



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.015
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(11):1527-1534.

· 文献综述 ·

乳腺叶状肿瘤诊疗现状与研究进展

徐佳伟^{1,2}, 黎晓星³, 余腾骅¹, 孙正魁¹

(1.南昌大学附属肿瘤医院/江西省肿瘤医院 乳腺肿瘤外科, 江西 南昌 330029; 2.南昌大学研究生院 医学部, 江西 南昌 330031; 3.南昌大学抚州医学院, 江西 抚州 344000)

摘要

乳腺叶状肿瘤 (PTB) 是一种临床发病率低的乳腺肿瘤, 多表现为进行性增大的无痛性肿块, 易与乳腺纤维腺瘤、乳腺化生性癌等疾病混淆, 术前穿刺病理较难做出精确诊断, 确诊有赖于肿块完整切除后的分子病理学诊断。PTB 的治疗以外科手术为主, 目前公认肿瘤扩大切除确保足够的阴性切缘是标准术式。放疗可进一步降低部分交界性或恶性 PTB 患者局部复发风险。化疗等全身治疗相关研究甚少, 临床获益有限且具有一定争议。现笔者综述国内外对 PTB 流行病学、临床表现、影像学诊断、病理学诊断的最新研究进展, 并对临床治疗的新观点进行梳理。

关键词

乳腺肿瘤/诊断; 乳腺肿瘤/治疗; 叶状瘤; 综述

中图分类号: R737.9

Current status and research progress of diagnosis and treatment of phyllodes tumor of the breast

XU Jiawei^{1,2}, LI Xiaoxing³, YU Tenghua¹, SUN Zhengkui¹

(1. Department of Breast Surgery, Jiangxi Cancer Hospital/Affiliated Cancer Hospital of Nanchang University, Nanchang 330029, China; 2. Medical Department of Graduate School, Nanchang University, Nanchang 330031, China; 3. Fuzhou Medical Collage of Nanchang University, Fuzhou, Jiangxi 344000, China)

Abstract

Phyllodes tumor of the breast (PTB) is a type of breast tumor with low clinical incidence. PTB most often manifest as a progressively enlarged painless mass and may easily be confused with other diseases, such as breast fibroadenoma, breast metaplastic carcinoma. Its accurate diagnosis is difficult to achieve by preoperative aspiration biopsy, and the definitive diagnosis is based on molecular pathology after total tumor resection. At present, surgical operation is the main method for the treatment of PTB and extended resection of the tumor for ensuring an adequate negative margin is considered to be the standard surgical procedure. Radiotherapy can further reduce the risk of local recurrence in patients with borderline and malignant PTB. Currently, Studies related to systemic treatments such as chemotherapy are scarce, and the clinical benefit is limited and controversial. Here, the authors review the latest research progress in the epidemiology, clinical presentation, diagnostic imaging, and pathology of PTB at home and abroad,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82160565); 江西省自然科学基金资助项目 (20212BAB216063); 江西省卫健委普通科技计划基金资助项目 (202210055); 江西省科技厅应用培育计划基金资助项目 (2018BBG78073)。

收稿日期: 2022-05-06; **修订日期:** 2022-11-07。

作者简介: 徐佳伟, 南昌大学附属肿瘤医院硕士研究生, 主要从事乳腺疾病的临床及基础方面的研究。

通信作者: 孙正魁, Email: sunzhengkui@sohu.com

and sort out different new viewpoints of clinical diagnosis and treatment.

Key words

Breast Neoplasms/diag; Breast Neoplasms/ther; Phyllodes Tumor; Review

CLC number: R737.9

乳腺叶状肿瘤 (phyllodes tumor of the breast, PTB) 是一种临床发病率低的乳腺肿瘤, 多表现为进行性增大的无痛性肿块, 易与乳腺纤维腺瘤、乳腺化生性癌等疾病混淆, 术前穿刺病理较难做出精确诊断^[1-2]。笔者通过选择性检索国内外 PTB 相关文献, 总结分析了 PTB 的流行病学及发病机制、临床表现、影像学诊断、病理学诊断、外科治疗、放疗、系统治疗、预后以及现存的争议点, 以期为临床提供参考依据。

1 流行病学及发病机制

PTB 是一种特殊类型的乳腺肿瘤, 占有乳腺肿瘤的 0.3%~1.0%^[1-2]。临床多见于 35~55 岁女性, 亚洲女性的发病年龄明显早于其他族裔女性^[3]。在青少年和老年妇女中亦有少量报道^[3-4], 但罕有男性发病, 其发病可能与男性乳房发育有关^[5]。WHO 根据组织学特征 (即间质细胞丰富程度及密度、核异型性、有丝分裂活动计数及肿瘤边界) 将 PTB 分为 3 种类型: 良性 PTB (约占 60%)、交界性 PTB (约占 15%)、恶性 PTB (约占 25%)^[6-7]。

