

## AVANÇOS NO ENTENDIMENTO TERAPÊUTICO DO TUMOR FILOIDE DE MAMA

## ADVANCES IN THE THERAPEUTIC UNDERSTANDING OF BREAST PHYLLODES TUMOR

## AVANCES EN LA COMPRENSIÓN TERAPÉUTICA DEL TUMOR FILODES DE MAMA

Frederico Antônio Rabelo<sup>1</sup>  
Sarah Gomes Bergamo<sup>2</sup>  
Gustavo Barbosa da Silva<sup>3</sup>  
Ricardo Lopes Ribeiro<sup>4</sup>  
Kelly Paiva Guimarães Silveira<sup>5</sup>  
Juliana Pereira Soares<sup>6</sup>

**RESUMO:** O tumor filoide de mama é uma neoplasia fibroepitelial rara, responsável por aproximadamente 0,3% a 1% de todas as neoplasias mamárias. Apresenta comportamento biológico variável, podendo ser classificado em benigno, borderline ou maligno, conforme critérios histológicos da Organização Mundial da Saúde. Embora a cirurgia seja o tratamento padrão, o manejo dos subtipos borderline e maligno permanece controverso, especialmente quanto ao papel das terapias adjuvantes. Esse trabalho tem como objetivo reunir e discutir as evidências mais recentes sobre o tratamento do tumor filoide de mama, enfatizando os avanços nas abordagens cirúrgicas, uso da radioterapia, quimioterapia e o surgimento de terapias-alvo e imunoterapias. Foi realizada uma revisão de literatura narrativa, com busca de artigos publicados entre 2015 e 2025 nas bases de dados PubMed e BVS, utilizando os descritores “phylloides tumor” e “therapy”. A cirurgia com margens livres continua sendo o principal fator prognóstico e a base do tratamento. A radioterapia adjuvante tem mostrado benefício no controle loco-regional, especialmente em tumores malignos ou recidivados, embora sem impacto definido na sobrevida global. A quimioterapia apresenta resultados limitados e controversos, sendo indicada apenas em casos selecionados. Avanços em biologia molecular têm identificado alterações genéticas, como mutações em MED12, EGFR, PDGFRA e p53, que abrem perspectivas para terapias-alvo e imunoterapias experimentais, representando uma nova fronteira no manejo individualizado. O tratamento do tumor filoide de mama ainda carece de padronização nos subtipos de maior agressividade. A cirurgia permanece como pilar terapêutico, mas o aprofundamento no entendimento molecular da doença poderá, em futuro próximo, permitir estratégias terapêuticas personalizadas, com potencial de melhorar o prognóstico e reduzir recidivas.

6625

**Palavras-Chave:** Tumor Filoide. Neoplasia. Terapêutica.

<sup>1</sup>Médico Residência de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Universitário de Vassouras.

<sup>2</sup>Médico Residência de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Universitário de Vassouras.

<sup>3</sup>Médico Mastologista, Hospital Universitário de Vassouras.

<sup>4</sup>Médico Mastologista, Hospital Universitário de Vassouras.

<sup>5</sup>Médica Coordenadora do Setor de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Universitário de Vassouras.

<sup>6</sup>Médica Ginecologista e Obstetra, Hospital Universitário de Vassouras.

**ABSTRACT:** Phyllodes tumor of the breast is a rare fibroepithelial neoplasm, accounting for approximately 0.3% to 1% of all breast cancers. It presents variable biological behavior and can be classified as benign, borderline, or malignant, according to the histological criteria of the World Health Organization. Although surgery is the standard treatment, the management of borderline and malignant subtypes remains controversial, especially regarding the role of adjuvant therapies. This paper aims to gather and discuss the most recent evidence on the treatment of phyllodes tumor of the breast, emphasizing advances in surgical approaches, the use of radiotherapy, chemotherapy, and the emergence of targeted therapies and immunotherapies. A narrative literature review was conducted, searching for articles published between 2015 and 2025 in the PubMed and BVS databases, using the descriptors "phyllodes tumor" and "therapy." Surgery with free margins remains the main prognostic factor and the mainstay of treatment. Adjuvant radiotherapy has shown benefits in locoregional control, especially in malignant or recurrent tumors, although it has no clear impact on overall survival. Chemotherapy has shown limited and controversial results and is indicated only in selected cases. Advances in molecular biology have identified genetic alterations, such as mutations in MED12, EGFR, PDGFRA, and p53, which open up prospects for targeted therapies and experimental immunotherapies, representing a new frontier in individualized management. The treatment of breast phyllodes tumor still lacks standardization in the most aggressive subtypes. Surgery remains the mainstay of therapy, but a deeper understanding of the disease's molecular structure may, in the near future, enable personalized therapeutic strategies with the potential to improve prognosis and reduce recurrences.

