

## Analisis Ekspresi CD117 dan Ki-67 pada Tumor *Phyllodes* Benign, Borderline dan Malignant

Fetty Fatimah, Sjahjenny Mustokoweni, Alphania Rahniayu  
 Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga  
 Surabaya

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Tumor *phyllodes* adalah neoplasma stromal-epitelial yang jarang ditemui, secara histologis dibedakan menjadi *benign*, *borderline*, *malignant*. Patogenesis tumor *phyllodes* belum jelas. CD117 merupakan reseptor tirosin kinase yang terletak di membrane sel dan berperan dalam proses patogenesis suatu keganasan, sedangkan Ki-67 terlibat dalam jalur proliferasi sel. Tujuan penelitian ini menganalisis adanya perbedaan ekspresi CD117 dan Ki-67 pada tumor *phyllodes* yang *benign*, *borderline*, *malignant*.

#### Metode

Penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Masing-masing sepuluh sampel tumor *phyllodes benign*, *borderline* dan *malignant* diambil acak dari arsip histopatologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2009-Juli 2014, lalu dilakukan pulasan immunohistokimia dengan antibodi poliklonal CD117 dan monoklonal Ki-67. Perbedaan ekspresi CD117 dan Ki-67 pada tumor *phyllodes benign*, *borderline* dan *malignant* dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis dan Mann-whitney. Korelasi antara ekspresi CD117 dan Ki-67 pada tumor *phyllodes* dianalisis menggunakan uji Spearman.

#### Hasil

Uji Kruskal-Wallis ekspresi CD117 antara tumor *phyllodes benign* dan *malignant* menunjukkan perbedaan bermakna. Uji Mann-Whitney ekspresi Ki-67 antara tumor *phyllodes benign*, *borderline*, dan *malignant* menunjukkan perbedaan bermakna, sedangkan uji Spearman antara ekspresi CD117 dan Ki-67 menunjukkan perbedaan bermakna.

#### Kesimpulan

Ekspresi CD117 dan Ki-67 dapat digunakan untuk membedakan tumor *phyllodes benign*, *borderline*, dan *malignant*.

**Kata kunci** : CD117, Ki-67, tumor *phyllodes*.

### ABSTRACT

#### Background

*Phyllodes* tumors are uncommon stromal-epithelial neoplasms, and classified into benign, borderline, and malignant groups on the basis of their histological features. Until now pathogenesis of *phyllodes* tumor is unclear. CD117 is a cell surface receptor which has been shown to be involved in the pathogenesis of many malignancies. Ki-67 is involved in proliferative pathway tumor. The purpose of this study is to analyze the differences of CD117 and Ki-67 expression on benign, borderline and malignant *phyllodes* tumor.

#### Methods

This is analytic observational study with cross sectional design. Ten sample each of benign, borderline, and malignant *phyllodes* tumor were taken from histopathological archives of Dr. Soetomo Hospital Surabaya during the period January 2009-July 2014. Immunohistochemical staining with CD117 polyclonal antibody and Ki-67 monoclonal antibody were performed. The differences of CD117 and Ki-67 expression on *phyllodes* tumor were analyzed by Kruskal-Wallis dan Mann whitney test. The correlation between CD117 and Ki-67 expression were analyzed by Spearman.

#### Results

Kruskal-Wallis test of CD117 expression between benign and malignant *phyllodes* tumor showed significant differences. Mann-Whitney test of Ki-67 expression between benign, borderline, malignant showed significant differences while, Spearman test between CD117 and Ki-67 expression showed significant differences.

#### Conclusion

CD117 and Ki-67 could be used to differentiated between benign, borderline and malignant *phyllodes* tumor.

**Key words**: CD117, Ki-67, *phyllodes* tumor.

**PENDAHULUAN**

Tumor *phyllodes* adalah salah satu tumor fibro-epitelial yang jarang ditemukan, dengan insidensi kurang dari 0,5% tumor payudara di dunia.

