

## Eksresi p53 Mutant dan EGFR pada *Benign, Borderline*, dan *Malignant Phyllodes Tumor*

Dian Y. Lestari, Endang Joewarini

Departemen Patologi Anatomik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga  
Surabaya

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Tumor phyllodes pada payudara termasuk neoplasma stromal-epitelial yang jarang ditemui, yang secara histologis dapat dibedakan menjadi *benign*, *borderline*, dan *malignant*. Sampai saat ini patogenesis terjadinya tumor phyllodes masih belum jelas. *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) merupakan salah satu reseptor sel di permukaan yang sampai sekarang diyakini memiliki peran dalam proses patogenesis dan progresifitas dari suatu keganasan. Mutasi dari gena P53 (tumor suppressor gene) umum terjadi pada berbagai macam keganasan, salah satunya pada kanker payudara. Tujuan penelitian ini untuk memahami hubungan ekspresi p53 dan EGFR pada *benign*, *borderline* dan *malignant phyllodes tumor*

#### Metode

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *cross sectional*. Sampel dibagi dalam; 10 *benign*, 5 *borderline* dan 7 *malignant phyllodes tumor* yang telah didiagnosis di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya periode 2009-2012. Pada sampel dilakukan pulasan immunohistokimia dengan antibodi monoklonal p53 dan EGFR serta dinilai menggunakan metode semikuantitatif. Perbedaan ekspresi p53 dan EGFR pada *benign*, *borderline* dan *malignant phyllodes tumor* dianalisis menggunakan Kruskal-Wallis. Hubungan antara ekspresi p53 dan EGFR pada tumor phyllodes dianalisa menggunakan Spearman.

#### Hasil

Didapatkan perbedaan ekspresi EGFR yang signifikan pada *benign*, *borderline*, dan *malignant phyllodes tumor* ( $p=0,022$ ,  $p<0,05$ ). Didapatkan perbedaan ekspresi p53 yang signifikan pada *benign*, *borderline* dan *malignant phyllodes tumor* ( $p=0,003$ ,  $p<0,05$ ). Tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara p53 dan EGFR pada tumor phyllodes ( $r=0,361$ ,  $p=0,099$ ,  $p>0,05$ ).

#### Kesimpulan

Terdapat perbedaan ekspresi p53 dan EGFR yang signifikan pada *benign*, *borderline*, dan *malignant phyllodes tumor*. Tidak didapatkan hubungan antara EGFR dan p53 pada tumor phyllodes.

**Key word:** EGFR, p53 mutant, tumor phyllodes,

### ABSTRACT

#### Background

Mammary phyllodes tumors are uncommon stromal-epithelial neoplasms, and are divided into benign, borderline, and malignant groups on the basis of their histological features. Until now pathogenesis of phyllodes tumor is still unclear. Epidermal growth factor receptors (EGFR) is one of cell surface receptor which has been shown to be involved in the pathogenesis and progression of many malignancies. Mutation of p53 tumor suppressor gene is common in some human solid tumors such as breast carcinoma. To comprehend the possible correlation between p53 mutant and EGFR expression on benign, borderline and malignant phyllodes tumor.

#### Methods

The study design is cross sectional. Sample were divided into: 10 benign, 5 borderline, and 7 malignant phyllodes tumor which had been diagnosed on Dr. Soetomo hospital Surabaya in the period of 2009-2012. The samples were stained immunohistochemically with monoclonal antibody of p53 and EGFR, and had been evaluated semiquantitatively. The differences of p53 and EGFR expression on phyllodes tumor were analyzed by Kruskal-Wallis. The correlation between p53 and EGFR expression were analyzed by Spearman.

#### Results

The test results showed there were difference significance statistically of EGFR expression on benign, borderline, and malignant phyllodes tumor ( $p=0.022$ ,  $p<0.05$ ) and difference significance of p53 expression on benign, borderline and malignant phyllodes tumor ( $p=0.003$ ,  $p<0.05$ ). There were no correlation between the expression of p53 and EGFR in phyllodes tumor ( $r_s=0.361$ ,  $p=0.099$ ,  $p>0.05$ ).

#### Conclusion

There were differences significantly between p53 and EGFR expression in benign, borderline and malignant phyllodes tumor. There were no relationship between the expression of EGFR and p53 in phyllodes tumor.