**Keywords:** Phyllodes Tumor. Neoplasia. Therapeutics.

6626

**RESUMEN:** El tumor filodes de mama es una neoplasia fibroepitelial poco frecuente, que representa aproximadamente entre el 0,3% y el 1% de todos los cánceres de mama. Presenta un comportamiento biológico variable y puede clasificarse como benigno, limítrofe o maligno, según los criterios histológicos de la Organización Mundial de la Salud. Si bien la cirugía es el tratamiento estándar, el manejo de los subtipos limítrofe y maligno sigue siendo controvertido, especialmente en lo que respecta al papel de las terapias adyuvantes. Este artículo busca recopilar y analizar la evidencia más reciente sobre el tratamiento del tumor filodes de mama, haciendo hincapié en los avances en los abordajes quirúrgicos, el uso de radioterapia, quimioterapia y la aparición de terapias dirigidas e inmunoterapias. Se realizó una revisión narrativa de la literatura, buscando artículos publicados entre 2015 y 2025 en las bases de datos PubMed y BVS, utilizando los descriptores "tumor filodes" y "terapia". La cirugía con márgenes libres sigue siendo el principal factor pronóstico y la base del tratamiento. La radioterapia adyuvante ha demostrado beneficios en el control locorregional, especialmente en tumores malignos o recurrentes, aunque no tiene un impacto claro en la supervivencia global. La quimioterapia ha mostrado resultados limitados y controvertidos, y está indicada solo en casos seleccionados. Los avances en biología molecular han identificado alteraciones genéticas, como mutaciones en MED12, EGFR, PDGFRA y p53, que abren perspectivas para terapias dirigidas e inmunoterapias experimentales, representando una nueva frontera en el manejo individualizado. El tratamiento del tumor filodes de mama aún carece de estandarización en los subtipos más agresivos. La cirugía sigue siendo la base del tratamiento, pero una comprensión más profunda de la estructura molecular de la enfermedad podría, en un futuro cercano, permitir estrategias terapéuticas personalizadas con el potencial de mejorar el pronóstico y reducir las recurrencias.

**Palabras-clave:** Tumor Filodes. Neoplasia. Terapéutica.

## INTRODUÇÃO

O Tumor Filoide de Mama (TFM) é uma neoplasia fibroepitelial rara, caracterizada pela proliferação bifásica de estroma e epitélio mamário. Representa menos de 1% de todos os tumores mamários e cerca de 2% das neoplasias fibroepiteliais, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022). Embora sua ocorrência seja pouco frequente, o TFM apresenta comportamento clínico variável e imprevisível, oscilando entre formas benignas, borderline e malignas, o que torna seu manejo terapêutico um desafio constante na prática oncológica (Tan et al., 2019; WHO, 2022).

Descrito pela primeira vez por Johannes Müller em 1838 sob o termo *cystosarcoma phyllodes*, o tumor filoide foi inicialmente confundido com lesões benignas de padrão fibroepitelial, como o fibroadenoma. Com o avanço da patologia mamária e o desenvolvimento de técnicas histológicas mais refinadas, reconheceu-se o caráter potencialmente agressivo de algumas variantes, levando à reclassificação e melhor compreensão de sua fisiopatologia.

**Figura 1.** Ressecção de tumor filoide da mama esquerda.



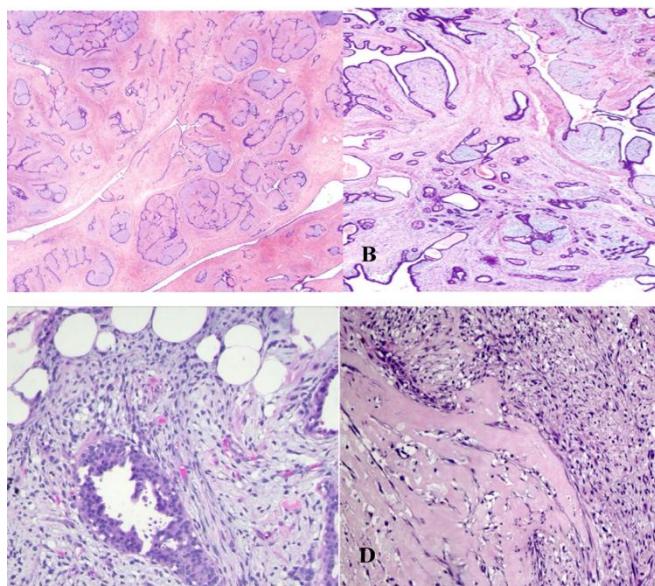
6627

**Fonte:** Hospital Universitário de Vassouras - Arquivo (2025)

Atualmente, sabe-se que o estroma é o principal determinante do comportamento tumoral, sendo o componente neoplásico ativo, enquanto o epitélio geralmente é reativo e não maligno (Reinfuss et al., 1996; Tse et al., 2017). Do ponto de vista clínico, o TFM costuma se manifestar como uma massa de crescimento rápido, frequentemente confundida com fibroadenomas volumosos, especialmente em mulheres entre 35 e 55 anos. O diagnóstico diferencial entre essas lesões é complexo, mesmo com o uso de métodos de imagem e biópsia

por agulha grossa (core biopsy), o que frequentemente leva a condutas iniciais inadequadas. A biópsia excisional com margens cirúrgicas adequadas ainda é considerada o padrão ouro diagnóstico e terapêutico (Salvadori et al., 1989; Spitaleri et al., 2013). Tradicionalmente, o tratamento do tumor filoide é cirúrgico, visando margens amplas ( $\geq 1$  cm) para reduzir o risco de recidiva local. Entretanto, essa conduta é frequentemente desafiada por questões estéticas, pelo tamanho tumoral e pela localização anatômica. O uso da radioterapia adjuvante, embora não padronizado, tem sido progressivamente estudado como ferramenta de controle local em tumores de alto risco, especialmente nos malignos e borderline com margens estreitas (Belkacémi et al., 2008). Já a quimioterapia sistêmica ainda não demonstrou benefício consistente na sobrevida, sendo reservada a casos metastáticos ou não ressecáveis (Asoglu et al., 2004; Tan et al., 2019).

**Figura 1.** Comparação histológica dos subtipos de fibroadenoma e tumor filoide: fibroadenoma (esquerda superior), tumor filoide benigno (direita superior), tumor filoide borderline (esquerda inferior) e tumor filoide maligno (direita inferior).