Tumor *phyllodes* secara histopatologi dibedakan dalam tiga derajat, yaitu jinak (*benign*), *borderline* (*low-grade malignant*) dan ganas (*high-grade malignant*).<sup>1</sup> Pembagian tersebut berdasarkan gambaran klinis dan kriteria histopatologi yang dipublikasikan, antara lain: batas tumor, selularitas stroma, mitosis, dan pleiomorfisme inti.<sup>2</sup> Karena Tingginya rekurensi tumor *phyllodes* maka terapi pembedahan, beserta radioterapi dan khemoterapi adalah pilihan terapi. Oleh karena itu penegakan diagnosis pre-operatif menjadi penting. Meskipun diagnosis tumor *phyllodes* yang *malignant* tidak sulit untuk ditegakkan, akan tetapi diagnosis yang *borderline* (*low grade malignant*) sukar ditegakkan, terutama dari bahan *core biopsy*.<sup>2</sup>

CD117 (*cluster of differentiation 117*) atau c-kit dengan kode gen KIT merupakan *proto-oncogene* reseptor *tyrosine kinase* yang terikat pada membran sel. Lebih dikenal sebagai *marker* yang berperan pada patogenesis *gastro-intestinal stromal tumor* (GIST) dan memiliki fungsi dalam proliferasi sel. Imatinib adalah terapi spesifik yang digunakan pada GIST oleh karena memiliki ekspresi CD117 dan berfungsi untuk menghambat reseptor *tyrosine kinase*.<sup>2,3</sup> Beberapa penelitian terakhir mengenai ekspresi CD117 pada berbagai derajat histopatologi tumor *phyllodes*, terutama tipe *malignant* mempunyai implikasi klinis dalam penggunaan imatinib sebagai salah satu tata laksana terapi tumor *phyllodes*, terutama yang rekuren maupun metastasis.<sup>2,3</sup>

Penelitian ekspresi CD117 pada tumor *phyllodes* masih kontroversi. Studi terdahulu menyatakan tidak ada ekspresi CD117 pada tumor *phyllodes*, sedangkan lainnya menyatakan adanya ekspresi CD117 pada tumor *phyllodes*.<sup>4,7</sup>

Ki-67 atau MKI67 merupakan protein dalam inti yang berfungsi untuk proliferasi sel dalam fase pertumbuhan tetapi tidak dalam fase istirahat, sehingga Ki-67 menjadi penanda proliferasi tumor yang baik.<sup>8-10</sup>

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan ekspresi CD117 dan Ki-67 pada tumor *phyllodes benign*, *borderline* dan *malignant*, serta untuk melihat

hubungan antara CD117 dan Ki-67 pada tumor *phyllodes benign*, *borderline*, dan *malignant*.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan desain *cross sectional*, yang dilakukan di Departemen/SMF/Instalasi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, menggunakan blok parafin dengan diagnosis histopatologi tumor *phyllodes benign*, *borderline*, dan *malignant* mulai Januari 2009-Juli 2014. Sediaan hematoksilin dan eosin dinilai ulang dan dari blok parafin yang mengandung cukup sel tumor, kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia dengan antibodi polyclonal CD117 (Dako, A4502, 1:50, antigen retrieval EDTA pH8) dan antibodi monoclonal Ki-67 (Biocare, klon SP6, USA).

CD117 dikatakan positif jika terpulsa pada membran sel dan atau sitoplasma sel stroma, dilihat secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler pembesaran 400 kali. Penilaian CD117 yang digunakan pada penelitian ini ditinjau dari segi intensitas pewarnaan dan dibuat skor secara semikuantitatif yaitu sebagai berikut: Score 0: tidak terpulsa; Score 1: bila sitoplasma sel tumor terpulsa  $\leq 10\%$  fokal dengan intensitas lemah; Score 2: bila sitoplasma sel tumor terpulsa  $\geq 11\%$ - $< 50\%$  fokal dengan intensitas sedang; Score 3: bila sitoplasma sel tumor terpulsa  $\geq 50\%$  diffuse dengan intensitas kuat.<sup>11</sup>

Sementara Ki-67 dihitung secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler dengan pembesaran 400x. Dipilih area dengan intensitas tertinggi untuk perhitungan, paling sedikit 1000 inti sel tumor dengan menggunakan whipple disk. Indeks proliferasi Ki-67 dihitung dengan rumus:

$$\frac{\text{Jumlah inti yang terpulsa positif (warna coklat)}}{\text{Jumlah total inti}} \times 100\%$$

Perbedaan ekspresi CD117 dan Ki-67 pada berbagai derajat tumor *Phyllodes* dianalisis secara statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis. Hubungan antara ekspresi CD117 dan Ki-67 pada tumor *phyllodes* dianalisis menggunakan uji Spearmann. Analisis statistika menggunakan perangkat lunak *statistical package for the social sciences* (SPSS).