PTB 的病因尚不清楚, 危险因素尚未明确。然而, 研究^[8]显示 1q、5p、7、8 染色体区域的基因增加以及 9p、10p、6 和 13 染色体区域的基因减少与 PTB 的发生相关。另有研究^[3]显示患有 Li-Fraumeni 综合征的女性发生 PTB 的风险增加。Ng 等^[9]进一步发现, MED12 突变在叶状肿瘤中也很普遍, 分别有 65.1% 的良性 PTB、65.6% 的交界性 PTB 和 42.8% 的恶性 PTB 发生 MED12 突变。Tan 等^[10]也证实 PTB 最常见的突变包括 MED12、TP53、RARA 和 PIK3CA, 而 CDKN2A、HOXB13、PAX3、SIX1、HMGA3 与 TGFB2 等基因则可能在 PTB 的恶性进展中发挥重要作用^[11]。

此外, 在一些个案报道^[12-13]中显示 PTB 在孕期迅速生长, 这可能与部分 PTB 表达雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 以及孕期中激素水平的改变有关。研究^[14]发现, ER β 高表达的 PTB 肿瘤间质细胞增殖

程度更为显著, 提示 ER β 表达程度可能对 PTB 的分型有预测作用。还有研究^[15]观察到, 与正常乳腺上皮细胞相比, PTB 上皮细胞中 ER α 和 PR 的表达增加。有趣的是, 笔者团队^[16]在前期发现一种新型独立作用的 ER (G 蛋白偶联雌激素受体, GPER) 也可受雌激素调节促进肿瘤间质细胞增殖, 提示雌激素信号有可能调控乳腺间质成分。亦有研究^[9, 17-18]显示 PTB 中的 MED12 突变与异常激活的雌激素信号传导有关, 这为研究 PTB 的发生发展提供了新的思路。然而, 雌孕激素及其受体是如何调控 PTB 的临床进展仍需进一步的研究证实。

2 临床表现

PTB 一般表现为单侧乳房的孤立性无痛性肿块, 质硬, 不粘连皮肤, 并可持续生长。双侧乳房的发病率大致相等, 约 1% 的患者双侧乳房可能同时或依次发展。多起病隐匿, 肿块的大小可能数年内保持稳定, 但数月内亦可迅速增长。约 20% 的 PTB 直径大于 10 cm, 较大的瘤体往往提示为恶性 PTB^[19-20]。巨大肿瘤可在乳房表面形成局部隆起, 皮肤被动伸展变薄, 浅表静脉曲张。也有患者因皮肤过度紧张引起缺血致溃疡发生, 这种皮肤溃疡或胸壁浸润在临床表现上通常与乳腺癌难以区分。此外, 乳头侵犯、乳头内陷、乳头溢血等临床表现在 PTB 中少见, 约 20% 的患者可扪及肿大的腋窝淋巴结, 但多数为炎性增生。恶性 PTB 可发生远处脏器转移, 肺 (66%)、骨 (28%) 和脑部 (9%) 是最常见的转移部位, 在少数情况下, 肿瘤亦可累及肝脏或心脏^[21]。

3 影像学诊断

影像学检查有助于 PTB 的临床诊断, 但仍缺乏一定特异性。在乳腺 X 线图像上, PTB 常表现为圆形或分叶状高密度团块, 边界清晰或模糊, 团块周围可见少量低密度环, 而钙化、皮肤增厚、

腋窝淋巴结肿大等征象较少见。PTB在超声上可表现为卵球形、分叶状、圆形或不规则形状,多为不均质低回声、甚至无回声,少数不均质混合回声及后方回声增强提示肿块内部有囊性变。PTB的超声表现与纤维腺瘤难以区分,但Stoffel等^[22]认为使用深度学习图像分析技术可有效区分PTB和纤维腺瘤,且具有较高的阴性预测值。大多数研究认为乳腺钼靶与超声特征均不能准确区分良性和恶性PTB^[23],但当病灶较大且形态不规则时,应考虑交界性或恶性PTB的可能^[24]。

