

非典型乳腺增生與乳癌關係之探討

文、圖 / 孫賢斌 柯端英* 張金堅

澄清綜合醫院中港分院外科 病理科*

前言

在臨床常規上，發現可疑的病灶時，我們會施行切片檢查以進行確認。在確定切片報告是良性後，一般會比較放心。不過所謂的良性，是不是真的就沒有任何乳癌發生的風險呢？事實證明，依照組織學上的不同，這些良性的結果，其實也有很多不同的族群。部份仍被認為後續有發展成乳癌的風險，值得加以深入的了解和重視。尤其以非典型乳腺增生 (atypical hyperplasia)，在所有良性切片報告中，約佔了10%的比率，臨床上並不少見。重要的是，根據過去長時間的研究及統計的資料顯示，在25年的追蹤過程後，累計有將近30%的病例發展成乳癌⁽¹⁻²⁾。

雖然這個風險不低，不過這種狀況並沒有廣泛的被了解和認識，因此在很多高風險病人的追蹤指導方針中，並沒有包括在內。例如，對高風險病人的例行性磁共振造影檢查，就沒有把它列在其中。預防性藥物的投予，在一些研究發現對這類病人有益處，不過目前也只有少數病人服藥。它有相當高的風險性及發生率，同時又可能存在有效的乳癌預防措施。因此，「非典型乳腺增生」應該是一種值得大家重視的臨床狀況。以下會針對「非典型乳腺增生」的組織及分子特性，目前的處置原則，乳癌發生機率的統計資料，目前的臨床指導方針，以及依據目前資料的評估，建議更合理的追蹤篩檢和預防措施。

非典型乳腺增生之特性及分類

從乳腺的顯微結構來看，乳腺的末端由乳腺小管及乳腺小葉形成的單元複合體所構成 (圖1D)。而非典型乳腺增生的來源，可以分為由末端乳腺小管產生的「非典型乳腺小管增生」及從乳腺小葉所產生的「非典型乳腺小葉增生」所形成。依照過去的文獻發現，兩者之間不管發生率或是未來發展成乳癌的機遇，似乎並沒有太大的差別。因此，以下大部份會將兩者合併一起討論。

1. 組織病理學的特性

「非典型乳腺增生」的組織病理學診斷依據，是由David Page等人所提出，於1985年為美國病理科醫學會所接受⁽³⁾。在非典型乳腺小管增生的組織結構上，受影響的管道中，充滿了單一種上皮細胞而造

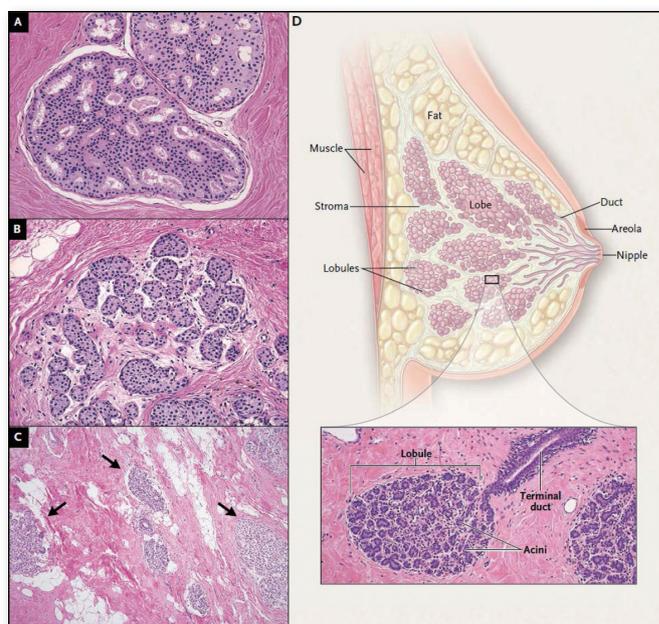


圖1 乳腺的顯微解剖特徵和非典型乳腺增生的組織特徵⁽¹⁵⁾。

- A：非典型的單一種上皮細胞增生，形成複雜的次級小腔室及微小乳突的結構。
- B：非典型乳腺小葉增生的組織結構上，膨大的腺體單元，充滿單一的多角型上皮細胞，失去腺體本有的腔室排列。
- C：在多個末端小葉單元中，出現多發性的非典型小葉增生，彼此由小葉間乳房間質分隔 (如箭頭處)。
- D：乳腺。

