



MANEJO DE TUMORES FILOIDES DE MAMA UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Palavras-Chave: “Tratamento Tumores Filoides”, “Filoide Mama Tratamento”, “Recorrência Tumores Filoides”

Autores:

GABRIELLA N. R. S. LACOURT, GRADUANDA EM MEDICINA – USF BRAGANÇA PAULISTA/SP

Prof. Dr. CASSIO CARDOSO FILHO – DTG/FCM/UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Os tumores filoides são neoplasias fibroepiteliais raras que representam menos de 1% de todos os tumores de mamas. Diante de sua raridade e consequente escassez de dados, esta neoplasia ainda tem muito a ser elucidada, desde sua etiologia até tratamentos efetivos (Rayzah, 2020). Com base em suas características histológicas, a OMS os separou em três categorias: benigno, borderline ou maligno (WHO, 1982).

A excisão cirúrgica, até o momento, é o método padrão-ouro para tratamento, diferenciação histológica e diagnóstico definitivo dos tumores filoides. Porém, muito ainda se discute sobre o tamanho necessário das margens, a necessidade de mastectomia e sobre o uso de tratamentos adjuvantes, como radioterapia e quimioterapia para controle da doença. (Chao, 2019) (Ditsatham, 2019) (Rayzah, 2020) (Wen, 2020).

OBJETIVO:

Realizar uma revisão integrativa sobre o manejo dos tumores filoides e determinar as melhores abordagens para seu tratamento.

METODOLOGIA:

Tratar-se-á de uma revisão integrativa da literatura que tem como objetivo reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre temática pré-estabelecida, fornecendo compreensão mais profunda do tema proposto. A questão norteadora proposta para este estudo foi: uma vez diagnosticado, qual o melhor manejo para o tratamento de um tumor filóide de mama?

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:	Critérios de exclusão:
<ul style="list-style-type: none">Revisões sistemáticas, meta-análises, estudos prospectivos, retrospectivos e ensaios clínicosDados entre 2002 e 2022Na língua inglesaTítulo e resumo coerentes ao tema do trabalho	<ul style="list-style-type: none">Revisões bibliográficas, relatos de caso, artigos não publicados em periódicosPublicados antes de 2002Que não estejam na língua inglesaTítulo e resumos não coerentes ao tema do trabalho

A seleção dos estudos foi realizada pela autora (Lacourt, G.) com base nos critérios acima descritos na plataforma PUBMED com palavras-chave: “Phylloid tumor treatment”, “Phylloid breast treatment”, “Phylloid tumor recurrence”. Foi realizada uma triagem inicial com base no título e posterior seleção com avaliação crítica através do resumo dos estudos selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A amostra final desta revisão integrativa foi composta por 40 artigos listados na tabela abaixo:

