

· 论著 ·

乳腺叶状肿瘤局部复发的临床风险因素分析

张明迪 郑新宇

【摘要】 目的 分析乳腺叶状肿瘤局部复发的临床风险因素。**方法** 使用 SPSS Cox 比例风险模型分析 2002 年 12 月至 2008 年 12 月中国医科大学附属第一医院 66 例乳腺叶状肿瘤患者各种临床风险因素与局部复发的关系。单因素分析采用 χ^2 检验。**结果** 本组患者的发病年龄为 17~83 岁(中位年龄 41 岁),良性 40 例,交界性 24 例,恶性 2 例。局部复发 15 例,其中 12 例复发发生于区段切除术。在不同手术方式、不同组织学等级的叶状肿瘤患者之间,复发率的差异均有统计学意义($P<0.05$)。手术方式为保护因素($RR=0.151$),扩大切除术和乳房切除术者的复发风险较区段切除术者下降至 66/1000 和 53/1000;组织学等级为危险因素($RR=5.803$),恶性和交界性叶状肿瘤患者的局部复发风险分别为良性肿瘤者的 12.26 倍和 4.37 倍。**结论** 恶性程度高和手术方式选择不当影响预后。叶状肿瘤以手术治疗为首选,应选择切除范围扩大的手术方式,尤其是对恶性程度高的患者。

【关键词】 乳腺肿瘤;叶状瘤;复发;预后

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

Analysis on clinical risk factors of local recurrence in breast phyllode tumor ZHANG Ming-di, ZHENG Xin-yu. Department of Breast Surgery, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: ZHENG Xin-yu, E-mail: xyzheng@mail.cmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the clinical risk factors for local recurrence of breast phyllodes tumors. **Methods** The data of 60 cases of breast phyllodes tumor enrolled in China Medical University from December 2002 to December 2008 were analyzed. The correlation of clinical risk factors with local recurrence were analyzed by SPSS Cox's proportional hazard regression model. Chi-square test was used for single factor analysis. **Results** The median age of the patients was 41 years (range: 17 to 83 years). Tumors were benign in 40 cases, borderline in 24 cases and malignant in 2 cases. In 15 cases with local recurrence, 12 cases underwent segmental excision. The recurrence showed statistical difference among the patients with different histological grade or undergoing different surgeries($P<0.05$). Cox's analysis revealed that surgical treatments were favorable factors

for local recurrence, and the recurrence risk of extended resection and mastectomy was 66/1000 and 53/1000 respectively, lower than that of segmental resection. However, histological grade was a risk factor, and the recurrence risk of malignant tumor and borderline tumor was 12.26 and 4.37 times of that of benign tumor respectively. **Conclusions** Histological grade and surgical treatment have an effect on prognosis. Extended excision is the first choice for breast phyllodes tumors, especially for those with higher histological grade.

【Key words】 breast neoplasms; phyllodes tumor; recurrence; prognosis

乳腺叶状肿瘤是一种十分罕见的疾病,其发病率占乳腺纤维上皮肿瘤的 2.5%, 占所有乳腺肿瘤的 0.3%~1.0%^[1]。乳腺叶状肿瘤包含良性、交界性和恶性 3 种类型的纤维上皮肿瘤,其临床生物学行为存在潜在恶性,虽然在临床特征上与纤维腺瘤很相似,但即使是良性肿瘤,临床上也呈现很高的局部复发率,可高达 20%^[2-3]。关于此类肿瘤局部复发的原因和危险因素至今鲜见讨论,为探讨其复发的临床因素,笔者回顾分析了 66 例乳腺叶状肿瘤临床资料。

1 资料和方法

1.1 资料来源及构成

病例资料均来自 2002 年 12 月至 2008 年 12 月间中国医科大学附属第一医院普外科、肿瘤外科和乳腺外科,由本院病理科按病理结果为“乳腺叶状肿瘤”检索出 69 例病历。

1.2 病例随访

所有病例均有 1~5 个随访电话和详细地址,有变更者请户口管理部门帮助,其中 3 例由于电话号码或地址错误而失访,最终随访资料完整者为 66 例。全部资料随访时间为 2002 年 12 月 1 日至 2010 年 11 月 1 日,中位随访时间为 24.9 个月(11.0~95.0 个月),随访率为 95.7% (66/69)。

