

## Fibroadenoma e Tumor Filóide: Semelhanças e Diferenças – Uma Revisão

Costa R<sup>1</sup> † \*, Estrada T<sup>1</sup> †, Faria C<sup>2</sup>, Sousa V<sup>2,3</sup> e Agapito P<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciências Biomédicas Laboratoriais, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>Instituto de Anatomia Patológica, Patologia Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>4</sup>Centro de Diagnóstico Anatómico-Patológico - CEDAP, Coimbra, Portugal

† As autoras contribuíram igualmente para o trabalho

Recebido: novembro 2019/ Publicado: dezembro 2019

### **\*Autor correspondente:**

Raquel Costa

[raquelpirescosta\\_97@hotmail.com](mailto:raquelpirescosta_97@hotmail.com)

### **RESUMO**

As lesões fibroepiteliais são neoplasias mamárias, às quais pertencem o fibroadenoma e o tumor filóide. O fibroadenoma é o tumor benigno mais comum na mama feminina. O tumor filóide é raro, podendo apresentar carácter benigno, borderline ou maligno, sendo que em alguns casos pode recorrer após excisão e/ou metastizar.

Ambas as neoplasias se manifestam, geralmente sob a forma de um nódulo mamário. Na presença destes, a abordagem diagnóstica habitualmente adotada é a “Tríade diagnóstica”, que abrange a avaliação clínica do nódulo, exames imagiológicos e a punção aspirativa por agulha fina. No entanto, as características clínicas, mamográficas, ecográficas e citológicas do fibroadenoma e tumor filóide podem sobrepor-se. Dado o diferente comportamento clínico e prognóstico associado a estas duas entidades, e consequentemente, diferentes abordagens terapêuticas, é muito importante o seu diagnóstico diferencial. Deste modo, é fundamental otimizar as metodologias existentes e/ou recorrer a outras metodologias diagnósticas de modo a diferenciar estas duas entidades.

Assim, este estudo foi realizado com o objetivo de adquirir uma visão mais clara de como é realizado o diagnóstico destas duas patologias, bem como, destacar as características citológicas e histológicas mais relevantes, para além de abordar outras metodologias estudadas, ainda não utilizadas no diagnóstico. importantes para seleção terapêutica, follow-up e prognóstico da doente.

**Palavras-chave:** Mama, Fibroadenoma, Tumor filóide, Punção Aspirativa por Agulha Fina, *Core biopsy*

## LESÕES FIBROEPITELIAIS

As lesões fibroepiteliais são patologias mamárias que englobam um grupo heterogêneo de neoplasias bifásicas, caracterizadas por diferentes graus de proliferação epitelial e estromal<sup>1-5</sup>.

Normalmente, estas lesões manifestam-se clinicamente sob a forma de nódulos mamários<sup>6,7</sup> e incluem, entre outras patologias, o fibroadenoma e o tumor filóide<sup>4,5,8</sup>. Estas entidades apresentam características clínicas, imagiológicas, citológicas e histológicas que se podem sobrepor<sup>8</sup>. Dado o diferente comportamento clínico e prognóstico associado a estas, e consequentemente, diferentes abordagens terapêuticas, é muito importante o seu diagnóstico diferencial<sup>3,8</sup>.

Assim, este trabalho realizou-se com o intuito de adquirir uma visão mais clara de como é realizado o diagnóstico destas duas patologias, bem como, destacar as características citológicas e histológicas mais relevantes, para além de abordar outras metodologias estudadas, ainda não utilizadas no diagnóstico.

### Fibroadenoma

O fibroadenoma é a lesão fibroepitelial e o tumor benigno mais comum da mama feminina<sup>3</sup>. Estima-se que 10% da população feminina tenha um fibroadenoma<sup>9</sup>, manifestando-se mais comumente em mulheres entre os 14 e os 35 anos, mas podendo ocorrer em qualquer idade<sup>10</sup>. Geralmente, o fibroadenoma tem um crescimento lento, embora durante a gravidez possa apresentar um crescimento mais rápido. Pode, também, regredir e calcificar durante a menopausa<sup>5,10,11</sup>. Estes factos apoiam a teoria etiológica hormonal do fibroadenoma<sup>10</sup>.

Como o fibroadenoma não apresenta risco de recorrência ou metástase<sup>12</sup>, o seu tratamento clássico resume-se a acompanhamento clínico ou cirurgia, sendo recomendado uma exérese simples em mulheres com idade superior a 30

anos ou em lesões que apresentem mais de 5 cm de diâmetro ou, ainda, lesões que cresçam rapidamente<sup>13</sup>.

O fibroadenoma apresenta variantes incomuns, tais como, o fibroadenoma celular, que pode mimetizar um tumor filóide, o fibroadenoma complexo, o fibroadenoma juvenil, também denominado por vezes “fibroadenoma gigante”, e o fibroadenoma mixoide<sup>2</sup>.

### Tumor Filóide

Os tumores filóides são muito menos comuns do que os fibroadenomas, representando menos de 1% de todos os tumores primitivos da mama e 2 a 3% dos tumores fibroepiteliais<sup>3,11,14-16</sup>. Podem ocorrer em qualquer idade, mas são mais comuns em idades entre os 40 e os 50 anos<sup>3,16</sup>. Estes apresentam geralmente um crescimento rápido<sup>3,16</sup> e podem ser classificados em benignos (60-75%), *borderline* (15-20%) ou malignos (10-20%)<sup>3</sup>. O prognóstico deste tipo de tumores é variável, dependendo essencialmente do tipo histológico, do tamanho tumoral, do estado das margens cirúrgicas tumorais e da doença residual mínima<sup>16</sup>.

Os tumores filóides podem recorrer e/ou metastizar, sendo que as taxas de recorrência e metastização aumentam com o grau da lesão<sup>3,16</sup>. Os tumores filóides malignos apresentam uma taxa de recorrência na ordem dos 23-30%, os *borderline* na ordem dos 14-25%, e os benignos recorrem em menos de 10-17% dos casos, sendo que o tumor recorrente pode ser de grau superior ou inferior ao tumor primitivo<sup>3,16,17</sup>. A taxa de metastização do tumor filóide é de cerca de 2%, sendo que ocorre quase exclusivamente em tumores filóides malignos<sup>17</sup>. Os casos em que ocorrem metástases à distância podem resultar na morte do doente<sup>12</sup>. O tratamento consiste na exérese local alargada ou mastectomia simples, esta

última no caso de tumores grandes em mamas relativamente pequenas<sup>16</sup>.

