

Fibroadenoma and Phyllodes Tumor

อาจารย์แพทัยน์เบิร์ก วีโกรัตโน ประเต็ลลู

ก้อนที่เต้านมในผู้หญิงวัยรุ่นหรือวัยผู้ใหญ่ต่อนดันนั้นแม้จะไม่มีอาการและอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมในผู้หญิงกลุ่มนี้พบได้น้อย แต่ผู้ป่วยและญาติมักมีความวิตกกังวลว่าจะเป็นมะเร็ง รวมทั้งกังวลว่าก้อนจะโตขึ้นจนทำให้เต้านมเสียรูปร่าง แพทย์จึงต้องทำการดูแลที่ถูกต้องเหมาะสม ที่สำคัญคือให้การความเชื่อมั่นแก่ผู้ป่วยและญาติเพื่อให้คลายกังวลในการนี้ที่ไม่ใช่เนื้อร้าย ซึ่งสามารถนัดตรวจติดตามอาการได้อย่างปลอดภัยโดยไม่จำเป็นต้องผ่าตัดหากองออกทุกราย และเลือกผ่าตัดเฉพาะในรายที่เหมาะสม บทความนี้มีเนื้อหาเกี่ยวกับก้อนเต้านมที่พบบ่อยในผู้หญิงอายุน้อยคือ fibroadenoma และกล่าวถึงโรคที่มักมีลักษณะคล้าย fibroadenoma คือ phyllodes tumor ซึ่งมีพยากรณ์โรคและรายละเอียดการรักษาที่แตกต่างกัน ความสำคัญคือต้องวินิจฉัยแยกโรคให้ได้ก่อนวางแผนการรักษาหรือผ่าตัด

Fibroadenoma

Fibroadenoma เป็น benign fibroepithelial lesion ที่พบบ่อย มักพบในผู้หญิงช่วงอายุ 20-30 ปี มีความชุกของโรคในช่วงอายุนี้ประมาณ 2.2%¹ จากการศึกษาชิ้นเนื้อพบว่า fibroadenoma เป็นก้อนของเต้านมที่พบบ่อยที่สุดในผู้หญิงวัยรุ่น โดยพบ 44-94% ของก้อนในเต้านมทั้งหมดที่ได้รับการผ่าตัด²

พยาธิวิทยาและการจำแนกเบ็ดของ fibroadenoma³

Fibroadenoma มีความผิดปกติทั้งในส่วนของ epithelium และ stroma

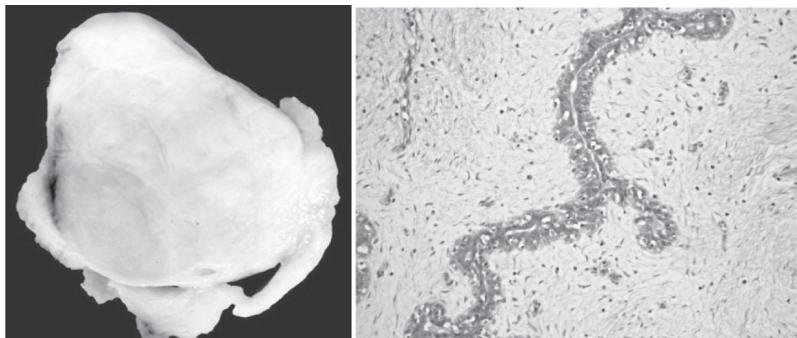
บริเวณ terminal duct-lobular unit ของเต้านม พบมี proliferation ของทั้ง glandular กับ stromal elements ลักษณะก้อนภายนอกมีขอบเขตชัดเจน ผิวเรียบ หรือเป็น multinodular surface หน้าตัดก้อนมีสีขาว-น้ำตาลอ่อน และนูนออกมานอกจากขอบเล็กน้อย

การจำแนกชนิดของ fibroadenoma พิจารณาจากลักษณะทางพยาธิวิทยา ร่วมกับขนาดของก้อน ดังนี้

1. Conventional (typical, simple) fibroadenoma: เป็นชนิดที่พบมากที่สุด พบบ่อยในหญิงวัยผู้ใหญ่ตอนต้นก้อนมักมีขนาดไม่ใหญ่มากและโดดเด่น หรือมีขนาดคงที่มาเป็นเวลานาน

2. Giant fibroadenoma: คือ fibroadenoma ที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 5 cm เป็นชนิดที่พบได้ไม่บ่อยคือ <4% ของทั้งหมด มักพบในผู้หญิงช่วงวัยรุ่น และเป็นสาเหตุบ่อยที่สุดของการมีเต้านมขนาดไม่เท่ากันในหญิงวัยรุ่น (unilateral macromastia) ถ้าก้อนมีขนาดใหญ่มากอาจกดเบี้ยดผิวนังจนดึงเห็นเส้นเลือดดำชัดเจนที่ผิวนัง หัวนมกับลานหัวนมขยายขนาด และถ้าโตมากๆ อาจทำให้เกิดแผลที่เต้านมได้แต่พบไม่บ่อย giant fibroadenoma ที่มีขนาดใหญ่มากจึงมีลักษณะคล้ายกับ phyllodes tumor ได้

3. Cellular fibroadenoma: ชนิดนี้มีลักษณะเด่นคือมี spindle cells ใน stroma จำนวนมากกว่าที่พบใน simple fibroadenoma cellular fibroadenoma



รูปที่ 1 Gross pathology of fibroadenoma Microscopic pathology of fibroadenoma



ຮູບທີ 2 ກາພ unilateral macromastia ຂອງຜູ້ປ່າຍ giant fibroadenoma

ພບໄດ້ 10% ຂອງ fibroadenoma ທັງໝົດໃນໜູ້ງວຍຮຸນ ແລະ ສ່ວນໃຫຍ່ມີແນວໂນມ ຈະມີຂາດໂຕຂຶ້ນກລາຍເປັນ giant fibroadenoma

4. Juvenile fibroadenoma : ທີ່ນີ້ມີລັກຂະນະເດັ່ນຄືອມັກຈະໂດເວົວ ພບ ບ່ອຍໃນຊ່ວງວຍຮຸນ ບາງສຕາບັນຈັດໃຫ້ອູ້ໃນກລຸ່ມເດືອກກັນ cellular fibroadenoma

