

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM MASTOLOGIA

LUIZ ALVES DA SILVA NETO

TUMOR FILOIDE: REVISÃO DA LITERATURA E RELATO DE CASO

Vitória
2022

LUIZ ALVES DA SILVA NETO

TUMOR FILOIDE: REVISÃO DA LITERATURA E RELATO DE CASO

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Mastologia, para obtenção do título de mastologista.

Orientação: Dr. Cleverson Gomes do Carmo Junior

Vitória
2022

LUIZ ALVES DA SILVA NETO

TUMOR FILOIDE: REVISÃO DA LITERATURA E RELATO DE CASO

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Mastologia, para obtenção do título de mastologista. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, 30 de março de 2022.

Orientador

Dr. Cleverson Gomes do Carmo Junior
Universidade Federal do Espírito Santo

Examinador

Dra. Carolina Loyola Prest Ferrugini
Universidade Federal do Espírito Santo

Examinador

Dra. Janine Martins Machado
Universidade Federal do Espírito Santo

RESUMO

O tumor filoide é uma neoplasia benigna rara da mama, usualmente benigno, mas de comportamento biológico variado, podendo assemelhar-se ao fibroadenoma ou demonstrar crescimento rápido e potencial de disseminação metastática. Incide com mais frequência no sexo feminino, após os 40 anos de idade. Em função do seu comportamento variável, as estratégias de manejo desse tumor após o diagnóstico variam consideravelmente. Este trabalho consiste em uma revisão de literatura e um relato de caso de uma paciente atendida no ambulatório de mastologia do Hospital Universitário Antônio Cassiano de Moraes, sobre o tumor filoide nas pacientes femininas, com ênfase no diagnóstico e no tratamento.

Palavras-chave: neoplasias da mama; revisão; saúde da mulher; tumor filoide.

ABSTRACT

Phyllodes tumor is a rare and usually benign breast neoplasm, although it may show variable biological behavior, from very similar to a fibroadenoma to an aggressive fast-growing and metastasizing breast tumor. Occurs more often among women, after the age of 40 years. Due to its variable behavior, management strategies of these lesions vary considerably. In this paper, we review the literature and a case report attended at the mastology outpatient clinic of the Hospital Universitário Antônio Cassiano de Moraes, on phyllodes tumor in female patients, with emphasis on diagnosis and treatment.

Keywords: breast neoplasms; phyllodes tumor; review; women's health.

LISTA DE ABREVIACOES

BLS – Biopsia de Linfonodo Sentinela

MEDLINE – Literatura Internacional em Ciências da Saúde

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

OMS – Organizao Mundial da Saúde

PAAF – Puno Aspirativa por Agulha Fina

PubMed – *US National Library of Medicine National Institutes of Health*

QSL – Quadrante Superior Lateral

QSM – Quadrante Superior Medial

SciELO – *Scientific Electronic Library Online*

T2W-STIR - *T2-weighted short-time inversion-recovery sequence*

USG – Ultrassonografia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos tumores filoides pela OMS – Página 12

Tabela 2 – *Paddington Clinicopathologic Suspicion Score* - Página 16

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de diagnóstico e tratamento do tumor filóide conforme as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network*. Traduzido e adaptado de NCCN, 2021 - Página 20

Figura 2. Fluxograma de diagnóstico e tratamento da recidiva do tumor filóide conforme as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network*. Traduzido e adaptado de NCCN, 2021 - Página 20

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. METODOLOGIA	10
3. REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1 <i>Epidemiologia e patologia dos tumores filoides</i>	11
3.2 <i>Diagnóstico do tumor filóide</i>	13
3.3 <i>Tratamento do tumor filóide</i>	17
3.4 <i>Prognóstico e fatores prognósticos</i>	20
4. CONCLUSÃO	22
5. RELATO DE CASO	23
6. REFERÊNCIAS	25

1. INTRODUÇÃO

O tumor filoide foi descrito pela primeira vez por Johannes Müller em 1983, sob o nome de “cistosarcoma filoide”. A nomenclatura atual foi definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2003 (TELLI *et al*, 2007; GRABOWSKI *et al*, 2007; ZHOU *et al*, 2016a).

Trata-se de uma lesão mamária rara, de natureza fibroepitelial, com incidência de 2,1/milhão de mulheres por ano, correspondendo a menos de 1% entre todas as neoplasias da mama feminina (GRABOWSKI *et al*, 2007). Muitas vezes, apresenta-se como massa mamária palpável, indolor e de crescimento rápido à consulta médica, embora mais raramente seja identificada pela primeira vez em exames de imagem da mama, realizados em virtude dos programas de rastreamento do câncer de mama (TELLI *et al*, 2007; SILVA *et al*, 2012; SIMPSON; LI; DIETZ, 2021).

O comportamento biológico do tumor filoide é variável, desde nódulo estável a grande massa mamária com disseminação metastática. Sendo assim, as diferentes evoluções da lesão podem determinar modificações no planejamento terapêutico e interferir nos índices de recorrência da doença após o tratamento, daí a importância do melhor entendimento dessa neoplasia (TELLI *et al*, 2007; SILVA *et al*, 2012; SIMPSON; LI; DIETZ, 2021). Todavia, ainda é comum que as equipes médicas assistentes estejam mais habituadas a lidar com o carcinoma ductal invasor do que com o manejo particular dos diferentes tipos de tumor filoide, tendendo a manejá-lo de maneira inapropriada (GRABOWSKI *et al*, 2007).

O presente trabalho consiste em uma revisão simples da literatura e um relato de caso sobre o tumor filoide entre pacientes do sexo feminino, englobando aspectos gerais, diagnóstico, tratamento e fatores prognósticos.

2. METODOLOGIA

Os artigos que fundamentam este trabalho foram obtidos por meio das bases de dados *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Foram adotadas, para busca nessas bases de dados, as versões em língua portuguesa e inglesa dos seguintes descritores: tumor filóide, *phyllodes tumor*, diagnóstico, *diagnosis*, tratamento, *treatment*, prognóstico, *prognosis*.

