

Flat Epithelial Atypia in Breast Core Needle Biopsies

With Radiologic-Pathologic Concordance

Is Excision Necessary?

汇 报 人：王 蕊

平坦型上皮非典型增生（Flat epithelial atypia）

定义 一种发生于终末导管小叶单位（**TD LU**）的肿瘤性病变，其特征是**原有上皮细胞被单层或多层低级别（形态单一）的非典型性细胞所替代。**

同义词 伴非典型性的柱状细胞改变/非典型性的柱状细胞增生

临床特点 乳腺X线照相普查能检测到微钙化灶的存在，因此目前临床上已发现越来越多此类病变。它们可能是偶然发现的组织学改变。

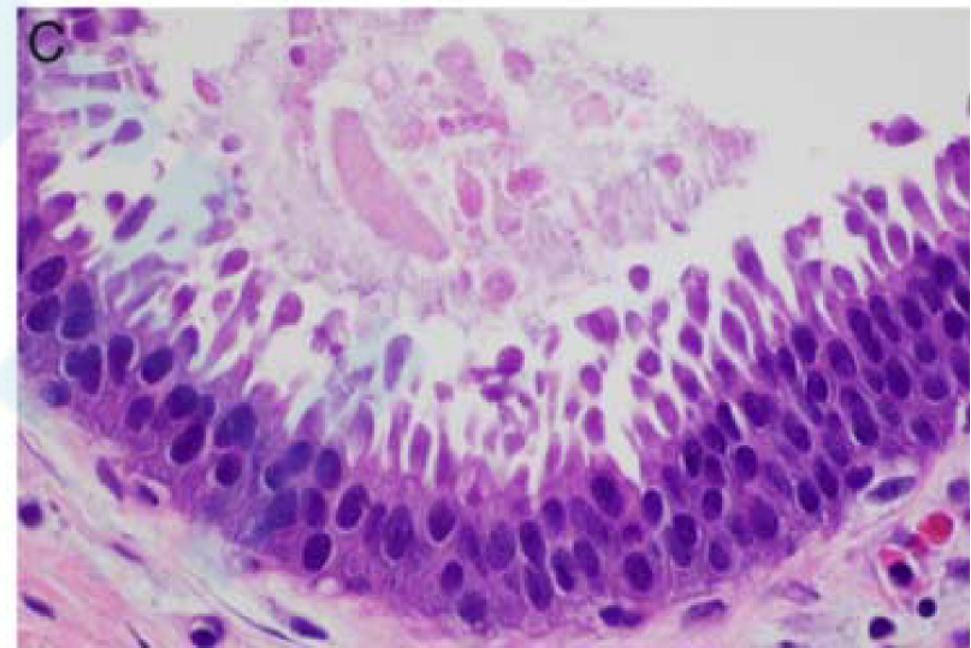
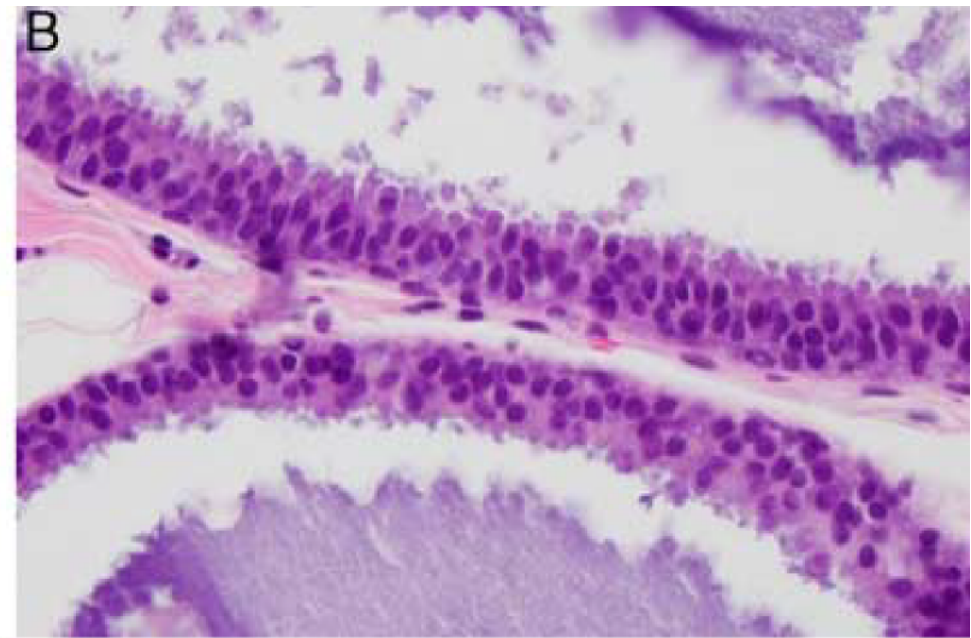
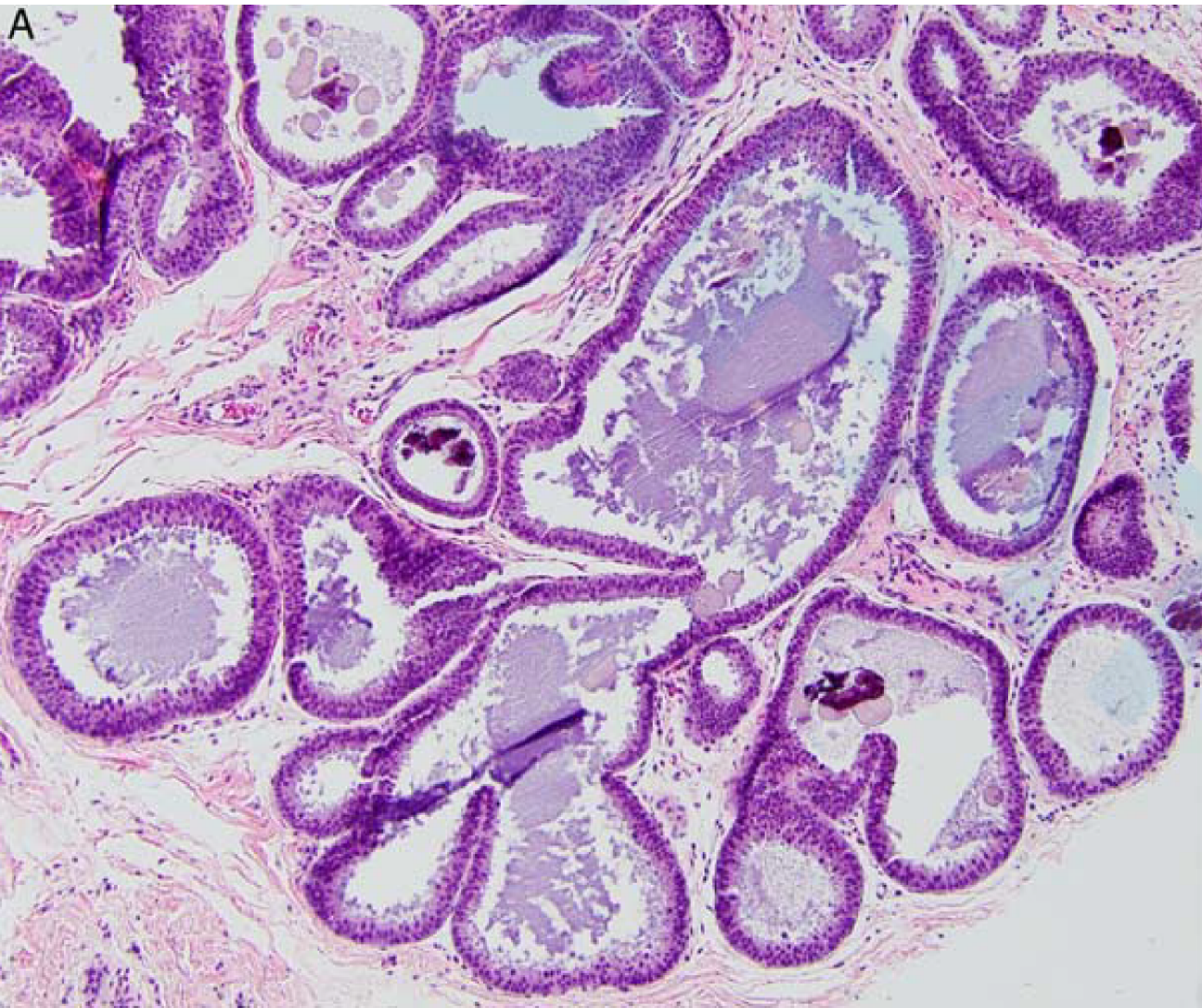
大体检查 无法发现。

