

# TUMOR FILODES MALIGNO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

## MALIGNANT PHYLLODES TUMOR: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

JUAREZ ANTÔNIO DE SOUSA, THAMIRES DE SOUSA LOPES, RAFAIANNE SANTOS VELOSO, SAMANTHA SANTOS VELOSO, RUI GILBERTO FERREIRA, WALDEMAR NAVES DO AMARAL

### RESUMO

O Tumor Filodes (TF) é um tipo incomum de neoplasia fibroepitelial da mama que atinge, principalmente, mulheres da raça negra. Ele, normalmente, apresenta-se de forma indolor e com crescimento da massa neoplásica acelerado. Esse crescimento vai variar conforme o comportamento biológico assumido pelo tumor, podendo ser benigno, borderline ou maligno. A forma de diagnóstico é baseada em um tripé, sendo composto pelos exames clínico, laboratorial e de imagem. A cirurgia ainda é a principal abordagem para o tratamento da doença. O trabalho desenvolvido trata-se de uma revisão sistemática da literatura sobre Tumor Filodes Maligno da Mama (TFM). Para essa revisão, buscamos a literatura na base de dados PubMed e MEDLINE. Dessa forma, procuramos expor uma atualização sobre as abordagens realizadas e avanços obtidos ao longo dos últimos cinco anos.

**PALAVRAS-CHAVE: TUMORES DE MAMA; TUMORES MALIGNOS DE MAMA; TUMOR FILODES DE MAMA; TUMOR FILODES MALIGNOS DE MAMA; RECIDIVA**

### ABSTRACT

Phyllodes Tumor of Breast is an uncommon kind of fibroepithelial breast neoplasm which affects, mainly, black women. It usually presents painlessly and fast neoplastic mass growth. This growth varies according to the biological behavior assumed by the tumor, which can be benign, borderline or malignant. The diagnosis is based on a tripod, it consisting of clinical, laboratory and imaging tests. Surgery is still the main approach for disease's treating. This article is on a systematic literature review of Malignant Phyllodes Tumor of Breast. For this review, we search the literature in trusted database, such as, PubMed and MEDLINE. This way, we tried to present an update on the approaches taken and the advances obtained over the last five years.

**KEYWORDS: XXXX**

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama é considerado atualmente um problema de saúde pública não só em países desenvolvidos como Estados Unidos e países da Europa Ocidental, mas também naqueles em desenvolvimento como o Brasil. As neoplasias malignas não epiteliais representam menos de 5% de todos os tumores mamários. Entre as principais neoplasias não epiteliais da mama encontram-se o Tumor Filodes<sup>1</sup>.

O Tumor Filodes de Mama teve a sua primeira descrição em 1774, como "um tipo gigante de Fibroadenoma". O primeiro autor a utilizar a denominação "filisteu cistossarcoma" foi Johannes Muller em 1838, contudo, seu componente cístico nem seu potencial de malignidade havia sido relatado ainda. Em 1981, a Organização Mundial da Saúde abandonou o termo de cistossarcoma e adotou o de "Tumor Filodes"<sup>2-5</sup>.

O Tumor Filodes (TF) faz parte das lesões denominadas fibroepiteliais. Essas lesões compreendem um grupo heterogêneo de tumores bifásicos que possuem componentes epiteliais e estromais diferentes em sua morfologia (demonstrando um comportamento clínico amplamente variável), elas englobam os Fibroadenomas e os Tumores Filodes. Diante disso, o Tumor Filodes representa 2,5% de todos os tumores fibroepiteliais e 0,5% a 1,0% de todos os tumores de mama<sup>6</sup>. Histologicamente, os Tumores Filodes são similares aos Fibroadenomas uma vez que os espaços revestidos por epitélio também estão envoltos por estroma celular. No entanto, nos Tumores Filodes, as células estromais são monoclonais e neoplásicas<sup>7</sup>.

Os Tumores Filodes são categorizados como benignos, borderlines e malignos de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). A maioria dos Tumores Filodes

1. Universidade Federal de Goiás - UFG/GO

### ENDEREÇO

JUAREZ ANTÔNIO DE SOUSA  
Alameda das Rosas, 299, Ap 23.  
Setor Oeste. Goiânia-Go. Cep: 74110-060

são benignos, sendo 60 a 75% dos casos. Tumores Filodes borderlines e malignos são menos frequentes, ficando entre 15% a 20% e 10% a 20%, respectivamente, de todos os casos. Os distúrbios benignos predominam nas mulheres jovens pré-menopáusicas e as taxas de malignidade aumentam com o avanço da idade<sup>8-10</sup>.

A maioria dos casos de Tumor Filodes de Mama ocorre em mulheres entre a terceira e quinta década de vida, sendo que acomete sobretudo mulheres da raça negra e para seu diagnóstico é necessária uma avaliação tripla. Essa avaliação consiste em englobar investigação clínica, radiológica e histopatológica de nódulos mamários suspeitos. Geralmente essa doença se manifesta como tumores volumosos, tipicamente maiores do que 5 cm, indolores, com consistência firme, superfície em relevo ou lobulada, bem definidos, móveis e sem comprometimento da pele ou de tecidos profundos. Os Tumores Filodes possuem ainda potencial para recidiva local, sendo comum no Tumor Filodes maligno (TFM) com frequências relatadas variando de 10 a 65% dos casos. Ademais, as metástases à distância ocorrem devido a disseminação sistêmica e, apesar de ser raro acontecer, evidencia alta gravidade e afeta principalmente os pulmões, ossos, fígado e cérebro<sup>11-14</sup>.

No que se refere ao tratamento, a excisão cirúrgica com margens negativas é a principal forma e está associada com a alta sobrevida sem a doença, longa expectativa de vida e baixa taxa de recorrência. Atualmente, a cirurgia conservadora da mama é uma opção de tratamento apropriada, devendo para isso ter a presença de margens livres e, assim, obter um resultado cosmético aceitável. Além dessa forma de tratamento, tem se também a radioterapia que é frequentemente usada, visto que o Tumor Filodes tende a ser localmente agressivo<sup>15-17</sup>.

Diante do exposto, acreditamos ser pertinente a análise e revisão literária do Tumor Filodes Maligno de Mama, uma vez que esse comportamento biológico é o menos frequente e apresenta altos risco à saúde, principalmente quando não abordados em seu início e de forma adequada. Além disso, em nossos estudos foi possível observar a escassez de artigos que são direcionados especificamente para o Tumor Filodes Maligno e, com isso, este estudo poderá auxiliar e ampliar as fontes de conhecimento sobre esse assunto.

## OBJETIVOS

Fazer uma revisão sistemática apresentando um conjunto de informações mais recentes sobre o Tumor Filodes Maligno de Mama.

Trazer uma visão atualizada, dos últimos cinco anos, sobre o diagnóstico, o tratamento e acontecimentos metastáticos e de recorrência do Tumor Filodes Maligno.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, a qual teve como fonte de estratégia de busca as plataformas PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Através

desses meios foram pesquisados artigos com as palavras chaves “phyllodes”, “tumor” e “breast” (com o conectivo “AND”) no período de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2020, englobando os últimos cinco anos. Além disso, na plataforma PubMed foram selecionados os filtros que direcionaram os artigos para humanos e idiomas inglês e português. Já na BVS, foi selecionada a base de dados MEDLINE e os idiomas inglês e português. Com isso, foram analisados 668 artigos ao todo, sendo que no final somente 37 artigos realmente se enquadraram nos nossos critérios (Diagrama 1).

