

乳腺叶状肿瘤发生发展机制的研究进展



贺涛, 陈洁, 刘鹏程, 吕青

四川大学华西医院乳腺专病中心(成都 610041)

【摘要】 目的 总结乳腺叶状肿瘤 (phyllodes tumor of breast, PTB) 的发生以及发展机制的研究进展。方法 在 PubMed、Web of Science、CNKI、万方等数据库中检索关于 PTB 发生发展机制的研究, 并对其结果进行综述。结果 目前研究发现, PTB 发生和发展的影响因素繁多, 尚无统一的定论。PTB 可能由纤维腺瘤发展而来, 也有研究认为 PTB 与激素受体紊乱、上皮间质转化、基因突变等密切相关。结论 目前 PTB 的发生发展机制尚不明确, 仍需更多研究来证实。

【关键词】 乳腺叶状肿瘤; 发生; 发展; 机制; 综述

Current situation of pathogenetic and development mechanism of phyllodes tumor of breast

HE Tao, CHEN Jie, LIU Pengcheng, LÜ Qing

Breast Disease Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: LÜ Qing, Email: lvqingwestchina@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the current situation of pathogenetic and development mechanism of phyllodes tumor of breast (PTB). **Method** Summarize the studies on pathogenetic and development mechanism of PTB by searching PubMed, Web of Science, CNKI, and Wanfang databases, and then make an review. **Results** Currently, there was no uniform conclusion on the pathogenetic and development mechanism of PTB, though many factors may involve in the pathogenesis of PTB. PTB may be derived from fibroadenoma, and some studies suggested that it was closely related to hormonal receptor disorders, epithelial mesenchymal transition mechanism, gene mutation, and so on. **Conclusions** The pathogenetic and development mechanism of PTB is not clear yet and more researches are needed to confirm it.

【Keywords】 phyllodes tumor of breast; pathogenetic; development; mechanism; review

乳腺叶状肿瘤 (phyllodes tumor of breast, PTB) 是临床上少见的一种乳腺疾病, 占乳腺肿瘤的 0.3% ~ 0.9%^[1]。由于国内外有关 PTB 的研究较少, 对其发生发展机制尚无统一和清楚的认识, 更没有相关的临床共识, 故临床诊治和管理策略比较混乱。现在 Pubmed、Web of Science、CNKI、万方等数据库中检索 1838 年至今 (2018 年) 与 PTB 发生发展相关的文献, 并进行分析总结, 以进一步探讨 PTB 的生物学行为。

1 PTB 命名的演变

1838 年, Johannes Muller 首次将此病命名为叶

状囊肉瘤, 并强调其良性生物学特征, 以和乳腺癌区别^[2]。此后越来越多的学者对此病进行描述和命名, Salvadori 等^[3]报道, 在各类文献综述中该病的命名多达 60 余种, 如: 假性肉瘤样腺瘤、分叶状囊肉瘤、腺黏液瘤、巨大乳腺黏液瘤等。1931 年, Lee 等^[4]发现了 1 例 PTB 患者在单纯乳腺切除术后发生了肺转移, 之后才陆续有学者报道此肿瘤具有复发转移等恶性生物学行为^[5]。PTB 在临床上大多表现为良性, 而命名为“肉瘤”往往提示一种相对恶性的生物学行为, 易误导医生将其考虑为恶性疾病。于是, 在 1981 年 WHO 公布的新版《乳腺肿瘤组织学分类》中^[6], 将其正式更名为 PTB, 该命名也一直沿用至今 (2018 年)。

2 PTB 的组织病理学分类

DOI: 10.7507/1007-9424.201807025

通信作者: 吕青, Email: lvqingwestchina@163.com

PTB 系由乳腺间质和上皮细胞 2 种成分构成的一种双向分化的肿瘤^[7]。目前 WHO 的 3 级组织分级法^[8]以半定量分析的方式对 PTB 进行评估,进而将其分为良性、交界性及恶性 3 种类型。文献报道,良性 PTB 占有所有 PTB 的 60%~75%,局部复发率约为 20%^[9];恶性 PTB 占有所有 PTB 的 25%^[5],局部复发率为 23%~30%,远处转移率约为 9%^[10]。恶性 PTB 的间质可呈肉瘤样分化,通常为纤维肉瘤样分化,少数可表现为脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤等;上皮增生呈乳头状或筛状,并可有鳞状上皮化生^[11]。病理学特征介于良性和恶性之间的 PTB 属于交界性 PTB,其占有所有 PTB 的 12%~26%,局部复发率为 14%~25%^[9],远处转移率尚无相对准确的数据。2012 年 WHO 对 PTB 的分类及各类型的病理组织学特征见表 1^[8]。

