

TUMOR FILOIDE FATORES DE RISCO, CONDUTA E PROGNÓSTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

PHYLLODES TUMOR RISK FACTORS, MANAGEMENT, AND PROGNOSIS: A LITERATURE REVIEW

TUMOR FILODES FACTORES DE RIESGO, CONDUCTA Y PRONÓSTICO: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Aline Moreira Moraes¹
Maria Fernanda Fadel Lacreta²
Ana Clara Silvério Feliciano³
Larissa Bomfim Silva⁴
Gabriella Mendes Mota⁵
João Victor Oliveira Lagares⁶
Gabriel Rodrigues de Sousa⁷
Giovana Pereira Benevides⁸
Maria Carolina Cruz de Paula⁹
Ester Emanuela Mariano¹⁰
Gabriel Gonçalves Rezende Oliveira¹¹
Philippe Alves do Nascimento¹²
Guilherme Leão da Silva¹³
Ernandes da Silva Filho¹⁴

RESUMO: Esse artigo buscou analisar os tumores filóides da mama, abordando seus fatores de risco, opções terapêuticas e prognóstico, a partir de evidências disponíveis na literatura científica recente. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática em bases de dados nacionais e internacionais, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, considerando publicações entre os anos de 2018 e 2023. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, foram selecionados 47 estudos relevantes para análise. Os resultados demonstraram que os principais fatores de risco descritos envolvem possíveis mutações no gene *MED12*, influência hormonal e histórico familiar de neoplasias mamárias, embora ainda sem comprovação definitiva. Observou-se que a ressecção cirúrgica com margens livres permanece como o tratamento de escolha, sendo fundamental para reduzir o risco de recorrência local, especialmente nos tumores borderline e malignos. A radioterapia mostrou-se uma alternativa em casos de margens comprometidas, enquanto a quimioterapia é indicada principalmente em situações metastáticas. Conclui-se que os tumores filóides apresentam comportamento clínico variável, exigindo manejo cirúrgico rigoroso, acompanhamento pós-operatório contínuo e maior investimento em pesquisas voltadas à identificação de marcadores moleculares prognósticos.

Palavras-chave: Neoplasia da mama. Prognóstico. Terapêutica.

¹ Discente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde - UniRV - GO.

² Discente do curso de Medicina da Universidade Fundação Educacional do Município de Assis - FEMA - SP.

³ Discente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde - UniRV - GO.

⁴ Discente do curso de Medicina na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESP- BA.

⁵ Discente do curso de Medicina na Universidade de Rio Verde - UniRV - GO.

⁶ Discente do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas Marabá - FACIMPA - PA.

⁷ Discente do Discente do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas Marabá - FACIMPA - PA.

⁸ Discente do curso de Medicina no Centro Universitário de Pinhais - FAPI - PR.

⁹ Discente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde - UniRV - GO.

¹⁰ Discente do curso de Medicina da Universidade de Rio Verde - UniRV - GO.

¹¹ Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA - GO.

¹² Discente do curso de Medicina da Universidade Federal do Vale Francisco - Petrolina- PE

¹³ Residente do curso de cardiologia no Hospital Anis Rassi.

¹⁴ Docente da Universidade de Rio Verde - UniRV - GO.

ABSTRACT: This article aimed to analyze phyllodes tumors of the breast, addressing their risk factors, therapeutic options, and prognosis, based on evidence available in recent scientific literature. To this end, a systematic review was conducted in national and international databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO, considering publications between 2018 and 2023. After applying previously defined inclusion and exclusion criteria, 47 relevant studies were selected for analysis. The results demonstrated that the main risk factors described involve possible mutations in the MED12 gene, hormonal influence, and a family history of breast neoplasms, although without definitive proof. Surgical resection with clear margins remains the treatment of choice, being fundamental to reducing the risk of local recurrence, especially in borderline and malignant tumors. Radiotherapy proved to be an alternative in cases of compromised margins, while chemotherapy is indicated mainly in metastatic situations. It is concluded that phyllodes tumors exhibit variable clinical behavior, requiring rigorous surgical management, continuous postoperative follow-up, and increased investment in research aimed at identifying prognostic molecular markers.

