

# Phyllodes tumor of the breast: retrospective analysis of 28 cases

## Tumor filóide da mama: análise retrospectiva de 28 casos

Filipa Coutinho Nunes\*, Margarida Figueiredo Dias\*\*, Isabel Torgal\*\*\*

Serviço de Ginecologia A – Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### Abstract

**Objectives:** The aims of this study were to review our experience regarding diagnosis and treatment of phyllodes tumor of the breast.

**Study design:** Retrospective study.

**Population and methods:** Retrospective review of 28 phyllodes tumors of the breast.

**Results:** The average age at diagnosis was 36 years, including 3 postmenopausal patients. A considerable number of patients had a lower age than expected. In most cases tumors appeared as a benign breast lump and diagnosis was determined postoperatively. The most common location was superior and external quadrants. The size of benign tumors was lower in comparison with non-benign tumors (borderline and malignant). The treatment option in the majority of cases was resection of the breast lump with adequate safety tumoral margins. In 3 cases mastectomy was performed because the tumor size didn't allow conservative surgery. About 68% were classified as benign with 2 cases of malignant tumors. There was recurrence in 4 cases, corresponding 2 of them to borderline malignant tumors.

**Conclusions:** Phyllodes tumors of the breast are rare fibroepithelial tumors. Preoperative diagnosis is difficult. Most tumors are benign. Treatment is mostly surgical. The adjuvant treatment of malignant tumors is not consensual. Metastases are rare, but the local recurrence rate emphasizes the importance of keeping these patients under clinical control.

**Keywords:** Phyllodes tumor; Fibroepithelial tumor; Breast lump; Mastectomy; Local recurrence.

### INTRODUÇÃO

Os tumores filóides da mama são tumores fibroepiteliais raros. Nos países ocidentais, são responsáveis por 0,2 a 1% de todos os tumores primitivos da mama e correspondem a 2,5% de todos os tumores fibroepiteliais da mama<sup>1</sup>. De acordo com o comportamento anátomo-patológico do componente mesenquimatoso podem ser classificados em benignos (70%), *borderline* (7%) e malignos (23%)<sup>2-4</sup>. Podem ocorrer em qualquer idade, mas são mais frequentes no grupo etário dos 35 aos 59 anos<sup>4-8</sup>. A apresentação clínica mais comum é de um nódulo palpável, não doloroso, móvel, de limites bem definidos e bordos por vezes lobulados, muitas vezes de crescimento rápido, com tamanhos descritos entre 1 e 50 cm, sendo difícil o diagnóstico diferencial clínico e imagiológico com o fibroadenoma<sup>2,9,10</sup>. A ecografia e a mamografia são os exames preferenciais

para a sua caracterização. Comparativamente aos fibroadenomas, são geralmente de maior tamanho e com bordos mais frequentemente lobulados; ecograficamente podem apresentar um aspecto mais heterogéneo, com áreas de quistização; maior densidade mamográfica foi descrita em alguns casos<sup>11,12</sup>. A ressonância magnética não acrescenta grande informação diagnóstica à ecografia e à mamografia, podendo ser útil para uma melhor caracterização dos contornos tumorais, com maior valor para o estudo dos tumores de maiores dimensões<sup>11,12</sup>. A distinção citológica e histológica com o fibroadenoma é igualmente difícil com amostras tecidulares mínimas obtidas por citopunção ou biópsia, estando descrita maior acuidade diagnóstica com menores taxas de falsos negativos bem como de achados inconclusivos para a biópsia em comparação com o estudo citológico<sup>12-14</sup>. O tratamento consiste na exérese local alargada com objectivo de obter uma margem tumoral de 1 a 2 cm<sup>4-7,15</sup>. Tumores extensos ou tumores grandes em mamas relativamente pequenas podem exigir mastectomia. Caso as margens de seguran-

