



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Maria Luísa Braga Vieira Gil

**Tratamento percutâneo de tumores filoides da
mama: uma meta-análise**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Titular Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientadora: Profa. Dra. Bertha Andrade Coelho

**Botucatu
2022**

Maria Luísa Braga Vieira Gil

Tratamento percutâneo de tumores filoides da mama:
uma meta-análise

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra
em Tocoginecologia

Orientador: Prof. Titular Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientadora: Profa. Dra. Bertha Andrade Coelho

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gil, Maria Luísa Braga Vieira.

Tratamento percutâneo de tumores filoides da mama : uma meta-análise / Maria Luísa Braga Vieira Gil. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientador: Bertha Andrade Coelho
Capes: 40101150

1. Mamas - Tumores - Tratamento. 2. Tumor filóide.
3. Revisão sistemática. 4. Meta-análise.

Palavras-chave: Excisão assistida à vácuo (VAE); Meta-análise; Recorrência; Revisão sistemática; Tumores filóides.

Dedicatória

DEDICATÓRIA

Aos meus amores:
Gabriel, Luísa e Henrique.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, **Professor Doutor Agnaldo Lopes da Silva Filho**, a oportunidade, a compreensão, o incentivo, as observações valiosas, a troca de ideias e por todos os ensinamentos.

À minha coorientadora, **Professora Doutora Bertha Andrade Coelho**, de doçura incomensurável, que insuflou entusiasmo e carinho por este trabalho em cada uma de nossas conversas, transmitindo a paixão pela pesquisa e pela Mastologia. Agradeço a confiança e suporte, o exemplo de profissionalismo e amizade. Minha gratidão e admiração serão eternas.

Ao residente de Radioterapia **Farley Soares Cantidio** e à acadêmica de Medicina **Darly Gomes Soares Delfino**, pelo empenho e por toda colaboração no desenvolvimento deste projeto.

À **Professora Doutora Débora Cristina Damasceno Meirelles dos Santos**, por todo apoio, orientação e ensinamentos.

Aos **Professores Doutores Eduardo Carvalho Pessoa**, por compartilhar o seu saber com tanto carinho, brilhantismo e sabedoria e **Henrique Lima Couto**, pelo incentivo e pelo vislumbre de encantamento pela Mastologia, desde o meu R2 da Ginecologia e Obstetrícia.

À **Solange Sako Cagliari**, por todo carinho, atenção, paciência, dedicação, orientação e suporte de sempre.

Ao **Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UNESP e aos docentes do programa de pós-graduação**, que transmitiram os seus conhecimentos com sabedoria.

Ao **Dr Henrique Moraes Salvador Silva**, pela inspiração, incentivo e apoio constantes, pelas conversas motivadoras, pela confiança, por acreditar em mim e por ser minha grande referência de

médico, de mastologista e de grandeza ética e de coração. Minha profunda admiração e gratidão.

À **Rede Mater Dei de Saúde e ao Serviço de Mastologia**, pela confiança e trabalho diários.

Aos meus queridos e amados filhos, **Luísa Braga Gil e Henrique Braga Gil**, que nasceram e crescem juntos com este trabalho.

Ao meu marido, **Gabriel Oliveira Bernardes Gil**, pelo amor, amizade, motivação diária, compreensão, paciência, suporte e parceria de sempre. Eu sou melhor ao seu lado.

À minha mãe, **Maria das Graças Silva Braga Vieira de Moura** pelo amor, bravura e coragem, me incentivando e apoiando ao longo de uma vida inteira. Ao meu pai, **Domingos Sávio Vieira de Moura** (*in memoriam*), pela sua forte e infinita presença em meu coração.

À minha irmã **Mariana Braga Vieira**, meu irmão **Gabriel Braga Vieira** e aos meus sobrinhos **Pedro, Eduardo e Bruno**, que me motivam a lutar pelos meus sonhos.

Aos pacientes que confiam seu cuidado a mim, e me fazem evoluir a cada dia com sua incrível resiliência e fé.

À toda minha família e aos meus amigos, gentis e entusiasmados, iluminando esse processo intenso e vivo de escrever uma dissertação com conselhos, alegria e carinho.

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento e concretização deste trabalho.

Epígrafe

“Quando a gente acha que tem todas as respostas,
vem a vida e muda todas as perguntas.”

Luís Fernando Veríssimo



Resumo

RESUMO

Introdução: Tumor filoide (TF) benigno é uma rara lesão fibroepitelial da mama, com potencial para recorrência local. **Objetivo:** Determinar por meio de meta-análise a chance de recorrência do tumor filoide benigno submetido a excisão assistida à vácuo, guiado por ultrassom (US-VAE), e excisão cirúrgica aberta. **Método:** Revisão sistemática com meta-análise, seguindo o padrão PRISMA, de estudos que analisaram a recorrência de tumor filoide benigno, nos quais foram realizados o tratamento por US-VAE comparado com excisão cirúrgica e seguidos por, pelo menos 12 meses, após as intervenções. Foram selecionados estudos encontrados nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Embase. O desfecho principal avaliado foi a recorrência local do tumor. A medida de efeito agrupado utilizada foi a razão de chances (OR), de modo a estimar as chances de recorrência do tumor filoide benigno. **Resultados:** Foram selecionados quatro estudos, com total de 607 participantes, sendo submetidos a US-VAE (252) e à cirurgia (355). Houve recorrência local em 26 casos no grupo US-VAE e 24, no grupo cirurgia. Dos quatro estudos, um deles não foi incluído na estimativa por não apresentar casos de recorrência em US-VAE ou cirurgia. Portanto, a meta-análise compreendeu o agrupamento de três estudos, resultando em uma amostra total de 595 pacientes. Não houve diferença na recorrência de tumor filoide benigno, independente do procedimento adotado ($OR=1,20$; $P=0,55$). O índice de heterogeneidade foi inexpressivo ($I^2=0$; $P=0,63$). **Conclusão:** Esta meta-análise sugere que a US-VAE é uma opção terapêutica, minimamente invasiva, para tumores filoides benignos, sendo um tratamento tão seguro quanto o tratamento cirúrgico padrão. O tipo de tratamento escolhido, US-VAE ou cirurgia, não impacta na chance de recorrência para tumores filoides benignos.

Palavras-chave: Tumor filoide; Excisão assistida à vácuo (VAE); Recorrência; Meta-análise; Revisão sistemática.

Abstract

ABSTRACT

Introduction: Benign phyllodes tumor (PT) is a rare fibroepithelial neoplasm, with potential for local recurrences. **Objective:** To determine, through meta-analyses, the chance of recurrence of benign PT undergoing ultrasound-guided vacuum-assisted excision (US-VAE) and open surgery. **Method:** Systematic review and meta-analyses, following the PRISMA standard, of studies that analyzed the recurrence of benign PT, undergoing treatment by US-VAE compared with open surgical excision and follow-up for at least 12 months after the interventions. Studies found in PubMed, Scopus, Web of Science and Embase were selected. The main outcome assessed was local tumor recurrence. The pooled effect measure used was the odds ratio (OR) in order to estimate the chances of recurrence of the benign PT. **Results:** Four studies were selected, with a total of 607 participants, undergoing US-VAE (252) and surgery (355). There was local recurrence in 26 cases in the US-VAE group and 24 in the surgery group. Of the four studies, one of them was not included in the estimate because it did not present cases of recurrence in US-VAE or surgery. Therefore, the meta-analysis comprised the grouping of three studies, resulting in a total sample of 595 patients. There was no difference in the recurrence of benign phyllodes tumors, regardless of the procedure adopted (OR=1.20; P=0.55). The heterogeneity index was inexpressive ($I^2=0$; P=0.63). **Conclusion:** This meta-analysis suggests that US-VAE is a minimally invasive therapeutic option for benign phyllodes tumors, being a treatment as safe as standard surgical treatment. The type of treatment chosen, US-VAE or open surgery, does not impact the chance of recurrence for benign phyllodes tumors.

Key words: Phyllodes tumor; Vacuum-assisted excision; Vacuum-assisted biopsy; Relapse; Meta-analysis; Review.

Lista de Abreviaturas,

Siglas e Símbolos

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	– Porcentagem
BAC	– Bertha Andrade Coelho
BI-RADS	– <i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
cm	– centímetro
cm²	– centímetro quadrado
DeCs	– Descritores em Ciência da Saúde
OR	– Odds Ratio
DP	– Desvio padrão
EMBASE	– Excerpta Medica Database
WHO	– <i>World Health Organization</i>
G	– Gauge
g	– Grama
I²	– Heterogeneidade
IC	– Intervalo de confiança
MEDLINE	– Literatura Internacional em Ciências e Saúde
MeSh	– <i>Medical Subject Headings Section</i>
mg	– Miligramas
ml	– Mililitro
MLBVG	– Maria Luísa Braga Vieira Gil
mm	– Milímetro
mm²	– Milímetro quadrado
n	– Tamanho amostral

NCCN	– <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PAAF	– Punção aspirativa com agulha fina
PRISMA	– <i>Transparent reporting of Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
RM	– Ressonância magnética
SEER	– <i>Surveillance, Epidemiology and End Results Program</i>
TF	– Tumor Filoide
U/cm²	– Unidade por centímetro quadrado
UNESP	– Universidade Estadual Paulista
US	– Ultrassom
US-VAE	– Excisão assistida à vácuo guiado por ultrassom
VAB	– Biópsia assistida à vácuo

SUMÁRIO**RESUMO****ABSTRACT****LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS**

1. INTRODUÇÃO	22
2. JUSTIFICATIVA	38
3. OBJETIVO	45
4. MÉTODO	47
4.1 – Tipo de estudo	47
4.2 - Critérios para considerar estudos para esta revisão ...	47
4.3 - Desfechos avaliados	47
4.4 - Estratégia de busca	48
4.5 - Seleção dos estudos	48
4.6 - Extração e gerenciamento de dados	49
4.7 - Avaliação dos riscos de viés	49
4.8 - Análise e medida de efeito	49
4.9 - Avaliação da heterogeneidade.....	50
4.10- Parecer ético	50
5. RESULTADOS.....	52
5.1 – Publicação “Tratamento percutâneo de tumores filoides da mama: uma meta-análise”	52
6. CONCLUSÃO	81
REFERÊNCIAS	83
ANEXOS	89
APÊNDICES.....	91

1. INTRODUÇÃO

O tumor filoide (TF) é uma rara lesão fibroepitelial da mama. Representa cerca de 0,3% a 1% de todos os tumores mamários (1). É classificado pela *World Health Organization* (WHO) em tumores filoides benigno, borderline e maligno, de acordo com o grau das seguintes características histológicas: atipia nuclear, celularidade estromal, supercrescimento estromal, número de mitoses e tipo de margem tumoral (2). A Tabela 1 mostra a classificação dos tumores filoides, de acordo com os critérios histológicos.

Tabela 1 - Critérios histológicos para classificação de Tumores Filoides

Critérios	Benigno	Borderline	Maligno
Celularidade estromal e atipia	Mínima	Moderada	Intensa
Supercrescimento estromal	Mínima	Moderada	Intensa
Mitoses (mm²)	1	2	3
Margem tumoral	Circunscrita	Zona de microinvasão em torno das margens do tumor	Infiltrativa

Fonte: WHO (2019)

Tumores filoides são tumores bifásicos, compostos por epitélio e estroma. O termo *Phyllodes* faz referência à arquitetura em formato de folha, resultante de um padrão de crescimento intracanalicular acentuado, com espaços semelhantes a fendas revestidos por epitélio e estroma hipercelular (2).

Vários termos já foram usados para designar estes tumores, o mais comum era *Cystosarcoma phyllodes*, fibroadenoma celular e fibroadenoma juvenil. O termo *Cystosarcoma phyllodes* (do grego, sarcoma = crescimento carnososo e *phyllon* = *folha*) foi introduzido pela primeira vez por Müller em 1838 (3). O uso deste termo foi abandonado por a maioria dos tumores filoides apresentarem comportamento

benigno.

Tumor filoide é mais comum em mulheres, mas há descrição de casos em homens com ginecomastia (4). A idade mediana de aparecimento é de 40 a 50 anos de idade. Apresentam maior prevalência entre latino-americanas brancas e asiáticas (5).

Dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER), de 2000 a 2004, mostram diagnóstico anual de 500 mulheres com tumores filoides maligno nos Estados Unidos (6).

O diagnóstico é baseado, principalmente, no exame histopatológico. No entanto, ainda não há critérios muito bem definidos ou *cut-offs* claros para a análise histológica. O diagnóstico diferencial com fibroadenomas é desafiador para o patologista, especialmente, em amostras coletadas em *core-biopsy* (biópsia percutânea por agulha grossa), devido à remoção de pequenos fragmentos de tecido nem sempre suficientes para a completa caracterização e distinção dessas lesões.

Frequentemente, é mais fácil diferenciar TF benigno de maligno, do que TF benigno e fibroadenoma. A presença de elementos epiteliais e estromais na citologia indicam o diagnóstico. No TF maligno, células epiteliais podem estar ausentes. A presença de células estromais coesas (fragmentos filoides), estroma hipercelular, células mesenquimais isoladas, aglomerados de células ductais hiperplásicas, células gigantes de corpo estranho, vasos sanguíneos cruzando os fragmentos estromais e núcleos bipolares e ausência de metaplasia apócrina são altamente sugestivos de tumor filoide. Entretanto, o fibroadenoma juvenil também pode apresentar estroma hipercelular. A identificação de exagerado crescimento intracanalicular favorece o diagnóstico de TF. Em fibroadenoma juvenil, o crescimento estromal tende a ser mais uniforme e em TF, tende a ser mais heterogêneo. Macroscopicamente, a maioria dos tumores pequenos tem consistência branca uniforme com superfície lobulada, semelhante à de um fibroadenoma. Tumores grandes, ao serem seccionados, geralmente

têm uma consistência “carnuda” vermelha ou cinza com áreas fibrogelatinosas, hemorrágicas e necróticas com saliências semelhantes a folhas nos espaços císticos (5).

