

-- 侵襲性葉狀乳癌--Update on LCIS and ILC --

Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast

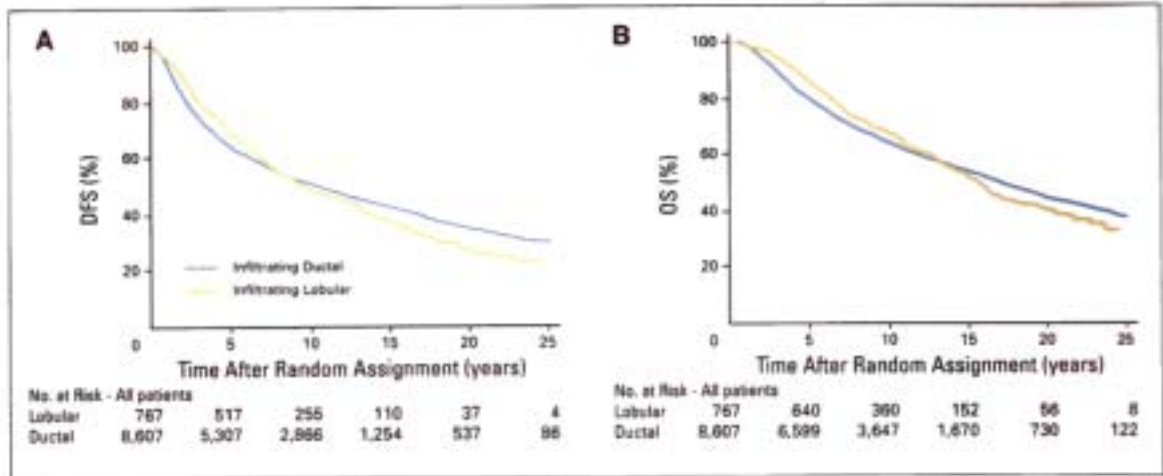
台灣乳房醫學會會員

洪博文 醫師

女性的乳房惡性腫瘤，在台灣已成為女性惡性疾病的第一位，每年的新病例發生率已超過 10,000/年，大部份(約 80 ~85%)是侵襲性管狀腫瘤(invasive or infiltrating ductal carcinoma—IDC)，但是大約有 15% (5 ~15%)是屬於葉狀腫瘤(Arpino 等 2004 年 Breast Cancer Research)，其病理特質和演變過程結果與 IDC 有顯著的異差(ILC 和 IDC 是兩種不同的疾病)。

侵襲性葉狀乳癌的特質：

- 1). 病患年紀比較大
- 2). non-cohesive cell 的增生(proliferation)和細胞組織學(histology)的 grade 較低，E-cadherin 陰性(90%)，Signet ring cell 比例高。
- 3). 荷爾蒙接受器陽性率較高 (80~90% ,Arpino 等 93%)
- 4). HER-2 的陽性率較低(11%,Arpino 等 2004 年 Breast Cancer Res)
- 5). 多處轉移率較高 (multiple metastases—multicentric)
- 6). 內臟轉移(visceral)較多 –CSF,serosal surface, retroperitoneum, ovary,bone marrow etc.
- 7). 兩側乳房發生乳癌的機率高(20%~29%)-(IDC 約 3%~7%)
- 8). 對化學治療的效果反應較差(neoadjuvant chemotherapy 術前化療不太適宜)
- 9). 但是它的預後(prognosis)和 IDC 是雷同的。
- 10). 經治療後 DFS 和 OS 的結果與 IDC 雷同。



(from Pestalozzi et al. J Clin Oncol 2008;26:3006-14)

11). Molecular entity 和 IDC 是不一樣的(兩者不是同一樣病)。

假設案例 : (Adapted from Morris 等 Seminars in Oncology, 2010;37:1 ~10)

54 歲的女性，自己觸摸到在她的左側乳房有硬塊，乳房攝影和超音波檢查兩者都為陰性，但是 MRI 顯示在左側乳房外側上部位有相當程度的攝影劑加強影像 (contrast-enhanced)，經過穿刺生體切片 (core needle biopsy，這是目前的標準方法) 結果病理報告為 Poorly differentiated infiltrating breast cancer with allomorphic lobular carcinoma, grade ，triple negative breast cancer (TNBC)。