平坦型上皮非典型增生（Flat epithelial atypia）

组织病理学 TD LU 原有的上皮细胞被单层或多层缺乏极向的肿瘤细胞所替代

- 细胞为立方形或柱状
- 细胞核圆形，形态一致，核仁不明显，类似典型的LD C IS的细胞形态
- 细胞浆丰富，淡染和嗜酸性，常有顶浆分泌和胞质空泡
- 偶尔出现微小细胞簇或突起
- 受累TD LU 的腺泡不同程度扩张，结构尚规则，可含有分泌物或絮状物，通常伴有微小钙化

平坦型上皮非典型增生 (Flat epithelial atypia)



平坦型上皮非典型增生（Flat epithelial atypia）

组织病理学

- 某些病例间质内可见淋巴细胞的浸润
- 可形成小丘、簇状，或短的流产型微乳头，但不应出现复杂的组织结构（例如，充分形成的棒状微乳头、僵硬细胞桥、棒状和拱形结构或筛孔结构）（因此它们被称为“平坦型”）
- 与同时存在的小叶瘤变（LCIS和ALH）、ADH、LCIS和低级别浸润癌（导管癌）等关系密切。
- FEA 的ER阳性着色强而弥漫，但HER2 无过表达。

*注：当出现任何复杂的组织结构时，应采用非典型导管增生（ADH）的诊断。

平坦型上皮非典型增生（Flat epithelial atypia）

预后和预测因素

FEA 是乳腺癌前驱病变或危险因素，也是低级别乳腺肿瘤的早期病变。

小样本研究数据表明，FEA 虽然发生率很低，但一些FEA 确实可以进展为浸润性乳腺癌。但其发展为乳腺癌的危险性远低于A D H 和A L H。

研究背景

TABLE 1. Upgrade Rate of FEA at Surgical Excision in Selected Series With Pathology Review

References	CNBs With FEA and Follow-Up EXC	Rad-Path Correlation	Total Upgrades [n/N (%)]	Upgrades to IC	Upgrades to DCIS	Recommendations
Martel et al ³	19	No	7/19 (36)	7	0	EXC is not mandatory; close imaging follow-up is advised
Kunju and Kleer ⁵	12	No	3/12 (25)	2	1	EXC is warranted
Piubello et al ⁶	20	Yes	0/20 (0)	0	0	EXC is not mandatory; close imaging follow-up is advised
Lavoué et al ⁷	60	Yes	8/60 (13)	2	6	EXC is warranted
Uzoaru et al ⁸	95	No	3/95 (3)	2	1	EXC is not mandatory; close imaging follow-up is advised
Dialani et al ⁹	29	Yes	2/29 (6.9)	0	2*	EXC is warranted ONLY if the target lesion is not entirely removed on CNB
Calhoun et al ¹⁰	94	Yes	5/94 (7)	2†	3	EXC is not mandatory if target lesion entirely removed by CNB
McCroskey et al ¹¹	43	Yes	1/43 (2)	1†	0	EXC is not mandatory
Ouldamer et al ¹²	20	Yes	3/20 (15)	1	2	EXC is warranted ONLY if target lesion is Ca ²⁺ spanning > 10 mm, with > 4 foci of FEA on CNB in patients > age 57 y
Hugar et al ¹³	111‡	Yes	1/111 (1)	1†	0	EXC is not mandatory; close imaging follow-up is advised
This study	40§	Yes	2/40 (5)	2†	0	EXC is not mandatory if no personal history of breast carcinoma; close imaging follow-up is advised
Total	543	As above	35/543 (6)	20/543 (3)	15/543 (3)	As above

*Upgrades consisted of 1 DCIS and 1 pleomorphic LCIS.
†IC deemed incidental finding.
‡Excluding CNBs done for indications other than calcifications.
§Excluding patients with prior and/or concurrent IC and/or DCIS.
Ca²⁺ indicates calcifications.

研究背景

乳腺X光检查的普及，粗针穿刺活检(CNB)中FEA的诊断从1981年的1.3%上升到此后的3%。

FEA作为CNB单一的非典型病变仍然罕见，报道的发病率在所有CNB的1%到8%之间。

不同的研究中，FEA的术后病变的升级率差异很大，从0%到36%不等(见表1)。

Samplet等评估了6例FEA观察者之间一致性，每例由29至30名病理学家独立评估。FEA诊断符合率为17% ~ 52%。

作者认为FEA的诊断，病理学家之间客观存在实质性的、或多或少的差异。使得将FEA诊断标准应用于临床实践和患者管理方面具有很大的挑战。

2012W H0 也提出FEA 术后报告的升级率和现有数据的局限性存在很大差异，并强调了放射-病理学之间的关系对确定进一步患者管理的重要性，但对后续是否需要外科手术还没有定论。临床工作中，由于病变升级率的不确定性和诊断重复性困难，目前大多数C N B确诊为FEA 的患者都再行了手术病灶切除，无论放射-病理是否一致。