A patogênese ainda é desconhecida, mas alguns autores acreditam que fatores de crescimento do epitélio mamário possam induzir o crescimento estromal dos tumores filoides, como a endotelina-1 e fator estimulador de crescimento do fibroblasto da mama. O crescimento do tumor pode ser associado, ocasionalmente, a traumas, gestação, lactação e aumento da atividade estrogênica (5). Fatores de risco genéticos ainda são desconhecidos, mas há relatos na literatura de tumor filoide em pacientes com Síndrome de Li-Fraumeni (7). TF borderline e maligno são análogos e somente TF benigno e maligno podem ser diferenciados em uma base genômica. Um grupo de Cingapura realizou o sequenciamento do exoma de TF e, ao comparar com TF benignos, os TF borderline e malignos exibiram mutações adicionais e alteração no número de cópias de alguns oncogenes NF1, RB1, TP53, PIK3CA, ERBB4 e EGFR, sendo mais baixo em TF benigno e mais alto em TF maligno. Esses dados alertam para a importância do manejo cauteloso no caso dos TF borderline. MED12 and RARA são mutações encontradas em TF e fibroadenomas, que podem estar associadas à formação do tumor fibroepitelial. Outras mutações (FLNA, SETD2 e KMT2D) encontradas em tumores filoides podem estar relacionadas ao desenvolvimento e progressão do TF (8,9). Li et al. (10), em estudo recentemente publicado, observaram que microRNAs, miR-140-3p, estão diminuídos em aproximadamente 70% dos tumores filoides benignos, quando comparado ao fibroadenoma. Os autores concluíram que miR-140-3p pode representar futuramente um biomarcador interessante para diferenciar TF benigno de fibroadenoma.

Clinicamente, são tumores em sua maioria unilaterais, de consistência firme, indolores, de crescimento rápido e repentino, distendendo a pele sobrejacente com notável ingurgitamento das veias

superficiais, apresentando por vezes uma coloração azulada no local. O tamanho pode variar de 1 a 45 cm (média de 4 a 7 cm). Vinte por cento desses tumores podem atingir mais de 10 cm (tumor filóide gigante). Descarga papilar sanguinolenta devido a infarto tumoral já foi descrito, mas retração papilar é rara. Acometimento da pele e do mamilo como ulceração também são incomuns. Ocorrem principalmente nos quadrantes superiores laterais da mama e não tem predileção quanto à lateralidade. Grande parte das pacientes apresentam história prévia de fibroadenoma (5).

O principal diagnóstico diferencial para o tumor filóide benigno é o fibroadenoma (11). Outras lesões que devem ser consideradas são adenoma, hamartoma, lipoma e fibroadenoma juvenil. Para tumores filóides malignos, o diagnóstico diferencial inclui sarcomas, carcinoma e tumor metastático (11).

A maioria dos tumores filóides são benignos (60% a 75%). As taxas de recorrência local variam, conforme os subtipos histológicos de TF, e são mais altas do que em fibroadenoma. A recorrência em TF benigno ocorre em 8% a 20% dos casos, 14% a 25% em TF borderline e em torno de 27% nos TF malignos, que também podem evoluir com metástase à distância em, aproximadamente, 22% dos casos. O risco de recorrência local aumenta significativamente ao compararmos TF borderline com TF benigno (*odds ratio* [OR] 2.00; 95% [IC] 1.68–2.38) e TF maligno com TF borderline (OR 1.28; 95% IC 1.05–1.55) (12). Recorrência local ocorre, em geral, em 2 a 3 anos (13,14). A ocorrência de metástase em TF maligno ocorre predominantemente para pulmões (66%), ossos (28%) e cérebro (9%). O prognóstico nesses casos é reservado.

Os fatores de risco associados à recorrência descritos na literatura são principalmente relacionados à caracterização do grau tumoral (Tabela 1). Além disso, em alguns casos, o TF benigno pode recorrer como TF borderline ou maligno. Lu et al. (14), em meta-análise publicada em 2019, observaram que 26% dos TF benignos e

21% dos TF borderline podem apresentar *upgrade* histológico na recorrência. A idade e o tamanho do tumor não foram associados a aumento de risco de recorrência (OR 1.37; 95% CI 0.86–2.18) (12).

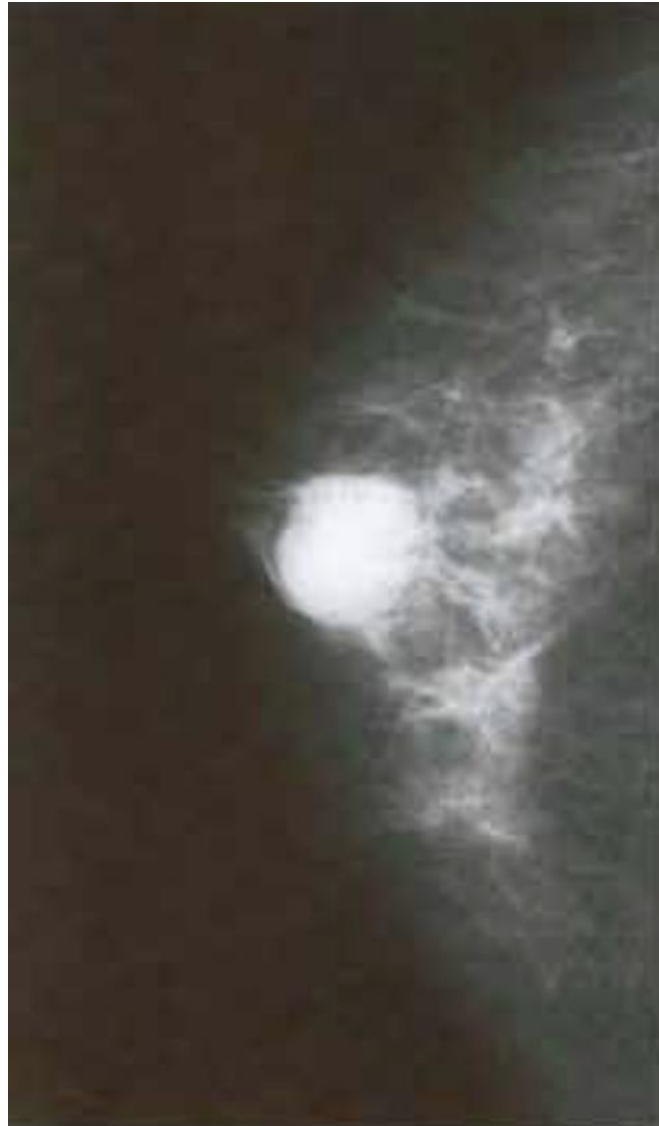
Os exames de imagem ainda não permitem seguramente diferenciar tumor filoide de fibroadenoma e sugerir o grau histológico de um tumor filoide.

É muito importante diferenciar essas lesões, uma vez que o prognóstico e tratamento são diferentes. Os fibroadenomas, de forma geral, são acompanhados clinicamente e com exames de imagem semestralmente ou é indicada a enucleação cirúrgica em casos selecionados. Já para os tumores filoides é indicada a completa excisão da lesão para melhor avaliação e confirmação histopatológica (1) A heterogeneidade histológica dos tumores filoides dificulta a sua classificação e o diagnóstico diferencial.

O manejo do tumor filoide benigno diagnosticado em excisão assistida à vácuo, guiada por ultrassom (US-VAE), ainda não está bem estabelecido. Há controvérsias na literatura quanto à necessidade de excisão cirúrgica aberta, após o diagnóstico percutâneo de TF benigno, uma vez que a VAE pode ser capaz de realizar a exérese completa do tumor e ser suficiente para o tratamento e controle local.

Com relação aos exames de imagem, na mamografia o tumor filoide benigno apresenta-se tipicamente como nódulo oval de alta densidade e margens circunscritas e/ou obscurecidas. A Figura 1 representa um tumor filoide benigno à mamografia (15). A presença de calcificações associadas é rara, mas quando presentes, são grosseiras. Pode ser identificado também halo radio transparente ao redor da lesão, devido à compressão dos tecidos circunjacentes (16).

Figura 1 - Nódulo oval de alta densidade, predominantemente circunscrito, parcialmente obscurecido. Biópsia excisional: TF benigno



Fonte: D'Orsi, (2013).

Ao ultrassom (US), apresenta-se como nódulo redondo ou oval, de orientação paralela à pele, margens parcialmente circunscritas ou microlobulada, hipoeicoico, homogêneo e com septações internas, são características mais comumente encontradas em tumor filoide do que em fibroadenoma. Pode ser visualizado também como uma massa predominantemente sólida, com fendas preenchidas por lâminas anecoicas, apesar de componente cístico ser mais comum em tumor filoide maligno (17).

Na ressonância magnética (RM), apresenta-se como nódulo oval, margens circunscritas, sinal isointenso em imagens ponderadas em T1 e hiper ou isointenso em imagens ponderadas em T2. A Figura 2 e a Figura 3 representam, nessa ordem, um tumor filóide e um fibroadenoma em RM de mamas, mostrando a diferença no padrão de realce dos nódulos (15). Em tumores filóides benignos, o padrão de realce do contraste é de início lento e persistente na fase tardia (curva ascendente - tipo 1). Já nos tumores filóides malignos, a lesão exibe curva em platô (tipo 2 ou intermediária) ou curva em *wash-out* (tipo 3), com captação e eliminação rápida do contraste (5,18).

Figura 2 - Nódulo oval, realce heterogêneo. Primeira imagem pós-contraste ponderada em T1, com supressão de gordura. Patologia: Tumor filóide.



Fonte: D'Orsi, (2013).

Figura 3 - Nódulo oval, realce homogêneo. Primeira imagem pós-contraste, ponderada em T1, com supressão de gordura. Patologia: fibroadenoma.



Fonte: D'Orsi, (2013).

Lesões classificadas como BI-RADS 3 devem ser reavaliadas com exames de imagem semestralmente. A avaliação histológica é recomendada para as lesões que apresentarem crescimento ou mudança de característica nesse intervalo. A *core-biopsy* ou biópsia assistida à vácuo (VAB) podem ser indicadas nesses casos. A biópsia cirúrgica é recomendada, se houver discrepâncias entre o diagnóstico radiológico e histopatológico do tumor ou se for o desejo da paciente.

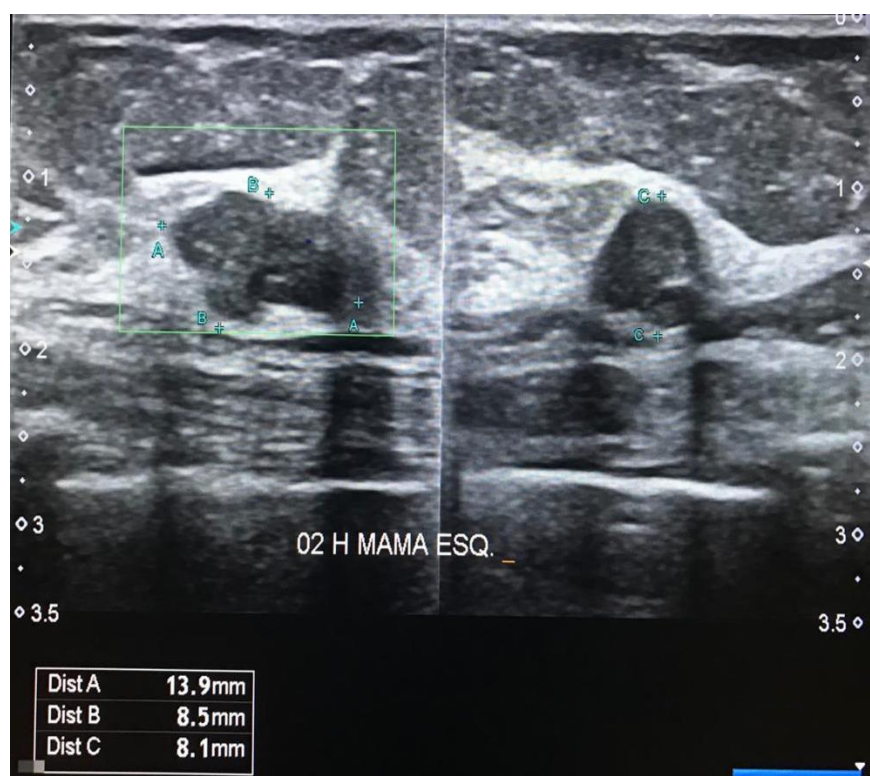
O NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, versão 2.2022) (19) recomenda que, se o tumor filoide benigno for diagnosticado em biópsia excisional, deve ser indicado seguimento clínico por 3 anos. Biópsia excisional é definida, no referido *guideline*, como exérese completa da lesão, porém sem a intenção de obter margem cirúrgica livre. Já se o tumor filoide benigno for diagnosticado em *core-biopsy*, deve ser indicado biópsia excisional, devido ao risco

de subestimação do diagnóstico histológico no pequeno fragmento da amostra coletada por *core-biopsy*. No caso de tumores filoides borderline ou maligno, está indicado excisão cirúrgica aberta, com margem maior ou igual a 1 cm. A indicação do tipo de cirurgia (cirurgia mamária conservadora ou mastectomia), nos casos de TF gigante, TF borderline ou TF maligno, depende da proporção do tamanho do tumor em relação à mama. A reconstrução mamária, se for necessária, pode ser imediata (5). Radioterapia adjuvante pode reduzir chance de recorrência local em TF maligno. Quimioterapia não mostrou benefício nesses casos.

