Modern Practical Medicine, March 2025, Vol.37, No.3

·诊治分析·

乳腺恶性叶状肿瘤 10 例临床病理分析并文献复习

徐霞，盛慧超，韦康那，王利霞

【关键词】 乳腺肿瘤；叶状肿瘤；病理；临床；免疫组织化学
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.020
【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)03-0292-04

乳腺叶状肿瘤（phyllodes tumors，PT）是一组起源于小叶内或导管周围间质的较少见的纤维上皮性肿瘤，占所有原发性乳腺肿瘤的 0.3%～ 1%，占乳腺纤维上皮性肿瘤的 2.5%[1]。2003 年 WHO 乳腺肿瘤分类中将其命名为 PT。根据间质细胞的丰富程度、细胞异型性、核分裂象、间质过度生长及肿瘤边界或边缘的性质等组织学特征，分为良性、交界性和恶性。PT 均可出现局部复发，交界性和恶性的复发率较高，远处转移基本见于恶性 PT[1]。因此，在病理诊断中正确识别恶性 PT 对于临床处理和预后判断非常重要。本文回顾性分析 10 例恶性 PT 的组织学特征及免疫表型，现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集金华市中心医院 2018 年 1 月至 2023 年 8 月收治的乳腺 PT 患者 98 例。由两名病理诊断医师根据 WHO 乳腺肿瘤分类（2019）诊断标准[1]阅片：肿瘤间质细胞核明显多形性，间质过度生长以至一个低倍镜视野下仅见间质而未见上皮成分，核分裂象增加（≥10/10HPF），间质细胞弥漫性增多，以及浸润性边界等特点时诊断为恶性 PT。当存在恶性异源性成分（除高分化脂肪肉瘤外）时，即便缺乏其他特征也可诊断为恶性 PT。98 例患者中符合恶性标准 10 例，约占 10%，均为女性；年龄 32 ～ 56 岁，中位年龄 43.7 岁。主要表现为乳腺无痛结节，均原发于乳腺，其中 5 例位于外上象限，2 例内下象限，2 例中上象限，1 例巨大肿块位于外侧。2 例既往有低级别 PT 病史，具体临床病理特征见表 1。本研究获得金华市中心医院医学伦理委员会批准，豁免/免除知情同意。

1.2 肉眼观察 肿瘤最大径 1.8 ～ 12.0 cm 不等，平均 4.5 cm，切面有大小不一的裂隙，灰白色，部分有黏液样或鱼肉样，肿瘤较大者局部可见出血坏死，大部分肿瘤界限尚清。

1.3 镜下观察 肿瘤由上皮和间质两种成分构成。双层的上皮沿裂隙排列，形态较温和，间质细胞弥漫性增生，胞质嗜伊红，核明显多形性，核仁明显。多数病例可见明显的叶状或舌状结构（图 1），肿瘤异质性显著；部分病例无明显叶状结构，仅在个别视野见到裂隙，以间叶性肿瘤细胞弥漫增生为主要表现，呈梭形细胞肉瘤样分化，或在导管、腺泡之间穿插生长，细胞异型性明显，可见瘤巨细胞，同一病例不同区域形态学差异明显。出现复发、转移病例叶状结构不明显，上皮成分较少，转移病灶形态与原发病灶形态差异显著。核分裂象易见（图 2），10 ～ 43 个/10HPF 不等，复发、转移病例无明显增加。肿瘤边界欠清，呈浸润性生长方式。4 例可见异源性成分（包括 2 例转移病例），2 例见脂肪肉瘤成分（图 3），1 例见肌源性分化，1 例见黏液软骨样及骨样基质（图 4）。

1.4 免疫组化 10 例间叶性肿瘤细胞中 ER、PR、CK-pan、CK5/6 均阴性。p63 除 1 例约 10%阳性外，其他均为阴性。Vimentin 间叶细胞阳性。p53 在 6 例中阳性，其中 3 例弥漫强阳性（图 5）。3 例 CD34 阳性，包括 1 例复发病例；2 例转移病例为阴性。9 例 p16 阳性（图 6）。5 例 Bcl-2 阳性。CD117 仅在 1