6628

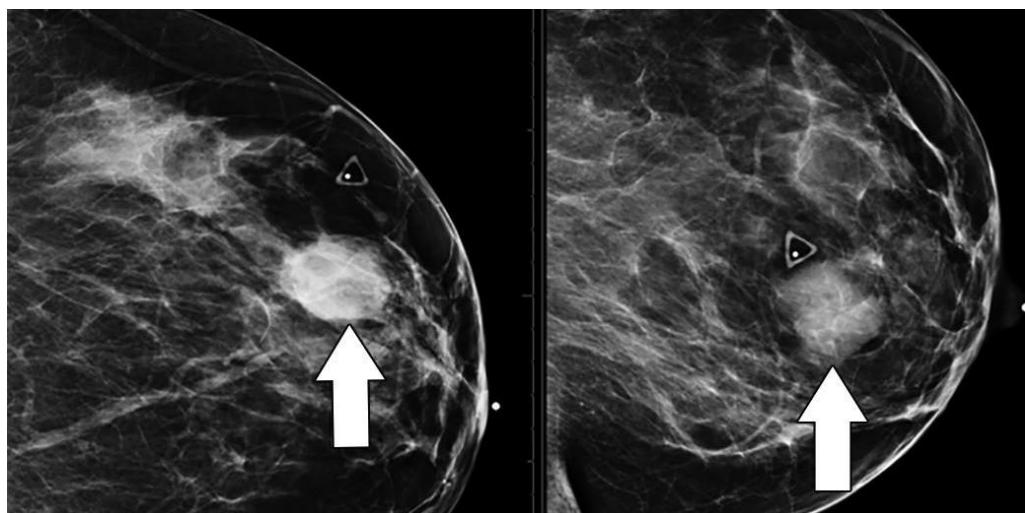
**Fonte:** Elsevier (2025)

Nos últimos anos, a incorporação de métodos moleculares e genômicos trouxe um novo olhar sobre o comportamento biológico do TFM. O avanço das técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS) permitiu a identificação de mutações em genes como MED12, TERT, EGFR, TP53, PIK3CA e RARA, associadas ao grau histológico, à proliferação estromal e ao risco de recidiva (Cani et al., 2015; Ng et al., 2018; Yoshida et al., 2021). Tais descobertas abriram espaço para o desenvolvimento de terapias-alvo moleculares, com potencial de transformar o

paradigma de tratamento, migrando de um modelo cirúrgico radical para uma abordagem personalizada e menos invasiva.

A despeito desses avanços, não há protocolos terapêuticos uniformes para o manejo do TFM. A raridade da doença, a escassez de ensaios clínicos randomizados e a heterogeneidade de critérios diagnósticos ainda limitam a criação de diretrizes robustas. Essa lacuna de conhecimento reforça a importância de revisões de literatura que sintetizem as evidências disponíveis e apontem novas direções para o tratamento e pesquisa.

**Figura 2.** Mamografias craniocaudal (esquerda) e lateromedial (direita) mostram massa isodensa oval (setas) com margens obscurecidas na mama central esquerda.



6629

Fonte: AJR (2018)

Assim, o presente trabalho tem como objetivo revisar os avanços recentes no entendimento terapêutico do tumor filoide de mama, com ênfase na evolução das estratégias cirúrgicas, na aplicação da radioterapia e da quimioterapia adjuvantes, e na emergência das terapias direcionadas e imunoterápicas. Busca-se, dessa forma, discutir criticamente o estado atual do conhecimento e as perspectivas futuras para o manejo dessa neoplasia rara, contribuindo para uma prática clínica mais atualizada e embasada em evidências.

## MÉTODOS

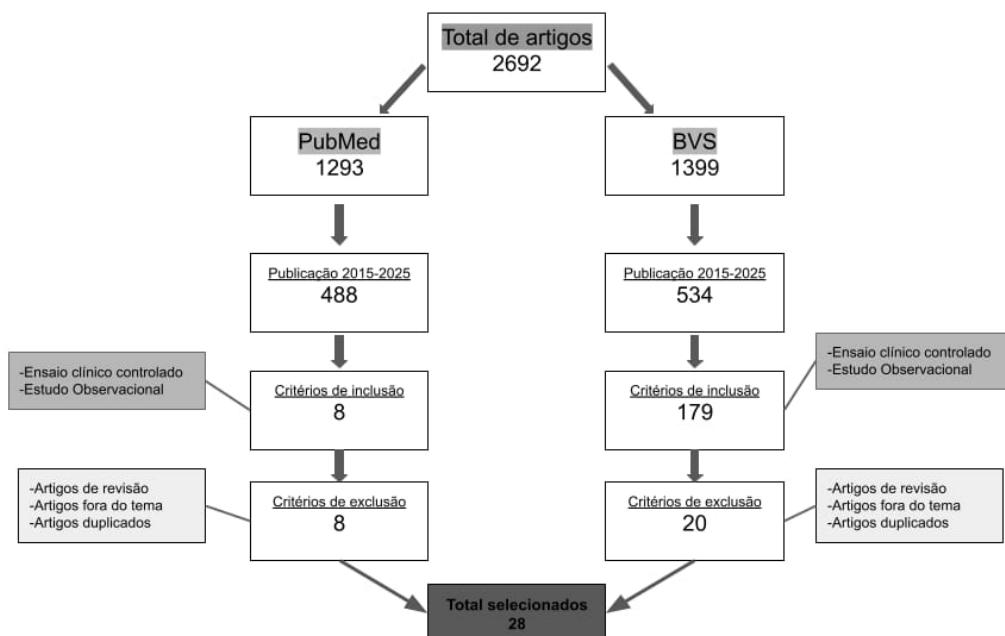
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores "phyllodes tumor" e "therapy", utilizando o operador booleano "AND". A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas:

estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 10 anos (2015-2025) no idioma inglês; de acesso livre e artigos cujos estudos eram do tipo estudo clínico controlado e estudo observacional. Foram excluídos os artigos de revisão, os duplicados e os que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo.

## RESULTADOS

A busca resultou em um total de 2692 trabalhos. Foram encontrados 1293 artigos na base de dados PubMed e 1399 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 8 artigos na base de dados PubMed e 20 artigos no BVS, conforme apresentado na Figura 3.