**HASIL**

Selama periode Januari 2009 sampai Juli 2014, berdasarkan teknik random sampling, didapatkan 10 sampel untuk kelompok *benign*, 10 sampel untuk kelompok *borderline*, dan 10 sampel untuk kelompok *malignant*. Data klinikopatologi yang terdapat pada penelitian ini adalah usia sampel penelitian, lokasi tumor, ukuran tumor. Variabel penelitian yang dinilai adalah ekspresi protein CD117 pada tumor *phyllodes* yang *benign*, *borderline*, dan *malignant* (Tabel-1).

Tabel 1. Karakteristik klinikopatologik sampel penelitian.

	Diagnosis histopatologi		
	<i>Benign</i>	<i>Boderline</i>	<i>Malignant</i>
Usia			
30-39	0 (0,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)
40-49	3 (30,0%)	4 (40,0%)	6 (60,0%)
50-59	6 (60,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)
60-69	1 (10,0%)	2 (20,0%)	0 (0,0%)
Ukuran			
<20 cm	7 (70,0%)	4 (40,0%)	4 (40,0%)
≥20 cm	3 (30,0%)	6 (60,0%)	6 (60,0%)
Lokasi			
Kanan	4 (40,0%)	6 (60,0%)	3 (30,0%)
Kiri	6 (60,0%)	4 (40,0%)	7 (70,0%)
Skor CD117			
0	2 (20,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)
+1	7 (70,0%)	5 (50,0%)	2 (20,0%)
+2	0 (0,0%)	5 (50,0%)	2 (20,0%)
+3	1 (10,0%)	0 (0,0%)	5 (50,0%)

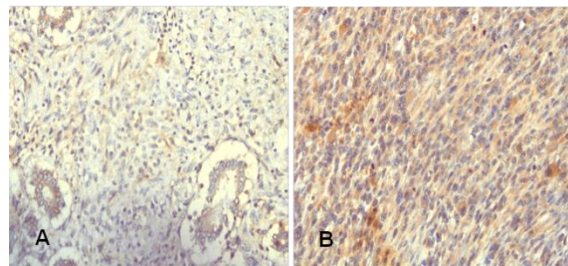
Tabel 1, didapatkan usia terbanyak pada rentang 40-49 tahun pada *malignant* dan 50-59 tahun pada *benign* lokasi tumor terbanyak ada di payudara kiri pada *malignant* dan ukuran tumor terbesar pada <20 cm pada *benign*; serta didapatkan skor CD117 terbesar (1+) adalah tumor *phyllodes benign*, skor CD117 terbesar (2+) adalah *boderline tumor phyllodes* dan skor CD117 terbesar pada (3+) adalah tumor *phyllodes malignant*.

Tabel 2. Hasil statistika Mann-Whitney ekspresi CD117 pada tiap kelompok.

	<i>Benign PT</i>	<i>Borderline PT</i>
<i>Benign PT</i>	-	-
<i>Borderline PT</i>	0,089	-
<i>Malignant PT</i>	0,035*	0,143

Tabel 2 menunjukkan perbedaan tidak bermakna ekspresi CD 117 antara tipe *benign* dan *borderline*; juga antara tipe *borderline* dan *malignant* ( $p>0,05$ ); namun antara *benign* dan *malignant* menunjukkan perbedaan bermakna

( $p<0,05$ ). Gambar ekspresi CD117 dapat dilihat pada Gambar 1.

