

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.05.005

乳腺叶状肿瘤病理学研究进展*

张秋爽 综述 崔文[△] 审校

(济宁医学院临床医学院; 济宁医学院司法鉴定中心, 济宁 272013)

摘要 乳腺叶状肿瘤(Phyllodes tumour, PT), 是一种界限清楚的纤维上皮性肿瘤, 组织学与管内型纤维腺瘤相似, 其特征是双层的上皮成分沿裂隙排列, 周围绕以细胞非常丰富的间质或间充质成分, 形成复杂的叶状结构。目前 WHO 根据间质细胞的丰富程度、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, 将叶状肿瘤分为良性、交界性和恶性。大多数 PT 是良性的, 但复发并不少见, 并且少数病例尤其是恶性 PT 可以发生血行转移。近些年来, 随着免疫组织化学和分子生物学手段的广泛应用, 人们更加深入地认识了 PT 的病理特征, 为此病的诊断、治疗及预后提供了必要的理论参考。本文将对乳腺叶状肿瘤病理学研究进展作一综述。

关键词 乳腺叶状肿瘤; 临床特征; 病理表现; 免疫组化; 分子特征; 鉴别诊断; 预后

中图分类号: R363 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2019)10-327-05

Progress in pathological research of breast phyllodes tumor

ZHANG Qiushuang, CUI Wen

(School of Clinical Medicine; Center of Forensic Science, Jining Medical University, Jining 272013, China)

Abstract: Phyllodes tumour (PT) is a well-defined fibroepithelial neoplasia with histology similar to intraductal fibroadenomas. It is characterized by a bilayer of epithelial components arranged along the fissures and surrounded by cells. The interstitial or mesenchymal components form a complex leaf-like structure. At present, WHO classifies phyllodes tumors into benign, borderline and malignant according to the histological characteristics of interstitial cell abundance, mitotic figures, cell atypia, interstitial overgrowth and tumor boundary or marginal properties. Most PTs are benign, but recurrence is not uncommon. And a small number of cases, especially malignant PT, can cause hematogenous metastasis. The extensive application of immunohistochemistry and molecular biology methods has enabled people to understand the characteristics of PT more deeply, and provided the necessary theoretical reference for the diagnosis, treatment and prognosis of this disease. This article will review the progress in pathological research of breast phyllodes tumor.

Keywords: Breast; Phyllodes tumour; Clinical features; Pathological features; Immunohistochemistry; Molecular features; Differential diagnosis; Prognosis

乳腺叶状肿瘤常对病理学家造成诊断挑战, 部分原因在于其与其他乳腺梭形细胞肿瘤组织学表现部分重叠可能导致过度诊断或漏诊。叶状肿瘤可以侵犯邻近乳腺组织, 还可以复发、转移和恶变, 准确诊断叶状肿瘤并对其进行分类对于预测其生物学行为具有重要意义。本篇综述讨论乳腺叶状

肿瘤显著的形态学、免疫组化及分子特征, 并对其进行了必要的鉴别诊断, 可以帮助病理学家准确诊断并避免潜在的陷阱。

1 临床特征

乳腺叶状肿瘤是一种罕见的纤维上皮性肿瘤, 在西方国家, 叶状肿瘤占有所有乳腺纤维上皮性肿瘤的 2.5%, 占有所有原发性乳腺肿瘤的不到 1%^[1], 主要见于中年妇女(发病年龄 40~50 岁)。在亚洲, 叶状肿瘤发病较早, 在原发性乳腺肿瘤中所占的比

* [基金项目] 国家自然科学基金(21904049); 济宁医学院科研基金(JY2017KJ040, JYFC2018KJ010)