成管道的擴大，同時這些細胞形成了複雜的篩狀小腔室或是微小乳突的結構性化生增殖 (圖1A)。在非典型乳腺小葉增生的組織結構上，則可見到被影響的腺體單元，充滿了微小而單一的圓型或多角型上皮細胞，由於彼此間的接合鬆散，失去了正常腺體應有的腔室結構 (圖1B)。在乳腺的乳葉性原位癌 (lobular carcinoma in situ)，雖然在組織結構上和非典型乳腺小葉增生有很多相類似的方面，差別在於前者的範圍更大而且轉化為乳癌的風險更高。類似的情形，在非典型乳腺小管增生及低度的乳腺管原位癌 (low-grade ductal carcinoma in situ)，也有同樣的組織結構特徵，只是原位癌的範圍更大，而且未來產生乳癌的相對風險更高。非典型乳腺增生在組織型態學上，呈現乳腺細胞的單一型態的化生性增生，此增生來自於乳腺細

胞中某一次群體的自體繁殖 (clonal subpopulations)。在乳癌發生的模型中，由於「非典型乳腺增生」，表現出部份乳癌細胞的必要特徵，因此被認為是良性及惡性過渡區域的癌前病變⁽⁴⁾。由於原位癌和非典型增生的差別，只在於範圍的不同，因此在進行研究的過程中，對於原位癌和非典型增生的病理判斷標準，必須達到合理的一致性。

2. 分子生物學的特性

利用分子生物學的研究，發現非典型小管型及小葉型增生，彼此之間存在著某些不同的特性，可以用來區別兩種不同的型態。Ma 等人的研究發現，在同時有非典型增生，原位癌以及乳癌的樣本中，發現有相類似而且有連續性的轉錄和基因上的變化⁽⁵⁾。這樣的發現，也間接證明了非典型增生，可能是產生乳癌前驅角色的想法。

而在分辨非典型乳腺小葉增生，乳葉性原位癌及乳葉性乳癌的組織結構特性上，則發現因為接合蛋白 (E-cadherin) 表現減少而導致細胞間的鬆散接合，是它們的一大特徵。而利用免疫化學染色的方法，可以呈現出接合蛋白 (E-cadherin) 減少的異常表現，可以作為分辨小葉型及小管型非典型增生的方法⁽⁶⁾。同時針對女性荷爾蒙受體的研究，97% 的非典型乳腺小管增生及 88% 的非典型乳腺小葉增生中，大約有 10% 以上的細胞呈現陽性反應。尤其在乳腺小管型呈現受體陽性的比率和強度，都比乳腺小葉型的來得更明顯 ($p < 0.001$)⁽⁷⁾。

由非典型增生所產生乳癌的風險

在 Mayo Clinic 針對非典型乳腺增生病人之長期追蹤，將後來發生乳癌的期別及型態作分析⁽¹⁾。在 698 例非典型增生的病人中，有 143 例產生乳癌 (81% 侵犯性癌及 19% 原位癌)。在產生乳癌的病人中，78% 為乳管性而 22% 為小葉性乳癌。而在非典型乳腺小葉增生產生的乳癌病人中，77% 為乳管性及 23% 為小葉性乳癌。其中 95 名侵襲性乳癌病人中，有 25% 的病人有淋巴結轉移。其中 88% 的乳癌，荷爾蒙受體呈現陽性反應。乳癌的累積發生率，則隨著時間的累積呈現線性的增加 (圖 2)。

