

MARCOS DESIDÉRIO RICCI¹
PAULO GUSTAVO TENÓRIO DO AMARAL²
DENIS SEITI AOKI²
HÉLIO RUBENS DE OLIVEIRA FILHO²
WALTER DA SILVA PINHEIRO³
JOSÉ ROBERTO FILASSI⁴
EDMUND CHADA BARACAT⁵

Biópsia com agulha grossa guiada por ultrassonografia para o diagnóstico dos tumores fibroepiteliais da mama

Ultrasound-guided core needle biopsy for the diagnosis of fibroepithelial breast tumors

Artigo original

Palavras-chave

Fibroadenoma
Neoplasias fibroepiteliais/ultrassonografia
Neoplasias da mama
Tumor filóide
Biópsia por agulha/métodos
Diagnóstico diferencial
Ultrassonografia de intervenção

Keywords

Fibroadenoma
Neoplasms, fibroepithelial/ultrasonography
Breast neoplasms
Phyllodes tumor
Biopsy, needle/methods
Diagnosis, differential
Ultrasonography, interventional

Resumo

OBJETIVO: avaliar a taxa de concordância da biópsia percutânea com agulha grossa guiada por ultrassom seguida pela biópsia excisional em nódulos de mama palpáveis, sugestivos de tumores fibroepiteliais. **MÉTODO:** estudo retrospectivo que selecionou 70 biópsias com diagnóstico histológico de tumor fibroepitelial em 67 dentre 531 pacientes com lesões mamárias submetidas à biópsia percutânea com agulha grossa guiada por ultrassonografia, com transdutor linear de alta frequência (7.5 MHz), utilizando pistola automática Bard-Magnum e agulha 14 gauge. Foram incluídos os casos com diagnóstico de tumor fibroepitelial na biópsia percutânea ou biópsia excisional. Biópsias com diagnóstico histopatológico de fibroesclerose também foram incluídas no estudo. A força da concordância entre o resultado da biópsia percutânea e da biópsia excisional foi medida pelo coeficiente de Kappa. **RESULTADOS:** a biópsia excisional revelou 40 casos de fibroadenoma (57,1%), 19 de tumor filóide (27,2%) e 11 de fibroesclerose (15,7%). A taxa de concordância para o fibroadenoma foi substancial ($k = 0,68$; $IC95\% = 0,45 - 0,91$), quase perfeita para o tumor filóide ($k = 0,81$; $IC95\% = 0,57 - 1,0$) e moderada para a fibroesclerose ($k = 0,58$; $IC95\% = 0,36 - 0,90$). **CONCLUSÕES:** a biópsia percutânea com agulha grossa é propedêutica minimamente invasiva que tem taxas de concordância com a biópsia excisional, de "substancial" a "quase perfeita". A fibroesclerose deve ser considerada no diagnóstico diferencial dos tumores fibroepiteliais.

Abstract

PURPOSE: to evaluate the concordance rate of ultrasound-guided core needle biopsy followed by excisional biopsy in palpable breast lumps, suggestive of fibroepithelial tumors. **METHOD:** a retrospective study included 70 biopsies with a histological diagnosis of fibroepithelial tumor in 67 out of 531 patients with breast lesions submitted to ultrasound-guided core needle biopsy with a high frequency (7.5 MHz) linear transducer, using an automatic Bard-Magnum gun and a 14-gauge needle. Cases with a diagnosis of fibroepithelial tumor by core needle biopsy or excisional biopsy and with a diagnosis of fibrosclerosis were included in the study. The agreement between the two biopsy methods was assessed using the Kappa coefficient. **RESULTS:** excisional biopsy revealed 40 cases of fibroadenoma (57.1%), 19 cases of phyllodes tumor (27.2%), and 11 cases of fibrosclerosis (15.7%). The concordance rate for fibroadenoma was substantial ($k = 0.68$, $95\%CI = 0.45 - 0.91$), almost perfect for the phyllodes tumor ($k = 0.81$, $95\%CI = 0.57 - 1.0$), and moderate for fibrosclerosis ($k = 0.58$, $95\%CI = 0.36 - 0.90$). **CONCLUSIONS:** the core needle biopsy is a minimally invasive method that has "substantial" to "almost perfect" concordance rate with excisional biopsy. Fibrosclerosis should be considered in the differential diagnosis of fibroepithelial tumors.