1.3 手术类型

手术类型的认定以病历中手术原始记录和名称为准,并与病理大体检查记录核对。术式按区段切除术、扩大区段切除术(扩大切除术)和乳房切除术(单纯或根治性)分组。

1.4 统计学分析

统计软件采用 SPSS 18.0 软件。采用 Cox 比例风险模型,将叶状肿瘤局

部复发和生存时间分别作为生存状态变量和生存时间变量,将年龄、是否绝经、肿物位置、肿物象限、肿物大小、肿物增大病史、手术方式、组织学等级、边界是否清楚、细胞增生活跃 10 个可能对乳腺叶状肿瘤局部复发产生影响的非重复性临床因素作为协变量,并将各协变量拆分为 $n-1$ 个哑变量,研究各变量交互作用。检验水准 $\alpha=0.050$ 。单因素分析采用 χ^2 检验,进行两两比较时,调整检验水准。其中,良性乳腺叶状肿瘤患者 3 种手术方式复发率两两比较的检验水准 $\alpha=0.017$ 。

2 结果

2.1 患者的临床资料

66 例患者均为女性,发病年龄为 17~83 岁,中位年龄为 41 岁。未绝经 43 例,绝经 23 例。临床表现无痛性结节,其中右侧者 33 例,左侧者 31 例,双侧者 2 例(图 1)。单乳单发 64 例,双乳同发 2 例。肿瘤最大直径为 0.5~20.0 cm,平均为 4.5 cm,临床过程 3 d 至 19 年,其中 28 例(42.4%, 28/66)伴有肿物增大病史,3 例伴有乳头溢液病史。

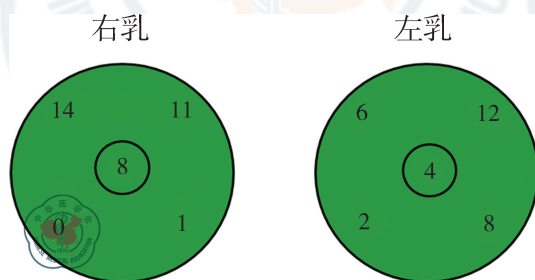


图 1 双乳各象限乳腺叶状肿瘤发生例数

2.2 术前影像学检查结果

本组患者中,21 例仅行术前超声诊断,6 例仅行术前钼靶诊断,两项术前检查都进行的有 36 例,3 例两项术前检查都未进行(图 2)。在 57 例术前超声诊断的患者中,7 例(12.3%, 7/57)诊断结果为叶状肿瘤,20 例(35.1%, 20/57)术前超声诊断 BI-RADS 级别在 4 级以上;在 42 例术前钼靶诊断的患者中,有 1 例(2.4%, 1/42)诊断结果为叶状肿瘤,13 例(31.0%, 13/42)钼靶 X 线诊断 BI-RADS 级别也在 4 级以上;在所有术前辅助检查者中,仅有 1 例两项术前检查结果均为叶状肿瘤,其余以诊断实性肿物居多。超声检查和钼靶检查均显示肿物呈圆形或椭圆形分叶状肿块,边界清楚,辅助检查较难与乳腺纤维腺瘤区分。

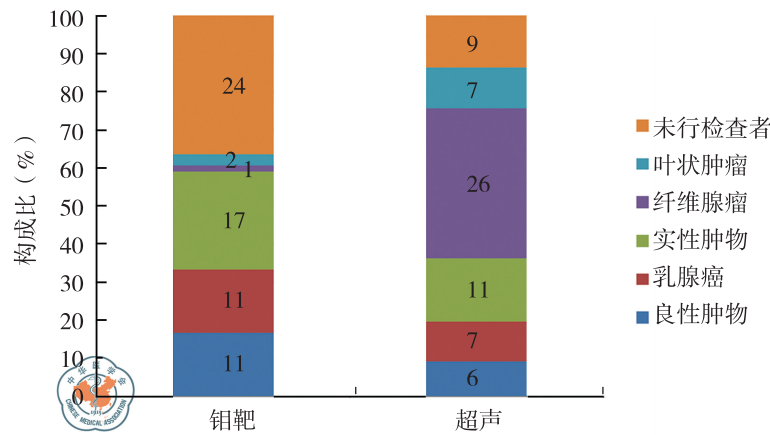


图2 乳腺叶状肿瘤患者的影像学检查结果

2.3 局部复发情况

全组 66 例患者中,术后复发者 15 例(22.7%,15/66),复发时间为 11~47 个月,平均为 25.3 个月。15 例复发者中良性 8 例,交界性 6 例,恶性 1 例。良性、交界性和恶性患者复发的比率分别为 20.0% (8/40)、25.0% (6/24)、1/2,平均局部复发时间分别为 28.1、18.0 和 47.0 个月。在良性乳腺叶状肿瘤病例中,3 种手术方式的复发率差异有统计学意义($P=0.008$),其中扩大切除术的复发风险低于区段切除术($P=0.002$,表 1)。良性肿瘤行扩大切除术较区段切除术的复发风险降低至 94/1000(表 2)。