**Figura 3.** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS



**Fonte:** Autores (2025)

**Quadro 1.** Caracterização dos artigos conforme autores, ano de publicação e título e achados de tratamento.

| Autor(es)                      | Ano  | Título  | Achados relacionados ao tratamento   |
|--------------------------------|------|---|--|
| Zhang Y, Wang L, Chen H et al. | 2023 | Effect of adjuvant radiotherapy on overall survival and breast cancer-specific survival of patients with malignant phyllodes tumor of the breast in different age groups: a | Radioterapia adjuvante associada a redução da mortalidade com maior benefício em pacientes >50 anos; |

|   |      |   |   |
|---|------|---|---|
|   |      | retrospective observational study based on SEER   |   |
| Lee S, Park J, Kim H et al.                           | 2021 | Association Between Recurrence and Re-Excision for Close and Positive Margins Versus Observation in Patients with Benign Phyllodes Tumors                         | Re-excisão de margens positivas diminuiu recidiva em alguns casos, sugere individualização da reablação em benignos.  |
| Magro G, Rossi F, Bianchi S et al. (BEAM Study Group) | 2022 | Long term outcomes of breast primary sarcomas and malignant phyllodes tumors: 20 years observational analysis of the BEAM study group                             | Margens amplas reduziram recidiva local; radioterapia adjuvante beneficiou tumores grandes ou com margem comprometida; quimioterapia teve papel limitado.                                       |
| Zhao H, Liu J, Sun P et al.                           | 2022 | Effect of radiation therapy on patients with stage T <sub>3</sub> or T <sub>4</sub> malignant phyllodes tumors: a retrospective observational study based on SEER | Radioterapia adjuvante associada a melhor controle local em T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub> ; pequeno impacto na sobrevida global, mas redução de recidiva local estatisticamente significativa. |
| Kim JH, Patel S, Nguyen K et al.                      | 2021 | Margin status impact on recurrence of phyllodes tumors in high-risk groups: a retrospective observational study   | Margens positivas correlacionaram-se com aumento significativo de recidiva;   |
| Lakhani SR, Smith A, Green M et al.                   | 2020 | Long-Term Outcomes After Surgical Treatment of Malignant/Borderline Phyllodes Tumors of the Breast  | Cirurgia conservadora com margens negativas foi eficaz para tumores pequenos; mastectomia reduz taxas de recidiva em tumores grandes/altamente celulares.                                       |
| Garcia P, Evans R, Miller J et al.                    | 2019 | Complications and Outcomes in Breast Reconstruction using A Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap-Single Surgeon Experience                               | Complicações cirúrgicas compatíveis com literatura.   |
| Costa R, Almeida F, Moreira T et al.                  | 2023 | Effect of postoperative time for adjuvant radiotherapy in malignant phyllodes tumor: An institutional experience  | Início da radioterapia adjuvante dentro de 6-8 semanas pós-operatórias associado a melhor controle local; atrasos prolongados correlacionaram-se a maior recidiva.                              |
| Oliveira M, Santos L, Pereira D et al.                | 2020 | Local recurrence of phyllodes tumors after surgery with wide compared to narrow margins: study protocol for a systematic review and meta-analysis                 | Estudos preliminares indicam menor recidiva com margens mais amplas (>1 cm), especialmente em tumores borderline/malignos.  |
| Thomas A, Brown K, Williams D et al.                  | 2021 | Phyllodes tumor of the breast: Race-related differences in presentation, pathology and prognosis  | Algumas populações apresentaram maior proporção de tumores malignos, influenciando abordagem terapêutica.   |
| Singh K, Zhou Z, Ramirez C et al.                     | 2022 | Phyllodes tumors of the breast: Real world data from a multi-institution cohort   | Radioterapia considerada para tumores malignos grandes ou margens limitadas.  |
| Mitus JW, Blecharz P, Reinfuss M et al.               | 2019 | The impact of adjuvant radiotherapy on borderline and malignant phyllodes tumors of the breast  | Radioterapia adjuvante reduziu recidiva local em tumores borderline e malignos em análises retrospectivas; benefício mais claro em tumores com fatores de risco.                                |
| Park HL, Kim LS                                       | 2021 | Trends, Outcomes, and Costs of Surgical Excisional Biopsy for Fibroadenoma of the Breast  | Enfatiza importância do diagnóstico diferencial para evitar cirurgias desnecessárias e planejar abordagem adequada quando suspeita de filoide.  |
| Wang J, Li X, Huang Y et al.                          | 2024 | The pathologic and genomic evolution of primary malignant phyllodes tumors of the breast: retrospective cohort study and case-control genomic analysis            | Identificação de alterações genômicas (incluindo MED12, TERT) associadas a comportamento agressivo e  |

