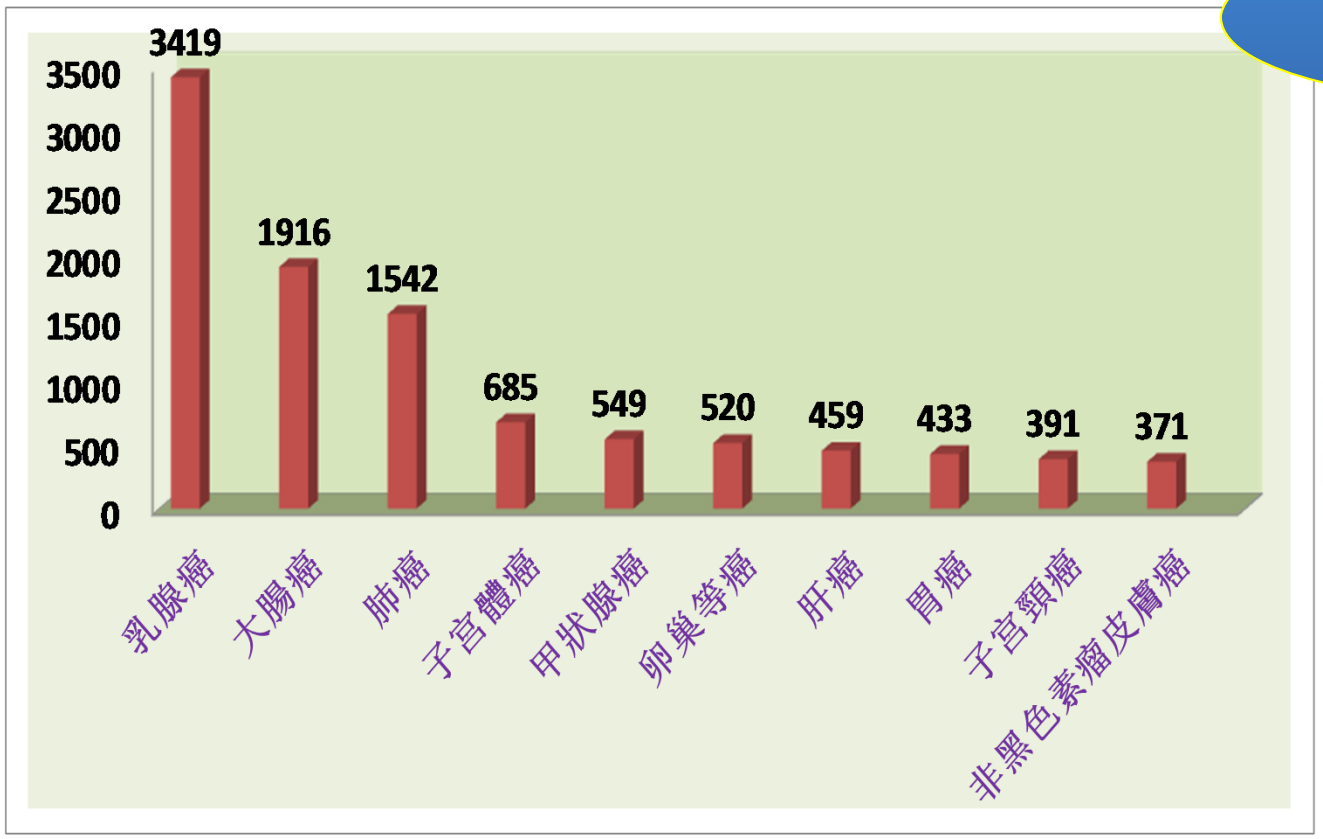
知己知彼 - 了解乳癌治療

活得更精彩

Dr. Joanne Chiu

Ms. Ritchie Kwok

香港十大常見癌症（女性）



資料來源：香港醫院管理局癌病資料統計中心，2011年

誰患上乳腺癌的風險較大？

固有的因素	外來的因素
女性	從沒生育或遲生育
年齡(>65歲)	最近使用口服避孕丸
遺傳基因 (BRCA1 & 2)	停經後接受荷爾蒙治療
家族或個人歷史	沒有採用母乳喂養
乳房組織稠密	吸取過多酒精 (每天多過兩杯)
提早來經 (<12歲)	過重 (BMI ≥25)
延遲停經 (>55歲)	缺乏運動 (每星期少於3次，每次少於30分鐘)
先前受到胸部放射曝光	飲食*
	環境因素* (例如: 壓力、放射曝光)
	吸煙*

但很多病人是沒有這些因素的啊！

*It is uncertain if these risk factors have an effect on breast cancer.

The American Cancer Society: Guide to Breast Cancer. http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/DetailedGuide/Index. Accessed Feb 9, 2011. The American Cancer Society: Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2011.

討論題目

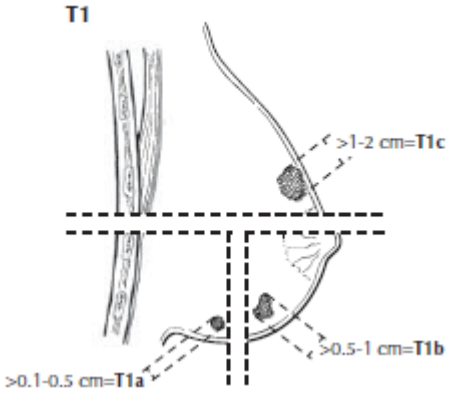
- 乳腺癌的期數
- 治療乳癌的方法
- 全身性治療的種類
- 標靶治療
- 因應腫瘤特性選擇適當治療
- 新標靶藥

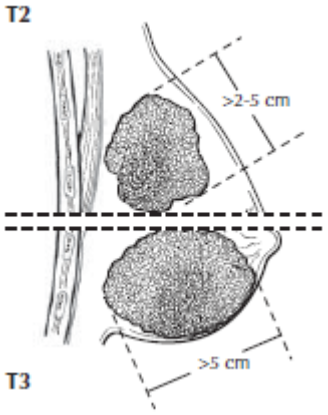
乳腺癌的期數是怎麼定的？

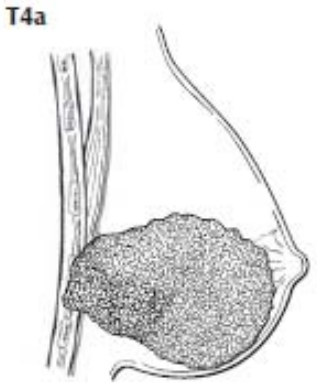
- TNM 系統
  - Tumor = 腫瘤的大小、侵食的範圍
    - T0, T1, T2, T3, T4
  - Node = 淋巴結受影響的幅度
    - N0, N1, N2, N3
  - Metastasis = 是否有轉移至其他器官
    - M0, M1
- 期數 (I, II, III, IV期): 根據TNM組合

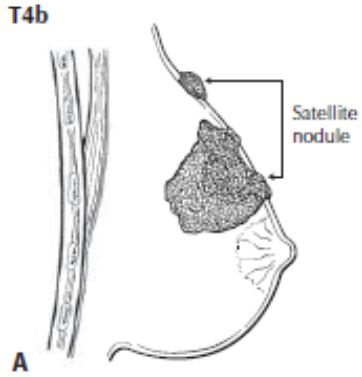
Tumor 腫瘤

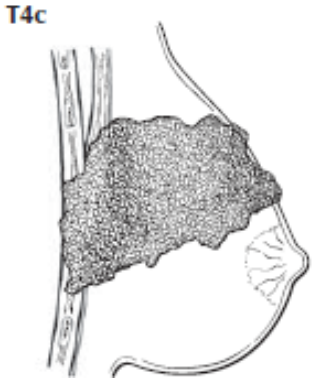
- **T1** 癌腫瘤大小≤ 20 mm
- **T2** 癌腫瘤大小> 20 mm 但 ≤ 50 mm
- **T3** 癌腫瘤大小> 50 mm
- **T4** 任何大小的癌腫瘤直接浸潤至胸壁和（或）皮膚
  - T4a: 癌腫瘤直接浸潤至胸壁
  - T4b: 造成皮膚潰瘍、同側衛星結節
  - T4c: 即合併T4a＋T4b
  - T4d: 發炎性乳癌











