

乳腺叶状肿瘤的诊疗进展

孙志宏, 孙圣荣, 陈 创

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

摘要:乳腺叶状肿瘤是一种纤维上皮性肿瘤,在乳腺肿瘤性疾病中较为少见。由于其具有特殊的生物学特点,目前尚无标准的治疗方案,可能会导致过度治疗或治疗效果差。近年来,经过临床及科研工作者的不断研究,许多关于叶状肿瘤治疗的临床及基础研究取得了一定成果,为叶状肿瘤的精准治疗提供了新的思路与方法。全文对叶状肿瘤的流行病学、指南共识、治疗及基础研究进展等作一综述,以提高临床医师对其认识及疾病诊疗规范。

关键词:乳腺叶状肿瘤;手术切缘;放疗;分子靶向治疗

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-170X(2021)03-0226-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.03.B014

Advances in the Diagnosis and Treatment of Breast Phyllodes Tumor

SUN Zhi-hong, SUN Sheng-rong, CHEN Chuang

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Phyllodes tumor is a fibroepithelial tumor, and breast phyllodes tumor is a rare type of breast neoplasms. Due to its special biological characteristics, there are no standardized treatments of breast phyllodes tumor at present, which leads to overtreatment or poor therapeutic response. In recent years, the progress in basic and clinical research provides new ideas and methods for the precise treatment of phyllodes tumors. This article reviews research advances in epidemiology, consensus and guidelines of phyllodes tumor to provide information for clinical diagnosis and treatment of this rare disease.

Subject words: breast phyllodes tumor; surgical margin; radiotherapy; molecular targeted therapy

乳腺叶状肿瘤是一种罕见的乳腺肿瘤,由间质和上皮成分组成。1838年由Müller首先描述并且命名为叶状囊肉瘤(cystosarcoma phyllodes, CP)^[1]。早期通常认为是良性病变,1931年, Lee等^[2]报道1例具有恶性组织学特征,并后期出现肺转移的病例,开始认识到其具有恶性行为。由于其组织学表现变化多样,且与临床过程无规律性关系,生物学行为难以预测,因此,这种疾病曾经命名繁多。直到2003年世界卫生组织(world health organization, WHO)将其规范命名为叶状肿瘤(phyllodes tumor, PT)。

乳腺叶状肿瘤在所有乳腺原发肿瘤中比例不到

1%,占乳腺纤维上皮性肿瘤的2.5%左右^[3]。其中,良性占60%左右,恶性占10%~30%^[4]。各个类型均可以局部复发,良性罕见远处转移^[5-6]。女性各年龄段均可发病,发病高峰期在40岁左右^[6-9]。乳腺叶状肿瘤发病原因尚不清楚,一般认为与内分泌激素紊乱、纤维腺瘤病史和生育哺乳等其他因素有关。

1 乳腺叶状肿瘤指南共识现状

目前对于乳腺叶状肿瘤的诊断,通常使用WHO 2012年分级诊断标准,即根据间质细胞的密度、核分裂相、细胞异型性、间质过度生长及肿瘤边界或边缘的性质等组织学特征,将其分为良性、交界性和恶性。根据美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南^[10],当临床表现

基金项目:武汉市中青年医学骨干人才计划(04);武汉大学人民医院重点人才项目

通信作者:陈创,副教授,副主任医师,硕士生导师,博士;武汉大学人民医院乳腺甲状腺中心,湖北省武汉市武昌区张之洞路99号(430060);E-mail: chenc2469@163.com

收稿日期: 2020-06-18; **修回日期:** 2020-08-27

为可触及的肿块,快速长大,大于 3cm,彩超提示与大小、生长病史不符的纤维腺瘤时,应怀疑为叶状肿瘤。首选的影像学检查方法为彩色超声;对于年龄 ≥ 30 岁的患者,可加做乳腺 X 线检查。叶状肿瘤确诊依靠病理学检查,切除活检或空心针穿刺活检均可。当病理诊断为叶状肿瘤,应行广泛切除,无需行腋窝淋巴结清扫,不行放疗。对于局部复发患者应进行局部广泛切除,可考虑局部放疗;远处转移患者,按照肉瘤指南治疗。对于所有类型的叶状肿瘤,NCCN 指南推荐的疗法一致,这意味着肿瘤的病理组织学分级虽然可以在一定程度上预测生物行为,但对选择治疗方法没有价值。NCCN 指南推荐证据基于一些结果不一致的单中心回顾性研究,其参考文献较少,仅有 7 篇文献及 1 本书籍,最新 2007 年,其余为 2001 年之前,年代较为久远,且一直没有更新,无论基础研究还是临床研究都不够深入和广泛。近年来,随着诊疗技术的进步,包括诊断技术、放疗技术、化疗药物、靶向药物等的发展,基础与临床研究进一步地深入与发展,我们对叶状肿瘤的诊疗应该有更加深入的研究与探讨。

