

• 论 著 •

# 96例乳腺叶状肿瘤复发转移及预后相关因素分析



刘姍灵, 冉冉, 涂刚

重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科(重庆 400016)

**【摘要】** 目的 分析乳腺叶状肿瘤患者的临床病理因素与局部复发、远处转移及预后的关系。方法 回顾性分析 2011 年 3 月至 2018 年 12 月期间重庆医科大学附属第一医院收治的 96 例乳腺叶状肿瘤患者的临床病理及随访资料, 采用  $\chi^2$  检验及 logistic 多因素回归分析患者临床病理因素与局部复发和远处转移的关系; 运用 Kaplan-Meier 法计算无病生存率 (DFS), 采用 log-rank 检验及 Cox 比例风险模型分析患者各临床病理因素与预后的关系。结果 96 例乳腺叶状肿瘤患者中 94 例为单侧发病, 2 例为双侧发病; 良性 36 例, 交界性 34 例, 恶性 26 例。有 27 例患者术后出现局部复发, 4 例患者发生远处转移, 4 例患者死亡, 1、3、5 年累积 DFS 分别为 81.2%、64.9%、64.9%, 5 年累积总生存率为 92.3%。多因素分析显示, 年龄、肿瘤类型和手术方式与局部复发有关 ( $P < 0.050$ ), 未发现各临床病理因素与远处转移有关 ( $P > 0.050$ ), 发现肿瘤类型是影响预后的独立影响因素 ( $P < 0.050$ )。结论 乳腺叶状肿瘤复发率较高, 年龄及肿瘤类型是影响术后局部复发的独立因素, 外科手术为主要治疗方式, 扩大切除术或乳房全切除术为可供选择的手术方式。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 叶状肿瘤; 复发; 预后

## Analysis of recurrence, metastasis, and prognostic factors in 96 patients with phyllodes tumor of breast

LIU Shanling, RAN Ran, TU Gang

Department of Endocrine and Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, P. R. China  
Corresponding author: TU Gang, Email: tugang68@126.com

**【Abstract】 Objective** To study the relationship between clinical features of patients with phyllodes tumor of breast (PTB) and recurrence, distant metastasis, and prognosis. **Methods** The clinical data of 96 patients with PTB treated in this hospital from March 2011 to December 2018 were retrospectively analyzed. The correlation of clinical features with local recurrence and distant metastasis were analyzed by the Chi-square test and logistic regression. The Kaplan-Meier method was used to compute disease-free survival (DFS). The correlation of clinical features with prognosis was analyzed by the log-rank test and Cox regression. **Results** Ninety-four patients with PTB showed the unilateral single nodule, 2 patients showed the bilateral nodule. The benign tumor had 36 patients, borderline tumor had 34 patients, malignant tumor had 26 patients. A total of 27 patients had local recurrence, 4 patients had distant metastasis, 4 patients died during the follow-up period. The 1-, 3-, and 5-year accumulate DFS rate was 81.2%, 64.9%, and 64.9%, respectively. The accumulate 5-year overall survival rate was 92.3%. The multivariate analysis showed that the age, types of tumor, and surgical method were related to the local recurrence ( $P < 0.050$ ), and no clinicopathological factors were found to be related to the distant metastasis ( $P > 0.050$ ). It was found that type of tumor was the independent factor affecting prognosis ( $P < 0.050$ ). **Conclusions** For PTB, the recurrence rate is higher, the age and tumor types are the independent recurrent factors. Surgical treatment is the primary management, extend resection and mastectomy are alternative operation.

**【Keywords】** breast neoplasm; phyllodes tumor; recurrence; prognosis

乳腺叶状肿瘤 (phyllodes tumor of breast, PTB)

由上皮细胞和纤维组织组成, 是一种临床上少见的乳腺疾病, 仅占乳腺肿瘤的 0.3% ~ 0.9%<sup>[1]</sup>。2003 年 WHO 根据间质增生、细胞异型性、多形性、有丝分裂指数等<sup>[2]</sup>提出了 PTB 良性、交界性、恶性的具体