△ [通信作者] 崔文, E-mail: cuiwenmd@163.com

例较高。恶性 PT 多见于西班牙裔^[2]。男性叶状肿瘤的病例也偶有报道^[3]。叶状肿瘤发病原因尚不清楚,可能与种族、年龄、生育授乳、内分泌等多种因素有关,叶状肿瘤最可能为原发,虽然也有从纤维腺瘤进展而来的报道,后者的证据是极少数病例在叶状肿瘤附近可见先发的纤维腺瘤,叶状肿瘤平均发病年龄比纤维腺瘤晚 15~20 年^[4]。直到最近,有文献用分子证据更好地描述了纤维腺瘤向叶状肿瘤的进展,纤维腺瘤可能不仅以间质的方式进展为 PT,而且可能向原位癌的上皮方向发展^[5]。

患者常表现为单侧、质硬的无痛性乳腺肿块,与皮肤无粘连。非常大的肿瘤(>10cm)可使皮肤紧绷,出现明显的浅表静脉扩张,但溃疡很罕见^[6-8]。由于乳腺影像学筛查的应用,直径 2~3cm 大小的肿瘤变得更加常见,但平均大小仍在 4~5cm 左右^[9-10]。由于肿瘤自发梗死而致的乳头血性溢液也有报道^[11]。多灶性或双侧病变很少见^[10]。影像学显示为圆形或卵圆形、界限通常非常清楚的肿物,内含裂隙或囊腔,有时可见粗糙的钙化。超声可见肿物呈椭圆形,内部不均匀高回声,还可以看到血管增生、导管内生长,即 PT 突入囊性扩张的大导管内^[12-13]。

2 病理表现

2.1 大体

良性肿瘤通常界限清楚,恶性肿瘤可侵及周围的乳腺组织。切面灰粉至棕褐色,特征性表现是切面见有叶芽样弯曲裂隙的漩涡状结构或囊腔,间质结节呈叶状突入囊内。肿瘤多数坚实而有弹性,但也可能质软,呈黏液样或鱼肉样,有时还可见粗糙的钙化^[13]。另外,部分肿瘤可含有脂肪、软骨或骨等成分^[11,14],体积大、高级别的肿瘤还可见出血或坏死^[6]。

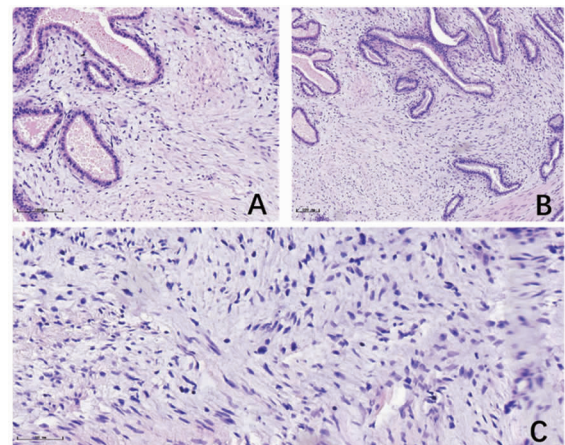
2.2 镜下

PT 的典型表现是显著的管内型生长方式,即肿瘤呈分叶状突入不同程度扩张延伸的管腔内(图 A)。上皮成分,包括管腔上皮和肌上皮细胞,伸入覆于叶状间质上的弧形裂隙中^[9,15]。偶见大汗腺化生和鳞状上皮化生。目前 WHO 将 PT 分为良性、交界性和恶性,其组织学特征见表 1^[16]。在良性叶状肿瘤中,间质细胞丰富(图 B),尤其在紧邻上皮的区域。间质梭形细胞的核形态一致,核分裂相罕见(<5/HPF)^[15](图 C)。肿瘤边界清楚,

呈推挤性生长^[9]。在间质细胞稀疏的区域,玻璃样变或粘液变并不少见,反映出间质的异质性。非常大的肿瘤内可见坏死区^[6]。偶尔出现的奇异型间质巨细胞不应认为是恶性的标志^[17]。当肿瘤具有间质细胞核明显多形性、间质过度增生以至一个低倍视野下仅见间质而未见上皮成分、核分裂相增加(≥ 10 /HPF)、间质细胞弥漫性增多及浸润性边界等特点时诊断为恶性叶状肿瘤^[9,15,18]。恶性 PT 间质细胞核增大,深染,核膜轮廓不规则,核仁明显,并可见核内包涵体^[15]。可能存在恶性异源肉瘤分化,如脂肪肉瘤、软骨肉瘤或骨肉瘤,其中以脂肪肉瘤最常见^[10,14,19]。当肿瘤不具有恶性叶状肿瘤的全部恶性组织学特点时,诊断为交界性叶状肿瘤^[9]。