Correspondência:

Marcos Desidério Ricci
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil
Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 10º andar –
Jardim Paulista CEP 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil
E-mail: desiderio@vol.com.br

Recebido

22/11/2010

Aceito com modificações

17/01/2010

Setor de Mastologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Doutor Assistente do Setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

² Colaboradores do Setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

³ Chefe do Serviço de Histeroscopia da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Chefe do Setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professor Titular da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

Introdução

Os tumores fibroepiteliais constituem-se em um grupo heterogêneo de lesões que contêm um componente epitelial e variações no componente mesenquimal, responsáveis pela aparência macroscópica da lesão¹. Eles são classificados em duas grandes categorias: os fibroadenomas e os tumores filoides. O fibroadenoma, considerado uma neoplasia benigna por alguns autores, por outros é tido como uma hiperplasia normal do componente lobular². Os tumores filoides derivam do estroma periductal ou intralobular. É uma neoplasia relativamente incomum da mama, representando de 0,3 a 0,9% de todos os tumores daquele órgão³.

É difícil diferenciar o tumor filóide do fibroadenoma pela ultrassonografia ou pela mamografia, e não é possível distinguir o tumor filóide benigno do maligno com base nesses exames^{4,5}. Os achados mamográficos do tumor filóide frequentemente mostram nódulos não espiculados, com ou sem calcificações de tamanho variável. As calcificações são comuns nos fibroadenomas, mas raras nos tumores filoides. Na ultrassonografia, o tumor filóide é visualizado com contornos lobulados, textura hipoeoica e cistos⁶.

O diagnóstico pré-operatório do tumor filóide com punção aspirativa com agulha fina é controverso e não é específico^{4,7}. A acurácia da biópsia percutânea com agulha grossa no diagnóstico do tumor filóide não foi estabelecida. Alguns autores relataram que embora o diagnóstico de tumor filóide possa ser feito por punção por agulha fina ou biópsia com agulha grossa, o diagnóstico seguro é significativamente mais frequente com a biópsia excisional⁸⁻¹⁰.

O tratamento padrão é a remoção cirúrgica do tumor. Muitos desses tumores mostram uma taxa de crescimento relativamente alta e não possuem uma cápsula verdadeira dificultando a simples enucleação^{11,12}. A biópsia excisional rotineira de todas as lesões diagnosticadas como fibroadenomas é desnecessária pela baixa incidência de filoides.

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma análise da acurácia da biópsia percutânea com agulha grossa guiada por ultrassonografia, empregando como padrão ouro a biópsia excisional.

Métodos

Estudo retrospectivo descritivo realizado no período de janeiro de 1999 a julho de 2004, com base em 1.152

pacientes atendidas no Ambulatório de Lesões Não Palpáveis do Setor de Mastologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa. Foram realizadas 572 biópsias em 531 pacientes com lesões mamárias detectadas pela ultrassonografia. As pacientes foram submetidas à biópsia percutânea com agulha grossa guiada por ultrassom com transdutor linear de alta frequência (7.5 MHz), utilizando pistola automática Bard-Magnum e agulha 14 gauge. A anestesia local foi realizada com 5 a 10 mL de solução de xilocaína a 2% com vasoconstritor. Os fragmentos foram fixados em formol a 10% e encaminhados para exame histopatológico após coloração de Hematoxilina-Eosina.

O diagnóstico diferencial entre tumor filóide benigno e fibroadenoma foi confirmado pela biópsia excisional. O tamanho do tumor foi definido com base na aferição do diâmetro transversal máximo durante o exame patológico macroscópico.

Os tumores filoides foram definidos como benignos de acordo com a hiperplasia estromal, atipia celular, atividade mitótica, proliferação estromal e margens invasivas^{13,14}.

A força da concordância entre o resultado histopatológico da biópsia percutânea e da biópsia excisional foi medida pelo coeficiente de Kappa, interpretado de acordo com os critérios de Landis e Koch. Foi classificada em pequena (0,21 - 0,39), moderada (0,40 - 0,59), substancial (0,60 - 0,79) e quase perfeita (0,80 - 1,0)¹⁵. As diferenças foram consideradas significativas se o valor de p foi igual ou menor que 0,05.

