

· 病例报告 ·

巨大恶性乳腺叶状肿瘤伴感染性休克一例

崔凤强 巫姜 樊菁 王廷 凌瑞

乳腺叶状肿瘤(phyllodes tumor, PT)是一种罕见的乳腺肿瘤,在所有原发性乳腺肿瘤中仅占 0.3%~0.9%,好发于 35~55 岁的中年女性^[1]。史凤毅等^[2]收集到 2 215 例同期乳腺患者,其中 PT 273 例,占同期乳腺肿瘤的 1.03%。第四军医大学西京医院甲乳血管外科收治巨大恶性乳腺 PT 伴感染性休克 1 例。笔者复习相关文献,以期提高临床医师对该病的认识。

一、病例资料

患者,女,64 岁,发现右乳肿块 8 年,快速增大 2 个月,于 2015 年 11 月 20 日入院,查体:血压 86/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),心率 134 次/分,体温 39.2℃,呼吸 23 次/分。精神较差,神志淡漠,全身浮肿,脉搏细弱,右侧乳腺可见一融合肿块约 30.0 cm×26.0 cm,质硬,表面可见扩张静脉及溃疡,较大溃疡面积约 5.0 cm×6.0 cm,有脓性分泌物及少许暗红色血性物质流出,伴恶臭,右侧乳房表面皮肤发红、肿胀,皮温高,乳头因肿瘤挤压变形移位(图 1),右侧腋窝未扪及肿大淋巴结。左乳及左腋下未查见异常。既往无其他疾病。乳腺超声检查提示:右侧乳腺巨大混合回声包块,未探及边界,内可见液性暗区。血常规提示:白细胞 $20.62 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 94.1%,白蛋白 21.4 g/L,钾 2.85 mmol/L,钠 135.20 mmol/L。

患者入院后积极给予补液、输血,纠正电解质紊乱,抗感染等治疗,完善全身检查,未见全身转移。于 2015 年 11 月 30 日在全身麻醉下行右侧乳腺单纯切除术+皮瓣转移(左侧乳腺带蒂皮瓣)+右侧腋窝淋巴结清扫术。术后切除瘤体称重为 10.35 kg(图 2)。术后胸壁切口缝合完整(图 3)。术后病理结果:间质增生活跃,核分裂象多见,约 10 个/10 高倍视野(high power field, HPF),符合乳腺恶性 PT,淋巴结 0/14,免疫组织化学结果:ER(-),PR(-),钙结合蛋白 S-100(-),平滑肌肌动蛋白(-),Ki67 约 30%,细胞周期蛋白依赖性激酶 4(+),波形蛋白(+),CK 单广谱抗体 AE1/AE3(-),B 淋巴细胞瘤-2 蛋白(-)。术后 40 d,复查超声提示局部复发(图 4),于 2016 年 1 月 19 日再次行手术切除,术中见肿瘤呈浸润性生长,侵及胸大肌,遂行肿瘤扩大切除,同时行背阔肌皮瓣转移+局部植皮术。术后病理提示:核分裂象多见(图 5),约 13 个/10 HPF,侵及周围肌肉及脂肪组织,肿瘤组织距离皮肤长轴涂墨切缘约 0.2 cm,皮肤短轴切缘及基底部未见肿瘤组织。患者于第 2 次术后 2 个月,因肝、肺广泛转移死亡。

二、讨论

(一)发病机制研究

乳腺 PT 发病机制目前尚不清楚。Hodges 等^[3]认为某些等位基因的缺失和扩增可使纤维腺瘤发展成为 PT,并且有些肿瘤同时具有纤维腺瘤和 PT 的特征。另一项研究表明,老年患者中 ER β 高表达可能是 PT 发病的一个独立因素,妊娠期可以发病,雌激素水平升高也可能与该病有关^[4]。

(二)病理特征

PT 的临床症状极不典型,误诊率较高。病理检查提示,PT 是一组类似于乳腺纤维腺瘤的局限性双相分化肿瘤,其基本特点是由 2 层纤维上皮构成的裂隙及周围分布丰富的间质细胞共同形成的肿瘤。远处转移多与组织病理特点有关,包括肿块巨大(直径大于 10.0 cm),浸润性生长,间质增生明显,细胞核分裂象较多^[5]。按照 2003 年 WHO 乳腺 PT 分类标准^[6]:(1)良性 PT,肿瘤呈膨胀性生长,间质中度增生,细胞分布均匀,无明显多形性和异型性,核分裂象少(0~4 个/10 HPF);(2)交界性 PT,肿瘤可有浸润性边缘,间质中度增生,核分裂象较多(5~9 个/10 HPF),异源性成分较少,出血坏死不明显;(3)恶性 PT,肿瘤呈明显浸润性生长,间质过度生长明显,细胞具有显著的多形性和异型性,核分裂象多(大于 10 个/10 HPF),可有肉瘤等异源性成分,出血坏死明显。

