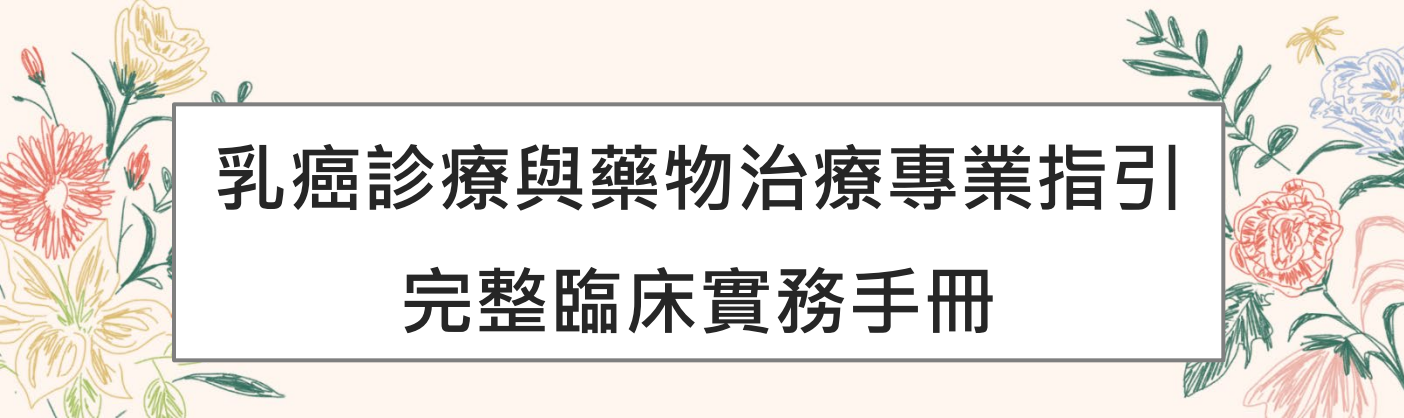




乳癌診療與藥物治療專業指引

完整臨床實務手冊

前言：

本指引彙整乳癌流行病學、病理分類、分期預後，以及從早期至轉移性乳癌的完整治療策略。內容涵蓋手術、放療、化療、標靶治療、免疫治療及內分泌治療的詳細建議，並特別收錄關鍵臨床試驗數據與副作用管理細節，旨在提供醫療專業人員最詳盡的決策輔助。

目錄：

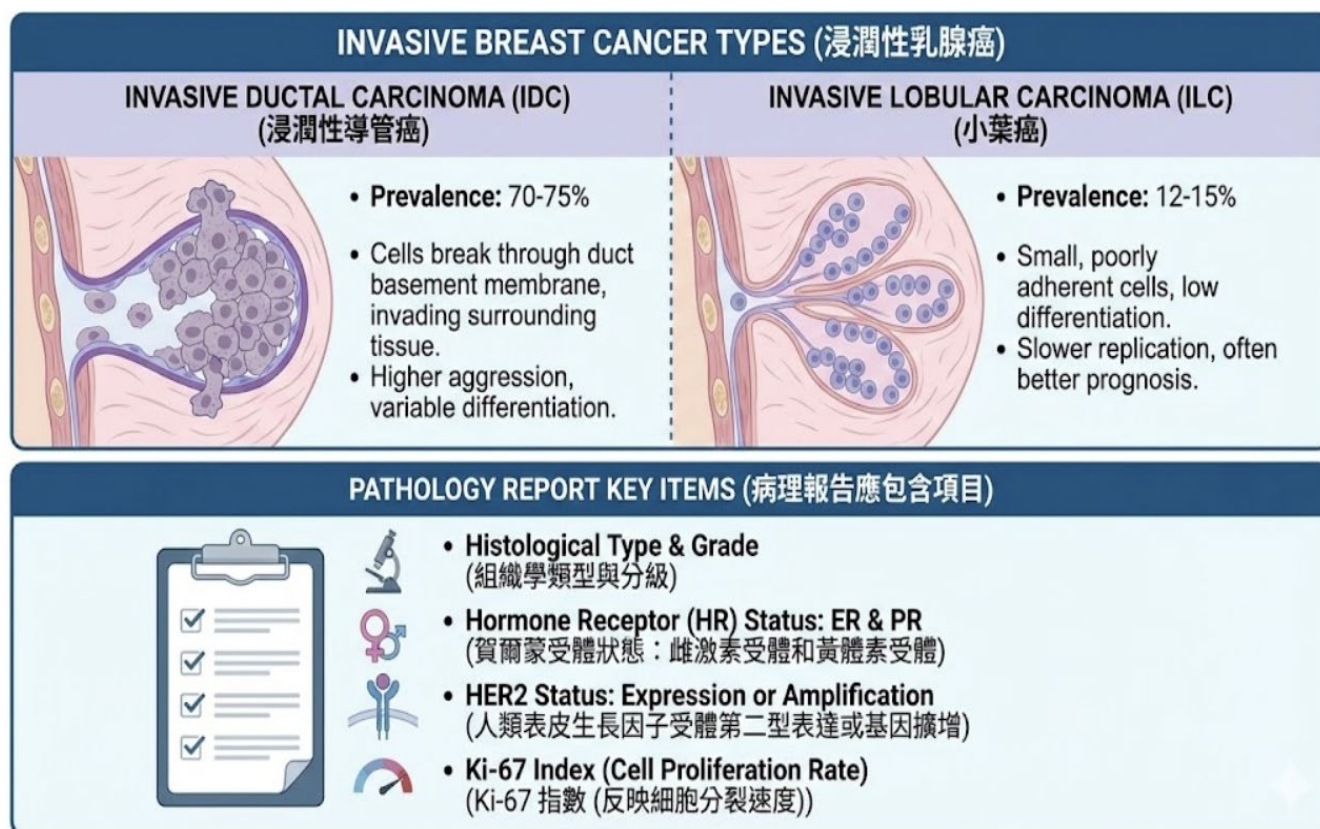
一、乳癌定義與流行病學.....	2
二、乳癌期別與預後.....	4
三、乳癌臨床表現與日常生活影響.....	6
四、乳癌相關基因與風險因子.....	8
五、乳癌篩檢方式與指引建議.....	10
六、乳癌預防方式與指引建議.....	11
七、早期乳癌 (Stage I/II) 之治療方針與指引建議.....	13
八、局部晚期乳癌 (Stage III) 之治療方針與指引建議.....	20
九、早期乳癌的術後輔助性療法 (Adjuvant Therapy).....	26
十、早期乳癌之輔助性荷爾蒙療法之使用時機與選擇.....	33
十一、早期與局部晚期 HER2 陽性乳癌之單株抗體與標靶治療.....	38
十二、轉移性乳癌 (Stage IV) 之治療總覽.....	42
十三、HER2 陰性 HR 陽性轉移性乳癌之治療選擇.....	50
十四、HER2 陽性轉移性乳癌之治療選擇.....	55
十五、HER2-low (IHC1+ 或 2+ /FISH-) 轉移性乳癌之治療選擇.....	60
十六、三陰性轉移性乳癌之治療選擇.....	63

一、乳癌定義與流行病學

乳癌的分類：乳癌依據其組織學、侵犯程度與分子表現的亞型可分為以下主要類型，這是決定後續治療策略的基礎。

1.1 組織學分類 (Histological Classification): 根據世界衛生組織分類：⁽¹⁾

浸潤性乳腺癌 (Invasive Ductal Carcinoma, IDC)：佔 70-75%。癌細胞已突破乳腺導管基底膜，侵入周圍間質，侵襲性較高，分化程度不一。**小葉癌 (Invasive Lobular Carcinoma, ILC)：**佔 12-15%。細胞體積小、黏附性差，分化程度低，複製速度較慢，通常預後較佳。**在病理報告都應記載：**組織學類型與分級、賀爾蒙受體 (HR, hormone receptor) 狀態：雌激素受體 (ER, estrogen receptor) 和黃體素受體 (PR, progesterone receptor)、人類表皮生長因子受體第二型 (HER2, human epidermal growth factor 2) 表達或基因擴增、Ki-67 指數 (反映細胞分裂速度)。



1.2 分子亞型與預後 (Molecular Subtypes)

根據 ER、PR、HER2 與 Ki-67 的免疫組織化學染色結果，分為四個主要亞型：

分子亞型	HR (ER/PR)	HER2	Ki-67	佔比	臨床特徵與預後
Luminal A	(+)	(-)	低至中	60~70%	生長慢、預後好、對賀爾蒙治療反應佳。
Luminal B	(+)	(+/-)	高	10~20%	生長快，可能需要賀爾蒙治療合併化療。
HER2 富集型	(+/-)	(3+)	高	15~20%	具侵襲性，但能受益於 HER2 標靶治療。
三陰性 (TNBC)	(-)	(-)	高	15%	復發風險最高，預後最差，可能缺乏明確靶點。

ER: estrogen receptor; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; HR: hormone receptor; PR: progesterone receptor; TNBC: triple-negative breast cancer.

