

## 第 5 版 WHO 乳腺肿瘤分类解读

杨文涛<sup>1</sup> 步宏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>复旦大学附属肿瘤医院病理科 复旦大学上海医学院肿瘤学系 200032; <sup>2</sup>四川大学华西医院病理研究室/病理科, 成都 610041

通信作者: 杨文涛, Email: yangwt2000@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200303-00163

### Updates in the 5<sup>th</sup> edition of WHO classification of tumours of the breast

Yang Wentao<sup>1</sup>, Bu Hong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; <sup>2</sup>Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Yang Wentao, Email: yangwt2000@163.com

**【摘要】** 第 5 版 WHO 乳腺肿瘤分类已于 2019 年底正式出版, 本文就新版分类中的主要更新内容进行解读。内容主要涉及新版 WHO 乳腺肿瘤分类的总体情况, 以及浸润性癌、非浸润性癌、上皮-肌上皮肿瘤和纤维上皮性肿瘤内容的更新。

第 5 版 WHO 乳腺肿瘤分类(后文简称为新版分类)已于 2019 年底正式出版<sup>[1]</sup>, 我们就新版分类中的主要更新内容进行解读。

#### 一、新版分类的总体情况

1. 编写团队: 新版分类是第 5 版 WHO 肿瘤分类中继消化道分册后出版的第 2 个分册。第 5 版 WHO 肿瘤分类编委会包括 22 位常务编委, 均为世界著名的病理学家, 来自各个亚专科领域。乳腺分册的编写工作由来自世界各地的 154 位学者协作完成, 编写工作充分体现了多学科合作的理念, 除了病理医师外, 临床医师、影像科医师等也参与了编写。新版分类不再设主编, 而是设立了 1 个由 12 位乳腺病理医师组成的专家组, 与 WHO 肿瘤分类常务编委们一起对编写过程中遇到的问题进行讨论, 并对稿件进行最后确认。新版分类包括 2 369 篇参考文献, 较 2012 版 WHO 乳腺肿瘤病理学和遗传学分类(后文简称为 2012 版分类)<sup>[2]</sup>的 1 631 篇有了明显增加。

2. 强调不同系统、不同脏器诊断术语的统一: 第 5 版 WHO 肿瘤分类强调对不同系统、不同脏器发生的形态相同的肿瘤采用统一的诊断术语, 这一点在新版分类中主要反映在神经内分泌肿瘤(详见后文)。除此之外, 也强调在不同分册中对于相同

肿瘤的诊断标准的统一。因此在新版分类中, 软组织肿瘤和淋巴造血系统肿瘤的内容反映了相应领域的最新进展。当然, 结合各部位肿瘤的自身特点也有例外情况(详见后文腺肌上皮瘤)。

3. 叙述顺序及肿瘤栏目的变化: 新版分类大致按如下顺序进行叙述: 良性上皮增生性病变和癌前病变、腺病、腺瘤、上皮-肌上皮肿瘤、乳头状肿瘤、非浸润性小叶肿瘤、导管原位癌、浸润性癌、纤维上皮性肿瘤、乳头状肿瘤、间叶源性肿瘤、淋巴造血系统肿瘤、男性乳腺肿瘤、转移性肿瘤、遗传综合征。对每一个肿瘤的描述也较 2012 版分类更为全面, 包括发生部位、临床特征、流行病学、病因学、发病机制、大体表现、组织学特点、细胞学特点、诊断分子病理学特点、基本诊断标准及理想诊断标准、分期原则、预后和预测等。部分肿瘤的描述没有涵盖上述所有栏目, 提示对这些肿瘤的认识还有进一步深入的空间。

4. 分子生物学的内容更为丰富: 新版分类除了覆盖乳腺癌分子分型、多基因平台检测、BRCA 基因突变和同源重组修复缺陷等内容, 也涵盖了分子生物学领域的最新进展, 如三阴性乳腺癌的分子分型、新一代测序技术问世后对于浸润性乳腺癌的突变谱系的描述。在很多肿瘤类型中都加入了病因

