

Memenin Fillodes Tümörlerinde Benign/Malign Ayrımında Önemli Olan Morfolojik Parametreler

The Important Morphological Parameters Used to Differentiate Benign/Malignant Phyllodes Tumors of the Breast

Ülkü KÜÇÜK, Emel Ebru PALA, Ümit BAYOL, Işın GÖKÇÖL ERDOĞAN

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İZMİR, TÜRKİYE
Department of Pathology, İzmir Tepecik Education and Research Hospital, İZMİR, TURKEY

ÖZ

Amaç: Fillodes tümör; memenin nadir görülen fibroepitelyal bir neoplazmıdır. Tümör histolojik kriterler göz önüne alınarak benign, borderline ve malign olarak sınıflandırılmaktadır. Bugüne değin benign/malign ayrımında kullanılmış olan stromal sitolojik atipi, stromal hipersellülarite, mitoz hızı, stromal aşırı büyüme ve tümör sınırları kriterlerinin, kendi olgu dizinimiz için geçerliliği yanısıra eklenebilecek yeni kriterlerin araştırılması amaçlanarak geriye dönük bir çalışma tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Arşivimizde yer alan, fillodes tümör tanı 22 olgu çalışma kapsamına alınmış, olgular, yaş, tümörlerin yerleşim yeri ve makroskopik boyutları yönünden patoloji kayıtları esas alınarak kaydedilmiş, olgulara ait Hematoksilen-Eozin kesitler tekrar gözden geçirilerek daha önce tanımlanmış histolojik kriterlerle tekrar değerlendirilmiştir. Bunlara ek olarak tümörde yapraksı büyüme paterni varlığı, stromal hyalinizasyon ve kalsifikasyon, stromal dev hücre varlığı, stromal nötrofil lökosit ve mononükleer lenfositik infiltratın yoğunluğu kalitatif (var/yok) ve yarı sayısal (hafif, orta, şiddetli) olarak değerlendirilip kaydedilmiştir. Tüm parametreler yönünden benign ve malign gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı istatistiksel olarak Mann-Whitney U Testi ve chi-square yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Fillodes tümör tipini (benign, borderline, malign) belirlemede kullanılan histolojik kriterler bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tümörde izlenebilecek stromal dev hücre, stromal hyalinizasyon ve kalsifikasyon, stromal nötrofil varlığı ve mononükleer lenfositik infiltrat yoğunluğunun benign ve malign grup arasında anlamlı bir fark göstermediği izlenmiştir.

Sonuç: Histolojik olarak malign fillodes tümörlerde; artmış stromal sellülarite, orta/şiddetli derecede stromal sitolojik atipi, artmış mitotik aktivite, stromal aşırı büyüme ve infiltratif tümör sınırı saptanmıştır. Yine malign fillodes tümörler, benign tümörlere göre daha ileri yaşta ve daha büyük boyutta izlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Fillodes tümör, Meme, Tanı

ABSTRACT

Objective: Phyllodes tumor is a rare fibroepithelial neoplasia of the breast. Tumors are classified according to the histological criteria as benign, borderline, malignant groups. Criteria used to discriminate benign/malignant cases are stromal cytological atypia, stromal hypercellularity, mitotic rate, stromal overgrowth, and tumor margins. We designed this study retrospectively to see the validity of these criteria for our case group and investigate whether we could add any new criteria.

Material and Method: We included 22 cases diagnosed as phyllodes tumor from our archives. Pathology records were used for age, tumor site, macroscopic size. The Hematoxylin-Eosin stained slides were reviewed according to the defined criteria. Additionally leaf like growth pattern, stromal hyalinization, calcification, stromal giant cells, stromal neutrophil leukocyte, and mononuclear lymphocytic infiltrate were recorded qualitatively (present/absent) and numerically (mild, moderate, severe). We examined the differences between benign and malignant groups with the Mann-Whitney U and chi-square tests.

Results: The previously defined criteria were statistically significant but stromal giant cells, stromal hyalinization, calcification, stromal neutrophil and mononuclear lymphocytic infiltrate intensity were not statistically significant in determining the benign-borderline-malignant cases.