本文研究目的

- 1.评估放射-病理一致的乳腺C N Bs诊断FEA 病灶切除的升级率
- 2.在放射-病理一致前提下，评估升级的重要性，手术切除病灶可能对部分病人而言是否是安全的。

材料和方法

获得机构审查委员会的批准后，对病理数据库进行了回顾性检索，确定了2012年1月至2018年7月期间所有乳腺C N B s诊断为FEA 的病例。

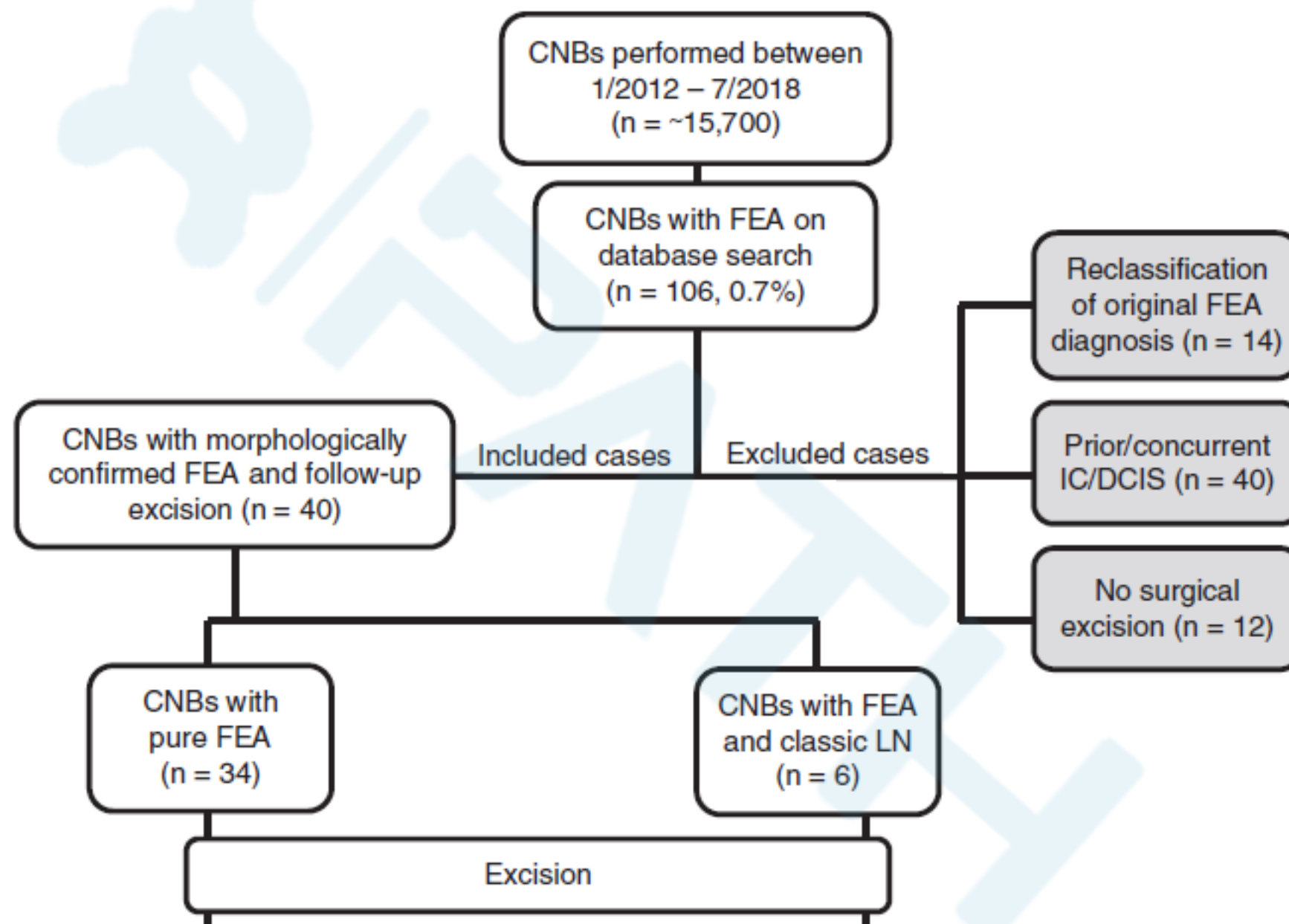
FEA 组织学诊断标准（入组标准 -2012 W H O ）

- 低级别非典型细胞的平坦型增生（ ≥ 1 层），包括扩张的TD LU s，且没有任何结构异型性的证据。

***注：本文要求非典型导管上皮细胞 ≥ 2 层—增加观察者间的可重复性**

- 没有先发或同时发生同侧和/或对侧浸润性癌 (IC)或D C IS的患者
- 经典型小叶肿瘤又名非典型小叶增生 (A LH)和经典小叶原位癌 (LC IS)在C N B中的存在不作为排除标准。
- FEA 的不典型病变即单一的官腔内扁平结构，若出现小梁状，拱桥或非典型的微乳头状突起被重新归类为局灶性A D H，并被排除于本研究。
- 术后标本出现IC 和/或D C IS即为升级。

材料和方法



材料和方法

所有C N B的HE切片均由2名乳腺病理学家(A .G .和E.B.)复查。排除了不满足上述严格标准的所有病变。

- 评估每个C N B标本FEA 病灶的数量和大小。
- 术后病变升级的所有切片均进行复查。而没有升级的病例切片，记录其组织学发现，包括是否存在A D H。