1.3 全球與台灣流行病學數據^{(2) (3)}

特徵	全球現況 (2022 年估計)	台灣現況 (2021 年數據)
發生率	粗發生率：每十萬人口約 58.7 人	粗發生率：每十萬人口約 131.0 人 (女性癌症第一位)
年齡高峰	歐美女性發病年齡層較高	45-69 歲 為高峰，較歐美年輕 5-10 歲
死亡率	粗死亡率：每十萬人口約 17.0 人	女性癌症死亡率 第二位

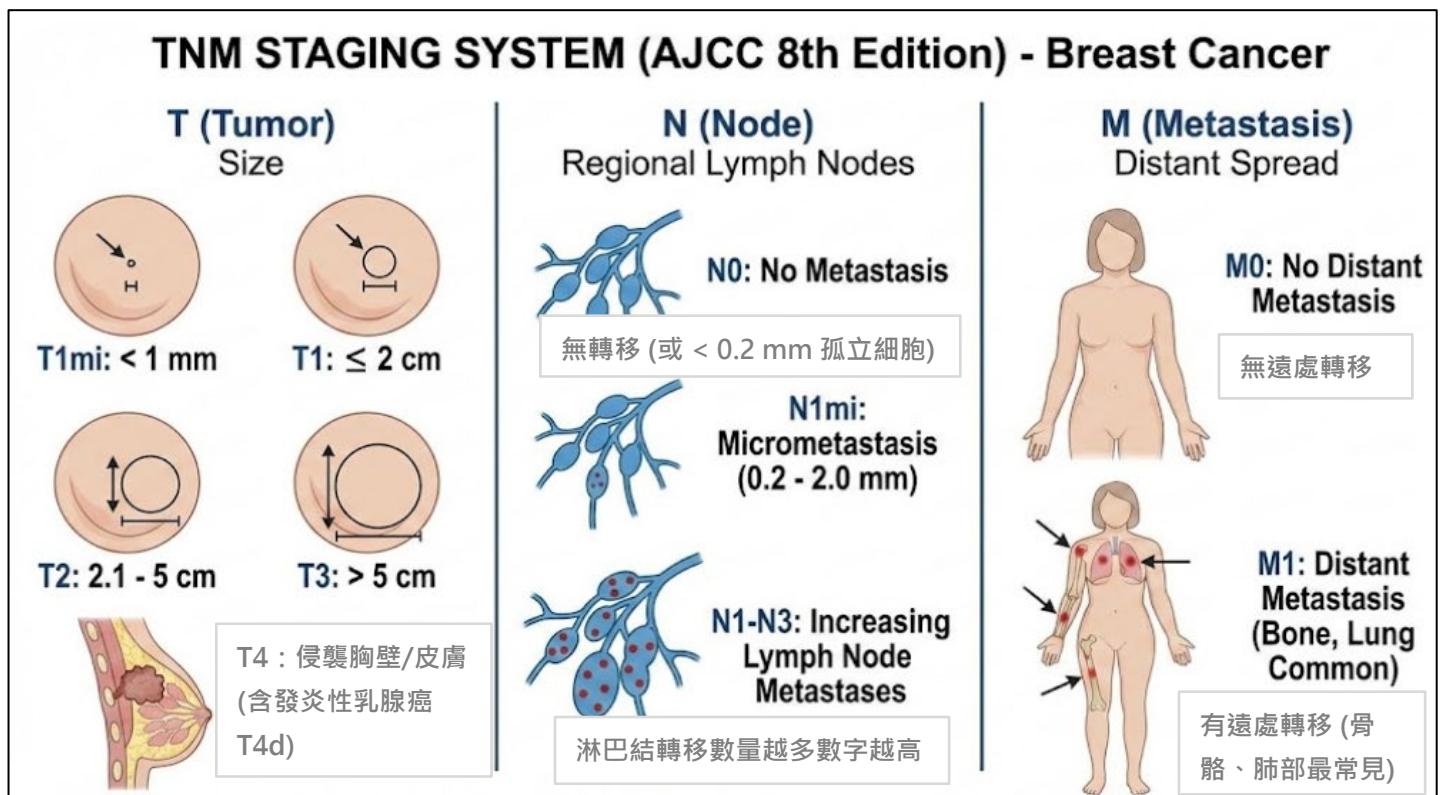
二、乳癌期別與預後⁽⁵⁾

2.1 TNM 分期系統與階段分期

- 乳癌的分期主要採用美國癌症聯合委員會 (AJCC) 的 **TNM 系統** (Tumor-Node-Metastasis) 是根據腫瘤 (Tumor)、淋巴結 (Regional lymph node) 和遠處轉移 (Metastasis) 三個要素來評估乳癌的嚴重程度，可用於評估疾病的嚴重程度和預後。
- 如果乳腺癌擴散，通常會先轉移到腋下附近的淋巴結。有時也會擴散到鎖骨附近或胸骨附近的淋巴結。淋巴結是否受到癌細胞擴散的影響，有助於醫生找到最佳治療方法。

2.1 TNM 分期系統 (AJCC 第八版)

分期依據腫瘤 (T)、淋巴結 (N) 和遠處轉移 (M) 評估。



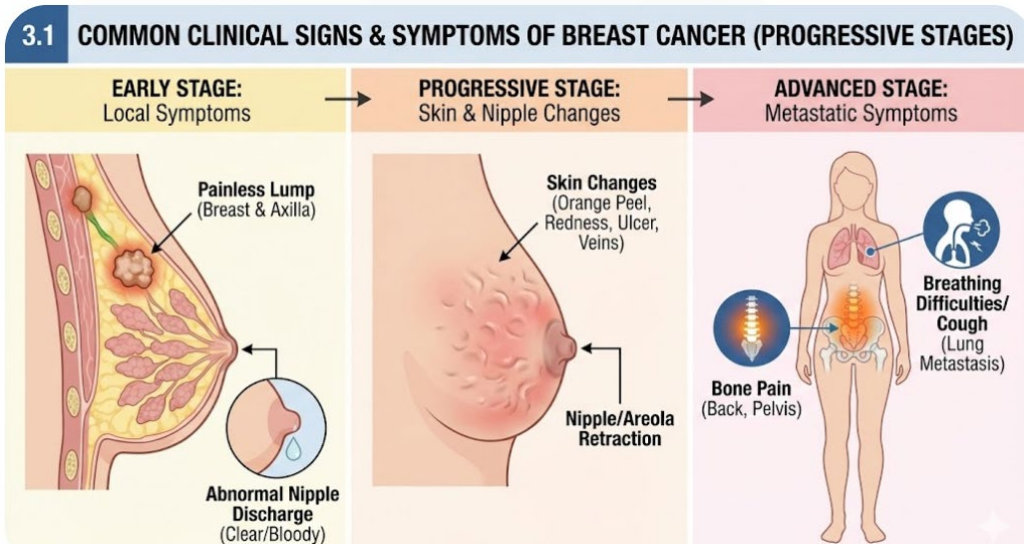
2.2 階段分期與預後⁽⁴⁾

期別	描述	5 年存活率	治療策略
第 0 期 (DCIS)	導管原位癌 (Tis) , 非侵入性。	97.5~98%	局部治療 (手術/放療)。
第 I 期	侵入性 , 腫瘤小 , 腋下淋巴結可能微轉移。	95~96%	早期保留乳房手術 + 術後輔助治療。
第 II 期	腫瘤較大或淋巴結受侵犯。	88~89%	需評估輔助全身性治療 , 或考慮術前新輔助治療。
第 III 期	局部晚期。	70~72%	通常需 術前輔助治療 (化療/標靶) 降期後再手術。
第 IV 期	遠處轉移 (MBC)。	15~26%	目標為緩解症狀、延長生命 , 以全身性藥物治療為主。