Conclusion: Stromal hypercellularity, moderate/severe stromal cytological atypia, increased mitotic rate, stromal overgrowth and infiltrative tumor margins were observed in malignant phyllodes tumors. Malignant cases were also older and tumor size was bigger than benign ones.

Key Words: Phyllodes tumor, Breast, Diagnosis

(Turk Patoloji Derg 2012, 28:245-250)

Geliş Tarihi/Received : 05.01.2012 Kabul Tarihi/Accepted : 11.03.2012

Yazışma Adresi/Correspondence: Ülkü KÜÇÜK

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İZMİR, TÜRKİYE/Department of Pathology, İzmir Tepecik Education and Research Hospital, İZMİR, TURKEY

E-posta/E-mail: kucukulku@hotmail.com Tel/Phone: +90 476 226 03 03

GİRİŞ

Fillodes tümör (FT) memenin benign epitelyal elemanlar ve sellüler içsi hücreli stromadan oluşan bifazik tümördür. Tüm meme tümörlerinin 0,3-1%'ini, fibroepitelyal meme lezyonlarının ise 2,5%'ini oluşturur (1). Stroma neoplastik komponenttir ve tümörün davranışını belirler (2). Fillodes tümörlerin önceden nasıl davranacağını gösteren belirlenmiş kesin bir özellik ya da derecelendirme şeması olmakla birlikte tümörlerin histolojik özellikleri ile biyolojik davranışları arasında ilişki vardır (3). Günümüzde FT'ler; stromal sellülaritenin derecesi, stromal sitolojik atipi, mitotik aktivite, stromal aşırı büyüme ve tümör sınırlarının (infiltratif/itici) durumunu içeren histolojik kriterler temel alınarak benign, borderline ve malign olarak sınıflandırılır (4-6). Çalışmamızda, kendi olgularımız üzerinde, tanımlanan bu kriterlerin geçerliliği değerlendirilerek eklenebilecek yeni kriterler araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

SB İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı kayıtlarında 2001-2010 tarihleri arasında yer alan 22 meme yerleşimli FT olgusu belirlendi. Hastaların yaşları, tümörün yerleşimi ve tümör ile ilgili ayrıntılar olgulara ait patoloji raporlarından elde edildi. Hematoksilen-Eozin kesitler tekrar gözden geçirildi. Histolojik değerlendirmede stromal sitolojik atipi, stromal hipersellülarite, mitoz hızı, stromal aşırı büyüme, tümör sınırları, tümörde nekroz varlığı, yapraksı büyüme paterni, stromal hyalinizasyon, kalsifikasyon varlığı, stromada dağılan multinükleer dev hücreler, nötrofil ve mononükleer lenfositlerin (MNH) varlığı değerlendirildi.

Olgularda stromal atipi ve hipersellülarite değerlendirilirken hafif/orta ve şiddetli olarak gruplandırıldı (7). Stromal aşırı büyüme değerlendirilirken küçük büyütmede (x40) hiç epitelyal alan olmayan, sadece stromal elemanların izlendiği alanlar belirlendi (8). Mitotik aktivite değerlendirilirken 10 büyük büyütme alanında (BBA) mitoz sayıldı. Bu kriterler çerçevesinde hafif-orta derecede stromal sellülarite ve stromal hücresele atipi, düşük mitoz sayısı (0-4/10 BBA), itici tümör sınırları olup stromal aşırı büyüme görülmeyen tümörler benign gruba, şiddetli derecede stromal hipersellülarite ve stromal hücresele atipi, artmış mitoz sayısı (>10/10 BBA), stromal aşırı büyüme, infiltratif tümör sınırları olanlar malign gruba alındı (9). Stromal hyalinizasyon değerlendirilirken hafif, orta ve şiddetli şeklinde gruplandırıldı. Stromada dağılan nötrofil varlığı yanısıra CD45 immünohistokimyasal (İHK) belirleyicisi ile tümörde izlenen MNH infiltratının yoğunluğu derecelendirildi. MNH'ler stromada tek tek dağılıyorsa hafif, 15-20