3 PTB 的临床特征

PTB 好发于 35~55 岁的女性^[12-13],也有极少数为男性患者。PTB 通常只累及一侧乳腺,左右乳腺发病率大致相当^[14],也有 1% 的患者可同时或先后双侧乳腺发病。PTB 主要表现为单发的无痛性肿块,好发于乳房外上象限,起病隐匿,进展缓慢,有的患者在原有肿块大小维持数年不变的基础上,突然在几个月内迅速长大^[15]。文献^[16]报道,PTB 肿块大小从数厘米到几十厘米不等。肿瘤较大时,可使被覆的皮肤受压变薄、发亮,皮肤表面张力过大时,可因缺血坏死形成皮肤溃疡。Reinfuss 等^[17]在 170 例 PTB 患者的研究中发现:约有 20% 的 PTB 患者可触及肿大的腋窝淋巴结,但多为炎性增生,只有 1 例患者经术后病理学检查证实为淋巴结转移。Mangi 等^[18]也报道,PTB 的淋巴结转移阳性率不到 5%。另有文献^[19]报道:恶性 PTB 主要发生血行转移,且远处转移常见于肺、骨骼、肝等部位。

4 PTB 的发生及发展机制

4.1 PTB 来源的研究进展

有关 PTB 和纤维腺瘤的起源及相关性,一直以来受到广大学者们的关注。Barrio 等^[20]报道,在 293 例分叶状肿瘤患者中,有高达 37% 的患者曾患有纤维腺瘤。Zhang 等^[9]的研究发现,有 21% 的 PTB 患者同时患有纤维腺瘤。PTB 和纤维腺瘤在组织学和分子学上有很多相似之处,因此,有学者^[9]认为,PTB 可能由纤维腺瘤发展而来。Noguchi 等^[21]对 3 个同时患有 PTB 和纤维腺瘤的患者进行研究,发现其 PTB 细胞和纤维腺瘤细胞的雄激素受体 (AR) 的等位基因均因甲基化而失活。此外, Hodges 等^[22]研究了 1 位同时患 PTB 和乳腺纤维腺瘤的患者,将其 2 种肿瘤的上皮和间质细胞行 PCR 分析,发现两者上皮和间质细胞均存在 D7S52 等位基因缺失,且 PTB 肿瘤细胞中还存在 TP53 和 D22S264 等位基因的部分片段缺失。故推测:纤维腺瘤可发生 D7S52 基因突变,在此基础上,若进一步发生 TP53 基因和 D22S264 基因的部分片段缺失,则纤维腺瘤可进展为 PTB。Yoshida 等^[23]的研究发现,纤维腺瘤、良性、恶性级交界性 PTB 均发生了 MED12 基因突变,且突变均发生在间质成分中。但在 Pfarr 等^[24]报道的文献中,只有 60% 的纤维上皮性肿瘤发生 MED12 突变,其中纤维腺瘤的突变率为 82%,而恶性 PTB 的突变率仅为 20%。值得一提的是,Ng 等^[25]的研究显示: MED12 基因突变(错义、剪切位点突变、插入级删失)的肿瘤患者,其无瘤生存时间更长;而缺乏 MED12 突变的肿瘤患者,具有更高的复发可能。该结果提示, MED12 突变可能是机体的一种保护机制。以上研究均提示,乳腺纤维腺瘤与 PTB 可能存在密切的生物学关系,存在纤维腺瘤进一步发展为 PTB 的可能,但具体机制尚需要进一步研究来证实。

4.2 PTB 与激素受体相关的研究进展

正常乳腺组织的生长发育受到雌二醇和孕酮的共同调节^[26]。存在于乳腺上皮细胞中的雌激素受体 (ER) 与雌激素结合后,可促进导管上皮细胞增

表 1 不同类型分叶状肿瘤的组织学特点

组织学特点	良性	交界性	恶性
间质细胞密度	轻度	中等	显著
间质异型性	轻度	中等	显著
核分裂活性(10 个高倍视野中)	<5 个/10 个高倍镜视野	5~9 个/10 个高倍镜视野	≥10 个/10 个高倍镜视野
间质过度生长	无	无或局灶过度生长	有
肿瘤边界	局限性	局限性或部分浸润	浸润性