**Key words:** EGFR, phyllodes tumor, P53 mutant.

## PENDAHULUAN

Tumor phyllodes adalah salah satu neoplasma fibroepitelial yang jarang ditemukan, sekitar kurang dari 1% dari seluruh neoplasma pada payudara.<sup>1,2</sup> Insidensi tumor phyllodes di USA sekitar 2,1 per 1 juta wanita yang didiagnosis, dan biasa terjadi pada wanita usia 45 tahun ke atas.<sup>3</sup> Pada Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya tercatat lebih kurang 15 kasus pertahun didiagnosis sebagai tumor phyllodes.

Secara histopatologis, tumor phyllodes dibagi menjadi tiga tipe, yaitu jinak (*benign*), borderline (*low-grade malignant*) dan ganas (*high-grade malignant*).<sup>1,4</sup> Pembagian ini berdasarkan gejala klinis dan kriteria yang dipublikasikan oleh Azzopardi dan Salvadori *et al.*, antara lain; batas tumor, selularitas stroma, mitosis, dan pleiomorfisme inti.<sup>1</sup> Dilaporkan tingkat rekurensi sebesar 8-65% tergantung dari derajat tumor awal, dan metastasis terjadi sebesar 22% pada tumor phyllodes ganas.<sup>3</sup> Terapi pembedahan dengan eksisi luas merupakan pilihan pertama pada tumor phyllodes mengingat tingginya angka rekurensi. Oleh karena itu penegakan diagnosis pre-operatif menjadi penting. Meskipun diagnosis tumor phyllodes yang malignan tidak sulit untuk ditegakkan, akan tetapi diagnosis yang *borderline* (low grade malignant) sukar ditegakkan, terutama dari bahan *core biopsy*.<sup>5,6</sup>

Penentuan prognosis dari tumor phyllodes berdasarkan klasifikasi histopatologis, terkadang sukar diterapkan dan menjadi suatu masalah tersendiri, sebagai contoh secara histopatologis di diagnosis sebagai tumor phyllodes jinak, akan tetapi secara klinis didapatkan metastasis, begitu juga secara histopatologis didiagnosis ganas ternyata tidak dilaporkan adanya rekurensi ataupun metastasis.<sup>7-9</sup> Selain itu, pada penelitian yang dilakukan Spitaleri *et al.* melaporkan bahwa 58 kasus dari 3574 kasus tumor phyllodes yang diteliti meningkat derajat histopatologisnya saat rekurensi.<sup>10</sup>

*Epidermal growth factor receptor* (EGFR, ErbB-1, HER1) merupakan salah satu famili dari reseptor *epidermal growth factor* (EGF) yang terletak pada membran sel ekstraseluler protein-ligand yang bekerja pada reseptor tirosin kinase. EGFR sudah lama diyakini berpengaruh pada patogenesis dan progresifitas beberapa keganasan. Beberapa studi terbaru melaporkan bahwa amplifikasi gen EGFR dapat ditemukan pada tumor phyllodes

dan berhubungan dengan progresivitas tumor phyllodes.<sup>2,9</sup>

Mutasi dari *tumor suppressor gene* p53 banyak terdeteksi pada proses keganasan. Akumulasi dari hasil protein p53 dapat dideteksi menggunakan pulasan imunohistokimia, di mana dapat menggambarkan progresivitas dan agresivitas dari suatu keganasan. Sudah banyak penelitian yang melihat ekspresi p53 pada tumor phyllodes, akan tetapi memberikan hasil yang berbeda-beda.<sup>8,11,12</sup>

Selain itu, beberapa penelitian terdahulu melaporkan adanya koekspresi antara EGFR dan p53 dalam menilai prognostik dan progresivitas dari tumor phyllodes.<sup>3,13,14</sup>

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan ekspresi p53 dan EGFR pada *benign*, *borderline* dan *malignant phyllodes tumor* serta untuk melihat hubungan antara p53 dan EGFR pada *benign*, *borderline*, dan *malignant phyllodes tumor*.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan desain *cross sectional*, dilakukan di Departemen/SMF/Instalasi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD. Dr. Soetomo dengan menggunakan blok parafin dengan diagnosis *benign*, *borderline*, dan *malignant phyllodes tumor* sejak 1 Januari 2009-31 Agustus 2012. Sediaan hematoksilin dan eosin dinilai ulang dan dari blok parafin yang mengandung cukup sel tumor dibuat sediaan dengan pulasan antibodi monoclonal p53 *biocare clone* DO7 untuk *human* (Biocare, USA), serta antibodi monoclonal EGFR *dakocytomation clone* E30 untuk *mouse* (Dako, Denmark).

