



Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

**Aspectos imunohistoquímicos e moleculares dos tumores phyllodes
da mama e as repercussões no diagnóstico e tratamento: uma revisão
de escopo**

Gama-DF
2023

LUIZ DE PAULA SILVEIRA NETO

Aspectos imunohistoquímicos e moleculares dos tumores phyllodes da mama e as repercussões no diagnóstico e tratamento: uma revisão de escopo

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Dra. Luíza Cesca Piva

Gama-DF
2023

LUIZ DE PAULA SILVEIRA NETO

Aspectos imunohistoquímicos e moleculares dos tumores phyllodes da mama e as repercussões no diagnóstico e tratamento: uma revisão de escopo

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 01 de Novembro de 2023.

Banca Examinadora

Prof. Dra. Luíza Cesca Piva
Orientadora

Prof. Dr. Carlos de Almeida Baptista Sobrinho
Examinador

Prof. MSc. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Aspectos imunohistoquímicos e moleculares dos tumores phyllodes da mama e as repercussões no diagnóstico e tratamento: uma revisão de escopo

Luiz de Paula Silveira Neto¹

Resumo

O tumor phyllodes (TP) é uma neoplasia constituída de elementos mesenquimais e epiteliais. Histologicamente é dividido em benigno, limítrofe e maligno. O diagnóstico é feito com exames de imagem e estudos anátomo-patológicos. O tratamento padrão é a excisão cirúrgica com margens amplas. Porém, não há consenso na literatura sobre a real importância da imunohistoquímica e seus impactos no tratamento e prognóstico. Esse trabalho tem como metodologia uma revisão bibliográfica de escopo, usando descritores “phyllodes tumor” AND “immunohistochemistry” nas bases PubMed, SciELO, LILACS, Cochrane Library, NIH, Clinical Trials, NICE e BVSMS. Os objetivos são apontar a importância dos marcadores imunohistoquímicos e moleculares no diagnóstico, tratamento e prognóstico dos TPs. Foram identificadas 424 publicações e ao final 39 estudos foram analisados. Os resultados demonstram que inúmeros marcadores têm sido estudados para melhorar a acurácia no diagnóstico dos TPs, como p53, Ki67, CD117, EGFR, p16, VEGF, CD34, β -catenina, E-caderina, B7H3, EZH2, ZEB1/ILK, c-Kit, BIK, p-BIK, CD44 e marcadores de células-tronco cancerígenas. A maior expressão de E-caderina, β -catenina e CD34 corrobora para o diagnóstico de TP benigno. Uma maior expressão de Ki67 e p53 foi verificada nos TPs malignos. A alta expressão estromal de EZH2 nos TP malignos foi relatada em casos com menor sobrevida livre de doença e sobrevida global, assim como as baixas expressões das proteínas BIK e p-BIK. Em conclusão, a remoção cirúrgica ampla está consolidada como tratamento padrão, porém a imunohistoquímica é uma potencial ferramenta à histopatologia, e no futuro poderá impactar no tratamento e prognóstico desses tumores.

Palavras-chave: Imunohistoquímica; Tumores Phyllodes; Diagnóstico; Tratamento.

Abstract

Phyllodes tumor (TP) is a neoplasm made up of mesenchymal and epithelial elements. Histologically it is divided into benign, borderline and malignant. The diagnosis is made with imaging exams and anatomopathological studies. The standard treatment is surgical excision with wide margins. However, there is no consensus in the literature about the real importance of immunohistochemistry and its impacts on treatment and prognosis. This work's methodology is a scoping bibliographic review, using descriptors “phyllodes tumor” AND “immunohistochemistry” in the databases PubMed, SciELO, LILACS, Cochrane Library, NIH, Clinical Trials, NICE and BVSMS. The objectives are to highlight the importance of immunohistochemical and molecular markers in the diagnosis, treatment and prognosis of PD. 424 publications were identified and in the end 39 studies were analyzed. The results demonstrate that numerous markers have been studied to improve the accuracy in the diagnosis of PDs, such as p53, Ki67, CD117, EGFR, p16, VEGF,

¹ Graduando do Curso de Bacharelado em Medicina, pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: LUIZ.NETO@medicina.uniceplac.edu.br .

CD34, β -catenin, E-cadherin, B7H3, EZH2, ZEB1/ILK, c-Kit, BIK, p-BIK, CD44 and cancer stem cell markers. The higher expression of E-cadherin, β -catenin and CD34 corroborates the diagnosis of benign PD. Greater expression of Ki67 and p53 was observed in malignant PTs. High stromal expression of EZH2 in malignant PD has been reported in cases with lower disease-free survival and overall survival, as well as low expressions of BIK and p-BIK proteins. In conclusion, extensive surgical removal is consolidated as standard treatment, however immunohistochemistry is a potential tool for histopathology, and in the future it could impact the treatment and prognosis of these tumors.

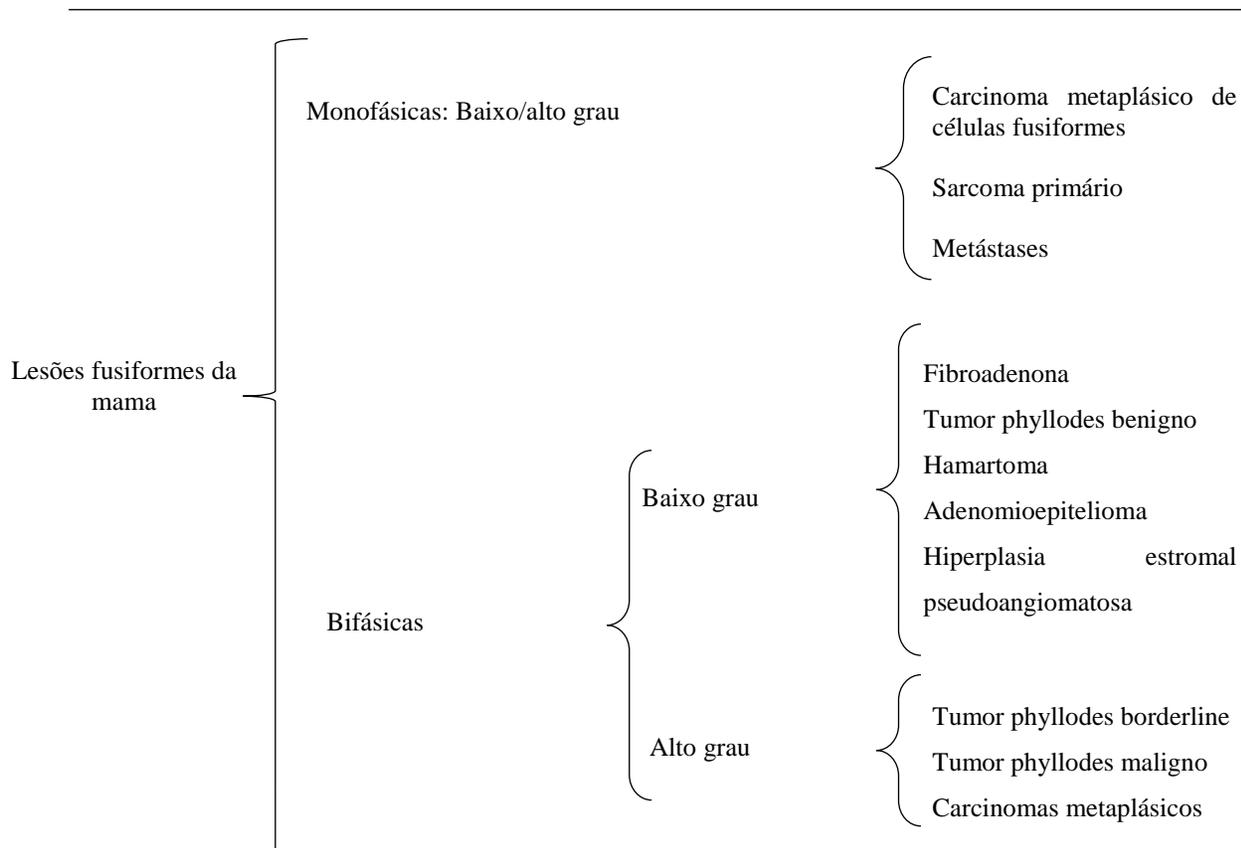
Keywords: Immunohistochemistry; Phyllodes Tumors; Diagnosis; Treatment.

1 INTRODUÇÃO

As lesões fusiformes da mama representam um amplo espectro de entidades, variando de condições reativas não neoplásicas a tumores malignos de alto grau. A ampla gama desses tumores torna as lesões de células fusiformes da mama uma armadilha diagnóstica (NI et al., 2022).