\*Interna do Internato de Formação Específica em Ginecologia e Obstetria

\*\*Assistente Graduada de Ginecologia

\*\*\*Directora do Serviço de Ginecologia

ça sejam insuficientes, a re-excisão com margens cirúrgicas livres de tumor é recomendada para os tumores filóides *borderline* e malignos<sup>5</sup>. A conduta expectante é uma opção para o diagnóstico imprevisto de tumores filóides benignos<sup>15</sup>. O esvaziamento axilar não é indicado, dado que o envolvimento ganglionar é muito raro<sup>16</sup>. A radioterapia não tem sido utilizada no tratamento dos tumores filóides. A quimioterapia pode ser útil para tumores metastáticos, devendo ser utilizados protocolos para sarcoma<sup>5</sup>. O prognóstico deste tipo de tumores é variável, dependendo essencialmente do tipo histológico, do tamanho tumoral, das margens cirúrgicas tumorais e da doença residual<sup>2,3,8,15,17</sup>. Os tumores considerados benignos podem recorrer localmente em menos de 10% das doentes, recorrência essa que está associada a envolvimento tumoral da margem cirúrgica<sup>5-7,18</sup>. As taxas de recorrência são superiores para os tumores *borderline* e malignos, na ordem dos 25-29% e 27-36%, respectivamente<sup>11,16</sup>. A taxa de metastização dos tumores malignos é de cerca de 22-40%, com registo de metastização mais frequente para o pulmão e esqueleto, havendo também registo de metastases para o sistema nervoso central e pélvis<sup>6-8,11,16</sup>.

## MÉTODOS

A partir da análise retrospectiva de 28 casos de tumores filóides da mama, o objectivo deste trabalho foi rever a nossa experiência no diagnóstico e tratamento deste tipo de tumor. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, raça, índice de massa corporal (IMC), estado hormonal, menarca, paridade, idade do primeiro parto, antecedentes de amamentação, antecedentes de terapêutica hormonal (contraceptiva ou de substitui-

ção), antecedentes pessoais de patologia mamária ou ginecológica, antecedentes familiares oncológicos, características clínicas, imagiológicas e anátomo-patológicas do tumor, tratamento efectuado, presença de recidiva e eventual necessidade de nova abordagem terapêutica e regime de *follow-up* adoptado. Para análise estatística dos parâmetros avaliados foi utilizado o programa *Predictive Analytics SoftWare (PASW) Statistics 18*<sup>®</sup>.

## RESULTADOS

A amostra consistiu num total de 28 casos de tumores filóides da mama diagnosticados em 27 doentes, das quais apenas uma era de raça negra, sendo as restantes caucasianas. A idade na data do diagnóstico variou entre os 16 e os 66 anos, com uma idade média de 35,7±14 anos; apenas 3 (11,1%) eram pós-menopáusicas. Um terço das doentes apresentava um IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>. A idade média da menarca foi de 13,1 anos. Relativamente à paridade, 14 doentes (51,8%) eram nulíparas. A idade média do primeiro parto foi de 24±4,9 anos e das 13 mulheres com filhos apenas uma não amamentou. Um terço das doentes utilizaram contracepção hormonal (8 utilizadoras de contracepção hormonal combinada e 1 utilizadora de implante subcutâneo com progestativo), 5 das quais (55,5%) durante um período superior ou igual a 5 anos. Das 3 mulheres pós-menopáusicas, 2 utilizaram terapêutica hormonal de substituição estroprogestativa, uma durante um período de 2 anos e outra durante um período de 6 anos. Quatro mulheres (14,8%) tinham antecedentes de exérese de nódulos da mama – 2 correspondendo a fibroadenomas, desconhecendo-se o diagnóstico his-