Os artigos foram selecionados segundo os seguintes critérios: publicação nos últimos 20 anos, relevância para a pesquisa e presença de pelo menos um dos descritores anteriormente expostos no título ou no resumo do trabalho. Desses artigos, foram excluídos os estudos que não se relacionavam ao tema proposto eventualmente encontrados. Devido ao ainda grande número de publicações encontradas, foram selecionadas aquelas julgadas subjetivamente mais pertinentes ao tema deste trabalho.

Também foi demonstrado no presente trabalho um relato de caso de uma paciente atendida no ambulatório de mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme *Resolução no. 196/96* do Conselho Nacional de Saúde.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Epidemiologia e patologia dos tumores filoides

O tumor filóide é uma neoplasia rara da mama que corresponde a menos de 1% de todos os tumores da mama feminina e a menos de 2-3% dos tumores fibroepiteliais da mama (SILVA *et al*, 2012; ZHOU *et al*, 2016a). Costuma acometer pacientes na faixa etária em torno dos 40 anos - uma idade mais jovem se comparada à média de diagnóstico do câncer de mama -, tendendo a demonstrar comportamento mais maligno entre as mulheres com cerca de 50 anos (TELLI *et al*, 2007; GRABOWSKI *et al*, 2007; SIMPSON; LI; DIETZ, 2021). História familiar, antecedentes gineco-obstétricos de gestação e amamentação ou uso de métodos contraceptivos aparentemente não configuram fatores de risco para o desenvolvimento de tumores filóides mais agressivos (HAMID *et al*, 2018).

Descrita desde o século XIX, essa neoplasia foi assim denominada devido ao seu aspecto patológico apresentando elementos ductais alongados em volta dos quais se organizam protrusões de tecido conjuntivo revestido por epitélio, configuração essa que seria semelhante a uma folha (TELLI *et al*, 2007).

Integrante do grupo de tumores fibroepiteliais, no qual se incluem os muito mais frequentes fibroadenomas, o tumor filóide se diferencia destes últimos pelo fato de envolver alterações no componente estromal dos ductos terminais e lóbulos mamários, permanecendo o componente epitelial relativamente preservado (KLEER *et al*, 2001). No caso dos tumores filóides, observa-se que a porção estromal da lesão está diretamente ligada à origem da neoplasia, exibindo crescimento acelerado e monoclonal (TELLI *et al*, 2007).

Atualmente, entende-se que os tumores filóides consistem em um espectro de tumores fibroepiteliais com comportamentos biológicos variáveis, o que repercute em suas manifestações clínicas e, conseqüentemente, demanda estratégias de manejo distintas (TELLI *et al*, 2007). Dessa forma, os tumores filóides foram divididos pela classificação da OMS de 2012 nos subtipos benigno, *borderline* e maligno, conforme a avaliação de parâmetros tais quais a proliferação estromal, a presença de atipias

nas células estromais, a atividade mitótica e a configuração das margens (Tabela 1) (TAN *et al*, 2016; ZHANG; KLEER, 2016; SIMPSON; LI; DIETZ, 2021).

Tabela 1. Classificação dos tumores filoides pela OMS			
Traduzido e adaptado de Simpson, Li e Dietz, 2021.			
Critérios	Benigno	<i>Borderline</i>	Maligno
Margens	Bem delimitado	Bem delimitado, pode ser focalmente infiltrativo	Infiltrativo
Celularidade estromal	Geralmente leve	Geralmente moderada	Geralmente acentuada e difusa
Atipia nas células estromais	Nenhuma a pouca	Pouca a moderada	Acentuada
Atividade mitótica	< 5 por campo	5 a 9 por campo	> 10 por campo
Hiperproliferação estromal	Ausente	Ausente ou focal	Frequente
Elementos malignos heterólogos	Ausente	Ausente	Pode estar presente

O subtipo benigno corresponde a até 75% dos casos (SIMPSON; LI; DIETZ, 2021), associado a menores índices de recorrência local da doença, além de não estar propenso à disseminação metastática (SANTAMARÍA *et al*, 2010). Já o subtipo maligno corresponde a 10-15% dos casos, e o restante é atribuído ao subtipo *borderline* (WARD *et al*, 2012). Esse subtipo maligno está relacionado a maiores índices de recorrência da doença, seja local ou na mama contralateral, e ao surgimento de metástases, que geralmente ocorrem por via hematogênica e

acometem mormente o pulmão e as estruturas ósseas (KOH, THIKE e TAN, 2017; STRODE *et al*, 2017). Importante destacar, todavia, que a presença de metástases é constatada em apenas 20% dos casos malignos (TELLI *et al*, 2007; STRODE *et al*, 2017). O comportamento biológico mais agressivo também pode estar associado à presença de elementos malignos heterólogos em meio ao componente estromal do tumor, de natureza sarcomatosa (por exemplo, angiosarcoma, condrossarcoma, mioossarcoma, osteossarcoma ou lipossarcoma) (SANTAMARÍA *et al*, 2010).

Quanto à presença de receptores hormonais entre os tumores filoides, o trabalho de Tse *et al* (2002) evidenciou a presença de receptores de estrógeno e progesterona mais concentrada no componente epitelial da lesão, havendo escassa expressão desses receptores no componente estromal. A positividade para quaisquer desses receptores também foi associada à maior benignidade da lesão de forma estatisticamente significativa (presente em 92% dos tumores benignos, 86% dos *borderline* e 68% dos malignos).

Por fim, entre os diagnósticos diferenciais mais relevantes dos tumores filoides de subtipo benigno, certamente destaca-se o fibroadenoma. Já os tumores do subtipo maligno apresentam importantes diferenciais com outras lesões malignas mamárias, tais quais o carcinoma metaplásico e os sarcomas mamários (TAN *et al*, 2016).