5. Complex fibroadenoma: ອີ່ ມີ fibroadenoma ທີ່ມີພາຍີສກາພ ລັກຂະນະອື່ນໆ ມາປະປນອູ້ດ້ວຍເຊັນ sclerosing adenosis, cysts, papillary apocrine metaplasia ອີ່ມີ epithelial calcification ຮ່ວມອູ້ດ້ວຍ complex fibroadenoma ພບໄດ້ 15% ຂອງທັງໝົດ ມັກພບໃນຜູ້ທີ່ມີອາຍຸມາກກວ່າ fibroadenoma ທີ່ນີ້ອື່ນ ມີການຕຶກຂາພບວ່າ median age of diagnosis ອີ່ 47 ປີແມ່ມີການຕຶກຂາພບວ່າ fibroadenoma ທີ່ນີ້ມີຄວາມເສີ່ງຕ່ອງກາລາຍເປັນປະເງົງ ແຕ່ລື້ອວ່ານ້ອຍ ນາກຄື່ອງ 1.6% ໃນຊ່ວງ 2 ປີແຮກ⁴ ແລະ ແນວທາງກາຣູແລຮັກໝາຜ່າຕັດນັ້ນໄມ່ແຕກຕ່າງ ຈາກ fibroadenoma ທີ່ນີ້ອື່ນ

ສາເຫຼຸກເກີດ fibroadenoma

ສາເຫຼຸກເກີດ fibroadenoma ນັ້ນຍັງໄໝກຮາບແນ່ໜັດ ມີການຕຶກຂາພບວ່າ

น่าจะสัมพันธ์กับการมี progesterone receptor หากผิดปกติในเนื้อเยื่อของ fi-broadenoma เมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อเต้านมปกติซึ่งน่าจะอธิบายเหตุที่ก้อน fibroadenoma มักมีขนาดโตขึ้นในช่วงที่ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร และมีขนาดเล็กลงในช่วงวัยหมดประจำเดือน⁵ การศึกษาทางgenetic พบว่า fibroadenoma มีการแสดงออกของ p53 gene มากกว่าปกติ⁶ ซึ่ง p53 protein มีบทบาทยับยั้ง cellular proliferation และกระตุ้นให้เกิด apoptosis ถ้ามี DNA damage p53 gene เป็น tumor suppressor gene ถ้ามีmutation จะทำให้เกิด cell proliferation ผิดปกติจนกลายเป็น tumor

การดำเนินโรคของ fibroadenoma

Fibroadenoma มีการดำเนินโรคที่หลากหลาย แต่โดยทั่วไปมักโตชาๆ และมีขนาดใหญ่ไม่เกิน 2-3 cm และขนาดจะคงที่นานหลายปี เมื่ออายุมากขึ้น มีโอกาสฝอยบลังได้ มีการศึกษาพบ complete regression ได้ 10-40%⁷ โอกาสกลับเป็นมะเร็งเต้านมนั้นพบได้น้อยมากคือ ≤ 0.3%⁸ และไม่ค่อยพบในผู้หญิงที่อายุต่ำกว่า 40 ปี

อาการทางคลินิกของ fibroadenoma

Fibroadenoma ส่วนใหญ่พบในผู้หญิงวัยรุ่นตอนปลายถึงผู้หญิงต่อนั้น มักคลำได้ก้อนมานานหลายเดือนหรือนานเป็นปีโดยที่ก้อนมีขนาดเท่าเดิมหรือโตขึ้นช้าๆ ตรวจคลำก้อนจะมีลักษณะ well circumscribed, rubbery, smooth surface, mobile สามารถพับในเต้านมทั้งสองข้างได้ 10-15%⁹ โดยส่วนใหญ่จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงของผิวนังหรือหัวนม ไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต ถ้าตรวจพบลักษณะผิดปกติดังกล่าวให้สังสัยว่าจะไม่ใช่ fibroadenoma และอาจจะเป็นก้อนมะเร็งมากกว่า

การวินิจฉัยแยกโรค

แม้ว่า fibroadenoma จะเป็นก้อนเนื้อเต้านมที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้หญิง

อายุน้อย อย่างไร้ตามแพทย์ควรซักประวัติ ตรวจร่างกายอย่างละเอียด และพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่พบได้ เช่น

- Phyllodes tumor
- Inflammatory mass
- Fibrocystic change
- Tubular adenoma
- Mammary hamartoma
- Malignancies

การตรวจเพิ่มเติม

Ultrasound เป็นการตรวจวินิจฉัยทางรังสีที่เหมาะสมที่สุดสำหรับก้อนเต้านมในผู้หญิงอายุน้อยกว่า 30 ปี ในขณะที่ mammogram อาจจะไม่เหมาะสม เพราะผู้หญิงกลุ่มนี้เนื้อของเต้านมหนาแน่นมากจึงลดความไวและความแม่นยำของ mammogram ลักษณะของ fibroadenoma ที่ตรวจพบจาก ultrasound คือ well circumscribed iso or hypoechoic homogeneous mass with posterior acoustic transmission โดยที่ก้อนอาจมีรูปร่างได้ทั้ง oval, round หรือ macrolobulated อย่างไร้ตาม ultrasound ไม่สามารถแยก fibroadenoma ออกจากโรคอื่นได้ทั้งหมด โดยเฉพาะ phyllodes tumor จึงจำเป็นต้องใช้การตรวจน้ำนมเนื้อมาช่วยในการวินิจฉัยซึ่งวิธีการตรวจที่แนะนำคือ core needle biopsy ข้อบ่งชี้ในการตรวจน้ำนมให้ปฏิบัติตาม BIRADS ที่ได้จากการตรวจ ultrasound

การรักษา fibroadenoma

1. การเฝ้าติดตามอาการ (conservative and monitoring) สามารถเฝ้าติดตามสังเกตก้อน fibroadenoma ได้ในผู้ป่วยอายุน้อยที่มีก้อนขนาดเล็กกว่า 5cm โดยต้องไม่มีลักษณะที่น่าสงสัยว่าจะเป็นก้อนเนื้อร้าย จากการและ ultrasound โดยนัดติดตามอาการอีก 1-2 เดือนเพื่อดูว่าก้อนมีแนวโน้มโตขึ้นหรือเล็กลง ถ้าก้อนมีขนาดเล็กลงสามารถเฝ้าติดตามได้โดยนัดทุก 3-6 เดือนในช่วง 1-2 ปีแรกและพิจารณาทำ ultrasound ที่ 6 เดือน หลังจากนั้นให้นัดห่างออกแล้วแต่กรณีโดยไม่ต้องผ่าตัดแต่ถ้าก้อนมีแนวโน้มโตขึ้นแนะนำให้พิจารณาเจาะ

ตรวจขึ้นเนื้อ^{10,11}

2. การผ่าตัดก้อนออกทั้งหมด (excision) มีแนวทางพิจารณาผ่าตัดก้อนที่สงสัย fibroadenoma ดังนี้¹²

- Rapidly growing mass
- Mass diameter > 5 cm (giant fibroadenoma)
- Mass causing distortion of breast architecture or overlying skin changes
- Persistent mass without regression
- Multiple and bilateral breast masses
- Stromal hypercellularity or cystic change on ultrasound
- Symptoms and signs worrisome for malignancy
- Presence of a high-risk genetic mutation
- Histologically complex fibroadenoma

