

乳癌治療新趨勢

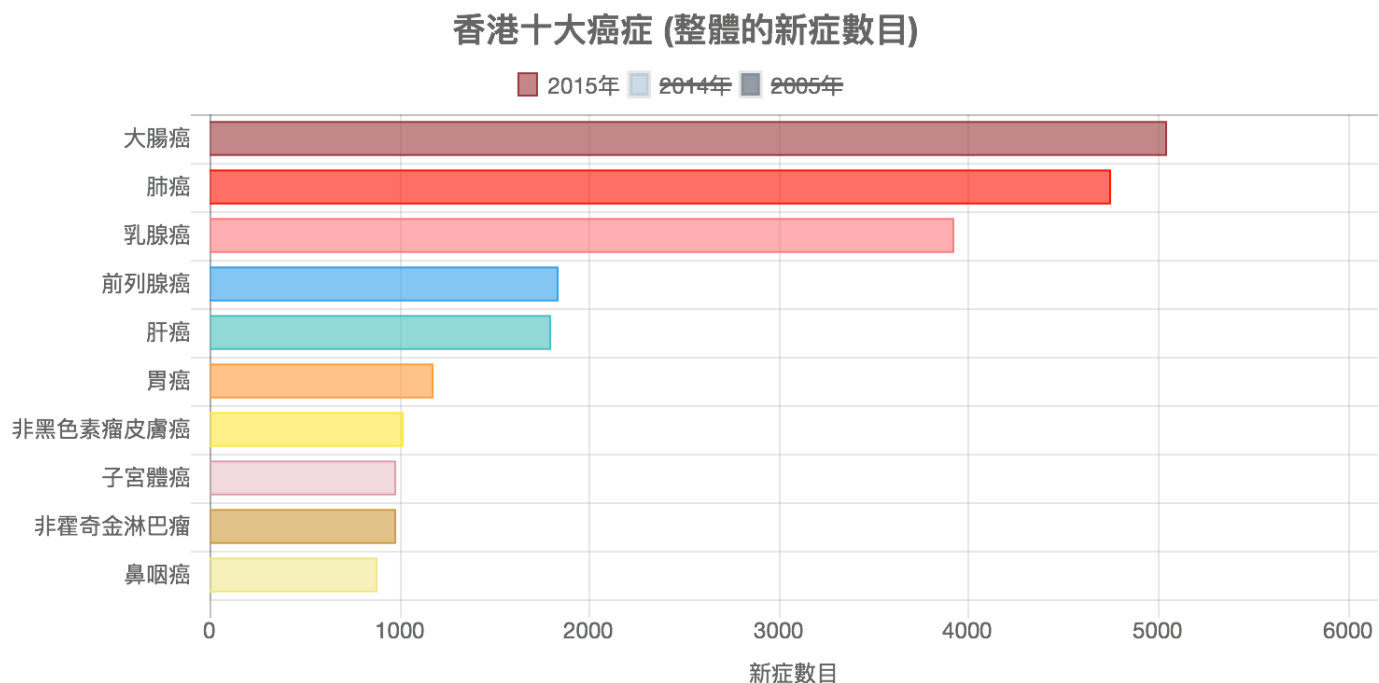
張天怡醫生

臨床腫瘤科專科醫生



乳癌

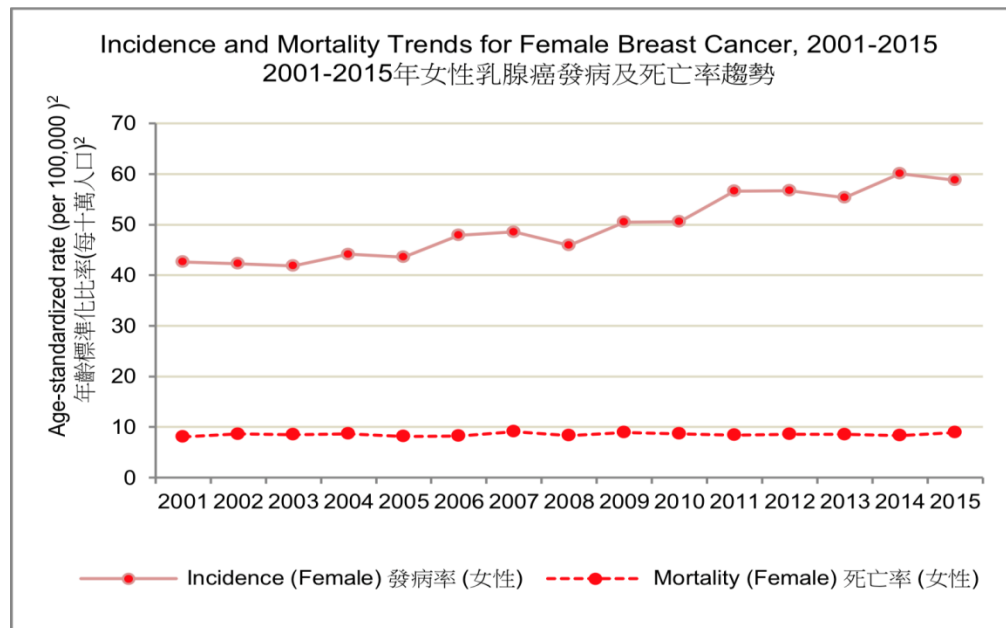
- 在本港常見癌症中排名第三¹
- 是香港女性最常見的癌症



1. Hong Kong Cancer Registry, Hospital Authority. <http://www3.ha.org.hk/cancerreg/tc/allagesresult.asp>. Accessed on 13 April 2018.

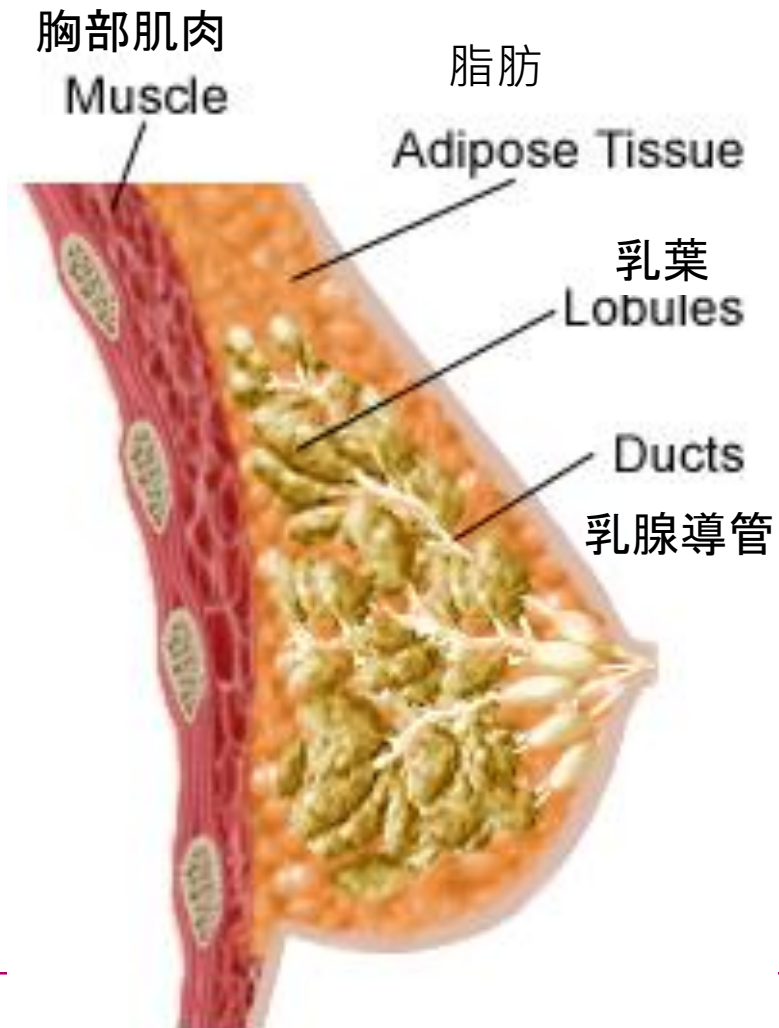
乳癌

- 每年約有3900宗新症，平均有600宗死亡個案
- 平均每16名女性便有一人會患上乳癌，而每99名女性便有一個人會患上乳癌而死亡
- 發病年齡大多介乎55歲¹

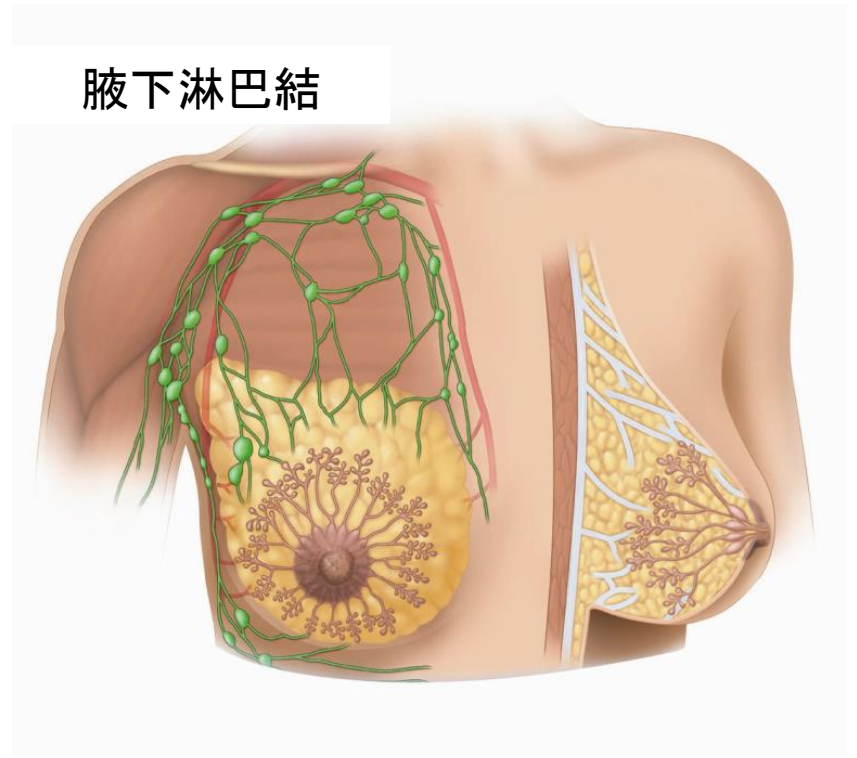


乳房結構

Side View of Breast



腋下淋巴結



乳癌的徵狀

.....