3.2 Diagnóstico do tumor filóide

O quadro clínico determinado por essas lesões mamárias é habitualmente o surgimento de uma massa mamária bem delimitada, palpável, indolor e unilateral com crescimento rápido percebido pela paciente, não sendo infrequente a história clínica de um comportamento bifásico, isto é, a verificação de crescimento rápido de um nódulo anteriormente estável por anos (TELLI *et al*, 2007; ZHOU *et al*, 2016a; RAYZAH, 2020). Mais raramente, esse tumor pode ser diagnosticado de forma incidental durante a realização de exames para rastreamento de câncer de mama ou para investigação de outra queixa. O tamanho dessas lesões no momento do diagnóstico é variável, tipicamente maior que cinco centímetros; contudo, há relatos

na literatura de massas mamárias medindo até 20 centímetros (TELLI *et al*, 2007; SILVA *et al*, 2012).

Bilateralidade, multicentricidade, retração da papila, descarga papilar e alterações da pele adjacente não são características comuns aos tumores filoides, embora tenham sido raramente relatadas na literatura (CHEN *et al*, 2005; TELLI *et al*, 2007; RAYZAH, 2020). Além disso, estima-se, ainda, que cerca de 20% das pacientes apresentam linfonodos axilares palpáveis no momento da avaliação médica; todavia, apenas em 5% dos casos foi observada metástase linfonodal, vez que a principal via de disseminação tumoral é hematogênica, reduzindo a importância desse tipo de achado na abordagem da paciente (TELLI *et al*, 2007; ZHOU *et al*, 2016a; STRODE *et al*, 2017).

Infelizmente, a diferenciação entre essas duas entidades (fibroadenoma e tumor filóide) é difícil aos métodos de imagem mais comumente empregados: a mamografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética (DUMAN *et al*, 2016).

À mamografia, as duas lesões podem ser caracterizadas como nódulos sólidos, bem delimitados, de formato oval, por vezes exibindo contorno gentilmente lobulado. Não exclusivas dos fibroadenomas, a presença de calcificações grosseiras pode ser constatada, com menos frequência, entre tumores filóides (TELLI *et al*, 2007).

Por sua vez, à ultrassonografia, ambas as lesões são caracterizadas como nódulos hipocogênicos e circunscritos (TELLI *et al*, 2007). Todavia, a caracterização de áreas císticas ou septações de permeio ao nódulo pode favorecer o diagnóstico de tumor filóide (SIMPSON; LI; DIETZ, 2021). A aparência ultrassonográfica de nódulo com margens não circunscritas também está mais relacionada aos tipos *borderline* e maligno (KALAMBO *et al*, 2018).

Por fim, a ressonância magnética também não se provou confiável na diferenciação entre as duas lesões, as duas podendo apresentar aspectos sobreponíveis de sinal nas sequências convencionais ponderadas em T1 e T2, incluindo a aquisição de imagens pós-contraste (WURDINGER *et al*, 2005). Além disso, mesmo a aquisição de curvas de tempo-intensidade de sinal pós-contraste tem demonstrado resultados controversos na diferenciação entre tumores filóides benignos e *borderline* ou malignos na avaliação pré-operatória (YABUUCHI *et al*, 2006). Muitos trabalhos têm identificado tendência a maior heterogeneidade de sinal entre os tumores filóides,

especialmente os malignos, em comparação com fibroadenomas. Nessa linha, têm se destacado estudos utilizando a técnica de análise textural das lesões, a qual permitiria a quantificação da heterogeneidade de sinal da lesão em diferentes sequências de aquisição de imagens, conseqüentemente reduzindo o viés subjetivo da interpretação do exame. Entre os estudos realizados, Mai *et al* (2019) propuseram a análise textural aplicada à sequência de inversão-recuperação ponderada em T2 (T2W-STIR) como forma de diferenciação entre fibroadenomas e tumores filoides, com acurácia de 89,3%. De semelhante modo, Li *et al* (2021) propuseram mais recentemente a análise textural multiparamétrica dos tumores filoides para diferenciação de seu comportamento biológico entre benigno e *borderline*/maligno, demonstrando sensibilidade de 84,2% e especificidade de até 89%.

O diagnóstico definitivo é histopatológico, mas a sua obtenção pré-operatória por meio de abordagens percutâneas pode ser bastante desafiadora no caso de tumores grandes devido à dificuldade de extração de amostra representativa para análise, vez que essas lesões maiores frequentemente apresentam composição heterogênea, com áreas de degeneração mixóide ou hialina, hemorragias intralesionais ou até mesmo necrose de perimeio (JACKLIN *et al*, 2006). O valor da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é controverso, com acurácia estimada em até 63% estabelecida a partir da análise de trabalhos com amostras pequenas de pacientes, cujos desenhos eram questionáveis e nos quais o desempenho diagnóstico da PAAF variou de 32 a 77% (JACKLIN *et al*, 2006). A biópsia por agulha grossa (*core-needle biopsy*) demonstrou-se superior à PAAF no estudo de Ward *et al* (2012) para diferenciação entre tumor filóide e fibroadenoma, com sensibilidade de 63% *versus* 40% em relação à agulha fina, embora não isenta das mesmas dificuldades na obtenção de amostra representativa (JACKLIN *et al*, 2006; TELLI *et al*, 2007). O estudo de Komenaka *et al* (2003) demonstrou valor preditivo positivo de 83% e preditivo negativo de 93% da *core-biopsy* com agulhas de 14-gauge para o diagnóstico de tumor filóide, considerando o procedimento confiável para contribuir com o manejo das pacientes acometidas. De encontro a esses estudos, Zhou *et al* (2016b) identificaram muito baixa acurácia da *core-biopsy* para a diferenciação entre fibroadenoma e tumor filóides, inferior a 14%, reforçando a importância da associação dos achados clínicos e de imagem ao resultado

anatomopatológico obtido para melhor assistência às pacientes em investigação. Silva *et al* (2012) também identificaram positividade baixa da *core-biopsy*, de cerca de 25%, para tumores filoides.