表 1 良性、交界性和恶性叶状肿瘤的组织学特征
(改编自 WHO 乳腺肿瘤分类^[16])

	良性	交界性	恶性
肿瘤边缘	边界清楚	边界清楚或局部浸润	浸润
间质细胞增生	中度	中度	重度
间质细胞异型性	无或轻度	轻度或中度	重度
间质过度增生	无	无	有
核分裂相	<5/HPF	5~9/HPF	≥ 10 /HPF
核异型性	无或轻度	中度	重度
出血、坏死	无	灶性	片状
恶性异源成分	无	无	可能存在



注:A. 可见肿瘤呈分叶状突入不同程度扩张延伸的管腔内,HE 染色,×20;
B. 间质细胞丰富,HE 染色,×10;
C. 间质梭形细胞的核形态一致,核分裂相罕见,HE 染色,×40

图 1 叶状肿瘤的镜下表现

2.3 免疫组织化学

叶状肿瘤的诊断主要依赖于形态学评估,没

有特异性的免疫组织化学标记。CD34 在叶状肿瘤中通常是阳性,但仅在 37% ~ 57% 的恶性叶状肿瘤中呈阳性^[20]。因此,CD34 染色阴性并不排除恶性叶状肿瘤。在叶状肿瘤中已报道局灶性 p63 和 p40 的表达,这可能易与化生性癌混淆^[19]。但叶状肿瘤对一些上皮标记物(CAM5.2,EMA,CK7 和 AE 1/3)和 S100 常呈阴性^[20]。另外,还可以看到不同程度的 SMA 和 desmin 表达及 ER 和 PR 表达^[9,18]。研究发现 CD117 表达与分级之间存在关联^[4]。

2.4 分子特征

研究表明,MED12 突变在叶状肿瘤和纤维腺瘤中都很常见^[19]。新一代测序技术也揭示了叶状肿瘤中 FLNA、SETD 2、KMT2D、BCOR 和 MAP3K1 的突变,这些突变在纤维腺瘤很少出现,这表明叶状肿瘤的发病机制很可能与这些额外的突变基因有关。上皮-间质反馈机制的丧失被认为是转化为恶性叶状肿瘤的基础。MED12 突变可与 Wnt、TGFB 和 THRA 通路上相关基因的改变相关联^[20]。Wnt 通路在叶状肿瘤的发生发展中起着重要的作用。上皮-间质转换蛋白 TWIST 和 Foxc2 的核表达与肿瘤分级的增加和组织学特征的恶化有关。恶性进展与异质细胞遗传学异常相关,包括 MYC 扩增、p53 突变,染色体 1q、5p、7 及 8 的增加和 6q、9p、10p 及染色体 13q 的丢失^[4,20]。通过新一代测序,在交界性和恶性叶状肿瘤中已经识别了已知的癌症驱动基因 NF1、RB1、TP53、PIK3CA、ERBB4 和 EGFR 的附加突变或拷贝数改变^[21]。尽管这些分子发展为叶状肿瘤的肿瘤发生和发展提供了重要的生物学依据,但分子方法在临床实践中的诊断效用仍然有限。

3 鉴别诊断

良性 PT 主要的鉴别诊断是具有显著管内型生长方式的纤维腺瘤^[18]。PT 的间质细胞应更丰富,并形成叶状结构。诊断 PT 时,间质细胞丰富程度的低限很难确定,但必须有广泛的间质细胞增多或同时伴有叶状结构才能诊断良性 PT。PT 在上皮-间质交界处的上皮周围通常可见间质细胞增多。伴间质水肿和一致性细胞稀疏的管内型纤维腺瘤也可见叶状突起,但叶状突起的数目很少,而且也不完整^[18,20]。现实情况