QUADRO I. CARACTERÍSTICAS DAS DOENTES

	Global (n=28)	Benigno (n=19)	Não benigno (n=9)	p (T de Student*)
Idade no diagnóstico (anos)	35,7±14 [16-66]	31,6±12,9 [16-53]	42,2±14,8 [26-66]	0,063
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,6±4,4 [18-32]	24,1±4,6 [18-32]	25,6±4,2 [23-32]	0,489
Idade da menarca (anos)	13,1±2,1 [10-19]	12,7±1,6 [10-16]	13,7±2,6 [12-19]	0,293
Idade da menopausa (anos)	49,5±0,7 [49-50]	-	49,5±0,7 [49-50]	-
Paridade (nº de filhos)	2±0,7 [1-3]	0,9±1,1 [0-3]	1,1±1,1 [0-3]	0,627
Idade 1º parto (anos)	24±4,9 [18-32]	22,5±3,9 [19-30]	24,6±5,6 [18-32]	0,441
Amamentação (meses)	4,6±3,2 [1-12]	4,1±2,5 [1-7]	6±5,2 [3-12]	0,601

\*\*Variáveis com distribuição gaussiana

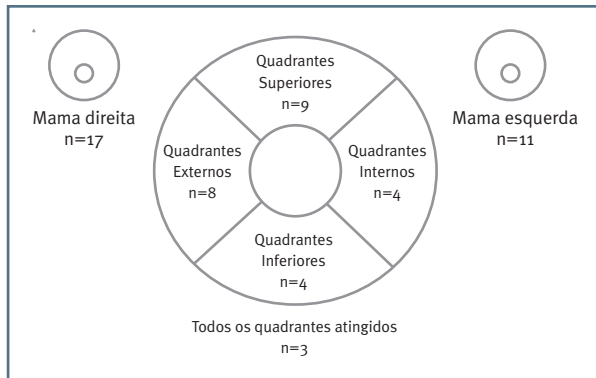


FIGURA 1. Localização do tumor

tológico nos outros 2 casos. Apenas uma doente apresentava antecedentes familiares de cancro da mama. As características das doentes encontram-se resumidas no Figura 1. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o subgrupo de doentes com diagnóstico de tumor filóide benigno e o subgrupo com tumores não benignos (*borderline* ou malignos).

Clinicamente todos os casos correspondiam a nódulos mamários palpáveis de tamanhos variáveis, com tamanho médio de  $5 \pm 5$  [1,5-20] cm. Pelas grandes dimensões e rápido crescimento houve suspeita clínica de tumor filóide em 4 casos (14,3%). A localização do tumor era variável, sendo os quadrantes superiores e externos as localizações mais frequentes (32,1 e 28,6%, respectivamente) (Figura 2). Registou-se bilateralidade do tumor em um caso.

Todos os tumores foram caracterizados imagiologicamente por ecografia mamária associada a mamografia nas mulheres com idade superior a 35 anos. Num caso foi efectuada ressonância magnética mamária para avaliação da existência de condições de ressecabilidade

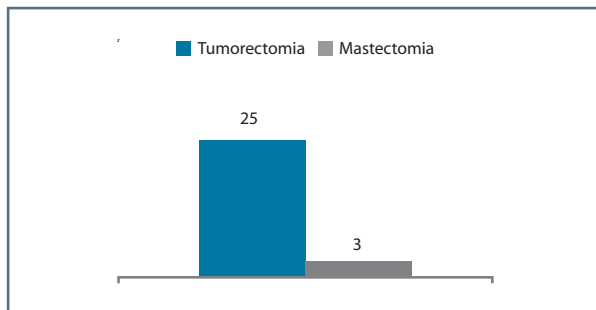


FIGURA 3. Terapêutica cirúrgica primária

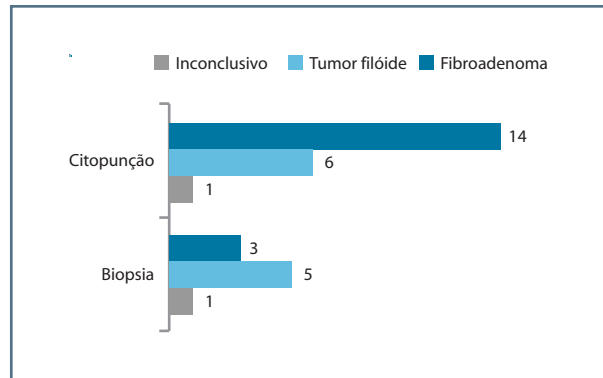


FIGURA 2. Características anátomo-patológicas

de cirúrgica. Com base nas características imagiológicas, em 6 dos 28 casos (21,4%) foi colocada a hipótese diagnóstica de tumor filóide. Em 3 casos (10,7%) houve suspeição imagiológica de malignidade.