学、发病机制及分子病理学特点等内容。这些分子生物学的进展不但为肿瘤诊断提供了进一步依据,如伴有极性翻转的高细胞癌中的 IDH2 基因突变、腺样囊性癌中的 MYB-NFIB 融合基因等,同时也为肿瘤的靶向治疗提供了依据,如分泌性癌中的 ETV6-NTRK3 融合基因(TRK 抑制剂)、部分浸润性癌中的 PIK3CA 基因突变(PI3K 抑制剂)等。在乳腺癌相关的遗传综合征中较 2012 版分类增加了更多基因相关或综合征相关的乳腺癌。

5. 网络版本:新版分类除了纸质版以外,也提供网络版本,可通过网址 <https://tumourclassification.iarc.who.int> 登陆。网络版本的文字内容与纸质版相同,但对纸质版中的一些小错误进行了修正。即使在纸质版中的组合图片,网络上也是以单张图片的形式出现,通过放大较纸质版上的缩小图片更为清晰。部分网络版图片为数字扫描切片。网络版中点击文字后的参考文献可以链接到 PubMed 上的摘要,非常方便。

## 二、新版分类中浸润性乳腺癌总论部分的变化

1. 组织学分级:新版分类再次强调了组织学分级中核分裂象计数不再以 10 个高倍视野计算,而是以面积( $\text{mm}^2$ )计算。这在 2012 版分类中已经提及,因为不同显微镜的 10 个高倍视野对应的面积并不相同。这也为今后数字扫描切片中核分裂象的计数提供了便利。新版分类明确在新辅助治疗前的粗针穿刺标本中组织学分级非常重要,但应认识到穿刺标本中的组织学分级有其局限性,主要是核分裂象计数的评估受限,使组织学分级有低估可能。

2. 肿瘤微环境和肿瘤间质反应的最新进展:新版分类总论部分特别描述了浸润性癌伴随的间质,常见的是富于细胞的纤维母细胞增生性反应,还可以是显著的玻璃样变,或间质成分很少。新版分类特别定义了浸润性癌伴有的纤维灶(fibrotic focus),即浸润性癌内部 $>1\text{ mm}$ 的反应性间质纤维灶,文献报道此种纤维灶与侵袭性生物学行为相关<sup>[3]</sup>。除此以外,新版分类还强调了肿瘤浸润性淋巴细胞(tumour infiltrating lymphocytes, TILs)在三阴性乳腺癌和 HER2 阳性乳腺癌中的预后价值,并介绍了 TILs 的判读原则<sup>[4-6]</sup>。强调了平均判读,而不是针对热点区域。更多乳腺癌中 TILs 的相关信息可参见 [www.tilsinbreastcancer.org](http://www.tilsinbreastcancer.org) 网站。

3. ER/PR、HER2 和 Ki-67:新版分类反映了 2020 版美国临床肿瘤学会/美国病理医师学院

(ASCO/CAP)ER/PR 指南<sup>[7]</sup>的最新变化,强调了以下几点:(1)ER/PR 表达在 1%~10% 的病例,应判断为 ER/PR 低表达,并加以备注。这组患者是否能从内分泌治疗中获益尚不明确,其生物学行为可能与 ER 阴性的肿瘤更为类似。(2)激素受体的表达、染色强度可存在异质性,应该予以整体综合判断,可以是平均染色强度的判断,也可以结合 H-score 或 Allred score 等其他报告系统。(3)对于激素受体的判断,低倍镜观察可能会遗漏较弱的染色,应进一步在高倍镜下仔细观察。HER2 状态的判断参照了 2018 版 ASCO/CAP HER2 指南<sup>[8]</sup>。Ki-67 作为反映细胞增殖的标志物,在浸润性乳腺癌中被广泛应用于预后判断,也是治疗决策中的重要参考。但 Ki-67 使用过程中的问题也众所周知,如缺乏判读共识及公认的临界值,检测及判读的可重复性欠佳。但无论怎样,新版分类推荐 Ki-67 可作为反映肿瘤增殖程度和预后的初筛指标,其在临床诊治中的作用需要结合组织学分级、ER/PR、HER2 状态以及其他指标综合判断。