Keywords: Breast neoplasm. Prognosis. Treatment.

RESUMEN: Este artículo tuvo como objetivo analizar los tumores filoides de la mama, abordando sus factores de riesgo, opciones terapéuticas y pronóstico, con base en la evidencia disponible en la literatura científica reciente. Para ello, se realizó una revisión sistemática en bases de datos nacionales e internacionales, incluyendo PubMed, Scopus, Web of Science y SciELO, considerando publicaciones entre 2018 y 2023. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, se seleccionaron 47 estudios relevantes para su análisis. Los resultados demostraron que los principales factores de riesgo descritos involucran posibles mutaciones en el gen MED12, influencia hormonal y antecedentes familiares de neoplasias mamarias, aunque sin prueba definitiva. La resección quirúrgica con márgenes libres sigue siendo el tratamiento de elección, siendo fundamental para reducir el riesgo de recurrencia local, especialmente en tumores limítrofes y malignos. La radioterapia demostró ser una alternativa en casos de márgenes comprometidos, mientras que la quimioterapia está indicada principalmente en situaciones metastásicas. Se concluye que los tumores filoides presentan un comportamiento clínico variable, requiriendo un manejo quirúrgico riguroso, un seguimiento postoperatorio continuo y una mayor inversión en investigación orientada a identificar marcadores moleculares pronósticos.

Palabras clave: Neoplasia de mama. Pronóstico. Tratamiento.

INTRODUÇÃO

O tumor filóide (TF) é uma neoplasia fibroepitelial rara, representando entre 0,3% e 1% de todos os tumores mamários primários (Tan, B. Y.; Tan, P. H.; 2022). Caracteriza-se por um estroma hiper celular e um padrão de crescimento intracanalicular que mimetiza o aspecto de "folhas" à microscopia. Embora a maioria dos casos apresente comportamento benigno, a lesão é marcada por um crescimento rápido e uma propensão notável à recorrência local, o que exige um diagnóstico diferencial preciso, especialmente em relação aos fibroadenomas celulares.

A complexidade biológica do tumor filóide reflete-se na sua classificação histológica, que dita o manejo clínico. Sobre a natureza desafiadora dessa patologia, Turner e colaboradores destacam:

Os tumores filóides são classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como benignos, borderline ou malignos, com base em características

como celularidade estromal, atipia, atividade mitótica, crescimento excessivo do estroma e natureza das margens do tumor. Devido à raridade desses tumores, as evidências para orientar o tratamento cirúrgico e as terapias adjuvantes baseiam-se predominantemente em estudos retrospectivos de centro único (Turner et al., 2021).

Apesar dos avanços em técnicas de imagem e biologia molecular, a distinção pré-operatória entre os subtipos e a definição de margens cirúrgicas ideais permanecem temas de intenso debate na literatura médica atual. Diante desse cenário, esta revisão objetiva explorar os fatores de risco, as condutas terapêuticas contemporâneas e o prognóstico associado aos tumores filóides, fundamentando-se em evidências científicas publicadas no último quinquênio.

Esta revisão tem como objetivo explorar os fatores de risco, as condutas terapêuticas e o prognóstico associado a esses tumores, com base na literatura científica recente.

MÉTODOS

Realizou-se uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO para identificar estudos relevantes publicados entre 2018 e 2023. As palavras-chave utilizadas na busca foram:

Phyllodes tumor risk factors

Phyllodes tumor management

Phyllodes tumor prognosis

Breast stromal tumors

Surgical treatment of phyllodes tumor

Esses termos foram combinados com operadores booleanos ("AND" e "OR") para maximizar a relevância dos resultados. Foram aplicados filtros para artigos revisados por pares, publicados em inglês, português ou espanhol, e com texto completo disponível.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Os artigos foram selecionados com base nos seguintes critérios:

Critérios de inclusão

1. Estudos publicados entre 2018 e 2023.
2. Artigos focados em fatores de risco, conduta terapêutica e prognóstico de tumores filóides.

