

Apresentação clínica e manejo dos tumores filoides malignos na mama: revisão de literatura e relato de caso**Clinical presentation and management of malignant phloside tumors in breast: literature review and case report**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-317

Recebimento dos originais: 31/07/2020

Aceitação para publicação: 31/08/2020

Rodrigo Alves Faria

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Doutorando em Ciências Fisiológicas pelo programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas no Laboratório de Oncologia Clínica e Experimental da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Professor do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), São Mateus, ES, Brasil.

Endereço: Avenida Marechal Campos, nº1468, CEP 29.047-105, Bonfim, Vitória-ES

E-mail: rodrigo.ufes@hotmail.com

Emanuella Vieira de Siqueira Botelho

Graduação em Medicina

Instituição: Hospital Evangélico de Vila Velha - HEVV

Residência Médica em Ginecologista e Obstetrícia pela Universidade de Vila Velha-UVV no Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV), ES, Brasil

Endereço: Rua Vênus, S/N, CEP 29.118-060, Industrial do Alecrim, Vila Velha-ES

E-mail: emanuella.botelho@hotmail.com

Débora Freitas Miranda

Formação Acadêmica mais alta: Graduação em Medicina

Instituição: Universidade de Vila Velha – UVV

Residência Médica em Ginecologista e Obstetrícia pela Universidade de Vila Velha-UVV no Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV), ES, Brasil

Endereço: Rua Vênus, S/N, CEP 29.118-060, Industrial do Alecrim, Vila Velha-ES

E-mail: deborafreitasmiranda@gmail.com

Sônia Alves Gouvêa

Formação Acadêmica mais alta: Doutor em Ciências Fisiológicas

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Professora do Departamento de Ciências Fisiológicas e Coordenadora do Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Maruípe, ES, Brasil.

Endereço: Avenida Marechal Campos, nº1468, CEP 29.047-105, Bonfim, Vitória-ES

E-mail: gouveasa@yahoo.com

Sergio Wilson Alves Pereira

Formação Acadêmica mais alta: Graduação em Medicina

Instituição: Hospital Evangélico de Vila Velha - HEVV

Médico Especialista em Ginecologista e Obstetrícia e Mastologista do Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV), ES, Brasil

Endereço: Rua Vênus, S/N, CEP 29.118-060, Industrial do Alecrim, Vila Velha-ES

E-mail: drsergiowilson@yahoo.com.br

Neuzimar Rodolfo Serafim

Formação Acadêmica mais alta: Graduação em Medicina

Instituição: Universidade de Vila Velha - UVV

Médica Especialista em Ginecologista e Obstetrícia, Mastologista do Hospital Evangélico de Vila Velha (HEVV), Professora da Universidade Vila Velha (UVV) do Curso de Graduação em Medicina, Vila Velha, ES, Brasil.

Endereço: Rua Vênus, S/N, CEP 29.118-060, Industrial do Alecrim, Vila Velha-ES

E-mail: nrserafim@hotmail.com

RESUMO

Introdução: São raros e controversos entre os fibroepiteliais da mama. Suas características moldam sua extensão e capacidade metastática. Incide em 1% entre mulheres com 35 à 55 anos. Apresenta massas volumosas e crescimento rápido. **Objetivo:** Descrevemos as características clínicas, o manejo e, relatamos o caso de uma mulher com 31 anos. São necessários estudos para abordagem e elucidação, considerando o apoio terapêutico em revisões sistemáticas, meta-análises e relatos. **Metodologia:** Realizou-se o relato de caso acompanhado pela revisão sistemática retrospectiva da literatura usando os principais bancos de dados on-line acompanhado de palavras-chave inerentes ao relato. **Discussão:** Possui 25% de chance de recorrência, portanto, a rápida abordagem confere melhor êxito. Podem ser indolores ou dolorosos, liso, móveis, com bordas circunscritas, de 1 a 10 cm ou maiores. O histopatológico por biópsia com agulha grossa é o padrão ouro. É raro a disseminação linfática com menos de 5% dos casos. As terapias por radioterapia e quimioterapia ainda possuem resultados contraditórios mas são eficazes onde as margens cirúrgicas não podem ser alcançadas. **Conclusão:** Com base na literatura e do relato, moldar o tratamento é fundamental devido a alta variabilidade e especificidade tumoral. As terapias específicas necessitam ser elucidadas permitindo maiores avanços. A paciente foi encaminhada à cirurgia plástica para reconstrução. Encontra-se em acompanhamento semestral de rotina e anual para avaliação dos tumores benignos da mama direita para identificar precocemente seu comportamento e futuras recorrências.

Palavras chave: Tumor Filoide, Neoplasias da Mama, Mastectomia Radical, Recidiva, Terapia Combinada.

ABSTRACT

Introduction: They are rare and controversial among breast fibroepithelial cells. Its characteristics shape its extent and metastatic capacity. It affects 1% among women aged 35 to 55 years. It presents bulky masses and fast growth. **Objective:** We describe the clinical characteristics, management and, we report the case of a 31-year-old woman. Studies are needed to approach and clarify, considering therapeutic support in systematic reviews, meta-analyzes and reports. **Methodology:** A case report was carried out accompanied by a systematic retrospective review of the literature using the main online databases accompanied by keywords inherent to the report. **Discussion:** It has a 25% chance of recurrence, so the quick approach gives better success. They can be painless or painful, smooth, mobile, with circumscribed edges, from 1 to 10 cm or larger. Histopathology by thick needle biography is the gold standard. Lymphatic dissemination is rare in less than 5% of cases. Radiotherapy and chemotherapy therapies still have contradictory results but are effective where surgical margins cannot be achieved. **Conclusion:** Based on the literature and the report, shaping the treatment is essential due to the high variability and tumor specificity. Specific therapies need to be elucidated allowing for greater advances. The patient was referred to plastic surgery for reconstruction. She is undergoing routine biannual and annual follow-up to evaluate benign tumors of the right breast to identify her behavior and future recurrences early.

Keywords: Phylloid Tumor, Breast Neoplasms, Radical Mastectomy, Relapse, Combination Therapy.