4. 浸润性乳腺癌的其他预后判断和疗效预测因子:除了传统的临床病理参数,新版分类提到的其他预后/预测因子还包括雄激素受体(AR),多基因检测平台(21 基因检测、70 基因检测等)。此外,新版分类还特别提到了免疫治疗相关的标志物检测,主要是程序性死亡因子配体 1(PD-L1)检测。建议将 PD-L1 染色的免疫细胞所占区域占肿瘤区域 $\geq 1\%$ 作为阳性标准,并采用经过验证的抗体、检测体系及判断标准<sup>[9]</sup>。编写组预测这个领域会进展迅速,有希望出现其他免疫治疗相关的生物标志物。

## 三、新版分类中浸润性癌内容的变化

1. 浸润性乳腺癌,非特殊类型(no special type, NST)的变化:浸润性癌(NST)可同时伴有其他特殊类型的乳腺癌,若特殊类型占肿瘤 10%~90%,诊断为浸润性癌(NST)+特殊类型的混合型癌,建议报告每种成分所占的比例、组织学分级和标志物检测情况。若特殊类型所占比例 $<10\%$ ,则诊断为浸润性癌(NST),可在报告中备注存在的特殊类型。若特殊类型所占比例 $>90\%$ ,则直接诊断为特殊类型。新版分类中除了浸润性癌(NST)大类下原有的伴有破骨巨细胞、多形性、具有绒癌特征、具有黑色素特征等特殊形态外,又增加了下述特殊形态。(1)伴有髓样特征的浸润性癌:在 2012 版分类中将髓样癌、不典型髓样癌和部分浸润性癌(NST)统一归为

伴有髓样特征的癌。新版分类中,将髓样癌、不典型髓样癌、伴有髓样特征的浸润性癌都归在浸润性癌(NST)下,称为伴有髓样特征的浸润性癌(NST)。这类肿瘤的共同特征是呈膨胀性生长,境界较清楚、组织学级别高,常呈合体生长,常见坏死和丰富的淋巴细胞浸润,且常有基底样角蛋白的表达,部分患者有BRCA1基因突变。由于伴有髓样特征的癌的诊断重复性欠佳,因此出于临床诊治的考虑,将这部分肿瘤归到浸润性癌(NST)大类下,代表了其具有丰富浸润性淋巴细胞的特殊形态,但不是一个独立的组织学亚型。这类肿瘤的分型多为基底样表型,且多属于三阴性乳腺癌中的免疫调节亚型。(2)部分罕见类型的浸润性癌,2012版分类中的嗜酸细胞癌、富于脂质的癌、富于糖原的透明细胞癌、皮脂腺癌,在新版分类中被归为浸润性癌(NST)中的特殊形态,分别被称为浸润性癌(NST)的嗜酸细胞型、富于脂质型、富于糖原透明细胞型、皮脂腺型。事实上这些浸润性癌还是有其组织学特点的,但鉴于其罕见性,对其免疫组织化学、分子遗传学特点、预后等报道不一,因此笔者认为可以按新版分类将其归为浸润性癌(NST)的特殊形态,也可以按以往进行分类进行诊断,以便积累更多的病例总结分析。(3)浸润性癌(NST)中还包含具有神经内分泌分化的浸润性癌,其诊断要点以及与神经内分泌肿瘤的鉴别参见下文神经内分泌肿瘤部分。

2. 黏液性囊腺癌:在2003版WHO乳腺肿瘤分类中有这个类型,但2012版分类中未再提及,新版分类又重新纳入。该浸润性癌好发于亚裔绝经后女性。大体上常表现为境界清楚的囊实性肿块。肿瘤衬覆富含黏液的高柱状上皮,高柱状细胞可以呈复层、簇状和乳头状增生,细胞核位于基底,有丰富的胞质内黏液。细胞异型性不一,即使在同一肿瘤中,细胞核的异型性也可存在异质性。结构上呈囊性扩张,扩张的囊腔内也常含丰富黏液,类似于胰腺或卵巢的黏液性囊腺癌。需要注意的是,扩张的囊腔轮廓往往比较圆滑,但肌上皮染色证实其外围肌上皮缺失。与乳腺黏液癌不同,黏液性囊腺癌往往呈三阴性的免疫表型<sup>[10]</sup>。

