

轉移性乳癌之治療趨勢:走出姑息性治療
Current trends in metastatic breast cancer
treatment: beyond palliation

基隆長庚醫院
血液腫瘤科
王正旭 醫師
20191102

致癌因子

與遺傳相關的高危險因子 14%

- 癌症家族 5%
- 青春期與成長因素 5%
- 生殖因素 3%
- 服藥史因素 1%

生活型態危險因子 77%

- 吸菸 30%
- 成人飲食／肥胖 30%
- 久坐不動的生活型態 5%
- 職業／工作相關因子 5%
- 酒精 3%
- 社會經濟地位 3%
- 鹽／食物添加物及防腐劑 1%

環境風險因子 9%

- 病毒／其他生物媒介 5%
- 污染 2%
- 離子／紫外線 2%

▲ 各類癌症發生機率及危險因素

肥胖與癌症

肥胖相對危險比

癌症別	性別	國內肥胖相對危險比*	國外肥胖相對危險比**
大腸癌	男	1.6	1.5-2.0
	女	1.2	1.2-1.5
子宮體癌	女	2.8	2.0-3.5
乳癌	女	1.2	1.5-2.5
腎癌	整體	1.5	2.0

備註：

*國內肥胖相對危險比：國家衛生研究院溫啟邦教授初步研究分析結果。

**國外肥胖相對危險比：Warren, Barbour S., Devine, Carol. Obesity and Cancer Risk Fact Sheet No. 52, Cornell University Program on Breast Cancer and Environmental Risk Factors



0-74歲累積癌症檢出風險

	整體		男性		女性	
	累積檢出 風險(%)	平均一生中發 現罹癌的機率	累積檢出 風險(%)	平均一生中發 現罹癌的機率	累積檢出 風險(%)	平均一生中發 現罹癌的機率
台灣	23.94	1/4	27.84	1/4	20.37	1/5
新加坡	19.60	1/5	20.97	1/5	18.43	1/5
美國	29.90	1/3	33.51	1/3	26.67	1/4
英國	26.32	1/4	27.78	1/4	25.07	1/4
韓國	25.84	1/4	30.95	1/3	21.72	1/5
日本	20.43	1/5	25.06	1/4	16.21	1/6

註：

1. 資料來源WHO GLOBOCAN 2008 預測各國癌症0-74歲累積罹癌檢出風險。
2. GLOBOCAN全癌症資料排除非黑色素瘤皮膚癌(Non-melanoma skin Cancer)



0-74歲累積癌症死亡風險

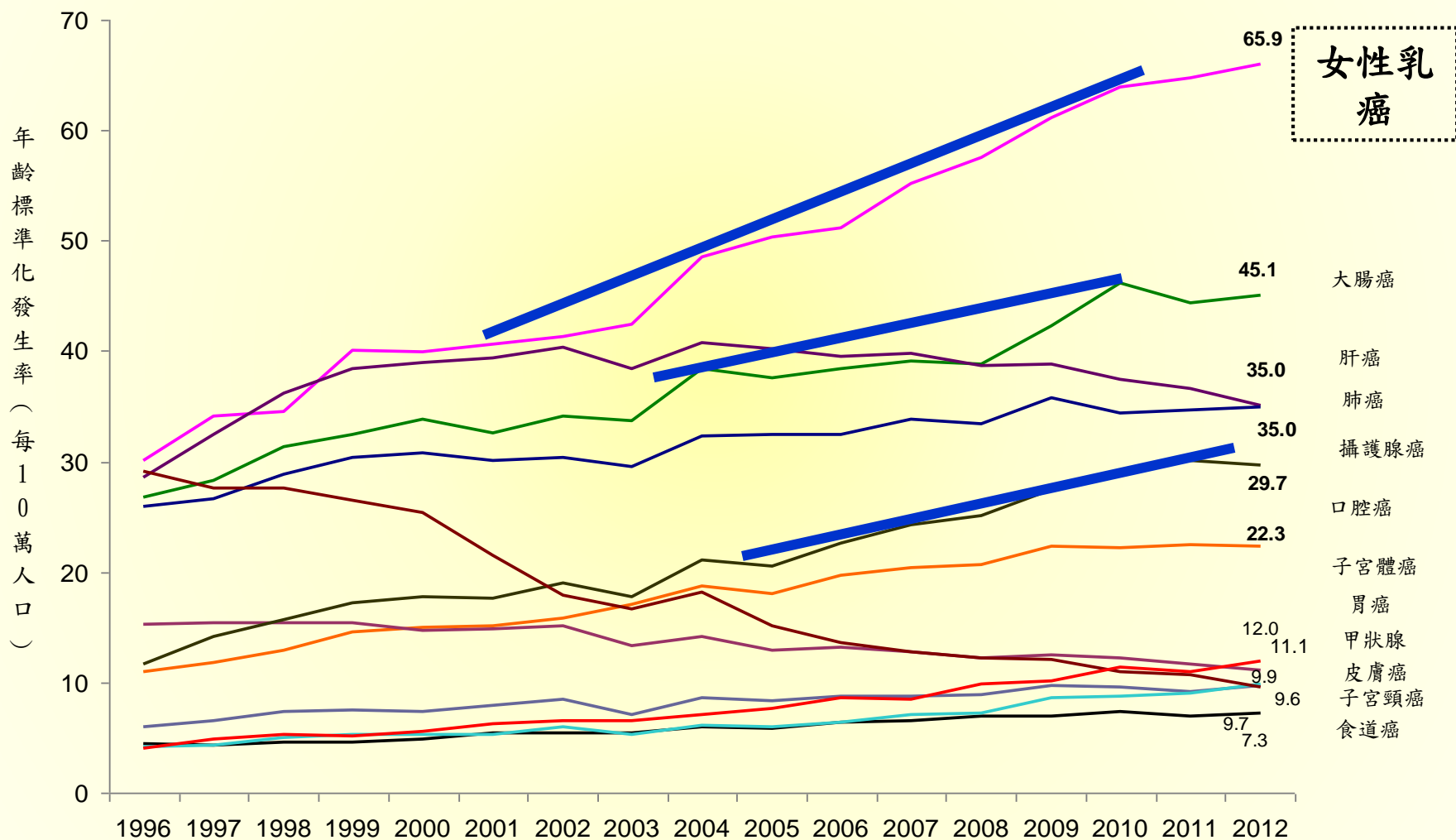
	整體		男性		女性	
	累積癌症死亡風險(%)	平均一生中癌症死亡的機率	累積癌症死亡風險(%)	平均一生中癌症死亡的機率	累積癌症死亡風險(%)	平均一生中癌症死亡的機率
台灣	12.45	1/8	16.25	1/6	8.87	1/11
新加坡	9.45	1/11	11.46	1/9	7.55	1/13
美國	11.19	1/9	12.78	1/8	9.78	1/10
英國	11.85	1/8	13.26	1/8	10.55	1/9
韓國	10.78	1/9	15.65	1/6	6.56	1/15
日本	9.72	1/10	13.02	1/8	6.69	1/15

