

巨大乳房葉狀瘤 (Phyllodes tumor) 導致非胰島細胞腫瘤性低血糖 (Non-islet cell tumor hypoglycemia; NICTH)- 案例報告與文獻回顧

楊幼琳

台北馬偕醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

摘要

乳房葉狀瘤 (phyllodes tumor) 好發在 40-50 歲女性，細胞起源於乳腺間質組織，亦含有乳管上皮組織。依病理細胞型態可區分良性、邊緣惡性 (borderline) 及惡性。腫瘤超過十公分就有惡性的可能，高度惡性乳房葉狀瘤約 1/3 案例在初診斷時既已發現遠端轉移，常見轉移部位以肺、骨骼、肝臟及腦部為主。非胰島細胞腫瘤性低血糖 (non-islet cell tumor hypoglycemia; NICTH) 泛指由胰島細胞腫瘤以外的其他腫瘤引起的低血糖症。乳房葉狀瘤導致 NICTH 極為罕見。乳房葉狀瘤是否造成 NICTH 以及局部復發的可能性跟葉狀瘤的細胞型態無關。治療的方式為全腫瘤切除，且手術邊緣保留至少一公分。我們分享一位無糖尿病病史的 41 歲女性有巨大乳房腫瘤且在含有糖點滴滴注下仍反覆低血糖，給予類固醇才緩解低血糖，手術切除腫瘤之後低血糖可不藥而癒，靠排除法等間接證據診斷為 NICTH 的案例。

關鍵詞：乳房葉狀瘤 (Phyllodes tumor)
非胰島細胞腫瘤性低血糖 (Non-islet cell tumor hypoglycemia; NICTH)

前言

在所有乳房腫瘤中，葉狀瘤 (phyllodes tumor) 每人每年發病率為每十萬分之一¹，是一種少見的纖維上皮腫瘤，佔所有乳房腫瘤 0.3 to 0.5%²。依細胞學型態包括三種類型：良性 (佔比 54 to 64%)、邊緣惡性 (12 to 18%) 及惡性 (18 to 35%)³。其中惡性的發生率為每百萬分之 2.1 人⁴。這些腫瘤大多數影響到單側乳房，觸摸起來質地硬且尺寸迅速增加，但極罕見轉移到腋下淋巴結。

非胰島細胞腫瘤性低血糖 (NICTH) 為腫瘤伴生症 (paraneoplastic syndrome) 造成危及生命的嚴重低血糖併發症。第一例在 1929 年被報導為原發性肝腫瘤⁵。腫瘤細胞型態大多為間質細胞和上皮細胞⁶，腫瘤組織分泌大分子量的第二型類胰島素生長因子 (macromolecules insulin-like growth factor-II; big IGF-II)，容易穿過血管內皮進入組織中，不僅可與 IGF-I 受器和 IGF-II 受器結合，同時也能活化胰島素受器，導致在單純跟 IGF-II 受體結合的相同血糖數值之下更嚴重的低血糖神經學症狀。

乳房葉狀瘤導致的 NICTH 第一案例在 1983 年被報導⁷。搜尋文獻自 1984 到 2021 年僅有 14 例個案被報導，而且 14 例造成 NICTH 的乳房葉狀瘤全部都超過 20 公分。手術切除是主要治療方式。在手術之前常常需要糖水補充避免低血糖，對於難治的低血糖可以給予糖皮質素 (glucocorticoids)、升糖素 (glucagon) 或重組人類生長素 (recombinant human growth hormone; rhGH)。在此我們報導一位 2020 年 5 月在我們醫院診斷的邊緣惡性乳房葉狀瘤導致的非胰島細胞腫瘤性低血糖，在手術切除腫瘤之後痊癒的案例。

病史及診察資料

病人為一無糖尿病病史的 41 歲女性，於 2020 年 5 月因失去意識被送至急診。詳述其病史為晚餐前被家人發現意識模糊，躺在房間地上。救護車量測指尖血糖值為 21 mg/dl，昏迷指數為 E3V4M5，立刻補充糖粉送至馬偕醫院急診。抵急診檢傷時，體溫 37.4°C、血壓 140/76 mmHg、心跳 91 次/分、呼吸速率 18 次/分。患者昏迷指數滿分，但是指尖血糖值顯示 <30 mg/dl，於急診給予 D50W 四支及連續滴注含糖點滴 D5S 60 cc/hr。病患已無神經學症狀後遺症。