### TRÍADE DIAGNÓSTICA

Um nódulo, seja de fibroadenoma ou de tumor filóide, pode ser detetado por palpação ou acidentalmente por exames de imagem<sup>18</sup>. Assim, a abordagem diagnóstica habitualmente adotada é a “Tríade diagnóstica”<sup>1,18</sup>, que combina três tipos de testes, nomeadamente, a avaliação clínica do nódulo mamário, exames imagiológicos como a ecografia e/ou a mamografia, e a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)<sup>7,18</sup>.

### Avaliação Clínica

O diagnóstico diferencial entre o fibroadenoma e o tumor filóide, durante o exame físico, é extremamente difícil<sup>1,2,19</sup>, pois ambas as patologias se manifestam clinicamente como um nódulo mamário bem circunscrito, de consistência fibroelástica, móvel, lobulado e indolor<sup>13,20</sup>. Os fibroadenomas apresentam um crescimento lento e nódulos de menores dimensões (1 a 3 cm)<sup>2,13,20,21</sup> quando comparados aos tumores filóides que exibem um crescimento rápido<sup>13</sup> e nódulos de maiores dimensões (1 a 5 cm)<sup>20</sup>. Contudo, o fibroadenoma pode atingir maiores dimensões (6 a 7 cm) e ter um crescimento rápido durante a gravidez e lactação<sup>13</sup>.

Geralmente, o fibroadenoma apresenta apenas um nódulo, mas em 20% dos casos podem manifestar múltiplos nódulos. Todavia, doentes tratados com terapia imunossupressora de ciclosporina A têm propensão ao desenvolvimento de fibroadenomas múltiplos, bilaterais e/ou de tamanho maior que o habitual<sup>2</sup>.

Por outro lado, 20% dos casos de tumor filóide podem atingir dimensões acima de 10 cm e há relatos de tumores que atingiram toda a dimensão da mama<sup>13,17,22</sup>. Pode ocorrer com igual probabilidade em ambas as mamas e em

qualquer quadrante da mama, incluindo o mamilo e o tecido mamário ectópico<sup>17,22</sup>. Raramente a apresentação é bilateral<sup>22</sup>.

É de realçar, que embora os fatores idade e dimensão do nódulo possam dar alguma pista diagnóstica relativamente à neoplasia fibroepitelial em estudo, estes fatores não devem ser demasiado enfatizados<sup>23</sup>.

### Exames Imagiológicos

Aquando da deteção ou suspeita do(s) nódulo(s), o médico reencaminha a doente para ecografia mamária e/ou mamografia. Em raros casos é necessário realizar-se ressonância magnética mamária<sup>13</sup>.

A realização dos exames imagiológicos depende da idade da doente, deste modo, realiza-se uma mamografia em mulheres com idades superiores a 30 anos e uma ecografia em mulheres com idades inferiores a 30 anos<sup>1</sup>, devido ao facto de as mulheres mais jovens apresentarem tecido mamário radiologicamente denso e sensível a radiação ionizante<sup>13</sup>, dificultando a observação do(s) nódulo(s) mamário(s) numa mamografia.

No exame ecográfico, tanto os nódulos de fibroadenoma como os de tumor filóide apresentam uma forma lobulada (em alguns casos redonda ou oval), bem circunscrita e com margens lisas<sup>20,22</sup>.

Relativamente ao padrão de eco dos nódulos, os fibroadenomas são hipocóicos em relação ao tecido adjacente, enquanto que os tumores filóides podem ser hipocóicos ou heterogéneos em relação ao tecido adjacente<sup>24</sup>.

No exame mamográfico as duas patologias manifestam-se como massas bem circunscritas com forma lobulada (em alguns casos redonda ou oval)<sup>19,24</sup>. As massas identificadas como fibroadenomas geralmente são homogéneas, com 1 a 3 cm e podem-se visualizar calcificações grosseiras em fibroadenomas “velhos” ou em involução<sup>13,17,24</sup>. Por outro lado, a maioria dos tumores filóides

são opacos com dimensões maiores que os fibroadenomas, na generalidade dos casos e ocasionalmente, podem apresentar calcificações intratumorais<sup>24</sup>.

### **Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)**

Depois de confirmada a existência de um nódulo é necessário verificar a natureza do mesmo (benigno ou maligno)<sup>12,13</sup>. Assim, a realização de uma PAAF é de enorme importância, pois apresenta uma taxa de sensibilidade de 70 a 90%, e de 99,6% quando associada a avaliação clínica e exames imagiológicos e uma taxa de falsos negativos inferior a 1%, a qual aumenta em mulheres com mais de 35 anos<sup>25</sup>.

No entanto, quando se trata da diferenciação entre fibroadenoma e tumor filóide, a PAAF apresenta uma sensibilidade de 32% a 77%, devido à sobreposição de características citológicas<sup>26</sup>.

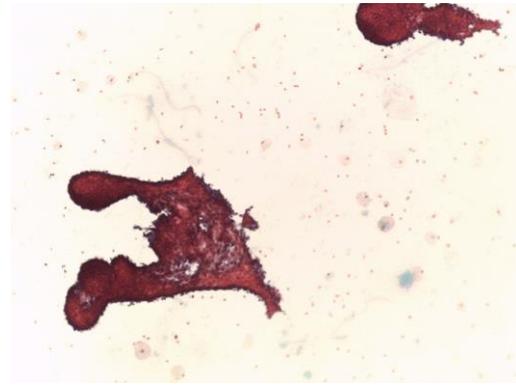
O diagnóstico de tumores filóides malignos, geralmente não apresenta muitas dificuldades, pois o componente estromal é dominante, com acentuada atipia nuclear, pleomorfismo e alta atividade mitótica<sup>26</sup>.

### **Citologia de Fibroadenoma**

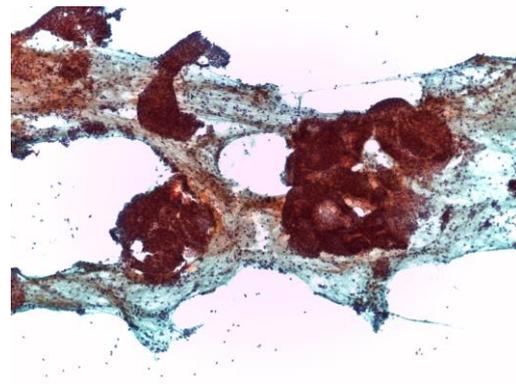
As preparações citológicas de uma PAAF de fibroadenoma, geralmente exibem agrupamentos de células epiteliais com projeções com aspeto de “folha”, “chifre” ou “dedo de luva” (**Figura 1**)<sup>1,2,20</sup>, numerosos núcleos nus de células mioepiteliais e retalhos de estroma (**Figura 2**)<sup>2,23</sup>. Ocasionalmente, podem ser observados macrófagos espumosos (**Figura 1**)<sup>2</sup> e células apócrinas<sup>1,20,27</sup>.