DOI: 10.7507/1007-9424.201906098

通信作者: 涂刚, Email: tugang68@126.com

组织学分类标准。PTB 的生物学行为个体差异大, 良性、交界性及恶性均可出现局部复发, 高度恶性者可出现远处转移并导致死亡。近年来 PTB 的发病率较前上升, 多出现局部复发及偶有远处转移, 其预后难以预测<sup>[3-4]</sup>。本研究对 96 例 PTB 患者的临床资料及随访情况进行回顾性分析, 探讨 PTB 的临床特点以及复发、转移的危险因素及预后情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2011 年 3 月至 2018 年 12 月期间于重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科行手术治疗且术后病理检查证实为 PTB 的 96 例患者的临床病理资料。纳入标准: ① 接受手术治疗且经病理学诊断确诊; ② 临床及病理资料保存完善; ③ 患者及家属知情同意并能配合随访。排除标准: ① 未经病理学诊断患者; ② 无法良好配合随访。患者均为女性, 年龄 12~65 岁、(46±9) 岁。未来潮者 1 例, 未绝经者 67 例, 绝经者 28 例。左侧 43 例, 右侧 51 例, 双侧发病 2 例。病史 5 d~10 年。肿块直径为 0.8~30.0 cm、(4.0±3.0) cm。10 例 (10.2%) 发病先后患有纤维腺瘤。围术期检查均无远处转移。

### 1.2 治疗方式

所有患者均采用手术治疗, 其中包块切除术 55 例 (其中包块切除术+自体脂肪填充 2 例), 扩大切除术 17 例, 乳房全切除术 24 例 (单纯乳房切除术 12 例、乳房全切除+腋窝淋巴结清扫术 7 例、乳房全切除+I 期假体/背阔肌重建术 5 例)。

### 1.3 术后随访

采取电话随访或门诊随访患者术后是否行辅助治疗、生存情况及肿瘤复发、转移情况, 随访截至 2019 年 3 月 31 日。

### 1.4 统计学方法

运用 SPSS 23.0 进行数据处理。计数资料采用  $\chi^2$  检验。各临床病理因素与复发、转移及预后的关系分别采用 logistic 多因素回归分析和 Cox 比例风险模型分析。Kaplan-Meier 法计算无病生存率 (disease-free survival, DFS) 并采用 log-rank 检验。检验水准  $\alpha=0.050$ 。

## 2 结果

### 2.1 患者病理结果

96 例 PTB 的术后病理结果显示良性 36 例, 交界性 34 例, 恶性 26 例。术中行腋窝淋巴结清扫的

7 例患者中 1 例出现腋窝淋巴结转移 (5/14)。

### 2.2 患者随访情况

随访截至 2019 年 3 月 31 日, 随访率 100%, 随访时间 1~96 个月, 中位随访时间 40 个月。2 例患者术前已接受化疗, 2 例患者术后行化疗, 3 例术后行放疗。27 例患者术后出现局部复发, 均再次行手术, 术后病理均为 PTB, 其中 4 例初次为恶性而再次手术病理诊断为交界性, 1 例初次为良性而再次手术病理诊断为交界性。4 例患者发生远处转移, 其中 3 例出现肺转移, 1 例同时出现肺转移及骨转移。随访期内 4 例患者死亡, 1 例为复发后死亡, 3 例为出现远处转移后死亡。患者 1 年累积 DFS 为 81.2%、3 年和 5 年累积 DFS 均为 64.9%, 5 年累积总生存率为 92.3%, 见图 1。

### 2.3 影响局部复发、远处转移及预后的因素分析结果

单因素分析结果显示, 患者年龄、肿瘤类型和手术方式与肿瘤局部复发有关 ( $P<0.050$ ), 肿瘤类型及手术方式与远处转移有关 ( $P<0.050$ ), 年龄及肿瘤类型与 5 年 DFS 有关 ( $P<0.050$ ), 见表 1; 进一步的多因素分析结果显示, 年龄、肿瘤类型和手术方式是肿瘤局部复发的影响因素 ( $P<0.050$ , 表 2), 未发现影响远处转移的临床病理因素 ( $P>0.050$ , 表 3), 肿瘤类型是 PTB 患者预后的独立影响因素 ( $P<0.050$ , 表 4)。

## 3 讨论

PTB 是一种罕见的乳腺疾病<sup>[5]</sup>, 主要发生于女性, 中位年龄为 40~50 岁<sup>[6]</sup>, 极少数为未成年女性。本研究纳入的 96 例患者均为女性, 年龄 (46±9) 岁, 其中 2 例为未成年女性, 且显示出年龄与局部复发率有关。结果提示, 年轻女性 PTB 呈现出复发率更高的特点, 结合其病理类型, 选择更为积极的手术方式是降低复发风险的关键。