觸診發現硬塊的大小為 8x4cm，轉移檢查 (metastatic survey)，包括 CT 和 PET，卻沒有發現有轉移現象，病患也沒有神經症狀，此病患接受術前化學治療 (neoadjuvant chemotherapy)，

在實施乳房切除術前，追蹤性的 MRI 顯示沒有攝影劑加強現象，但是有些構造上的變形，術後的檢體標本，顯示存有侵襲性葉狀乳癌 (ILC)，grade ，有淋巴血管浸潤 (lymphovascular invasion-LVI)，大小大約 1 公分及多處的葉狀細胞異樣增生 (atypical lobular hyperplasia)，淋巴結 1/17 陽性，而且有 0.2mm 大小的轉移病灶，醫師建議給予胸壁、腋下放射線治療和化學治療

(capecitabine)，病患手術後，主訴左側下肢痛，而且有坐骨神經痛，神經系統的CT檢查顯示沒有轉移現象，但是，腰穿刺則顯示有腦膜轉移(carcinomatous meningitis)。

內科腫瘤專門醫師的意見：

A). Loyola 大學的內科腫瘤科的 Patricia Robinson 和 Shelly Lo 的意見：

腦膜有癌症轉移的機率大約 1 ~ 3%，而且病患的預後是與病人的 performance score(PS)有直接關係，PS > 70 者可能存活 8-58 週，PS < 70 者 3-10 週，處置的選擇(option)可以考慮腦室內化學藥物置入或腦脊椎放射線治療判定預後因子為 CSF 的 glucose < 2.5mmol/L, protein 0.51~1.0g/L，在此案例，她的 PS < 70，是故，1 可嘗試以化學、放射線治療 2-6 週，視她的反應如何 2 改換成為要緩和照料案例(hospice or best supportive care-BSC)

B). Medical College of Georgia 的 Thomas Samuel 等的意見：

此案例在接受術前化學治療後，還是繼續進行成為腦膜轉移，而且同時她也有接受過術後 Capecitabine 和放射線治療，是故，追溯來講，可能術後的化學治療和放線或治療是“不需要，無用的”。而且很不幸，此例是“TNBC”，並有腦膜轉移，而化學藥物要通過“blood-brain barrier”是有困難的但是若要思考更積極的治療，則可思考，PARP inhibitor [Poly(ADP)-ribose Polymerase]和 angiogenesis inhibition 兩種方式。要考慮這些正在試驗中的治療方法最好還是加入“臨床試驗—clinical trial”比較適當。

放射線治療專家的意見：

A). NIH 的建議：淋巴結轉移陽性超過 4 個者就應給予胸壁，腋下放射線治療以減低局部再復發。但是若只有在 1~3 個陽性時，也會因為年齡，檢查的淋巴結數目，是否有淋巴結外擴散，深部是否有病灶，淋巴血管是否有浸潤等等，

也應考慮給予放射線治療，術後放射治療可減少局部或區域再復發，大約 75% (若能減少再復發率 10%，就會提昇 15 年的存活率)。在此案例，乳房切除的檢體顯示，葉狀乳癌(invasive lobular cancer)她在術後又已接受化學治療-Capecitabine 及放射線治療合併使用 (這不是標準化的治療方法)，此時沒有更好的建議。

B). The Commonwealth Medical College 的 Peters 等的意見：

此案例在實施乳房切除後，全身的狀況，急速惡化，由於做腦脊髓液(CSF)的檢查，得知有腦膜轉移，此類疾病並“無任何標準治療法”只讓病患不受苦是比較重要的事，是故，最少應給予 corticosteroid 和 止痛藥物，中間存活期(median survival)約為 3 個月，至於化療，放射治療的效果是有限的，若要使用，則應好好的考慮病患的福祉，若要使用，則先給放射線治療，再給予化療。

