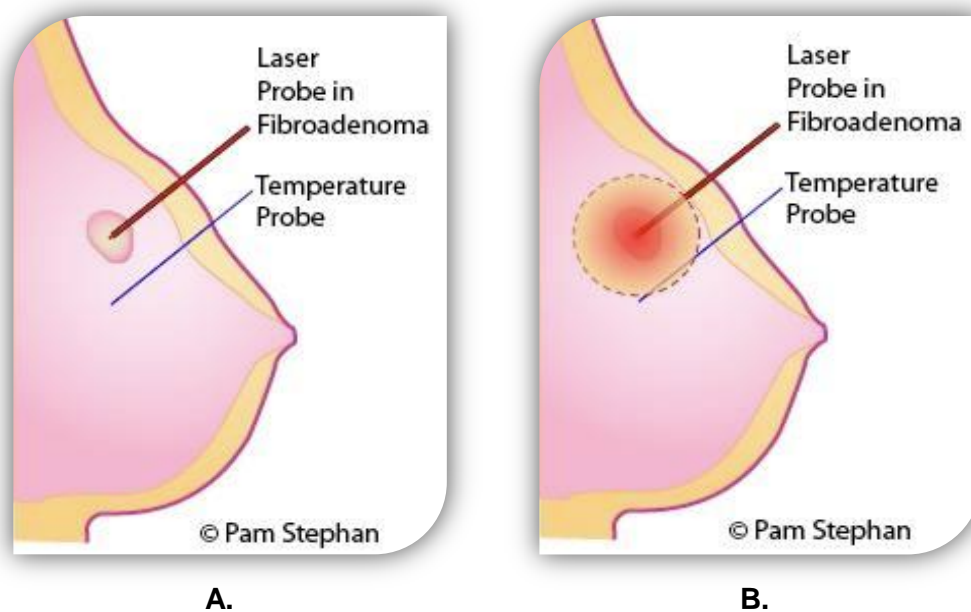
A AL consiste na passagem de 2 a 2.5 W em 500 segundos sobre a lesão. O tamanho de destruição da lesão pode ser aumentado com a utilização de várias fibras óticas que podem ser usadas independentemente e em simultâneo, contudo quando

potências altas são usadas as fibras óticas devem ser arrefecidas para evitar queimaduras da pele ou destruição da sonda [55].

A principal vantagem da utilização do laser é que este pode ser utilizado através de fibras óticas, que são compatíveis com a RM. Além disso, a falta de metal na cadeia de distribuição de energia e diâmetro relativamente pequeno faz com que seja eficaz a eliminar artefactos na tomografia computadorizada (TAC) e RM [36].

O procedimento é feito sob anestesia local, com uma sonda de calibre 13 G, quando a lesão é destruída a sonda é removida e é colocado um pequeno penso sobre a pele.

A temperatura pretendida é de 80°C a 100°C e é mantida durante 15 a 20 minutos para se obter a ablação da lesão. Macroscopicamente no tecido removido aparecem anéis concêntricos, pois o laser gera uma cavidade central correspondente à lesão destruída rodeada por uma zona clara que está associada liponecrose, hemorragias periféricas e zonas inviáveis. É sugerido por alguns investigadores que o aro exterior representa os limites da destruição da lesão (Figura 20.A e 20.B) [56].



Estudos iniciais revelavam uma eficácia da AL reduzida devido à destruição das fibras óticas como consequência das elevadas temperaturas ablativas, mas *Dowlatshahi et al.* (2001) propôs a administração de uma solução salina na ponta da sonda ótica para diminuir os estragos, que foi aprovada pela FDA [57].

Também neste caso, a maioria dos estudos são sobre o carcinoma da mama, contudo os critérios atualmente considerados para a AL no tratamento do fibroadenoma são:

- ✓ O fibroadenoma não pode ser maior do que dois centímetros de diâmetro;
- ✓ Tem de ser claramente visto numa mamografia ou ecografia;
- ✓ Tem de ser precedida de um diagnóstico claro de fibroadenoma, confirmado por biopsia;
- ✓ E estar a mais de 0,5 centímetros de distância da pele [58].

Quando comparado com a excisão cirúrgica, a AL parece ter muitas vantagens pois não é necessário anestesia geral, suturas, drenos ou mais de um dia para a recuperação. Não deixa cicatriz e não muda a forma da mama, contudo existem algumas desvantagens pois a AL foi aprovada pela FDA só para fibroadenomas até dois centímetros, mas estes podem crescer até 15 centímetros e ainda não se sabe se a AL será eficaz em fibroadenomas maiores [58, 59].

3.4. Biopsia mamária Assistida por Vácuo (BAV):

A BAV é reconhecida há mais de uma década em todo o mundo como uma técnica de diagnóstico e tratamento de lesões benignas da mama [60].

Introduzida em 1995, esta técnica aparece como um aperfeiçoamento da CB, foi adicionado um dispositivo de sucção por vácuo para auxiliar a remover amostras de tecido.

