

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 25/02/2024.



**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 presented 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 carnosos 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 hiper celular, 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 hiper celular. 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).

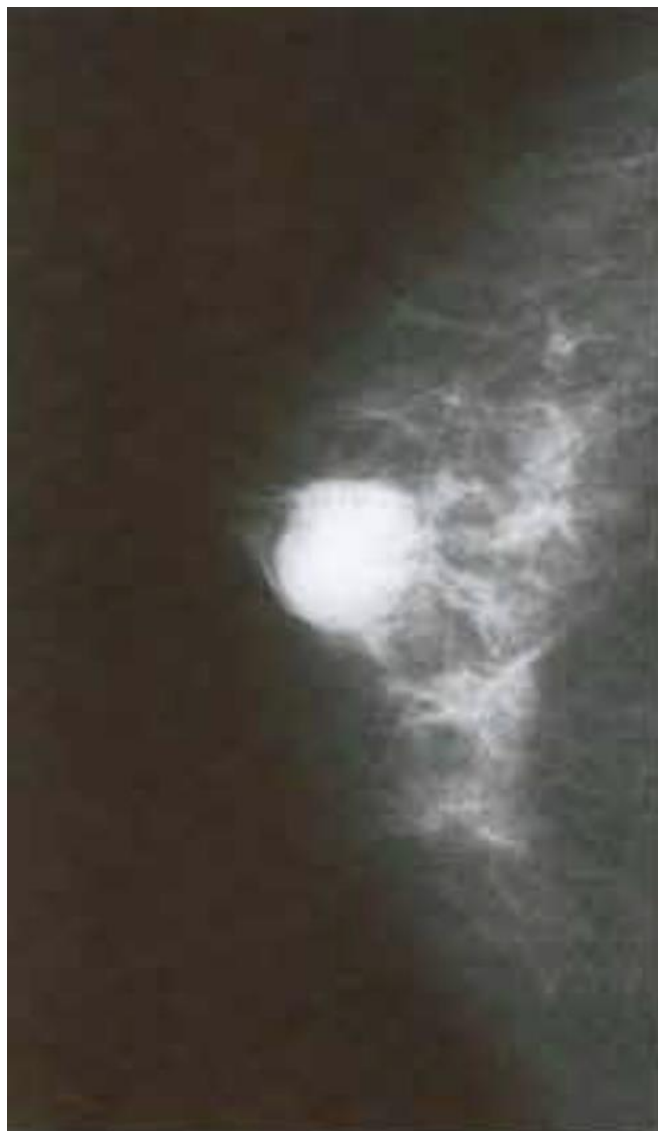
Os exames de imagem ainda não permitem seguramente diferenciar tumor filoide de fibroadenoma e sugerir o grau histológico de um tumor filoide.

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 filóide 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 filóide 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.

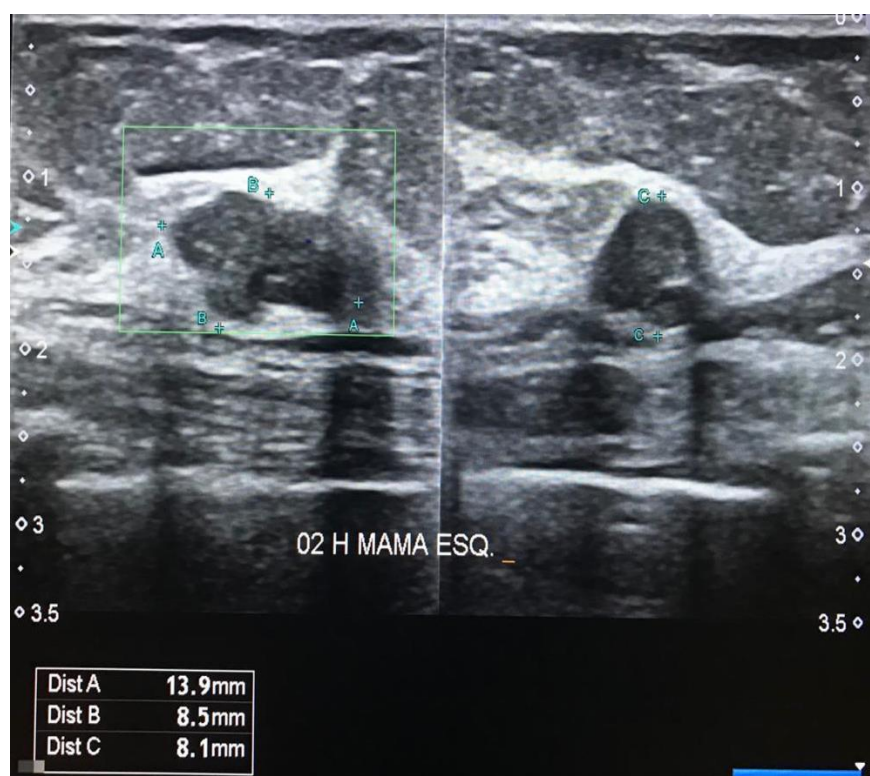
O NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, versão 2.2022) (19) recomenda que, se o tumor filoide benigno for diagnosticado em biópsia excisional, deve ser indicado seguimento clínico por 3 anos. Biópsia excisional é definida, no referido *guideline*, como exérese completa da lesão, porém sem a 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.