Os artigos analisados foram incluídos quando apresentavam adequação aos critérios pré-estabelecidos. Dentre eles tem se os assuntos relacionados ao Tumor Filodes Maligno de Mama como características clínico-patológicas, métodos diagnóstico, tratamento, metástases e recorrência local. E, entre os critérios de exclusão encontram-se artigos fora do período estabelecido, referências duplicadas, análise gênica (molecular), sexo masculino, artigos que avaliaram os três comportamentos biológicos juntos (benigno, borderline e maligno), mulheres grávidas ou lactantes e crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade (segundo o Estatuto da Criança e do Adolescente – Lei 8.069 de 1990).

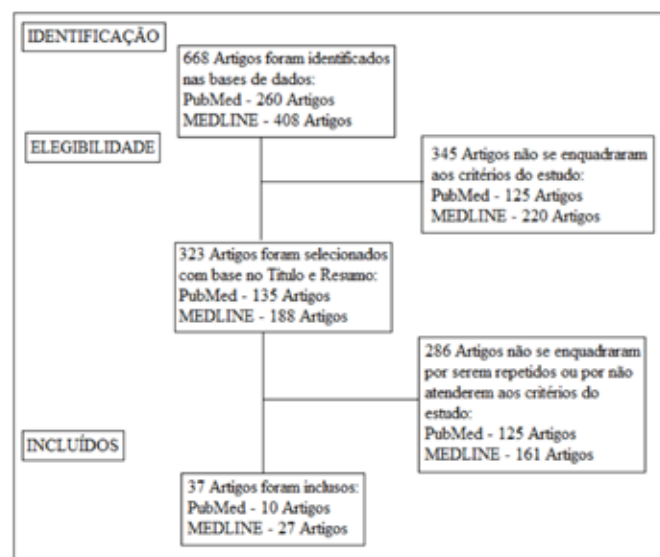


Diagrama 1: Metodologia seguida na análise dos artigos.

## RESULTADOS

Artigo	Metodologia do Estudo	País	Cirurgia	Metástase	Resultados Principais
IMORI et al, 2017	Relato de Caso	Japão	Mastectomia Parcial e Mastectomia Total	-	Paciente 48 anos, TF em mama esquerda. 6 episódios de recidivas, sendo que todos foram TFM. Foi realizado Radioterapia (RT). Atualmente sem recorrência e metástase.
WU et al, 2020	Relato de Caso	EUA	Mastectomia	Óssea	Paciente 58 anos, TF em mama direita. Teve 2 recidivas de fibroadenoma e 1 TFM. Após metástase óssea, recusou tratamento e faleceu posteriormente.
LIEW et al, 2018	Estudo Retrospectivo	Malásia	7 – Mastectomia e 4 – Cirurgia Conservadora de Mama	-	Estudo de 11 pacientes com TFM apresentando idade média de 45 anos. Dessas pacientes, 6 receberam RT e 8 desenvolveram recorrência local.

(continua)

Artigo	Metodologia do Estudo	País	Cirurgia	Metástase	Resultados Principais
WANG et al, 2017	Relato de Caso	China	Ressecção extensa do tumor	-	Paciente 27 anos com TF em mama direita. Apresentou 2 recorrências de fibroadenomas e na terceira TFM. Realizou radioterapia. O paciente estava em bom estado geral, sem recorrência.
SHAN et al, 2016	Relato de Caso	EUA	Mastectomia Parcial	Cavidade Pélvica	Paciente 30 anos, com TF mama da esquerda. Apresentou 5 recidivas locais, 3 vezes metástase pélvicas. Realizou quimioterapia. A paciente morreu 72 meses após o diagnóstico de TF.
SERA et al, 2017	Relato de Caso	Japão	Mastectomia Parcial	Tonsilar e Pulmonar	Paciente 57 anos com massa em mama esquerda. Sem recidiva e com

					recusa ao tratamento paciente faleceu 1 mês após diagnóstico.
--	--	--	--	--	---

(continua)

Artigo	Metodologia do Estudo	País	Cirurgia	Metástase	Resultados Principais
CHANG et al, 2017	Relato de Caso	Coreia do Sul	Mastectomia Radical	Pulmonar	Paciente de 31 anos com massa em mama direita. Apresentou diversas recidivas nas margens cirúrgicas e metástase após radioterapia (RT) paliativa. Paciente faleceu.
RAJESH e FAROOQ, 2017	Relato de Caso	Índia	Mastectomia	-	Mulher de 27 anos, TF em mama direita, com 2 recidiva, sem recorrência e metástase atualmente.
CHEN, 2017	Relato de Caso	Taiwan	Mastectomia Total	-	Mulher 22 anos, TF em mama direita com sintoma de secreção mamilar sanguinolenta, sem recorrência.
WARNER et al, 2017	Relato de Caso	EUA	Mastectomia	-	Mulher 45 anos com massa em mama esquerda. Paciente com a doença estável e com lesões escleróticas estáveis foram observados em seus corpos vertebrais lombares.

(continua)

Artigo	Metodologia do Estudo	País	Cirurgia	Metástase	Resultados Principais
WOLBERT et al, 2018	Relato de Caso	EUA	Mastectomia	-	Mulher 46 anos, mama esquerda, diagnosticada em estágio inicial sem recidivas e metástase. Faz acompanhamento correto.
ALBALAWI, 2018	Relato de Caso	Arábia Saudita	Mastectomia Total	-	Mulher de 41 anos, massa em mama esquerda. Com tumor de 30 cm foi encaminhada a RT e quimioterapia.
DURGA et al,	Relato de	Índia	Mastectomia	Ovário	Paciente de 33

2018	Caso		Simples		anos com massa em mama direita. RT para lesões ósseas e quimioterapia paliativa.
NASRI et al, 2020	Relato de Caso	Tunisia	Mastectomia	Pâncreas, vesícula biliar, pulmão e cérebro	Paciente de 51 anos com mama esquerda afetada. Faleceu 5 semanas depois da descoberta de metástase cerebral.
ABE et al, 2020	Relato de Caso	Japão	Mastectomia	Linfonodo	Paciente de 44 anos e mama direita afetada. Fez quimioterapia, mas faleceu 4 meses após a mastectomia.

(continua)

Artigo	Metodologia do Estudo	País	Cirurgia	Metástase	Resultados Principais
LEE SE et al, 2020	Relato de Caso	Coreia do Sul	Cirurgia Conservadora da Mama, Mastectomia e Ampla excisão	Pâncreas	Paciente de 48 anos com massa em direita. Realizou terapia adjuvante com uma substância imunomoduladora.
MORIOKA et al, 2020	Relato de Caso	Japão	Mastectomia Conservadora de Mamilo	-	Paciente de 28 anos com mama esquerda afetada. quimioterapia sistêmica paliativa e radioterapia. Paciente apresentou doença progressiva e faleceu 16 meses após o diagnóstico inicial de metástases à distância.
ATHAMNAH et al, 2020	Relato de Caso	Jordânia	Mastectomia com preservação do Mamilo	-	Paciente de 23 anos com massa em mama esquerda. Paciente realizou RT adjuvante.
NGUYEN et al, 2020	Relato de Caso	EUA	Mastectomia Simples	-	Paciente de 26 anos com mama direita afetada. Ela recebeu radioterapia adjuvante na mama e foi monitorada para recorrência.

