



乳癌臨床治療新進展

高雄市立大同醫院 癌症中心 陳芳銘醫師

在2015年，學術導向的臨床試驗提供早期乳癌患者可以安全接受降階輔助治療的證據，並回答輔助性局部放射治療和針對晚期乳癌最佳的第一線化學治療相關的重要問題。此外，新的治療方法和提供個人化治療計畫的潛在工具的發展，將提供乳癌患者新的希望。

純粹為了回答臨床問題所進行的以病人為中心的臨床腫瘤學術研究，因為不具商業的利益誘因，在過去十年一直受到威脅。然而，在2015年有7篇重要的學術臨床試驗發表，顯示這類研究仍然持續在進行。通過這些努力，一些對於乳癌病人極重要的問題如降階治療（de-escalation），昂貴的新藥物相對於標準治療真正的“價值”，以及具備根治效果的最佳局部放射治療技術已經有了答案，而這些無疑地將改變乳癌的臨床治療準則。在過去抗癌藥物治療的發展，一個普遍和相對低風險的模式就是在本來的標準治療加上新的藥物。這樣一

來，我們看到的是處方藥物不斷地增加，以及藥品費用呈指數節節上升。在臨床上，要找到一群特定的乳癌患者，將原本標準療法中一些最具毒性的藥物拿掉，而不影響這些患者治療癒後，對於臨床學術研究而言是一項重要而艱鉅的任務。最近一個成功例子是由美國波士頓 Dana-Farber 癌症中心去年所發表的無對照組的II期臨床試驗，針對HER2陽性早期乳癌患者，其中大多為T1-T2和淋巴結陰性，將原本輔助性化療中的標準藥物小紅莓類藥物移除¹。這些病人在接受三個月的太平洋紫杉醇及一年的標靶治療後，經過四年追蹤，證明轉移的風險極低，此一結果支持這類的病人可以安全地不用小紅莓類藥物治療。

最近的一些臨床試驗也挑戰一個被視為教條的理論—在嚴重晚期的癌症病人有效的藥物，在早期癌症病人作為輔助性治療也同樣有效。例如泰莫西芬（tamoxifene）加上卵巢抑制治療，在轉移性乳癌



(MBC) 有較好的治療成效，許多臨床醫生都傾向於將這樣的組合治療，也用於年輕的管腔型乳癌的輔助性賀爾蒙治療。臨床試驗SOFT就提供重要的反駁證據，因為在原本的泰莫西芬 (tamoxifene) 加上卵巢抑制治療 (連帶增加3級或更高的不良事件的發生率) 只有在同時也需要化學治療的高復發或轉移風險的病人，才看得到額外的效益。值得注意的是，此一臨床試驗只收新輔助性化學治療後仍未停經的病人。美國的TAILORx是一個非常大的前瞻性的臨床試驗，利用已經被許多腫瘤科醫師認同，可作為預測乳癌預後和療效反應的基因群分析OncotypeDX[®]，來界定何時可以不需化學治療。此臨床試驗的目的在探討淋巴結陰性乳癌若OncotypeDX[®]分析為“中等風險”，抗賀爾蒙治療是否需要再加上化學治療。在2015他們發表了經由Oncotype DX[®]乳癌基因群分析歸類為‘低風險’的乳癌婦女，發生遠處轉移的風險極低，這些婦女即使在只有接受輔助性抗賀爾蒙治療後，98.7%沒有任何復發或轉移的跡象，此結果證實，即使少了化學治療，對這些乳癌病人的長期癒後也不會有負面的影響。

在輔助性放射治療方面，因為研究樣本數要大，追蹤時間要長，

連帶使得研究經費高昂，因此要針對什麼是最佳輔助性放射治療的照射範圍，劑量或時間表進行臨床試驗需要極大的勇氣和努力。這方面有兩篇長達10年追蹤結果的臨床試驗被公佈，儘管在研究規模和患者選擇上有所差異，但提供了一致的結果：在全乳和胸壁照射之外再加上區域淋巴結照射雖不能提高整體存活期，但會減少局部和遠處轉移4, 5。可見這種治療效益是有，但還需要更多的轉譯研究來找出具備何種“生物特性”的乳癌可以得到更多效益。