(三)治疗

1. 外科手术

手术是乳腺 PT 首选的治疗手段。有学者认为,良性乳腺 PT 应切除肿瘤及其边缘大于 1.0 cm 的正常腺体组织;交界性及恶性 PT 需要局部扩大切除,要求术中冰冻切缘阴性,切缘阳性是局部复发的主要危险因素^[7]。若肿瘤最大直径大于 5.0 cm,年龄大于 50 岁,或有其他局部复发及转移的高危因素,应行乳房切除术^[8]。有文献报道,肿瘤直径大于 10.0 cm 需行乳腺全切^[9]。还有文献报道,凡是恶性叶状肿瘤,因局部复发率较高,不论肿瘤大小均需行乳腺全切^[10]。乳腺全切的标准具体可根据乳腺及肿瘤大小决定,文献报道不一。笔者认为对于下列情况可考虑扩大手术范围:(1)若肿瘤侵及胸大肌筋膜,需同时切除胸大肌;(2)若与乳腺瘤并存,需清扫腋窝淋巴结;(3)良性病变经局部切除后反复复发者,按恶性 PT 处理^[9]。本例患者虽然肿瘤巨大,但术后病理提示腋窝淋巴结 0/14,与文献报道吻合,所以不推荐常规清扫腋窝淋巴结,除非术中或术前证实腋窝淋巴结存在转移。

2. 化疗

PT 对化疗不敏感,化疗的获益并不明显,可能与样本量较少有关。一项包含 28 例患者的观察性研究报道,在术后给予多柔比星 65 mg/m²和达卡巴嗪 960 mg/m²静滴;辅助化



图 1 乳腺巨大恶性叶状肿瘤患者术前照片

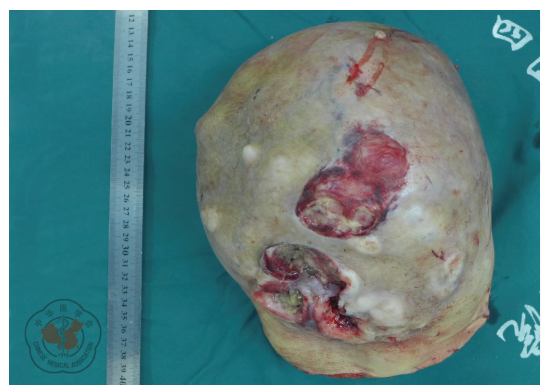


图 2 乳腺巨大恶性叶状肿瘤患者手术切除的瘤体标本

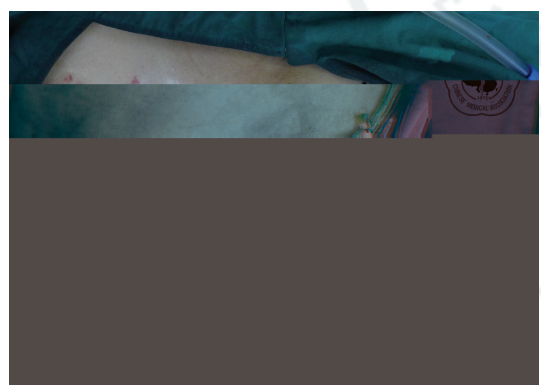
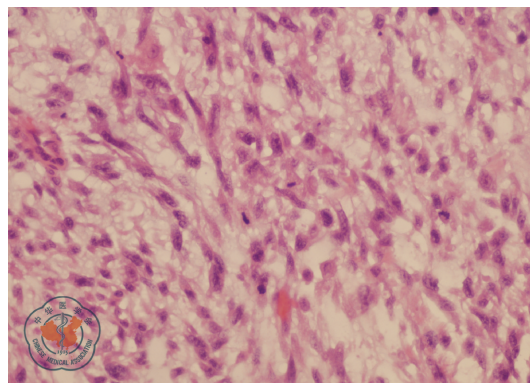


图 3 乳腺巨大恶性叶状肿瘤患者术后切口照片



图 4 乳腺巨大恶性叶状肿瘤患者术后切口局部超声图



注:可见核分裂象

图 5 乳腺巨大恶性叶状肿瘤患者第 2 次术后病理图(HE ×400)

疗 4 个周期,患者 5 年无复发生存率分别为化疗组 58%,未化疗组 86%,证明此 2 种化疗药物并未改善患者的生存率^[11]。林彩虹等^[12]对 3 例复发的交界性 PT 给予表柔比星(100 mg/m², 24 h 静脉泵入,第 1 天)+异环磷酰胺(10 g/m², 96 h 静脉泵入,第 2~5 天)化疗,共化疗 4~6 个周期,治疗后复查胸部 CT 评价为部分缓解。因为乳腺 PT 发病率较低,并没有大规模的临床试验数据,多数都是治疗经验及病例报道。学者们认为化疗及放射治疗应该用于肿瘤直径大于 5.0 cm、高复发风险或复发的恶性 PT,对预防局部复发可起到一定的积极作用,并且,针对良性及交界性 PT 不建议化疗^[13]。本例患者因术前存在感染性休克,术后一般状况较差,无法耐受化疗,术后 40 d 拟行化疗,复查超声提示局部复发而再次行手术治疗。