Artigo	Metodologia do Estudo	País	Cirurgia	Metástase	Resultados Principais
SHAFI et al, 2020	Relato de Caso	Arábia Saudita	Mastectomia Radical	Linfonodo, parede torácica e pulmonar bilateral	Paciente de 45 anos com mama direita afetada. Não houve nenhuma recorrência local, mas seus nódulos pulmonares estavam aumentando em número e tamanho, apesar da quimioterapia.
YAMAMOTO et al, 2019	Relato de Caso	Japão	Mastectomia Total	Pulmão	Paciente de 48 com massa na mama direita. Foi realizado quimioterapia. No entanto, sua condição piorou repentinamente e ela morreu logo em seguida.
GREGSTON et al, 2019	Relato de Caso	EUA	Mastectomia Radical	Pulmão e Cérebro	Paciente de 32 anos com massa em mama esquerda. Paciente recebeu quimioterapia, contudo, faleceu 20 meses após diagnóstico.
KHANAL et al, 2018	Relato de Caso	Nepal	Mastectomia Radical	Cérebro, adrenal e pulmão	Paciente de 37 anos com mama esquerda afetada. Não houve recidiva local.

(continua)

Artigo	Metodologia do Estudo	País	Cirurgia	Metástase	Resultados Principais
PARK et al, 2019	Estudo Retrospectivo	Coreia do Sul	43 – Cirurgia Conservadora de Mama e 27 – Mastectomia	Linfonodo	Média de Idade 42 anos, apresentou que a RT adjuvante no tratamento reduz recidiva local ou a distância.
MOON et al, 2019	Relato de Caso	EUA	Mastectomia	Linfonodos e Pulmão	Mulher 48, apresentou TF na mama esquerda, com remissão completa pós tratamento adjunto com quimioterapia.
SU et al, 2017	Relato de Caso	Taiwan	Mastectomia Radical	-	2 casos de TF na mama esquerda, com recorrência local, apresentaram bons resultados com RT e quimioterapia.
SHAH-PATEL, 2017	Relato de Caso	EUA	Mastectomia	-	Mulher 89 anos, apresentou TF na mama esquerda com uma rápida progressão tumoral.

Artigo	Metodologia do Estudo	País	Cirurgia	Metástase	Resultados Principais
SCHILLEBEECKX et al, 2016	Relato de Caso	Bélgica	Mastectomia Total	-	Mulher 57 anos apresentou TF com na mama esquerda, diferenciação lipossarcomatosa heteróloga.
(conclusão)					
LIU M et al, 2016	Relato de Caso	China	Mastectomia Simples	-	Mulher 43 anos com tumor gigante na mama direita.
EL OCHI et al, 2016	Relato de Caso	Marrocos	Mastectomia	Óssea	Duas pacientes, uma de 40 anos e a outra de 48 anos com massa em mama esquerda.
DITSATHAM et al, 2016	Relato de Caso	Tailândia	Mastectomia Simples	-	Mulher 58 anos, apresentou um raro TF roto da mama esquerda.
JOHNSON et al, 2016	Relato de Caso	EUA	Mastectomia	Gânglios linfáticos, cérebro e pulmão	Mulher 66 anos, mama esquerda afetada. Submetida a cirurgia com citoredução do tumor e fusão espinhal lombar.
YOGI e SINGH, 2019	Estudo Retrospectivo	Índia	3 - Cirurgia Conservadora de Mama, 8 - Excisão local ampla e 4 - Mastectomia	-	Média de idade do estudo foi de 33 anos. Mostra que a RT adjuvante tem papel significativo na prevenção de recorrência.
GAO et al, 2018	Relato de Caso	China	-	Pulmão	Paciente de 45 anos com tumor em mama esquerda.

Tabela 1: Descrição dos artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade.

## DISCUSSÃO

Tumores Filodes (TF) são classificados como benignos, borderline e malignos. O benigno representa respectivamente entre 60 a 75% dos casos e o restante é dividido entre os subtipos borderline e maligno estimado de 10 a 30%<sup>18-20</sup>.

Na literatura atual, sabe-se que os Tumores Filodes ocorrem em mulheres com idade entre 35 e 55 anos, que são tipicamente 10 a 20 anos mais velhas do que o pico de incidência de fibroadenoma. Estudos anteriores relataram ocorrência mais frequente de Tumor Filodes maligno

(TFM) em pacientes mais velhos com idade média de 45 a 54 anos<sup>21</sup>.

É estimado que a incidência do TF maligno seja de 2,1 casos em um milhão de mulheres, com maior frequência em mulheres latinas e asiáticas<sup>22-25</sup>. O tumor se distribuiu quase igualmente na mama direita e esquerda em todos os subtipos. Padrão semelhante de distribuição igual foi observado em vários outros estudos. Dois estudos, entretanto, descreveram um padrão de dominância da mama esquerda de 71% e 58%<sup>26-28</sup>.

A manifestação do Tumor Filodes é por meio de massas volumosas, de consistência firme. Já o tamanho do tumor pode variar de poucos centímetros a lesões grandes que envolvem toda a mama, com média de 5 cm<sup>29-31</sup>.

Os Tumores Filodes (TF) são categorizados como benignos, borderline e malignos de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa avaliação consiste em englobar investigação clínica, radiológica e histopatológica de nódulos mamários suspeitos. Ao contrário dos carcinomas na mama, os TF iniciam predominantemente fora dos ductos e lóbulos, no tecido conjuntivo, chamado estroma, incluindo o tecido adiposo e os ligamentos que circundam os ductos, lóbulos, vasos sanguíneos e linfáticos da mama. Geralmente o quadro clínico do TF se manifesta como nódulo único, com superfície lisa e não aderente a planos adjacentes, lobulado, indolores, pseudoencapsulado ou consistência firme, bem definidos, e sem comprometimento da pele ou tecidos profundos, são tumores volumosos, de crescimento rápido, tipicamente maiores do que 5 cm<sup>32-36</sup>. Esses tumores são indolores na maioria dos casos, mas, pode se tornar doloroso, liso, móvel, e com bordas circunscritas, de 1 a 10 cm de diâmetro ou até maiores. Devido ao seu crescimento rápido e a capacidade de atingir grandes volumes conforme presenciamos, podem comprometer toda a glândula mamária. À medida que aumentam de volume, pode distender a pele adjacente, tornando-a lisa e brilhante, assim como favorecer a visibilidade de retículos venosos extasiados e causar hiperemia leve até ulceração<sup>37-39</sup>. Eles apresentam áreas centrais císticas, mais comumente localizadas no quadrante superior da mama, a bilateralidade e a multicentricidade são excepcionais. A adenopatia axilar é comum, porém geralmente é de natureza inflamatória, já que as metástases para linfonodos axilares são incomuns, mesmo na variedade maligna do tumor<sup>40-45</sup>.

Os Tumores Filodes às vezes são observados com uma estrutura semelhante a um fibroadenoma, onde podem ocorrer alterações fibrocísticas, adenose, hiperplasia epitelial ou hiperplasia atípica, e seus componentes reais são células intersticiais hiperproliferativas, ou seja, fibroblastos. Os fibroblastos também podem se diferenciar em células de gordura, cartilagem, músculo liso e músculo estriado. Essas células perderam o arranjo normal e são trançadas, em malha ou em forma de espiral. As células tumorais podem estar uniformemente dispersas, com densidade desigual em diferentes regiões e vários graus de atipia e um número variável de figuras mitóticas. Pode haver de-



geração mucoide e necrose ou hemorragia. Todos esses componentes podem se desenvolver em um Sarcoma, a presença desses componentes indica mau prognóstico. Assim como, Carcinoma Ductal Invasivo, Carcinoma Lobular e Carcinoma In Situ também podem ocorrer em TF, mas são muito raros. O Tumor Filodes da Mama tem características biológicas ricas e de difícil previsão. Segundo os critérios histopatológicos definidos pela OMS, deve-se observar comprometimento de margem, celularidade do estroma, índice mitótico e pleomorfismo celular. O diagnóstico de imagem por meio da ultrassonografia ou pela mamografia não são considerados como padrão de rotina devido à dificuldade de diferenciar os Tumores Filodes do fibroadenoma, por isso, o exame histopatológico configura-se como padrão ouro para diagnóstico<sup>46</sup>.