Eksresi p53 dinilai secara visual dengan mikroskop cahaya binokular dan dibuat skor semikualitatif berdasarkan jumlah sel pada inti stroma; 0, 1+, 2+, 3+ yang berarti tidak terpulas atau <10%, 10-30%, 31-50%, dan >50%. Sementara EGFR dibuat skor semikualitatif berdasarkan intensitasnya pada sitoplasma dan/membran sel; 0, 1, 2, 3 yang berarti tidak terpulas, lemah dan *incomplete*, sedang dan *complete*, serta kuat dan *complete*.

Perbedaan ekspresi p53 dan EGFR pada tumor phyllodes dianalisis secara statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis. Hubungan antara ekspresi p53 dan EGFR pada tumor phyllodes dianalisis menggunakan uji

Spearman. Analisis statistik menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

**HASIL**

Selama periode 1 Januari 2009 sampai 31 Agustus 2012 didapatkan 10 sampel untuk kelompok *benign*, 5 sampel untuk kelompok *borderline*, dan 7 sampel untuk kelompok *malignant*. Data klinikopatologi yang terdapat pada penelitian ini adalah usia sampel penelitian, lokasi tumor, ukuran tumor, serta ada tidaknya nekrosis. Variabel penelitian yang dinilai adalah ekspresi protein p53 dan EGFR pada tumor *phyllodes* yang *benign*, *borderline*, dan *malignant* (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik klinikopatologik sampel penelitian.

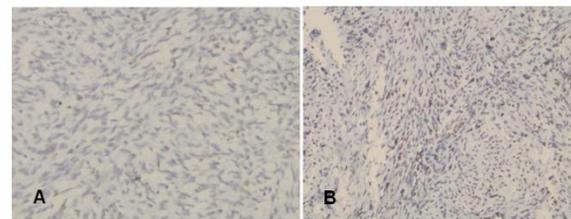
	<i>Benign</i> PT (n=10)	<i>Borderline</i> PT (n=5)	<i>Malignant</i> PT (n=7)
Usia			
<30 th	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
30-35 th	0 (0%)	0 (0%)	2 (28%)
36-40 th	1 (10%)	0 (0%)	2 (28%)
41-45 th	1 (10%)	0 (0%)	2 (28%)
46-50 th	2 (20%)	4 (80%)	1 (14%)
>50 th	6 (60%)	1 (20%)	0 (0%)
Lokasi tumor			
Kanan	6 (60%)	4 (80%)	4 (57%)
Kiri	4 (40%)	1 (20%)	3 (43%)
Ukuran tumor			
<10 cm	1 (10%)	0 (0%)	1 (14%)
10-19 cm	5 (50%)	2 (40%)	1 (14%)
20-29 cm	4 (40%)	3 (60%)	4 (57%)
>30 cm	0 (0%)	0 (0%)	1 (14%)
Nekrosis			
Ada	2 (20%)	2 (40%)	5 (71%)
Tidak ada	8 (80%)	3 (60%)	2 (29%)
Skor p53			
0	8 (80%)	0 (0%)	0 (0%)
+1	1 (10%)	3 (60%)	1 (14%)
+2	0 (0%)	2 (40%)	3 (43%)
+3	1 (10%)	0 (0%)	3 (43%)
Skor EGFR			
0	10 (100%)	4 (90%)	3 (43%)
+1	0 (0%)	1 (10%)	2 (28,5%)
+2	0 (0%)	0 (0%)	2 (28,5%)
+3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Dari Tabel di atas, didapatkan usia terbanyak pada rentang 46-50 tahun, lokasi tumor terbanyak ada di payudara kanan dan ukuran tumor terbesar pada rentang 20-29 cm. Untuk nekrosis tumor, didapatkan terbanyak pada jenis *malignant phyllodes tumor*. Pada Tabel 1 juga didapatkan skor p53 terbesar (3+) adalah *malignant phyllodes tumor*, dan skor EGFR terbesar (2+) (2+) adalah *malignant phyllodes tumor*.