首篇關於長期追蹤非典型乳腺增生病人產生乳癌風險的指標性文獻，在 1985 年由 David Page 和

William Dupont 所發表⁽⁸⁾。在該篇研究中，追蹤了 3303 名乳房切片呈現良性的女性 (Nashville Breast Cohort)，作者找出了幾種可能產生乳癌風險的類別。在這個追蹤之中，有 232 名屬於非典型乳腺增生。她們產生乳癌的相對風險為 4.4 (95% 信賴區間, 3.1-6.3)⁽⁸⁾。在這篇文章發表以後，其他不管是追蹤性或對照組的研究，也都發現不管是小管性或小葉性的非典型乳腺增生，產生乳癌的相對風險大約在 4 左右⁽¹⁾。在 Nashville Breast Cohort 和 Mayo Clinic 的大型追蹤中，也確定非典型乳腺增生產生乳癌的風險。在 Mayo Clinic 的追蹤發現，追蹤 25 年之後，大約有 30% 原先切片報告為非典型乳腺增生的病人產生了原位癌或侵犯性乳癌 (圖 2A)，在 Nashville Breast Cohort 則是 27.5%⁽¹⁾。至於影響風險的因素包括下列二方面：

1. 臨床及流行病學的因素

非典型增生發現的時候愈年輕，後來發生乳癌的可能性隨著時間而增加⁽¹⁾。至於是否有乳癌家族史的影響，則眾說紛紜。而根據 Mayo Clinic 對 372 名無乳癌家族史，及 257 名有乳癌家族史的非典型乳腺增生病人所作的研究發現，兩者之間並沒有顯著的差別 ($p = 0.23$)⁽¹⁾。就非典型乳腺增生病人，很多也都有乳癌家族史這一點看來，其實非典型乳腺增生本身，很可能就已經反應了這個家族史本身所造成的影響。

2. 組織學上的因素

兩種組織學上的因素，對產生乳癌的風險大小，有很大的影響：非典型乳腺增生個別病灶的數目 (病灶數愈多的愈危險) (圖 1C、2B) 以及背景中呈現正常樣貌的乳腺小葉的數目^(1,9)。背景中正常樣貌的愈多，則產生乳癌的風險愈低。類似的模式，在其他良性乳房疾病中也有同樣之情形⁽⁹⁾。

臨床的處置對策

1. 在粗針切片後的組織切片呈現非典型乳腺增生

目前常用的粗針切片，如果報告是非典型增生，那麼下一個步驟，應該怎麼作比較恰當呢？由於無法排除可能是取樣的誤差，所以無法肯定排除乳癌的可能性。依據 NCCN guideline，建議必須在粗針切片部位進一步作局部切除的手術以作確認。根據之前的研究發現，進一步切片後發現乳癌的機率，可高達 15-30% 以上⁽¹⁰⁾。因此如果粗針切片為非典型乳腺小管增

生，目前認為局部切片手術是必要的標準程序。如果粗針切片為非典型乳腺小葉性增生，進一步作局部切除手術發現乳癌的機率，由 0-67% 不等，差異很大^(11,12)。最近有些新的研究認為，只要影像和病理切片的位置相符，同時粗針切片呈現的非典型乳腺小葉性增生只是附帶而非主要的發現，局部切片手術並不一定需要，因為只增加了 0-6% 發現是惡性的機率⁽¹²⁾。不過如果沒有作進一步的切片手術，仍然建議必須要小心的作臨床及影像上的追蹤。

2. 風險預測

對於有非典型增生的女性，目前常用乳癌風險評估工具 (Breast cancer risk assessment tool, BCRAT) 或是國際乳癌治療模式 (International breast cancer intervention study, IBIS) 來估計她們的風險。這兩種模型，都包含了對非典型乳腺增生相對風險的修正。不過這些模型，並沒有被真正的在有非典型乳腺增生的女性驗證過。對於有非典型增生的女性，由於這些模型的預測能力並不理想，目前應該用累積發生率的資料來面對這些人的諮詢，似乎比較能符合真實狀況 (圖 2A)。如果知道非典型增生病灶的個數，風險可以更細分為不同的等級 (圖 2B)。