表1 40 例良性乳腺叶状肿瘤局部复发与手术方式的关系

手术术式	良性乳腺叶状肿瘤(例)	
	复发	未复发
区段切除术	6	7
扩大切除术	1 ^a	23
乳房切除术	1	2
χ^2 值	9.651	
P 值	0.008	

a: $P=0.002$,与区段切除术比较($\chi^2=9.69$, $\alpha=0.017$)

表2 40 例良性乳腺叶状肿瘤局部复发与术式关系的 Cox 回归分析

手术方式	偏回归系数	标准误	Wald 统计量	自由度	P 值	相对危险度	95% 可信区间
区段切除术			4.790	2	0.091		
扩大切除术	-2.364	1.081	4.781	1	0.029	0.094	0.011~0.783
乳房切除术	-0.446	1.084	0.169	1	0.681	0.640	0.077~5.357

在良性肿瘤病例中,将扩大切除术和乳房切除术分别代入回归模型与区段切除术作比较,区段切除术的危险性最高,而扩大切除术的危险性最低。

2.4 复发因素分析

不同手术方式和不同组织学等级的患者间局部复发差异有统计学意义

($P < 0.05$, 表 3)。手术方式($RR = 0.151$)为保护因素,手术范围越大复发的风险越小,扩大切除术和乳房切除术的复发风险较区段切除术下降至 53/1000 和 66/1000;组织学等级($RR = 5.803$)为危险因素,肿瘤性质越接近恶性,复发的可能性越大,组织学等级每增加一级,复发风险增加 5.803 倍,恶性和交界性乳腺叶状肿瘤的局部复发风险分别是良性乳腺叶状肿瘤的 12.26 倍和 4.37 倍(表 4)。

表 3 乳腺叶状肿瘤局部复发与各临床因素的关系

临床因素	例数	复发(例)	未复发(例)	χ^2 值	P 值	临床因素	例数	复发(例)	未复发(例)	χ^2 值	P 值
年龄				2.909	0.406	肿物增大病史				0.094	0.759
<30 岁	8	0	8			有	28	5	23		
30~40 岁	24	4	20			无	38	10	28		
>40 岁	34	11	23			手术方式				17.986	0.000
绝经				0.145	0.703	乳房切除术	13	2	11		
未绝经	43	12	31			扩大切除术	31	1	30		
已绝经	23	3	20			区段切除术	22	12	10		
肿块位置				0.456	0.796	组织学等级				23.526	0.000
左	31	7	24			良性	40	8	32		
右	33	7	26			交界性	24	6	18		
双侧	2	1	1			恶性	2	1	1		
肿物象限				5.408	0.248	边界清楚				0.758	0.384
外上象限	26	6	20			清楚	47	9	38		
外下象限	8	0	8			不清楚	19	6	13		
中央区	12	3	9			细胞增生活跃				0.010	0.920
内上象限	17	6	11			是	28	7	21		
内下象限	3	0	3			否	38	8	30		
肿物大小				0.926	0.819						
<4 cm	38	10	28								
≥ 4 cm	28	5	23								

表 4 影响乳腺叶状肿瘤局部复发的多因素 Cox 回归分析

临床因素	偏回归系数	标准误	Wald 统计量	自由度	P 值	相对危险度	95% 可信区间
手术方式	-1.894	0.504	14.104	1	0.000	0.151	0.056~0.404
区段切除术			12.774	2	0.002		
扩大切除术	-2.943	1.047	7.901	1	0.005	0.053	0.007~0.384
乳房切除术	-2.723	1.116	5.953	1	0.015	0.066	0.007~1.033
组织学等级	1.758	0.552	10.132	1	0.001	5.803	1.965~17.133
良性			5.451	2	0.066		
交界性	1.475	0.683	4.662	1	0.031	4.370	1.146~16.670
恶性	2.507	1.530	2.685	1	0.101	12.264	0.612~245.910

3 讨论

乳腺叶状肿瘤是一种乳腺纤维上皮肿瘤,旧称叶状囊肉瘤(cystosarcoma

phyllodes)。1951年 Treves 等^[2]提出了良性、恶性和临界性的分类。1981年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将此瘤命名为叶状肿瘤,分良性、交界性和恶性3类^[4]。1993年美军病理研究所 Rosen 等^[5]考虑交界性肿瘤复发率高而将其列入低度恶性,将此瘤分为良性、低度恶性和高度恶性。乳腺叶状肿瘤发病原因尚不清楚,不少学者认为与纤维腺瘤相似,主要与雌激素的分泌和代谢紊乱有关^[6]。