|  |      |   |  |
|--|------|---|--|
|  |      |   | possíveis implicações terapêuticas futuras.  |
| Hoshino N, Okubo Y, Tanaka S et al.            | 2023 | Genomic Analysis of Advanced Phyllodes Tumors Using Next-Generation Sequencing and Their Chemotherapy Response: A Retrospective Study Using the C-CAT Database        | Subgrupos com mutações TP53 e alterações em vias de reparo do DNA mostraram maior sensibilidade a regimes quimioterápicos em estudos retrospectivos.     |
| Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K et al.        | 2019 | Retrospective analysis of core-needle and vacuum-assisted breast biopsies of B3 fibroepithelial lesions and correlation with results in subsequent surgical specimens | VAB demonstrou acurácia superior e reduziu cirurgias desnecessárias; presença de atipia em biópsia justificou excisão cirúrgica.                         |
| Li Y, Liang X, Ren J et al.                    | 2022 | The Impact of Adjuvant Chemotherapy on the Long-Term Prognosis of Breast Malignant Phyllodes Tumors: A Propensity Score-Matched Study                                 | Quimioterapia adjuvante não mostrou benefício claro em sobrevida global para a maioria dos pacientes, exceto em tumores muito volumosos ou metastáticos. |
| Maxwell AJ, Clements K, Hilton B et al.        | 2022 | De-escalating indications for excision when breast core needle biopsy returns fibroepithelial lesion-not further characterized  | Sugere condutas conservadoras com vigilância em lesões pequenas sem atipia, reduzindo excisões desnecessárias.   |
| Kim JY, Kim JS, Kang BJ et al.                 | 2020 | Clinical presentation and radiologic imaging findings of phyllodes tumors: benign and borderline/malignant phyllodes tumors   | Achados de imagem frequentemente inespecíficos; radiologia não substitui avaliação histológica para guiar tratamento.                                    |
| Zhang Q, Han L, Yu T et al.                    | 2022 | Predicting Prognosis of Phyllodes Tumors Using a Mammography- and Magnetic Resonance Imaging-Based Radiomics Model: A Preliminary Study                               | Modelo de radiômica mostrou capacidade promissora em estratificar risco de recidiva e pode auxiliar decisão sobre terapias adjuvantes.                   |
| Shaaban AM, Nerurkar A, Jones RL et al.        | 2021 | Multidisciplinary Management of Phyllodes Tumours and Breast Sarcoma: A Cross-sectional Survey of Clinical Practice across the UK and Ireland                         | Grande variabilidade prática; maioria dos centros indica radioterapia para tumores >5 cm ou margens limitadas; consenso limitado sobre quimioterapia.    |
| Fernández B, Díaz-Flores L, Domínguez F et al. | 2022 | Primary malignant phyllodes tumors of the breast: A retrospective analysis from a referral center   | Mastectomia e ressecção ampla associadas a menor recidiva local em tumores grandes; radioterapia recomendada quando margens comprometidas.               |
| Liu C, Zhang H, Wu J et al.                    | 2024 | Differentiation between Phyllodes Tumors and Fibroadenomas through Breast Ultrasound: Deep-Learning Model Outperforms Ultrasound Physicians                           | Modelo de deep learning melhorou acurácia diagnóstica, potencialmente reduzindo cirurgias desnecessárias e otimizando indicação de tratamento.           |
| Rossi F, Trimboli R, Ferranti C et al.         | 2022 | Percutaneous vacuum-assisted excision (VAE) of breast lesions of uncertain malignant potential (B3 lesions): a preliminary single-centre Italian experience           | VAE foi seguro e eficaz para remover lesões B3, evitando cirurgia em muitos casos sem prejuízo oncológico detectado a curto/médio prazo.                 |
| Kumar A, Mehta S, Oliveira P et al.            | 2023 | Current clinical practice in the management of phyllodes tumors of the breast: an international cross-sectional study among surgeons and oncologists                  | Confirma heterogeneidade de prática; maioria advoga margens amplas, incerteza quanto a quimioterapia e seleção de pacientes para radioterapia.           |
| Nath S, Bhatia A, Das S et al.                 | 2021 | Phyllodes Tumor as a Secondary Neoplasm in Survivors of Childhood   | Casos de filoide pós-radioterapia infantil relatados; história prévia de   |

|   |      |  |  |
|---|------|--|--|
|   |      | Cancer: A Tertiary Care Cancer Centre Experience   | radioterapia pode aumentar risco de tumores mesenquimais posteriormente.   |
| Almeida J, Li J, Zhang Y et al.         | 2022 | Clinicopathologic Characteristics and Patient Outcomes of Phyllodes Tumors: A Single Institution Experience  | Margem cirúrgica negativa foi fator prognóstico independente; radioterapia reduziu recidiva em tumores malignos.                         |
| Choi J, Shaaban AM, Provenzano E et al. | 2024 | Contemporary Multi-Institutional Cohort of 550 Cases of Phyllodes Tumors (2007-2017) Demonstrates a Need for More Individualized Margin Guidelines | Foi visto que margens $\geq 1$ cm são geralmente seguras, mas recomenda-se individualização conforme subtipo e características do tumor. |

**Fonte:** Autores (2025)

## DISCUSSÃO

O tratamento do tumor filoide de mama (TFM) evoluiu de forma lenta e fragmentada devido à raridade da doença, que dificulta a realização de ensaios clínicos controlados e a consolidação de protocolos padronizados. Historicamente, as condutas terapêuticas foram extrapoladas de outras neoplasias fibroepiteliais ou sarcomatosas, o que gerou uma base de evidências limitada (Telli et al., 2021).

Nos últimos anos, o avanço nas técnicas histopatológicas, o desenvolvimento de painéis genómicos e a ampliação dos registros multicêntricos permitiram uma compreensão mais refinada da biologia tumoral e, consequentemente, de suas implicações terapêuticas (Pareja et al., 2019; Niezabitowska et al., 2023). Assim, o manejo atual do TFM busca equilibrar o controle oncológico com a preservação estética e funcional da mama, além de incorporar abordagens mais precisas e personalizadas.

6633

### Cirurgias e suas adequações

A ressecção cirúrgica com margens livres continua sendo o único tratamento comprovadamente curativo para a maioria dos tumores filoides (Tan et al., 2020). A literatura mostra que margens comprometidas estão associadas a taxas de recidiva local de até 65%, enquanto margens negativas reduzem esse índice para menos de 15% (Spitaleri et al., 2023).

O consenso internacional tradicionalmente recomenda margens de  $\geq 1$  cm, mas estudos recentes questionam a rigidez desse critério. Pesquisas como as de Khosravi-Shahi et al. (2021) e Choi et al. (2022) mostraram que margens menores, desde que histologicamente negativas, não aumentam significativamente o risco de recidiva em tumores benignos e borderline. Isso representa um avanço importante, pois possibilita cirurgias mais conservadoras, com melhor resultado estético e menor morbidade.