1 INTRODUÇÃO

As lesões denominadas fibroepiteliais compreendem um grupo heterogêneo de tumores bifásicos que possuem componentes epiteliais e estromais diferentes em sua morfologia, demonstrando um comportamento clínico amplamente variável. Neste contexto, encontra-se os tumores filoides da mama, que são neoplasias de incidência rara menor que 1% (KRINGS, BEAN e CHEN, 2017; STRODE et al, 2017). Estes tumores são classificados como benignos, borderline e malignos, representando respectivamente entre 60 à 75% dos casos e o restante dividido entre os subtipos borderline e maligno estimando de 10 à 30% (LIMAIEM e KASHYAP, 2020; DITSATHAM e CHONGRUKSUT, 2019). A faixa etária com maior risco nas mulheres ocorre entre 35 à 55 anos de idade (BAPAT et al, 2002), e seu acometimento em adolescentes e idosos é muito raro (SALVADORI et al, 1989; REINFUS et al, 1996; XIAO et al, 2019; JAYASINGHE e SIMMONS, 2009).

O tumor filóide foi descrito pela primeira vez em 1774, como “um tipo gigante de fibroadenoma” (FIKS, 1981). O primeiro autor a usar o termo “filisteu cistossarcoma” foi Johannes Muller em 1838, apesar do componente cístico deste tipo de tumor ainda não ter sido relatado, tampouco o seu potencial de malignidade (MISHRA et al, 2013; REINFUS et al, 1996; SOUZA et al, 2020). O acometimento em homens é raro e, conforme a literatura quando ocorre associa-se à ginecomastia (MISHRA et al, 2013).

Por fim, seu comportamento ainda permanece desafiador variando de semelhante a um fibroadenoma à lesões malignas em com alta capacidade de metástase à distância (CHANEY et al, 2000). Segundo Bernstein e seus colaboradores (1993), foram coletados entre os anos de 1972 à 1989 pelo Programa de Vigilância do Câncer, dados relativos à incidência desse tumor no condado de Los Angeles nos Estados Unidos, onde, cerca de 500 mulheres eram diagnosticadas anualmente com incidência maior em brancos latinos do que em brancos não latinos, asiáticos e afro-americanos, porém, desde então, estes números vêm aumentando, não apenas deste tipo específico de neoplasia na mama, mas, proporcionalmente de todos os tipos.

Diversos estudos confrontam este aumento na incidência, e dentre estes, os de França *e cols.* 2017 e Felisbino-Mendes *e cols.* 2017, atribuem à rápida globalização, a alta incidência do sedentarismo, dietas inadequadas, além do consumo de tabaco e álcool, impactando nos principais metabólicos, o que induz ao surgimento de diversas doenças crônicas, inclusive o câncer. O termo filodificado foi adotado em 1981 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) baseada em uma combinação de várias características histológicas que consolidou a classificação dos tumores filoides. A partir desta classificação (tabela 1), também houveram outras propostas para este sistema, como a

de Azzopardi *e cols.* 1979 e a de Salvadori *e cols.* 1989 (tabela 2). No entanto, a utilização em três camadas organizada pela OMS é preferida pela comunidade, considerando que essa abordagem consolida com maior clareza e certeza as extremidades do espectro dessas lesões fibroepiteliais (ZHANG e KLEER, 2016; JING et al, 2018).

Tabela 1: Critérios de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)

| CRITÉRIO | BENIGNO | BORDELINÉ | MALIGNO |
|---|---|--|--------------------------------|
| Celularidade estromal e atipia celular | Mínimo | Moderado | Marcado |
| Crescimento estromal | Mínimo | Moderado | Marcado |
| Mitoses/10 campos de alta potência | 0 à 4 | 5 à 9 | ≥10 |
| Margens tumorais | Bem circunscrito com empurrar as margens do tumor | Zona de invasão microscópica ao redor das margens do tumor | Margens tumorais infiltrativas |

Fonte: Organização Mundial de Saúde, Histologic Typing of Breast Tumors, vol. 2, OMS, Genebra, Suíça, 2ª edição, 1981. (Tabela adaptada pelo autor)

Tabela 2: Classificação proposta por Azzopardi et al, 1979 e Salvadori et al, 1989.

| CRITÉRIO | BENIGNO | BORDERLINE | MALIGNO |
|-----------------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| Margens tumorais | Empurrando | ↔ | Infiltrativo |
| Celularidade do estroma | Baixo | Moderado | Alto |
| Taxa mitótica (por 10 hpf) | < 5 | 5 à 9 | ≥ 10 |
| Pleomorfismo | Leve | Moderado | Forte |

Fonte: Azzopardi, JG. Ahmed, A. e Millis, RR. "Problemas em patologia da mama", Major Problems in Pathology, vol. 11, pp. 346–364, 1979 e Salvadori, B. Cusumano, F. Del Bo, R. et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. Cancer 1989; 63(12): 2532 e 6. (Tabela adaptada pelo autor)

Atualmente o manejo ideal para este tipo de tumor ainda permanece incerto (RODRIGUES et al, 2018), no entanto, o resultado patológico no pré-operatório pode permitir a organização ao tratamento cirúrgico tradicionalmente recomendado, perfazendo a ressecção do tumor com margens ≥10 mm. Ao ser tratado de maneira inadequada o tumor filoide é propenso ao crescimento rápido,

acompanhado de disseminação linfonodal e em órgãos distantes (URBANIAK et al, 2019; RIDGWAY et al, 2004; ROSEN, 2001). Ao contrário dos carcinomas na mama, os tumores filódicos iniciam predominantemente fora dos ductos e lóbulos, no tecido conjuntivo, chamado estroma, incluindo o tecido adiposo e os ligamentos que circundam os ductos, lóbulos, vasos sanguíneos e linfáticos da mama (URBANIAK et al, 2019; PARKER e HARRIES, 2001).

Devido a sua manifestação por meio de massas volumosas, de consistência firme, e, em média maiores que 5 cm de diâmetro os tumores filóides geralmente são diagnosticados por meio do exame clínico das mamas. Geralmente indolores, e não apresentam comprometimento da pele ou de tecidos profundos, estando associados à inflamação dos gânglios axilares em 17% e metástases em cerca de 1%, principalmente nos pulmões, ossos, fígado e cérebro (JUNG et al, 2018; RODRIGUES et al, 2018).