3. 追蹤檢查的工具

目前各種常見的針對乳癌高風險婦女所制訂的追蹤檢查指導方針，例如 NCCN，美國癌症協會 (ACS)，和美國放射科學會 (American College of Radiology) 等，都特別強調遺傳風險的重要性。ACS 根據之前對有遺傳性高風險女性所作的前瞻性乳房磁振造影追蹤檢查研究之後，建議對終身罹癌風險超過 20 - 25% 的高危險族群女性，除了例行性的乳房攝影外，要每年加作乳房磁振造影。ACS 的篩檢指導方針，認為大部份的風險評估，大都是基於高危險家族史作基礎的研究。至於有非典型增生的女性，目前的篩檢指導方針，並沒有足夠的證據來評斷，以乳房磁振造影作為追蹤檢查工具是否有實質的效益。有一篇針對這方面所作的研究，對 47 名非典型增生病病人作乳房磁振造影追蹤檢查。有 79 名女性沒有接受乳房磁振造影的對照組，在接受檢查的人中，有一個本來檢查結果為陰性的病人後來發生了乳癌。而未接受檢查的，則有 2 名後來發生了乳癌。接受乳房磁振造影檢查的這一組病人，同時也接受了比較多次的乳房切片

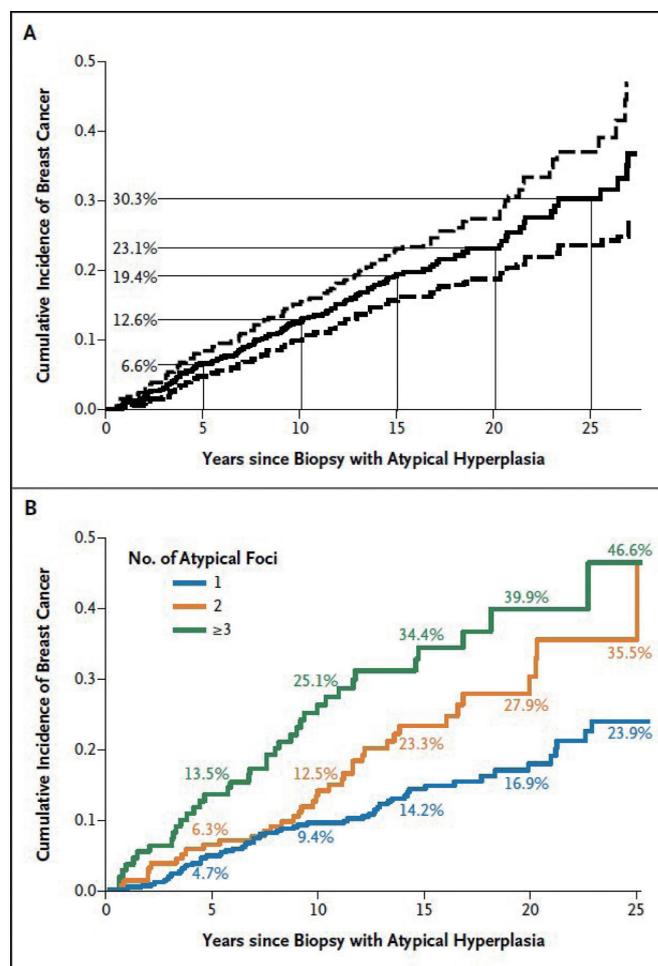


圖 2 Mayo Clinic cohort 診斷非典型增生後發生乳癌的累積性發生率⁽¹⁵⁾。

A：虛線為 95% 信賴區間。

B：依照非典型增生病灶數再作細分。

手術。作者認為乳房磁振造影檢查似乎並沒有額外的好處，不過他也承認這篇研究的樣本數太少⁽¹³⁾。美國放射科學會則認為，非典型增生病人的終生罹癌風險只有 15-20%。因此對乳房磁振造影例行檢查的效益存疑。NCCN 的篩檢指導方針，對 35 歲以上婦女，5 年的乳癌風險若超過 1.7%，建議每年作乳房攝影，每半年到一年到門診檢查及自我檢查。對於根據以家族史建構的模型中，終身罹乳癌風險超過 20% 者，NCCN 建議每年須例行的乳房磁振造影檢查。而針對非典型增生者，目前沒有足夠的證據來評斷乳房磁振造影例行篩檢是否有效益。由於目前沒有前瞻性的研究，來