ซึ่งกรณีที่อาการทางคลินิกสงสัย phyllodes tumor หรือก้อนมะเร็งควรทำ CNB ก่อนวางแผนผ่าตัด หลังตัดก้อนออกแล้วส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องเสริมเต้านม (augmentation) แม้กระทั้งกรณี giant fibroadenoma เพราะเนื้อเยื่อเต้านมที่เคยถูกกดเบี้ยดจะขยายตัวมาเติมเติมซึ่งว่างที่เกิดขึ้นหลังผ่าตัด

3. Vacuum-assisted ultrasound-guided percutaneous excision

เป็นวิธีรักษาที่ทำให้เกิดบาดแผลน้อย (minimally invasive technique) เหมาะสมกับก้อน fibroadenoma ที่มีขนาดเล็ก โดยใช้เข็ม vacuum biopsy ที่มีขนาดใหญ่แล้วใช้ ultrasound ในการนำทาง มีรายงานผลสำเร็จ 75-100%¹³ แต่มีการกลับเป็นซ้ำได้ เชื่อว่าเกิดจากเศษก้อนเนื้อที่มีขนาดเล็กมากจน ultrasound มองไม่เห็น จึงดูดออกมากไม่หมด โดยพบว่าการกลับเป็นซ้ำมักเกิดกับก้อนที่มีขนาดใหญ่กว่า 2cm พนักลับเป็นซ้ำได้ 33% เมื่อติดตามผู้ป่วยนาน 59 เดือนดังนั้นควรเลือกใช้วิธีนี้ในกรณีก้อนที่มีขนาดเล็กกว่า 2cm และผู้ป่วยไม่อยากผ่าตัดตามอาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่มีหลายก้อนร่วมกับผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดแผลเป็นชนิด keloid

Phyllodes tumor

Phyllodes tumor เป็น fibroepithelial lesions ที่พบไม่น่าอยู่คือ 0.3–0.5% ของก้อนเนื้อเต้านมในเพศหญิง¹⁴ และมีอุบัติการณ์ประมาณ 2.1 คนต่อผู้หญิง หนึ่งล้านคน โดยช่วงอายุที่พบบ่อยคือ 45–49 ปี¹⁵ ไม่ค่อยพบในกลุ่มวัยรุ่นและผู้สูงอายุ ลักษณะการดำเนินโรคและพยากรณ์โรคของ phyllodes tumor มีความหลากหลายขึ้นกับลักษณะพยาธิวิทยาของผู้ป่วยแต่ละราย ความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย phyllodes tumor คือการวินิจฉัยที่ถูกต้องแม่นยำก่อนที่จะวางแผนการผ่าตัดได้เหมาะสม ลดโอกาสการเกิดเป็นซ้ำ และลดการผ่าตัดซ้ำ ความยากอยู่ที่มักจะไม่สามารถแยกโรค phyllodes tumor (โดยเฉพาะชนิด benign) ออกจาก fibroadenoma ได้ก่อนผ่าตัด น้อยครั้งที่ศัลยแพทย์คิดว่าเป็น fibroadenoma จึงทำแค่ excision ตัดชิดก้อนไม่ใช่ wide excision ทำให้มีโอกาสตัดได้ขอบเขตไม่หมดหรือไม่กว้างพอ มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงโดยเฉพาะชนิด borderline กับ malignant phyllodes tumor ซึ่งมีผลเสียต่อผู้ป่วยที่จะต้องมาผ่าตัดอีกครั้งเพื่อให้ได้ขอบเขตที่กว้างเพียงพอ

สาเหตุการเกิด phyllodes tumor

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุการเกิด phyllodes tumor และความเกี่ยวพันกับ fibroadenoma ที่แนชัด มีหลายสมมุติฐานเกี่ยวกับสาเหตุของ phyllodes tumor เช่น

- เกิดจากความผิดปกติของโครโนម ตัวอย่างคือ germline mutation ของ TP53 gene ในผู้ป่วย Li-fraumeni syndrome แต่จากการศึกษาพบว่า เป็นกลุ่มน้อยของผู้ป่วย phyllodes tumor ทั้งหมด¹⁶

- Phyllodes tumor เป็นลักษณะทาง histology และลักษณะทาง molecular ที่ใกล้เคียงกัน¹⁷ Memorial Sloan Kettering Cancer Center ได้เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย phyllodes tumor 293 คนพบว่ามีผู้ป่วย 37% (109 คน) ที่มีประวัติเคยเป็น fibroadenoma มา ก่อนที่จะตรวจพบเป็น phyllodes tumor¹⁸

- เชื่อว่าภาวะปกติ epithelium กับ stroma จะมีการควบคุมซึ่งกันและกันไม่ให้เจริญผิดปกติ (interactions between the epithelium and stroma) แต่เมื่อมีความผิดปกติ เสียการควบคุมนี้ (loss of the stromal–epithelial interdependency) จะทำให้ stromal cells มีการแบ่งตัวมากผิดปกติได้¹⁹

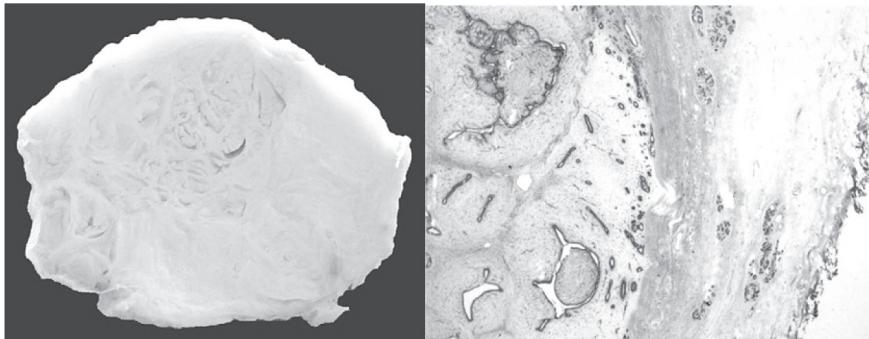
พยาธิวิทยาของ phyllodes tumor

Phyllodes tumor มีพยาธิสภาพที่แตกต่างจาก breast carcinoma คือ phyllodes tumor เจริญผิดปกติมาจาก stroma ซึ่งเป็น connective tissues ที่อยู่ล้อมรอบ ducts และ lobules ของเต้านม

Gross pathology : phyllodes tumor เป็นก้อนที่มีขอบเขตชัดเจนแม่นยำ มี capsule ที่แท้จริง มีรูปร่างกลมหรือรี พื้นผิวไม่เรียบ (multinodular mass) ขนาดของก้อนพบได้ตั้งแต่ขนาดเล็กกว่า 1cm จนถึงขนาดใหญ่ 40 cm²⁰ หน้าตัดของก้อนสามารถพบบริเวณที่มี necrosis หรือhemorrhage ได้โดยเฉพาะ ก้อนที่มีขนาดใหญ่และโตเร็ว แต่โดยทั่วไปเรามักไม่สามารถแยกกระหว่าง phyllodes tumor กับ fibroadenoma ได้จาก gross pathology