Segundo o *Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions)*, 2018, se acidentalmente for diagnosticado tumor filóide benigno em VAE, sem lesão residual visualizado ao ultrassom, está indicado seguimento clínico. E se for em *core-biopsy*, devido ao risco de subestimação, deve ser recomendado excisão cirúrgica com margens livres. Enquanto para tumores filoides borderline e maligno, indica-se excisão cirúrgica com margens livres (19). A Figura 4 e 5 representam US-VAE em nódulos diagnosticados como tumores filoides benignos, em acompanhamento há 19 meses e 36 meses, respectivamente, sem evidência de recorrência local até o momento.

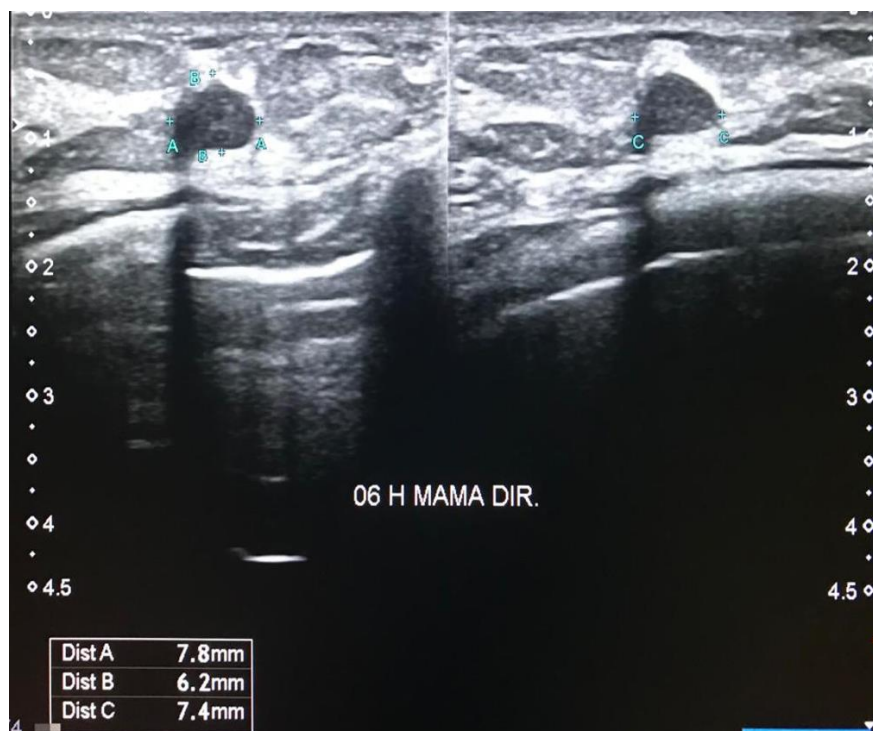
Historicamente, a excisão cirúrgica era recomendada para todos os tipos de tumores filoides. No entanto, nas últimas décadas há uma tendência universal para privilegiar tratamentos mais conservadores (20).

Figura 4 - VAE em 14/07/2020. Patologia: Tumor Filoide benigno. Sem recorrência local há 19 meses pós VAE



Fonte: Foto de arquivo pessoal.

Figura 5 - VAE em 06/02/2019. Patologia: Tumor Filoide benigno. Sem recorrência local há 36 meses pós VAE



Fonte: Foto de arquivo pessoal.

Com o advento do rastreamento mamográfico e aumento da sensibilidade dos exames de imagem, observou-se aumento progressivo da taxa de detecção de lesões mamárias suspeitas não palpáveis e, conseqüentemente, aumento da indicação de biópsias para elucidação diagnóstica, seja por punção aspirativa por agulha fina (PAAF), biópsia percutânea por agulha grossa (*core biopsy*), biópsia vácuo-assistida (VAB) ou por excisão vácuo-assistida (VAE). A grande maioria das biópsias dessas lesões serão benignas (80% dos casos).

As técnicas minimamente invasivas são associadas a menor desconforto para a paciente, alta aceitação pelas pacientes, excelente resultado cosmético, reduzida morbidade e redução dos custos em saúde (21).

O objetivo da VAB é fornecer amostra tecidual representativa e maior que a *core biopsy* (14 ou 16 Gauge - G) para diagnóstico adequado da lesão. Embora não seja necessariamente a intenção, pode ocorrer excisão completa da lesão no caso de lesões pequenas (5 a 10 mm).

A excisão mamária assistida a vácuo (VAE) idealmente deve realizar a exérese completa da lesão. Se não for possível a ressecção completa, recomenda-se remover cerca de 4g de tecido mamário, o que representa pelo menos 12 amostras com agulha 8 G, para que seja uma amostra bem representativa e, a acurácia da VAE comparável à biópsia cirúrgica. A Tabela 2 mostra a variação do peso médio de cada amostra de *core* em *phantom* de peito de peru e o número de amostras equivalentes a 4g de tecido, de acordo com o tipo de aparelho e calibre da agulha (22).

Tabela 2 - Peso médio de amostra de *core* em *phantom* de peito de peru e número equivalente a 4g de tecido

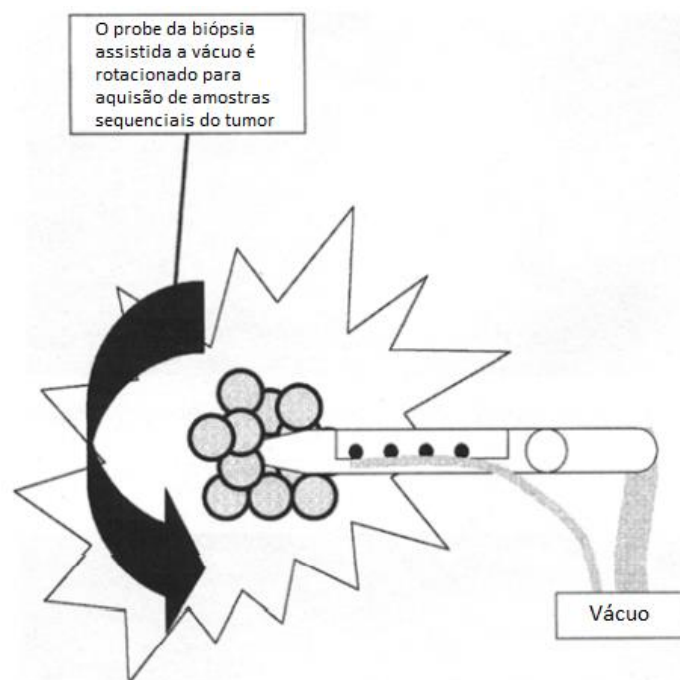
Core e Aparelho	Peso médio de 1 amostra (g)	Desvio padrão do peso de 1 amostra (g)	Número de core equivalente a aproximadamente 4g
11-G			
Original Mammotome	0.084	0.032	48
10-G Vacora	0.142	0.006	28
10-G EnCor Enspire	0.221	0.039	18
9-G ATEC Sapphire needle	0.121	0.014	33
8-G Original Mammotome	0.192	0.027	21
8-G Mammotome Revolve	0.334	0.046	12
7-G EnCor Enspire	0.363	0.053	11

Fonte: Preibsch et al, (2015).

O mecanismo de realização da VAE está representado na Figura 6. A agulha de grosso calibre é posicionada dentro ou imediatamente adjacente à lesão, através de uma pequena incisão na pele, sob anestesia local. E por uma conexão à vácuo, o tecido é aspirado para dentro do compartimento existente na extremidade da sonda e o tecido cortado imediatamente por um bisturi rotatório, sob visualização por exame de imagem (mamografia, ultrassom ou ressonância magnética), até que a lesão visível seja totalmente

removida. Múltiplos fragmentos podem ser obtidos sem que necessariamente a sonda seja retirada da mama da paciente (21). Em seguida, o fragmento é aspirado para fora da mama, retirado do sistema e um clipe metálico inserido no leito cirúrgico. O local da incisão deve ser comprimido para evitar hematoma. O procedimento dura em torno de 13 a 60 minutos, dependendo do tamanho da lesão da mama.

Figura 6 - Mecanismo de ação da biópsia mamária assistida a vácuo

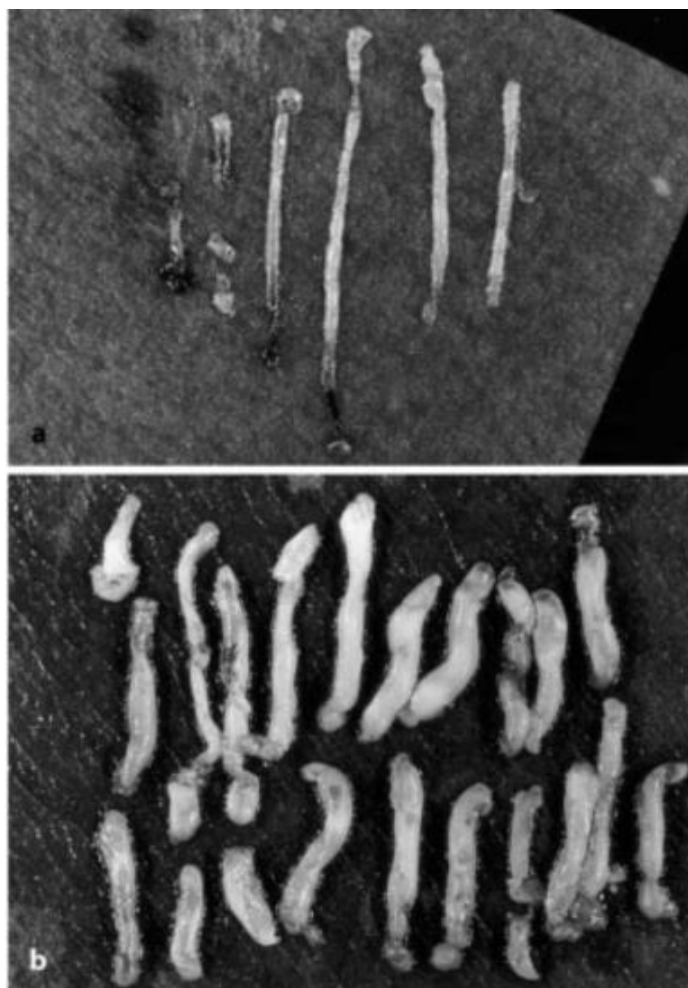


Fonte: Adaptado de Vargas, Agbugnag, Khalkhali (2000).

A VAE praticamente dobrou o peso dos tecidos coletados, em relação à *core biopsy* (34,3 mg versus 17,2 mg, $p \leq 0,0002$) (21,23). Alguns autores afirmam que com 15 fragmentos de excisão à vácuo com agulha 11G obtém-se 1,5 g de tecido (24). A Figura 7 mostra a comparação do tamanho dos fragmentos teciduais resultantes de *core biopsy* e de VAE. Desta forma, com fragmentos teciduais maiores, a VAE é capaz de permitir diagnósticos mais precisos devido à melhor qualidade da amostra (23), reduzindo o risco de subestimação

diagnóstica. A acurácia da US-VAE varia de 97% a 100%, com sensibilidade de 89,5% a 95% e especificidade de 100%.

Figura 7 - Comparação de amostra tecidual coletada em *core biopsy* (a) e em biópsia a vácuo (b) (escala idêntica)



Fonte: Obenauer, Fischer, Baum, et al. (2002).

As vantagens da VAE são reduzir ou eliminar o erro por amostra inadequada ou insuficiente, diminuir o risco de subestimação histológica, reduzir a discordância entre o diagnóstico radiológico e histopatológico, reduzir a necessidade de repetir a biópsia, reduzir a chance de progressão da lesão e reduzir a necessidade de biópsia cirúrgica com proposta meramente diagnóstica (25). A VAE é o método de escolha para excisão de fibroadenomas sintomáticos, lesões de potencial maligno incerto (lesões B3) ou suspeitas de malignidade, massas complexas, lesões com resultado histopatológico inconclusivo

ou discordante (26–28). Shang et al. demonstraram que US-VAE é um método efetivo também no tratamento de tumores filoides benignos, principalmente em lesões menores que 3,3 cm (29).

As complicações mais comuns relacionadas ao procedimento são hematoma, dor e equimose. A incidência de hematoma é de 9,4%, de dor 5,2% e de equimose, 3,2% (30).

O exame guiado por ultrassonografia é confortável para a paciente e para o médico, pois a paciente fica em decúbito dorsal horizontal, reduzindo a chance de lipotimia e hematoma. Não há radiação ionizante, o controle do procedimento é em tempo real e a execução é relativamente rápida (média de 15 minutos). Há também maior tolerabilidade pelas pacientes, assim como melhores resultados cosméticos e menor custo.

A US-VAE revelou-se método diagnóstico de alta acurácia, quando os resultados histopatológicos são comparados aos obtidos pela biópsia cirúrgica. Além disso, a taxa de complicações é baixa. A US-VAE deve ser realizada por médicos bem treinados e em pacientes cujas lesões forem bem visualizadas pelo ultrassom, com o intuito de reduzir a taxa de falso-negativo e melhorar a sensibilidade do método.

Com a evolução e aprimoramento da VAE, este método tornou-se uma possível alternativa no tratamento do tumor filóide benigno.