Tabela 2: artigos selecionados na revisão integrativa

Nome	Ano	Tipo de pesquisa (N) Período de avaliação	País de origem
1. RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 25 WOMEN WITH MALIGNANT CYSTOSARCOMA PHYLLODES—TREATMENT RESULTS	2004	Estudo retrospectivo n= 25 1970 - 1995	República Tcheca
2. RISK FACTORS FOR RECURRENCE AND DEATH AFTER PRIMARY SURGICAL TREATMENT OF MALIGNANT PHYLLODES TUMORS	2004	Estudo retrospectivo n= 50 1971 - 2000	Estados Unidos
3. SURGICAL TREATMENT OF PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST: RETROSPECTIVE REVIEW OF 172 CASES	2005	Estudo retrospectivo n= 172 1985 - 2003	Taiwan
4. MALIGNANT PHYLLODES TUMOR OF THE FEMALE BREAST	2006	Estudo retrospectivo n=821 1983-2002	Estados Unidos
5. PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST: THE CHALLENGE PERSISTS	2006	Estudo retrospectivo n= 182 1985 - 1996	Taiwan
6. ADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH DOXORUBICIN AND DACARBAZINE HAS NO EFFECT IN RECURRENCE-FREE SURVIVAL OF MALIGNANT PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST	2007	Estudo retrospectivo n= 28 1993 - 2003	México
7. PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DILEMMAS	2007	Estudo retrospectivo n= 2,848 1991 - 2005	Alemanha
8. MALIGNANT PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST: LOCAL CONTROL RATES WITH SURGERY ALONE	2008	Estudo retrospectivo n= 478 1964 – 2005	Estados Unidos
9. PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST	2008	Estudo retrospectivo n= 443 1971 – 2003	França
10. A PROSPECTIVE, MULTI-INSTITUTIONAL STUDY OF ADJUVANT RADIOTHERAPY AFTER RESECTION OF MALIGNANT PHYLLODES TUMORS	2009	Estudo prospectivo n= 46 2000 - 2004	Multi-institucional
11. EXTENT OF SURGERY IN THE MANAGEMENT OF PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST: A RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY FROM INDIA	2010	Estudo retrospectivo n= 24 2002 – 2009	Índia
12. MANAGEMENT OF PHYLLODES BREAST TUMORS	2011	Estudo retrospectivo n= 165 1994 – 2008	França
13. PREDICTING CLINICAL BEHAVIOUR OF BREAST PHYLLODES TUMOURS: A NOMOGRAM BASED ON HISTOLOGICAL CRITERIA AND SURGICAL MARGINS	2011	Estudo retrospectivo n= 605 1992 – 2010	Singapura
14. CHANGES IN THE CLINICAL CHARACTERISTICS, TREATMENT OPTIONS, AND THERAPY OUTCOMES IN PATIENTS WITH PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST DURING 55 YEARS OF EXPERIENCE	2013	Estudo retrospectivo n= 280 1952 – 2007	Polônia
15. SURGICAL TREATMENT OF BORDERLINE AND MALIGNANT PHYLLODES TUMORS: THE EFFECT OF THE EXTENT OF RESECTION AND TUMOR CHARACTERISTICS ON PATIENT OUTCOME	2014	Estudo retrospectivo n= 67 1971 – 2008	Estados Unidos
16. MALIGNANT PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST: TREATMENT AND PROGNOSIS	2014	Estudo retrospectivo n= 70 1980 – 2008	Polônia
17. SURGICAL TREATMENT OF PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST WITH THE TREND	2014	Estudo retrospectivo n= 170 1997 – 2004	Taiwan
18. UTILIZATION OF RADIOTHERAPY FOR MALIGNANT PHYLLODES TUMORS: ANALYSIS OF THE NATIONAL CANCER DATA BASE, 1998–2009	2014	Estudo retrospectivo n= 3210 1998 – 2009	Estados Unidos
19. EFFECTS OF ADJUVANT RADIOTHERAPY ON BORDERLINE AND MALIGNANT PHYLLODES TUMORS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	2015	Revisão Sistemática e Meta Análise	China
20. HOW TO APPROACH PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST?	2015	Estudo retrospectivo n= 20 2008 - 2013	Turquia
21. BENIGN AND LOW-GRADE FIBROEPITHELIAL NEOPLASMS OF THE BREAST HAVE LOW RECURRENCE RATE AFTER POSITIVE SURGICAL MARGIN	2016	Estudo retrospectivo n= 90 1989 – 2013	Estados Unidos
22. CURRENT TRENDS IN THE MANAGEMENT OF PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST	2016	Estudo retrospectivo n= 1238 2000 - 2012	Estados Unidos