Geralmente, carecem de atividade mitótica (exceto em mulheres jovens ou grávidas) e comumente não é observada atipia nuclear significativa nas células estromais<sup>2</sup>. No entanto, a presença ocasional de atipia nuclear e de células intactas pode levar a um diagnóstico de atipia ou mesmo de

malignidade. Assim, é muito importante, ter esta noção, quando se faz uma avaliação citológica de uma lesão fibroepitelial<sup>2</sup>.



**Figura 1.** Fibroadenoma - citologia de fibroadenoma corada com a técnica de *Papanicolaou*, apresentando dois agrupamentos de células epiteliais, um dele com aspeto de “dedos de luva” e presença de alguns macrófagos (ampliação original x10).

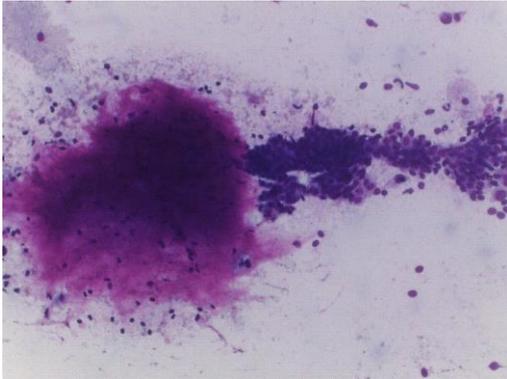


**Figura 2.** Fibroadenoma - agrupamentos de células epiteliais coesas, núcleos nus e retalhos de estroma (Coloração de *Papanicolaou*, ampliação original x10).

### **Citologia de Tumor Filóide**

Citologicamente um tumor filóide apresenta uma mistura de fragmentos estromais com celularidade variável (desde células fusiformes isoladas, dispersas pelo esfregaço ou em agregados fibromixóides e/ou agregadas em retalhos hiper celulares) e células epiteliais benignas (**Figura 3** e **Figura 4**)<sup>2</sup>. As células apócrinas e as células gigantes multinucleadas são raras nesta patologia<sup>1,2,20,27</sup>.

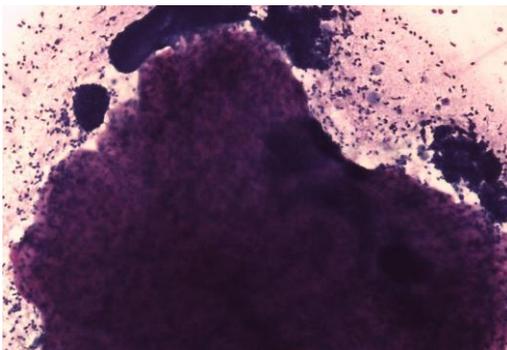
Ocasionalmente, pode existir a presença de células estromais com atipia nuclear e atividade mitótica, porém, a presença de atipia nuclear significativa<sup>2</sup> (incluindo pleomorfismo nuclear, hiper cromasia, cromatina nuclear grosseira e contornos nucleares irregulares), atividade mitótica proeminente e elementos sarcomatosos são características de tumor filóide maligno<sup>2</sup>.



**Figura 3.** Tumor filóide – agrupamento de células epiteliais à direita; retalho de estroma à esquerda (Coloração de *May-Grünwald-Giemsa*, amplificação original x40).

### **Diagnóstico Diferencial Citológico**

Ambas as patologias apresentam um padrão bifásico com componentes epiteliais e estromais, porém, as principais diferenças citológicas assentam essencialmente no estroma (**Figura 2 e Figura 4**)<sup>23</sup>.



**Figura 4.** Tumor filóide - citologia de tumor filóide corada com a técnica de *May-Grünwald-Giemsa* evidenciando hiper celularidade estromal e elevada relação estromal/epitelial. A componente estromal manifesta-se ao longo de toda a figura com três pequenos agrupamentos de células epiteliais coesas, um ao cima, um à direita do componente estromal e outro à esquerda (ampliação original x20).

*Scoleyer et al.* propuseram que a presença de fragmentos estromais hiper celulares é a melhor característica na distinção entre tumor filóide e fibroadenoma<sup>28</sup>. Este facto foi comprovado por *Maritz et al.*<sup>12</sup>, que observaram maior celularidade estromal nos tumores filóides (**Figura 4**). Ainda assim, alguns autores sugerem que não deve ser considerada isoladamente como a característica citológica diferenciadora<sup>12,23</sup>.

*Bandyopadhyay et al.*<sup>23</sup>, referem que os fragmentos estromais de tumores filóides são maiores e hiper celulares, com bordos mais bem definidos as em comparação aos fragmentos estromais dos fibroadenomas (**Figura 2 e Figura 4**)<sup>23</sup>.

Vários estudos referem a importância das células fusiformes para o diagnóstico diferencial<sup>2,26,29</sup>. De acordo com *El Hag et al.*<sup>26</sup>, se a presença de células fusiformes for superior a 30% da população total de células dispersas é provável que seja um tumor filóide, no entanto se estas células não excederem os 10% provavelmente tratar-se-á de um fibroadenoma<sup>2,26</sup>.

Ainda nos estudos realizados por *Maritz et al.* e por *Bandyopadhyay et al.* observou-se uma relação estroma-epitélio mais acentuada nos tumores filóides benignos que nos fibroadenomas, pelo que estes, por outro lado, apresentaram significativamente mais fragmentos epiteliais<sup>12,23</sup>.

No entanto, estas características citológicas, porque sobreponíveis, podem não ser suficientes para diferenciar um fibroadenoma de um tumor filóide. As limitações da PAAF<sup>2,12</sup>, nomeadamente, a subjetividade dos patologistas durante o diagnóstico citológico e a limitação da amostra, apenas permite obter e avaliar uma pequena porção de lesão, levaram à necessidade de recorrer à avaliação destas lesões, nomeadamente a *core biopsy* e estudos moleculares<sup>2,12</sup>.