證實乳房磁振造影對非典型增生病人的好處。因為這類病人的數目並不少，未來的篩檢指導原則，須進行前瞻性之大型臨床試驗，方能確認是否須要接受例行性之磁振造影檢查篩檢。

降低罹癌風險的方法

1. 利用藥物的調控來降低罹癌風險

輔助性的 tamoxifen，目前被認為是女性荷爾蒙受體陽性乳房原位癌的治療方式之一。由於之前的研究顯示，非典型增生中的組織中，常有明顯比率的女性荷爾蒙受體陽性表現⁽⁷⁾。而且在非典型增生病人後來產生乳癌時，大多數女性荷爾蒙受體呈現陽性來看⁽¹⁾，使用抗女性荷爾蒙來預防乳癌可能是一個有效的選擇。

(1) 抗女性荷爾蒙對預防乳癌有效性的研究

目前有很多針對這方面的大型臨床實驗的研究，測試使用選擇性女性荷爾蒙受體調控劑和芳香酶抑制劑，對於預防乳癌的效果。這些研究都顯示，在第 5-7 年，乳癌的發生率有降低。最近的統合分析顯示，受試者的乳癌發生風險降低了 38%。而原位癌的發生率則降低了 31% ($p = 0.006$)⁽¹⁴⁾。針對其中有安慰劑控制測試的 4 個研究 (NSABP P-1, MAP.3, IBIS-I, and IBIS-II)，特別把非典型增生的次族群的風險拿出來作分析。其中一共有 2009 名非典型增生者，被分配使用藥物或安慰劑。在非典型增生次族群的風險降低 41 至 79%⁽¹⁵⁾，甚至比其他全部的受試者下降得更多。顯示抗女性荷爾蒙對非典型增生的族群，在預防乳癌方面確實有明顯的效果。

(2) 抗女性荷爾蒙的副作用

在使用藥物的同時，藥物本身可能造成的副作用，是必須考慮的重要因素。分析已發表的研究資料，有利於知道各個年齡層以及高危險群使用藥物作乳癌預防的利與弊⁽¹⁶⁾。最大的副作用是靜脈的血栓性栓塞，下肢深部靜脈血栓的發生率略多於肺栓塞的發生率。這個風險在年老的婦女較常發生。Tamoxifen 則有較高的子宮內膜癌發生率（停經前較停經後的風險低），其他的選擇性女性荷爾蒙受體調控劑則沒有這種現象。熱潮紅的症狀，在使用選擇性女性荷爾蒙受體調控劑或芳香酶抑制劑時，常常會出現。使用所有選擇性女性荷爾蒙受體調控劑，則有一個比較明顯

的好處是骨折的風險會顯著下降。使用芳香酶抑制劑則有增加骨折的風險，不過並沒有達到明顯統計學上的差異。

(3) 藥物使用的合理性

有關藥物對於降低乳癌風險的使用原則，根據 American Society of Clinical Oncology 的指導方針，在 5 年內罹患乳癌風險達到 1.7% 的女性，就應該建議考慮使用預防性藥物（停經前或停經後可用 tamoxifen，停經後則使用 raloxifene 或 exemestane）。而非典型增生的婦女，每年約增加有 1% 的累積風險，很明顯的超過了這個風險的門檻，符合使用藥物調控減少罹癌風險的條件。NCCN 對風險降低的指導方針，也使用這個 5 年乳癌風險達到 1.7% 的門檻，不過又再加上存活期望超過 10 年以上的限制，才建議包括使用藥物的介入來降低風險。U.S. Preventive Services Task Force 認為使用 tamoxifen 或 raloxifene 降低乳癌風險，在高危險婦女確實有一定的好處。研究發現，風險愈高的（例如 5 年的風險超過 3%），似乎愈有效⁽¹⁶⁾。由這些現有之資料顯示，非典型增生的婦女，使用這些藥物應屬合理。

(4) 藥物使用的現況

雖然目前的研究發現，藥物使用於預防乳癌來說，對很多高危險婦女是利多於弊。但是目前藥物的處方及使用並不普遍。很多醫師常常因為對這些藥物的資訊不足，不太願意開立藥物⁽¹⁷⁾。其他的研究發現，即使在高危險族群，因為害怕副作用的發生，很多婦女也不太願意服藥。研究發現病人對風險程度的認知，是決定是否服用預防性藥物的主要決定因素。特別在非典型增生的病人，很可能因為對乳癌發生的累積性風險不夠了解，因此減少了使用藥物的意願而使得藥物服用率偏低⁽¹⁷⁾。