Justificativa

2. JUSTIFICATIVA

O tratamento de tumor filóide benigno diagnosticado em excisão assistida à vácuo guiada por ultrassom (US-VAE), ainda é controverso. Excisão cirúrgica não é a única opção de tratamento. Intervenções minimamente invasivas, como US-VAE, têm sido propostas como uma abordagem terapêutica, além do papel diagnóstico clássico. Buscaremos avaliar, nesta meta-análise, a recorrência local de tumor filóide benigno submetidos a excisão assistida a vácuo guiada por ultrassom comparado com a excisão cirúrgica aberta.

Objetivo

3. OBJETIVO

Determinar por meio de uma revisão sistemática com meta-análise a chance de recorrência de tumor filóide benigno submetido a excisão assistida à vácuo guiada por ultrassom (US-VAE) e excisão cirúrgica aberta.

4. MÉTODO

4.1 – Tipo de estudo

Revisão sistemática e meta-análise, seguindo os protocolos PRISMA (*Transparent reporting of Systematic Reviews and Meta-analyses*), 2020, de acordo com acrônimo PICOS (31).

P: participantes

I: intervenção

C: controle

O: *outcome* / desfecho

S: desenho de estudo

4.2 - Critérios para considerar estudos para esta revisão

Foram considerados estudos experimentais ou quasi-experimentais, séries de casos e estudos observacionais que investigaram pacientes com tumor filóide benigno da mama, uni ou bilateral, submetidos à excisão assistida à vácuo guiado por ultrassom (US-VAE) ou excisão cirúrgica aberta, acompanhadas por pelo menos 12 meses.

4.3 - Desfechos avaliados

- Taxa de recorrência local do tumor filóides benigno. Foi considerado recorrência local a presença de lesão, clinicamente palpável na mama ou visualizada em ultrassom, na área da ressecção tumoral prévia. Lesões que ocorreram a mais de 2 cm de distância do tumor original não foram consideradas recidivas.
- Classificação histológica do tumor inicial e na recidiva, com ou sem os seguintes fatores clínico-patológicos descritos: idade, tamanho do tumor, tipo de cirurgia, margem cirúrgica, necrose tumoral, celularidade estromal, atipia estromal,

supercrescimento estromal, mitoses e característica da borda tumoral.

- Classificação BI-RADS do tumor inicial e na recidiva.

4.4 - Estratégia de busca

Para a formulação da estratégia de busca foram utilizadas as seguintes palavras chaves e termos MeSh (*Medical Subject Headings Section*) do PUBMED/MEDLINE e suas combinações: tumor filoides ("*Phyllodes tumor*"), excisão assistida à vácuo (*Vacuum-assisted excision*), biópsia à vácuo (*vacuum biopsy*) e biópsia assistida à vácuo (*vacuum-assisted biopsy*) (Apêndice A).

Realizamos uma ampla busca de artigos nas bases de dados: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências e Saúde) via PubMed, Scopus, Embase, *Web of Science*. A pesquisa restringiu-se a pesquisa em humanos. Não houve restrição de idiomas.

4.5 - Seleção dos estudos

Os estudos identificados na busca inicial foram importados para o aplicativo Rayyan (Rayyan — *a web and mobile app for systematic reviews*) (32) para triagem e seleção dos artigos. As pesquisadoras e o revisor foram convidados por e-mail, pelo aplicativo Rayyan, para compor a equipe de seleção dos artigos. O aplicativo tem a opção de cegamento entre os pesquisadores, assim, a seleção pôde ser feita de forma independente e cega. Inicialmente os estudos foram agrupados, sendo removidos os artigos duplicados e excluídas as revisões, resumos de conferências, meta-análises, editoriais, comentários, cartas e relatos de caso. Os títulos e os resumos foram examinados para remoção dos artigos que não se relacionavam ao tema. As divergências sobre os artigos que seriam selecionados para a leitura foram resolvidas por consenso, e quando este não foi obtido, foi solicitada a intervenção do terceiro revisor. Foram recuperados os textos na íntegra dos artigos potencialmente relevantes, sendo os

textos examinados para avaliação dos critérios de elegibilidade. Por fim, era tomada a decisão final sobre a inclusão do estudo e coleta de dados. As duas pesquisadoras (MLBVG e BAC), de forma independente, decidiram sobre a inclusão ou exclusão de estudos, com base nos formulários de inclusão e exclusão pré-definidos. Foram documentadas as razões para a exclusão de qualquer artigo (Apêndice C).

4.6 - Extração e gerenciamento de dados

Os dados dos estudos elegíveis foram extraídos independentemente por duas pesquisadoras (MLBVG e BAC), sendo para isso utilizado um formulário padrão de extração de dados específico para esta revisão. O formulário contém as características do estudo (desenho), dos participantes (tamanho amostral, idade), intervenções, desfechos avaliados e a duração do acompanhamento (Apêndice B).

4.7 - Avaliação dos riscos de viés

O risco de viés individual dos estudos foi avaliado, através dos formulários específicos para estudo de coorte da *Joanna Briggs Institute - JBI Critical Appraisal checklist*, 2020 (33)(Anexo A).

A análise do viés de publicação foi realizada por meio da inspeção da assimetria de dados, de acordo com a dispersão e tamanho do efeito, no *Funnel Plot*.

4.8 - Análise e medida de efeito

De acordo com a variável binária analisada (taxa de recorrência de tumor filóide benigno), a razão de chances (*odds ratio* - OR) foi calculada como medida de estimativa de efeito. Para tal, utilizou-se o teste de Mantel-Haenszel. Um efeito fixo ou aleatório foi

aplicado, de acordo com o índice de heterogeneidade encontrado. Todas as análises foram realizadas no RevMan Web.

4.9 - Avaliação da heterogeneidade

A classificação da heterogeneidade de Higgins indica que o $I^2 < 40\%$ representa heterogeneidade inexpressiva; enquanto valores acima de 75% indicariam alta heterogeneidade. Recomenda-se a aplicação de um ajuste na análise estatística, aplicando um modelo de efeito fixo ou aleatório para heterogeneidade inexpressiva (baixa) e alta, respectivamente (34).

4.10- Parecer ético

O projeto se enquadra na Deliberação 351/2020 da Congregação da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, com base na Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que não deve ser registrado nem avaliado pelo sistema CEP/CONEP, por se tratar de revisão sistemática e meta-análise. O projeto foi registrado no PROSPERO sob o número de identificação CRD42022309782.

5. RESULTADOS

5.1 – Publicação

ARTIGO ORIGINAL

Tratamento percutâneo de tumores filoides da mama: uma meta-análise

Percutaneous treatment of breast phyllodes tumors: a meta-analysis

Autores: Gil, Maria Luísa Braga Vieira¹; Coelho, Bertha Andrade²; Filho, Agnaldo Lopes da Silva ^{1e3}

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, UNESP, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

² Centro Universitário UNIFIPMoc, Montes Claros, MG, Brasil

³ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Autor para correspondência: Maria Luísa Braga Vieira Gil

Endereço para correspondência: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, Câmpus de Botucatu. Distrito de Rubião Júnior s/no. CEP: 18.618-970. Botucatu. São Paulo. Brasil.

E-mail para correspondência: mluisabragagil@gmail.com

RESUMO

Introdução: Tumor filóide (TF) benigno é uma rara lesão fibroepitelial da mama, com potencial para recorrência local. **Objetivo:** Determinar por meio de meta-análise a chance de recorrência do tumor filóide benigno submetido a excisão assistida à vácuo, guiado por ultrassom (US-VAE), e excisão cirúrgica aberta. **Método:** Revisão sistemática com meta-análise, seguindo o padrão PRISMA, de estudos que analisaram a recorrência de tumor filóide benigno, nos quais foram realizados o tratamento por US-VAE comparado com excisão cirúrgica e seguidos por, pelo menos 12 meses, após as intervenções. Foram selecionados estudos encontrados nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Embase. O desfecho principal avaliado foi a recorrência local do tumor. A medida de efeito agrupado utilizada foi a razão de chances (OR), de modo a estimar as chances de recorrência do tumor filóide benigno. **Resultados:** Foram selecionados quatro estudos, com total de 607 participantes, sendo submetidos a US-VAE (252) e à cirurgia (355). Houve recorrência local em 26 casos no grupo US-VAE e 24, no grupo cirurgia. Dos quatro estudos, um deles não foi incluído na estimativa por não apresentar casos de recorrência em US-VAE ou cirurgia. Portanto, a meta-análise compreendeu o agrupamento de três estudos, resultando em uma amostra total de 595 pacientes. Não houve diferença na recorrência de tumor filóide, independente do procedimento adotado ($OR=1,20$; $P=0,55$). O índice de heterogeneidade foi inexpressivo ($I^2=0$; $P=0,63$). **Conclusão:** Esta meta-análise sugere que a US-VAE é uma opção terapêutica, minimamente invasiva, para tumores filóides benignos, sendo um tratamento tão seguro quanto o tratamento cirúrgico padrão. O tipo de tratamento escolhido, US-VAE ou cirurgia, não impacta na chance de recorrência para tumores filóides benignos.

Palavras-chave: Tumor filóide; Excisão assistida à vácuo (VAE); Recorrência; Meta-análise; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Benign phyllodes tumor (PT) is a rare fibroepithelial neoplasm, with potential for local recurrences. **Objective:** To determine, through meta-analyses, the chance of recurrence of benign PT undergoing ultrasound-guided vacuum-assisted excision (US-VAE) and open surgery. **Method:** Systematic review and meta-analyses, following the PRISMA standard, of studies that analyzed the recurrence of benign PT, undergoing treatment by US-VAE compared with open surgical excision and follow-up for at least 12 months after the interventions. Studies found in PubMed, Scopus, Web of Science and Embase were selected. The main outcome assessed was local tumor recurrence. The pooled effect measure used was the odds ratio (OR) in order to estimate the chances of recurrence of the benign PT. **Results:** Four studies were selected, with a total of 607 participants, undergoing US-VAE (252) and surgery (355). There was local recurrence in 26 cases in the US-VAE group and 24 in the surgery group. Of the four studies, one of them was not included in the estimate because it did not present cases of recurrence in US-VAE or surgery. Therefore, the meta-analysis comprised the grouping of three studies, resulting in a total sample of 595 patients. There was no difference in the recurrence of benign phyllodes tumors, regardless of the procedure adopted (OR=1.20; P=0.55). The heterogeneity index was inexpressive ($I^2=0$; P=0,63). **Conclusion:** This meta-analysis suggests that US-VAE is a minimally invasive therapeutic option for benign phyllodes tumors, being a treatment as safe as standard surgical treatment. The type of treatment chosen, US-VAE or open surgery, does not impact the chance of recurrence for benign phyllodes tumors.

Key words: Phyllodes tumor; Vacuum-assisted excision; Vacuum-assisted biopsy; Relapse; Meta-analysis; Review.

Introdução

O tumor filoide (TF) é uma rara lesão fibroepitelial da mama. Representa cerca de 0,3% a 1% de todos os tumores mamários (1). É classificado pela *World Health Organization* (WHO) em tumores filoides benigno, borderline e maligno, de acordo com o grau das seguintes características histológicas: atipia nuclear, celularidade estromal, supercrescimento estromal, número de mitoses e tipo de margem tumoral (2), sendo que 70% das pacientes apresentarão evolução benigna. As taxas de recorrência local variam, conforme os subtipos histológicos de TF, e são mais altas do que em fibroadenoma. A recorrência em TF benigno ocorre em 8% a 20% dos casos, 14% a 25% em TF borderline e em torno de 27% nos TF malignos, que também podem evoluir com metástase à distância em, aproximadamente, 22% dos casos. TF atinge mulheres em torno de 35 a 55 anos de idade.

O diagnóstico e a diferenciação de tumores filoides representam um grande desafio para radiologistas e patologistas. A heterogeneidade histológica desses tumores dificulta a sua classificação e o diagnóstico diferencial, principalmente com fibroadenoma. Os exames de imagem ainda não permitem seguramente diferenciar tumor filoide de fibroadenoma e sugerir o grau histológico de um tumor filoide. A biópsia e o estudo histopatológico são fundamentais para definição diagnóstica e manejo clínico (3).

A confirmação histológica pode ser realizada via punção aspirativa por agulha fina (PAAF), punção por agulha grossa (*core biopsy*), excisão assistida à vácuo (VAE) ou excisão cirúrgica aberta. PAAF e *core biopsy* são indicadas somente como método diagnóstico, devido ao risco de subestimação da lesão. A VAE tem alcançado ressecções cada vez maiores de amostra tecidual, aumentando a acurácia diagnóstica e reduzindo o risco de subestimação associado a malignidade. O objetivo da VAE é remover cerca de 4g de tecido mamário para ser uma amostra bem representativa comparável à

biópsia cirúrgica diagnóstica (4). Indicar excisão cirúrgica imediata pode ser considerado *overtreatment*, uma vez que a excisão à vácuo, ao fazer a ressecção completa do TF benigno, pode ser suficiente para o tratamento e controle local dessas lesões.

Desde 2002, o *US Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de VAE com finalidade diagnóstica e terapêutica para ressecção de lesões benignas. No entanto, a controvérsia se mantém e o tratamento padrão ouro nesses casos ainda é a cirurgia aberta (5,6).