Desse modo, utiliza-se a ultrassonografia (USG) a princípio, pelo baixo custo do exame e por não ser invasiva. O TF se mostra no ultrassom como uma massa lobulada volumosa, com limites claros, internamente principalmente ecos desiguais hipoeoicos sólidos, potencialmente com zonas livres de eco espalhadas. O Tumor Filodes de mama maligno não segue as regras gerais de outros tipos de câncer de mama em termos de atenuação de eco, sendo comum a microcalcificação. Os achados da radiografia da mama estão relacionados ao tamanho do tumor. Os tumores menores são nódulos com bordas mais lisas, enquanto os maiores apresentam bordas lobuladas mais irregulares, porém claras, com maior densidade do que as glândulas normais. A ressonância magnética (RM) pode mostrar claramente o escopo do tumor. O Tumor Filodes mamário tem baixo sinal com base em varredura simples T1W1 e sinal mais alto com base em T2W1. A lesão dinâmica com contraste na curva de intensidade do sinal de tempo está aumentando cada vez mais e o tipo de plataforma, facilitando a diferenciação com fibroadenoma. Dentre os tipos de biópsias disponíveis, a punção com agulha fina não é muito específica, sua acurácia é de 23%, apresentando baixo valor preditivo, provavelmente devido ao volume do tumor e a apresentação com frequência de áreas de infarto hemorrágico, dificultando o diagnóstico e a distinção entre os tecidos. A biópsia com agulha grossa (core biopsy) possui especificidade de 65%, conseguindo diferenciar um Tumor Filodes de um adenocarcinoma, porém, não discrimina a característica benigna da maligna, sendo mais eficaz em tumores menores. A maioria dos estudos sugere que a taxa de acurácia diagnóstica por biópsia, para Tumor Filodes mamário é de cerca de 50%. Dessa forma, a avaliação anatomopatológica da peça completa é a mais eficaz. Mesmo tendo critérios patológicos específicos disponíveis, ainda é difícil um diagnóstico pré-operatório definitivo em alguns casos. Alguns marcadores imuno-histoquímicos são estudados com intuito de prognosticar os três tipos, numa tentativa de prever seu comportamento biológico e assim, planejar melhor a conduta terapêutica. Serve também, em alguns casos, para o diagnóstico diferencial com fibroadenoma. Destacam-se

Ki-67 e p53, que são fatores de crescimento de fibroblasto e vascular endotelial. O Ki-67 é um marcador biomolecular que pode ser útil na diferenciação entre Tumor Filodes maligno e casos de borderline de fibroadenoma. O Ki-67 é expresso muito mais no estroma do que no epitélio do Tumor Filodes, pelo grande crescimento estromal, alta celularidade do estroma, presença de atipia e alto índice de mitoses. A positividade do Ki-67 relaciona-se também com a positividade de outro marcador, o p53. Com isso, pode-se dizer que a baixa expressão deste marcador se relaciona mais com prognósticos favoráveis. O proto-oncogene que codifica o receptor de tirosinoquinase (CD117) está presente em 50% dos Tumores Filodes malignos e em 5% dos benignos, também têm expressão maior nas áreas de proliferação estromal<sup>47</sup>.

O Tumor Filodes Maligno (TFM) macroscopicamente apresenta-se como tumores volumosos, bocelados, de consistência elástica, firme e superfície de coloração branco-acinzentada, frequentemente entremeada por áreas de hemorragia, necrose e degeneração, responsáveis pelas áreas císticas. Na histopatologia os tumores malignos são derivados do estroma periductal ou intralobular, sua estrutura básica é similar ao fibroadenoma intracanalicular, mas, com hiper celularidade do estroma, por isso, pode ser chamado de fibroadenoma hiper celular. Apresentam celularidade e atipia estromais acentuadas, alta taxa mitótica, com mais de 10 mitoses por 10 campos de alta potência, margens tumorais infiltrativas com presença de projeções papilíferas enfileiradas no tecido conjuntivo, bem como a presença de crescimento excessivo do estroma. Às vezes, figuras de mitose maligna podem ser vistas e pode haver sangramento, necrose e recorrência múltipla após a cirurgia com prognóstico ruim. Alguns estudos têm mostrado que o Tumor Filodes maligno tem maior diâmetro em comparação aos benignos e limítrofes. Além disso, outros estudos sugerem que aqueles com diâmetro de 10 cm ou mais são definidos como um grande tumor lobulado. Também houve estudos que mostraram, que alguns autores subdividem o Tumor Filodes maligno nas variedades de alto e baixo grau. Essa subdivisão é baseada nos critérios de crescimento estromal, margens, números de mitoses e atipia de estroma. O Tumor Filodes maligno de baixo grau teria margens infiltrativas, 11 a 20 mitoses por 10 campos de alta potência e grau moderado de atipias celulares. Já o tumor de alto grau teria as margens claramente infiltrativas e um crescimento estromal bem evidente, com mais de 20 mitoses por 10 campos de alta potência e atipias celulares marcantes. Esse tipo de subdivisão é importante na elaboração de prognóstico para diferentes tipos de Tumor Filodes. Os marcadores imuno-histoquímicos se associam para variados graus de malignidade do tumor, como fatores de crescimento, principalmente estromal tem-se o Ki-67, p53 e CD117 (que apresenta expressão maior nas áreas de proliferação estromal)<sup>48</sup>.

O tratamento do Tumor Filodes Maligno é bem determinado quanto ao quesito necessidade de excisão da massa

neoplásica presente na mama. Essa excisão pode ser através de cirurgia como uma mastectomia (simples ou radical) ou uma cirurgia conservadora da mama (CCM). Além disso, tem-se como terapia complementar a radioterapia, quimioterapia e terapia hormonal, visto que essas buscam auxiliar para evitar a recorrência local e a metástase.

A excisão cirúrgica é a primeira opção de tratamento para o Tumor Filodes, de acordo com as diretrizes atuais da National Comprehensive Cancer Network para câncer de mama, independentemente da natureza do tumor (benigno, borderline ou maligno). Essa determinação é válida, principalmente, para Tumores Filodes maiores que 3 cm com margens livres maiores ou iguais a 1 cm. Apesar de alguns estudos marcarem como controversa a extensão das margens, visto que o tumor penetra no tecido saudável, a maioria afirma a necessidade de que a excisão local ampla deve garantir margens negativas de 1 a 2 cm. E, caso a excisão local ampla (cirurgia conservadora da mama) não consiga atingir as margens designadas, a cirurgia preferencial é a mastectomia simples. Por outro lado, um dos estudos analisados, de ZHAO et al (2020), mostrou uma melhora em pacientes submetidos a cirurgia conservadora de mama do que aquelas submetidas a mastectomia, independentemente de receber radioterapia adjuvante ou não ( $p < 0,001$ ). Porém, pacientes que realizaram mastectomia tenderam a apresentar maiores fatores de risco. A cirurgia conservadora da mama é viável no contexto de um bom resultado cosmético e oncológico para pacientes com Tumor Filodes Maligno<sup>49-50</sup>.