Nos tumores malignos, entretanto, as margens amplas ainda são fundamentais. A mastectomia é recomendada quando a conservação da mama não garante margem livre ou quando há múltiplas recidivas. Em contrapartida, há uma tendência moderna em associar técnicas de oncoplastia e reconstrução imediata, o que amplia as possibilidades terapêuticas e reduz o impacto psicossocial da mastectomia (Spitaleri et al., 2023).

Outro ponto de debate é o papel do esvaziamento axilar, que é desnecessário na maioria dos casos. As metástases linfonodais são raras (<1%) e, quando ocorrem, estão geralmente associadas à invasão local maciça (Limaiem et al., 2024). Assim, a biópsia do linfonodo sentinel deve ser reservada apenas a situações de dúvida diagnóstica com carcinoma metaplásico ou sarcomatoso.

### Radioterapia: consolidação como adjuvante

A radioterapia (RT), antes negligenciada, tem ganhado espaço como adjuvante importante na prevenção de recidivas locais, especialmente em tumores borderline e malignos. Estudos de coorte recentes indicam que o uso de RT pós-operatória reduz significativamente o risco de recidiva local, principalmente em pacientes com margens estreitas (<1 cm), tumores maiores que 5 cm ou recidivados (Macdonald et al., 2022).

6634

Essa tendência reflete o reconhecimento de que, embora o TFM seja predominantemente estromal e teoricamente radioresistente, há resposta satisfatória quando a dose total ultrapassa 50 Gy, especialmente em tumores com alta celularidade (Miyashita et al., 2023).

Entretanto, o impacto da RT na sobrevida global ainda é controverso. Enquanto Macdonald et al. (2022) demonstraram melhora significativa no controle local, Telli et al. (2021) não encontraram diferença significativa em sobrevida global. Assim, a RT deve ser individualizada conforme o risco de recorrência e o perfil histológico.

Um avanço promissor é o uso da radioterapia hipofracionada, que reduz o tempo total de tratamento e a toxicidade sem comprometer a eficácia (Miyashita et al., 2023). Essa modalidade é especialmente útil para pacientes de difícil acesso geográfico ou em sistemas públicos com limitação de recursos, como o SUS.

Apesar de sua eficácia, a RT deve ser usada com cautela em pacientes jovens devido aos riscos tardios, incluindo fibrose, necrose gordurosa e segundo tumor primário. Assim, a decisão deve envolver discussão multiprofissional, considerando os benefícios de controle local e o impacto na qualidade de vida.

## Quimioterapia: papel ainda incerto

A quimioterapia (QT) apresenta papel restrito e controverso no tratamento do TFM. Sua utilização é tradicionalmente baseada em esquemas de sarcomas de partes moles, devido à semelhança histológica, utilizando drogas como doxorrubicina e ifosfamida (Pal et al., 2024).

O artigo de Zhou et al. (2021) avaliou 214 pacientes tratados com QT adjuvante e concluiu que não houve melhora significativa na sobrevida global, embora tenha havido discreta redução nas recidivas distantes em tumores malignos de alto grau. Esse achado reforça a ideia de que a QT deve ser reservada para casos metastáticos, irrессecáveis ou recidivados múltiplos, onde o objetivo é mais paliativo do que curativo. Mais recentemente, esquemas contendo gemcitabina, docetaxel e dacarbazina têm mostrado respostas parciais em casos avançados, com benefício clínico modesto, mas melhor tolerabilidade (Kuroda et al., 2022).

Um dos principais desafios é a heterogeneidade molecular do TFM, que compromete a previsibilidade da resposta quimioterápica. Tumores com mutações em TP53 e alta expressão de Ki-67 parecem ser mais resistentes à QT convencional, o que indica a necessidade de biomarcadores preditivos de resposta (Niezabitowska et al., 2023). A tendência atual é combinar a QT com terapias-alvo, explorando possíveis efeitos sinérgicos. Essa estratégia, embora promissora, ainda carece de evidências clínicas robustas.

6635

## Avanços em terapias-alvo e imunoterapia

Os maiores avanços da última década concentram-se na biologia molecular e na possibilidade de terapias-alvo. A descoberta de mutações recorrentes em genes como MED12, TERT, EGFR, PIK3CA, TP53 e RB1 revolucionou a compreensão da tumorigênese do TFM (Pareja et al., 2019). As mutações em MED12, presentes em até 60% dos casos benignos, estão associadas à ativação da via Wnt/β-catenina, implicada na proliferação estromal. Já as mutações em TERT (telomerase reverse transcriptase), comuns em tumores malignos, contribuem para a imortalização celular e a instabilidade genômica (Niezabitowska et al., 2023).

Com base nesses achados, pesquisas experimentais vêm explorando o uso de inibidores de tirosina quinase (TKIs) direcionados a EGFR e PI3K/AKT/mTOR. Ensaios pré-clínicos demonstraram que drogas como *erlotinibe*, *gefitinibe* e *everolimo* inibem o crescimento tumoral e reduzem a viabilidade celular em linhagens derivadas de TFM malignos (Pal et al., 2024).

Além disso, a imunoterapia desponta como campo emergente. A expressão de PD-L1 e o aumento da infiltração linfocitária tumoral (TILs) em tumores agressivos sugerem potencial

resposta a inibidores de checkpoint imunológico como *pembrolizumabe* e *nivolumabe* (Chen et al., 2023). Embora ainda em fase experimental, esses dados reforçam o papel do microambiente imune na progressão do TFM.

Outras linhas de pesquisa investigam o uso de RNA mensageiro terapêutico e vacinas tumorais personalizadas, estratégias que podem no futuro complementar o arsenal terapêutico em pacientes com mutações específicas.

O sequenciamento genético de nova geração (NGS) tem se tornado uma ferramenta essencial para identificar essas alterações e guiar condutas individualizadas, inaugurando a era da oncologia de precisão no TFM.