腦部電腦斷層顯示無器質性缺損。理學檢查發現患者於右側乳房有一腫塊，大小為 20*18*12 公分 (見圖一)，患者詳述此腫塊已經



圖一：患者右側乳房腫瘤照片。

有一年之久但患者並沒有去就醫檢查或處理。急診的心電圖心律為竇性頻脈，抽血血液項正常，生化及內分泌指數詳見表一。胸部 X 光及腹部 KUB 均無顯著異常。胸部及腹部電腦斷層 (圖二) 發現右側乳房胸廓肌肉層腫塊且無遠端轉移及右側腎上腺體腫大 (1.85 公分 * 1.85 公分)、胰臟等器官無腫瘤。於急診使用含糖點滴，指尖血糖數值為 (進入急診之後 1 hr) 176 mg/dl、(2 hr) 152 mg/dl、(3hr) 137 mg/dl。因患者無任何不適，於急診出院且預約內分泌科及一般外科門診回診。

隔天內分泌門診候診，主訴為冒冷汗，飯後兩小時指尖血糖為 103 mg/dl，因為急診抽血內分泌指數檢驗數值結果有腎上腺功能亢進 (hyperadrenalism)，當天收住院做低血糖檢查。住院之後會診乳房外科，安排粗針生檢切片病理報告為類纖維腺瘤病灶併增生基質 (fibroadenomatoid lesion with increased amount of stromal component)，疑似葉狀瘤細胞型態。乳房攝影及術前超音波顯示無腋下淋巴結轉移，全身骨掃描亦無遠端轉移。

住院執行 72-hour prolonged fasting test 僅四小時就達指尖血糖數值低於 55 mg/dl，抽血檢驗數值見表二。當時患者意識清楚，指

表一：急診抽血檢驗數值

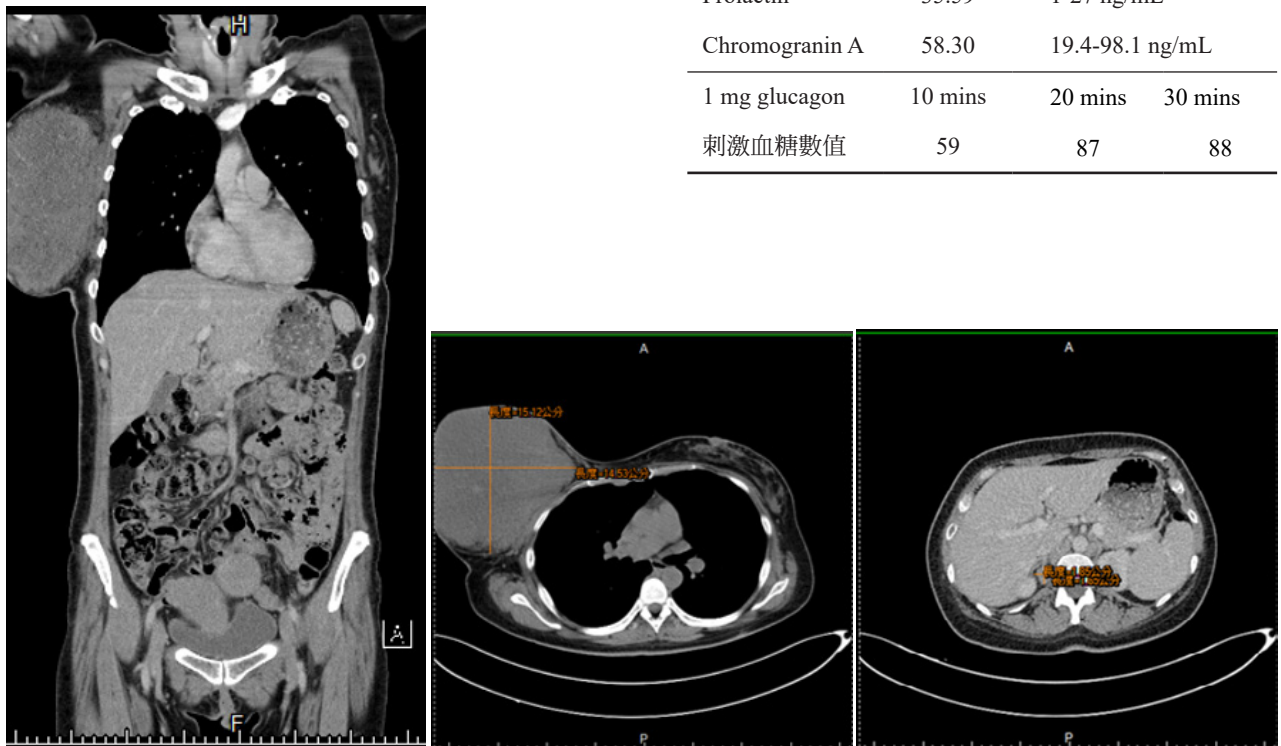
Component	Value	Reference range
Glucose	33	70-99 mg/dL
HbA1c	4.9	4.0-6.0
Insulin	1.3	3.21-16.32 uIU/mL
C-peptide	0.18	0.8-4.2 ng/mL
Insulin Ab	4.78	<5.5%
GOT (AST)	22	15-41 IU/L
Creatinine	0.3	0.4-1.2 mg/dL
Potassium	2.8	3.5-5.1 mEq/L
IGF-I	61.90	107-297 ng/mL
GH	0.06	<5.0 ng/mL
Cortisol	31.65	9.52-26.21 µg/dL
ACTH	48.92	10.00-70.00 pg/mL

