

• 专家论坛 •

再谈乳腺交界性病变与 DIN 分级系统

阚秀 陈定宝

自 1950 年 Willis 提出“交界性”肿瘤 (borderline tumors) 概念以后,2000 年,WHO 肿瘤工作小组正式确立“交界性病变及交界性肿瘤”作为实体的存在,并给予肿瘤的国际疾病分类 (International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O) 编码。笔者曾发表文章对交界性病变和交界性肿瘤进行评述,并提出正确认识这类病变对于肿瘤的临床处理及肿瘤预防的重要性^[1]。目前对这一问题仍存在不同理解,本文对乳腺交界性病变与导管上皮内瘤变 (ductal intraepithelial neoplasia, DIN) 分级系统的关系及其重要意义进行阐述,以供临床参考。

1 乳腺交界性病变的新概念

交界性病变/肿瘤是指介于两种相关的病变实体之间,如介于良性肿瘤和恶性肿瘤之间的肿瘤^[2]。1916 年, Bloodgood^[3] 引用了交界性病变 (borderline lesion) 的概念,指那些对外科医师和病理医师均有疑惑的病变。

乳腺的交界性病变或称癌前病变 (precancerous lesion),有学者称其为前驱病变 (precursor lesion),也称浸润癌前期病变 (precursor lesion of infiltrative carcinoma)。目前,似有统称为各种上皮内瘤变 (intraepithelial neoplasia, IN) 的趋向,即所谓“IN 分级系统”。因其诊断困难,可重复性差, Rosai 等^[4]形象地称其为诊断灰区 (grey area of diagnosis)。

传统观念认为,非典型增生为癌前病变,即交界性病变^[4-5]。2003 年,WHO 乳腺肿瘤组织学分类首次明确界定了乳腺前驱病变 (表 1)^[6]。

2 ICD-O 分级编码对于肿瘤交界性病变及交界性肿瘤概念的界定

WHO 肿瘤工作小组制订的“肿瘤的国际疾病

分类”(2000 版),对交界性肿瘤及交界性病变做出专门编码加以界定,即 ICD-O 分级编码^[7],从而对乳腺癌前病变有了明确定位 (表 1)。

表 1 乳腺交界性病变及其肿瘤学分级^[6]

病变	简称	DIN	ICD-O	pTNM
平坦型上皮非典型性	FEA	DIN1a		
非典型导管上皮增生	ADH	DIN1b		
导管原位癌 (低级别, I)	DCIS1	DIN1c	8500/2	Tis=pTNM 0
(中级别, II)	DCIS2	DIN 2	8500/2	Tis=pTNM 0
(高级别, III)	DCIS3	DIN 3	8500/2	Tis=pTNM 0
小叶瘤变	LN		8520/2	Tis=pTNM 0
导管内乳头状病变	IPL			
非典型性乳头状瘤				
导管内乳头状癌			8503/2	Tis=pTNM 0
囊内乳头状癌			8504/2	Tis=pTNM 0

Tis 表示原位癌 (in situ)

WHO 乳腺肿瘤组织学分类 (2003 版)^[6],根据 ICD-O 编码,对乳腺的各种病变及各种肿瘤都做出了医学系统命名法 (systematized nomenclature of medicine, SNOMED) 编码和 ICD-O 分类注明,实为一大贡献。目前,所有 WHO 肿瘤分类各种肿瘤分册,均注有 ICD-O 分类及 SNOMED 编码,各种肿瘤的良恶性或交界性质一目了然。

ICD-O 编码对肿瘤的生物行为规定如下:0 为良性;1 为交界性肿瘤 (包括低度恶性潜能及未确定潜能);2 为原位癌 (包括上皮内瘤变及非浸润性癌);3 为恶性。此 ICD-O 编码清楚地标明了交界性病变及交界性肿瘤的编码^[7]。例如:乳腺外上限导管内癌,高级别 (粉刺癌) 的编码为: C50.4 M-8500/2。由编码可以了解到: C50=乳腺, 4=外上限, M=形态学, 8500=导管内癌 (SNOMED 编码), /2=交界性 (原位癌) (ICD-O 编码)

3 WHO 乳腺肿瘤组织学分类 (2003 版) 对乳腺癌前病变的重大贡献

因传统名称的病变诊断困难,可重复性差,因

此早在 1991 年 Rosai^[4] 即提出乳腺上皮内瘤变 (mammary intraepithelial neoplasia, MIN) 概念, 认为与宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 的意义相似, 也将乳腺交界性病变分成 3 级。该分级将 MIN3 定义为重度非典型增生 (atypical ductal hyperplasia, ADH) 及原位癌, 但后来未被学界所公认。