Nesse contexto, as lesões fusiformes da mama são classificadas como bifásicas ou monofásicas, com as primeiras incluindo células fusiformes e componentes epiteliais, e as últimas incluindo apenas elementos fusiformes. Posteriormente, cada categoria é subclassificada como lesões de baixo ou de alto grau. No grupo bifásico de baixo grau, as lesões mais comuns são o fibroadenoma (FA) e o tumor phyllodes (TP) benigno. Outras lesões incomuns incluem o hamartoma, o adenomioepitelioma e a hiperplasia estromal pseudoangiomatosa. O grupo bifásico de alto grau inclui os TPs borderline/maligno e os carcinomas metaplásicos bifásicos produtores de matriz. No grupo monofásico de baixo grau e de alto grau, as possíveis lesões são carcinoma metaplásico monofásico de células fusiformes, sarcoma primário da mama e as metástases (Quadro 1).

Quadro 01: Classificação das lesões fusiformes da mama (NI et al., 2023).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023) com base em NI et al., 2023

O TP, como lesão fusiforme bifásica da mama, foi descrito pela primeira vez por Johannes Müller em 1838. Desde então, sua denominação tem apresentado variações constantes, porque esse tumor apresenta desafios consideráveis com relação a sua nomenclatura, diagnóstico histopatológico, apresentação clínica, tratamento e consequentemente no prognóstico, uma vez que apresenta riscos de recorrência e metástase. Atualmente, sua nomenclatura foi reatribuída pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1982 como TUMOR PHYLLODES (ALI et al., 2020).

Trata-se de uma neoplasia fibroepitelial relativamente rara, correspondendo a 2,5% dos tumores fibroepiteliais, 0,3% a 1% de todos os tumores primários da mama e representando 2% a 3% das neoplasias benignas. Acomete principalmente mulheres, da raça negra, de meia idade (40 a 50 anos), embora exista relatos em homens e mulheres jovens (FACINA et al., 2022).

Muitos sistemas de classificação para TPs foram propostos, todos baseados na avaliação das margens do tumor, celularidade, atipia do estroma, atividade mitótica e crescimento excessivo do estroma. A OMS recomenda um sistema de três níveis: benigno, limítrofe (borderline) e maligno (Quadro 2).

Quadro 2. Classificação dos tumores phyllodes segundo achados histopatológicos (FACINA et al., 2022).

Parâmetros	Benigno	Borderline	Maligno
Celularidade	Baixa	Moderada	Alta
Margem	Expansiva	Indefinida	Infiltrativa
Índice mitótico	≥ 4/10 campos	5-9/10 campos	≥ 10/10 campos
Pleomorfismo	Discreto	Moderado	Acentuado
Supercrescimento estromal	Ausente	Focal	Presente

Fonte: Elaborado pelo autor (2023) com base em FACINA et al., 2022.

Clinicamente, caracterizam-se pelo aparecimento de uma massa indolor, unilateral, firme, multilobulada e de crescimento rápido que pode atingir grandes dimensões, sendo chamada de gigante quando ultrapassa 10 cm de diâmetro (ARCE et al., 2022). Geralmente não invade a pele, porém, por seu grande volume, pode gerar estase venosa na pele, hiperemia e aumento da temperatura local. O acometimento axilar é raro e geralmente a disseminação é por contiguidade e hematogênica (TPs malignos).

A etiologia desses tumores é desconhecida, porém a literatura descreve alguns fatores de risco, como: Síndrome de Li-Fraumeni, ginecomastia, trauma, gravidez, aumento da atividade estrogênica e lactação. A natureza desses fatores não é bem compreendida, mas a endotelina-1, um estimulador do crescimento de fibroblastos mamários, pode contribuir (LIMAIEM et al., 2022).

Dessa forma, o diagnóstico dos TPs está ancorado nas informações clínicas, nos exames de imagem (ultrassonografia mamária, mamografia digital, tomossíntese e/ou ressonância nuclear magnética da mama) e na histopatologia. Porém, a avaliação histológica nem sempre prevê o real diagnóstico, o comportamento biológico de tumor, dificultando a determinação da evolução clínica e da terapêutica.

Nesse contexto, a imunohistoquímica (IHQ) e o estudo genético vêm buscando espaço para a melhor distinção desses tumores, e consequentemente suas repercussões no tratamento e prognóstico dessas pacientes (ARCE et al., 2022). Múltiplos marcadores imunohistoquímicos têm sido estudados na tentativa de melhorar a classificação dos TPs, prever seus tratamentos e

consequentemente seus desfechos. Estudos demonstram que p53, Ki67, CD117, EGFR, p16 e VEGF estão associados a graus histológicos de TPs, mas nenhum provou ser clinicamente útil. Além desses marcadores, este trabalho busca avaliar se é possível a associação dos receptores hormonais (estrogênio e progesterona), CD34, β -catenina e citoqueratinas com esses tumores. E, por que não, a pesquisa da proteína HER-2 nos TPs malignos.

Enfim, os aspectos imunohistoquímicos e moleculares dos TPs podem impactar no diagnóstico e no tratamento dos pacientes portadores dessa neoplasia?

Conforme mencionado acima, o aspecto histopatológico é considerado o padrão ouro no diagnóstico das lesões fusiformes da mama, mais especificamente dos TPs. Assim, essa revisão bibliográfica de escopo tem como objetivo geral apontar a importância dos marcadores imunohistoquímicos e moleculares nos TPs da mama; e como objetivos específicos apontar se o estudo dos marcadores moleculares através da IHQ pode contribuir para a acurácia do diagnóstico, assim como na diferenciação de FA e TP benigno, e apontar as repercussões dos marcadores imunohistoquímicos e moleculares no tratamento, prognóstico e consequentemente na sobrevida dessas pacientes.

2 METODOLOGIA

2.1 Tipo de Estudo

Revisão de escopo segundo diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-SCR), *consistindo na verificação de artigos seguindo um fluxograma em cinco fases (identificação, seleção, elegibilidade, inclusão e discussão)*.

2.2 Fonte de Busca

A literatura científica indexada foi consultada nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, *Cochrane Library*, *National Institutes of Health (NIH) Clinical Trials*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVSMS). Além disso, foi consultada no livro da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM).

2.3 Período de Busca

As publicações selecionadas foram publicadas entre 2018 e 2023.

2.4 Mecanismo de Busca e Descritores

Por meio dos descritores DeCS/MESH foi realizada busca booleana com os termos "phyllodes tumor" AND "immunohistochemistry" e seus correspondentes em espanhol e português. Foram identificadas 424 publicações. A triagem inicial foi realizada por meio do

aplicativo web RAYYAN (Intelligent Systematic Review), por meio de processo de semi-automatização. Após a exclusão de duplicatas, o autor selecionou estudos por títulos e resumos. Em seguida, todos os estudos selecionados foram lidos na íntegra, aplicando os critérios de elegibilidade e decidindo pela inclusão ou exclusão.

As publicações foram classificadas por meio de diagrama de decisão, com base em cinco fases, sendo elas: identificação, seleção, elegibilidade, inclusão e exclusão, garantindo a inclusão de estudos relacionados ao objetivo do trabalho.

Em seguida, na descrição dos resultados, as principais características dos estudos foram apresentadas abordando os seguintes tópicos: autores, ano e país; objetivo; método; profissão dos autores responsáveis; participantes ou amostras dos estudos (quadro 7).

2.5 Critérios de Inclusão

Esta revisão incluiu apenas artigos originais, ensaios clínicos e relatos escritos em inglês, espanhol e português que envolvem: (i) como doença, o TP, (ii) aspectos imunohistoquímicos desses tumores, (iii) avaliação da relação da IHQ diante do diagnóstico e tratamento dos TPs.

2.6 Critérios de Exclusão

Estudos excluídos foram os seguintes: (i) editoriais/opiniões de especialistas, (ii) cartas/comunicações e (iii) publicações em outros idiomas além dos estabelecidos para o estudo.