## CORE BIOPSY

Em caso de achados clínicos, imagiológicos e/ou citológicos suspeitos/inconclusivos, é recomendado fazer biópsia das lesões<sup>16</sup>. Atualmente, a core biopsy é uma das principais técnicas utilizadas na avaliação de lesões mamárias, por ser uma técnica pouco invasiva e por possuir uma elevada precisão e sensibilidade<sup>5,30</sup>.

Segundo a literatura, a eficácia diagnóstica da core biopsy é superior à do estudo citológico para estas lesões fibroepiteliais, apresentando menores taxas de falsos-negativos para tumor filóide, bem como achados inconclusivos<sup>16</sup>. No entanto, o diagnóstico de tumores filóides através da utilização da core biopsy e a sua diferenciação com fibroadenomas continua a ser difícil e nem sempre possível, com uma taxa de falsos-negativos de até 39% e de falsos-positivos de até 17%<sup>5,16,30</sup>.

*Choi e Kooque* compararam os diagnósticos histológicos de tumor filóide obtidos por core biopsy com os diagnósticos obtidos por biópsia excisional, em 129 casos<sup>8</sup>. Dos 129 casos, 50 apresentaram um diagnóstico discordante entre a core biopsy e a biópsia excisional. Destes, 25 foram identificados na core biopsy como fibroadenomas e na biópsia excisional corresponderam a tumores filóides benigno (23 casos) ou *borderline* (2 casos)<sup>8</sup>. Noutro estudo feito por *Tsang et al.*, dos 49 casos de tumor filóide identificados por biópsia excisional, 28 tinham sido identificados previamente por core biopsy como tumor filóide, 16 como lesão fibroepitelial, 3 como fibroadenoma e em dois casos não foi possível fazer o diagnóstico através da core biopsy<sup>30</sup>. Esta limitação deve-se ao facto de muitas das características histológicas dos fibroadenomas e dos tumores filóides serem subjetivas e sobrepostas, bem como à heterogeneidade do componente estromal do tumor filóide e devido ao facto de

apenas ser obtida uma pequena porção da lesão através da core biopsy<sup>3,8</sup>. Assim, estudos têm sido feitos com o objetivo de encontrar características histológicas que permitem distinguir os tumores filóides dos fibroadenomas em amostras obtidas por core biopsy<sup>8,30-33</sup>.

### Histologia de Fibroadenoma

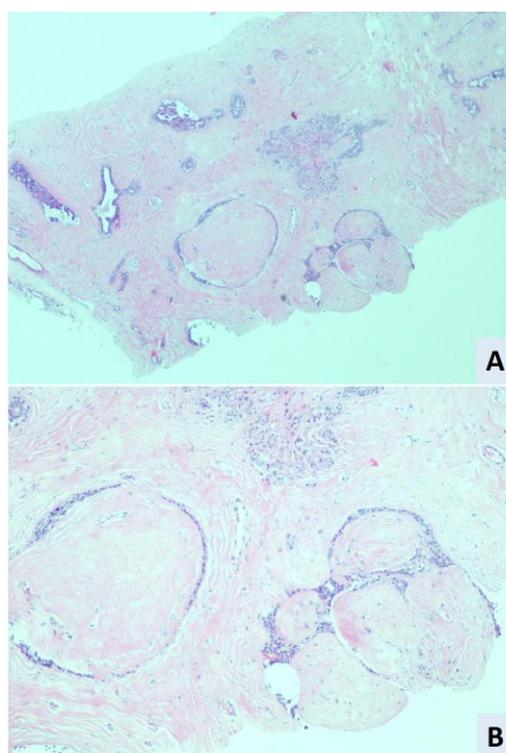
Microscopicamente, o fibroadenoma mostra uma proliferação epitelial e estromal, esta última dando origem aos padrões pericanalicular e intracanalicular. O padrão pericanalicular é formado pela proliferação estromal em torno dos ductos e o padrão intracanalicular é formado por compressão dos elementos ductais pelo componente estromal em proliferação, formando espaços semelhantes a fendas<sup>34</sup> (**Figura 5**). A lesão é circunscrita, não infiltrando o tecido normal circundante<sup>2</sup>. Tal como no tecido mamário normal, os espaços glandulares são revestidos por células luminais e mioepiteliais com a membrana basal bem definida e intacta<sup>34</sup>. O estroma dos fibroadenomas normalmente não apresenta atipia nuclear significativa nem figuras de mitose. Frequentemente apresenta um aspeto laxo, mixoide, principalmente em jovens. Nas mulheres mais velhas, o estroma tende a ser hipocelular e densamente hialinizado<sup>2</sup> (**Figura 5**). Com menos frequência, podem ser observados focos de diferenciação de musculatura lisa e hiperplasia estromal pseudo-angiomatosa<sup>2,35</sup>.

### Histologia de Tumor Filóide

Microscopicamente, o tumor filóide apresenta um padrão de crescimento estromal intracanalicular exagerado, crescimento este com padrões semelhantes a folhas que se projetam para os lumens (**Figura 6A**). Tal padrão está presente em muitos fibroadenomas<sup>2,34</sup>.

Como já referido anteriormente, as características histológicas apresentadas pelo tumor filóide são semelhantes às do

fibroadenoma, principalmente as apresentadas pelo tumor filóide benigno (**Figura 6**) e por isso estudos têm sido feitos para encontrar características que permitam diferenciar e diagnosticar estas entidades, nomeadamente através da *core biopsy*, uma das principais abordagens diagnósticas<sup>30–33</sup>.



**Figura 5.** Fibroadenoma - corte corado com hematoxilina-eosina de um fibroadenoma, mostrando um padrão intra e pericanalicular, com ductos mamários sem aspetos proliferativos do epitélio e apresentando um estroma pouco celular e acentuadamente hialinizado (ampliações originais x100 (A) e x200 (B)). Fonte: *Yang et al. 2014*