2003 年在 Tavassoli 主持下, 提出“导管内增生性病变”的一大类病变的新概念, 并制定了新的乳腺 DIN 分级系统 (表 1)^[6]。这一系统充分考虑到了每一种导管内增生性病变发生浸润癌的风险, 实用性较强。

笔者认为 WHO 乳腺肿瘤组织学分类 (2003 版) 对认识乳腺癌前病变有以下重大贡献:

(1) 提出“导管内增生性病变”的一大类病变的新概念。众所周知, 乳腺良性增生性病变是一组形态多样、轻重不一的病变, 因此也具有不同的名称和分类。WHO 乳腺肿瘤组织学分类 (2003 版) 提出“导管内增生性病变”一词, 明确清晰地囊括了其中一组最为常见最有意义的病变种类, 从而为病理诊断及临床处理提供了方便。

(2) 提出乳腺 DIN 分级系统, 对乳腺癌前病变有了明确的分级: 将传统的病变名称与国际通用的“IN 系统”相统一, 为临床个性化处理患者提供了重要依据, 对乳腺病理是一大贡献。DIN 分级系统应用统一病理概念——上皮内瘤变。这一概念, 早在 2000 年 WHO 肿瘤工作小组已经给予明确定义^[7], 并编码为 ICD-O-2。这一定义已被公认, 并广泛接受, 已应用于许多其他器官 (如宫颈、阴道、外阴、前列腺、胰腺和胃肠等)。DIN 的概念与之相一致相接轨。

(3) 明确了乳腺原位癌不是真正意义上的癌的概念, 并将其列入了癌前病变系列, 称其为“上皮内瘤变”。尽管 Haagensen 等^[8] 于 1978 年提出乳腺小叶原位癌不是真正的癌, Page 等^[9] 也在 1985 年将乳腺导管原位癌列入癌前病变系列, 但并未被学者们所重视。直到 WHO 乳腺肿瘤组织学分类 (2003 版) 问世, 这一问题才得到确认, 并为病理界和临床医师所公认。明确这一概念, 具有非常重要的实际意义。纠正了不是癌而用“癌”称呼的误解, 可减少患者对“癌”的恐惧心理。临床医师可根据低级别或高级别病变的大小或范围 (转化发生浸润癌的风险度), 进行恰当地处置和评估预后。

(4) 明确提出“平坦型上皮非典型 (flat epithelial atypia, FEA)”一词。正如 Tavassoli^[10] 指出, 尽管数十年前已见这种病变的形态学描述, 但直到最近才被识别为平坦型上皮内瘤变及平坦型上皮非典型性, 以及该病变与“乳腺柱状细胞变”的关系。WHO 乳腺肿瘤组织学分类 (2003 版) 才将其明确定义为扁平上皮非典型性 (DIN-1a)。

(5) DIN 分类系统, 解决了在活检工作中导管 ADH 与低级别导管原位癌 (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) 鉴别诊断的困难。DIN 分类系统巧妙地将其定位为 DIN-1c, 既有非典型的 a、b、c 系列之意, 又有 1、2、3 原位癌系列之意 (表 2), 对“诊断灰区”做出了巧妙处理。据报道, 高达 63% 的空芯针活检诊断为导管内非典型增生的病例, 经切除活检诊断证实为 DCIS 1 级^[11]。

表 2 DIN-1c 与重度 ADH 及低级别 DCIS 的关系示意图

DIN	ADH	DCIS
DIN	+ = DIN 1a	
	++ = DIN 1b	
	+++ = DIN 1c ^a	+ = DIN 1c
		++ = DIN 2
		+++ = DIN 3

ADH: 非典型增生; DCIS: 导管原位癌; a 有些病例在 ADH 与 DCIS 间存在重叠, 难以确切归入哪一类。

4 交界性病变进展为浸润癌的危险性

WHO 乳腺肿瘤组织学分类 (2003 版), 将导管内增生性病变 (intraductal proliferative lesions) 分为三部分, 包括普通型增生 (usual ductal hyperplasia, UDH)、ADH 和 DCIS, 认为三者呈线性进展, 发生癌的危险性分别为 1.5 倍、4~5 倍和 8~10 倍。良性增生性病例大多数是 UDH, 其危险性不明显, 归为癌前病变缺乏足够的遗传学证据, 当然并不排除个别例外病例。