2 乳腺叶状肿瘤基础研究进展

虽然根据病理特征等将乳腺叶状肿瘤分为了良性、交界性和恶性,然而,疾病的临床行为表现和组织病理学之间尚存在不一致性,疾病进展和预后仍然无法预测。目前为止,除了手术,外没有证实有效的治疗方法。所有级别的叶状肿瘤患者均有局部复发的可能,并且可能会转移到其他器官,如肺、骨和肝。发生转移的患者可能与骨肉瘤、软骨肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤或横纹肌肉瘤相似,这是由于原发性叶状肿瘤内在的异质性所致^[11]。一些研究发现,叶状肿瘤复发的患者,病理类型可能有所转换^[12-14]。虽然以前已经研究过一些叶状肿瘤相关生物标志物,但临床诊断和辅助治疗的可靠生物标志物仍不清楚。Lin 和同事^[15]证明,ALDH1 和/或 GD2 标志物可用于恶性叶状肿瘤患者的癌症干细胞研究。Feng 等^[16]表明 E-cadherin 等上皮细胞-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)标志物的表达随着肿瘤分级的进展而增加,可能具有预后价值,肿瘤的 EMT 信号通路和间质干细胞可能是未来新的治疗靶点。

Canli 等^[17]对恶性叶状肿瘤(malignant phyllodes tumor, MPT)患者进行了全面的基因组分析,确定了某些基因组的改变,可能指导针对 MPT 患者的新的靶向治疗方法。Chang 等^[18]研究提出 a-SMA 和 miR-21 可作为叶状肿瘤的独立预后标志物,其预测价值优于组织学分类,抑制 miR-21 可能是治疗分叶状肿瘤的一种新方法。Nie 等^[19-20]发现较高的 CCL18 和 CCL5 水平与恶性肿瘤的局部或远端复发显著性相关,与其他临床和病理标志物相比,是更好的复发预测因素,拮抗 CCL18 和 CCL5 信号可能成为治疗叶状肿瘤的一种有前途的策略。

3 乳腺良性叶状肿瘤的手术方式及切缘

NCCN 指南建议,对于乳腺叶状肿瘤,无论良性、交界性还是恶性,手术都需扩大切除肿物及其周边至少 1cm 范围内的正常乳腺组织;然而良性叶状肿瘤的复发风险相对较小。相关研究显示,对于良性叶状肿瘤,手术切缘状态并不能预测其复发。丹麦一项研究对 1999~2014 年 354 例良性叶状肿瘤进行了回顾性分析,发现切除范围的大小与良性肿瘤复发的风险之间没有明显的相关性^[12]。一项美国的研究^[21]对 2003~2013 年手术的 216 例良性叶状肿瘤进行了分析,对比了切缘阳性或者近阳性的患者中再次切除与观察两种方式的疾病复发情况,结果显示,两者在疾病复发方面无显著性差异,该研究表示对于初次切除切缘阳性或者近阳性良性叶状肿瘤的患者,应考虑用密切随访代替再次切除。来自加拿大^[22]的一项对 119 例患者的研究发现,切缘状态与局部复发率之间没有相关性,该研究同样表示对于良性叶状肿瘤,不一定要局部扩大切除,首次手术切除后可以选择等待观察。Shaaba 等^[23]对 2009~2016 年 12 篇文献数据进行了汇总分析,发现 1mm 和 10mm 切缘的复发率相似,可以选择 1mm 范围的局部切除。Hafeez 等^[24]对 2010~2017 年 8 例 18 岁以下患者进行了回顾性分析,提出对于儿童良性叶状肿瘤,即使在切缘阳性的状态下,局部复发率也相当低,因此再次切除可能是不必要的。中山二院^[25]对 225 例乳腺良性叶状肿瘤患者进行了超声引导下真空辅助活检(vacuum-assisted breast biopsy, VABB)和手术切除的对比,结果显示,与开放手术相比,VABB 治疗乳