O Tumor Filodes não possui uma diretriz própria em relação a terapia adjuvante. A excisão local ampla é recomendada adotando-se margem de 1 cm, sem recomendação de radioterapia, quimioterapia ou terapia hormonal por não haver diretrizes diretas para isso. Contudo, o uso da radioterapia adjuvante é indicado devido a maior taxa de recorrência local, tendo valor relevante, principalmente, após a cirurgia conservadora da mama. Essa abordagem terapêutica destaca-se em casos de Tumor Filodes com mais de 20 mitoses por 10 campos de alta potência, maiores que 5 cm de tamanho, com supercrescimento estromal ou com margens positivas<sup>49-50</sup>. A utilização de radioterapia adjuvante ainda é controversa, alguns estudos não evidenciam uma melhora no prognóstico, enquanto outros mostram um melhor controle local. Em pacientes com Tumor Filodes Maligno medindo mais que 2 cm após tumorectomia ou tumores maiores que 10 cm após mastectomia, a radioterapia adjuvante é fortemente recomendada a fim de controlar a alta taxa de recidiva local em mais de 15% dos casos. Todavia, mesmo com esse controle local, a sobrevida livre da doença nem a sobrevida global são alteradas<sup>50</sup>. O estudo retrospectivo de ZHAO et al (2020) também não evidenciou benefícios significativos em relação à sobrevida na aplicação de radioterapia adjuvante entre os pacientes com Tumor Filodes Maligno. Com isso, embora o uso de radioterapia tenha aumentado recentemente devido ao alto risco de recorrência, não há

evidências que apoiem essa prática<sup>49-50</sup>.

O papel da quimioterapia ainda permanece obscuro em relação ao Tumor Filodes Maligno, visto que sua eficácia é desconhecida. No entanto, a National Comprehensive Cancer Network atualmente recomenda que os casos de Tumor Filodes metastático recorrente sigam as diretrizes de tratamento para sarcomas metastáticos de tecidos moles. Como os Tumores Filodes são considerados sarcoma de tecidos moles, a quimioterapia adjuvante com doxorrubicina mais dacarbazina pode fornecer alguns benefícios para pacientes com tumores grandes (> 5,0 cm) e de alto risco<sup>11-14</sup>. Ademais, já foi relatada a utilidade de regimes baseados em antraciclina e ifosfamida, bem como ifosfamida de alta capacidade ou antraciclina mais fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos, para o tratamento de sarcomas de tecidos moles. Diante disso, nosso estudo analisou situações em que a quimioterapia foi empregada, obtendo algumas respostas positivas e outras que ela não foi efetiva. GREGSTON et al (2019) apresentou um relato de caso em que a paciente recebeu quimioterapia AIM (Adriamycin®, ifosfamida e mesna) durante seis ciclos e, apesar de a princípio apresentar uma resposta parcial, depois a doença metastática começou a avançar progressivamente, evidenciando a ineficácia da quimioterapia. Já no caso da YAMAMOTO et al (2019), foi evidenciado um benefício com a terapia de doxorrubicina-ifosfamida (AI) antes da cirurgia e mostrou a utilidade para casos de Tumor Filodes recorrente. Outro relato de caso, do MOON et al (2019), observou a eficácia do tratamento com cirurgia e quimioterapia. Nesse caso foi utilizado quimioterapia paliativa com doxorrubicina mais ifosfamida e foi avaliada uma remissão completa do paciente com metástases pulmonar de um Tumor Filodes Maligno. Foi relatado que a doxorrubicina e dacarbazina são eficazes quando administradas com cisplatina ou ifosfamida, sendo a ifosfamida considerada o agente mais ativo para Tumores Filodes Malignos metastáticos. Além desses, a combinação de doxorrubicina mais cisplatina, ciclofosfamida ou ifosfamida pode melhorar a sobrevida média em pacientes com Tumores Filodes metastáticos. Ademais, no cenário neoadjuvante, um estudo trouxe que a combinação de bevacizumabe com quimioterapia aumentou a porcentagem de pacientes com câncer de mama não metastático que alcançaram uma resposta patológica completa. Dessa forma, ele avaliou redução suficiente do tumor e uma eficácia do tratamento neoadjuvante para Tumor Filodes Maligno<sup>40-45</sup>.

A terapia hormonal ainda não possui estudos aprofundados que a determinem. O papel prático da expressão observada em receptores hormonais permanece obscuro, sem comprovação de seu real auxílio como tratamento adjuvante<sup>35-40</sup>.

A linfadenectomia de rotina não é indicada, visto que os Tumores Filodes se propagam, principalmente, por via hematogênica e raramente para os linfonodos (<1% têm linfonodos patológicos). Recomenda-se a realização de

biópsia do linfonodo sentinela em pacientes com presença de linfonodo palpável, Tumor Filodes grande ou envolvimento suspeito na imagem pré-operatória. Então, caso não ache envolvimento clínico evidente dos linfonodos axilares sua dissecação não é necessária<sup>11-14</sup>.

O tratamento para o Tumor Filodes Maligno é complexo e apesar das técnicas de cirurgia e terapia adjuvante (radioterapia e quimioterapia) ele ainda debilita o paciente, podendo levar ao aparecimento de recorrência local e metástases. Seu difícil manejo leva a taxas de sobrevida em 5 e 10 anos de 82 e 42% para Tumor Filodes maligno, respectivamente<sup>35-40</sup>.

A subclassificação do Tumor Filodes é de suma importância, uma vez que a recorrência local pode ocorrer em todas as categorias de Tumor Filodes<sup>25-30</sup>.

A alta recorrência local é a característica prognóstica mais importante dessa condição, com uma taxa geral de recorrência de até 40% de todos os tipos histológicos de Tumores Filodes mamários<sup>47-50</sup>.

O tipo de cirurgia para Tumor Filodes com múltiplas recidivas separadamente é raramente relatado na literatura. Kapisir et al., não encontraram em pacientes com Tumor Filodes maligno (TFM) a significância estatística da ressecção local expandida e mastectomia, e sugeriram a importância da margem cirúrgica negativa para controlar a recorrência do TFM e metástases à distância<sup>49-50</sup>.

Assim, abordagem atual para prevenir recidiva local e metástase é a ressecção cirúrgica com margens amplas. Recomenda-se excisão local ampla com margens negativas de pelo menos 1 cm. Se margens negativas não puderem ser obtidas, a mastectomia simples é preferida. A eficácia entre a excisão local ampla e a mastectomia é indistinta. Embora a possibilidade de recorrência local tenha diminuído em pacientes que foram submetidas à mastectomia, a sobrevida geral não melhorou ao realizar essa cirurgia<sup>40-45</sup>.

No entanto, mesmo com ressecção cirúrgica ampla, a taxa de recorrência local permanece alta, com 8 a 36%. Sendo que a taxa de recorrência dos Tumores Filodes maligno ocorreu em até 25% dos pacientes de acordo com uma revisão envolvendo 5.530 pacientes<sup>7-10</sup>.

Já o efeito exato da radioterapia adjuvante para o controle local de diferentes tipos histológicos de recidiva do Tumor Filodes tem sido focado por muitos pesquisadores, mas o progresso ainda é muito pequeno. Estudos têm mostrado que a radioterapia adjuvante pode reduzir as taxas de recorrência local em Tumor Filodes maligno, sem influência significativa na sobrevida<sup>11-14</sup>.

A recorrência local é um fator de risco para metástases à distância do tumor. A maioria das metástases à distância de Tumor Filodes de mama ocorreu após recorrência local. No entanto, outros investigadores não observaram a associação entre recorrência local e disseminação sistêmica. Além disso, a recorrência local pode ser resgatada por cirurgia secundária. Ainda não se sabe se a recorrência local é um fator preditivo para metástases de Tumor Filodes da

mama, já que a metástase pode aparecer sem coexistência de recorrência local<sup>37-40</sup>.