指尖血糖數值為 42 mg/dl，insulin、c-peptide 及 serum ketone 均是低的，insulin Ab 陰性，給予 glucagon 刺激試驗發現給藥後 20、30 分鐘，指尖血數值上升均超過 25mg/dl。根據 Williams 內分泌教科書上第 14 版第 38 章節 table 38.9 (表三)，說明此患者空腹低血糖病因很可能為乳房葉狀瘤導致的 pro-IGF-II，裂解過程不完全的前體蛋白或稱為 big IGF-II 升高造成的 NICTH。此時患者 GH (growth hormone) 及 ACTH response 不足，因為需要排除 hypopituitarism 及 neuroendocrine tumor，抽血檢驗 prolactin, E2, FSH, LH 及 chromogranin A。

在給予含糖點滴滴注下，仍發生難治性低血糖 (plasma glucose 35 mg/dL)。經文獻搜尋，類固醇可以治療 NICTH，故給予口服 prednisolone 之後就沒有發生低血糖事件，直到住院第十天將乳房葉狀瘤切除之後就不需要補充 prednisolone 也沒有再發生低血糖。住院中低血糖檢查過程、使用類固醇及手術切除腫瘤前後指尖血糖數值變化詳見圖三。病理玻片診斷為邊緣惡性葉狀瘤，無淋巴血管神經周圍的侵犯，但手術邊緣小於 0.1 公分，見圖四 A。

表二：住院低血糖檢查抽血檢驗數值

Component	Value	Reference range	
Glucose	42	70-99 mg/dL	
Insulin	<0.2	3.21-16.32 uIU/mL	
C-peptide	0.04	0.8-4.2 ng/mL	
Insulin Ab	3.54	<5.5 %	
IGF-I	62.90	107-297 ng/mL	
GH	0.16	<5.0 ng/mL	
Cortisol	14.56	9.52-26.21 µg/dL	
ACTH	28.82	10.00-70.00 pg/mL	
Ketone	0.3	< 0.6 mmol/L	
TSH	0.66	0.25-4.00 µIU/mL	
FREE-T4	0.95	0.89-1.79 ng/dL	
T3	111.51	78.00-182.00 ng/dL	
PRA	1.02	0.60-4.18 ng/mL/hr	
aldosterone	5.21	4.83-27.00 ng/dL	
E2	62.10	21-251 pg/mL	
FSH	5.42	3.4-12 mIU/mL	
LH	3.10	3.0-18.6 mIU/mL	
Prolactin	35.59	1-27 ng/mL	
Chromogranin A	58.30	19.4-98.1 ng/mL	
1 mg glucagon	10 mins	20 mins	30 mins
刺激血糖數值	59	87	88

