

# Tumorigenesis Tumor Filodes Payudara serta Peranan Estrogen dan Progesteron sebagai Faktor Hormonal

Fairuz Quzwain<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi  
Email: [Fairuz.Quzwain@yahoo.com](mailto:Fairuz.Quzwain@yahoo.com)

## Abstrak

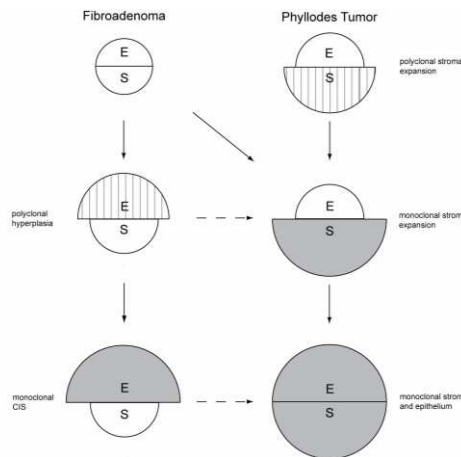
Tumor filodes payudara merupakan tumor fibroepitelial yang secara mikroskopis ditandai dengan adanya peningkatan selularitas sel stroma dan membentuk struktur seperti daun (*leaf-like*). Berbeda dengan tumor dari unsur epitelial payudara, penelitian tentang peranan hormonal maupun faktor lain pada progresivitas tumor filodes masih menunjukkan hasil yang inkonsisten. Sel-sel epitelial diduga ikut dalam regulasi terjadinya perubahan pada sel-sel stroma pada tumor filodes. Sel epitelial pada fibroadenoma dapat berubah menjadi hiperplasia dan *carcinoma in situ* dengan ditemukannya monoklonaliti pada sel epitelial, perubahan klonaliti pada sel stroma mengarah ke bentuk tumor filodes yang bersifat jinak dan progresi perubahan menjadi monoklonal pada sel epitelial maupun stromal pada borderline dan malignant. Tulisan ini akan meninjau tumorigenesis dan peranan faktor hormonal estrogen dan progesteron pada tumor filodes payudara dari berbagai literatur.

Tumor filodes payudara adalah suatu neoplasma dari kelompok lesi fibroepitelial yang jarang ditemukan. Tumor filodes dulu dikenal dengan nama "*cystosarcoma phyllodes*" yang dikemukakan pertama kali oleh Johannes Muller pada tahun 1838, untuk menunjukkan tumor yang secara makroskopik menyerupai daging dengan gambaran mikroskopis menyerupai daun atau *leaf-like*. Ada juga yang menyebutnya sebagai "*giant fibroadenoma*", "*cellular intercanalicular fibroadenoma*" dan masih ada beberapa nama lain tapi yang sekarang dipakai adalah menurut *World Health Organization* yaitu tumor *phyllodes* (filodes) sebagai penamaan yang paling sesuai. Insidensi kejadian tumor filodes <1% dari seluruh neoplasma payudara yaitu 0,3-0,5%,

dengan insidensi paling banyak terjadi pada pada usia 30 hingga 40 tahun, bahkan pada salah satu literatur menulis pada umur yang lebih tua yaitu 45-54 tahun.<sup>28</sup> Kejadian tumor ini meningkat pada negara-negara Asia, dilaporkan di Singapura kejadian tumor ini adalah 6,92% dari seluruh keganasan di payudara dan terjadi pada umur yang lebih muda, yaitu 25-30 tahun. Walaupun jarang ditemukan, namun pernah terdapat laporan tumor filodes pada laki-laki. Frekuensi kejadian tumor ini berdasarkan perubahan gambaran histopatologinya (gradasi) adalah 75% *benign*, 16% *borderline* dan 9% *malignant*. Walaupun pernah dilaporkan, jarang ditemukan adanya sinkronous atau metakronous pada tumor ini.<sup>1,2</sup>

Etiologi dari tumor filodes sampai sekarang masih belum jelas apakah berasal dari fibroadenoma yang sudah ada sebelumnya atau *de novo*. Beberapa penelitian sebelumnya menduga tumor berasal dari stroma intralobular periduktal. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kujiper (2002) menganalisis adanya progresi pada tumor fibroepitelial payudara yaitu fibroadenoma dan tumor filodes berdasarkan PCR based clonality assay, dan

didapatkan model progresi pada tumor fibroepitelial. Pada penelitian ini, sel epitelial pada fibroadenoma dapat berubah menjadi hiperplasia dan *carcinoma in situ* dengan ditemukannya monoklonaliti pada sel epitelial, perubahan klonaliti pada sel stroma mengarah ke bentuk tumor filodes yang bersifat jinak dan progresi perubahan menjadi monoklonal pada sel epitelial maupun stromal pada *borderline* dan *malignant*.<sup>3,4</sup>