Jacklin *et al* (2006) propõem a utilização do *Paddington Clinicopathologic Suspicion Score* (Tabela 2) como forma de auxiliar na seleção das pacientes que devem prosseguir na investigação com biópsia por agulha grossa. Conforme essa sistematização, a presença de dois quaisquer dos aspectos listados deve indicar a realização do procedimento.

Tabela 2. <i>Paddington Clinicopathologic Suspicion Score</i> Traduzido e adaptado de Jacklin et al, 2006.	
Achados clínicos	<ul style="list-style-type: none"> ● Aumento súbito das dimensões de nódulo mamário anteriormente estável; ● Nódulo semelhante a fibroadenoma maior que três centímetros em paciente com mais de 35 anos de idade.
Achados de imagem	<ul style="list-style-type: none"> ● Aparência arredondada ou lobulada à mamografia; ● Maior atenuação à mamografia ou áreas císticas de permeio ao nódulo sólido à ultrassonografia.
Achados à citopatologia (PAAF)	<ul style="list-style-type: none"> ● Presença de estroma hiper celular; ● Características indeterminadas.

Mesmo com a integração dos dados clínicos, de imagem e de biópsia percutânea tanto por PAAF ou por agulha grossa (estratégia que recebe a denominação de “avaliação tripla” na literatura), a obtenção de resultados inconclusivos ainda é comum, e, nesses casos, a elucidação diagnóstica só é obtida após a abordagem cirúrgica da mama (TELLI *et al*, 2007). Importante frisar que o procedimento de congelação intra-operatória demonstrou-se de utilidade limitada para o diagnóstico

de tumor filoide nas séries de Chen *et al* (2005) e Bellolio *et al* (2009), apesar do bom desempenho na avaliação dos cânceres de mama.

Na tentativa de identificar fatores preditores do diagnóstico pós-operatório de tumor filoide, um estudo retrospectivo realizado no serviço de imagem mamária do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, analisando as biópsias excisionais de 89 lesões fibroepiteliais, identificou que o tamanho maior que três centímetros foi a única variável estatisticamente significativa a favorecer o diagnóstico de tumor filoide em detrimento do fibroadenoma (REIS *et al*, 2021). Isso vai ao encontro de outros estudos que demonstraram a mesma relação do maior tamanho lesional com a maior probabilidade do diagnóstico final de tumor filoide, embora adotando diferentes pontos de corte, inclusive demonstrando tendência de malignidade entre as lesões de dimensões maiores (DUMAN *et al*, 2016; HAMID *et al*, 2018; KALAMBO *et al*, 2018; DITSATHAM e CHONGRUKSUT, 2019).

3.3 Tratamento do tumor filoide

O tratamento de escolha para o tumor filoide é certamente cirúrgico. Até os anos 70, a mastectomia estava indicada, independentemente do subtipo do tumor (STRODE *et al*, 2017; CHEN *et al*, 2018). Atualmente, preconiza-se a ressecção completa da lesão, com margens livres de doença, a fim de se evitar a recorrência, e, em se tratando de lesões pequenas, as abordagens mais conservadoras da mama podem ser empregadas (TELLI *et al*, 2007; SIMPSON; LI; DIETZ, 2021). Todavia, atingir-se o objetivo de margens seguras para remoção de lesões maiores pode demandar a realização de mastectomia (TELLI *et al*, 2007; CHEN *et al*, 2018).

A amplitude das margens cirúrgicas é controversa. A maior parte da literatura recomenda a obtenção de margens livres de 1,0 cm a fim de reduzir as chances de recidiva da doença (TELLI *et al*, 2007; STRODE *et al*, 2017; CHEN *et al*, 2018). Todavia, há estudos demonstrando baixos índices de recidiva local em geral do tumor filoide do subtipo benigno, sugerindo que a obtenção categórica dessa margem nem sempre seja necessária (COWAN; ARGANI; CIMINO-MATHEWS, 2016; DITSATHAM; CHONGRUKSUT, 2019; SIMPSON; LI; DIETZ, 2021; NCCN,

2021). Em contrapartida, há outros autores que preconizam considerar sempre a possibilidade de malignidade da lesão, reforçando o emprego de margens largas e livres de tumor (TELLI *et al*, 2007).

Recomenda-se, também, a marcação do local da cirurgia com a inserção de um clipe metálico, a fim de facilitar a reabordagem cirúrgica caso se observem margens comprometidas no resultado anatomopatológico final. Todavia, em alguns casos, esse marcador não é inserido, por exemplo, quando a suspeita diagnóstica pré-operatória favorecia a hipótese de fibroadenoma - lesão para a qual a simples enucleação é suficiente -, dificultando a realização de nova cirurgia para ampliação de margens caso o diagnóstico histopatológico se confirme como tumor filóide (CHEN *et al*, 2005).

A necessidade de reabordagem cirúrgica em caso de margens negativas menores que o preconizado é controversa. No estudo de Moutte *et al* (2016), 71% das pacientes tiveram margens negativas para lesão inferiores a 0,1 cm; essas pacientes não foram submetidas a nova cirurgia para ampliação das margens, mas os índices de recidiva do tumor nesse estudo foram inclusive menores que os reportados na literatura. Por outro lado, esse estudo incluiu apenas pacientes com subtipos benigno e *borderline*, excluindo as pacientes com tumores malignos do grupo amostral.

Quanto às pacientes com margens positivas, a literatura é mais consensual e favorável à recomendação de nova abordagem cirúrgica entre os tumores *borderline* e malignos, vez que a margem positiva se correlaciona significativamente com a recidiva da doença nesses subgrupos (CHEN *et al*, 2018). Para as pacientes com tumores filóides benignos e margens positivas, é aceitável a vigilância por meio do acompanhamento precoce com avaliação clínica e ultrassonografia por pelo menos dois anos, sobretudo na possibilidade de grande morbidade associada à realização da nova abordagem, reservando nova intervenção caso surja nova lesão mamária (MOUTTE *et al*, 2016; CHEN *et al*, 2018; SIMPSON, LI e DIETZ, 2021).