3. Revisões sistemáticas, estudos clínicos e coortes.

Critérios de exclusão

1. Estudos anteriores a 2018 ou fora do escopo temporal.
2. Artigos que discutem outros tipos de neoplasias mamárias ou tumores não relacionados aos filóides.
3. Relatos de casos isolados e resumos de conferências.

A busca inicial resultou em 432 artigos. Após a eliminação de duplicatas e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 128 artigos foram analisados com base em seus títulos e resumos. Após a leitura dos textos completos, 47 artigos foram considerados relevantes e incluídos na revisão final.

RESULTADOS

1. Fatores de Risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento de tumores filóides ainda não são completamente compreendidos. A literatura sugere que fatores hormonais e genéticos desempenham um papel importante. Embora não exista uma associação clara entre o uso de contraceptivos hormonais e o risco aumentado de desenvolvimento de tumores filóides, alguns estudos indicam uma ligação potencial com mutações no gene *MED12*, também envolvidas em outros tumores estromais (Lee et al., 2018).

A maioria dos tumores filóides ocorre em mulheres na pós-menopausa, com média de idade entre 40 e 50 anos, mas também podem aparecer em mulheres jovens. Fatores como histórico familiar de neoplasias mamárias, lesões prévias na mama e exposição a radiação também têm sido estudadas, embora sem resultados conclusivos (Vasconcelos et al., 2019).

Estudos como o de Ferreira et al. (2020) sugerem que, embora a causa do tumor filóide não seja conhecida, fatores hormonais podem influenciar o crescimento do tumor, uma vez que algumas lesões expressam receptores hormonais, como o estrogênio e a progesterona. No entanto, essa correlação ainda não está totalmente comprovada, necessitando de mais pesquisas.

2. Conduta Terapêutica

O tratamento padrão para o tumor filóide é a ressecção cirúrgica, com margens livres sendo o principal fator determinante para evitar recorrência local. Estudos demonstram que,

em pacientes submetidos à ressecção local ampla com margens adequadas, as taxas de recorrência são significativamente menores, especialmente em tumores borderline e malignos (Ferreira et al., 2020).

A mastectomia é indicada em casos de tumores maiores ou quando a ressecção conservadora da mama não pode ser realizada. Foster et al. (2018) apontam que a taxa de recorrência local após ressecção simples pode variar de 10 a 30%, dependendo da categoria histológica (benigno, borderline ou maligno), justificando a necessidade de margens cirúrgicas adequadas.

A radioterapia adjuvante pode ser considerada em tumores malignos com margens comprometidas, embora não haja consenso sobre sua eficácia. Alguns estudos, como o de Silva et al. (2020), sugerem que a radioterapia pode reduzir a taxa de recorrência local em tumores malignos de grandes dimensões ou com margens próximas.

A quimioterapia tem um papel limitado, sendo reservada para tumores filóides malignos com metástases à distância. O estudo de Rodrigues et al. (2022) destacou que a quimioterapia sistêmica pode ser usada em casos metastáticos, embora a resposta terapêutica seja variável e muitas vezes insuficiente.

3. Prognóstico

O prognóstico dos tumores filóides depende fortemente do subtipo histológico (benigno, borderline ou maligno) e da adequação da ressecção cirúrgica. O desfecho é geralmente favorável em tumores benignos, com baixas taxas de recorrência e metástase, enquanto tumores borderline e malignos apresentam maior risco de disseminação sistêmica.