Gambar 1. Model progresi pada tumor fibroepitelial payudara<sup>4</sup>

Menurut beberapa penelitian ditemukan adanya mutasi tumor supresor gen p53 pada tumor filodes. Stromal imunoreaktiviti p53 terbukti meningkat pada tumor filodes ganas sehingga dapat digunakan untuk membedakan dengan fibroadenoma.<sup>5</sup> Menurut penelitian Sawyer EJ dkk didapat hasil bahwa overekspresi c-myc b. dapat memicu proliferasi stroma pada tumor filodes ganas sedangkan overekspresi c-kit menyebabkan pertumbuhan dan perkembangan tumor ini, tetapi tidak ada

satupun kesepakatan pemeriksaan protein yang dapat dijadikan dasar utama pada patogenesis tumor filodes. Sel-sel stroma dianggap merupakan elemen neoplastik pada tumor filodes, walaupun dapat ditemukan adanya hiperplasia epitel, bahkan pernah dilaporkan disertai dengan *lobular carcinoma insitu* dan *infiltrating ductal carcinoma*. Pada penelitian yang menggunakan *comparative genomic hybridization* (CGH) yang menganalisis 18 sampel jaringan potong beku tumor filodes, didapatkan adanya

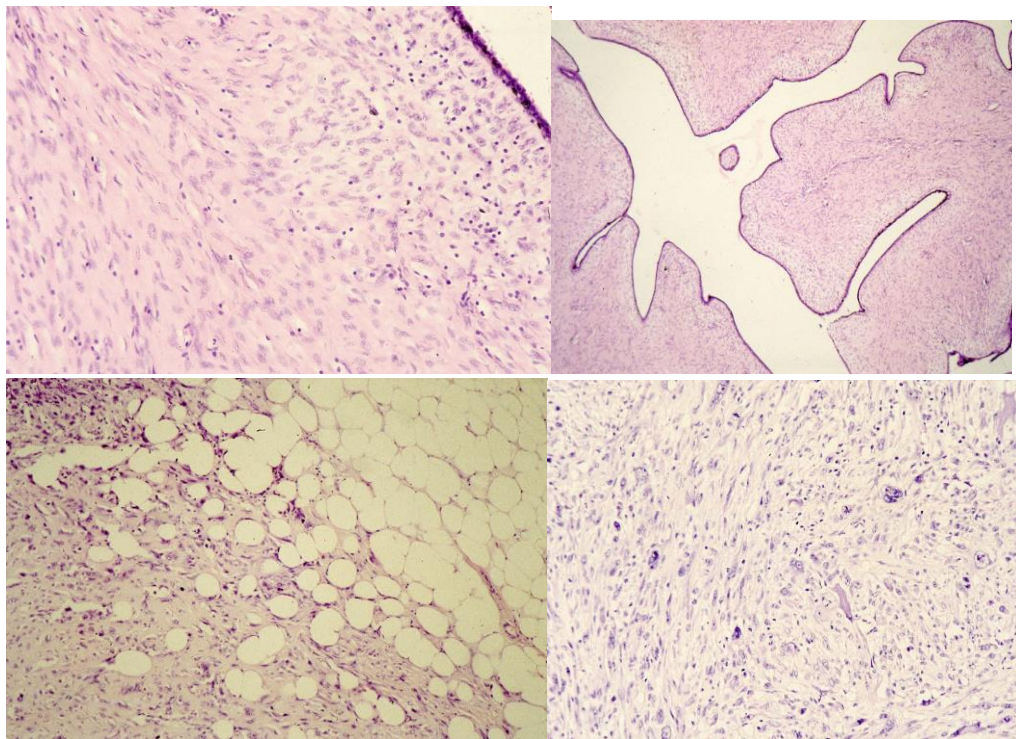
abnormalitas kromosom 1q, menyerupai karsinoma payudara. Pada penelitian yang menggunakan teknik morfometrik, ditemukan adanya aktivitas mitosis yang meningkat pada sel-sel periduktal, hal ini memicu hipotesis adanya interaksi epitelial dan stroma dan mulai berkembang saat ini.<sup>6,7,8</sup> Manifestasi klinis tumor filodes umumnya unilateral, tunggal, tidak disertai nyeri, dengan benjolan yang dapat teraba. Pasien biasa mengeluh tumor yang tiba-tiba muncul dan terus menerus mengalami pembesaran, atau berupa benjolan yang awalnya menetap dan tiba-tiba tumbuh bertambah besar dalam beberapa bulan terakhir. Pada pemeriksaan fisik payudara, tumor filodes berupa benjolan yang lunak dan bulat, mirip dengan fibroadenoma, namun dengan ukuran yang besar (>2-3 cm). Tumor dapat terlihat dengan jelas jika membesar dengan cepat. Walaupun membesar dengan cepat tidak mengindikasikan sifatnya yang ganas. Bentuknya yang terlihat mengkilat dengan permukaan kulit seperti teregang dengan pelebaran vena pada permukaan kulit. Pada kasus-kasus yang tidak tertangani dengan baik, dapat terjadi luka borok pada kulit akibat dari iskemia jaringan. Walaupun perubahan kulit seperti ini layaknya pada tumor payudara selalu menunjukkan tanda-tanda keganasan (lesi T4), namun tidak pada tumor filodes, karena adanya borok pada kulit dapat terjadi pada jenis lesi yang *benign, borderline* ataupun *malignant*. Adanya retraksi pada puting tidak umum terjadi. Adanya ulserasi mengindikasikan nekrosis jaringan akibat