- 评估所有病例中活检部位与病变升级的关系。

一位乳腺放射科医师(S.B.)通过回顾C N B诊断FEA 之前、同时及之后的相关影像学来确定组织取样是否充分。

- 评估和记录病变的显像模式、类型和大小、活检针的规格、获得组织的数量，以及病灶是否被C N B完全切除。
- 记录钙化的分布和类型。
- 评估所有病例的放射-病理学是否一致。

结果—CNBs诊断FEA 的40名女性

FEA 研究—40 名女性CNBs诊断FEA

- 34例 (85%) 仅存在FEA ， 6例 (15%) 中存在经典LN (5例ALH和1例LCIS)。
- 每个病例FEA 病灶中位数为2个 (范围:1至4个)。
- FEA 最大病灶的中位大小为1.58mm (范围:0.5至4.5 mm)。
- 外科切除病灶有**两例升级**;两例均为IC (5% 的升级率)(表2)。

TABLE 2. Clinicopathologic Features of Upgraded Cases				
Case No.	Age (y)	Mammographic Calcifications	CNB Findings	EXC Findings
1	73	15 mm coarse heterogenous	2 FEA foci (largest 3 mm)	IDC, grade II/III (2.2 mm)
2	46	22 mm amorphous	1 FEA focus (3.7 mm)	Tubular carcinoma (2.0 and 1.0 mm)