2.7 Aspectos Éticos

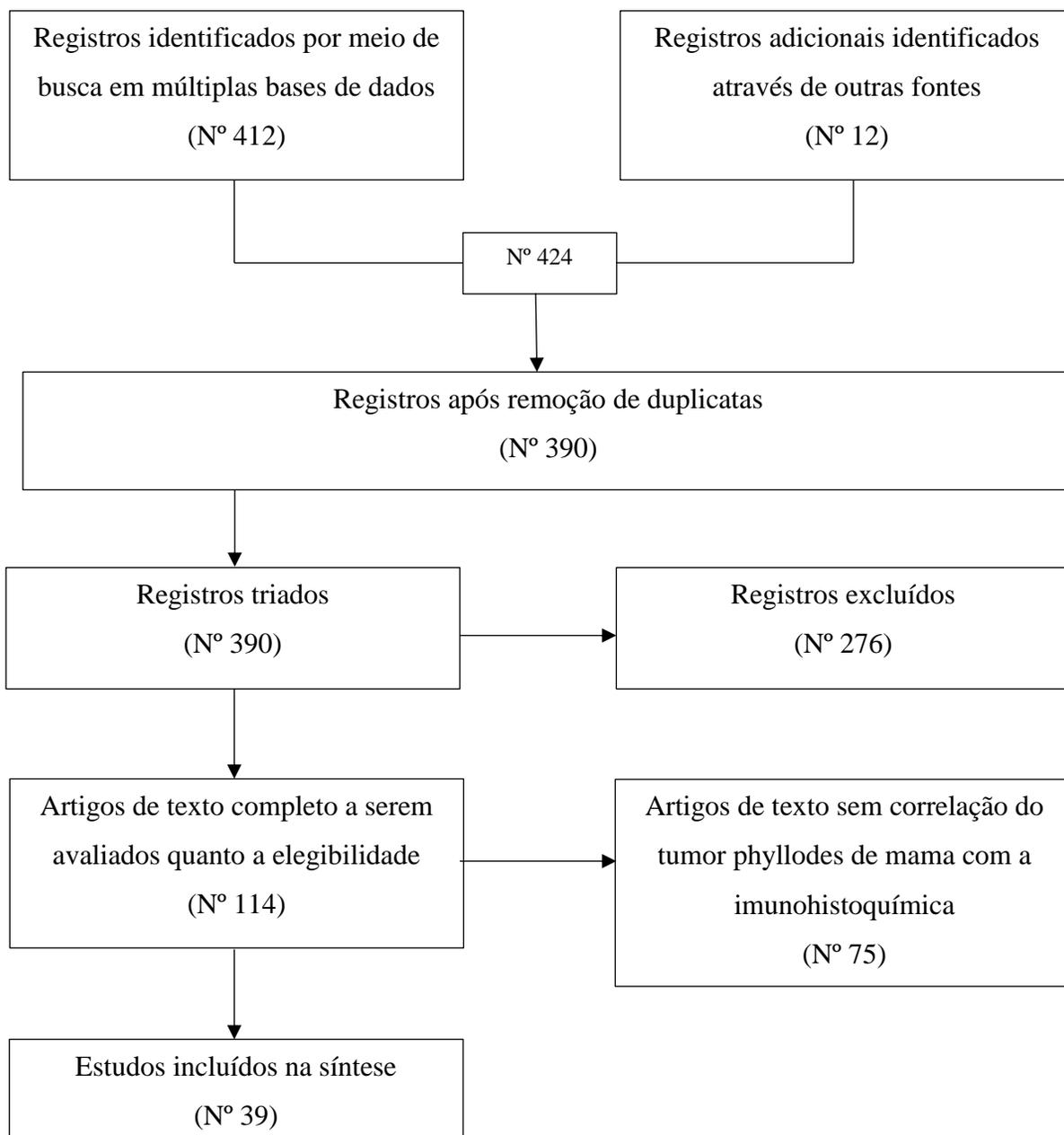
Por se tratar de uma revisão de escopo, modelo de trabalho o qual realiza um compilado de estudos acerca de uma problemática, e, portanto, não lidando com pacientes, não foi necessária submissão para avaliação por comitê de ética.

2.8 Declaração de Conflito de Interesses

Não há nenhum conflito de interesse acerca do assunto discutido neste trabalho.

3 RESULTADOS

Foram identificadas 424 publicações a partir da pesquisa nas bases de dados já mencionadas. No processo de triagem, após a exclusão de duplicatas, foram selecionados 390 artigos. Em seguida, com a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 114 artigos para leitura completa. Dessa maneira, foram considerados 39 artigos para a revisão e discussão (Figura 1). Além disso, no Quadro 3 foram apresentados os resultados da busca nas bases de dados já citadas.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 1: Fluxograma das etapas de seleção e análise dos estudos incluídos nesta revisão.

Quadro 3: Bases de dados pesquisadas usando descritores DeCS e MeSH pelo período de 2018 a 2023.

Palavra-Chave Bases de Dados	Breast Phyllodes Tumor	Descritores Phyllodes tumor and immunohistochemistry	Observação
PubMed	319	10	
NICE	01	0	
Clinical Trials	05	0	Completos: 3 Recrutamento: 1 Encerrado: 1
LILACS	25	0	
Cochrane Library	07	0	
BVSMS	48	0	
SciELO	18	0	
Livro da SBM	1	0	
TOTAL	424		

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A partir da leitura e análise dos artigos de texto completo e que relacionaram o TP e IHQ, o autor chega aos seguintes resultados:

Inúmeros marcadores imunohistoquímicos têm sido estudados na tentativa de melhorar a classificação dos TPs, corroborar no diagnóstico e prever seus desfechos.

Estudos demonstram que p53, Ki67, CD117, EGFR, p16 e VEGF estão associados a fatores histológicos de TP, ou seja, estão mais expressivos nos TP malignos e menos no TP benignos, mas nenhum provou ser clinicamente útil. Entre esses marcadores, a expressão de p53 e de Ki67 associou à sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) (LUCENA et al., 2023).

A expressão de PAX3 e SIX1 detectada por IHQ e expressão gênica foram identificados em TP malignos e borderline e se correlacionam com um desfecho clínico ruim (TAN et al., 2020).

Santiago et al. (2022) afirma que grande percentual dos TP expressará Ki67, p53, β -catenina e E-caderina positivos, porém pode haver sobreposição com FA. Ki67 é geralmente expresso em 7,7%, p53 em 3%, β -catenina em 60% e E-caderina em 100% dos TP benignos. Nos fibroadenomas, Ki67 é expresso em 2%, p53 em 1%, β -catenina em 40% e E-caderina em 100%. Em contraste, nos TP malignos este padrão geralmente muda: o Ki67 é expresso em 50%, o p53 em 20%, a β -catenina em 0% e a E-caderina tem um padrão semelhante aos TP benignos e FAs, numa proporção de 100%.

Yuan et al. (2023) em 80 lesões fibroepiteliais mamárias, observaram entre as proteínas examinadas por IHQ que o Ki67 estromal foi significativamente maior no TP do que no FA. O TP benigno apresentou expressão estromal de Ki67 maior, tanto aleatoriamente quanto em *hotspots* ($p < 0,001$ e $< 0,001$, respectivamente).

Já no FA complexo que é um subtipo do FA que não confere risco aumentado de câncer de mama além das características histológicas estabelecidas em grande coorte (NI et al., 2022), suas células do estroma podem ser imunorreativas para CD34 e β -catenina.

Chaudhary et al. (2020) em um estudo de 5 anos com 38 casos de TP, afirmam a correlação da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), CD10 e fator 8 com o grau

histológico de TP, embora o estudo tenha sido limitado pelo pouco número de TPs borderline.

Matei et al. (2021) apontam a ligação entre a expressão de três imunoindicadores (Ki67, p53 e CD10) e o grau de histopatologia dos TPs. O índice de marcação estromal Ki67 foi pelo menos o dobro em TPs malignos em comparação com TPs benignos. O p63 foi positivo focal em TPs malignos, mas negativo em FA e TPs benignos. Da mesma forma, foi relatado que CD34 e CD117 têm relação inversa nos tipos de TP, no sentido que o CD34 é expresso na maioria dos TPs benignos, mais baixo ou ausente nos malignos, enquanto CD117 parece ser expresso em grandes proporções de TPs malignos, menor nos TPs borderline e apenas em um terço dos TPs benignos.

Bansal et al. (2018) em sua revisão bibliográfica, afirmam que pode haver expressão anômala de citoqueratina e p63 no estroma de TPs malignos.

Em um relato de caso de TP maligno com diferenciação angiossarcomatosa, os autores observaram uma positividade para CD31 e focalmente para CD34 e reatividade numérica em pequeno foco para CD56, o que se correlaciona com TP com diferenciação angiossarcomatosa (RIOS et al., 2022).

Ahmed et al. (2022) apontam que a expressão estromal de EZH2, EZR e HMGA2 foi observada em 73 (20,3%), 53 (14,7%) e 28 (7,8%) dos 360 pacientes com TP, respectivamente. A coloração de CD24 e CD44 esteve ausente. Tais proteínas estão associadas à transição epitelial-mesenquimal (EMT) e às células-tronco cancerígenas (CSCs).

Li et al. (2019) estudaram as alterações em diferentes componentes da via AKT em TPs. Para isso, quatro marcadores biológicos (PTEN, INPP4B, PI3KCA e pAKT) foram investigados em 134 TPs através da IHQ. Observaram que a baixa expressão epitelial de INPP4B / PTEN acompanha menor SLD.

Em um estudo onde analisaram os desafios no diagnóstico por biópsia por agulha grossa (BAG) ou core biopsy nas lesões fibroepiteliais (FEL), observaram que nos TPs, a expressão de c-Kit e p53 aumenta com o seu grau histológico. A expressão de c-Kit foi observada em 17%, 24% e 46% dos TPs benignos, limítrofes e malignos, respectivamente. A expressão elencada de p53 é relativamente específica para TP maligno, já o CD34 é observado em TPs de graus histológicos mais baixos (TP benigno 38,3%; TP limítrofe 33,3%; TP maligno 5,9%). Um baixo índice de marcação Ki-67 (< 1-2%) é indicativo de TP benigno, mas um Ki67 mais elevado não consegue diferenciar entre TP limítrofe e maligno (LI et al., 2020).

