

Jerzy Władysław Mituś<sup>1</sup>, Tomasz Walasek<sup>2</sup>,  
Marian Reinfuss<sup>2</sup>, Piotr Skotnicki<sup>1</sup>,  
Paweł Blecharz<sup>3</sup>, Jerzy Jakubowicz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej Centrum  
Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Mituś

<sup>2</sup> Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. med.  
Marian Reinfuss

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Oddział w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. med.  
Krzysztof Urbański

Address for correspondence/

Adres do korespondencji:

Jerzy Władysław Mituś  
Klinika Chirurgii Onkologicznej  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Oddział w Krakowie

ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków  
tel. 604 088 582

e-mail: jerzy.mitus@googlegmail.com

Received: 31.01.2013

Accepted: 18.02.2013

Published: 29.03.2013

## STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1431/1151
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	53

## Effectiveness of phyllodes tumor recurrences treatment – the role of surgery, radiotherapy and chemotherapy

### Skuteczność leczenia wznów guza liściastego piersi – rola chirurgii oraz radio- i chemioterapii

Review article/Artykuł poglądowy

#### Summary

On the basis of the literature it has been revealed, that the primary cause of treatment failure in patients with phyllodes tumor (PT) is appearance of distant metastases predominantly in lungs, bone, brain and liver. In a small number of patients with such advanced neoplasm it is possible to obtain partial, but short term remission using multi-drug chemotherapy based on Doxorubicin. In case of local recurrences the recommended treatment is excision with tumor-free margins with conservation of the breast if anatomical conditions allows and with at least 1 cm free margin. In other patients the treatment of choice is a simple mastectomy of the breast.

**Keywords:** Tumor phyllodes, recurrences, treatment

#### Streszczenie

W oparciu o dane piśmiennictwa wykazano, że podstawową przyczyną niepowodzenia leczenia chorych na guza liściastego piersi (GLP) jest wystąpienie przerzutów odległych, głównie do płuc, kości, mózgu i wątroby. U niewielkiej części chorych, z tak zaawansowanym procesem nowotworowym, można uzyskać częściowe, choć krótkotrwałe remisje, stosując chemioterapię wielolekową opartą na Doksorubicynie. W przypadku wznów miejscowych, postępowaniem zalecanym jest wycięcie wznowy, w granicach zdrowych tkanek z zaoszczędzeniem piersi, o ile pozwalają na to warunki anatomiczne i osiągnięty będzie margines 1 cm tkanek wolnych od nacieku nowotworowego. W pozostałych przypadkach postępowaniem z wyboru jest proste odjęcie piersi.

**Słowa kluczowe:** GLP, wznowy, leczenie

The main cause of treatment failures in patients with phyllodes tumour of the breast is the dissemination of the neoplastic process, diagnosed in 5-10% of all patients (1-4); in that number, it is reported only exceptionally in patients with non-malignant phyllodes tumour, in 3-11% of patients with its borderline form and in 9-40% of those with malignant tumour (2, 5, 6, 8, 10-13). Most frequently, metastases in the lungs, bones, brain and liver are reported (2, 6, 8, 13-19). Phyllodes tumour metastases may also occur in other organs, such as the heart, pleura, oral cavity, ovary, larynx, nasal cavity, thyroid, adrenal glands, spleen, pancreas, kidneys, stomach, small and large intestine, vulva, skin, salivary glands (6, 9, 14, 19-32). The time span between the treatment of the primary tumour and possible manifestation of the distant metastases varies greatly, ranging from 1 month to over ten years, but the definite majority of distant metastases of phyllodes tumour are revealed within the first 3 years (1, 2, 5, 8, 11, 33-36).