Assim mais material pode ser obtido num período de tempo mais curto, é apenas necessária uma única inserção da sonda num único disparo, permitindo a obtenção de fragmentos contínuos o que se traduz em taxas de precisão mais elevadas e em taxas de falsos-negativos inferiores à CB [25, 61, 62, 63].

O equipamento consiste numa mesa na qual a doente fica deitada de bruços, com a mama a ser biópsada suspensa numa abertura (Figura 6C).

A BAV opera em três modos: posicionamento, amostragem e colheita da amostra [64].

A sonda da BAV consiste numa agulha larga ovoide contendo dois canais, sendo o canal inferior o canal de vácuo e o conjunto é utilizado de uma só vez (Figura 21.A e 21.B).

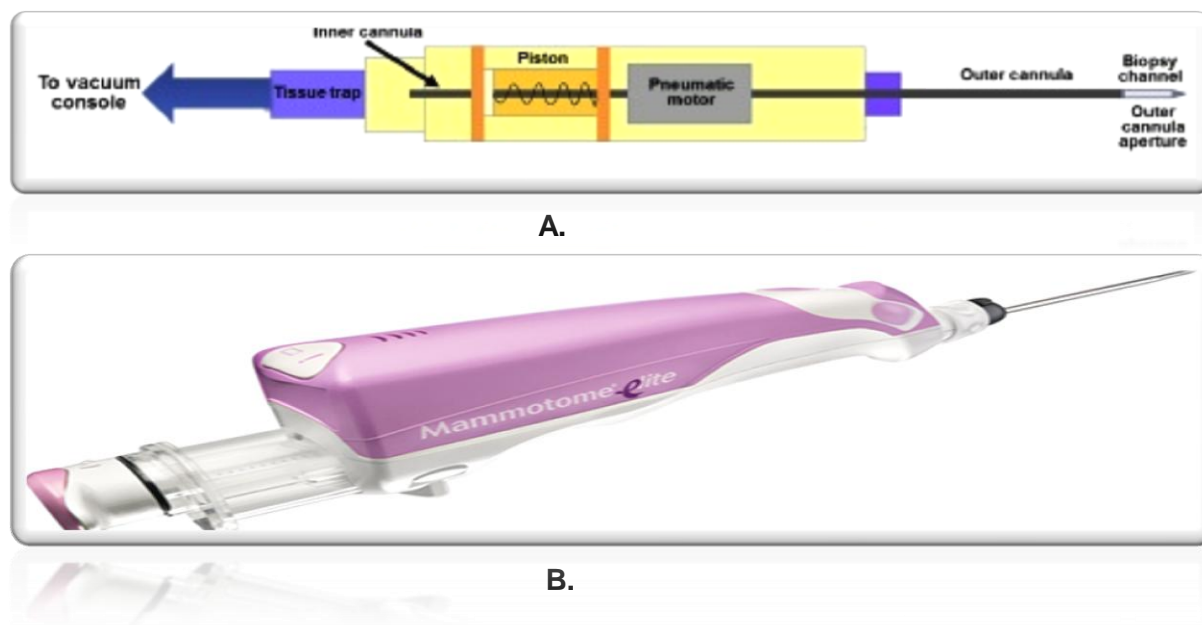


Figura 21 – A e B. Esquema e fotografia da sonda da BAV, respetivamente. **A.** Usando a pressão a sonda abre e fecha mecanicamente uma cânula de corte e o vácuo é utilizado para sugar o tecido para um canal e retirar o tecido biopsado para um recipiente próprio para a amostra; **B.** Sonda da BAV.

Estão disponíveis sondas de calibre 8, 11 e 14 G, sendo a mais usada a sonda de calibre 11 G. Existe um consenso razoável na literatura, que a excisão completa das lesões inferiores a 15 milímetros de diâmetro possa ser realizada na maioria dos casos com a sonda de calibre 11 G, mas as lesões com mais 20 mm de diâmetro não são suscetíveis de ser completamente removidas com esta sonda, é provável que a excisão seja melhor sucedida com uma sonda de calibre 8 G (Figura 22) [64]. Mais recentemente, lesões até 2,5 a 3 centímetros foram completamente removidas com mínima ou nenhuma cicatriz com sondas de calibre 8 G [65].