No que tange a realização dos exames de imagem, estes, fazem parte da rotina clínica, e, embora as características do tumor filóide sugira fibroadenoma, o tamanho exacerbado e o histórico clínico de crescimento rápido pode indicar o contrário (JING et al, 2018; COSMACINI et al, 1991). A mamografia e a ultrassonografia também são considerados eficazes na identificação dos nódulos mamários, possuindo em comum a possibilidade de visualização do formato, a definição das margens, calcificações, a estrutura interna heterogênea e as septações internas sem melhora, que são achados mais comuns em tumores filódicos aos fibroadenomas (TAN e ZHANG et al, 2012; TAN et al, 2014). Ademais, a ultrassonografia com doppler colorido e a ressonância magnética também são utilizados para este fim (WURDINGER et al, 2005; BUCHBERGER et al, 1991).

Em suma, a apresentação clínica pela imagem configura-se pela identificação da massa mamária que pode variar de 1 à 41 cm, com média de 4 a 7 cm. Entretanto, mesmo exames com alta especificidade, como é o caso da ultrassonografia e da ressonância, não se pode diferenciar consistentemente o tumor de maneira confiável, e sim, auxiliar na determinação da extensão da doença e a sua ressecção (NIEZABITOWSKI et al 2001; GULLET et al, 2009; YOO et al, 2010; TAN e ZHANG et al, 2012). Neste contexto, mesmo sendo imprescindível a investigação radiológica, não se consolidam em um suporte adequado para fins de decisão diagnóstica (RODRIGUES et al, 2018; TAN et al, 2014; LIBERMAN et al, 1996; MISHRA et al, 2013).

Por isso, a recomendação é o diagnóstico realizado por biópsia central, devido a possuir recursos que diferenciam os tumores filódicos dos fibroadenomas, incluindo, o aumento da celularidade, mitose, crescimento estromal e fragmentação, porém, se forem indeterminados ou se houver discordância clínico-patológica, uma biópsia excisional deverá ser realizada (KINOSHITA et al, 2004; COLE et al, 1983; FEDER et al, 1999). Logo após, a avaliação histológica dos tumores

filódicos pode ser melhor classificada, de modo que, o grau de atipia celular estromal, a atividade mitótica, as margens tumorais infiltrativas ou circunscritas e a presença ou ausência de crescimento excessivo do estroma possa permitir a correta diferenciação dos tumores (FEDER et al, 1999).

Em síntese, os tumores benignos possuem aumento da celularidade estromal com atipia celular de leve a moderada, margens tumorais circunscritas, taxa mitótica menor de 4 mitoses por 10 campos de alta potência e falta de crescimento estromal. Os tumores limítrofes possuem maior grau de celularidade e atipia estromais, taxa mitótica de 4 a 9 mitoses por 10 campos, bordas infiltrativas microscópicas e falta de crescimento estromal. Já, os tumores malignos apresentam celularidade e atipia estromais acentuadas, margens infiltrativas, alta taxa mitótica, com mais de 10 mitoses por 10 campos de alta potência, bem como a presença de crescimento excessivo do estroma (KOMENARA et al, 2003; DEEN, MCKEE e KISSIN et al, 1999; JACOBS, CHEN e GUINEE et al, 2005).

Por conseguinte, após o tratamento cirúrgico isolado que atende ao melhor prognóstico, o tratamento quimioterápico e a radioterapia adjuvante, ainda não são bem esclarecidos. Nos tumores com diâmetro menor, a ressecção cirúrgica com margens de pelo menos 1 cm são satisfatórias para o controle local da doença. Já, nos tumores volumosos, a recomendação é a mastectomia total ou radical, sem a necessidade de esvaziamento axilar (CHAYNE et al, 2000; AUGUST e KEARNEY, et al, 2000; GINERLICH et al, 2017; KIM e KIM, 2017). Como resultado, o acompanhamento deve ser regular em intervalos de 6 meses nos primeiros 2 anos, devido as possibilidades quanto à recidiva, com média de 15%, principalmente quando não excisados com margens claras. Após este período, a realização pode ser anual (LIMAIEM e KASHYAP, 2020; XIAO et al, 2019).

Mediante a isto, os pacientes devem ser instruídos a realizarem o auto-exame da mama regularmente e consultar o especialista se detectada alguma anormalidade. Caso aconteça, a investigação de rotina com exames de imagem ou biópsia de tecido deve ser realizada novamente (ZHANG e KLEER et al, 2016; JACLIN et al, 2006; KIM e KIM, 2017; REINFUS et al, 1996).

2 OBJETIVO

Descrever as características clínicas e o manejo dos pacientes com tumor filoide maligno na mama, e, relatar um caso raro de uma mulher acometida aos 31 anos pela forma maligna.

3 METODOLOGIA

Realizamos uma pesquisa sistemática retrospectiva da literatura sobre a apresentação e manejo para pacientes com câncer de mama classificados como do tipo filoide, usando os bancos de dados on-line (PubMed, MEDLINE, Up to Date, Embase e Web of Science) com as seguintes

palavras-chave: “Phyllodes Tumor”, “Phyloid breast cancer”, “Phyloid breast cancer treatment”. Examinamos todas as listas de referência de estudos relevantes. Todos os artigos considerados potencialmente elegíveis foram recuperados para revisão em texto completo. Limitamos nossos resultados de pesquisa a publicações originais, revisões sistemáticas e meta-análises. Para o relato de caso, o prontuário foi revisado quanto as informações referentes ao quadro clínico, exames complementares, exame anatomopatológico, tratamentos realizados e tempo de acompanhamento. Os resultados encontrados foram comparados com dados epidemiológicos disponíveis na literatura mundial.

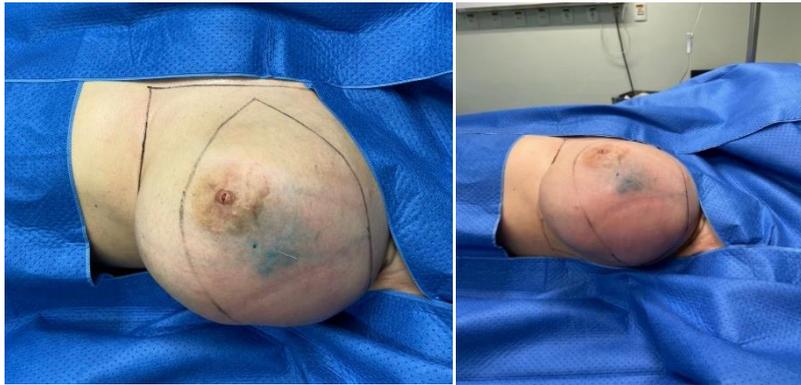
4 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 31 anos, solteira, G0P0A0, sem comorbidades e sem antecedentes familiares de câncer de mama. Já estava em acompanhamento clínico há mais de 10 anos em outros serviços de saúde em virtude de possuir nódulos mamários benignos na mama direita. Durante este acompanhamento de rotina identificou-se pelo exame clínico um nódulo na mama esquerda.