三、乳癌臨床表現與日常生活影響⁽⁵⁾

3.1 乳癌常見的臨床症狀 (Signs & Symptoms)

常見症狀如下，依序從初期乳癌到轉移性乳癌可能會產生的症狀：



- **無痛性腫塊**：邊緣不規則、質地堅硬。
- **乳頭異常分泌物**：單側、自發性、清澈或血性的分泌物。
- **皮膚變化**：橘皮樣變化、紅腫、潰瘍。
- **乳頭/乳暈凹陷**：形狀改變或內縮。
- **轉移症狀**：骨痛 (骨轉移)、呼吸困難/咳嗽 (肺轉移)。

3.2 治療期間與治療後對日常生活的影響

A. 淋巴水腫 (Lymphedema)

A. 淋巴水腫 (Lymphedema)

成因：淋巴結廓清術或放療後回流受阻

衛教

- 維持健康體重
- 適度運動
- 避免在患側手臂抽血或量血壓

若有腫脹緊繃感應轉介專家

- **成因**：腋窩淋巴結手術（廓清術或前哨淋巴結切片）和/或放射線治療後，淋巴液回流受阻。
 - 終身風險，最常在術後 18 個月內診斷。早期診斷（腫脹、緊繃感）並轉介至淋巴水腫專家。
 - 鼓勵患者維持健康的體重、適度運動，並避免在受影響肢體進行靜脈穿刺或量血壓。

B. 骨骼健康與骨質流失 (Bone Health)

B. 骨骼健康 (Bone Health)

高風險群
使用芳香環轉化酶抑制劑 (AIs) 的停經後婦女，或因治療導致卵巢抑制者

建議補充
鈣 (1,200 mg/天) + 維生素 D (800-1,000 IU/天)

監測
每 1-2 年進行骨密度 (DXA) 掃描

藥物介入
若 T-score $\leq$ -2.0 或骨質流失嚴重，考慮使用 Denosumab (60mg Q6M) 或 Zoledronic Acid

- **高風險族群：** 接受芳香環轉化酶抑制劑 (AIs, aromatase inhibitors) 的停經後婦女，或因化療/LHRH 類似物導致卵巢功能抑制的停經前婦女。
- **骨質疏鬆預防衛教與監測：**
 - **營養建議：** 強烈建議補充鈣 (1,200 mg/天) 和維生素 D (800-1,000 IU/天) 。
 - **監測：** 建議基線和每 1-2 年進行雙能量 X 光吸收儀 (DXA) 掃描。
 - 對於基線 T-score ≤ -2.0 或 AI 治療期間骨質流失的患者，應強烈考慮使用骨骼修飾劑 (BMA)，如 Denosumab (60 mg Q6M for osteoporosis) 或 Zoledronic acid (4 mg Q6M 或 Q12M for adjuvant setting) 。

C. 熱潮紅 (Hot Flashes) 與情緒調節

C. 熱潮紅 (Hot Flashes)



成因
Tamoxifen 或 AIs 導致的荷爾蒙變化

Tamoxifen

AIs

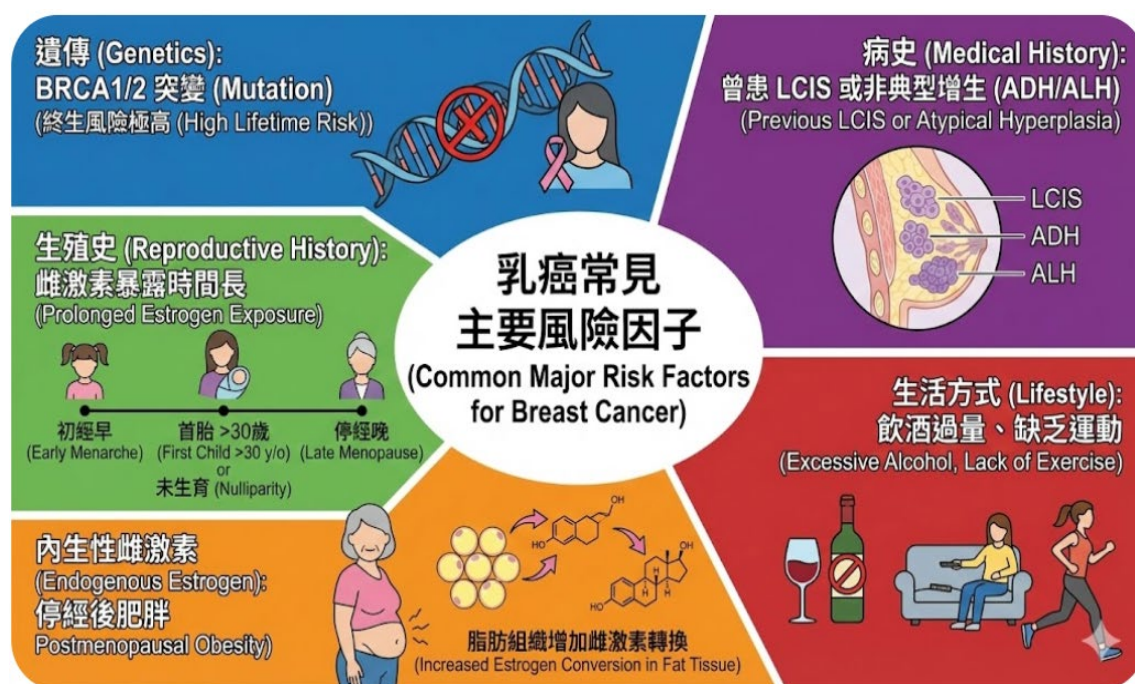
非荷爾蒙藥物治療 (優先)
Venlafaxine: 首選，75 mg/天 (從 37.5mg 開始)
Gabapentin: 900 mg/天

重要警示
 避免使用強效 CYP2D6 抑制劑 (如 Fluoxetine、Paroxetine)，會降低 Tamoxifen 的療效

- **成因：** 內分泌治療 (如 Tamoxifen、AI) 或化療引起的卵巢功能抑制。
- **衛教內容：**
 - **非荷爾蒙藥物治療 (優先選項)：**
 - **Venlafaxine：** 首選，建議從低劑量 (如 37.5mg) 開始，常用劑量 75 mg/天。
 - **Gabapentin/Pregabalin：** 常用劑量 Gabapentin 900 mg/天 (分三次)。
 - **重要提醒：** 應盡量避免與 Tamoxifen 同時使用強效或中效 CYP2D6 抑制劑 (如 Fluoxetine, Paroxetine, Bupropion, Duloxetine, Sertraline)，因可能降低活性代謝物 Endoxifen 的濃度，影響療效。

四、乳癌相關基因與風險因子⁽⁵⁾

4.1 主要風險因子：



- **遺傳：** BRCA1/2 突變 (終生風險極高)。
- **生殖史：** 雌激素暴露時間長 (初經早、停經晚、未生育或首胎 >30 歲)。
- **內生性雌激素：** 停經後肥胖 (脂肪組織增加雌激素轉換)。
- **病史：** 曾患 LCIS 或非典型增生 (ADH/ALH)。
- **生活方式：** 飲酒過