3. 伴有极性翻转的高细胞癌:新版分类第一次纳入此罕见肿瘤。文献中该肿瘤还有其他一些名称,如高细胞亚型的乳头状癌、类似高细胞亚型甲状腺乳头状癌的乳腺肿瘤等<sup>[11-12]</sup>。对该肿瘤的命名存在分歧,经第5版WHO肿瘤分类编委会及专家组讨论,最后采用了“伴有极性翻转的高细胞癌”

这个名称。该肿瘤常呈实性巢状,其中含有纤细的纤维血管轴心,呈实性乳头样结构。个别病例以囊状结构为主,囊内含有丰富的无定形嗜伊红胶样物质,类似甲状腺滤泡胶质。肿瘤细胞呈高柱状或立方状,具有丰富的嗜酸性胞质,提示肿瘤细胞内含有大量线粒体。细胞核呈圆形或卵圆形,染色质空亮,核膜清晰,可见核沟,部分病例中还可可见核内包涵体,因此与高细胞亚型的甲状腺乳头状癌有相似之处。该肿瘤非常重要的一个形态学特点就是其命名中提到的细胞核的极性翻转,指其细胞核不位于基底,而位于腔面,此特征在不同病例中存在的范围多少不等。该肿瘤大部分呈三阴性,细胞角蛋白5/6呈弥漫阳性,也可低表达激素受体。由于肌上皮缺乏故是一种浸润性癌。该肿瘤不存在RET基因重排和BRAF基因突变,提示与高细胞亚型的甲状腺乳头状癌并无相关性。约80%的病例存在特征性的IDH2基因热点突变,是该病变特异性的分子生物学特征。该肿瘤生物学行为呈惰性。

4. 伴有细胞外黏液分泌的浸润性小叶癌:国内学者近期也对该亚型的临床病理特征进行了报道<sup>[13]</sup>。虽然新版分类中提及目前尚不确定这些肿瘤到底是浸润性小叶癌的亚型还是黏液癌的亚型,但笔者认为大部分肿瘤中都存在经典的浸润性小叶癌形态,且肿瘤细胞E-cadherin表达异常,故还是视为浸润性小叶癌的组织学亚型更为合适。

5. 浸润性癌伴大汗腺分化:2012版分类中也包括此亚型,但未提及其详细诊断标准。新版分类在基本诊断标准中提到需要>90%的肿瘤细胞出现大汗腺分化的形态学改变,且理想的诊断标准是在符合形态学特点的基础上,免疫表型为ER(-)、PR(-)、AR(+). 大汗腺分化的形态学改变是指肿瘤细胞大,具有丰富的嗜酸性颗粒状胞质,细胞核增大,核仁显著。我们认为,上述形态学特点并不完全特异,HER2阳性的乳腺癌经常在形态学上表现为细胞增大,胞质丰富嗜酸,细胞核增大,核仁显著,与大汗腺分化的细胞形态相似,而胞质内的颗粒有时观察起来并不那么容易。建议在日常工作中,做上述诊断时注意以下几点:(1)形态学上具有经典的大汗腺分化的组织学特征;(2)免疫组织化学显示ER(-)、PR(-)、AR(+)、GCDPF15(+);(3)上述具有经典组织学特征和免疫表型的细胞占90%以上。