註：

- 1.資料來源WHO GLOBOCAN 2008 預測各國癌症0-74歲累積癌症死亡風險。
- 2.GLOBOCAN全癌症資料排除非黑色素瘤皮膚癌(Non-melanoma skin Cancer)

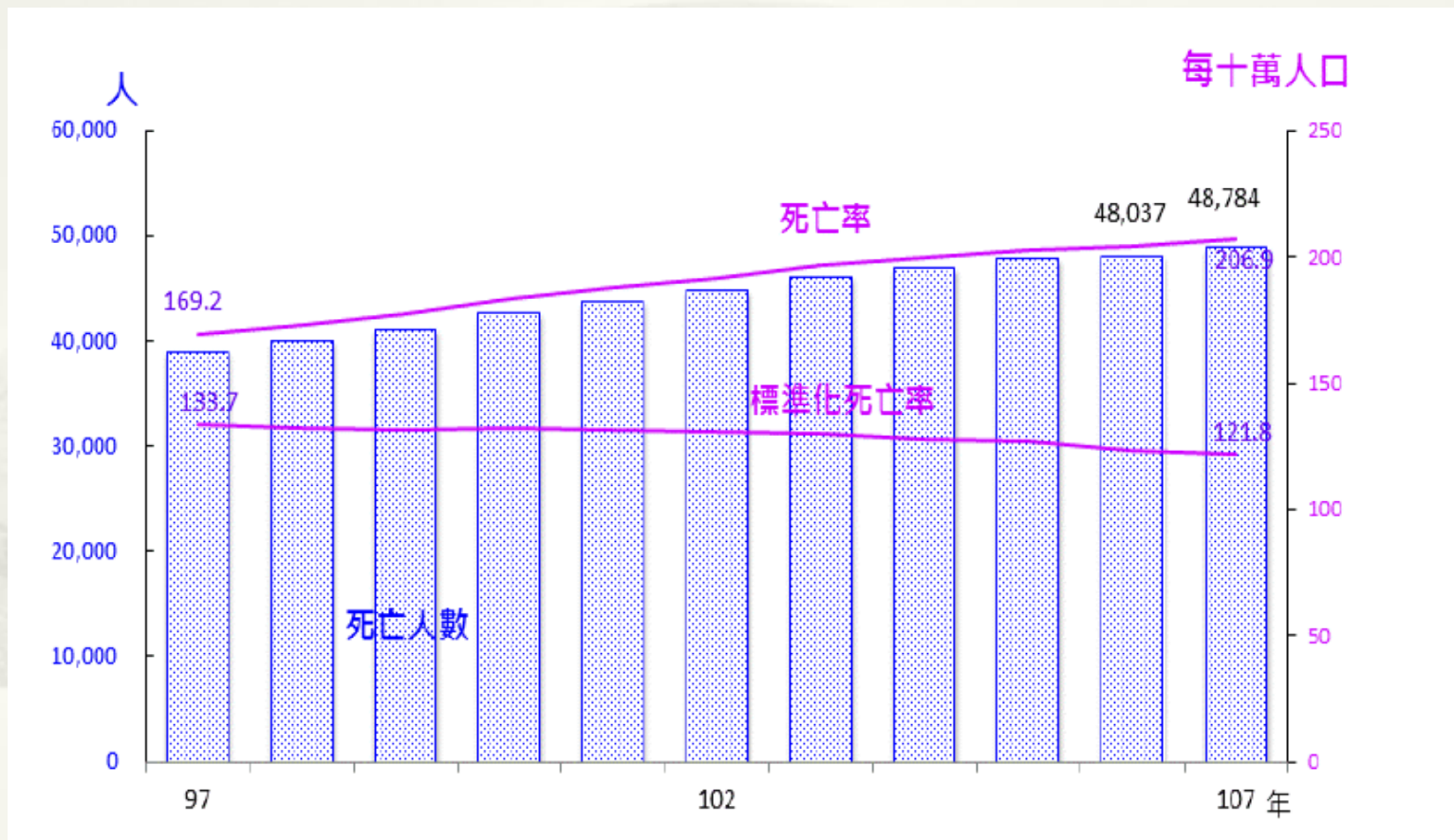


1996-2012年台灣重要癌症發生率長期趨勢



註：1.年齡標準化發生率，係以西元2000年世界標準人口為標準人口計算
2.台灣癌症登記資料庫(不含原位癌)

臺灣癌症死亡率曲線2008-2018



資料來源:2019年國健署全國10大死亡原因統計年報

2018 年臺灣 十大癌症 死亡 順位

資料來源：
2019年國健署
全國10大死亡
原因統計年報

	死亡人數(人)		死亡率 (每十萬人口)			
	107年	較上年 增減數	106年 順位	107年 順位	107年	較上年 增減%
所有死亡原因	48,784	747			206.9	1.5
氣管、支氣管和肺癌	9,388	153	1	1	39.8	1.5
肝和肝內膽管癌	8,222	-180	2	2	34.9	-2.2
結腸、直腸和肛門癌	5,823	11	3	3	24.7	-
女性乳癌	2,418	41	4	4	20.4	1.5
口腔癌	3,027	185	5	5	12.8	5.8
前列腺(攝護腺)癌	1,377	-15	6	6	11.8	-0.8
胃癌	2,299	-5	7	7	9.7	-1.0
胰臟癌	2,292	210	8	8	9.7	10.2
食道癌	1,929	132	9	9	8.2	7.9
子宮頸及部位未明示子宮癌	653	2	10	10	5.5	-

2018年臺灣45歲以上人口 主要癌症死亡順位

順位	45-54歲 (5383)	55-64歲 (10787)	65-74歲 (11460)	75-84歲 (11897)	85歲以上 (7109)
	死亡原因	死亡原因	死亡原因	死亡原因	死亡原因
1	口腔癌	氣管、支氣管和肺癌	氣管、支氣管和肺癌	氣管、支氣管和肺癌	氣管、支氣管和肺癌
2	肝和肝內膽管癌	肝和肝內膽管癌	肝和肝內膽管癌	肝和肝內膽管癌	結腸、直腸和肛門癌
3	氣管、支氣管和肺癌	結腸、直腸和肛門癌	結腸、直腸和肛門癌	結腸、直腸和肛門癌	肝和肝內膽管癌
4	女性乳房癌	口腔癌	胰臟癌	胃癌	胃癌
5	食道癌	女性乳房癌	口腔癌	胰臟癌	前列腺(攝護腺)癌
6	結腸、直腸和肛門癌	食道癌	女性乳房癌	前列腺(攝護腺)癌	胰臟癌
7	胰臟癌	胰臟癌	胃癌	非何杰金氏淋巴瘤	膀胱癌
8	胃癌	胃癌	食道癌	膀胱癌	非何杰金氏淋巴瘤
9	鼻咽癌	非何杰金氏淋巴瘤	非何杰金氏淋巴瘤	女性乳房癌	白血病
10	卵巢癌	鼻咽癌	前列腺(攝護腺)癌	口腔癌	口腔癌