FEA的残留钙化与组织活检部位改变有关，IC未见钙化，且其组织切片未见穿刺活检痕迹。

结果-40名女性CNBs诊断FEA研究

TABLE 3. Radiographic Features of Breast Core Needle Biopsies

Case No.	Age (y)	Type of Target Lesion	Target Lesion Diameter (mm)	Target Removed by CNB	Needle Gauge	No. Specimens	Excision Diagnosis
1	73	Coarse heterogenous Ca ²⁺	15	No	11	8	IDC, DCIS, ALH, FEA
2	46	Amorphous Ca ²⁺	22	No	9	4	Tubular carcinoma, FEA
3	50	Pleomorphic Ca ²⁺	4	No	9	8	Benign
4	49	Amorphous Ca ²⁺	5	No	9	9	Benign
5	47	Pleomorphic Ca ²⁺	5	No	9	10	Benign
6	57	Amorphous Ca ²⁺	5	No	9	6	Benign
7	45	Coarse heterogenous Ca ²⁺	7	No	9	6	FEA
8	51	Pleomorphic Ca ²⁺	7	No	9	8	Benign
9	62	Amorphous Ca ²⁺	7	No	9	9	FEA, ALH*
10	52	Pleomorphic Ca ²⁺	8	No	8	8	Benign
11	50	Amorphous Ca ²⁺	8	No	9	9	Benign
12	46	Amorphous Ca ²⁺	8	No	9	10	ADH*
13	52	Amorphous Ca ²⁺	9	No	9	7	FEA
14	42	Coarse heterogenous Ca ²⁺	10	No	9	10	ALH*
15	42	Pleomorphic Ca ²⁺	10	No	9	7	Benign
16	51	Amorphous Ca ²⁺	12	No	9	8	Benign
17	71	Pleomorphic Ca ²⁺	12	No	9	7	Benign
18	47	Coarse heterogenous Ca ²⁺	13	No	9	6	FEA, ALH†
19	64	Punctate Ca ²⁺	2	Yes	9	8	Benign
20	44	Punctate Ca ²⁺	2	Yes	9	8	LCIS‡
21	45	Coarse heterogenous Ca ²⁺	3	Yes	9	6	FEA, LCIS‡
22	56	Coarse heterogenous Ca ²⁺	3	Yes	9	7	Benign
23	54	Amorphous Ca ²⁺	3	Yes	9	5	FEA, ALH*
24	44	Pleomorphic Ca ²⁺	3	Yes	9	10	FEA
25	44	Pleomorphic Ca ²⁺	3	Yes	9	7	Benign
26	49	Pleomorphic Ca ²⁺	3	Yes	9	7	FEA
27	73	Punctate Ca ²⁺	3	Yes	9	6	ALH*
28	41	Amorphous Ca ²⁺	3	Yes	9	12	Benign
29	47	Amorphous Ca ²⁺	4	Yes	9	9	Benign
30	59	Amorphous Ca ²⁺	4	Yes	9	4	ALH†
31	70	Punctate Ca ²⁺	5	Yes	9	9	Benign
32	65	Coarse heterogenous Ca ²⁺	5	Yes	9	14	Benign
33	49	Pleomorphic Ca ²⁺	7	Yes	9	8	Benign
34	52	Pleomorphic Ca ²⁺	8	Yes	9	8	Benign
35	46	Pleomorphic Ca ²⁺	9	Yes	9	7	FEA
36	50	Punctate Ca ²⁺	10	Yes	9	8	Benign
37	35	NME	6	No	9	10	Benign
38	53	NME	15	No	9	7	Benign
39	49	NME	31	No	9	8	Benign
40	67	Sonographic mass	11	No	12	9	Benign

*Corresponding CNB: FEA and ALH.

†Corresponding CNB: FEA only.

‡Corresponding CNB: FEA and LCIS.

Ca²⁺ indicates calcifications.

40例C N B

- 中位年龄为52岁 (35 - 73岁), 没有乳腺癌病史。
- 钙化36 (90%), 磁共振成像非肿块强化 (N M E) 3 (8%) 和超声肿块 1 (2%)
- 病变大小: 2-31m m
- C N B完全切除病灶18例
- 每个C N B的平均取样数量为是8针 (范围:4 - 14)。

外科切除无升级的38例患者

- 1例发现A D H
- 9例仅有FEA
- 24例良性: 无残留不典型病变
- 4例: 无FEA 的经典LN

结果-40名女性CNBs诊断FEA研究

- 所有病例C NB病理评估与影像学是一致的。
- 不管有或没有升级，C NB的组织学没有明显差异。
- 2例升级患者C NB FEA 病灶数量的中位数是2 (范围:1 -2)，没有升级患者C NB FEA 病灶数量的中位数是2 (范围:1 -4)；
- 2例升级患者C NB FEA 病灶大小的中位数是1.5m m (3 -3.7m m)，没有升级C NB FEA 病灶大小的中位数是1.5m m (0.5到4.5m m)

结果-Imaging Studies Review

- 36例钙化(90%)
 - 平均病变直径是9.0mm (范围:2 -22mm)。
 - C NB在18例中完全去除钙化 (50%)，钙化病变的直径范围从2-10mm 。且这18例无病变升级。
 - 另外18例活检后发现有残余钙化灶 (50%)，包括病变升级的2例。钙化病变的直径范围从4 -22mm 。
 - 本研究中，病变升级的C NB的病变钙化病灶均 $\geq 15\text{mm}$ 。而C NB病变钙化病灶 $< 15\text{mm}$ 的切除标本中均未见病变升级。
- 3NM E
 - 病变平均直径8.7mm (范围:6 - 31mm)。
 - NM E 31mm C NB发现FEA 和间质的假血管瘤样增生。
 - NM E 15mm C NB发现FEA，这个患者一年前同侧C NB未发现不典型病变，且放射-病理一致。
- 1超声肿块
 - 11mm 肿块C NB和切除标本均显示致密的间质纤维化。