As técnicas minimamente invasivas são associadas a menor desconforto para a paciente, excelente resultado cosmético, reduzida morbidade e redução dos custos em saúde, quando comparadas à cirurgia. Na literatura há evidências do uso seguro de US-VAE para tratamento de tumor filóide benigno. Park et al. (7) observou baixa taxa de recorrência (3,2%) de tumor filóide benigno em 53 pacientes tratados por US-VAE, com tempo de seguimento médio de 75 meses. O tempo de recorrência para TF descrito na literatura é de aproximadamente, 24 a 36 meses. Shang et al. (8) encontrou 17,2% de recorrência na amostra total (15/87) e 8%, naqueles tumores menores que 3,3 cm, e uma taxa de ressecção completa da lesão em US-VAE de 82,8%.

O tratamento de tumor filóide benigno diagnosticado em US-VAE, ainda é controverso. No entanto, excisão cirúrgica não é a única opção de tratamento. Intervenções minimamente invasivas têm sido propostas como uma abordagem terapêutica, além do papel diagnóstico clássico. Buscaremos avaliar, nesta meta-análise, a recorrência local de tumores filóides benigno submetidos a US-VAE, comparado com a excisão cirúrgica aberta e determinar por meio de revisão sistemática e meta-análise a chance de recorrência local.

Método**Desenho do estudo e critérios de seleção**

Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise, de acordo com o protocolo PRISMA (Transparent reporting of Systematic Reviews and Meta-analyses) (9). A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Embase no dia 11 de fevereiro de 2022. De acordo com o acrônimo PICOS, foram utilizados os seguintes critérios para inclusão e exclusão dos artigos:

P (participantes): estudos com pacientes diagnosticados com tumor filóide benigno uni ou bilateral

I and C (intervenção e controle): estudos nos quais os pacientes foram submetidos a US-VAE e/ou excisão cirúrgica com ressecção completa da lesão. Ressecção completa foi definido como completa remoção da lesão, verificada através de exame clínico (ausência de nódulo palpável) e de ultrassom (ausência de qualquer lesão visualizada no exame em tempo real).

O (resultados): estudos que apresentaram claramente a taxa de recorrência local com ou sem a descrição dos seguintes fatores clinicopatológicos: idade, tamanho do tumor, tipo de cirurgia, tempo de seguimento e intervalo de tempo para recorrência, margem cirúrgica, necrose tumoral, celularidade estromal, atipia estromal, supercrescimento e hiper celularidade estromal, mitoses, pleomorfismo celular e característica da borda tumoral. Foi considerado recorrência local a presença de lesão clinicamente palpável na mama ou visualizada em ultrassom, na área da ressecção tumoral prévia. Lesões que ocorreram a mais de 2 cm de distância do tumor original não foram consideradas recidivas.

S (estudo): estudos experimentais ou quasi-experimentais, séries de casos e estudos observacionais. Foi excluído revisões, resumos de conferências, meta-análise, editoriais, comentários, cartas, relato de caso e estudos que não apresentassem a taxa de recorrência dos 2 grupos avaliados.

Estratégia de busca

Realizamos uma ampla busca na literatura de artigos publicados entre 1 janeiro de 1992 e 11 de fevereiro de 2022. A pesquisa foi delimitada a estudos em humanos. As seguintes palavras chaves e termos MeSh (*Medical Subject Headings Section*) do PubMed/MEDLINE e suas combinações foram utilizadas para a formulação da estratégia de busca: "*Phyllodes tumor*", *Vacuum-assisted excision*, *vaccum biopsy* e *vacuum-assisted biopsy*. Na base de dados PubMed utilizou-se o recurso de busca avançada, formando a seguinte *query link*: (((*"Phyllodes tumors"*[Title/Abstract]) AND (*Vacuum-assisted excision*[Title/Abstract])) OR (*vacuum biopsy*[Title/Abstract])) OR (*vacuum-assisted biopsy*[Title/Abstract]).

Extração de dados

Todos os estudos identificados na busca inicial foram importados para o aplicativo Rayyan (*Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews*) (10) para triagem e seleção dos artigos. As pesquisadoras e o revisor foram convidados por e-mail, via Rayyan, para compor a equipe para a seleção dos artigos. O aplicativo faz o cegamento entre os pesquisadores. Assim, os estudos foram avaliados por duas pesquisadoras (MLBVG e BAC), de forma independente e cega, sendo considerados primeiramente pelo título e resumo. As divergências sobre os artigos que seriam selecionados para a leitura do texto completo foram resolvidas por consenso, e quando este não foi obtido, foi solicitada a intervenção do revisor. Os artigos deveriam apresentar claramente os seguintes dados: TF benigno submetido a US-VAE e cirurgia, tempo de seguimento e a taxa de recorrência associada a cada grupo. Os dados dos estudos elegíveis foram extraídos independentemente por duas pesquisadoras (MLBVG e BAC), sendo para isso utilizado um formulário padrão de extração de dados específico para esta revisão, com as características do estudo (nome do autor, ano de publicação, país, desenho, período do estudo), características dos participantes (tamanho amostral, idade),

intervenções (US-VAE e cirurgia), taxa de recorrência, tamanho do tumor e a duração do acompanhamento.

Análise de qualidade e risco de viés

O risco de viés individual dos estudos foi avaliado através dos formulários específicos para estudos de coorte da *Joanna Briggs Institute - JBI Critical Appraisal checklist*, 2020 (11). Cada estudo teve sua qualidade metodológica avaliada por dois pesquisadores (MLBVG e BAC), de forma independente. A análise do viés de publicação foi realizada por meio da inspeção da assimetria de dados, de acordo com a dispersão e tamanho do efeito, no *Funnel Plot*.

Análise estatística

De acordo com a variável binária analisada (taxa de recorrência de tumor filóide benigno), a razão de chances (*odds ratio*, OR) foi calculada como medida de estimativa de efeito. Para tal, utilizou-se o teste de Mantel-Haenszel. O intervalo de confiança foi de 95% (IC). Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos usou-se a classificação da heterogeneidade de Higgins, na qual $I^2 < 40\%$ representa heterogeneidade inexpressiva; enquanto valores acima de 75% indicariam alta heterogeneidade. Recomenda-se a aplicação de um ajuste na análise estatística, aplicando um modelo de efeito fixo ou aleatório para heterogeneidade inexpressiva (baixa) e alta, respectivamente. Um efeito fixo ou aleatório foi aplicado, de acordo com o índice de heterogeneidade encontrado. Todas as análises foram realizadas no RevMan Web.

Resultados

Identificamos um total de 4453 referências bibliográficas publicadas entre 1 de janeiro de 1992 a 11 de fevereiro de 2022. A Figura 1 mostra o fluxograma do resultado das buscas e seleção dos artigos. Foram excluídas as revisões, resumos de conferências, meta-análises, editoriais, comentários, cartas e relatos de caso (n= 697). Os

títulos e os resumos foram examinados para remoção dos artigos que não se relacionavam ao tema (n=556). Foram recuperados os textos na íntegra dos artigos potencialmente relevantes (n=10) e avaliados os critérios de elegibilidade. A maioria desses artigos (8/10) eram de países asiáticos. Seis artigos foram excluídos, 5 não apresentavam o grupo comparador (cirurgia) e/ou apresentavam dados incompletos sobre a taxa de recorrência no grupo cirurgia. Um dos estudos selecionados para leitura completa do texto, era um estudo muito interessante em língua chinesa (somente o resumo em inglês), com critérios elegíveis para esta meta-análise. No entanto, o artigo foi publicado em jornal chinês e não está disponível na íntegra. Tentamos contato por e-mail com o autor e a direção do jornal, no qual foi publicado, mas não obtivemos resposta. Assim, o artigo foi excluído da nossa análise.

Por fim, quatro estudos foram incluídos (12–15) nesta revisão compondo um total de 607 participantes, destes 355 foram submetidos a excisão cirúrgica aberta e 252 pacientes, à US-VAE. Todos os estudos são observacionais, sendo 3 coortes observacionais retrospectivos (Chao et al. 2020, Kim et al. 2016 e Ouyang et al. 2016) e um estudo coorte observacional prospectivo (Vargas et al. 2006). As informações detalhadas de cada estudo encontram-se na Tabela 1. Três estudos foram realizados na Ásia (Chao et al. 2020 e Ouyang et al. 2016, na China e Kim et al. 2016, na Coreia do Sul) e um estudo na América do Norte (Vargas et al. 2006 – Estados Unidos).

Figura 1- Fluxograma do resultado das buscas e seleção dos artigos

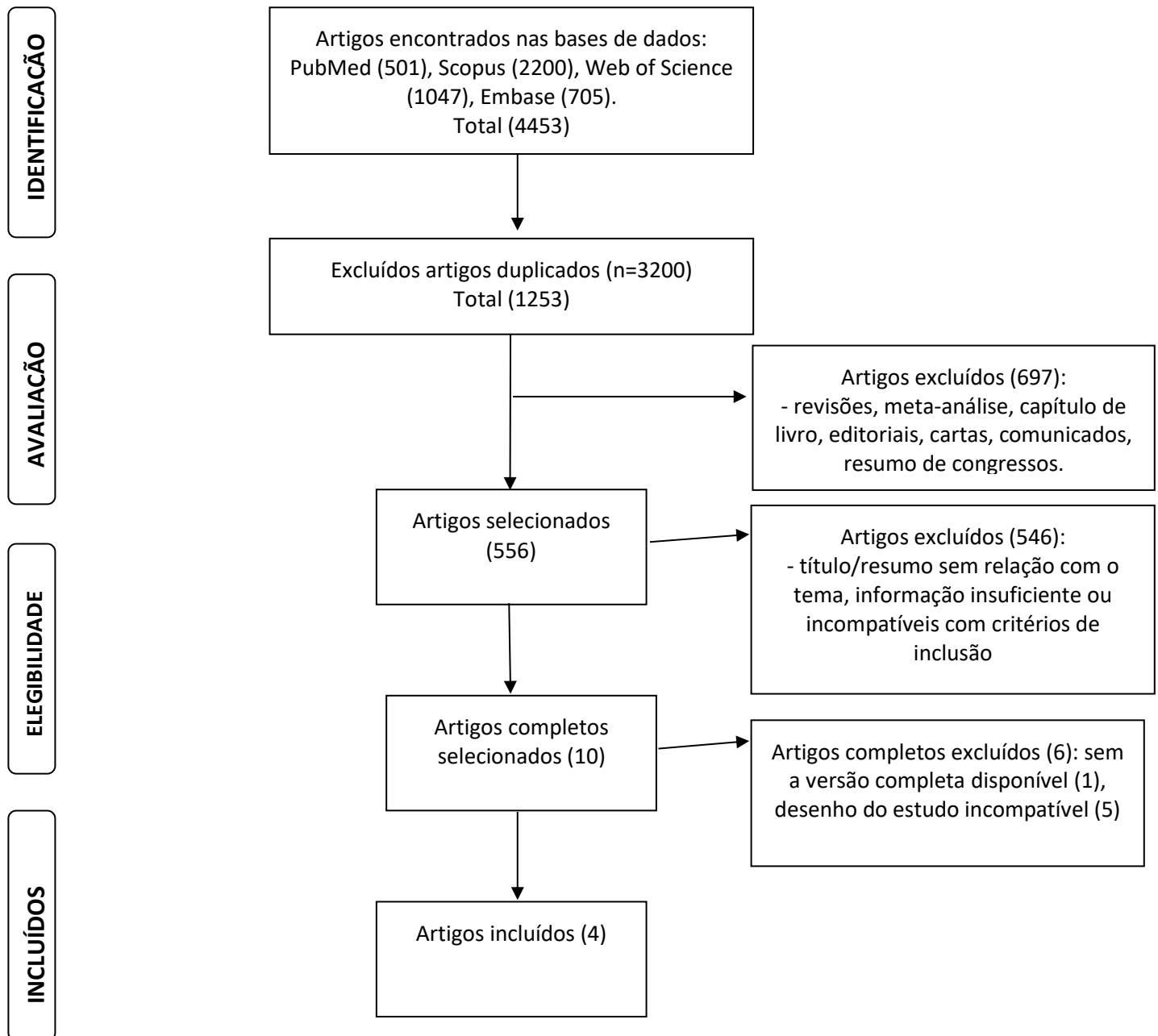


Tabela 1 – Principais características dos estudos

Autor	Chao et al	Ouyang et al	Kim et al	Vargas et al
Ano	2020	2016	2016	2006
País	China	China	Coréia do Sul	Estados Unidos
Desenho do estudo	Coorte observacional retrospectivo	Coorte observacional retrospectivo	Coorte observacional retrospectivo	Coorte observacional prospectivo
Período	2005 - 2014	2005 - 2013	2002 - 2012	2001 - 2003
Idade (anos)*	38	Cirurgia: 38 US-VAE: 36,5	38,5 (16 - 71) Cirurgia: 39 (16-71) US-VAE: 33 (19-49)	33,74 ± 11,5 (15 - 68)
Total de pacientes	224	225	146	12
Tratamento US-VAE	119	108	20	5
Tratamento Cirurgia	105	117	126	7
Recorrência US-VAE	14	12	0	0
Recorrência Cirurgia	13 (12,38%)	8 (6,8%)	3 (2,4%)	0
Tempo de seguimento (meses)	37 (15 a 208)	35,5 (12-120)	2,3 (6.7 -142,5)	12
Intervalo para recorrência (mediana / meses)	28	21,8 / 22,5	17,4	-
VAE	Não específica	<i>Mammotome</i>	<i>Mammotome</i>	<i>Mammotome</i>
Gauge	Não específica	8	8 ou 11	8 ou 11
Tipo de cirurgia	Tumorectomia (margem cirúrgica <1cm)	Não específica	Não específica	Não específica

*média ± DP. Mediana ou intervalo.

Fonte: autoria própria.