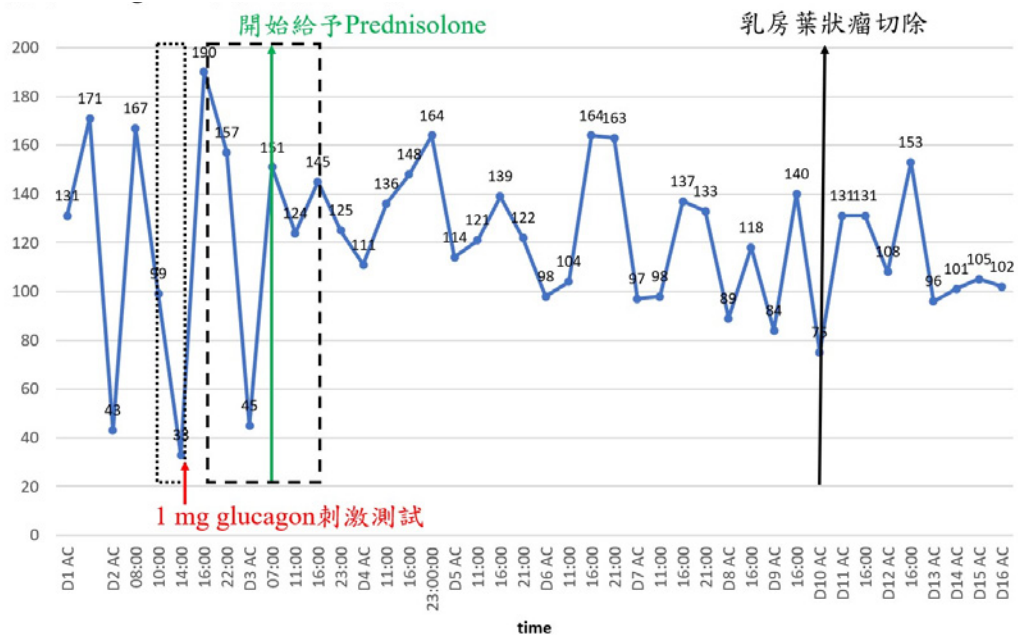


圖二：胸腹部電腦斷層。

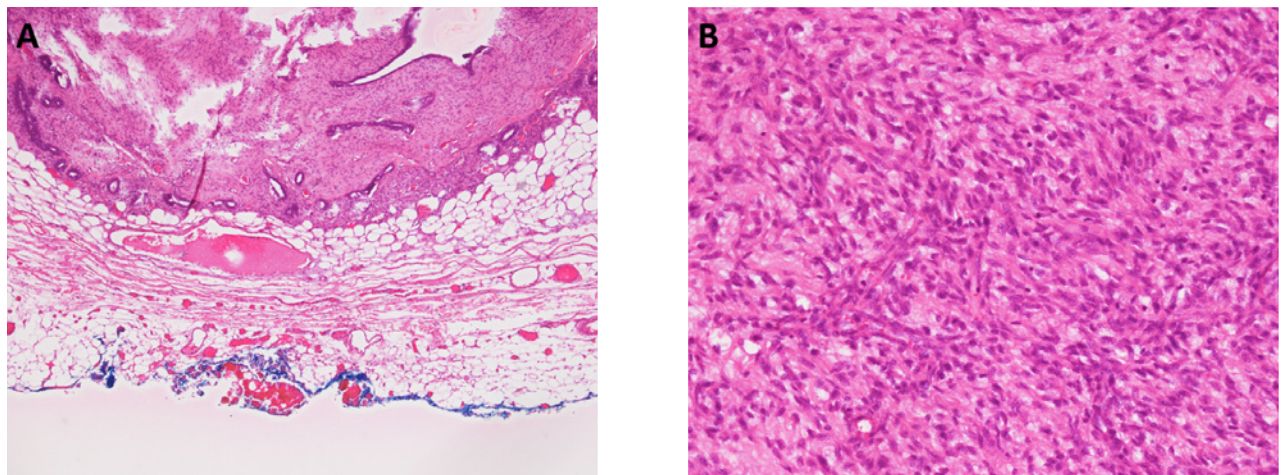
表三：低血糖病因鑑別診斷。摘錄並修改自 Williams 內分泌教科書上 2020 年出版第 14 版第 38 章節 table 38.9