间质过度生长指至少在 1 个低倍视野(4×10)中缺乏上皮成分

生, 上皮细胞中的孕激素受体 (PR) 与孕激素结合后, 可与雌激素协同促进乳腺小叶和腺泡的发育^[27]。2001 年, 卢华莉^[28]在 2 例青春期 PTB 患者中发现其乳腺间质细胞中均有 ER 和 PR 表达, 并且 ER、PR 表达的阳性率和强度均随间质细胞异常增生程度的增加而增加, 故推测 PTB 的发生可能与激素受体的变化有关。

既往的研究^[28]显示, 激素受体的变化与 PTB 的发生发展的有一定关系, 但近年来的研究则表明这两者的关系并不密切。相关研究^[29-30]显示: ER α 对乳腺的发育和泌乳十分重要, 但几乎仅存在于乳腺上皮细胞中; 而 ER β 虽然可存在于乳腺间质中, 但与乳腺的发育关系不大。Tse 等^[31]对 143 例 PTB 患者进行研究后发现, 性激素受体大部分存在于上皮组织, 间质组织中很少表达; ER 在上皮中的表达阳性率为 58%, 在间质中仅为 2.8%; PR 在上皮中的表达阳性率高达 74.8%, 而在间质中仅为 1.4%。Kim 等^[32]对 82 例 PTB 患者进行研究后也得到类似的结果: ER α 和 PR 仅在上皮成分中表达, 而 ER β 只在 24 例 (29.3%) 患者的间质肿瘤细胞中表达。此外, Tse 等^[31]还发现, 在 ER β 高表达的 PTB 患者中, 其间质细胞增生程度也更显著, 这提示: ER β 的表达程度可能对 PTB 的分类有预测作用。但由于病例数较少, 尚需更多研究来证实性激素受体的高低表达是否与 PTB 的发生发展直接相关。

4.3 PTB 与上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 机制

1968 年 Hay 首次提出了 EMT 的概念: 上皮细胞逐渐失去其上皮分化特性并获得间质表型的过程, 在这一过程中上皮细胞之间的黏附作用和顶面-底侧极性逐渐消失, 取而代之的是细胞骨架和形状的改变、细胞足突和运动能力的增加以及迁徙和侵袭能力的提高^[33]。具体表现为上皮细胞黏附分子, 如: E-钙黏蛋白 (E-cadherin)、N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 及钙黏蛋白 11 (cadherin11) 的表达下调, 而运动性相关的间质标志物如波形蛋白 (vimentin)、 α -肌动蛋白 (α -SMA) 等表达上调。近年来, 越来越多的研究显示, EMT 参与了肿瘤的发生及发展^[34]。

关于 EMT 参与 PTB 发生及发展的研究也有相关报道。Kwon 等^[35]的研究显示: 在 PTB 中, 存在部分 EMT 标志物 (SIOOA4 蛋白、HMGA2 蛋白、TWIST 转录因子、转化生长因子- β (TGF- β) 的表达, 并且其表达强度随肿瘤恶性程度的增高而增加, 提示 PTB 的生长及进展可能均有 EMT 参与。

Feng 等^[36]的研究显示: EMT 标记物 (Snail 转录因子、Slug 转录因子以及 Twist 转录因子) 在交界性 PTB 和恶性 PTB 中的表达水平比良性 PTB 高, 提示这些标志物可能有助于 PTB 的分级诊断。Lim 等^[37]的研究显示: PTB 患者肿瘤细胞核内如果发生 Foxc2 蛋白聚集, 其局部复发率和远处转移率均会增加; 同时, 另一种 EMT 标志物 Twist 的高表达会增加 PTB 患者的复发风险, 并且与 PTB 患者的死亡率升高相关。以上研究均提示, EMT 与 PTB 发生发展有着密切的关联, 但具体机制仍需进一步研究证实。