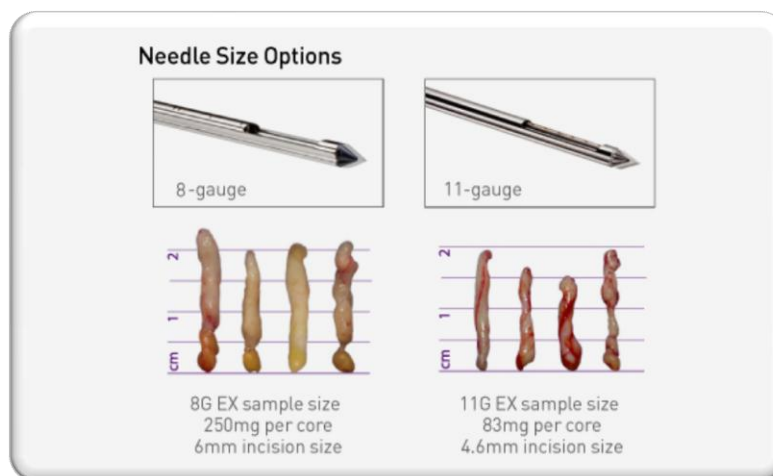


Figura 22. Comparação entre uma agulha de calibre 8G e 11G.

A BAV de fibroadenomas é realizada de uma forma semelhante à CB, a sonda é geralmente posicionada para que se encontre imediatamente atrás da lesão, embora lesões maiores sejam mais facilmente removidas quando são fixadas pela sonda. O sistema é então alterado para o modo “amostragem” e a remoção da lesão começa, se a sonda estiver posicionada corretamente pode-se observar a massa a ser sugada para dentro do recipiente para a amostra (Figura 23).

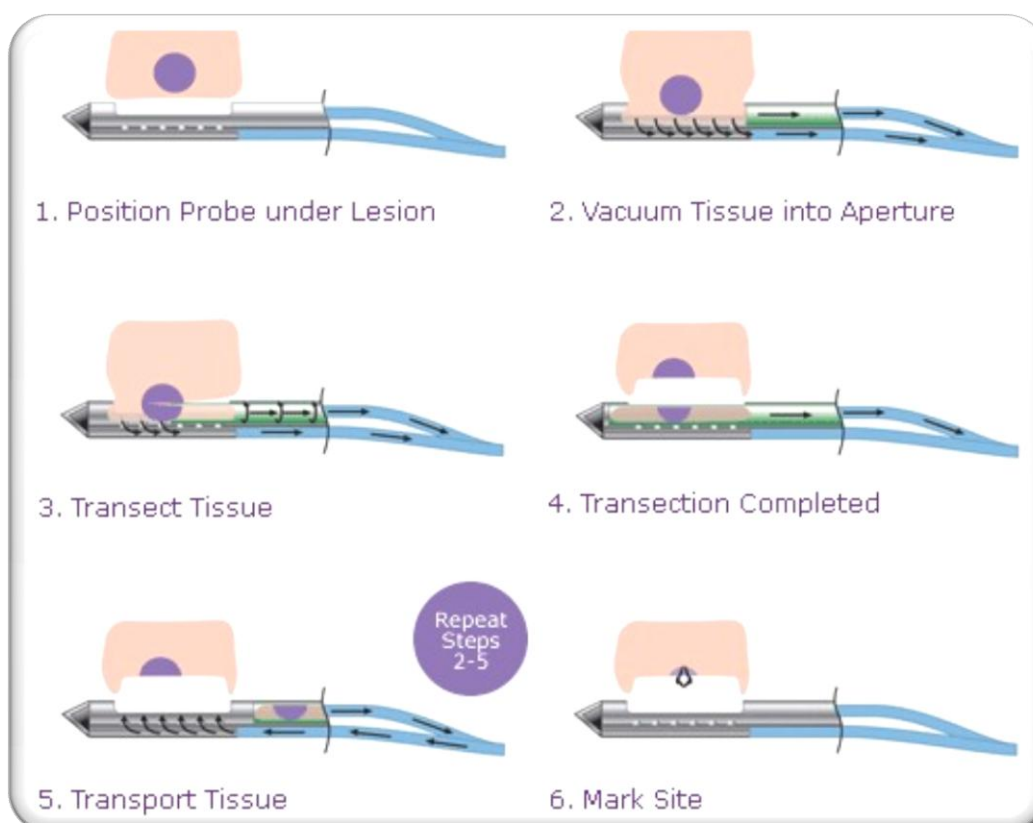


Figura 23. Representação esquemática do procedimento da BAV.

É necessário ocasionalmente retirar e reposicionar a sonda para obter a excisão completa de lesões maiores. A probabilidade de remoção completa da lesão depende do tamanho do fibroadenoma e do calibre da sonda utilizada. Amostras extras devem ser obtidas em diferentes direções para ter a certeza de que a lesão foi completamente removida [64, 65].

Massas grandes, provavelmente vão provocar um aumento do edema e sangramento dificultando a visibilidade das massas residuais. As lesões mais próximas do mamilo também apresentam uma maior percentagem de massas residuais [66].

O procedimento é bem tolerado pela maioria das doentes e pode demorar entre 10 a 60 minutos, mas a maioria das exéreses podem ser concluídas em 15 minutos (Figura 24). Após retirar a sonda, é aplicada uma pressão firme durante vários minutos na área de tecido removido. É aconselhável as doentes descansarem durante o resto do dia e remover o curativo, na manhã seguinte [64].