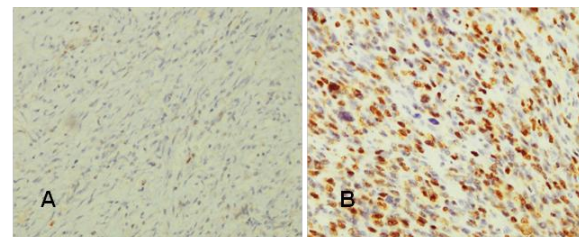


Gambar 1. Ekspresi CD 117. A. Skor +1 pada sitoplasma sel stroma; tumor *phyllodes boderline*; B. Skor +3 pada sitoplasma sel stroma tumor *phyllodes malignant* (Pembesaran obyektif 40x).

Tabel 3. Hasil statistik Mann-Whitney ekspresi Ki-67 pada tiap kelompok.

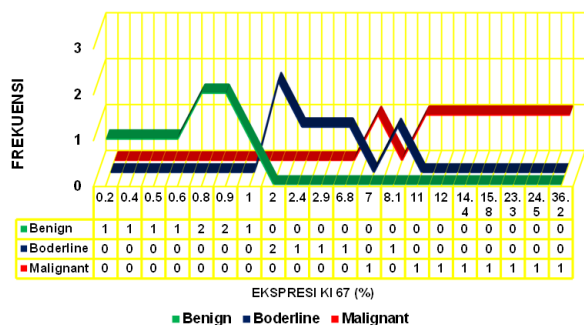
	<i>Benign PT</i>	<i>Borderline PT</i>
<i>Benign PT</i>	-	-
<i>Borderline PT</i>	0,000	-
<i>Malignant PT</i>	0,000	0,000

Tabel 3 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ekspresi Ki-67 antara *benign*, *borderline* dan *malignant* ( $p<0,05$ ). Sedangkan gambar histopatologik ekspresi Ki-67 dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Ekspresi Ki-67. A. Ekspresi Ki-67 pada inti tumor *phyllodes benign*; B. Ekspresi Ki-67 pada inti tumor *phyllodes malignant* (pembesaran obyektif 40x).

Distribusi ekspresi antibodi Ki-67 pada tumor *phyllodes benign*, *borderline* maupun *malignant* ditunjukkan dalam gambar sebagai berikut :



Gambar 3. Grafik ekspresi Ki-67 pada tumor *phyllodes*.

Gambar 3 menunjukkan ekspresi protein Ki-67 pada tumor *phyllodes benign*, *borderline* dan *malignant*, dinilai secara kuantitatif dalam persentase. Pada penelitian ini diperoleh persentase Ki-67 antara 0,2% sampai 36,2% .

Tabel 4. Korelasi Spearman antara CD117 dengan Ki-67.

	Ki-67
CD 117	r = 0,441 p = 0,015

Tabel 4 dapat dilihat bahwa antara kelompok CD117 dan Ki-67 memiliki nilai r=0,441 dan p=0,015 (p<0,05), yang artinya terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok tumor *phyllodes* CD117 dan Ki-67.

**DISKUSI**

Penelitian ini menggunakan sampel total sebanyak 30 pasien tumor *phyllodes*, terbagi menjadi 10 sampel *benign*, 10 sampel *borderline* dan 10 sampel *malignant*. Berdasarkan data usia, didapatkan usia termuda adalah 31 tahun, sedangkan usia tertua adalah 60 tahun (*mean* 48 tahun, *median* 50 tahun). Penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya tentang rentang usia 20-65 tahun (*mean* 47 tahun, *median* 48 tahun).<sup>13</sup> Pada studi ini didapatkan tumor *phyllodes borderline* dan *malignant* terbanyak pada usia 40-49 tahun. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa tumor *phyllodes* terjadi pada wanita usia 40-49 tahun dan jarang terjadi pada usia muda.<sup>12</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan lokasi tumor *phyllodes* di payudara kiri (70%). Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa lokasi payudara yang terkena tumor *phyllodes* paling banyak di kiri dibanding-