4.4 PTB 与 Wnt- β -catenin 信号通路

研究^[38]报道, Wnt- β -catenin 信号通路是 Wnt 通路中最经典的一种类型, 在肿瘤的形成及 EMT 过程中均发挥了重要作用。Wnt 通路中的 β -catenin 是一种多功能蛋白, 锚定在细胞膜内侧, 对维持上皮细胞正常形态结构及细胞间连接具有重要作用^[38]。Lacroix-Triki 等^[39]对 23 例 PTB 患者的乳腺标本进行免疫组织化学染色后发现, 有 93% 的 PTB 间质细胞中呈现出 β -catenin 的核内表达。 β -catenin 核内聚集后与核内转录因子 TCF 结合, 调控靶基因的表达, 促进细胞大量增殖, 凋亡减少, 从而促进肿瘤的发生。Sawyer 等^[40]发现, 本应位于细胞膜内侧的 β -catenin 大量聚集在良性 PTB 的细胞核中, 而在恶性 PTB 中则无明显胞核聚集现象或仅有少量聚集, 故而提出, 良性叶状肿瘤中可能存在 Wnt- β -catenin 信号通路。随着肿瘤恶性程度的增加, 上皮与间质细胞联系的紧密程度下降, 相互作用逐渐消失, 导致 Wnt- β -catenin 信号通路中断, β -链蛋白不再核内聚积, 而由间质细胞中新突变的基因表达的分子诱导间质细胞增殖。但是, 目前相关研究还很缺乏, 仍需更多的研究来证实 PTB 的发展发展是否与 Wnt- β -catenin 信号通路有关。

4.5 PTB 与基因突变

基因突变与肿瘤的发生密切相关, 寻找致癌基因来制定有针对性的治疗方案, 也是目前肿瘤研究的重点。Lv 等^[41]学者的基因组杂交结果显示: 良性 PTB 细胞中染色体数目相对恒定, 但交界性和恶性 PTB 细胞多表现为染色体数目增加; 且 PTB 细胞染色体 1q 及 4q12 区域扩增, 可能与 PTB 的发生发展相关。Jones 等^[42]应用基因芯片技术筛选出过度表达的 4 种基因: SIX1、TGF- β 2、PAX3 和 HMGA2, 分别在交界性和恶性 PTB 细胞中行基因敲除。其结果发现: SIX1 在恶性 PTB 细胞中敲除, TGF- β 2 在交界性 PTB 细胞中敲除, 以及 PAX3、

HMGA2 在交界性和恶性 PTB 的敲除, 都会使得细胞增殖减少, 凋亡增多。因此, 他们认为, 这些特定基因的过度表达可能是 PTB 发生发展的关键因素。此外, 在 PTB 的组织病理分级方面, Koo 等^[43]报道, 染色体 1q 增益和 13q 缺失可能是 PTB 病理分级的遗传学标志物。另外也有研究显示: P53^[44]、Ki-67^[44]、CD117^[44-45]、表皮生长因子受体 (EGFR)^[46]、P16^[47] 及血管内皮生长因子 (VEGF)^[48] 在良性 PTB 中表达较低, 在恶性 PTB 中表达较高, 因此他们认为这些标志物可能与 PTB 的病理组织学分级密切相关; 其中, P53 和 Ki-67 高表达的 PTB 患者, 其无瘤生存率和总生存率都较 P53 和 Ki-67 低表达的患者低^[44, 49]。但也有研究^[50]显示, P53、Ki67 与 PTB 的临床生物学行为及 PTB 的局部复发关系不大。笔者认为, 肿瘤的发生发展与诸多因素有关, 即使同一基因突变或蛋白的异常表达对肿瘤的影响也不全相同, 即存在空间异质性、时间异质性等, 故尚需更多的研究从基因层面来揭示 PTB 发生发展的机制。

5 小结及展望

PTB 是临床上较少见的一种乳腺疾病, 其发生发展机制尚不清楚。临床上对其诊断、鉴别诊断以及分类都存在一定困难。越来越多的研究^[31, 35, 42]显示, PTB 的发生发展与诸多因素密切相关, 如激素受体、上皮间质转化、基因突变等。相信随着研究的不断深入, 关于 PTB 的发生及发展机制将会得以揭示, 以期为临床预防、诊断以及治疗提供理论依据, 便于给患者制定个体化的疾病全程管理方式。