hücreden oluşan gruplar yapıyorsa orta, >20 hücreden oluşan gruplar yapıyorsa şiddetli olarak sınıflandırıldı. Stroma multिनükleer dev hücrelerin izlendiği 2 olguya dev hücrelerin kökenini saptamak için CD68 İHK belirleyicisi uygulandı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS versiyon 15.0 ile yapıldı. Yaş, tumor boyutu, mitoz ile tümör tipi (benign/malign) arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tümör yerleşimi, stromal sellülarite, sellüler atipi, nekroz, stromal aşırı büyüme, tümör sınırları (itici/infiltratif), stromal hyalinizasyon, kalsifikasyon, tümörde yapraksı patern, stromada nötrofil, MNH, dev hücre varlığı ile tümör tipi (benign/malign) arasındaki ilişki chi-square testi ile değerlendirildi. $p \leq 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yaş, Tümör yerleşimi, Makroskopik bulgular: Çalışmaya alınan FT tanılı toplam 22 hastanın 7'si malign, 15'i benign olarak sınıflandırıldı. Benign olgularda yaş ortalaması 31.87 iken (min:22, maks:44), malign olgularda yaş ortalaması 48,43 (min:31, maks:74) olarak bulundu. Benign olgularda ortalama boyut 3,63 cm (min:2, maks:6) iken malign olgularda ortalama boyut 12,43 cm (min:7, maks:17cm) olarak saptandı. Benign ve malign olgular arasında yaş ve boyut açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0.014$, $p<0.001$). Malign olguların 6'sı sağ memede, 1'i sol memede gelişirken, benign olguların 9'u sağ memede 6'sı sol memede izlendi ($p=0.193$) (Tablo I).

Histopatolojik bulgular

Benign grupta hastaların tümünde hafif/orta dereceli stromal sellülarite izlenirken, malign grubun 6'sında şiddetli sellülarite, 1'inde hafif/orta dereceli sellülarite izlendi ($p < 0.001$). Sellüler atipi değerlendirilmesinde benign grubun tümünde hafif/orta dereceli atipi izlenirken, malign grubun 5'inde şiddetli, 2'sinde ise hafif/orta dereceli atipi izlendi ($p < 0.001$) (Şekil 1, 2).

Benign grupta 10 BBA'da 0 ile 4 arasında mitoz izlenirken (ortalama: <1), malign grupta ise 8 ile 47 arasında mitoz izlendi (ortalama:18) ($p=0.008$). Malign gruptaki mitoz sayısı kriterimiz >10 olmakla birlikte 8 mitoz içeren bir olgu diğer malignite kriterlerini karşıladığı için malign grubuna alındı. Benign olguların tümünde itici büyüme paterni izlenirken, malign olguların tümünde infiltratif büyüme paterni görüldü ($p < 0.001$) (Şekil 3, 4). Benign olgularda stromal aşırı büyüme izlenmezken malign olguların tamamında izlendi ($p < 0.001$) (Şekil 5, 6) (Tablo I).

Toplam iki olguda (biri malign, biri benign) stromada dağılmış dev hücreler görüldü ($p=1.000$). Benign olguda,

Tablo I: Olguların tanımlayıcı özellikleri, benign/malign ayırımında kullanılan kriterler ile tümörde izlenen stromal dev hücre, hyalinizasyon, yapraksı patern, kalsifikasyon, nekroz, stromal nötrofil varlığı ve MNH yoğunluğunun olgular arasındaki dağılımı