低血糖症狀	血糖 (mg/dL)	Insulin (Uu/mL)	C-peptide (nmol/L)	Beta-hydroxybutyrate (mmol/L)	Glucagon 刺激測試血糖上升數值	Insulin 抗體	低血糖病因判讀
無	<55	<3	<0.2	<2.7	<25	無	正常
有	<55	>>3	<0.2	≤ 2.7	>25	皆可	外因性高胰島素血症
有	<55	≥ 3	≥ 0.2	≤ 2.7	>25	陰性	胰島素瘤、NIPHS*1
有	<55	>>3	>>0.2	≤ 2.7	>25	陽性	Insulin autoimmune
有	<55	<3	<0.2	≤ 2.7	>25	陰性	Pro-IGF-II (big-IGF-II)
有	<55	<3	<0.2	>2.7	<25	陰性	非 insulin 或 IGF 调控

備註 *1: NIPHS 為 non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia 的縮寫。



圖三：住院期間指尖血糖數值變化 (橫軸時間住院天數，縱軸指尖血糖單位 mg/dl)。



圖四：乳房葉狀瘤病理玻片 haematoxylin & eosin 染色 A (10*4)、B (10*20)。

討 論

乳房葉狀瘤第一例在 1938 年被報導⁸，起初被形容成囊性葉狀肉瘤 (cystosarcoma phyllodes)。到 1981 年世界衛生組織才統一稱為葉狀瘤。依照病理玻片上基質細胞密度及異型性 (stromal cellular atypia)、有絲分裂數目、腫瘤邊緣浸潤等型態分成良性、邊緣惡性及惡性。此案例病理型態為基質細胞中等程度細胞增生、細胞核多型性、每十個高倍視野下有 4-9 次有絲分裂表現及腫瘤邊緣細胞浸潤，見圖四 B，符合邊緣惡性乳房葉狀瘤的病理特徵。

乳房葉狀瘤好發在 45-49 歲女性⁹，而常見的乳房良性纖維腺瘤則好發在 35 歲以下女性，兩者在臨床表現上均為實心乳房腫瘤界線清楚、可移動、時有輕微壓痛，且粗針穿刺切片報告均為纖維上皮病變。唯獨葉狀瘤尺寸成長快速，腫瘤大小中位數為 4-7 公分，20% 會超過十公分。此案例雖然腫瘤超過十公分，且病理診斷為邊緣惡性，但術前檢查沒有遠端轉移。

乳房葉狀瘤是否造成 NICTH 以及局部復發的可能性跟葉狀瘤的細胞型態無關¹⁰。也就是說，即便是惡性的乳房葉狀瘤也不見得容易局部復發。局部復發的機率跟手術邊緣 (小於 0.1 公分)、腫瘤尺寸 (大於七公分) 及壞死 (necrosis) 有關。因患者術後病理玻片顯示手術邊緣小於 0.1 公分，此案例在後續門診追蹤將近兩年以來尚無復發跡象。

治療的方式為全腫瘤切除，且手術邊緣

保留一到兩公分較為安全¹¹，但仍有一定比例即便是廣泛性切除 (wide excision) 仍然手術邊緣小於一公分，而需要後續再次手術 (revision surgery) 或輔助治療 (adjuvant therapy)¹²。手術方式有兩種選擇，腫瘤大於十公分，建議乳房全切除術 (mastectomy)；腫瘤小於兩公分，建議乳房腫瘤切除術 (lumpectomy)，兩種術式的五年局部控制率 (local control rate) 超過 85%。