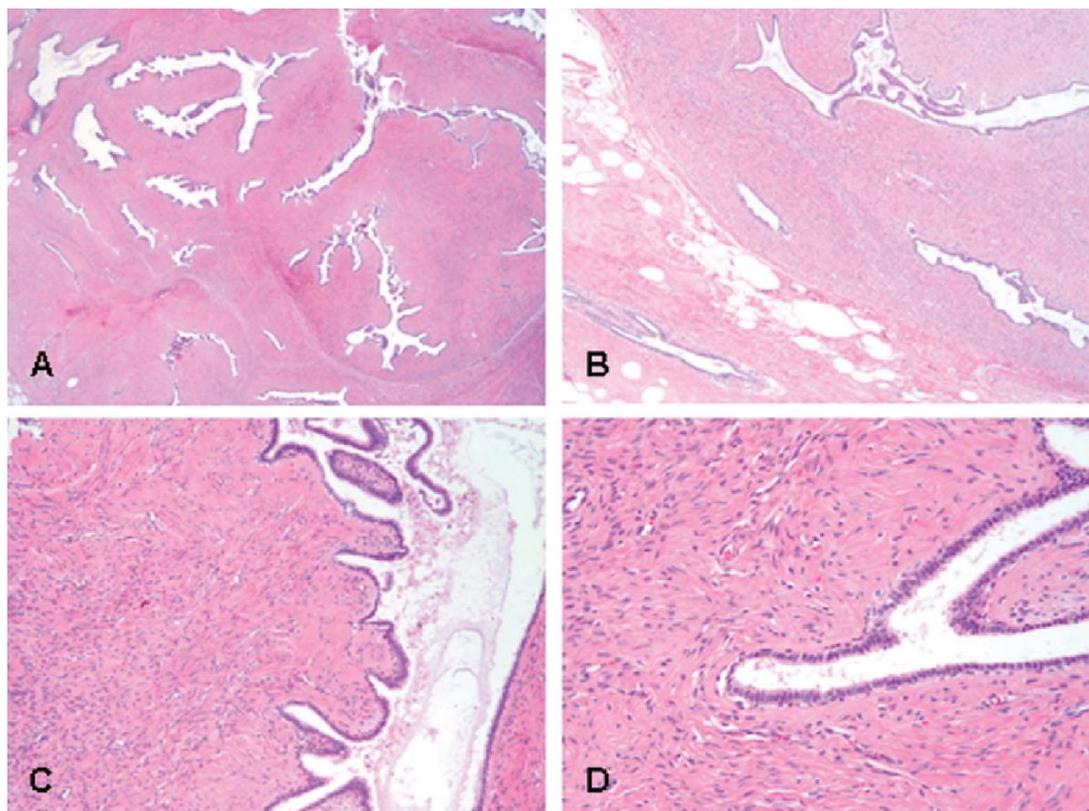
As características encontradas incluem a presença de mais de duas mitoses por campo a uma ampliação de 10x, sendo que o número aumenta com o grau histológico do tumor<sup>2,30–34</sup> (**Figura 6C e 6D, Figura 7D, e Figura 8D**). Incluem também maior celularidade estromal relativamente ao fibroadenoma (**Figura 6C e 6D e Figura 8C**), no entanto áreas do tumor filóide podem apresentar uma baixa celularidade, para além da existência de raros casos de fibroadenomas que apresentavam celularidade moderada<sup>2,30–34</sup>. São características do tumor

filóide o sobrecrecimento estromal observado a uma ampliação de 10x (**Figura 7C e Figura 8B**), a condensação estromal subepitelial, a atipia e pleomorfismo nuclear estromais (Figura 7D e Figura 8B) e a heterogeneidade estromal, sendo esta última mais acentuada em tumores filóides malignos (**Figura 8A**)<sup>2,30–34</sup>. Outras características encontradas compreendem também a fragmentação do tecido e a presença de tecido adiposo no estroma, sendo que num estudo estas características não foram um critério de distinção útil. Por fim, é característica do tumor filóide uma margem tumoral invasiva (**Figura 7B**), porém, certos autores defendem que não está presente no tumor filóide benigno, e outros relataram a presença de margens infiltrativas numa percentagem significativa de fibroadenomas<sup>2,30–34</sup>.

Em tumores *borderline* e malignos (**Figura 7 e Figura 8**) há a presença de pleomorfismo estromal (**Figura 8C**), e apenas nos malignos, podem estar presentes elementos heterólogos atípicos<sup>2,30–34</sup>.

Tal como no fibroadenoma, podem também ser vistas áreas estromais com alterações mixoides, hialinização e hiperplasia pseudoangiomatosa, sendo esta última mais comum em tumores filóides do que em fibroadenomas<sup>2,30–34</sup>.

A maioria das características referidas acima podem ser observadas ocasionalmente, tanto nos fibroadenomas como nos tumores filóides<sup>31</sup>. Vários autores defendem que para o diagnóstico de tumor filóide é necessário ter em conta a presença de um conjunto de várias características e não apenas considerar uma característica isoladamente. *Yasir et al.* concluíram que na ausência de atividade mitótica proeminente, que isoladamente favorece o diagnóstico de tumor filóide, a presença de pelo menos três características histológicas (sobrecrecimento estromal, aumento da celularidade estromal, fragmentação do estroma, infiltração de tecido adiposo, heterogeneidade estromal,



**Figura 6.** Tumor filóide benigno - corte corado com hematoxilina-eosina de um tumor filóide benigno, que permite observar as características histológicas: (A e B) ductos dilatados característicos com padrão de crescimento estromal intracanalicular exagerado; (C e D) proliferação de células fusiformes do estroma sem pleomorfismo nuclear significativo ou mitoses (ampliações originais x20 (A), x40 (B), x100 (C), x200 (D)). Fonte: *Yang et al. 2014*

condensação estromal subepitelial e pleomorfismo nuclear estromal) favorece o diagnóstico de tumor filóide<sup>32</sup>.

Apesar dos vários estudos, continua a não ser sempre possível o diagnóstico diferencial destas duas entidades, nomeadamente através da *core biopsy*<sup>3,8</sup>. Nos casos que apresentam aumento da celularidade estromal, atipia, ou atividade mitótica que não pode ser categorizada com certeza, é recomendado ser dado um diagnóstico de “lesão fibroepitelial” e realizar a classificação após a excisão, onde é possível observar a histologia de maior área tumoral<sup>3,35</sup>. No entanto, estudos sugeriram, também, que a distinção entre fibroadenoma e tumor filóide benigno não é viável mesmo através da avaliação da biópsia excisional em alguns casos<sup>8</sup>.

A realização da biópsia excisional permite avaliar a macroscopia das lesões, no entanto esta também não apresenta características que

permitam realizar um diagnóstico diferencial na maioria dos casos.