In the case of distant metastases of phyllodes tumour, for many years systemic treatment has been applied, especially with chemotherapy; however, it is difficult to assess the real value of the method due to small size of the study groups and the diversity of medication and regimens applied (2, 6, 9, 13, 35, 37-43). A decisive majority of authors did not demonstrate any significant efficacy of the hormone therapy, even if hormone receptors were present in the tumour (2, 13, 37, 44, 45). Many authors also confirmed a low efficacy of monochemotherapy (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Ifosfamide), although there certainly are single reports of spectacular, even though usually short-lasting, regressions (2, 37, 39, 44, 46). Slightly better regressions, although usually neither substantial nor long-lasting, are obtained after an application of multidrug chemotherapy (Doxorubicin with Cisplatin or Ifosfamide, Cisplatin with Etoposide) (2, 35, 37-39, 42, 43), even though cases of a total regression of metastatic foci have been reported here, as well (2, 39-42, 46). Some authors suggest that, on the whole, chemotherapy may be more effective in a patient with disseminated phyllodes tumour than it used to be assumed (37, 39, 44); others recommend caution until the role of chemotherapy has been determined with large-scale studies (9, 47, 48).

The role of surgery in the treatment of disseminated phyllodes tumour is practically limited to palliative management, such as resections of individual metastases (2, 14, 49-51). An effective method of palliative treatment may be irradiation of metastases, e.g. in the bones, brain, mediastinal lymph nodes, etc. (2, 3, 34, 41).

The authors differ in their assessment of the survival time of phyllodes tumour patients since the moment of the manifestation of distant metastases: in the material studied by Abdall and Sakr, the mean survival time was 5 months, in the study by Barth et al. - 12 months, by de Roos et al. - 17 months (5, 52, 53). It is generally emphasized that the survival time of those patients is shorter than 24 months (2, 44), even though there happen to be longer survivals, even up to 16 years (44, 46).

Podstawową przyczyną niepowodzenia leczenia chorych na guza liściastego piersi (GLP) jest rozsiew procesu nowotworowego, który stwierdza się u 5-10% chorych (1-4); z tego u chorych na niezłośliwą postać GLP zupełnie wyjątkowo (2, 5-9), graniczną u 3-11% i złośliwą 9-40% (2, 5, 6, 8, 10-13). Najczęściej opisywane są przerzuty do płuc, kości, mózgu i wątroby (2, 6, 8, 13-19). Przerzuty GLP mogą również pojawić się w innych narządach np. sercu, opłucnej, jamie ustnej, jajniku, krtani, jamie nosa, tarczycy, nadnerczach, śledzionie, trzustce, nerkach, żołądku, jelicie cienkim i grubym, sromie, skórze, śliniankach (6, 9, 14, 19-32). Czas jaki upływa od leczenia guza pierwotnego do ewentualnego ujawnienia się przerzutów odległych jest bardzo różny i waha się od 1 miesiąca do nawet kilkunastu lat, jednak zdecydowana większość przerzutów odległych GLP ujawnia się w trakcie pierwszych 3 lat (1, 2, 5, 8, 11, 33-36).

W przypadku wystąpienia przerzutów odległych u chorych na GLP, od wielu lat podejmowane są próby leczenia systemowego, szczególnie chemioterapii; jednak ocena rzeczywistej wartości tej metody leczenia jest trudna, ze względu na małe liczbowo grupy prezentowanych chorych i różnorodność stosowanych leków i schematów (2, 6, 9, 13, 35, 37-43). Zdecydowana większość autorów nie wykazała żadnej istotnej skuteczności hormonoterapii, nawet jeśli guz posiadał receptory hormonalne (2, 13, 37, 44, 45). Również niską skuteczność monochemioterapii (Cyklofosfamid, Doksorubicyna, Ifosfamid potwierdza wielu autorów, choć są oczywiście pojedyncze doniesienia o spektakularnych, choć zazwyczaj krótkotrwałych regresjach (2, 37, 39, 44, 46). Nieco lepsze, choć też zazwyczaj niewielkie i krótkotrwałe regresje, uzyskuje się po stosowaniu chemioterapii wielolekowej (Doksorubicyna z Cisplatiną lub Ifosfamidem, Cisplatiną z Etopozydem) (2, 35, 37-39, 42, 43), choć i tu bywają przypadki całkowitych regresji ognisk przerzutowych (2, 39-42, 46). Część autorów sugeruje, że w sumie, u chorych na rozsianego GLP chemioterapia może być bardziej skuteczna, niż sądzono dawniej (37, 39, 44), inni zalecają ostrożność i czekanie na zdefiniowanie roli chemioterapii poprzez duże liczbowo opracowania (9, 47, 48).