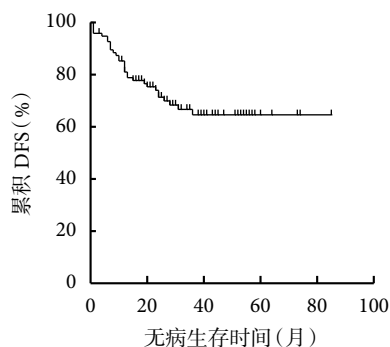


图 1 示 96 例 PTB 患者 DFS 曲线

表 1 影响 PTB 复发、转移和预后的单因素分析结果

临床因素	n	局部复发			远处转移			5 年累积 DFS		
		例数 (%)	$\chi^2$ 值	P 值	例数 (%)	$\chi^2$ 值	P 值	百分率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄										
<40 岁	16	10 (62.5)			0 (0)			28.3		
40 ~ 50 岁	56	12 (21.4)	11.232	0.004	2 (3.6)	1.789	0.409	76.1	11.103	0.004
>50 岁	24	5 (20.8)			2 (8.3)			64.0		
肿块直径										
<5 cm	59	14 (23.7)	2.796	0.095	1 (1.7)	2.164	0.141	70.5	3.438	0.064
≥5 cm	37	13 (35.1)			3 (8.1)			55.5		
月经状态										
无	29	5 (17.2)	2.435	0.119	3 (10.3)	4.370	0.070	68.4	0.241	0.623
有	67	22 (32.8)			1 (1.5)			63.5		
合并纤维腺瘤										
有	10	3 (30.0)	3.188	0.074	0 (0)	1.158	0.282	68.6	0.362	0.984
无	86	24 (27.9)			4 (4.7)			65.3		
肿瘤类型										
良性	36	5 (13.9)			0 (0)			84.9		
交界性	34	10 (29.4)	7.818	0.020	1 (2.9)	4.796	0.029	63.3	13.684	0.001
恶性	26	12 (46.2)			3 (11.5)			36.4		
手术方式										
包块切除术	55	20 (36.4)			0 (0)			59.2		
扩大切除术	17	5 (29.4)	6.511	0.039	0 (0)	10.161	0.001	69.9	1.530	0.465
乳房全切术	24	2 (8.3)			4 (16.7)			75.1		

表 2 影响 PTB 局部复发的 logistic 多因素分析结果

变量	$\beta$ 值	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR (95.0% CI)
年龄 (岁)					
<40	1.857	0.897	4.287	0.038	6.404 (1.104, 31.104)
40 ~ 50	0.128	0.776	0.027	0.869	1.136 (0.248, 5.195)
>50	-	-	-	-	1.000
肿瘤类型					
良性	-4.706	1.297	13.175	<0.001	0.009 (0.001, 0.115)
交界性	-3.064	1.191	6.615	0.010	0.047 (0.005, 0.482)
恶性	-	-	-	-	1.000
手术方式					
包块切除术	4.909	1.405	12.204	<0.001	1.355 (0.863, 2.127)
扩大切除术	3.773	1.397	7.299	0.007	0.435 (0.282, 1.718)
乳房全切术	-	-	-	-	1.000

表 3 影响 PTB 远处转移的 logistic 多因素分析结果

变量	$\beta$ 值	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR (95.0% CI)
肿瘤类型					
良性	-1.842	1.279	2.074	0.986	1.367 (0.384, 7.112)
交界性	-1.784	1.216	2.152	0.932	1.287 (0.298, 6.874)
恶性	-	-	-	-	1.000
手术方式					
包块切除术	-0.657	1.426	0.212	0.645	0.518 (0.032, 8.482)
扩大切除术	-1.784	1.216	2.152	0.932	1.287 (0.298, 6.874)
乳房全切术	-	-	-	-	1.000

表 4 影响 PTB 预后的 Cox 多因素分析结果

变量	$\beta$ 值	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	RR (95.0% CI)
年龄 (岁)					
<40	0.821	0.499	2.709	0.100	2.273 (0.855, 6.040)
40 ~ 50	-0.028	0.487	0.003	0.954	0.972 (0.375, 2.525)
>50	-	-	-	-	1.000
肿瘤类型					
良性	-1.549	0.538	8.290	0.004	0.212 (0.074, 0.610)
交界性	-0.594	0.417	2.036	0.154	0.552 (0.244, 1.249)
恶性	-	-	-	-	1.000