Resultados

Do total de 572 biópsias percutâneas com agulha grossa guiadas pela ultrassonografia realizadas no período, 70 foram realizadas em nódulos palpáveis que, em seguida, sofreram biópsia excisional e serviram como elementos do estudo. A faixa etária das 67 pacientes variou de 13 a 73 anos (média de 41,2 anos). Foram obtidos de 2 a 10 fragmentos (média de 5) pela biópsia com agulha grossa. O tamanho dos nódulos variou de 12 a 46 mm (média de 19,1 mm, desvio-padrão de 9,2 mm).

A biópsia excisional revelou 40 casos de fibroadenoma (57,1%), 19 de tumor filóide (27,2%) e 11 de fibrosclerose (15,7%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Correlação entre o diagnóstico histopatológico das biópsias percutâneas com agulha grossa e a respectiva biópsia excisional

		Biópsia excisional			Total
		Fibroadenoma	Fibrosclerose	Tumor filóide	
Biópsia percutânea	Fibroadenoma	32	1	2	35
	Fibrosclerose	7	10	2	19
	Tumor filóide	1	0	15	16
Total	n (%)	40 (57,1)	11 (15,7)	19 (27,2)	70

A concordância entre o diagnóstico pela biópsia percutânea e a biópsia excisional foi substancial para o fibroadenoma ($k = 0,68$; $IC95\% = 0,45 - 0,91$), moderada para fibroesclerose ($k = 0,58$; $IC95\% = 0,36 - 0,90$) e quase perfeita para o tumor filóide ($k = 0,81$; $IC95\% = 0,57 - 1,0$) (Tabela 2). Houve discordância em oito casos de fibroadenoma e em quatro casos de tumor filóide. A fibroesclerose, considerada uma alteração fibrocística da mama, foi encontrada em 11 casos, tendo sido um dos diagnósticos diferenciais de nódulo palpável (Tabela 1). Pelo coeficiente de Kappa, a taxa de concordância geral da biópsia percutânea com agulha grossa foi de 0,69 ($IC95\% = 0,52 - 0,85$).

Tabela 2 - Taxa de concordância entre a biópsia percutânea e a biópsia excisional, com base no coeficiente de Kappa do fibroadenoma, tumor filóide e fibroesclerose

	Concordância (Kappa)	IC95%	Valor p
Fibroadenoma	0,68	(0,45 - 0,91)	0,001
Fibroesclerose	0,58	(0,36 - 0,90)	0,001
Tumor filóide	0,81	(0,57 - 1,0)	0,001

Coeficiente de concordância Kappa: 0,21 – 0,39 “Pequena”; 0,4 – 0,59 “Moderada”; 0,60 – 0,79 “Substancial”; 0,80 - 1,00 “quase perfeita”.

Discussão

Os nódulos mamários benignos são responsáveis por até 80% das lesões palpáveis¹⁶. Seu diagnóstico diferencial inclui os cistos mamários, os fibroadenomas, os tumores filóides, os papilomas, os lipomas, os hamartomas e os adenomas, entre outros.

Os fibroadenomas são lesões benignas, resultado de uma aberração menor do processo de desenvolvimento lobular². São bastante comuns e usualmente presentes em única mama em pacientes jovens. Sua importância reside no fato de responder por metade das biópsias mamárias, sendo que nas jovens abaixo de 20 anos, esse índice sobe para 75%¹⁷.

A fibroesclerose, considerada uma alteração fibrocística não proliferativa, foi encontrada em 11 relatórios histopatológicos de biópsia excisional, cujo diagnóstico pré-operatório foi de nódulo clinicamente palpável com imagem ultrassonográfica. Embora não seja uma lesão fibroepitelial, foi incluída dentro da análise em virtude da frequência evidenciada no diagnóstico diferencial. A fibroesclerose pode ser expressa como uma nodulação, tanto na avaliação histológica como clínica, sendo esse termo frequentemente usado para descrever a adenose esclerosante lobular da mama¹. Pode servir como diagnóstico diferencial das lesões fibroepiteliais em virtude da alta representatividade do componente estromal.

O tumor filóide tem uma estrutura básica similar ao fibroadenoma intracanalicular, mas com hiperplasticidade do estroma, elevada a contagem mitótica e a presença de projeções papilíferas enfileiradas epiteliais^{4,18,19}. Essas diferenças nos elementos do tecido conjuntivo são fator

essencial para distinguir o tumor filóide do fibroadenoma, particularmente o fibroadenoma gigante.