患者若手術邊緣小於一公分、腫瘤超過五公分但因美觀需求選擇乳房腫瘤切除術而非乳房全切除術者，建議接受術後輔助放射線治療 (adjuvant radiotherapy)。放射劑量為在懷疑有殘餘腫瘤區域給予 50 格雷 (50 Gy) 照射五週到五週半，接著在腫瘤床上 (tumor bed) 額外照射 10-15 格雷達一到兩週¹³。此案例雖接受廣泛性腫瘤全切除手術但手術邊緣小於 0.1 公分，若施行術後放射線治療是更佳安排。

術後輔助化療的好處有待商榷，只有惡性的乳房葉狀瘤才可以考慮輔助化療，也就是說，術後輔助化療在良性及邊緣惡性的乳房葉狀瘤是禁忌的。針對一開始就有遠端轉移的患者，跟 doxorubicin 和 dacarbazine 處方比較，cisplatin 和 etoposide 有較顯著的存活率提升¹⁴。不同的術後輔助化療處方的比較詳見表四。雌激素對乳房葉狀瘤的生長沒有影響，所以荷爾蒙治療是無效的。

NICTH 造成低血糖成因除了腫瘤消耗血糖以外，最主要的原因是藉由分泌過量的 big IGF-II，抑制腦垂體分泌 GH，GH 的減少連帶

表四：針對惡性乳房葉狀瘤的術後輔助化療處方

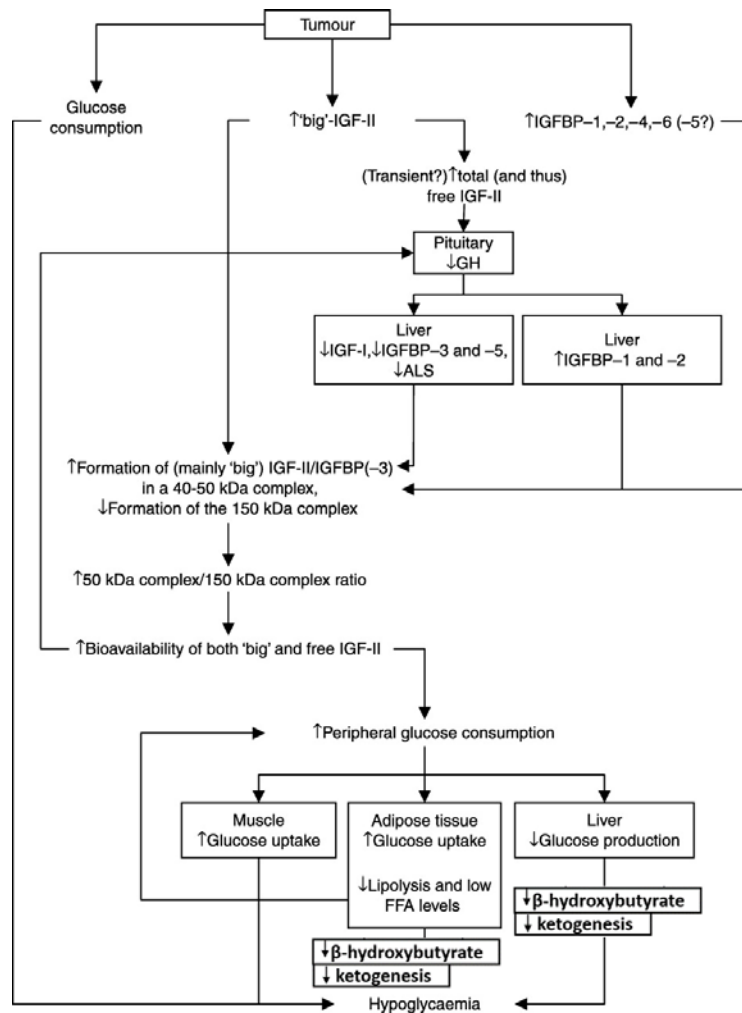
試驗 (醫院)	處方	結果
Morales-Vasquez et al (MD Anderson 癌症中心)	合併給予 doxorubicin 65 mg/m ² 和 dacarbazine 960 mg/m ² 超過 48 小時	五年不復發機率为 58%，但沒有存活率好處
Allen et al (Emory 大學)	每三週給予 doxorubicin 和 cisplatin 總共六次	肺部轉移完全緩解，但之後併發腦部轉移
Burton et al (Duke 大學)	各別給予 cisplatin 100 mg/m ² 和 etoposide 300 mg/m ² 超過三天	轉移部位超過 50% 尺寸縮小，可定義為部分緩解
Hawkins et al (英國 Marsden 大學)	ifosfamide 5 g/m ² 八次	兩位案例達完全緩解，且持續 26 及 61 個月