Node 淋巴結

N1：

N1a：轉移至1–3個腋窩淋巴結，且至少有一個>2mm。

N1b：內乳淋巴的前哨淋巴結切片顯示有轉移。

N1c：轉移至1–3個腋窩淋巴結，且內乳淋巴的前哨淋巴結切片顯示有轉移。

N2：

N2a：轉移至4–9個腋窩淋巴結；

N2b：無腋窩淋巴結轉移，但有內乳淋巴結的轉移

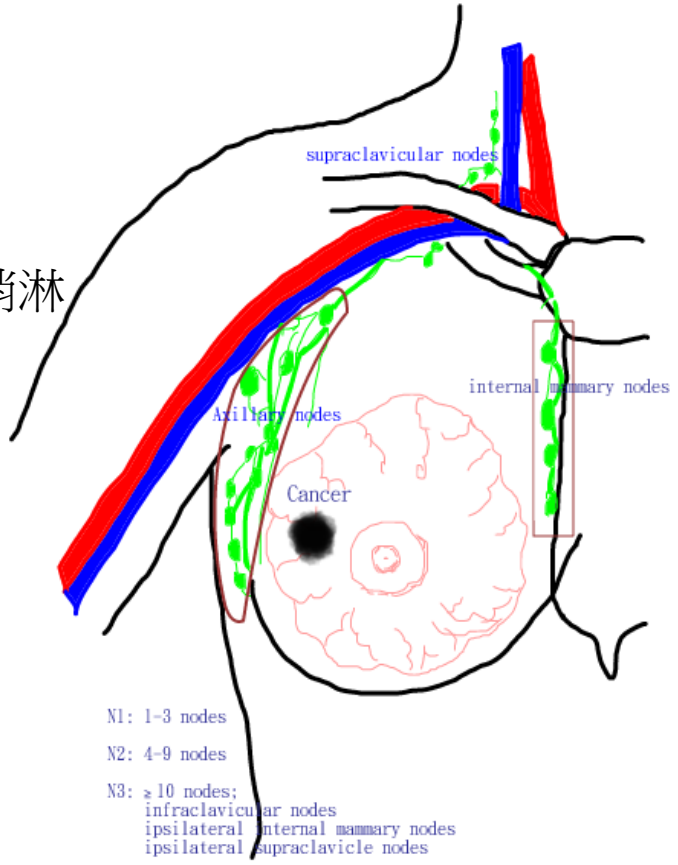
N3：

N3a：轉移至超過10個以上的腋窩淋巴結，或轉移至鎖骨下淋巴結。

N3b：1. 內乳淋巴結的轉移，且合併有腋窩淋巴結的轉移。

2. >3個以上腋窩淋巴結轉移，且內乳淋巴的前哨淋巴結切片顯示有轉移。

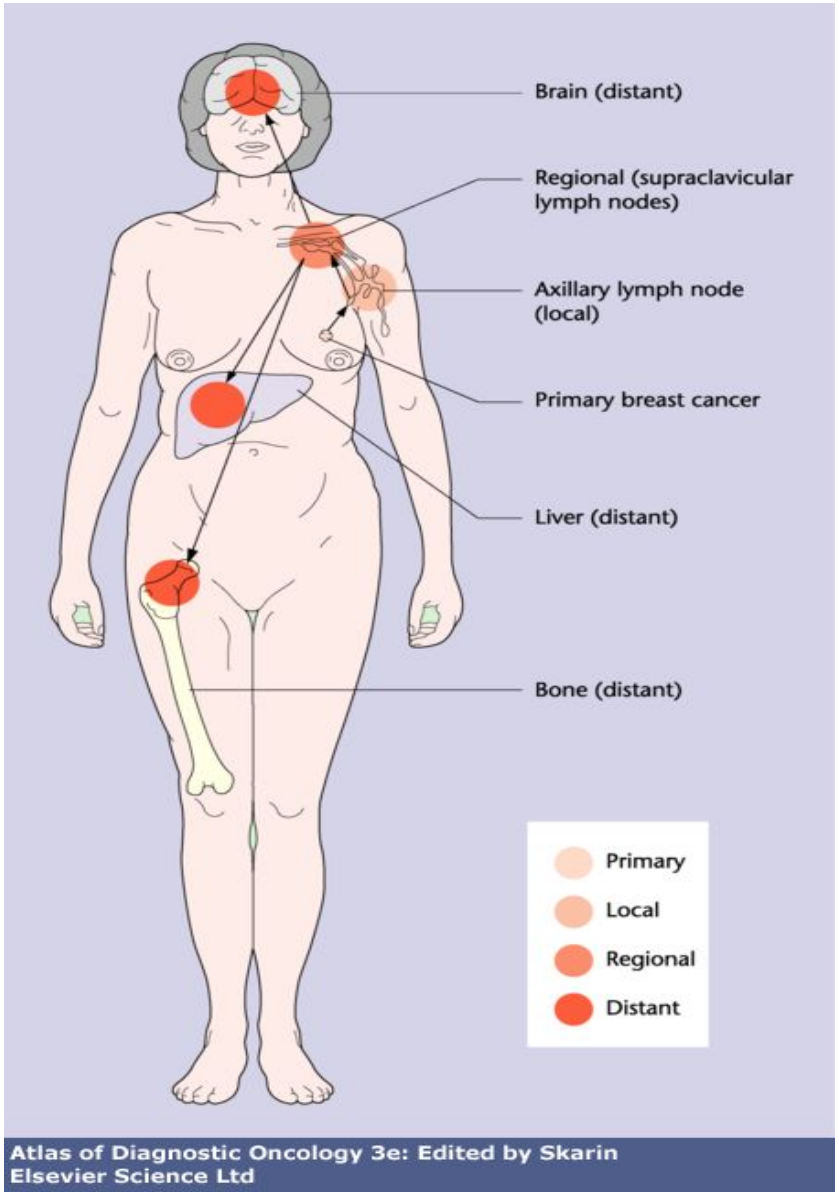
N3c：轉移至同側的鎖骨上淋巴結。



Metastasis - 遠處轉移

常見轉移器官

- 腦
- 肺
- 肝
- 骨



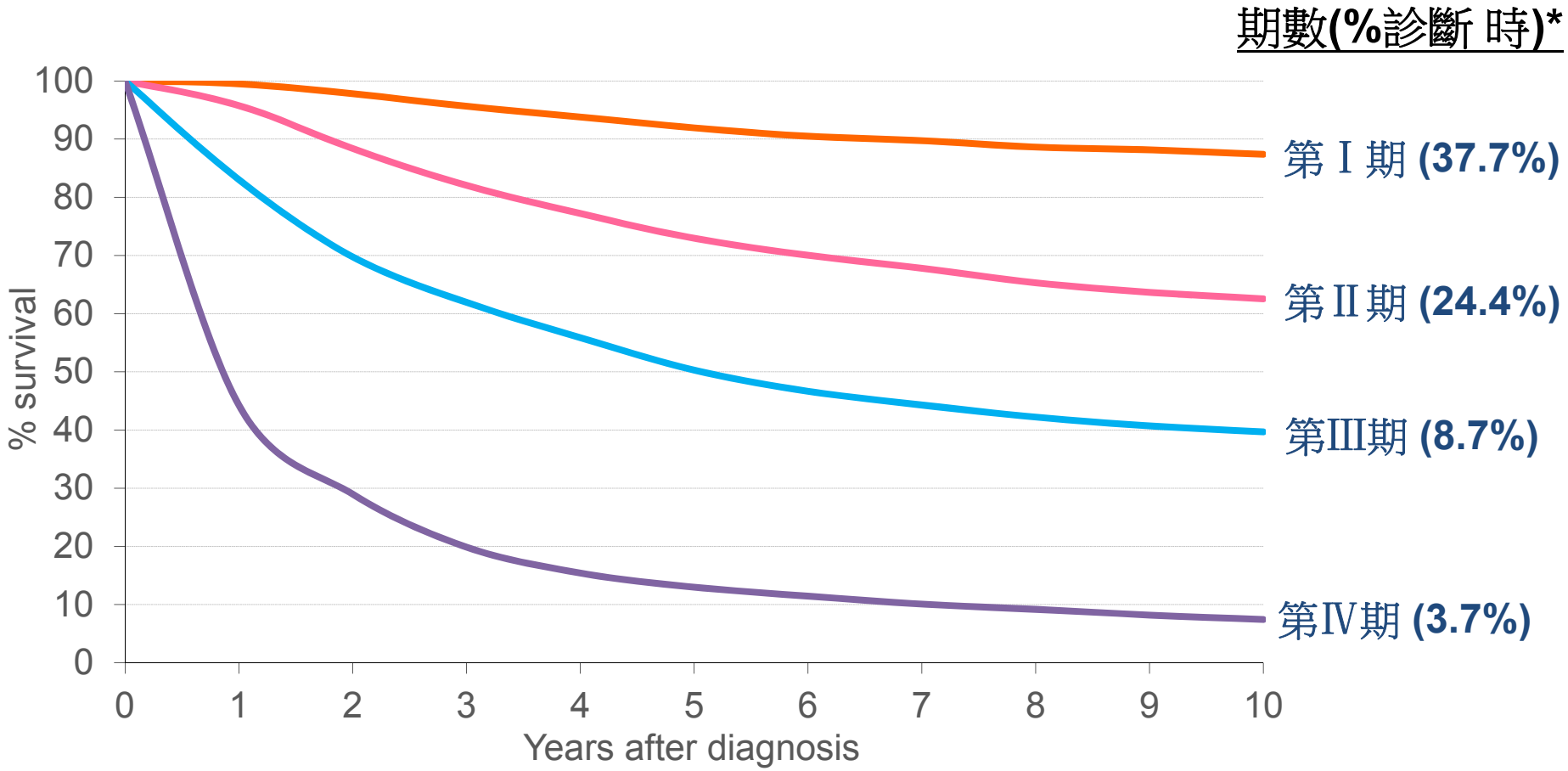
乳癌的分期

乳癌分期			
0期	Tis	N0	M0
ⅠA期	T1	N0	M0
ⅠB期	T0-1	N1mi	M0
ⅡA期	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
ⅡB期	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ⅢA期	T0-3	N2	M0
	T3	N1	M0
ⅢB期	T4	N0-2	M0
ⅢC期	Any T	N3	M0
Ⅳ期	Any T	Any N	M1

- 零期(原位癌)：癌細胞指侷限在乳腺管內或小葉內
- 第Ⅰ期：腫瘤小於2公分，沒有腋窩淋巴結的轉移，或僅有淋巴結顯微轉移
- 第Ⅱ期：腫瘤大小在2至5公分之間(不論有無腋窩淋巴結有轉移)；或腫瘤小於2公分，但腋窩淋巴結有1-3顆轉移。
- 第Ⅲ期：局部廣泛性乳癌：（1）腫瘤大於5公分的浸潤癌且腋窩淋巴結有任何癌轉移；（2）有胸壁或皮膚的浸潤乳癌；（3）同側鎖骨下、內乳淋巴結或鎖骨上淋巴結轉移；（4）腋窩淋巴結4顆以上有轉移。
- 第Ⅳ期：已轉移到身體其他器官

不同期數的乳癌的存活率

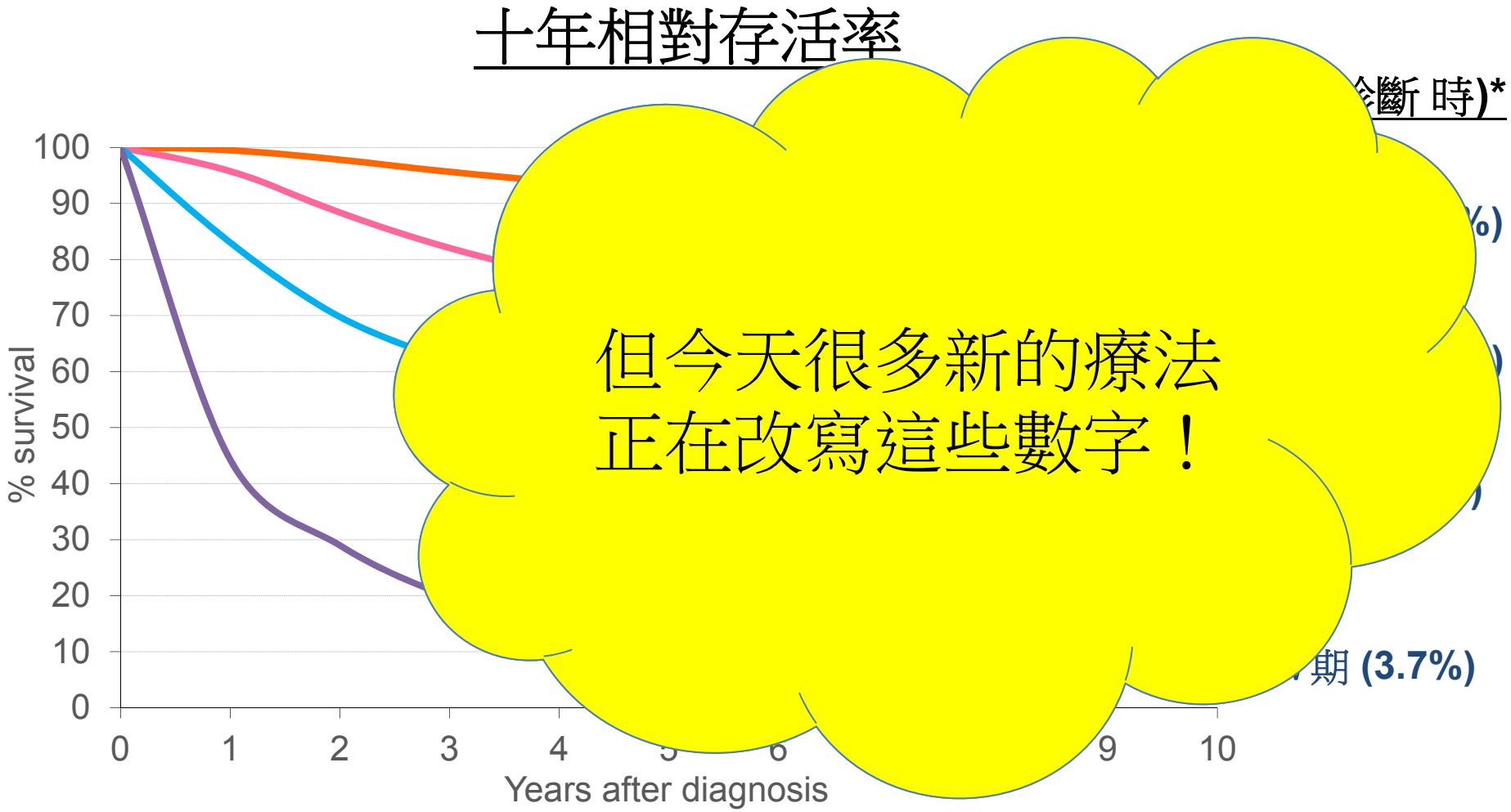
十年相對存活率



*Additionally, 20.3% of patients in the US are diagnosed as stage 0 and 5.2% are unknown[1]

[1]National Cancer Database Analytic https://cromwell.facs.org/BMarks/BMCmp/ver10/Docs/#sxs_2008, Assessed September 12, 2011
Graph: West Midlands Cancer Intelligence Unit, 2009. http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/breast/survival/#stage. Assessed September 12, 2011.

不同期數的乳癌的存活率



*Additionally, 20.3% of patients in the US are diagnosed as stage 0 and 5.2% are unknown[1]

[1]National Cancer Database Analytic https://cromwell.facs.org/BMarks/BMCmp/ver10/Docs/#sxs_2008, Assessed September 12, 2011
Graph: West Midlands Cancer Intelligence Unit, 2009. http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/breast/survival/#stage. Assessed September 12, 2011.

治療乳癌的方法

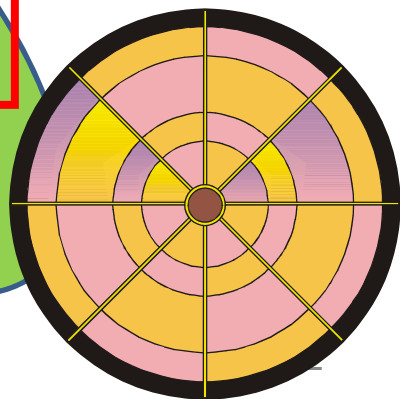
外科手術

電療

荷爾蒙治療

化療

標靶治療



治療乳癌的方法

第 0-III 期:

根治性手術治療 (curative surgery) +/- 輔助性療法 (Adjuvant Therapy)

輔助性療法 (Adjuvant Therapy):

- 用於根治性手術治療 (curative surgery) 後
- 目的在於減少疾病復發率及延長存活時間
- 輔助性治療：包括化療、放射治療、荷爾蒙治療、標靶治療

治療乳癌的方法

第零期: 外科手術 +/- 荷爾蒙治療 +/-放射治療

第 I、II 期: 外科手術 +/- 輔助化療 +/- 放射治療 +/- 荷爾蒙治療 +/- 標靶治療

第 III 期: +/- 前置化療 + 外科手術 +/- 輔助化療 + 放射治療 +/- 荷爾蒙治療 +/- 標靶治療

第 IV 期: 舒緩治療

- 舒緩性化療
- 荷爾蒙治療
- 標靶治療
- 放射治療 (止痛，止血，抑制腫瘤生長)

放射治療 Radiotherapy (俗稱電療)

使用高能量的X光射線殺死癌細胞

1. 施行保留乳房手術後
   - 放射治療乃必須
   - 降低於乳房內復發機會
2. 切除全乳後
   - 視乎個別情況
   - 如病理分析顯示胸壁復發的機會較平常高 (腋下淋巴核受影響、腫瘤較大等)