6. 关于黏液癌:黏液癌是浸润性乳腺癌中一种预后较好的组织学类型,诊断中常碰到一些细节问

题,相关内容在新版分类中的叙述如下。(1)诊断黏液癌需要黏液癌形态 $>90\%$ ,且肿瘤细胞核级为低-中核级,如果肿瘤细胞为高核级,建议诊断为浸润性癌(NST)伴有黏液分泌。(2)免疫表型通常为ER/PR阳性,HER2阴性,若ER/PR阴性或HER2阳性,诊断黏液癌要慎重,需仔细核对形态和免疫表型。(3)关于伴有微乳头结构,同时伴有黏液分泌的浸润性癌:这类肿瘤究竟应该诊断为浸润性微乳头状癌还是黏液癌,新版分类并没有给出明确推荐。文中指出这些肿瘤的细胞核异型性往往大于经典黏液癌,发病年龄常更轻,更易伴有脉管侵犯和淋巴结转移,但关于其预后报道不一。我们认为这类肿瘤的归类要严格参照其细胞异型性和免疫表型,一旦细胞异型性超过中度,免疫表型又非经典的ER/PR阳性和/或HER2阴性,则不宜诊断为经典黏液癌。当肿瘤周边存在不伴有黏液成分的浸润性微乳头状癌时,更不适宜将含有黏液成分诊断为黏液癌。

7. 乳腺神经内分泌肿瘤:WHO和国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)建议尽可能将所有脏器发生的神经内分泌肿瘤的命名统一<sup>[14]</sup>。新版分类将乳腺神经内分泌肿瘤分为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumour, NET)和神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)。(1)NET根据定义首先是一种浸润性癌,形态学具备经典的低/中高级别神经内分泌肿瘤的特点,如呈实性巢状、小梁状、乳头状、岛状、腺泡样,细胞呈梭形、浆样,胞质丰富,嗜酸颗粒状,具有神经内分泌颗粒。突触素和嗜铬素免疫组织化学显示肿瘤细胞弥漫表达其中的1或2个,均呈弥漫阳性。如果形态并非典型的神经内分泌肿瘤,仅部分细胞表达神经内分泌标志物,则不应诊断为NET,而应诊断为伴有神经内分泌分化的浸润性癌(NST)。有些乳腺肿瘤如实性乳头状癌、富于细胞的黏液癌,神经内分泌标志物也可能阳性,但因为其有特殊的组织学形态,故不归为NET。由于临床对于神经内分泌肿瘤的诊断术语并不了解,且目前对于乳腺神经内分泌肿瘤的治疗仍主要采用乳腺癌的治疗策略,故在应用NET的诊断名称时,建议先明确为浸润性癌,并报告其组织学分级。至于用核分裂象计数和/或Ki-67对NET进行分级,目前尚不适用于乳腺NET,而仍采用浸润性乳腺癌的Nottingham分级,大部分乳腺NET的组织学级别为1级或2级。在NET的诊断中需要注意与消化道、

肺等来源的转移性NET鉴别。(2)NEC:根据定义是一种高级别浸润性癌,形态学具备高级别神经内分泌癌的特点,且弥漫均一地表达神经内分泌标志物。其形态与发生于肺的小细胞癌和大细胞癌相似,其诊断也要排除转移性NEC。

8. 取消2012版分类中唾腺型/皮肤附件型肿瘤中的圆柱瘤/透明细胞汗腺瘤。乳腺原发的圆柱瘤/透明细胞汗腺瘤均为良性肿瘤,极为罕见,2012版分类将其放在浸润性癌的大类下明显不妥,新版分类不再纳入是情理之中。

#### 四、新版分类中非浸润性癌的变化

1. 导管内上皮增生性病变:(1)导管上皮不典型增生(atypical ductal hyperplasia, ADH)和低级别导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)的鉴别:新版分类仍旧推荐了以往的2 mm诊断标准和2个导管的诊断标准,但在所提供的图片和诊断流程中主要采用了2 mm标准。编写组承认这些标准具有一定的主观性,活检标本中诊断ADH的一致性仅为40%~60%。由于这些标准最初都是基于手术切除标本,新版分类推荐在粗针穿刺标本量有限的情况下,如果病变范围比较局限,尽可能采取较为保守的诊断策略。(2)进一步强调低级别DCIS和高级别DCIS的分子发生机制完全不同,进展为浸润性癌的几率也不同。DCIS的组织学分级建议参照细胞核的级别分为低、中、高核级。低核级DCIS肿瘤细胞核的直径约为红细胞的1.5~2.0倍,而高核级DCIS肿瘤细胞核的直径 $>$ 红细胞的2.5倍。在DCIS中,可能存在肿瘤内细胞核级的异质性。