Diante disso, foi encaminhada ao serviço atual. Em 23/09/2019, durante a consulta no serviço de mastologia em um hospital filantrópico no município de Vila Velha – ES, relatou o surgimento desses nódulo na mama esquerda com crescimento progressivo desde o mês de Abril, intensificando a partir de Agosto do mesmo ano, diferindo-se dos nódulos habituais da mama direita.

Ao exame físico, mamas visivelmente assimétricas, apresentando nodulação volumosa na mama esquerda ocupando todo quadrante central, união de quadrantes superiores e união de quadrantes laterais, medindo aproximadamente 15 cm (figura 1). Na mama direita, apresentou nodulação na união dos quadrantes inferiores de aproximadamente 2,5 cm, móvel e bem delimitado. Ao exame axilar bilateral não detectou-se linfonodos palpáveis.

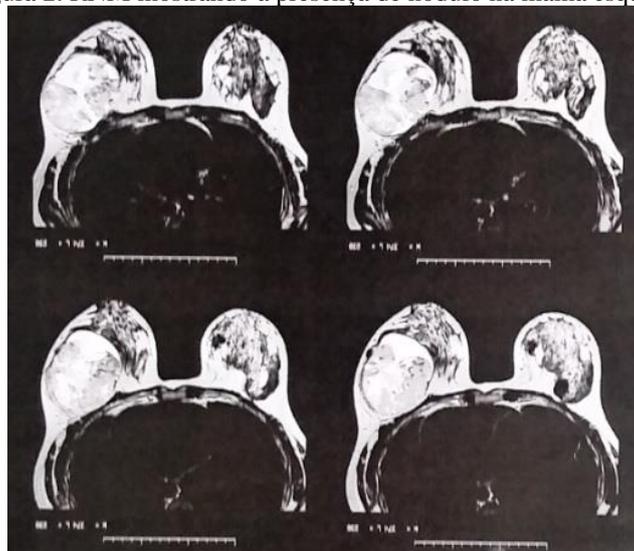
Figura 1. Apresentação clínica do tumor filoide maligno na mama esquerda



Fonte: Fotografia retirada pela equipe após a sedação anestésica.

Pela ultrassonografia mamária realizada em 15/08/2019, evidenciou a formação solido-cística ocupando grande parte da mama esquerda, principalmente nos quadrantes laterais com aproximadamente 9 cm de diâmetro e com a presença de fluxo vascular no componente sólido, classificado como BI-RADS 4. Na mama direita evidenciou nódulos sólidos, hipoecoicos e circunscritos, alguns nódulos lobulares e ovais paralelos à pele, sendo o menor com 0,7 cm e o maior 2,6 cm. Na ressonância magnética feita em 30 de agosto (figura 2), constatou na mama esquerda um complexo solido-cístico na união de quadrantes laterais com 9,2 cm de diâmetro e aspecto suspeito, sendo classificado como BI-RADS 4. Na mama direita observou-se várias nodulações esparsas medindo entre 0,8 a 2,2 cm em todos os quadrantes da mama.

Figura 2. RNM mostrando a presença de nódulo na mama esquerda



Fonte: Fotografia retirada pela equipe composta neste trabalho.

Com estes achados a paciente foi encaminhada para a biópsia tipo *core*, realizada em 14/10/2019. A impressão diagnóstica do laudo anatomopatológico foi de neoplasia fusocelular

sugestiva de tumor filoide maligno, de forma filiforme e cor parda-clara, sendo confirmado também como tumor filoide maligno pela imunohistoquímica. Realizou-se o painel de anticorpos confirmando Actina HHF35 e clone HHF35 positivo. P63, clone DAK, monoclonal positivo nas células de interesse. Beta-catenina e clone B-catenin-1 positivo. Ki67 positivo em 30% das células de interesse. Citoqueratina 5/6, Receptores de Estrogênio e Progesterona e proteína S100 negativos.

Em 05/11/2019 a paciente foi submetida a mastectomia total esquerda juntamente com a avaliação do linfonodo sentinela pela técnica de azul patente. Essa técnica foi utilizada por tratar-se de uma mama tumoral, onde, além do tumor filoide poderia haver um outro tumor de tipo histológico diferente. O laudo anatomopatológico confirmou os resultados da biopsia anterior acrescidos do grau histológico 3, tumor com 15 cm de diâmetro, peso 1.515 gramas e estadiamento T3N0M0. Observou-se necrose tumoral em mais de 50% e índice mitótico de 11 mitoses por 10 campos de grande aumento. Observou-se o comprometimento da margem de ressecção lateral. A pele, o mamilo e as outras margens não apresentaram comprometimento, bem como, o linfonodo sentinela foi negativo (figura 3).

Figura 3. Peça cirúrgica completa retirada



Fonte: Fotografia retirada pela equipe composta neste trabalho após o término da cirurgia.

A paciente foi encaminhada para seguimento pela oncologia clínica, sendo realizado tomografia computadorizada de tórax em 29/01/2020 não apresentando disseminação metastática. Seguindo para o serviço de radioterapia, realizou 25 sessões tendo início em 16/03/2020 e término em 22/04/2020. Durante o acompanhamento ambulatorial, realizou nova ultrassonografia na mama direita em 19/05/2020 evidenciando dez nódulos hipoeoicos, todos circunscritos e paralelos a pele, sendo, dois maiores localizados na união de quadrantes laterais com 3,1 cm de diâmetro e o outro no quadrante inferior medial apresentando 3,0 cm. Obteve classificação como BI-RADS 3.