Hasta	Tam	Yaş	Boyut (cm)	Lokal	Stromal sellülarite	Stromal atipi	Mitoz/10 BBA	Stromal aşırı büyüme	Sınır	Stromal dev hücre	Stromal hyalinizasyon	Yapraksı patern	Kalsifikasyon	Nötrofil	Mononükleer lenfositler	Nekroz
1	Malign	74	17	R	Şiddetli	Şiddetli	22	+	İnfiltratif	-	3	-	-	+	3	+
2	Malign	38	16	R	Şiddetli	Orta	8	+	İnfiltratif	-	3	-	-	-	1	-
3	Malign	31	14	R	Şiddetli	Orta	47	+	İnfiltratif	-	0	-	-	-	3	+
4	Malign	48	7	R	Şiddetli	Şiddetli	17	+	İnfiltratif	-	2	+	-	+	1	+
5	Malign	36	15	L	Orta	Şiddetli	17	+	İnfiltratif	-	1	-	+	+	1	-
6	Malign	63	7	R	Şiddetli	Şiddetli	14	+	İnfiltratif	+	1	-	+	-	1	-
7	Malign	49	11	R	Şiddetli	Şiddetli	15	+	İnfiltratif	-	0	+	-	+	1	-
8	Benign	38	5	R	Hafif	-	1	-	İtici	-	2	+	-	+	2	-
9	Benign	23	4	L	Hafif	-	0	-	İtici	-	1	+	-	+	2	-
10	Benign	39	4	L	Hafif	Hafif	0	-	İtici	-	0	+	-	+	2	-
11	Benign	44	2	L	Hafif	-	1	-	İtici	-	1	+	-	+	1	-
12	Benign	26	6	R	Hafif	-	0	-	İtici	-	0	+	-	-	2	-
13	Benign	41	3	R	Orta	-	0	-	İtici	-	1	+	-	+	2	-
14	Benign	41	2	L	Hafif	-	0	-	İtici	-	1	+	-	+	2	-
15	Benign	22	5	R	Hafif	-	1	-	İtici	-	2	+	-	-	1	-
16	Benign	23	3	L	Hafif	-	1	-	İtici	+	0	+	-	+	2	-
17	Benign	30	6	L	Hafif	-	1	-	İtici	-	1	+	-	+	1	-
18	Benign	33	5	R	Orta	-	4	-	İtici	-	0	+	-	+	1	-
19	Benign	34	3	R	Hafif	-	0	-	İtici	-	0	+	-	+	2	-
20	Benign	23	3	R	Hafif	-	0	-	İtici	-	3	+	-	+	2	-
21	Benign	25	2	L	Hafif	-	0	-	İtici	-	1	+	-	-	2	-
22	Benign	36	4	R	Hafif	-	0	-	İtici	-	2	+	-	+	2	-
p		0.014	<0.001	0.193	<0.001	<0.001	0.008	<0.001	0.001	1.000	1.971	0.001	0.091	0.334	0.074	0.077

epitel altında yoğunlaşan, CD68 İHK belirleyicisi ile boyanmayan, multinükleer dev hücreler izlendi. Stromal osseöz diferansiyasyon gösteren malign olguda ise tümörün bir komponenti olan osteoklastik tip dev hücreler görüldü.

Benign ve malign gruplar arasında stromal hyalinizasyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1.971).

Yapraksı büyüme paterni benign olguların tümünde izlenirken, malign olgulardan sadece 2'sinde saptandı (p=0.001).

Malign olguların ikisinde stromada kalsifikasyon izlenirken benign olguların hiç birinde izlenmedi (p=0.091).

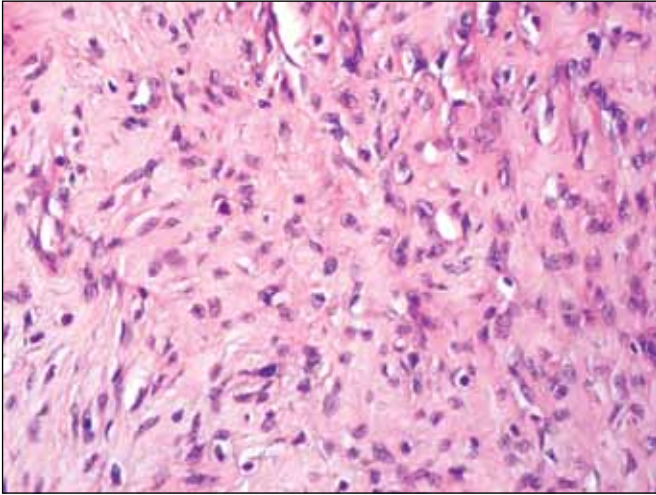
Benign olguların 12'sinde (%80) stromada nötrofil izlenirken malign olguların 4'ünde (%57,1) izlendi (p=0.334).