Tabel 2. Hasil statistik Mann-Whitney ekspresi p53 pada tiap kelompok.

	<i>Benign</i> PT	<i>Borderline</i> PT
<i>Benign</i> PT		
<i>Borderline</i> PT	0,013	
<i>Malignant</i> PT	0,003	0,057

Setelah dilakukan analisis statistik menggunakan Kruskal-Wallis, didapatkan hasil  $p=0,003$  ( $p<0,05$ ) untuk perbedaan ekspresi p53, yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara ekspresi p53 pada *benign*, *borderline* dan *malignant phyllodes tumor*. Untuk mengetahui perbedaan tiap-tiap kelompok dilakukan analisis menggunakan Mann-Whitney dengan hasil pada Tabel 2. Gambar ekspresi p53 dapat dilihat pada Gambar 1.

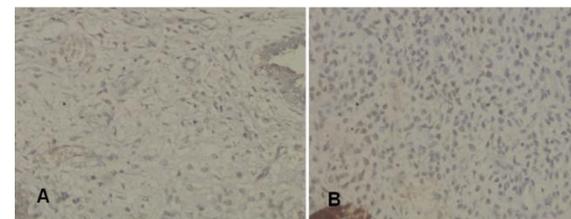


Gambar 1. Ekspresi p53. A. Skor 2+; B. Skor 3+ (pembesaran obyektif 20x)

Tabel 3. Hasil statistik Mann-Whitney ekspresi EGFR pada tiap kelompok.

	<i>Benign</i> PT	<i>Borderline</i> PT
<i>Benign</i> PT		
<i>Borderline</i> PT	0,157	
<i>Malignant</i> PT	0,009	0,170

Setelah dilakukan analisis statistik menggunakan Kruskal-Wallis, didapatkan hasil dan  $p=0,022$  ( $p<0,05$ ) untuk perbedaan ekspresi EGFR. Hasil tersebut berarti terdapat perbedaan EGFR yang signifikan pada *benign*, *borderline*, dan *malignant phyllodes tumor*. Selanjutnya dilakukan analisis Mann-Whitney untuk masing-masing kelompok didapatkan hasil pada Tabel 3. Sedangkan gambar histopatologi ekspresi EGFR dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Ekspresi EGFR. A. Skor 1; B. Skor 2 (pembesaran obyektif 20x)

**DISKUSI**

Penelitian ini menggunakan sampel total sebanyak 22 pasien, dimana terbagi menjadi 10 sampel untuk *benign*, 5 sampel untuk *borderline* dan 7 sampel untuk *malignant phyllodes tumor*. Usia terbanyak untuk kelompok *benign* dan *borderline* adalah usia pada rentang 46-50 tahun dan >50 tahun. Hal ini sesuai dengan literatur-literatur bahwa rata-rata usia untuk tumor *phyllodes* adalah sekitar 40-45 tahun.<sup>2,3,10,15,16</sup> Pada kelompok tumor *phyllodes malignant* ternyata terjadi pada usia yang lebih muda dibanding kelompok *borderline* maupun *benign*. Hal ini sesuai dengan yang ditulis oleh Arno Kuijper bahwa tumor *phyllodes* dapat terjadi pada usia remaja, terutama yang jenis *malignant*.<sup>3</sup> Banyak penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa usia yang lebih muda sebagai faktor prognostik putatif pada tumor *phyllodes*.<sup>10</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Spitaleri, G *et al.* sendiri membuktikan bahwa salah satu faktor prognostik dari tumor *phyllodes* adalah usia muda (<30 tahun) dengan  $p < 0,10$ .<sup>10</sup>

Penelitian ini sebagian besar tumor *phyllodes* berlokasi di payudara sebelah kanan. Hasil yang didapat pada penelitian ini sesuai dengan yang didapat oleh Tan *et al.* bahwa lokasi payudara yang terkena tumor *phyllodes* paling banyak di kanan dibandingkan payudara kiri.<sup>16</sup> Akan tetapi menurut Parker dan Harries tumor *phyllodes* lebih sering ditemukan di kuadran lateral atas dengan kecenderungan yang sama antara payudara kanan maupun kiri.<sup>3</sup>

