

原文題目(出處)：	Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips.(Histopathology 2006, 49, 256-264.)
原文作者姓名：	PJE Quaedviliieg, DHKV Creytens, GG Epping, CJ Peutz-Kootstra, FHM Nieman, MRTM Thissen & GA Krekels
通訊作者學校：	University Hospital Maastricht, Maastricht, the Netherlands
報告者姓名(組別)：	顏純芳 (Int. D 組)
報告日期：	96/11/12

內文：

Introduction

Squamous cell carcinoma (SCC) of the skin

- 是頭頸部第二常見的惡性腫瘤。
- Metastasis rate: 0.5-16% → 常被低估。
- SCC的臨床分類：UICC (the International Union against Cancer) 和TNM system
→ 對SCC的metastatic potential 無法有可靠的評估
- Petter, Hausten and Breuniger發現以下與metastasis相關：
 1. tumor size
 2. Clark level
 3. Breslow depth
 4. mitotic index
 5. ulcerateon
 6. blood vessel invasion
 7. lymphatic invasion
 8. tumor-associated tissue eosinophilia
 9. desmoplasia
- 此次study對於the prevalence of metastasis分成lip和skin其他地方的SCC。因為lip的SCC發生率高於其他地方。

Materials and methods

- 取得記錄地點：PALGA (荷蘭一個國際認證的組織病理切片機構)
- 取得記錄時間：1982-2002
- 每個有metastasis的case都有non-metastasis對照組互相比較，而且兩組case都有再經由dermatologist和dermatopathologist再評估。
- 此次study比較tumor以下特徵：性別，原發或再發病灶，有無使用免疫抑制劑，病灶的位置，療程之前的時間長度和f/u的時間長度。
- Recurrent lesion的定義：lesion在經過治療後有完全的臨床反應，但之後又在同一地方出現同樣組織型態的病灶。
- Follow-up時間的定義：從diagnosis到此次study開始 (2003一月) 的時間。為了不錯失metastasis，這個study選擇至少f/u三年的case，因為SCC通常3年後才出現metastasis。記錄方式：有meta→1，無meta→0
- 以前的study顯示，tumor的特徵與metastasis有關的有：tumor寬度，切除的margin，histological subtype，Clark's depth，Breslow depth，tumor differentiation，inflammatory cell invasion，perineural and angio-invasion，ulceration and

desmoplasia.

- Tumor width: 病歷上記錄的最大寬度。假如沒記錄→將excision width修正 tumor-free margin。若沒記錄tumor-free margin→假設為5mm。
- Clark's depth: 為根據cancer cell侵犯的程度的標準。選取侵犯最深處記錄。
- Breslow depth: 為skin的granular layer到tumor最深那一點的距離。
- Differentiation: 可分為well, moderately, or poor differentiated.
- Inflammation: 沒有或是很少的發炎細胞侵犯→0，中度或廣泛發炎細胞侵犯→1。(Ulceration和 Desmoplastic stromal reaction 也是用這樣的二分法)
- Perineural invasion: pankeratins (MNF-116)染色法和S100染色法可看出。
- Angio-invasion: CD31 immunohistochemistry可看出。

Results

- SCC樣本數：915 (skin-852, lip-63)，病人數：580
- Metastasis rate: 7.4% (68/915), 其中lip→20.6% (13/63), skin→6.5% (55/852)
- Gender: women→27%, men→73%
- Mean age: women→79 y/o, men→82 y/o
- Mean f/u: 5.7 years (0.25-21years)
- Immunosuppressed病人數：3
- 有Recurrent lesion病人數：7
- 在68個metastasis的case中，lip佔13個 (19.1%)，頭頸部佔37個 (54.4%)，19個case (28%) 局現在局部的淋巴結，大多為單側。

Skin tumors (n=110)

- Three risk factors:
 1. the maximum diameter of the tumor,
 2. tumor desmoplasia
 3. the Clark index.
- One protecting factor: lymphocytic infiltration.

Lip tumors (n=63)

- The prognostic factors: Breslow, plasma cells, and grading.
- Breslow thickness>4.8mm → 53%metastasis.
- Risk factor: 有無infiltrate of plasma cells.