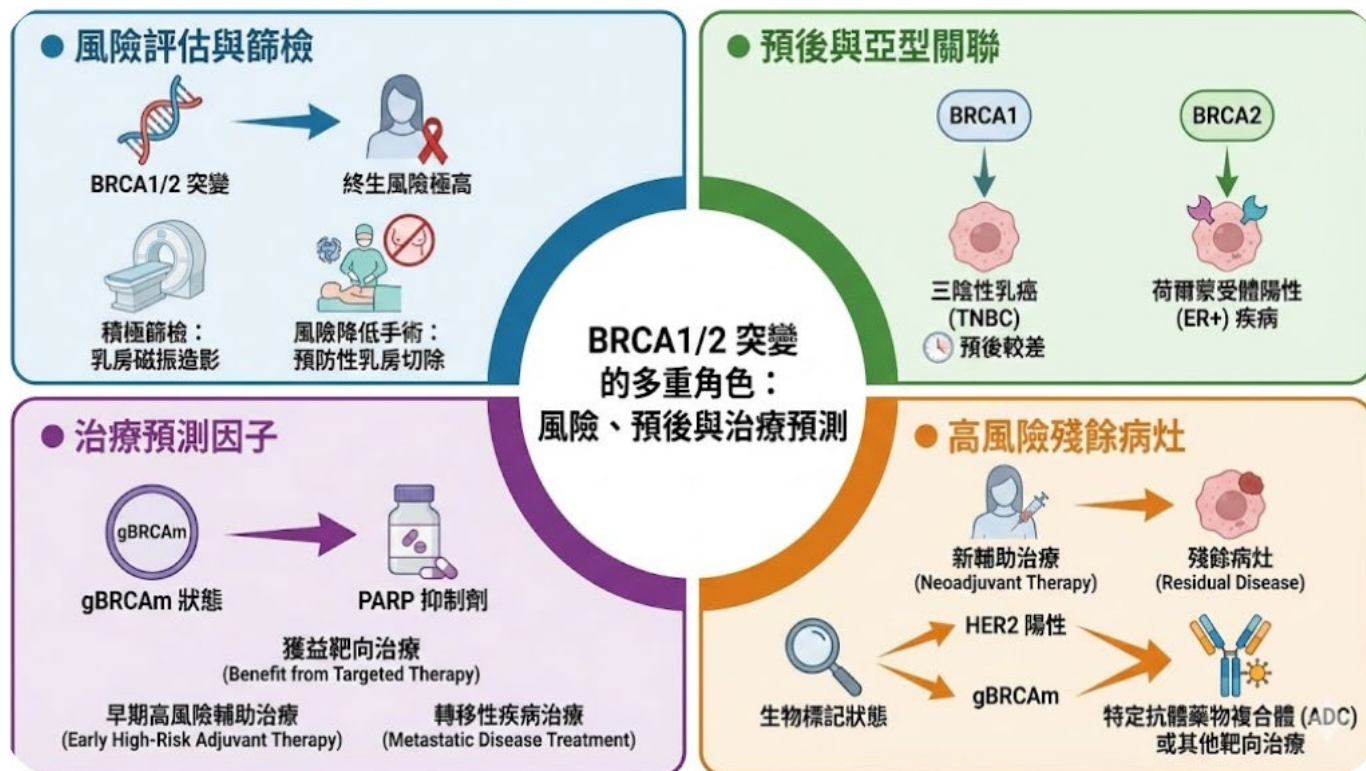
量、缺乏運動。

4.2 BRCA1/BRCA2 基因突變的重要性與臨床影響

BRCA1/2 突變不僅是乳癌的遺傳風險標誌，也是決定特定標靶治療類型療效的預測因子。

- **風險評估與篩檢：** 具生殖系 BRCA1/2 突變 (gBRCAm) 者，終生乳癌風險極高，通常建議更積極的乳房篩檢 (如乳房磁振造影 MRI) 或風險降低手術 (如預防性雙側乳房切除術)。
- **預後與亞型關聯：**
 - BRCA1 突變通常與三陰性乳癌 (TNBC) 相關，預後通常較差。
 - BRCA2 突變則傾向與荷爾蒙受體陽性 (ER+) 疾病相關。
- **治療預測因子：** gBRCAm 狀態預示著患者可能從一類稱為 PARP 抑制劑的標靶治療中獲益，無論是在早期高風險輔助治療還是轉移性疾病的治療中。

- **高風險殘餘病灶**：對於接受新輔助治療後仍有殘餘病灶的高風險患者，其生物標記狀態（如 HER2 陽性或 gBRCAm）是決定其後續是否需要特定**抗體藥物複合體 (ADC)** 或其他標靶治療的關鍵。



五、乳癌篩檢方式與指引建議⁽⁵⁾

5-1 篩檢方式優缺點與適用對象

篩檢方式	原理與適用對象	優點	缺點
乳房攝影 (Mammography)	主要用於篩檢一般風險族群，能檢測鈣化點及腫塊。	減少 50 歲以上女性的乳癌死亡率。	可能產生假陽性；對於緻密型乳房 (Dense Breast) 敏感度較低；有輻射暴露。
乳房超音波 (Ultrasound)	作為乳房攝影的輔助檢查；適用於年輕女性或緻密型乳房。	無輻射，能區分實心 / 液體囊腫。	不適用於大規模篩檢；對於微小鈣化點敏感度低；結果具高度操作者依賴性。
乳房磁振造影 (MRI)	敏感度最高的篩檢方式。	高敏感度；對於高風險族群 (如 BRCA 突變攜帶者) 的篩檢效益高。	費用昂貴；可能產生假陽性；需注射顯影劑；不適用於一般風險族群。

5-2. 一般風險族群篩檢建議頻率

國際主要指引對一般風險 (Average Risk) 族群的乳癌篩檢建議略有不同，但均推薦 40 歲後開始考慮篩檢。

● NCCN 指引 (Version 3.2023)：

- 40-44 歲：可選擇每年進行乳房攝影。
- 45-54 歲：建議每年進行乳房攝影。
- ≥ 55 歲：可選擇每年或每兩年進行一次乳房攝影，直到健康狀況良好且預期壽命 ≥ 10 年。
- 臨床乳房檢查 (CBE)：40 歲以上建議每年進行。

● 台灣現況：國健署補助 45-69 歲婦女 (或 40-44 歲具家族史) 每兩年一次乳房攝影。

● 乳房自我檢查 (BSE)：不建議常規檢查，因缺乏支持其降低乳癌死亡率的數據，且可能導致不必要的切片。

六、乳癌預防方式與指引建議⁽⁵⁾

乳癌預防分為生活方式調整（一級預防）和預防性藥物使用（二級預防）。

6-1. 一級預防：生活方式調整與風險因子管理

生活方式調整能降低乳癌風險，尤其對停經後婦女有顯著益處。

乳癌風險與預防：生活方式指南



認為可降低乳癌風險。

- **體重管理：** 停經後婦女 BMI 增加與乳癌發生率增加相關（歸因於脂肪組織中內源性雌激素升高）。建議保持健康體重。
- **酒精攝取：** 建議限制飲酒，不超過每日 1 份，每週不超過 3 份。
- **運動：** 規律的體能活動被認為可降低乳癌風險。
- **母乳哺育：** 哺乳可降低乳癌風險。
- **荷爾蒙替代療法 (HRT, hormone replacement therapy)：** 僅在有強烈症狀需求下短期使用，尤其是雌激素 + 黃體素組合會增加乳癌風險。
- **高風險族群篩檢：** 建議 BRCA 突變攜帶者、未經檢測但有一等親已知 BRCA 突變、或根據 BRCAPRO 模型等評估終生風險 $\geq 20\%$ 的女性，應每年進行乳房 MRI 輔助乳房攝影。

6-2. 二級預防：高風險族群預防性用藥（化學預防）

針對經評估為高風險的停經前/後婦女，可考慮使用荷爾蒙藥物進行預防（使用期限通常為 5 年）。

- **NCCN 指引適用對象：** 預期壽命 ≥ 10 年、有至少一側完整乳房，且符合以下任一條件：
 - 小葉原位癌 (LCIS)（強烈建議）。
 - 非典型增生 (AH)（強烈建議）。
 - 根據 Gail 模型 5 年風險 $\geq 1.7\%$ （若 $\geq 3\%$ 或 Tyrer-Cuzick 模型 10 年風險 $\geq 5\%$ 則強烈建