Genco et al. (2021) ratifica que todas as lesões fusiformes benignas apresentam baixa expressão de EZH2, enquanto a alta expressão de EZH2 é observada na maioria das lesões malignas.

Akrida et al. (2018) corroboram com as evidências que a EMT, uma força matriz de progressão do câncer, está implicada na patogênese dos TPs. A quinase ligada à integrina (ILK), uma quinase de adesão focal, foi implicada no câncer e também na EMT.

Ruiz et al. (2020) estudaram as expressões das proteínas BIK e p-BIK testadas por IHQ em microarranjos de tecidos tumorais e demonstraram que o carcinoma canalicular (graus I e II b) e os TPs malignos apresentaram níveis de expressão muito baixos de BIK. Apenas os níveis de p-BIK demonstraram estar aumentados no carcinoma ductal invasivo (graus I, II A e II B).

Sun II Kim e Ja Seung Koo, em 2020, pesquisaram a expressão de marcadores CSCs em TPs de mama. Observaram que o TP borderline/maligno apresentou maior expressão de CD44 estromal que o TP benigno. No TP benigno, o CD166 apresentou expressão aumentada no componente epitelial. Os marcadores de CSCs foram mais expressos no estroma de graus histológicos superiores.

Kim et al. (2018) pesquisaram se a expressão aberrante das moléculas B7-H3 e B7-H4 poderiam ser alvos potenciais para o desenvolvimento futuro de abordagens imunoterapêuticas.

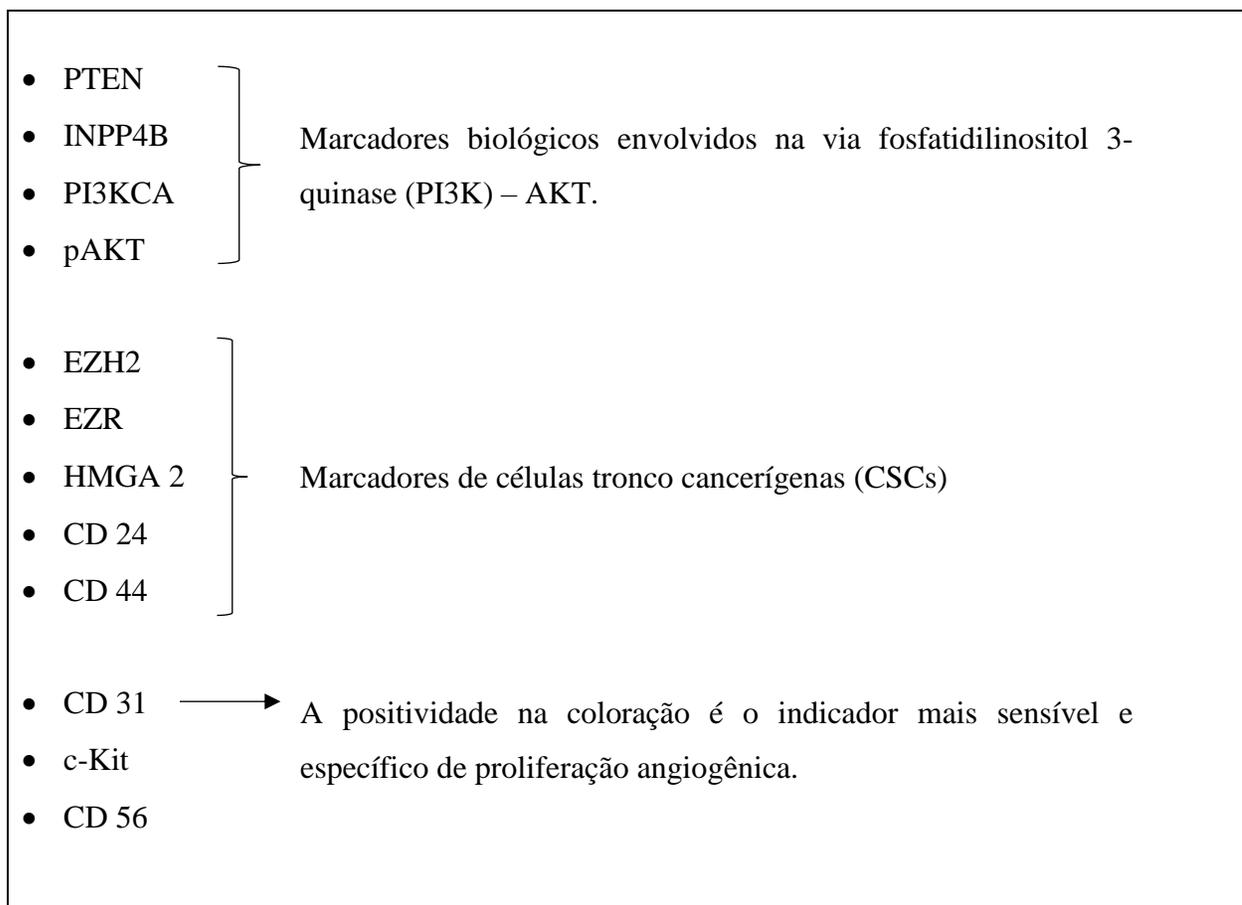
Observaram que o B7-H3 está envolvido na progressão dos TPs (16,7% dos TPs benignos, 46,1% dos TPs borderline e 66,7% nos TPs malignos). Entretanto, o RNA mensageiro e a proteína B7-H4 foram indetectáveis no compartimento estromal dos TPs.

Resultados sugerem que a expressão aberrante das moléculas B7-H3 está envolvida na progressão dos TPs e pode contribuir para a sua vigilância imunológica.

Nos quadros a seguir serão apresentados as relações encontradas nos estudos analisados. O quadro 4 mostra os principais marcadores imunohistoquímicos encontrados neste estudo bibliográfico de escopo.

Quadro 4: Principais marcadores imunohistoquímicos encontrados nesta revisão de escopo.

<ul style="list-style-type: none"> • ILK: Quinase ligada à integrina • E – caderina • β – catenina • N – caderina • Vimentina • ZEB1 	
<ul style="list-style-type: none"> • TWIST • CD44 • CD166 • ALDH1 	} Marcadores de células tronco cancerígenas
<ul style="list-style-type: none"> • Ki67 • p53 • Fli 1 	
<ul style="list-style-type: none"> • CD 10 • Fator 8 • VEGF: 	} Fatores de crescimento endotelial vascular
<ul style="list-style-type: none"> • CD34 • CD117 • Citoqueratina • p63 	



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O quadro 5 mostra a expressão dos marcadores biológicos e moleculares estudados por IHQ e suas possíveis relações com o grau histológico dos TPs.

Quadro 5: Expressão dos marcadores imunohistoquímicos nos TPs de mama

	Tumor Phyllodes Benigno	Tumor Phyllodes Borderline	Tumor Phyllodes Maligno
Expressão Positiva ou Aumentada	E-caderina (100%) β-Catenina (60%) CD34 (38,4%) Ki67 (?) c-Kit (17%) B7-H3 (16,7%) p53 (13%)	B7-H3 (46,1%) CD 34 (33,3%) C-Kit (24%) Ki67 (?)	B7-H3 (66,7%) P53 (47%) Ki67 CD117 EZH2 (88%) ZEB1 / ILK c-Kit (46%) p63 (focal) Citoqueratina CSC (focal)

	Tumor Phyllodes Benigno	Tumor Phyllodes Borderline	Tumor Phyllodes Maligno
Expressão Negativa Ou Diminuída	Ki 67 (estroma): 1-2% CD117 p53 (10%) p63 EZH2 CD 44	CD 34 P53 (3%)	CD 34 (5,9%) INPP4B PTEN BIK p-BIK

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O quadro 6 mostra a expressão dos marcadores imunohistoquímicos e moleculares correlacionados com a diminuição da SG e da SLD nos TPs malignos.

Quadro 6: Marcadores imunohistoquímicos e sobrevida nos TPs malignos.

Sobrevida	Tumor Phyllodes
Diminuição da Sobrevida livre de doença	p53
	Ki67
	PAX 3
	SIX 1
	INPP4B
	PTEN
	EZH2
Diminuição Da Sobrevida Global	p53
	Ki67
	PAX 3
	SIX 1
	INPP4B
	PTEN
	EZH2

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

A seguir, as principais características das publicações utilizadas nesta revisão de escopo são apresentadas na Quadro 7.

Quadro 7: Principais características dos artigos incluídos na revisão.