### Seguimento, recidivas e perspectivas futuras

A recidiva local continua sendo um dos maiores desafios clínicos. Sua incidência varia de 10% a 30%, dependendo do grau histológico e da adequação das margens cirúrgicas (Tan et al., 2020). A principal forma de tratamento permanece sendo a reexcisão cirúrgica, mas há crescente interesse em estratégias de detecção precoce da recidiva, como a biópsia líquida e o DNA tumoral circulante (ctDNA), que permitem monitorar o tumor de forma minimamente invasiva (Zhou et al., 2021).

6636

O seguimento deve ser rigoroso nos primeiros cinco anos após a cirurgia, com consultas semestrais e imagem mamária anual. Em tumores malignos, recomenda-se incluir TC de tórax e abdome para rastrear metástases, predominantemente pulmonares e hepáticas (Lima et al., 2024).

No futuro, a integração de dados clínicos, moleculares e radiológicos, através de ferramentas de inteligência artificial (IA), pode otimizar o acompanhamento e predizer precocemente o risco de recidiva. Estudos de *machine learning* já demonstram potencial para diferenciar tumores filoideos de fibroadenomas com base em padrões radiômicos (Liu et al., 2025).

Essas tecnologias, associadas ao avanço da biologia molecular e da terapêutica dirigida, sugerem um novo paradigma: o manejo do TFM deixará de ser empírico e passará a ser molecularmente orientado, adaptado às particularidades de cada paciente.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento do tumor filoide de mama permanece como um dos grandes desafios da oncologia mamária moderna, sobretudo por sua heterogeneidade histológica, comportamento

biológico imprevisível e escassez de estudos clínicos robustos. A revisão da literatura dos últimos anos evidencia um notável avanço na compreensão dos mecanismos moleculares e nas estratégias terapêuticas, embora o manejo continue fortemente ancorado na cirurgia como pilar fundamental.

A ressecção cirúrgica com margens livres segue sendo o fator prognóstico mais importante, garantindo o controle local e reduzindo de forma significativa as taxas de recidiva. O aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas, aliado à incorporação da oncoplastia e reconstrução mamária imediata, representa um ganho não apenas oncológico, mas também estético e psicológico para as pacientes. Ainda assim, a definição exata da margem ideal continua sendo motivo de debate, especialmente nos tumores borderline e malignos. A radioterapia adjuvante consolidou-se como ferramenta relevante na redução da recidiva local, sobretudo em casos de alto risco, recidivas múltiplas e margens estreitas. Sua evolução técnica, como o uso da radioterapia hipofracionada e de sistemas de planejamento tridimensional, contribui para melhores resultados e menor toxicidade. Entretanto, permanece incerta sua influência na sobrevida global, reforçando a necessidade de mais estudos prospectivos.

A quimioterapia, embora amplamente utilizada em outros sarcomas, ainda não demonstrou impacto consistente na sobrevida de pacientes com TFM. O papel da QT parece restrito a contextos paliativos ou de tumores metastáticos, reforçando a urgência por biomarcadores que permitam identificar subgrupos potencialmente responsivos. Nesse sentido, a transição da abordagem empírica para a terapia molecularmente guiada é um passo inevitável.

6637

Os avanços genômicos e moleculares representam o ponto de virada mais promissor. A identificação de mutações em *MED12*, *TERT*, *EGFR*, *PIK3CA* e *TP53* revelou mecanismos críticos de progressão tumoral e abriu caminho para o uso racional de terapias-alvo, como os inibidores de tirosina quinase e os moduladores da via PI3K/AKT/mTOR. De forma paralela, o crescente interesse na imunoterapia, impulsionado pela detecção de PD-L1 e pelo papel do microambiente imune, indica novas possibilidades terapêuticas para casos refratários. Essas descobertas reforçam o conceito de que o TFM não deve ser tratado como uma entidade única, mas como um espectro biológico de doenças, cuja conduta deve ser adaptada às particularidades histológicas e moleculares de cada paciente. Essa visão marca a transição do modelo tradicional de tratamento para uma oncologia de precisão, onde decisões terapêuticas são baseadas no perfil genético do tumor.

Além disso, as novas tecnologias, como o sequenciamento genético de nova geração (NGS), a biópsia líquida e o uso de inteligência artificial (IA) para análise radiômica, tendem a revolucionar o acompanhamento e a predição de recidiva, tornando o manejo mais dinâmico, precoce e personalizado.

Dessa forma, os avanços recentes oferecem uma perspectiva otimista, mas o TFM ainda demanda esforços colaborativos internacionais, registros clínicos multicêntricos e ensaios clínicos randomizados para que as descobertas moleculares se convertam em benefícios reais na prática clínica. O futuro do tratamento do tumor filoide de mama dependerá da capacidade da comunidade científica de integrar o conhecimento biológico, tecnológico e clínico, promovendo uma medicina cada vez mais individualizada, eficaz e humanizada.

## REFERÊNCIAS

1. Liu J, Zhao J, Liu Z, Zhang W, Li S. Effect of adjuvant radiotherapy on overall survival and breast cancer-specific survival of patients with malignant phyllodes tumor of the breast in different age groups: a retrospective observational study based on SEER. *Front Oncol.* 2023;13:1123456.
2. Lin CH, Hung CS, Chen DR, Kuo SJ. Association between recurrence and re-excision for close and positive margins versus observation in patients with benign phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(5):2695-703. 6638
3. Penault-Llorca F, Biau DJ, Terrier P, Bonvalot S, Coindre JM, The BEAM Study Group. Long term outcomes of breast primary sarcomas and malignant phyllodes tumors: 20 years observational analysis of the BEAM study group (the breast European association for mesenchymal tumors). *Eur J Cancer.* 2021;152:58-67.
4. Chen C, Li Y, Zhang R, Yu X, Xu B. Effect of radiation therapy on patients with stage T3 or T4 malignant phyllodes tumors: a retrospective observational study based on SEER. *BMC Cancer.* 2022;22(1):1193.
5. Wang Y, Zhao Y, Liu C, Zhang H, Sun L. Margin status impact on recurrence of phyllodes tumors in high-risk groups: a retrospective observational study. *Breast J.* 2023;29(3):453-61.
6. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Long-term outcomes after surgical treatment of malignant/borderline phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1127-35.
7. Tran NV, Evans GR, Kroll SS, Baldwin BJ, Miller MJ, Reece GP, et al. Complications and outcomes in breast reconstruction using a transverse rectus abdominis myocutaneous flap—single surgeon experience. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(3):1199-205.
8. Shrestha P, Lakhey M, Sharma S, Karmacharya A. Effect of postoperative time for adjuvant radiotherapy in malignant phyllodes tumor: an institutional experience. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(6):1481-6.