作者单位： 321000 浙江省金华，金华市中心医院
通信作者： 王利霞，Email：wlxmyw@163.com

例病例中部分阳性。SMA、desmin 部分病例部分阳性。EGFR 均阴性。热点区 Ki67 阳性指数 15%～80%，平均值 30.2%，复发、转移病例 Ki67 阳性指数在 25%～ 40%，与其他病例无明显差异。

1.5　治疗及预后　手术方式以肿块局部切除为主。1 例单纯切除并前哨淋巴结活检，无淋巴结转移。2 例改良根治，腋窝淋巴结均无转移。术后仅 1 例辅助化疗。随访时间 4 ～ 62 个月，1 例失访。9 例随访病例，局部复发 1 例，首次复发时间 13 个月，并在 6 个月后再次复发。远处转移 2 例，1 例在术后 11 个月后发现肺转移，1 例在术后 8 个月后发现背部皮下转移，2 例均行转移灶切除术，1 例转移灶切除术后辅助化疗。另 6 例患者未见复发和转移。9 例随访病例目前均健在。

2　讨论

乳腺 PT 是比较少见的乳腺肿瘤，平均发病年龄在 40 ～ 50 岁，恶性比良性发病晚 2 ～ 5 年[1]。临床表现多为单侧性、质硬无痛结节。乳腺超声图像纹理分析及增强 MRI 有助于鉴别良恶性[2-3]。

乳腺 PT 平均大小 4 ～ 5 cm[1]，恶性通常较良性大。本文病例肿瘤大小 1.8 ～ 12.0cm 不等，平均 4.5cm，与之相仿。大部分恶性 PT 镜下也可见叶状或舌状结构，但当间质过度增生，上皮受挤压时，叶状结构不明显，特别是当肿瘤异质性明显，异源成分显著时，需进行广泛的取材，并辅助免疫组化以明确有无