由于PTB大多肿块较大,MRI相比其他影像学检查更适合观察此类疾病^[25]。在MRI图像上,PTB的部分形态特征与超声表现相似,主要表现为分叶状或卵圆形肿块,边界清楚,部分肿块由于生长过度及各部分生长不均匀,可出现多个结节状融合样改变。PTB较纤维腺瘤更易出现病灶分叶及病灶内囊性区^[25]。另外,延迟期对比增强T1WI上观察到的肿瘤特征也可能有助于鉴别^[25]。在T2加权像上,PTB周围组织中的信号增加更为明显^[26],且小样本研究显示MRI对PTB的组织学分级具有一定提示作用。最近Tsuchiya等^[27]开发了一种基于MRI的放射组学模型,在区分PTB和纤维腺瘤方面表现出良好的诊断性能;Jiang等^[28]证明MRI纹理分析可用于PTB和纤维腺瘤的无创、简单、准确的鉴别诊断,显示出未来运用MRI精准诊断PTB的临床前景。CT、PET-CT等检查较少运用于PTB的影像诊断,仅少数个案报道显示PET-CT可用于对恶性PTB的术前分期^[29]。

4 病理学诊断

临床上对于可疑PTB病灶的病理学诊断,可选择采取细针穿刺细胞学检查、空芯针穿刺活检、切除活检或真空辅助微创旋切活检取组织进行病

理诊断。研究显示细针穿刺细胞学检查难以有效地区分PTB和纤维腺瘤,考虑到其较高的假阴性率,目前在临床上较少采用细针穿刺细胞学明确诊断^[30]。虽然有研究认为使用空芯针穿刺活检在诊断PTB方面具有一定作用,但PTB与纤维腺瘤两者组织学外观的重叠以及空芯针穿刺活检的取样局限性仍然会导致PTB诊断的困难^[31-32]。病灶切除活检和真空辅助微创旋切活检技术目前仍然在临床上被广泛采用,但其可能影响后续手术肿瘤切缘评估及二次手术的术中定位,且对肿瘤破坏性的操作可能为后续诊疗带来一定困难。因此,作为诊断PTB的最终手段,在临床上应当谨慎选择合适的手段取组织进行病理诊断,将PTB与临床极为常见的纤维腺瘤区分开来。

作为具有叶状形态的双相肿瘤,PTB拥有明显的腔内生长方式并伴有进入扩张腔内的叶状突起,表现为上皮成分含有腺上皮和肌上皮细胞,并富于细胞间质^[33]。乳腺纤维腺瘤由上皮和间质成分增生构成,界限明显,无间质的异型性,没有或只有极少数的核分裂可见^[1]。而与纤维腺瘤相比,含有叶状结构、轻度增加的间质细胞和轻度核异型性是良性PTB的特征,核分裂象少见(每10个高倍视野中<5个)。此外,Ng等^[34]研究显示,相比纤维腺瘤,良性PTB通过靶向二代测序检测时具有更高的突变数量和癌症驱动基因的改变,特别是MED12、TERT启动子、RARA、FLNA、SETD2、RB1和EGFR的改变,TERT启动子改变可以较为准确地区分纤维腺瘤和良性PTB。恶性PTB则显示出明显的间质细胞丰富程度和核异型性,间质过度生长,具有浸润性边缘,每10个高倍视野中超过9个核分裂象^[1]。交界性PTB的组织学特点则介于良、恶性之间。纤维腺瘤与良性、交界性、恶性PTB组织学特点归纳于表1。

表1 纤维腺瘤与良性、交界性、恶性PTB组织学特点

Table 1 Histological characteristics of fibroadenoma and benign, borderline or malignant PTB

特点	纤维腺瘤	良性PTB	交界性PTB	恶性PTB
组织成分	由上皮和间质成分增生构成	有叶状结构、间质细胞轻度增加	介于良、恶性之间	明显的间质细胞丰富程度
肿瘤边界	界限明显	界限明显	边界清楚或局部浸润	具有浸润性边缘
细胞异型性	无间质的异型性	轻度核异型性	中度核异型性	明显核异型性
核分裂象	没有或只有极少数的核分裂象可见	核分裂少见(每10个高倍视野中<5个)	核分裂可见(每10个高倍视野中5~9个)	常有核分裂(每10个高倍视野中>9个)