Excisão assistida a vácuo guiado por ultrassom (US-VAE)

Três estudos usaram Mammotome; Ethicon Endo Surgery, Cincinnati, Ohio (Kim et al. 2016; Ouyang et al. 2016; Vargas et al. 2006). Um estudo não especificou o aparelho utilizado na VAE (Chao et al. 2020). Dois estudos (Kim et al. 2016 e Vargas et al. 2006) utilizaram agulhas 11-gauge (G) ou 8 G. Em Vargas et al. 2006, a agulha 8 G foi utilizada em 169 pacientes e agulha 11 G, em 41 pacientes. Avaliamos apenas as 12 pacientes com diagnóstico de tumor filoide benigno da amostra total desse estudo. E um estudo (Ouyang et al. 2016) foi utilizada apenas agulha 8 G. O procedimento era finalizado após a completa remoção da lesão, verificada através de exame clínico (ausência de nódulo palpável) e de ultrassom (ausência de qualquer lesão visualizada no exame em tempo real).

Excisão cirúrgica aberta

Em um estudo (Chao et al. 2020) é descrito o tipo de cirurgia realizada. O estudo define tumorectomia como a exérese do nódulo com margem cirúrgica < 1 cm. Excisão local ampla como a exérese com margem > 1 cm e cirurgia conservadora e mastectomia, margem ≥ 1 cm. Porém, o autor reserva a cirurgia conservadora e mastectomia apenas para casos de tumores malignos, não compilados nesta revisão. Em três estudos (Kim et al. 2016; Ouyang et al. 2016; Vargas et al. 2006), o tipo de cirurgia realizada não foi especificado.

Tamanho do tumor

No estudo de Chao et al. (2020) é apresentado o tamanho tumoral por faixas (≤ 2 cm; > 2 cm ≤ 5 cm; > 5 cm), sendo que 59% dos casos foram classificados medindo > 2 cm ≤ 5 cm. Não foi apresentada, nesse estudo, a média do tamanho do tumor na recidiva. Vargas et al. (2006) apresenta somente a média geral do tamanho do tumor ($1,57 \pm 0,61$; 0,3 – 4,0) e não a diferença entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Tamanho do tumor (em cm) no grupo US-VAE e grupo cirurgia aberta

Estudo	Mediana do tamanho do tumor US-VAE (cm)	Mediana do tamanho do tumor cirurgia (cm)	Valor de <i>p</i>
Chao 2020	-		
Kim 2016	1,6 (0,3 – 3,9)	2,5 (0,7 – 2,3)	< 0.001
Ouyang 2016	1,7	3	< 0.001
Vargas 2006	-		

Fonte: autoria própria

Classificação BI-RADS

No grupo cirurgia, a maioria das pacientes tinham lesões BI-RADS 4 (Ouyang et al. 2016 - 58,1% e Kim et al. 2016 - 57,1%).

No grupo US-VAE, a maioria das lesões foram classificadas como BIRADS 2-3 (58,3%), em Ouyang et al. 2016. E no estudo de Kim et al. 2016, 50% eram BI-RADS 3 e 50%, BI-RADS 4.

Apenas um estudo apresentou a classificação BI-RADS na recidiva (Kim et al. 2016). Todas as recidivas desse estudo ocorreram no grupo cirurgia e foram classificadas como BI-RADS 4.

Dois estudos (Chao et al. 2020, Vargas et al. 2006) não apresentaram a classificação BI-RADS das lesões.

Intervalo de recorrência local do tumor filoides benigno

No estudo do Chao et al. 2020, ele apresenta somente a média de intervalo recorrência geral. Não a diferencia por grupos. Os intervalos de recorrência entre os grupos US-VAE e cirurgia estão descritas na Tabela 3. Embora o tamanho tumoral tenha sido menor nos grupos US-VAE (Ouyang et al. 2016 e Kim et al. 2016), os autores não observaram associação do tamanho do tumor, margem cirúrgica, BI-RADS ou tempo de seguimento com a recorrência.

Tabela 3 - Intervalo de recorrência no grupo US-VAE e grupo cirurgia aberta

Estudo	Intervalo de recorrência US-VAE	Intervalo de recorrência cirurgia (meses)
Chao 2020	28*	28*
Kim 2016	0	17,4
Ouyang 2016	21,8	22,5
Vargas 2006	0 em 12 meses	0 em 12 meses

Fonte: autoria própria.

Recorrência local do tumor filoide benigno

Dos quatro estudos agrupados, um deles (Vargas et al. 2006) não foi incluído na estimativa por não apresentar casos de recorrência no grupo US-VAE ou grupo cirurgia aberta (Figura 2). Portanto, a meta-análise compreendeu o agrupamento de três estudos (Chao et al. 2020, Kim et al. 2016 e Ouyang et al. 2016), resultando em uma amostra total de 595 pacientes. Não houve diferença na recorrência de tumor filoide, independente do procedimento adotado (OR=1,20; P=0,55) (Figura 3).

Figura 2 - Forest Plot dos estudos incluídos, analisando a chance de recorrência do tumor filoide. Um estudo não foi incluído na estimativa (Vargas et al 2006) por não apresentar casos de recorrência em ambos os procedimentos. Total de pacientes = 607

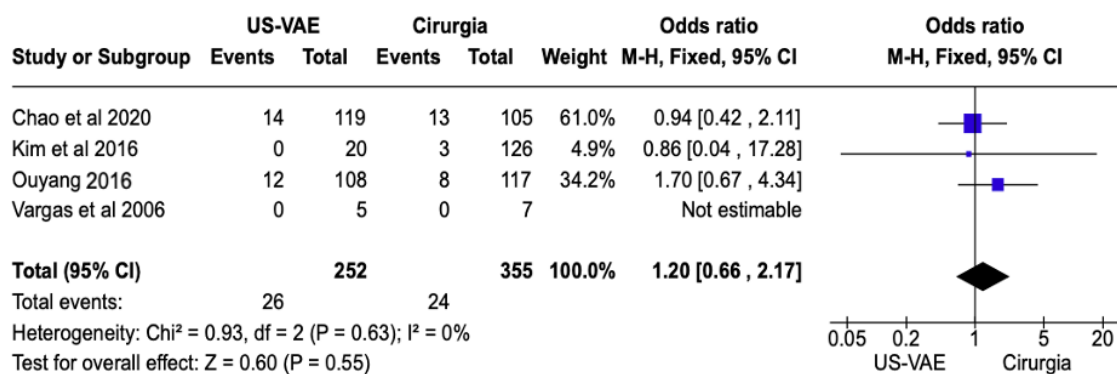
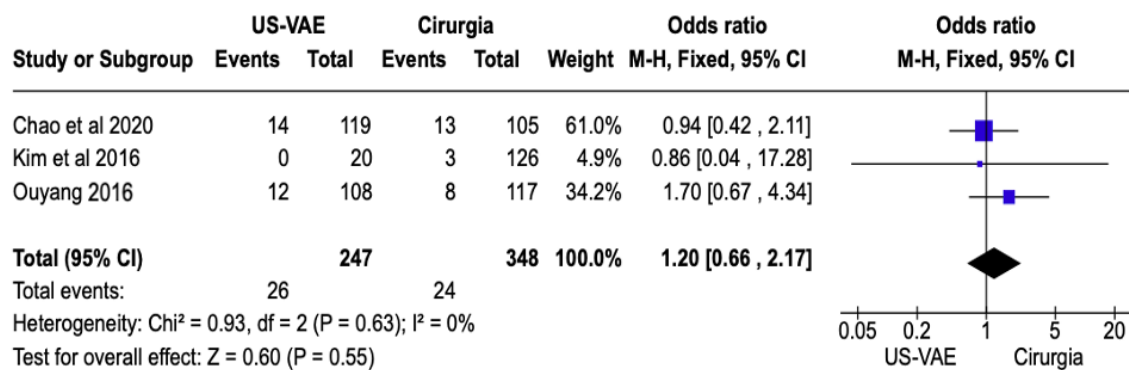


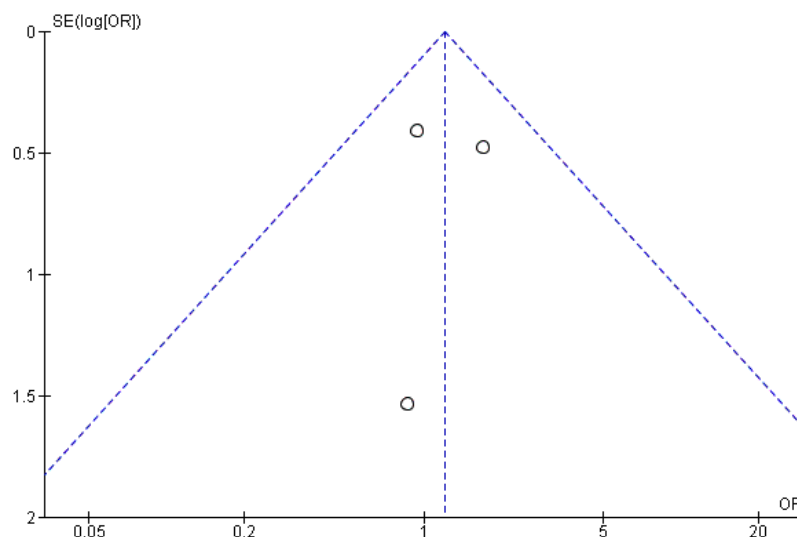
Figura 3 - Forest Plot dos estudos incluídos, analisando a chance de recorrência do tumor filoide. Total de pacientes corrigido = 595 (de acordo com a exclusão do estudo de Vargas et al 2006).



Análise de qualidade e risco de viés

Não houve viés de publicação expressivo, de acordo com a análise por inspeção visual do gráfico *Funnel Plot* (Figura 4), que mostra não assimetria dos estudos em suas posições no funil. Um dos estudos não foi plotado, devido a nenhum caso de recorrência ter ocorrido, em ambas as condições (US-VAE e cirurgia), assim como ocorreu na meta-análise. Dessa forma, o *Funnel Plot* contou com a inserção de três estudos.

Figura 4- Funnel Plot



A análise de qualidade e risco de viés individual foi avaliado através dos formulários específicos para estudos de coorte da *Joanna*

Briggs Institute - JBI Critical Appraisal checklist e está resumida na Tabela 4 (11). Todos os estudos incluídos foram considerados de alta qualidade. Apenas o estudo Vargas et al. não apresentou estratégias para lidar com fatores de confusão e não descreveu detalhadamente a análise estatística.

Tabela 3 - Resumo da avaliação metodológica dos artigos incluídos

Autor/Ano	Vargas 2006	Kim 2016	Ouyang 2016	Chao 2020
1. Grupos semelhantes e recrutados na mesma população?	Sim	Sim	Sim	Sim
2. Critérios de inclusão semelhantes entre os grupos?	Sim	Sim	Sim	Sim
3. Exposição avaliada de forma válida e confiável?	Sim	Sim	Sim	Sim
4. Fatores de confusão identificados?	Sim	Sim	Sim	Sim
5. Estratégias para lidar com fatores de confusão?	Não	Sim	Sim	Sim
6. Participantes livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)?	Sim	Sim	Sim	Sim
7. Desfechos avaliados de forma válida e confiável?	Sim	Sim	Sim	Sim
8. Tempo seguimento relatado e longo o suficiente, para que os desfechos ocorressem?	Sim	Sim	Sim	Sim
9. Tempo seguimento completo? Motivos para perda de seguimento descritos?	Sim	Sim	Sim	Sim
10. Estratégias para abordar a perda de seguimento?	Sim	Sim	Sim	Sim
11. A análise estatística apropriada?	Obscuro	Sim	Sim	Sim
Avaliação geral	Incluir	Incluir	Incluir	Incluir

Fonte: autoria própria.

Discussão

Os dados sobre tratamento de tumor filóide são limitados na literatura, devido a sua baixa incidência na população. Nós realizamos esta revisão sistemática e meta-análise para avaliar de forma abrangente a chance de recorrência de tumor filóide benigno em relação ao procedimento terapêutico escolhido, US-VAE ou cirurgia.

Nossa análise sugeriu que tumor filoide benigno pode ser removido com segurança por US-VAE. A chance de recorrência do tumor filoide benigno não mudou quando comparado à exérese cirúrgica. A taxa de recorrência descrita na literatura para tumor filoide benigno é baixa. Em meta-análise de 2019 (16), foram avaliados 54 estudos, incluindo 9234 pacientes. A taxa de recorrência de tumor filoide, em geral, foi de 12% (95% IC 10–14%). A taxa de recorrência para tumor filoide benigno foi 8% (95% IC 6–9%), 13% (95% IC 11–16%) para borderline e 18% (95% IC 14–21%) para maligno. Belkacémi et al. (17) mostrou que a taxa de recorrência em 5 anos para tumor filoide maligno e borderline é significativamente maior (26%, n=159), do que para tumor filoide benigno (8%, n=284). Vários outros estudos também já demonstraram a baixa taxa de recorrência para tumor filoide benigno (18–20). Zurrida et al. (21), em estudo publicado em 1992, já sugeria a estratégia “*wait-and-watch*” nos casos de TF benigno, mesmo se ressecados com margem cirúrgica mínima. O autor observou que, apesar do tratamento cirúrgico menos extenso, TF benigno recorria menos que os outros subtipos. Em follow-up de 118 meses, TF filoide benigno apresentou taxa de recorrência de 7,9% (11/140), TF borderline 19,6% (9/46) e TF maligno 23,3% (7/30). E a taxa de sobrevida livre de doença de 32 meses, 18 meses e 22 meses, respectivamente. O risco de recorrência é diferente de acordo com os subtipos do tumor filoide. Assim, é preciso avaliar novas formas de tratamento para TF benigno.