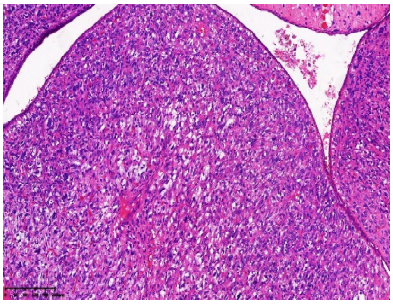


图 1　肿瘤呈叶状结构，间质弥漫增生，细胞异型性明显（HE 染色）

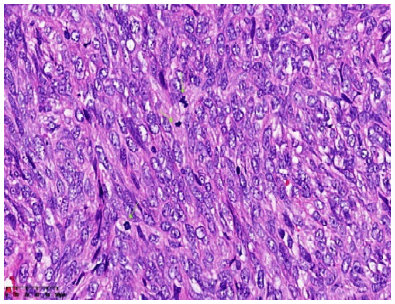


图 2　肿瘤细胞异型性大，核分裂多见（HE 染色）

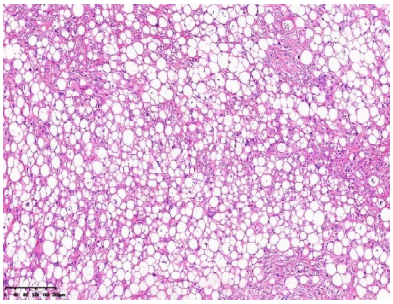


图 3　脂肪肉瘤成分（HE 染色）

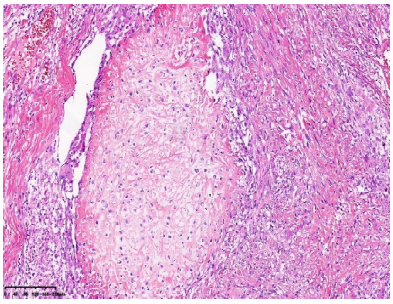


图 4　软骨成分（HE 染色）

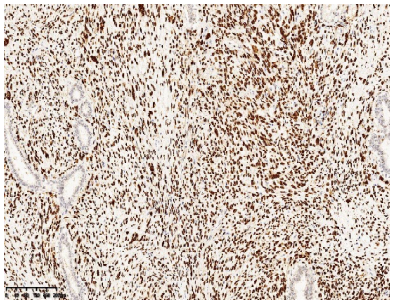


图 5　肿瘤细胞 p53 弥漫强阳性表达（EnVision 法）

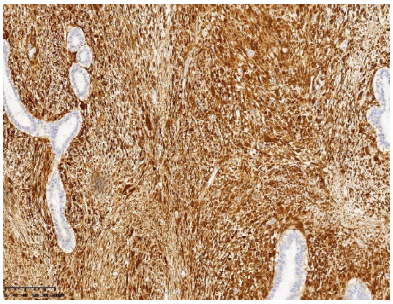


图 6　p16 弥漫强阳性表达（EnVision 法）

表 1　10 例乳腺恶性叶状肿瘤的临床病理特征

序号	年龄（岁）	肿瘤最大径（cm）	PT 病史	治疗方式	叶状结构	异源性成分	核分裂象（/10HPF）	复发（次）	转移	随访（个月）
1	32	6.0	有	局部切除	有	无	11	未知	未知	失访
2	56	2.5	无	改良根治	无	有	32	无	无	62
3	46	6.5	无	局部切除	有	无	12	无	无	55
4	34	3.0	无	局部切除	无	无	13	2	无	50
5	47	3.5	无	改良根治+化疗	有	无	29	无	无	48
6	49	1.8	无	局部切除	无	有	32	无	肺	28
7	44	2.2	无	单纯切除	有	无	19	无	无	12
8	35	12.0	无	皮下腺体切除+乳房重建	有	有	22	无	无	8
9	45	3.0	无	单纯切除	无	有	10	无	皮下	13
10	49	4.0	有	局部切除	有	无	43	无	无	4

上皮成分。相较于原发肿瘤，本文 2 例转移灶叶状结构几乎不见，异型性显著，异源成分较多，单纯依据病理形态学诊断较为困难，需充分结合病史。

PT 免疫组化方面表现为，ER、PR、CK-pan 上皮成分阳性，间质细胞阴性，p63 可部分阳性[4]。文献报道 CD117 表达与不良预后相关[5]，本文除 1 例小灶阳性外，其余 CD117 均为阴性。有研究报道 p53、p16、Ki67 表达随着 PT 分级升高而增加[5-7]，CD34 表达随着 PT 分级升高而下降[6]，本文病例免疫组化与之较为符合，但复发、转移的病例与其他病例并无明显表达差异。这提示免疫组化可以辅助诊断恶性 PT，但对于复发、转移的预测价值不高。分子遗传学方面，MED12、TERT、TP53 和 RARA 突变是恶性 PT 中最常见突变[8-9]。研究表明 MED12 突变频率随着 PT 组织学分级的增加而降低[10]。

手术治疗仍是目前治疗 PT 主要方式。美国国立综合癌症网络（NCCN）针对所有级别 PT 的治疗指南包括：广泛局部切除，获得≥1 cm 的手术切缘，免除腋窝淋巴结活检分期，谨慎考虑辅助治疗。多个研究表明局部复发率（LR）与切缘阳性有关[11-12]，对于恶性 PT，目前主张广泛局部切除且切缘≥1 cm。全乳切除只适用于肿瘤太大，无法进行大面积局部切除的情况。腋窝淋巴结清扫对于恶性 PT 复发和无病生存没有额外获益[7, 13]。关于恶性 PT 术后辅助治疗，并不能提高无转移生存[12]，对于复发和转移病例，也没有明显生存获益[14]。NCCN 建议仅在 LR 可能性较大时才考虑放疗。也有多项研究支持术后放疗[12, 15]，表明其能减少 LR 及预防转移。对于恶性 PT 辅助治疗的意见不一，局部晚期肿瘤患者的辅助治疗倾向于更自由的治疗方[13]。另外，随着分子遗传学的不断完善，让有针对性的靶向治疗成为可能。Yun 等[9]用甲磺酸伊马替尼和 PKI-587 分别靶向 PDGFR 和 PI3K/mTOR 通路治疗 PDX 模型。两种靶向药物在 PDX 模型中均能显著抑制恶性 PT 的体内肿瘤生长，其中 PKI-587 的疗效更好。这表明靶向治疗恶性 PT 的潜在疗效，相信随着恶性 PT 分子遗传学的不断完善，靶向治疗有望成为有效的新疗法。