同时,临床中如何将恶性PTB与梭形细胞化生性癌或原发性乳腺肉瘤精准鉴别也存在很大的挑战。化生性癌可表现为与恶性PTB相似的恶性梭形细胞肿瘤,伴或不伴其他异源成分。但PTB以叶状构象为主,间质被覆良性上皮,而化生性癌则以恶性上皮成分存在为特征。原发性乳腺肉瘤由恶性上皮成分和恶性间叶成分组成,而恶性PTB有良性上皮成分,在区分两者的过程中,大量取材并仔细寻找鉴别上皮成分至关重要。如果仅仅依靠常规病理或在穿刺活检时由于取材量少而不易明确诊断时,则建议联合使用免疫组化标志物辅助诊断。但令人遗憾的是,目前为止尚无一个公认的标志物可以准确鉴别恶性PTB。既往认为恶性梭形细胞中广谱细胞角蛋白(cytokeratin proteins, CK)或p63的表达支持化生性癌的诊断^[35],但在对32例恶性PTB患者的研究中发现,CK、p63和p40可分别在21%、57%和29%的标本中呈现局灶性表达^[36],而乳腺肉瘤中则少见表

达^[37]。p40的诊断效能仍在研究中,目前发现其诊断特异度高于p63,但灵敏度更低。另外,CD34更常见表达于乳腺血管肉瘤中^[38],在恶性PTB中亦可观察到37%~57%的阳性表达,而在化生性癌中则呈阴性^[39]。包括Bcl-2、CD117在内的其他标志物则更常在恶性PTB中表达^[39-42]。此外, β -连环蛋白(β -catenin)的异常核表达常见于恶性PTB的间质细胞中^[43],但是一小部分化生性癌也可能显示 β -catenin的着色^[44],因此在评估恶性梭形细胞肿瘤时,必须谨慎使用 β -catenin作为单独标志物^[1, 33]。联合全基因组DNA甲基化和拷贝数变异(copy number variant, CNV)分析是一种新兴的肿瘤分类策略,Hench等^[7]通过独特的甲基化和CNV特征分析可进一步将恶性PTB与组织学模拟物(如肉瘤或癌)区分开来,显示出极大的临床应用前景。各分子标志物在恶性PTB以及化生性癌与乳腺肉瘤中的表达情况总结于表2。

表2 各分子标志物在恶性PTB、化生性癌与乳腺肉瘤中的表达率

Table 2 Expression rates of various molecular markers in malignant PTB as well as in metaplastic carcinoma and breast sarcoma

标志物	恶性PTB	化生性癌	乳腺肉瘤
CK	21% ^[36]	87% ^[35]	无相关数据
p63	57% ^[36]	93% ^[35]	4.3% ^[37]
p40	29% ^[36]	46% ^[36]	无相关数据
CD34	37%~57% ^[39]	0% ^[39]	80% ^[38]
CD117	49% ^[40]	0% ^[39]	无相关数据
Bcl-2	37.2% ^[41]	11% ^[42]	无相关数据
β -catenin	72% ^[43]	23% ^[44]	无相关数据

5 外科治疗

目前临床上PTB的首选治疗是手术切除。根据NCCN指南建议,综合病史及相关影像学检查,怀疑PTB的乳腺肿瘤患者,可在术前采取切除活检或穿刺活检等手段争取术前明确诊断,一旦确诊为PTB,如未经扩大切除,常因局部切缘不足而增加局部复发的风险^[45],复发后可能导致更高的肿瘤组织学分级,同时远处转移的概率也随之增加^[46]。有研究^[47]指出良性PTB术后复发可能进展为更具侵袭性的亚型,但对交界性、恶性PTB等亚型复发后的恶性程度、转移概率是否上升尚存争议,有待进一步研究。

传统的手术方式分为局部肿块扩大切除术和单纯乳房切除术,在临床实践中,为了让患者获得满意的乳房外形,临床工作者也会在术中使用保乳整形技术,但是保乳整形技术的使用对术者的技术能力提出了更高的要求。此外,有研究^[48]对保乳手术的安全性提出了质疑,但是根据研究显示,手术类型并非导致PTB局部复发的显著因素,且PTB局部的复发与其全身转移并无关联。因此,在临床工作中建议尽量避免乳房切除这类对患者创伤较大的术式,仅当肿瘤体积较大以局部切除的方式难以真正切除肿瘤、获得满意的乳房外形以及恶性PTB时再考虑是否采用全乳切除。

也有学者^[49]尝试使用真空辅助微创旋切治疗

PTB,但仅限于良性且瘤体较小的PTB,且局部复发率高达17.2%。多数学者^[33,50]认为交界性或恶性PTB患者行单纯乳房切除术局部控制率更高,但恶性PTB患者仍有23.0%~30.0%发生局部复发。因此,一般认为手术切缘是影响局部复发的重要因素,并建议手术切缘应至少>1 cm^[51]。然而,Thind等^[52]的研究发现,在交界性和恶性PTB中,>1 cm的手术切缘并不能提高局部控制率和总体生存期(overall survival, OS)。甚至有学者提出,PTB应以2 cm作为标准手术切缘,根据一项包含33例患者的研究^[53]显示,在8例局部复发的患者中,7例患者的手术切缘<2 cm。此外,对于局部复发的患者行二次局部扩大切除时,再次手术范围应保证无瘤切缘>2 cm^[54]。目前PTB最佳手术切缘距离尚无定论,但考虑到PTB作为一种临床发病率低的肿瘤,探讨其最佳切缘的相关研究开展较为困难,有待多中心、大样本的研究对PTB最佳手术切缘的进一步探讨。