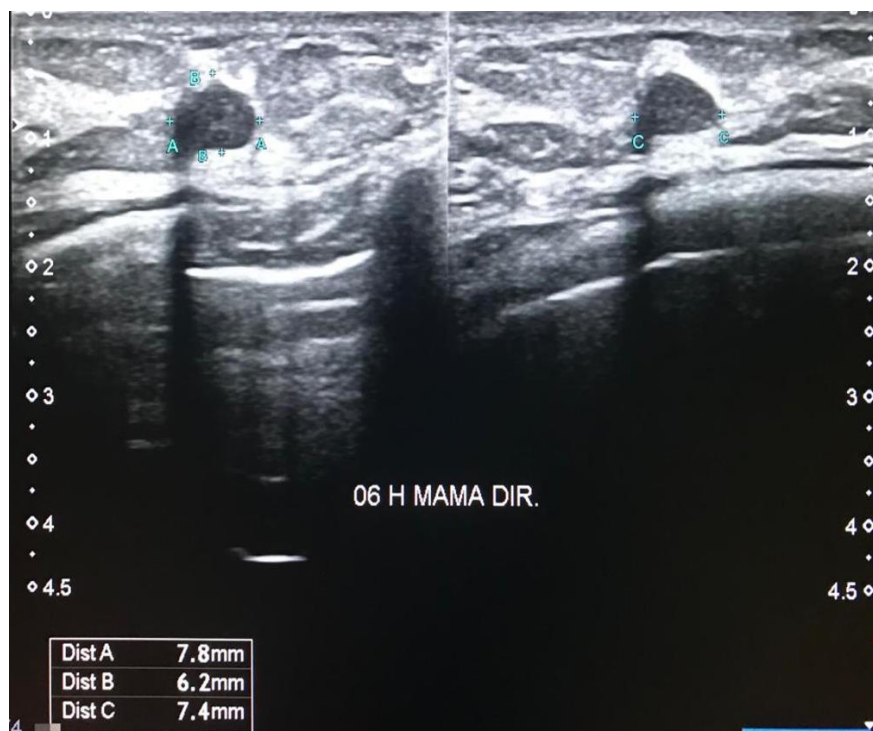
Historicamente, a excisão cirúrgica era recomendada para todos os tipos de tumores filoides. No entanto, nas últimas décadas há uma tendência universal para privilegiar tratamentos mais conservadores (20).