23. SURGICAL MANAGEMENT OF BENIGN AND BORDERLINE PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST	2016	Estudo retrospectivo n= 76 2003 - 2013	França
24. ASSOCIATION BETWEEN RECURRENCE AND RE-EXCISION FOR CLOSE AND POSITIVE MARGINS VERSUS OBSERVATION IN PATIENTS WITH BENIGN PHYLLODES TUMORS	2016	Estudo retrospectivo n= 246 2003 - 2013	Estados Unidos
25. RADIATION THERAPY FOR MALIGNANT PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST: AN ANALYSIS OF SEER DATA	2017	Estudo retrospectivo n= 1974 1983 - 2013	Coréia do Sul
26. PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST: THE BRITISH COLUMBIA CANCER AGENCY EXPERIENCE	2018	Estudo retrospectivo n= 183 1999 - 2014	Canadá
27. MALIGNANT AND BORDERLINE PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST: A MULTICENTER STUDY OF 362 PATIENTS (KROG 16-08)	2018	Estudo retrospectivo n= 362 1981 - 2014	Coréia do Sul
28. ADJUVANT RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH BREAST PHYLLODES TUMORS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	2019	Revisão Sistemática e Meta Análise	China
29. IMPACT OF METASTASIS SURGERY AND ALKYLATING-AGENT-BASED CHEMOTHERAPY ON OUTCOMES OF METASTATIC MALIGNANT PHYLLODES TUMORS: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY	2019	Estudo retrospectivo n= 51 2000 - 2016	França
30. LOCAL RECURRENCE OF BENIGN, BORDERLINE, AND MALIGNANT PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	2019	Revisão Sistemática e Meta Análise	China
31. LONG-TERM OUTCOMES AFTER SURGICAL TREATMENT OF MALIGNANT/ BORDERLINE PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST	2019	Estudo retrospectivo n= 124 1957 - 2017	Estados Unidos
32. PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST. THE TREATMENT RESULTS FOR 340 PATIENTS FROM A SINGLE CANCER CENTRE	2019	Estudo retrospectivo n= 340 1952 - 2013	Polônia
33. PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST AND MARGINS: HOW MUCH IS ENOUGH?	2019	Estudo retrospectivo n= 56 2009 - 2015	Canadá
34. WIDTH OF MARGINS IN PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST: THE CONTROVERSY DRAGS ON? - A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	2019	Revisão Sistemática e Meta Análise	Suíça
35. THE IMPACT OF RADIOTHERAPY AND HISTOLOGICAL RISK FACTORS ON OUTCOMES IN MALIGNANT PHYLLODES TUMORS	2020	Estudo retrospectivo n= 89 1992 - 2019	Singapura
36. SURGICAL MARGINS AND ADJUVANT THERAPIES IN MALIGNANT PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY	2020	Estudo retrospectivo n= 212 2000 - 2016	França
37. CONTEMPORARY MULTI-INSTITUTIONAL COHORT OF 550 CASES OF PHYLLODES TUMORS	2021	Estudo Coorte n= 550 2007 - 2017	Multi-institucional
38. PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST: ADJUVANT RADIATION THERAPY REVISITED	2021	Estudo retrospectivo n= 108 2005 - 2019	Egito
39. THE ROLE OF ADJUVANT RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANT PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST: A PROPENSITY-SCORE MATCHING ANALYSIS	2021	Estudo retrospectivo n= 1353 1988 - 2015	China
40. SURGICAL MANAGEMENT IN PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	2022	Revisão Sistemática e Meta Análise	China

Para melhor elucidação dos resultados, estes serão divididos de acordo com o tipo de tumor e o melhor manejo para cada um, respectivamente, com os artigos utilizados em cada resultado referenciados por números que podem ser identificados na tabela acima.

Tumores Filoides Benignos

Dentre as pesquisas selecionadas, houve 100% de concordância quanto a utilização de cirurgia conservadora de mama para a abordagem destes tumores benignos, mais especificamente a excisão local com uma margem de segurança para ressecção destas lesões, bem como a não necessidade de terapias adjuvantes de qualquer tipo. Ademais, frente a um resultado de margens positivas, a conduta expectante segue como a mais recomendada, visto a baixa relação entre margens positivas e reincidência de tumores benignos. Mastectomia não foi uma abordagem recomendada para estes tumores ^{3, 5, 9, 11, 15, 20, 21, 23, 24, 26, 30, 32, 33, 34, 37, 38, 40}.

A discordância se apresentou quanto ao tamanho da margem necessária para excisão cirúrgica. Em sua maioria, não houve recomendação explícita quanto ao tamanho aceitável das margens de segurança, com ênfase na necessidade de mais estudos para esta especificidade. Uma diretriz mais específica esteve presente como sugestão em apenas quatro estudos: margens >1,0 mm³⁴, 2,0 -4,0 mm³², >10,0 mm^{20, 40}

Tumores Filoides não benignos – Borderline e Malignos

Para tumores não benignos, também houve unanimidade quanto a necessidade de uma abordagem cirúrgica, com esta proposta presente em todos os artigos abordados neste estudo. As divergências para este tipo de tumor ocorreram quanto a opção de cirurgia, seja conservadora ou mastectomia, e quanto ao uso de terapias adjuvantes, como quimioterapia e radioterapia.

Dos estudos abordados, 22 trouxeram a cirurgia conservadora de mama como primeira opção terapêutica para tumores nos quais a relação tumor/mama fosse satisfatória para um resultado cosmético adequado, visto o baixo risco de metástase associado^{1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 22, 27, 31, 32, 36, 37, 38, 40}. O tamanho de 5.0 cm foi sugerido pelo estudo coorte de Adesoye (2015) como limite para definição de conduta cirúrgica conservadora. Quanto a largura da margem para esta abordagem, >10,0 mm foi o tamanho recomendado como margem negativa na maioria dos estudos^{2, 12, 14, 16, 20, 32}, com duas variantes >1,0 mm³¹ e >3,0 mm³⁶. Já a mastectomia, foi trazida como conduta em caso de recorrência após cirurgia conservadora^{7, 12}, para tumores grandes^{2, 14, 15, 16, 20, 22} ou como melhor abordagem para tumores malignos por se relacionar com menos reincidências^{9, 11, 26}.