恶性 PT 局部复发率较高，通常发生在初次诊断的 2 ～ 3 年后[1]。远处转移率高达 21%[15]，几乎所有内脏器官均有报道，但最常见的部位仍是肺和骨[12]，且转移后死亡率较高[15]。发病年龄小、间质过度生长、手术切缘近、肿瘤较大与复发和转移相关[12, 16]。也有研究表明多灶性病变和异源分化是预后不良的相关因素[17]。本文 4 例病例可见异源性成分，其中 2 例出现转移。复发和转移病例的原发灶大小分别为：3.0 cm、1.8 cm、3.0 cm，＜ 4.0 cm，这提示相对小的肿瘤也可能是复发转移的相关因素。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] WHO classification of tumours editorial board. Breast tumours [M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2019:172-176.

[2] BASARA AKIN I, OZGUL H A, ALTAY C, et al. Machine learning-based ultrasound texture analysis in differentiation of benign Phyllodes tumors from borderline-malignant Phyllodes tumors[J]. Ultraschall Med, 2023, 44(3): 318-326.

[3] MA W J, GUO X P, LIU L S, et al. Magnetic resonance imaging semantic and quantitative features analyses: An additional diagnostic tool for breast Phyllodes tumors[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(5): 2083-2092.

[4] CIMINO-MATHEWS A, SHARMA R, ILLEI P B, et al. A subset of malignant Phyllodes tumors express p63 and p40: A diagnostic pitfall in breast core needle biopsies[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38 (12): 1689-1696.

[5] TAN P H, JAYABASKAR T, YIP G, et al. p53 and c-kit (CD117) protein expression as prognostic indicators in breast Phyllodes tumors: A tissue microarray study[J]. Mod Pathol, 2005, 18(12): 1527-1534.

[6] NORONHA Y, RAZA A, HUTCHINS B, et al. CD34, CD117, and Ki-67 expression in Phyllodes tumor of the breast: An immunohistochemical study of 33 cases[J]. Int J Surg Pathol, 2011, 19(2): 152-158.

[7] KARIM R Z, GEREGA S K, YANG Y H, et al. p16 and pRb immunohistochemical expression increases with increasing tumour grade in mammary Phyllodes tumours[J]. Histopathology, 2010, 56 (7): 868-875.

[8] NOZAD S, SHEEHAN C E, GAY L M, et al. Comprehensive genomic profiling of malignant Phyllodes tumors of the breast[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 162(3): 597-602.

[9] YUN J H, HEO W, LEE E S, et al. An integrative approach for exploring the nature of fibroepithelial neoplasms[J]. Br J Cancer, 2023, 128(4): 626-637.

[10] YOON N, BAE G E, KANG S Y, et al. Frequency of MED12 mutations in Phyllodes tumors: Inverse correlation with histologic grade[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2016, 55(6): 495-504.

[11] FAJDIĆ J, GOTOVAC N, HRGOVIĆ Z, et al. Phyllodes tumors of the breast diagnostic and therapeutic dilemmas[J]. Onkologie, 2007, 30(3): 113-118.

[12] ASOGLU O, UGURLU M M, BLANCHARD K, et al. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant Phyllodes tumors[J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(11): 1011-1017.