Microscopic pathology : phyllodes tumor มีลักษณะได้หลายแบบ ตั้งแต่มีจำนวนเซลล์น้อยคล้าย fibroadenoma จนถึงมีเซลล์ผิดปกติจำนวนมากคล้ายกับ sarcoma อย่างไรก็ตาม phyllodes tumor มักจะมีลักษณะเฉพาะคือ มีช่องว่างเป็นร่องยาวแทรกอยู่ภายในเนื้อก้อน โดยในร่องนี้จะมี papillary projections ทำให้รูปร่างคล้ายใบไม้ จึงเรียกลักษณะเฉพาะนี้ว่า leaf-like architecture²¹

เซลล์ภายใน stroma จะมีลักษณะ hyperplasia และ atypia ที่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่มของ phyllodes tumor พยาธิแพทย์ใช้ลักษณะของ stromal cells ในการแยกโรคระหว่าง fibroadenoma กับ phyllodes tumor รวมทั้งช่วยแยกชนิดของ phyllodes tumor ออกเป็น 3 กลุ่มตาม WHO classification (ตารางที่ 1) การพบ stromal overgrowth ยังช่วยบอกพยากรณ์โรคว่ามีโอกาสเกิด local recurrence และ distance metastasis ได้สูงมีรายงานพบการเปลี่ยนแปลงจาก



ຮູບທີ 3 Gross and microscopic pathologies of phyllodes tumor

ຕາງໆທີ 1 Histologic features for classification of phyllodes tumor subtypes.

| Histologic Features | Benign | Borderline | Malignant |
|-------------------------|---------------|----------------------------------|--------------|
| Mitotic activity | <4/10 hpf | 4–9/10 hpf | ≥10/10 hpf |
| Stromal cellular atypia | Mild | Marked | Marked |
| Stromal overgrowth | Absent | Absent | Present |
| Tumor margins | Circumscribed | Circumscribed or Infiltrative | Infiltrative |

hpf = high power field.

phyllodes tumor ກລາຍເປັນ sarcomas (sarcomatous differentiation) ໄດ້ແຕ່
ນ້ອຍຄື່ອ < 5% ຂອງ phyllodes tumor ຖ້າໜົມດ²²

ການຈຳແນກເປົດຂອງ phyllodes tumor

ໃນປີ ค.ສ. 1981 ອົກປະກາດອານັມຍໂລກໄດ້ແບ່ງ phyllodes tumor ອອກເປັນ
3 ກຸລຸ່ມຄື່ອ benign, borderline ແລະ malignant phyllodes tumor ໂດຍອາຍ້
ເກີນທີ່ກາງພຢາຊີວິທາ²³ benign phyllodes tumor ພົບເປັນສັດສ່ວນມາກທີ່ສຸດຄື່ອ
35–64% ທີ່ເໜືອຍ້ອງຢ່າງລະຄຽງຈະເປັນໜົດ borderline ກັບ malignant²⁴

อาการทางคลินิกของ phyllodes tumor²⁵

- มักพบในผู้หญิงช่วงอายุ 35-55 ปี (มากกว่าก้อน fibroadenoma ประมาณ 20 ปี)
- ก้อนโตเร็วภายในระยะเวลาเป็นเดือน หรือเป็นก้อนที่คลับบมาหลายปีก่อนที่จะโตเร็วขึ้นในช่วงระยะหลัง
- ก้อนมักคลำได้ขอบเขตชัดเจนโดยก้อนได้ง่าย ไม่ติดกับเนื้อเยื่อข้างเคียง ซึ่งคล้ายกับ fibroadenoma
- ก้อนมีขนาดได้ตั้งแต่ 1-40 cm โดยถ้าก้อนมีขนาดใหญ่มากจะเบี้ยดทำให้เต้านมผิดรูป ผิวนั้นมีสีคล้ำ เห็นเส้นเลือดดำที่ผิวนั้นขยายขนาด และอาจเกิดแผลกดทับที่ผิวนั้นได้ซึ่งแผลที่ผิวนั้นพบได้ไม่บ่อยใน phyllodes tumor
 - พบรอยต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ต่อร่วมด้วยน้อยมาก ไม่เกิน 10-15% และเป็น pathologic node < 1%
 - กรณีที่ก้อนลุกลามเข้ากล้ามเนื้อ pectoralis major จะทำให้ไม่สามารถโยกก้อนได้ (fixation)



รูปที่ 4 ผู้ป่วย phyllodes tumor ขนาดใหญ่ พบรอย superficial vein dilatation ของผิวนั้น

ຮັງສົວນິຈັດຍ^{18,20}

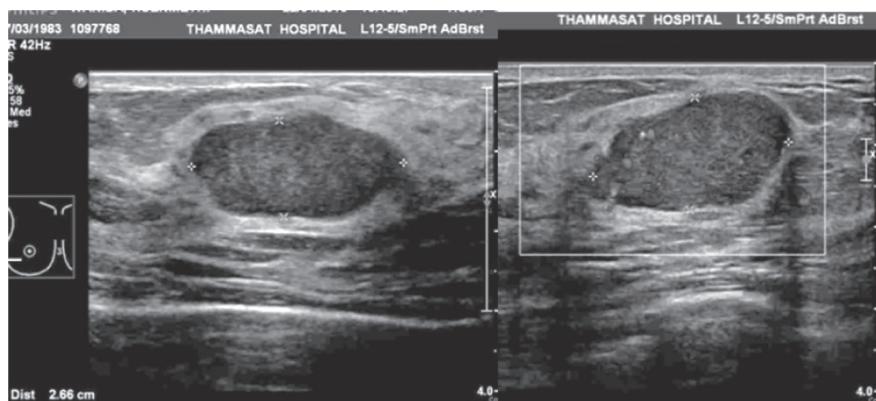
ແມ່ວ່າງການตรวจ mammogram ແລະ ultrasound ເຕັມຈະໄມ່ສາມາດແນກ phyllodes tumor ກັບ fibroadenoma ໄດ້ ແຕ່ມີຂໍ້ອັນເກດເກື່ອງກັບລັກຂະໂນທີ່ມັກພົນໃນ phyllodes tumor ດັ່ງນີ້²⁶

Ultrasonography

- lobulated shape
- low level homogenous internal echoes
- echogenic rim
- fluid-filled clefts in a predominantly solid mass (highly suggestive of phyllodes tumor)

ລັກຂະໂນກັບອັນຈາກ color-doppler ultrasound ທີ່ສັງສັຍ malignant phyllodes tumor ດີວ່າ

- marked hypoechogenicity
- posterior acoustic shadowing
- ill-defined tumor margins
- increased vascularity