資料來源:2019年國健署全國10大死亡原因統計年報

2009-2013年新診斷4種癌症5年期別存活率

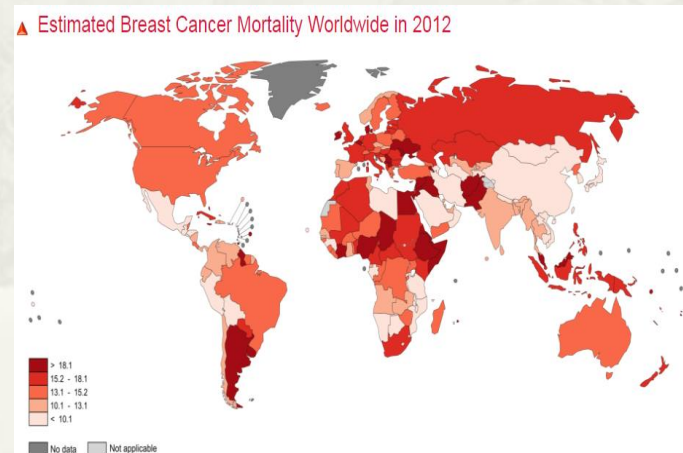
期別	女性 乳癌	大腸癌	口腔癌 (含口咽下咽)	子宮頸癌
第0期	97.5	86.1	77.1	97.0
第1期	95.5	80.9	79.4	87.8
第2期	89.4	71.2	69.6	69.4
第3期	73.6	59.9	54.8	56.9
第4期	27.8	12.3	33.5	17.5

備註：1. 台灣癌症登記資料庫(含原位癌)

2. 分析2009-2013年醫院申報4種癌症之期別5年存活率資料(追蹤至2014年)

乳癌流行概況

- ◆ 女性最常診斷出的癌症¹
2012年全球有**170**萬新病例 (占有癌症病例的 **25%**)
- ◆ 在世界上造成癌症死亡的主因¹
2012年全球約 **52**萬名死亡 (占 **15%** 癌症死亡人數)
- ◆ 發生率最高的地區在西歐和北美 (2012年約**91**名/每100,000名女性)²
- ◆ 危險因子包括生殖和荷爾蒙因子³
- ◆ 具有不同表徵和臨床病程的異質性疾病⁴



1. Torre LA, et al. CA Cancer J Clin 2015;65:87-108;

2. <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/comparing-more-less-developed-countries>. Accessed March 30, 2018;

3. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention/lifestyle-related-breast-cancer-risk-factors.html>. Accessed March 30, 2018;

4. Baird RD and Caldas C. BMC Med 2013;11:151.

女性的乳癌發生率

	美國 ¹ (2018)	西歐 ² (2012)	中國 ³ (2012)	臺灣 ⁴ (2012)
乳癌發生人數估計值	266,120	494,100	187,000	10,525
乳癌死亡人數估計值	40,920	142,980	48,000	1,962
年齡標準化發生率 (每 100,000 人)	125	94	-	66
侵襲性乳癌終生罹病風 險	1/8	1/8	-	-

1. http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics. Accessed April 23, 2018;

2. <https://www.europadonna.org/breast-cancer-facts/>. Accessed April 23, 2018;

3. Wang F and Yu ZG. Chronic Dis Transl Med 2015;1:2-8.

4. 臺灣癌症登記年報

◆ 在2012年，全球有 167 萬名女性新診斷出乳癌

乳癌發生率

- * 發生率第**1**位
- * 死亡率第**4**位之癌症
- * 每一種亞型其臨床特徵、預後和治療策略各不相同
- * 根據2015年癌症登記新增14,801位乳癌患者，每年平均增加5%的病人

10 大癌症（含原位癌⁴）發生率（每 10 萬人口），民國 104 年

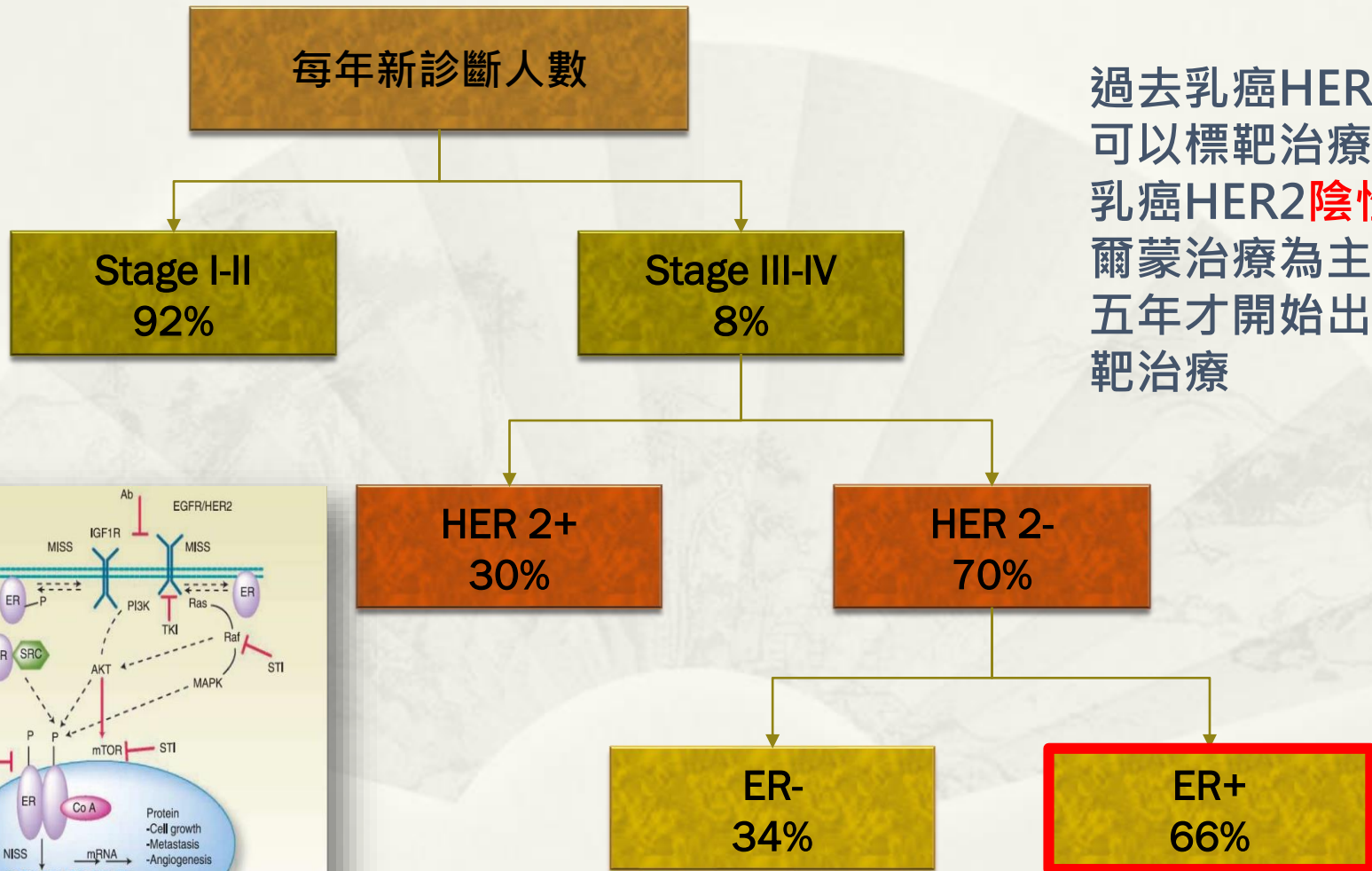
順位	ICD-O-3	原發部位	個案數 (人)	粗發生率
1	C50	<u>女性乳房</u>	14,801	125.64 ^{5a}
	C50	女性乳房原位癌	2,441	20.72 ^{5a}
	C50	女性乳房侵襲癌	12,360	104.92 ^{5a}
2	C18-C21	結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門	19,266	82.01
	C18-C21	結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門原位癌	3,687	15.69
	C18-C21	結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門侵襲癌	15,579	66.32
3	C33-C34	肺、支氣管及氣管	13,312	56.67
		肺、支氣管及氣管原位癌	226	0.96
		肺、支氣管及氣管侵襲癌	13,086	55.70