penekanan tumor yang besar. Metastasis dapat muncul secara bersamaan saat pasien datang atau paling tidak hingga 12 tahun ke depan. Metastasis dapat menyebar secara hematogen, menyebar ke paru-paru (66%), tulang (28%), otak (9%) dan pada kasus yang lebih jarang pada hati dan jantung (8%). Tumor ini dapat disertai dengan pembesaran kelenjar getah bening regional, walaupun tanpa sel tumor. Tidak banyak literatur yang melaporkan adanya metastasis ke kelenjar getah bening. Treves pada 33 kasus, hanya melaporkan 1 kasus metastasis ke kelenjar getah bening aksila. Norris dan Taylor dari 94 pasien, 16 pasien mengalami pembesaran kelenjar getah bening namun hanya 1 kasus yang terbukti secara histologi mengalami metastasis. Reinfus menemukan 11 kasus pembesaran kelenjar getah bening dari 55 kasus, namun hanya 1 kasus yang menunjukkan metastasis. Minkowitz juga melaporkan satu kasus dengan dengan metastasis ke kelenjar aksila.<sup>9,10,11</sup>

Gambaran klasik tumor filodes adalah tumor fibroepitelial yang menyerupai intrakanalikular fibroadenoma dengan stroma yang sangat dominan, hiperselular, membentuk gambaran yang menyerupai daun (*leaf-like*). Adanya gambaran penyerta dengan fibroadenoma dapat ditemukan pada 40% kasus tumor filodes. Pada tumor filodes *benign* mempunyai gambaran khas stroma menunjukkan sel-sel stroma yang terkondensasi pada daerah periduktal dengan aktivitas mitosis yang sangat banyak ditemukan disekitar periduktal. Pada daerah stroma dapat ditemukan degenerasi miksoid

dengan daerah yang mengalami *pseudoangiomatic stroma hyperplasia* (PASH) dapat ditemukan pada beberapa kasus, dan dapat pula ditemukan perubahan lipomatous, (*leiomyomatous, cartilaginous* dan *osseous stromal metaplasia*). Jumlah mitosis, derajat selularitas, dan atipikal sel merupakan gambaran yang penting adalah menentukan gradasi tumor filodes. Pada

gradasi *malignant*, stroma dapat menyerupai gambaran fibrosarkoma serta daerah *sarcomatous* menyerupai *liposarcoma, myosarcoma* bahkan *osteosarcoma*. Penentuan gradasi tumor dapat ditentukan berdasarkan kriteria Pietruszka and Barnes atau WHO 2012 (Tabel 1).<sup>1,11,12</sup>



Gambar 2. Gambaran mikroskopis tumor filodes<sup>13</sup>

**Tabel 1.** Kriteria gradasi pada tumor filodes menurut Pietruzka-Barnes dan WHO<sup>1</sup>

Reference	Benign	Borderline	Malignant
Pietruzka and Barnes	0-2 mitoses / 10 HPF Predominantly pushing borders 1+stromal atypia/+ occasional 2+ atypia	3-5 mitoses /10 HPF 2+ atypia Pushing or infiltrative margins	>5 mitoses/10 HPF Predominantly infiltrating margins 3+ atypia, + occasional 2+ atypia
WHO	Modest stromal hypercellularity Little cellular pleomorphism  Few, many mitoses well circumscribed pushing borders Uniform stroma distribution Rare heterologous differentiation	Modest stromal hypercellularity Moderate cellular pleomorphism Intermediate mitoses Intermediate margins Heterogenous stromal expansion rare heterologous differentiation	Marked stromal hypercellularity Marked cellular pleomorphism Numerous mitosis (> 10 mitoses/10 HPF)  Invasive margins Heterologous differentiation