Stromada dağılan MNH'in yoğunluğu benign olguların 11'inde orta derecede, 4'ünde hafif derecede izlenirken malign olguların 5'inde hafif derecede, 2'sinde şiddetli derecede izlendi (p=0.074).

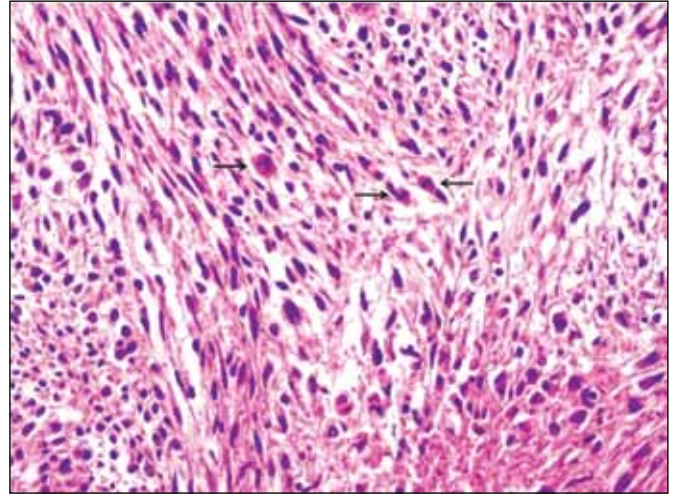
Benign olgularda nekroz izlenmezken, malign 7 olgudan 3'ünde (%75) tümör nekrozu izlendi (p=0.077) (Tablo I).

TARTIŞMA

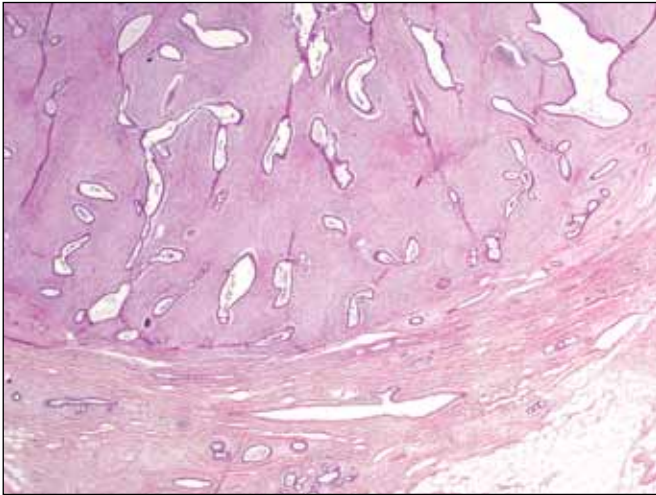
FT memenin nadir görülen fibroepitelyal bir neoplazmadır. Neoplastik komponent stromadır ve tümörün davranışını belirler (2). Son zamanlarda epitel-stroma arasındaki etkileşim kaybının FT gelişiminde önemli bir faktör olduğu ve bu kayıp sonucunda tümörde stromal mitotik aktivite artışı, stromal aşırı büyüme ve maligniteye doğru progresyonun ortaya çıktığı söylenmektedir (3).



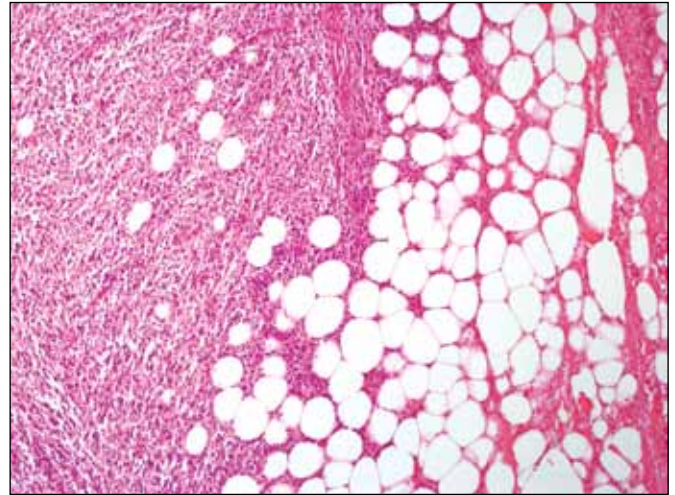
Şekil 1: Benign Fillodes tümörde stromada hafif düzeyde artmış sellülarite, mitoz/atipik mitoz izlenmiyor (H&E, x400).