有研究<sup>[7-9]</sup>指出, PTB 组织学分级越高, 细胞异型性越大, 局部复发率及转移率越高。有文献<sup>[10]</sup>报道, 亚洲地区良性、交界性、恶性 PTB 的复发率分别为 10.9%、14.4%、29.6%, 良性、恶性 PTB 转移率分别为 0~3%、10%~35%。本研究中良性、交界性和恶性 PTB 的复发率分别为 13.9%、29.4% 和 46.2%, 远处转移率分别为 0、2.9% 和 11.5%, 多因素分析结果显示其肿瘤类型与局部复发有关, 而未发现其与远处转移有关。张珊珊等<sup>[11]</sup>提出, PTB 的复发率较高, 且随着复发次数增加而其恶性程度增加。本研究中有 1 例首诊为良性, 复发后其分型变为了交界性; 4 例首诊为恶性, 复发后其分型变为了交界性, 其原因可能是与术后再次出现局部复发时患者早期发现并及时就诊并行手术治疗相关, 仍有必要进一步探究 PTB 复发前后病理特征的演变情况, 有助于更好地评估其复发或转移情况。

目前, 手术仍为 PTB 的主要治疗方式。对于良性患者, 若肿瘤直径<2 cm 且乳房较小者可行包块切除术, 若肿瘤直径>2 cm 者可行扩大切除术; 若为交界性者建议行扩大切除术; 若为恶性者则行乳房全切除术<sup>[12]</sup>。本研究中所有患者均行手术治疗, 其中 55 例行局部包块切除术, 17 例行扩大切除术, 24 例行乳腺全切除术。但是 PTB 患者手术切除后仍具有较高复发率, 本组患者术后总复发率为 28.1%, 其中行局部包块切除术后复发率为 36.4%、行扩大切除术后复发率为 29.4%、行乳腺全切除术后复发率为 8.3%。分析其复发的原因可能与其生物学特性相关, 即使为良性 PTB, 临床上仍可表现出反复复发及转移。有研究<sup>[13]</sup>表明, 术后残留的肿瘤组织将成为肿瘤局部复发的主要来源, 手术切缘阳性是复发的主要原因。因此, 在手术切除过程中, 应保证手术切缘距离肿块至少 1 cm。在肿瘤切除后若不能保持乳房外形者, 可根据患者对美观的需求选择行自体脂肪填充、乳房重建、背阔肌皮瓣修补术等<sup>[14-15]</sup>。本研究中有 5 例患者行乳房全切除+ I 期假体或背阔肌重建, 2 例行包块切除术+自体脂肪填充, 随访期间均未出现局部复发或转移, 美容效果也较满意。另外, 目前普遍认为, PTB 主要通过血行转移, 少数出现腋窝淋巴结肿大但通常无转移(其淋巴结转移率<5%), 因此, 除非术前病理学证实腋窝淋巴结存在转移, 否则无须行腋窝淋巴结清扫<sup>[16-17]</sup>。本研究中, 术前检查发现腋窝淋巴结肿大的 7 例患者均行淋巴结清扫术, 仅 1 例有腋窝淋巴结转移。可见, 在实际临床工作中, 应根据肿瘤大小、肿瘤与乳房大小比例、病理

类型、是否存在淋巴结肿大、患者需求等选择合适的手术方式尤为重要。

虽然目前文献<sup>[18]</sup>报道 PTB 术后局部复发率为 8%~36%, 但是对于是否需行辅助治疗无统一认识, 在目前临床治疗中多不予以放疗或化疗。有文献<sup>[19]</sup>报道, 术后接受放疗的患者复发率为 4%, 而仅行手术而未接受放疗的患者为 8%, 结果提示, 术后放疗可能对降低复发率有一定影响。对于术后出现局部复发的患者, 有部分研究者<sup>[20]</sup>推荐对残留乳腺和胸壁进行放疗。目前无更多高质量的大量研究表明辅助化疗能够改善患者预后。另外, 虽然根据高发年龄及性别推测 PTB 可能与雌、孕激素的分泌代谢失调有关<sup>[21-22]</sup>, 但是近年来有研究<sup>[23]</sup>显示其发生及发展与激素受体关系并不密切, 因此, 对其采用内分泌治疗无明显作用。

总之, PTB 具有较高复发率, 可发生肺、骨、肝等远处转移, 扩大切除术及乳房全切除术为其主要的治疗方式。目前对 PTB 的复发、转移及预后分析仍基于小数据的回顾性研究, 需进一步探索其相关因素。

#### 重要声明

利益冲突声明: 本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明, 我们无相互竞争的利益。

作者贡献声明: 刘姝灵主要负责本文的数据收集、分析及撰写; 冉冉参与数据收集整理、校对; 涂刚教授对本文指导与修改。

伦理声明: 本研究通过了重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审批 [伦理编号: 2019 年科研伦理 (2019-072) 号]。