議)。

➤ 已知或懷疑遺傳易感性。

預防性藥物	適用族群	臨床試驗數據	藥物風險/副作用
Tamoxifen ⁽⁶⁾	停經前及停經後 高風險婦女。	NSABP BCPT (P-1) : Tamoxifen vs. 安慰劑。下降侵入性乳癌風險 49%。風險：提升子宮內膜癌（停經後）、靜脈血栓栓塞事件 (VTE) (PE 在 ≥ 50 歲女性中顯著增加)。	熱潮紅、陰道分泌物/乾燥、月經不規律、VTE、白內障、子宮內膜癌/肉瘤（停經後）、骨密度下降（停經前）。
Raloxifene ⁽⁷⁾	停經後 高風險婦女。	STAR (P-2) : Raloxifene vs. Tamoxifen。兩組在下降侵入性乳癌風險上相似，但 Raloxifene 的 VTE、子宮內膜增生、白內障風險較低。 最新追蹤 ：Tamoxifen 在降低侵入性乳癌風險上優於 Raloxifene (RR 1.24，Raloxifene/Tamoxifen)。	熱潮紅、腿痙攣、VTE。
Aromatase Inhibitors (AIs) ⁽⁸⁾ (Anastrozole, Exemestane)	停經後 高風險婦女。	IBIS II (Anastrozole) : Anastrozole vs. 安慰劑。顯著下降侵入性和非侵入性乳癌發生率 (HR 0.47)。	關節痛/肌肉痛、骨質流失（骨質疏鬆、骨折）、潮熱、陰道乾燥、心血管事件。

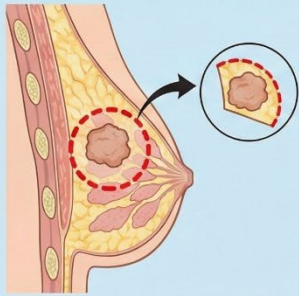
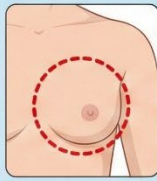
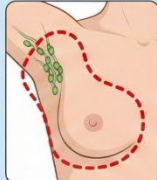
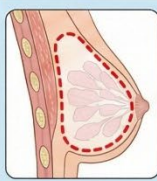
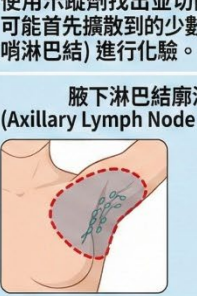
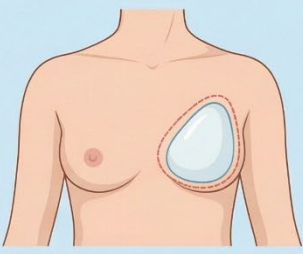
重要提示： Tamoxifen 和 Raloxifene 會增加 VTE 風險，禁用於有 VTE 或血栓性中風病史者。AIs 應慎用於骨密度較低的停經後婦女。

七、早期乳癌 (Stage I/II) 之治療方針與指引建議 ^{(1) (5)}

早期乳癌的治療目標是**治癒**。治療主要為局部治療（手術或放療）和針對高風險病患之全身性治療。

7-1. 局部治療：乳房手術、淋巴結手術與乳房重建手術

乳癌手術種類解說

乳房保留手術 (Breast-Conserving Surgery)	乳房切除手術 (Mastectomy)	淋巴結手術 (Lymph Node Surgery)	乳房重建 (Breast Reconstruction)
 乳房腫瘤切除術 (Lumpectomy)： 切除腫瘤及周圍一圈正常組織 (手術邊緣)，保留大部分乳房。 目的是移除所有癌症並達到陰性邊緣。	 單純乳房切除術 (Total / Simple Mastectomy) 切除整個乳房組織、乳頭和乳暈，可能移除部分腋下淋巴結。  改良根治性乳房切除術 (Modified Radical Mastectomy) 切除整個乳房和大部分腋下淋巴結。  保留皮膚乳房切除術 (Skin-Sparing Mastectomy) 切除內部乳房組織，但保留大部分覆蓋的皮膚，以便進行重建。	 前哨淋巴結切片 (Sentinel Lymph Node Biopsy) 使用示蹤劑找出並切除癌細胞最可能首先擴散到的少數淋巴結 (前哨淋巴結) 進行化驗。  腋下淋巴結廓清術 (Axillary Lymph Node Dissection) 在活檢顯示有癌症後進行，切除腋下較大範圍的淋巴結 (通常是第 I 和 II 級)。	 乳房切除後的選項，用於恢復乳房形狀，可在初始手術中或結束治療後進行。

手術概述 (Surgery Overview)

手術是移除體內癌症的操作或程序，也是早期乳癌的主要治療方式之一。

- **目標 (Goal of Surgery)：**手術或腫瘤切除 (Tumor Resection) 的目標是移除所有癌細胞。
- **手術邊緣 (Surgical Margin)：**
 - 為了確保移除乾淨，腫瘤會連同周圍一圈外觀正常的組織（稱為手術邊緣）一起切除。
 - **清除/陰性邊緣 (Clear or Negative Margin, R0)：**在顯微鏡下，腫瘤周圍組織未發現癌細胞。這能降低癌症在該區域復發的機率。
 - **陽性邊緣 (Positive Margin)：**在腫瘤周圍外觀正常的組織中發現癌細胞。若邊緣不乾淨，可能需要額外的手術或放射治療以確保癌細胞完全清除。

乳房手術類型 (Types of Breast Surgery)

種類	術式	解說
----	----	----

乳房腫瘤切除術 (Lumpectomy) 又稱為局部乳房切除術 (Partial Mastectomy) 或 保留乳房手術 (Breast-Conserving Surgery, BCS)		僅移除異常細胞或腫瘤，而非整個乳房。若能達到 陰性邊緣 (RO) ，則能降低乳癌復發率。 手術後乳房的外觀或形狀可能會改變。建議與外科醫師或整形外科醫師 (Plastic Surgeon) 討論。
乳房切除術 (Mastectomy) 移除全部或部分的乳房組織	單純乳房切除術 (Total/Simple Mastectomy)	移除整個乳房並進行平整皮膚縫合。
	改良根治性乳房切除術 (Modified Radical Mastectomy)	移除乳房及腋下淋巴結。
	保留皮膚乳房切除術 (Skin-Sparing Mastectomy)	移除乳房內部組織但保留大部分皮膚，通常用於立即重建。
乳房重建 (Breast Reconstruction)		可在切除手術同時進行 (立即重建)，或在癌症治療結束後進行 (延遲重建 Delayed Reconstruction)

淋巴結手術 (Lymph Node Surgery)

A. 前哨淋巴結切片 (Sentinel Lymph Node Biopsy, SLNB)

- **目的：**確定癌細胞是否已擴散至淋巴結。
- **前哨淋巴結 (Sentinel Lymph Node, SLN)：**癌細胞從原發腫瘤擴散最先到達的第一個 (或數個) 淋巴結。
- **程序：**醫師會在乳房注射追蹤劑 (Tracer) (放射性物質或藍色染料)，追蹤劑會經由淋巴管流向腋下，協助醫師定位並移除前哨淋巴結進行病理檢驗。

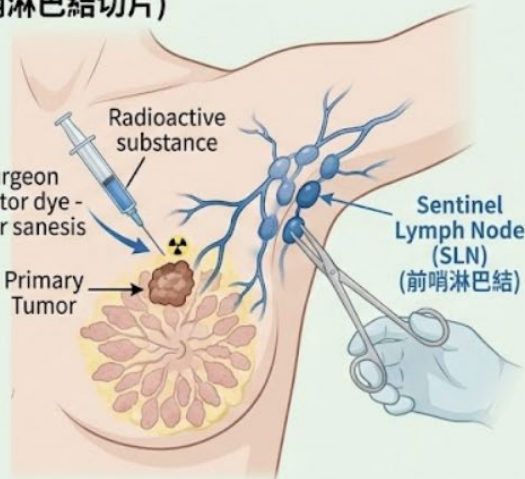
B. 腋下淋巴結廓清術 (Axillary Lymph Node Dissection, ALND)