Şekil 2: Malign Fillodes tümörde hipersellülarite, stromal hücresel atipi, atipik mitoz izleniyor (H&E, x400).



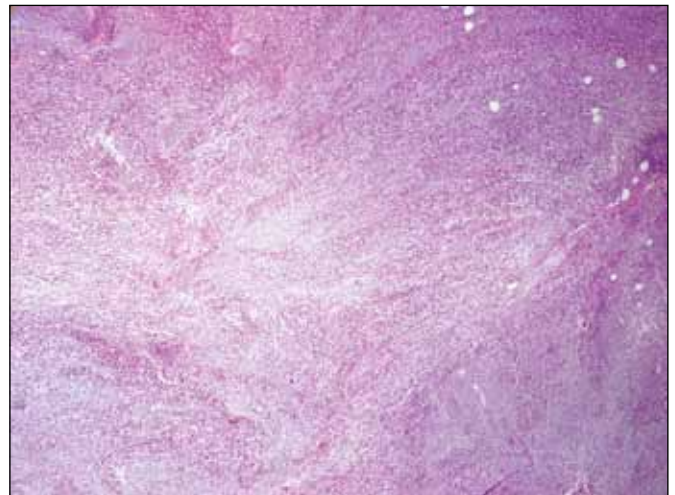
Şekil 3: Benign Fillodes tümörde itici büyüme paterni (H&E, x20).



Şekil 4: Malign Fillodes tümörde infiltratif büyüme paterni (H&E, x20).



Şekil 5: Benign Fillodes tümörde stromal aşırı büyüme bulunmadığından aynı alanda epitelial ve stromal komponentlerin birlikteliği (H&E, x40).



Şekil 6: Malign Fillodes tümörde stromal aşırı büyüme nedeniyle epitelial komponent izlenmiyor (H&E, x40).

FT sıklıkla 45-49 yaşları arasında görülür (10). Morfolojik olarak malign FT, benign tümörlere göre 3 yaş daha ileri yaşta görülmektedir (10). Bizim çalışmamızda ise, malign olgular ile benign olgular arasında ortalama 17 yaş fark görülmüştür ($p=0.003$). Hastalar genellikle memede kitle şikayeti ile başvurur. Muayenede tümör sıklıkla multilobule, üzerindeki cilde yapışıklık göstermeyen ve fikse olmayan kitle şeklinde izlenir (10). Ağrı, lezyonun hızlı büyümesi, tümör boyutunda ani artış, cilt değişiklikleri ve meme başı retraksiyonu gibi özelliklerin malignite lehine olduğu düşünülse de bu bulgular benign lezyonlarda da olabilir (10).

Yayınlarında tümör boyutu ortalama 4-5 cm olarak bildirilmektedir. İstisnalar bulunsa da çoğunlukla malign FT'ler daha büyük boyutlarda izlenmektedir (2,11). Bizim çalışmamızda da, malign tümörlerin benignlere göre anlamlı şekilde daha büyük boyutta olduğu saptanmıştır (12,4 cm, 3,63 cm) ($p<0.001$).

Makroskopik olarak çoğu lezyon gri beyaz-sarı renkli, iyi sınırlı, solid, kesit yüzü kistik alanlar içeren etsi kitle olarak izlenir (10). Nekroz ve infarkt varlığı makroskopik olarak jelatinöz veya hemorajik görünüme yol açabilir (11). Bu değişiklikler malign FT'lerde en sık izlenen bulgular olmakla birlikte büyük boyuttaki benign lezyonlarda da görülebilir (11). Çalışmamızda 7 malign tümörün 3'ünde tümör nekrozu izlenirken, benign olgularda nekroz izlenmemiştir. İstatistiksel olarak bu oran anlamlı bulunmasa da bunun olgu sayısının azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Mikroskopik olarak tümör benign epitelyal komponent ve sellüler içsi (fibroblastik ve myofibroblastik) hücreli stromadan oluşur (10). Stromal sellülarite değişkenlik gösterir, subepitelyal alanlar sıklıkla daha hipersellülerdir (11). Tümör kistik boşluklara doğru uzanım gösteren yaprak benzeri görünüm ile karakterizedir. Epitelyal elemanlar duktusları, yarık benzeri boşlukları ve yaprak benzeri yapıları döşer.