结果-14CNBs 重分类

➤ 26% (14/54) 最初CNB诊断FEA复查后重新分类

2例核异型性明显（显著核仁、不规则核轮廓、核质比例增加）。

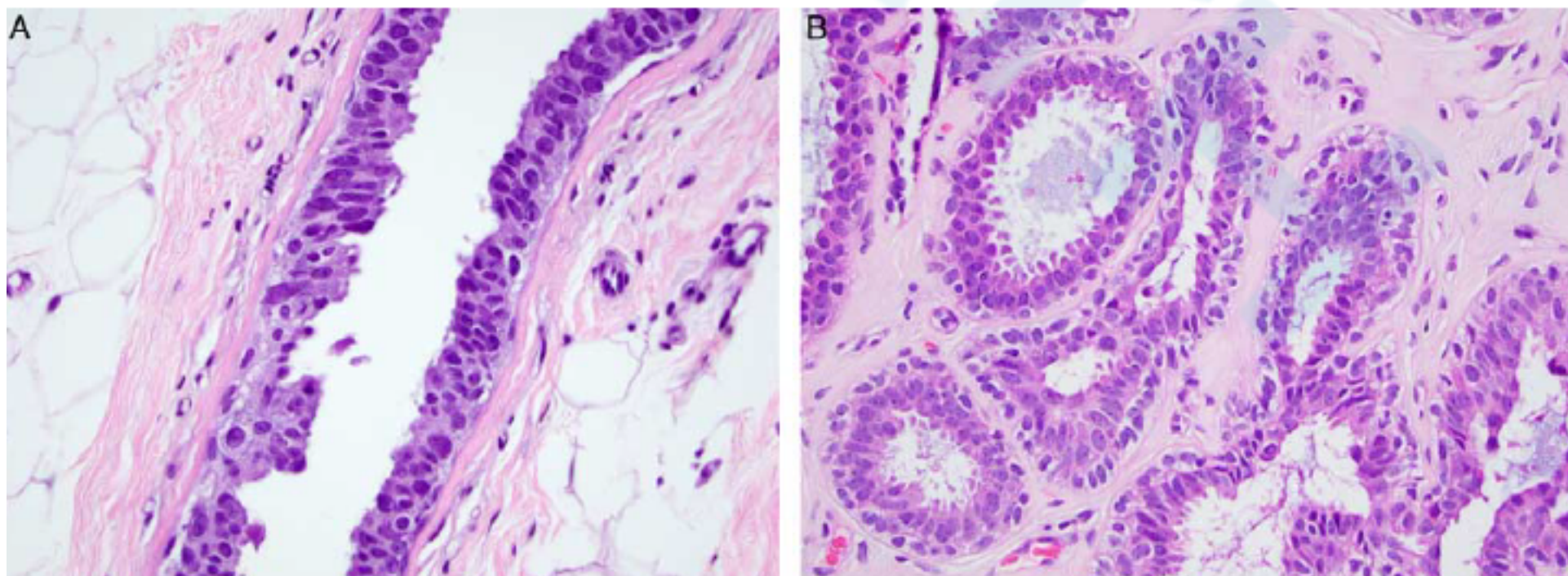
术后：一例局灶发现DCIS，最大径3mm，另1例背景中发现ADH。

➤ 10CNBs “局灶” ADH（低度上皮增生伴显微镜下局灶复杂结构< 2mm）

术后：1 例IDC(级别 II/III)，1 例小管癌)，1例 LDCIS，6例ADH，1例良性乳腺。

➤ 2 CNBs 不典型病变的良性乳腺组织

术后：1 例局灶发现ADH，另一例无不典型病变的良性乳腺组织



讨论

放射-病理一致的C NB中，FEA 作为唯一的非典型病变的管理具有争议性。

- 大部分C NB诊断FEA 术后病变升级的研究的标本量是相对较少的，只有极少数研究多于100例。
- 最近16个高质量的系统性回顾性研究发现FEA 升级癌的风险估计是7.5% ，升级A D H 的风险估计是18.6% 。

综上，约25% C NB诊断FEA 病例，影响患者管理的术后标本中会有病理发现，因此C NB诊断FEA 患者常规推荐手术。

- 由于大部分系统性回顾性研究仅回顾了 病理学而没有回顾影像学，和或放射学-病理学不一致。

本研究提供了全面的评估，回顾了所有C NB的切片和相关的影像学信息，每例患者放射学与病理学均一致。

讨论

- Lam b 收集了208例诊断FEA 的C N Bs, 2.4% 病例升级癌, 29.8% 病例存在高风险病变 (A D H 18.3% , L C I S 4.8% , A L H 6.7%)。
- H u g a r 111例诊断FEA 的C N Bs, 只有1例升级癌, 但是36% 病例升级高风险病变 (A D H 18% , A L H / L C I S 18%)。