Eksisi komplik dengan batas-batas bebas sel tumor dan diikuti dengan *follow-up* yang baik merupakan terapi yang dianggap paling baik untuk tumor filodes bahkan pada banyak kasus diperlukan eksisi luas dengan batas sayatan mengambil bagian jaringan yang secara makroskopis normal, mengambil batas sayatan dari tumor dengan jarak 2 cm untuk tumor yang berukuran kecil (<5cm), dan 5 cm untuk tumor dengan ukuran besar (>5 cm). Jika tumor sudah sangat besar dan tidak dapat dihasilkan kosmetik yang baik, diperlukan total mastektomi. Diseksi kelenjar getah bening dilakukan hanya bila diduga telah menyebar secara klinis. Tidak ada bukti yang menunjukkan

adanya perbaikan dengan *adjuvant* kemoterapi maupun radioterapi. Respon kemoterapi dan radioterapi untuk rekurensi maupun metastasis tidak baik, dan perlunya manipulasi hormonal masih dalam perdebatan.<sup>14,15</sup>

Tumorigenesis merupakan proses bertahap, dimana perkembangannya tergantung pada akumulasi berurutan mutasi dalam sel jaringan. Meskipun sel-sel tumor sering menunjukkan sejumlah besar mutasi, hanya sebagian yang relatif kecil sangat penting untuk pengembangan neoplastik. Ketidakstabilan pada tumor diamati pada tingkat nukleotida dan menghasilkan substitusi dasar, dapat berupa penghapusan atau sisipan dari

beberapa nukleotida. Mengingat kanker disebabkan oleh kerusakan genetik yang multipel dan dapat menyebabkan instabilitas genomik, maka beberapa kerusakan genetik yang terjadi bisa merupakan konsekuensi dari penyakit, bisa juga merupakan penyebabnya. Terdapat 3 kelompok gen yang berperan, yaitu gen supresor tumor, onkogen (*oncogene*) dan gen yang berperan pada replikasi DNA dan DNA repair. Onkogen adalah gen yang berperan menstimulasi pertumbuhan sel menjadi kanker melalui aktivitas siklus sel, baik secara langsung maupun tidak langsung, sehingga sel berproliferasi. Sedang gen supresor tumor bertranslasi menjadi protein yang berfungsi menghambat pertumbuhan dan diferensiasi sel kanker. Salah satu gen penekan/supresor kanker adalah gen p53 yang merupakan pelindung siklus sel (*"the guardian of the genome"*). Dalam keadaan aktif p53 akan mengendalikan siklus sel dengan menginduksi terjadinya G1 arrest dengan menginduksi penghambat CDK (*cyclin D kinase*) sehingga sel yang mengalami kerusakan DNA akan dapat dipulihkan secara efisien. Dengan demikian saat sel memasuki fase sintesis (S) DNA, sel tersebut telah pulih dari kerusakan DNA. Gen p53 juga mengaktifkan kematian sel yang terprogram (apoptosis). Program

"*arrest*" dan apoptosis ini tergantung pada lingkungan fisiologik sel. Oleh karena itu kehilangan fungsi gen p53 ini merupakan penyebab munculnya malignansi. Untuk menjalankan fungsinya, p53 mengikat DNA dalam bentuk yang spesifik sehingga memungkinkan p53 mengaktifkan transkripsi gen sasaran. Bagian tengah protein tersebut (residu asam amino 102-292) adalah deret spesifik daerah *DNA-binding*. Bila terjadi mutasi p53 maka akan terjadi pada daerah ini dan secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi interaksi p53 dengan DNA. Residu asam amino yang paling banyak mengalami mutasi berada pada atau dekat antarmuka (*interface*) DNA-protein. Produk gen *Murine Double Minute2* (MDM2) berikatan dengan p53 dan berlawanan dengan fungsi transaktivasi p53 dengan jalan menghambat pembentukan homodimer. Bila p53 mengalami mutasi, kemampuan sel untuk mengenali dan memperbaiki kerusakan DNA menjadi hilang. Mutasi p53 ini ditemukan pada bermacam tumor, dan 33% diantaranya terjadi pada sarkoma.<sup>16,17</sup>