Os fatores de risco associados à recorrência foram número de mitoses, tipo de borda tumoral (infiltrativa ou circunscrita), celularidade estromal (intensa/moderada x discreta), atipia estromal (intensa x discreta/ausente), supercrescimento estromal (intenso x discreta/ausente) e necrose tumoral (presente x ausente). A idade e o tamanho do tumor não foram associados a aumento do risco de recorrência (OR 1.37; 95% CI 0.86–2.18) (16). Vários estudos não identificaram diferença no risco de recorrência local entre os pacientes submetidos a cirurgia conservadora e mastectomia. Houve aumento

significativo do risco de recorrência em cirurgia conservadora, somente nos casos de TF malignos (OR 2.32; 95% CI 1.01–5.30; $p = 0.05$;). A margem cirúrgica positiva foi associada também a aumento de recorrência, apenas nos casos de TF maligno (OR 6.85; 95% CI 1.58–29.64), e observou-se somente uma tendência a aumento do risco, nos casos de TF benigno (OR 3.95; 95% CI 0.58–26.76) e borderline (OR 1.60; 95% CI 0.42–6.07) (16). Essas observações sugerem que a taxa de recorrência local está associada ao grau histológico do tumor filoide.

Para TF benigno, margens cirúrgicas e o tipo de cirurgia não tem sido associado a risco de recorrência (18–22). Sevinç et al.(23) não observou nenhuma recorrência em 122 casos de TF benigno e borderline, em 51 meses, submetidos a exérese cirúrgica, mesmo com margens cirúrgicas positivas (tumor toca a tinta) em 35% dos casos. Belkacemi et al. (17) demonstraram, em análise multivariada, que o grau tumoral (benigno) de TF, margens cirúrgicas negativas e ressecção completa da lesão após o tratamento inicial eram fatores prognósticos favoráveis independentes para controle local.

Em meta-análise recentemente publicada (24), Yoo et al. avaliaram 26 estudos, incluindo um total de 18170 pacientes para avaliar o papel terapêutico da US-VAE em lesões mamárias benignas. Observou-se alta taxa de ressecção completa (93%) e baixa taxa de recorrência (3%) de lesões mamárias benignas em US-VAE. A incidência de complicações também foi baixa. Ocorreram hematomas em 9% dos casos, dor em 8% e equimose em 7%.

Wang et al. (25) relataram 3,4% de ressecção incompleta de lesões benignas em US-VAE em relação ao grupo cirurgia, no entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos. Ouyang et al. (15) e Kim et al. (13), não observaram diferença significativa na taxa de recorrência de TF benigno em US-VAE (11% e 0%) e em cirurgia (6,8% e 2,4%), respectivamente. Em outro estudo sobre TF benigno e US-VAE, a taxa de recorrência foi de 3,2%, em seguimento médio de 75,9 meses (7). Shaaban et al. (26), em 12 estudos compilados em sua revisão e 1702 pacientes, observaram uma

taxa de recorrência de 11% em TF benigno submetidos a cirurgia (112/1052), que pode ser considerada relativamente baixa, uma vez que as margens cirúrgicas foram positivas no pós-operatório em 7,6% a 43,7% dos casos. Além disso, não houve diferença significativa em recorrência, quando a margem foi de 10 mm ou de 1 mm (7,9% x 5,7%, respectivamente). Vários estudos já demonstraram que o status da margem cirúrgica não é um fator de risco para recorrência local em TF benigno (27–29). A taxa de recorrência de tumor filoide benigno em US-VAE (presumindo não ter garantia de uma margem cirúrgica livre) é semelhante à taxa relatada na literatura em cirurgia (0 a 20%) (21,22,30). No nosso estudo, nós não identificamos diferença em recorrência local em relação ao tipo de tratamento proposto (OR=1,20; 95% IC [0.66 – 2.17]).

O *National Comprehensive Cancer Network®* (NCCN®) versão 2.2022 (31) recomenda exérese cirúrgica ao diagnóstico de tumor filoide, porém, sem necessidade de garantir margens cirúrgicas livres no caso de tumor filoide benigno. Mas, em sua última atualização, salienta a necessidade de se manter controle clínico adequado por 3 anos. Em alguns casos, o TF benigno pode recorrer como TF borderline ou maligno. Lu et al. (16), em meta-análise publicada em 2019, observaram que 26% dos TF benignos e 21% dos TF borderlines podem apresentar *upgrade* histológico na recorrência. Os autores reforçam a recomendação de necessidade de acompanhamento dessas pacientes e de diagnóstico histopatológico cauteloso. Para tumores filoides borderline ou maligno, o NCCN® recomenda exérese cirúrgica ampla com margens maior ou igual a 1 cm.

O consenso da II Conferência Internacional sobre lesões de potencial maligno incerto da mama (lesões B3) (6) já considera a VAE como uma alternativa segura à excisão cirúrgica convencional para tumor filoide benigno sem lesão residual ao ultrassom logo após o procedimento. Para tumores filoides borderline e maligno, a cirurgia com margens livres é o padrão-ouro. O consenso também recomenda

manter observação e seguimento imaginológico por 5 anos, após o diagnóstico de tumores filoides. Mais estudos confirmam que TF benigno pode ser tratado com US-VAE, mantendo vigilância clínica e reexcisão cirúrgica oportuna, diante de qualquer potencial recorrência (7,23,28,30,32).

Youk et al. (33) observaram tumor residual em 36,6% (15/41) e 8,7% de *upgrade* histológico (2/23) dos casos submetidos a cirurgia aberta subsequente à US-VAE. A taxa de concordância do grau histológico do TF entre US-VAE e cirurgia foi de 92,6% e nenhuma recorrência no grupo US-VAE. Nesse estudo, os autores recomendaram cirurgia após diagnóstico de tumor filoide em US-VAE. Embora, ainda existam controvérsias sobre o uso da VAE no tratamento de tumores filoides, nossa revisão sugere que a VAE tem papel promissor como alternativa à cirurgia.

O tratamento das lesões mamárias evoluiu para o uso de técnicas menos invasivas ou minimamente invasivas. Tratamentos minimamente invasivos necessitam de menos anestesia, apresentam melhores resultados estéticos com cicatrizes mínimas (se houver), alta taxa de aceitação dos pacientes e tempos de recuperação mais curtos (5,34). Estudos mostram que, mesmo após resultado benigno em biópsia cirúrgica, as pacientes podem manter sintomas de ansiedade e aumento do stress (35). A US-VAE certamente significa também economia para o sistema de saúde, quando comparado aos custos cirúrgicos operacionais e hospitalares (36–38).

Com a evolução da US-VAE, é possível a excisão completa da lesão, com tecido mamário normal ao redor, permitindo avaliação das margens cirúrgicas.

Em estudo para avaliar a eficácia de US-VAE no tratamento de lesões B3, Giannotti et al. (39) encontrou que 40,7% das mulheres com lesões B3, ao se submeterem a VAE, não necessitaram de cirurgia subsequente. A grande maioria das pacientes receberam diagnóstico de lesão benigna, sem necessidade de tratamento adicional. A taxa de *upgrade* para malignidade após VAE foi baixa (8,6%) e estava

associada à presença de atipia epitelial na biópsia inicial.

Tradicionalmente, indica-se exérese cirúrgica para lesões B3, mas provavelmente essa conduta pode representar *overtreatment*, devido ao baixo índice de *upgrade* histológico das lesões dessa categoria. A VAE possibilita também, ao diagnóstico de malignidade, programação pré-cirúrgica adequada para tratamento definitivo em um só procedimento, ao invés de uma cirurgia diagnóstica e depois outra terapêutica. Portanto, a VAE mantém a mesma acurácia diagnóstica de uma cirurgia aberta, sendo uma alternativa segura e eficaz no tratamento de lesões B3.

Nossa meta-análise tem algumas limitações cruciais. Primeiro, o pequeno número de estudos incluídos. Há na literatura um número muito limitado de estudos comparativos entre US-VAE e cirurgia em tumor filóide benigno. Segundo, todos os estudos elegíveis não eram ensaios randomizados, mas observacionais. E a maioria dos estudos são retrospectivos, centro único, o que pode gerar viés de seleção. Terceiro, a amostra utilizada para análise é pequena para critérios estatísticos, o que limita o nível de evidência, mas não necessariamente para o estudo por ser uma doença rara. Além disso, o tempo de seguimento relativamente curto, o tamanho da amostra e o número de eventos pode não ter sido suficientes para demonstrar diferença entre os grupos. Por fim, os estudos avaliados são muito heterogêneos entre si em relação ao método, tipo de agulha utilizadas na US-VAE, tipo de cirurgia. As limitações do nosso estudo enfatizam a necessidade de estudos futuros prospectivos randomizados multicêntricos, comparando US-VAE e cirurgia, com protocolos padronizados em relação ao tipo de aparelho, calibre da agulha, peso da amostra, número de fragmentos, avaliação histopatológica, BI-RADS, tamanho do tumor.

Conclusão

As pacientes com diagnóstico de tumor filóide benigno à US-VAE podem não necessitar de tratamento cirúrgico adicional. A chance de recorrência de tumor filóide benigno não mudou entre pacientes tratadas através de US-VAE e cirurgia.

Esta meta-análise sugere que a US-VAE é uma opção terapêutica, minimamente invasiva, para tumores filóides benignos, sendo um tratamento tão seguro quanto o tratamento cirúrgico padrão. No entanto, é necessário estudo prospectivo randomizado para confirmar essa observação.

Declaramos não haver conflito de interesses.

Não houve financiamento de nenhuma instituição para a realização deste trabalho.

Detalhes do protocolo desta revisão sistemática foram registrados no PROSPERO e podem ser acessados em www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42022309782.

1. Zhang Y, Kloor CG. Phyllodes tumor of the breast histopathologic features, differential diagnosis, and molecular/genetic updates. In: Archives of Pathology and Laboratory Medicine. College of American Pathologists; 2016. p. 665–71.
2. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Vol. 77, Histopathology. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 181–5.
3. Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. Vol. 43, World Journal of Surgery. Springer New York LLC; 2019. p. 1054–61.
4. Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, et al. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). Clinical Radiology. 2018 Aug 1;73(8):682–92.

5. Roknsharifi S, Wattamwar K, Fishman MDC, Ward RC, Ford K, Faintuch S, et al. Image-guided Microinvasive Percutaneous Treatment of Breast Lesions: Where Do We Stand? *RadioGraphics*. 2021 Jul;41(4):945–66.
6. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Munding A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Vol. 174, *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2019. p. 279–96.
7. Park HL, Kwon SH, Chang SY, Huh JY, Kim JY, Shim JY, et al. Long-term follow-up result of benign phyllodes tumor of the breast diagnosed and excised by ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy. *Journal of Breast Cancer*. 2012 Jun;15(2):224–9.
8. Shang QJ, Li N, Zhang MK, He Y, Liu G, Wang ZL. Ultrasound-guided vacuum-assisted excisional biopsy to treat benign phyllodes tumors. *Breast*. 2020 Feb 1;49:242–5.
9. Fang M, Liu G, Luo G, Wu T. Feasibility and safety of image-guided vacuum-assisted breast biopsy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of 20 000 population from 36 longitudinal studies. *International Wound Journal*. 2019 Dec 1;16(6):1506–12.
10. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016 Dec 5;5(1):210.
11. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfec R, et al. Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk. In: *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020.
12. Chao X, Jin X, Tan C, Sun P, Cui J, Hu H, et al. Re-excision or “wait and watch”—a prediction model in breast phyllodes tumors after surgery. *Annals of Translational Medicine*. 2020 Mar;8(6):371–371.

13. Kim GR, Kim E-K, Yoon JH, Kim MJ, Moon HJ. Recurrence Rates of Benign Phyllodes Tumors After Surgical Excision and Ultrasonography-Guided Vacuum-Assisted Excision. *Ultrasound Quarterly*. 2016 Jun;32(2):151–6.
14. Vargas HI, Vargas MP, Gonzalez K, Burla M, Khalkhali I. Percutaneous excisional biopsy of palpable breast masses under ultrasound visualization. *Breast Journal*. 2006 Sep;12(SUPPL. 2).
15. Ouyang Q, Li S, Tan C, Zeng Y, Zhu L, Song E, et al. Benign Phyllodes Tumor of the Breast Diagnosed After Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy: Surgical Excision or Wait-and-Watch? *Annals of Surgical Oncology*. 2016 Apr 17;23(4):1129–34.
16. Lu Y, Chen Y, Zhu L, Cartwright P, Song E, Jacobs L, et al. Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 26, *Annals of Surgical Oncology*. Springer New York LLC; 2019. p. 1263–75.
17. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magné N, Malard Y, et al. Phyllodes Tumor of the Breast. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2008 Feb;70(2):492–500.
18. Tan P-H, Jayabaskar T, Chuah K-L, Lee H-Y, Tan Y, Hilmy M, et al. Phyllodes Tumors of the Breast: The Role of Pathologic Parameters. *American Journal of Clinical Pathology*. 2005 Apr 1;123(4):529–40.
19. Kim S, Kim J-Y, Kim DH, Jung WH, Koo JS. Analysis of phyllodes tumor recurrence according to the histologic grade. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013 Oct 24;141(3):353–63.
20. Jang JH, Choi M-Y, Lee SK, Kim S, Kim J, Lee J, et al. Clinicopathologic Risk Factors for the Local Recurrence of Phyllodes Tumors of the Breast. *Annals of Surgical Oncology*. 2012 Aug 4;19(8):2612–7.