一般来说,PTB患者无须行腋窝淋巴结清扫。尽管约20%的患者可扪及肿大的腋窝淋巴结,但只有不到5%的患者出现淋巴结转移^[55-56]。在临床或影像学检查中发现可疑淋巴结时,一般推荐经超声引导下穿刺活检进行术前诊断。当可疑淋巴结存在时,如果空芯针活检为阴性,则不建议将前哨淋巴结活检术或腋窝淋巴结清扫术作为PTB的常规术式。但是,对于高度怀疑或经辅助检查证实有淋巴结转移的患者,则需行腋窝淋巴结清扫术。

6 放疗

放疗的临床价值主要是降低交界性及恶性PTB的局部复发率。大多数的学者认为只要切缘足够,单纯肿块切除术后良性PTB不需要放疗^[57]。在一项对恶性PTB的研究^[58]中,无瘤切缘<1 cm的病例进行辅助放疗,而切缘较宽(≥ 1 cm)的患者则不行放疗,两组显示出相同的5年无病生存期(disease-free survival, DFS)。Barth等^[59]的一项非随机、前瞻性、多中心研究表明,辅助放疗降低了交界性和恶性PTB局部复发的风险。而另一项包括3 120例患者的数据^[60]显示,虽然术后的辅助放疗无法提高DFS或OS,但可以明显降低局部复发率。此外,即使没有生存获益,但是辅助放疗对交界性和恶

性PTB产生了更优的10年局部控制率(86% vs. 59%, $P=0.02$)^[61]。

7 系统治疗

全身系统治疗仅用于恶性PTB的辅助治疗,其临床作用争议较大。目前尚无RCT研究显示辅助化疗在PTB中是否有确切疗效,且缺乏在减少局部复发、改善DFS、OS等方面的证据,这可能与恶性PTB患者的低发病率、临床样本量少有关。根据一项纳入45例随访时间为10年的研究^[62]显示,术后阿霉素联合达卡巴嗪辅助治疗的患者与单纯手术的患者相比未能改善预后。有研究^[51,63]提出辅助化疗可用于肿瘤体积较大(>5 cm)、高风险(高组织学分级、年轻患者)、切缘阳性或者初次手术后复发的恶性PTB患者,但其作用尚未明确。虽然半数以上的PTB表达雌孕激素受体,但目前仍没有证据支持内分泌治疗的临床获益^[64]。此外,在体外原代恶性PTB细胞系的临床前研究中,观察到Bcl-2/Bcl-xL抑制剂ABT-263对杀伤肿瘤细胞非常有效^[65],但其临床有效性有待进一步的研究论证。

8 预后

PTB患者术后应至少每6个月随访1次,大部分患者临床预后良好,良性、交界性与恶性PTB患者的5年生存率分别为96%、74%与66%^[3]。良性、交界性与恶性PTB的局部复发率分别为10.0%~17.0%、14.0%~25.0%及23.0%~30.0%,远处转移率分别为3.0%、2.5%~11.0%及9.5%~50.0%^[33,50]。PTB复发多出现在术后两年内,且以手术部位居多,复发风险因肿瘤大小、手术方式等因素而异。少数情况下,PTB可能出现远处转移,这种情况最常见于恶性人群。

9 总结

综上所述,PTB是一类临床上少见且术前较难确诊的疾病,但随着影像深度学习、全基因组分析等新技术的不断运用,有望在术前进一步提高对PTB的精准诊断。对于临床表现疑为PTB的乳腺肿瘤,影像学检查对PTB的诊断具有一定提示意