轉移性乳癌是所有新藥要證明療效必須經過的第一道關卡，這通常是藉由隨機II期，III期臨床試驗來跟原本的標準治療做比較。目前這類新藥的臨床研究是由藥廠為了新藥上市臨床試驗主導，因此我們要恭喜CALGB和NCCTG針對兩種昂貴的新藥奈米白蛋白結合紫杉醇 (nab-paclitaxel) 和伊沙匹隆 (ixabepilone) 與傳統的太平洋紫杉醇在799例轉移性乳癌第一線化療所作的一對一比較。結果不管是無惡化存活率或治療持續時間都是由較便宜的太平洋紫杉醇勝出。

同樣，英國也發表一個足以改變轉移性三陰性 (TNBC) 乳癌的第一線化學治療準則的研

究成果，他們比較歐洲紫杉醇（docetaxel，100毫克/ m²，每3週）與carboplatin（AUC×6，每3週一次）發現7：相較於歐洲紫杉醇，烷化劑carboplatin對於佔試驗病人8%左右，帶有BRCA突變的43例病人，有較出色的療效反應表現。帶有BRCA突變的轉移性乳癌病人接受carboplatin治療的無惡化存活期中位數有6.8個月，而無BRCA突變的病人只有3.1個月。

在歷經二十年的密集基礎研究，試圖剖析乳癌的抗賀爾蒙治療失敗的分子機轉後，我們終於可以慶祝新的標靶藥物有效延緩轉移性乳癌治療抗藥性的出現且成功取得藥證。由於在第二期的隨機性臨床試驗成功證明letrozole（femara復乳納）CDK4 / 6抑製劑palbociclib組合可以有效延長無惡化存活期，FDA有條件的加速批准此一組合做為治療轉移性乳癌第一線抗賀爾蒙治療；在另外一個第III期的臨床試驗，針對521位在之前抗賀爾蒙治療期間發生復發或疾病惡化的乳癌病人，palbociclib fulvestrant（falsodex法諾德）併用也可以改善延長無惡化存活期5個月。重要的是Palbociclib的毒性（中性粒細胞減少和疲勞）可以處理控制，而且整體而言接受治

療的病人生活品質可以維持。但是palbociclib會不會比另一個同樣針對賀爾蒙抗藥性的藥物everolimus提供更好的存活結果仍然不明。值得注意的是，這些新藥上市後的高昂費用是一個嚴重的問題，但除了雌激素受體，目前沒有生物標記可以預測這些藥物是否有效。

轉移性三陰性乳癌的治療與控制仍然是一個巨大的挑戰，因為通常在三到五線的化學治療後，病情便會迅速進展惡化。迄今為止，除了癌思停（Bevacizumab, Avastin[®]），還沒有標靶藥物在轉移性三陰性乳癌的治療證明有效，獲准上市。但是因為無法證明可以增加整體存活率，癌思停（Bevacizumab, Avastin[®]）的臨床價值受到相當的質疑。現在令人振奮的是，免疫檢查點抑製劑pembrolizumab和atezolizumab在已接受過好幾線治療的晚期三陰性乳癌獲得令人鼓舞的結果。雖然整體而言，這些藥物的治療反應率仍然不高（約18%）。免疫療法與細胞毒性藥劑或訊息傳導抑製劑的組合，在未來幾年無疑地將成為治療三陰性乳癌臨床研究的焦點。

緻密的腫瘤間質淋巴細胞（stromal tumor infiltrating lymphocytes，TIL）浸潤與某些乳

癌亞型有較佳預後的關聯，早已被病理醫師所接受。接下來我們如果也在非常大型的ALTT0輔助性治療臨床試驗中，看到如同在NeoALTT0臨床試驗中，腫瘤浸潤淋巴細胞在HER-2陽性乳癌中，反應在病理完全緩解及無病存活率（不論接受何種治療）上面，具有強烈的預後關聯性，腫瘤間質淋巴細胞便可能作為降階治療的“活性生物標誌”。

最後，在2015年，功能強大的分子影像技術讓我們看到存在於HER2陽性晚期乳癌中明顯的異

質性。在ZEPHIR臨床試驗中，56例HER2陽性乳癌在接受T-DM1之前進行了HER2 PET-CT評估，發現幾乎有一半的病人在不同轉移病灶間，HER2蛋白的表現有相當的異質性。此外，有29%的患者HER2 PET-CT為陰性；重要的是，這些患者，T-DM1治療的效益其實並不大。這些研究的成果將有助於提高我們識別誰可能從昂貴的抗HER2抗體共軛藥物獲得治療效益。



▲105.2.19本會邀請市立小港醫院傅尹志主任主講手部常見的疾病