As terapias adjuvantes abordadas foram radioterapia e quimioterapia. A radioterapia apresentou-se dicotômica nas conclusões dos estudos selecionados. Houve sua recomendação após a ressecção cirúrgica para alto risco de malignidade^{1, 7}, se margens livres < 10 mm¹⁶ ou se tamanho do tumor > 2,0 cm para cirurgia conservadora e >10,0 cm para mastectomia⁸. Estas recomendações foram baseadas na redução das taxas de reincidência apresentadas em alguns estudos retrospectivos, demonstrando um potencial adjuvante no controle local destes tumores, ainda que com pouco ou nenhum impacto na sobrevida global^{3, 8, 10, 18, 19, 28}. No entanto, outros não relacionaram seu uso com redução reincidência, com desfechos inconclusivos para o uso desta terapêutica^{1, 3, 25, 26}. A quimioterapia foi apresentada como inconclusiva ou sem impacto na sobrevida em quase 100% dos estudos supracitados^{6, 7, 28}, apenas mencionada de forma efetiva em um estudo retrospectivo de 2020 de Neron³⁶ como uma alternativa possível para o manejo de tumores metastáticos, com ênfase nos agentes alquilantes como possibilidade terapêutica.

CONCLUSÕES:

Mais estudos ainda são necessários acerca do manejo destes tumores raros. Excisão cirúrgica ampliada com margens negativas vem como abordagem inicial ideal nas condutas atuais. Terapias adjuvantes seguem inconclusivas, com radioterapia como potencial terapêutico para controle local.