腺良性叶状肿瘤并未增加复发风险。张少玲等^[26]对 128 例进行了 VABB 或者开放手术的良性叶状肿瘤患者进行了回顾性分析, 结果表明手术方式并不影响患者的局部复发率, VABB 手术效果与开放手术相当。同样, 韩国一项研究^[27]对行 VABB 的 67 例患者进行了 24 个月的随访调查, 患者无转移, 仅有 5 例 (7.46%) 复发, 表明 VABB 可作为良性叶状肿瘤的治疗方法, 特别是小于 3cm 的患者, 无需再次切除。这些研究显示 VABB 有望作为良性叶状肿瘤治疗的一种新模式。综上, 对于良性叶状肿瘤, 1cm 阴性切缘可能是过度的, 我们可能无需过度追求阴性切缘从而避免造成更大的损伤, 特别是对于年轻的肿瘤 < 3cm 的患者。目前我们还需要进一步的研究分析来确定对于良性叶状肿瘤最恰当的手术方式选择 (Table 1)。

4 乳腺恶性叶状肿瘤的手术切缘

乳腺恶性叶状肿瘤与良性叶状肿瘤不同, 其特征是侵袭性异常, 可局部复发并有远处转移的能力^[28]。NCCN 指南推荐恶性叶状肿瘤应行广泛切除, 切缘阴性范围应 $\geq 1\text{cm}$ 。对于乳腺恶性叶状肿瘤, 切缘阴性已被证实是降低复发的独立预后因素^[29]。然而, 良好美容效果和 1cm 阴性切缘通常很难同时达到, 肿瘤切缘的恰当宽度仍然是一个有争议的问题。Mitul 等^[30]对 70 例的恶性叶状肿瘤患者进行了评估, 患者均行乳腺切除术或单纯保乳术或保乳辅助放疗, 结果显示, 手术范围与 5 年生存率无显著性相关, 行保

乳术的患者, 阴性切缘 $\geq 1\text{cm}$ 与切缘 $< 1\text{cm}$ 加辅助放疗的 5 年生存率相同, 研究表明肿瘤阴性切缘 $< 1\text{cm}$ 加入辅助放疗也是恶性叶状肿瘤的一种选择。Onkendi 等^[31]对 1971~2008 年间在梅奥诊所接受手术治疗的 15 例交界性和 52 例恶性叶状肿瘤患者进行了回顾性分析, 发现乳房切除术、保乳阴性切缘 $< 1\text{cm}$ 和保乳阴性切缘 $\geq 1\text{cm}$ 之间的疾病特异生存率无显著性差异, 结论认为手术切除范围对交界性和恶性分叶状肿瘤患者疾病特异生存无影响。但是, 来自法国 5 个中心^[32]的 26 例恶性叶状肿瘤数据分析提示, 切缘阴性范围应该至少为 5mm。来自波兰的一项单中心研究^[33]对 113 例恶性叶状肿瘤进行分析, 说明切缘应为阴性, 但不一定必须达到 1cm。这些研究的患者例数均较少, 得出的结论不甚一致, 但在一定程度上提示, 对于乳腺恶性叶状肿瘤可能不需要过分追求阴性切缘 $\geq 1\text{cm}$ 而损失乳房外观, 因为更小的切缘可以更好地避免乳房缺陷和畸形, 也可以使保乳手术在技术上成为可能。在临床实践中, 对于肿瘤大于 5cm 的患者, 局部复发率较高, 在充分沟通的基础上, 尽量保证阴性手术切缘, 降低局部复发率 (Table 2)。

5 乳腺恶性叶状肿瘤的放疗问题

放疗在降低乳腺癌保乳术后复发率方面的作用已经明确, 其中包括高级别肉瘤, 但对叶状肿瘤的作用尚不十分明确。NCCN 指南中不推荐放疗, 只推荐对于复发可能导致死亡的病例, 可以按照肉瘤的标