据文献报道,乳腺叶状肿瘤发病年龄为10~90岁,高峰年龄在30~40岁^[7]。而本组患者的中位年龄为41岁。本病男性罕见,偶见于接受激素治疗和男性乳腺发育者^[8]。近90%的患者就诊原因为乳腺可触及肿物^[9],肿物多为单发。本组66例均可触及肿物,其中28例(42.4%, 28/66)伴有肿物增大病史,多发者仅为2例,患者首次触及肿物至就诊间隔时间3 d至19年,肿物直径为0.5~20.0 cm。而文献报道肿块直径为1.0~40.0 cm,且多数直径>5.0 cm^[10],曾有文献报道过直径为45.0 cm的叶状肿瘤^[11]。

钼靶X线检查乳腺叶状肿瘤显示为圆形、椭圆形分叶状肿块,边界清楚,可伴有透明晕环或微小钙化,肿物活动良好时与乳腺纤维腺瘤不易区别^[6]。Chao 等^[12]比较110例叶状肿瘤和2204例纤维腺瘤的超声特征,认为肿块呈分叶状,内部有不均匀低回声,未见钙化,则应考虑叶状肿瘤。本组叶状肿瘤患者经辅助检查的检出率较低,仅有1例两项术前检查结果均为叶状肿瘤,通过辅助检查很难进行初步诊断。

乳腺叶状肿瘤具有很高的复发率,不论组织学类型为良性、交界性和恶性,而预测某个单独病例的复发很难。本组66例病例中复发病例为15例,复发率为22.7%(15/66),与文献报道的6.0%~40.0%相符^[13-15];另有文献报道平均为15.0%,多发生于术后4~12个月^[14]。多数学者认为手术切缘是影响复发的重要因素,且建议手术切缘应>1 cm^[15-17]。Mangi 等^[18]发现所有复发病例均发生在手术切缘<1 cm者。目前公认的局部扩大切除适用于所有类型的叶状肿瘤^[19]。而全乳房切除适用于无法明确肿瘤边缘的患者。Tan 等^[20]对37名复发叶状肿瘤患者进行10年随访,发现第1次手术的彻底清除可以使良性和交界性叶状肿瘤的复发率降至零。有学者指出良性和交界性叶状肿瘤行扩大切除术,恶性行单纯乳房切除术是最佳术式^[21]。肿瘤大小被认为是影响复发的重要因素^[22]。对于恶性叶状肿瘤,肿瘤直径2.0~10.0 cm仅行肿物切除术,肿瘤直径>10.0 cm仅行乳房切除术的复发率会大大增加^[23]。Eroglu 等^[24]认为复发与肿瘤恶性程度有关。但Chaney 等^[25]对101例乳腺叶状肿瘤患者的临床资料进行分析后发现,年龄、肿块大小、肿瘤恶性程度及保留乳房和单纯切除对局部复发均无影响($P>0.050$)。在本组患者中,

40 例良性叶状肿瘤患者,其中 8 例复发,而在 8 例复发病例中,6 例行区段切除术,良性肿瘤行扩大切除术较区段切除术的复发风险降低至 94/1000, Cox 回归模型中亦显示手术方式为保护因素,手术范围扩大后复发风险随之降低。Meta 分析显示,扩大切除术并不能降低复发率^[3]。由于本组患者中恶性病例数较少,2 例中有 1 例复发,对于其复发率是否高于良性和交界性肿瘤还有待于进一步研究。

肿瘤直径大于 10.0 cm、细胞增生活跃、周围浸润生长、恶性叶状肿瘤手术方式能够预测复发的可能性,伴随疼痛、绝经状态、高度细胞多型性和高细胞活性被证实为预后因素^[26]。WHO 提出有丝分裂指数、肿瘤边缘和细胞多形性能预测生存和复发,从而能够加强肿瘤分类标准化的重要性^[4]。虽然 WHO 并没有将肿瘤大小列入标准中,但其早已被 de Roos 等^[27]证实为影响生存时间和预后因素的重要预后指标。文献报道,间质增生和病理组织学分型是影响乳腺叶状肿瘤预后的因素^[28]。本研究通过 Cox 比例风险模型分析发现,不同手术方式和不同组织学等级的患者间局部复发差异有统计学意义,是影响预后的主要因素(P 均 <0.050)。中位随访 24.9 个月时,本组患者均未发生远处转移。而 WHO 统计总体转移率为 10% (良性 0,交界性 4% 和恶性 22%)^[4]。