kan payudara kanan (7 untuk kanan, dan 9 untuk kiri).<sup>14</sup>

Tumor *phyllodes* biasanya tumbuh cepat, ukuran bervariasi; pada kasus tipe *malignant* didapatkan massa tumor dengan ukuran besar dan pertumbuhan yang cepat.<sup>8,12</sup> Penelitian terdahulu menyatakan bahwa ukuran tumor yang lebih besar lebih sering ditemukan pada tumor *phyllodes* yang *borderline* dan *malignant*.<sup>12</sup> Hal ini mendukung hasil penelitian ini, yaitu tumor *phyllodes* berukuran >20 cm merupakan tumor *phyllodes borderline* dan *malignant*.<sup>12</sup> Ukuran tumor pada penelitian ini terkecil adalah 4 cm dan terbesar adalah 35 cm (*mean* 20,1 cm, *median* 19,5 cm). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan ukuran tumor rentang 2,6-34 cm.<sup>13</sup>

CD117 (c-kit) merupakan protooncogen reseptor protein *tyrosine kinase* type III dengan kode c-kit yang terikat pada membran sel.<sup>18</sup> Overekspresi dari CD117 sering dihubungkan dengan patogenesis dan progresivitas dari berbagai macam keganasan pada darah, testis, kulit dan saluran cerna. Pemeriksaan CD117 dengan menggunakan imunohistokimia membantu membedakan tipe tumor. Saat ini, CD117 menjadi penanda biologis yang penting berkaitan dengan terapi *tyrosine kinase* inhibitor, yaitu *imatinib*, yang dibuktikan dengan adanya pemulihan signifikan pada pasien-pasien GIST; oleh karena itu *imatinib* digunakan sebagai terapi dalam GIST. Tumor *phyllodes* merupakan tumor fibroepithelial pada payudara yang mirip GIST yaitu proliferasi sel spindle pada stroma, tipe *benign* dan *malignant*, angka kekambuhan yang meningkat dan kecenderungan tidak responsif terhadap kemoterapi konvensional pada tumor *phyllodes malignant*, serta sel stromal positif terpulsa dengan CD34.<sup>19</sup> Ekspresi CD117 terdapat pada tumor *phyllodes*, tipe *malignant*. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan hubungan signifikan antara CD117 pada sel stromal *phyllodes* dan parameter histologi seperti derajat histopatologi.<sup>12</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan ekspresi CD117 yang signifikan antara tumor *phyllodes benign* dan *malignant*. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan perbedaan ekspresi CD117 signifikan antara tumor *phyllodes benign* dan *malignant* (p=0,006). CD117 tidak dapat digunakan untuk

membedakan tumor *borderline* dan *malignant*.<sup>6</sup> Sebagian besar skor +3 terjadi pada tumor *phyllodes malignant* yaitu 5 dari 10 kasus dan hanya sebagian kecil yaitu 1 dari 10 kasus terjadi pada tumor *phyllodes benign*. Mekanisme overekspresi tidak diketahui karena literatur sebelumnya menyatakan tidak ada overekspresi CD117 pada stroma tumor *phyllodes malignant* tidak ada atau jarang terjadi mutasi CD117. Penelitian terdahulu melaporkan adanya mutasi CD117 pada tumor *phyllodes*,<sup>4</sup> L510M (exon 10) dan isoleucine 798 di exon 17, sedangkan penelitian lain melaporkan pada *benign* juga tampak ekspresi CD117 namun tidak ditemukan mutasi.<sup>12,14</sup>

Adanya overekspresi protein CD117 secara imunohistokimia pada tumor *phyllodes* belum dapat menentukan adanya mutasi, hal ini disebabkan oleh adanya aktivasi mekanisme autocrine/paracrine melalui interaksi epitel dan stromal. Penelitian terdahulu melaporkan bahwa tidak ada bukti bahwa tumor *phyllodes* mengalami mutasi CD117 sehingga tidak ditemukan peran imatinib sebagai penghambat tirosin kinase pada tumor *phyllodes*.<sup>14</sup>

