

乳管原位癌的病理及預後因子和可能的演化機轉

1

一、中文摘要

本研究篩選73年1月至89年3月於本院接受原位癌治療的病人122例為研究對象，其中112例有組織切片可進行進一步免疫染色的評估。由於診斷技術的進步及乳癌防治工作的落實，原位癌的診斷率有逐年升高的趨勢，民國86年已達8.47%。原位癌的預後良好，5年存活率達100%，幾乎可以說是治癒，而且手術方式也漸漸趨向儘可能保留乳房。原位癌中各種亞型的臨床及分子生物學特性迥異，Comedo亞型的分化差、年齡輕，處理時應視為侵襲癌。Cribriform亞型的個案年齡較長且分化良好，乳房保留手術可優先考慮。分化較差(High grade)的原位癌，除年齡輕外，ER及VEGF的表現也與分化較好者不同。原位癌本身可能不是單一種疾病，High grade及Comedo可能是侵襲癌的前身，只是診斷的時程較早，Low grade及Cribriform則可能是真正的原位癌。更進一步的區分，有待更多的分子標記。本研究顯示MMP2在周邊組織的侵襲的轉移進程中佔有重要的角色，所以VEGF及MMP2可能都是候選標記之一。

關鍵詞：乳管原位癌(Ductal carcinoma in situ(DCIS))、血管內皮生長激素(VEGF)、MMP2

Abstract

This study collects 122 cases of ductal carcinoma in situ (DCIS) that received our surgical treatment from January 1984 to March 2000. Among them 112 cases have histological slides remained so that further investigations can be done by the method of immunohistochemistry.

Thanks to the progress of the diagnostic method on breast cancer as well as the efficiency of mass screening programs, the diagnostic rate of DCIS has increased to 8.47% in 1997. Moreover, DCIS has a good prognosis up to almost 100% 5-year survival rate, as to be claimed a disease that can be totally get cured. Therefore, surgeons tend to save the breast in treatment recently. In spite of the above achievements, we notice that the subtypes of DCIS are very different in their clinical and molecular biological characteristics. The Comedo type is often seen in patients of younger age and has high grade differentiation; thus it should be considered invasive while being treated. Meanwhile, the victims of the Cribriform type are usually older, and its histology shows low grade differentiation. Breast conserving surgery is sufficient in most cases. Another finding is: besides of the fact that young people are more likely to be attacked by DCIS with high grade differentiation, the performance of Vascular endothelial growth factor (VEGF) and ER in these cases is different, comparing to that in the cases with low grade differentiation.

Therefore, we insist that DCIS may not have a single disease entity; in fact, molecular biological type and the degree of differentiation should take into account. Our findings suggest that the Comedo type with high grade differentiation should be considered as portents of an invasive cancer, although we may diagnose it before it spreads. On the other hand, the Cribriform type with low grade differentiation presents a probable factor that results in DCIS.

In order to understand more about which factor contributes to the pathogenesis of DCIS, we need studies using more molecular markers. This

study reveals that Martix metalloprotease 2 (MMP2) plays an important role in the process of cancer's invasion of peripheral tissues; thus, we believe that Vascular endothelial growth factor (VEGF) and MMP2 are two possible markers for our further inquiry.

Keywords: Ductal carcinoma in situ(DCIS)、Vascular endothelial growth factor(VEGF)、Martix metalloprotease 2(MMP2)、

二、緣由與目的

對於台灣的女性而言，乳癌的發生率僅次於子宮頸癌。此外，由於飲食習慣西化和生活作息都市化的結果，乳癌的發生有日漸增加及年輕化的趨勢。乳管原位癌是其中預後相當良好的亞型，惡性細胞侷限在乳管內，並沒有侵犯到周圍組織，所以復發的情形很少，腋下淋巴腺轉移比率低於1%¹。

在過去，乳管原位癌的發生率不高，僅佔所有乳癌的0.8~5%²⁻⁴。隨著乳房攝影漸漸推廣做為乳癌篩檢的工具，由篩檢發現的乳癌有15~20%是乳管原位癌，其中很多是臨床上觸摸不到的^{5,6}。台大醫院在過去三年內經由乳房攝影鈣化點定位切片手術發現的45例早期乳癌中，乳管原位癌就佔了49%(22例)，相信未來個案會隨等比級數增加。