义, 病理作为确诊 PTB 的最终方法, 采取细针穿刺细胞学检查、空芯针穿刺活检、切除活检或真空辅助微创旋切活检取组织进行病理诊断等方式各有弊端, 应综合考虑患者的具体情况, 谨慎选取病理诊断方法。目前 PTB 的治疗方式仍然以保证足够阴性切缘的手术治疗为主, 而不建议进行腋窝淋巴结的干预。虽然放疗可进一步降低局部复发率, 但目前仍无令人信服的证据支持针对交界性、恶性 PTB 的术后的辅助放疗可以提高患者 DFS 或 OS, 而全身治疗的有效性则有待于更为严谨的循证医学证据支持。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Zhang YH, 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.
- [2] 何建军. 乳腺叶状肿瘤的诊治进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(11):1108-1111. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2007.11.024.
He JJ. Progress in diagnosis and treatment of phyllodes tumor of breast[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2007, 16(11):1108-1111. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2007.11.024.
- [3] Rayzah M. Phyllodes tumors of the breast: a literature review[J]. *Cureus*, 2020, 12(9):e10288. doi: 10.7759/cureus.10288.
- [4] Ruvalcaba-Limón E, Jiménez-López J, Bautista-Piña V, et al. Phyllodes tumor of the breast: 307 treated cases, the largest Mexican experience at a single breast disease institution[J]. *Iran J Pathol*, 2016, 11(4):399-408.
- [5] 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. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.06.005.
- [6] Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast[J]. *Histopathology*, 2020, 77(2):181-185. doi: 10.1111/his.14091.
- [7] Hench J, Vlajnic T, Soysal SD, et al. An integrated epigenomic and genomic view on Phyllodes and Phyllodes-like breast tumors[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3):667. doi: 10.3390/cancers14030667.
- [8] 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.
- [9] Ng CCY, Tan J, Ong CK, et al. MED12 is frequently mutated in breast phyllodes tumours: a study of 112 cases[J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(9):685-691. doi: 10.1136/jclinpath-2015-202896.
- [10] Tan BY, Md Nasir ND, Chang HY, et al. Morphologic and genetic heterogeneity in breast fibroepithelial lesions-a comprehensive mapping study[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(9): 1732-1745. doi: 10.1038/s41379-020-0533-0.
- [11] Tu He Ta Mi Shi ME, Wang N, Yao Q, et al. A case of Phyllodes tumor of the breast with mixed liposarcoma: case report and literature review[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3003-3011. doi: 10.2147/OTT.S298379.
- [12] Mustață L, Gică N, Botezatu R, et al. Malignant Phyllodes tumor of the breast and pregnancy: a rare case report and literature review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 58(1): 36. doi: 10.3390/medicina58010036.
- [13] Alipour S, Eskandari A. Phyllodes tumor of the breast in pregnancy and lactation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1252: 137-142. doi: 10.1007/978-3-030-41596-9_19.
- [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(4): 522-526. doi: 10.1309/D206-DLF8-WDNC-XJ8K.
- [15] Suo Z, Nesland JM. Phyllodes tumor of the breast: EGFR family expression and relation to clinicopathological features[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2000, 24(6): 371-381. doi: 10.1080/019131200750060032.
- [16] Yu T, Yang G, Hou Y, et al. Cytoplasmic GPER translocation in cancer-associated fibroblasts mediates cAMP/PKA/CREB/glycolytic axis to confer tumor cells with multidrug resistance[J]. *Oncogene*, 2017, 36(15):2131-2145. doi: 10.1038/ncr.2016.370.
- [17] Qiu YA, Xiong JP, Fu Q, et al. GPER-induced ERK signaling decreases cell viability of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:638171. doi: 10.3389/fonc.2021.638171.
- [18] Lim WK, Ong CK, Tan J, et al. Exome sequencing identifies highly recurrent MED12 somatic mutations in breast fibroadenoma[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(8):877-880. doi: 10.1038/ng.3037.
- [19] Fernández-Ferreira R, Arroyave-Ramírez A, Motola-Kuba D, et al. Giant benign mammary Phyllodes tumor: report of a case and review of the literature[J]. *Case Rep Oncol*, 2021, 14(1):123-133. doi: 10.1159/000510741.
- [20] Efareed B, Ebang GA, Tahiri L, et al. Phyllodes tumors of the breast: clinicopathological analysis of 106 cases from a single institution[J]. *Breast Dis*, 2018, 37(3): 139-145. doi: 10.3233/BD-170297.
- [21] Limaïem F, Kashyap S. Phyllodes tumor of the breast[Internet][M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

