

· 短篇 ·

低龄女性叶状肿瘤病例报道一例并文献回顾*

北京大学深圳医院乳腺外科 (广东 深圳 518036)

崔军威 杨满 高睿 李峰 何劲松 韦伟

【中图分类号】R737.9

【文献标识码】D

【基金项目】深圳市“三名工程”项目资助(项目编号: SZSM201612010)

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2020.01.041

乳腺叶状肿瘤(breast phyllodes tumors, BPT)是一种相对少见的乳腺肿瘤,其发病率约占乳腺肿瘤的0.3%~0.9%,可发生于任何年龄,但主要发生在35~55岁的女性,发生于低龄女性罕见。检索国内报道叶状肿瘤病例中,最小发病年龄11岁^[1],近期我院收治了1名10岁未成年女性,手术病理诊断叶状肿瘤。现就其诊治资料报道如下并行相关文献回顾分析。

1 病例资料

患者女性,10岁,1月前无意中发现右侧乳腺较对侧明显肿大,伴乳头、乳晕糜烂及乳房皮肤红肿,无疼痛等不适,自行外涂百多邦未见明显好转。20天前自觉右乳房较前明显变大,就诊当地医院查彩超提示右侧乳腺肿大,考虑炎症,未予特殊处理,后来我院就诊并收治入院。

患者入院体格检查提示双侧乳房明显不对称,其中右侧乳房皮肤红肿伴乳头、乳晕区轻度糜烂,皮温正常,右侧乳房可触及大小约15cm×10cm肿物,边界清楚,活动度尚可,无明显压痛(图1-2)。辅助检查:乳腺磁共振检查提示右乳见一巨大分叶状团块,边缘较清晰,大小约86×100×103mm,增强扫描病灶明显均匀强化,动态强化曲线呈上升型,周围血管丰富,病灶深部未累及胸壁肌层,前缘未累及皮肤及皮下组织(图3)。入院完善右侧乳腺肿物粗针穿刺活检术,术后常规病理提示纤维上皮性肿瘤,需鉴别于幼年性纤维腺瘤及叶状肿瘤,建议肿物完整切除后进一步送检。患者于2018年4月17日行右侧乳腺巨大肿物切除术和右侧乳腺成形手术,术中见肿瘤大小约15cm×12cm,边界清楚,质地韧,重量约0.56Kg(图

4-5、图6)。术后常规病理检查提示右侧乳腺纤维上皮性肿瘤,考虑良性叶状肿瘤(图7)。目前患者定期复诊随访,术后恢复良好。

2 讨论

BPT近年发病率逐渐上升趋势,发病年龄亦趋于年轻化,大部分患者就诊时肿瘤体积较大、增长较快,偶伴皮肤破溃,需仔细鉴别良恶性,在临床诊疗过程中需要警惕。本例患者发病年龄仅10周岁,起病初期患者及家属误以为青春期乳房发育而导致未及时诊治,后期肿瘤进展速度较快,较为罕见。现回顾近年来发表相关文献,对未成年女性BPT发病机制、诊治方式和预后进行总结。

2.1 发病机制 针对BPT发病原因目前还不十分清楚,可能和体内雌激素水平失调有关。月经初潮前后内分泌功能为不稳定阶段,体内内分泌激素易发生变化,出现乳腺细胞的生长异常。BPT属于纤维上皮性肿瘤,其早期生物学特性多与纤维腺瘤相似,也是临床治疗中易误诊的主要原因之一。在BPT生长过程中,其上皮成分和间质成分发生异常,细胞获得过度增殖能力,瘤体短期内迅速增大,部分可出现向皮肤、胸肌等部位浸润性生长甚至远处转移^[2]。针对这一现象,目前认为可能与上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)机制有关。有研究发现EMT中重要标记物如TGF-β、HMG2等随着BPT恶性度增高而表达增加,E-钙粘蛋白(E-cadherin)及波形蛋白(vimentin)在不同类别BPT中的表达不同,其二者作为EMT过程的重要分子标志物,在良性、交界性、恶性BPT中E-cadherin表达依次降低,而vimentin表达依次升高,表明分叶状肿瘤的发生机制

有可能涉及上皮间质转化过程,且在恶性PTB中EMT程度增加^[3]。E-cadherin的缺失和vimentin异常升高,直接导致上皮细胞间黏附性降低,间质细胞大量增殖并获得变形、迁徙能力,短时间内占据乳腺大部分组织,甚至发生远处转移。此外,一些研究还提示细胞信号通路如Wnt/ β -cantenin通路的异常活化与BPT发病机制有关^[4]。在BPT的细胞质中 β -cantenin存在表达异常增高,后者具有可以促使细胞大量增殖、抑制细胞凋亡的作用,为肿瘤的发生、发展提供条件。其他机制还包括基因突变、家系遗传、环境等因素,最近有研究发现乳腺叶状肿瘤存在MED12基因突变,在良性BPT中MED12突变率高达50%,且该基因的突变与Wnt、TGFB和THRA信号通路异常活化有关,有望成为鉴别、诊断BPT的分子指标之一^[5-6]。