下,明确鉴别良性 PT 和纤维腺瘤可能很困难,尤其是区分细胞性纤维腺瘤和良性 PT。但二者有相同的临床预后^[18],因而这一鉴别可能意义不大,因此,当组织学上难以辨别时,为避免过度治疗,还是诊断纤维腺瘤更好。

当上皮成分不存在时,原发性乳腺肉瘤和转移性乳腺肉瘤则易与恶性 PT 混淆^[20]。原发性乳腺血管肉瘤常表现为互相吻合的血管腔穿插于脂肪组织和小叶间质中,通常可见血湖、坏死灶和多量核分裂相^[22],表达内皮标志物 CD31、CD34 和 ERG,可存在 D2-40 不同程度的表达^[18]。转移性乳腺黏液样脂肪肉瘤是由粘液性间质内的少量杂乱排列的小梭形细胞组成的结节,具有精细的网状毛细血管^[23]。

导管周间质肿瘤在组织学上与 PT 有重叠,主要的区别是无叶状突起。这种肿瘤界限不清,在扩张的导管周围可见局灶性梭形细胞增生。导管周间质肿瘤进展为典型的 PT 已有报道,提示其可能属于 PT 疾病谱系的部分^[24]。

化生性癌的鉴别也要考虑,化生性梭形细胞癌的特征是非典型梭形细胞呈多样性排列,从鲑鱼骨样的长束型到席纹状的短束型^[9,18],但免疫组化证实上皮分化有助于诊断化生性癌,大于 90% 的化生性癌 ER、PR、CD34 及 HER2 阴性,表达 EGFR、p63、SMA、S-100、SOX10 和 calponin^[9]。

4 预后与治疗

大多数叶状肿瘤表现为良性。恶性叶状肿瘤的转移率约为 20% ~ 25%,最常见的转移部位是肺和骨,但也可同时有肺、肾上腺和脑的转移^[8]。就长期生存而言,良性 PT 的 10 年内死亡率占 PT 相关死亡的 1%,而恶性 PT 的 10 年存活率已明显下降至 90%^[5]。恶性异源成分的预后更差^[10,25]。局部复发的风险随着组织学分级的增加而增加。影响疾病复发的预后因素包括肿瘤大小、分级、绝经后状态、坏死、浸润性边界和手术阳性边缘等有关^[5,10]。手术方法和肿瘤边缘是交界性和恶性叶状肿瘤的独立预后因素^[25]。对于复发性、交界性和恶性叶状肿瘤,应进行边缘阴性切除。阳性边缘通常通过重新切除来控制,边缘至少 1 厘米(宽切除)^[5,10,26]。由于腋窝淋巴结转移罕见,通常不进行常规腋窝淋巴结清扫术^[20]。辅助放

疗的疗效并不确定^[11,25]。

5 小结与展望

目前叶状肿瘤的诊断和基于组织学特征的分级仍具有不确定性,还是以组织学表现为主要依据,虽然对叶状肿瘤免疫组织化学和分子诊断的研究已开展很多,但绝大多数在临床实践中的诊断作用仍然有限。因此,乳腺叶状肿瘤的诊断应谨慎,注意密切关注其形态学表现、广泛取材、进行免疫组化和分子检测,同时要牢记免疫组化和分子检测的作用尚存在局限性。相信随着研究的不断深入,将会发现叶状肿瘤分级的确切依据和对 PT 高特异性、高敏感性的生物标志物,从而为乳腺叶状肿瘤的诊断、治疗及相关的药物开发提供充分的理论依据。

参考文献:

- [1] Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours [J]. *Postgrad Med J*, 2001, 77 (909): 428-435. DOI: 10.1136/pmj.77.909.428.
- [2] Moten AS, Goldberg AJ. Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: Association Between Race, Clinical Features, and Outcomes [J]. *J Surg Res*, 2019, 239: 278-283. DOI:10.1016/j.jss.2019.01.054.
- [3] Hamdy O, Saleh GA, Raafat S, et al. Male Breast Huge Malignant Phyllodes [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2019, 114 (4): 512-517. DOI: 10.21614/chirurgia.114.4.514.
- [4] Tse GM, Niu Y, Shi HJ. Phyllodes tumor of the breast: an update [J]. *Breast Cancer*, 2010, 17 (1): 29-34. DOI:10.1007/s12282-009-0114-z.
- [5] Co M, Chen C, Tsang JY, et al. Mammary phyllodes tumour; a 15-year multicentre clinical review [J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71 (6): 493-497. DOI:10.1136/jclinpath-2017-204827.
- [6] Pascarella S, Maher Z, Goldbach A, et al. Giant phyllodes tumor of the breast [J]. *Breast J*, 2019, DOI: 10.1111/tbj.13564.
- [7] Raj SD, Sweetwood K, Kapoor MM, et al. Spindle cell lesions of the breast: Multimodality imaging and clinical differentiation of pathologically similar neoplasms [J]. *Eur J Radiol*, 2017, 90: 60-72. DOI:10.1016/j.ejrad.2017.02.019.
- [8] Khanal S, Singh YP, Bhandari A, et al. Malignant phyllodes tumor with metastases to lung, adrenal and brain: A rare case report [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2018, 36: 113-117. DOI:10.1016/j.amsu.2018.10.030.
- [9] TKY T, Tan PH. Spindle cell lesions of the breast-An approach to diagnosis [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2017, 34 (5): 400-409. DOI:10.1053/j.semdp.2017.05.012.
- [10] Rodrigues MF, Truong PT, McKeivitt EC, et al. Phyllodes tumors of the breast: The British Columbia Cancer Agency experience [J]. *Cancer Radiother*, 2018, 22 (2): 112-119. DOI: 10.1016/j.canrad.2017.08.112.
- [11] Ahmed MA, Habis S, Mahmoud A, et al. Phyllodes tumor presenting as a fungating breast mass, nipple retraction, and bloody nipple discharge [J]. *Breast J*, 2019, 25 (5): 988. DOI:10.1111/tbj.13390.
- [12] Durhan G, Önder Ö, Azizova A, et al. Can Radiologist and Pathologist Reach The Truth Together in The Diagnosis of Benign Fibroepithelial Lesions? [J]. *Eur J Breast Health*, 2019, 15 (3): 176-182. DOI:10.5152/ejbh.2019.4656.
- [13] Kim JH, Lee JY. Malignant phyllodes tumor of the breast with liposarcomatous differentiation: A case report with imaging findings [J]. *Radiol Case Rep*, 2019, 14 (5): 531-534. DOI:10.1016/j.radcr.2019.02.007.
- [14] Soni N, Aly NT, Vidholia A, et al. Not Every Fat-Containing Lesion on Mammogram is a Benign Finding: Case Report and Review of Breast Malignant Phyllodes Tumor with Heterologous Liposarcomatous Differentiation [J]. *J Clin Imaging Sci*, 2019, 9: 10. DOI: 10.25259/JCIS_83_18.
- [15] Khattab RA, Rowe JJ, Booth CN, et al. Mammary mesenchymal and fibroepithelial lesions: An illustrated cytomorphic update with differential diagnoses [J]. *Diagn Cytopathol*, 2019, 47 (10): 1100-1118. DOI:10.1002/dc.24288.
- [16] Yang WT, Zhu XZ. The introduction of 2012 WHO classification of tumours of the breast [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2013, 42 (2): 78-80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2013.02.002.
- [17] Huo L, Gilcrease MZ. Fibroepithelial lesions of the breast with pleomorphic stromal giant cells: a clinicopathologic study of 4 cases and review of the literature [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2009, 13 (4): 226-232. DOI:10.1016/j.anndiagpath.2009.03.007.
- [18] Michelow P, Field AS. Spindle Cell Lesions of the