- **適應症：**當前哨淋巴結切片顯示有癌症轉移 (淋巴結陽性 Node Positive) 時執行，旨在移除其他可能含有癌細胞的淋巴結。
- **淋巴結分級 (Levels of Axillary Lymph Nodes)：**
 - **Level I：**胸肌下緣下方。
 - **Level II：**胸肌下方。
 - **Level III：**胸肌上方，鎖骨附近。
 - 通常移除 Level I 和 Level II 的淋巴結；除非病情嚴重，否則通常不移除 Level III。

- **風險：**移除淋巴結可能導致淋巴水腫 (Lymphedema)。

Lymph Node Surgery (淋巴結手術)

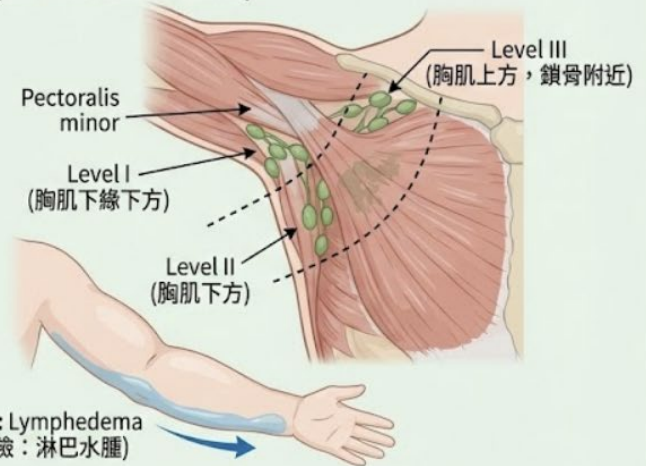
A. Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) (前哨淋巴結切片)



Purpose: Determine if cancer cells have spread to lymph nodes.
(目的：確定癌細胞是否已擴散至淋巴結。)

Procedure: Tracer injection locates first nodes to receive lymph drainage for removal and biopsy.
(程序：注射追蹤劑定位並移除最先到達的淋巴結進行檢驗。)

B. Axillary Lymph Node Dissection (ALND) (腋下淋巴結廓清術)



Risk: Lymphedema
(風險：淋巴水腫)

Indication: Performed when sentinel nodes are positive to remove potentially cancerous nodes.
(適應症：當前哨淋巴結陽性時執行，移除可能含有癌細胞的淋巴結。)

Levels: Removes Level I & II nodes; Level III usually spared unless severe.
(淋巴結分級：通常移除Level I 和 II；除非病情嚴重，否則不移除Level III。)

7-2. 局部治療：放射治療 (Radiation Therapy, RT)

- **定義：**使用高能量射線（如 X 光、質子）殺死癌細胞並縮小腫瘤。常在手術後進行以減緩癌症生長。
- **治療類型：**
 - **全乳房放射治療 (Whole Breast Radiation Therapy, WBRT)：**治療整個乳房。
 - **部分乳房照射 (Partial Breast Irradiation, PBI)：**僅治療腫瘤區域。
 - **加速部分乳房照射 (Accelerated Partial Breast Irradiation, APBI)：**在較短時間內完成的 PBI。
 - **乳房切除後放射治療 (Postmastectomy Radiation Therapy, PMRT)：**針對胸壁及切除疤痕區域。
 - **區域淋巴結照射 (Regional Nodal Irradiation, RNI)：**針對淋巴結區域進行照射。
- **給予方式：**
 1. **體外放射治療 (External Beam Radiation Therapy, EBRT)：**使用直線加速器 (Linear Accelerator) 從體外瞄準患部。
 2. **體內放射治療 (Internal Radiation / Brachytherapy)：**將放射性種子經由管子置入腫瘤區域，僅用於 PBI。

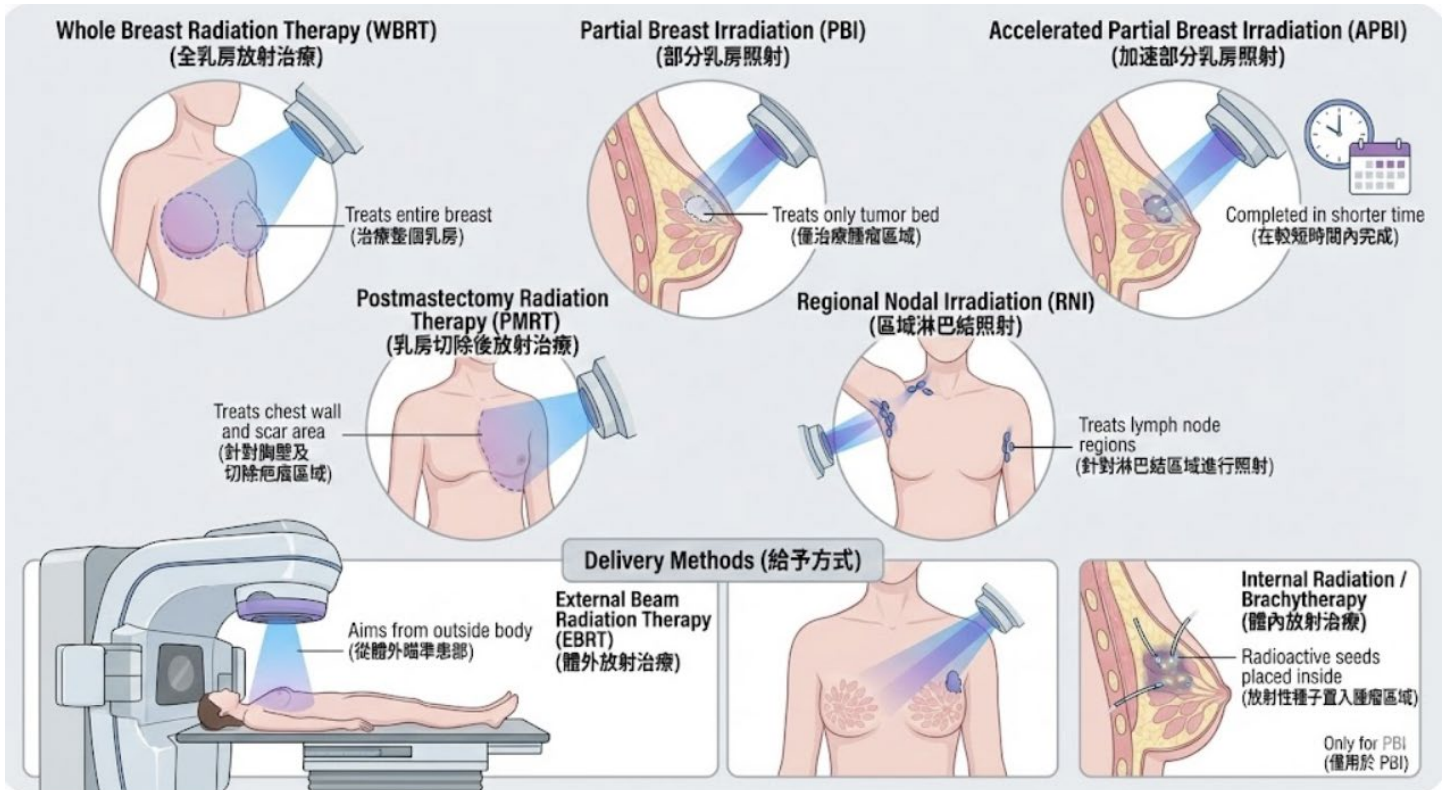
- 術後放射治療建議：

- 保留乳房手術：

必須進行術後乳房放射治療。大規模統合分析 (Meta-analysis of 17 RCTs) 顯示，BCS 後加用 RT 可降低 10 年內首次復發風險 15.7% ($p < 0.00001$)，並降低 15 年乳癌死亡風險 3.8% ($2p < 0.00005$)