通常需要25-30次

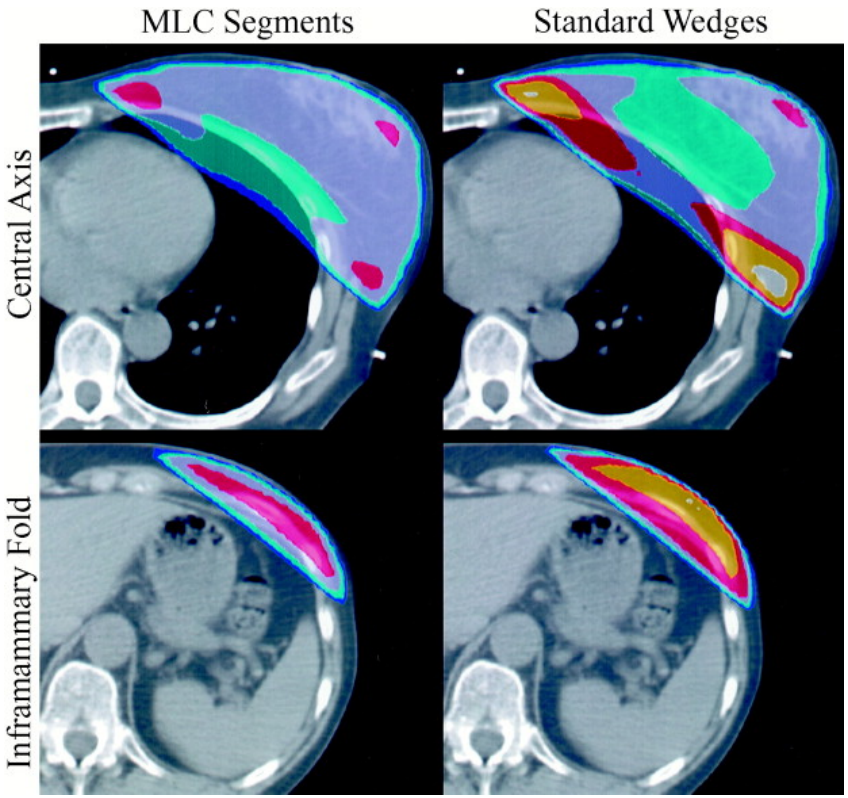
每日一次，每星期5次

全程5-6星期

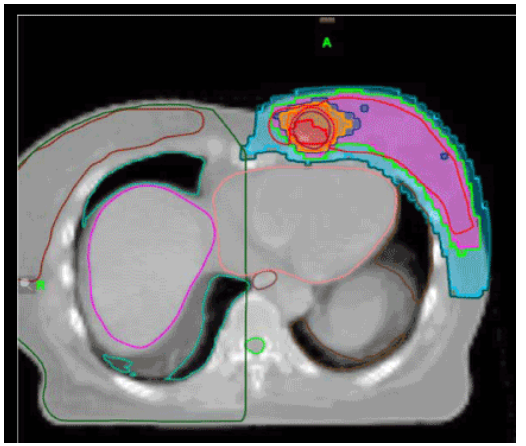
LINAC 直線加速器

電療前，電療技師為病人對準位置

放射治療 (Radiotherapy)



新電療法IMRT



Tomotherapy
螺旋電療機器

傳統電療法2D

全身性治療的種類

- 化學治療
- 標靶治療
  (HER-2 或 ER 荷爾蒙受體陽性腫瘤)
- 荷爾蒙治療

化學治療 (Chemotherapy)

- 原理: 由於癌細胞的增殖快於正常細胞，化療藥物的作用通常是阻斷細胞分裂的機制以抑制癌細胞的生長

- 輔助化學治療通常需要4至6個療程，每個療程3至4星期。(一般需要3至6個月)

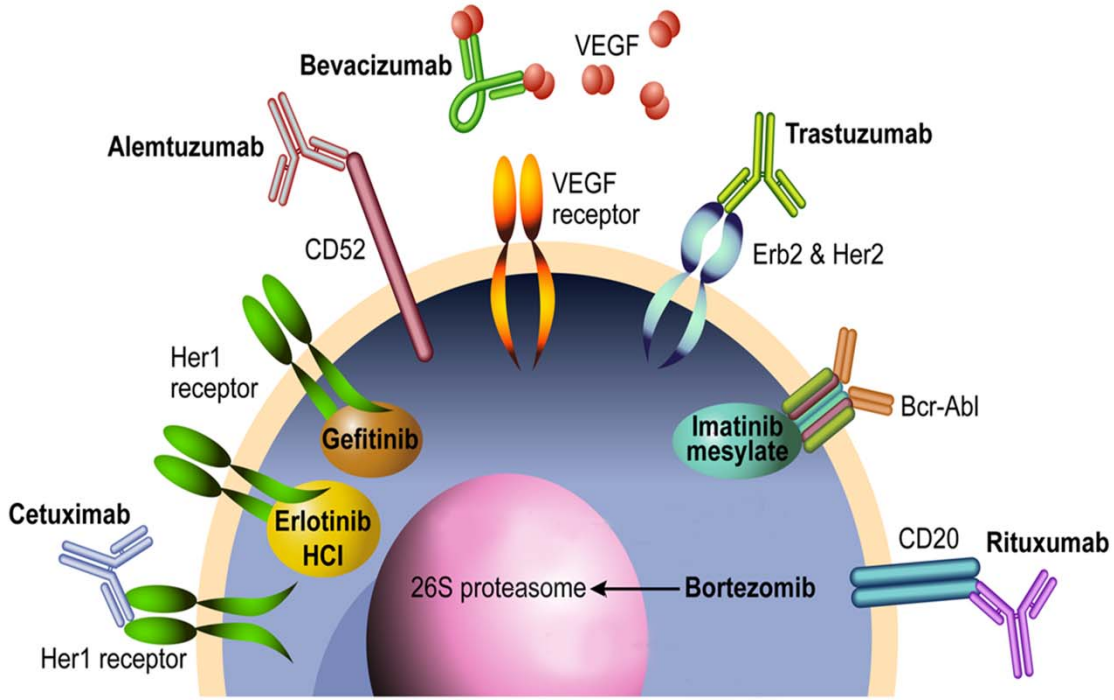
目標：

→ 減低乳癌復發率

→ 延長性命

何為標靶治療 ？

- 新一代抗癌藥物
- 針對癌細胞的特別生長基因和它們所產生的蛋白(即癌細胞的生物標記)

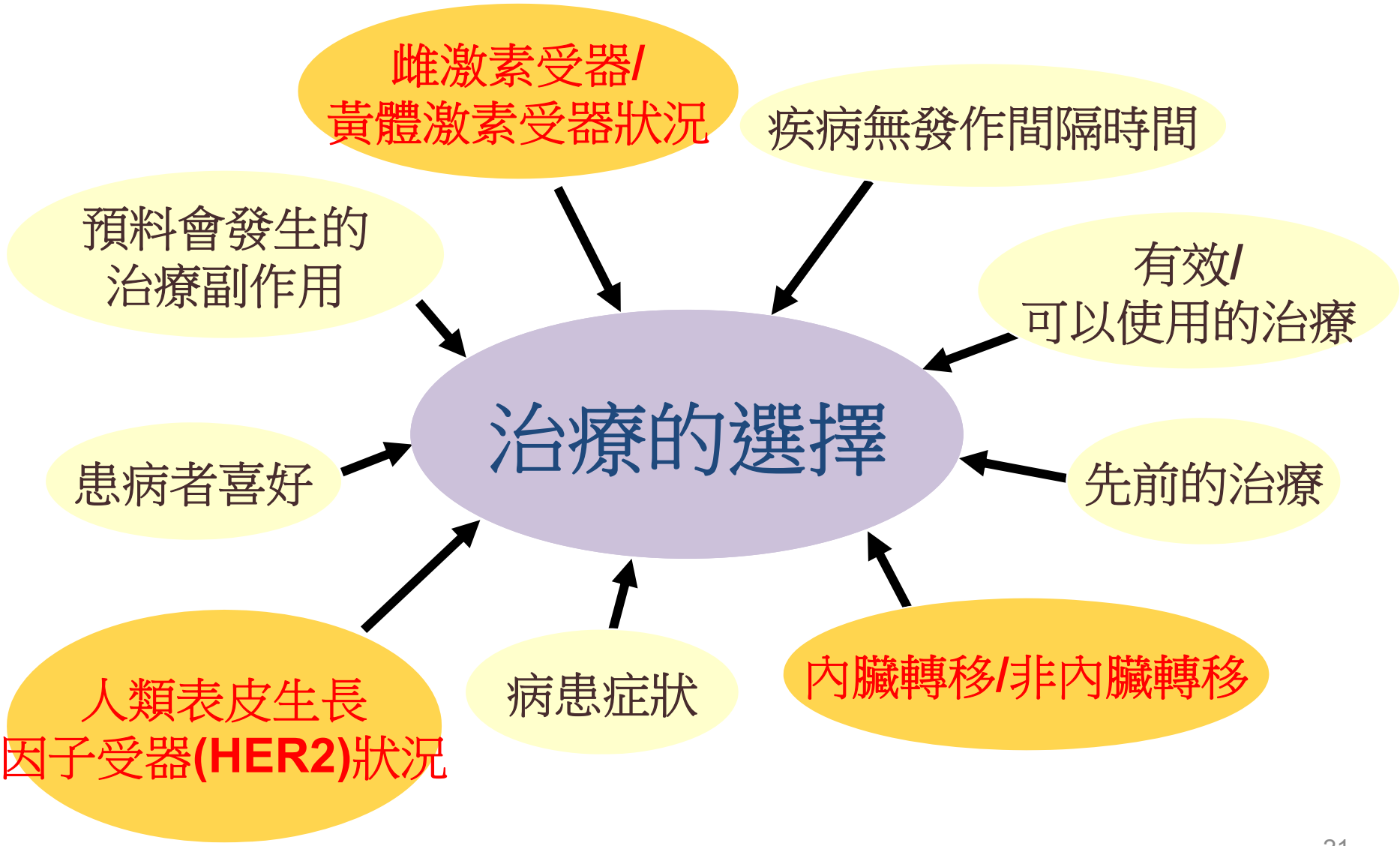


化療藥物

- Anthracycline (俗稱”紅針”)
- Taxol (紫杉醇)，Taxotere (多西紫杉醇)
- Abraxane (白蛋白结合型紫杉醇)
- Gemzar (健擇)
- Xeloda (希羅達) (口服)
- Eribulin (艾日布林)
- Vinorelbine (長春瑞賓) (靜脈注射及口服)