综上: FEA 升级率为癌的比例低, 但是监测和减少风险的预防是必要的。

- B o u b s 报道FEA 存在下的 不典型增生的患病率增加, 尤其是无不典型的柱状细胞病变。后续研究中发现柱状细胞病变伴或不伴不典型往往与不典型性增生同时发生。FEA 与癌之间无相关性, 因此FEA 不是更高危险病变的前驱病变。患有 FEA 的女性癌变的相对危险度是不患有FEA 女性的1.5倍, 类似于普通型导管增生, 远低于的A D H 和A L H 。
- 梅奥诊所的长期随访研究报告, 女性诊断FEA 进展为乳腺癌的发生率类似女性无不典型性的增生性改变。FEA 对癌的发生没有影响。

作者认为FEA 不是 乳腺癌风险因素, 无论是单独存在或伴不典型增生。

讨论

- Lam b 和Be rry 等发现个人乳腺癌病史是术后病变升级的一个重要的高危因素。有或无个人乳腺癌病史，术后病变升级率分别是50% H E 0% 。
本研究排除了之前和或同时同侧和或对侧有乳腺癌的患者，而之前或当前患癌的病人的C N B任何病变发生不典型均有可能接受手术。本研究严格的选择标准可能一定程度上降低了升级癌和A D H 的比例。
- Sch i a ffin o 研究仅有FEA 不伴任何不典型，且之前或同时无乳腺癌病史的患者选择保守治疗的升级率，病变钙化穿刺活检即可完全去除。1/48例(2%)患者26个月后临近活检部位发现新的钙化灶，病理证实为A D H 。**作者认为C N B后无残留钙化灶手术切除可能是不必要的，但是密切的X线随访是必须的。**
- B i a n c h 等报道升级率为4% 病例，C N B病变钙化完全去除，活检后影像显示无残留病变，**手术切除排除升级不是必要的。**

讨论

- 本研究中，大多数 (86% ,31/36) C NB 定位钙化，钙化病灶直径 ≤ 10 毫米，且不到一半的C NB 没有去除所有钙化。
- 2例升级癌的病例活检后X线显示有残留病变。手术标本也发现FEA 相关的钙化灶。
- 钙化跨度 > 10 毫米发现与恶性肿瘤密切相关。表明，当C NB 目标病变 $> 10-15\text{mm}$ ，且C NB 并不能完全去除病变时，可能会考虑外科手术切除。

讨论

当FEA 的出现与A D H有关时，随后需行手术

- P i u b e l l 发现单纯FEA 术后无病变升级，但当出现A D H时病变升级率是30%。
- U z o a r u 发现C N B含有A D H和FEA 术后标本出现癌是C N B仅含有FEA 术后标本出现癌的6倍，而术后病变升级率分别是18.6% 和 3%。
- M c C r o s k e y 等观察到当仅有限制性A D H ($A D H < 3 T D L U s$) 与FEA，升级率不受影响。
- 本研究，10例C N B s的FEA 病例3例局灶出现复杂结构被重新分类为局灶A D H。

A L H是否影响C N B中FEA 的升级，A L H的风险性类似A D H

- E l K h o u r y 证实单纯FEA 的有2% 的升级率，而FEA 伴 L N 是19%。此外，相比C N B中仅有FEA，C N B中FEA 伴L N 与术后标本出现A D H密切相关
- M c C r o s k e y 发现A L H 出现与FEA 的升级无关。
- 本研究，升级癌的C N B中仅有 FEA，而没有升级的C N B含有 FEA 和L N。

讨论

- 本研究限制性
样本量很小由于C NB中FEA 罕见 (约0.7%), 尤其是没有乳腺癌病史的女性, 相对较少的样本量妨碍统计分析来确定可能与术后病变升级显著相关的因素。
- 本研究优势
提供了全面的 影像学 and 病理学资料, 评估没有乳腺癌病史的女性的单纯FEA 术后标本升级癌的可能陷阱和危险, 这可能有助于个别病人的管理。

总结

- 目前C NB的FEA 的诊断建议越来越提倡术前影像监测。
- FEA 的升级低（EXC 5%），低级的IC s与活检部位无关，可能是活检部位以外其他部位后来发展而来的。
- 术后升级癌的病例其C NB病变钙化灶 $> 15\text{mm}$ ，表明病变钙化灶 $< 15\text{mm}$ ，充分采样的C NB可以保守管理。
- 本研究结果支持：以前或同时没有乳腺癌的女性，放射-病理一致，C NB依据严格的诊断标准诊断的FEA。FEA 的非手术管理可能是安全的。

谢谢！