乳房

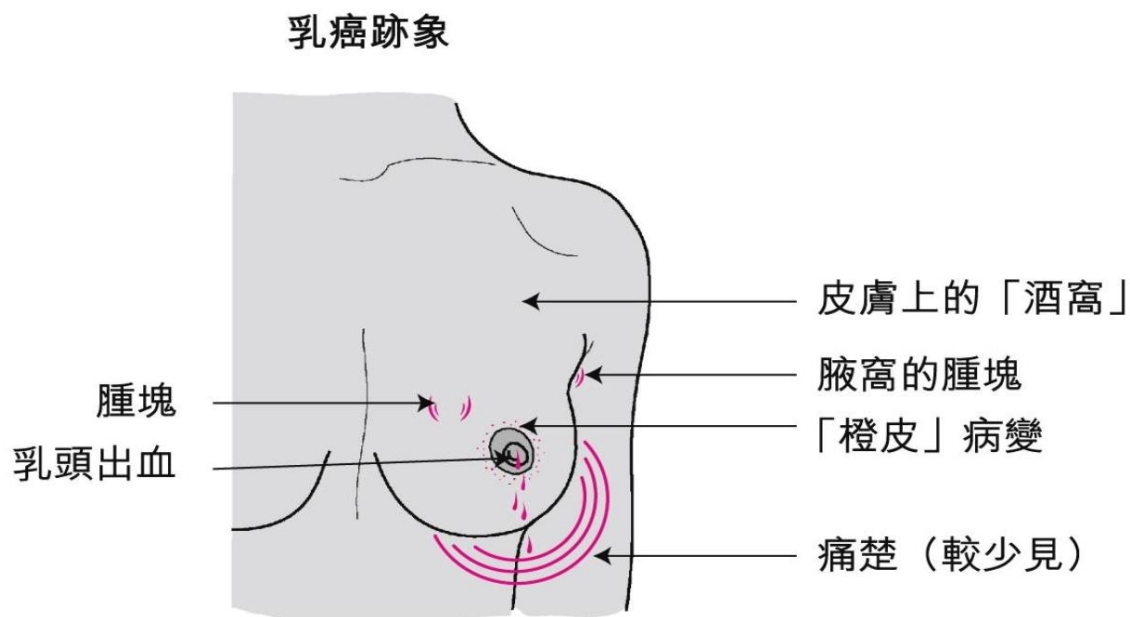
- 形狀或大小改變
- 皮膚凹陷
- 皮膚變厚或出現硬塊

乳頭

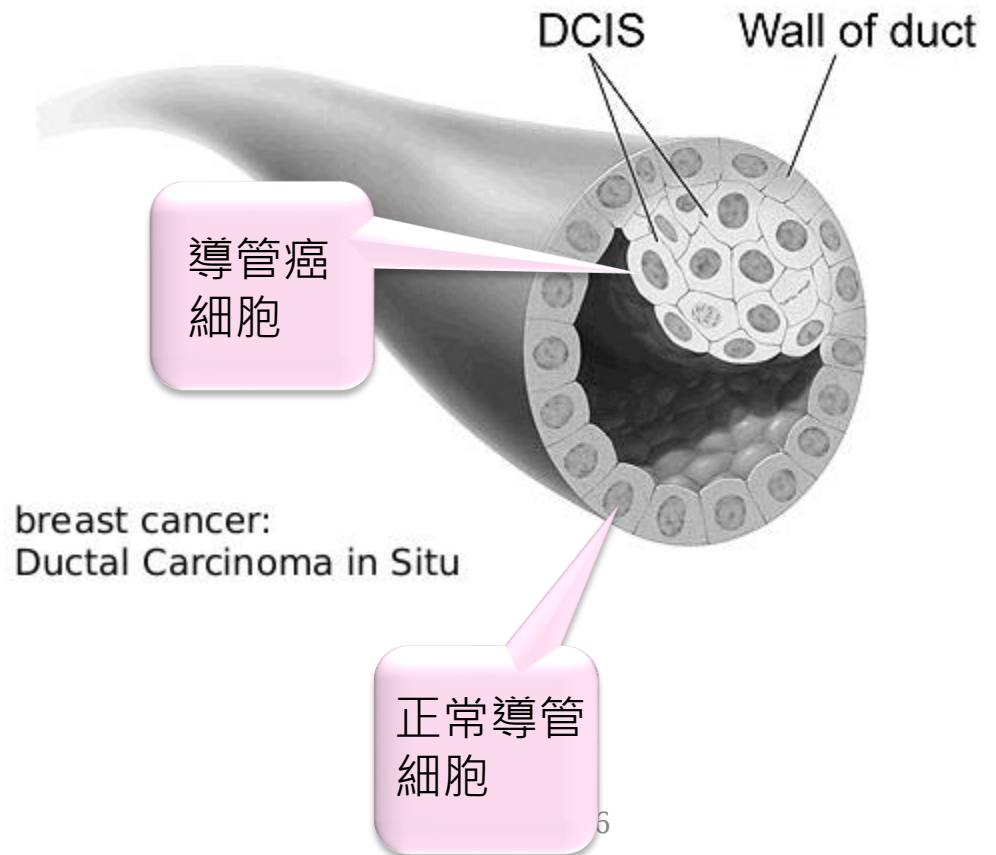
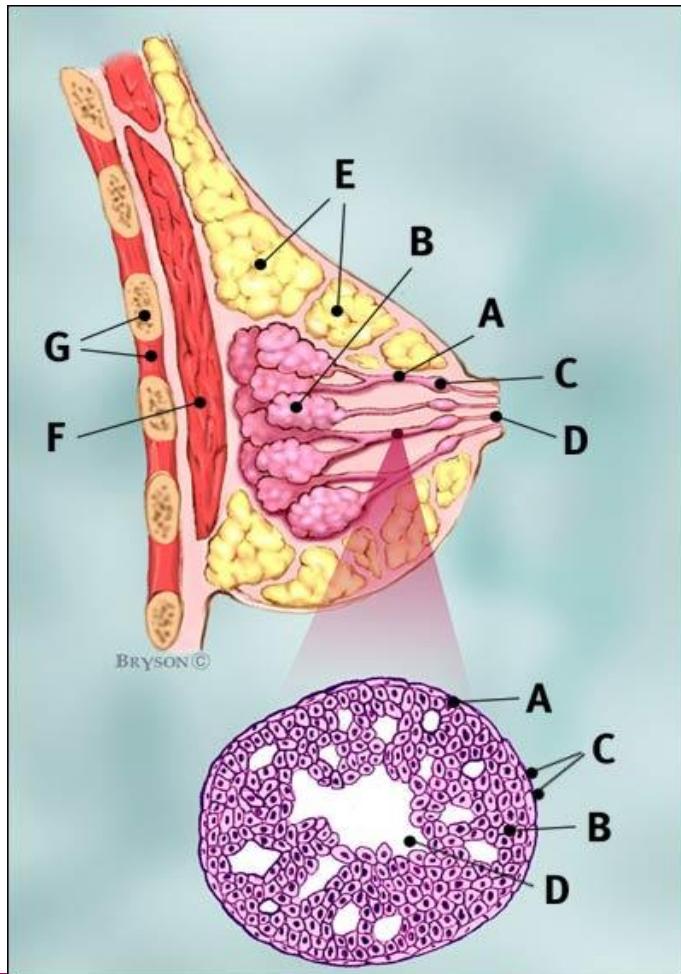
- 乳頭內陷
- 出現硬塊或變厚
- 流出血跡(罕見)

手臂

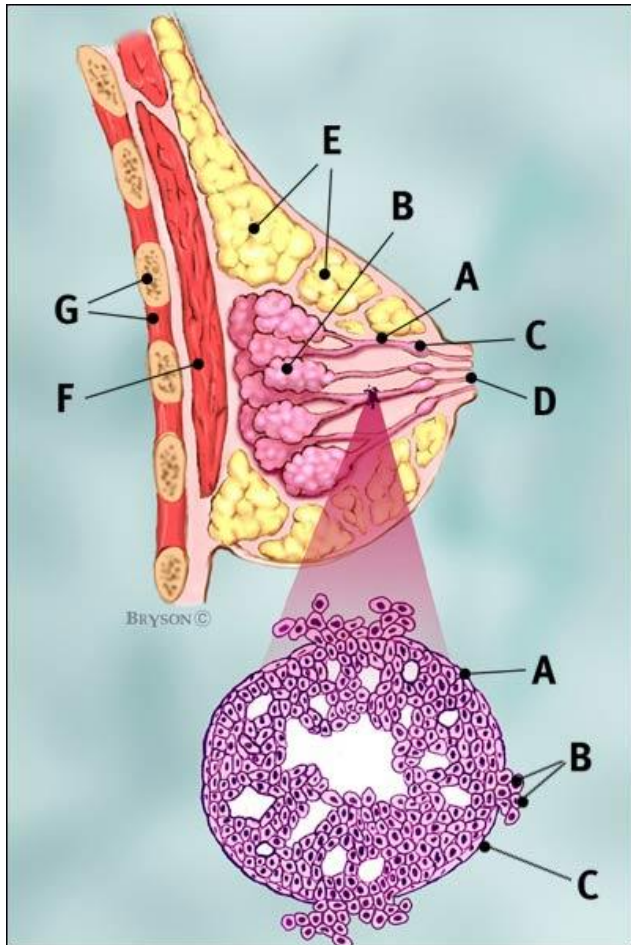
- 腋下腫脹或有硬塊



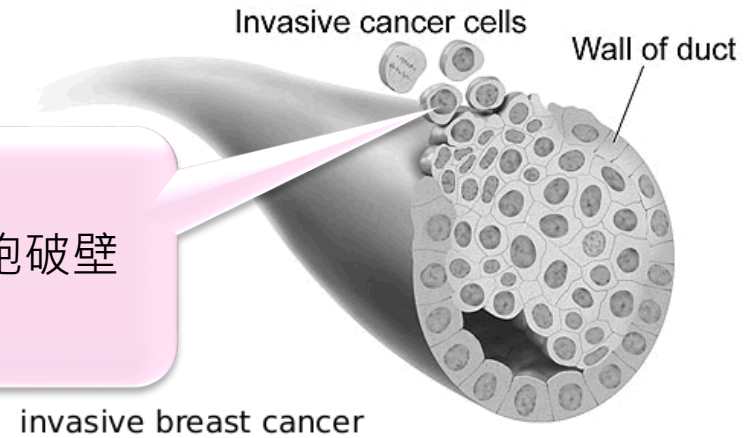
導管原位癌 (DCIS)



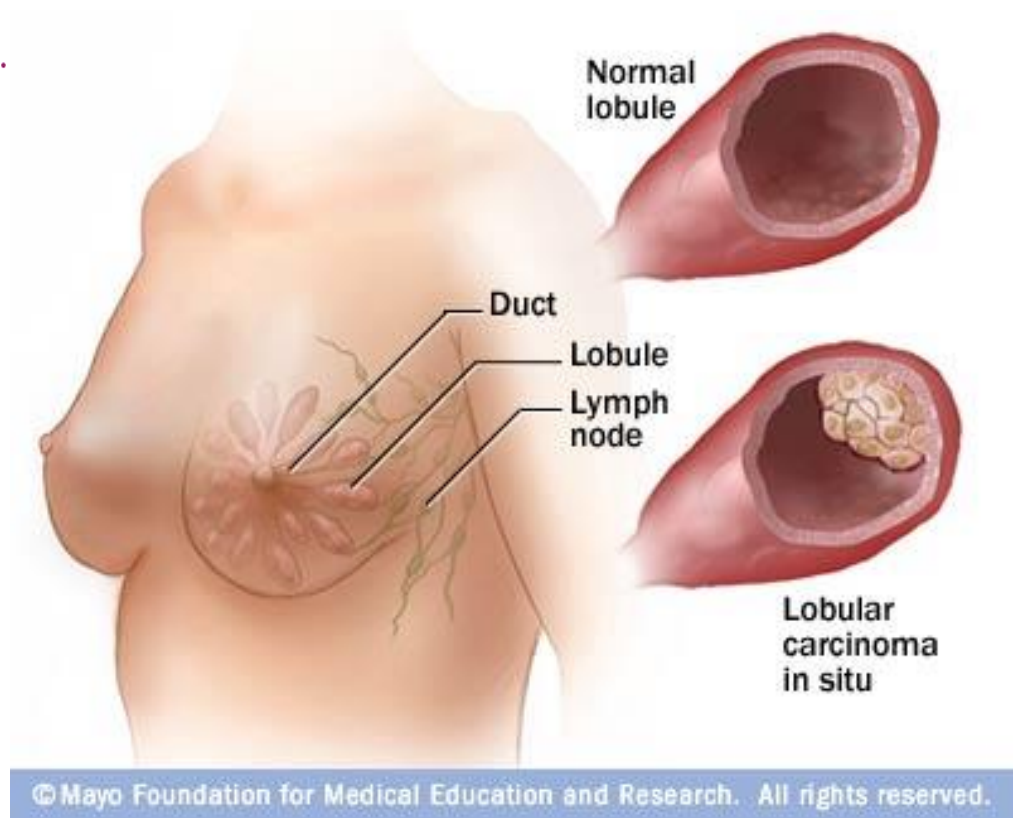
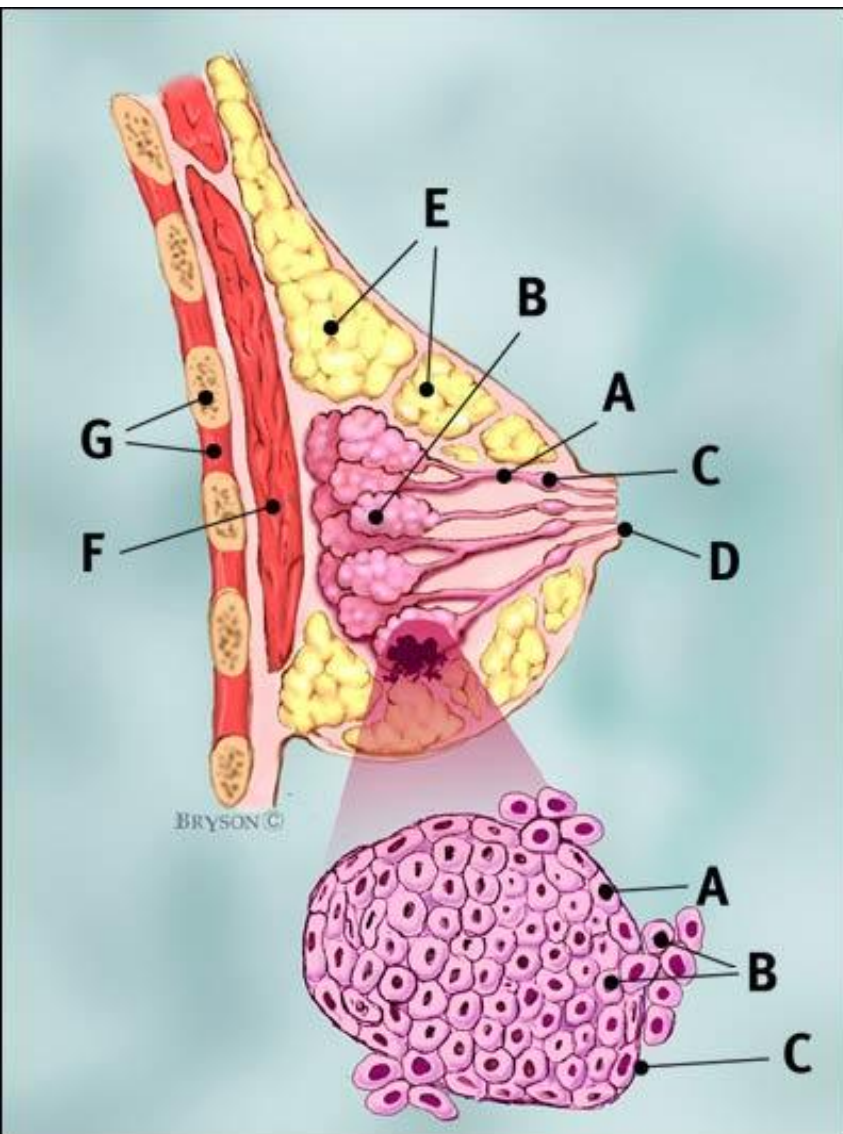
侵襲性導管癌