Rola chirurgii w leczeniu rozsianego GLP jest ograniczona w zasadzie do postępowania paliatywnego np. resekcji pojedynczych przerzutów (2, 14, 49-51). Skutecznym leczeniem paliatywnym może być napromienianie np. przerzutów GLP do kości, mózgu, węzłów chłonnych śródpiersia itp. (2, 3, 34, 41).

Doniesienia autorów różnią się istotnie w ocenie długości przeżycia chorych na GLP, od momentu ujawnienia się przerzutów odległych; w materiale Abdalla i Sakra średnie przeżycie wyniosło 5 miesięcy, Bartha i wsp. - 12 miesięcy, de Roos i wsp. - 17 miesięcy (5, 52, 53). Generalnie podkreśla się, że przeżycie tych chorych jest krótsze niż 24 miesiące (2, 44), choć oczywiście zdarzają się wyjątkowo przeżycia dłuższe, nawet 16-letnie (44, 46).

W piśmiennictwie stwierdza się ogromne różnice w ocenie częstości występowania wznów miejscowych,

Literature reports differ enormously as to the rate of local recurrences in patients with phyllodes tumour: from 6.5% to 50% (2, 5, 6, 8, 9, 11, 15, 19, 33, 34, 36, 45, 48, 52-64). This is due to the two basic reasons: a varying extent of the surgical treatment (a simple breast removal vs. a breast-sparing surgery) and differences in the interpretation of microscopic images and qualifying patients as cases of a particular microscopic appearance of phyllodes tumour (non-malignant vs. borderline vs. malignant). An example may be the study by Chua and Thomas, where a local recurrence of phyllodes tumour was diagnosed in 50% of the patients (mostly a malignant microscopical appearance and tumours of over 10 cm in size) and the study by Bartoli et al., where a local recurrence was found in 6.5% of the patients (86% of the study group were patients with non-malignant phyllodes tumour, with a breast tumour smaller than 4 cm) (54, 65). Among patients with non-malignant phyllodes tumour, literature reports from 3.4% to 15% of local recurrences (6, 8, 10, 63, 66-68), in the borderline group - from 20% to 29% (66, 68), in the malignant group - from 9% to 50% (6, 8, 10, 66-68).

In the clinical material presented by Zurrída et al., Lindquist et al. and Norris and Taylor, all the local recurrences occurred within 2 years after the surgical treatment (45, 67, 69). Asoglu et al. report the mean time span until a local recurrence to be 26 months, Kapiris et al. - 28 months, Eroglu et al. - 30 months, Hassouna et al. - 39 months (11, 34, 57, 59). There are, however, cases where a local recurrence occurred as early as 1 month after the surgery (67) or as late as 17 years (70).

Only a few authors suggested that there was a direct relationship between the size of the breast tumour and the risk of a local recurrence (6, 10, 11, 34, 58, 62). Pezner et al. suspected that, in malignant phyllodes tumour, the tumour size may be significant, particularly in a combination with the extent of the surgery; the authors reported 15% of local recurrences after a simple breast removal if the primary tumour had not exceeded 10 cm, and the same rate of local recurrences after a breast-sparing treatment, if the tumour had not been larger than 2 cm (62). Guillot et al. demonstrated in a multivariate analysis that there were two independent prognostic factors for a local recurrence of phyllodes tumour after a surgical treatment: the size of the breast tumour and the microscopic appearance of the neoplasm (58). A definite majority of authors believe, however, that the size of the tumour has no effect on the rate of local recurrences (8, 33, 45, 52, 53, 64, 68). Basically, there is no indisputable evidence for a connection between the microscopic appearance of phyllodes tumour and the rate of local recurrences, either (6, 8, 9, 33, 53, 62, 66). Barth and McGregor et al. emphasized that the risk of a local recurrence depended not so much on the microscopic appearance of phyllodes tumour as on the radicality of the surgical procedure (52, 71).