Fungsi dari onkogen dan tumor supresor gen dapat berubah akibat adanya mutasi. Perubahan dari onkogen menghasilkan kondisi yang akan memacu proliferasi sel. Sebaliknya mutasi pada tumor supresor gen menyebabkan tidak

aktifnya proses penahanan laju proliferasi sel. Pada gen p53 yang mutasi didapatkan mutasi pada kedua alelnya. Mutasi ganda ini karakteristik dan diperlukan untuk inaktivasi tumor supresor, karena bila hanya satu alel saja yang berfungsi p53 masih mampu untuk menghambat pertumbuhan. Sedangkan mutasi pada onkogen cenderung bersifat dominan, biasanya mengenai satu alel tunggal, sehingga satu dari kedua alel maka sudah cukup efektif.<sup>16</sup>

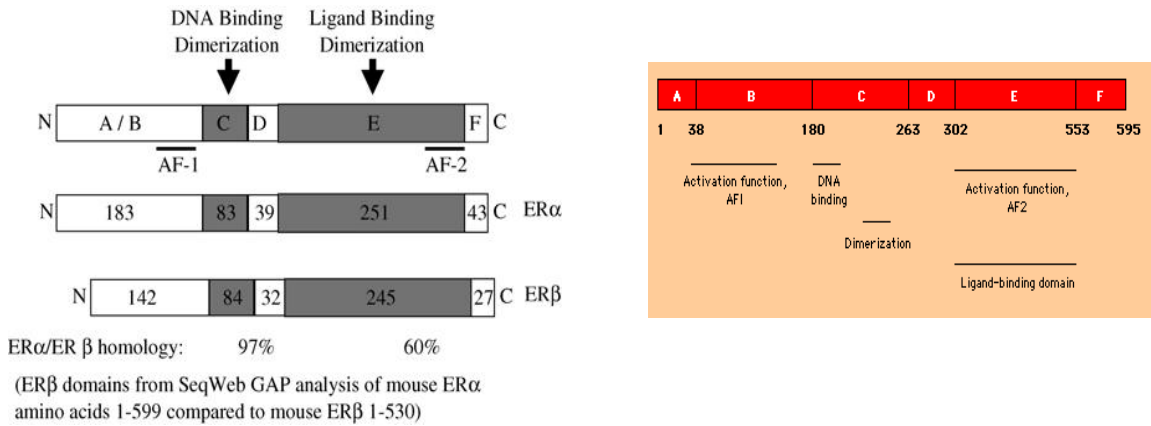
Pertumbuhan sel tumor dipengaruhi oleh tiga variabel, yaitu :<sup>17</sup>

1. Waktu penggandaan sel tumor. Tahapan siklus sel tumor sama seperti siklus sel normal. Waktu siklus sel total pada banyak tumor sama atau lebih lama daripada sel normal. Karenanya pertumbuhan tumor yang cepat dan progresif tidak dapat dianggap pemendekan waktu sel tumor.

2. Faktor pertumbuhan (*growth factor*). Pertumbuhan tumor progresif tidak dapat dianggap memiliki faktor pertumbuhan yang tinggi. Hal ini berkenaan dengan proporsi sel dalam populasi tumor berada pada kutub replikasi (yaitu di luar G<sub>0</sub>), tidak dalam kutub proliferasi. Beberapa proto-onkogen (suatu gen selular normal yang mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi) dikode untuk faktor pertumbuhan seperti PDGF (*platelet derived growth factor*).

3. Produksi dan kehilangan sel. Akumulasi sel tumor yang menyebabkan pertumbuhan tumor progresif dapat dijelaskan dengan ketidakseimbangan antara produksi sel dan kehilangan sel.

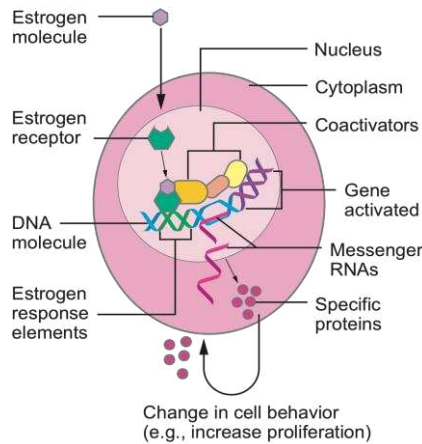
Ekspresi profil hormonal merupakan salah satu standar dalam penatalaksanaan karsinoma payudara saat ini. Evaluasi profil hormon sangat berguna dalam memprediksi terapi hormonal dan sebagai indeks prognostik penyakit. *Estrogen receptor* (ER) merupakan grup protein yang ditemukan didalam sel yang dapat mengaktifkan faktor transkripsi. Terdapat 2 bentuk ER yaitu ER $\alpha$  yang terdiri dari 595 asam amino dengan berat 59kDa dan ER $\beta$  yang terdiri dari 530 asam amino dengan berat 46 kDa, yang masing-masing dikode oleh gen yang berbeda yaitu ESR1 and ESR2 pada kromosom 6q25.1 dan 14q23.2. *Estrogen receptor* mempunyai struktur yang terdiri dari 6 domain yaitu A-F, dan terdapat *DNA-binding domain* (DBD) dengan 2 *transcriptional activation domains* (AF-1 dan AF-2), yaitu *Zinc-finger containing domain* (*C domain*), yang mempunyai afinitas dan spesifisitas yang kuat dengan *estrogen responsive elements* (EREs) pada gen target, dan *ligand-binding domain* (*LBD, E domain*), yang berikatan dengan estradiol (Gambar 3).<sup>18,19</sup>