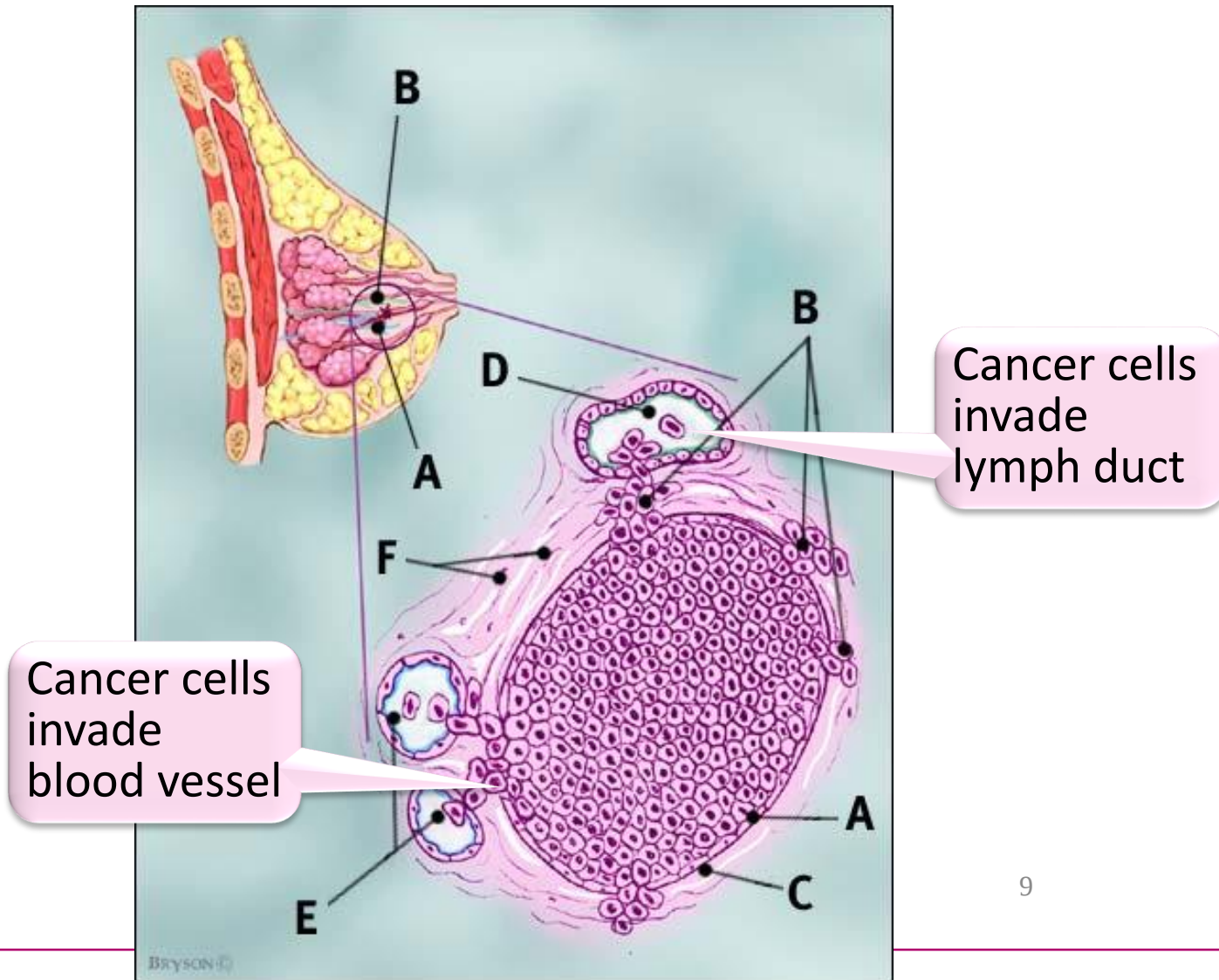
導管癌細胞破壁



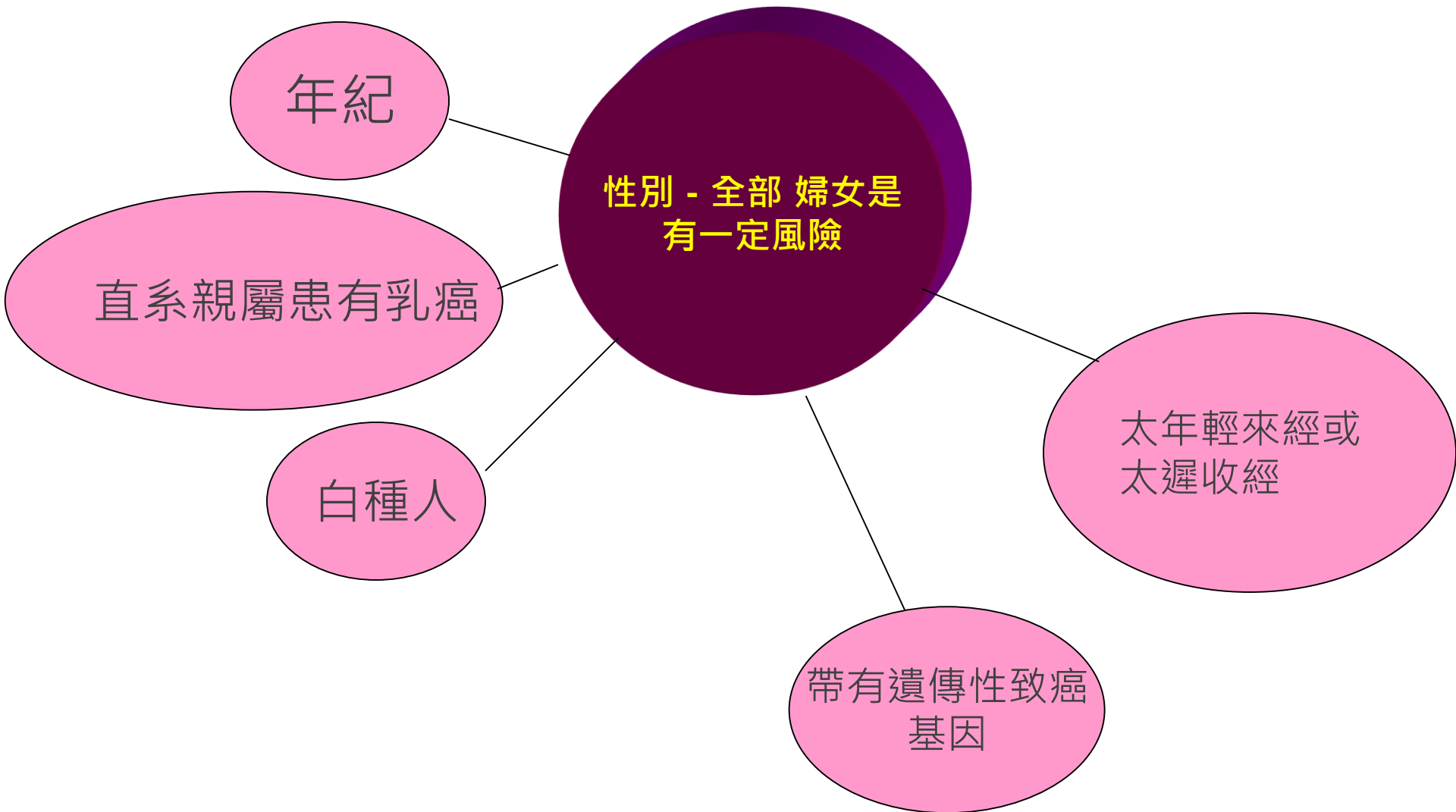
侵襲性小葉癌 (ILC)