2.2 治疗方式 BPT治疗方式主要以手术治疗为主,手术的目的在于彻底切除肿瘤、降低复发风险,临床中手术方式包括肿瘤扩大切除术、肿瘤及腺体整体切除联合乳房重建手术等。采用何种手术方式,结合目前已有文献报道和临床实践工作,作者认为要多因素综合考虑。对于良性BPT、肿瘤直径小于5cm、患者乳房体积较大(B罩杯以上),可考虑扩大切除术,切除范围包括肿瘤及周围1cm正常腺体组织,即能完整切成瘤体,也能保持乳房基本外形。部分肿瘤直径大于10cm,可考虑单纯乳房切除,有美观要求的女性联合乳房假体重建手术。肿瘤直径处于5-10cm之间的患者,需要根据患者乳房大小、美观等因素慎重选择手术方式。

交界性、恶性BPT行单纯乳房切除手术,年轻女性可考虑术中联合乳房重建手术。交界性BPT有潜在恶性征象,复发后转变为恶性BPT概率较大。作者曾诊治过一名交界性BPT患者,术后复发转变为恶性BPT并出现肺部转移。因此对于交界性BPT和恶性BPT手术方式都建议行单纯乳房切除术,虽然术后并不能完全杜绝BPT复发,但是可显著降低复发、转移率。BPT转移途径主要为血道转移,淋巴结转移率低于1%^[7-8],因此目前对于BPT是否行腋窝前哨淋巴结活检手术目前存在争议。作者认为,恶性BPT如需行腋窝淋巴结评估,可参考下列条件之一:(1)BPT合并浸润性癌成分;(2)术前影像学检查或查体怀疑腋窝淋巴结异常;(3)BPT侵犯胸大肌或者皮肤。

手术后放疗、化疗对BPT而言,目前还存在争议,一般仅对交界性和恶性BPT进行术后辅助治疗。国外曾有学者研究放疗对交界性、恶性BPT术后治疗效果,发现放疗可以延长患者无病生存期^[9]。国内荟

萃分析研究显示总体而言,接受辅助放疗的患者相比未接受辅助放疗的患者而言拥有更低的局部复发风险,特别指出,辅助放疗能够降低行保乳手术的交界性和恶性乳腺叶状肿瘤患者局部复发风险^[10]。目前BPT术后辅助化疗、内分泌治疗尚无明确指南和大型循证学依据支持。

2.3 预后 恶性和交界性BPT术后复发率高于良性BPT,有研究发现恶性和交界性BPT 5年的局部复发率约16.6%^[11],即使行全乳房切成,依旧存在术后肿瘤复发情况,手术前需要与患者进行充分告知和沟通。BPT复发的高峰时间段在术后2年以内,故一般建议患者术后每6个月复诊,高危人群可3个月密切随访。因此,首次手术切除范围(包括手术切缘评估等)、对BPT的重视程度、相关预后分子指标的检测等对患者预后都十分重要。

参考文献

- [1] 史凤毅,吴雪峥,刘英杰,等.505例乳腺叶状肿瘤局部复发临床风险因素分析[J].锦州医科大学学报,2009,30(4):310-313.
- [2] 金华,谢晓丽,周敏,等.青春期女性乳腺叶状肿瘤13例临床病理分析[J].诊断病理学杂志,2017,24(4):258-262.
- [3] 徐源.上皮间质转化标志物E-cadherin及Vimentin在乳腺分叶状肿瘤中的表达及意义[D].西南医科大学,2016.
- [4] Lacroixtriki M,Geyer F C,Lambros M B,et al.尾-catenin/Wntsignalling pathway in fibromatosis, metaplastic carcinomas and phyllodestumours of the breast[J].Mod Pathol,2010,23(11):1438.
- [5] La é M,Gardrat S,Rondeau S,et al.MED12 mutations in breast phyllodes tumors: evidence of temporal tumoral heterogeneity and identification of associated critical signaling pathways[J].Oncotarget,2016,7(51):84428-84438.
- [6] Nozad S,Sheehan C E,Gay L M,et al.Comprehensive genomic profiling of malignant phyllodes tumors of the breast[J].Breast Cancer Research & Treatment,2017,162(3):1-6.
- [7] Chen W H,Cheng S P,Tzen C Y,et al.Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases[J].Journal of Surgical Oncology,2010,91(3):185-194.
- [8] Benjamin Y Tan,et al.Phyllodestumours of the breast: a consensus review. Histopathology,2016,68, 5-21.
- [9] Jr B R,Wells W A,Mitchell S E,et al.A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodestumors[J].Annals of Surgical Oncology,2009,16(8):2288.
- [10] 曾石岩.辅助放疗对交界性和恶性乳腺叶状肿瘤的治疗价值:系统评价和Meta分析[D].重庆医科大学,2015.
- [11] Choi N,Kim K,Shin K H,et al.Malignant and borderline phyllodes tumors of the breast: a multicenter study of 362 patients (KROC 16-08)[J].Breast Cancer Research and Treatment,2018:1-10.

(本文图片见封二)

【收稿日期】2018-09-11

低龄女性叶状肿瘤病例报道一例并文献回顾*

(图片正文见第109页)

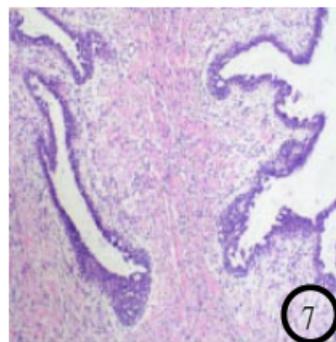


图1-2 患者术前右侧乳房正、侧面观。**图3** 患者术前乳腺肿物MRT1WI增强扫描图像。**图4-5** 患者术中右侧乳腺肿物形态及大小。**图6** 患者右侧乳腺肿物重量。**图7** 肿物术后常规病理镜下结构。