Diante dos achados descritos no último exame de imagem, orientou-se o controle semestral da paciente por meio da consulta e exames de imagem, considerando que os tumores filódicos malignos com tamanho ≥ 5 cm apresentam maior risco de metástase e a avaliação anual para os

nódulos benignos estáveis há mais de 2 anos na mama direita. Encaminhou-se a paciente ao serviço de cirurgia plástica para reconstrução mamária esquerda (figura 4).

Figura 4: Resultado do pós-operatório por mastectomia total



Fonte: Fotografia retirada pela equipe composta neste trabalho na consulta pós-cirúrgica.

5 DISCUSSÃO

Mesmo com os avanços no cenário da pesquisa sobre o câncer de mama, essa doença continua sendo um grande problema de saúde mundial devido suas características singulares nos níveis moleculares, patológicos e clínicos (ANDERSON et al, 2010; HENRI et al, 2016). Dentre estas peculiaridades encontram-se os tumores fibroepiteliais, que formam um grupo heterogêneo de lesões com um componente epitelial e variações no componente mesenquimal (TAVASSOLI et al, 2003; RICCI et al, 2011). Eles possuem duas categorias. Os fibroadenomas e os tumores filoides (AZZOPARDI et al, 1979; SALVADORI et al, 1989).

Em 1981 a OMS adotou o nome de Tumor Filoide (antes denominado Cistossarcoma Phyllodes) e o dividiu em três subtipos, sendo, benigno (60%), borderline (20%), e maligno (20%) (OMS, 1981; AZZOPARDI et al, 1979; SALVADORI et al, 1989; KINOSHITA et al, 2004). Neste estudo abordamos o tumor filoide maligno compatível com o relato de caso apresentado. Este tipo de tumor, mesmo quando consolidado na faixa etária entre 35 à 55 anos de idade, já é descrito como raro, representando cerca de 2 à 3% de todos os tumores fibroepiteliais (STRODE et al, 2017), porém, neste relato apresentamos uma paciente com 31 anos de idade acometida por este tipo. Devido a raridade, dados epidemiológicos ainda são escassos, portanto, a terapêutica e demais condutas nestes casos se apoiam em revisões sistemáticas, meta-análises e relatos de caso no intuito de fornecer à equipe subsídios para oferecer ao paciente a melhor terapêutica disponível, considerando que o tumor filoide possui 25% de chance de recorrência, portanto, a rápida abordagem confere melhor êxito (KRINGS, BEAN e CHEN, 2017; BAPAT et al, 2002; DITSATHAM e CHONGRUKSUT, 2019).

O tumor filoide maligno é derivado do estroma periductal ou intralobular, sua estrutura básica é similar ao fibroadenoma intracanalicular, mas, com hiper celularidade do estroma, por isso, pode ser chamado de fibroadenoma hiper celular. Dentre as suas características, possui elevada contagem mitótica e a presença de projeções papilíferas enfileiradas no tecido conjuntivo, o que constitui sua distinção ao fibroadenoma. Esses tumores são indolores na maioria dos casos, mas, pode se tornar doloroso, liso, móvel, e com bordas circunscritas, de 1 a 10 cm de diâmetro ou até maiores como é o caso relatado. Devido ao seu crescimento rápido e a capacidade de atingir grandes volumes conforme presenciados podendo comprometer toda a glândula mamária (XIAO et al, 2019; JACKLIN et al, 2006; LIGHTNER et al, 2015; ZHANG e KLEER, 2016).

O diagnóstico de imagem por meio da ultrassonografia ou pela mamografia não são considerados como padrão de rotina devido à dificuldade de diferenciar os tumores filoides do fibroadenoma, por isso, o exame histopatológico configura-se como padrão ouro para diagnóstico (DEEN, MCKEE e KISSIN, 1999; NIEZABITOWSKI et al, 2001; TAN et al, 2014; YOO et al, 2010). Dentre os tipos de biópsias disponíveis, a punção com agulha fina não é muito específico, sua acurácia é de 23%, apresentando baixo valor preditivo, provavelmente devido ao volume do tumor e a apresentação com frequência de áreas de infarto hemorrágico, dificultando o diagnóstico e a distinção entre os tecidos (HAWKINS et al, 12; DILLON et al, 2006). A biópsia com agulha grossa (core biopsy) possui especificidade de 65%, conseguindo diferenciar um tumor filoides de um adenocarcinoma, porém, não discrimina a característica benigna da maligna, sendo mais eficaz em tumores menores. Dessa forma, a avaliação anatomopatológica da peça completa é a mais eficaz (OUYANG et al, 2016; BHARGAV et al, 2009; WURDINGER et al, 2005).

Mesmo tendo critérios patológicos específicos disponíveis, ainda é difícil um diagnóstico pré-operatório definitivo em alguns casos, porém, a paciente em questão fora diagnosticada pela imunohistoquímica como neoplasia fusocelular sugestiva de tumor filoide maligno no pré-operatório, possibilitando o tratamento cirúrgico recomendado para esse tumor que foi a ressecção completa (mastectomia total) devido ao grande volume do tumor comprometendo de toda a glândula mamária (DILLON et al, 2006; KOMENARA et al, 2003; RICCI et al, 2011; LEE et al, 2007). Normalmente a disseminação dos tumores malignos são através da via hematogênica, tornando as metástases pelas vias linfáticas raras com menos de 5% dos casos, por isso, não é recomendado a retirada de cadeias ganglionares regionais, a menos que os exames pré-operatórios revelem presença de tumores, assim, a cirurgia axilar é raramente indicada em pacientes diagnosticados com tumores filódicos (MOO et al, 2017; COWAN et a, 2016; BRITTON et al, 2009; BRAN et al, 2011; LATOSINSKY et al, 2012).

A descrição na literatura sobre as terapias adjuvantes com uso de radioterapia, quimioterapia, ou ambos, ainda não têm um papel claro e definido no tratamento do tumor filóides maligno, existindo resultados contraditórios. A radioterapia adjuvante, por exemplo, é uma questão incerta, visto que, alguns estudos mostram que não há melhora no prognóstico, e outros mostram um controle local com menor possibilidade de recorrência sem afetar a sobrevida livre de recidiva e global dos pacientes. Portanto, essas terapias devem ser avaliadas caso a caso (ZENG et al, 2015; BARTH et al, 2009; ONKENDI et al, 2014). No caso onde as margens cirúrgicas adequadas não podem ser alcançadas devido a difícil localização do tumor, a radioterapia adjuvante deve ser administrada mesmo após a realização da mastectomia total. Estudos demonstraram que a radioterapia adjuvante reduz a recorrência local dos tumores malignos, porém, não teve efeito sobre a sobrevida global ou livre de doença (DONKER et al, 2014).