ຮູບທີ 5 ກາພ Breast ultrasound ຂອງ phyllodes tumor

Mammography

- well circumscribed oval or lobulated mass with rounded borders
- radiolucent halo may be seen
- coarse calcification may be present (malignant microcalcification is rare)

การตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

FNA : เนื่องจากทั้ง phyllodes tumor และ fibroadenoma เป็นเนื้องอกในกลุ่ม fibroepithelial lesions ต้องอาศัยการดูรายละเอียดของ stromal cells จึงจะสามารถวินิจฉัยแยกโรคได้แม่นยำ แต่ FNA ให้ข้อมูลเป็น cytology จึงไม่เหมาะสมในการใช้วินิจฉัยแยกโรคระหว่าง phyllodes tumor กับ fibroadenoma มีการศึกษาพบว่า FNA มีความแม่นยำในการวินิจฉัย phyllodes tumor เพียงแค่ 63%²⁷

Core needle biopsy (CNB) : มีความน่าเชื่อถือมากกว่า FNA เพราะได้ชิ้นเนื้อเป็น histology สามารถให้รายละเอียดของ stromal cells ได้ดีกว่า FNA มีการศึกษาพบว่า CNB มี sensitivity 99%, negative predictive value 93% และ positive predictive value 83% ในการวินิจฉัย phyllodes tumor²⁸

Phyllodes tumor มีลักษณะ histology ที่แตกต่างจาก fibroadenoma ดังนี้

- increased stromal cellularity
- increased mitotic activity
- stromal cell atypia

อย่างไรก็ตามบางครั้ง CNB ก็ไม่สามารถแยก phyllodes tumor กับ fibroadenoma ได้แม่นยำ เพราะ ใน benign phyllodes tumor อาจไม่มี cellular atypia และไม่พบ mitotic activity ที่เพิ่มผิดปกติได้ในขณะเดียวกัน juvenile fibroadenoma ก็สามารถมีจำนวน stromal cells เพิ่มขึ้นได้ จึงจำเป็นต้องทำ excision เอาเก็บนอกร่างกายทั้งก้อนเพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้อง

Excisional biopsy : มีบทบาทสำคัญในการนี้ที่ผลจาก CNB ให้ค้ำ托อบไม่ชัดเจน ทั้งยังเป็นการรักษาด้วยสำหรับ fibroadenoma มีเกณฑ์ที่น่าสังเกตเพื่อช่วยในการตัดสินใจว่าผู้ป่วยรายใดมีความเป็นไปได้สูงที่จะเป็น phyllodes tumor ซึ่งควรทำ CNB เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องก่อนวางแผนผ่าตัดที่เหมาะสมถ้าพบลักษณะเข้าเกณฑ์ด้านล่างนี้อย่างน้อยสองข้อ แนะนำให้ทำ CNB ก่อน excision

Paddington Clinicopathological Suspicious Score²⁹

Clinical findings :

- 1) Sudden increase in size in a longstanding breast lesion
- 2) Apparent fibroadenoma > 3 cm diameter or in patient > 35 years

Imaging findings :

- 1) Rounded borders/ lobulated appearance at mammography
- 2) Attenuation or cystic areas within a solid mass on ultrasonography

FNA findings :

- 1) Presence of hypercellularity stromal fragments
- 2) Indeterminate features

ANY 2 features mandate core biopsy

Tumor markers in phyllodes tumor

ปัจจุบันบทบาทของ tumor markers ใน phyllodes tumor ยังไม่ชัดเจน และยังไม่ได้นำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิก ตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับ tumor markers ใน phyllodes tumor เช่นพบ p53 และ CD117 ได้บ่อยใน malignant phyllodes โดยมักจะสัมพันธ์กับ high histologic grade และ tumor ที่มี CD117 protein expression จะพบ recurrence ได้บ่อย³⁰

การรักษา phyllodes tumor

การผ่าตัด (surgical management)

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักของ phyllodes tumor มุ่งหมายเพื่อเอาออก ออกให้หมด และ ลดโอกาสกลับเป็นซ้ำ แนะนำให้วางแผนการรักษาแยกตามแต่ละสถานการณ์ดังนี้

- กรณีทราบก่อนผ่าตัดว่าเป็น phyllodes tumor

แนะนำให้ทำ wide excision โดยพยามตัดให้กว้างอย่างน้อย 1 cm โดยรอบก้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยกลุ่ม borderline และ malignant phyllodes tumors ซึ่งมีโอกาสกลับเป็นซ้ำ สูง การพิจารณาเลือกระหว่างการทำ wide excision หรือ mastectomy นั้นขึ้นอยู่กับขนาดของก้อนเทียบกับขนาดเต้านมของผู้ป่วย การเบี้ยดบังเนื้อเต้านมและการลุกลามสู่เนื้อเยื่อข้างเคียง กรณีที่ก้อนมีขนาดใหญ่หลังทำ wide excision แล้วมักจะมีเต้านมผิดรูป จึงจำเป็นต้องผ่าตัดตกแต่งเสริมเต้านม (breast reconstruction) ด้วยในคราวเดียวกันเพื่อความสวยงาม โดยเฉพาะกรณี Giant phyllodes tumor (phyllodes tumor ที่มีขนาด >10 cm พบร้อยละ 20% ของ phyllodes tumor ทั้งหมด²⁵) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะต้องทำ mastectomy โดยจะเลือก total mastectomy หรือ subcutaneous mastectomy นั้นขึ้นกับการลุกลามของก้อนว่าจะสามารถรักษาผิวนั้นหรือหัวนมไว้ได้หรือไม่

- กรณีไม่ทราบก่อนผ่าตัดว่าเป็น phyllodes tumors และได้รับการผ่าตัด excision มาแล้ว

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดก้อนเนื้อแบบ local excision แล้วผลชิ้นเนื้อออกมาเป็น phyllodes tumor ควรพิจารณาแนวทางการรักษาจากผลชิ้นเนื้อที่ได้ดังนี้

1. กรณี benign phyllodes tumor

- ถ้าผลชิ้นเนื้อพบว่าได้ negative margin แนะนำให้เฝ้าติดตามอาการผู้ป่วยได้ (wait and watch policy) ไม่จำเป็นต้องผ่าตัดซ้ำ มีรายงานพบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไป 5 ปี จะพบการเกิดเป็นซ้ำประมาณ 4% และมีอัตราการอยู่รอด 96%²⁵

- ถ้าผลชิ้นเนื้อพบว่าได้ positive margin ยังมีข้ออกเกียงกันเกี่ยวกับแนวทางปฏิบัติว่าควรจะกลับไปผ่าตัดอีกครั้งทันทีเพื่อเอา ก้อนเนื้อออกให้หมด เพื่อลดการกิตเป็นซ้ำ หรือจะเฝ้าติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดถ้าพบว่ามีการกลับเป็นซ้ำค่อยมาผ่าตัดกลุ่มศัลยแพทย์ที่ยอมรับว่าการเฝ้าติดตามผู้ป่วยเป็นทางเลือกหนึ่งที่ยอมรับได้โดยอ้างอิงการศึกษาที่พบว่ามีแค่ 8% ของผู้ป่วย benign phyllodes tumor ที่จะเกิดโรคซ้ำซึ่งถ่ากว่าผู้ป่วยกลุ่ม borderline กับ malignant phyllodes tumor ที่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำ 20-23%³¹