10 大癌症死亡率（每 10 萬人口），民國 104 年

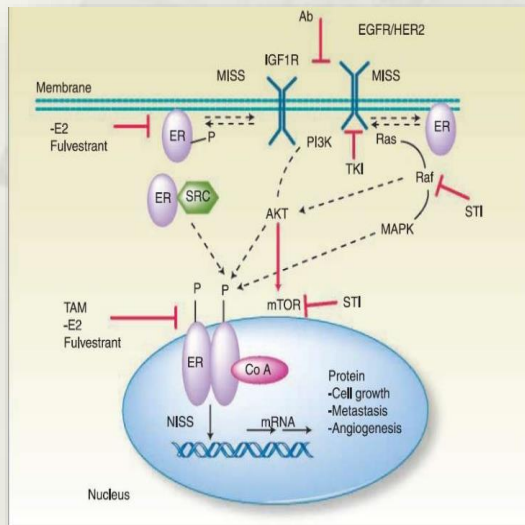
順位	ICD-10	原發部位	個案數 (人)	粗死亡率	年齡標準化 死亡率 ^{2a}	年齡標準化 死亡率 ^{2b}
1	C33-C34	肺、支氣管及氣管	9,232	39.30	20.65	24.34
2	C22	肝及肝內膽管	8,258	35.15	19.49	22.46
3	C18-C21	結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門	5,687	24.21	12.43	14.74
4	C50	<u>女性乳房</u>	2,141	18.17 ^{5a}	10.87 ^{5a}	11.87 ^{5a}
5	C00-C14 ³	口腔、口咽及下咽	2,667	11.35	7.06	7.69
6	C61	攝護腺	1,231	10.51 ^{5b}	4.94 ^{5b}	6.33 ^{5b}
7	C16	胃	2,326	9.90	5.05	5.97
8	C25	胰	1,948	8.29	4.55	5.23
9	C15	食道	1,807	7.69	4.66	5.07
10	C53	子宮頸	661	5.61 ^{5a}	3.03 ^{5a}	3.44 ^{5a}
C00-C97 全癌症			46,829	199.34	109.53	126.33

Reference: 台灣癌症登記
2015年報

台灣乳癌診斷與病人分布



過去乳癌HER2陽性可以標靶治療，但乳癌HER2陰性以荷爾蒙治療為主，近五年才開始出現標靶治療



荷爾蒙治療在近十年走向合併標靶治療

乳癌治療研究發展
不易
過去每十年才有重大進展

Chemotherapy

Anthracyclines

- Doxorubicin
- Epirubicin

1980s

Taxanes

- Paclitaxel
- Docetaxel

1990s

Others

- Capecitabine
- Gemcitabine
- Ixabepilone
- Eribulin
- Nab-paclitaxel

2000s

Endocrine Therapy

1896

Oophorectomy

1977

SERMS

- Tamoxifen
- Toremifene

1990s

AIs

- Anastrozole
- Letrozole
- Exemestane

2002

ERDs

- Fulvestrant

2010

ERDs

- High-dose fulvestrant*

2011

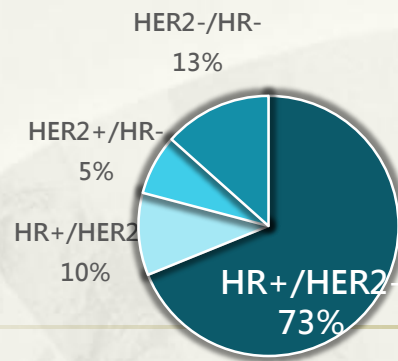
Targeting mechanisms
PI3K/mTOR/AKT inhibitor