参考文献

- Zhou ZR, Wang CC, Yang ZZ, *et al.* Phyllodes tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence. *J Thorac Dis*, 2016, 8(11): 3361-3368.
- Muller J. *Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste*. Berlin: G Reiner, 1838: 154-157.
- Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, *et al.* Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer*, 1989, 63(12): 2532-2536.
- Lee BJ, Pack GT. Giant intracanalicular myxoma of the breast: the SO. called cystosarcoma phyllodes mallLrnae of Johannes Muller. *Ann Surg*, 1931, 93(1): 250-268.
- Shan J, Zhang S, Wang Z, *et al.* Breast malignant phyllodes tumor with rare pelvic metastases and long-term overall survival: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(38): e4942.
- The World Health Organization. Histological typing of breast tumors. *Neoplasma*, 1982, 30(1): 113-23.
- Abdulcadir D, Nori J, Meattini I, *et al.* Phyllodes tumours of the breast diagnosed as B3 category on image-guided 14-gauge core biopsy: analysis of 51 cases from a single institution and review of the literature. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(7): 859-864.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, *et al.* World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. Lyon, France: IARC; 2012. World Health Organization Classification of Tumours; vol 4.
- Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes Tumor of the breast: histopathologic features, differential diagnosis, and molecular/genetic updates. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(7): 665-671.
- Tan BY, Acs G, Apple SK, *et al.* Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*, 2016, 68(1): 5-21.
- Zhou ZR, Wang CC, Sun XJ, *et al.* Prognostic factors in breast phyllodes tumors: a nomogram based on a retrospective cohort study of 404 patients. *Cancer Med*, 2018, 7(4): 1030-1042.
- Ruvalcaba-Limón E, Jiménez-López J, Bautista-Piña V, *et al.* Phyllodes tumor of the breast: 307 treated cases, the largest Mexican experience at a single breast disease institution. *Iran J Pathol*, 2016, 11(4): 399-408.
- Testori A, Meroni S, Errico V, *et al.* Huge malignant phyllodes breast tumor: a real entity in a new era of early breast cancer. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 81.
- Adesoye T, Neuman HB, Wilke LG, *et al.* Current trends in the management of phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(10): 3199-3205.
- Mituś J, Reinfuss M, Mituś JW, *et al.* Malignant phyllodes tumor of the breast: treatment and prognosis. *Breast J*, 2014, 20(6): 639-644.
- Xiao M, Zhu Q, Jiang Y, *et al.* Local recurrent phyllodes tumors of the breast: clinical and sonographic features. *J Ultrasound Med*, 2015, 34(9): 1631-1638.
- Reinfuss M, Mituś J, Duda K, *et al.* The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer*, 1996, 77(5): 910-916.
- Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, *et al.* Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg*, 1999, 134(5): 487-492, 92-93.
- Wei J, Tan YT, Cai YC, *et al.* Predictive factors for the local recurrence and distant metastasis of phyllodes tumors of the breast: a retrospective analysis of 192 cases at a single center. *Chin J Cancer*, 2014, 33(10): 492-500.
- Barrio AV, Clark BD, Goldberg JL, *et al.* Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(10): 2961-2970.
- Noguchi S, Yokouchi H, Aihara T, *et al.* Progression of fibroadenoma to phyllodes tumor demonstrated by clonal analysis. *Cancer*, 1995, 76(10): 1779-1785.
- Hodges KB, Abdul-Karim FW, Wang M, *et al.* Evidence for transformation of fibroadenoma of the breast to malignant phyllodes tumor. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2009, 17(4): 345-350.
- Yoshida M, Sekine S, Ogawa R, *et al.* Frequent MED12 mutations in phyllodes tumours of the breast. *Br J Cancer*, 2015, 112(10): 1703-1708.
- Pfarr N, Kriegsmann M, Sinn P, *et al.* Distribution of MED12 mutations in fibroadenomas and phyllodes tumors of the breast-implications for tumor biology and pathological diagnosis. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54(7): 444-452.
- Ng CC, Tan J, Ong CK, *et al.* MED12 is frequently mutated in breast phyllodes tumours: a study of 112 cases. *J Clin Pathol*, 2015, 68(9): 685-691.