- 乳房切除術：

若腋下淋巴結 ≥ 4 顆陽性或伴有其他高風險復發因素 (如腫瘤 ≥ 5 cm 且邊緣接近或陽性、Grade 3、ER-Negative、LVI 陽性)，應考慮術後胸壁放療。



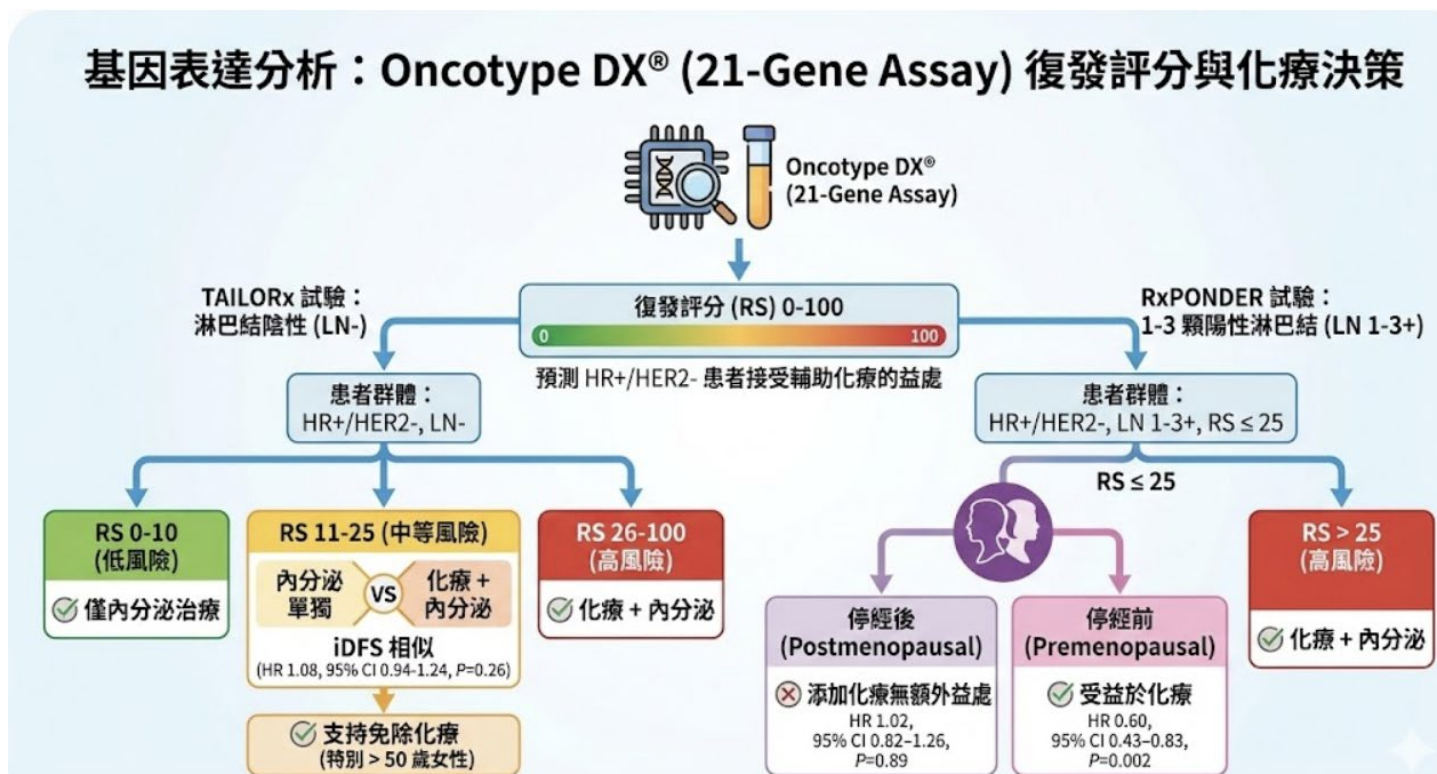
7-3. 全身性輔助治療 (Systemic Adjuvant Therapy)

- 全身性治療旨在清除微轉移病灶 (Micrometastatic Disease) 並預防復發。選擇取決於受體狀態 (HR/HER2) 和基因表達譜。
- 基因表達分析：
 - Oncotype DX® (21-Gene Assay)：**產生復發評分 (RS) 0-100，用於預測 HR+/HER2-/淋巴結陰性或 1-3 顆陽性患者接受輔助化療的益處。

■ **TAILORx 試驗⁽⁹⁾：**在 HR+/HER2-淋巴結陰性患者中，RS 0~10 僅接受內分泌治療；

RS 11-25 組中，內分泌單獨治療與化療+內分泌治療的侵入性無疾病存活期 (iDFS) 相似 (HR 1.08, P=0.26)，支持對此組患者 (特別是 > 50 歲女性) 免除化療。

- RxPONDER 試驗⁽¹⁰⁾：在 1-3 顆陽性 LN、RS ≤ 25 的 HR+/HER2- 患者中，停經後患者 (Postmenopausal) 添加化療無額外益處 (HR 1.02, P=0.89)；但停經前患者 (Premenopausal) 則受益於化療 (HR 0.60, P=0.002)。