2016

Targeting mechanisms :
CDK4/6 inhibitor



乳癌的分類

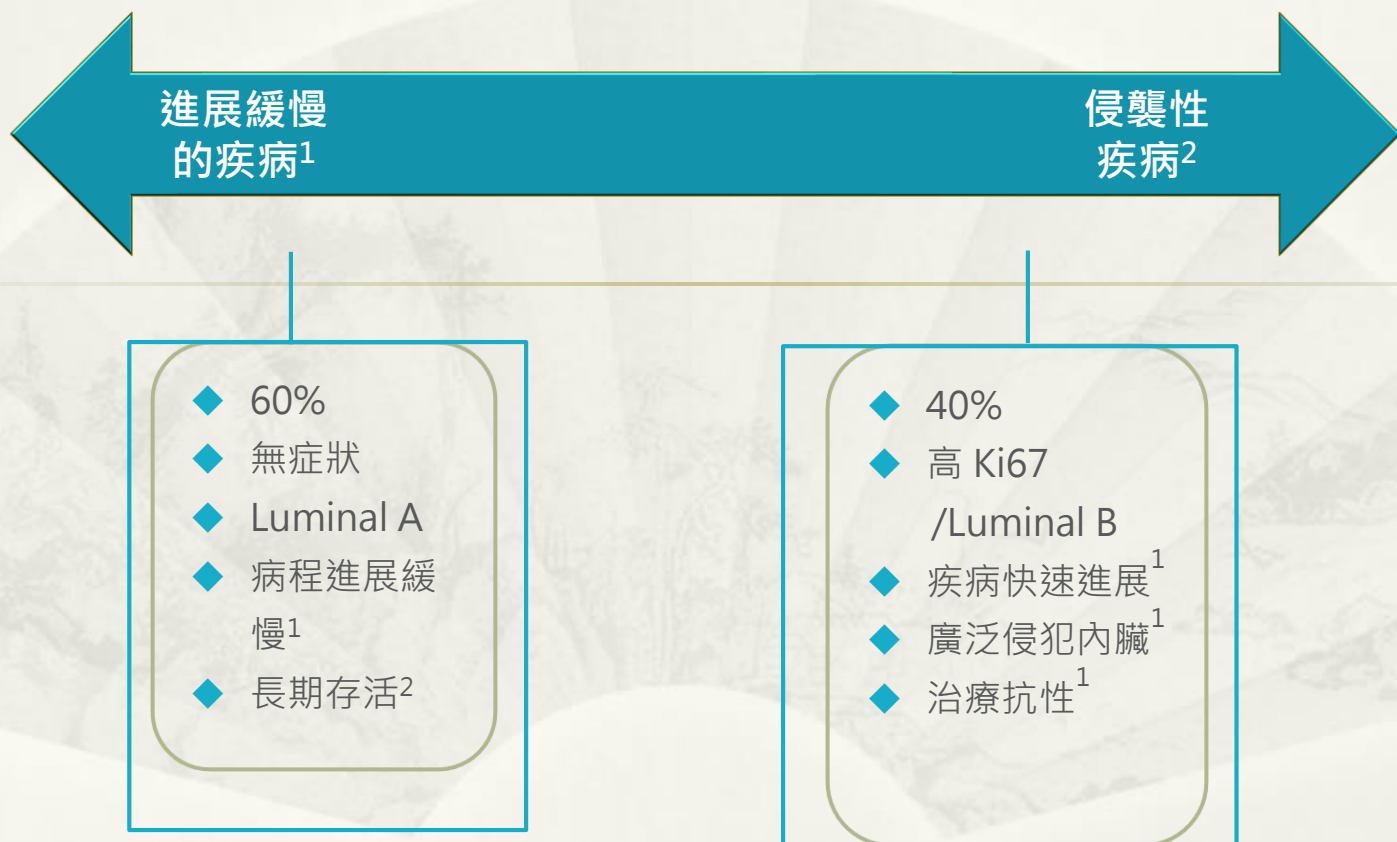


ER+/HER2-
~75%
乳癌病患



ER+/HER2-	ER+/HER2+	HR-/HER2+	HR-/HER2-
雌激素和/或黃體素受體陽性 (ER+ 和/或 PR+)	雌激素和/或黃體素受體陽性 (ER+ 和/或 PR+)	雌激素和/或黃體素受體陰性 (ER-/PR-)	雌激素和/或黃體素受體陰性 (ER-/PR-)
HER2 未擴增 (HER2-)	HER2 擴增 (HER2+)	HER2 擴增 (HER2+)	HER2 未擴增 (HER2-)

ER+ BC 是異質性疾病，具有 不同表徵和臨床病程

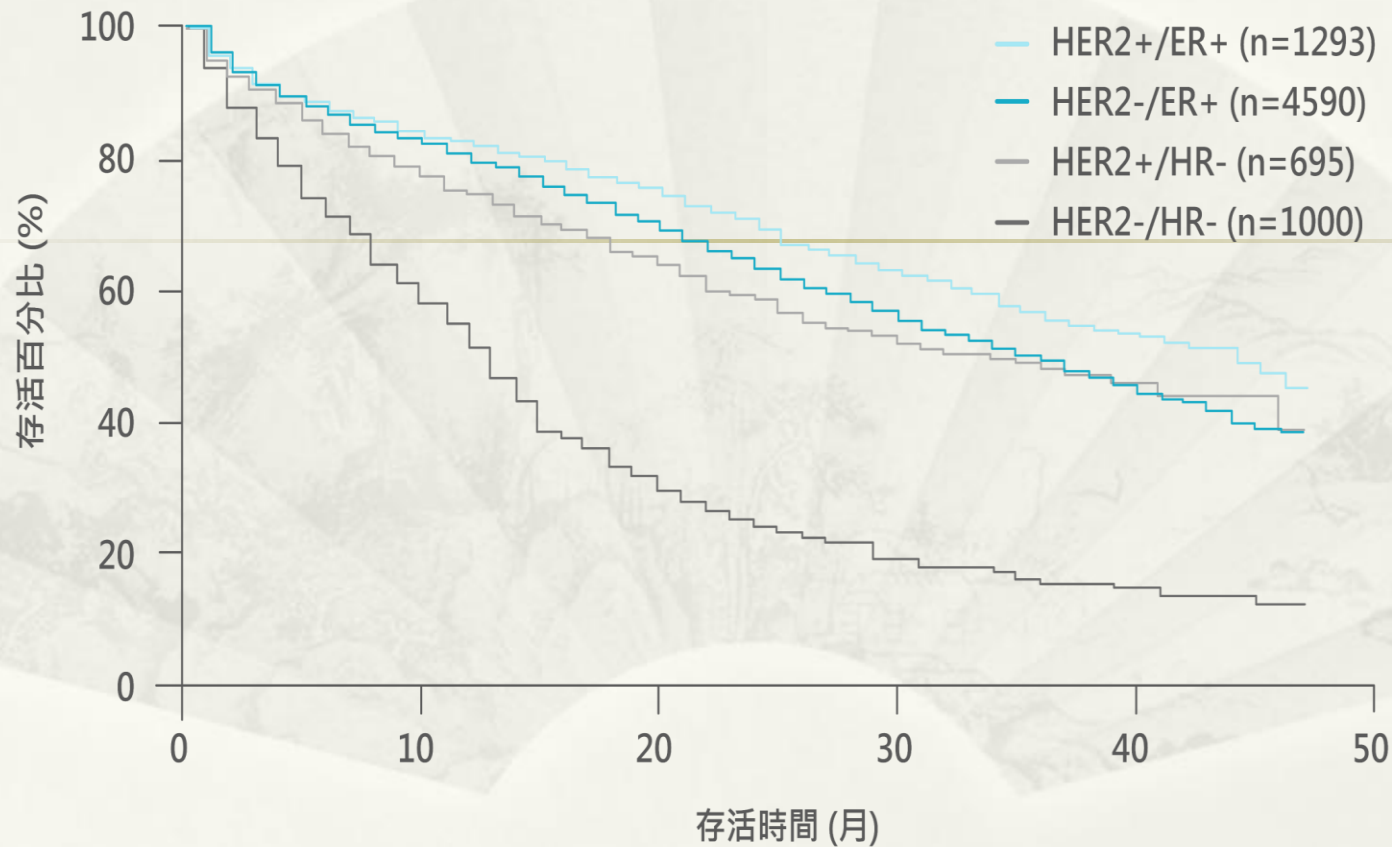


1. Adapted from Cashen A, et al. The Washington Manual Hematology and Oncology Subspecialty Consult. Lippincott Williams & Wilkins. 2016;