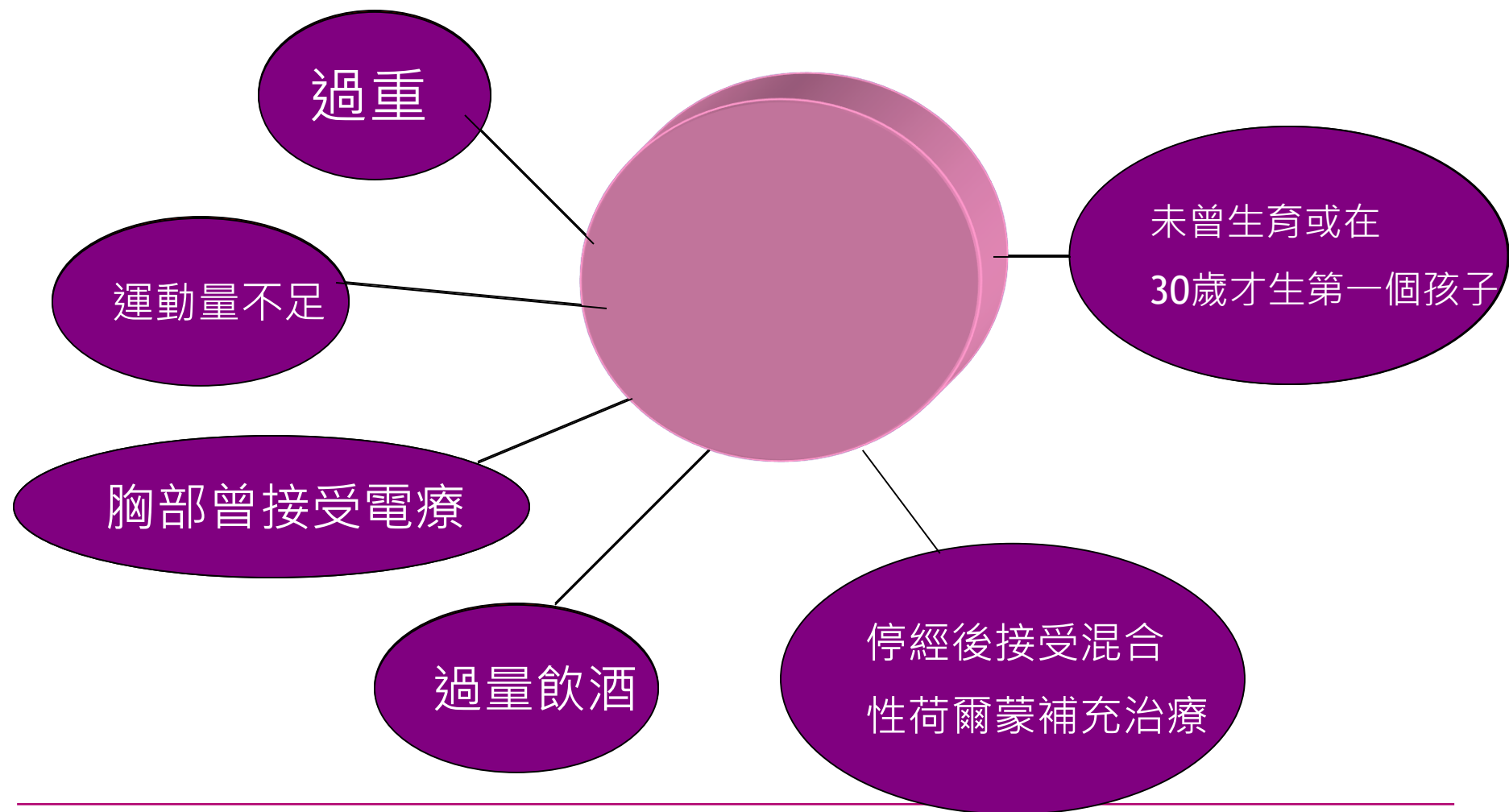
癌症也可侵襲淋巴或血管 - 轉移性乳腺癌



乳癌的成因



乳腺癌危險因素可以控制



BRCA基因突變：遺傳性高

.....

- BRCA基因突變遺傳性高，約有50%機會遺傳至下一代



乳癌的診斷

- 磁力共振造影
- 乳房X光造影檢查
- 超聲波掃瞄
- 活組織檢驗

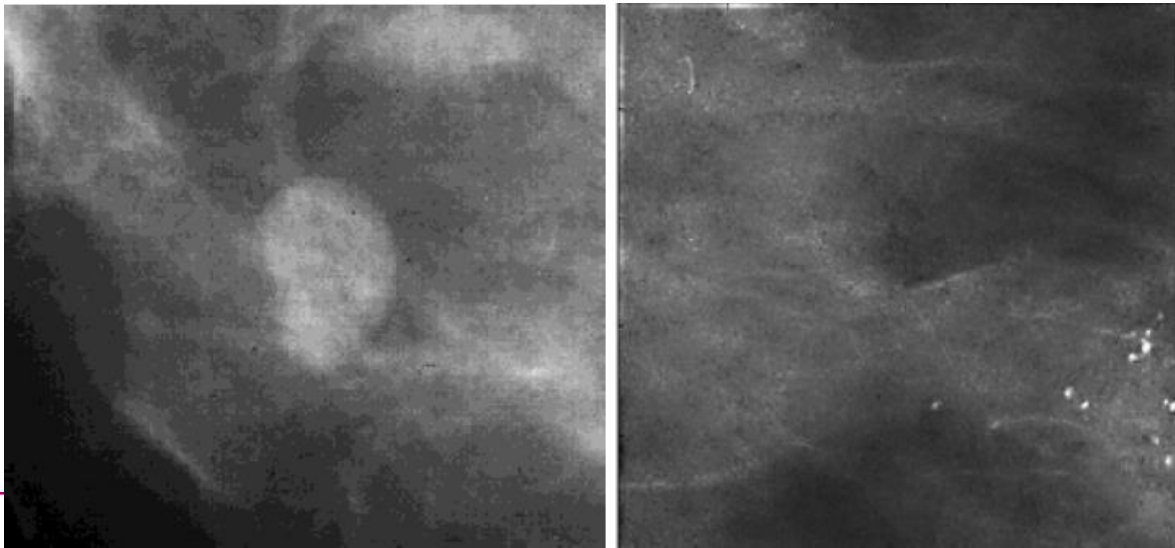


乳腺X光

兩個最重要的乳房X線照相指標

塊狀

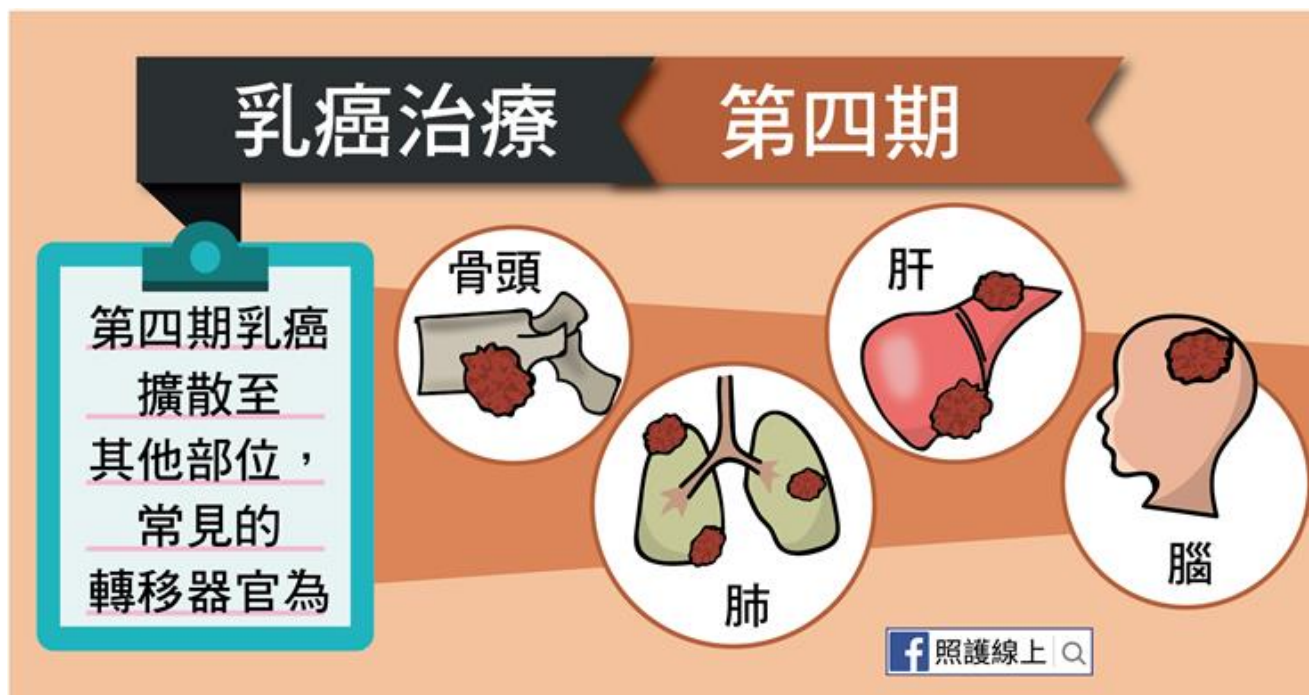
微量鈣化：在鈣的軟質組織中，有時可能表明早期癌症，鈣質顆粒的細小斑點。



乳癌的階段

.....

- 主要分零至四期
- 數字小代表屬早期，而數字越大代表屬越接近晚期
- 第四期代表癌細胞已經由乳房擴散至其他器官



癌症分期

分為4期：

癌症期數	簡介
第0期	原位癌
第一期	腫瘤少於二厘米, 沒有淋巴結影響
第二期	腫瘤二至五厘米, +/-淋巴結受影響
第三期	視乎腫瘤的大小及淋巴結受影響的幅度; 腫瘤受影響的幅度越大, 越多淋巴結受到癌細胞影響, 癌症期數越後
第四期	腫瘤已擴散至乳房以外的器官及組織

Reference:

Smart Patient, Hospital Authority. Available at: http://www21.ha.org.hk/smartpatient/tc/cancerin_focus/details.html?id=153 (Accessed on 12th December 2013)

乳癌治療的目標

- 控制腫瘤
- 延長壽命
- 紓緩症狀
- 保持生活質素

如何選擇治療方法 -- 個人化治療？

.....

- 手術切除
 - 放射治療
 - 化學治療
 - 賀爾蒙治療
 - 標靶治療
 - 其他藥物
-

治療考慮因素

.....

- 患者特性: 年齡 (是否停經), 以往的治療
- 腫瘤特性: 腫瘤的生長速度, 淋巴擴散及轉移其它部位,
- 分子亞型: 荷爾蒙受體(ER/PR)/ HER2受體
- 患者的意願及其健康狀況
- 臨床研究
- 治療毒性特性

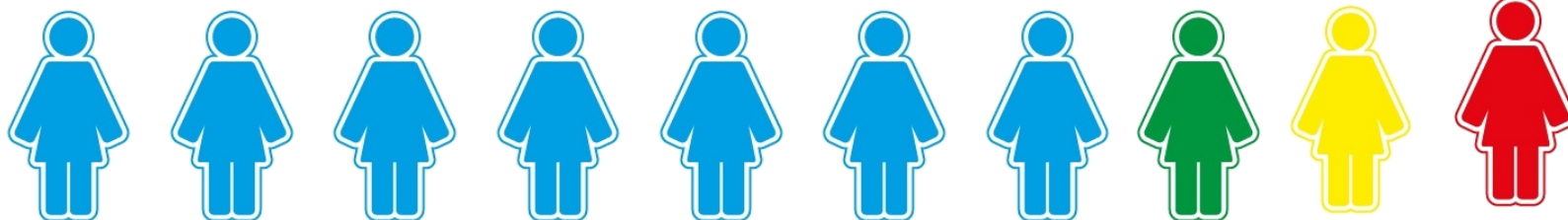
乳癌的分類^{1,2}

雌激素受體呈陽性(ER+)/
黃體素受體呈陽性 (PR+)
此類癌細胞的生長主要受荷爾蒙影響，
這類腫瘤生長速度一般較慢

79.5%

三陰性乳癌
荷爾蒙受體及HER2受體都呈陰性，
多見於年輕女性，惡性也較高

12%



第二型人類上皮生長因子受體呈陽性
(HER2+)

癌細胞擁有較多HER2受體，
這類癌細胞的生長及擴散速度也較快

21.7%

1. American Cancer Society, 2016. Breast Cancer. Available at: <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>> [Accessed: August 8, 2016].