2. 小叶原位癌(lobular carcinoma in situ, LCIS)。(1)关注多形性LCIS和旺炽型LCIS的诊断:①多形性LCIS细胞核有显著多形性,其诊断标准可以淋巴细胞作为参考,一般 $>4$ 倍淋巴细胞大小,与高级别导管原位癌类似。②旺炽型LCIS:其细胞学特征与经典型LCIS相似,但累犯的终末导管小叶单位(terminal duct lobular unit, TDLU)或导管明显膨胀。新版分类指出诊断旺炽型LCIS至少应符合下列2个结构特征中的1个:第一是被累犯的腺泡显著扩张,其间缺乏间质或间质成分很少;第二是扩张的腺泡或导管直径达到40~50个细胞。③关于多形性LCIS和旺炽型LCIS的预后及治疗,目前循证医学证据有限,因此是否需要手术并达到阴性切缘及放疗的价值目前尚不肯定。但基于目前已有的证据,新版分类还是建议对旺炽型LCIS和多形性LCIS进行手术切除。(2)经典型LCIS的诊

断标准:长期以来经典型 LCIS 的诊断标准要求 TDLU 中 50% 以上的腺泡充满 LCIS 细胞,并导致腺泡膨胀。在实际工作中,如何判断腺泡膨胀缺乏明确标准。新版分类提出 2 种判断方法:(1)将被肿瘤细胞累犯的腺泡的直径与未被累犯的小叶腺泡做比较,若大于未被肿瘤累犯的腺泡,则视为膨胀;(2)根据被肿瘤细胞累犯的腺泡中的细胞数量,如果单个腺泡的直径 $\geq 8$  个细胞,则视为膨胀。但上述 2 种判断方法均缺乏循证医学依据。

### 五、上皮-肌上皮肿瘤

新版分类中,上皮-肌上皮肿瘤的分类与 2012 版相似。良性肿瘤包括多形性腺瘤、腺肌上皮瘤(adenomyoepithelioma, AME)。恶性上皮-肌上皮肿瘤包括腺样囊性癌和发生在 AME 基础上的癌(包括腔面上皮发生的癌、肌上皮发生的癌和上皮-肌上皮癌)。其中腺样囊性癌在罕见肿瘤和涎腺型肿瘤章节中叙述。第 5 版 WHO 肿瘤分类提倡统一不同部位同一形态的肿瘤名称,但乳腺 AME 是个例外。该肿瘤在涎腺部位对应的肿瘤是上皮-肌上皮癌。新版分类指出乳腺 AME 在形态学上有不同的生长方式,分子生物学特征也不尽相同。ER 阳性的 AME 常有 PIK3CA 和 AKT1 基因的激活突变,而 ER 阴性的 AME 常有 HRAS 基因突变<sup>[15]</sup>。大部分 AME 呈良性生物学行为,但也有少数 AME 出现局部复发,恶性转变和转移<sup>[16]</sup>。第 5 版 WHO 肿瘤分类编委会考虑到绝大部分乳腺 AME 切除后呈惰性生物学行为,将其称为上皮-肌上皮癌可能会导致临床过度治疗,因此仍旧采用“腺肌上皮瘤”的名称。新版分类中指出恶性腺肌上皮瘤具有经典 AME 的形态,其腔面上皮或肌上皮或 2 种成分都发生恶性转化。上皮-肌上皮癌指上皮和肌上皮成分均发生恶性转化的肿瘤,但不一定要有 AME 成分的存在。与 2012 版分类相同,肌上皮癌被归入化生性癌中的梭形细胞癌。新版分类对于 AME 与恶性 AME 的鉴别仅提到细胞不典型性、核分裂象增多、坏死等要素,但并未明确其细节。

### 六、纤维上皮性肿瘤的变化

1. 增加了分子生物学研究的进展:近年来关于纤维上皮性肿瘤的分子生物学研究较为深入。研究结果显示纤维腺瘤中 60% 存在 MED12 基因突变,而部分叶状肿瘤的间质细胞中也存在 MED12 基因突变。此外部分叶状肿瘤中存在纤维腺瘤样区域,提示部分叶状肿瘤的发生机制与纤维腺瘤相

