

“乳腺增生症”与“乳腺纤维囊性变”的概念交集与认识偏差

郑新宇

【摘要】 “乳腺增生症”在中国被认为是“疾病”,其概念与西方“乳腺痛”和“乳腺纤维囊性病(FBD)”有所不同。大多数正常女性均经历过周期性乳房疼痛,特别是在月经周期的黄体期。乳腺上皮及基质不同程度的改变,使得腺体组织呈现从正常到异常再到疾病的变化。因为这种组织学改变可以出现在正常女性,术语“FBD”已经被“乳腺纤维囊性变(FBC)”所取代;而 FBC 并不增加乳腺癌的风险。然而,单纯增生可能小幅增加恶变风险,而非典型增生与绝对升高的乳腺癌风险密切相关。某些乳腺结节及严重的周期性乳房疼痛等问题需要临床评估和治疗。对于可疑乳腺结节,包括触诊、影像学 and 经皮穿刺或针吸活组织检查的“三重评估”是必要的。总之,更好地理解组织学上的“乳腺增生”,有助于减轻女性焦虑并避免过度治疗。

【关键词】 乳腺,人; 增生; 疼痛; 乳腺纤维囊性病

【中图法分类号】 R339.2+3 【文献标志码】 A

Conceptual overlap between “proliferative breast disease” and “fibrocystic breast changes” and misconception Zheng Xinyu. Department of Breast Surgery, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Zheng Xinyu, Email: xyzheng@cmu.edu.cn

【Abstract】 The “proliferative breast disease” is regarded as a disease in China, different from “mastalgia” and “fibrocystic breast disease” in Western countries. Most of healthy women experience cyclic breast pain, particularly in the luteal phase of menstruation. A spectrum of benign breast problems exists (normality-aberrance-lesion), depending on the degree of stromal and epithelial changes. The term “fibrocystic breast disease” has currently been replaced by “fibrocystic change” because it can occur in normal women. The fibrocystic breasts increase no risk of breast cancer. However, simple hyperplasia may slightly increase the risk of malignancy whereas atypical hyperplasia is associated with absolute higher risk of breast cancer. Problems including some breast nodules and severe cyclic breast pain require clinical evaluation and treatment. For suspect breast nodules, triple assessments are necessary, including palpation, imaging and percutaneous biopsy or fine needle aspiration. In general, better understanding of breast hyperplasia in histology helps to relieve anxiety and avoid overtreatment.

【Key words】 Mammary glands, human; Hyperplasia; Pain; Fibrocystic breast disease

由于女性周期性(如月经),事件性(妊娠、生产),更年期(青春期、更年期)规律性或非规律性的频繁内分泌变化与紊乱,使得女性不同个体的乳腺腺体组织不可避免地呈现不同程度结构与功能的改变或紊乱。这些结构和功能的改变或紊乱所体现出的不同程度的症状及体征,哪些属于乳腺良性疾病

(benign breast disease),哪些仅属于乳腺良性紊乱(benign breast disorder),世界范围并没有明确的概念与共识^[1]。中国命名的“乳腺增生症(病)”与欧美概念的“乳腺纤维囊性病(fibrocystic breast disease, FBD)或乳腺纤维囊性变(fibrocystic breast change, FBC)”是在乳腺疾病领域国内外唯一不同步、不接轨的乳腺疾病诊疗状况。然而,由于对其恶变的忧虑,作为乳腺良性疾病中这一最重要的乳腺常见“病”给广大女性带来了极大的恐慌与困扰,也成为乳腺过度医疗的温床。如何客观地认识本“病”,在乳腺癌高发的今天具有重要的现实意义。笔者结合

文献就这一问题进行初步阐述。

一、乳腺增生症(病)