A metástase do Tumor Filodes pode ocorrer em todas as categorias: Benigno, Borderline e Maligno. Sendo muito raras, as taxas gerais de metástases à distância em Tumor Filodes variam de 1,7% a 27,1%, com uma média de 5,6%, de acordo com o grau do tumor<sup>30</sup>. Os Tumores Filodes malignos agressivos tem propensão para disseminação metastática de crescimento rápido. Assim, cerca de 25% dos TFM dão origem a metástase<sup>40-44</sup>.

Normalmente a disseminação dos Tumores Filodes malignos são através da via hematogênica, e não pela via linfática. As metástases envolvem mais frequentemente: pulmão (66%), ossos (28%) e fígado (15%), mas quase todos os outros órgãos podem ser afetados<sup>45</sup>.

As metástases pelas vias linfáticas são raras, com menos de 5% dos casos. Por esse motivo, não é recomendado a retirada de cadeias ganglionares regionais, a menos que os exames pré-operatórios revelem presença de tumores. Assim, a cirurgia axilar é raramente indicada em pacientes diagnosticados com Tumores Filodes<sup>30-35</sup>.

Metástases à distância ocorrem após um período médio de 18 meses (variação 2-57 meses). O maior intervalo entre um Tumor Filodes primário e o surgimento da metástase foi de sete anos. A maioria dos pacientes apresentam metástases dentro de três anos do tratamento inicial da mama<sup>35</sup>.

Uma vez que a metástase do Tumor Filodes se desenvolve, o prognóstico é ruim, nenhuma sobrevida em longo prazo foi relatada. A sobrevida após a doença metastática é baixa, com várias séries de casos relatando uma sobrevida mediana variando de 4 a 17 meses, com grande variabilidade com base no local da doença metastática. E taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos de 96% para Tumores Filodes benignos e 66% para Tumores Filodes malignos<sup>1-5</sup>.

Pode-se observar através desse estudo que há diversos artigos dos últimos cinco anos, sendo a maioria relatos de caso de Tumor Filodes maligno com metástase. Em suma, foram casos raros de metástase. SHAN et al (2016) relataram metástase para cavidade pélvica, NASRI et al (2020) pâncreas e vesícula biliar (sendo o sétimo relato de metástase pancreática e o primeiro de vesícula biliar da literatura), LIU et al (2020) metástase estomacal com manifestação de anemia (sendo o segundo da literatura) e LEE HJ et al (2020) relataram caso de metástase para couro cabeludo. Por serem casos infrequentes, devem ser consideradas como possíveis diagnósticos diferenciais em casos de TFM previamente diagnosticado.

As metástases mais frequentes de pulmão e ossos foram referidas, na maioria dos casos, associadas a Tumor Filodes Maligno juntamente com outras metástases raras. SERA et al (2017) refere TFM com metástase pulmonar e tonsilar, sendo a segunda relatada na literatura, neste caso a paciente se negou ao tratamento, e morreu um mês depois. DURGA et al (2018), refere disseminação pulmonar e ovariana bilateral e em diversos outros locais, sendo o pri-



meiro caso relatado de Tumor Filodes metastatizando para os ovários. OHNSON et al (2016) relataram metástase de osso, cérebro, pulmão e nódulos linfáticos. Apenas um caso semelhante a esse foi relatado na literatura anteriormente. KHANAL et al (2018), relatou um caso de metástase pulmonar, cerebral e adrenal. Existem apenas dois casos de TFM com envolvimento simultâneo desses órgãos.

Alguns estudos consideraram o tamanho do tumor, supercrescimento estromal, necrose tumoral, margens infiltrantes, componentes mesenquimais mistos, alta taxa mitótica e atipia estromal como fatores importantes na previsão da disseminação metastática. Outro estudo considera ainda margens cirúrgicas e Tumor Filodes maligno<sup>11-14</sup>.

Para tratamento de Tumores Filodes metastáticos poucos dados discutem a relação da radioterapia e metástase. CHAO et al (2019), uma meta-análise com 696 pacientes inscritos em 17 estudos, eles descobriram que a radioterapia é eficaz em alcançar o controle local da doença e sugeriram que a radioterapia pode ser eficaz na prevenção de metástases. Esse fato se deve porque eles avaliaram que sua taxa de metástase calculada é de 4% em pacientes tratados por radioterapia, em comparação com uma taxa de metástase de 8% em pacientes recebendo apenas tratamento cirúrgico<sup>6-9</sup>.

## CONCLUSÃO

O Tumor Filodes Maligno é uma neoplasia de comportamento bifásico variável, sendo que ocorre em aproximadamente 10 a 20% dos casos de Tumores Filodes.

A fim de determinar seu diagnóstico, deve-se observar o comprometimento de margem, celularidade do estroma, índice mitótico e pleomorfismo celular. O exame histopatológico configura-se como padrão ouro para diagnóstico. O diagnóstico de imagem por meio da ultrassonografia ou pela mamografia são comuns e apresentam microcalcificações, não seguindo as regras gerais. A punção com agulha fina não é muito específica, sendo sua acurácia de 23%. Já a biópsia com agulha grossa (core biopsy) possui especificidade de 65%. Todavia, a avaliação anatomopatológica da peça completa é a mais eficaz até o momento. Os marcadores imuno-histoquímicos característicos com malignidade mais observados no estudo foram Ki-67 e p53 relacionados ao crescimento estromal e o proto-oncogene CD117 relacionados com proliferação estromal.

O tratamento cirúrgico com margens de ressecção maiores que 1 cm é a abordagem de escolha principal. A radioterapia adjuvante tem sido muito empregada e alguns artigos evidenciaram sua importância para evitar o risco de metástase e recorrência local. A quimioterapia mostrou sua relevância também em auxiliar no controle de metástases e promover uma remissão total do tumor após cirurgia. A recorrência de Tumores Filodes malignos agressivos e risco de metástase pode ser influenciada não apenas por uma margem negativa, mas também pelo grau histológico, como crescimento excessivo do estroma, alto índice mitótico, estroma sarcomatoso e margem infiltrati-

va. Dessa forma, nosso estudo evidenciou a necessidade da abordagem precoce, complementar e de acompanhamento regular para controlar esse tumor agressivo, evitando a recorrência e metástase.