3. 内分泌治疗

有文献报道,恶性 PT 有 75% 患者 PR(+), 58% ER(+), 乳腺 PT 发病与高雌激素水平相关^[14],这说明内分泌治疗对本病可能有效。然而,另一篇文献报道,虽然 PT 的激素受体阳性比例较高,但内分泌治疗无可靠依据^[15]。因患者术后免疫组织化学提示 ER、PR 均为(-),未行内分泌治疗。

三、结论

恶性 PT 患者,尤其是反复复发及转移者应该接受化疗及局部放射治疗以减少复发风险。文献报道 PT 病理组织学等级、核分裂、肿瘤坏死与局部复发、死亡有线性关系^[2]。区分良恶性是判断预后及复发的最重要因素。病理学家认为良恶性可以从间质细胞丰富程度、浸润性边界、细胞异型性、核分裂数目、肿瘤性坏死、是否伴有异源性成分等方面进行鉴别^[16]。肿瘤复发与乳腺 PT 的类型、手术方式、细胞核分裂情况和间质过度生长有关^[17]。PT 生长到一定程度,可影响全身状况。本例患者出现感染性休克、电解质紊乱、瘤体内组织坏死等情况,术前休克、感染等全身状况较差,可能是术后较早出现转移的重要原因。甚至文献报道巨大恶性 PT 合并低血糖,影响治疗及预后^[18]。

总之,恶性 PT 较乳腺癌预后好,但巨大恶性 PT 尤其是合并感染性休克等全身疾病的患者,术后局部复发率较高,较早出现全身转移,预后相对较差。一旦确诊为乳腺 PT,尽

早手术切除是提高预后的最佳办法。

【关键词】 乳腺肿瘤; 叶状瘤; 感染; 休克, 脓毒性

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 B

参 考 文 献

- [1] Cheng F, Qin JJ, Yu MN, et al. De novo phyllodes tumor in an adolescent female after liver transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(1): E12-14.
- [2] 史凤毅, 叶海军, 刘英杰, 等. 乳腺叶状肿瘤——附 273 例报告及文献复习[J]. *中华临床医学卫生杂志*, 2007, 5(3): 34-37.
- [3] Hodges KB, Abdul-Karim FW, Wang M, et al. Evidence for transformation of fibroadenoma of the breast to malignant phyllodes tumor[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2009, 17(4): 345-350.
- [4] Sapion A, Bosco M, Cassoni P, et al. Estrogen receptor-beta is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(4): 599-606.
- [5] Barrio AV, Clark BD, Goldberg JI, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(10): 2961-2970.
- [6] Putti TC, Pinder SE, Elston CW, et al. Breast pathology practice: most common problems in a consultation service[J]. *Histopathology*, 2005, 47(5): 445-457.
- [7] 刘战从, 王丽萍, 李贺鹏. 乳腺叶状肿瘤的诊断与治疗[J]. *中国癌症防治杂志*, 2014, 6(1): 64-66.
- [8] 赵静, 高贞, 李庆霞, 等. 乳腺叶状肿瘤临床诊治分析[J]. *临床误诊误治*, 2014, 27(12): 7-10.
- [9] 汪建光, 朱琨, 李康, 等. 巨大良性乳腺叶状肿瘤 1 例报道及文献复习[J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(8): 1576-1578.
- [10] Guillot E, Couturaud B, Rey F, et al. Management of phyllodes breast tumors[J]. *Breast J*, 2011, 17(2): 129-137.
- [11] Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast[J]. *Breast J*, 2007, 13(6): 551-556.
- [12] 林彩虹, 袁苑, 高春会. 乳腺交界性叶状肿瘤术后远处转移三例报告[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2014, 21(8): 937-938.
- [13] 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.
- [14] 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[J]. *Am J Clin Pathol*, 2002, 118: 522-526.
- [15] Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, et al. Phyllodes tumor of breast: a review article[J]. *ISRN Surg*, 2013, 2013: 361-469.
- [16] 黎三艳, 张声, 陈林莺, 等. 临床病理特征在鉴别叶状肿瘤与纤维腺瘤中的意义[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(17): 1880-1882.
- [17] 黄泽楠, 曾维根, 刘宇, 等. 乳腺叶状肿瘤 60 例临床病理分析[J/CD]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2014, 8(3): 42-45.
- [18] Pacioles T, Seth R, Orellana C, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast presenting with hypoglycemia: a case report and literature review[J]. *Cancer Manag Res*, 2014, 6: 467-473.

(收稿日期: 2016-04-01)

(本文编辑: 宗贝歌)

崔凤强, 巫姜, 樊菁, 等. 巨大恶性乳腺叶状肿瘤伴感染性休克一例[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2017, 11(1): 62-64.