能使用於單藥治療或組合治療

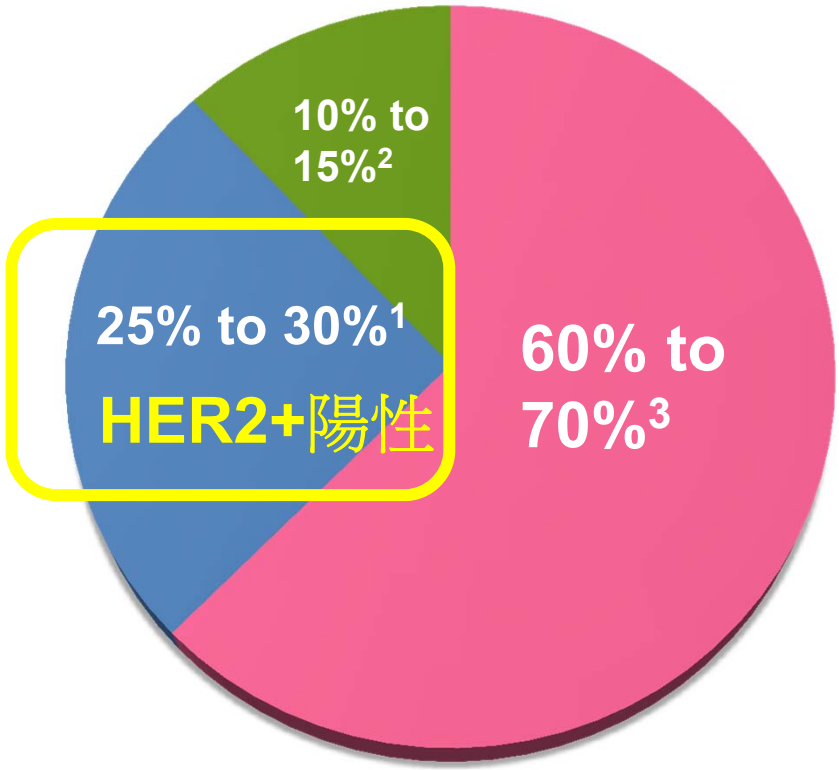
病人可因應腫瘤特性而選擇適當治療

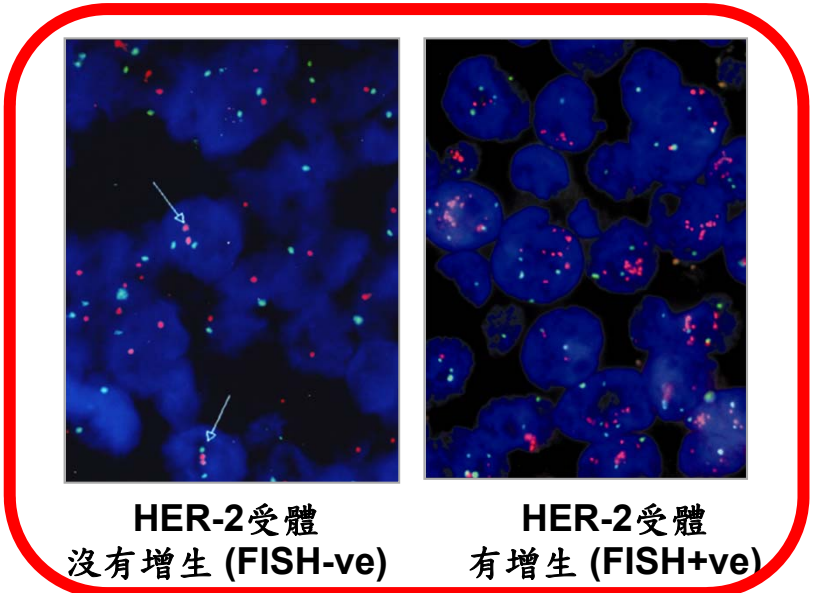


HER2+受體陽性乳癌治療

乳癌的分類

- HR + 荷爾蒙受體
- HER2 + 陽性
- Triple Negative 三陰性



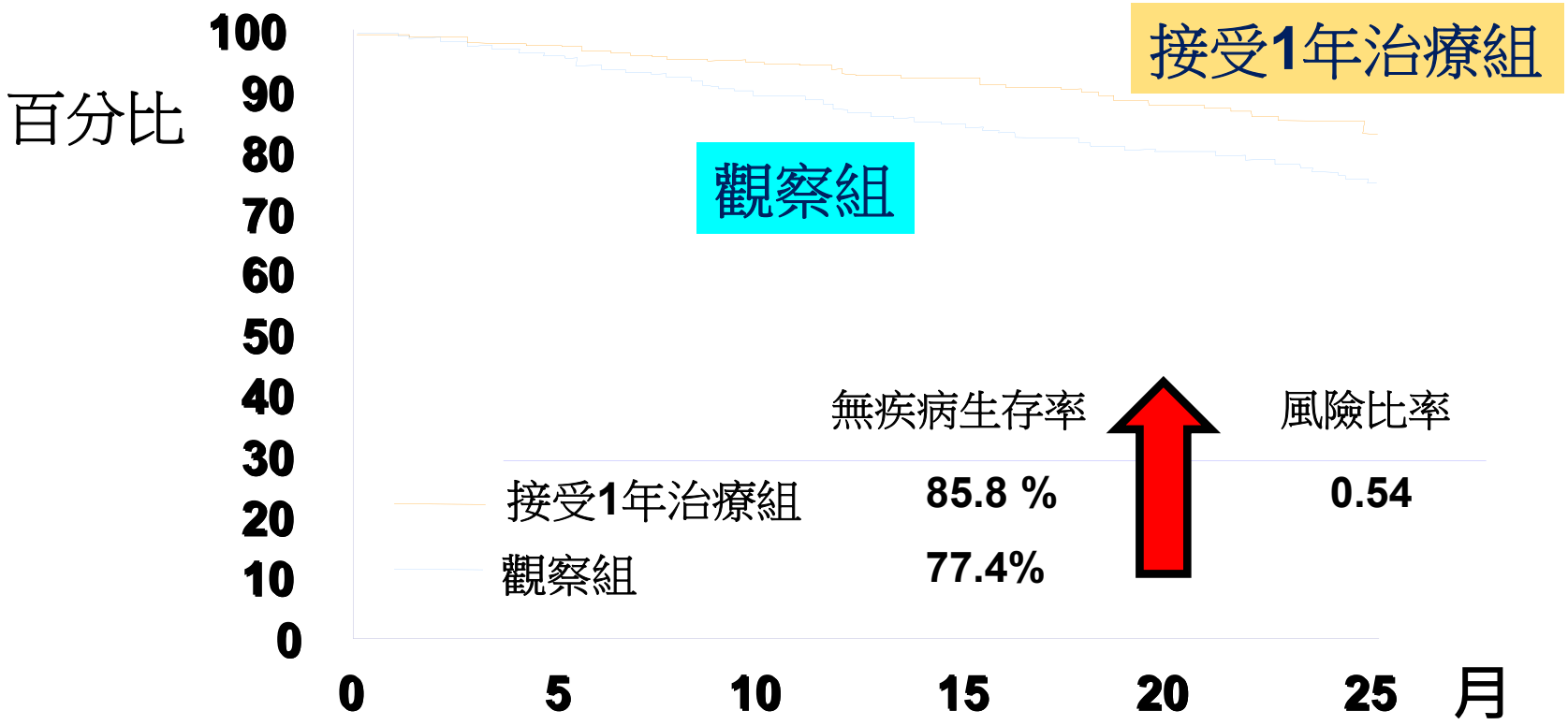


[1]Slamon DJ, et al. *New Eng J Med*. 2001; 344:783-792; [2]Dawood S, et al. *J Clin Oncol*. 2009;27:220-226; [3] Bedard PL, et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108:307–317.

HER2+標靶治療

核准的藥品	用法	美國食品和藥物管理局 (FDA) 認可年份	治療
曲妥珠單 (Trastuzumab)	• 靜脈注射 • 皮下注射	1998	• 前期 • 輔助 • 遠處轉移
拉帕替尼 (Lapatinib)	• 口服	2007	• 前期 • 遠處轉移
帕妥珠單抗 (Pertuzumab)	• 靜脈注射	2012	• 前期 • 遠處轉移
T-DM1 (Trastuzumab emtansine)	• 靜脈注射	2013	• 遠處轉移

於2005年發布的中期報告:
輔助性標靶治療，患者復發風險降低接近一半

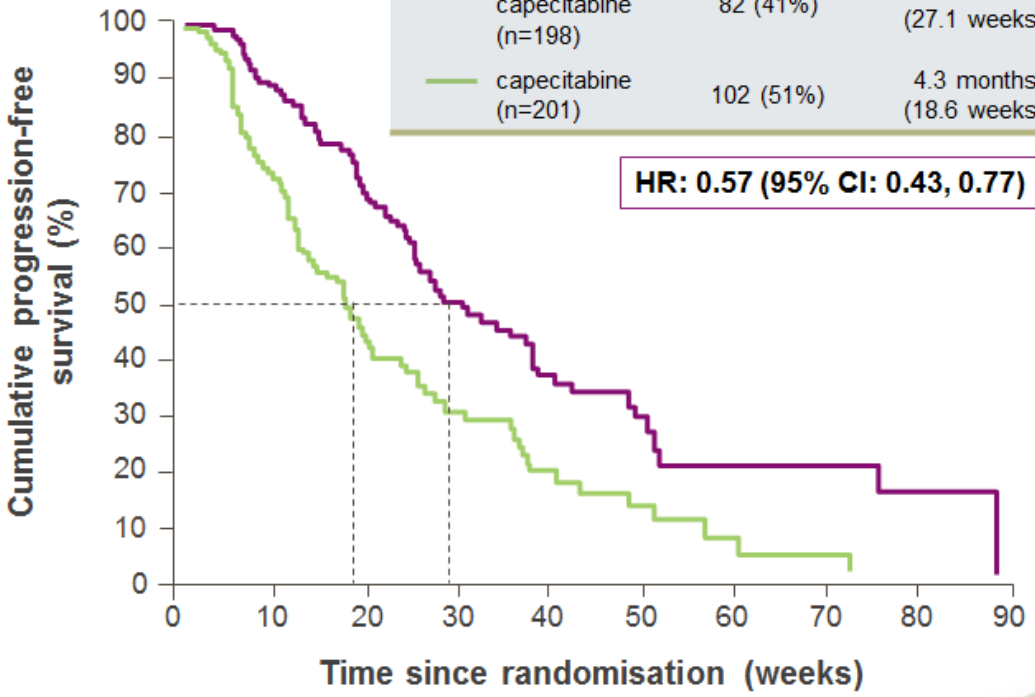


1年Herceptin®治療組比觀察組的
復發風險能減低約一半 (46%)

Lapatinib+capecitabine vs capecitabine alone: 疾病進展時間

	Events	Median TTP	P-value
lapatinib + capecitabine (n=198)	82 (41%)	6.2 months (27.1 weeks)	0.0001
capecitabine (n=201)	102 (51%)	4.3 months (18.6 weeks)	

HR: 0.57 (95% CI: 0.43, 0.77)

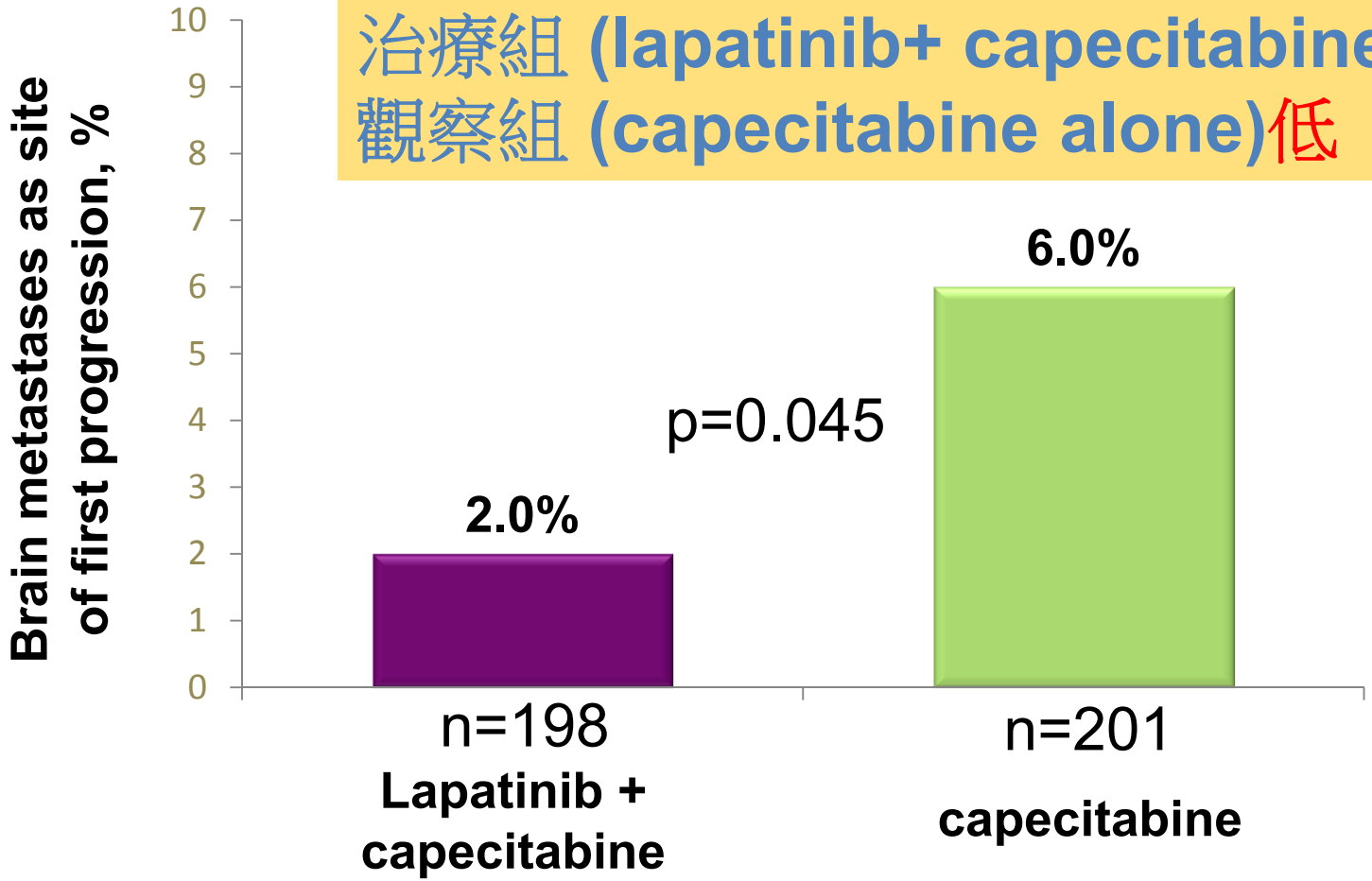


治療組 **(lapatinib+ capecitabine)** 比觀察組 **(capecitabine alone)** 疾病進展時間及因乳癌死亡風險減低 **43%**

HR=hazard ratio; CI=confidence interval.
Cameron D et al, Breast Cancer Res Treat 2008;112:533-43.fg

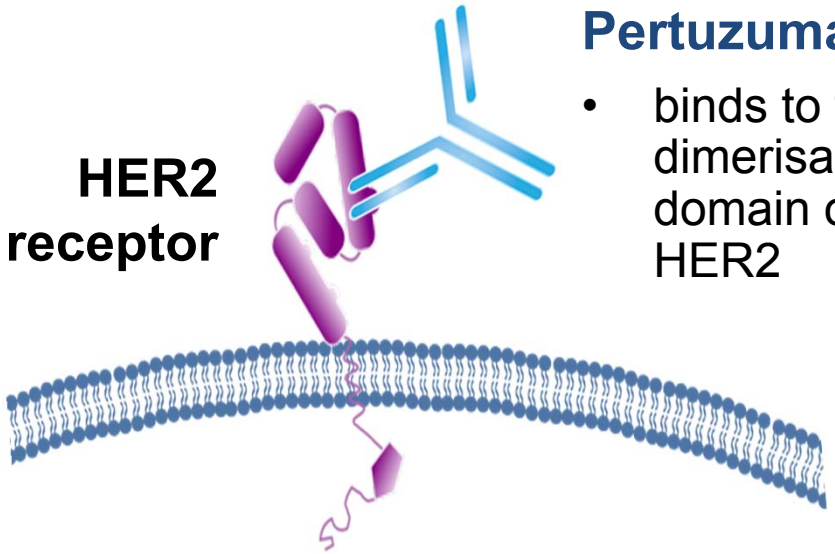
Lapatinib+capecitabine vs capecitabine alone:
此後分析 – 腦部轉移

腦部轉移為第一疾病復發位置:
治療組 (lapatinib+ capecitabine) 比觀察組 (capecitabine alone)低



This subgroup analysis was not pre-planned and is thus exploratory.. These data may only be considered as hypothesis generating.
CNS=Central nervous system. Cameron D, et al. Breast Cancer Res Treat 2008;112:533–43.