国外并没有乳腺增生症(proliferative disease of the breast)的概念,这是乳腺疾病领域中国独有的概念;名称也极不统一且非常混乱,维普网与百度检索即可呈现乳腺增生“症”,乳腺增生“病”或乳腺增生、乳腺病等多种病名。2016 年,中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组制定了《乳腺增生症诊疗共识》^[2],经专家投票决定采用“乳腺增生症”这一名称;而国家卫生与计划生育委员会主导的全国高等学校教材多年来拒绝使用“乳腺增生症”而称之为“乳腺囊性增生病”^[3]。其在中国学术界意见不一及命名混乱的程度可见一斑。

追溯历史,乳腺增生“症”是来自于中医的“乳癖”^[4](中医病名),是以乳房有形状、大小不一的肿块、疼痛且与月经周期相关为主要表现的乳腺组织良性增生性疾病。中国大多数学者认为乳腺增生症是指妇女内分泌功能失调所致的乳腺上皮和间质增生以及复旧不全引起的一组非炎症性、非肿瘤性疾病^[5]。2015 年,最新版全国高等学校教材《外科学》定义:乳腺囊性增生病是一种非炎症性、非肿瘤性病变,主要是乳管和腺泡上皮增生,造成乳腺正常结构紊乱^[3]。2016 年,中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组制定的《乳腺增生症诊疗共识》也提出了类似的概念并指出:“乳腺增生症是临床上最常见的良性乳腺疾病”^[2]。然而,最核心的问题是:上述概念均将乳腺这种结构与功能紊乱、复旧不全定义为“疾病”,病名下包括全套的诊断、鉴别诊断与治疗原则^[2-3]。但是,所谓的“乳腺增生”真的是“病”吗?

二、乳痛症(乳房疼痛)与纤维囊性乳腺病(改变)

对于乳腺专科医师所熟知的这一乳腺状况,尽管国外学者同样存在其是乳腺良性疾病,还是乳腺良性紊乱的困惑,然而,欧美学者将该种乳腺的结构和功能紊乱分成了结构改变轻微而症状严重的“乳痛症(mastalgia)”及结构上呈现囊性或结节性改变为主的“FBD”^[6-7]。

美国乳腺权威著作 *Diseases of the Breast* 仅有一章“乳房疼痛(breast pain)的处理”来论述这一问题^[8]。其主要观点认为,乳房疼痛是患者向保健医师和乳腺病专家咨询的常见问题。在经过咨询之后,86% 的患者症状减轻;大约有 52% 的患者表现为严重的乳房疼痛。周期性乳房疼痛大约占疼痛患者的三分之二,确切机制不详,主要与月经周期的激

素变化有关^[9],亦可能来源于女性内分泌活动的生理紊乱;非周期性乳房疼痛大多发生于 40 岁以上患者,除了少数来源于囊肿、炎症、肿瘤及 Mondor 氏病等以外,很多来自于乳房以外的原因,如肋软骨炎、心肌缺血、肺炎、胸膜刺激、胃食道返流等^[6-7,9]。总之,多数乳房疼痛与乳腺癌风险及病理改变几乎没有相关性,而且并不预示恶变甚至癌前病变^[8]。大多数病例中乳房疼痛是自限性的。绝大多数患者得到的唯一处理就是解释安慰(reassurance)^[6-9]。

上文提到,女性周期性、事件性、更年性的规律性或非规律性的瞬时或持续的内分泌变化与紊乱所导致的功能异常显然是引起乳房疼痛的根本原因,而纤维囊性变及周期性结节样变(cyclical nodularity)则为乳腺结构改变或紊乱的典型表现,通常被称为“FBD”或“纤维腺病(fibroadenosis)”;在欧洲,称之为纤维囊性腺病(fibrocystic mastosis, FCM)。美国梅奥诊所在其网站上对 FBC 进行了描述,指出 FBC 直接导致乳腺出现不同形状的囊肿或囊性变,以及突出的纤维化特征,从而使得乳房触诊呈现包块及条索状感觉,可能伴有触痛。症状上可以伴或不伴有乳房疼痛,并可能与月经周期相关,且 FBC 并不增加乳腺癌风险^[10]。因此,近年来,由于发现其在正常人群中甚至尸检中广泛存在,多数学者已经不同意使用“疾病(disease)”一词,而使用“改变(change)”,即 FBC^[6-7],甚至都不能称之为病变(lesion)。欧美学者大多认为女性中广泛存在乳房疼痛的状况,其是内分泌生理性功能性改变,而非病理学改变。而在中国,多年来几乎不加区分的将 FBC、结节样变以及几乎所有的乳房疼痛统统归为“乳腺增生症”。