雖然多數的專家都同意在大部份的乳管原位癌假以時日會發展成侵襲癌，但目前對於其自然病史仍不清楚。諸多的研究顯示，乳管原位癌並非單一疾病，而包含了多種不同預後的亞型，局部再發率有很大的差異⁷。在過去，雖然全乳房切除帶給乳管原位癌很高的治癒率，但有相當比例的病人失去了接受乳房保留手術的機會。如何在其中區分出低危險性及高危險性的病人，給予適當的治療，是相當重要的課題。

很可惜目前國內對於這個問題並沒有文獻報告，由於過去乳管原位癌的個案不多，再加上預後良好，預後因子的確認有賴長時間的追蹤，所以我們設計回溯性研究來探

討此一問題，除了分析一般的臨床病理的因子之外，為了進一步區分不同預後的亞型，我們將測量一些與腫瘤發生轉移有關分子的表現，包括 VEGF, MVD, MMP2, ER and PR 等等，並以侵襲性乳癌做為對照組。這個結果是相當重要的，有助於區分乳管原位癌的各種亞型而給予適當的治療，還能了解乳癌由原位癌、侵襲周圍組織進而轉移的可能機轉。

三、材料及方法(Subjects and Methods)

本研究篩選73年1月至89年3月於本院接受原位癌治療的病人122例為研究對象，其中112例有組織切片可進行進一步免疫染色的評估。臨床資料方面，分析病人的發病年齡、手術術式及有無復發、轉移或死亡。組織學檢查方面則記錄各種亞型、分化程度及動情激素受體(Estrogen receptor, ER)及黃體激素受體(Progesteron receptor, PR)的表現。再者，原位癌與侵襲癌(Infiltrating ductal carcinoma)的差異在於對基底層的侵襲，Martix metalloprotease 2(MMP2)與基底層的分解有關，所以選擇原位癌26例及侵襲癌43例做免疫染色的比較。由於血管生成與腫瘤生長有密切關聯，於研究中選擇原位癌96例及侵襲癌36例，探討其血管內皮生長激素(Vascular endothelial growth factor, VEGF)及血管密度(Microvessel density, MVD)的表現。免疫染色部分是利用石蠟包埋的組織切片來評估分子指標血管內皮生長激素(Vascular endothelial growth factor, VEGF)，Martix metalloprotease 2(MMP2)的依強弱分級，由(-)到時(+++)。血管密度則是透過CD34的染色，計算在高倍鏡下(High power field)的血管數。

四、結果 (Results)

1. 在過去的16年間，本院原位癌的個案數有逐年增加的趨勢，尤其是在民國85年以後(圖一)，原位癌

- 佔所有乳癌的比例為4.45%，但比例也在逐年升高(圖二)。
2. 手術術式方面，早期以Modified radical mastectomy為主，近5年來lumpectomy的比率增加，有統計上的差異($P=0.0005$)(表一)
 3. 四種亞型方面，Comedo亞型最多佔45.6%，全部為分化較差(High grade)，Micropapillary亞型最少，Cribriform亞型佔19.8%，多數分化較好(Low grade, 77.3%)，分化情形在不同亞型間有統計上的差異(表二)。
 4. 依分化程度區分成分化比較差(High grade)及分化較好(Low grade)兩組，在亞型分佈上有所差異($P<0.0001$)，且分化較差組的年齡較輕，有統計上的差異($P=0.0005$)(表三)。
 5. 年齡方面，以本院過去10年2241乳癌患者為對照組(個案數2241人，平均年齡為49.41y/o)，122例原位癌患者的平均年齡為48.89y/o，兩者沒有差別($P=0.323$)(表四)。然而，如果根據分化情形及亞型區分，分化較差、Comedo及Solid亞型發病年齡較輕，分化較好及Cribriform則年齡較大。
 6. 荷爾蒙受體的表現方面，原位癌及侵襲癌的比較，ER無差異，原位癌的PR表現較多，而原位癌中依分化程度比較，分化好者ER表現較多，ER則無差異(表五)。
 7. 血管密度上，不論是平均值($P=0.6974$)或最大值($P=0.9024$)，原位癌及侵襲癌皆無差異；VEGF亦然($P=0.5788$)，若將原位癌進一步分類VEGF的表現在亞型間沒有差別($P=0.5016$)，但分化較差者明顯較多($P=0.0355$)(表

六)。

8. 在原位癌及侵襲癌的比較中，MMP2的表現方面，則不論是當作次序變項($p=0.052$)或布林變項(odds ratio=3.923; 1.155-13.319; $p=0.023$)，侵襲癌皆有較多的表現。