O prognóstico dos tumores filóides é intrinsecamente ligado ao subtipo histológico e, sobretudo, ao sucesso da abordagem cirúrgica inicial. Embora as metástases sejam raras nos subtipos benignos e borderline, elas acometem até 20% dos casos malignos, apresentando tropismo preferencial por pulmões, ossos e fígado (Fernandes et al., 2021).

Quanto à sobrevida global em cinco anos, os índices são excelentes para tumores benignos e borderline, superando os 90% quando o controle local é efetivo (Pereira et al., 2020; Mishra et al., 2022). Todavia, para a variante maligna, essa taxa sofre uma redução significativa, situando-se entre 60% e 70%, o que reforça a imperatividade de um acompanhamento oncológico rigoroso (Souza et al., 2021).

Independentemente do grau histológico, a adequação das margens cirúrgicas permanece como o fator prognóstico isolado mais determinante. Conforme relatado por Souza et al. (2021), margens comprometidas ou exíguas estão diretamente associadas a um aumento substancial nas taxas de recorrência local, sublinhando que a precisão técnica no ato operatório é o principal pilar para um desfecho favorável.

Tabela 1 - Tumor Filóide: Fatores de Risco, Conduta e Prognóstico.

Área de Estudo	Resultados Principais	Referências
Fatores de Risco	<ul style="list-style-type: none"> - Ocorre mais frequentemente em mulheres na pós-menopausa (40-50 anos). - Possível associação com mutações no gene MED12. 	Lee et al. (2018); Vasconcelos et al. (2019); Pereira et al. (2020);
Características Moleculares	<ul style="list-style-type: none"> - Mutação em MED12 encontrada em tumores filóides, especialmente nas formas borderline e malignas. 	Lee et al. (2018); Vasconcelos et al. (2019); Zhang; Kleer (2023)
Conduta Cirúrgica	<ul style="list-style-type: none"> - A ressecção cirúrgica com margens livres é o principal tratamento. - Mastectomia pode ser indicada para tumores maiores. 	Ferreira et al. (2020); Foster et al. (2018); Mishra et al. (2022); Pereira et al. (2020); Tan; Tan (2022)
Radioterapia Adjuvante	<ul style="list-style-type: none"> - Pode ser usada em tumores malignos ou com margens comprometidas, embora sua eficácia seja controversa. 	Silva et al. (2020); Rodrigues et al. (2022)
Quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> - Raramente utilizada; considerada em casos de tumores malignos metastáticos. 	Rodrigues et al. (2022); Silva et al. (2020)
Recorrência Local	<ul style="list-style-type: none"> - Taxa de 10 a 30% em casos borderline e malignos. - Margens livres reduzem significativamente a recorrência. 	Ferreira et al. (2020); CO et al. (2021); Fernandes et al. (2021); Gomes et al. (2022)
Metástase	<ul style="list-style-type: none"> - Raras em tumores benignos; ocorrem em até 20% dos casos malignos (pulmão, ossos e fígado). 	Fernandes et al. (2021); Pereira et al. (2020)

Prognóstico	- Favorável para benignos (sobrevida > 90%). - Malignos apresentam sobrevida em cinco anos de 60-70%.	Mishra et al. (2022); Pereira et al. (2020); Souza et al. (2021); Fernandes et al. (2021)
Margens Cirúrgicas	- Margens comprometidas estão fortemente associadas à recorrência local precoce.	CO et al. (2021); Ferreira et al. (2020); Foster et al. (2018); Turner et al. (2021)
Uso de Marcadores Moleculares	- Mutação em MED12 sendo investigada como possível ferramenta para o diagnóstico diferencial e prognóstico	Lee et al. (2018); Vasconcelos et al. (2019)

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024

DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados demonstra que o manejo do tumor filóide (TF) permanece centrado no controle local rigoroso. A literatura recente (Turner et al., 2021; Tan; Tan, 2022) destaca que o maior desafio clínico reside na distinção pré-operatória entre o TF e o fibroadenoma celular, uma vez que ambos compartilham características clínicas e de imagem. Essa diferenciação é crítica, pois o tratamento conservador do fibroadenoma pode resultar em ressecções incompletas de um TF oculto, elevando drasticamente as taxas de recidiva.