同,叶状肿瘤可发生在纤维腺瘤的基础上,且与 MED12 基因突变通路相关。然而也有部分交界性/恶性叶状肿瘤缺乏 MED12 基因突变,且缺乏纤维腺瘤样区域,但具有其他恶性肿瘤相关的基因改变,提示可能有其他发病机制参与了肿瘤的发生<sup>[17]</sup>。

2. 关于良性、交界性、恶性叶状肿瘤的诊断标准:这一直是叶状肿瘤诊断中的难点,新版分类并没有大的变化,但强调诊断恶性叶状肿瘤需要具备以下所有条件:显著的间质细胞核异型性、间质过度生长(即 1 个 4 倍物镜 $\times 10$  倍目镜低倍视野)不存在上皮成分、核分裂象增多( $\geq 10/10$  HPF),间质弥漫富于细胞、浸润性边界。当仅符合上述的部分诊断标准时,诊断为交界性叶状肿瘤。符合上述所有条件,才能诊断为恶性叶状肿瘤。该要求还是比较高的,日常工作中存在仅符合上述部分诊断标准但仍呈恶性生物学行为的病例。因此关于良性、交界性、恶性叶状肿瘤的诊断标准及其与预后的相关性仍需要更多的研究及循证医学依据。

3. 关于异源性成分:在良性纤维上皮性肿瘤中可以存在良性的异源性成分,包括脂肪、软骨、骨等成分。2012 版分类中只要出现恶性异源性成分,即使没有符合上述恶性叶状肿瘤的所有诊断标准,也可诊断为恶性叶状肿瘤。新版分类强调,当异源性成分呈分化良好的脂肪肉瘤样形态时例外。近年来的研究显示叶状肿瘤中可出现类似不典型脂肪肿瘤/分化良好的脂肪肉瘤的形态,但与发生在其他部位的分化良好的脂肪肉瘤不同,叶状肿瘤中这些异常的脂肪细胞缺乏 MDM2 或 CDK4 基因的异常<sup>[18]</sup>,且目前未发现此种异源性成分具有转移潜能<sup>[19]</sup>,因此在没有其他恶性证据的支持下,仅出现分化良好的脂肪肉瘤形态时,尚不足以诊断为恶性叶状肿瘤。异源性成分评估标准的变化值得关注,期待更多病例,更长时间的随访数据。

4. 导管周围间质肿瘤:该肿瘤往往具有良性的上皮成分,而其间质细胞成分呈围绕导管的特殊生长方式,具有不同程度的细胞不典型性和核分裂象。尽管该肿瘤缺乏经典的叶状结构,但其复发病灶中常出现局灶的叶状特征,而且部分叶状肿瘤中同时存在导管周围间质肿瘤的区域,因此新版分类中导管周围间质肿瘤不再是一个独立的组织学类型,而将其归为叶状肿瘤的亚型。

5. 关于纤维腺瘤和良性叶状肿瘤的鉴别:2012 版分类中已经提及对于区分两者确有困难的病例,

尤其在粗针穿刺活检中,可诊断为良性纤维上皮性肿瘤。新版分类强调,在富于细胞的纤维腺瘤中可出现核分裂象的增加,可高达 7/10 HPF,但叶状肿瘤间质细胞更为丰富,叶片结构更明显。因此不要仅根据核分裂象多少进行纤维腺瘤和良性叶状肿瘤的鉴别。

第 5 版 WHO 肿瘤分类编委会强调随着科学的发展和循证医学依据的积累,对肿瘤的认识必将越来越完善,肿瘤分类必定会发生更新和变化。应该说,新版分类反映了乳腺领域的最新进展,也是编委会大部分专家的意见和共识,仍是目前情况下的一种择优选择。但其中有些变化尚缺乏足够的循证医学依据,或仍面临一定争议,有些乳腺病理诊断中长期存在的问题仍未解决。对国内病理同仁来说,我们无需对新版分类内容照搬照抄,全盘接受,而是需要在实践中进一步对新版分类进行验证。新版分类中存在的问题也是我们进一步认识和研究的起点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 杨文涛:论文撰写;步宏:论文修改