Table 1 Surgical methods and margins of benign phyllodes tumors of the breast

Authors	Year	Case number	Conclusion
Borhani-Khomani K, et al ^[12]	1999~2014	354	There was no significant correlation between the resection range and the risk of tumor recurrence.
Moo TA, et al ^[21]	2003~2013	216	Among patients with close or positive margins, there was no significant difference in disease recurrence between patients who underwent reexcision and those who were observed.
Qian Y, et al ^[22]	2010~2014	119	There was no correlation between the final margin and local recurrence rate.
Shaaba M, et al ^[23]	2009~2016	1702	Recurrence rates of 1mm and 10mm margin were similar.
Hafeez S, et al ^[24]	2010~2017	8	Despite positive margins, the local recurrence rate for pediatric benign PT appears acceptably low such that reflex re-excision is probably unnecessary.
Ouyang Q, et al ^[25]	2005~2013	225	Patients with benign PT who received VABB alone did not have a significantly more compromised relapse-free survival than those who underwent surgical excision.
Zhang SL, et al ^[26]	2013~2018	128	Local recurrence of breast benign phyllodes tumors was independent of surgical approach. The results of VABB were comparable to those of open surgery.
Park HL, et al ^[27]	2003~2015	67	VABB can be used as a treatment for benign PT.

准进行放疗。来自美国国家癌症数据库^[34]的 3120 例患者数据显示,1998~2009 年恶性叶状肿瘤的辅助放疗率翻倍,放疗明显降低局部复发率,但对无病生存和总生存均无影响。同样,来自 SEER (surveillance, epidemiology, and end results) 数据库^[35] 1983~2013 年 1974 例数据分析同样显示,放疗对特异性生存无影响。中山二院^[36]对 1985~2019 年 17 篇恶性叶状肿瘤辅助放疗相关文献 meta 分析,研究结果表明,放疗在实现局部疾病控制和预防转移方面是有效的,但并不会延长生存期。来自韩国多个中心^[7]的 362 例患者研究数据显示,辅助放疗可以降低局部复发率,对于肿块 $\geq 5\text{cm}$,且行局部切除的切缘阴性患者,应考虑加入局部放疗。Mitul 等^[30]研究表明肿瘤切缘 $<1\text{cm}$ 乳腺恶性叶状肿瘤应该辅助放疗,其与肿瘤切缘 $\geq 1\text{cm}$ 的生存率相等。虽然证实了降低局部复发率的可能性,但缺乏提高无病或整体生存的有效证据一直是常规放疗的限制因素。尽管没有明显的生存益处,辅助放疗的使用似乎一直在增加^[34-36]。恶性叶状肿瘤患者是否应该选择辅助放疗仍需更多研究提供答案(Table 3)。

6 晚期转移性乳腺叶状肿瘤的治疗

远处转移后的治疗方式没有形成较一致的意见,可能包括化疗、手术和放疗等,临床可根据具体情况,参照肉瘤或癌肉瘤转移的治疗原则,制定个体化的治疗方案。波兰一项单中心研究^[37]对 37 例转移性叶状肿瘤进行了研究,结果表明,晚期转移性患者

的预后较差,对于晚期转移性乳腺叶状肿瘤患者,手术及放疗均疗效有限,激素治疗无作用,使用多柔比星和异环磷酰胺联合化疗可能会有较好疗效。而法国的一项 51 例患者回顾性研究^[38]显示,手术切除转移灶效果较好。这些研究表明,对于转移性叶状肿瘤,是否进行手术仍具有很大争议,但是某些化疗方案可能会有效。

综上,乳腺叶状肿瘤是一类较为少见的疾病。临床治疗仍以手术为主,治疗方式较为单一,辅助放疗、靶向及内分泌治疗的报道很少,尚需临床进一步研究。同时我们应该注意到,乳腺叶状肿瘤诊断随着多学科评估的开展逐渐规范化,基础转化研究也取得了一定的进展。我们应当认识到其肿瘤异质性,进一步提高术前诊断的准确性,寻求更精确的预后相关因素及更有效的治疗方式,在遵循指南基础上,实行个体化综合诊疗,逐步进入叶状肿瘤的精准化诊疗时代。

参考文献:

- [1] Uriburu JV. Pack and Lee's giant intracanalicular fibroadenomyxoma or cystosarcoma phyllodes[J]. Bol Trab Soc Cir B Aires, 1958, 42(6): 201-202.
- [2] Kraemer B, Hoffmann J, Roehm C, et al. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a rare diagnosis: case studies and review of literature[J]. Arch Gynecol Obstet, 2007, 276(6): 649-653.
- [3] Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, et al. Phyllodes tumors[J]. Am J Surg, 1993, 165(3): 376-379.
- [4] Papas Y, Asmar AE, Ghandour F, et al. Malignant phyllodes tumors of the breast: a comprehensive literature review[J]. Breast J, 2020, 26(2): 240-244.
- [5] Telli ML, Horst KC, Guardino AE, et al. Phyllodes tumors

Table 2 Surgical margins of malignant phyllodes tumors of the breast

Authors	Year	Case number	Conclusion
Mitul J, et al ^[30]	1980~2008	70	There was no significant correlation between surgical range and 5-year survival.
Onkendi EO, et al ^[31]	1971~2008	52	Surgical range did not impact DFS or CSS for patients with borderline and malignant phyllodes tumors.
Adam MJ, et al ^[32]	2000~2016	26	The negative margin range should be at least 5mm.
Mitul JW, et al ^[33]	1952~2013	113	In borderline and malignant PTBs, the margin should be negative, but did not have to be 1cm.

Table 3 Radiotherapy for malignant phyllodes tumors of the breast

Authors	Year	Case number	Conclusion
Gnerlich JL, et al ^[34]	1998~2009	3120	Radiotherapy significantly reduced local recurrence but had no effect on DFS or OS.
Kim YJ, et al ^[35]	1983~2013	1974	Radiotherapy had no effect on specific survival.
Chao X, et al ^[36]	1985~2019	696	Radiotherapy is effective in PT disease control without prolonging survival.
Choi N, et al ^[7]	1981~2014	362	Adjuvant radiotherapy can reduce the local recurrence rate.
Mitul J, et al ^[30]	1980~2008	70	Margin $< 1\text{cm}$ plus radiotherapy had the same survival rate as margin $\geq 1\text{cm}$.