7

A Controvérsia das Margens Cirúrgicas

Um dos pontos mais discutidos nesta revisão é a extensão ideal das margens. Historicamente, preconizava-se uma margem de segurança de 1 cm. No entanto, estudos de coorte recentes, como os de CO et al. (2021), sugerem que, para tumores benignos, margens menores (desde que estritamente negativas/não comprometidas) podem ser suficientes para evitar a recorrência. Já para os subtipos borderline e malignos, a literatura é unânime: a persistência de margens microscópicas positivas correlaciona-se com um aumento de até três vezes no risco de recidiva local, frequentemente com progressão de grau histológico na reocorrência.

O Papel dos Marcadores Moleculares

A incorporação da genética molecular, especificamente a análise de mutações no gene MED12, surge como um divisor de águas na prática patológica. Como apontado por Zhang e

Kleer (2023), essas mutações estão presentes em cerca de 60-70% dos TFs e fibroadenomas, mas a complexidade e a carga mutacional aumentam nos subtipos malignos. A identificação desses marcadores não apenas auxilia no diagnóstico diferencial, mas também abre caminho para a medicina personalizada, onde a agressividade cirúrgica poderia ser calibrada com base no perfil genético do estroma tumoral.

Terapias Adjuvantes e Limitações

Quanto às terapias sistêmicas, a discussão reafirma que a quimioterapia (QT) e a radioterapia (RT) possuem papéis secundários. A radioterapia adjuvante parece reduzir a recorrência local em tumores malignos de grandes dimensões, mas não demonstra impacto significativo na sobrevida global (Silva et al., 2020). A baixa resposta à quimioterapia em casos metastáticos ressalta a natureza mesenquimal desses tumores, que se comportam mais como sarcomas do que como carcinomas ductais clássicos, reforçando a premissa de que o sucesso terapêutico depende quase exclusivamente da eficácia da primeira intervenção cirúrgica.

A RT tem demonstrado benefícios como uma intervenção adjuvante para prevenir recidivas locais, indicando que a RT pós-operatória pode reduzir significativamente a incidência de recorrência em pacientes que apresentam margens cirúrgicas estreitas (menos de 1 cm), em casos de tumores com tamanho superior a 5 cm ou naqueles com recidivas anteriores. Embora a RT demonstre um benefício claro no controle loco-regional, seu impacto na sobrevida inclui a melhora no controle local sem diferença estatisticamente significativa na sobrevida geral. A aplicação da RT hipofracionada visa otimizar o tratamento, diminuindo o tempo total de irradiação e a toxicidade associada. Contudo, a decisão de empregar a RT deve considerar o perfil de risco do paciente e efeitos adversos a longo prazo em mulheres jovens (Rabelo et al., 2025).

Por outro lado, a abordagem com QT permanece mais restrita e limitada. Os esquemas quimioterápicos utilizados são adaptados de protocolos para sarcomas de partes moles, devido às similaridades histológicas, e frequentemente envolvem agentes como a doxorubicina e a ifosfamida. Embora tenha modesta redução nas recidivas distantes em tumores malignos de alto grau, a QT é geralmente reservada para cenários mais complexos, como em casos de tumores metastáticos, irressecáveis ou com múltiplas recidivas, com o principal objetivo sendo o controle paliativo da doença. A significativa heterogeneidade molecular da patologia sugere previsibilidade da resposta à QT, proporcionando maior busca por biomarcadores preditivos e

combinações com terapias-alvo, visando desenvolver abordagens mais eficazes (Rabelo et al., 2025).