Foi realizada citopunção da lesão mamária em 75% dos casos e biopsia incisional em 32,1% (Figura 3). Apurou-se um valor preditivo positivo para diagnóstico de tumor filóide de 28,6% para a citopunção e de 55,5% para a biopsia incisional.

A terapêutica cirúrgica encontra-se resumida no Quadro II.

O estudo histológico da peça operatória diagnosticou tumor filóide benigno em 19 casos (67,9%). Em 7 casos (25%) foi feito o diagnóstico histológico de tumor filóide de malignidade *borderline* e em 2 casos (7,1%) de tumor filóide maligno. Na doente que apresentava tumor bilateral, ambos os casos correspondiam a tumores benignos. Dos 3 casos imagiologicamente suspeitos de malignidade, 2 correspondiam a tumores *borderline* e um a tumor filóide maligno. O tamanho histológico médio do tumor foi de  $5,4 \pm 5,6$  [1,3-24]

QUADRO II. TAMANHO MÉDIO (MAIOR DIÂMETRO - CM) DO TUMOR FILÓIDE

	Clinico	Histológico
Global (n=28)	$5 \pm 5$ [1,5-20]	$5,4 \pm 5,6$ [1,3-24]
Benigno (n=19)	$2,8 \pm 0,9$ [1,5-4,5]*	$3,1 \pm 1,1$ [1,3-5]**
Não benigno (n=9)	$9,7 \pm 6,8$ [3-20]*	$10,4 \pm 7,8$ [1,8-24]**
<i>Borderline</i> (n=7)	$7,4 \pm 5,8$ [3-20]	$7,4 \pm 5,5$ [1,8-19]
Maligno (n=2)	$17,5 \pm 3,5$ [15-20]	$21,0 \pm 4,2$ [18-24]

\*p<0,001 (Mann-Whitney - variável com distribuição não gaussiana)

\*\*p=0,001 (Mann-Whitney - variável com distribuição não gaussiana)

cm, sendo superior nos casos de tumores *borderline* ou malignos comparativamente aos benignos ( $10,4\pm 7,8$  versus  $3,1\pm 1,1$  cm,  $p=0,001$ ). O tamanho tumoral é sumarizado no Quadro II. Todas as doentes com tumores filóides benignos foram submetidas a exérese do nódulo mamário. Em 2 casos houve dúvidas relativamente à totalidade da excisão e respectivas margens cirúrgicas de segurança, tendo-se optado pela vigilância clínica e imagiológica, sem recorrência registada em 5 e 4 anos de *follow-up*. Duas doentes com tumor filóide *borderline* foram submetidas a mastectomia pelo volume tumoral não permitir cirurgia conservadora. Em 4 dos 7 casos (57,1%) de tumor *borderline* as peças operatórias não apresentavam margens tumorais de segurança, pelo que foi aconselhada nova cirurgia para alargamento de margens. Nos 2 casos diagnosticados de tumor filóide maligno, as doentes foram submetidas a mastectomia, uma como tratamento cirúrgico primário devido às dimensões tumorais e outra em segundo tempo operatório por ausência de margens cirúrgicas livres de tumor na peça de tumorectomia. Pela agressividade clínica e histológica dos tumores, ambas foram propostas para quimioterapia adjuvante com protocolos utilizados no tratamento de sarcomas.