- of the breast: natural history, diagnosis, and treatment[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2007, 5(3): 324–330.
- [6] Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, et al. Breast phyllodes tumor: a review of literature and a single center retrospective series analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(2): 427–436.
 - [7] Choi N, Kim K, Shin KH, et al. Malignant and borderline phyllodes tumors of the breast: a multicenter study of 362 patients (KROG 16–08)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 171(2): 335–344.
 - [8] Adesoye T, Neuman HB, Wilke LG, et al. Current trends in the management of phyllodes tumors of the breast[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(10): 3199–3205.
 - [9] Pimiento JM, Gadgil PV, Santillan AA, et al. Phyllodes tumors: race-related differences[J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 213(4): 537–542.
 - [10] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3[EB/OL]. <http://www.nccn.org>. Accessed 06 Sept. 2019.
 - [11] Karim RZ, Scolyer RA, Tse GM, et al. Pathogenic mechanisms in the initiation and progression of mammary phyllodes tumours[J]. *Pathology*, 2009, 41(2): 105–117.
 - [12] Borhani-Khomani K, Talman ML, Kroman N, et al. Risk of local recurrence of benign and borderline phyllodes tumors: a danish population-based retrospective study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(5): 1543–1548.
 - [13] Choi N, Kim K, Shin KH, et al. The characteristics of local recurrence after breast-conserving surgery alone for malignant and borderline phyllodes tumors of the breast (KROG 16–08)[J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(5): 345–353.e2.
 - [14] Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases[J]. *J Surg Oncol*, 2005, 91(3): 185–194.
 - [15] Lin JJ, Huang CS, Yu J, et al. Malignant phyllodes tumors display mesenchymal stem cell features and aldehyde dehydrogenase/disialoganglioside identify their tumor stem cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(2): R29.
 - [16] Feng X, Zhao L, Shen H, et al. Expression of EMT markers and mode of surgery are prognostic in phyllodes tumors of the breast[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33365–33374.
 - [17] Cani AK, Hovelson DH, McDaniel AS, et al. Next-gen sequencing exposes frequent med12 mutations and actionable therapeutic targets in phyllodes tumors[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(4): 613–619.
 - [18] Gong C, Nie Y, Qu SH, et al. miR-21 induces myofibroblast differentiation and promotes the malignant progression of breast phyllodes tumors [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(16): 4341–4352.
 - [19] Nie Y, Huang H, Guo M, et al. Breast phyllodes tumors recruit and repolarize tumor-associated macrophages via secreting CCL5 to promote malignant progression, which can be inhibited by CCR5 inhibition therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13): 3873–3886.
 - [20] Nie Y, Chen J, Huang D, et al. Tumor-associated macrophages promote malignant progression of breast phyllodes tumors by inducing myofibroblast differentiation[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13): 3605–3618.
 - [21] Moo TA, Alabdulkareem H, Tam A, et al. Association between recurrence and re-excision for close and positive margins versus observation in patients with benign phyllodes tumors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(10): 3088–3092.
 - [22] Qian Y, Quan ML, Ogilvi T, et al. Surgical management of benign phyllodes tumours of the breast: is wide local excision really necessary[J]. *Can J Surg*, 2018, 61(6): 17617.
 - [23] Shaaban M, Barthelmes L. Benign phyllodes tumours of the breast: (Over) treatment of margins—a literature review [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(7): 1186–1190.
 - [24] Hafeez S, Balarez F, Ricci A Jr. Benign phyllodes tumor in children: a study of 8 cases and review of the literature [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42(5): e388–e391.
 - [25] Ouyang Q, Li S, Tan C, et al. Benign phyllodes tumor of the breast diagnosed after ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy: surgical excision or wait-and-watch [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4): 1129–1134.
 - [26] 张少玲, 连臻强, 余海云, 等. 乳腺良性叶状肿瘤真空辅助旋切与开放手术对术后局部复发的影响[J]. *中华外科杂志*, 2020, (12): 110–113.
 - [27] Zhang SL, Lian ZQ, Yu HY, et al. Effect of ultrasound-guided vacuum-assisted excision versus open surgery for benign phyllodes tumors of breast on postoperative local recurrence[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2020, (12): 110–113.
 - [27] Park HL, Pyo YC, Kim KY, et al. Recurrence rates and characteristics of phyllodes tumors diagnosed by ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy (VABB)[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(9): 5481–5487.
 - [28] Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes tumor of the breast: histopathologic features, differential diagnosis, and molecular/genetic updates [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(7): 665–671.
 - [29] Lu Y, Chen Y, Zhu L, et al. Local recurrence of benign, borderline, and malignant phyllodes tumors of the breast: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(5): 1263–1275.
 - [30] Mituś J, Reinfuss M, Mituś JW, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast: treatment and prognosis [J]. *Breast J*, 2014, 20(6): 639–644.
 - [31] Onkendi EO, Jimenez RE, Spears GM, et al. Surgical treatment of borderline and malignant phyllodes tumors: the effect of the extent of resection and tumor characteristics on patient outcome[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(10): 3304–3309.
 - [32] Adam MJ, Bendifallah S, Kalhorpour N, et al. Time to revise classification of phyllodes tumors of breast? results of a French multicentric study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(11): 1743–1749.
 - [33] Mituś JW, Blecharz P, Jakubowicz J, et al. Phyllodes tumors of the breast. The treatment results for 340 patients from a single cancer centre[J]. *Breast*, 2019, 43: 85–90.
 - [34] Gnerlich JL, Williams RT, Yao K, et al. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998–2009[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(4): 1222–1230.
 - [35] Kim YJ, Kim K. Radiation therapy for malignant phyllodes tumor of the breast: an analysis of SEER data[J]. *Breast*, 2017, 32: 26–32.
 - [36] Chao X, Chen K, Zeng J, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for patients with breast phyllodes tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 372.
 - [37] Mituś JW, Blecharz P, Walasek T, et al. Treatment of patients with distant metastases from phyllodes tumor of the breast[J]. *World J Surg*, 2016, 40(2): 323–328.
 - [38] Neron M, Sajous C, Thezenas S, et al. Impact of metastasis surgery and alkylating-agent-based chemotherapy on outcomes of metastatic malignant phyllodes tumors: a multicenter retrospective study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 27(5): 1693–1699.