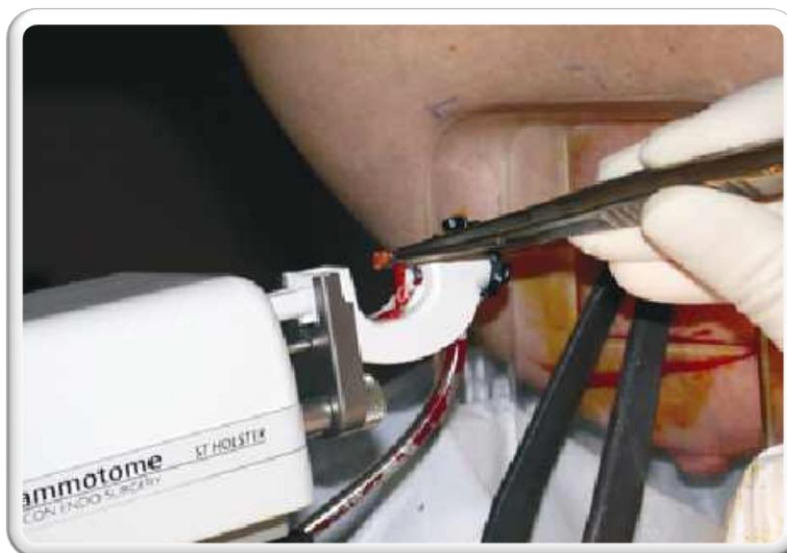


Figura 23. Amostra retirada por BAV.

Complicações significativas da BAV são incomuns. Pode ocorrer raramente, deslocamento do epitélio, hematomas, pneumotórax e sangramento durante o procedimento, mas o sangue é automaticamente aspirado durante a fase de “amostragem” de tecido. Sucção adicional pode ser aplicada entre as amostragens se necessário. No entanto, ocasionalmente o sangramento pode impedir a visualização e exige a interrupção do procedimento.

Em lesões próximas do mamilo e em casos que lesões múltiplas foram removidas simultaneamente observou-se uma maior ocorrência de hematomas [66].

Hematomas são geralmente mais acentuadas com o uso de sondas de calibre 14, mas a persistência dos hematomas ocorre em menos de 2% dos casos [64, 65].

No entanto, *Simon et al* (2000) relatou cinco doentes nas quais a hemorragia não foi controlada pelos normais 10 minutos de compressão pós-procedimento ocorrendo resposta vasovagal numa doente. Em quatro das cinco doentes, a hemostasia foi conseguida com compressão adicional de cerca de 20 minutos e na outra doente de 90 minutos [63].

Estudos mostram a eficácia da BAV na remoção de fibroadenomas, *Karol et al.* (2011) verificou num estudo com 196 casos, que 157 eram fibroadenomas (80,1 por cento). A remoção incompleta foi observada em seis casos, em dois dos casos a BAV não foi bem-sucedida, devido às grandes dimensões das lesões (50 e 60 milímetros) e devido à sua localização muito profunda, um dos casos apesar de a lesão ter apenas cinco milímetros a sua remoção foi incompleta devido também à sua localização muito profunda. Nos restantes três casos foram deixadas lesões residuais devido à ocorrência de hemorragia pesada que levou à interrupção do procedimento [60].

O estudo de *Ko et al.* (2008) relata que a taxa de remoção completa feita por BAV observada ecograficamente imediatamente depois do procedimento foi de 95,8 por cento e de 92,3 por cento no *follow up* passados mais de seis meses.

Três dos cinco casos com lesão residual foram observados imediatamente após o procedimento, devido a macrocalcificações dentro e ao redor da massa e devido à dificuldade de aproximação da sonda em alcançar um fibroadenoma de pequenas dimensões contínuo com a borda lateral da costela.

Apenas em um dos cinco casos, a presença de lesão residual não foi determinada imediatamente após o procedimento devido à acumulação de fluidos que impediam a sua visualização ecográfica.

No caso restante não havia evidência de lesão residual ecograficamente, mas foi observada posteriormente no *follow up*. Foi considerado excisão completa quando a imagem deixava de ser visível imagiologicamente [66].

No estudo de *Mathew et al.* (2007) em que das 76 doentes submetidas a BAV, 56 foram diagnosticadas com fibroadenomas, sendo confirmada a excisão completa dos mesmos pela ecografia, contudo não foi feito um *follow up* para confirmar estes resultados a longo prazo [68].

Foi documentado por *Sperber et al.* (2003) que as lesões menores ou iguais a 1,5 centímetros foram completamente excisadas, mas em todas as lesões maiores que dois centímetros ocorreu o inverso. As lesões com dimensões entre 1,5 a 2 centímetros corresponderam a 55 por cento das lesões, foram completamente excisadas.

No *follow up* ecográfico de dois anos em 43 mulheres com excisão completa, não foram encontradas lesões recorrentes [69].