[13] SARS C, SACKEY H, FRISELL J, et al. Current clinical practice

in the management of Phyllodes tumors of the breast: An international cross-sectional study among surgeons and oncologists[J]. Breast Cancer Res Treat, 2023, 199(2): 293-304.
[14] LISSIDINI G, MULE A, SANTORO A, et al. Malignant Phyllodes tumor of the breast: A systematic review[J]. Pathologica, 2022, 114(2): 111-120.
[15] SPITALERI G, TOESCA A, BOTTERI E, et al. Breast Phyllodes tumor: A review of literature and a single center retrospective series analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 88(2): 427-436.
[16] WEI J, TAN Y T, CAI Y C, et al. Predictive factors for the local recurrence and distant metastasis of Phyllodes tumors of the breast: A retrospective analysis of 192 cases at a single center[J]. Chin J Cancer, 2014, 33(10): 492-500.
[17] VALENZA C, DE PAS T M, GAETA A, et al. Primary malignant Phyllodes tumors of the breast: A retrospective analysis from a referral center[J]. Eur J Cancer, 2024, 196: 113423.

收稿日期：2024-11-06
（本文编辑：孙海儿）

特发性肺纤维化患者吡非尼酮最佳用药剂量的影响因素分析

余诚，陈秀华

【关键词】 肺纤维化；药物耐受性；药物剂量；影响因素
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.021
【中图分类号】 R563　**【文献标志码】** A　**【文章编号】** 1671-0800(2025)03-0295-04

特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）是一种慢性、进行性且致命的肺部疾病，其病因不明，会导致肺实质瘢痕形成和肺容量下降，进而引发呼吸衰竭[1]。吡非尼酮是一种新型抗纤维化的口服小分子化合物，也是首个被批准用于治疗 IPF 的抗纤维化药物[2-3]。标准的抗纤维化治疗对改善 IPF 患者预后具有重要意义。但越来越多研究发现，接受吡非尼酮治疗后部分 IPF 患者因药物不耐受问题，无法遵循推荐的标准剂量进行治疗，甚至完全停止用药而导致疾病进展[4-5]。目前，关于吡非尼酮最佳用药剂量影响因素的研究较为缺乏，因此本研究通过分析 IPF 患者维持吡非尼酮最佳用药剂量的影响因素，为临床提供相关参考，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性选取 2019 年 1 月至 2024 年 6 月金华康复医院与金华市中医医院接受吡非尼酮治疗的 IPF 患者 120 例作为研究对象，其中金华康复医院 56 例，金华市中医医院 64 例。纳入标准：（1）年龄≥18 岁，（2）经高分辨率 CT 或病理学检查首次确诊为 IPF[6]，（3）吡非尼酮用药数据完整。排除标准：（1）合并恶性肿瘤，（2）合并脑卒中、呼吸衰竭、急性冠脉综合征等其他急危重症，（3）治疗、随访期间死亡者。本研究获得金华市中医医院伦理委员会批准，所有患者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　吡非尼酮治疗方法及最佳耐受剂量判定　所有患者确诊后均接受吡非尼酮胶囊（北京康蒂尼药业有限公司，54 粒/瓶，国药准字：H20133376）治疗，起始用药剂量为 200 mg/次，3 次/d；之后 2 周内按照每天 600 mg 的速度增加用药剂量，直到将用药剂量维持在 1 800 mg/d。用药剂量递增过程中，应密切留意患者药物耐受情况，如果出现明显胃肠道症状、皮肤光敏反应、肝功能指标显著改变及体质量减轻等，可根据临床症状减少用量或停止用药，并采取必要对症干预措施。在症状减轻后再次尝试逐步增加用药剂量，若患者仍无法耐受则根据其自身能够耐受的剂量用药。记录患者 3 个月的用药情况，以药

作者单位： 321000 浙江省金华，金华康复医院（余诚）；金华市中医医院（陈秀华）
通信作者： 余诚，Email：coldlightyc@sina.com