Günümüzde FT'ler stromal sellülaritenin derecesi, stromal sitolojik atipi, mitotik aktivite, stromal aşırı büyüme ve tümör sınırları (infiltratif/itici) içeren histolojik kriterler temel alınarak benign, borderline ve malign olarak sınıflandırılır (4-6).

Buna göre benign FT lerde hafif-orta derecede stromal sellülarite ve stromal hücresele atipi, düşük mitoz sayısı (0-4/10 BBA), itici tümör sınırları izlenirken stromal aşırı büyüme görülmez. Malign FT de ise şiddetli derecede stromal hipersellülarite ve stromal hücresele atipi, artmış mitoz sayısı (>10/10BBA), stromal aşırı büyüme, infiltratif tümör sınırları ile malign heterolog elemanlar izlenir (9).

Borderline tümörler ise, malignite kriterlerinin tümünü doldurmayan olgulardır. Sınıflama için kullanılan kriterler yoruma bağlı olduğu için objektif değildir. Buna bağlı olarak bazı geniş serilerde borderline FT'in görülme oranları %12-26 arasında değişmektedir (12).

Bu kriterler çerçevesinde kendi olgularımızı değerlendirdiğimizde benign/malign ayırımında stromal hipersellülaritenin, stromal hücresele atipinin, stromal aşırı büyümenin, mitotik aktivitenin ve tümör sınırlarının en önemli parametreler olduğunu gördük (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.008$, $p<0.001$). Ayrıca malign olgularımızdan birisinde malign heterolog eleman (osteosarkomatöz dife-ransiasyon) izledik.

Son yıllarda, tümöre eşlik eden stromal hücre popülasyonunun (fibroblastlar, endotel hücreleri ve enflamatuvar hücreler), tümör başlangıcı, progresyonu ve metastazının regülasyonundaki rolünü araştıran çalışmalar yapılmaktadır (13). Yapılan çalışmalarda tümöre eşlik eden enflamatuvar hücre infiltrasyonunun tipi, yoğunluğu ve tümördeki dağılımı önemli bir prognostik faktör olarak saptanmıştır (14). Yapılan bir çalışmada primer tümörde boyut artışı gösteren ve metastatik yayılım yapmış kolorektal tümörlerde, intratümöral T lenfositlerin yoğunluğunun daha az olduğu görülmüştür (15). Başka bir çalışmada da, invaziv meme tümörlerine eşlik eden inflamatuvar infiltratın yoğunluğu ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış ve orta-şiddetli inflamatuvar infiltrat bulunan meme tümörlerinde prognoz daha iyi olduğu bildirilmiştir (16). Biz de çalışmamıza aldığımız olguların tümünde stromada dağılmış MNH'in yoğunluğunu değerlendirdik. İstatistiksel sonuçlara yansımamış olmakla birlikte, benign tümörlerde, malign tümörlere göre daha yüksek oranda MNH'sel inflamatuvar cevap olduğunu gördük (benign tümörlerde %68,2, malign tümörlerde %31,8) ($p=0.074$).