以外科治療侵襲性葉狀乳癌和侵襲性骨狀乳癌有何差異？

分為兩部份來討論：

- 1). 保守型乳癌切除術 (BCS) v.s. 乳房切除術 (Mastectomy)
- 2). 是否需作兩側乳房切除術？

要談 ILC 的治療之前，對 ALH/LCIS 的自然發展史需要有某種程度的瞭解 (natural history)，大約有 4%~33% 的 LCIS 最後會演變成 ILC (注意：不是所有的 LCIS 都會變成 ILC，這與 DCIS 和 IDC 的關係相類似)。

Bodian 等報告：被診斷為 LCIS 後，會演變成 ILC 的時間及比例如下：

10 年	20 年	35 年
13%	26%	35%

Bodian 等, Cancer, 1996 (大概 LCIS 每年有 1% 變成 ILC)

在 SEER 的數據 :

1973 ~ 1988 年 :15 年追蹤有 11% --LCIS → ILC

1988 ~ 2003 年 :15 年追蹤有 6.2% , 25 年有 23%

NSABP B-17 的數據 : 若發現有 LCIS 者 , 最後在其研討中就有 22.2% 變成 ILC
Page 等(Lancet 2003)發現 ALH 後 16 年就有 16% (25/161) 變成 ILC , 瑞士以
“人口為基礎-population-based” LCIS 經過 25 年的追蹤有 12.5% 演變成 ILC
(Levi 等 Int J Cancer. 2005)

目前的臨床建議 :

以外科治療 ILC 雖然做 BCS 的比例比 Mastectomy 少一點 , 但是 , ILC 常有多數個病灶---multifocal 和 multicentric lesions, 所以若做 BCS ,margin (切端)常常會有陽性存在 , 故做 mastectomy 的案例較多。 [(再復發率 BCT vs M 為 15% vs6% , Chang 等 Ann Surg Oncol 1997) , (29% vs 6% Sarron 等 Cancer 2001)] , 但是 Abncer 等系列的報告為 15% vs 12% (Cancer 2000)。

假如病患由於擔憂 ILC 的兩側性病灶高頻率 , 則以 “預防性” 為目標時 , 可以做兩側乳房切除 , 後再加以重建整型。

個人迴想 (personal reflections) :

我私人也曾經經歷過治療 ILC 的案例 , 當時對此病也不是很詳細的瞭解 , 但是一看到 “Carcinoma 或 Cancer” 就害怕 , 是故 , 給病患做 Mastectomy , 後來再加以徹底瞭解 , 知道 , ILC 和 IDC 是兩個不同的疾病 (最近從分子生物學的解析而知) , 但是由 ALH/LCIS 演變成 ILC 似乎是與 ADH/DCIS → IDC 的過程是相當類似的 , 生物學、醫學的演新自從分子醫學和基因學的瞭解後有許多革命性的新事證來使生物科學家做更多的研究 , 然後 , 把這些結果 , 能再次以

translation research (轉換) 方式，變成我們臨床家可使用於實際病患身上，以提高醫療品質及健康(clinical practice)。

Reference:

1. Gruel N, Lucchesi C, Salomon AV et al. Lobular invasive carcinoma of the breast is a molecular entity distinct from luminal invasive ductal carcinoma. *Eur J Cancer* 2010;46:2399-2407
2. Arpino G, Bardou VJ, Elledge RM et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Research* 2004;6:149-56
3. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Goldhirsch A. et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3006-14
4. Singletary SE, Patel-Parekh L, Bland KI, treatment trends in Early-Stage Invasive Lobular Carcinoma. A Report From the National Cancer Data Base. *Ann Surg* 2005;242:281-9
5. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Hortobagyi GN et al. Invasive Lobular Carcinoma Classic Type: Response to Primary Chemotherapy and Survival Outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23:41-8
6. Lee JH, Park S, Park BW et al. Clinicopathological features of infiltrating lobular carcinomas comparing with infiltrating ductal carcinomas: a case control study. *World J Surg Oncol* 2010;8:34-41
7. Purushotham A, Pinder S, Neoadjuvant Chemotherapy: Not the Best Option in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative, Invasive Classical Lobular Carcinoma of the Breast. *J Clin Oncol* 2010;22: 3552-4