BIBLIOGRAFIA

1. ACAR, T. et al. How to approach phyllodes tumors of the breast? **Ulus Cerrahi Derg**, 2015.
2. ADESOYE, T. et al. Current Trends in the Management of Phyllodes Tumors of the Breast. **Annal of Surgical Oncology**, 2016.
3. ASOGLU, O. et al. Risk Factors for Recurrence and Death After Primary Surgical Treatment of Malignant Phyllodes Tumors. **Annals of Surgical Oncology**, 2004.
4. BARTH JR, R. et al. A Prospective, Multi-Institutional Study of Adjuvant Radiotherapy After Resection of Malignant Phyllodes Tumors. **Ann Surg Oncol.**, 2009.
5. BELKACEMI, Y. et al. Phyllodes Tumor of the Breast. **Elsevier**, 2008.
6. BOUTRUS, R. E. A. Phyllodes tumors of the breast: Adjuvant radiation therapy revisited. **The Breast - Elsevier**, 2021.
7. CHAO, X. et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for patients with breast phyllodes tumors: a systematic review and meta-analysis. **BMC Cancer**, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5585-5>.
8. CHEN, W. et al. Surgical Treatment of Phyllodes Tumors of the Breast. **Journal of Surgical Oncology**, 2005.
9. CHENG, S. et al. Phyllodes Tumor of the Breast: The Challenge Persists. **World Journal of Surgery**, 2006.
10. CHOI, N. et al. Malignant and borderline phyllodes tumors of the breast: a multicenter study of 362 patients (KROG 16-08). **Breast Cancer Research and Treatment**, 2018.
11. COWAN, M. et al. Benign and low-grade fibroepithelial neoplasms of the breast have low recurrence rate after positive surgical margins. **Modern Pathology**, 2016.
12. DITSATHAM, C. et al. Phyllodes tumor of the breast: diagnosis, management and outcome during a 10-year experience. **Cancer Management and Research**, 2019. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S215039>.
13. FAJDIC, J. et al. Phyllodes Tumors of the Breast – Diagnostic and Therapeutic Dilemmas. **Karger**, 2007.
14. GNERLICH, J. et al. Utilization of Radiotherapy for Malignant Phyllodes Tumors: Analysis of the National Cancer Data Base, 1998–2009. **Annals of Surgical Oncology**, 2014.
15. GUILLOT, E. et al. Management of Phyllodes Breast Tumors. **The Breast Journal**, 2011.
16. HASDEMIR, S. et al. Phyllodes Tumor of the Breast: A Clinicopathological Evaluation of 55 Cases. **Eur J Breast Health**, 2020.
17. HUANG, C. et al. Surgical Treatment of Phyllodes Tumor of the Breast with the Trend. **Journal of Experimental and Clinical Medicine - Elsevier**, 2014.
18. KIM, Y. et al. Radiation therapy for malignant phyllodes tumor of the breast: An analysis of SEER data. **The Breast - Elsevier**, 2017.
19. 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**, 2019.
20. MACDONALD, O. et al. Malignant Phyllodes Tumor of the Female Breast. **American Cancer Society**, 2006.
21. MITUS, J. et al. Changes in the clinical characteristics, treatment options, and therapy outcomes in patients with phyllodes tumor of the breast during 55 years of experience. **Medical Science Monitor**, 2013.
22. MITUS, J. et al. Malignant Phyllodes Tumor of the Breast: Treatment and Prognosis. **The Breast Journal**, 2014.
23. MITUS, J. et al. Phyllodes tumors of the breast. The treatment results for 340 patients from a single cancer centre. **The Breast - Elsevier**, 2019.
24. MOO, T. et al. Association Between Recurrence and Re-Excision for Close Association Between Recurrence and Re-Excision for Close and Positive Margins Versus Observation in Patients with Benign Phyllodes Tumors. **Annals of Surgical Oncology**, 2017.
25. MORALES-VASQUEZ, F. et al. Adjuvant Chemotherapy with Doxorubicin and Dacarbazine has No Effect in Recurrence-Free Survival of Malignant Phyllodes Tumors of the Breast. **The Breast Journal**, 2007.
26. MOUTTE, A. et al. Surgical Management of Benign and Borderline Surgical Management of Benign and Borderline. **The Breast Journal**, 2016.
27. MÜLLER, J. Über den feinem Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste : in zwei Lieferungen. **Berlin, Germany**, 1838.
28. NERON, M. et al. Impact of Metastasis Surgery and Alkylating-Agent-Based Chemotherapy on Outcomes of Metastatic Malignant Phyllodes Tumors: A Multicenter Retrospective Study. **Annals of Surgical Oncology**, 2019.
29. NERON, M. et al. Surgical Margins and Adjuvant Therapies in Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Multicenter Retrospective Study. **Annals of Surgical Oncology**, 2020.
30. OGUNBIYI, S. et al. Phyllodes tumour of the breast and margins: How much is enough? **Discussions in Surgery**, 2019.
31. ONKENDI, E. et al. Surgical Treatment of Borderline and Malignant Phyllodes Tumors: The Effect of the Extent of Resection and Tumor Characteristics on Patient Outcome. **Annals of Surgical Oncology**, 2014.
32. PEZNER, R. et al. Malignant Phyllodes Tumor of the Breast: Local Control Rates With Surgery. **Elsevier**, 2008.
33. RAYZAH, M. Phyllodes Tumors of the Breast: A Literature Review. **Cureous**, 2020.
34. RODRIGUES, M. et al. Phyllodes tumors of the breast: The British Columbia Cancer Agency experience. **Elsevier**, 2018.
35. ROSENBERGER, L. et al. Tumors: A Multicenter Retrospective Study Cases of Phyllodes Tumors (2007-2017) Demonstrates a Need for More Individualized Margin Guidelines. **Journal of Clinical Oncology**, 2021.
36. SIMPSON, A. et al. Diagnosis and management of phyllodes tumors of the breast. **Annals of Breast Surgery**, 2021.
37. SOUMAROVÁ, R. et al. Retrospective analysis of 25 women with malignant cystosarcoma phyllodes—treatment results. **Springer-Verlag**, 2004.
38. SPANHEIMER, P. et al. Long-Term Outcomes After Surgical Treatment of Malignant/Borderline Phyllodes Tumors of the Breast. **Annals of Surgical Oncology**, 2019.
39. TAN, P. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. **J Clin Pathol**, 2011.
40. TOUSSAINT, A. et al. Width of margins in phyllodes tumors of the breast: the controversy drags on?—a systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Research and Treatment**, 2019.
41. WEI, Y. et al. Surgical management in phyllodes tumors of the breast: a systematic review and meta-analysis. **Gland Surgery**, 2022.
42. WEN, B. et al. Phyllodes tumours of the breast: Outcomes and recurrence after excision. **The American Journal of Surgery**, 2020.
43. WONG, R. et al. The Impact of Radiotherapy and Histological Risk Factors on Outcomes in Malignant Phyllodes Tumors. **Clinical Breast Cancer - Elsevier**, 2020.
44. XIANG, D. et al. Therapeutic and immunomodulatory potential of pazopanib in malignant phyllodes tumor. **NPJ Breast Cancer**, 2022.
45. ZENG, S. et al. Effects of adjuvant radiotherapy on borderline and malignant phyllodes tumors: A systematic review and meta-analysis. **Molecular and Clinical Oncology**, 2015.
46. ZHAO, W. et al. The role of adjuvant radiotherapy in patients with malignant phyllodes tumor of the breast: a propensity-score matching analysis. **Springer**, 2021.