三、病理组织学“乳腺增生”的真实比例

病理组织学概念下乳腺导管或小叶增生(breast ductal or lobular epithelial hyperplasia)显然与中国通常意义的乳腺增生不同。乳腺良性疾病包含一个广泛的病理诊断范畴,如纤维腺瘤、囊肿、纤维囊性变、乳头状瘤及伴有或不伴有异型增生(atypia)的导管上皮增生(ductal epithelial proliferation)^[11]。为了研究乳腺良性疾病的恶变风险,多数学者将乳腺良性疾病分为非增生性病变(non-proliferative disease, NPD)和增生性病变(proliferative disease, PD),PD 又分为增生性病变不伴有非典型增生型(proliferative disease without atypia, PDWA)以及增生性病变伴有非典型增生型(proliferative disease with atypia, PDA)(PD=PDWA+PDA)几种组织学分型^[11]。单纯纤维腺瘤、囊肿、乳腺纤维化、微钙化归

为 NPD; 叶状肿瘤归为伴有异型增生的 PD^[11]。导管增生、硬化性腺病、柱状增生、乳头状瘤、放射状瘢痕归为 PDWA; 非典型小叶增生、小叶原位癌、导管非典型增生归为 PDA^[1]。然而, 并非所有的研究都是如此划分。1988 年, Carter 等^[12]对 16 692 例活组织检查证实的乳腺良性疾病患者进行了回顾性研究, 除了上述组织学分型之外, 该研究将乳腺急慢性炎症、积乳囊肿、脂肪坏死及纤维腺瘤定义为其他乳腺良性疾病, 并不包含在 NPD 中。

那么究竟在乳腺良性疾病活组织检查的病例中, 组织学乳腺增生占多少呢? 1985 年, Dupont 等^[13]的研究发现, 在 3 303 例乳腺良性疾病患者中有 58.3% 存在组织学乳腺增生。Carter 等^[12]的研究中, 乳腺增生占 60.4%。1992 年, McDivitt 等^[14]认为这一比例为 45.5%。Dupont 等^[15]再度研究 15 161 例乳腺良疾病的乳腺增生比例, 结果为 46%。1999 年, Minami 等^[16]研究结果显示为 33.9%。2005 年, Hartmann 等^[11]发现在 9 087 例乳腺良性疾病患者中乳腺增生占 33%。2009 年, Worsham 等^[17]及 Kabat 等^[18]的研究显示 PD 分别为 40% 和 64.5%。最大宗病例研究来自于 Tice 等^[19]对 42 818 例行活组织检查者进行的 6.1 年随访, 结果发现 1 359 例乳腺癌; 总病例中 PD 的比例为 26.2% (PDWA 占 25.6%, PDA 仅占 0.6%)。更有趣的是, Kececi 等^[20]对 95 例实施缩乳术患者进行了病理组织学分析, 发现 57% 属于 NPD, PD 仅占 23.4% (PDWA 占 15%, PDA 占 8.4%)。最近, Socolov 等^[21]认为, 非增生性的 FCM 为最常见的乳腺良性疾病形式, 在乳腺良性疾病中的比重高达 61%。由此可见, 尽管组织病理学定义存在差别, 真正具有病理组织学意义的“乳腺增生”大约仅占乳腺良性疾病患者的 40%~50%, 伴有异型增生的乳腺增生约占 3%~15%^[1, 11, 22]。