使 IGF-I、IGFBP-3 (IGF-binding protein-3) 及 ALS (acid-labile subunit) 的生成下降，故游離態的 big IGF-II 及 IGF-II 的含量也會相對增加。這些游離態的 big IGF-II 及 IGF-II 分子容易穿過血管，進入組織與胰島素受器結合並產生類胰島素作用 (insulin-like activity)，如促進肌肉利用葡萄糖、抑制肝臟的糖質新生 (gluconeogenesis) 和肝醣分解 (glycogenolysis)、抑制脂肪分解而引發嚴重低血糖。詳細的機轉示意圖請參照圖五。

診斷 NICTH 要件除了患者症狀要符合 Whipple's triad 以外，實驗室檢查需要在低血糖時血液中 big IGF-II 的濃度及 IGF-II / IGF-I 比值增加 (>3)，而且 insulin、C-peptide 及 β -hydroxybutyrate 濃度卻低下。我們提供的案

例沒有抽血檢驗 IGF-II / IGF-I，也沒有病理組織免疫化學染色 (immunohistochemical stain) 的證明，是因為台灣沒有可及性高的檢驗機台及 IGF-II 組織染色藥劑，所以是靠手術切除後，無需類固醇即不藥而癒的間接證據而診斷為 NICTH。

此患者住院中執行低血糖檢查，指尖血糖數值 42 mg/dl 時，意識清楚，GH、cortisol 及 ACTH response 不足表示患者此次住院之前應該有發生過低血糖事件，所以生理已經習慣低血糖狀態而沒有 hyperadrenalism。升高的 prolactin 數值可以是因為乳房腫瘤破壞胸壁結構所導致。FSH, LH 及 chromogranin A 數值正常範圍表示患者初步排除 hypopituitarism 及 neuroendocrine tumor。



圖五：NICTH 引起低血糖的機轉示意圖。摘錄並修改自 ref 15. figure 4。

臨床上低血糖需要與 NICTH 鑑別的有內生性高胰島素血症 (endogenous hyperinsulinemia) 及胰島素瘤 (insulinomas)。無糖尿病病史的患者當有低血糖症狀且血糖 <55 mg/dl 時，抽血檢驗 insulin >3 μ IU/ml 且 C-peptide >0.6 ng/ml，即為內生性高胰島素血症。胰島素瘤為一種少見的神經內分泌瘤，電腦斷層或磁共振造影 (Magnetic Resonance Imaging; MRI) 可以偵測到八成的胰島素瘤。此案例在急診及住院施行 prolong fasting test，血糖 <55 mg/dl 時，insulin <3 uIU/mL 且 C-peptide <0.2 ng/mL，加上 serum ketone <2.7 mmol/L，合併前文所述諸多間接證據，靠排除法診斷此例為巨大乳房葉狀瘤導致的非胰島細胞腫瘤性低血糖。

NICTH 造成的低血糖，治療方法為全腫瘤切除或減積手術 (debulking surgery)。在等待手術或無法接受手術的患者，除了請患者增加進食量及進食頻率、給予含糖點滴以外，藥物治療有三種，以糖皮質素緩解低血糖效果最顯著。此類藥物可以抑制周邊組織利用葡萄糖、刺激肝臟糖質新生及增加 big IGF-II 的清除率。起始劑量建議每天 30~60mg、緩解效果為與劑量相關 (dose-dependent)。其次為升糖素，其機轉為增加肝臟的糖質新生及肝醣分解。第三種藥物選擇為重組人類生長素 (rhGH)，機轉為減少周邊組織利用葡萄糖、刺激肝臟分泌 IGFBP-3 及 ALS，進一步減少游離態的 big IGF-II 及後續的類胰島素作用，惟 rhGH 會刺激 IGF-I 有可能加速腫瘤生長，應保留給癌症末期合併 NICTH 患者使用。