Tumor *phyllodes* biasanya tumbuh cepat, dengan ukuran yang bervariasi, dalam beberapa kasus tumbuh dalam beberapa tahun. Pada kasus yang *malignant* biasanya didapatkan massa tumor dengan ukuran besar dengan pertumbuhan yang cepat.<sup>3</sup> Penelitian yang dilakukan Tan *et al.* menyatakan bahwa ukuran tumor yang lebih besar lebih sering ditemukan pada tumor *phyllodes* yang *borderline* dan *malignant*.<sup>16</sup> Hal yang sama ditunjukkan pada penelitian ini yang memperlihatkan bahwa pada yang *borderline* dan *malignant* ukuran terbanyak pada rentang 20-29 cm, ukuran terbesar pada penelitian yaitu 30 cm juga didiagnosis sebagai *malignant tumor phyllodes*.

Cohen-Cedemark memasukkan tumor nekrosis dan komponen stromal selain fibromikroid sebagai faktor prognostik dari tumor *phyllodes*.<sup>10</sup> Pada penelitian ini memang didapatkan adanya tumor nekrosis yang secara

deskriptif meningkat dari yang *benign* ke *malignant*. Semakin besar ukuran tumor, terutama dengan sifat tumor yang anaplastik, maka asupan nutrisi ke tumor akan semakin banyak, sehingga akan banyak ditemukan daerah nekrosis terutama daerah sentral.<sup>15</sup>

Beberapa petanda biologis telah dipergunakan secara luas untuk memprediksi sifat dasar dari suatu tumor, salah satunya adalah protein p53. p53 merupakan *tumor suppressor gene* yang telah terbukti berperan dalam proses keganasan. Berlokasi di kromosom 17p13.1 dan mengkode gen 53kDa suatu protein fosforilase pada inti, p53 terekspresi lemah pada sel normal. Gen p53 yang *wild-type* (normal) berperan dalam regulasi siklus sel salah satunya adalah apoptosis. Dikarenakan waktu paruh dari p53 *wild-type* yang pendek, maka penggunaan p53 *mutant-type* sebagai petanda keganasan lebih dipercaya karena memiliki waktu paruh yang lebih panjang.<sup>9</sup>

Sudah banyak penelitian-penelitian yang melihat tentang keterlibatan p53 pada tumor *phyllodes* payudara sebagai petanda prognostik dengan hasil yang berbeda-beda antara tiap penelitian. Dikatakan bahwa meningkatnya ekspresi p53 pada sel stroma tumor *phyllodes* dapat digunakan sebagai alat bantu untuk menegakkan diagnosis *malignant phyllodes tumor*.<sup>7,8,9,12,18</sup>

EGFR adalah salah satu anggota keluarga *epidermal growth factor receptor* dari protein ligan ekstraseluler yang terletak pada membran sel yang berperan dalam jalur tirosin kinase. Overekspresi dari EGFR sering dihubungkan dengan patogenesis dan progresivitas dari berbagai macam keganasan pada paru, kepala-leher, serta pada anus. Overekspresi EGFR berhubungan erat dengan prognosis yang buruk pada keganasan tersebut. Saat ini, EGFR menjadi penanda biologis yang penting dengan adanya terapi menggunakan *EGFR inhibitor*, dibuktikan dengan adanya perbaikan yang signifikan pada pasien-pasien dengan Karsinoma Colon, Karsinoma pada kepala-leher, serta NSCLC. Sementara pada tumor payudara, telah dilaporkan adanya korelasi yang signifikan antara EGFR dengan patogenesis dari karsinoma duktal payudara.<sup>13,16</sup>

Hanya sedikit penelitian yang mengungkapkan keterlibatan EGFR pada tumor *phyllodes*. Suo dan Nesland melaporkan adanya hubungan antara EGFR dengan malignansi dari

tumor phyllodes serta *unfavourable outcome*.<sup>16</sup> Kersing *et al.* dan Tse *et al.* meneliti tentang adanya overekspresi dari EGFR pada tumor phyllodes dan berhubungan dengan derajat histopatologis.<sup>2,3</sup>

Beberapa penelitian telah melaporkan adanya koekspresi antara EGFR dan p53 dalam menilai prognostik dan progresivitas dari tumor phyllodes. Antara lain penelitian yang dilakukan oleh Suo and Nesland, Yang *et al.*, Kuijper.<sup>3,10,14</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Kersting *et al.* menyatakan bahwa adanya hubungan antara p53 dan p21 dengan meningkatnya EGFR diduga akibat adanya kegagalan DNA *double-strand* serta tidak adanya mekanisme perbaikan jaringan.<sup>3</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Ludes-Meyers *et al.* juga melaporkan bahwa adanya mutasi pada p53 dapat mengaktifkan promotor beberapa gen yang mengekspresikan PCNA, EGFR, MDR1, VEGF, FGF, serta HSP70.<sup>19</sup> Akan tetapi belum ada jurnal-jurnal ilmiah yang menjelaskan korelasi antara p53 dengan EGFR secara pasti.