Quanto a utilização da quimioterapia nos tumores filódicos malignos são limitados e controversos. Porém, como possuem um prognóstico melhor do que a maioria dos sarcomas de alto grau de estágio semelhante, a quimioterapia deve ser considerada como cautela, mesmo tendo sua recomendação para um grupo pequeno de pacientes de alto risco com tumores > 10 cm ou recorrentes (RUGO et al, 2015). O diagnóstico pré-operatório e o manejo adequado são cruciais no tumor filóide, devido à tendência de recorrência e seu potencial metastático (GNERLICH et al, 2014; KIM e KIM, 2017; COWAN et al, 2016; MOO et al, 2016; LIMAIEM e KASHYAP, 2020). Estudos mais recentes, constataam o interesse em especial dos pesquisadores pelo câncer de mama em mulheres jovens com idade <45 anos, visto possuírem características biológicas potencialmente agressivas e complexas, para tanto, as estratégias e recomendações terapêuticas continuam em pleno avanço, afim de, sanar as lacunas que permanecem incertas e inexploradas (SCHMIDT 2015; FRANÇA et al, 2017; ANDERSON et al, 2010).

6 CONCLUSÃO

Concluimos que dada a raridade desta doença, alguns dos princípios norteadores terapêuticos são ainda baseados em revisões sistemáticas, meta-análises, e relatos de casos, além, dos artigos originais. Neste sentido, houve a manifestação da equipe deste estudo na publicação. A paciente deste relato foi encaminhada ao serviço de cirurgia plástica para reconstrução mamária esquerda e atualmente encontra-se em acompanhamento semestral de rotina e anual para avaliação dos tumores benignos da mama direita, afim de, identificar precocemente possíveis recorrências, principalmente por ser uma paciente jovem.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo - FAPES pelo auxílio financeiro concedido e pelo apoio. Também pelo apoio do Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital Evangélico de Vila Velha - HEVV e do Laboratório de Oncologia Clínica e Experimental do Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo – LOCE/PPGCF/UFES.

REFERÊNCIAS

- AZZOPARDI, JG. AHMED, A. E RR MILLIS, "Problemas em patologia da mama", Major Problems in Pathology, vol. 11, pp. 346–364, 1979.
- AUGUST, DA. KEARNEY, T. Cystosarcoma phyllodes: mastectomy, lumpectomy, or lumpectomy plus irradiation. *Surg Oncol*.2000; 9(2): 49-52.
- ANDERSON, WF. JATOI, I. TSE, J. et al. Câncer de mama masculino: comparação populacional com o CM feminino. *J Clin Oncol* 2010; 28: 232-239.
- BERNSTEIN, L. DEAPEN, D. ROSS, RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1993; 71(10):3020-4.
- BAPAT, K. OROPEZA, R. SAHOO, S. Benign phyllodes tumor of the male breast. *Breast J*. 2002; 8(2): 115-6.
- BARTH, RJ. WELLS, JR. MITCHELL, WA. COLE, SE. Estudo prospectivo e multi-institucional de radioterapia adjuvante após ressecção de tumores filódicos malignos. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2288.
- BAN, EJ. LEE, JS. KOO, JS. et al. Quantos linfonodos sentinela são suficientes para o estadiamento axilar preciso no câncer de mama t1-2? *J Câncer de mama* 2011; 14: 296.
- BRITTON, PD. GOUD, A. GODWARD, S et al. Uso da biópsia do núcleo do nó axilar guiado por ultrassom no estadiamento do câncer de mama precoce. *Eur Radiol* 2009; 19: 561.
- BHARGAV, PR. MISHRA, A. AGARWAL, G. et al. Tumor filodificado da mama: análise clínico-patológica de casos recorrentes vs. não recorrentes. *Asian J Surg* 2009; 32: 224.
- BUCHBERGER, W. STRASSER, K. HEIM, K. MULLER, E. E SCHROCKSNADDEL, H. "Tumor de Phylloides: achados em mamografia, sonografia e citologia de aspiração em 10 casos", *American Journal of Roentgenology*, vol. 157, n. 4, pp. 715–719, 1991.
- CHANEY, AW. POLLACK, A. MCNEESE, MD. ZAGARS, GK. PISTERS, PW. POLLOCK, RE. et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89(7):1502 e 11.
- COWAN, ML. ARGANI, P. CIMINO-MATHEWS, A. As neoplasias fibroepiteliais benignas e de baixo grau da mama apresentam baixa taxa de recorrência após margens cirúrgicas positivas. *Mod Pathol* 2016; 29: 259.
- COSMACINI, P. VERONESI, P. ZURRIDA, S. BARTOLI, C. FERRANTI, C. E COOPMANS, G. "Mamografia no diagnóstico de tumores filodais da mama. Análise de 99 casos", *Radiologia Médica*, vol. 82, n. 1-2, pp. 52–55, 1991.
- COLE, C. BEUGLET, R. SORIANO E KURTZ, AB. "Ultrassom, mamografia por raios X e histopatologia do cistossarcoma phylloides", *Radiologia*, vol. 146, n. 2, pp. 481-486, 1983.

CHANEY, AW. POLLACK, A. MCNEESE, MD. ZAGARS, GK. PISTERS, PW. POLLOCK, RE. et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89(7):1502-11.

DITSATHAM, C. CHONGRUKSUT, W. Phyllodes tumor of the breast: diagnosis, management and outcome during a 10-year experience. *Cancer Manag Res.* 2019 Aug 19; 11:7805-7811. doi: 10.2147/CMAR.S215039. PMID: 31695485; PMCID: PMC6707441.

DONKER, M. VAN TIENHOVEN, G. STRAVER, ME et al. Radioterapia ou cirurgia da axila após um linfonodo sentinela positivo no câncer de mama (EORTC 10981-22023 AMAROS): um estudo randomizado, multicêntrico, aberto, de fase 3, de não inferioridade. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303.
DEEN, AS. MCKEE, GT E KISSIN, MW. "Características citológicas diferenciais das lesões fibroepiteliais da mama", *Citopatologia diagnóstica*, vol. 20, pp. 53–56, 1999.