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
RIOS-CÓRDOBA, Diana Carolina et al.,2022 Colômbia	Relato de caso de uma mulher de 25 anos com TP maligno de alto grau com diferenciação angiossarcomatosa e envolvimento axilar. Manejado com mastectomia radical modificada e radioterapia adjuvante.	Relato de Caso	Cirurgião Oncológico	Mulher de 25 anos com TP maligno de alto grau	CES Medicina - Volume 36, Edição 2, pp. 132-139 DOI: 10.21615/cesm.edic.6808
Arora, S., Rana, D., Pujani, M. et al., 2018 Índia	Apresentação de um caso clínico de sarcoma maligno primário da mama, cujo diagnóstico foi estabelecido com base na histopatologia e também na IHQ.	Relato de Caso	Patologista	Paciente do sexo feminino, 33 anos, com diagnóstico de sarcoma estromal primário.	Indian J Surg Oncol - Volume 9, Edição 3, pp. 387-390 DOI: 10.1007/s13193-018-0750-x
ROCKBRAND CAMPOS, Leyla Priscilla et al., 2020 Costa Rica	Educar a população médica sobre o TP, sobre diagnóstico temporário, manejo terapêutico e acompanhamento, para a diminuição de incidência em complicações e mortalidade.	Revisão Bibliográfica	Cirurgião Geral	Mulheres entre os 35 e 55 anos, com uma média de 45 anos.	Medicina Legal de Costa Rica - Volume 37, Issue 1, pp. 146-153 DOI:ISSN 2215-5287.

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
Syed Salahuddin Ahmed et al.,2022 Singapura	Avaliar a expressão de marcadores CSC; potenciador de zeste homólogo 2 (EZH2), CD24 e CD44 e proteínas associadas a EMT; ezrin (EZR) e grupo de alta mobilidade AT-hook 2 (HMGA2) em tumores phyllodes.	Artigo Científico	Patologistas	Pacientes que apresentaram diagnóstico de TP presentes no Hospital Geral de Cingapura.	J Clin Pathol - Volume 75, Edição 5, pp. 316-323 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-207068
SANTIAGO-SANABRIA, Leopoldo et al.,2022 México	Apresentação de um caso clínico de um TP bilateral.	Relato de Caso	Ginecologista	Paciente de 50 anos, com história obstétrica de duas gestações e duas cesarianas.	Ginecologia e obstetrícia do México - Volume 90, Edição 11, pp. 933-941 DOI: 10.24245/gom.v90i11.6977
TEVATIA, Manvir S. et al. ,2021 Índia	Categorizar as lesões mamárias com morfologia mesenquimal e estudar EMT na IHQ.	Estudo retrospectivo	Patologista	Foram incluídos todas as mastectomias, mastectomias, biópsias de excisão relatadas, bem como biópsias com agulha grossa de lesões mamárias que exibiam morfologia mesenquimal/não epitelial, completa ou parcialmente. Carcinomas mamários sem qualquer morfologia	J Lab Physicians - Volume 13, Edição 4, pp. 362-367 DOI: 10.1055/s-0041-1732492

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
				mesenquimal/não epitelial, fibroadenomas e linfomas não foram incluídos.	
FARIDI, Shahbaz Habib et al., 2018 Índia	Avaliar a progressão de fibroadenoma para tumor phyllodes maligno em uma mulher de 14 anos.	Relato de Caso	Cirurgião oncológico e patologista	Paciente de 14 anos, do sexo feminino, operada duas vezes anteriormente com diagnóstico de fibroadenoma complexo na mesma mama.	J Coll Physicians Surg Pak - Volume 28, Edição 1, pp. 69-71 DOI: 10.29271/jcpsp.2018.01.69
YUAN, Men et al., 2023 Japão	Avaliar a possibilidade de distinguir fibroadenoma de TP benigno da mama por meio da expressão estromal do Ki6.	Estudo coorte	Patologista	Investigação retrospectiva de 80 lesões fibroepiteliais mamárias.	Int J Surg Pathol - Volume 0, Issue 0, pp. 1066896923117 1132-1066896923117 1132 DOI: 10.1177/10668969231171132
KUMAR, Ashutosh et al., 2021 Índia	Identificar um biomarcador distinto para TPs da mama.	Estudo retrospectivo	Anatomistas e Cirurgião	Tecido mamário humano fresco foi obtido de TPs mamários excisados cirurgicamente e tumores fibroadenoma (teste), câncer de mama (controle positivo) e tecido mamário normal (controle negativo).	Cancer Rep (Hoboken) - Volume 4, Issue 1, pp. e1300-e1300 DOI: 10.1002/cnr.21300
ATRAM, Manisha;	Diferenciar o TP Maligno do	Estudo retrospectivo	Patologista	Revisão de onze casos de	Indian J Surg Oncol - Volume

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
GUPTA, Anupama; GANGANE, Nitin M. ,2022 Índia	Tumor Sarcomatoso Heterólogo			TP maligno com diferenciação sarcomatoso heterólogo entre 2009 e 2020.	13, Issue 4, pp. 723-730 DOI: 10.1007/s13193-022-01525-7
NG, Dave Yong Xiang et al., 2022 Singapura	Estabelecer um novo xenoinxerto derivado de paciente em camundongo e um modelo de linhagem celular de TP maligno (MPT-S1). Além disso, caracterizar o perfil genômico deste modelo através do sequenciamento completo do exoma e do perfil transcriptômico, e examinar os mecanismos subjacentes à sua vulnerabilidade terapêutica ao pazopanibe.	Estudo pré-clínico	Patologista e Cirurgião	Uma mulher chinesa de 51 anos foi diagnosticada com TP maligna da mama esquerda.	NPJ Breast Cancer - Volume 8, Edição 1, pp. 44-44 DOI: 10.1038/s41523-022-00413-1
LI, Joshua et al., 2019 China	Investigar a expressão de quatro marcadores biológicos envolvidos nesta via (PTEN, INPP4B, PI3KCA e pAKT) em 134 TPs através do uso de IHQ.	Estudo retrospectivo	Patologista	134 espécimes de excisão cirúrgica de TPs de 126 pacientes. A idade dos pacientes variou de 17 a 86 anos (média de 42,8 anos).	Histopathology - Volume 74, Issue 4, pp. 567-577 DOI: 10.1111/his.13782

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
RAKHA, Emad A. et al., 2022 Estados Unidos	Apresentar uma abordagem para o diagnóstico de lesões fusiformes mamárias, destacando as principais características de cada entidade e as possíveis armadilhas, principalmente por punção por agulha grossa.	Revisão de literatura	Patologista	Avaliação de lesões fusiformes da mama	Virchows Arch - Volume 480, Edição 1, pp. 127-145 DOI: 10.1007/s00428-021-03162-x
YOON, Ester et al.,2022 Estados Unidos	Apresentar as principais atualizações patológicas e clínicas das lesões de células fusiformes de alto grau da mama.	Revisão de Literatura	Patologista	Avaliação de lesões fusiformes de alto grau da mama.	Surg Pathol Clin - Volume 15, Edição 1, pp. 77-93 - publicado em 01/01/2022 DOI: 10.1016/j.path.2021.11.005
NI, Yunbi; TSE, Gary M., 2023 China	Revisar a classificação das lesões de células fusiformes da mama, incluindo características clínicas, características morfológicas e o papel da IHQ, bem como ferramentas moleculares no auxílio ao diagnóstico diferencial.	Revisão de literatura	Patologista	Avaliação de lesões fusiformes da mama	DOI:10.5858/ar pa.2022-0048-RA
ZHANG, Lingxin et al., 2020. Estados Unidos	Realizar uma avaliação abrangente das características clínicas,	estudo de coorte	Patologista e bioquímico	Um total de 31 pacientes com TP de baixo grau e 30 pacientes com	NPJ Breast Cancer - Volume 6, Issue 0, pp. 27-27

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
	histopatológicas, imunofenotípicas e proteômicas do tumor phyllodes de baixo grau e do fibroadenoma para explorar semelhanças e diferenças entre essas duas entidades.			fibroadenoma foram incluídos nesta análise. Todos os pacientes eram do sexo feminino.	DOI: 10.1038/s41523-020-0169-8
KIM, Sun II; KOO, Ja Seung., 2020 Coreia do Sul	Determinar o padrão de expressão do marcador de CSCs em TP e compreender suas implicações clínicas e patológicas.	Revisão de literatura	Patologistas	A imunohistoquímica CD44, CD166, ALDH1 e Ki-67 foi realizada em um microarranjo tecidual de 185 casos de amostras de TP (138 benignos, 32 limítrofes, 15 malignos)	Revista: Cancer Biomark - Volume 29, Edição 2, pp. 235-243 DOI: 10.3233/CBM-191276
ALI, Nurul Atiah Mohd et al., 2020 Malásia	Estudar a expressão do Ki67 e P53 no TP e ver sua relação com a classificação do tumor.	Estudo transversal retrospectivo	Patologistas	57 blocos de tecido de tumor phyllodes arquivados, fixados em formol e embebidos em parafina, dos anos de 2015 a 2018.	Revista: Asian Pac J Cancer Prev - Volume 21, Edição 9, pp. 2653-2659 DOI:10.31557/APJCP.2020.21.9.2653
CHAUDHARY, Dimple et al., 2020 Índia	Avaliar a utilidade do VEGF, CD10 e fator 8 na classificação do TP.	Estudo transversal retrospectivo	Patologistas e Cirurgiões gerais	Incluiu 38 casos de TP classificados como 21 casos de phyllodes benignos (55,2%), 4 casos de tumores phyllodes	Revista: J Cancer Res Ther - Volume 16, Edição 6, pp. 1408-1411 DOI: 10.4103/jcrt.JC RT_300_18