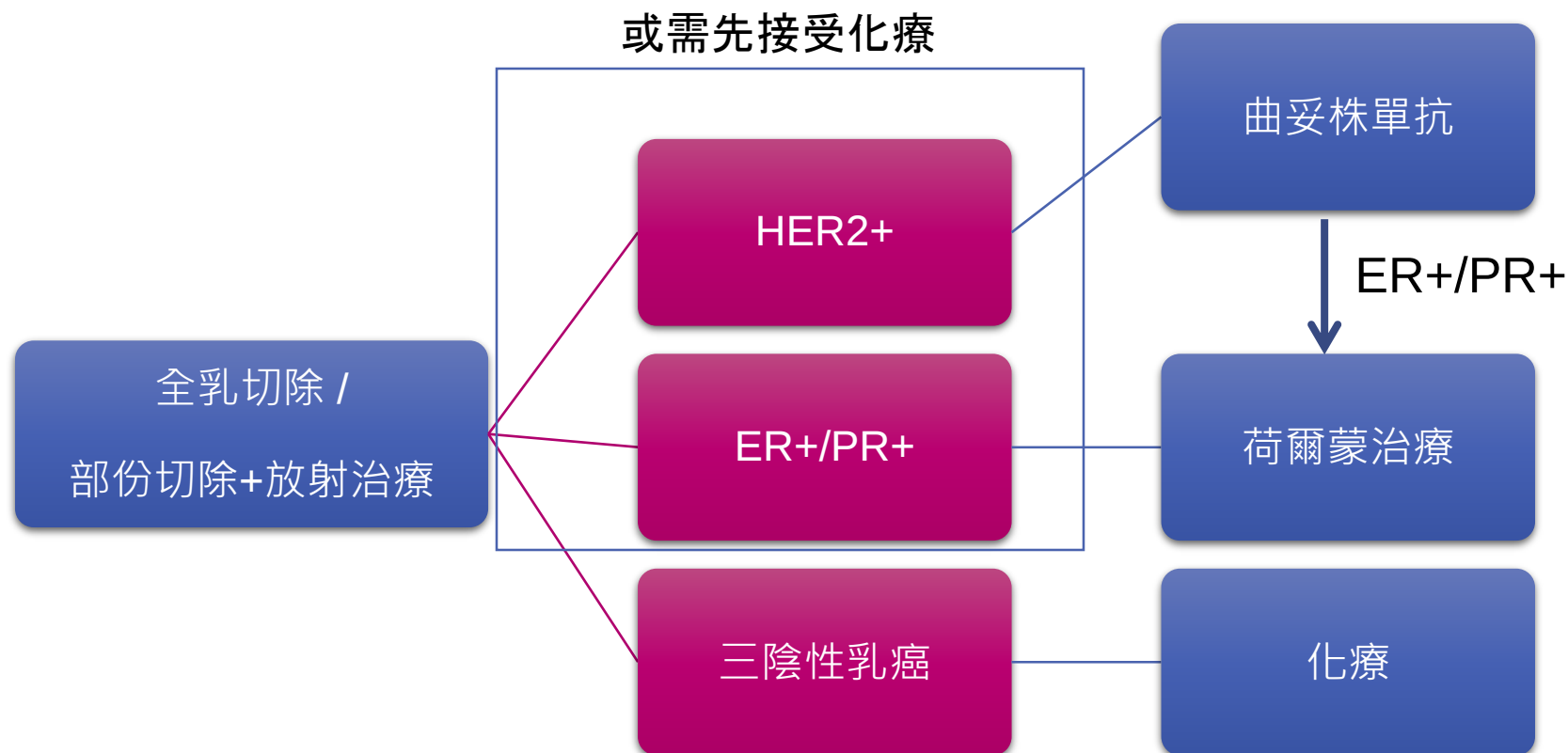
2. Hong Kong Breast Cancer Foundation. Hong Kong Breast Cancer Registry Report No. 7. 2015.

分子亞型 (MOLECULAR SUBTYPES)

現時，基於分子亞型，乳癌大可分為:

	Luminal A	Luminal B	Her2 positive	Triple negative (85% basal-like)
Percentage at diagnosis	40%	20%	10-15%	15-20%
Receptor expression	Estrogens and progesterone	Her2		
Treatment strategies	Chemotherapy	Chemotherapy	Chemotherapy	Chemotherapy
		Her2 targeted therapies		
	Hormonal manipulation			
	Novel targeted therapies	Novel targeted therapies	Novel targeted therapies	Novel targeted therapies

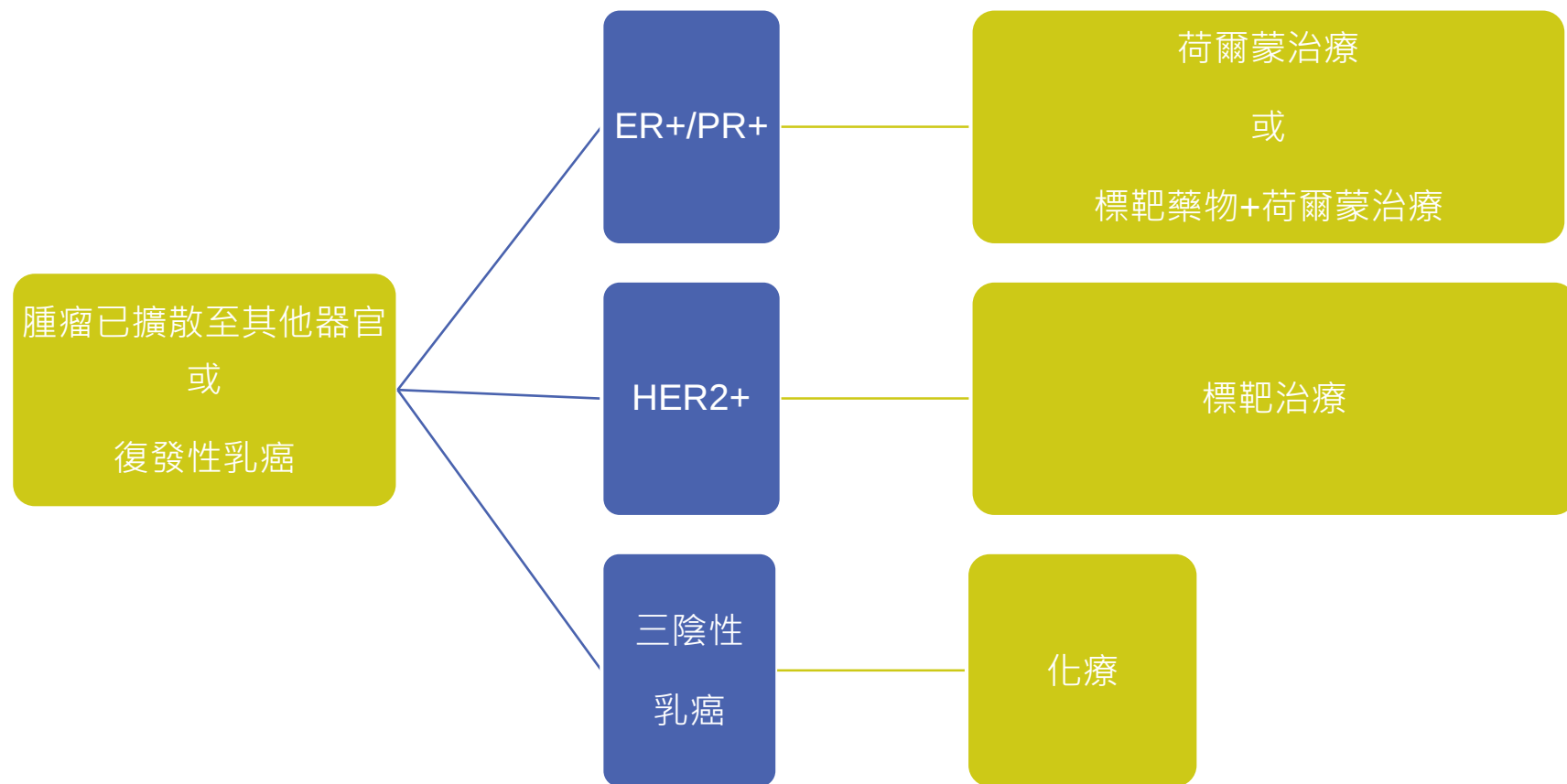
不同期數的乳癌治療方法¹ (第I期)