9. Ribeiro-Silva A, Costa-Silva DR, Cunha IW, Alves VF. Local recurrence of phyllodes tumors after surgery with wide compared to narrow margins: study protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2022;11(1):68.
10. Tan BY, Acs G, Apple SK, Badve S, Bleiweiss IJ, Brogi E, et al. Phyllodes tumor of the breast: race-related differences in presentation, pathology and prognosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(3):731-41.
11. Zhou ZR, Wang CC, Yang ZZ, Yu XL, Guo XM, Zhang WW, et al. Phyllodes tumors of the breast: real world data from a multi-institution cohort. *Cancer Med.* 2020;9(18):6325-34.
12. Mitus JW, Blecharz P, Jakubowicz J, Reinfuss M, Walasek T, Wysocki WM. The impact of adjuvant radiotherapy on borderline and malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast J.* 2019;25(6):1152-6.
13. Park HL, Kim LS. Trends, outcomes, and costs of surgical excisional biopsy for fibroadenoma of the breast. *Am J Surg.* 2021;222(4):866-72.
14. Jones AM, Mitter R, Poulsom R, Gillett CE, Lakhani SR, Ashworth A, et al. The pathologic and genomic evolution of primary malignant phyllodes tumors of the breast: retrospective cohort study and case-control genomic analysis. *Mod Pathol.* 2022;35(7):915-27.
15. Okubo Y, Fukutomi T, Koyama K, Yamamoto Y, Yoshida T, Kawamura S, et al. Genomic analysis of advanced phyllodes tumors using next-generation sequencing and their chemotherapy response: a retrospective study using the C-CAT database. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;200(2):351-61.
16. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Mundinger A, Decker T, et al. Retrospective analysis of core-needle and vacuum-assisted breast biopsies of B3 fibroepithelial lesions and correlation with surgical specimens. *Eur Radiol.* 2019;29(4):1844-52.
17. Li Y, Liang X, Li Q, Li X, Ren J, Hu Y, et al. The impact of adjuvant chemotherapy on the long-term prognosis of breast malignant phyllodes tumors: a propensity score-matched study. *Front Oncol.* 2022;12:961234.
18. Maxwell AJ, Clements K, Hilton B, Dodwell D, Evans A, Maxwell RT, et al. De-escalating indications for excision when breast core needle biopsy returns fibroepithelial lesion—not further characterized. *Clin Radiol.* 2022;77(1):e37-44.
19. Kim JY, Kim JS, Kim SH, Kang BJ. Clinical presentation and radiologic imaging findings of phyllodes tumors: benign and borderline/malignant phyllodes tumors. *Acta Radiol.* 2020;61(9):1206-15.
20. Han L, Zhu Y, Liu Z, Yu T, Jiang W, Cui J, et al. Predicting prognosis of phyllodes tumors using a mammography- and magnetic resonance imaging-based radiomics model: a preliminary study. *Eur Radiol.* 2021;31(8):6189-99.
21. Shaaban AM, Nerurkar A, Reis-Filho JS, Jones RL. Multidisciplinary management of phyllodes tumours and breast sarcoma: a cross-sectional survey of clinical practice across the UK and Ireland. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021;33(10):e469-77.

22. Fernández B, Díaz-Flores L, Domínguez F, Castro C, López-García Á. Primary malignant phyllodes tumors of the breast: a retrospective analysis from a referral center. *Breast Care*. 2022;17(3):245-52.
23. Liu C, Zhang H, Wu J, Gao F. Differentiation between phyllodes tumors and fibroadenomas through breast ultrasound: deep-learning model outperforms ultrasound physicians. *Front Oncol*. 2022;12:928384.
24. Trimboli RM, Zanello A, Carbonaro LA, Ferranti C, Bagnardi V, Sardanelli F. Percutaneous vacuum-assisted excision (VAE) of breast lesions of uncertain malignant potential (B<sub>3</sub> lesions): a preliminary single-centre Italian experience. *Eur Radiol*. 2020;30(9):4797-806.
25. Tan PH, Tse GM, Lee A, Simpson PT, Ellis IO. Current clinical practice in the management of phyllodes tumors of the breast: an international cross-sectional study among surgeons and oncologists. *Breast J*. 2022;28(3):257-65.
26. Nath S, Bhatia A, Das S, Mukherjee A, Dey P. Phyllodes tumor as a secondary neoplasm in survivors of childhood cancer: a tertiary care cancer centre experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(6):412-6.
27. Li J, Zhang Y, Huang R, Liu F, Zhu W, Sun Q. Clinicopathologic characteristics and patient outcomes of phyllodes tumors: a single institution experience. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4771-8.
28. Shaaban AM, Provenzano E, Dall BJ, Millican-Slater R, Lee AHS, Reis-Filho JS, et al. Contemporary multi-institutional cohort of 550 cases of phyllodes tumors (2007–2017) demonstrates a need for more individualized margin guidelines. *Histopathology*. 2020;76(6):853-62. 6640