#### 参考文献

- 1 Zhou ZR, Wang CC, Yang ZZ, *et al.* Phyllodes tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence. *J Thorac Dis*, 2016, 8(11): 3361-3368.
- 2 WHO Classification of Tumours of the Breast. Fourth ed. WHO-OOMS, 2018 May 16 [Internet]. cited <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jspcodlan=1&codcol=70&codcch=4004>.
- 3 Chopra S, Muralikrishnan V, Brotto M. Youngest case of ductal carcinoma in situ arising within a benign phyllodes tumour: A case report. *Int J Surg Case Rep*, 2016, 24: 67-69.
- 4 Agha RA, Fowler AJ, Saetta A, *et al.* A protocol for the development of reporting criteria for surgical case reports: The SCARE statement. *Int J Surg*, 2016, 27: 187-189.
- 5 Ossa CA, Herazo F, Gil M, *et al.* Phyllodes tumor of the breast: a clinic-pathologic study of 77 cases in a Hispanic cohort. *Colomb Med (Cali)*, 2015, 46(3): 104-108.
- 6 Mituś J, Reinfuss M, Mituś JW, *et al.* Malignant phyllodes tumor of the breast: treatment and prognosis. *Breast J*, 2014, 20(6): 639-644.
- 7 Islam S, Shah J, Harnarayan P, *et al.* The largest and neglected



- giant phyllodes tumor of the breast—A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*, 2016, 26: 96-100.
- 8 Xiao M, Zhu Q, Jiang Y, *et al*. Local recurrent phyllodes tumors of the breast: clinical and sonographic features. *J Ultrasound Med*, 2015, 34(9): 1631-1638.
  - 9 Kim S, Kim JY, Kim DH, *et al*. Analysis of phyllodes tumor recurrence according to the histologic grade. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 141(3): 353-363.
  - 10 Fischer KM, S J Brooks J, Ugras SK. Invasive lobular carcinoma involving a borderline phyllodes tumor. *Breast J*, 2018, 24(6): 1076-1077.
  - 11 张珊珊, 秦云, 张轶华, 等. 复发性乳腺叶状肿瘤的临床病理特征分析. *中国实用医药*, 2017, 12(8): 90-91.
  - 12 Adesoye T, Neuman HB, Wilke LG, *et al*. Current trends in the management of phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(10): 3199-3205.
  - 13 Velázquez-Dohorn M, Gamboa-Domínguez A, Medina-Franco H. Phyllodes tumor of the breast: clinicopathologic analysis of 22 cases. *Rev Invest Clin*, 2013, 65(3): 214-220.
  - 14 Farias-Eisner GT, Small K, Swistel A, *et al*. Immediate implant breast reconstruction with acellular dermal matrix for treatment of a large recurrent malignant phyllodes tumor. *Aesthetic Plast Surg*, 2014, 38(2): 373-378.
  - 15 Yoshida M, Sekine S, Ogawa R, *et al*. Frequent MED12 mutations in phyllodes tumours of the breast. *Br J Cancer*, 2015, 112(10): 1703-1708.
  - 16 谢菲, 王殊. 乳腺叶状肿瘤的诊断及手术治疗. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(7): 741-743.
  - 17 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. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(10): 3304-3309.
  - 18 Barth RJ Jr. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors. *Breast Cancer Res Treat*, 1999, 57(3): 291-295.
  - 19 Chao X, Chen K, Zeng J, *et al*. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for patients with breast phyllodes tumors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 372.
  - 20 National Comprehensive Cancer Network. Phyllodes Tumor. Version 1. 2016. Accessed January 25, 2016. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
  - 21 Haldosén LA, Zhao C, Dahlman-Wright K. Estrogen receptor beta in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(1): 665-672.
  - 22 Madhu Krishna B, Chaudhary S, Mishra DR, *et al*. Estrogen receptor  $\alpha$  dependent regulation of estrogen related receptor  $\beta$  and its role in cell cycle in breast cancer. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 607.
  - 23 Kakugawa Y, Tada H, Kawai M, *et al*. Associations of obesity and physical activity with serum and intratumoral sex steroid hormone levels among postmenopausal women with breast cancer: analysis of paired serum and tumor tissue samples. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 162(1): 115-125.

收稿日期: 2019-06-24 修回日期: 2019-10-07

本文编辑: 李纓来/蒲素清