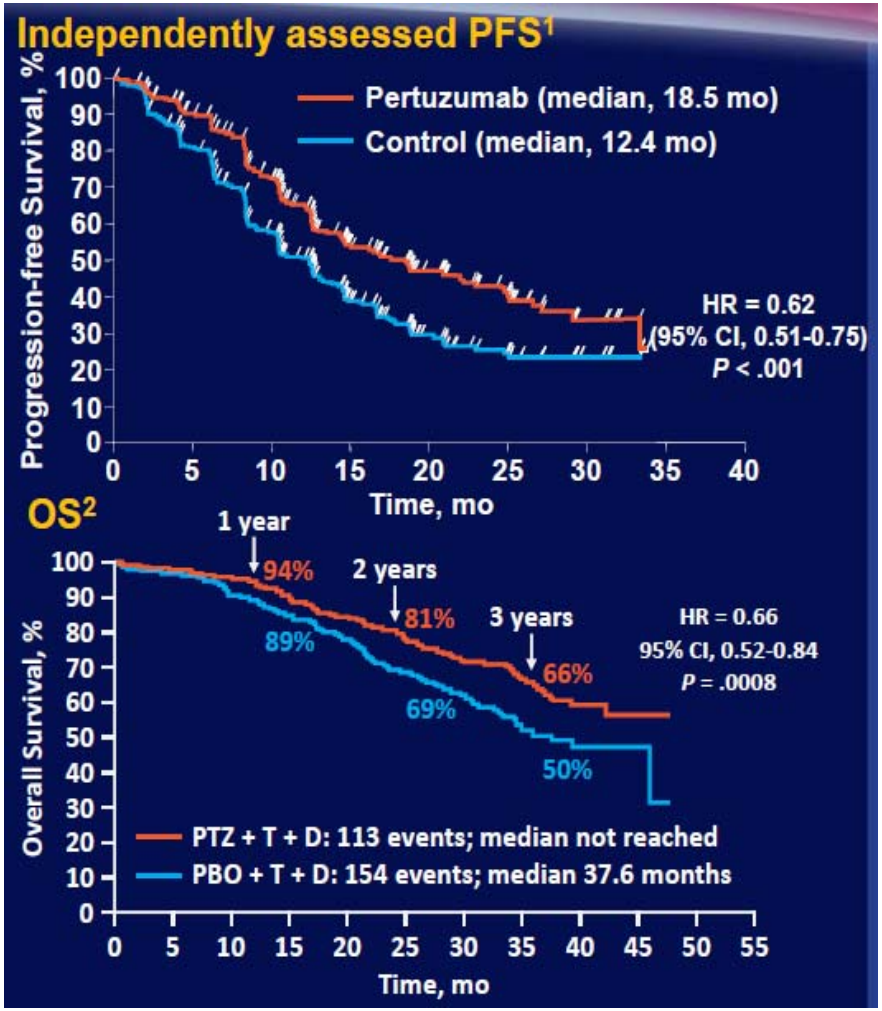
Antibody-based targeting: Pertuzumab



Pertuzumab

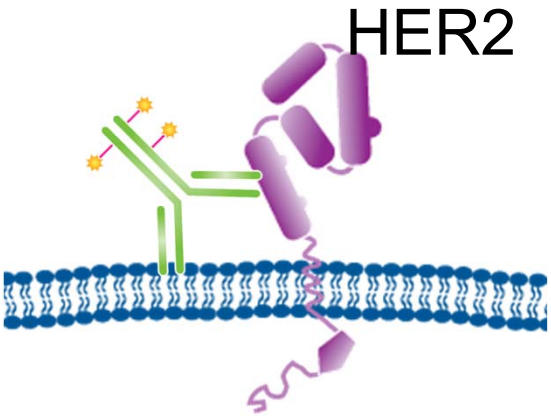
- binds to the dimerisation domain of HER2

- Monoclonal antibody that binds to a different region on HER2 than trastuzumab
- Pertuzumab prevents HER2 from dimerising with other ligand-activated HER receptors, most notably HER3

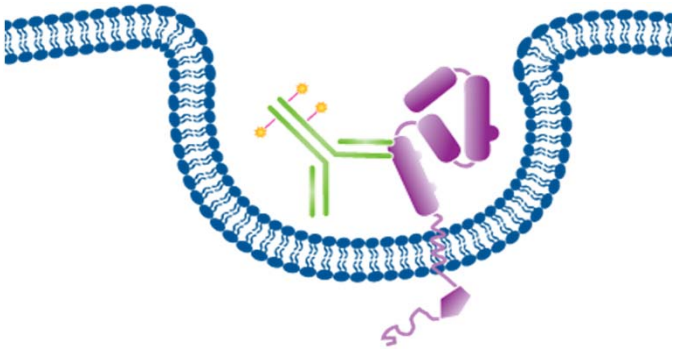


Baselga et al. N Engl J Med. 2012;366:109–119.

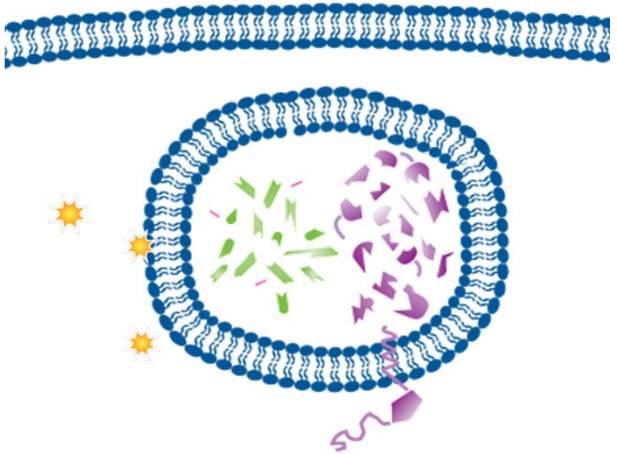
T-DM1 selectively delivers emtansine to HER2-positive tumour cells



T-DM1 binds to the HER2 protein on cancer cells



Receptor-T-DM1 complex is internalised into HER2-positive cancer cell



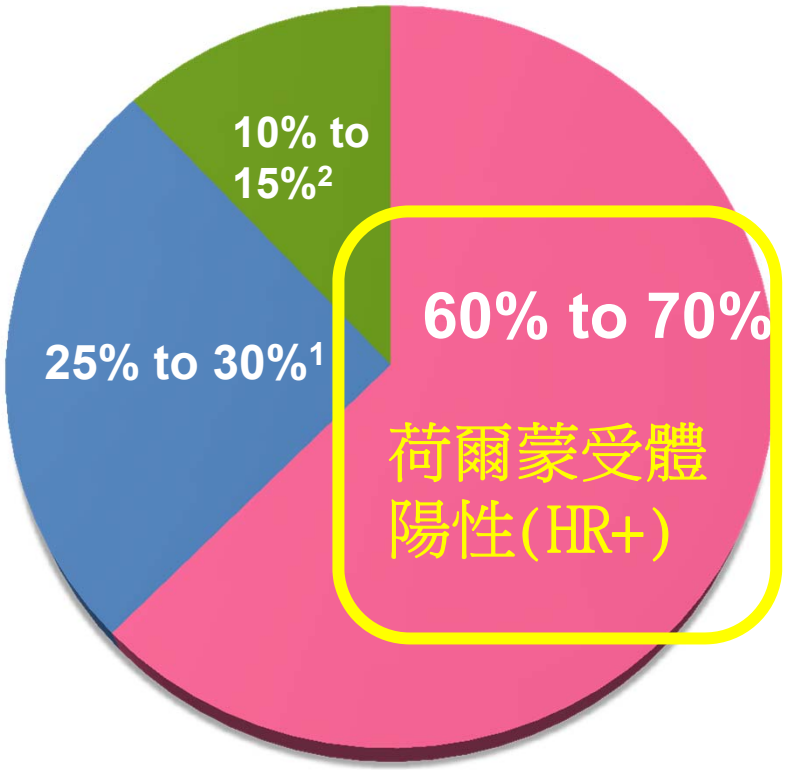
Potent antimicrotubule agent is released once inside the HER2-positive tumor cell

Blackwell et al. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr LBA1)

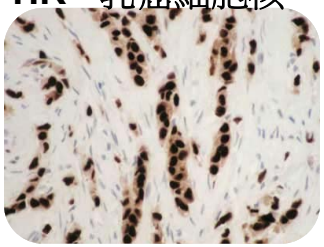
HR+(荷爾蒙)受體陽性乳癌治療

乳癌的分類

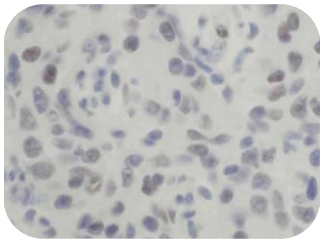
- HR + 荷爾蒙受體
- HER2 + 陽性
- Triple Negative 三陰性



免疫組織化學法下染色的 **HR+** 乳癌細胞核



A. 深色的細胞核染色代表廣泛的HR 表現 (Allred 分數 = 8)



B. 淺色的細胞核染色代表低度至中度的 HR 表現 (Allred 分數 = 4)

[1]Slamon DJ, et al. *New Eng J Med*. 2001; 344:783-792; [2]Dawood S, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:220-226; [3] Bedard PL, et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108:307–317.

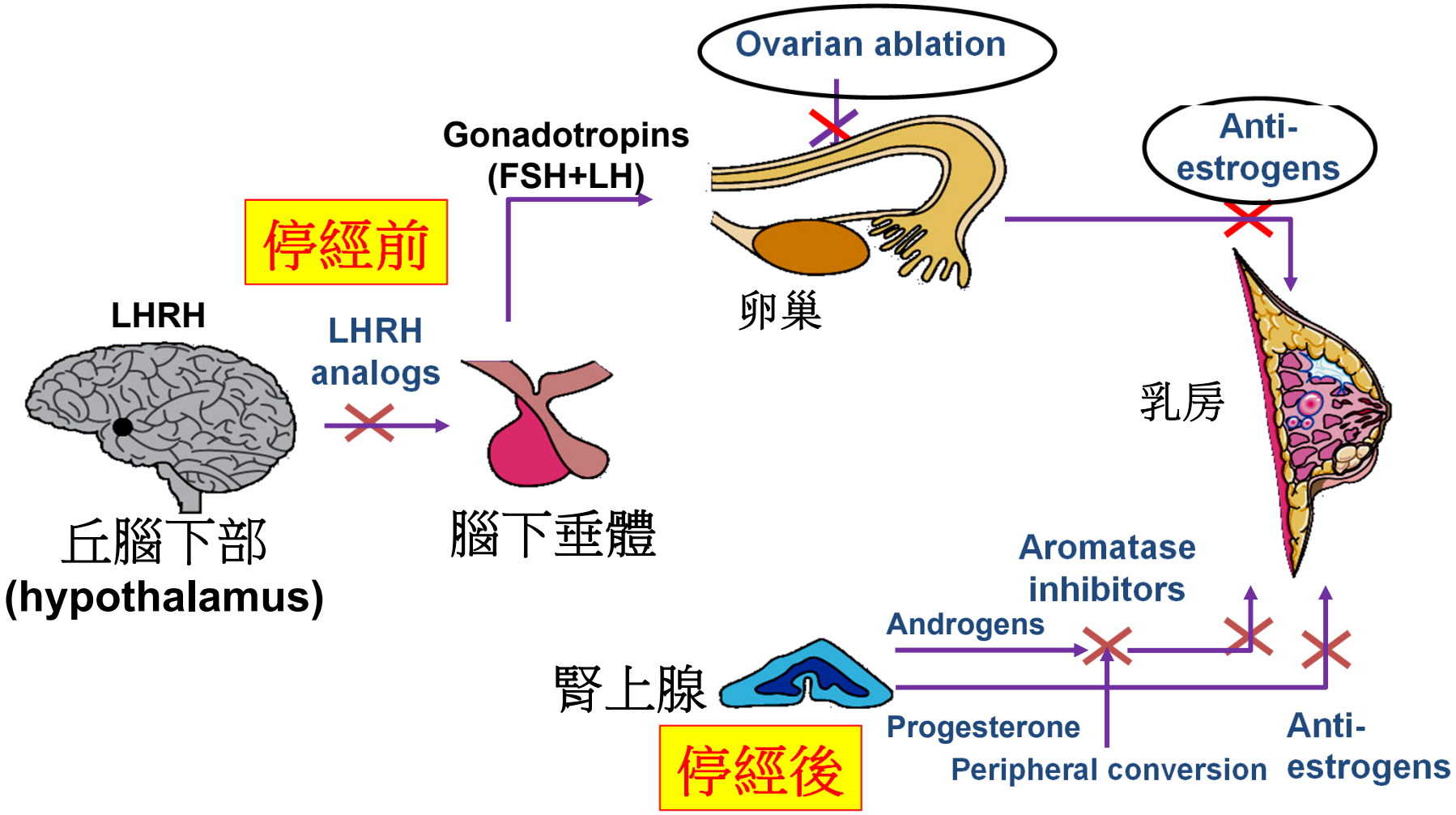
荷爾蒙治療

- 雌激素對乳房有刺激作用
- 適用於荷爾蒙受體 (ER/PR) 呈陽性反應之腫瘤

- 傳統藥物: 抗雌激素藥 Tamoxifen (他莫昔芬, 三苯氧胺)
  - 副作用: 增加子宮內膜增生、血管栓塞（亞洲人罕見）

- 新一類藥物: 芳香酶抑制劑 Aromatase Inhibitors (A.I.)
  - ❖ 能抑制身體內雌激素製造，進一步減低復發機會，或令乳癌細胞不能生長
  - ❖ 只適用於停經後的乳癌患者
  - ❖ 副作用: 熱潮、肌肉及關節痛、骨質疏鬆、心血管病等