五、討論 (Discussion)

1. 近年來由於乳房攝影及超音波診斷技術的進步及乳癌防治工作的落實，原位癌的診斷率有逐年升高的趨勢。根據以上統計的經驗，原位癌的預後良好，5年存活率達100%，幾乎可以說是治癒，而且手術方式也漸漸趨向儘可能保留乳房，然而在122例個案中，仍有2例於1年後發生局部復發，其病理皆是Comedo type, high grade且第一次的術式只做lumpectomy，未來類似個案的處理應以Simple mastectomy 或Modified radical mastectomy為宜。
2. 原位癌中各種亞型的臨床及分子生物學特性迥異，Comedo亞型的分化差、年齡輕，處理時應視為侵襲癌。Cribriform亞型的個案年齡較長且分化良好，乳房保留手術可優先考慮。
3. 分化較差(High grade)的原位癌平均年齡較輕，表示年輕人的乳癌分化較差，前述兩位術後復發的案例，發病年齡皆為33歲，這類人在追蹤時應更加注意。
4. 分化較差(High grade)的原位癌，除年齡輕外，ER及VEGF的表現也與分化較好者不同；亞型中，Comedo及Cribriform的相異也大。表示原位癌本身可能不是單一種疾病，High grade及Comedo

可能是侵襲癌的前身，只是診斷的時程較早，Low grade及Cribriform則可能是真正的原位癌。更進一步的區分，有待更多的分子標記。本研究顯示MMP2在周邊組織的侵襲的轉移進程中佔有重要的角色，所以VEGF及MMP2可能都是候選標記之一。

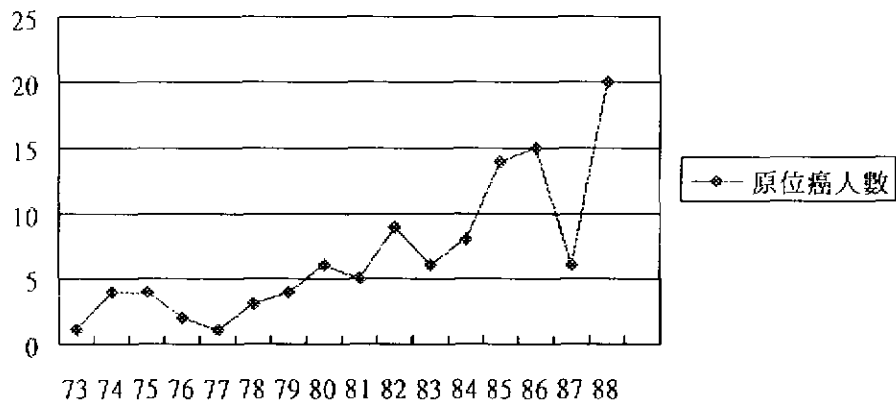
六、計畫成果自評

1. 原位癌的診斷率有逐年升高的趨勢，証實乳房攝影及超音波診斷技術的進步及乳癌防治工作的落實。
2. 原位癌本身可能不是單一種疾病，不同同分化及亞型的臨床及分子生物學特性迥異，治療及預後可能不同，值得引進更多的分子標記作區分。

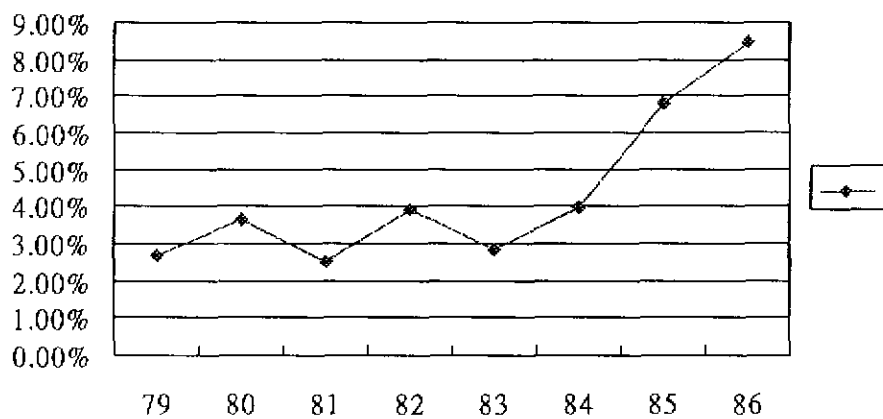
七、參考文獻(References)