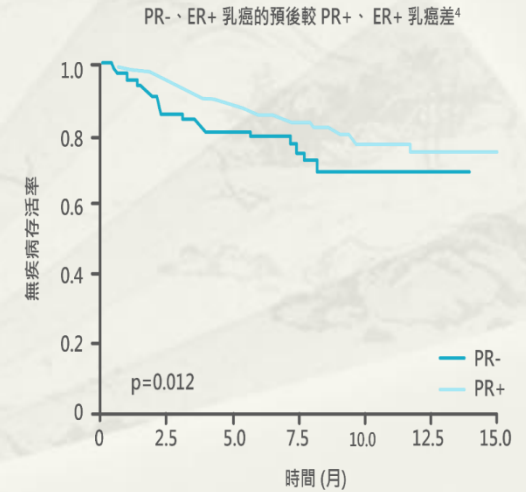
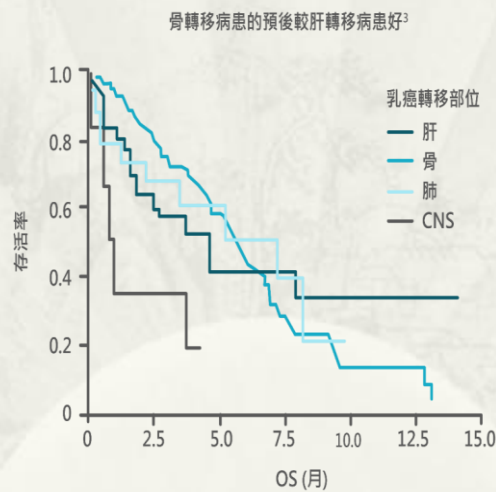
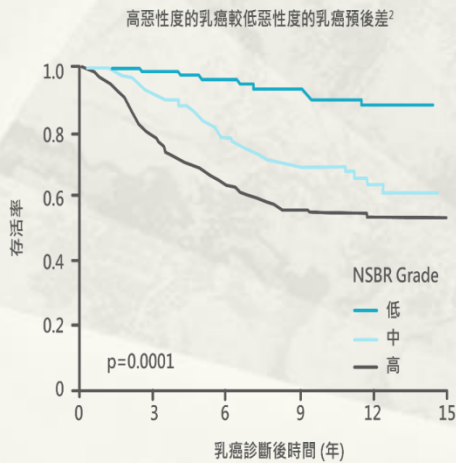
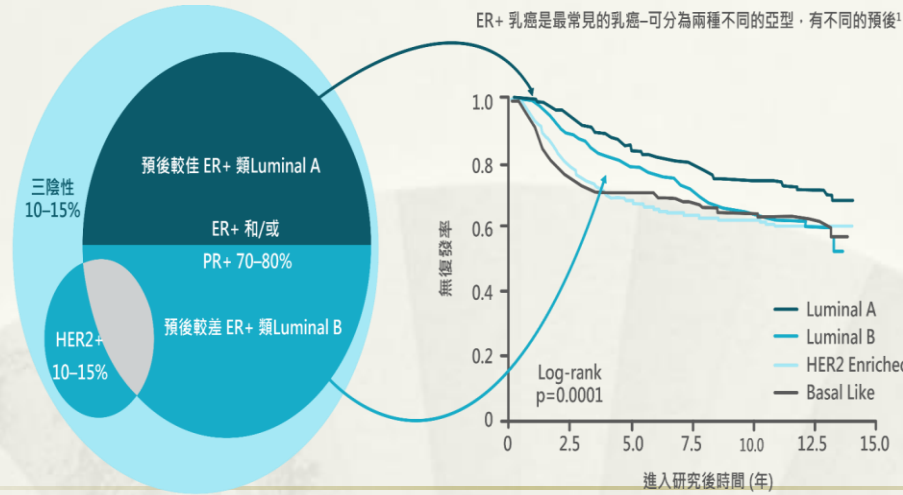
2. Ayoub JP, et al. Curr Oncol 2012;19:91-105.

ER+/HER2- 轉移性乳癌病患的中位整體存活期約為三年

SEER Population-based Study

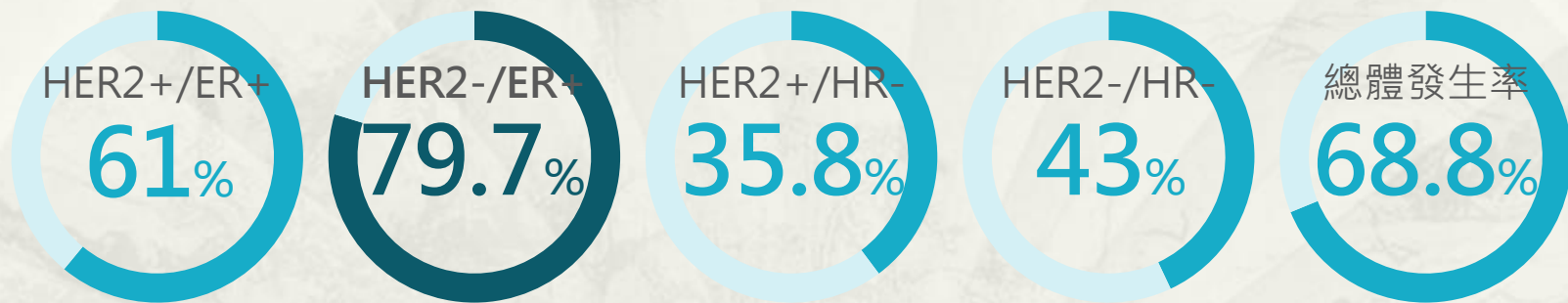


乳癌的預後因子



1. Liu MC, et al. NPJ Breast Cancer 2016;2:15023;
2. Dalton LW, et al. Mod Pathol 2000;13:730-5;
3. Gerratana L, et al. Clin Exp Metastasis 2015;32:125-33;
4. Sun JY, et al. Onco Targets Ther 2016;9:1707-13.