O esvaziamento axilar rotineiro não é indicado, pelo fato de que a disseminação linfonodal do tumor é rara, não havendo, portanto, benefício dessa prática, salvo em casos isolados (CHEN *et al*, 2005; TAN *et al*, 2016; STRODE *et al*, 2017; SIMPSON, LI e DIETZ, 2021; NCCN, 2021).

A realização de radioterapia adjuvante pode ser considerada no caso de recidiva tumoral (CHEN *et al*, 2018; NCCN, 2021). O trabalho original de Boutrus *et al* (2021) demonstrou redução da recidiva local entre as pacientes com tumores filoides dos subtipos *borderline* e maligno submetidas à cirurgia conservadora da mama aliada à radioterapia; todavia, não houve benefício para as pacientes mastectomizadas, e a ressecção com margens negativas de tumores filoides benignos foi considerada suficiente para controle local da doença. De semelhante modo, a metanálise de Zeng *et al* (2015) demonstrou redução da recidiva local entre as pacientes submetidas à radioterapia, especialmente entre as pacientes submetidas à cirurgia conservadora da mama. Entretanto, não foi identificado aumento da sobrevida geral, nem aumento da sobrevida livre de doença, no seguimento clínico por cinco anos. Ademais, Chao *et al* (2019) estimaram benefício do emprego da radioterapia em tumores filoides malignos no tangente à menor ocorrência de metástases (4% no grupo irradiado *versus* 8% no grupo apenas operado). Por outro lado, um estudo evidenciou importantes efeitos colaterais do tratamento radioterápico, embora pouco frequentes nos demais trabalhos elencados, tais quais infiltração do músculo peitoral maior e restrição da mobilidade da parede torácica irradiada, reforçando a necessidade de cautela na indicação do procedimento radioterápico (REINFUSS *et al*, 1993 *apud* ZENG *et al*, 2015).

Por fim, o uso de quimioterapia e de tratamentos hormonais para os tumores filoides ainda não está estabelecido pela literatura (TELLI *et al*, 2007; TAN *et al*, 2016; STRODE *et al*, 2017; CHAO *et al*, 2019; SIMPSON; LI; DIETZ, 2021).

Sumarizando os aspectos acima desenvolvidos, a versão mais recente do *guideline* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (2021) apresenta uma seção dedicada ao diagnóstico e manejo do tumor filóide, cujos fluxogramas de abordagem tanto inicial quanto da recidiva estão reproduzidos abaixo nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Figura 1. Fluxograma de diagnóstico e tratamento do tumor filóide conforme as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network*. Traduzido e adaptado de NCCN, 2021.

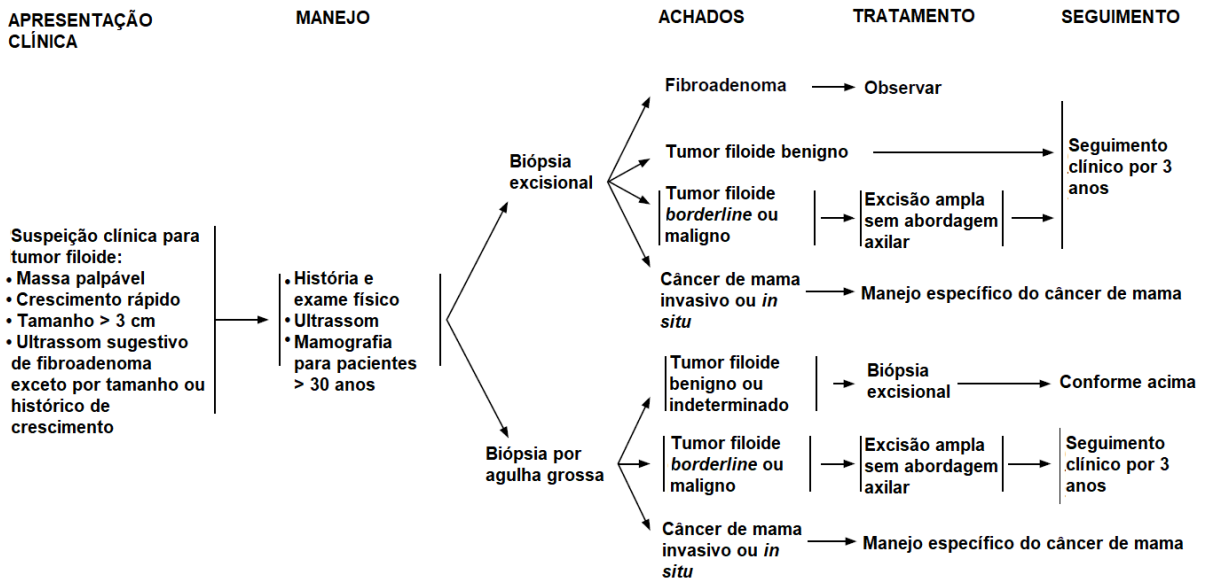
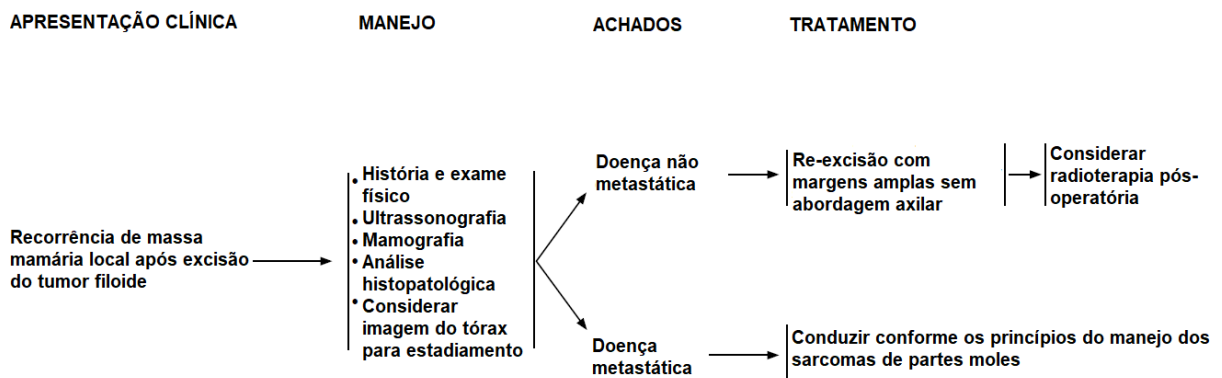