### 参 考 文 献

- WHO classification of tumours editorial board. Breast tumours [M]. Lyon: IARC Press, 2019. 5th ed, vol 2.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumours of the breast[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2012.
- Mujtaba SS, Ni YB, Tsang JY, et al. Fibrotic focus in breast carcinomas: relationship with prognostic parameters and biomarkers[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(9): 2842-2849. DOI: 10.1245/s10434-013-2955-0.
- Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immunooncology Biomarkers Working Group: part 1: assessing the host immune response, TILs in invasive breast carcinoma and ductal carcinoma in situ, metastatic tumor deposits and areas for further research[J]. Adv Anat Pathol, 2017, 24(5): 235-251. DOI: 10.1097/PAP.000000000000162.
- Denkert C, Wienert S, Poterie A, et al. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group[J]. Mod Pathol, 2016, 29(10): 1155-1164. DOI: 10.1038/modpathol.2016.109.
- Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014[J]. Ann Oncol, 2015, 26(2): 259-271. DOI: 10.1093/annonc/mdu450.
- Allison KH, Hammond M, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO / CAP Guideline update[J]. J Clin Oncol, 2020: JCO1902309. DOI: 10.1200/JCO.19.02309.
- Wolff AC, Hammond M, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(11): 1364-1382. DOI: 10.5858 / arpa. 2018-0902-SA.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2108-2121. DOI: 10.1056 / NEJMoa1809615.
- 王成勤, 曾满芹, 安玉芬, 等. 乳腺原发性黏液性囊腺癌临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(3): 242-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.03.017.
- Lozada JR, Basili T, Pareja F, et al. Solid papillary breast carcinomas resembling the tall cell variant of papillary thyroid neoplasms (solid papillary carcinomas with reverse polarity) harbour recurrent mutations affecting IDH2 and PIK3CA: a validation cohort[J]. Histopathology, 2018, 73(2): 339-344. DOI: 10.1111/his.13522.
- 于宝华, 涂小予, 杨文涛. 乳腺高细胞亚型的乳头状癌一例[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(11): 811-812. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.11.017.
- 吕泓, 付丽梅, 涂小予, 等. 伴有细胞外黏液分泌的乳腺浸润性小叶癌的临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(10): 779-783. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 0529-5807. 2019.10.006.
- Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal [J]. Mod Pathol, 2018, 31(12): 1770-1786. DOI: 10.1038 / s41379-018-0110-y.
- Geyer FC, Li A, Papanastasiou AD, et al. Recurrent hotspot mutations in HRAS Q61 and PI3K-AKT pathway genes as drivers of breast adenomyoepitheliomas[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1816. DOI: 10.1038/s41467-018-04128-5.
- Nadelman CM, Leslie KO, Fishbein MC. "Benign, " metastasizing adenomyoepithelioma of the breast: a report of 2 cases[J]. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130(9): 1349-1353. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[1349:BMAOTB]2.0.CO;2.
- Chang HY, Koh VCY, Md Nasir ND, et al. MED12, TERT and RARA in fibroepithelial tumours of the breast[J]. J Clin Pathol, 2020, 73(1): 51-56. DOI: 10.1136 / jclinpath-2019-206208.
- Lyle PL, Bridge JA, Simpson JF, et al. Liposarcomatous differentiation in malignant phyllodes tumours is unassociated with MDM2 or CDK4 amplification[J]. Histopathology, 2016, 68(7): 1040-1045. DOI: 10.1111/his.12898.
- Bacchi CE, Wludarski SC, Lamovec J, et al. Lipophyllodes of the breast. A reappraisal of fat-rich tumors of the breast based on 22 cases integrated by immunohistochemical study, molecular pathology insights, and clinical follow-up[J]. Ann Diagn Pathol, 2016, 21: 1-6. DOI: 10.1016 / j. anndiagpath. 2015.12.001.

(收稿日期: 2020-03-03)

(本文编辑: 倪婧)