需要特别指出的是, Bodian 等^[23]对 1 799 例乳腺良性疾病进行了重新的病理评估, 并将乳腺导管及小叶上皮细胞增殖情况划分成 1~5 个水平 (level); 病理分级标准与上述研究显著不同, 按照该分级标准, 组织学乳腺增生的病例高达 85%; 随访 21 年后发现, 伴有中重度异型增生的 PDA 恶变风险为 3.0 (95% CI: 1.5~6.0), 然而, 最高的恶变风险却来自于腺病 (adenosis), 相对危险度为 3.7 (95% CI: 1.4~9.9)。硬化性腺病 (sclerosing adenosis, SA) 常被排除在 PD 之外, 然而, 最近有研究显示 SA 占乳腺良疾病的 27.8%, 并发现活组织检查呈现 PDWA 的病例中 SA 占 62.4%^[24], 可见乳腺增生的

组织学概念在学术界也存在争议或不同的定义。另外, 由于雌、孕激素的作用, 乳腺组织的增生水平在月经周期的黄体期是增加的^[6], 这种周期性的瞬时增生是不包含在组织学乳腺 PD 的范畴的, 然而, 这可能导致不同时期做活组织检查, 结果其增生的水平显著不同。

尽管绝大多数结节样变属于 FBC 范畴, 然而, 乳腺癌是否来自于致癌机制下上述结节基础上的恶变尚不清楚。因此, 对于这些结节样变的观察与监测以及对于可疑、孤立、恒定的结节进行触诊、影像学检查, 甚至实施穿刺活组织检查“三重评估 (triple assessment)”, 以排除肿瘤的可能是十分必要的^[6]。

四、结语

综上所述, 首先, 中国学者定义的乳腺增生症显然包含了欧美概念下的乳痛症及 FBC。国外学者明确认为 FBC 属于乳腺正常发育和退化过程中的失常 (aberrations of normal development and involution, ANDI)^[7]。频繁的内分泌活动导致导管上皮及基质不同程度的改变, 从而使得腺体组织呈现从正常-失常-异常-偶发的疾病谱变化^[6-7]。因此, FBC 位于该疾病谱的左侧, 属于乳腺结构与功能性的“失常”, 而非“疾病”。其次, 大量文献报道, 具有真正组织学意义的“乳腺增生”仅占活组织检查人群的 46% (33.9%~64.5%)^[11-17, 23] (表 1)。因此, 据此推算, 中国超过 50% 以上的就诊女性可能初诊即被冠以莫须有的“乳腺增生”甚至“小叶增生”病。由于没有乳痛症的诊断, 可能更高比例的仅仅存在内分泌改变或紊乱造成的功能性乳房疼痛的女性也被无端地划入“疾病”的行列。而毋庸置疑的是, 多数研究结果显示, 伴有组织学上乳腺增生特别是伴有非典型增生者是具有高危恶变风险的^[6, 11-18, 22]。因此, 这种概念上的不恰当与混淆, 势必给广大女性造成不必要的恐慌和困扰, 而疑惑、焦虑本身即可通过激活垂体腺苷酸环化酶多肽体系从而改变女性的内分泌^[25], 这样可能引起恶性循环, 特别是在乳腺癌高发的今天, 可能进一步导致“过度活组织检查”, 亦或“过度医疗”。在 ANDI 的概念下, 单纯的 FBC 及周期性结节不具备任何活组织检查和手术指征。中国为数不少的乳腺专业医师亦混淆这些概念和理念, 居然对单纯的“乳腺结节”进行过度的活组织检查、治疗, 甚至消融治疗。笔者认为, 乳腺外科医师的活组织检查及手术指征应该始终是“可疑恶性”, 在影像学 BI-RADS 框架下, 结合体检、病史等, 在不能排除恶性的前提下, 才能给予患者外科干预。因此, 在目前“谈癌色变”的严峻形势下, 如何客观认

识“乳腺增生”及 FBC, 如何从众多的乳腺结构与功能改变及紊乱中识别癌变组织, 严格掌握活组织检查及手术适应证, 如何提高早期诊断水平, 提高活组织检查阳性率, 从而避免过度医疗、避免不必要的破坏乳房的美容外观, 是乳腺外科医师所面临的重要课题。