2. กรณี borderline หรือ malignant phyllodes tumor

แนะนำให้ทำการผ่าตัดอีกครั้งเพื่อให้ได้ขอบเขตที่กว้างขึ้น (re-excision) เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูง

Breast reconstruction

กรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด wide excision เต้านมมีโอกาสผิดรูป หรือได้รับการผ่าตัด mastectomy ศัลยแพทย์สามารถทำผ่าตัดตกแต่งเสริมเต้านมให้ผู้ป่วยได้ในคราวเดียวกัน (immediate breast reconstruction) เพื่อความสวยงามซึ่งมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยที่การผ่าตัด breast reconstruction นี้ไม่มีผลเสียต่อการเฝ้าติดตามการกลับเป็นซ้ำของโรค ดังนั้นจึงไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัด immediate breast reconstruction หลัง mastectomy ในผู้ป่วย giant phyllodes tumor³²

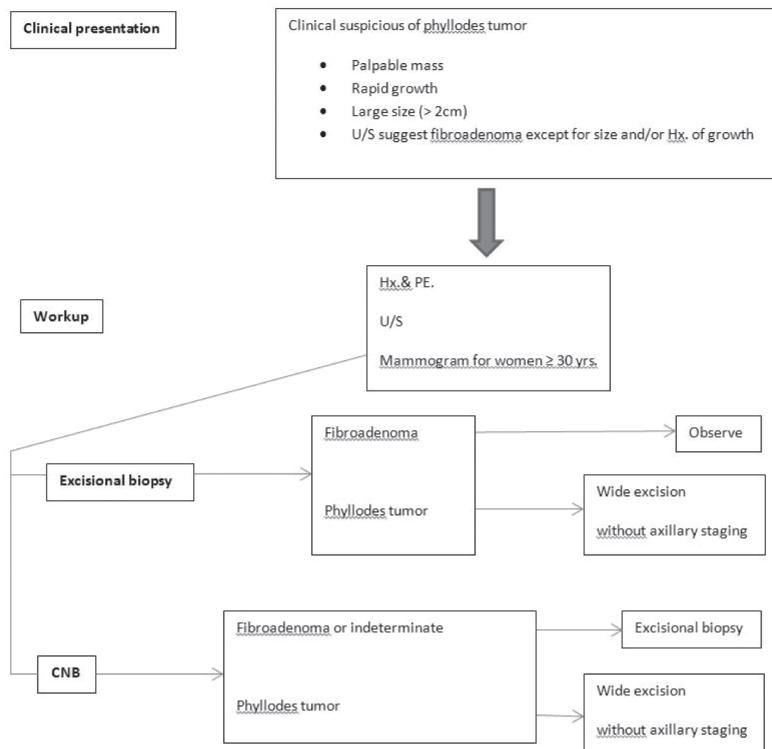
Axillary lymph node management

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ในผู้ป่วย phyllodes tumor นั้นไม่แนะนำให้ทำทุกราย ไม่ว่าจะเป็น sentinel lymph node biopsy หรือ axillary lymph node dissection เพราะ malignant phyllodes tumor มักแพร่กระจายทางหลอดเลือด (hematogenous spread) และมีรายงานพบการกระจายมาต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้แน่นอยมากคือ < 1% แนะนำให้ผ่าตัดเฉพาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เฉพาะกรณีที่ก่อนผ่าตัดพบว่ามีต่อมน้ำเหลืองโตและได้พิสูจน์แล้วว่ามีมะเร็งกระจายมาจริง (histologically positive for malignant cells)^{33,34} กรณีก่อนผ่าตัดพบว่ามีต่อมน้ำเหลืองรักแร้โต หั้งจาก clinical หรือ imaging แนะนำให้เจาะตรวจ

โดยใช้ ultrasound guided core needle biopsy²⁵

Chest wall invasion²⁵

การลุกalamถึง chest wall ของ phyllodes tumor นั้นพบได้ไม่บ่อย โดยมักจะพบในรายที่ก้อนใหญ่มากๆและเป็นชนิด malignant phyllodes เมื่อสังสัยว่ามี chest wall invasion จากประวัติและตรวจร่างกายควรส่งตรวจ CT chest เพื่อประเมินการลุกalamของก้อนก่อนวางแผนผ่าตัดเพื่อให้ได้ขอบเขตที่กว้างพออาจต้องตัดกล้ามเนื้อ pectoralis major ออกไปกับเต้านมและบางรายจำเป็นต้องตัดกระดูกซี่โครงออกไปด้วยซึ่งต้องวางแผนการซ้อมผนังหน้าอกที่ถูกตัดออกไป (chest wall reconstruction) โดยมีหลายวิธีแล้วแต่กรณี เช่น ใช้ latissi-



แผนภูมิที่ 1 ภาพสรุป surgical management สำหรับ phyllodes tumor (NCCN 2014)

mus dorsi myocutaneous flap และ marlex mesh เป็นต้น หลังผ่าตัดควรพิจารณาให้รังสีรักษาเพื่อช่วยลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ เพราะการผ่าตัดครั้งต่อไปจะมีความยุ่งยากและเสี่ยงมาก หรืออาจจะไม่สามารถผ่าตัดได้อีก

การรักษาเสริมหลังผ่าตัด (Adjuvant treatment)

ประโยชน์และบทบาทของรังสีรักษา กับกรณีบ้าดในการรักษา phyllodes tumor นั้นยังไม่ชัดเจน มีตัวอย่างแนวทางปฏิบัติดังนี้

MD Anderson Cancer Center guideline 2012

แนะนำเกี่ยวกับการให้รังสีรักษาเสริม โดยพิจารณาให้เฉพาะ malignant phyllodes tumor ดังนี้

- ถ้าทำ mastectomy และได้ negative margins ไม่จำเป็นต้องให้รังสีรักษาหลังผ่าตัด

- ถ้าทำ mastectomy และได้ positive/ close/ concerning margins หรือเนื้องอกมีการลุก lamastis fascia, chest wall หรือ ก้อน phyllodes tumor มีขนาดใหญ่ > 5 cm

- ถ้าทำ partial mastectomy และให้พิจารณาให้รังสีรักษาหลังผ่าตัด Chaney และคณะ³⁵ พบว่าการให้รังสีรักษาเสริมอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

- | | |
|-----------------------------|--|
| - Bulky mass | - High mitotic rate |
| - Close or positive margins | - Presence of necrosis |
| - Hypercellular stroma | - Increased vascularity within the tumor |
| - High nuclear pleomorphism | - Tumor recurrence |