FT'lerde stromal multinükleer hücreleri değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Çalışmalardan birisinde dev hücrelerin sayısı ile FT tipi (benign, borderline, malign) arasında anlamlı ilişki olduğu söylenirken başka bir çalışmada ise, multinükleer stromal dev hücre sayısı ile FT derecesi arasında bir korelasyon bulunmadığı, sıklıkla bu dev hücrelerin stromal hücrelerden farklı olduğu söylenmektedir (17,18). Bizim çalışmamızda ise, biri benign biri malign gruptan olmak üzere iki olguda stromada dağılmış multinükleer dev hücreler gördük. İstatistiksel olarak tümörün morfolojik alt tipi ile dev hücre varlığı arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Ayrıca çalışmamızda değerlendirdiğimiz tümör yerleşimi, stromada nötrofil varlığı, stromal hyalinizasyon şiddeti ve stromal kalsifikasyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Sonuç olarak, çalışmamızda tümör boyutu ve hasta yaşı yönünden malign ve benign gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Tümörde enflamatuvar cevabın, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, benign olgularda daha yoğun olduğu görülmüştür. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda FT'lerde benign/malign ayırımı için bildirilen histolojik kriterler (stromal sitolojik atipi, stromal hipersellülarite, mitoz hızı, stromal aşırı büyüme, tümör sınırları) bizim çalışmamızda da anlamlı olarak saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Belloqç JP, Magro G:** Fibroepitelial Tumours. In Tavassoli FA, Devile P (Eds): Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Tract. No:4. Lyon: IARC, 2003, 99-103
2. **Parker SJ, Harries SA:** Phyllodes tumours. Postgrad Med J 2001, 77:428-435
3. **Karim RZ, Scolyer RA, Tse PHT, Putti TC, Lee S:** Pathogenic mechanisms in the initiation and progression of mammary phyllodes tumours. Pathology 2009, 41: 105-117
4. **Moffat CJC, Pinder SE, Dixon AR, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO:** Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty two cases. Histopathology 1995, 27:205-218
5. **Ang MK, Ooi AS, Thike AA, Tan P, Zhang Z, Dykema K, Furge K, Teh BT, Tan PH:** Molecular classification of breast phyllodes tumors: validation of the histologic grading scheme and insights into malignant progression. Breast Cancer Res Treat 2011 129:319-329
6. **Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MMM, Busmanis I, Li H, Chay WY, Tan MH:** Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. J Clin Pathol 2012, 65:69-76
7. **Shiptz B, Bomstein Y, Sternberg A, Klein A, Tiomkin V, Kaufman A, Groisman G, Bernheim J:** Immunoreactivity of p53, Ki-67 and c-erbB-2 in Phyllodes tumors of the breast in correlation with clinical and morphologic features. J Surg Oncol 2002, 79:86-92
8. **Ward RM, Evans HL:** Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 26 cases. Cancer 1986, 58:2282-2289
9. **Tan PH:** 2005 Galloway Memorial Lecture: Breast Phyllodes tumours-morphology and beyond. Ann Acad Med Singapore 2005, 34:671-677
10. **Tavassoli FA:** Biphasic tumors. In Tavassoli FA (Ed): Pathology of the Breast. 2nd ed. Stamford, Connecticut, Appleton&Lange Ltd., 1999, 598-630
11. **Rosen PP:** Fibroepithelial neoplasms. In Rosen PP (Ed): Rosen's Breast Pathology. Philadelphia, Lippincott Williams, 2001, 163-200
12. **Tse GMK, Niu Y, Shi HJ:** Phyllodes tumor of the breast: an update. Breast Cancer 2010, 17:29-34
13. **Bierie B, Moses HL:** Transforming growth factor beta (TGF-beta) and inflammation in cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2010, 21(1):49-59
14. **Galon J, Pages F, Marincola FM, Thurin M, Trinchieri G, Fox BA, Gajewski T, Ascierto PA:** The immune score as a new possible approach for the classification of cancer. J Transl Med 2012, 10:1
15. **Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsk A, Berger A, Bindea G, Meatchi T, Bruneval P, Trajanoski Z, Fridman WH, Pages F, Galon J:** Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. J Clin Oncol 2011, 29:610-618
16. **Scholl S, Bieche I, Pallud C:** Relevance of multiple biological parameters in breast cancer prognosis. Breast 1996, 5:21-30
17. **Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, Lee HYL, Tan Y, Hilmy M, Hung H, Selvarajan S, Bay BH:** Phyllodes tumors of the breast, the role of pathologic parameters. Am J Clin Pathol 2005, 123:529-540
18. **Tse GM, Law BK, KF Chan, Mas TK:** Multinucleated stromal giant cells in mammary phyllodes tumors. Pathology 2001, 33:153-156