An indisputable prognostic factor for local recurrences of phyllodes tumour is still the condition of the

u chorych na GLP: od 6,5% do 50% (2, 5, 6, 8, 9, 11, 15, 19, 33, 34, 36, 45, 48, 52-64). Wynikają one z dwóch podstawowych przyczyn: różnic zakresu stosowanych metod operacyjnych (proste odjęcie piersi vs. leczenie oszczędzające pierś) oraz różnic w interpretacji obrazu mikroskopowego i kwalifikowaniu chorych do konkretnych postaci mikroskopowych GLP (niezłośliwa vs. graniczna vs. złośliwa). Przykładem mogą tu być: praca Chua i Thomasa, w której wznowę miejscową GLP stwierdzono u 50% chorych (głównie postać złośliwa mikroskopowo i guzy o wymiarach przekraczających 10 cm) i praca Bartoli i wsp., gdzie wznowę miejscową stwierdzono u 6,5% chorych (86% stanowiły chore na niezłośliwą postać GLP, z guzem w piersi poniżej 4 cm) (54, 65). W grupie chorych na niezłośliwą postać GLP piśmiennictwo podaje od 3,4% do 15% wznów miejscowych (6, 8, 10, 63, 66-68), graniczną – od 20 do 29% (66, 68), złośliwą – 9 do 50% (6, 8, 10, 66-68).

W materiałach klinicznych zaprezentowanych przez Zurrída i wsp., Lindquista i wsp. oraz Norrisa i Taylora wszystkie wznowy miejscowe wystąpiły w trakcie pierwszych 2 lat od leczenia operacyjnego (45, 67, 69). Asoglu i wsp. podają średni czas wystąpienia wznów miejscowych na 26 miesięcy, Kapiris i wsp. – 28 miesięcy, Eroglu i wsp. – 30 miesięcy, a Hassouna i wsp. – 39 miesięcy (11, 34, 57, 59). Są jednak przypadki wystąpienia wznowy po 1 miesiącu od operacji (67) jak i po 17 latach (70).

Jedynie nieliczni autorzy sugerują wyraźny związek pomiędzy wielkością guza w piersi, a ryzykiem wznowy miejscowej (6, 10, 11, 34, 58, 62); Pezner i wsp. sugerują, że w złośliwej postaci GLP, wielkość guza może mieć znaczenie, szczególnie w połączeniu z zakresem leczenia chirurgicznego; autorzy ci stwierdzili 15% wznów miejscowych po zastosowaniu prostego odjęcia piersi, o ile guz pierwotny nie przekraczał 10 cm i tyle samo po leczeniu oszczędzającym pierś, gdy guz nie przekraczał 2 cm (62). Guillot i wsp. w analizie wieloczechowej wykazali istnienie dwóch niezależnych czynników prognostycznych, wznowy miejscowej GLP, po leczeniu operacyjnym: wielkości guza w piersi i postaci mikroskopowej nowotworu (58). Zdecydowana większość autorów uważa jednak, że sama wielkość guza nie ma wpływu na częstość wznów miejscowych (8, 33, 45, 52, 53, 64, 68). Zasadniczo nie ma też bezspornych dowodów na związek pomiędzy samą postacią mikroskopową GLP, a częstością występowania wznów miejscowych nowotworu (6, 8, 9, 33, 53, 62, 66). Barth oraz McGregor i wsp. podkreślają, że ryzyko wznowy miejscowej zależy, nie tyle od postaci mikroskopowej GLP, ile od radykalności zabiegu operacyjnego (52, 71).