雌激素對乳房之刺激作用



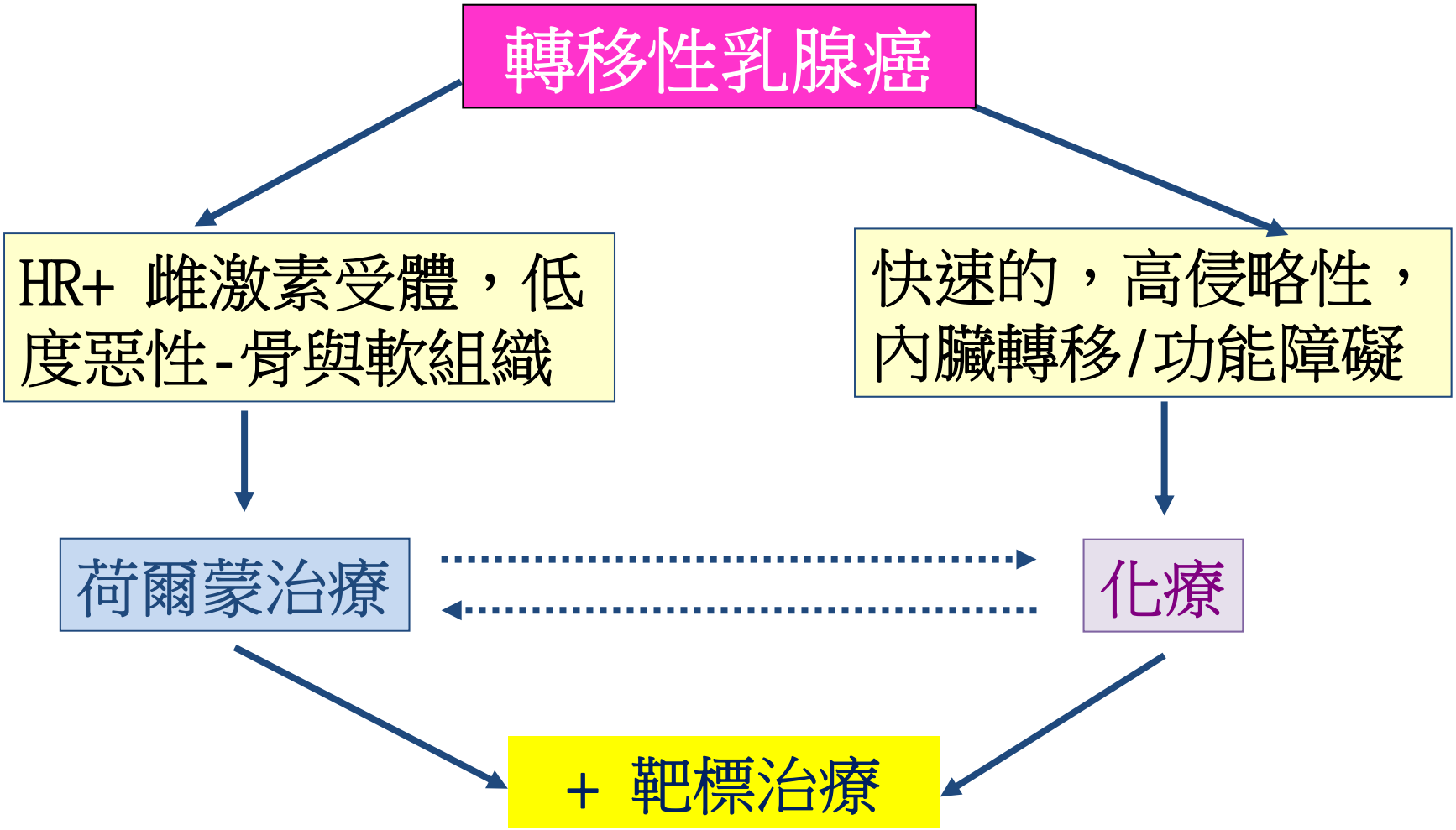
FSH = follicle-stimulating hormone; LHRH = luteinizing hormone-releasing hormone

- 手術後輔助療法:
  - 一般服用五年，減低復發機會
- 遠處轉移療法:
  - 荷爾蒙治療: 連續治療 +/- 標靶治療
  - 化學治療

治療轉移性HR+乳腺癌

- ✓ 減少腫瘤體積 → 緩解症狀
- ✓ 延長治療效果及腫瘤惡化時間
- ✓ 延遲化學治療
- ✓ 延長患者的壽命
- ✓ 改善或保持生活質素

轉移性乳腺癌的治療



現有治療的不足

- 化療
  - 部分**HR+**乳腺癌對化療反應相對低，有效期不長
  - 副作用較大

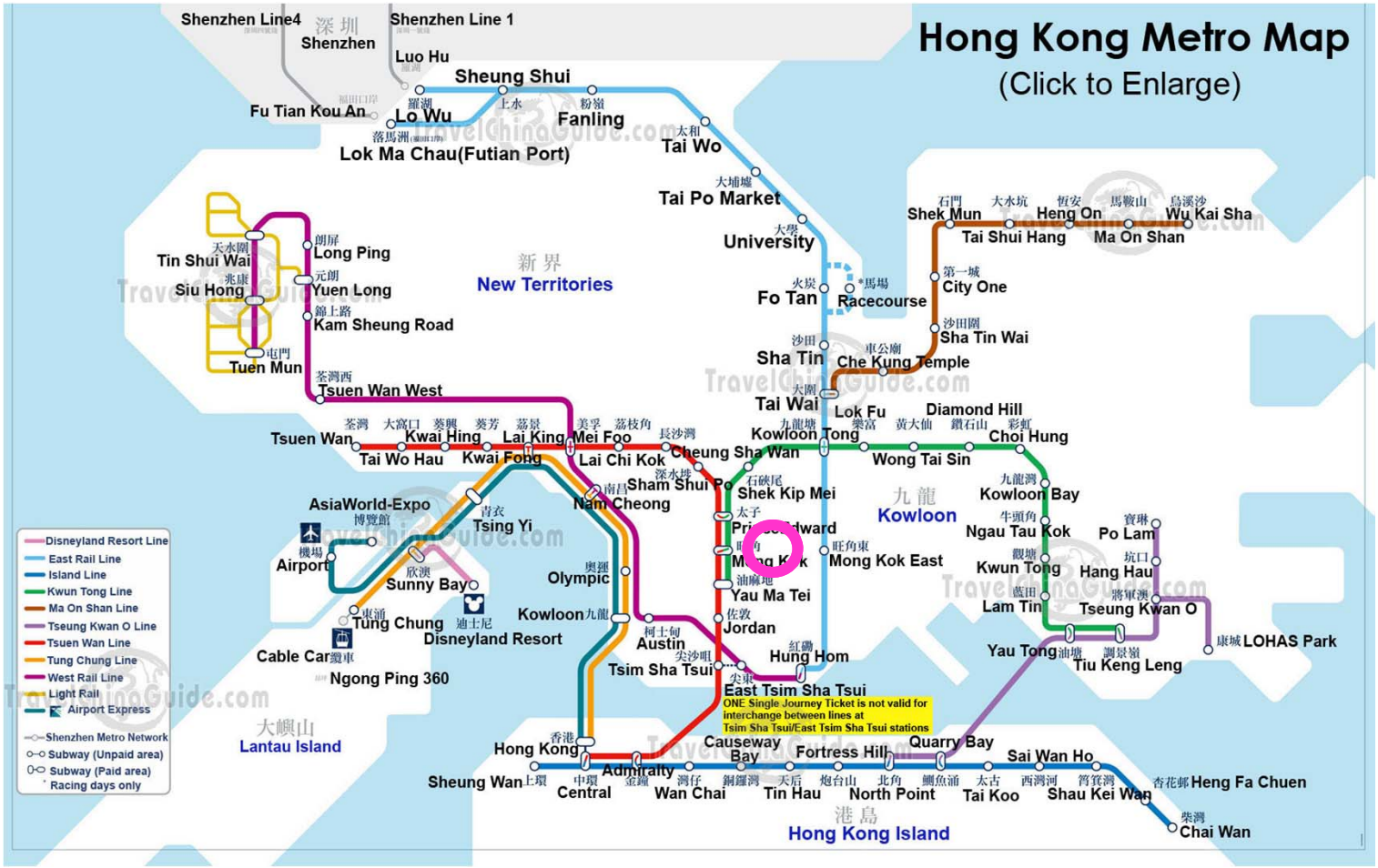
- 內分泌治療
  - 第二線 內分泌治療的效益有限
  - 抗藥性

1. Cardoso F, et al. Ann Oncol. 2010;21(suppl 5): v15-v19; 25; 2. Thurlimann B et al. Eur J Cancer.2003;39(16):2310-17;
3. Johnston S et al. LBA2-EBCC, Vienna, 2012: 27. 4. Chia S et al. J Clin Oncol. 2008;26(10);1664-70; 33.

典型的臨床結果： 轉移性乳癌的單一藥劑化療		
	反應率	到惡化時間中數
第一線	25% - 45%	5 - 8 月
第二線	15% - 30%	2 - 5 月
第三線	0 - 20%	1 - 4 月
之後線的治療	很少或沒有數據	

化學治療提供的效益不夠，尤其是第二線和之後線的治療

為什麼有抗藥性？


Hong Kong Metro Map
(Click to Enlarge)
Shenzhen Line4
Shenzhen Line 1
Shenzhen
Luo Hu
Sheung Shui
Fu Tian Kou An
Lo Wu
Fanling
Lok Ma Chau(Futian Port)
Tai Wo
Tai Po Market
University
新界
New Territories
Tin Shui Wai
Long Ping
Siu Hong
Yuen Long
Kam Sheung Road
Tuen Mun
Tsuen Wan West
Fo Tan
Racecourse
Shek Mun
Tai Shui Hang
Heng On
Ma On Shan
Wu Kai Sha
City One
Sha Tin Wai
Sha Tin
Che Kung Temple
Tai Wai
Lok Fu
Diamond Hill
Choi Hung
Kowloon Tong
Wong Tai Sin
Tsuen Wan
Kwai Hing
Lai King
Mei Foo
Tai Wo Hau
Kwai Fong
Lai Chi Kok
Cheung Sha Wan
Sham Shui Po
Nam Cheong
Shek Kip Mei
九龍
Kowloon
Kowloon Bay
Ngau Tau Kok
Po Lam
Kwun Tong
Hang Hau
Lam Tin
Tseung Kwan O
LOHAS Park
Yau Tong
Tiu Keng Leng
AsiaWorld-Expo
Airport
Tsing Yi
Sunny Bay
Olympic
Kowloon
Tung Chung
Disneyland Resort
Cable Car
Ngong Ping 360
Austin
Jordan
Yau Ma Tei
Mong Kok East
Hung Hom
Tsim Sha Tsui
East Tsim Sha Tsui
ONE Single Journey Ticket is not valid for interchange between lines at Tsim Sha Tsui/East Tsim Sha Tsui stations
Disneyland Resort Line
East Rail Line
Island Line
Kwun Tong Line
Ma On Shan Line
Tseung Kwan O Line
Tsuen Wan Line
Tung Chung Line
West Rail Line
Light Rail
Airport Express
Shenzhen Metro Network
Subway (Unpaid area)
Subway (Paid area)
Racing days only
大嶼山
Lantau Island
Hong Kong
Causeway Bay
Fortress Hill
Quarry Bay
Sai Wan Ho
Sheung Wan
Central
Admiralty
Wan Chai
Tin Hau
North Point
Tai Koo
Shau Kei Wan
Heng Fa Chuen
Chai Wan
港島
Hong Kong Island