Figura 2. Fluxograma de diagnóstico e tratamento da recidiva do tumor filóide conforme as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network*. Traduzido e adaptado de NCCN, 2021.



3.4 Prognóstico e fatores prognósticos

Na maioria das vezes, o prognóstico do tumor filóide é favorável, com sobrevida estimada em até 100% em três anos para os subtipos benigno e *borderline*. A sobrevida é menor entre os tumores malignos, de até 80% em cinco anos (SILVA *et al*, 2012). Revisão de Grabowski *et al* (2007), envolvendo 752 casos de tumores filóides restritos ao subtipo maligno, identificou sobrevivência cumulativa relativa geral de 87,4% em 10 anos, mas de apenas 61,5% entre as pacientes já com

acometimento regional (da parede torácica ou nodal). A mortalidade é baixa, estimada em 2%, restrita às lesões de comportamento agressivo, e a presença de metástases à distância contribui substancialmente para seu aumento (BARRIO *et al*, 2007).

Estudos reportam que a recorrência é bastante comum, em geral de 21%, ocorrendo com maior frequência nos primeiros dois a três anos (BARRIO *et al*; 2007; MOUTTE *et al*, 2016; SIMPSON; LI; DIETZ, 2021). Especificamente sobre cada subtipo de tumor, observam-se índices de recorrência maiores entre os tumores malignos (LIM *et al*, 2021). Lu *et al* (2019) estimaram, em sua metanálise, índices de recorrência de 8% entre os subtipos benignos, 13% entre os *borderline* e 18% entre os malignos. Todavia, não se observa aumento do grau histológico na maioria das vezes entre as lesões recorrentes benignas (MOUTTE *et al*, 2016). Destaca-se, ainda, que as recidivas acontecem com maior frequência na mesma mama - seja no mesmo quadrante da primeira lesão ou não - ou, mais raramente, na axila homolateral e na mama contralateral (SILVA *et al*, 2012).

Os fatores relacionados à recorrência e à agressividade do tumor filóide são amplamente estudados, com resultados bastante controversos na literatura.

Com relação à predição do comportamento biológico, conforme já mencionado em seção anterior deste trabalho, alguns estudos referiram tendência à malignidade entre os tumores de maiores dimensões (HAMID *et al*, 2018; DITSATHAM e CHONGRUKSUT, 2019). Chen *et al* (2005) demonstraram correlação positiva entre hiperproliferação estromal, necrose tumoral, atividade mitótica e margens infiltrativas com a disseminação metastática. Barrio *et al* (2007), estudando retrospectivamente 293 casos, identificaram desfechos desfavoráveis entre as pacientes portadoras de lesões que fechavam todos os critérios para malignidade estabelecidos pela classificação da OMS. A utilidade da pesquisa de p53 e Ki-67 como forma de estimar o comportamento biológico dos tumores filóides é controversa na literatura (KLEER *et al*, 2001; ZHANG; KLEER, 2016).

Já no tangente à predição de recorrência tumoral, a maioria dos estudos converge no estabelecimento das margens cirúrgicas comprometidas como um dos fatores mais importantes para recidiva - se não, o fator mais importante (TELLI *et al*, 2007). Margens positivas foram elencadas como o único fator preditivo independente para

recorrência local no estudo de Taira *et al* (2007). Lim *et al* (2021) observaram menor tempo transcorrido para a recorrência quando as margens negativas eram menores que 0,1 cm. Um estudo retrospectivo de 192 casos de tumor filoide evidenciou que idade mais jovem, maior tamanho lesional, maior grau histológico e margens positivas estiveram relacionados a menores índices de sobrevida livre de recorrência (WEI *et al*, 2014). Barrio *et al* (2007) também encontraram margens positivas como fator preditor de recorrência local, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre tumores benignos e malignos em relação a esse quesito. Necrose tumoral também foi relacionada à recorrência local nesse trabalho. Na supracitada metanálise de Lu *et al* (2019), idade da paciente e dimensões tumorais não foram relacionados ao aumento da recidiva.

4. CONCLUSÃO

O tumor filoide compreende um espectro de lesões mamárias fibroepiteliais caracterizado histologicamente por alterações predominantes no componente estromal da lesão, com uma variedade de comportamentos biológicos que determina apresentações clínicas distintas e demanda abordagens particulares a cada paciente.

O desafio diagnóstico se impõe, pois nem sempre os exames de imagem serão suficientes para a diferenciação pré-operatória entre essa lesão e seus diagnósticos diferenciais. Nesse caso, é mister a aquisição de boa amostra para avaliação histopatológica, a qual às vezes será obtida apenas por meio de biópsia excisional.

O objetivo principal do tratamento da paciente e, portanto, alvo fundamental do mastologista, é a ressecção completa da lesão com margens adequadas, a fim de evitar a recorrência da doença, especialmente dos subtipos malignos, contribuindo para o melhor prognóstico das pacientes acometidas.