Table 1a. Skin histopathological characteristics of the skin related to metastasis (n = 110)

		n	%META'S	X ² L	P	OR	Lower	Upper	n
Grading	1	47	30	20.87	<0.001				110
	2	41	51			2.48	1.03	5.94	
	3	22	86			14.93	3.8	58.68	
Clark*	1	19	0	51.38	<0.001	-	-	-	
	2	11	9			5.57	0.21	149.16	
	3	28	46			33.95	1.87	617.08	
	4	27	70			89.48	4.83	1659.05	
	5	21	86			206.23	9.95	4268.42	
RClark	1 + 2 + 3	58	24	32.65	<0.001	-	-	-	106
	4	27	70			7.46	2.69	20.74	
	5	21	86			18.86	4.83	73.63	
Max diam	≤15	51	24	26.97	<0.001	9.25	3.74	22.85	101
	>15	50	74						
Breslow	≤2.85	45	13	42.90	<0.001	25.28	8.17	78.20	89
	>2.85	44	80						
Perineural invasion	0	64	45	14.97	<0.001	8.851	2.41	32.57	89
	1	25	88						
Angio-invasion	0	62	42	22.89	<0.001	17.31	3.76	79.62	89
	1	27	93						
Lymphocytes	0	95	53	6.98	0.01	0.16	0.34	0.78	108
	1	13	15						
Histiocytes	0	76	46	0.45	0.50	1.33	0.58	3.04	108
	1	32	53						
Eosinophils	0	82	42	6.2	0.013	3.18	1.24	8.15	108
	1	26	69						
Neutrophils	0	102	49	0.57	0.45	0.52	0.91	2.97	108
	1	6	33						
Plasma cells	0	75	39	9.00	0.003	3.65	1.52	8.76	108
	1	33	70						
Infiltration	0	96	52	5.84	0.16	0.18	0.04	0.89	108
	1	12	17						

Table 1a. (Continued)

		n	%META'S	X ² L	P	OR	Lower	Upper	n
Ulceration	0	87	43	2.83	0.09	2.48	0.84	7.31	104
	1	17	65						
Desmoplasia	0	66	21	47.09	<0.001	29.71	8.99	98.19	102
	1	36	89						
Margins	1	85	53	3.76	0.15	-	-	-	109
	2	15	40			0.59	0.19	1.81	
	3	9	22			0.25	0.05	1.29	

Table 1b. Histopathological characteristics of the lips related to metastasis (n = 63)

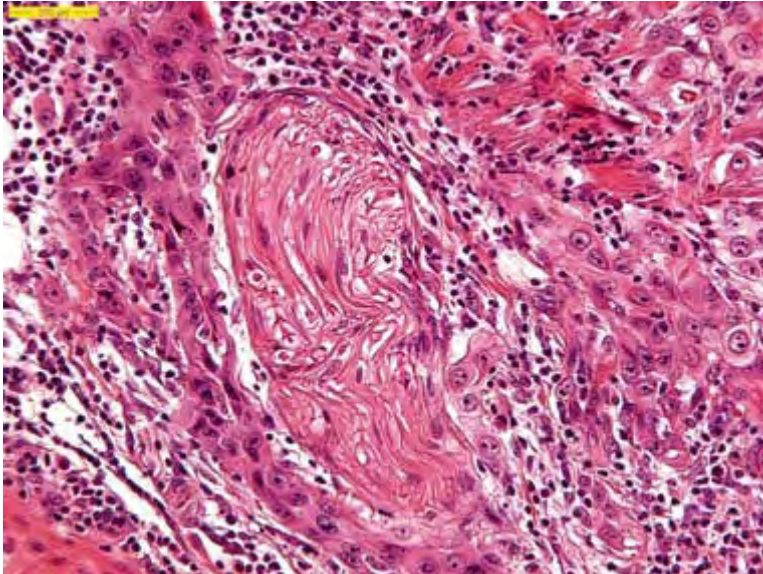
		n	%META'S	X ² L	P	OR	Lower	Upper	n
Grading	1	27	7	6.97	0.03	3.57	0.65	19.59	62
	2	27	22						
	3	8	50						
Max. diameter	≤15	28	18	0.64	0.42	1.70	0.46	6.21	54
	>15	26	27						
Breslow	≤4.8	19	0	16.89	<0.001	3.71*	0.77	6.65	37
	>4.8	18	53						
Perineural invasion	0	45	18	2.13	0.15	3.08	0.70	13.52	55
	1	10	40						
Angio-invasion	0	53	21	0.80	0.37	3.82	0.22	66.02	55
	1	2	50						
Lymphocytes	0	56	21	0.01	0.94	0.92	0.09	8.98	61
	1	5	20						
Histioytes	0	37	19	0.32	0.57	1.43	0.42	4.92	61
	1	24	25						
Eosinophils	0	54	22	0.25	0.62	0.58	0.64	5.33	61
	1	7	14						
Neutrophils	0	57	21	0.33	0.86	1.25	0.12	13.12	61
	1	4	25						
Plasma cells	0	51	14	8.95	0.01	9.43	2.12	42.07	61
	1	10	60						
Infiltrationj	0	50	20	0.27	0.60	1.5	0.34	6.70	61
	1	11	27						
Ulceration	0	44	18	2.16	0.14	2.8	0.73	10.90	57
	1	13	39						
Desmoplasia	0	35	23	0.01	0.94	1.06	0.29	3.78	56
	1	21	21						