Gambar 3. Struktur gen ER<sup>18</sup>

Mekanisme ER dalam mengaktifkan faktor transkripsi dapat melalui jalur klasik (*classical pathway*) atau jalur alternatif (*alternative pathway*). Pada jalur klasik estrogen akan berikatan dengan estrogen reseptor pada *ligand binding-domain* (AF-

2), yang akan menyebabkan ikatan pada ko-aktivator. Kompleks yang terbentuk akan berikatan dengan EREs pada gen target dan kemudian mengaktifkan proses transkripsi (gambar 4).<sup>19</sup>



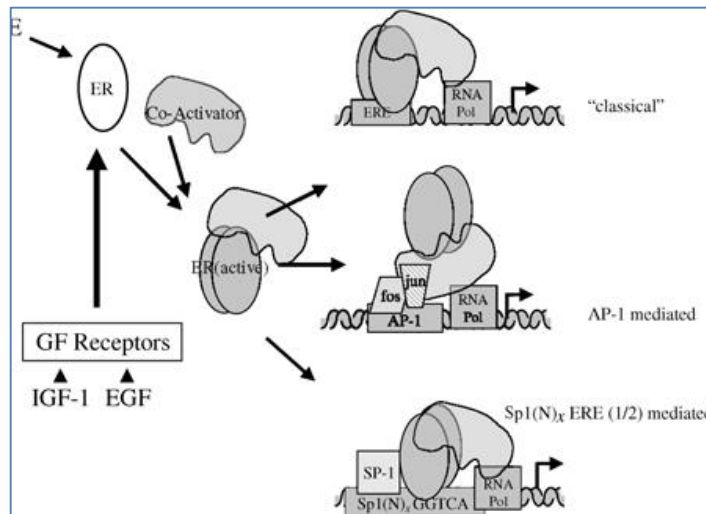
Gambar 4. Jalur klasik aktivasi ER<sup>20</sup>

Terdapat beberapa mekanisme pada jalur alternatif. Pada jalur ini, ER dapat meregulasi ekspresi gen yang tidak mempunyai EREs. *Estrogen*

*receptoryang* berikatan dengan ko-aktivator akan membentuk kompleks bersama dimer fos/jun yang kemudian akan mengaktifasi proses transkripsi

melalui ikatan dengan AP-1. Gen *insulin-like growth factor* (IGF-1) merupakan salah satu gen yang diinduksi oleh estrogen melalui elemen AP-1. Regulasi estrogen juga terdapat pada FOS dan TGF- $\alpha$  yang juga tidak memiliki EREs yang penuh. Mekanisme regulasi ini

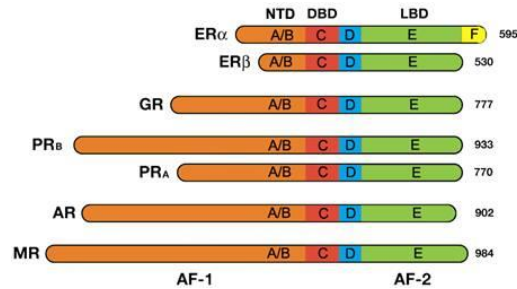
terjadi melalui interaksi ER $\alpha$  dengan protein SP-1, yang berikatan pada sebagian EREs. Aktivasi ER j membentuk *dimers* yang berupa ER $\alpha$  ( $\alpha\alpha$ ), ER $\beta$  ( $\beta\beta$ ) *homodimers* atau ER $\alpha\beta$  ( $\alpha\beta$ ) *heterodimer*(gambar 6).<sup>18,19</sup>



Gambar 6. Mekanisme aktivasi transkripsi oleh ER<sup>18</sup>

Pada perkembangan payudara, hormon estrogen berperan pada pemanjangan duktuli kelenjar yang masih berupa duktuli rudimenter, sedangkan progesteron berperan pada pembentukan cabang-cabang duktuli kelenjar. Salah satu gen yang paling berkaitan dengan regulasi ER adalah *Progesterone receptor* (PR). *Progesterone receptor* yang juga dikenal dengan nama *nuclear receptor subfamily 3, grup C, member 3* (NR3C3) merupakan *nuclear hormone receptors*, yang terdiri dari 933 asam amino dengan berat 98981 Da. PR