21. Zurrida S, Galimberti V, Bartoli C, de Palo G, Squicciarini P, Delledonne V, et al. Which therapy for unexpected phyllode tumour of the breast? *European Journal of Cancer*. 1992 Feb;28(2-3):654-7.
22. Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, Bottiglieri L, Rotmensz N, Boselli S, et al. Breast phyllodes tumor: A review of literature and a single center retrospective series analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013 Nov;88(2):427-36.
23. SEVİNÇ Aİ, AKSOY SÖ, GÜRAY DURAK M, BALCI P. Is the extent of surgical resection important in patient outcome in benign and borderline phyllodes tumors of the breast? *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2018;48:28-33.
24. Yoo HS, Kang WS, Pyo JS, Yoon J. Efficacy and safety of vacuum-assisted excision for benign breast mass lesion: A meta-analysis. *Medicina (Lithuania)*. 2021 Nov 1;57(11).
25. Wang WJ, Wang Q, Cai QP, Zhang JQ. Ultrasonographically guided vacuum-assisted excision for multiple breast masses: Non-randomized comparison with conventional open excision. *Journal of Surgical Oncology*. 2009 Dec 15;100(8):675-80.
26. Shaaban M, Barthelmes L. Benign phyllodes tumours of the breast: (Over) treatment of margins – A literature review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017 Jul;43(7):1186-90.
27. Tremblay-LeMay R, Hogue JC, Provencher L, Poirier B, Poirier É, Laberge S, et al. How Wide Should Margins Be for Phyllodes Tumors of the Breast? *Breast Journal*. 2017 May 1;23(3):315-22.
28. Cowan ML, Argani P, Cimino-Mathews A. Benign and low-grade fibroepithelial neoplasms of the breast have low recurrence rate after positive surgical margins. *Modern Pathology*. 2016 Mar 8;29(3):259-65.

29. Borhani-Khomani K, Talman MLM, Kroman N, Tvedskov TF. Risk of Local Recurrence of Benign and Borderline Phyllodes Tumors: A Danish Population-Based Retrospective Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2016 May 1;23(5):1543–8.
30. Park HL, Pyo YC, Kim KY, Park JS, Shin JE, Kim HR, et al. Recurrence rates and characteristics of phyllodes tumors diagnosed by ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy (VABB). *Anticancer Research*. 2018 Sep 1;38(9):5481–7.
31. Rashmi Kumar N, Burns J, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Breast Cancer [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nccn>.
32. Moo TA, Alabdulkareem H, Tam A, Fontanet C, Lu Y, Landers A, et al. Association Between Recurrence and Re-Excision for Close and Positive Margins Versus Observation in Patients with Benign Phyllodes Tumors. *Annals of Surgical Oncology*. 2017 Oct 1;24(10):3088–92.
33. Youk JH, Kim H, Kim E kyung, Son EJ, Kim MJ, Kim JA. Phyllodes tumor diagnosed after ultrasound-guided vacuum-assisted excision: Should it be followed by surgical excision? *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2015 Mar 1;41(3):741–7.
34. Huber S, Wagner M, Medl M, Czembirek H. Benign Breast Lesions: Minimally Invasive Vacuum-assisted Biopsy with 11-Gauge Needles—Patient Acceptance and Effect on Follow-up Imaging Findings. *Radiology*. 2003 Mar;226(3):783–90.
35. Moseholm E, Rydahl-Hansen S, Overgaard D, Wengel HS, Frederiksen R, Brandt M, et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in the diagnostic phase of suspected cancer, and the influence of diagnosis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016 Dec 20;14(1):80.
36. Liberman L, Sama MP. Cost-Effectiveness of Stereotactic 11-Gauge Directional Vacuum-Assisted Breast Biopsy. *American Journal of Roentgenology*. 2000 Jul;175(1):53–8.

37. Luparia A, Durando M, Campanino P, Regini E, Lucarelli D, Talenti A, et al. Efficacy and cost-effectiveness of stereotactic vacuum-assisted core biopsy of nonpalpable breast lesions: analysis of 602 biopsies performed over 5 years. *La radiologia medica*. 2011 Apr 12;116(3):477–88.
38. Pistolese CA, Ciarrapico A, Perretta T, Cossu E, della Gatta F, Giura S, et al. Cost-effectiveness of two breast biopsy procedures: surgical biopsy versus vacuum-assisted biopsy. *La radiologia medica*. 2012 Jun 21;117(4):539–57.
39. Giannotti E, James JJ, Chen Y, Sun R, Karuppiah A, Yemm J, et al. Effectiveness of percutaneous vacuum-assisted excision (VAE) of breast lesions of uncertain malignant potential (B3 lesions) as an alternative to open surgical biopsy. *European Radiology*. 2021 Dec 1;31(12):9540–7.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

As pacientes com diagnóstico de tumor filóide benigno à US-VAE podem não necessitar de tratamento cirúrgico adicional. A chance de recorrência de tumor filóide benigno não mudou entre pacientes tratadas através de US-VAE e cirurgia.

Esta meta-análise sugere que a US-VAE é uma opção terapêutica, minimamente invasiva, para tumores filóides benignos, sendo um tratamento tão seguro quanto o tratamento cirúrgico padrão. No entanto, é necessário estudo prospectivo randomizado para confirmar essa observação.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes tumor of the breast histopathologic features, differential diagnosis, and molecular/genetic updates. In: Archives of Pathology and Laboratory Medicine. College of American Pathologists; 2016. p. 665–71.
2. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Vol. 77, Histopathology. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 181–5.
3. Fiks A. Virchows Archiv A Historical Review Cystosarcoma Phyllodes of the Mammary Gland-Miiller's Tumor For the 180th Birthday of Johannes Miiller. Vol. 392, Virchows Arch [Pathol Anat. 1981.
4. Nielsen VT, Andreassen C. Phyllodes tumour of the male breast. Vol. 11, Histopathology. 1987.
5. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Khanna AK. Phyllodes Tumor of Breast: A Review Article. ISRN Surgery. 2013 Mar 20;2013:1–10.
6. Adesoye T, Neuman HB, Wilke LG, Schumacher JR, Steiman J, Greenberg CC. Current Trends in the Management of Phyllodes Tumors of the Breast. Annals of Surgical Oncology. 2016 Oct 22;23(10):3199–205.
7. Foucar CE, Hardy A, Siziopikou KP, Wang L, Parini V, Hansen N, et al. A mother and daughter with phyllodes tumors of the breast. Clinical Breast Cancer. 2012;12(5):373–7.
8. Laé M, Vincent-Salomon A, Savignoni A, Huon I, Fréneaux P, Sigal-Zafrani B, et al. Phyllodes tumors of the breast segregate in two groups according to genetic criteria. Modern Pathology. 2007 Apr 2;20(4):435–44.
9. Tan J, Ong CK, Lim WK, Ng CCY, Thike AA, Ng LM, et al. Genomic landscapes of breast fibroepithelial tumors. Nature Genetics. 2015 Nov 5;47(11):1341–5.

10. Li Q, Liu Y, Bai J, Zhao S, Wang Y, Shabbir A, et al. miR-140-3p is a potential differential biomarker in benign phyllodes tumors and fibroadenoma of the breast. *BMC Women's Health*. 2022 Dec 5;22(1):31.
11. Yasir S, Nassar A, Jimenez RE, Jenkins SM, Hartmann LC, Degnim AC, et al. Cellular fibroepithelial lesions of the breast: A long term follow up study. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2018 Aug 1;35:85–91.
12. Lu Y, Chen Y, Zhu L, Cartwright P, Song E, Jacobs L, et al. Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 26, *Annals of Surgical Oncology*. Springer New York LLC; 2019. p. 1263–75.
13. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MMM, Busmanis I, Li HH, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: A nomogram based on histological criteria and surgical margins. *Journal of Clinical Pathology*. 2012 Jan;65(1):69–76.
14. Lu Y, Chen Y, Zhu L, Cartwright P, Song E, Jacobs L, et al. Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 26, *Annals of Surgical Oncology*. Springer New York LLC; 2019. p. 1263–75.
15. D'Orsi CJ, SEA, MEB and MEA. *ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Re-porting and Data System*. American College of Radiology, Reston, VA, USA. Reston; 2013.
16. Tan H, Zhang S, Liu H, Peng W, Li R, Gu Y, et al. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. *European Journal of Radiology*. 2012 Jan;81(1).

17. Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, David D. Benign and Malignant Phyllodes Tumors: Mammographic and Sonographic Findings'. *Radiographics*. 2010 Oct;30(6):1689–703.
18. Yoo JL, Woo OH, Kim YK, Cho KR, Yong HS, Seo BK, et al. Can MR imaging contribute in characterizing well-circumscribed breast carcinomas? *Radiographics*. 2010 Oct;30(6):1689–703.
19. Rashmi Kumar N, Burns J, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Breast Cancer [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nccn.org>.
20. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Munding A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Vol. 174, Breast Cancer Research and Treatment. Springer New York LLC; 2019. p. 279–96.
21. Vargas HI, Agbunag R v, Khalkhali I. Luncheon Seminar on State of the Art of Minimally Invasive Breast Biopsy: Principles and Practice. Vol. 7, Breast Cancer. 2000.
22. Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, et al. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clinical Radiology*. 2018 Aug 1;73(8):682–92.
23. Burbank F. Stereotactic breast biopsy: comparison of 14- and 11-gauge Mammotome probe performance and complication rates. *The American surgeon*. 1997 Nov;63(11):988–95.
24. Parker SH, Klaus AJ. Performing a breast biopsy with a directional, vacuum-assisted biopsy instrument. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 17(5):1233–52.

25. Yom CK, Moon BI, Choe KJ, Choi HY, Park YL. Long-term results after excision of breast mass using a vacuum-assisted biopsy device. *ANZ Journal of Surgery*. 2009 Nov;79(11):794–8.
26. Sanderink WBG, Mann RM. Advances in breast intervention: where are we now and where should we be? Vol. 73, *Clinical Radiology*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 724–34.
27. Philpotts LE. Percutaneous Breast Biopsy: Emerging Techniques and Continuing Controversies. *Seminars in Roentgenology*. 2007 Oct;42(4):218–27.
28. Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. Vol. 43, *World Journal of Surgery*. Springer New York LLC; 2019. p. 1054–61.
29. Shang QJ, Li N, Zhang MK, He Y, Liu G, Wang ZL. Ultrasound-guided vacuum-assisted excisional biopsy to treat benign phyllodes tumors. *Breast*. 2020 Feb 1;49:242–5.
30. Wang ZL, Liu G, Huang Y, Wan WB, Li JL. Percutaneous excisional biopsy of clinically benign breast lesions with vacuum-assisted system: Comparison of three devices. *European Journal of Radiology*. 2012 Apr;81(4):725–30.
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
32. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016 Dec 5;5(1):210.
33. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfec R, et al. Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk. In: *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020.

34. Higgins JPT TJCJCMLTPMWV. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. Vol. 8. Chichester (UK: John Wiley & Sons; 2008. 649 p.

Anexos

ANEXOS

Anexo A – Formulário de avaliação metodológica para estudo de coorte da Joanna Briggs Institute - JBI Critical Appraisal checklist
JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	☐	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	☐	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	☐	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	☐	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	☐	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	☐	☐	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

Apêndices

APÊNDICES

Apêndice A - Estratégia de Busca

PubMed: 501 artigos

((("Phyllodes tumors"[Title/Abstract]) AND (Vacuum-assisted excision[Title/Abstract])) OR (vacuum biopsy[Title/Abstract])) OR (vacuum-assisted biopsy[Title/Abstract])

Scopus: 2200 artigos

(TITLE-ABS-KEY ("phyllodes tumor" AND vacuum-assisted AND excision) OR TITLE-ABS-KEY (vacuum AND biopsy OR vacuum-assisted AND biopsy))

Web of Science: 1047 artigos

((AB=("Phyllodes tumors")) AND AB=(vacuum-assisted excision)) OR AB=(vacuum biopsy) OR AB=(vacuum-assisted biopsy)

EMBASE: 705 artigos

'phyllodes tumor':ab,ti AND 'vacuum-assisted excision':ab,ti
OR 'vacuum biopsy':ab,ti OR 'vacuum-assisted biopsy':ab,ti

Apêndice B - Formulário de extração de dados

ID – autor, ano de publicação:

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

1. Desenho (tipo de estudo):
2. Período do estudo:
3. País de origem:
4. Instituição de origem do primeiro autor:
5. Periódico de publicação:
6. Análise estatística:

PARTICIPANTES

1. Tamanho amostral (n):
2. Idade (média ou mediana):
3. Tamanho do tumor (cm):
4. Classificação BI-RADS da lesão mamária:
5. Critérios de inclusão:
6. Critérios de exclusão:

INTERVENÇÃO

1. Tipo de intervenção:
2. Tempo de seguimento:
3. Momentos de avaliação:

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

1. Desfecho(s) primário(s):
2. Desfecho(s) secundário(s):

Apêndice C – Quadro dos estudos excluídos

Quadro 1 - Quadro dos estudos excluídos e as causas das suas exclusões

Zhang 2020	Texto completo não disponível.
Shang 2020	Não inclui pacientes tratados com cirurgia aberta
Graña López 2018	Não inclui pacientes tratados com cirurgia aberta
Park 2018	Não inclui pacientes tratados com cirurgia aberta
Youk 2015	Não informa a taxa de recorrência no grupo cirurgia aberta
Park 2012	Não inclui pacientes tratados com cirurgia aberta

Fonte: autoria própria.