晚期HR+乳癌患者出現抗藥性的原因

正常細胞中，細胞外胰島素，生長因子IGF-1、IGF-2等多種信號

激活

mTOR 蛋白

刺激

細胞內蛋白質合成

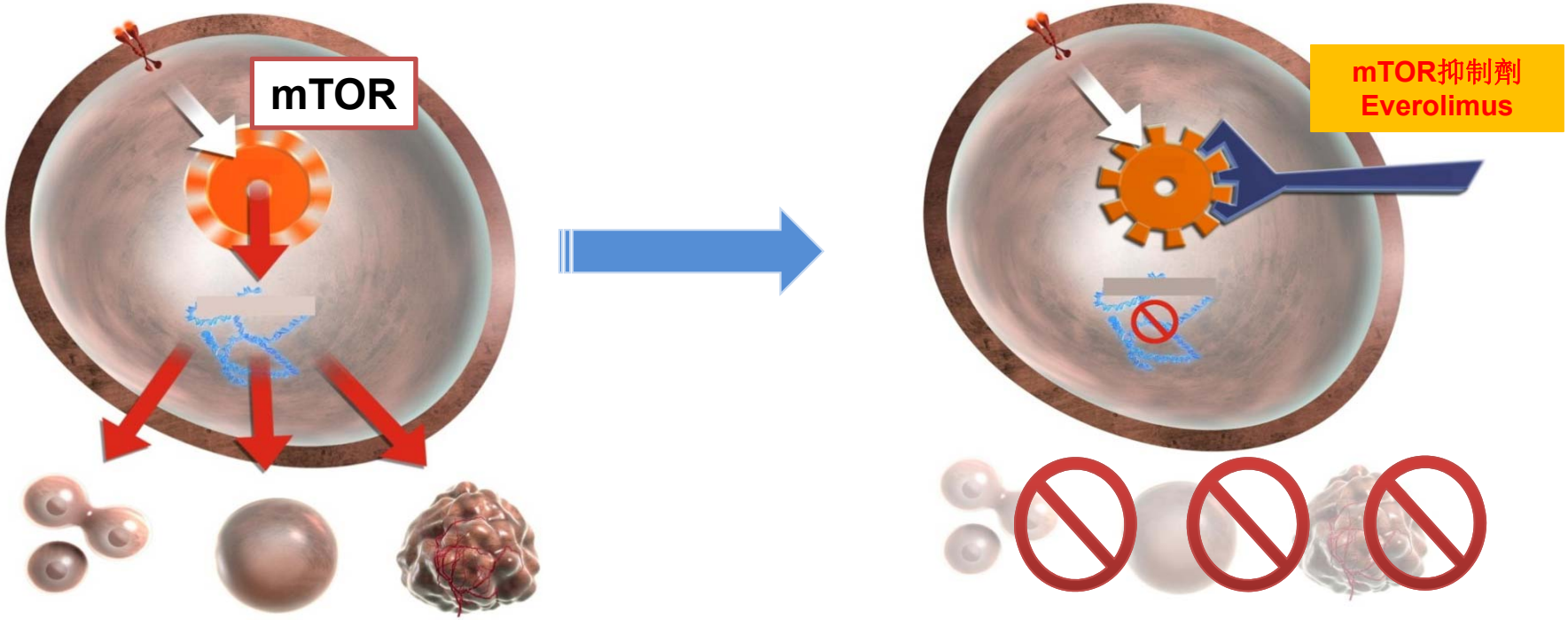
生長分裂 細胞代謝 血管增生

產生抗藥性的癌細胞，mTOR被異常激活

癌細胞生長、分裂
血管增生，
令病情惡化

新的標靶藥對抗復發乳癌

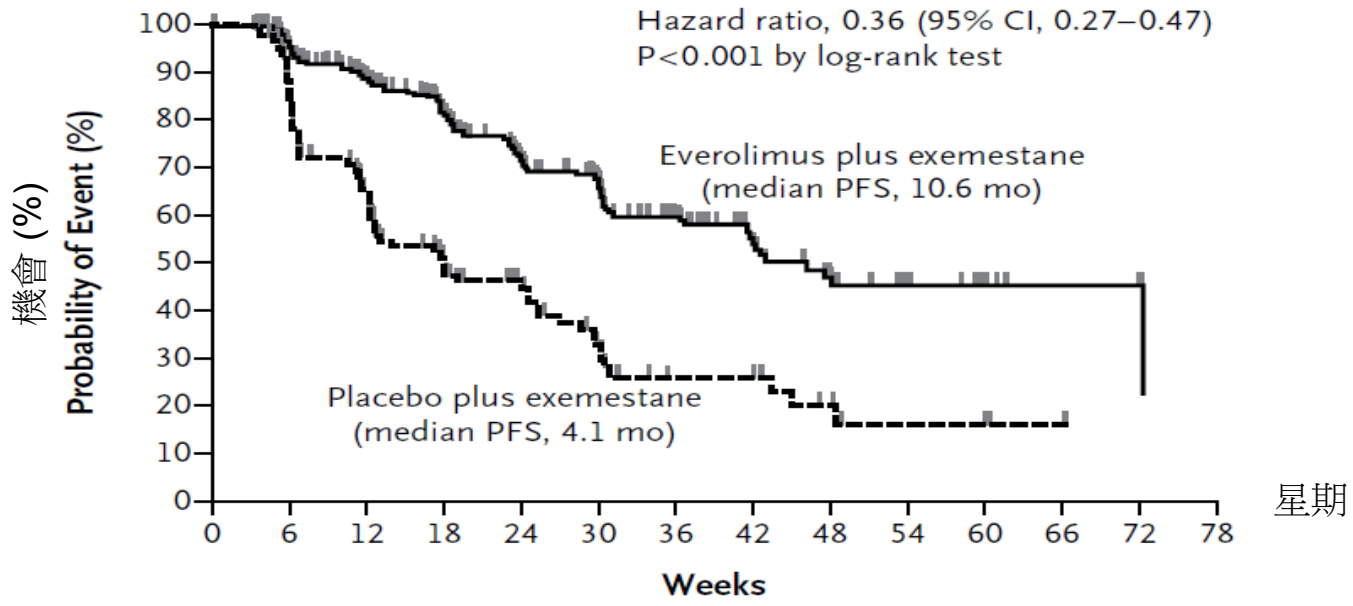
口服 **mTOR** 激酶抑制劑標靶藥物 **Everolimus**，能阻截抗藥性 **HR+** 癌細胞的生長訊息傳遞



雙管齊下以降低病情惡化風險

BOLERO-2 研究

已停經、曾接受荷爾蒙治療而其腫瘤產生抗藥性的晚期 **HR+** 乳癌患者



相比僅接受抑制荷爾蒙藥物的人士，同時接受口服標靶藥物 (Everolimus) 配合抑制荷爾蒙藥物治療的人士

無惡化存活期由**4.1**個月增加至**10.6**個月

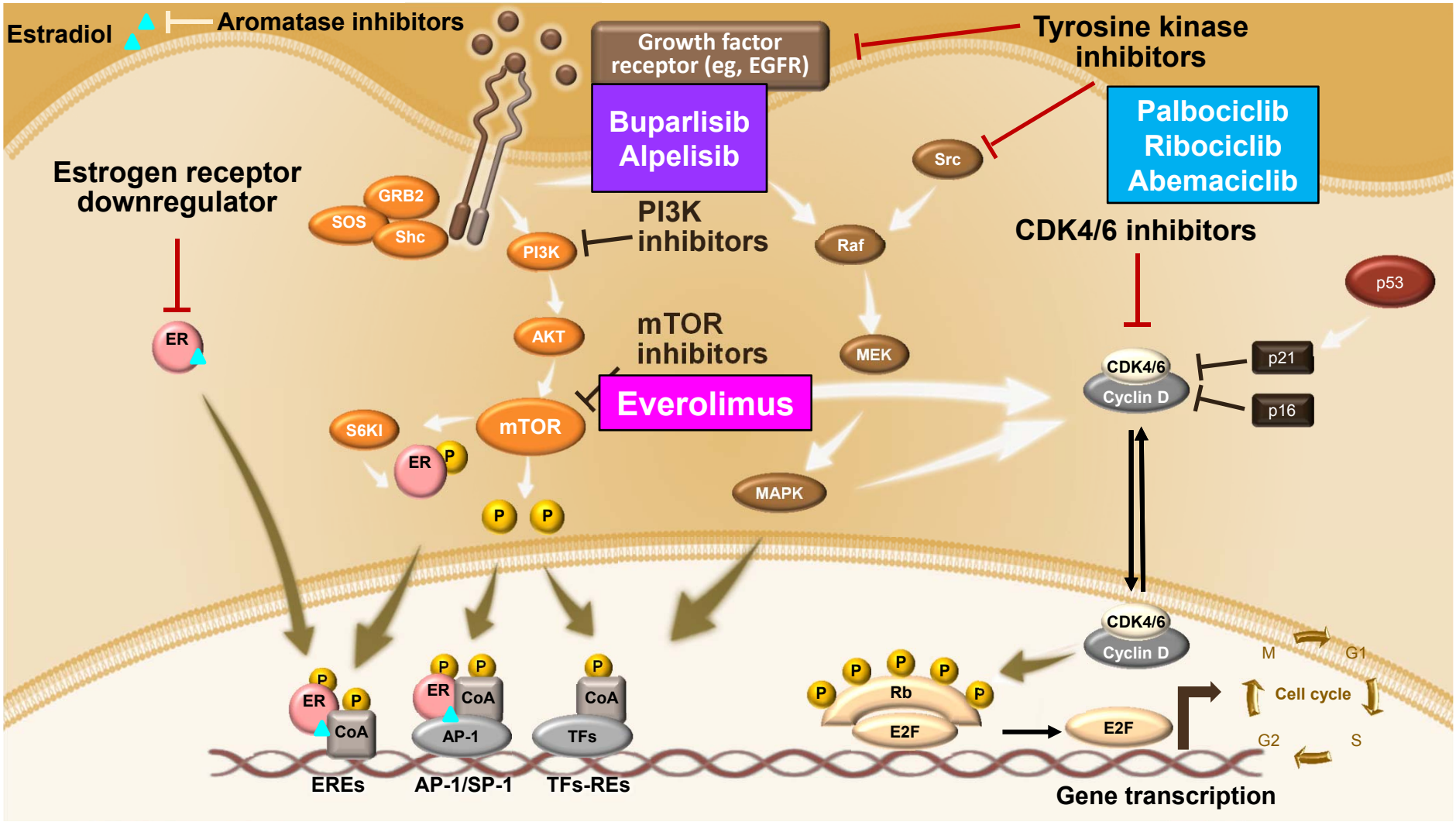
Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012;366(6):520-529. Hortobagyi G, et al. SABCS 2011; abstract S3-7 (oral).

BOLERO-2 研究: 結論

- **Everolimus** 是第一種能夠增強激素治療效益的藥物
  - √ 反轉內分泌抗藥性
  - √ 延長疾病的穩定和腫瘤控制

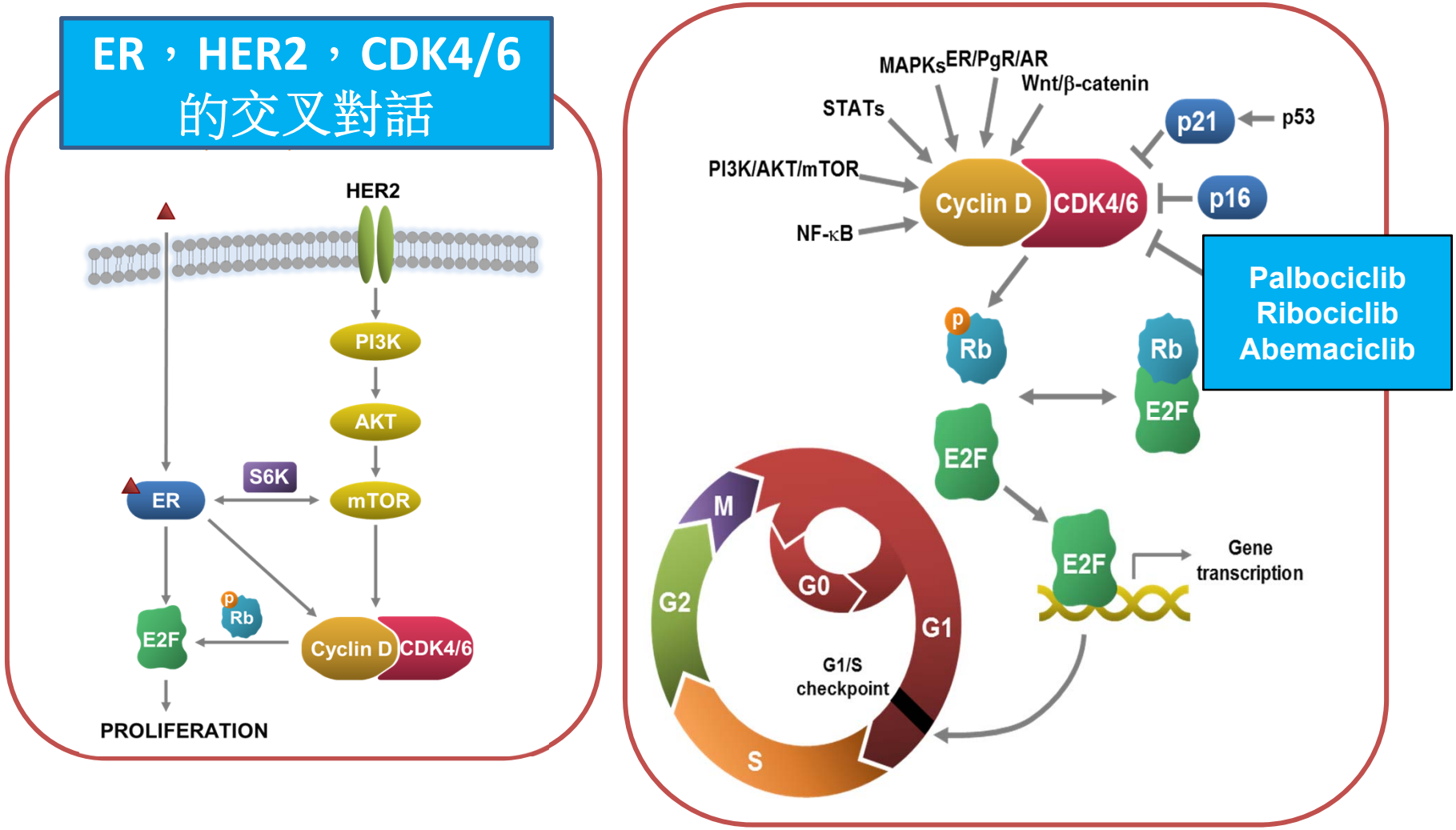
- 對末期乳癌病患，**Everolimus+**內分泌治療可以幫助：
  - √ 延長內分泌治療效益的持續時間
  - √ 提供全口服的治療方式，對病患相當方便
  - √ 延後需要化學治療的時間