骨轉移，最常見的乳癌轉移位置，
ER+/HER2- 患者的發生率最高



ER+ MBC療法的演進

選擇性雌激素接受體調節劑
(如 tamoxifen)

197
0s

固醇類芳香環酶抑制劑
(如 exemestane)

199
0s

mTOR 抑制劑
(如 everolimus)

200
0s

201
0s

非固醇類芳香環酶抑制劑
(如 letrozole, anastrozole)

選擇性雌激素受體抑制劑
(如 fulvestrant)

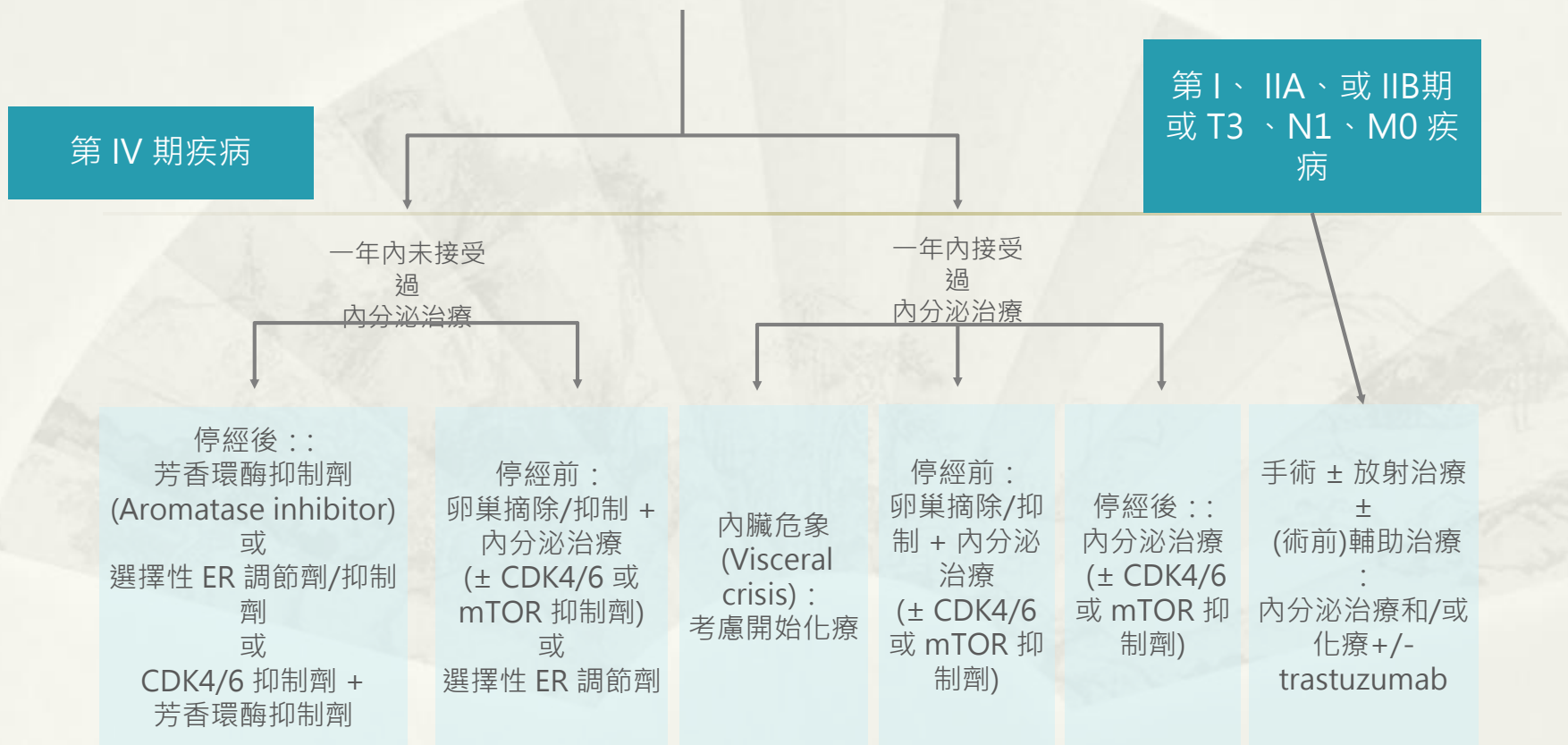
CDK4/6 抑制劑
(如 abemaciclib、palbociclib、ribociclib)