2. 預防性乳房切除降低罹癌風險的角色

根據 NCCN 指導方針建議，只有對於證實有高危險乳癌傾向的基因或是在 30 歲之前曾接受胸腔放射線照射治療，或者曾有乳房小葉性原位癌病史的人，才考慮作雙側預防性乳房切除手術。The Society of Surgical Oncology 則認為非典型增生，可能是但不是常規性，需要作雙側預防性乳房切除手術的理由⁽¹⁸⁾。以目前而言，因為這個議題的資料仍然很少，非典型增生目前不被認為是常規性雙側預防性乳房切除手術

的理由。

結語

就目前的研究資料看來，非典型增生雖然被認為是良性的狀況，不過臨床醫師對這種狀況，必須有更多的了解。在一般的粗針切片後，必須考慮是否須作進一步的切片，以排除漏失真正惡性病灶的可能性。根據目前已有資料顯示，長達25年的追蹤過程後，未來乳癌產生的風險高達30%。這類病人，必須視為等同於高危險族群的方式追蹤。在指導方針中，應該把非典型增生加入到高危險族群中。除了乳房攝影之外，篩檢性的磁振造影也許應考慮使用。研究證明，藥物的使用能有效的降低非典型增生病人的罹癌風險。必須讓大家了解罹癌的風險，用藥可以降低的風險，以及各種副作用的絕對風險，希望能增加病人的接受度。

對於非典型增生，需要更深入的研究，增加對它的了解以做出更適當的處置。首先，正確而標準化病理診斷的標準，以達到品質良好的研究。找出新的生物性標記，以改進對於非典型增生分子生物學上的了解，可以預測不同乳癌發生的風險，以用於發展新的治療途徑。在發展新的影像學對策研究時，必須把非典型增生的婦女也列入。利用行為學上的研究，可以把關於風險和治療發生相關的問題，作有效的溝通。事實上，不會產生乳癌的仍然佔了大部份。即使乳癌真的發生了，發生時的年齡，可能病人會先因為其他原因而死亡，而不是死於乳癌。因此如何考量適當的預防及治療措施，仍是極大的考驗。

參考文獻

- Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, et al.: Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 211-217.
- Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, et al.: Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361: 125-129.
- Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al.: Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55: 2698-2708.
- Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA : Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8: 47-61.
- Ma XJ, Salunga R, Tuggle JT, et al.: Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5974-5979.
- Jacobs TW, Pliss N, Kouria G, et al.: Carcinomas in situ of the breast with indeterminate features: role of E-cadherin staining in categorization. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 229-236.
- Barr FE, Degnim AC, Hartmann LC, et al.: Estrogen receptor expression in atypical hyperplasia: lack of association with breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 435-444.
- Dupont WD, Page DL : Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-151.
- Baer HJ, Collins LC, Connolly JL, et al.: Lobule type and subsequent breast cancer risk: results from the Nurses' Health Studies. *Cancer* 2009; 115: 1404-1411.
- Deshaies I, Provencher L, Jacob S, et al.: Factors associated with upgrading to malignancy at surgery of atypical ductal hyperplasia diagnosed on core biopsy. *Breast* 2011; 20: 50-55.
- Niell B, Specht M, Gerade B, et al.: Is excisional biopsy required after a breast core biopsy yields lobular neoplasia? *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 929-935.
- Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C, et al.: Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3131-3138.
- Port ER, Park A, Borgen PI, et al.: Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1051-1057.
- Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al.: Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013; 381: 1827-1834.
- Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, et al.: Atypical hyperplasia of the breast — risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015; 372: 78-89.
- Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al.: Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older.

- J Clin Oncol 2011; 29: 2327-2333.
17. Taylor R, Taguchi K : Tamoxifen for breast cancer chemoprevention: low uptake by high-risk women after evaluation of a breast lump. Ann Fam Med 2005; 3: 242-247.
 18. Giuliano AE, Boolbol S, Degnim A, et al.: Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. Ann Surg Oncol 2007; 14: 2425-2427.