Discussion

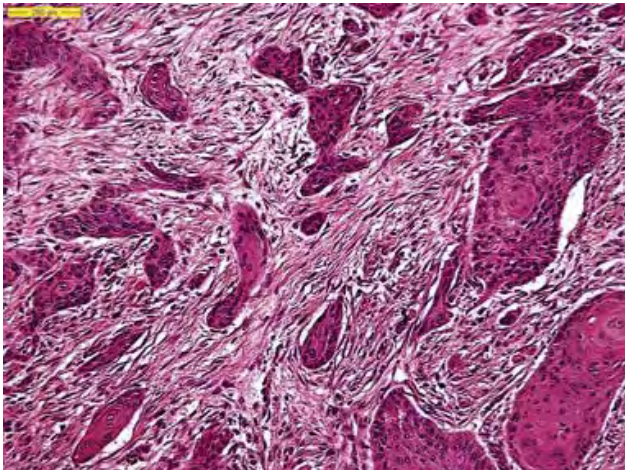
- SCC metastasis後的10年存活率<20% ，所以需要aggressive的治療，如大範圍的切除和配合RT。
- 此次study的平均metastasis rate為11.7%的病人數和7.4%的tumor數。
- 回顧1940-1992的文獻，recurrent tumor 的metastasis的機率遠大於primary tumor。Recurrent SCC metastasis rate: skin→25%, ear→45%, lip→>30%。而在這次的study中，我們發現有3例(4.4%)recurrent lesion在metastasis的case中。
- Immunosuppression的影響: 會使metastasis rate增加，可能因為SCC在免疫抑制的狀態下更為惡性，或是在移植的病人上常見到多發性的SCC。此次study中，有metastasis的病人中有一位(1.5%)為immunosuppressed的病人
- Tumor width的影響: 是很重要的預測因子。大於20mm的tumor轉移的機率是小於20mm的3倍。在德國人的研究中，有78%的轉移瘤是大於20mm的。在此次研究中，有50%的轉移瘤是至少15mm的。
- Excision margin的影響: 此次study研究顯示小於2mm是不必要的。有研究顯示，2mm的excision margin只有78%的tumor clearance，而4mm則有96%。
- Depth of tumor invasion的影響: 可根據Clark's level(較常用)和Breslow depth來

看。此次study顯示侵犯越深預後越差。

- Tumor differentiation的影響：根據cellular polymerism和(de)squamation而定。大部分的研究都顯示腫瘤分化程度與轉移息息相關，此次study也是。
- 此次study顯示：Ulceration, histiocytic inflamlemation and neutron inflamlemation與腫瘤轉移”無關”。
- Perineural invasion的影響：SCC有perineural invasion的比率為3.7%，而研究顯示有perineural incasion的SCC有較高的比例轉移。在neurotropic skin SCC有metastasis的機率為5.9-34.8%。發生在lip上的SCC當有neurotropic的情況時metastasis的機率更高達60-80%。但此study並無證明這點。



- Angio-invasion的影響：較少被研究。此次study顯示與metastasis有重要相關。
- Desmoplastic 的影響：很常metastasis。Desmoplastic type的SCC擁有比較多與metastasis正相關的特徵，且幾乎每個metastatic SCC或多或少會出現一點desmoplasia。此次study顯示Desmoplasia是SCC of the skin的重要因子。



Conclusion

- 典型metastatic SCC特徵為：
 1. Tumor width- 至少15mm
 2. Vertical thickness- 至少2mm
 3. 至少Clark II

4. Less differentiation
5. 有desmoplasia
6. 有eosinophils和plasma cell的invasion

題號	題目
1	下列何者為oral SCC的precanerous lesions中有最高的malignant transformation potential? (A) Smooth, thick leukoplakia (B) Erythroplakia (C) Oral submucous fibrosis (D) Proliferative verrucous leukoplakia
答案(D)	出處：Oral & Maxillofacial Pathology P.357
題號	題目
2	下列何者與metastasis的特徵最不相關? (A) 分化程度低 (B) 有明顯的ulceration (C) 有desmoplasia (D) Tumor width大於15mm
答案(B)	出處：the journal of Histopathology, 2006