

# 安罗替尼治疗乳腺叶状肿瘤肺转移达临床完全缓解一例

张清宇, 刘健楠

青岛大学附属烟台毓璜顶医院肿瘤内科, 山东 烟台

收稿日期: 2024年8月18日; 录用日期: 2024年9月11日; 发布日期: 2024年9月18日

## 摘要

乳腺叶状肿瘤是一种罕见的疾病, 主要发生在女性中。在亚洲女性中, 该病的发病年龄较早, 平均发病年龄为25~30岁。乳腺叶状肿瘤(PT)可表现为远处转移, 恶性PT的远处转移率可高达22%。最常见的转移部位是肺部。我们报告了一例27岁的患者, 因左侧乳房出现巨大肿块就诊, 该肿块在过去三个月内迅速生长。随后对左侧乳房进行了全乳切除术, 病理诊断为恶性叶状肿瘤。术后一个月, 患者出现肺部转移。患者拒绝了化疗, 并在接受安罗替尼治疗后, 肺部转移灶逐渐缩小, 最终消失, 显示出临床完全缓解。安罗替尼可能为恶性转移性叶状肿瘤提供一种安全有效的治疗方案。

## 关键词

临床完全缓解, 乳腺叶状肿瘤, 肺转移, 安罗替尼

## A Case of Clinical Complete Response in Lung Metastasis of Breast Phyllodes Tumor Treated with Anlotinib

Qingyu Zhang, Jiannan Liu

Department of Medical Oncology, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Aug. 18<sup>th</sup>, 2024; accepted: Sep. 11<sup>th</sup>, 2024; published: Sep. 18<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Breast phyllodes tumor is a rare disease that occurs in women. In Asian women, the onset of the disease occurs earlier, with an average age of 25~30 years. PT can exhibit distant metastasis, with

a distant metastasis rate of up to 22% in malignant PT. The most metastases is found in the lungs. We report a case of a 27-year-old patient who presented a voluminous breast mass, rapidly growing in the past 3 months. Total mastectomy of left breast was performed thereafter, and pathology diagnosis was malignant phyllodes tumor. The patient developed lung metastasis one month after surgery. The patient refused chemotherapy and after treatment with anlotinib, the lung metastasis gradually narrowed and eventually disappeared, showing complete clinical response. Anlotinib may provide a safe and effective treatment regimen for malignant metastatic phyllodes tumor.

## Keywords

Clinical Complete Response, Breast Phyllodes Tumor, Lung Metastasis, Anlotinib

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

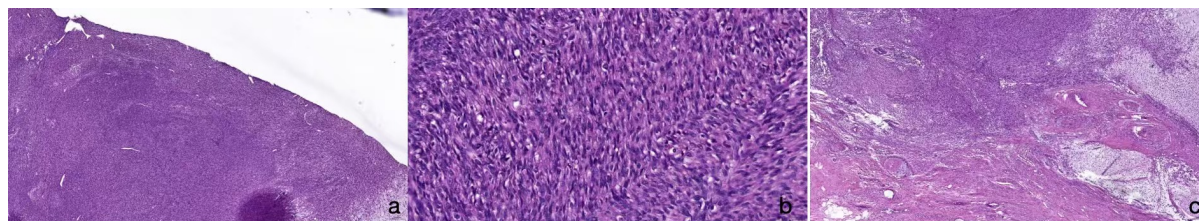
## 1. 引言

乳腺叶状肿瘤(PT)是一种源于纤维上皮成分的罕见肿瘤, 约占所有原发性乳腺肿瘤的 0.3%至 1%, 占有纤维上皮性乳腺肿瘤的 2.5% [1]。2003 年, WHO 国际组织学分类将其命名为叶状肿瘤, 并将其分为三种亚型: 良性、交界性和恶性[2]。叶状肿瘤具有较高的复发率, 复发多发生在术后 4 至 12 个月内 [3]。交界性和恶性肿瘤具有不同程度的恶性生物学行为, 如果不采取适当的治疗, 肿瘤可能迅速生长并发生转移[4]。交界性叶状肿瘤的转移风险比良性叶状肿瘤略高, 但整体仍相对较低, 远处转移率在 1%~4% 左右。恶性叶状肿瘤的转移风险显著增加, 其远处转移率在 10%~25%左右, 最常见的转移部位包括肺、骨骼和肝脏。对于复发性或转移性恶性叶状肿瘤, 选择合适的治疗方案至关重要。