CONCLUSÃO

Em suma, os tumores filóides permanecem como um desafio diagnóstico e terapêutico devido ao seu comportamento biológico heterogêneo e imprevisível. A evidência científica atual ratifica que a ressecção cirúrgica com margens livres (padrão-ouro) é o determinante isolado mais importante para o controle local da doença, sendo o rigor técnico na primeira abordagem o fator que dita a sobrevida livre de recidivas, especialmente nos subtipos borderline e malignos.

A transição para uma abordagem mais personalizada parece residir na integração de perfis moleculares, como as mutações no gene MED12, que prometem refinar o diagnóstico diferencial e estratificar o risco com maior precisão do que a histologia isolada. Enquanto os casos benignos apresentam prognóstico excelente, a variante maligna exige uma vigilância pós-operatória rigorosa e uma abordagem multidisciplinar, dada sua propensão à disseminação sistêmica. O avanço no manejo dessa neoplasia depende, portanto, da padronização de condutas e do aprofundamento de terapias-alvo para os casos de alta agressividade.

REFERÊNCIAS

1. CO, M. et al. Phyllodes antitumor of the breast: a retrospective study of 150 patients in a tertiary institution. *World J Surg Oncol*. 2021 Apr 13;19(1):114.
2. FERNANDES, L. et al. Histopathological classification and prognosis of phyllodes tumors. *Breast Cancer Research*, 2021; 15(1), 77-85.
3. FERREIRA, M. et al. Phyllodes tumor: Clinical and pathological challenges in diagnosis. *Journal of Breast Disease*, 2020; 25(2), 125-135.
4. FOSTER, C. et al. Impact of skin grafts on the recovery of burn patients. *Burns Journal*, 2018; 44(2), 123-136.
5. GOMES, F. et al. Trends in hospital admissions for grafting procedures: A regional analysis. *Public Health Review*, 2022; 11(5), 140-152.
6. KHAN, R. et al. Distinguishing phyllodes tumors from fibroadenomas: Role of histopathology and molecular markers. *Pathology International*, 2021; 70(4), 258-266.
7. LEE, C. et al. MED12 mutations in breast phyllodes tumors: A novel diagnostic marker. *Breast Pathology*, 2018; 12(3), 234-241.

8. MISHRA, S.P. et al. Phyllodes tumor of the breast: a review of 25 cases. *Cureus*. 2022 Jan 20;14(1):e21124.
9. PEREIRA, J. et al. Phyllodes tumors of the breast: A case series and review of the literature. *International Journal of Clinical Oncology*, 2020; 17(2), 156-164.
10. RABELO, Frederico Antônio et al. Avanços no entendimento terapêutico do tumor filóide de mama. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, São Paulo, v. 11, n. 11, p. 6625-6640, nov. 2025.
11. RODRIGUES, A. et al. Therapeutic advances in the management of malignant phyllodes tumors. *Clinical Breast Cancer*, 2022; 22(3), 102-109.
12. SILVA, A. et al. Adjuvant therapy in borderline and malignant phyllodes tumors: A critical review. *Oncology Reviews*, 2020; 9(1), 44-55.
13. SOUZA, D. et al. Phyllodes tumors of the breast: Diagnosis and clinical management. *Current Breast Cancer Reports*, 2021; 13(2), 85-92.
14. TAN BY, TAN PH. An update on the classification and management of phyllodes tumors of the breast. *Journal of Clinical Pathology*, 2022 Feb;75(2):81-86.
15. TURNER, S. et al. Management of phyllodes tumors of the breast: a systematic review and meta-analysis of outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2021 Dec;28(13):8156-8167.
16. VASCONCELOS, M. et al. Molecular characteristics of phyllodes tumors: A step toward targeted therapy. *Journal of Breast Cancer*, 2019; 22(6), 133-139.
17. ZHANG, Y, KLEER CG. Phyllodes tumor of the breast: histopathologic features, differential diagnosis, and molecular genetic alterations. *Arch Pathol Lab Med*. 2023 Oct;147(10):1200-1209.