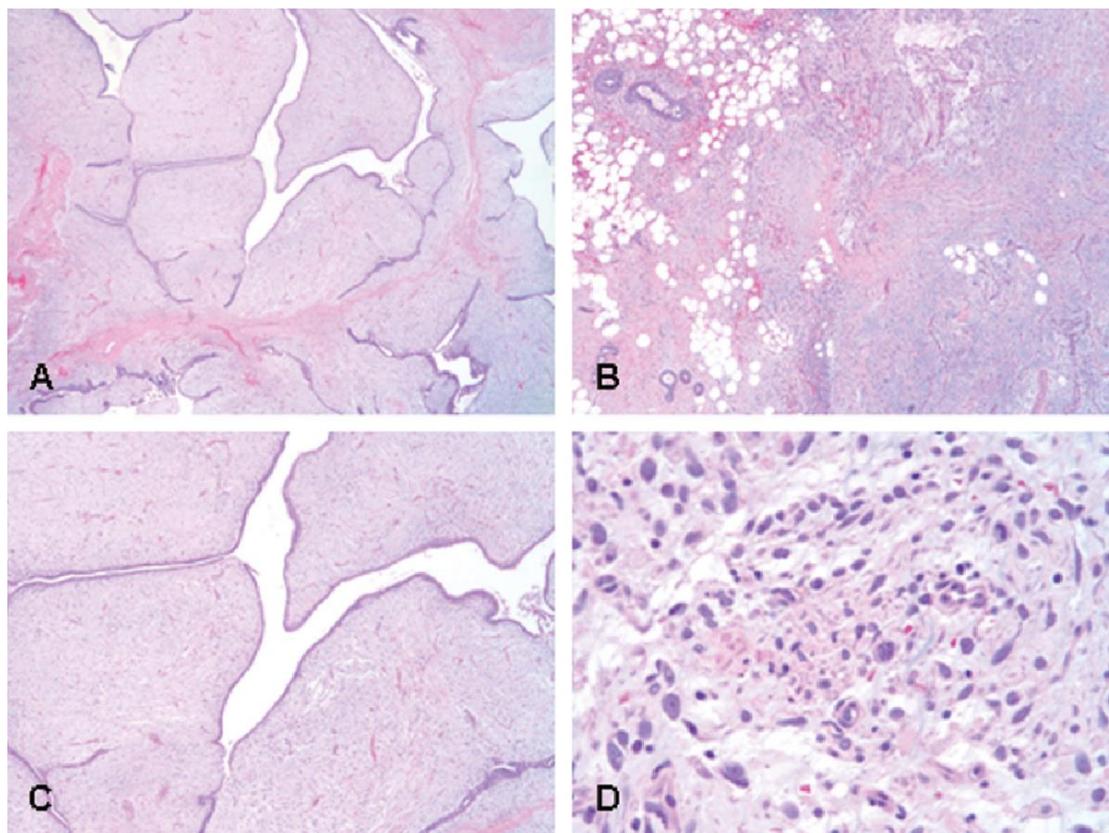
## MACROSCOPIA

### Achados Macroscópicos de Fibroadenoma

Macroscopicamente, os fibroadenomas apresentam-se como massas ovóides, circunscritas, firmes e brancas. A superfície de corte é normalmente esbranquiçada e homogênea, podendo ser lobulada e apresentar espaços semelhantes a fendas<sup>2,35</sup>. Áreas de calcificação podem estar presentes<sup>2</sup>.

### Achados Macroscópicos de Tumor Filóide

Macroscopicamente, o tumor filóide apresenta-se como uma massa sólida circunscrita, como o fibroadenoma<sup>2,35</sup>. A superfície de corte apresenta uma cor acastanhada, cinza amarelado ou rosa e exibe



**Figura 7.** Tumor filóide borderline - corte corado com hematoxilina-eosina de um tumor filóide borderline, que permite observar as características: (A) semelhante ao tumor filóide benigno; (B) margens invasivas com células tumorais a invadir o tecido mamário residual circundante; (C) hiper celularidade estromal; e (D) pleomorfismo nuclear moderado e mitoses (ampliações originais x40 (A e B), x100 (C), x400 (D)). Fonte: *Yang et al. 2014*

espaços semelhantes a fenda com crescimento estromal nodular intercalado. Tumores grandes podem conter áreas de hemorragia e/ou necrose. O tumor filóide maligno pode ter uma superfície de corte semelhante ao sarcoma, com uma consistência mais suave que a do fibroadenoma ou do tumor filóide benigno<sup>2,35</sup>.

### IMUNOHISTOQUÍMICA

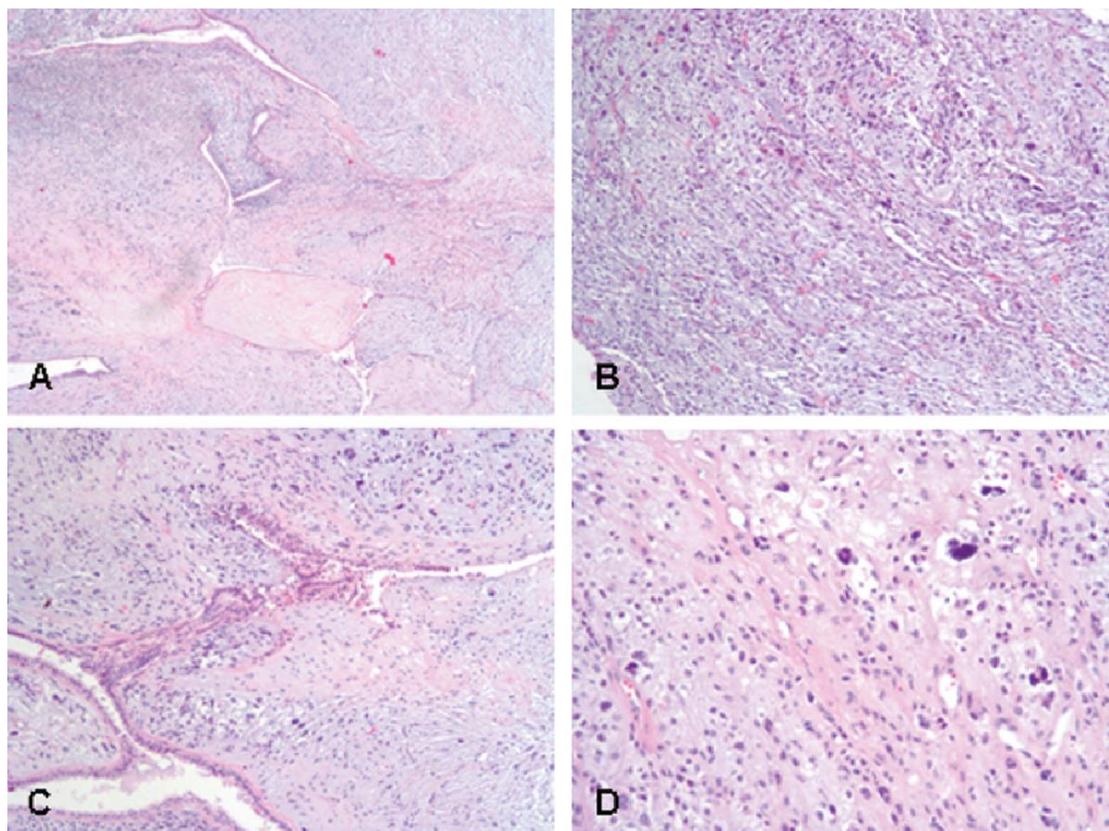
A imunohistoquímica geralmente não é utilizada para diagnóstico destas entidades<sup>2</sup>. No entanto, estudos foram feitos de forma a avaliar a utilidade de alguns marcadores no diagnóstico diferencial destas entidades, sendo que não foi encontrado nenhum marcador que realmente permita realizar um diagnóstico diferencial em todos os casos<sup>33,36</sup>.