不同期數的乳癌治療方法 (第II/III期)¹

- ❖ 與治療方與第I期相似
- ❖ 如欲進行局部切除手術，需要在手術前接受化療/荷爾蒙/曲妥株單抗治療，視乎乳癌類型而定

不同期數的乳癌治療方法 (第IV期)¹

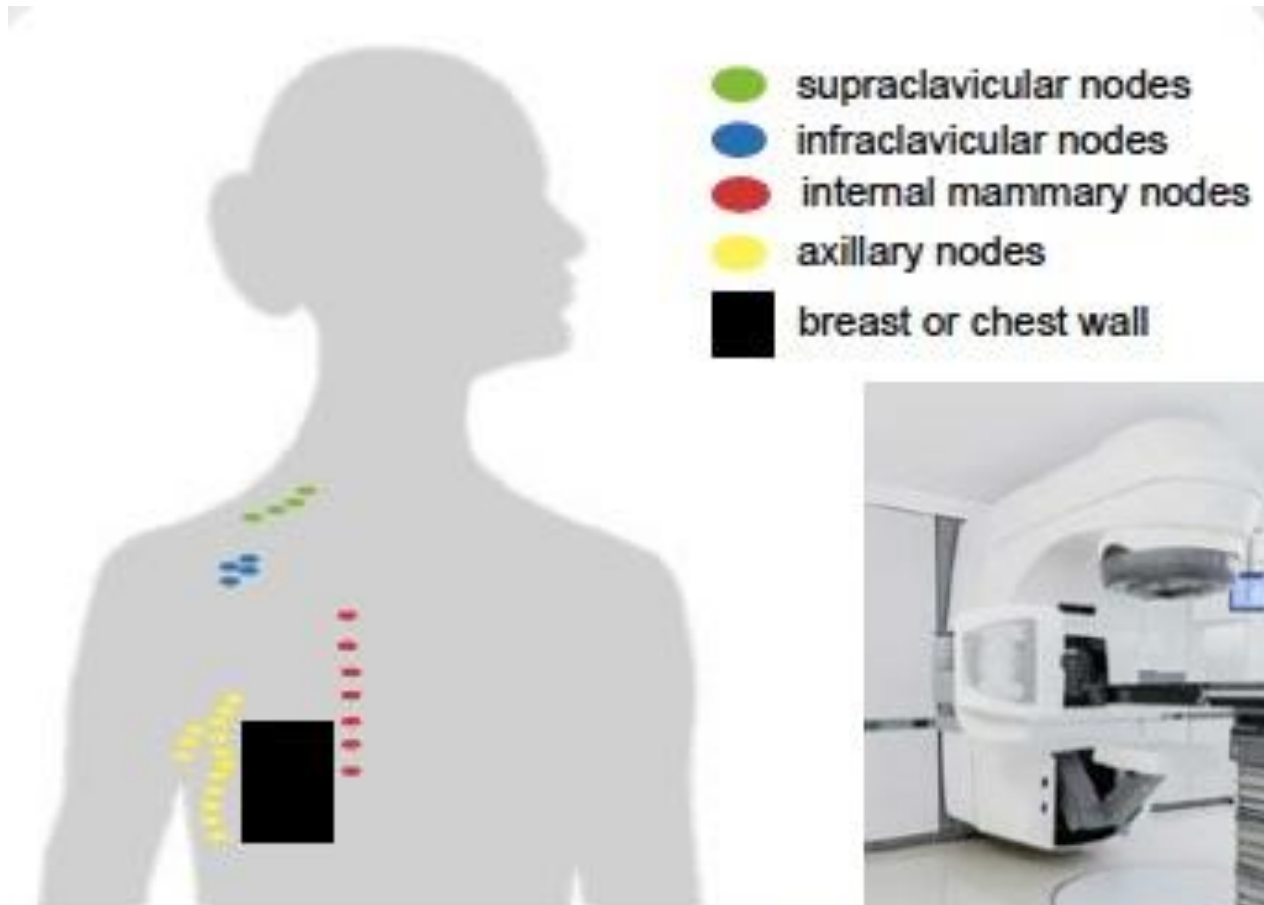


❖ 倘若晚期乳癌患者乳房出現潰爛或傷口，也可考慮再加手術或電療處理

放射治療

利用高能量的射線照射受腫瘤受影響的部位，直接殺死癌細胞

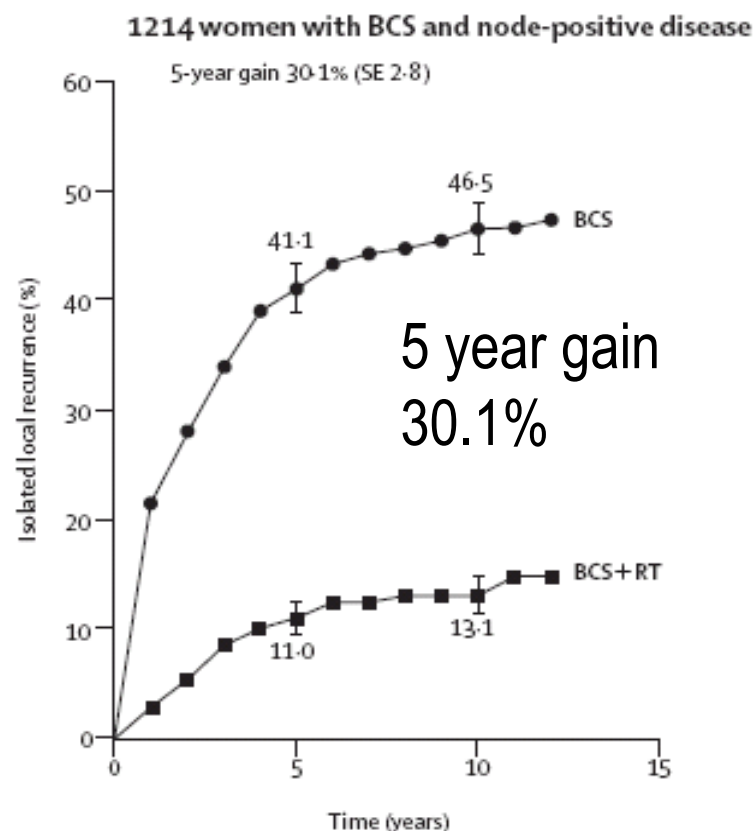
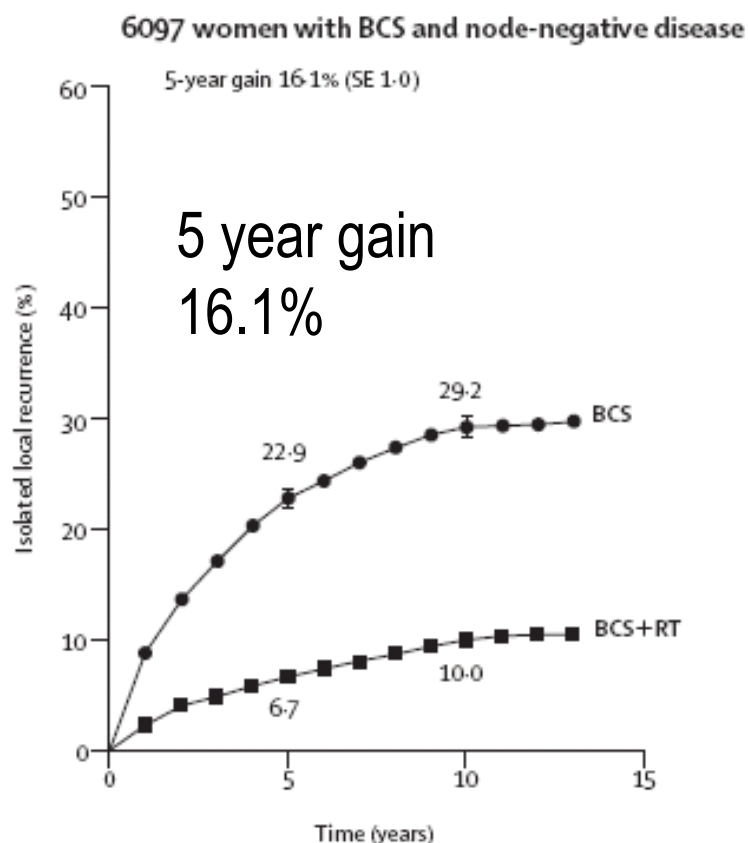
.....



Copyright © 2017 National Comprehensive Cancer Network®



在局部切除手術患者，加上放射治療能減少 原位復發達三成



……放射治療適用情況……

局部切除手術患者（原位癌侵襲性導管癌癌）

完成全乳切除手術但腫瘤較大或淋巴結已受癌細胞影響的患者

•副作用

•乳房腫脹

•受照射的位置發紅、長出水泡或脫皮

•疲倦

•部份手臂神經受損

•淋巴水腫(腋下放射治療)

標靶治療

- Anti-HER2+
 - Trastuzumab
 - Pertuzumab
 - T-DM1
 - lapatinib
-

賀爾蒙治療

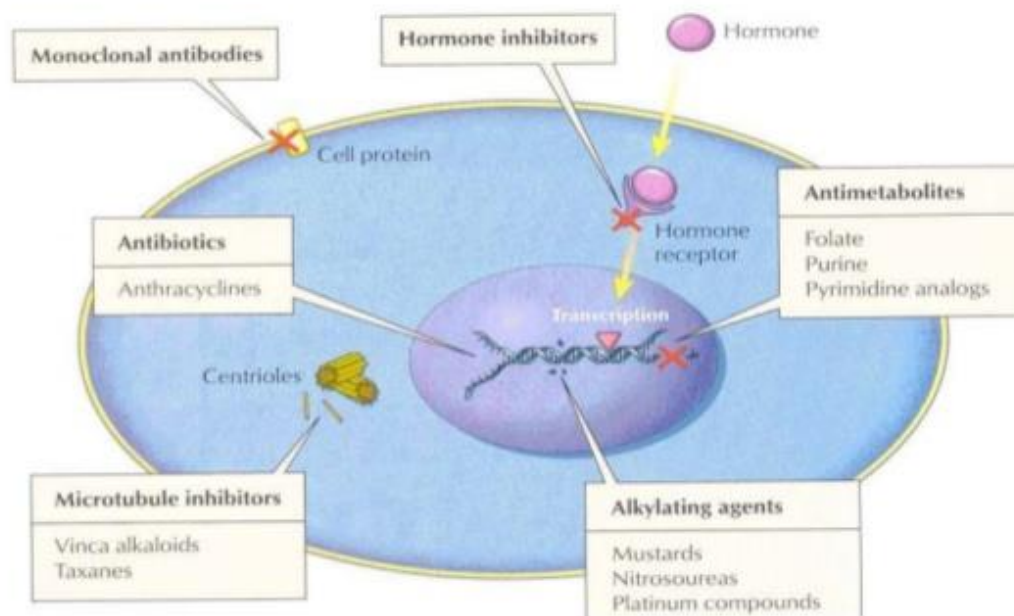
.....

- Anti-Estrogens :
 - tamoxifen, Fulvestrant, Toremifene
 - Aromatase Inhibitors (AIs):
 - Non-steroidal: Anastrozole, Letrozole
 - Steroidal: Exemestane
 - mTOR inhibitor
 - everolimus
 - CDK4/6 inhibitors
 - Palbociclib, ribociclib, abemaciclib
-

化學治療

- Capecitabine
- Eribulin
- Gemcitabine
- Paclitaxel/ Doxetaxel
- Vinorelbine

MECHANISM OF ACTION OF CHEMOTHERAPY AGENTS



.....化學治療.....

小紅莓類 Adriamycin,
Epirubicin

紫杉醇類 Taxol,
Taxotere

鉑金類 cisplatin,
carboplatin

吉西他濱
(gemcitabine)

卡培他濱
(capecitabine)

➤ 適用情況

➤ 手術後：消滅肉眼看不見的癌細胞，降低復發機會

➤ 手術前：縮小腫瘤，降低手術的創傷性

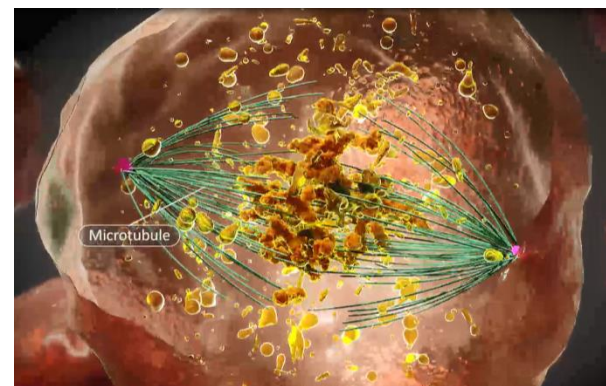
➤ 晚期乳癌：控制病情

ERIBULIN：新一類微管類化療藥物

.....

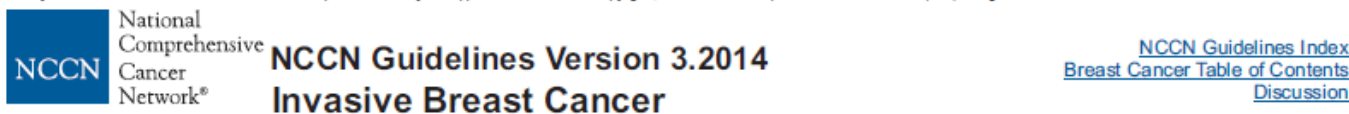
Halaven[®] (eribulin艾立布林)注射液

- Halichondrin B是從黑色海綿Halichondria okadai分離出來的產品，能有效抑制細胞分裂和導致腫瘤細胞死亡的微管動力抑制劑(microtubule dynamics inhibitor)。
- Halaven 透過血管重塑，減低癌細胞成長和轉移的風險。
- 用於治療局部晚期和轉移性乳癌患者且曾接受過至少一種針對轉移性乳癌之化學治療。



ERIBULIN 已納入在不同的國際乳癌治療指南

Printed by Charmaine Poon on 9/22/2014 10:05:24 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER¹

Preferred single agents:

Anthracyclines

- Doxorubicin
- Pegylated liposomal doxorubicin

Taxanes

- Paclitaxel

Anti-metabolites

- Capecitabine
- Gemcitabine

Other microtubule inhibitors

- Vinorelbine
- Eribulin

Chemotherapy combinations:

- CAF/FAC (cyclophosphamide/epirubicin/capecitabine)
- FEC (fluorouracil/epirubicin/capecitabine)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)
- Gemcitabine/carboplatin
- Paclitaxel/bevacizumab²

Preferred first-line agents for HER2-positive disease:

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel



SPECIAL ARTICLE

3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)

F. Cardoso^{1*}, A. Costa², E. Senkus³, M. Aapro⁴, F. André⁵, C. H. Barrios⁶, J. Bergh⁷, G. Bhattacharya⁸, L. Biganzoli⁹, M. J. Cardoso¹⁰, L. Carey¹¹, D. Corneliussen-James¹², G. Curigliano¹³, V. Dieras¹⁴, N. El Saghir¹⁵, A. Eniu¹⁶, L. Fallowfield¹⁷, D. Fenech¹⁸, P. Francis¹⁹, K. Gelmon²⁰, A. Gennari²¹, N. Harbeck²², C. Hudis²³, B. Kaufman²⁴, I. Krop²⁵, M. Mayer²⁶, H. Meijer²⁷, S. Mertz²⁸, S. Ohno²⁹, O. Pagani³⁰, E. Papadopoulos³¹, F. Peccatori³², F. Penault-Llorca³³, M. J. Piccart³⁴, J. Y. Pierga³⁵, H. Rugo³⁶, L. Shockey³⁷, G. Sledge³⁸, S. Swain³⁹, C. Thomssen⁴⁰, A. Tutt⁴¹, D. Vorobiof⁴², B. Xu⁴³, L. Norton⁴⁴ & E. Winer⁴⁵

Annals of Oncology 28: 16–33, 2017
doi:10.1093/annonc/mdw544
Published online 5 December 2016

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 23 (Supplement 1): S1–S10
doi:10.1093/annonc/mdw544

Locally recurrent or metastatic breast cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

F. Cardoso^{1,2}, N. Harbeck³, L. Fallowfield⁴, S. Kyriakides⁵ & E. Senkus⁶, on behalf of Guidelines Working Group^{*}

¹European School of Oncology, Milan, Italy; ²Breast Cancer Unit, Champalimaud Cancer Center, Lisbon, Portugal; ³Breast Center, Department of Gynaecology, and Comprehensive Cancer Center (CCC LMU), University of Munich, Germany; ⁴Brighton and Sussex Medical School, University of Brighton, Brighton, UK; ⁵Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

Published Ahead of Print on September 2, 2014 as 10.1200/JCO.2014.56.7479
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.56.7479>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Ann H. Partridge, R. Bryan Rumble, Lisa A. Carey, Steven E. Come, Nancy E. Davidson, Angelo Di Leo, Julie Gralow, Gabriel N. Hortobagyi, Beverly Moy, Douglas Yee, Shelley B. Brundage, Michael A. Danso, Maggie Wilcox, and Ian E. Smith

ERIBULIN 在晚期復發乳腺癌治療中的卓越療效：

.....