- 26 Kakugawa Y, Tada H, Kawai M, *et al.* Associations of obesity and physical activity with serum and intratumoral sex steroid hormone levels among postmenopausal women with breast cancer: analysis of paired serum and tumor tissue samples. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 162(1): 115-125.
- 27 Pompei LM, Cunha EP, Steiner ML, *et al.* Effects of estradiol, progestogens, and of tibolone on breast proliferation and apoptosis. *Climacteric*, 2015, 18(4): 518-522.
- 28 卢华莉. 青春期乳腺叶状囊肉瘤 2 例临床病理分析. *淮海医药*, 2001, 19(2): 115-116.
- 29 Haldosén LA, Zhao C, Dahlman-Wright K. Estrogen receptor beta in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(1): 665-672.
- 30 Madhu Krishna B, Chaudhary S, Mishra DR, *et al.* Estrogen receptor α dependent regulation of estrogen related receptor β and its role in cell cycle in breast cancer. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 607.
- 31 Tse GM, Lee CS, Kung FY, *et al.* Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol*, 2002, 118(4): 522-526.
- 32 Kim YH, Kim GE, Lee JS, *et al.* Hormone receptors expression in phyllodes tumors of the breast. *Anal Quant Cytol Histol*, 2012, 34(1): 41-48.
- 33 刘海霞, 陈必良, 李佳, 等. EMT 参与肿瘤侵袭转移的研究进展. *现代生物医学进展*, 2014, 14(14): 2790-2793.
- 34 Liu Z, Chen J, Yuan W, *et al.* NFIB promotes colorectal cancer cell proliferation, EMT and 5-fluorouracil resistance. *Cancer Sci*, 2018, 13833: 1347-9032.
- 35 Kwon JE, Jung WH, Koo JS. Molecules involved in epithelial-mesenchymal transition and epithelial-stromal interaction in phyllodes tumors: implications for histologic grade and prognosis. *Tumour Biol*, 2012, 33(3): 787-798.
- 36 Feng X, Zhao L, Shen H, *et al.* Expression of EMT markers and mode of surgery are prognostic in phyllodes tumors of the breast. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33365-33374.
- 37 Lim JC, Koh VC, Tan JS, *et al.* Prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition proteins Twist and Foxc2 in phyllodes tumours of the breast. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150(1): 19-29.
- 38 Bazellières E, Conte V, Elosegui-Artola A, *et al.* Control of cell-cell forces and collective cell dynamics by the intercellular adhesome. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(4): 409-420.
- 39 Lacroix-Triki M, Geyer FC, Lambros MB, *et al.* β -catenin/Wnt signalling pathway in fibromatosis, metaplastic carcinomas and phyllodes tumours of the breast. *Mod Pathol*, 2010, 23(11): 1438-1448.
- 40 Sawyer EJ, Hanby AM, Rowan AJ, *et al.* The Wnt pathway, epithelial-stromal interactions, and malignant progression in phyllodes tumours. *J Pathol*, 2002, 196(4): 437-444.
- 41 Lv S, Niu Y, Wei L, *et al.* Chromosomal aberrations and genetic relations in benign, borderline and malignant phyllodes tumors of the breast: a comparative genomic hybridization study. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(3): 411-418.
- 42 Jones AM, Mitter R, Poulosom R, *et al.* mRNA expression profiling of phyllodes tumours of the breast: identification of genes important in the development of borderline and malignant phyllodes tumours. *J Pathol*, 2008, 216(4): 408-417.
- 43 Koo CY, Bay BH, Lui PC, *et al.* Immunohistochemical expression of heparan sulfate correlates with stromal cell proliferation in breast phyllodes tumors. *Mod Pathol*, 2006, 19(10): 1344-1350.
- 44 Vilela MH, de Almeida FM, de Paula GM, *et al.* Utility of Ki-67, CD10, CD34, p53, CD117, and mast cell content in the differential diagnosis of cellular fibroadenomas and in the classification of phyllodes tumors of the breast. *Int J Surg Pathol*, 2014, 22(6): 485-491.
- 45 Chougule A, Bal A, Das A, *et al.* In phyllodes tumour of the breast expression of c-kit but not of ALDH1A1 is associated with adverse clinico-pathological features. *Virchows Arch*, 2016, 469(6): 651-658.
- 46 Liu SY, Joseph NM, Ravindranathan A, *et al.* Genomic profiling of malignant phyllodes tumors reveals aberrations in FGFR1 and PI-3 kinase/RAS signaling pathways and provides insights into intratumoral heterogeneity. *Mod Pathol*, 2016, 29(9): 1012-1027.
- 47 Laé M, La Rosa P, Mandel J, *et al.* Whole-genome profiling helps to classify phyllodes tumours of the breast. *J Clin Pathol*, 2016, 69(12): 1081-1087.
- 48 Ho SK, Thike AA, Cheok PY, *et al.* Phyllodes tumours of the breast: the role of CD34, vascular endothelial growth factor and β -catenin in histological grading and clinical outcome. *Histopathology*, 2013, 63(3): 393-406.
- 49 Wang Y, Zhu J, Gou J, *et al.* Phyllodes tumors of the breast in 2 sisters: case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(46): e8552.
- 50 Shpitz B, Bomstein Y, Sternberg A, *et al.* 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(2): 86-92.

收稿日期: 2018-07-07 修回日期: 2018-10-19
本文编辑: 罗云梅