乳癌的內分泌療法

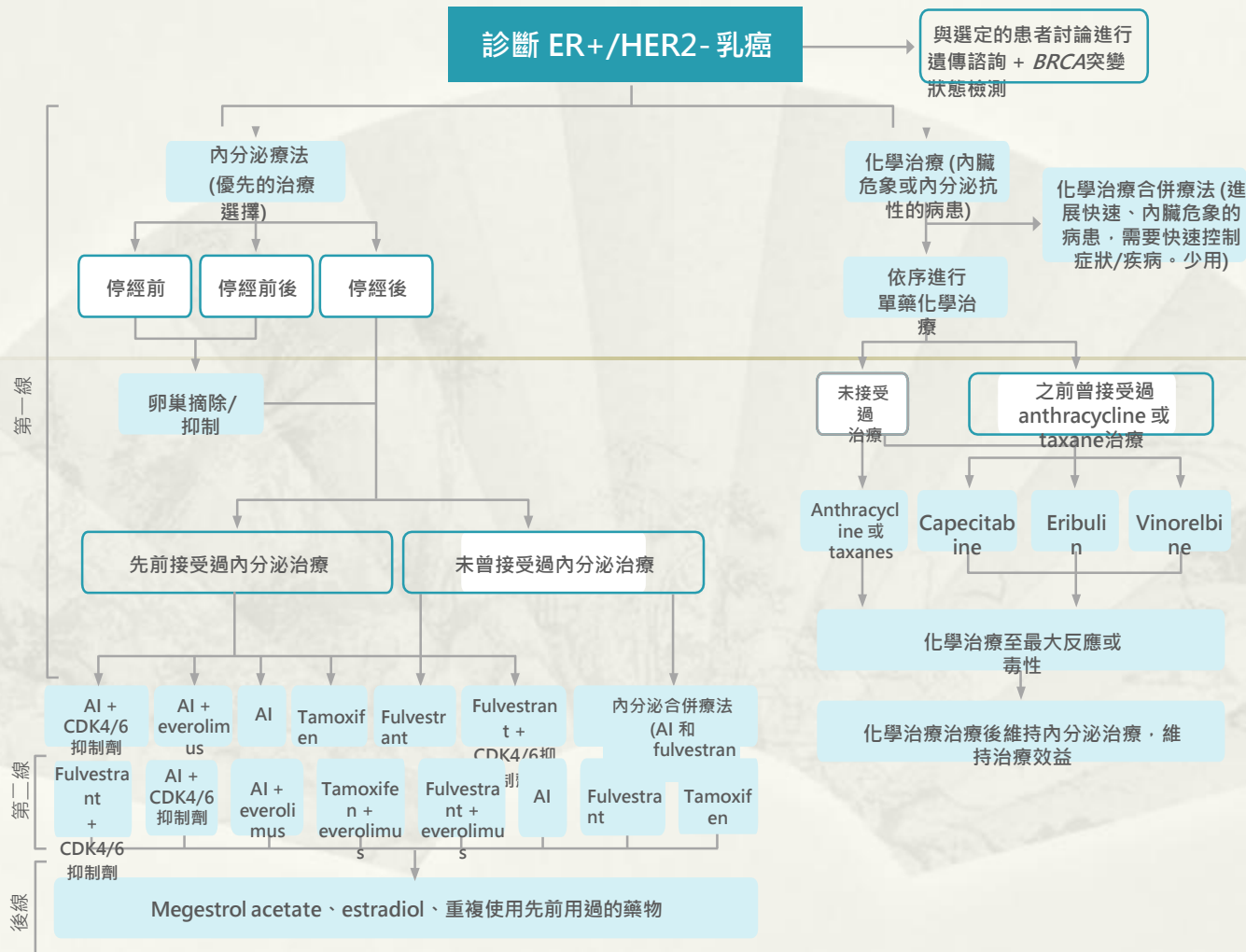
藥品類型 ^{1,2}	作用機轉 (MOA)	藥品舉例 ¹⁻³
選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)	透過造成構型改變抑制雌激素受體 ³	Tamoxifen ³
選擇性雌激素受體抑制劑 (SERD)	抑制並使減少雌激素受體作用；與雌激素競爭受體結合位 ^{4,5}	Fulvestrant ^{1,2}
芳香環酶抑制劑 (AI)	抑制雌激素合成 ⁶	
非固醇類芳香環酶抑制劑 (NSAI)		Anastrozole, letrozole ^{1,2}
固醇類芳香環酶抑制劑		Exemestane ^{1,2}
黃體生成素釋放激素類似物 (LHRH analogue)	阻斷卵巢分泌雌激素 ⁷	Goserelin, leuprorelin ¹
黃體素	負向調控雌激素受體、黃體素受體或兩者 ⁶	Medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate ^{1,2}
雄性素	雄性素受體促效劑 ⁸	Fluoxymesterone ²

1. Cardoso F, et al. Ann Oncol 2012;23(suppl 7):vii11-9;
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 1.2018 – March 20, 2018;
3. Pinkerton JV and Thomas S. J Steroid Biochem Mol Biol 2014;142:142-54;
4. Orlando L, et al. Cancer Treat Rev 2010;36(suppl 3):S67-71;
5. Howell SJ, et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:47-66;
6. Kuerer HM, et al. J Surg Oncol 2001;77:139-47;
7. Emons G and Schally AV. Hum Reprod 1994;9:1364-79;
8. Garay JP and Park BH. Am J Cancer Res 2012;2:434-45.

NCCN 指引建議單用或併用內分泌療法於早期及轉移性 ER+ 乳癌



ESO/ESMO 指引建議內分泌療法作為 ER+/HER2-乳癌的優先治療選擇



乳癌內分泌抗性

高達 50% ER+ 轉移性乳癌在接受第一線內分泌療法時出現原發性抗性

	原發性抗性	繼發性抗性
用於輔助治療	在內分泌療法輔助治療 2 年內復發	在內分泌療法輔助治療期間但在開始治療 2 年後復發，或在完成內分泌療法輔助治療療程 12 個月內復發
用於治療轉移	轉移性乳癌的第一線內分泌療法治療 6 個月內疾病進展	轉移性乳癌在初始內分泌治療 6 個月以後疾病進展

第IV期乳癌治療的選擇

TABLE. Systemic Treatment Options for Stage IV Breast Cancer^a

HR status	HER2 status	Other characteristics	Systemic treatment options ^b
Positive	Negative		<ul style="list-style-type: none"> • Ovarian ablation or ovarian suppression (GnRH analog and goserelin)^c • Aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole, and exemestane) • Tamoxifen • Fulvestrant • CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib, or abemaciclib) plus endocrine therapy • Abemaciclib (monotherapy) • mTOR inhibitor (everolimus) plus endocrine therapy • Sequential single-agent chemotherapy (eg, doxorubicin/epirubicin, pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel, eribulin, capecitabine, gemcitabine, vinorelbine, carboplatin, cisplatin, cyclophosphamide, and ixabepilone)
Any	Positive	Visceral crisis	<ul style="list-style-type: none"> • Combination chemotherapy • Trastuzumab plus pertuzumab plus taxane-based chemotherapy • Ado-trastuzumab emtansine • Trastuzumab plus lapatinib • Lapatinib plus capecitabine • Trastuzumab plus chemotherapy
Positive	Positive		<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab plus endocrine therapy
Negative	Negative		<ul style="list-style-type: none"> • Sequential single-agent chemotherapy • Combination chemotherapy
Any	Negative	Visceral crisis	<ul style="list-style-type: none"> • PARP inhibitors^d
Any	Negative	Germline sequence variation in <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • PARP inhibitors^d
Any	Any	Bone metastases; supportive care	<ul style="list-style-type: none"> • Bisphosphonates (zoledronic acid and pamidronate) • Denosumab

三陰性乳癌5年存活率

- * According to the National Cancer Institute (NCI), these are the 5-year relative survival rates for women diagnosed between 2009 and 2015:
- * localized: 98.8 percent
- * regional: 85.5 percent
- * distant (or metastatic): 27.4 percent
- * all stages combined: 89.9 percent

荷爾蒙接受體陽性之轉移性乳癌治療
Treatment approach to metastatic and
hormone receptor-positive breast cancer

* 陳鵬宇醫師

HER2過度表現之轉移性乳癌治療

Treatment approach to metastatic and HER2
over-expression breast cancer

* 胡名宏醫師

受體三陰性之轉移性乳癌治療

Treatment approach to metastatic and triple-negative breast cancer

* 張端瑩醫師

**You are not only treating a
disease
But also helping a *family*.
A woman who
supports her children and
husband
A woman who
is always the strongest in the
household
She needs your hand.**



轉移性乳癌病人之支持性照護：新思維和
新挑戰

Supportive care in metastatic breast
cancer patients: challenge the status
quo

* 張黎露 監事長