- [22] Stoffel E, Becker AS, Wurnig MC, et al. Distinction between phyllodes tumor and fibroadenoma in breast ultrasound using deep learning image analysis[J]. *Eur J Radiol Open*, 2018, 5: 165–170. doi: 10.1016/j.ejro.2018.09.002.
- [23] Bernardi G, Cavallaro G, Indinnimeo M, et al. Usefulness of ultrasounds in the management of breast phyllodes tumors[J]. *G Chir*, 2012, 33(3):81–85.
- [24] Tan HN, Zhang SJ, Liu HQ, et al. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(1): e62–69. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.085.
- [25] Kamitani T, Matsuo Y, Yabuuchi H, et al. Differentiation between benign phyllodes tumors and fibroadenomas of the breast on MR imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(8): 1344–1349. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.04.031.
- [26] Wurdinger S, Herzog AB, Fischer DR, et al. Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 185(5):1317–1321. doi: 10.2214/AJR.04.1620.
- [27] Tsuchiya M, Masui T, Terauchi K, et al. MRI-based radiomics analysis for differentiating phyllodes tumors of the breast from fibroadenomas[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(6): 4090–4100. doi: 10.1007/s00330-021-08510-8.
- [28] Jiang NP, Zhong L, Zhang CL, et al. Value of conventional MRI texture analysis in the differential diagnosis of Phyllodes tumors and fibroadenomas of the breast[J]. *Breast Care (Basel)*, 2021, 16(3):283–290. doi: 10.1159/000508456.
- [29] Wang H, Xue YY, Xu HQ. 18 F-FDG PET/CT findings in a giant malignant phyllodes breast tumor[J]. *Breast J*, 2021, 27(2): 183–184. doi: 10.1111/tbj.14148.
- [30] Wang XY, Mahajan H, Dickinson N, et al. Fine needle aspiration biopsy cytology of Phyllodes tumour and fibroadenoma: a cytomorphological study of 104 cases[J]. *Diagn Cytopathol*, 2018, 46(11):927–935. doi: 10.1002/dc.24021.
- [31] Li JJX, Tse GM. Core needle biopsy diagnosis of fibroepithelial lesions of the breast: a diagnostic challenge[J]. *Pathology*, 2020, 52(6):627–634. doi: 10.1016/j.pathol.2020.06.005.
- [32] Alkushi A, Arabi H, Al-Riyees L, et al. Phyllodes tumor of the breast clinical experience and outcomes: a retrospective cohort tertiary hospital experience[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2021, 51:151702. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151702.
- [33] Tan BY, Acs G, Apple SK, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review[J]. *Histopathology*, 2016, 68(1): 5–21. doi: 10.1111/his.12876.
- [34] Ng CCY, Md Nasir ND, Loke BN, et al. Genetic differences between benign phyllodes tumors and fibroadenomas revealed through targeted next generation sequencing[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(7):1320–1332. doi: 10.1038/s41379-021-00787-w.
- [35] Bansal M, Chen JZ, Wang X. Focal anomalous expression of cytokeratin and p63 in malignant Phyllodes tumor: a comparison with spindle cell metaplastic carcinoma[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2018, 26(3): 198–201. doi: 10.1097/PAI.0000000000000453.
- [36] Cimino–Mathews A, Sharma R, Illei PB, 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. doi: 10.1097/PAS.0000000000000301.
- [37] D'Alfonso TM, Ross DS, Liu YF, et al. Expression of p40 and laminin 332 in metaplastic spindle cell carcinoma of the breast compared with other malignant spindle cell tumours[J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(7):516–521. doi: 10.1136/jclinpath-2015-202923.
- [38] Yan MF, Gilmore H, Bomeisl P, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical study of breast angiosarcoma[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2021, 54:151795. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151795.
- [39] Zhao Y, Gong XM, Li N, et al. Fibromatosis-like metaplastic carcinoma of breast: a challenge for clinicopathologic diagnosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(7):3691–3696.
- [40] Jahangir S, Loya A, Mushtaq S, et al. CD117/c-KIT expression in Phyllodes tumor of the breast and its correlation with morphology and clinical outcome[J]. *Cureus*, 2021, 13(5):e14914. doi: 10.7759/cureus.14914.
- [41] Lin JJ, Huang CS, Yu J, et al. Malignant phyllodes tumors display mesenchymal stem cell features and aldehyde dehydrogenase/disialoganglioside identify their tumor stem cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(2):R29. doi: 10.1186/bcr3631.
- [42] Dunne B, Lee AH, Pinder SE, et al. An immunohistochemical study of metaplastic spindle cell carcinoma, phyllodes tumor and fibromatosis of the breast[J]. *Hum Pathol*, 2003, 34(10): 1009–1015. doi: 10.1053/s0046-8177(03)00414-3.
- [43] Sawyer EJ, Hanby AM, Rowan AJ, et al. The Wnt pathway, epithelial-stromal interactions, and malignant progression in phyllodes tumours[J]. *J Pathol*, 2002, 196(4): 437–444. doi: 10.1002/path.1067.
- [44] Lacroix-Triki M, Geyer FC, Lambros MB, et al. β -catenin/Wnt signalling pathway in fibromatosis, metaplastic carcinomas and phyllodes tumours of the breast[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(11):1438–1448. doi: 10.1038/modpathol.2010.141.
- [45] Bogach J, Shakeel S, Wright FC, et al. Phyllodes tumors: a scoping review of the literature[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(1):446–459. doi: 10.1245/s10434-021-10468-2.
- [46] Jabeen D, Vohra Sr LM, Siddiqui T, et al. Recurrent Phyllodes tumour of the breast transforming to a fibrosarcoma[J]. *Cureus*, 2020, 12(3):e7457. doi: 10.7759/cureus.7457.
- [47] Shaaban M, Barthelmes L. Benign phyllodes tumours of the breast:

- (Over) treatment of margins-A literature review[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(7):1186-1190. doi: 10.1016/j.ejso.2016.10.019.
- [48] Chaudhuri A, Kumar DN, Dehari D, et al. Emergence of nanotechnology as a powerful cavalry against triple-negative breast cancer (TNBC)[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(5):542. doi: 10.3390/ph15050542.
- [49] Shang QJ, Li N, Zhang MK, et al. Ultrasound-guided vacuum-assisted excisional biopsy to treat benign phyllodes tumors[J]. *Breast*, 2020, 49:242-245. doi: 10.1016/j.breast.2019.12.008.
- [50] Lim RS, Cordeiro E, Lau J, et al. Phyllodes tumors-the predictors and detection of recurrence[J]. *J L'association Can Des Radiol*, 2021, 72(2):251-257. doi: 10.1177/0846537119899553.
- [51] Telli ML, Horst KC, Guardino AE, et al. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2007, 5(3):324-330. doi: 10.6004/jnccn.2007.0027.
- [52] Thind A, Patel B, Thind K, et al. Surgical margins for borderline and malignant phyllodes tumours[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2020, 102(3):165-173. doi: 10.1308/rcsann.2019.0140.
- [53] Lenhard MS, Kahlert S, Himsel I, et al. Phyllodes tumour of the breast: clinical follow-up of 33 cases of this rare disease[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 138(2):217-221. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.08.002.
- [54] Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast: a retrospective study[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(16):2715-2721. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.040.
- [55] Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors[J]. *Arch Surg*, 1999, 134(5): 487-492. doi: 10.1001/archsurg.134.5.487.
- [56] Wei J, Tan YT, Cai YC, 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. doi: 10.5732/cjc.014.10048.
- [57] Varghese SS, Sasidharan B, Manipadam MT, et al. Radiotherapy in Phyllodes tumour[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(1):XC01-XC03. doi: 10.7860/jcdr/2017/24591.9167.
- [58] Mituś J, Reinfuss M, Mituś JW, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast: treatment and prognosis[J]. *Breast J*, 2014, 20(6):639-644. doi: 10.1111/tbj.12333.
- [59] Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, et al. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(8):2288-2294. doi: 10.1245/s10434-009-0489-2.
- [60] 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. doi: 10.1245/s10434-013-3395-6.
- [61] Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, et al. Phyllodes tumor of the breast[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2008, 70(2): 492-500. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.059.
- [62] Taira N, Takabatake D, Aogi K, et al. Phyllodes tumor of the breast: stromal overgrowth and histological classification are useful prognosis-predictive factors for local recurrence in patients with a positive surgical margin[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37(10): 730-736. doi: 10.1093/jjco/hym099.
- [63] Yuniandini A, Hamdani W, Prihantono P, et al. A retrospective review of phyllodes tumors of the breast from a single institution[J]. *Breast Dis*, 2021, 40(S1):S63-70. doi: 10.3233/BD-219009.
- [64] Leraas HJ, Rosenberger LH, Ren Y, et al. Pediatric phyllodes tumors: a review of the National Cancer Data Base and adherence to NCCN guidelines for phyllodes tumor treatment[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(6):1123-1128. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.070.
- [65] Urbaniak A, Jousheghany F, Yuan Y, et al. The response of phyllodes tumor of the breast to anticancer therapy: an in vitro and ex vivo study [J]. *Oncology letters*, 2019, 18(5): 5097-5106. doi: 10.3892/ol.2019.10823.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 徐佳伟, 黎晓星, 余腾骅, 等. 乳腺叶状肿瘤诊疗现状与研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(11):1527-1534. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.015

Cite this article as: Xu JW, Li XX, Yu TH, et al. Current status and research progress of diagnosis and treatment of phyllodes tumor of the breast[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(11):1527-1534. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.015