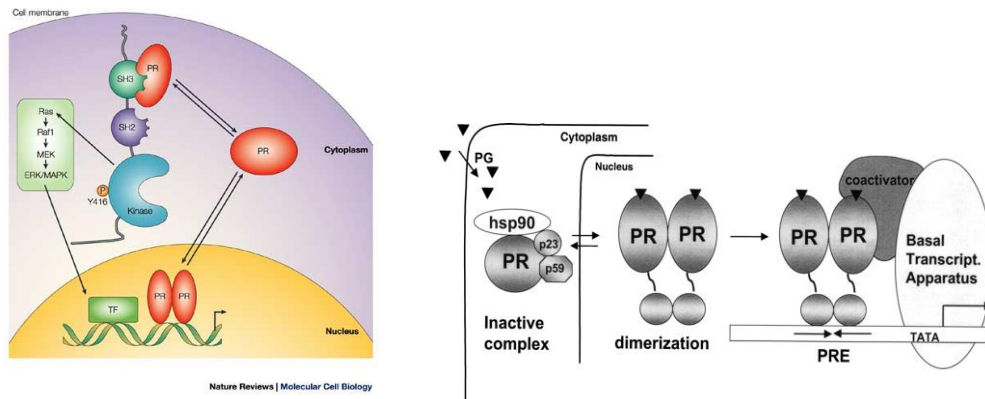
terdiri dari 2 isoform berdasarkan berat molekul yaitu PR-A dan PR-B, dan keduanya dikode pada gen yang sama yaitu kromosom 11q22. *Progesterone receptor* mempunyai terminal amino dan karboksil, dan diantaranya terdapat *regulatory domain* yaitu *DNA binding domain*, *hinge section*, dan *hormone binding domain*. Terdapat pula *transcription activation function* (TAF), yang disebut TAF-3, yang hanya ditemukan pada *progesterone receptor-B* (PRB).<sup>18,21</sup>



Gambar 7. Struktur PR<sup>21</sup>

*Progesteron receptor* dalam keadaan inaktif mempunyai ikatan dengan protein *Heat shock protein* (Hsp90) atau *Human high mobility* (HMG) dan dengan p23. Reseptor hormon ini aktif dengan jalur utama melalui ikatan langsung DNA dan regulasi transkripsional pada gen target. Selain itu, PR juga dapat aktif dengan cara berikatan dengan protein lain, misalnya NF-kappaB, AP-1 atau *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3). Pada jalur konvensional, ikatan hormon progesteron pada PR, akan merubah struktur PR

menjadi bentuk dimer dengan membentuk kompleks ko-aktivator yang kemudian akan mengaktifkan faktor transkripsi, sedangkan pada jalur lain, interaksi PR pada *amino-terminal proline-rich domain* dengan *Src-homology-3 (SH3) domain* pada Src akan mengaktifkan kaskade *Ras-Raf-extracellular-signal-regulated kinase (ERK)/mitogen-activated protein kinase (MAPK)*. Aktivasi sistem ini akan mempengaruhi aktifitas faktor transkripsi pada inti sel (gambar 8).<sup>21,22</sup>



Gambar 8. Mekanisme aktivasi oleh PR<sup>22</sup>

Penelitian pada mencit didapatkan bahwa PR mempunyai peranan penting dalam perkembangan lobuloalveolar kelenjar payudara.<sup>23</sup> Adanya peningkatan ekspresi ER didapati pada awal lesi *hyperproliferative premalignant*. Pada beberapa literatur, ekspresi reseptor hormon pada tumor filodes memberikan hasil yang inkonsisten. Salah satu penelitian pada awalnya membuktikan adanya ekspresi ER pada 20% pada epitelium tumor filodes dan PR 100% pada stroma.

Penelitian lain menunjukkan 1 kasus *malignant* PT dengan ekspresi ER pada stromal tumor filodes dengan menggunakan *assay biochemical* setelah

*heterotransplantation* pada tikus percobaan dan dibuktikan dengan penelitian lain dengan menggunakan teknik imunohistokimia. Penelitian pada mencit menunjukkan bahwa ER dan PR diekspresikan pada kelenjar payudara normal. Adanya peningkatan ekspresi ER didapati pada awal lesi *hyperproliferative premalignant*.