*Lazaro et al.* concluíram que a presença de uma expressão aumentada de ki-67 (>5%)

favorece o diagnóstico de tumor filóide, no entanto a baixa expressão ou ausência deste marcador não permite realizar um diagnóstico diferencial, visto que existem casos de tumores filóides que apresentaram baixa expressão/ausência deste marcador<sup>33</sup>. Da mesma forma, a expressão aumentada do marcador topoisomerase II $\alpha$  (>5%) favorece o diagnóstico de tumor filóide, todavia muitos casos de tumor filóide não apresentam expressão deste marcador<sup>33</sup>.

### DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Pouco ainda se sabe sobre alterações genéticas que levem ao aparecimento de um fibroadenoma ou de um tumor filóide<sup>37</sup>. Foram encontradas mutações no exão 2 do MED12 em muitos casos de fibroadenoma, tumor filóide benigno e borderline e menos comumente em tumores filóides malignos, teorizando-se que



**Figura 8.** Tumor filóide maligno - corte corado com hematoxilina-eosina de um tumor filóide maligno, que permite observar as características: (A) heterogeneidade do estroma mostrando áreas de estroma com maior celularidade (canto superior direito) e áreas hipocelulares (canto inferior esquerdo); (B) sobrecrecimento do estroma com pleomorfismo nuclear marcado; (C) estroma celular e pleomórfico; (D) grande número de mitoses (ampliações originais x40 (A), x10 (B e C), x200 (D)). Fonte: Yang *et al.* 2014

mutações neste gene podem constituir o evento condutor à maioria das patologias mencionadas acima, à exceção do tumor filóide maligno<sup>37,38</sup>. Sendo uma mutação comum a fibroadenomas e tumores filóides benignos e borderline, esta mutação não pode ser usada como alvo para a realização de um diagnóstico.

Tal *et al.* desenvolveram um teste molecular prático que utiliza um conjunto de transcritos de cinco genes (ABCA8, APOD, CCL19, FN1 e PRAME), de modo a auxiliar no diagnóstico diferencial entre fibroadenomas e tumores filóides, em amostras de tecido incluídas em parafina e fixadas em formol<sup>39</sup>. Este ensaio classificou com precisão 92,6% das lesões fibroepiteliais em 230 biópsias pré-operatórias como fibroadenomas ou tumores filóides, e apresentou sensibilidade de 82,9% e especificidade de 94,7%. No futuro, este ensaio pode vir a assumir um papel adjuvante

importante em casos histologicamente ambíguos<sup>39</sup>.

### CONCLUSÃO

O fibroadenoma e o tumor filóide são as principais entidades a considerar quando falamos de lesões fibroepiteliais da mama. Dado o diferente comportamento clínico e prognóstico destas duas entidades tumorais, e conseqüentemente, diferente tratamento, é muito importante o seu diagnóstico diferencial. Contudo, este nem sempre é possível através da realização da tríade diagnóstica, devido à sobreposição de características clínicas, imagiológicas e citológicas exibidas por estas duas entidades.

No entanto, a idade da doente, a dimensão do nódulo e características citológicas, tais como, hiper celularidade estromal, quantidade de células fusiformes pela população total de

células dispersas e relação estroma-epitélio, podem auxiliar na distinção entre fibroadenoma e tumor filóide.

Nos casos em que não é possível diferenciar as duas patologias através da tríade diagnóstica, procede-se à realização da *core biopsy*. Foram encontradas várias características histológicas que podem permitir a realização de diagnóstico diferencial entre o tumor filóide e o fibroadenoma, nomeadamente o número de figuras de mitose, a celularidade estromal, o pleomorfismo e a heterogeneidade estromal. No entanto, devido à sobreposição destas características, para além da heterogeneidade estromal do tumor filóide, a *core biopsy* pode ser inconclusiva ou não permitir um diagnóstico de certeza.

Nestes casos é necessário recorrer à biópsia excisional, sendo esta considerada a técnica *gold standard*.

Esforços devem continuar a ser realizados de forma a obter um correto diagnóstico pré-operatório destes tumores, de forma a evitar a excisão de um número elevado de fibroadenomas e a não excisão de tumores filóides.

Uma possível abordagem futura será o diagnóstico molecular, porém apenas foi encontrado um estudo que apresentava um teste molecular para o diagnóstico diferencial destas entidades, com elevada precisão, sensibilidade e especificidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cibas ES, Ducatman BS. Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates. Fourth Ed. Elsevier; 2014.
2. Tan BY, Tan PH. A Diagnostic Approach to Fibroepithelial Breast Lesions. Surg Pathol Clin [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Oct 19];11(1):17–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29413655>
3. Krings G, Bean GR, Chen Y-Y. Fibroepithelial lesions; The WHO spectrum. Semin Diagn Pathol [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Oct 25];34(5):438–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28688536>
4. Tse G, Tan PH, Schmitt F. Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast. New York: Springer; 2013.
5. Giri D. Recurrent challenges in the evaluation of fibroepithelial lesions. Arch Pathol Lab Med. 2009 May;133(5):713–21.
6. Grace T. McKee. Citologia de Aspiração por Agulha Fina - Breast - CytologyStuff [Internet]. [cited 2019 May 28]. Available from: <https://cytologystuff.com/study/non-gyn-atlas/fine-needle-aspiration-cytology-breast/>
7. Shambayati B, Ashford and St Peter's Hospitals Foundation Trust. Cytopathology. New York: Oxford University Press; 2011.
8. Choi J, Koo JS. Comparative study of histological features between core needle biopsy and surgical excision in phyllodes tumor. Pathol Int. 2012 Feb;62(2):120–6.
9. Shaik AN, Ruterbusch JJ, Abdulfatah E, Shrestha R, Daaboul MHDF, Pardeshi V, et al. Breast fibroadenomas are not associated with increased breast cancer risk in an African American contemporary cohort of women with benign breast disease. Breast Cancer Res. 2018 Aug;20(1).
10. Ajmal M, Van Fossen K. Breast Fibroadenoma. StatPearls. 2019.
11. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Patologia Básica. 9th ed. Elsevier; 2013.
12. Maritz RM, Michelow PM. Cytological Criteria to Distinguish Phyllodes Tumour of the Breast from Fibroadenoma. Acta Cytol [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2019 Oct 30];61(6):418–24. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/477573>
13. Almeida ACO. Fibroadenomas Mamários-Que Entidade? Artigo de Revisão [Internet]. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Available from: [https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/31286/1/Trabalho final 6oano\\_ Fibroadenomas Mamários.pdf](https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/31286/1/Trabalho%20final%206oano_Fibroadenomas%20Mam%C3%A1rios.pdf)