Porém um estudo de *March et al.* (2003) mostrou uma probabilidade substancial de que a lesão residual não seja visualizada durante ou imediatamente após o

procedimento, mas mais tarde seja encontrada no *follow-up* com imagens ou na cirurgia. Cerca de 38 por cento das lesões eram visíveis ecograficamente após seis meses e 60 por cento das lesões foram consideradas excisões incompletas histologicamente após cirurgia.

Mas cerca de 88 por cento das lesões palpáveis com 1,2 centímetros de diâmetro médio, deixaram de o ser e todas as oito doentes com lesões benignas mostram excisões completas no *follow up* de seis meses [70].

No estudo feito por *Fine et al.* (2002) observou que em 97 por cento das doentes ocorreu excisão completa do fibroadenoma imediatamente após a biópsia, passados seis meses em 73 por cento dos casos ainda não havia evidência ecográfica da massa inicialmente diagnosticada. No entanto, em 27 por cento dos casos foi observado ecograficamente uma massa residual [71].

Essas variações entre os vários estudos podem, em parte, ser explicadas pelo uso de dispositivos diferentes, com sondas de diferentes calibres, diferentes métodos para avaliar a integridade de remoção (incluindo clínicos, radiológicos e histológicos), os tamanhos das lesões estudadas, entre outras.

A BAV tem a vantagem de deixar apenas uma pequena cicatriz comparada com a excisão cirúrgica, sendo que a maioria das doentes fica contente com o procedimento e com os resultados estéticos (Figura 24) [64]. Outra vantagem é o seu custo-efetividade, pois é um procedimento que é feito sob anestesia local e não necessita de bloco operatório. No entanto, requer radiologistas com experiência neste tipo de procedimento [67].



Figura 23. Duas cicatrizes numa única doente: uma após uma ressecção cirúrgica clássica do fibroadenoma (esquerda) e uma após a BAV (à direita) (Imagem adaptada de [60]).

A BAV pode ser considerada como uma opção viável para o diagnóstico e tratamento de lesões benignas da mama. Mas é necessário um seguimento ecográfico a longo prazo com um grupo de controlo, para estabelecer esta modalidade como o *gold-standard* no tratamento de fibroadenomas [68].

4. Conclusão:

A utilização de técnicas minimamente invasivas para tratar lesões benignas é uma atitude lógica porque os nódulos da mama são facilmente abordado por via percutânea.

Juntamente com a crioablação, as terapias de ablação hipertérmica, como a AR e AL têm sido investigados para aplicações na mama. Outra abordagem descrita como minimamente invasiva para o tratamento de fibroadenomas é a BAV.

Embora todas as três primeiras modalidades de ablação supra mencionadas dependam de tecnologias diferentes, todas são concebidas para alterar a temperatura do tecido e assim levar à morte celular.

Foi observado que uma ablação uniforme pelo calor não é garantida, pois o tecido mamário é composto por tecido glandular e fibroso, estes tecidos têm diferentes propriedades térmicas que podem conduzir a um aquecimento que não é simétrico, causando zonas de ablação de forma irregular e o tamanho de ablação irregular pode levar a um sobre ou sob tratamento.

Com a crioablação a zona de ablação é literalmente congelada *in situ*, a bola de gelo está sempre num estado de equilíbrio, o que assegura uma bola de gelo simétrica com uma distribuição de temperatura simétrica dentro da bola de gelo, resultando num volume de ablação uniforme.

A sedação ou anestesia geral é normalmente necessária na AR, mas o frio por outro lado é um analgésico natural e a dor observada nas formas de ablação hipertérmica não é normalmente, um problema durante ou após a crioablação.

Na BAV também é necessário apenas anestesia local e a lesão é retirada com uma série de múltiplas amostras até que a lesão alvo seja visualmente removida imagiologicamente Esta pode ser tecnicamente mais exigente do que outras técnicas minimamente invasivas e causar mais efeitos laterais.

O objetivo das técnicas minimamente invasivas é conseguir assegurar a eliminação total da lesão, sem obter os aspetos negativos da nodulectomia, fornecendo opções de tratamento que quer psicologicamente, quer esteticamente são mais aceitáveis do que os tratamentos cirúrgicos tradicionais.

Porém apesar dos estudos mostrarem alguns resultados positivos e promissores, principalmente para a técnica de crioablação, nenhum foi completamente eficaz em atingir estes objetivos. Também não há estudos que comparem estas técnicas minimamente invasivas com o tratamento conservador, uma abordagem aceite para o tratamento dos fibroadenomas.

As técnicas minimamente invasivas só mostraram uma eficácia parcial e em especial para lesões de pequenas dimensões, de uma forma geral dimensões inferiores a dois

centímetros. Isto sugere que a sua utilidade é limitada porque é provável que exista uma maior procura destas intervenções, em vez de um tratamento conservador ou cirúrgico, precisamente para os fibroadenomas de maiores dimensões.