Em 4 casos (14,3%) houve recorrência local do tumor filóide, sendo que metade dos que recidivaram eram tumores de malignidade *borderline*. O intervalo médio entre a cirurgia inicial e a recidiva foi de cerca de  $22,5\pm 15,8$  [6-36] meses. A recidiva mais precoce ocorreu numa doente com tumor *borderline* sem margens cirúrgicas de segurança que recusou cirurgia de alargamento de margens. Esta doente foi submetida a exérese da recorrência 6 meses após a cirurgia inicial e cerca de 2 anos depois a mastectomia por nova recorrência (Figura 4). Passados aproximadamente 2 anos, foi novamente submetida a exérese de recidiva sobre a



FIGURA 4. Recorrência de tumor filóide *borderline*

área de mastectomia, encontrando-se desde então em vigilância clínica. O outro caso de recorrência de tumor *borderline* ocorreu cerca de 12 meses após a mastectomia que foi efectuada como terapêutica cirúrgica primária pela dimensão tumoral. A recorrência mais tardia ocorreu num caso de tumor filóide benigno. Ambos os casos de recorrência de tumor filóide benigno tinham margens cirúrgicas iniciais livres de tumor. Não se registou nenhum caso de metastização ganglionar ou à distância.

Todas as doentes permanecem em vigilância clínica e imagiológica. O tempo médio de *follow-up* pós-operatório é de  $37,2\pm 27,7$  [5-95] meses.

## DISCUSSÃO

A baixa incidência deste tumor justifica o pequeno número de casos da amostra. A idade média das doentes da amostra ( $35,7\pm 14$  anos) coincide com a faixa etária descrita na literatura. Embora descrito como um diagnóstico que pode surgir em qualquer idade, incluindo na adolescência, constatámos um número considerável de doentes pertencentes a uma faixa etária mais jovem do que o esperado: 11 doentes (40,7%) com idade inferior a 30 anos e 4 doentes (14,8%) com idade inferior a 20 anos. A percentagem de nuliparidade na amostra (51,8%) está relacionada com a percentagem elevada de doentes com idade inferior a 30 anos na amostra (das 14 mulheres nulíparas, 11 tinham idade igual ou inferior a 30 anos). Não estão descritos na literatura factores de risco para o aparecimento de tumores filóides da mama. Clinicamente, todos os casos se manifestaram como nódulos palpáveis de características benignas. A abordagem diagnóstica dos tumores filóides deve ser tripla, baseando-se nos achados clínicos, imagiológicos e anátomo-patológicos, dado que a distinção com o fibroadenoma é difícil. Conjugando estas três abordagens, na nossa amostra em apenas 11 casos (39,3%) foi colocada a hipótese diagnóstica de tumor filóide antes da cirurgia, tendo na maioria dos casos o diagnóstico sido pós-operatório. O valor preditivo positivo da biopsia foi na nossa amostra superior à do estudo citológico na avaliação pré-operatória destes tumores e, de acordo com o descrito na literatura, a acuidade diagnóstica da biopsia para tumor filóide é superior à do estudo citológico. Assim sendo, a citopunção da lesão poderá constituir a primeira abordagem anátomo-patológica, mas a biopsia incisional assume-se necessária perante uma elevada sus-