14. Pătrașcu A, Florina Popescu C, Pleșea IE, Bădulescu A, Tănase F, Mateescu G. Clinical and cytopathological aspects in phyllodes tumors of the breast. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50(4):605–11.
15. Aydoğan F, Taşçı Y, Sagara Y. Phyllodes tumors of the breast. In: *Breast Disease: Management and Therapies*. 2016.
16. Nunes FC, Dias MF, Torgal I. Tumor filóide da mama: análise retrospectiva de 28 casos. *Acta Obs Ginecol Port*. 2014;8(1):19–23.
17. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R Cl. WHO Classification of Breast Tumours. Fifth Edition. 5th ed. WHO Classification of Tumors Editorial Board, editor. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019. 368 p.
18. DeMay M. *Practical Principles of Cytopathology*. Revised Ed. Chicago: American Society for Clinical Pathology; 2007.
19. Chao T-CC, Lo Y-FF, Chen S-CC, Chen M-FF. Sonographic features of phyllodes tumors of the breast. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2002 Jul [cited 2019 Jun 18];20(1):64–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100421>
20. Syed AZ, Anil P V. *Breast Cytopathology*. New York: Springer; 2007.
21. Kuijper A. Pathogenesis and progression of fibroepithelial breast tumors. 2006 Feb 14;
22. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Khanna AK. Phyllodes tumor of breast: a review article. *ISRN Surg* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jun 18];2013:361469. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23577269>
23. Bandyopadhyay R, Nag D, Mondal SK, Mukhopadhyay S, Roy S, Sinha SK. Distinction of phyllodes tumor from fibroadenoma: Cytologists' perspective. *J Cytol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2019 Jun 18];27(2):59–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157551>
24. Duman L, Gezer NS, Balcı P, Altay C, Başara İI, Durak MG, et al. Differentiation between Phyllodes Tumors and Fibroadenomas Based on Mammographic Sonographic and MRI Features. *Breast Care (Basel)* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2019 Jun 18];11(2):123–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239174>
25. Nazário ACP, Rego MF, De Oliveira VM. Nódulos benignos da mama: Uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta. Vol. 29, *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2007. p. 211–9.
26. El Hag IA, Aodah A, Kollur SM, Attallah A, Mohamed AAE, Al-Hussaini H. Cytological clues in the distinction between phyllodes tumor and fibroadenoma. *Cancer Cytopathol* [Internet]. 2010 Feb 25 [cited 2019 Oct 25];118(1):33–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20094997>
27. Bibbo M, Wilbur DC. *Comprehensive Cytopathology*. Third Edit. Vol. 39, Saunders - Elsevier. 2008.
28. Scolyer RA, McKenzie PR, Achmed D, Lee CS. Can phyllodes tumours of the breast be distinguished from fibroadenomas using fine needle aspiration cytology? *Pathology* [Internet]. 2001 Nov [cited 2019 Oct 31];33(4):437–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11827409>
29. Krishnamurthy S, Ashfaq R, Shin HJ, Sneige N. Distinction of phyllodes tumor from fibroadenoma: a reappraisal of an old problem. *Cancer* [Internet]. 2000 Dec 25 [cited 2019 Oct 30];90(6):342–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156517>
30. Tsang AKH, Chan SK, Lam CCF, Lui PCW, Chau HHL, Tan PH, et al. Phyllodes tumours of the breast - differentiating features in core needle biopsy. *Histopathology*. 2011 Oct;59(4):600–8.
31. Lee AHS, 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 Sep;51(3):336–44.
32. Yasir S, Gamez R, Jenkins S, Visscher DW, Nassar A. Significant histologic features differentiating cellular fibroadenoma from phyllodes tumor on core needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 2014 Sep;142(3):362–9.
33. Jara-Lazaro AR, Akhilesh M, Thike AA, Lui PCW, Tse GMK, Tan PH. Predictors of phyllodes tumours on core biopsy specimens of fibroepithelial neoplasms. *Histopathology*. 2010 Aug;57(2):220–32.

34. Tse G, Tan PH, Schmitt F. Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast: Atlas of Cyto-Histologic Correlates. Heidelberg: Springer; 2013.
35. Yang X, Kandil D, Cosar EF, Khan A. Fibroepithelial tumors of the breast: pathologic and immunohistochemical features and molecular mechanisms. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Oct 25];138(1):25–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24377809>
36. Vilela MHT, De Almeida FM, De Paula GM, Ribeiro NB, Cirqueira MB, Silva ALP, et al. Utility of Ki-67, CD10, CD34, p53, CD117, and mast cell content in the differential diagnosis of cellular fibroadenomas and in the classification of phyllodes tumors of the breast. Int J Surg Pathol. 2014;22(6):485–91.
37. Cani AK, Hovelson DH, McDaniel AS, Sadis S, Haller MJ, Yadati V, et al. Next-gen sequencing exposes frequent MED12 mutations and actionable therapeutic targets in phyllodes tumors. Mol Cancer Res. 2015 Apr;13(4):613–9.
38. Piscuoglio S, Murray M, Fusco N, Marchiò C, Loo FL, Martelotto LG, et al. MED12 somatic mutations in fibroadenomas and phyllodes tumours of the breast. Histopathology. 2015 Nov;67(5):719–29.
39. Tan WJ, Cima I, Choudhury Y, Wei X, Lim JCT, Thike AA, et al. A five-gene reverse transcription-PCR assay for pre-operative classification of breast fibroepithelial lesions. Breast Cancer Res. 2016 Mar;18(1).