表 1 文献中组织学乳腺良性疾病类型与乳腺增生构成比例

文献作者	例数	乳腺良性疾病构成(%)			乳腺增生构成(%)
		NPD	PDWA	PDA	PD
Hartmann ^[11]	9 087	66.0	30.0	4.0	34.0
Carter ^[12]	16 692	39.6	52.6	7.8	60.4
Dupont ^[13]	3 303	41.7	51.2	7.1	58.3
McDivitt ^[14]	417	54.5	29.7	15.8	45.5
Dupont ^[15]	15 161	54.0	32.7	13.3	46.0
Minami ^[16]	387	66.1	29.5	4.4	33.9
Worsham ^[17]	872	59.6	35.4	5.0	40.4
Kabat ^[18]	1 239	35.5	60.9	3.6	64.5
Bodian ^[23]	1 799	15.0	66.0	19.0	85.0

注: NPD 表示非增生性病变; PD 表示增生性病变; PDWA 表示增生性病变不伴非典型增生; PDA 表示增生性病变伴非典型增生; PD=PDWA+PDA

参 考 文 献

- [1] 刘璐, 郑新宇. 乳腺良性病变的组织学分型及其乳腺癌风险[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 720-724.
- [2] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组. 乳腺增生症诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 759-762.
- [3] 赵玉沛, 陈孝平. 外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [4] 高秉钧. 疡科心得集[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [5] 姜军. 乳腺增生症: 值得重视的临床问题[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2(1): 8-11.
- [6] Santen RJ. Benign breast disease in women[EB/OL]. [2016-08-01]. <http://www.endotext.org/s=Benign+breast+disease+in+women>.
- [7] 郑新宇. 乳腺良性病变与疾病[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2013.
- [8] Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. Diseases of the breast(fifth edition)[M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- [9] Balleyguier C, Arfi-Rouche J, Haddag L, et al. Breast pain and imaging[J]. Diagn Interv Imaging, 2015, 96(10): 1009-1016.
- [10] Mayo Clinic Staff. Fibrocystic breasts [EB/OL]. [2016-08-01]. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/fibrocystic-breasts/home/ovc-20194898>.
- [11] Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(3): 229-237.
- [12] Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, et al. A prospective study of the development of breast cancer in 16 692 women with benign breast disease[J]. Am J Epidemiol, 1988, 128(3): 467-477.
- [13] Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease [J]. N Engl J Med, 1985, 312(3): 146-151.
- [14] McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, et al. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study Group[J]. Cancer, 1992, 69(6): 1408-1414.
- [15] Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia[J]. Cancer, 1993, 71(4): 1258-1265.
- [16] Minami Y, Ohuchi N, Taeda Y, et al. Risk of breast cancer in Japanese women with benign breast disease [J]. Jpn J Cancer Res, 1999, 90(6): 600-606.
- [17] Worsham MJ, Raju U, Lu M, et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 118(1): 1-7.
- [18] Kabat GC, Jones JG, Olson N, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer[J]. Cancer Causes Control, 2010, 21(6): 821-828.
- [19] Tice JA, O'Meara ES, Weaver DL, et al. Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(14): 1043-1049.
- [20] Kececi Y, Tasli FA, Yagci A, et al. Histopathologic findings in breast reduction specimens [J]. J Plast Surg Hand Surg, 2014, 48(2): 122-125.
- [21] Socolov D, Anghelache I, Ilea C, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2015, 119(1): 135-140.
- [22] Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, et al. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 149(3): 569-575.
- [23] Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, et al. Prognostic significance of benign proliferative breast disease [J]. Cancer, 1993, 71(12): 3896-3907.
- [24] Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 144(1): 205-212.
- [25] Iemolo A, Seiglie M, Blasio A, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the central nucleus of the amygdala induces anxiety via melanocortin receptors [J]. Psychopharmacology (Berl), 2016, 23(17): 3269-3277.

(收稿日期: 2016-08-03)

(本文编辑: 宗贝歌)

郑新宇. “乳腺增生症”与“乳腺纤维囊性变”的概念交集与认识偏差. [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2016, 10(5): 260-263.