近年来, 研究发现柱状细胞病变 (columnar cell lesions) 是一个谱系的病变, 只有柱状细胞变 (columnar cell change) 伴非典型增生, 即 FEA 才归入癌前病变 (DIN1a)^[12]。

传统命名不能很好地体现演变成浸润癌的风险性, 对一些难以明确诊断的病例, 很难判断其风险性, 而 DIN 分类考虑到了每一种导管内增生性病变发生浸润癌的风险性。根据 DIN 分级系统, 笔者综合文献, 将导管内增生性病变演变成浸润性癌的危险度制成简表如下 (表 3)。

表 3 乳腺癌前病变 DIN 分级及其浸润性癌变危险度

病变分类	DIN	演变成浸润癌的相对危险度	演变成浸润癌的风险率(%)
普通型增生	UDH	低风险,无增加危险度	<1
导管上皮普通型高度增生	UDH	轻度增加危险度, 1.2 ~ 2 倍	
导管非典型增生(FEA)	DIN I a		
(ADH)	DIN I b	中度增加危险度,5 倍 如有家族史,增加到 10 倍	10 ~ 12
导管原位癌(DCIS) I 级	DIN I c		10 ~ 20
II 级	DIN II	高度增加危险度,	
III 级	DIN III	相对危险度 10 倍	>40
小叶原位癌	LIN	大致同导管原位癌	

综上所述,迄今为止,这一大类良性增生性病
变仍没有统一的名称和分类。但无论如何命名及
分类,其宗旨都是为了指导临床治疗和提示预后。
学界较为一致的观点是,不能将乳腺增生性病
变统统都归入癌前病变,只有非典型增生和原位
癌才是真正意义上的癌前病变,或称交界性病
变,将这一大类病变纳入 DIN 系统对病理和临床都有一定帮助。

5 关于乳腺 DIN 分级系统问题的讨论

Lakhani 等^[13]在 2012 版“WHO 乳腺肿瘤分
类”中,仍保留了“导管内增生性病变”,包括
UDH、ADH 和 DCIS,也包括柱状细胞病变及
FEA。也认为导管内增生性病变与发展成为癌
的危险相关,但提示 DIN 分级系统尚缺乏明确
诊断标准,并未被广泛接受。可见,关于 DIN
分级系统实际应用价值的评价,应当还有进一
步的研究空间。

【关键词】 乳腺;交界性病变;ICD-O 编码

【中图法分类号】 R655.8 【文献标志码】 A

参考文献

[1] 阚秀. 对乳腺肿瘤交界性病变的新认识 [J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(2):132-138.
[2] 刘彤华. 认识和掌握交界性病变/肿瘤[J]. 中华病理学杂志, 2001, 30(3):165-166.
[3] Bloodgood JC. Cancer of the breast. Figures which show that

education can increase the number of cures [J]. JAMA, 1916, 66(8):552-553.
[4] Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast [J]. Am J Surg Pathol, 1991, 15(3):209-221.
[5] 阚秀. 乳腺的临界性病变——非典型增生[J]. 诊断病理学杂志, 1996, 3(1):3-6.
[6] Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast[M]. Lyon: IARC press, 2003.
[7] Fritz A, Percy C, Jack A, et al. International classification of disease for oncology [M]. 3rd ed. Geneva: WHO, 2000.
[8] Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma *in situ*) of the breast [J]. Cancer, 1978, 42(2):737-769.
[9] Page DL, Dupoud WD, Rogers LW, et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long term follow up study[J]. Cancer, 1985, 55(11):2698-2708.
[10] Tavassoli FA. Challenges in breast pathology: new twists on old problems[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(6): 852-854.
[11] Rosen PP, Hoda SA, Dershaw DD, at al. Breast pathology—diagnosis by needle core biopsy [M]. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
[12] 陈定宝, 阚秀. 乳腺柱状细胞病变[J]. 诊断病理学杂志, 2009,16(4):308-311.
[13] Lakhani SR, Ellis LO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumours of the breast[M]. Lyon: IARC Press, 2012.

(收稿日期:2013-03-19)
(本文编辑:刘军兰)

阚秀,陈定宝. 再谈乳腺交界性病变与 DIN 分级系统[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2013,7(3):157-159.