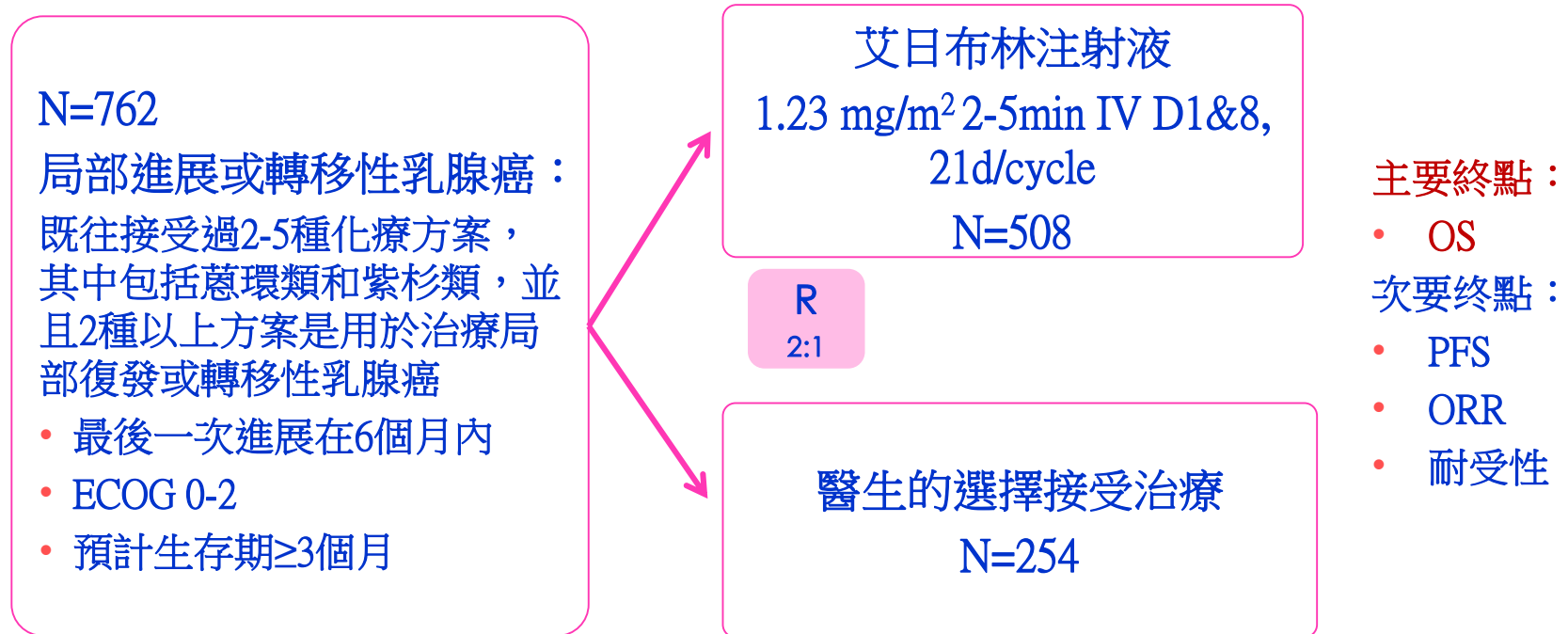
- Eribulin是**第一個也是唯一一個**單藥治療對比其他化療藥物獲得顯著**總存活期獲益**的化療藥物¹。
- EMBRACE研究更新數據顯示：接受較少既往治療的患者可以更多的從Halaven治療中獲益²。
- EMBRACE和301研究合併分析顯示³：HER2陰性和三陰性乳腺癌能延長其總存活期猶為明顯。
- Halaven耐受性良好，對比其他晚期化療藥物，未增加嚴重不良事件發生

EMBRACE = E_{isai} Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus Eribulin; MBC = metastatic breast cancer; OS = overall survival

1. Cortes J, O'Shaughnessy J et al. *Lancet*. 2011;377:914–923; 2. Blum J, Twelves C et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2010;Poster P6-13-01; 3. 2014. ASCO. Abstract no. 631[^]

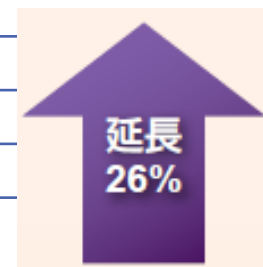
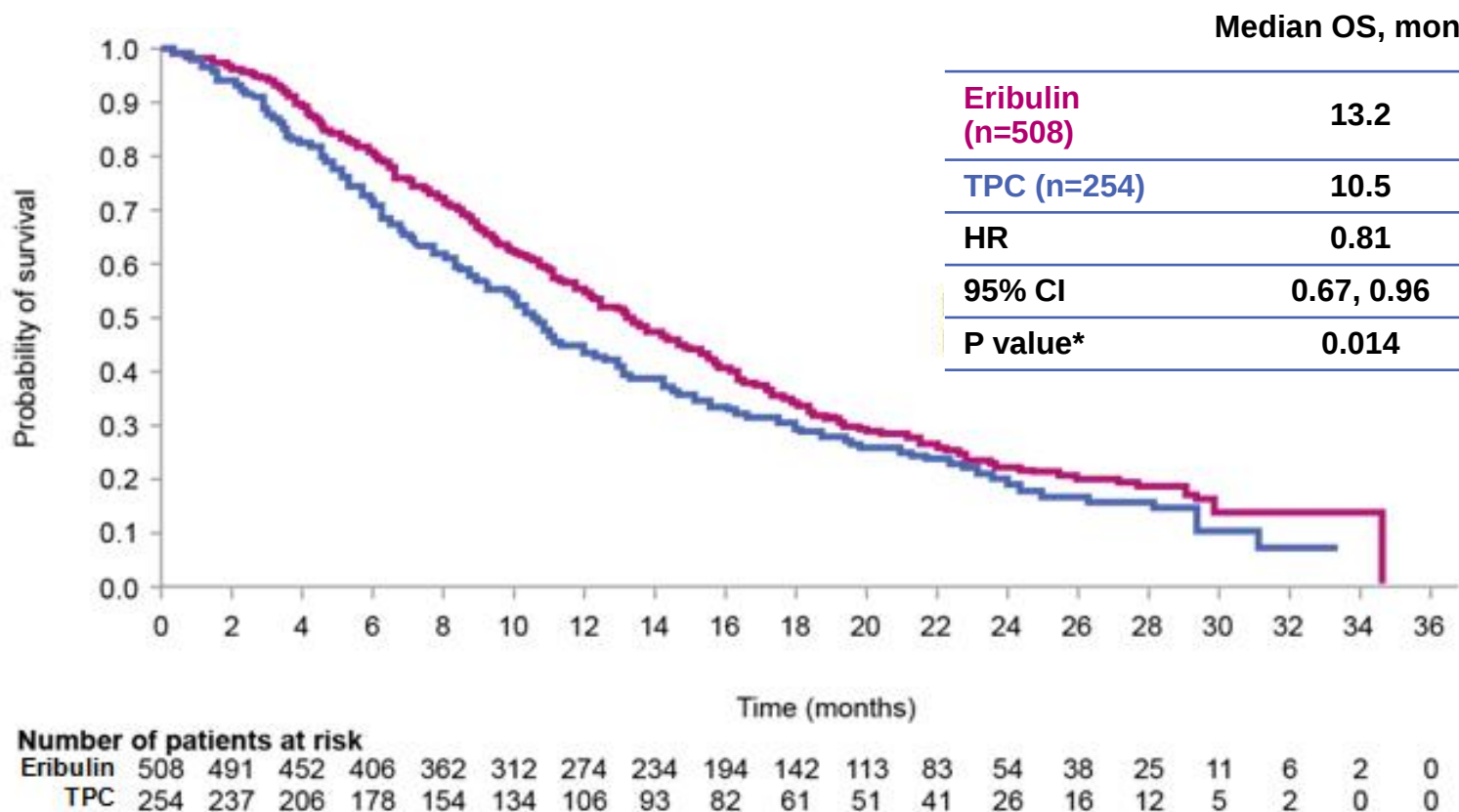
EMBRACE (STUDY 305)

EMBRACE: Global(135 centres in 19 countries), randomized, open-label Phase III



- **醫生的選擇接受治療** 定義為單藥化療或激素或生物治療（根據當地治療規範）；放射治療；或僅對症治療。

ERIBULIN 明顯延長患者的總存活期



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival; TPC = treatment of physician's choice
 Cortes J, O'Shaughnessy J et al. *Lancet*. 2011;377:914–923; Twelves C, Loesch D et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2010;Poster P6-14-18

在既往接受3線以內化療的患者中 ERIBULIN 較TPC顯著獲益

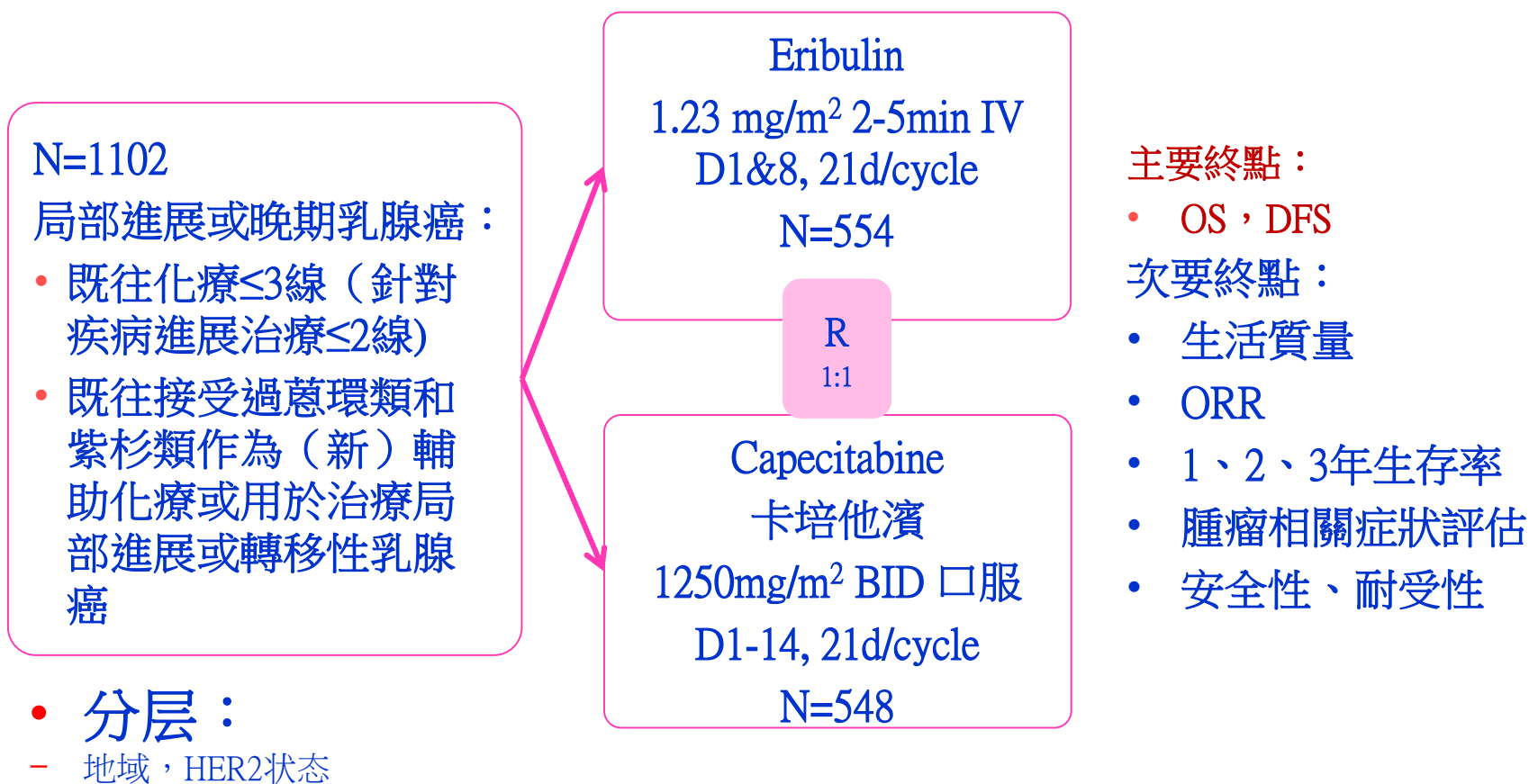
	既往≤3 線化療	既往>3 線化療
OS, 月 (95% CI)		
Halaven組	13.3 (12.0, 14.9) n=362	11.7 (9.3, 12.5) n=106
TPC組	10.7 (9.3, 12.5) n=162	10.0 (6.3, 18.0) n=51
中位OS差異, 月	2.6	1.7
P值	0.039	0.607
HR風險比(95% CI)	0.774 (0.606, 0.988)	0.899 (0.600, 1.348)