1. Department of Health, the Executive Yuan. Cancer Registry Annual Report - Republic of China, 1992. March 1996
2. Folkman J. What is the evidence that tumours are angiogenesis dependent ? J Natl Cancer Inst 1990;82:4-6.
3. Mahadevan V, Hart IR. Metastasis and angiogenesis. Acta Oncol 1990;29:97-103.
4. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. Cell 1991;64:327-36.
5. Klagsbrun M, Sasse J, Sullivan R, et al. Human tumor cells synthesize an endothelial cell growth factor that is structurally related to basic fibroblast growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:2448-52.
6. Polverini PJ, Leibovich JS. Introduction of neovascularization in vivo and endothelial proliferation in vitro by tumor-associated macrophage. Lab Invest 1984;51:635.
7. Kramer RH, Vogel KG, Nicolson GL. Solubilization and degradation of subendothelial matrix glycoproteins and proteoglycans by metastatic tumor cells. J Biol Chem 1982;257:2678.

圖一、歷年來原位癌的個案數



圖二、歷年來原位癌佔乳癌的比率



表一、手術術式

	73-89		73-84		85-89	
Modified radical mastectomy	79	70.54%	47	88.68%	32	54.24%
Lumpectomy + LN dissection	3	2.68%	1	1.89%	2	3.39%
Simple mastectomy	9	8.04%	1	1.89%	8	13.56%
Lumpectomy	21	18.75%	4	7.55%	17	28.81%
	112	100.00%	53	100%	59	100.00%
			P=0.0005			

表二、亞型及分化程度

			High grade		Low grade	
Comedo	51	45.95%	51	100%	0	0%
Solid	35	31.53%	21	60%	14	40%
Micropapillary	2	1.80%	1	50%	1	50%
Cribriform	22	19.82%	5	22.73%	17	77.27%
LCIS	1	0.90%				
	111	100%				

PS: LCIS - Lobar carcinoma in situ

分化程度差異	P
整體	< .0001
Comedo vs Cribriform	< .0001
Comedo vs Solid	< .0001
Solid vs Cribriform	0.005

表三、分化程度

	分化較差(High grade)		分化較好(Low grade)		P
個案數	78	70.91%	32	29.09%	
平均年齡	47.29y/o		57.07y/o		0.0131
亞型					
Comedo	51	65.38%	0	0.00%	
Solid	21	26.92%	14	43.75%	
Micropapillary	1	1.28%	1	3.13%	
Cribriform	5	6.41%	17	53.13%	

表四、年齡的比較

	研究組		對照組(台大 10 年乳癌患者)		P 值
	個案數	平均年齡(y/o)	個案數	平均年齡(y/o)	
原位癌全部	122	48.89	2241	49.41	0.323
分化情形					
High grade	78	47.29			0.065
Low grade	32	53.5			0.055
亞型					
Comedo	51	46.1			0.027
Solid	35	49.03			0.427
Micropapillary	2	47.5			
Cribriform	22	56.32			0.015

表五、荷爾蒙受體

	原位癌		侵襲癌		P 值
	陽性率	個案數	陽性率	個案數	
ER	69.23%	18/26	61.77%	989/1601	0.43
PR	88.46%	23/26	57.87%	893/1543	0.0007

原位癌

	High grade		Low grade		P 值
	陽性率	個案數	陽性率	個案數	
ER	65%	13/20	100%	5/5	0.0528
PR	90%	18/20	100%	5/5	0.3335

表六、VEGF 的表現

VEGF	原位癌		侵襲癌		P 值
	個案數	比率	個案數	比率	
-	17	17.89%	6	16.67%	0.5961
+	26	27.37%	6	16.67%	
++	24	25.26%	11	30.56%	
+++	28	29.47%	13	36.11%	
	95	100.00%	36	100.00%	

原位癌

VEGF	High grade		Low grade		P 值
	個案數	比率	個案數	比率	
-	7	10.61%	10	34.48%	0.0355
+	18	27.27%	8	27.59%	
++	19	28.79%	5	17.24%	
+++	22	33.33%	6	20.69%	
	66	100.00%	29	100.00%	

VEGF	Comedo		Solid		Micropapillary		Cribriform	
-	4	8.89%	7	23.33%	1	50%	5	27.78%
+	11	24.44%	9	30.00%	1	50%	5	27.78%
++	14	31.11%	6	20.00%	0	0%	4	22.22%
+++	16	35.56%	8	26.67%	0	0%	4	22.22%
	45		30		2		18	

P=0.5016