## REFERÊNCIAS

- 1) ABE, H.; TERAMOTO, A.; TAKEI, Y.; TANAKA, Y.; YONEDA, G. Malignant phyllodes tumor of the breast with rapid progression: a case report. *Surgical Case Report*. 6(1): 308, 2020 Dec 07.
- 2) ABDUL, S.H.; RAHMAT, K.; RAMLI, M.T. et al. Radiopathological characteristics and outcomes of phyllodes tumor of the breast in Malaysian women. *Medicine (Baltimore)*. 97(31): e 11412. DOI: 10.1097/MD.00000000000011412. PMID: 30075507; PMCID: PMC6081195. 2018 Aug.
- 3) ALBALAWI, I.A. A huge phyllodes tumor in the breast: a case report. *Electron Physician*. 2018; 10 (6): 6951-6955. DOI: 10.19082 / 6951. Artigo 196. 25 de junho de 2018.
- 4) ASSI, H.; SALEM, R.; SUKHON, F.; ABBAS, J.; BOULOS, F.; SAGUIR, N.E. Phyllodes tumors of the breast treated in a tertiary health care center: case series and literature review. *Journal of International Medical Research*. 2018; 48(1).
- 5) ATHAMNAH, M. N.; ABUELAISH, O. M.; RABAI, N. A. Multifocal intra-parenchymal and sub-pectoral malignant phyllodes tumor in young female, rare and unusual presentation: A case report. *Surgical Case Report*. 2020; 71: 280-284. DOI: 10.1016/j.jiscr.2020.05.014 PMID: 32480338 PMCID: PMC7264011. 2020 May 21.
- 6) CHANG, YW.; KIM, H.S.; KIM, D.W.; SON, G.S. Fulminant course in a case of malignant phyllodes tumor. *Ann Surg Treat Res*. 2017; Vol.92 (2), Artigo 289, p.110-112. DOI:10.4174/ast.2017.92.2.110 2017 Jan 31.
- 7) CHAO, X.; CHEN, K.; ZENG, J. et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for patients with breast phyllodes tumors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018; 19, 372. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5585-5>. 2019.
- 8) CHEN, W.H. A rare presentation of malignant phyllodes tumor with bloody nipple discharge-report of a case. *Gland Surg*. 2017 Feb; Vol.6 (4), p.412-416; DOI: 10.21037/g.2017.03.15. 2016 Dec 10.
- 9) CHEN, W.H.; CHENG, S.P.; TZEN C.Y.; YANG, T.L.; JENG, K.S.; LIU, C.L.; LIU, T.P. Surgical Treatment of Phyllodes Tumors of the Breast: Retrospective Review of 172 Cases. Taiwan. *J Surg Oncol*. 2010; vol:102(4), 301-307. ISSN:1096-9098. 2005.
- 10) CUI YUN KOH, V.; THIKE, A.A.; NASIR, N.D.M.; WAI CHEONG YIP, G.; BAY, B.H.; HOON TAN, P. Size and heterologous elements predict metastases in malignant phyllodes tumours of the breast. Singapore. *Virchows Arch*. 2018. vol.472(4):615-621. PMID: 29127495. DOI: 10.1007/s00428-017-2257-1. 2017 Nov 10.
- 11) DITSATHAM C.; SOMWANGPRASERT A.; WATCHARACHAN K.; WONG-MANEERUNG P. "Ruptured" malignant phyllodes tumor of the breast: a case report. *Int Med Case Rep*. 2016; 9:35-37. DOI: 10.2147/IMCRJ.S96115. 2016 Feb 22.
- 12) DURGA G.; GANDHI J.S.; MEHTA A. Malignant phyllodes tumor metastatic to bilateral ovaries: A Krukenberg-like presentation. *Cancer Res Ther*. 2018; 14(5):1138-1141. DOI: 10.4103/0973-1482.184515. PMID: 30197364, Artigo 178. 2018 Jul-Sep
- 13) EL OCHI M.R.; TOREIS M.; BENCHEKROUN M.; et al. Bone metastasis from malignant phyllodes breast tumor: report of two cases. *BMC Clin Pathol*. 2016; 16:4. DOI:10.1186/s12907-016-0027-7. 2016 Feb 29.
- 14) FARIA, R. A.; BOTELHO, E. V. S.; MIRANDA, D. F.; GOUVÊA, S. A.; PEREIRA, S. W. A.; SERAFIM, N. R. Apresentação clínica e manejo dos tumores filoides malignos na mama: revisão de literatura e relato de caso. *Brazilian Journal of Healthy Review*. 2020; Vol 3(4).
- 15) GAO, Y. H.; XIANG, H.-J.; ZHU, J.; DUAN, Y.; ZHOU, P. Pulmonary Metastasis of a Gigantic Cystosarcoma Phyllodes of the Breast. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Mar 20; 131(6):751-752. DOI: 10.4103/0366-6999.226898.
- 16) GEBRIM, L.H. Mastologia de consultório. São Paulo: Atheneu, p.91; 2012.
- 17) GREGSTON, A. P.; METTER, D. M.; OSBORNE, C. R C; PIPPEN, J. Giant malignant phyllodes tumor with metastasis to the brain. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019; 32(1): 116-118, 2019 Jan.
- 18) IIMORI N.; KASHIWAGI S.; ISHIKAWA T.; KAWAJIRI H.; TAKASHIMA T.; OHSAWA M.; HIRAKAWA K.; OHIRA M. Mammary phyllodes tumor with six episodes of a relapse: a case report. *Med Case Rep*. 2017; 11(1):261. DOI: 10.1186/s13256-017-1432-y. PMID: 28911335; PMCID: PMC5599879. Artigo 40. 2017 Sep 15.
- 19) JOHNSON E.D.; GULBAHCE E.; McNALLY J.; BUYS S.S. Malignant Phyllodes Tumor Presenting in Bone, Brain, Lungs, and Lymph Nodes. Case