- Breast on Fine-Needle Aspiration Biopsy: A Miscellany of Masses [J]. *Acta Cytol*, 2019, 63(4): 328-339. DOI: 10. 1159/000500703.
- [19] Papas Y, Asmar AE, Ghandour F, et al. Malignant phyllodes tumors of the breast: A comprehensive literature review [J]. *Breast J*, 2019. DOI: 10. 1111/tbj. 13523.
- [20] Strode M, Khoury T, Mangieri C, et al. Update on the diagnosis and management of malignant phyllodes tumors of the breast [J]. *Breast*, 2017, 33: 91-96. DOI: 10. 1016/j. breast. 2017. 03. 001.
- [21] 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. DOI: 10. 5858/arpa. 2016-0042-RA.
- [22] Ginter PS, McIntire PJ, Shin SJ. Vascular tumours of the breast: a comprehensive review with focus on diagnostic challenges encountered in the core biopsy setting [J]. *Pathology*, 2017, 49(2): 197-214. DOI: 10. 1016/j. pathol. 2016. 11. 003.
- [23] Rowe JJ, Cheah AL, Calhoun BC. Lipomatous tumors of the breast: A contemporary review [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2017, 34(5): 453-461. DOI: 10. 1053/j. semdp. 2017. 05. 008.
- [24] Burga AM, Tavassoli FA. Periductal stromal tumor: a rare lesion with low-grade sarcomatous behavior [J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(3): 343-348. DOI: 10. 1097/00000478-200303000-00007.
- [25] Zhou ZR, Wang CC, Sun XJ, et al. Prognostic factors in breast phyllodes tumors: a nomogram based on a retrospective cohort study of 404 patients [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(4): 1030-1042. DOI: 10. 1002/cam4. 1327.
- [26] Ogunbiyi S, Perry A, Jakate K, et al. Phyllodes tumour of the breast and margins: How much is enough [J]. *Can J Surg*, 2019, 62(1): E19-19E21. DOI: 10. 1503/cjs. 005718.

(收稿日期 2019-09-06)
(本文编辑:石俊强)

(上接第 326 页)

- [23] Volckmar AL, Leichsenring J, Flechtenmacher C, et al. Tubular, lactating, and ductal adenomas are devoid of MED12 Exon2 mutations, and ductal adenomas show recurrent mutations in GNAS and the PI3K-AKT pathway [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017, 56(1): 11-17. DOI: 10. 1002/gcc. 22396.
- [24] Barco NI, Vidal MC, Fraile M, et al. Lactating Adenoma of the Breast [J]. *J Hum Lact*, 2016, 32(3): 559-562. DOI: 10. 1177/0890334416646564.
- [25] Elzahaby IA, Saleh S, Metwally IH, et al. Huge lactating adenoma of the breast: Case? report [J]. *Breast Dis*, 2017, 37(1): 37-42. DOI: 10. 3233/BD-160263.
- [26] Loke BN, Md NND, Thike AA, et al. Genetics and genomics of breast fibroadenomas [J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(5): 381-387. DOI: 10. 1136/jclinpath-2017-204838.
- [27] 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. DOI: 10. 5858/arpa. 2016-0042-RA.
- [28] Farshid G, Gill PG. Phyllodes tumour among participants in screening mammography [J]. *ANZ J Surg*, 2017, 87(12): E285-285E292. DOI: 10. 1111/ans. 13056.
- [29] Krings G, McIntire P, Shin SJ. Myofibroblastic, fibroblastic and myoid lesions of the breast [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2017, 34(5): 427-437. DOI: 10. 1053/j. semdp. 2017. 05. 010.
- [30] Sansone A, Romanelli F, Sansone M, et al. Gynecomastia and hormones [J]. *Endocrine*, 2017, 55(1): 37-44. DOI: 10. 1007/s12020-016-0975-9.
- [31] AKC L, AAC L. Gynecomastia in Infants, Children, and Adolescents [J]. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2017, 10(2): 127-137. DOI: 10. 2174/1872214811666170301124033.
- [32] Amir RA, Sheikh SS. Breast hamartoma: A report of 14 cases of an under-recognized and under-reported entity [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2016, 22: 1-4. DOI: 10. 1016/j. ijscr. 2016. 03. 007.

(收稿日期 2019-09-06)
(本文编辑:石俊强)