Beberapa penanda biologis telah dipergunakan secara luas untuk memprediksi sifat dasar suatu tumor, salah satunya adalah Ki-67, yang merupakan protein inti non histone yang terekspresi pada fase proliferasi siklus sel, marker proliferasi yang terekspresi di siklus sel (G1,G2,M,S) dan tidak aktif pada fase istirahat (G0).<sup>8</sup> Penelitian ini melaporkan bahwa adanya perbedaan ekspresi tumor *phyllodes* antara *benign*, *boderline*, dan *malignant* dengan nilai  $p < 0.05$ . Ekspresi Ki-67 pada tumor *phyllodes benign* lebih rendah daripada *borderline* dan *malignant*. Sesuai dengan penelitian terdahulu melaporkan adanya peningkatan ekspresi Ki-67 pada derajat histopatologi tumor *phyllodes benign*, *borderline* dan *malignant*.<sup>6</sup> Penelitian lainnya melaporkan bahwa adanya hubungan antara ekspresi Ki-67 dengan peningkatan derajat histopatologi tumor, dapat terbukti salah satunya penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa ekspresi Ki-67 pada stroma yang signifikan dengan derajat histopatologi tumor *phyllodes* terutama lebih tinggi pada kelompok *malignant* ( $p=0,0001$ ).<sup>17</sup>

Penelitian ini secara keseluruhan didapatkan hubungan yang signifikan antara CD117 dan Ki-67 pada tumor *phyllodes* ( $p=0,015$ ) sesuai penelitian terdahulu yang melaporkan

bahwa secara keseluruhan CD117 dan Ki-67 berhubungan dan dalam salah satu literatur menyampaikan bahwa adanya hubungan antara Ki67 dan CD117 pada tumor *phyllodes*.<sup>8,15</sup>

### KESIMPULAN

Ekspresi CD117 dan Ki-67 dapat digunakan untuk membedakan tumor *phyllodes benign*, *borderline*, dan *malignant*.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Ditujukan kepada Prof. Dr. dr. Sarmanu, MS. selaku pembimbing statistik yang telah banyak membantu sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Parkers SJ, Harries SA. Phyllodes Tumor. Postgrad Med J. 2001; 77: 428-35.
2. Tse GM, Lui PC, Vong JS, 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, Arno. Pathogenesis and Progression of Fibroepithelial Breast Tumours. 2006. Universiteit Utrecht; 2006.
4. Rosen, Paul Peter. 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, Hadjilminos 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 fibroadenoma: Cytologist perspective. J Cytol. 2010; 2: 59-62.
7. Nicosia EN, Deepak M, Adam B, Yan L, Malathy K, David DJ. Phyllodes tumor. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130: 1516-21.
8. Kleer CG, Giordano TJ, Thomas B, Oberman, HA. Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. Mod Pathol. 2001; 14: 1985-190.
9. Tan, Puay-Hoon; Jayabaskar, Thiyagarajan; Chuah, Khoon-Leong; Lee, Hwie-Yee; Tan, Yen; Hilmy, Maryam; Huang, Huunh; et al. Phyllodes Tumors of The Breast. The Role

- of Pathologic Parameters. *Am J Clin Pathol.* 2005; 123: 529-40.
10. Spitaleri, Gianluca; Toesca, Antonio; Botteri, Edoardo; Bottiglieri, Luca; Rotmensz, Nicole; Boselli, Sabrina; *et al.* Breast phyllodes tumor: A review of literature and single center retrospective series analysis. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2013;1-8.
  11. Chan, Yu-Jan; Chen, Be-Fong; Chang, Chin-Long; Yang, Tjen-Long; Fan, Chi-chen. 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, Kun FYL, Law BKB, *et al.* Tumour angiogenesis and p53 protein expression in mammary phyllodes tumors. *Mod Pathol.* 2003; 16: 1007-13.
  13. Jung, Yong-Han; Yoon, Won-Hwa; Yoon, Hye-Kyoung. Significance of epidermal growth factor receptor expression in the grading of phyllodes tumors of the breast. *Basic App Pathol.* 2011; 4: 120-4.
  14. Yang, Xiaofang; Kandil, Dina; Cosar, Ediz F; Khan, Ashraf. 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 Elseviere; 2010.
  16. Suo Z, Nesland JM. Phyllodes tumor of the breast: EGFR family expression and relation to clinicopathological features. *Ultrastructural 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, Ana Richelia; 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: 6009-19.