## 2. 病例报告

一名 27 岁的中国女性因左侧乳房巨大肿块就诊。患者无明显家族史、无系统性疾病或手术史, 除了曾接受过一次剖宫产手术。该患者 26 岁已婚, 于 2017 年 3 月接受剖宫产手术, 并有一个女儿。

患者于 2013 年 8 月无意中发现左侧乳房内上象限有一个直径约 2 cm 的肿块, 但未予以重视。患者于 2017 年因左侧乳房肿瘤快速生长并在过去 3 个月内显著增大而前往医院就诊。



(a) (H&E 染色, ×5)间质过度增生; (b) (H&E 染色, ×40)核异型性和有丝分裂; (c) (H&E 染色, ×5)浸润性肿瘤边界。

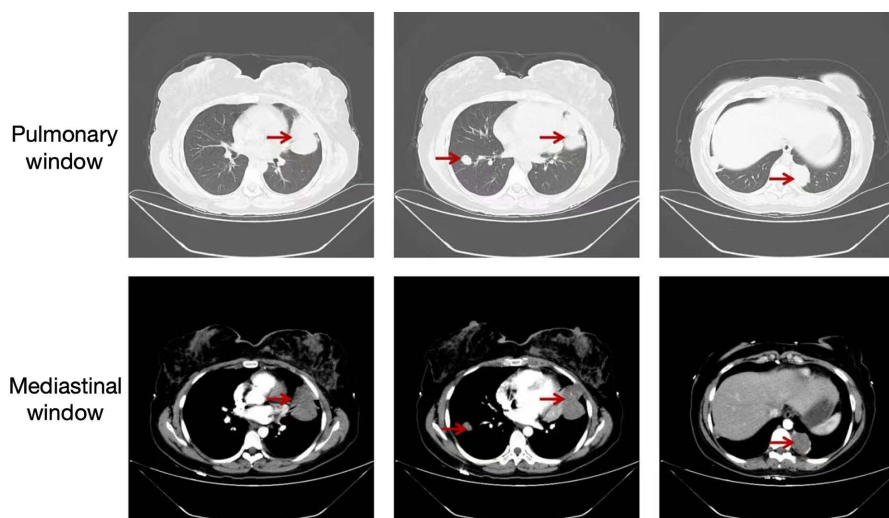
Figure 1. Photomicrographs of the left breast tumor

图 1. 左乳肿瘤的显微照片

2017 年 11 月 8 日, 患者来到我院接受进一步治疗。超声检查显示左侧乳房上象限有一个大的、实性囊性结节, 约 10.45 × 8.29 cm, 边界不清。临床检查和超声评估未发现腋窝淋巴结。胸腹部 CT 显示未见肺或肝转移。全身骨扫描未发现骨转移。经多学科团队(MDT)讨论, 考虑到肿瘤大小及其快速增长的模式