Pada penelitian yang dilakukan Gari MK (2002) didapatkan adanya ekspresi ER dan PR yang tinggi, singel atau kombinasi dan tingkat ekspresi ini menurun dengan makin tinggi derajat tumor filodes, membuat dugaan adanya pengaruh hormonal pada progresi tumor filode.<sup>24,25,26</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tan P. Fibroepithelial tumours in WHO classification of tumours of the breast. Edisi ke-4. Sunil R. Lakhani IOE, Stuart J Schnitt, Puay Hoon Tan Marc J van de vijver, editor Lyon: International Agency for Research on Cancer ( IARC); 2012.
2. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, Spillane A, Carmalt H, Scolyer RA, et al. Phyllodes tumours of the breast: A clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2009;18(3):165-70.
3. Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Clonal Analysis of Fibroadenoma and Phyllodes Tumor of the Breast. *Cancer research*. 1993 September 1, 1993;53(17):4071-4.
4. Kuijper A BH, Simon R, Schaefer K, Croonen A, Boecker W. Analysis of the progression of fibroepithelial tumours of the breast by PCR-based clonality assay. *J Pathol* 2002;197:6.
5. Sawyer EJ HA, Tomlinson IP. Molecular Analysis of Phyllodes Tumors Reveals Distinct Changes in the Epithelial and Stromal Components. *Am J Pathol*. 2000;156(3):1093-8.
6. Sawyer EJ HA, Tomlinson IP. Molecular Analysis of Phyllodes Tumors Reveals Distinct Changes in the Epithelial and Stromal Components. *Am J Pathol*. 2000;156(3):1093-8.
7. Norris HJ TH. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes analysis of ninety-four cases. *Cancer*. 1997;20(12):2090-9.
8. Niezabitowski A LB, Rys J, Kruczak A, Kowalska T, Mitus J, Reinfuss M, et al. . Prognostic evaluation of proliferative activity and DNA content in the phyllodes tumor of the breast: immunohistochemical and flow cytometric study of 118 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:77-85.
9. Tan EY TH, Hoon TP, Yong WS, Wong HB, Go WH et al. Recurrent phyllodes tumours of the breast: pathological features and clinical implications. *ANZ J Surg* 2006;76(6):476-80.

10. Minkowitz S ZM, Maio V, Nicastrì AD. Cystosarcoma phyllodes: A unique case with multiple unilateral lesions and ipsilateral axillary metastasis. *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 2005;96(2):514-17.
11. Rosen P. *Fibroepithelial Neoplasms*. Rosen P, editor Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
12. Tan P-H, Jayabaskar T, Chuah K-L, Lee H-Y, Tan Y, Hilmy M, et al. Phyllodes Tumors of the Breast: The Role of Pathologic Parameters. *American Journal of Clinical Pathology*. 2005 April 1, 2005;123(4):529-40
13. Lazzaro A R J TPH. Molecular pathogenesis of progression and recurrence in breast phyllodes tumors. *Am J Transl Res* 2009;1(1):23-34.
14. Chaney AW PA, Marsha D, Zagars GK, Pisters PWT, Pollock RE et al Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000;89(7):1502-11.
15. Margaret IL. Giant breast tumors: Surgical management of phyllodes tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature. *World Journal of Surgical Oncology* 2008;6:117
16. Stricker TP KV. *Neoplasia*. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders; 2010.
17. Rijn MVD FJ. Genetics of soft tissue tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2006;1(1):435-66.
18. Ellmann S SH, Thiel F BM, Strick R, Strisse PL. Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66:2405-26.
19. Hewitt SC KK. Estrogen Receptors: Structure, Mechanisms and Function. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2002;3:193-200.
20. Understanding Estrogen Receptors, Tamoxifen, and Raloxifene. 2010. (Accessed March 1<sup>st</sup> 2016 at <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/estrogenreceptors/estrogen2010.pdf>)
21. Michael C, Scally MD. Steroid Hormone Receptors and Nuclear Receptors. *Pathobiol*. 2012;75:167-169
22. Losel RMW. Nongenomic Actions of Steroid Hormones. *Nature*. 2003;4(46):46-55
23. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of Progesterone Receptor Loss in Breast Cancer and Its Implications for Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 October 20, 2005;23(30):7721-35.
24. Gary M K Tse CSL, Fred Y L Kung, Richard A Scolyer, Bonita K B Law, Tai-shing Lau, 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. *American journal of clinical pathology*. 2002;118:522-6.
25. Sapino A BM, Cassoni P, Castellano I, Arisio R, Cserni G, et al. Estrogen receptor- $\beta$  is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Modern Pathology* 2006;19:7.
26. Kim YH, Kim GE, Lee JS, et al. Hormone receptors expression in phyllodes tumors of the breast. Analytical and quantitative cytology and histology/the international academy of cytology (and) american society of cytology. Research support, Non-US.Gov't. 2012;34(1):41-48