**KESIMPULAN**

Terdapat perbedaan ekspresi p53 dan EGFR yang signifikan pada *benign, borderline*, dan *malignant phyllodes tumor*. Akan tetapi tidak didapatkan hubungan antara p53 dengan EGFR pada tumor phyllodes.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Parkers SJ, Harries SA. Phyllodes tumor. *Postgrad Med J.* 2001; 77: 428-35.
2. Tse GMK, Lui PCW, Vong JSL, Lau KM, Putti TC, Karim R, *et al.* Increased epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in malignant mammary phyllodes tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 114: 441-8.
3. Kuijper A. Pathogenesis and Progression of Fibroepithelial Breast Tumours. Utrecht University Repository; 2006.
4. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*, 3<sup>rd</sup> Edition. New York: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009.
5. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, Healy V, Hadjilinos D, Darzi A. Optimising pre-operative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 454-9.
6. Ranjana B, Dipawita N, Kumar MS, Subhalaksmi M, Sumit R, Swapankumar S. Distinction of phyllodes tumor from fibro-

- adenoma: Cytologist perspective. *J Cytol.* 2010; 27: 59-62.
7. Nicosia EN, Deepak M, Adam B, Yan L, Malathy K, David JD. Phyllodes Tumor. A Clinicopathologic and Immunohisto-chemical Study of 30 Cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1516-21.
8. Kleer CG, Giordano TJ, Braun T, Oberman HA. Pathologic, immunohisto-chemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol.* 2001; 14: 1985-90.
9. Puay-Hoon T, Thiyagarajan J, Khoon-Leong C, Hwie-Yee L, Yen T, Maryam H, *et al.* Phyllodes tumors of the breast. The role of pathologic parameters. *Am J Clin Pathol.* 2005; 123: 529-40.
10. Gianluca S, Antonio T, Edoardo B, Luca B, Nicole R, Sabrina B. Breast phyllodes tumor: A review of literature and single center retrospective series analysis. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2013; Article In Press.
11. Chan YJ, Chen BF, Chang CL, Yang TL, Fan CC. Expression of p53 protein and Ki-67 antigen in phyllodes tumor of the breast. *J Chin Med Assoc.* 2004; 67: 3-8.
12. Tse GMK, Lui PCW, Scolyer RA, Putti TC, Kung FYL, Law BKB, *et al.* Tumour angiogenesis and p53 protein expression in mammary phyllodes tumors. *Mod Pathol.* 2003; 16:1 007-13.
13. Jung YH, Yoon WH, Yoon HK. Significance of epidermal growth factor receptor expression in the grading of phyllodes tumors of the breast. *Basic Applied Pathol.* 2011; 4: 120-4.
14. Xiaofang Y, Dina K, Cosar EF, Ashraf K. Fibroepithelial tumors of the breast. Pathologic and immunohistochemical features and molecular mechanisms. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138: 25-6.
15. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. *Robbin and Cotran. Pathologic Basic of Disease* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
16. Suo Z, Nesland JM. Phyllodes tumor of the breast: EGFR family expression and relation to clinicopathological features. *Ultrastruct Pathol.* 2000; 24: 371-81.
17. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MMM, Busmanis I, Li HH, *et al.* Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: A nomogram based on histological criteria

- and surgical margins. *J Clin Pathol.* 2012; 65: 69-76.
18. Jara-Lazaro AR, Tan PH. Molecular pathogenesis of progression and recurrence in breast phyllodes tumors. *Am J Transl Res.* 2009; 1: 23-34.
19. Ludes-Meyers JH, Subler MA, Shivakumar CV, Munoz RM, Jiang P, Bigger JE, *et al.* Transcriptional activation of the human epidermal growth factor receptor promoter by human p53. *Mol Cell Biol.* 1996; 16: 6009.