peição clínica e/ou imagiológica de tumor filóide ou perante achados citológicos inconclusivos<sup>12</sup>. Na nossa amostra, das 9 biopsias realizadas, 5 foram realizadas pelo alto grau de suspeição clínica e imagiológica e 4 devido aos achados citológicos. A localização do tumor foi igualmente variável, com attingimento preferencial da mama direita (60,7%) e dos quadrantes superiores e externos (32,1 e 28,6%, respectivamente). A terapêutica mais utilizada foi a exérese do nódulo, sendo aconselhada nova cirurgia de alargamento de margens sempre que não existissem margens cirúrgicas livres de tumor, exceptuando nos casos de tumor benigno para os quais se optou pela vigilância clínica e imagiológica. Dentro dos tumores filóides descritos na amostra, o tipo mais frequente foi o benigno (cerca de 70%), como previsto de acordo com o descrito na literatura. O tamanho do tumor foi variável, tendo num dos casos atingido a dimensão máxima de 24 cm. Os casos de maiores dimensões correspondiam a tumores *borderline* e malignos. A idade média das doentes foi superior no subgrupo dos tumores não benignos comparativamente aos benignos (42,2 *versus* 31,6 anos,  $p=0,06$ ). A abordagem cirúrgica conservadora pode ficar comprometida pela dimensão tumoral, como aconteceu nos 3 casos da amostra em que se optou por mastectomia. Relativamente aos casos de tumores malignos, não existe consenso relativamente à terapêutica adjuvante. No entanto, nos 2 casos apresentados, dadas as características clínicas e anátomo-patológicas de agressividade do tumor, optou-se por propor ambas as doentes para quimioterapia adjuvante. Tal como é característico deste tipo de tumor, registaram-se alguns casos de recidiva em tumores benignos (10,5%) e de malignidade *borderline* (28,6%), o que enfatiza a importância destas doentes se manterem em controlo clínico e imagiológico.

## CONCLUSÃO

Os tumores filóides da mama são tumores fibroepiteliais raros. O seu diagnóstico pré-operatório constitui um desafio. A maioria assume um comportamento benigno. A terapêutica cirúrgica conservadora é a base do tratamento. O tratamento adjuvante nos casos de malignidade não é consensual. As taxas elevadas de recorrência local justificam a necessidade de manter estas doentes em vigilância clínica e imagiológica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tavassoéli FA, Deville P. Tumours of the breast and female genital organs. In: Pathology and Genetics. IARC WHO Classification of Tumours, 3th edition, 2003; Volume 4.
2. Parker S, Harries S. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J* 2001; 77:428-35.
3. Guerrero M, Ballard B, Grau A. Malignant phyllodes tumour of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol* 2003; 12:27-37.
4. Mokbel K, Price R, Wells C, et al. Phyllodes tumor of the breast: a retrospective analysis of 30 cases. *Breast* 1999; 8:278-81.
5. Mangi A, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg* 1999; 134:487-92.
6. Chaney A, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89:1502-11.
7. Zisis C, Apostolikas N, Konstantinidou A, et al. The extent of surgery and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast. *Cancer Res Treat* 1998; 48:205-10.
8. Geisler D, Boyle M, Malnar K, et al. Phyllodes tumors of the breast: a review of 32 cases. *Am Surg* 2000; 66:360-6.
9. Chao T-C, Lo Y-F, Chen M-F. Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiology* 2003; 13:88-93.
10. Kurt A, Tatlıdede S, Sade C, et al. A giant cystosarcoma phyllodes. *Breast J* 2004; 10:546-7.
11. Grenier J, Delbaldo C, Zelek L, Piedbois P. Tumeurs phyllodes et sarcomes du sein: mise au point. *Bulletin du Cancer* 2010; 97(10): 1197-207.
12. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, et al. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol* 2006; 59:454-9.
13. Krishnamurthy S, Ashfaq R, Shin HJ, et al. Distinction of phyllodes tumor from fibroadenoma: a reappraisal of an old problem. *Cancer* 2000; 90:342-49.
14. Shimizu K, Masawas N, Yamada T, et al. Cytologic evaluation of phyllodes tumor as compared to fibroadenomas. *Acta Cytol* 1994; 38:891-7.
15. Zurrida S, Bartoli C, Galimberti V, et al. Which therapy for unexpected phyllode tumor of the breast? *Eur J Cancer* 1992; 28:654-7.
16. Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, et al. Phyllodes tumours of the breast: a clinic-pathological review of thirty-two cases. *Histopathology* 1995; 27:205-18.
17. Barth R Jr. Histologic features predict local recurrence after breast conservative therapy of phyllodes tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57:291-5.
18. de Roos W, Kaye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumours of the breast. *Br J Surg* 1999; 86:396-9.