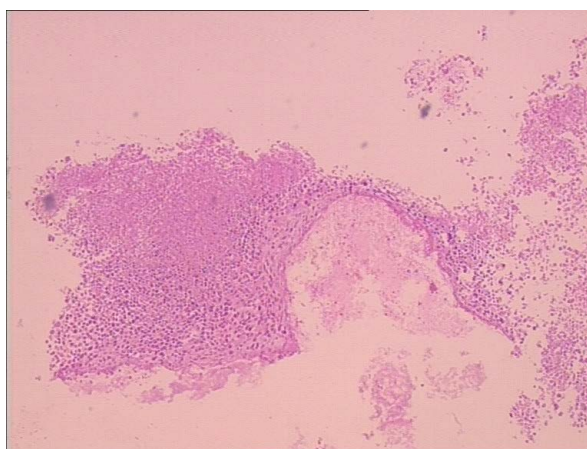
式, 建议进行手术治疗。2017年11月13日, 患者接受了左乳全切除术, 术后病理显示: 乳腺恶性叶状肿瘤, 13 cm × 12 cm × 4.8 cm。肿瘤组织距手术切缘 2 cm。免疫组化结果为: 波形蛋白(+), 雌激素受体(ER)(-), 孕激素受体(PR)(约 70% +), HER2(0), Ki67(约 50% +), CK5/6(-), CK(+), P63(-), SMA- $\alpha$ (-), S-100(-), CD34(-)(图 1)。

患者于术后 1 个月(2017 年 12 月 20 日)发现肺部转移。CT 检查显示双肺内出现多发软组织团块状致密阴影, 最大肿块约为 6.0 × 4.4 cm(图 2)。



**Figure 2.** CT scans of the patient's lung metastasis  
**图 2.** 患者肺部转移的 CT 扫描

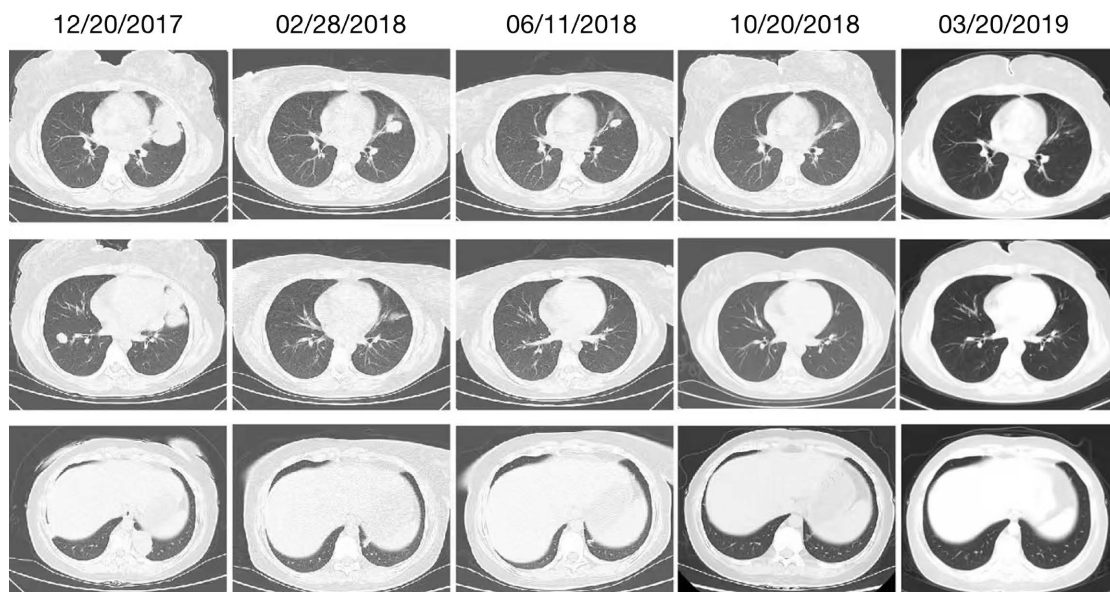
2017 年 12 月 21 日, 在 CT 引导下对最大的转移肿块进行了经皮活检。病理结果显示为来自恶性叶状肿瘤的肺部转移, 并分化为胚胎型横纹肌肉瘤(图 3)。免疫组化结果为: CK(-), Vim(+), Desmin(+), Myo-D1(+), myogenin(-), ER(-), PR(+), CD68(-), CD99(-), Ki-67(约 80%+), SMA- $\alpha$ (-), Her-2(-)。