Natomiast bezdyskusyjnym czynnikiem prognostycznym, dla wznów miejscowych GLP, jest stan marginesu operacyjnego; margines nacieczony przez nowotwór jest najsilniejszym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym (2, 5, 6, 9, 11, 15, 19, 33, 34, 52, 55, 61, 64, 72). Część autorów podkreśla również zwiększone ryzyko wznowy miejscowej gdy margines operacyjny wolny od

surgical margin; a margin that is infiltrated by the neoplasm constitutes the most significant unfavourable prognostic factor (2, 5, 6, 9, 11, 15, 19, 33, 34, 52, 55, 61, 64, 72). Some authors also indicate that there is an increased risk of a local recurrence when the surgical margin free from neoplastic infiltration is too small (e.g. <1 cm) (11, 62), even though not all the authors agree with this (10, 52, 68). Let us recall an experiment by Barth et al., who applied an adjuvant radiation therapy in a group of patients with malignant phyllodes tumour and demonstrated that in none of the 16 patients undergoing the therapy a local recurrence was diagnosed, despite the small surgical margins free from neoplastic infiltration (<1 cm) (52).

Most data indicate that a local recurrence does not increase the risk of distant metastases and does not worsen the patients' survivals (2, 9, 53, 62); there are, of course, contrary opinions, though very few (10, 22, 34). De Roos et al. emphasize that a local recurrence increases the risk of further local recurrences (53). Some authors also believe that consecutive recurrences may take a more aggressive or even quite malignant course (126, 9, 33, 67).

Undoubtedly, local recurrences in patients with non-malignant phyllodes tumour can be treated with another surgical resection with a wide margin of healthy tissue and breast preservation; solely in the case of extensive recurrences may a simple breast removal become necessary for microscopic radicality of the procedure to be achieved (2, 6, 59, 60, 65, 67, 73).

Most authors believe that a local recurrence in borderline and malignant phyllodes tumour should be treated with a simple breast removal (36, 58, 65, 73, 74) but, especially in the recent years, there are also supporters of a recurrence resection with an adequate margin of healthy tissue and with sparing of the breast (2, 59, 73). The NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology suggest breast-sparing management in all cases of a local phyllodes tumour recurrence as long as it is rendered possible by the anatomical conditions and a margin of at least 1 cm, free from neoplastic infiltration, can be obtained (75). Individual authors recommend the application of an adjuvant radiation therapy in those cases (6).

nacieku nowotworowego jest zbyt mały (np. <1 cm) (11, 62), choć nie wszyscy autorzy zgadzają się z tym (10, 52, 68). Wspomnieć tu trzeba doświadczenie Bartha i wsp., którzy stosując adiuwantową radioterapię, w grupie chorych na złośliwą postać GLP, wykazali, że u żadnej z 16 tak leczonych chorych, nie stwierdzono wznowy miejscowej, pomimo małego marginesu operacyjnego wolnego od nacieku nowotworowego (<1 cm) (52).

Większość danych wskazuje, że wznowy miejscowe nie zwiększają ryzyka wystąpienia przerzutów odległych i nie pogarszają przeżyć chorych (2, 9, 53, 62); oczywiście są również, choć pojedyncze, opinie przeciwne (10, 22, 34). de Roos i wsp. podkreślają, że wznowa miejscowa zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia kolejnych wznów miejscowych (53). Część autorów uważa też, że kolejne wznowy mogą mieć bardziej agresywny, a nawet całkiem złośliwy przebieg (126, 9, 33, 67).

Nie ulega wątpliwości, że wznowy miejscowe u chorych na niezłośliwą postać GLP, mogą być leczone kolejnym wycięciem chirurgicznym, z szerokim marginesem zdrowych tkanek i zachowaniem piersi; jedynie w przypadku rozległych wznów, dla uzyskania mikroskopowej radykalności zabiegu, może być konieczne wykonanie prostego odjęcia piersi (2, 6, 59, 60, 65, 67, 73).