Histologicamente, os tumores filóides são usualmente apresentados como massa oval, ou arredondados com margens finas, e hiperplasticidade do estroma com atipia celular e elevada contagem mitótica^{4,20}. De modo geral, a acurácia da ultrassonografia e da punção por agulha fina para o diagnóstico de tumor filóide é baixa²¹. A acurácia é maior quando os exames de imagem são associados a dados clínicos e histopatológicos dos espécimes da biópsia com agulha grossa²¹⁻²⁵.

O índice de proliferação Ki-67 foi analisado como possível artifício para distinguir os tumores filóides dos fibroadenomas. Após confirmação por biópsia excisional, os fragmentos obtidos por biópsia por agulha grossa de 15 tumores filóides e 16 fibroadenomas foram submetidos à análise imunoistoquímica para o Ki-67 e p53. Apenas o Ki-67 demonstrou ser útil na distinção das lesões, mostrando que o melhor valor de corte para os tumores filóides foi de 4,8%, com sensibilidade de 77% e especificidade de 78%; para os fibroadenomas, o valor de corte foi de 0,6%, com sensibilidade de 72% e especificidade de 77%²³. Além disso, o tamanho médio dos tumores filóides foi de 6,8 cm, e dos fibroadenomas, de 2,6 cm.

O índice mitótico, idade da paciente e proporção de estroma em amostras de biópsia de fragmento podem auxiliar a distinção do fibroadenoma do tumor filóide. A aplicação desses critérios em 116 lesões fibroepiteliais demonstrou que, em 95% dos casos de tumor filóide, o índice mitótico foi $\geq 1/2,2$ mm²².

Com base nos relatórios histopatológicos, obtivemos taxas de concordância (coeficiente de Kappa) de 0,68 para o fibroadenoma e de 0,81 para o tumor filóide, consideradas “substancial” e “quase perfeita”, respectivamente. O coeficiente de Kappa global, que resumiu a correlação da biópsia com agulha grossa e da biópsia excisional nos 70 casos foi de 0,69. Em estudo semelhante, que incluiu 30 biópsias de nódulos palpáveis, a taxa de concordância do coeficiente de Kappa foi de 0,39 para o fibroadenoma, 0,43 para o tumor filóide e 0,53 para adenose esclerosante²⁶. O coeficiente global foi de 0,48. Ainda em outro estudo, para a taxa de concordância de 11 casos de tumor filóide, dentre 44 lesões fibroepiteliais analisadas por biópsia percutânea com agulha grossa, o coeficiente de Kappa foi maior que 0,6²⁷.

Em 15 casos de tumor filóide submetidos à punção com agulha fina, a taxa de concordância foi de 0,83, comparando-se o exame citológico e a biópsia excisional²⁸, projeções papilíferas enfileiradas epiteliais^{4,18,19}. Segundo os autores, apesar de a punção com agulha fina não ser consagrada como meio de diagnóstico do tumor filóide, a taxa de concordância foi elevada em virtude de as amostras citológicas serem representativas, além da identificação de fragmentos estromais fibromixoides e células fusiformes de natureza fibroblástica.

A maioria dos trabalhos publicados que versa sobre o diagnóstico diferencial entre o fibroadenoma e o tumor filoide, por meio da biópsia percutânea com agulha grossa, converge para pontos comuns, que incluem a amostra tecidual representativa e a normalização dos critérios histopatológicos aplicados aos tumores fibroepiteliais^{7,8,22,28}.

A proposta de seguimento clínico do fibroadenoma é perfeitamente viável, sendo a biópsia excisional reservada a pacientes jovens com nódulos palpáveis que excedem 2 cm, aos casos com fibroadenoma complexo, juvenil, gigante, ou nas pacientes com mais de 40 anos, sem

documentação prévia, como diagnóstico diferencial de carcinoma circunscrito¹⁶.

Os dados apresentados demonstram que a biópsia percutânea com agulha grossa oferece concordância moderada para o fibroadenoma, sendo prudente a associação de dados clínicos e ultrassonográficos ao orientar o seguimento da lesão; para o tumor filoide, a taxa de concordância foi quase perfeita, permitindo a apropriada biópsia excisional. O diagnóstico de fibroesclerose pela biópsia percutânea pode ser um diagnóstico diferencial dos tumores fibroepiteliais.