Para além disso não foram encontrados dados a longo prazo que documentem a eliminação completa dos fibroadenomas e do ponto de vista cirúrgico não se pode esperar uma eliminação completa ou o impedimento de recorrência da lesão com estes métodos.

5. Referências Bibliográficas:

1. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O (1998) "Management of Breast Fibroadenomas." J Gen Intern Med Vol 13 (9):640-645.
2. Schnitt SJ (2003) "Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond." Am J Surg Pathol 27(6):836 – 841.
3. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA (1992) "A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer." JAMA 267(7):941-944.
4. Dupont WD, Page DL (1985) "Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease." N Engl J Med 312(3):146-151.
5. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K et al. (2005) "Benign breast disease and the risk of breast cancer." N Engl J Med 353(3):229-237.
6. Schnitt, SJ, Collins, LC (2010) Pathology of benign breast disorders. In: Breast diseases, 4th ed, Harris, JR, et al (Eds), Lippincott, Philadelphia. p69.
7. Guray M, Sahin AA (2006) "Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management." Oncologist 11(5):435-449.
8. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, Balleyguier C, Sigal-Zafrani B, Goffin V et al. (2005) "Benign breast diseases." J Mammary Gland Biol Neoplasia 10(4):325-335.
9. No authors listed (1986) "Is 'fibrocystic disease' of the breast precancerous?" Arch Pathol Lab Med 110(3):171-173.
10. Page DL, Dupont WD (1990) "Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer." Cancer 66(6 Suppl):1326-1335.
11. Worsham MJ, Abrams J, Raju U, Kapke A, Lu M, Cheng J et al. (2007) "Breast cancer incidence in a cohort of women with benign breast disease from a multiethnic, primary health care population." Breast J 13(2):115-121.
12. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD Jr, Rados MS et al. (1994) "Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma." N Engl J Med 331(1):10-15.
13. Carty NJ, Carter C, Rubin C, Ravichandran D, Royle GT, Taylor I (1995) "Management of fibroadenoma of the breast." Ann R Coll Surg Engl 77(2):127-130.
14. Harvey JA, Nicholson BT, Lorusso AP, Cohen MA, Bovbjerg VE (2009) "Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women." AJR Am J Roentgenol 193(6):1723-1730.

15. Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S (2008) “Long-term outcome of benign fibroadenomas treated by ultrasound-guided percutaneous excision.” *Breast J* 14(3):275-278.
16. Sklair-Levy M, Sella T, Alweiss T, Craciun I, Libson E, Mally B (2008) “Incidence and management of complex fibroadenomas.” *AJR Am J Roentgenol* 190(1):214-218.
17. Courtilot C, Plu-Bureau G, Binart N, Balleyguier C, Sigal-Zafrani B, Goffin V et al. (2005) “Benign breast diseases.” Department of Endocrinology and Reproductive Medicine, Paris V University, *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 10(4):325-335.
18. Veiga RKA, Melo-Júnior MR, Araújo Filho JLS, Lins CAB, Teles N (2009) “Avaliação digital comparativa da expressão tecidual da proteína cerbB-2 em mulheres portadoras de doenças tumorais da mama.” *J Bras Patol Med Lab* 45(2):131-137.
19. Rêgo MF, Nazário ACP, Luz MA, Navarrete H (2006) “Análise imuno-histoquímica do fibroadenoma mamário humano por meio do antígeno de proliferação celular ki-67 durante as fases folicular e lútea do ciclo menstrual.” *Rev Bras Ginecol Obstet* 29 (6):329.
20. Oliveira CF, Silva TS “Doença benigna da mama” Capítulo 35 pp203-220.
21. Calado SS, Lima CA (2004) “Estudo morfológico dos fibroadenomas da mama: uma análise comparativa entre grupos etários.” *Bras Patol Med Lab* 40:411-419.
22. Ng WK, Mrad MA, Brown MH (2011) “Juvenile fibroadenoma of the breast: treatment and literature review.” *Can J Plast Surg* 19(3):105-107.
23. Gordon PB, Gagnon FA, Lanzkowsky HB (2003) “Solid Breast Masses Diagnosed as Fibroadenoma at Fine-Needle Aspiration Biopsy: Acceptable Rates of Growth at Long-term Follow-up.” *Radiology* 229(1):233–238.
24. Silva TS “ (Parte 1) Imagiologia da mama – Patologia benigna da mama” Capítulo 45 pp399-412.
25. Vlastos G, VerKooijen HM (2007) “Minimally Invasive Approaches for Diagnosis and Treatment of Early-Stage Breast Cancer.” *Oncologist* 12(1):1-10.
26. Amir M, Marilyn R, Shahla M (2012) “The Value of Fine Needle Aspiration Biopsy in the Diagnosis and Prognostic Assessment of Palpable Breast Lesions.” *Diagn Cytopathol* 40(1):26-34.
27. Nguansangiam S, Jesdapatarakul S, Tangjitgamol S (2009) “Accuracy of fine needle aspiration cytology from breast masses in Thailand.” *Asian Pac J Cancer Prev* 10(4):623–626.