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
				limítrofes (10,5%) e 13 casos de tumores phyllodes malignos (34,2%)	
CARPENTER, Philip M. et al., 2018. Estados Unidos	Determinar a distribuição e o significado potencial da laminina 332 (LM332) no câncer de mama.	Estudo de coorte	Epidemiologistas e patologistas	297 tecidos de tumor de 1994 a 1995 foram corados para receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PgR), HER2 e cadeia β 3 LM332.	Revista: Hum Pathol - Volume 82, Issue 0, pp. 289-296 DOI: 10.1016/j.humpath.2018.08.003
BANSAL, Meenakshi; CHEN, Jianzhi; WANG, Xi., 2018 China	Diferenciar TPs malignos de carcinomas metaplásicos por meio da coloração imunohistoquímica para coquetel de citoqueratina e p63.	Estudo transversal	Patologistas	Incluiu 43 TPs (27 benignos, 6 limítrofes e 10 malignos) e 22 carcinomas metaplásicos, constituídos por pelo menos 80% de células fusiformes.	Revista: Appl Immunohistochem Mol Morphol - Volume 26, Issue 3, pp. 198-201 DOI: 10.1097/PAI.0000000000000453
CHEN, Po-Han; BOSSUYT, Veerle; REISENBICHLER, Emily., 2021 Estados Unidos	Avaliar a expressão nuclear do fator intensificador linfóide 1 (LEF-1), um fator de transcrição a jusante da sinalização Wnt / β -catenina, em lesões fibroepiteliais da mama.	Estudo retrospectivo	Patologistas	Incluiu 24 lesões benignas, 11 tumores phyllodes limítrofes e 8 tumores phyllodes malignos.	Revista: Hum Pathol - Volume 108, Edição 0, pp. 68-75 DOI: 10.1016/j.humpath.2020.11.009
AKRIDA, Ioanna et al., 2018.	Investigar a expressão dos marcadores ILK e EMT em	Estudos transversal	Anatomistas, Patologistas e Cirurgiões	Incluiu 96 tumores de mama phyllodes	Revista: Histol Histopathol - Volume 33, Edição 9, pp.

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
Grécia	tumores de mama phyllodes em relação ao grau do tumor.			humanos (48 benignos, 27 limítrofes, 21 malignos).	937-949 DOI: 10.14670/HH-11-987
KIM, Ga-Eon et al., 2018. Coreia do Sul	Avaliar a expressão de B7-H3 e B7-H4 em TPs e avaliar a associação com o grau e comportamento clínico dos TPs.	Estudo transversal prospectivo	Patologistas	A idade média e o tamanho do tumor foram de 46,5 anos e 6,1 cm em pacientes com TPs malignos, 43,7 anos e 5,9 cm naqueles com TP limítrofes e 39,6 anos e 4,2 cm naqueles com TPs benignos.	Revista: Tumor Biol - Volume 40, Edição 11, pp. 1010428318815032-1010428318815032 DOI: 10.1177/1010428318815032
GENCO, Iskender Sinan et al., 2021. Estados Unidos	Avaliar a expressão de EZH2 em vários tumores benignos (fibromatose, miofibroblastoma, neurofibroma, fasceíte nodular, TP benigno) e malignos, TP, carcinoma metaplásico de mama e angiossarcoma, lesões de células fusiformes como potencial marcador diagnóstico e terapêutico.	Estudo de coorte	Patologistas	Incluiu 87 tecidos tumorais de 2006 a 2019	Revista: Pathol Int - Volume 71, Edição 6, pp. 415-419 - publicado em 01/01/2021 DOI: 10.1111/pin.13093
ZHANG, Lu et al., 2023 China	Rastrear um potencial marcador da proteína central versicana	Estudo de caso-controle	Patologistas	72 pacientes do sexo feminino com diagnóstico de TPs, das quais	Ann Diagn Pathol - Volume 66, Edição 0, pp. 152176-152176

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
	(VCAN) por meio de análise microproteômica, com análise da expressão imunohistoquímica de VCAN e sua associação com características clínicas e patológicas em uma série de casos de TPs, para validar sua utilidade na classificação desses.			30 tinham histórico de recorrência. No momento do diagnóstico inicial, a idade média do paciente era de 34 anos, o tamanho médio do tumor era de 33 mm e a localização do tumor foi no lado direito em 30 casos.	DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152176
LIU, Naiquan et al.,2023 China	Explorar o diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico do TP maligno de mama gigante ou sarcoma (GBPS) em uma coorte retrospectiva do mundo real.	Estudo de coorte retrospectivo	Oncologistas	Entre 2008 e 2021 foram registrados 6.000 casos de tumores de mama, entre os quais foram selecionados 348 casos de TP e sarcomas de mama. Todos os pacientes eram mulheres, com idade mediana de 38,5 anos.	Jornal: BMC Cancer - Volume 23, Edição 1, pp. 801-801 DOI: 10.1186/s12885-023-11279-2
MATEI, Ramona-Andreea et al.,2021 Romênia	Resumir e discutir algumas das principais características dos TPs benignos gigantes, bem como dificuldades diagnósticas e terapêuticas.	Relato de caso	Cirurgião geral, cirurgião plástico e endocrinologista	Mulher de 24 anos que se apresentou ao Departamento de Oncologia por rápido aumento de volume da mama esquerda.	Revista: Rom J Morphol Embryol - Volume 62, Edição 4, pp. 1035-1044 DOI: 10.47162/RJME.62.4.16
LI, Josué JX; GARY, M. Tse.,2020	Discutir problemas comuns	Revisão de literatura	Patologista	-----	Revista: Patologia - Volume 52,

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
China	encontrados em biópsias por agulha grossa de lesões fibroepiteliais incluindo o estabelecimento de um diagnóstico de TP limítrofe/maligno em uma biópsia consistindo de células fusiformes malignas, diferenciando TP de fibroadenoma em biópsia por agulha grossa, classificando TP de grau histológico intermediário e avaliando tumores estromais periductais.				Edição 6, pp. 627-634 DOI: 10.1016/j.patho.2020.06.005
RUIZ-ESPARZA-GARRIDO, Ruth et al., 2020 México	Determinar os níveis de expressão da BIK em tecidos de câncer de mama de diferentes subtipos histológicos e aprofundar a participação da BIK nesse tipo de câncer.	Estudo de coorte	Infectologista, Geneticista,	90 Tecidos tumorais e 40 tumores adjacentes foram obtidos de mulheres com mais de 45 anos com câncer de mama.	Revista: Cirugia y Cirujanos (Edição em Inglês) - Volume 88, Edição 2, pp. 163-169 DOI: 10.24875/CIRU.19001039
ARCE, Carlos et al., 2022 Paraguai	Apresentar o caso de uma paciente com TP maligno gigante em mama esquerda, com excisão	Relato de Caso	Oncologista	Uma mulher de 41 anos apresentou história de 4 meses de tumor de rápido crescimento na	Revista: An. Fac. Cienc. Med. (Assunção) vol.55 no.1 DOI:10.18004/

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
	com margem de segurança e reconstrução imediata.			mama esquerda.	anales/2022.05 5.01.83
CHA, Yoon Jin; KOO, Ja Seung.,2020 Coreia do Sul	Avaliar a expressão de EMP1, EMP2 e EMP3 em TPs de mama e investigar suas implicações clínicas.	Estudo de coorte	Patologista	185 TPs foram incluídos neste estudo, sendo 138 tumores benignos, 32 borderline e 15 malignos.	Revista: PLoS One - Volume 15, Edição 8, pp. e0238466-e0238466 DOI: 10.1371/journal.pone.0238466
SARNO, Sabrina et al.,2020 Itália	Analisar a expressão imunohistoquímica de homeoproteínas parálogas HOX13 em uma série de casos de TPs para validar sua utilidade na classificação histológica.	Estudo de coorte	Patologista	28 amostras de 2005 a 2018, 10 amostras de TPs benignos, 10 limítrofes e 8 malignos.	Revista: Int J Clin Exp Pathol. 2020; 13(9): 2348–2351 Não apresenta DOI
SCHILLEBEECKX, Charlotte et al.,2018 Bélgica	Relatar um caso de uma paciente com TP gigante na mama esquerda.	Relato de Caso	Cirurgião	Paciente de 57 anos deu entrada no pronto-socorro com queixa de perda de líquidos e tumor ulcerado de rápido crescimento na mama esquerda.	Revista: Rare tumors, v. 8, n. 3, p. 102-104. DOI: 10.4081/rt.2016.6299
YUN, Jihui et al.,2023 Coreia do Sul	Apresentar os perfis moleculares dos TPs malignos e, a possibilidade de levar à classificação molecular e potencial terapia direcionada, e	Revisão integrativa	Geneticista, Biólogo molecular, Cirurgião e Patologista	Tecidos congelados de TPs malignos.	Revista: British Journal of Cancer, v. 128, n. 4, p. 626-637. DOI: 10.1038/s41416-022-02064-2

Autores, Ano e País	Objetivo	Método	Profissionais responsáveis	Participantes ou Amostras	Revista e DOI
	avaliar se o modelo PDX pode ser uma ferramenta útil para estudar a patogênese de neoplasias fibroepiteliais e para triagem pré-clínica de medicamentos para encontrar novas estratégias terapêuticas.				