**Figure 3.** Photomicrographs of the lung metastasis  
**图 3.** 肺部转移的显微照片

我们建议患者进行化疗, 但患者因个人原因拒绝。从 2017 年 12 月 29 日起, 患者开始接受安罗替尼治疗, 治疗方案为盐酸安罗替尼胶囊(江苏正大天晴制药集团有限公司, 南京, 中国) 12 mg, 空腹口服,

每日一次, 治疗周期为每 3 周的第 1~14 天。首次复查显示肺部转移显著缩小, 2018 年 2 月 28 日的疗效评估为部分缓解(基于实体瘤疗效评估标准(RECIST) 1.1)。随访检查显示肺部转移持续缩小。2019 年 3 月 20 日, 患者胸部 CT 显示肺部转移已消失, 达到了临床完全缓解(图 4)。



**Figure 4.** CT scans of the lung metastasis after treatment with Anlotinib in the patient  
**图 4.** 患者在安罗替尼治疗后肺部转移的 CT 扫描

患者在 2020 年 11 月 13 日的随访检查中未发现复发后, 停止服用安罗替尼。此后, 患者每六个月进行一次随访, 截至 2023 年 6 月 18 日, 仍处于完全缓解状态。

### 3. 讨论

叶状肿瘤大多表现为无痛性肿块作为首发症状, 少数伴有局部疼痛, 病程较长, 并可在短时间内迅速生长[5]。目前, 其发病机制尚不明确, 有学者认为其与雌激素分泌紊乱和代谢异常有关[6][7]。在该患者中, 肿瘤在妊娠后表现出快速生长, 考虑妊娠可能刺激了肿瘤的生长。

叶状肿瘤的标准治疗包括完全手术切除。放疗和化疗可作为选择性辅助治疗, 主要用于交界性或恶性肿瘤。激素治疗不推荐用于叶状肿瘤[8]。恶性叶状肿瘤主要通过血液转移到肺、胸膜、骨骼、皮下组织, 极少转移至淋巴结[9]。因此, 不建议进行腋窝淋巴结清扫[10][11]。

目前, 美国国家综合癌症网络(NCCN)指南建议, 对于转移性患者, 应按照软组织肉瘤的临床实践指南进行管理[8]。软组织肉瘤的全身治疗主要包括化疗和分子靶向药物治疗, 但总体效果不理想。常用于软组织肉瘤的化疗药物, 如阿霉素、表阿霉素和异环磷酰胺, 副作用较大。对于软组织肉瘤, 关于检查点抑制剂的临床研究较少, 患者的生存获益有限, 无论是传统化疗还是免疫检查点抑制剂, 大多数晚期或转移性患者的中位 OS 在 12~20 个月之间, PFS 在 4~6 个月左右, 因此迫切需要新的治疗方案。

安罗替尼是一种新型口服酪氨酸激酶抑制剂, 靶向血管内皮生长因子受体(VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)和 c-kit [12]。在临床应用中, 安罗替尼在非小细胞肺癌、肉瘤和小细胞肺癌等实体瘤的治疗中表现出一定的疗效, 且毒性可控。上述癌症的适应症均已获批。

在安罗替尼用于晚期软组织肉瘤二线治疗的 II 期研究中, 安罗替尼的有效率为 12.6%, 中位无进展

生存期(mPFS)为 5.63 个月, 中位总生存期(mOS)可达 12.33 个月[10]。在 ALTER0203 研究中, 安罗替尼延长了患者的无进展生存期, 并降低了疾病进展的风险(6.27 个月对比 1.47 个月, 风险比(HR)=0.33) [13]。