5. RELATO DE CASO

MPFS, 39 anos, sexo feminino, procedente de Cariacica-ES, comparece ao ambulatório de Mastologia apresentando ultrassonografia (USG) mamária realizada em 28 de agosto de 2018, evidenciando nódulo sólido ovalado, circunscrito, regular homogêneo, hipoecogênico no quadrante superior da mama esquerda, medindo 18 x 15 mm. Indicada biópsia excisional do nódulo devido crescimento rápido entre a data da realização da USG e exame físico na consulta.

Em 10 de janeiro de 2019, a paciente foi submetida a exérese do nódulo, constatando posteriormente em biópsia tumor filoide borderline: focalmente permeativa, celularidade estromal moderada, atipia moderada, atividade mitótica moderada e margens prejudicadas. Realizou ampliação de margens cirúrgicas em 21 de março de 2019, histopatológico evidenciando margens livres.

Foi suspenso anovulatório hormonal, indicado dispositivo intrauterino de cobre e paciente seguiu em acompanhamento ambulatorial, não sendo realizada quimioprevenção devido baixo risco no score de Gail.

Em consulta de retorno, mostrou novos exames de imagem realizados em janeiro de 2021. Mamografia: categoria 03, com linfonodos nos prolongamentos axilares. USG das mamas: alteração da arquitetura mamária associada a espessamento da pele na topografia da cicatriz cirúrgica no quadrante superior medial (QSM) da mama esquerda, lesões nodulares sólidas hipoecoicas confluentes, medindo 3,4 x 1,3 x 2,2 cm localizadas no QSM imediatamente abaixo da cicatriz cirúrgica. Lesão nodular sólida, heterogênea com contornos regulares, medindo 4,5 x 3,2 x 3,9 cm, localizada no quadrante superior lateral (QSL). Categoria 03 com formações nodulares na mama esquerda, não descritas em exame prévio.

Ao exame físico das mamas: cicatriz periareolar na mama esquerda, nódulo palpável em QSL da mama esquerda, medindo cerca de 03 cm, ausência de descarga papilar, fossa supraclavicular e axilas livres. Agendada core biópsia devido crescimento rápido do nódulo e orientado retorno da paciente com anatomopatológico.

Paciente comparece em consulta ambulatorial exibindo em anatomopatológico proliferação fibro-epitelial com necrose coagulativa extensa, em fase de organização por fibrose. Ao exame físico das mamas mostrou cicatriz periareolar na mama esquerda, mamilos normais, nódulo palpável em QSL da mama esquerda medindo

cerca de 07 cm, ausência de descarga papilar, fossa supraclavicular e axilas livres. Solicitado risco cirúrgico e exames pré-operatórios para exérese da lesão.

Ao anatomopatológico (11 de maio de 2021) apresentou em QSM da mama esquerda: tumor phyllodes maligno; margens cirúrgicas comprometidas pela neoplasia; até 15 mitoses/10 CGA em componente estromal, não sendo observada diferenciação heteróloga. QSL da mama esquerda: tumor phyllodes maligno; margens cirúrgicas comprometidas pela neoplasia; até 15 mitoses/10 CGA em componente estromal, não sendo observada diferenciação heteróloga. Indicada mastectomia esquerda para ampliação de margens cirúrgicas.

Realizada mastectomia esquerda e biópsia do linfonodo sentinela (BLS) em 31 de maio de 2021. Ao anatomopatológico: tumor phyllodes maligno, atipia estromal moderada, borda do tumor permeativa em focos, lesão A 02 cm, lesão B 0,9 cm, margem cirúrgica livre de neoplasia extensa, cavidade biótica com fibrose da parede, focos de reação gigantocitária tipo corpo estranho, esteatonecrose, 02 cm linfonodos negativos para malignidade. Posteriormente a paciente foi submetida a 15 x 267 cGy sessões no plastrão da mastectomia.

Em novembro de 2021 foi identificado ao exame físico nódulo palpável em terço superior do plastrão da mastectomia esquerda. À USG das mamas, realizada em 04 de novembro de 2021: mastectomia esquerda, espessamento, hiperecogenicidade e heterogeneidade do tecido subcutâneo, achado sugestivo de edema/processo inflamatório, relacionado a radioterapia; cistos mamários; nódulo em QSM da mama esquerda na topografia da cicatriz cirúrgica com características benignas, podendo estar relacionado a granuloma de fio cirúrgico. Ao anatomopatológico (11 de novembro de 2021): nódulo em plastrão de mastectomia esquerda, esteatonecrose. Segue em acompanhamento trimestral sem sinais de recidiva e metástases à distância, dados evidenciados em exames de imagem de seguimento. Paciente foi orientada quanto aos possíveis desfechos e novas propedêuticas.

6. REFERÊNCIAS

BARRIO, AV. *et al.* Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. **Annals of Surgical Oncology**, v. 14, n. 10, p. 2961-2970, 2007.

BELLOLIO, E. *et al.* Validez diagnóstica de la biopsia intraoperatoria en cirugía de lesiones mamarias palpables. **Revista médica de Chile**, v. 137, n. 9, p. 1173-1178, 2009.

BOUTRUS, RR. *et al.* Phyllodes tumors of the breast: Adjuvant radiation therapy revisited. **The Breast**, v. 58, p. 1-5, 2021.

CHAO, X. *et al.* Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for patients with breast phyllodes tumors: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 1-7, 2019.

CHEN, K. *et al.* Optimizing Surgical Treatment for Phyllodes Tumor. **Current Breast Cancer Reports**, v. 10, n. 2, p. 55-61, 2018.

CHEN, W. *et al.* Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. **Journal of surgical oncology**, v. 91, n. 3, p. 185-194, 2005.

COWAN, ML; ARGANI, P; CIMINO-MATHEWS, A. Benign and low-grade fibroepithelial neoplasms of the breast have low recurrence rate after positive surgical margins. **Modern Pathology**, v. 29, n. 3, p. 259-265, 2016.

DITSATHAM, C; CHONGRUKSUT, W. Phyllodes tumor of the breast: diagnosis, management and outcome during a 10-year experience. **Cancer management and research**, v. 11, p. 7805, 2019.