NCCN guideline 2014

แนะนำให้รังสีรักษาเสริมในกรณีที่เกิด local recurrent ของ phyllodes tumor ซึ่งเมื่อผ่าตัดแล้วในอนาคตถ้าการกลับเป็นซ้ำอีกจะทำให้การผ่าตัดทำได้ยาก มี morbidity สูง เช่น chest wall recurrence หลัง salvage mastec-

tomy จึงแนะนำให้รังสีรักษาหลังผ่าตัดเพื่อหัวงลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำให้เกิดน้อยที่สุด

พยากรณ์โรค

Local recurrence : เมื่อว่าจะสามารถผ่าตัดก้อน phyllodes tumor ออกมากได้ทั้งหมดก็มีรายงานพบ local recurrence ได้มากถึง 30% โดยกลุ่ม benign phyllodes tumor เกิด local recurrence ได้ 5-15% ส่วนกลุ่ม borderline กับ malignant phyllodes tumors พบ local recurrence ได้ 20-30%³⁶

Distant metastases : ผู้ป่วย phyllodes tumors ทั้งหมดพบมี 10% ที่เกิดการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (distant metastases) ในบางรายงานอาจสูงถึง 22% ซึ่งเป็นผู้ป่วย borderline กับ malignant phyllodes tumors โดยตำแหน่งที่พบมีการกระจายไปได้บ่อยคือ lungs, soft tissue, bone และ pleura³⁷

ปัจจัยที่ช่วยทำนายโอกาสการเกิด local recurrence และ distant metastases มีดังตารางที่ 2¹⁸

ปัจจัยสำคัญที่สุด ที่สัมพันธ์กับการเกิด local recurrence คือ inadequate

ตารางที่ 2

| Factors associated with local recurrence | Factors associated with distant metastases |
|--|--|
| - Positive resection margin or resection within 1 cm | - Stromal overgrowth |
| - Increased mitotic index | - Stromal cellularity |
| - Tumor necrosis | - Stromal atypia |
| - Large tumor size | - Positive resection margin or resection margin within 1cm |
| | - Increased mitotic index |
| | - Tumor necrosis |
| | - Large tumor size |

surgery โดยพบว่าการผ่าตัดก้อนออกมайдีขอบเขตโดยรอบน้อยกว่า 1 cm เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สุดที่จะเกิด local recurrence ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่มีผลมากที่สุดต่อการเกิด distant metastases คือ stromal overgrowth

อัตราการอยู่รอดทั้งหมด (overall survival) ของผู้ป่วย phyllodes tumor ที่ 15 ปีคือ 62% โดยกลุ่ม nonmalignant (benign และ borderline) phyllodes tumor จะมีอัตราการอยู่รอดที่ดีกว่าคือ 79% ที่ 10 ปี ในขณะที่กลุ่ม malignant phyllodes tumor จะมีอัตราการอยู่รอดแย่กว่าคือ 42% ที่ 10 ปี³⁸ ถ้ามี distant metastases แล้วผู้ป่วยจะมีพยากรณ์โรคแย่มาก มีรายงานว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอัตราอยู่รอดเฉลี่ย 30 เดือนนับจากวันที่วินิจฉัยได้ว่ามีการแพร่กระจาย³⁹

การตรวจติดตามผู้ป่วย phyllodes tumors หลังผ่าตัด

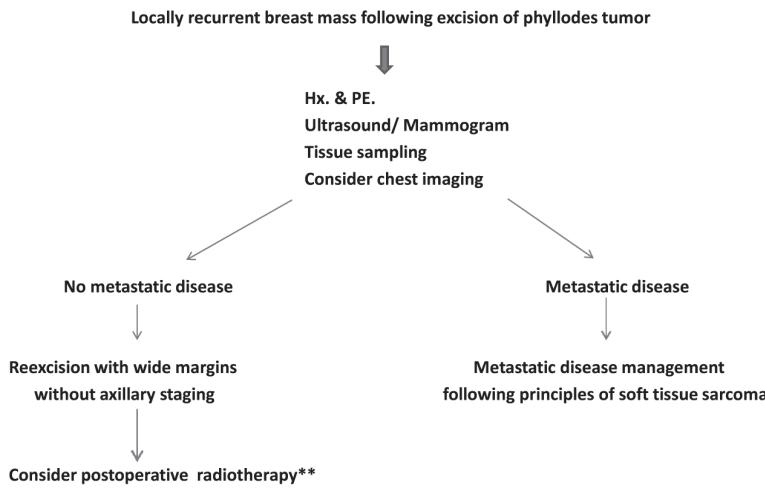
จำเป็นต้องนัดตรวจติดตามอาการผู้ป่วยหลังผ่าตัดอย่างใกล้ชิด เพราะ phyllodes tumor มีโอกาสเกิดเป็นซ้ำเฉพาะที่ได้ สามารถแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่ม malignant phyllodes

แนวทางปฏิบัติในการตรวจติดตามผู้ป่วยมีดังนี้

- นัดตรวจติดตามอาการทุก 6 เดือนในช่วง 2 ปีแรกหลังผ่าตัด เพราะโอกาสกลับเป็นซ้ำจะเกิดสูงสุดในช่วง 2 ปีแรก
- หลังจาก 2 ปีไปแล้วให้นัดตรวจทุก 1 ปี
- แนะนำให้ผู้ป่วยตรวจลำเต้านมด้วยตนเองสมำเสมอ ถ้าคลำพบสิ่งผิดปกติให้มารักษาแพทย์

แนวทางการรักษา recurrent phyllodes tumor

เมื่อตรวจพบความผิดปกติสงสัยว่าเกิดการกลับเป็นซ้ำของ phyllodes tumor ควรส่งตรวจเพิ่มเติมคือ breast ultrasound, mammogram และเจาะตรวจชิ้นเนื้อที่สำคัญต้องหาว่ามีการแพร่กระจายเกิดขึ้นแล้วหรือไม่ เพราะมีผลต่อพยากรณ์โรคและแผนการรักษาต่อไป



** if additional recurrence would create significant morbidity e.g. chest wall recurrence after salvage mastectomy

แผนภูมิที่ 2 แนวทางการปฏิบัติเมื่อพบ local recurrence ของ phyllodes tumor (NCCN 2014)

สรุป

Phyllodes tumor เป็นโรคของเต้านมที่พบได้ไม่บ่อยแต่ควรคิดถึงโรคนี้ด้วยเสมอในผู้ป่วยที่มารักษาตัวอยู่ก้อนบริเวณเต้านมโดยเฉพาะก้อนขอบเขตชัดเจนที่โตเร็ว ในผู้ป่วยช่วงอายุ 35-55 ปี ซึ่งอายุมากกว่ากลุ่ม fibroadenoma