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

4 DISCUSSÃO

A presente revisão de escopo tem como objetivos apontar a importância da IHQ nos TPs em vista da variabilidade interobservador entre os patologistas na classificação deste tumor em benigno, borderline e maligno, assim como avaliar as repercussões da IHQ no diagnóstico, no tratamento e no prognóstico dessa neoplasia.

Ali et al. (2020) observou uma associação significativa da expressão de Ki67 e p53, alto índice mitótico e características histológicas com TP malignos. Porém, recomenda-se estudos adicionais com tamanho amostral maior para prever a relação grau tumoral, prognóstico e SLD.

Em várias análises imunohistoquímicas de TPs, o Ki67, o CD117 e o p53 mostraram-se úteis no diagnóstico, porém com sensibilidade variável. Já o CD10 mostrou resultados contraditórios.

É observada a expressão positiva da E-caderina e β -catenina nos TPs benignos, principalmente no componente epitelial, porém a expressão desses marcadores, juntamente com citoqueratinas, IGF e EGFR não mostraram utilidade na prática até agora (SANTIAGO et al. (2022).

O FA é a lesão bifásica de baixo grau mais comum e geralmente apresenta como uma massa indolor, solitária, firme, de crescimento lento, bem definida e na maioria das vezes menor que 3 cm. Em relação aos exames de imagem, o FA e o TP benigno geralmente apresentam aparência semelhante, sendo necessário um diagnóstico exato das amostras obtidas por biópsia incisional ou BAG (core biopsy), a fim de escolher o tratamento adequado, incluindo procedimentos cirúrgicos, pois às vezes é difícil diferenciar patologicamente esses dois tumores devido às semelhanças histológicas (YUAN et al., 2023).

Nesse contexto, pesquisas vem sendo realizadas, para elucidar marcadores para distinguir FA e TP benigno. Yuan, et al. (2023) observou uma maior expressão estromal de Ki67 ($p < 0,001$) no TP benigno.

Os estudos de Zhang et al. (2020) mostraram uma sobreposição significativa na porcentagem de células com coloração positiva para Ki67, p53, β -catenina e E-caderina entre TP

benigno e FA. Estudaram separadamente o perfil proteômico do estroma e do componente epitelial e os resultados não mostraram diferença significativa.

A EMT é um processo importante durante a embriogênese. A desregulação da EMT causa perda de polaridade celular, diminuição da adesão intercelular, aumento da motilidade e invasividade, promovendo a progressão tumoral. Da mesma forma CSCs promovem o crescimento, a resistência e a recorrência do tumor. Assim, Ahmed et al. (2022) apontam que proteínas associadas a EMT e CSCs, como a EZH2 e EZR, se expressas no estroma, correlacionam-se significativamente com características tumorais agressivas, como hiperceularidade estromal, atipia, mitoses e bordas tumorais permeativas.

Não há dúvida que todas as lesões fusiformes benignas da mama apresentam baixa expressão de EZH2, enquanto a alta expressão de EZH2 é observada na maioria das lesões malignas, dentre elas os TPs malignos.

Marcadores CSCs, CD44 e CD166 são expressos nos componentes epitelial e estromal dos TPs, já o ALDH1, é expresso apenas no componente estromal. No componente estromal, a expressão de CSCs aumenta com o maior grau histológico de TP.

Chaudhary et al. (2020) concluiu que a expressão de VEGF, CD10 e fator 8 correlacionou-se de modo significativo nos TP, ou seja, o aumento da expressão desses marcadores com o aumento do grau pode auxiliar no diagnóstico e orientar o tratamento.

Ni et al. (2023) observou que a concordância diagnóstica de TP borderline e TP maligno é subótima, com taxa de concordância inferior a 50%. Apesar da associação do grau tumoral com a expressão de biomarcadores, incluindo Ki67, CD10, CD117, CD34 e p53, seu uso na definição do grau tumoral e comportamento clínico potencial continua limitado.

Apesar de não ser o objetivo desta revisão bibliográfica de escopo, observa-se que estudos de sequenciamento genético vêm sendo realizados para auxiliar no diagnóstico e tratamento dos TPs, como foi observado a mutação do gene *MED-12* no componente estromal dos FA (60%) e em maior proporção no TP benigno (58 a 88%). Porém, nos TP malignos, a *MED-12* mutado está presente em taxa menor.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, esta revisão bibliográfica de escopo aponta resultados isolados de diversos estudos, porém se estudados em conjunto podem corroborar com a propedêutica diante dos TPs. Não há dúvidas que o Ki67 estromal é um marcador potencial para distinguir FA e TP benigno. Há associação de características histológicas, alto índice mitótico e a expressão dos marcadores Ki67 e p53 nos TPs malignos. A alta expressão estromal de EZH2 presente nos TPs malignos parece estar associada a menor SLD e SG, sendo assim útil na previsão do prognóstico dessas pacientes. CSCs associam-se com o maior grau histológico de TPs. As proteínas BIK e p-BIK apresentaram expressões muito baixas nos TPs malignos. O IMP3 parece promissor para diferenciar TP maligno, benigno e borderline. E-caderina (100%) e β -catenina (60%) estão expressos nos TPs benignos, sendo assim úteis na confirmação desse grau histológico e no diagnóstico diferencial com FA. Os marcadores imunohistoquímicos e moleculares já vêm auxiliando na comprovação dos graus histológicos dos TPs, principalmente nos TPs malignos. Apesar do tratamento dos TPs estar ancorado na remoção cirúrgica ampliada, variando desde a biópsia excisional até a mastectomia radical modificada, o tratamento adjuvante nos TPs malignos continua aberto a estudos. O estudo dos receptores de estrogênio, receptores de progesterona e do oncogene HER2 poderia auxiliar e

repercutir no tratamento desses tumores, através da endocrinoterapia, da quimioterapia e/ou das terapias alvo. Enfim, é importante ressaltar que a IHQ é uma potencial ferramenta diagnóstica na avaliação dos TPs, juntamente com as características histopatológicas e no futuro próximo poderá repercutir e impactar no tratamento e prognóstico destas pacientes.

REFERÊNCIAS

AHMED, Syed Salahuddin et al. Epithelial–mesenchymal transition and cancer stem cell interactions in breast phyllodes tumours: immunohistochemical evaluation of EZH2, EZR, HMGA2, CD24 and CD44 in correlation with outcome analysis. *Journal of Clinical Pathology*, v. 75, n. 5, p. 316-323, 2022. Disponível em <<https://jcp.bmj.com/content/75/5/316.abstract>>. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-207068>.

AKRIDA, Ioanna et al. Expression of EMT inducers integrin-linked kinase (ILK) and ZEB1 in phyllodes breast tumors is associated with aggressive phenotype. 2018. Disponível em <https://www.hh.um.es/Abstracts/Vol_33/33_9/33_9_937.htm>. <https://doi.org/10.14670/HH-11-987>.

ALI, Nurul Atiah Mohd et al. Ki67 and P53 expression in relation to clinicopathological features in phyllodes tumour of the breast. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, v. 21, n. 9, p. 2653, 2020. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7779430/>>. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.9.2653>.

ARCE, Carlos et al. Phyllodes gigante: diagnóstico y tratamiento. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)*, v. 55, n. 1, p. 83-88, 2022. Disponível em <http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492022000100083&lng=es&nr m=iso&tlng=es>. <https://doi.org/10.18004/anales/2022.055.01.83>.

ARORA, Sheetal et al. Malignant Spindle Cell Tumor Breast—a Diagnostic Dilemma. *Indian Journal of Surgical Oncology*, v. 9, p. 387-390, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6154355/>>. <https://doi.org/10.1007/s13193-018-0750-x>.

ATRAM, Manisha; GUPTA, Anupama; GANGANE, Nitin M. Malignant Phyllodes Tumor with Heterologous Sarcomatous Differentiation: a Case Series and Review of Literature. *Indian Journal of Surgical Oncology*, v. 13, n. 4, p. 723-730, 2022. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36687243/>>. <https://doi.org/10.1007/s13193-022-01525-7>.

BANSAL, Meenakshi; CHEN, Jianzhi; WANG, Xi. Focal anomalous expression of cytokeratin and p63 in malignant phyllodes tumor: a comparison with spindle cell metaplastic carcinoma. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, v. 26, n. 3, p. 198-201, 2018. Disponível em <https://journals.lww.com/appliedimmunohist/abstract/2018/03000/focal_anomalous_expression_of_cytokeratin_and_p63.8.aspx>. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000453>.