DUMAN, L. *et al.* Differentiation between phyllodes tumors and fibroadenomas based on mammographic sonographic and MRI features. **Breast Care**, v. 11, n. 2, p. 123-127, 2016.

GRABOWSKI, J. *et al.* Malignant phyllodes tumors: a review of 752 cases. **The American surgeon**, v. 73, n. 10, p. 967-969, 2007.

HAMID, SA. *et al.* Radiopathological characteristics and outcomes of phyllodes tumor of the breast in Malaysian women. **Medicine**, v. 97, n. 31, 2018.

JACKLIN, RK. *et al.* Optimizing preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. **Journal of clinical pathology**, v. 59, n. 5, p. 454-459, 2006.

KALAMBO, M. *et al.* Phyllodes tumor of the breast: ultrasound-pathology correlation. **American Journal of Roentgenology**, v. 210, n. 4, p. W173-W179, 2018.

KLEER, CG. *et al.* Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. **Modern Pathology**, v. 14, n. 3, p. 185-190, 2001.

KOH, VCY; THIKE, AA; TAN, PH. Distant metastases in phyllodes tumours of the breast: an overview. **Applied Cancer Research**, v. 37, n. 1, p. 1-8, 2017.

KOMENAKA, IK. *et al.* Core needle biopsy as a diagnostic tool to differentiate phyllodes tumor from fibroadenoma. **Archives of surgery**, v. 138, n. 9, p. 987-990, 2003.

LI, X. *et al.* Value of conventional magnetic resonance imaging texture analysis in the differential diagnosis of benign and borderline/malignant phyllodes tumors of the breast. **Cancer Imaging**, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2021.

LIM, RS. *et al.* Phyllodes Tumors—The Predictors and Detection of Recurrence. **Canadian Association of Radiologists Journal**, v. 72, n. 2, p. 251-257, 2021.

LU, Y. *et al.* Local recurrence of benign, borderline, and malignant phyllodes tumors of the breast: a systematic review and meta-analysis. **Annals of surgical oncology**, v. 26, n. 5, p. 1263-1275, 2019.

MA, W. *et al.* Magnetic resonance imaging semantic and quantitative features analyses: an additional diagnostic tool for breast phyllodes tumors. **American journal of translational research**, v. 12, n. 5, p. 2083, 2020.

MAI, H. *et al.* The utility of texture analysis based on breast magnetic resonance imaging in differentiating phyllodes tumors from fibroadenomas. **Frontiers in oncology**, v. 9, p. 1021, 2019.

MOUTTE, A. *et al.* Surgical management of benign and borderline phyllodes tumors of the breast. **The breast journal**, v. 22, n. 5, p. 547-552, 2016.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Breast Cancer**. Versão 2.2022, 2021. Disponível em: . Acesso em 28/12/2021.

RAYZAH, M. Phyllodes tumors of the breast: a literature review. **Cureus**, v. 12, n. 9, 2020.

REIS, YN. *et al.* Core needle biopsy in fibroepithelial tumors: predicting factors for phyllodes tumors. **Clinics**, v. 76, 2021.

SANTAMARÍA, G. *et al.* Radiologic and pathologic findings in breast tumors with high signal intensity on T2-weighted MR images. **Radiographics**, v. 30, n. 2, p. 533-548, 2010.

SILVA, KFP. *et al.* Tumor filoides de mama: série de casos e revisão de literatura. **Rev Bras Mastologia**, v. 22, n. 2, p. 42-45, 2012.

SIMPSON, A; LI, P; DIETZ, J. Diagnosis and management of phyllodes tumors of the breast. **Ann Breast Surg**, v. 5, p. 8-8, 2021.

STRODE, M. *et al.* Update on the diagnosis and management of malignant phyllodes tumors of the breast. **The Breast**, v. 33, p. 91-96, 2017.

TAIRA, N. *et al.* Phyllodes tumor of the breast: stromal overgrowth and histological classification are useful prognosis-predictive factors for local recurrence in patients with a positive surgical margin. **Japanese journal of clinical oncology**, v. 37, n. 10, p. 730-736, 2007.

TAN, BY. *et al.* Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. **Histopathology**, v. 68, n. 1, p. 5-21, 2016.

TELLI, ML. *et al.* Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 5, n. 3, p. 324-330, 2007.

TSE, GMK. *et al.* Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. **American journal of clinical pathology**, v. 118, n. 4, p. 522-526, 2002.

WARD, ST. *et al.* The sensitivity of needle core biopsy in combination with other investigations for the diagnosis of phyllodes tumours of the breast. **International Journal of Surgery**, v. 10, n. 9, p. 527-531, 2012.

WEI, J. *et al.* Predictive factors for the local recurrence and distant metastasis of phyllodes tumors of the breast: a retrospective analysis of 192 cases at a single center. **Chinese journal of cancer**, v. 33, n. 10, p. 492, 2014.

WURDINGER, S. *et al.* Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI. **American Journal of Roentgenology**, v. 185, n. 5, p. 1317-1321, 2005.

YABUUCHI, H. *et al.* Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. **Radiology**, v. 241, n. 3, p. 702-709, 2006.

ZENG, S. *et al.* Effects of adjuvant radiotherapy on borderline and malignant phyllodes tumors: A systematic review and meta-analysis. **Molecular and clinical oncology**, v. 3, n. 3, p. 663-671, 2015.

ZHANG, Y; KLEER, CG. Phyllodes tumor of the breast: histopathologic features, differential diagnosis, and molecular/genetic updates. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 140, n. 7, p. 665-671, 2016.

ZHOU, Z. *et al.* Phyllodes tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence. **Journal of thoracic disease**, v. 8, n. 11, p. 3361, 2016a.

ZHOU, Z. *et al.* Diagnostic performance of core needle biopsy in identifying breast phyllodes tumors. **Journal of thoracic disease**, v. 8, n. 11, p. 3139, 2016b.