Większość autorów uważa, że wznowy miejscowe granicznej i złośliwej postaci GLP, winny być leczone prostym odjęciem piersi (36, 58, 65, 73, 74), ale są również, szczególnie w ostatnich latach zwolennicy wycięcia wznowy z odpowiednim marginesem zdrowych tkanek i zaoszczędzeniem piersi (2, 59, 73). The NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology proponuje postępowanie oszczędzające we wszystkich przypadkach wznów miejscowych GLP, o ile pozwalają na to warunki anatomiczne i osiągnięty będzie margines, co najmniej 1 cm, wolny od nacieku nowotworowego (75). Pojedynczy autorzy sugerują w tych przypadkach zastosowanie adiuwantowej radioterapii (6).

## References/Piśmiennictwo:

- Alam I, Awad ZT, Given HF. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a clinicopathological study of 11 cases. *Ir Med J* 2003; 96: 179-80.
- Telli ML, Horst KC, Guardino AE i wsp. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *JNCCN* 2007; 5: 324-30.
- Reinfuss M, Mituś J, Smolak K, Stelmach A. Malignant phyllodes tumours of the breast. A clinical and pathological analysis of 55 cases. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1252-6.
- Niezabitowski A, Lackowska B, Ryś J i wsp. 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.
- Abdalla HM, Sakr MA. Predictive factors of local recurrence and survival following primary surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *J Egypt Natl Canc Inst* 2006; 18: 125-33.
- Chaney AW, Pollack A, McNeese MD i wsp. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89: 1502-11.
- Mituś J. Badania nad skutecznością leczenia chirurgicznego i czynnikami prognostycznymi u chorych na guza liściastego sutka. *Nowotwory* 1998; 48: 451-65.
- Reinfuss M, Mituś J, Duda K i wsp. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996; 77: 910-6.
- Chen WH, Cheng SP, Tzen CY i wsp. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol* 2005; 91: 185-94.
- Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H i wsp. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 492-500.
- Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K i wsp. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 1011-7.
- MacDonald OK, Lee CM, Tward JD i wsp. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006; 107: 2127-33.
- Reinfuss M, Mituś J, Stelmach A. Phyllodes tumor of the breast. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 5-11.
- Fleisher AG, Tyers FO, Hu D i wsp. Dumbbell metastatic cystosarcoma phyllodes of the heart and lung. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 309-11.
- Khosravi-Shahi P. Management of non metastatic phyllodes tumors of the breast: review of the literature. *Surg Oncol* 2011; 20: 143-8.
- Schwentner L, Kurzeder C, Kreienberg R, Wöckel A. Focus on haematogenous dissemination of the malignant cystosarcoma phyllodes: institutional experience. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 591-6.
- McKenzie CA, Philips J. Malignant phyllodes tumor metastatic to the lung with osteogenic differentiation diagnosed on fine needle aspiration biopsy. A case report. *Acta Cytol* 2002; 46: 718-22.
- Bouhafa T, Masbah O, Bekkouch I i wsp. Tumeurs phyllodes du sein à propos de 53 cas. *Cancer/Radiothérapie* 2009; 13: 85-91.
- Haberer S, Laé M, Seegers V i wsp. Prise en charge des tumeurs phyllodes malignes du sein: l'expérience de l'institut Curie. *Cancer / Radiothérapie* 2009; 13: 305-12.
- Abemayor E, Nast CC, Kessler DJ. Cystosarcoma phyllodes metastatic to the mandible. *J Surg Oncol* 1988; 39: 235-40.
- Ang TL, Ng VW, Fock KM, Teo EK, Chong CK. Diagnosis of a metastatic phyllodes tumor of the pancreas using EUS-FNA. *JOP* 2007; 8: 35-8.
- Asoglu O, Karanlik H, Barbaros U i wsp. Malignant phyllode tumor metastatic to the duodenum. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1649-51.
- Cooney BM, Ruth GJ, Behrman DA, Bova GS, Behrman SJ. Malignant cystosarcoma phyllodes of the breast metastatic to the oral cavity: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 599-604.
- Deeming G, Divakaran R, Butterworth D, Foster M. Temporomandibular region metastasis from cystosarcoma phyllodes: a case report and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2003; 31: 325-8.
- Garg N, Moorthy N, Agrawal SK, Pandey S, Kumari N. Delayed cardiac metastasis from phyllodes breast tumor presenting as cardiogenic shock. *Tex Heart Inst J* 2011; 38: 441-4.
- Giorgadze T, Ward RM, Baloch ZW, LiVolsi VA. Phyllodes tumor metastatic to thyroid Hürthle cell adenoma. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1233-6.
- Grimes MM, Lattes R, Jaretzki A. Cystosarcoma phyllodes. Report of an unusual case, with death due to intraneural extension to the central nervous system. *Cancer* 1985; 56: 1691-5.
- Kelly RJ, Barrett C, Swan N, McDermott R. Metastatic phyllodes tumor causing small-bowel obstruction. *Clin Breast Cancer* 2009; 9: 193-5.
- Schechet SA, Askenasy EP, Dhamne S, Scott BG. Anemia and jejunal intussusception: an unusual presentation for a metastatic phyllodes breast tumor. *Int J Surg Case Rep* 2012; 62-4.
- Suárez Roa Mde L, Ruiz Godoy Rivera LM, Vela Chávez T i wsp. Breast malignant phyllodes tumour metastasizing to soft tissues of oral cavity. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 258-61.
- Swapp RE, Shon W, Peethambaram PP i wsp. Cutaneous presentation of a distant metastasis of malignant phyllodes tumor. *Int J Dermatol* 2012; 51: 72-4.
- Yu PC, Lin YC, Chen HM, Chen MF. Malignant phyllodes tumor of the breast metastasizing to the pancreas: case report. *Chang Gung Med J* 2000; 23: 503-7.
- Barrio AV, Clark BD, Goldberg JI i wsp. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2961-70.
- Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R i wsp. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 723-30.
- Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, Wiltshaw E, McKinna JA. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1992; 69: 141-7.