在本例病例中, 患者接受了一线安罗替尼治疗, 最终实现了临床完全缓解。2023 年 6 月 18 日的随访检查中, 患者未出现复发或转移。在整个治疗过程中, 患者耐受性良好, 未出现明显的出血、手足反应、血压升高、蛋白尿等不良反应。此外, 目前尚无相关数据指导在患者达到临床完全缓解后何时应停止服用安罗替尼, 仍需进一步探索。

总之, 安罗替尼可能为晚期转移性乳腺叶状肿瘤提供良好的治疗方案, 值得进一步临床研究与讨论。

## 参考文献

- [1] Bernstein, L., Deapen, D. and Ross, R.K. (1993) The Descriptive Epidemiology of Malignant Cystosarcoma Phyllodes Tumors of the Breast. *Cancer*, **71**, 3020-3024. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930515\)71:10<3020::aid-cnrcr2820711022>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930515)71:10<3020::aid-cnrcr2820711022>3.0.co;2-g)
- [2] Park, H., Pyo, Y.C., Kim, K.Y., Park, J.S., Shin, J., Kim, H., et al. (2018) Recurrence Rates and Characteristics of Phyllodes Tumors Diagnosed by Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Breast Biopsy (VABB). *Anticancer Research*, **38**, 5481-5487. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12881>
- [3] Papas, Y., Asmar, A.E., Ghandour, F. and Hajj, I. (2019) Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Comprehensive Literature Review. *The Breast Journal*, **26**, 240-244. <https://doi.org/10.1111/tbj.13523>
- [4] Choi, N., Kim, K., Shin, K.H., Kim, Y., Moon, H., Park, W., et al. (2018) Malignant and Borderline Phyllodes Tumors of the Breast: A Multicenter Study of 362 Patients (KROG 16-08). *Breast Cancer Research and Treatment*, **171**, 335-344. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4838-3>
- [5] Mituś, J., Reinfuss, M., Mituś, J.W., Jakubowicz, J., Blecharz, P., Wysocki, W.M., et al. (2014) Malignant Phyllodes Tumor of the Breast: Treatment and Prognosis. *The Breast Journal*, **20**, 639-644. <https://doi.org/10.1111/tbj.12333>
- [6] Haldosén, L., Zhao, C. and Dahlman-Wright, K. (2014) Estrogen Receptor Beta in Breast Cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **382**, 665-672. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.005>
- [7] Madhu Krishna, B., Chaudhary, S., Mishra, D.R., Naik, S.K., Suklabaidya, S., Adhya, A.K., et al. (2018) Estrogen Receptor A Dependent Regulation of Estrogen Related Receptor B and Its Role in Cell Cycle in Breast Cancer. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 607. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4528-x>
- [8] National Comprehensive Cancer Network (2021) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 7.
- [9] Wong, R.X., Koh, Y.S., Wong, F.Y., Kusumawidjaja, G., Ng, W.L., Yeo, R.M.C., et al. (2020) The Impact of Radiotherapy and Histological Risk Factors on Outcomes in Malignant Phyllodes Tumors. *Clinical Breast Cancer*, **20**, e695-e700. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.05.004>
- [10] Zhang, Y. and Kleer, C.G. (2016) Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **140**, 665-671. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0042-ra>
- [11] Macdonald, O.K., Lee, C.M., Tward, J.D., Chappel, C.D. and Gaffney, D.K. (2006) Malignant Phyllodes Tumor of the Female Breast: Association of Primary Therapy with Cause-Specific Survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Cancer*, **107**, 2127-2133. <https://doi.org/10.1002/cncr.22228>
- [12] Shen, G., Zheng, F., Ren, D., Du, F., Dong, Q., Wang, Z., et al. (2018) Anlotinib: A Novel Multi-Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor in Clinical Development. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0664-7>
- [13] Chi, Y., Yao, Y., Wang, S., Huang, G., Cai, Q., Shang, G., et al. (2018) Anlotinib for Metastasis Soft Tissue Sarcoma: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multi-Centered Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 11503. [https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15\\_suppl.11503](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.11503)