FIKS, A. "Filodos de cistossarcoma da glândula mamária - tumor de Muller", *Virchows Archiv*, vol. 392, n. 1, pp. 1-6, 1981.

FRANÇA, E. et al. Mortality due to noncommunicable diseases in Brazil, 1990 to 2015, according to estimates from the Global Burden of Disease study. *São Paulo Medical Journal*, São Paulo, v. 135, n. 3, p. 213-221, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802017000300213&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 17 jan.2020.

FELISBINO-MENDES, M.S et al. Fatores de risco relacionados à carga global de doença do Brasil e Unidades Federadas, 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 20, supl. 1, p. 217-232, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500217&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 17 jan.2020.

FEDER, JM. PAREDES, ES DE. HOGGE, JP E WILKEN, JJ. "Lesões mamárias incomuns: correlação radiológico-patológica", *Radiographics*, vol. 19, pp. S11 – S26, 1999.

GULLETT, NP. RIZZO, M. JOHNSTONE, PA. Padrões cirúrgicos nacionais de atendimento para cirurgia primária e estadiamento axilar de tumores filódicos. *Breast J.* 2009 jan-fev; 15 (1): 41-4.

GOUVEA, S.A. NOGUEIRA, M.X, OLIVEIRA, Z.F.L, et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos do câncer bucal em um hospital oncológico: Predomínio de doença localmente avançada. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2010; 39: 261-265.

GNERLICH, JL. WILLIAMS, RT. YAO, K. JASKOWIAK, N. KULKARNI, SA. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998-2009. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 1222 e 1230. 20.

HENRI, C. HEINONEN, T e TARDIF, J.C. The Role of Biomarkers in Decreasing Risk of Cardiac Toxicity after Cancer Therapy. *Biomark Cancer.* 2016; 8: 39–45.

HAWKINS, RE. SCHOFIELD, JB. FISHER, C. et al. Os critérios clínicos e histológicos que predizem metástases a partir dos filodos de cistossarcoma. *Câncer* 1992; 69: 141.

JING P, WEI B, YANG X. Phyllodes tumor da mama com secreção mamilar: relato de caso. *Medicina (Baltimore).* 2018 dez; 97 (52): e 13767.

JACOBS, TW. CHEN, YY. GUINEE, DG et al., "Lesões fibroepiteliais com estroma celular na biópsia por agulha do núcleo da mama: existem preditores de desfecho na excisão cirúrgica?" *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 124, n. 3, pp. 342–354, 2005.

JACKLIN, RK. RIDGWAY, PF. ZIPRIN, P. HEALY, V. HADJIMINAS D. e DARZI, A. "Otimizando o diagnóstico pré-operatório no tumor filodificado da mama", *Journal of Clinical Pathology*, vol. 59, n. 5, pp. 454–459, 2006.

JAYASINGHE, Y. SIMMONS, PS. Fibroadenomas in adolescence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009; 21(5): 402-6.

KINOSHITA, T. FUKUTOMI T. E KUBOCHI, K. "Ressonância magnética de tumores filódicos benignos da mama", *Breast Journal*, vol. 10, n. 3, pp. 232-236, 2004.

KRINGS, G. BEAN, GR. CHEN, YY. Fibroepithelial lesions; The WHO spectrum. *Semin Diagn Pathol*. 2017 Sep; 34(5): 438-452. doi: 10.1053/j.semdp.2017.05.006.

KIM, YJ. KIM, K. Radiation therapy for malignant phyllodes tumor of the breast: an analysis of SEER data. *Breast*. 2017; 32: 26 e 32.

KOMENAKA, IK. EL-TAMER, M. PILE-SPPELLMAN, E. HIBSHOOSH, E. H. "Biópsia da agulha central como uma ferramenta de diagnóstico para diferenciar o tumor de filódia do fibroadenoma", *Archives of Surgery*, vol. 138, n. 9, pp. 987–990, 2003.

LIGHTNER, AL. SHURELL, E. DAWSON, N. OMIDVAR, Y. FOSTER, N. A single-center experience and review of the literature: 64 cases of phyllodes tumors to better understand risk factors and disease management. *Am Surg*. 2015 Mar; 81(3): 309-15. PMID: 25760210.

LATOSINSKY, S. BERRANG, TS. CUTTER, CS et al. Revisões baseadas em evidências CAGS e ACS em cirurgia. 40. Dissecção axilar versus não dissecção axilar em mulheres com câncer de mama invasivo e metástase de linfonodo sentinela. *Can J Surg* 2012; 55:66.

LIMAIEM, F. KASHYAP, S. Cancer, Tumor de Phyllodes da mama (cistossarcoma). 2020 21 de abril. In: *StatPearls* [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2020 jan. PMID: 31082182.

LIBERMAN, L. BONACCIO, E. HAMELE-BENA, D. ABRAMSON, AF. COHEN, MA. DERSHAW, DD. Tumores filódicos benignos e malignos: achados mamográficos e ultrassonográficos. *Radiologia*. Janeiro de 1996; 198 (1): 121-4.

LEE, AH. HODI, Z. ELLIS, IO. ELSTON, CW. Características histológicas úteis na distinção entre tumor filodificado e fibroadenoma na biópsia do núcleo da agulha da mama. *Histopatologia* 2007; 51: 336.

MISHRA, SP. TIWARY, SK. MISHRA, M. KHANNA, AK. Phyllodes tumor of breast: a review article. *ISRN Surg* 2013; 361469.

MOO, TA. ALABDULKAREEM, H. TAM, A et al. Associação entre recorrência e re-excisão para margens próximas e positivas versus observação em pacientes com tumores benignos de filodos. *Ann Surg Oncol*, 2017; 24: 3088.

NIEZABITOWSKI, A. LACKOWSKA, B. RYS, J. KRUCZAK, A. KOWALSKA, T. MITUS, J. REINFUSS, M. e MARKIEWICZ, D. Avaliação prognóstica da atividade proliferativa e do conteúdo de DNA no tumor filodificado da mama: estudo imuno-histoquímico e citométrico de fluxo em 118 casos. Res. Tratar. 2001 Jan; 65 (1): 77-85.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Histologic Typing of Breast Tumors, vol. 2, OMS, Genebra, Suíça, 2ª edição, 1981.