36. Yonemori K, Hasegawa T, Shimizu C i wsp. Correlation of p53 and MIB-1 expression with both the systemic recurrence and survival in cases of phyllodes tumors of the breast. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 705-12.
37. Burton GV, Hart LL, George S i wsp. Cystosarcoma phyllodes. Effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy. *Cancer* 1989; 63: 2088-92.
38. Dacic S, Kounelis S, Kouri E, Jones MW. Immunohistochemical profile of cystosarcoma phyllodes of the breast: a study of 23 cases. *Breast J* 2002; 8: 376-81.
39. Hawkins RE, Schofield JB, Wiltshaw E i wsp. Ifosfamide is an active drug for chemotherapy of metastatic cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1992; 69: 2271-5.
40. Park IH, Kwon Y, Kim EA, Lee KS, Ro J. Major response to sunitinib (Sutene) in metastatic malignant phyllodes tumor of the breast. *Invest New Drugs* 2009; 27: 387-8.
41. Paulsen F, Belka C, Gromoll C i wsp. Cystosarcoma phyllodes malignum: a case report of a successive triple modality treatment. *Int J Hyperthermia* 2000; 16: 319-24.
42. Riepl M, Strnad V. Radiochemotherapie bei Lebermetastasen: cines Cystosarcoma phylloides. *Strahlenther Onkol* 1994; 170: 668-72.
43. Allen R, Nixon D, York M, Coleman J. Successful chemotherapy for cystosarcoma phyllodes in a young woman. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1127-8.
44. Kessinger A, Foley JF, Lemon HM, Miller DM. Metastatic cystosarcoma phyllodes: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1972; 4: 131-47.
45. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. *Cancer* 1967; 20: 2090-9.
46. Hoover HC, Trestioreanu A, Ketcham AS. Metastatic cystosarcoma phylloides in an adolescent girl: an unusually malignant tumor. *Ann Surg* 1975; 181: 279-82.
47. Soumarová R, Seneklová Z, Horová H i wsp. Retrospective analysis of 25 women with malignant cystosarcoma phyllodes- treatment results. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 278-81.
48. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol* 2003; 12: 27-37.
49. Buchanan EB. Surgical removal of metastatic phyllodes tumor: this should be strongly considered for the solitary lesion as long as cosmetic and functional disability is not excessive. *Am Surg* 2003; 69: 633.
50. Ganti S, Svennevik E, Ali FS, Anikin V. Successful resection of giant solitary pulmonary metastasis from a phyllodes tumor. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1750-2.
51. Kapali AS, Singh M, Deo S, Shukla NK, Muduly DK. Aggressive palliative surgery in metastatic phyllodes tumor: impact on quality of life. *Indian J Palliat Care* 2010; 16: 101-4.
52. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2288-94.
53. de Roos WK, Kyee P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumours of the breast. *Br J Surg* 1999; 86: 396-9.
54. Bartoli C, Zurrida S, Veronesi P i wsp. Small sized phyllodes tumor of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 215-9.
55. Cheng SP, Chang YC, Liu TP i wsp. Phyllodes tumor of the breast: the challenge persists. *World J Surg* 2006; 30: 1414-21.
56. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl L, Silfverswärd C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer* 1991; 68: 2017-22.
57. Eroglu E, Irkkan C, Ozsoy M, Eroglu F. Phyllodes tumor of the breast: case series of 40 patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 123-5.
58. Guillot E, Couturaud B, Reyat F i wsp. Management of phyllodes breast tumors. *Breast J* 2011; 17: 129-37.
59. Hassouna BJ, Damak T, Gamoudi A i wsp. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg* 2006; 192: 141-7.
60. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH i wsp. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. *Breast* 2009; 18: 165-70.
61. Pandey M, Mathew A, Kattoor J i wsp. Malignant phyllodes tumor. *Breast J* 2001; 7: 411-6.
62. Pezner RD, Schultheiss TE, Paz IB. Malignant phyllodes tumor of the breast: local control rates with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 710-3.
63. Sotheran W, Domjan J, Jeffrey M i wsp. Phyllodes tumours of the breast-a retrospective study from 1982-2000 of 50 cases in Portsmouth. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87: 339-44.
64. Taira N, Takabatake D, Aogi K i wsp. Phyllodes tumor of the breast: stromal overgrowth and histological classification are useful prognosis-predictive factors for local recurrence in patients with a positive surgical margin. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 730-6.
65. Chua CL, Thomas A, Ng BK. Cystosarcoma phyllodes: a review of surgical options. *Surgery* 1989; 105: 141-7.
66. Barth RJ Jr. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57: 291-5.
67. Zurrida S, Bartoli C, Galimberti V i wsp. Which therapy for unexpected phyllode tumour of the breast? *Eur J Cancer* 1992; 28: 654-7.
68. Lenhard MS, Kahlert S, Himsl I i wsp. Phyllodes tumour of the breast: clinical follow-up of 33 cases of this rare disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 217-21.
69. Lindquist KD, van Heerden JA, Weiland LH, Martin JK Jr. Recurrent and metastatic cystosarcoma phyllodes. *Am J Surg* 1982; 144: 341-3.
70. Tse GM, Lui PC, Scolyer RA i wsp. Tumour angiogenesis and p53 protein expression in mammary phyllodes tumors. *Mod Pathol* 2003; 16: 1007-13.
71. McGregor GI, Knowling MA, Este FA. Sarcoma and cystosarcoma phyllodes tumors of the breast-a retrospective review of 58 cases. *Am J Surg* 1994; 167: 477-80.
72. Tan PH, Thike AA, Tan WJ i wsp. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *J Clin Pathol* 2012; 65: 69-76.
73. Atalla MA, Rozen WM, Grinsell D i wsp. Recurrent phyllodes tumor of the breast: defining the role for skin-sparing mastectomy and autologous reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2011; 27: 267-72.
74. Verma S, Singh RK, Rai A i wsp. Extent of surgery in the management of phyllodes tumor of the breast: a retrospective multicenter study from India. *J Cancer Res Ther* 2010; 6: 511-5.
75. Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ i wsp. The NCCN breast cancer clinical practice guidelines in oncology, version 1, 2007. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf). Accessed January 30, 2007.