สิ่งสำคัญคือการวินิจฉัยให้ได้ก่อนผ่าตัดว่าเป็น phyllodes tumor หรือ fibroadenoma เพื่อวางแผนการผ่าตัดที่เหมาะสม โดยแนะนำให้เจาะชิ้นเนื้อโดยวิธี CNB เมื่อผลเป็น phyllodes tumor แนะนำให้ทำ wide excision จะช่วยลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำการรักษาเสริมอีก เช่น รังสีรักษา หรือเคมีบำบัดนั้นปัจจุบันบทบาทยังไม่ชัดเจนโดยทั่วไปแนะนำให้ รังสีรักษาหลังผ่าตัดกรณีที่ถ้ามีการเกิดเป็นซ้ำแล้วจะไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือการผ่าตัดจะมีความเสี่ยงสูงเช่น chest wall invasion ส่วนเคมีบำบัดมักให้ในกรณีที่เป็น palliative treatment สำหรับผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายแล้ว

ຂອຂອບຄຸນ ກາພຄ່າຍພຍາຮືສກາພ fibroadenoma ແລະ phyllodes tumor
ຈາກ

ອາຈານພັກຫຍຸງວັນວິສາຂໍ ທີມະຄຸນ ອາຈານພັກປະຈຳການວິຊາພຍາຮືວິທະຍາ
ຄະແພທຍຄາສຕ່ຽມ ມາວິທະຍາລັບຮຽມຄາສຕ່ຽມ

ເອກສາຣອ້າງອີງ

1. Santen R, Mansel R. Benign breast disorders. N Engl J Med 2005;353:275-85.
2. Simmons P, Wold L. Surgically treated breast disease in adolescent females:a retrospective review of 185 cases. Adolesc Pediatr Gynecol 1989;2:95-8.
3. Dehner L, Hill A, Deschryver K. Pathology of the breast in children, adolescents, and young adults. Sem Diag Pathol 1999;16:235-47.
4. Sklair-Levy M, Sella M, Alweiss T, et al. Incidence and management of complex fibroadenomas. AJR Am J Roentgenol 2008;190:214-8.
5. Branchini G, Schneider L, Cericatto R, et al. Progesterone receptors A and B and estrogen receptor alpha expression in normal breast tissue and fibroadenomas. Endocrine 2009.
6. Schneider L, Branchini G, Cericatto R, et al. Gene and protein expression of p53 and p21 in fibroadenomas and adjacent normal mammary tissue. Endocrine 2009;35:118-22.
7. Neinstein L, Atkinson J, Diament M. Prevalence and longitudinal study of breast masses in adolescents. J Adolesc Health 1993;13:277-81.
8. Ozello L, Gump F. The management of patients with carcinomas in fibroadenomatous tumors of the breast. Surg Gynecol Obstet 1985;160:99-104.
9. Onuigbo W. Breast fibroadenoma in teenage females. Turkish J Pediatrics 2003;45:326-8.
10. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. J Gen Intern Med 1998;13:640-5.
11. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Breast cancer screening and diagnosis. Version2.2013. Available at www.NCCN.org/patients.
12. Jayasinghe Y, Simmons P. Breast disorders in the female. In Fisher M, Alderman E, Kreipe R, Rosenfeld W, editors. Textbook of adolescent healthcare. American Academy of Pediatrics(chapter 66).
13. Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Long-term outcome of benign fibroadenomas treated by ultrasound-guided percutaneous excision. Breast J 2008;14:275-8.
14. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes tumors. Am J Surg 1993;165:376-9.

15. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1993;71:3020-4.
16. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001;20:4621-8.
17. Kuijper A, Buerger H, Simon R, Schaefer KL, Croonen A, Boecker W, et al. Analysis of the progression of fibroepithelial tumours of the breast by PCR based clonality assay. *J Pathol* 2002;197:575-81.
18. Barrio AV, Clark BD, Goldberg JL, Hoque LW, Bernik SF, Flynn LW, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2961-70.
19. Karim RZ, Scolyer RA, Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lee CS. Pathogenic mechanisms in the initiation and progression of mammary phyllodes tumours. *Pathology* 2009;41:105-17.
20. Hawkins RE, Schofield JB, Fischer C, Wiltshaw E, McKenna JA. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1992;69:141-7.
21. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. In: World health organization classification of tumours. Lyons: IARC Press; 2003. p. 99-103.
22. Tomas D, Bujas T, Stajduhar E. Malignant phyllodes tumor with associated osteosarcomatous, chondrosarcomatous, and liposarcomatous overgrowth. *APMIS* 2007;115:367-70.
23. World Health Organization, Histology Typing of Breast Tumors, WHO, Geneva, Switzerland, 2nd edition; 1981; vol 2.
24. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. 2nd edition. New York, NY USA: Lippincott William Wikins; 2001.
25. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996;77:910-6.
26. Feder JM, de Paredes ES, Hogg JP, Wilken JJ. Unusual breast lesions: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999;19:S11-S26.
27. Simi U, Moretti D, Iacconi P, et al. Fine needle aspiration cytopathology of phyllodes tumor. Differential diagnosis with fibroadenoma. *Acta Cytologica* 1988;32:63-6.
28. Komenaka IK, El-Tamer M, Pile-Spellman E, Hibshoosh H. Core needle biopsy as a diagnostic tool to differentiate phyllodes tumor from fibroadenoma. *Archives of surgery* 2003;138:987-90.
29. JacklinRK, Ridgway PF, Ziprin P, Healy V, Hadjiminas D, Darzi A. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol* 2006;59:454-9.
30. Puay-Hoon T, Thiagarajan J, George Y, et al. p53 and c-kit (CD117) protein expression as

- prognostic indicators in breast phyllodes tumors : a tissue microarray study. Modern Pathology 2005;18:1525-34.
31. Zurruda S, Bartoli C, Galimberti V, et al. Which therapy for unexpected phyllode tumour of the breast? Eur J Cancer 1992;28:654-7.
 32. Orenstein A, Tsur H. Cystosarcoma phylloides treated by excision and immediate reconstruction with silicon implant. Annals of Plastic Surgery 1987;18:520-3.
 33. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo RI. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. Cancer 1989;63:2532-6.
 34. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. Arch Surg 1999;134:487-92.
 35. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK. Adjuvant radiotherapy for phyllodes tumor of breast. Radiat Oncol Invest 1998;6:264-7.
 36. Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, Cardona GP. Phyllodes tumor of the breast: a multicenter series of 59 cases. Eur J Surg Oncol 1992;18:5454-9.
 37. Silver SA, Tavassoli FA. Osteosarcomatous differentiation in phyllodes tumors. Am J Surg Pathol 1999;23:815-21.
 38. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. Cancer 2000;89:1502-11.
 39. Kessinger A, Foley JF, Lemon HM, et al. Metastatic cystosarcoma phyllodes: a case report and review of the literature. J Surg Oncol 1972;4:131-47.