OUYANG, Q. LI, S. TAN, C. et al. Tumor benigno de filófilos da mama diagnosticado após biópsia a vácuo guiada por ultrassom: excisão cirúrgica ou espera-e-vigie? Ann Surg Oncol, 2016; 23: 1129.
ONKENDI, EO. JIMENEZ, RE. SPEARS, GM et al. Tratamento cirúrgico de tumores filódicos limítrofes e malignos: o efeito da extensão da ressecção e das características do tumor no resultado do paciente. Ann Surg Oncol 2014; 21: 3304.

PARKER, SJ. HARRIES, SA. Phyllodes tumours. Postgrad Med J 2001;77(909): 428 e 35.

ROSEN, PP. Rosen's Breast Pathology, Lippincott William Wikins, Nova York, NY, EUA, 2ª edição, 2001.

REINFUSS, M. MITUS, J. DUDA, K. STELMACH, A. RYS, J. e SMOLAK, K. (1996). The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast. Cancer, 77, 910–916

RIDGWAY, PF. JACKLIN, RK. ZIPRIN, P et al. "O diagnóstico perioperatório dos filodos de cistossarcoma da mama pode ser aumentado pelo índice MIB-1", Journal of Surgical Research , vol. 122, n. 1, pp. 83–88, 2004.

RICCI, MD et al. Biópsia com agulha grossa guiada por ultrassonografia para o diagnóstico dos tumores fibroepiteliais da mama. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011; 33(1):27-30.

RUGO, HS. BARRY, WT. MORENO-ASPITIA, A et al. Estudo de fase III randomizado de paclitaxel uma vez por semana em comparação com nanopartículas de Nab-Paclitaxel vinculado a uma vez por semana ou Ixabepilona com bevacizumab como quimioterapia de primeira linha para câncer de mama localmente recorrente ou metastático: CALGB 40502 / NCCTG N063H (Alliance). J Clin Oncol 2015; 33: 2361.

SALVADORI, B. CUSUMANO, F. DEL BO, R. DELLEDONNE, V. GRASSI, M. ROVINI, D et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. Cancer 1989; 63(12): 2532 e 6.

SOUZA, M.C et al. Diagnóstico de Câncer de Mama por exames genéticos: Uma Revisão de Literatura. Brazilian Journal of Health Review. Curitiba, v. 3, n. 2, p. 1786-1797 mar./apr. 2020. ISSN 2595-6825.

SCHMIDT, M.I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. Lancet, London, v.377, n.9781, 2011.

TSANG, JY. TSE, GM. ASO Author Reflections: Resolving the Challenges in the Management of Mammary Phyllodes Tumor. Ann Surg Oncol. 2019 Dec; 26(Suppl 3): 774-775. doi: 10.1245/s10434-019-07930-7. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31605322.

TAVASSOLI, FA. DEVILEE, P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours, International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon, 2003; 99–103

TAN, BY. TAN, PH. A Diagnostic Approach to Fibroepithelial Breast Lesions. *Surg Pathol Clin.* 2018 Mar;11(1):17-42. doi: 10.1016/j.path.2017.09.003. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29413655.

TAN, H. ZHANG, S. LIU, H. PENG, W. LI, R. GU, Y. WANG, X. MAO, J. SHEN, X. Achados de imagem em tumores filodais da mama. *Eur J Radiol.* 2012 Jan; 81 (1): e62-9.

TAN, WJ. THIKE, AA. BAÍA, BH. TAN, PH. A expressão imuno-histoquímica das homeoproteínas Six1 e Pax3 nos tumores dos filódios da mama se correlaciona com o grau histológico e o resultado clínico. *Histopatologia.* 2014 maio; 64 (6): 807-17.

RODRIGUES, MF. TRUONG, PT. MCKEVITT, EC. WEIR, LM. KNOWLING, MA. WAI, ES. Phyllodes tumors of the breast: The British Columbia Cancer Agency experience. *Cancer Radiother.* 2018 Apr; 22(2): 112-119. doi: 10.1016/j.canrad.2017.08.112. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29523388. STRODE, M. KHOURY, T. MANGIERI, C. TAKABE, K. Update on the diagnosis and management of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast.* 2017 Jun; 33:91-96. doi: 10.1016/j.breast.2017.03.001. Epub 2017 Mar 19. PMID: 28327352.

URBANIÁK, A. JOUSHEGHANY, F. YUAN, Y. PIÑA-OVIEDO, S. HUCZYŃSKI, A. DELGADO, M. KIEBER-EMMONS, T. MONZAVI-KARBASSI, B. CHAMBERS, T.C. The response of phyllodes tumor of the breast to anticancer therapy: An in vitro and ex vivo study. *Oncol Lett.* 2019 Nov;18(5):5097-5106. doi: 10.3892/ol.2019.10823. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31612021; PMCID: PMC6781661.

XIAO, Y. JIANG, Y. XIONG, Y. RUAN, S. HUANG, T. Pediatric Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: Characteristics and Outcomes Based on the Surveillance Epidemiology and End Results Database. *J Surg Res.* 2020 May; 249:205-215. doi: 10.1016/j.jss.2019.12.031. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31991330.

WURDINGER, S. HERZOG, AB. FISCHER, DR. et al., "Diferenciação dos tumores da mama dos filododes dos fibroadenomas na ressonância magnética", *American Journal of Roentgenology*, vol. 185, n. 5, pp. 1317–1321, 2005.

YOO, JL. WOO, OH. KIM, YK. CHO, KR. YONG, HS. SEO, BK. KIM, A. KANG, EY. A MR Imaging pode contribuir para caracterizar carcinomas de mama bem circunscritos? *Radiographics.* Outubro de 2010; 30 (6): 1689-702.

ZHANG, Y. KLEER, CG. Tumor de filamentos da mama: características histopatológicas, diagnóstico diferencial e atualizações moleculares / genéticas. *Arco. Pathol. Lab. Med.* 2016 jul; 140 (7): 665-71.

ZENG, S. ZHANG, X. YANG, D. et al. Efeitos da radioterapia adjuvante nos tumores filódicos limítrofes e malignos: uma revisão sistemática e metanálise. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 663.