CARPENTER, Philip M. et al. Laminin 332 expression and prognosis in breast cancer. *Human pathology*, v. 82, p. 289-296, 2018. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817718303071>>. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.08.003>

CHA, Yoon Jin; KOO, Ja Seung. Expression of EMP1, EMP2, and EMP3 in breast phyllodes tumors. *PloS one*, v. 15, n. 8, p. e0238466, 2020. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32857809/>>. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238466>

CHAUDHARY, Dimple et al. Expression of vascular endothelial growth factor, CD10, and factor 8 in phyllodes tumor: A 5-year study of 38 cases. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, v. 16, n. 6, p. 1408-1411, 2020. Disponível em <https://journals.lww.com/cancerjournal/fulltext/2020/16060/expression_of_vascular_endothelial_growth_factor,.33.aspx>. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_300_18

CHEN, Po-Han; BOSSUYT, Veerle; REISENBICHLER, Emily. Expression of lymphoid enhancer-binding factor 1 in breast fibroepithelial lesions. *Human Pathology*, v. 108, p. 68-75, 2021. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817720302379?via%3Dihub>>. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.11.009>

FACINA, Gil; OLIVEIRA, Vilmar. *Diretrizes em Mastologia*. Goiânia: Conexão Propaganda e Editora, 2022; 4:50-53

FARIDI, Shahbaz Habib et al. Progression of Fibroadenoma to Malignant Phyllodes Tumour in a 14-Year Female. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--pakistan: JCPSP*, v. 28, n. 1, p. 69-71, 2018. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290198/>>. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.01.69>

GENCO, Iskender Sinan et al. The significance of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) expression in spindle cell lesions of the breast. *Pathology International*, v. 71, n. 6, p. 415-419, 2021. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pin.13093>>. <https://doi.org/10.1111/pin.13093>

KIM, Ga-Eon et al. B7-H3 and B7-H4 expression in phyllodes tumors of the breast detected by RNA in situ hybridization and immunohistochemistry: association with clinicopathological features and T-cell infiltration. *Tumor Biology*, v. 40, n. 11, p. 1010428318815032, 2018. Disponível em <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010428318815032>>. <https://doi.org/10.1177/1010428318815032>

KIM, Sun Il; KOO, Ja Seung. Expression of cancer stem cell markers in breast phyllodes tumor. *Cancer Biomarkers*, v. 29, n. 2, p. 235-243, 2020. Disponível em <<https://content.iospress.com/articles/cancer-biomarkers/cbm191276>>. <https://doi.org/10.3233/CBM-191276>

KUMAR, Ashutosh et al. Localization and hypersecretion of nerve growth factor in breast phyllodes tumors: Evidence from a preliminary study. *Cancer Reports*, v. 4, n. 1, p. e1300, 2021.

Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7941588/>>. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1300> .

LI, Joshua et al. Expression of biomarkers in the AKT pathway correlates with malignancy and recurrence in phyllodes tumours of the breast. *Histopathology*, v. 74, n. 4, p. 567-577, 2019. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/his.13782>>. <https://doi.org/10.1111/his.13782> .

LI, Joshua JX; GARY, M. Tse. Core needle biopsy diagnosis of fibroepithelial lesions of the breast: a diagnostic challenge. *Pathology*, v. 52, n. 6, p. 627-634, 2020. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003130252030862X>>. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2020.06.005> .

LIMAIEM, Faten; KASHYAP, Sarang. Phyllodes tumor of the breast. 2019. Disponível em <<https://europepmc.org/article/nbk/nbk541138>> .

LIU, Naiquan et al. Clinical perspectives and outcomes of the giant breast phyllodes tumor and sarcoma: a real-world retrospective study. *BMC cancer*, v. 23, n. 1, p. 801, 2023. Disponível em <<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-023-11279-2>>. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11279-2> .

LUCENA, Clécio; MUSSI, Marcela. *Mastologia: Do Diagnóstico ao Tratamento- 1.ed.- Rio de Janeiro: MedBook,2023; 6:31-35* .

MATEI, Ramona-Andreea et al. Diagnostic difficulties in giant benign phyllodes tumor. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, v. 62, n. 4, p. 1035, 2021. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9289689/>>. <https://doi.org/10.47162/RJME.62.4.16> .

NG, Dave Yong Xiang et al. Therapeutic and immunomodulatory potential of pazopanib in malignant phyllodes tumor. *NPJ Breast Cancer*, v. 8, n. 1, p. 44, 2022. Disponível em <<https://www.nature.com/articles/s41523-022-00413-1>>. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00413-1> .

RAKHA, Emad A. et al. Spindle cell lesions of the breast: a diagnostic approach. *Virchows Archiv*, p. 1-19, 2022. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322734/>>. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03162-x> .

RÍOS-CÓRDOBA, Diana Carolina et al. Tumor filoides maligno con diferenciación angiosarcomatosa. *CES Medicina*, v. 36, n. 2, p. 132-139, 2022. Disponível em <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052022000200132&lng=en&nrm=iso>. acesso em 12 de outubro de 2023. Epub 04 de outubro de 2022. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.6808> .

ROCKBRAND CAMPOS, Leyla Priscilla et al. Tumor Phyllodes: revision de la literatura. *Medicina Legal de Costa Rica*, v. 37, n. 1, p. 146-153, 2020. Disponível em

<http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152020000100146&lng=en&nrm=iso>. acesso em 12 de outubro de 2023.

RUIZ-ESPARZA-GARRIDO, Ruth et al. Expression changes of BIK in breast cancer tissues of different histological subtypes. *Cirugía y cirujanos*, v. 88, n. 2, p. 163-169, 2020. Disponível em <https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2444-054X2020000200163&script=sci_arttext&tlng=en#aff1>. <https://doi.org/10.24875/ciru.19001039> .

SANTIAGO-SANABRIA, Leopoldo et al. Bilateral phyllodes tumor, a rare form of clinical presentation: A case report. *Ginecología y Obstetricia de México*, v. 90, n. 11, p. 933-941, 2022. Disponível em <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412022001100933&lng=es&nrm=iso>. Acessado em 13 de outubro 2023. Epub 27 de janeiro de 2023. <https://doi.org/10.24245/gom.v90i11.6977> .

SARNO, Sabrina et al. Immunohistochemical detection of paralogous 13 HOX genes in phyllodes tumor of the breast as a useful diagnostic tool. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, v. 13, n. 9, p. 2348, 2020. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7539888/>> .

SCHILLEBEECKX, Charlotte et al. A giant phyllodes tumor of the breast. *Rare Tumors*, v. 8, n. 3, p. 102-104, 2018. Disponível em <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.4081/rt.2016.6299>>. <https://doi.org/10.4081/rt.2016.6299> .

TAN, Puay Hoon et al. The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 2020. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.14091>>. <https://doi.org/10.1111/his.14091> .

TEVATIA, Manvir S. et al. Primary breast tumors with mesenchymal morphology. *Journal of Laboratory Physicians*, v. 13, n. 04, p. 362-367, 2021. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8714411/#:~:text=Primary%20breast%20tumors%20with%20mesenchymal%20morphology%20are%20rare%20and%20present,as%20well%20as%20epithelial%20origin>>. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1732492> .

YOON, Esther et al. High-Grade Spindle Cell Lesions of the Breast: Key Pathologic and Clinical Updates. *Surgical Pathology Clinics*, v. 15, n. 1, p. 77-93, 2022. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35236635/>>. <https://doi.org/10.1016/j.path.2021.11.005>.

YUAN, Men et al. Stromal Ki67 Expression Might be a Useful Marker for Distinguishing Fibroadenoma From Benign Phyllodes Tumor of the Breast. *International Journal of Surgical Pathology*, p. 10668969231171132, 2023. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37157807/>>. <https://doi.org/10.1177/10668969231171132> .

YUN, Jihui et al. An integrative approach for exploring the nature of fibroepithelial neoplasms. *British Journal of Cancer*, v. 128, n. 4, p. 626-637, 2023. Disponível em <<https://www.nature.com/articles/s41416-022-02064-2>>. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02064-2> .

YUNBI NI, M. M. E. D.; GARY, M. Tse MBBS. Spindle Cell Lesions of the Breast: A Diagnostic Algorithm. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, v. 147, n. 1, p. 30-37, 2023. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35976671/>>. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0048-RA> .

ZHANG, Lingxin et al. Histopathologic, immunophenotypic, and proteomics characteristics of low-grade phyllodes tumor and fibroadenoma: more similarities than differences. NPJ breast cancer, v. 6, n. 1, p. 27, 2020. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319981/>>.<https://doi.org/10.1038/s41523-020-0169-8> .

ZHANG, Lu et al. Versican core protein aids in the diagnosis and grading of breast phyllodes tumor. Annals of Diagnostic Pathology, v. 66, p. 152176, 2023. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1092913423000746?via%3Dihub>>.<https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2023.152176>.