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

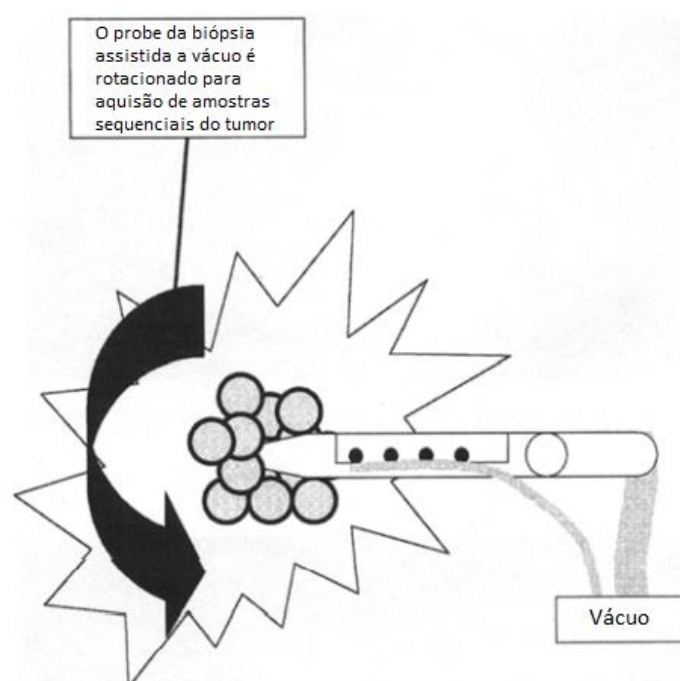
Core e Aparelho	Peso médio de 1 amostra (g)	Desvio padrão do peso de 1 amostra (g)	Número de core equivalente a aproximadamente 4g
11-G			
Original Mammotome	0.084	0.032	48
10-G Vacora	0.142	0.006	28
10-G EnCor Enspire	0.221	0.039	18
9-G ATEC Sapphire needle	0.121	0.014	33
8-G Original Mammotome	0.192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

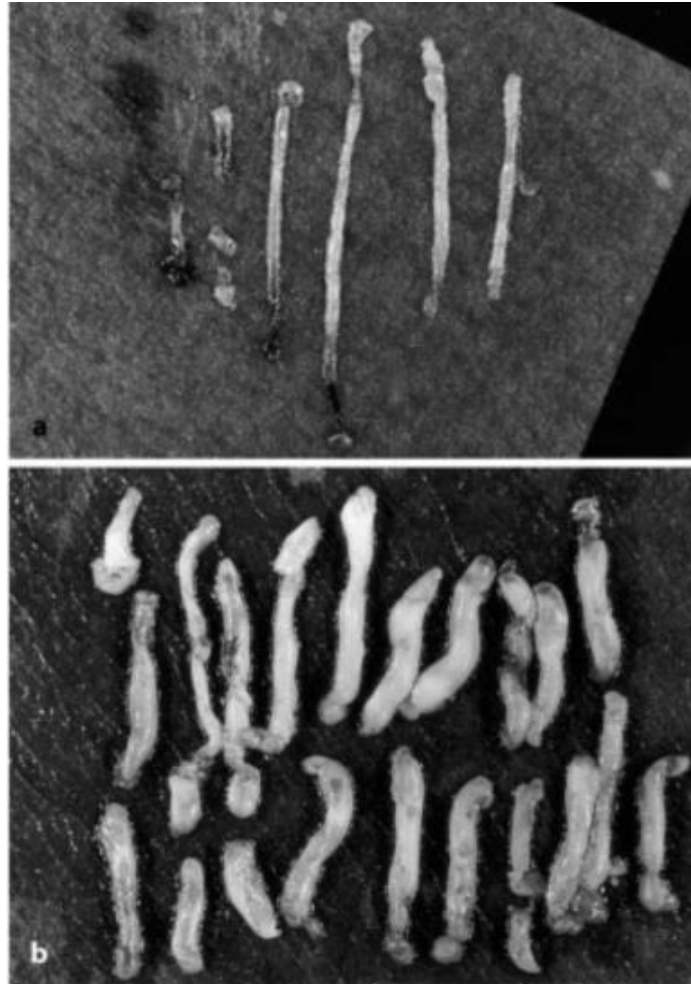


Fonte: Adaptado de Vargas, Agbugnag, Khalkhali (2000).

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

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, Andreasen 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-reporting 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 #149 D. Benign and Malignant Phyllodes Tumors: Mammographic and Sonographic Findings'.
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>.
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 m 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 TJCJCM LTPMWV. 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