Referências

1. Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology & genetics: tumours of the breast and female genital organs [World Health Organization Classification of Tumours]. Lyon: IARC Press; 2003.
2. Jayasinghe Y, Simmons PS. Fibroadenomas in adolescence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(5):402-6.
3. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magné N, Malard Y, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):492-500.
4. Lifshitz OH, Whitman GJ, Sabin AA, Yang WT. Radiologic-pathologic conferences of the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Phyllodes tumor of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(2):332.
5. Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, et al. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg*. 2006;192(2):141-7.
6. Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology*. 1996;198(1):121-4.
7. Bode MK, Rissanen T, Apaia-Sarkkinen M. Ultrasonography and core needle biopsy in the differential diagnosis of fibroadenoma and tumor phyllodes. *Acta Radiol*. 2007;48(7):708-13.
8. Dillon MF, Quinn CM, McDermott EW, O'Doherty A, O'Higgins N, Hill AD. Needle core biopsy in the diagnosis of phyllodes neoplasm. *Surgery*. 2006;140(5):779-84.
9. Vargas HI, Vargas MP, Gonzalez K, Burla M, Khalkhali I. Percutaneous excisional biopsy of palpable breast masses under ultrasound visualization. *Breast J*. 2006;12(5 Suppl 2):S218-22.
10. Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, Okafuji T, Eguchi T, Sakai S, et al. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. *Radiology*. 2006;241(3):702-9.
11. Cheng SP, Chang YC, Liu TP, Lee JJ, Tzen CY, Liu CL. Phyllodes tumor of the breast: the challenge persists. *World J Surg*. 2006;30(8):1414-21.
12. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, Blondet R, Saba C, Ranchère D, et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast – a retrospective study. *Eur J Cancer*. 2006;42(16):2715-21.
13. Stebbing JF, Nash AG. Diagnosis and management of phyllodes tumour of the breast: experience of 33 cases at a specialist centre. *Ann R Coll Surg Engl*. 1995;77(3):181-4.
14. Esposito NN, Mohan D, Brufsky A, Lin Y, Kapali M, Dabbs DJ. Phyllodes tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1516-21.
15. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
16. Nazário ACP, Rego MF, Oliveira VM. Nódulos benignos da mama: uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2007;29(4):211-9.
17. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. *J Gen Intern Med*. 1998;13(9):640-5
18. Fajdić J, Gotovac N, Hrgović Z, Kristek J, Horvat V, Kaufmann M. Phyllodes tumors of the breast diagnostic and therapeutic dilemmas. *Onkologie*. 2007;30(3):113-8.
19. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: a study of 84 cases. *Breast*. 2007;16(1):27-37.
20. Grabowski J, Salzman SL, Sadler GR, Blair SL. Malignant phyllodes tumors: a review of 752 cases. *Am Surg*. 2007;73(10):967-9.
21. Tse GM, Tan PH. Diagnosing breast lesions by fine needle aspiration cytology or core biopsy: which is better? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(1):1-8.
22. Morgan JM, Douglas-Jones AG, Gupta SK. Analysis of histological features in needle core biopsy of breast useful in preoperative distinction between fibroadenoma and phyllodes tumour. *Histopathology*. 2010;56(4):489-500.
23. Yohe S, Yeh IT. "Missed" diagnoses of phyllodes tumor on breast biopsy: pathologic clues to its recognition. *Int J Surg Pathol*. 2008;16(2):137-42.
24. Resetkova E, Khazai L, Albarracin CT, Arribas E. Clinical and radiologic data and core needle biopsy findings should dictate management of cellular fibroepithelial tumors of the breast. *Breast J*. 2010;16(6):573-80.
25. Fleury EF, Rinaldi JF, Piatto S, Fleury JC, Roveda Junior D. Appearance of breast masses on sonoelastography with special focus on the diagnosis of fibroadenomas. *Eur Radiol*. 2009;19(6):1337-46.
26. Cserni G, Orosz Z, Kulka J, Sápi Z, Kálmán E, Bori R. Divergences in diagnosing nodular breast lesions of noncarcinomatous nature. *Pathol Oncol Res*. 2006;12(4):216-21.
27. Lee AH, Hodi Z, Ellis IO, Elston CW. Histological features useful in the distinction of phyllodes tumour and fibroadenoma on needle core biopsy of the breast. *Histopathology*. 2007;51(3):336-44.
28. El Hag IA, Aodah A, Kollur SM, Attallah A, Mohamed AA, Al-Hussaini H. Cytological clues in the distinction between phyllodes tumor and fibroadenoma. *Cancer Cytopathol*. 2010;118(1):33-40.