- Rep Oncol. 2016; 9(3):861-868. DOI: 10.1159/000453660. PMID: 28203179; PMCID: PMC5260605. 2016 Dec 14.
- 20) KHANAL, S.; SINGH, Y. P.; BHANDARI, A.; SHARMA, R. Malignant phyllodes tumor with metastases to lung, adrenal and brain: A rare case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018; 36: 113-117. PMID:30455875; DOI:10.1016/j.amsu.2018.10.030. 2018 Nov.
  - 21) KIM, G.E.; KIM, N.I.; PARK, M.H.; LEE, J.S. B7-H3 and B7-H4 expression in phyllodes tumors of the breast detected by RNA in situ hybridization and immunohistochemistry: Association with clinicopathological features and T-cell infiltration. *Tumor Biology*. 2018; vol. 40(11):1010428318815032. DOI: 10.1177/1010428318815032. 2018 Nov.
  - 22) LEE, H. J.; LIM, H. S.; KI, S. Y.; LEE, J. E.; LEE, J. S.; PARK, M. H. Cutaneous Scalp Metastases of Malignant Phyllodes Tumor of the Breast. *J Breast Cancer*. 2020 Feb; 23(3): 320-325, 2020 Jun.
  - 23) LEE, S. E.; BAE, Y. K.; CHOI, J. H. Pancreatic metastasis from malignant phyllodes tumor of the breast. *Yeungnam Univ J Med*. 2020; vol. 38(1):78-82. DOI: 10.12701/yujm.2020.00759 PMID: 33242383. 2020 Nov 26.
  - 24) LIEW K.W.; SITI Z. S.; DOREEN L. Malignant phyllodes tumors of the breast: A single institution experience. *Med J Malaysia*. 2018; 73(5):297-300. PMID: 30350808. Artigo 27. 2018 Oct.
  - 25) LIU M.; YANG S.; LIU B.; et al. Giant malignant phyllodes tumor of the breast: A rare case report and literature review. *Oncol Lett*. 12(1):121-124. doi:10.3892/ol.2016.4583. 2016.
  - 26) LIU, H. P.; CHANG, W. Y.; HSU, C.W.; CHIEN, S. T.; HUANG, Z. Y.; KUNG, W. C.; LIU, P. H. A giant malignant phyllodes tumor of breast post mastectomy with metastasis to stomach manifesting as anemia: a case report and review of literature. *BMC Surg*; 20(1): 187, 2020 Aug 15.
  - 27) MATOS, A.B.T.M.B.; NETO, J.T.A.; ANTONINI, M.; FERRARO, O.; MANCINELLI, B.C.; PEREIRA, A.M.G.; LOPES, R.G.C. Phyllodes Tumors of the Breast: A retrospective evaluation of cases from the hospital do servidor público estadual de São Paulo. *Impr. Mastology*. 2017; vol.27(4). 339-343. ID: biblio-884322. ISSN 2594-5408. 2020 Dec.
  - 28) MOON, S. H.; JUNG, J. H.; Lee, J.; Kim, W. W.; Park, H. Y.; LEE, J. W.; LEE, S.J. Complete remission of giant malignant phyllodes tumor with lung metastasis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019; May; 98(22):e15762. DOI: 10.1097/MD.00000000000015762. 2019.
  - 29) MORIOKA, E.; NOGUCHI, M.; NOGUCHI, M.; INOKUCHI, M.; SHIMADA, K.-I.; SHIOYA, A.; AIKAWA, A.; MINATO, H.; EARASHI, M. A case of recurrent malignant phyllodes tumor undergoing nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. *Surgical Case Report*. 2020; 6(1): 297. DOI:10.1186/s40792-020-01022-5. 2020 Nov 25.
  - 30) NASRI, S.; HAMILA, F.; BOURIGUA, R.; MESTIRI, S.; ELGHALI, M. A. Pancreatic metastases and first reported gallbladder metastasis from phyllodes tumor of the breast. *Rare Tumors*. J SAGE. 2020; vol.(12). DOI:10.1177/2036361320972866; PMID: 33282161; PMCID: PMC7682197. 2020 Nov 18.
  - 31) NGUYEN, N. T.; MACIOLEK, L. M.; QIU, S.; SADRUDDIN, S.; NGUYEN, Q. D. Malignant Phyllodes Tumor of the Breast in a 26-year-old Woman. *Cureus*. 2020; 12(1): e6590, 2020 Jan 07.
  - 32) PARK H.J.; RYU H.S.; KIM K.; SHIN K.H.; HAN W.; NOH D.Y. Risk Factors for Recurrence of Malignant Phyllodes Tumors of the Breast. *In Vivo*. 33(1):263-269. DOI: 10.21873/invivo.11470. PMID: 30587634; PMCID: PMC6364066. 2019 Jan-Feb
  - 33) RAJESH, A.; FAROOQ, M. Resection and reconstruction following recurrent malignant phyllodes-Case report and review of literature. *Ann Med Surg (Lond)*. Vol.16, p.14-18; Artigo 287. 2017.
  - 34) RAYZAH, M. Phyllodes Tumors of the Breast: A Literature Review. *Cureus*. 2020; 12(9): e10288, DOI:10.7759/cureus.10288. 2020 Sep 07.
  - 35) SCHILLEBEECKX C.; VERBEECK G.; DAENEN G.; SERVAES D.; BRONCKAERS M. A Giant Phyllodes Tumor of the Breast. *Rare Tumors*. 2016; 8(3):6299. DOI:10.4081/rt.2016.6299. 2016 Oct 6.
  - 36) SERA T.; KASHIWAGI S.; TAKASHIMA T.; ASANO Y.; GOTO W.; IIMORI N.; NODA S.; ONODA N.; OHSAWA M.; HIRAKAWA K.; OHIRA M. Multiple metastatic malignant phyllodes tumor of the breast with tonsillar metastasis: a case report. *BMC Res Notes*. 2017 10(1):55. DOI: 10.1186/s13104-017-2375-5. PMID: 28103951; PMCID: PMC5248444. Artigo 18. 2017 Jan 19.
  - 37) SHAFI, A. A.; ALHARTHI, B.; RIAZ, M. M.; ALBAGIR, A. Giant phyllodes tumour with axillary & interpectoral lymph node metastasis: A rare presentation. *Int J Surg Case Rep*. 2020; vol.66: 350-355. DOI: 10.1016/j.ijscr.2019 Dec 26.
  - 38) SHAH-PATEL L.R.; Malignant phyllodes breast tumor. *Radiol Case Rep*. 2017; 12(4):645-647. DOI:10.1016/j.radcr.06.012. 2017. 2017 Jul 29.
  - 39) SHAN J.; ZHANG S.; WANG Z.; FU Y.; LI L.; WANG X. Breast malignant phyllodes tumor with rare pelvic metastases and long-term overall survival: A case report and literature review *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep; 95(38): e4942; DOI: 10.1097/MD.0000000000004942. PMID: 27661051; PMCID: PM5044921. Artigo 10. 2016.
  - 40) SILVA, K.F.P.; VENDRAMI, C. D.; CASTILHO, T.J.; SILVA, L.V.; RIBEIRO, R.; LINHARES, J.C.; HATSCHBACH, S.B.B. Tumor filóides de mama: série de casos e revisão de literatura. *Rev Bras Mastologia*. 2012; vol.22(2):42-45. 2013 Jan 15.
  - 41) SU C.C.; CHEN C.J.; KUO S.J.; Effect of Lipodox in combination with bevacizumab in a patient with a metastatic malignant phyllodes breast tumor: A case report. *Oncol Lett*. 14(6):6685-6689. DOI: 10.3892/ol.2017.7094. 2017 Sep 28.
  - 42) TEPEDINO, M. P.; GUIMARÃES, C. S.; FONTE BOA, M. A.; & CAMPO DALL'ORTO, O. A. Tumor Filóides Borderline: Relato de caso. *Revista De Saúde*. 2016; 7(2), 42-45. <https://doi.org/10.21727/rs.v7i2.458>.
  - 43) WANG Q.; Su J.; Lei Y. Recurrent malignant phyllodes tumor of the breast: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec; 96(49):e9069. DOI: 10.1097/MD.0000000000009069. PMID: 29245318; PMCID: PMC5728933. Artigo 8. 2017 Dec.
  - 44) WARNER, W.A.; SOOKDEO, V.D.; FORTUNÉ, M.; AKHILESH, M.; RAO A. V. C.; MOHAMMED, W.; RAMKISSOON, C.; HARNANAN, D.; PRAN, L.; MAHARAJ, R. Clinicopathology and treatment of a giant malignant phyllodes tumor of the breast: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2017; 41:259-264. DOI:10.1016/j.ijscr.2017.09.021 Epub 2017 Oct 4. PMID: 29121581; PMCID: PMC5681332. Artigo 252. 2017.
  - 45) WOLBERT, T.; LEIGH, E.C.N.; BARRY, R.; TRAYLOR, J.R.; LEGENZA, M. Early stage malignant phyllodes tumor case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. Vol.42, p.148-153; Artigo 244. 2018.
  - 46) WU H.; LI L.; YANG J.; GUO C.; ZHANG W.; WANG H. Radiotherapy with apatinib for recurrence of malignant phyllodes tumor of the breast: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 99(3):e18808. DOI: 10.1097/MD.00000000000018808. PMID: 32011486; PMCID: PMC7220223. Artigo 38. 2020, Jan.
  - 47) YAMAMOTO, S.; YAMAGISHI, S.; KOHNO, T.; TAJIRI, R.; GONDO, T.; YOSHIMOTO, N.; KUSANO, N. Effective Treatment of a Malignant Breast Phyllodes Tumor with Doxorubicin-Ifosfamide Therapy. *Case Rep. Oncol Med*. 2019; vol.2019:2759650, DOI:10.1155/2019/2759650. 2019 Jul 18.
  - 48) YOGI V.; SINGH O.P. Effect of postoperative time for adjuvant radiotherapy in malignant phyllodes tumor: An institutional experience. *Cancer Res Ther*. 2019 Jul-Sep;15(5):1194-1195. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT\_658\_17. PMID: 31603137. Artigo 165. 2019.
  - 49) ZHAO, W.; TIAN, Q.; ZHAO, A.; WANG, B.; YANG, J.; WANG, L.; ZHANG, L.; DONG, D.; CHEN, L.; YANG, J. The role of adjuvant radiotherapy in patients with malignant phyllodes tumor of the breast: a propensity-score matching analysis. *Breast Cancer*; 2020; DOI: 10.1007/s12282-020-01135-7. 2020 Aug 03.
  - 50) ZHOU Z.R.; WANG C.C.; YANG Z.Z.; YU X.L.; GUO X.M. Phyllodes tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence. *Thorac Dis*. 2016 Nov;8(11):3361-3368. DOI: 10.21037/jtd.2016.11.03. PMID: 28066617; PMCID: PMC5179374. 2016.