發展中的HR+(荷爾蒙)受體陽性乳癌標靶藥物



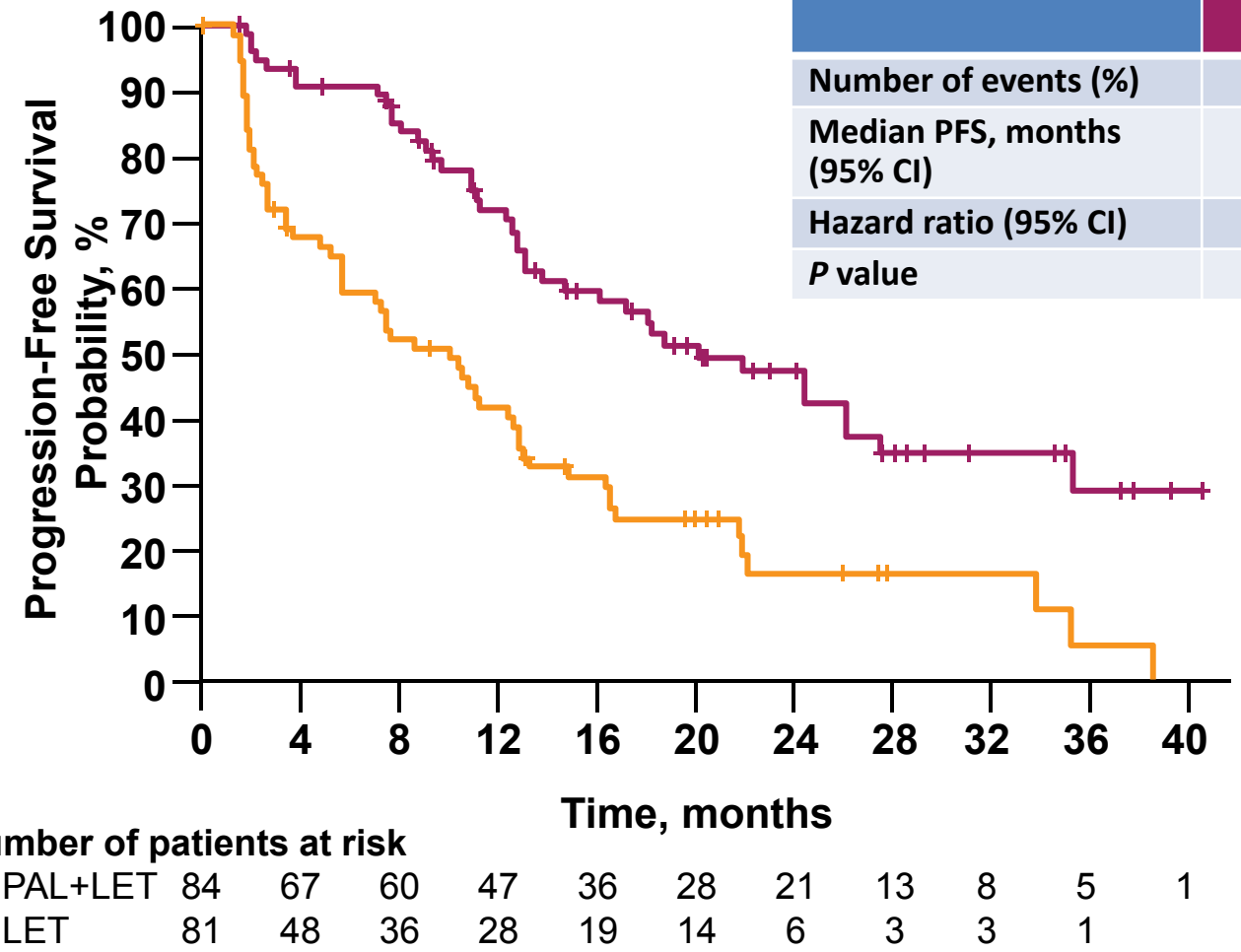
Data from 1. Yardley DA, et al. ASCO BC 2011, Abstract 268; 2. Osborne CK, et al. *Annu Rev Med.* 2011;62:233-247; 3. Yamnik RL, et al. *J Biol Chem.* 2009;284(10):6361-6369; 4. Zardavas D, et al. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(4):191-210; 5. Infante JR, ASCO 2014, Abstract 2528.

CDK4/6 抑制劑



Kim S, *et al. AACR-NCI-EORTC* 2013; Abstract B264; Rader J, *et al. Clin Cancer Res* 2013;19:6173–6182; Finn RS, *et al. Breast Cancer Res* 2009;11:R77; Thangavel C, *et al. Endocr Relat Cancer* 2011;18:333–345.

PALOMA-1/TRIO-18/Study 1003:
無惡化存活期 (Overall Population)



	PAL+LET (n = 84)	LET (n = 81)
Number of events (%)	41 (49)	59 (73)
Median PFS, months (95% CI)	20.2 (13.8-27.5)	10.2 (5.7-12.6)
Hazard ratio (95% CI)	0.488 (0.319-0.748)	
P value	.0004	

Number of patients at risk

PAL+LET	84	67	60	47	36	28	21	13	8	5	1
LET	81	48	36	28	19	14	6	3	3	1	

Abbreviations: CI, confidence interval; LET, letrozole; PAL, palbociclib; PFS, progression-free survival.

Finn RS, et al. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.

總結

- 乳腺癌是一種常見腫瘤，我們已累積許多經驗醫治和處理這病
- 治療目標：
  - 前期，輔助（早期）
  - 舒援（遠處轉移）
- 治療方法：手術，電療，藥物
  - 藥物 — 化療，荷爾蒙治療，靶標治療

這幾年研究不斷突破，越來越多有效果的新藥面世

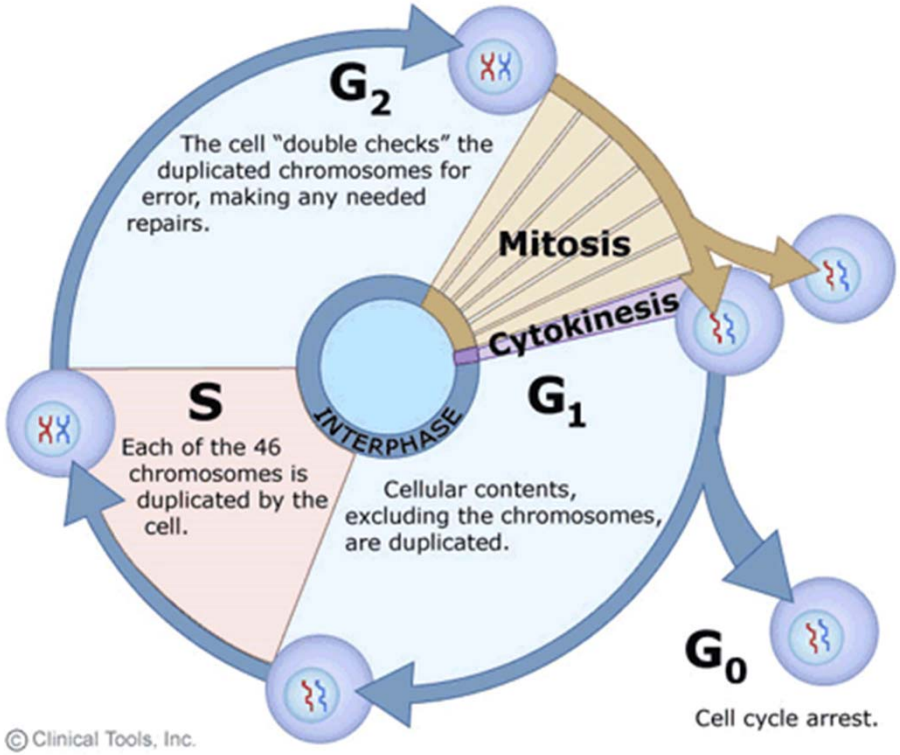
知己知彼 - 了解乳癌治療及藥物治療副作用

Dr. Joanne Chiu

Ms. Ritchie Kwok

傳統化療藥的副作用

- 其他生長得快的細胞
- 脫髮
- 影響血細胞
  - 白血球
  - 血小板
  - 紅血球
- 嘔吐
- 口腔潰瘍
- 疲倦



荷爾蒙治療

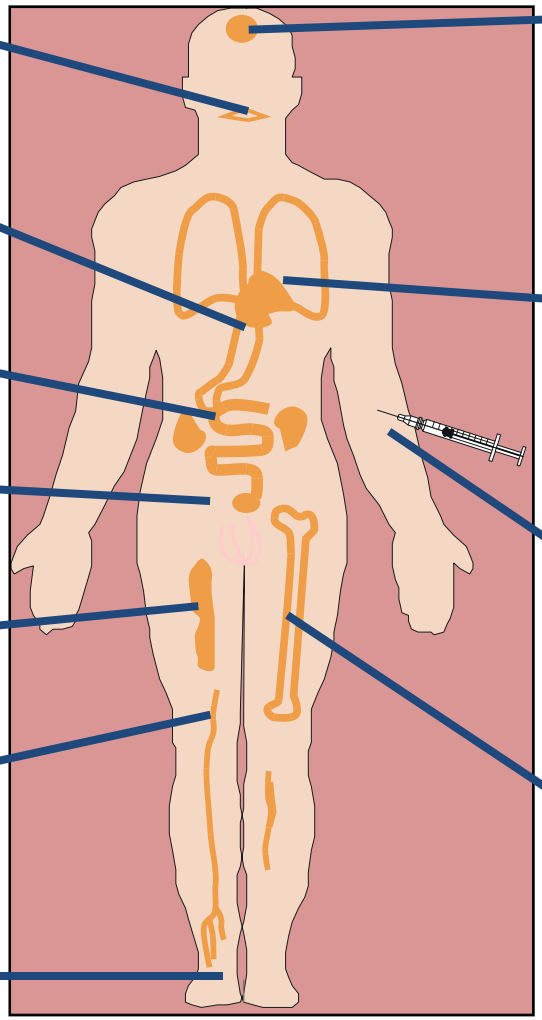
類別	核准的藥品	副作用
選擇性雌激素受器調節因子 Selective estrogen receptor modulators (SERMs)	Tamoxifen	熱潮紅、陰道分泌物或出血、月經不規則、子宮癌風險增加、血塊
芳香酶抑制劑 Aromatase inhibitors (AI)	Letrozole Anastrozole Exemestane	肌肉痛、關節僵硬、骨骼變薄、骨質疏鬆、骨折
雌激素受器調低因子 Estrogen receptor downregulators (ERDs)	Fulvestrant	熱潮紅、反胃、疲倦

HER2+標靶治療

新一代抗癌藥物，能針對癌細胞的特別生長基因和它們所產生的蛋白(即癌細胞的生物標記)，抑制癌細胞的生長或殺死癌細胞，它們通常副作用較少，一般稱為標靶藥物。

類別	核准的藥品	副作用
上皮細胞生長因子受體抑制劑 (EGFR inhibitor)	曲妥珠單 (Trastuzumab)	腹瀉、刺激注射部位皮膚發红、反胃、嘔吐、口腔潰瘍、肚子痛、心臟功能受損
	拉帕替尼 (Lapatinib)	腹瀉、胃部不適、皮疹、口腔潰瘍
	T-DM1 (Trastuzumab emtansine)	疲倦反胃、肌肉骨骼痛、頭痛、便秘
HER2聚化抑制劑的單克隆抗體	帕妥珠單抗 (Pertuzumab)	心臟問題、腹瀉、反胃、嘔吐、疲倦、食欲不振、暫時性脫髮

化療的副作用



口腔黏膜炎

噁心和嘔吐

肚瀉

暫時或永久收經

肌肉疼痛

神經損害

水腫

脫髮

心臟功能受損

局部組織反應

骨髓壓抑，
血細胞數目減少

手足綜合症

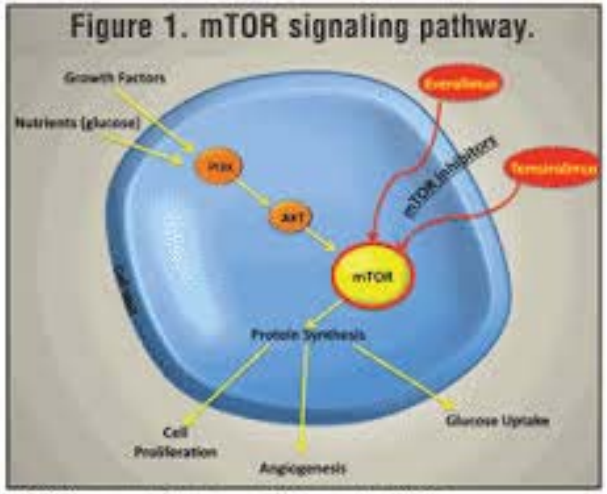
藥物外滲

• 標靶治療常見的副作用

- 副作用
  - 脫髮
  - 嘔吐
  - 降低白血球
  - 影響心臟
  - 皮膚紅疹
- 雙標靶治療
- 可與化療一同使用

Everolimus 可能出現的副作用

口腔炎
紅疹
疲倦
腹瀉
噁心
食慾降低
非感染性的肺間質炎
高血糖



mTOR: mammalian target of rapamycin; PI3K: phosphoinositide 3-kinase.

口腔炎

- 潰瘍融合或形成假膜
- 症狀在開始治療後頭兩個星期出現
- 適當預防及處理能減輕嚴重性或痊癒
- 治療後兩個月新個案不常見

口腔潰瘍或口瘡

舒緩小貼士[4,5]

- 使用柔軟的牙刷刷牙
- 使用不含酒精的漱口水
- 避免進食太硬的食物（如多士、堅果）
- 避免進食一些會再次引起口腔潰瘍的食物（如朱古力、咖啡）
- 適當紓緩壓力（如運動、瑜珈）

在一些嚴重情況下，醫生或會處方藥物，加速傷口癒合。

紅疹

- 症狀在開始治療後頭幾個星期至頭幾個月出現
- 上肢和軀體發癢的丘疹；頭皮和臉部毛囊炎分佈

紓緩小貼士[12]

- 避免抓癢患處
- 使用性質溫和、不含酒精的肥皂或清潔用品
- 使用溫水代替熱水洗澡
- 每天至少兩次於皮膚塗抹保濕霜，保持皮膚濕潤
- 避免陽光直射；外出時，可使用適當的防曬措施（如塗抹防曬、穿著長袖衣物）

醫生亦可能處方一些外用藥物來紓緩乾燥、痕癢的皮膚。

非感染性肺炎

- 非感染、非惡性
- 相對地非侵略性
- 放射性檢查顯示肺部浸潤
- 症狀在治療後頭四個月出現
- 無症狀或非具體征兆和症狀
  – 如咳嗽、氣促、呼吸困難

- 中斷或終止藥物治療能逆轉
- 如發現以上症狀，應立刻通知你的醫生或醫務人員

1. Dabydeen DA, et al. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1519-1524; 2. Porta C, et al. *Eur J Cancer.* 2011;47(9):1287-1298;
3. White DA, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(3):396-403.