亞組分析顯示：Eribulin對比TPC，在既往接受3線以內化療的患者中，可獲得更長中位OS

CI = confidence interval; OS = overall survival; TPC = treatment of physician's choice

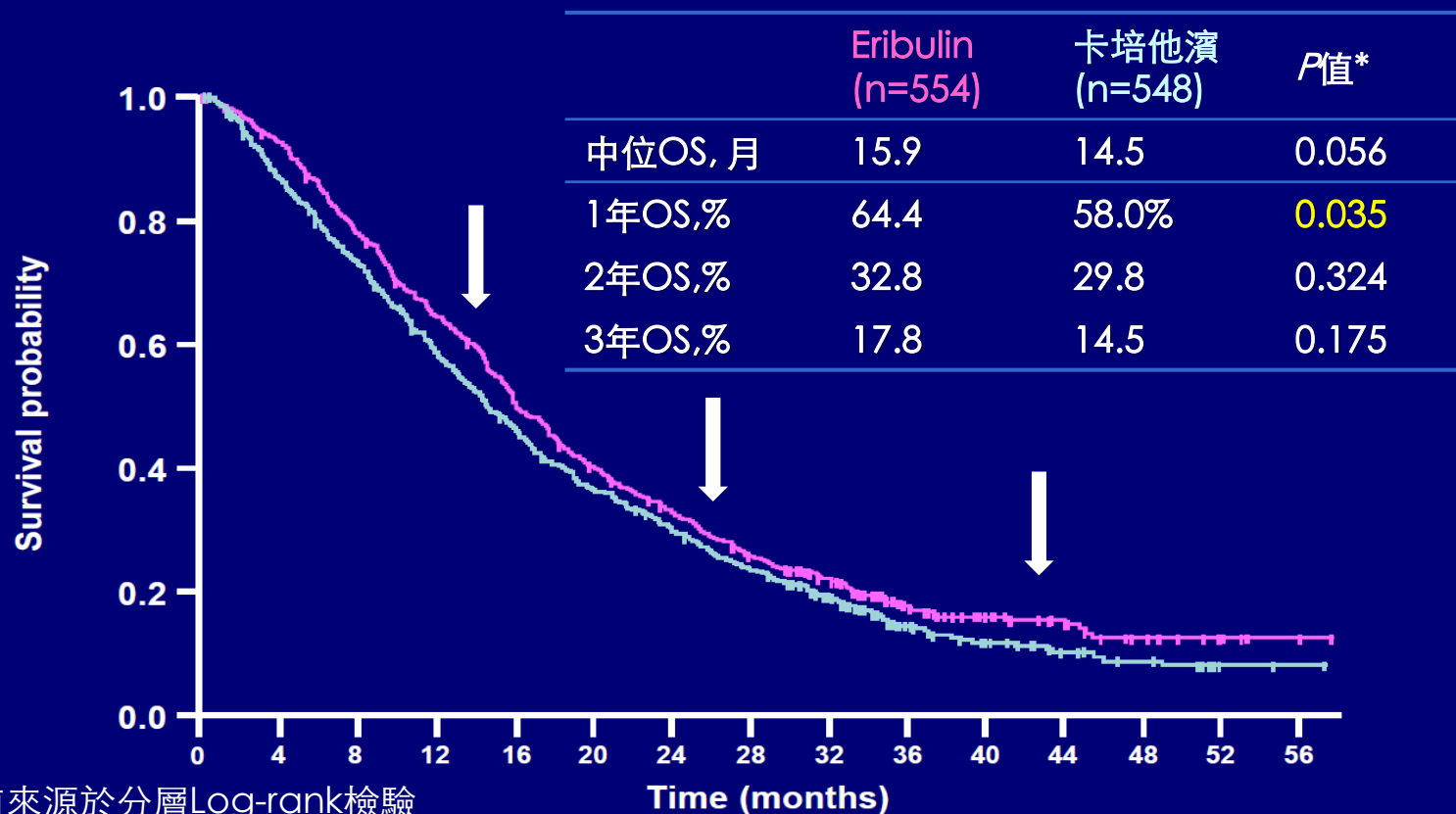
STUDY 301 : ERIBULIN 對比CAPECITABINE治療晚期乳腺癌

Study 301 : Global, randomized, open-label Phase III



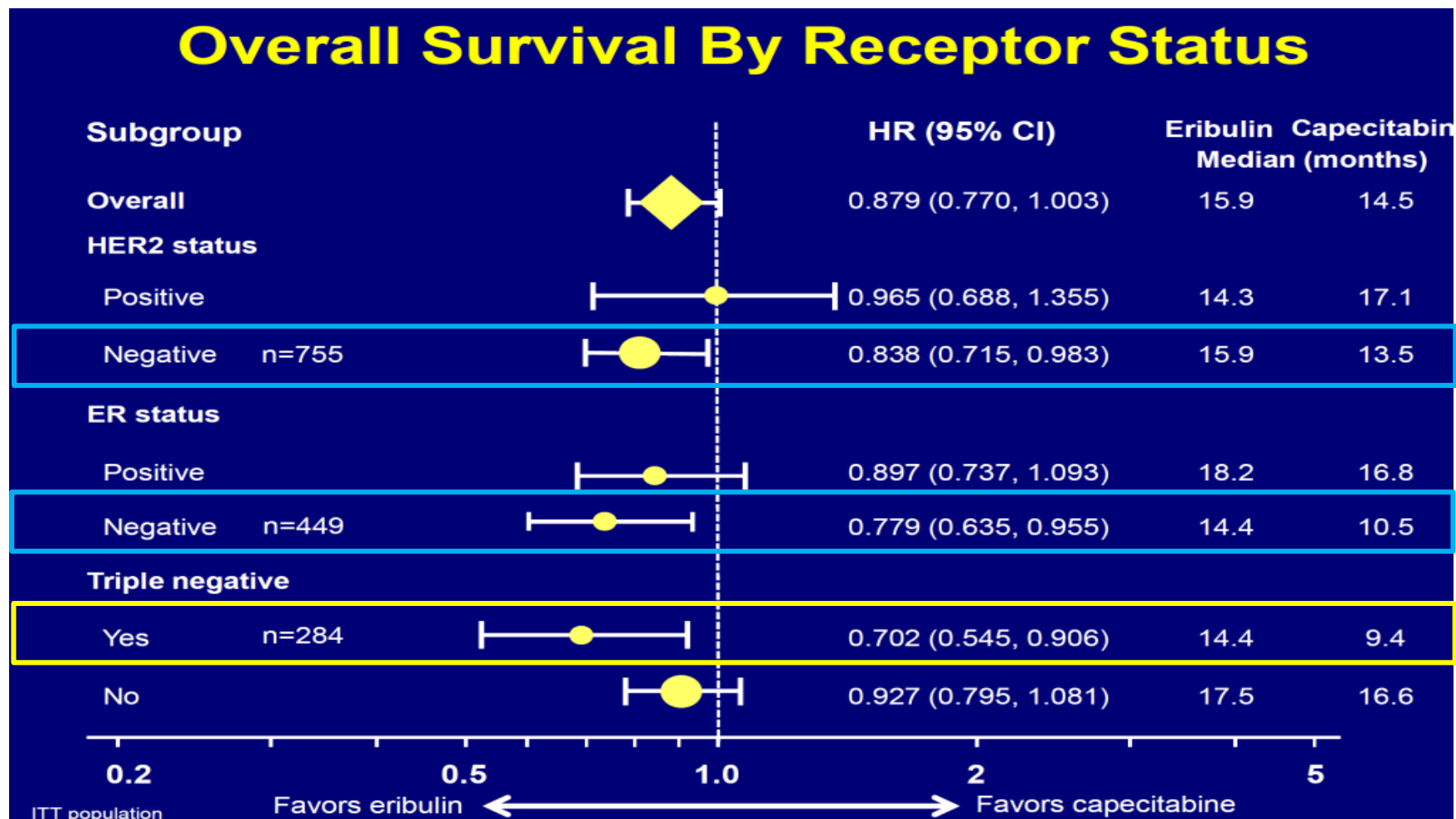
ERIBULIN對比卡培他濱的生存獲益

Overall Survival



ITT population; †HR Cox model including geographic region and HER2 status as strata

亞組分析：三陰性、HER2陰性、ER陰性患者獲益更多



STUDY 301和EMBRACE聯合分析

.....

中位總存活期 (月)	Eribulin (n=1,062)	對照組 (n=802)	HR (95% CI)	p值
整體	15.2	12.8	HR: 0.85; 95% CI: 0.77, 0.95;	p = 0.003
HER2陰性	15.2	12.3	HR: 0.82; 95% CI: 0.72, 0.93;	p = 0.002
三陰性	12.9	8.2	HR: 0.74; 95% CI: 0.60, 0.92;	p = 0.006

給藥途徑

- 透過靜脈輸注的方式注射**Halaven**
- 療程以21天為一個週期，於每個週期的第1天和第8天注射，每次需時約2至5分鐘。
- **Halaven**注射的劑量取決於病人的身高和體重，因為身高和體重會影響表面積的大小。
- 在接受療程期間，醫護人員會定期監測病人的全血球數量和身體狀況。
- 如有需要，醫生會降低**Halaven** 的劑量或延遲療程



化學治療有甚麼副作用可能會出現？

.....

可能出現的副作用	應對方法
白血球數量過低	勤洗手 避免到人多的地方及接觸病人 保持個人衛生，每天洗澡和保持口腔清潔 避免接觸寵物的排泄物
心率不規則 (QT期延長)	可能需要接受心電圖和抽血檢查
貧血	保持充足的睡眠 避免操勞，多休息 保持均衡飲食 如有需要，醫生會建議您接受輸血
週邊神經病 (手腳麻痺)	戴上手套和襪子，特別是在冬天的時候 不論在室內，還是室外，都要穿上鞋子

化學治療有甚麼副作用可能會出現？

.....

可能出現的副作用	應對方法
噁心和嘔吐	如有需要，可服用醫生處方的止噁心藥物 避免進食油膩、辛辣、酸的食物 服用抗酸劑，以紓緩不適
疲倦	多做簡單的運動 多休息
便秘	多吃高纖維的食物，例如水果和蔬菜 每天喝八至十杯不含酒精的飲料 如有需有，可服用醫生處方的藥物，例如大便柔軟劑，以紓緩便秘的問題
脫髮	在療程開始前訂製一個跟原來髮質相似的假髮 可考慮佩戴帽子或頭巾 使用溫和的洗髮露 避免電髮和染髮

常見的荷爾蒙治療¹

選擇性雌激素受體調節劑 (SERM): 阻截荷爾蒙接觸腫瘤	芳香環轉化酶抑制劑(AI): 降低體內荷爾蒙數量	抑制卵巢功能
更年期前或更年期後患者	更年期後患者	未達更年期者
他莫昔芬(tamoxifen) 法洛德(Fulvestrant)	Exemestane Letrozole Anastrozole	切除卵巢 促性腺釋放激素類似物 (LHRH analog), 以抑制卵巢製造雌性荷爾蒙

1. American Cancer Society, 2016. Breast Cancer. Available at: <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>> [Accessed: August 8, 2016].

以藥物處理骨擴散

雙磷酸鹽
(bisphosphonate)

破骨細胞分化因子抑制劑(RANK Ligand Inhibitor)

- ❖ >50%乳癌患者出現骨擴散¹
- ❖ 骨擴散可引致高血鈣、骨骼疼痛、骨折或脊椎塌陷等²
- ❖ 藥物可減慢骨擴散導致的嚴重情況發生²



患者小貼士

.....

以下是一些需要注意的事項：

定時覆診：如出現持續性腹脹痛、氣促等不適，
應立即知會醫護人員

健康生活：充分休息，避免過勞，保持體力

注意飲食：均衡營養，多食用新鮮蔬果，適當
補充蛋白質

健康心態：保持樂觀情緒，有助提高療效

Reference:

Smart Patient, Hospital Authority. Available at: http://www21.ha.org.hk/smartpatient/tc/cancerin_focus/details.html?id=153 (Accessed on 12th December, 2013).