28. Vetto JT, Pommier RF, Schmidt WA, Eppich H, Alexander PW (1996) "Diagnosis of palpable breast lesions in younger women by the modified triple test is accurate and cost-effective." *Arch Surg* 131(9):967–972.
29. Rubin M, Horiuchi K, Joy N, Haun W, Read R, Ratzner E et al. (1997) "Use of fine needle aspiration for solid breast lesions is accurate and cost-effective." *Am J Surg* 174(6):694– 696.
30. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Lauenders J, Schoelles K (2010) "Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions." *Ann Intern Med* 152(4):238-246.
31. Esserman LJ, Joe BN (2013) "Breast biopsy", Official reprint from UpToDate®.
32. Liberman L, Ernberg LA, Heerdt A, Zakowski MF, Morris EA, LaTrenta LR et al. (2000) "Palpable breast masses: is there a role for percutaneous imaging-guided core biopsy?" *AJR Am J Roentgenol* 175(3):779-87.
33. Nazário ACP, Rego MF, Oliveira VM (2007) "Nódulos benignos da mama: uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta." *Rev Bras Ginecol Obstet* 29 (4):211-219.
34. Edwards MJ, Broadwater R, Taft L, Jarowenki D, Mabry C, Beitsch P et al. (2004) "Progressive adoption of cryoablative therapy for breast fibroadenoma in community practice." *Am J Surg* 188(3):221 – 224.
35. Whitworth P, Rewcastle JC (2005) "Cryoablation and Cryolocalization in the Management of Breast Disease." *J Surg Oncol* 90(1):1–9.
36. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Goldberg SN (2011) "Principles of and Advances in Percutaneous Ablation." *Radiology* 258(2):351-369.
37. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd III GD, Dupuy DE et al. (2005) "Image-guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria." *Radiology* 235:728–739 ou *J Vasc Interv Radiol* 16(6):765-778.
38. Kaufman CS, Bachman B, Littrup PJ, White M, Carolin KA, Freeman-Gibb L et al. (2002) "Office-based ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenomas." *Am J Surg* 184(5):394–400.
39. Littrup PJ, Freeman-Gibb L, Andea A, White M, Amerikia KC, Bouwman D et al. (2005) "Cryotherapy for Breast Fibroadenomas." *Radiology* 234(1):63–72.
40. Kaufman CS, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, Smith JS, Francescatti D, Simmons R et al. (2005) "Office Based Cryoablation of Breast Fibroadenomas with Long-Term Follow-up." *Breast J* 11(5):344- 350.

41. Kaufman CS, Bachman B, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, White M, Carolin K et al. (2004) "Cryoablation treatment of benign breast lesions with 12-month follow-up." *Am J Surg* 188(4):340–348.
42. Kaufman CS (2005) "Cryoablation – The Next Advance in Breast Cancer Care?" *Businessbriefing: Globalsurgery – Future Directions* 2005 1 – 4.
43. Nurko J, Mabry CD, Whitworth P, Jarowenko D, Oetting L, Potruch T et al. (2005) "Interim results from the FibroAdenoma Cryoablation Treatment Registry." *Am J Surg* 190(4):647–651.
44. Caleffi M, Borghetti KM, Eschiletti J (2002) "Misleading residual breast lesions secondary to cryosurgery: results at two years follow-up" poster presentation nº. 351. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2002.
45. Caleffi M, Filho DD, Borghetti K, Graudenz M, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA et al. (2004) "Cryoablation of benign breast tumors: evolution of technique and technology" *Breast* 13(5):397 – 407.
46. No authors listed (2005) American Society of Breast Surgeons (ASBS), Official Statement: "Management of Fibroadenomas of the Breast," Revised, December 8, 2005.
47. S. Sabel MS (2008) "Cryoablation for Breast Cancer: No Need to Turn a Cold Shoulder." *J Surg Oncol* 97(6):485-486.
48. Roubidoux MA, Sabel MS, Bailey JE, Kleer CG, Klein KA, Helvie MA (2004), "Small (<2.0 cm) Breast Cancers: Mammographic and US Findings at US-guided Cryoablation—Initial Experience." *Radiology* 233(3):857–867.
49. Hamazoe R, Maeta M, Murakami A, Yamashiro H, Kaibara N (1991) "Heating efficiency of radiofrequency capacitive hyperthermia for treatment of deep-seated tumors in the peritoneal cavity." *J Surg Oncol* 48(3):176 –179.
50. Bland KL, Gass J, Klimberg VS (2007) "Radiofrequency, Cryoablation and other Modalities for Breast Cancer Ablation." *Surg Clin North Am* 87(2):539-550.
51. Fornage BD, Sneige N, Ross MI, Mirza AN, Kuerer HM, Edeiken BS et al. (2004) "Small (<2 cm) Breast Cancer Treated with US-guided Radiofrequency Ablation Feasibility Study." *Radiology* 231(1):215–224.
52. Bohm T, Hilger I, Muller W, Reichenbach JR, Fleck M, Kaiser WA (2000) "Saline-enhanced radiofrequency ablation of breast tissue." *Invest Radiol* 35(3):149–157.
53. Jeffrey SS, Birdwell RL, Ikeda DM, Daniel BL, Nowels KW, Dirbas FM et al. (1999) "Radiofrequency Ablation of Breast Cancer: first report of an emerging technology." *Arch Surgery* 134(10):1064-1068.
54. Zhao Z, Wu F (2010) "Minimally-invasive thermal ablation of early-stage breast cancer: A systemic review." *EJSO* 36(12):1149-1155.

55. Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Sinofsky E, IJzermans JN (1997) "Heat-resistant cylindrical diffuser for interstitial laser coagulation: comparison with the bare-tip fiber in a porcine liver model." *Lasers Surg Med* 20(3):304-309.
56. Bloom KJ, Dowlath K, Assad L (2001) "Pathologic changes after interstitial laser therapy of infiltrating breast carcinoma." *Am J Surg* 182(4):384 – 388.
57. Dowlathshahi K, Francescatti DS, Bloom KJ, Jewell WR, Schwartzberg BS, Singletary SE et al. (2001) "Image-guided surgery of small breast cancers." *Am J Surg* 182(4):419– 425.
58. Bitton RR, Daniel BL, Pauly KB (2013) "Breast Ablation: Breast Carcinoma, Fibroadenomas" *Interventional Radiology Techniques in Ablation*. Chapter 8; 183: 73 – 96.
59. Haraldsdóttir KH, Ivarsson K, Götberg S, Ingvar C, Stenram U, Tranberg KG (2008) "Interstitial laser thermotherapy (ILT) of breast cancer." *Eur J Surg Oncol* 34(7):739-745.
60. Połom K, Murawa D, Nowaczyk P, Adamczyk B, Giles E, Fertsch S et al. (2011) "Vacuum-assisted core-needle biopsy as a diagnostic and therapeutic method in lesions radiologically suspicious of breast fibroadenoma." *Reports of practical oncology and radiotherapy* 16 32–35.
61. Jackman RJ, Marzoni FA Jr, Rosenberg J (2009) "False-negative diagnoses at stereotactic vacuum-assisted needle breast biopsy: long-term follow-up of 1,280 lesions and review of the literature." *AJR Am J Roentgenol* 192 (2):341-351.
62. Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Muraier M, Schulz-Wendtland R, Peter D et al. (2004) "Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy in 2874 Patients." *Cancer* 100:245–51.
63. Simon JR, Kalbhen KL, Cooper RA, Flisak ME (2000) "Accuracy and Complication Rates of US-guided Vacuum-assisted Core Breast Biopsy: Initial Results." *Radiology* 215:694 – 697.
64. Maxwell AJ (2006) "Therapeutic Mammotome excision of fibroadenomas." *Cambridge University Press* ISSN 1470 – 9031.
65. Park HL, Kim LS (2011) "The Current Role of Vacuum Assisted Breast Biopsy System in Breast Disease." *J Breast Cancer* 14(1): 1 – 7.
66. Ko, EY, Bae YA, Kim MJ, Lee KS, Lee Y, Kim SL (2008) "Factors Affecting the Efficacy of Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Percutaneous Excision for Removal of Benign Breast Lesions." *J Ultrasound Med* 27:65–73.
67. Liberman L, Sama MP (2000) "Cost-Effectiveness of Stereotactic 11-Gauge Directional Vacuum-Assisted Breast Biopsy." *AJR* 175:53–58.

68. Mathew J, Crawford DJ, Lwin M, Barwick C, Gash A (2007) "Ultrasound-guided, vacuum-assisted excision in the diagnosis and treatment of clinically benign breast lesions." *Ann R Coll Surg Engl* 89: 494–496.
69. Sperber F, Blank A, Metser U, Flusser G, Klausner JM, Lev-Chelouche D (2003) "Diagnosis and treatment of breast fibroadenomas by ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy." *Arch Surg* 138:796–800.
70. March DE, Coughlin BF, Barham RB, Goulart RA, Klein SV, Bur ME et al. (2003) "Breast Masses: Removal of All US Evidence during Biopsy by Using a Handheld Vacuum-assisted Device— Initial Experience" *Radiology* 227:549–555.
71. Fine RE, Boyd BA, Whitworth PW, Kim JA, Harness JK, Burak WE (2002) "Percutaneous removal of benign breast masses using a vacuum-assisted handheld device with ultrasound guidance." *Am J Surg* 184(4):332 - 336