結 論

此篇案例報告提供因巨大乳房葉狀瘤導致 NICTH 的經驗分享及文獻回顧。雖然沒有血漿 IGF-II 濃度和 IGF-II 組織染色的直接證據，藉由臨床低血糖檢查及切除腫瘤術後不需糖皮質素既無發生低血糖事件等排除法而間接診斷。即使因為 big IGF-II 過度分泌導致 NICTH 很罕見，在無糖尿病病史且無內生性高胰島素血症

患者身上有巨大乳房腫瘤，葉狀瘤導致非胰島細胞腫瘤性低血糖仍需列入鑑別診斷。

參考文獻

- Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, Tanabe KK, MJ O, Souba WW. Surgical management of phyllodes tumors. Arch Surg 1999; 134(5):487-92. doi: 10.1001/archsurg.134.5.487
- Hassouna JB, Damak T, Gamoudi A, et al. Phyllodes tumors of the breast: A case series of 106 patients. Am J Surg 2006; 192(2):141-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.04.007
- Reinfuss M, Mituś J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: An analysis of 170 cases. Cancer. 1996; 77(5):910-6. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19960301)77:5
- Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. Cancer 1993; 71(10):3020-4. doi: 10.1002/1097-0142(19930515)71:10
- Nadler WH, Wolfer JA. Hepatogenic hypoglycemic associated with primary liver cell carcinoma. Arch Intern Med 1929; 44:701. doi: 10.1001/archinte.1929.00140050077007
- Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:713-22.
- Li TC, Reed CE, Stubenbord WT Jr, et al. Surgical cure of hypoglycemia associated with cystosarcoma phyllodes and elevated nonsuppressible insulin-like protein. Am J Med 1983; 74 (6):1080-4. doi: 10.1016/0002-9343(83)90823-9
- Muller J. Ueber den Feinern Bau und die Formen der Krankhaften Geschwulste. Berlin G Reimer 1838; 54-60.
- Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. Cancer 1993; 71(10): 3020-4.
- Jang JH, Choi MY, Lee SK, et al. Clinicopathologic risk factors for the local recurrence of phyllodes tumors of the breast. Ann Surg Oncol 2012; 19(8):2612-7.
- Tan BY, Acs G, Apple SK, et al. Phyllodes tumours of the breast: A consensus review. Histopathology 2016; 68: 5-21.
- Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, et al. Phyllodes tumours of the breast: A clinicopathological review of thirty-two cases. Histopathology 1995; 27: 205-18.
- Pezner RD, Schultheiss TE, Paz IB. Malignant phyllodes tumor of the breast: Local control rates with surgery alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(3):710-3.
- Burton GV, Hart LL, Leight GS Jr, Iglehart JD, McCarty KS Jr, Cox EB. Cystosarcoma phyllodes: Effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy. Cancer 1989; 63(11): 2088-92.
- De Groot JW, Rikhof B, van Doorn J, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: A review of the literature including two new cases. Endocr Relat Cancer 2007; 14: 979-93.

Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia Secondary to A Giant Phyllodes Tumor: A Case Report and Review of Literature

Yu-Lin Yang

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
MacKay Memorial Hospital*

Phyllodes tumors (PTs) are an uncommon fibroepithelial tumor composed of a cellular stromal and an epithelial component. Occurrence is most common between the ages of 40 and 50 in females, prior to menopause. They may be benign, borderline, or malignant depending on histologic features. PTs with potentially malignant of distant metastasis to lung, bone, liver and brain, generally greater than 10 cm in diameter. Non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) is a paraneoplastic process, and its hypoglycemia caused by tumors other than islet cell tumors. PT-induced NICTH is extremely rare. Neither the possibility of local recurrence nor the incidence of PT-induced hypoglycemia is related to its histologic grade. The standard treatment is wide local excision and surgical margin greater than 1 cm. Here, we present a challenging case of a non-diabetic, 41-year-old woman suffered from refractory hypoglycemia, even under continuous infusion of dextrose. She is diagnosed with PT-induced NICTH by the fact that hypoglycemia subsided under glucocorticoid and cured after tumor removed.