总之,乳腺叶状肿瘤是一种较少见的乳腺疾病,容易误诊,手术是有效的治疗方法,且应该选择切除范围较大的手术方式,尤其是恶性程度高的患者,并建议其定期复查,及早治疗。

参考文献

- [1] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2003.
- [2] Treves N, Sunderland D. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a malignant and a benign tumour[J]. Cancer, 1951, 4(6):1286-1332.
- [3] Barth RJ Jr. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumours[J]. Breast Cancer Res Treat, 1999, 57(3):291-295.
- [4] WHO. Histological typing of breast tumors. 2nd ed. International histological classification of tumors No. 2 [M]. Geneva: WHO, 1981:19.
- [5] Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the mammary gland[M]. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1993:107.
- [6] 李树玲. 乳腺肿瘤学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2000:639-641.
- [7] Tan PH, Jayabaskar R, Chuah KL, et al. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 123(4):529-540.
- [8] Campagnaro EL, Wood side KJ, Xiao SY, et al. Cystosarcoma phyllodes (phyllodes tumor) of the male breast[J]. Surgery, 2003, 133(6):689-691.
- [9] Pandey M, Mathew A, Kattoor J, et al. Malignant phyllodes tumor[J]. Breast J, 2001, 7(6):411-416.

- [10] Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours[J]. Postgrad Med J, 2001, 77(909):428-435.
- [11] Rajan PB, Cranor ML, Rosen PP. Cystosarcoma phyllodes in adolescent girls and young women: a study of 45 patients [J]. Am J SurgPathol, 1998, 22(1):64-69.
- [12] Chao TC, Lo YF, Chen SC, et al. Sonographic features of phyllodes tumors of the breast [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002, 20(1):64-71.
- [13] Reinfuss M, Mitus J, Duda K, et al. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumour of the breast: an analysis of 170 cases[J]. Cancer, 1996, 77(5):910-916.
- [14] Soumarova R, Seneklova Z, Horova H, et al. Retrospective analysis of 25 women with malignant cystosarcoma phyllodes treatment results[J]. Arch Gynecol Obstet, 2004, 269(4):278-281.
- [15] Telli ML, Horst KC, Guardino AE, et al. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2007, 5(3):324-330.
- [16] Belkacemi Y, Bousquet G, Marsiglia H, et al. Phyllodes tumor of the breast[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70(2):492-500.
- [17] Taira N, Takabatake D, Aogi K, et al. 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[J]. Jpn J Clin Oncol, 2007, 37(10):730-736.
- [18] Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors[J]. Arch Surg, 1999, 134(5):487-492.
- [19] Bhargav PV, Mishra A, Agrawal G, et al. Phyllodes tumour of the breast: Clinicopathological analysis of recurrent vs. nonrecurrent cases[J]. Asina J Surg, 2009, 32(4):224-228.
- [20] Tan EY, Tan PH, Yong WS, et al. Recurrent phyllodes tumours of the breast: pathological features and clinical implications[J]. ANZ J Surg, 2006, 76(6):476-480.
- [21] Verma S, Singh RK, Rai A, et al. Extent of surgery in the management of phyllodes tumor of the breast: A retrospective multicenter study from India[J]. J Cancer Res Ther, 2010, 6(4):511-515.
- [22] Kapali AS, Singh M, Deo SV, et al. Aggressive palliative surgery in metastatic phyllodes tumor: Impact on quality of life [J]. Indian J Palliat Care, 2010, 16(2):101-104.
- [23] Pezner RD, Schultheiss TE, Paz IB. Malignant phyllodes tumor of the breast: local control rates with surgery alone[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(3):710-713.
- [24] Eroglu E, Irkkan C, Ozsoy M, et al. Phyllodes tumor of the breast: case series of 40 patients[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2004, 25(1):123-125.
- [25] Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast[J]. Cancer, 2000, 89(7):1502-1511.
- [26] Roa JC, Tapia O, Carrasco P, et al. Prognostic factors of phyllodes tumor of the breast[J]. Pathol Int, 2006, 56(5):309-314.
- [27] de Roos WK, Kaye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical phyllodes tumours of the breast [J]. Br J Surg, 1999, 86(3):396-399.
- [28] Lenhard MS, Kahlert S, Hims I, et al. Phyllodes tumour of the breast: Clinical follow-up of 33 cases of this rare disease [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008, 138(2):217-221.

(收稿日期:2011-04-22)

(本文编辑:罗承丽)

张明迪, 郝新宇. 乳腺叶状肿瘤局部复发的临床风险因素分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(3):264-271.