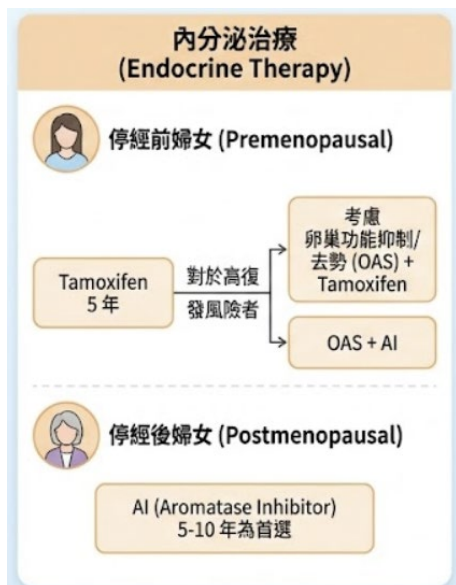


後續治療策略：基於風險與分子亞型的輔助治療

延續基因表達分析後的治療決策

內分泌治療：

- 停經前婦女：Tamoxifen 5 年；對於高復發風險者，可考慮卵巢功能抑制/去勢 (OAS) +

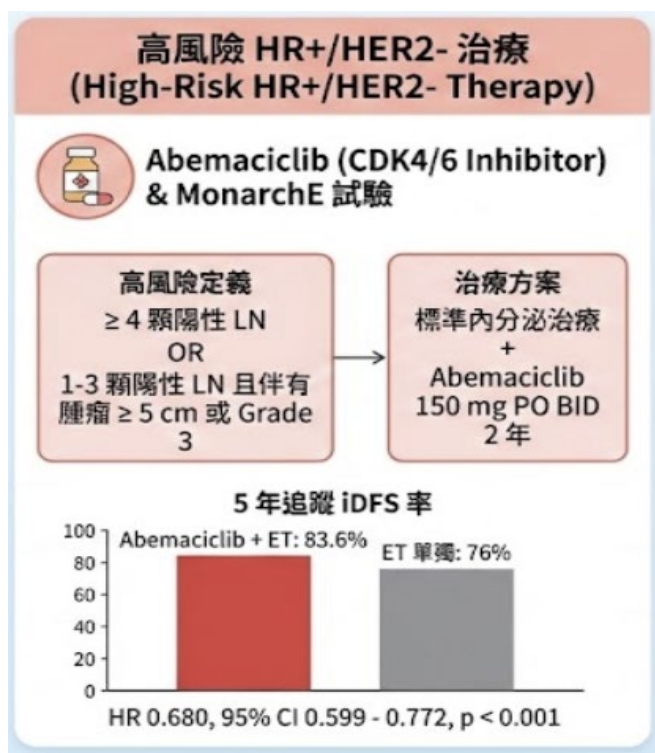


Tamoxifen 或 OAS + AI 年。

- 停經後婦女：AI (Aromatase Inhibitor) 5-10 年為首選。

- 高風險 HR+/HER2- 治療：

Abemaciclib (CDK4/6 Inhibitor) : ⁽¹¹⁾



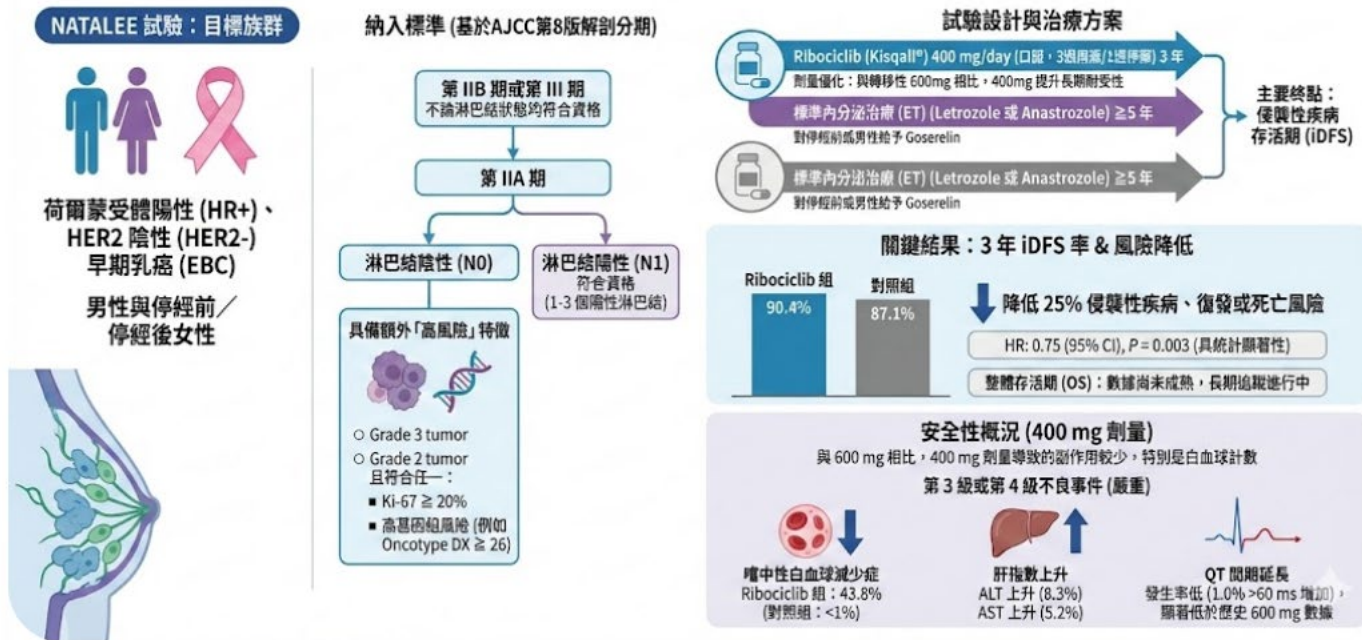
MonarchE 試驗支持對高風險 (如 ≥ 4 顆陽性 LN，或 1-3 顆陽性 LN 且伴有腫瘤 ≥ 5 cm 或 Grade 3) 的 HR+/HER2- 早期乳癌患者，在標準內分泌治療中添加 Abemaciclib 150 mg PO BID 2 年。

- 5 年追蹤 iDFS 率：Abemaciclib + ET 組為 83.6%，ET 單獨組為 76% (HR 0.680, p < 0.001)。

Ribociclib (CDK4/6 Inhibitor) ⁴⁶

NATALEE 試驗：針對荷爾蒙受體陽性 (HR+)、HER2 陰性 (HER2-) 早期乳癌 (EBC) 的男性與停經前 / 停經後女性。

Ribociclib (Kisqali®) NATALEE Clinical Trial Adjuvant Treatment in Early Breast Cancer (EBC) Cancer (EBC)



根據解剖分期 (AJCC 第 8 版) 標準符合以下資格：

- 第 IIB 期或第 III 期：不論淋巴結狀態均符合資格。
- 第二期 A 期：淋巴結陰性的第二期 A 期患者，僅在具備額外「高風險」特徵時才符合資格，其定義如下：
 - Grade 3 tumor，或
 - Grade 2 tumor 且符合以下任一條件：
 - Ki-67 指數 $\geq 20\%$ ，或
 - 高基因組風險 (例如：Oncotype DX 復發分數 ≥ 26 ，或經 MammaPrint/EndoPredict/Prosigna 檢測為高風險)。
 - 第 IIA 期 (N1)：符合資格 (1-3 個陽性淋巴結)。

與使用 600 mg 的轉移性試驗不同，本試驗採用較低的 400 mg Ribociclib 劑量，以提升長期耐受性。

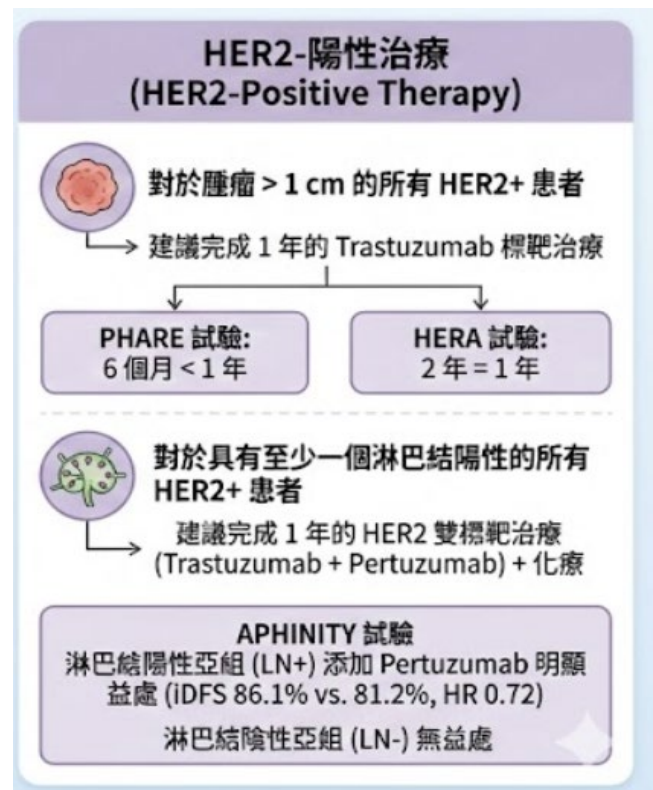
試驗內容：

標準內分泌治療中添加 Ribociclib (Kisqali) 400 mg/day (口服，3 週用藥 / 1 週停藥) 3 年 vs 標準內分泌治療 Letrozole 2.5 mg 或 Anastrozole 1 mg) ≥ 5 年，對停經前或男性給予 Goserelin。

- 3 年 iDFS (無侵襲性疾病存活期)率
 - 90.4% (Ribociclib 組) vs. 87.1% (對照組) 。HR : 0.75 。 P = 0.003 。
 - 添加 Ribociclib 可降低 25% 的侵襲性疾病、復發或死亡風險。
 - 整體存活期 (OS) : 數據尚未成熟。長期追蹤仍在進行中。
- 與標準的 600 mg 轉移性劑量相比，400 mg 劑量導致的副作用較少，特別是在白血球計數方面。
- 第 3 級或第 4 級不良事件 (嚴重) :
 - 嗜中性白血球減少症 : Ribociclib 組為 43.8% (對照組則 $<1\%$) 。
 - 肝指數上升 : ALT 上升 (8.3%) 及 AST 上升 (5.2%) 。
 - QT 間期延長 : 發生率低 (1.0% 較基線值增加 >60 ms) ，顯著低於歷史 600 mg 數據。

- **HER2 陽性治療 :**

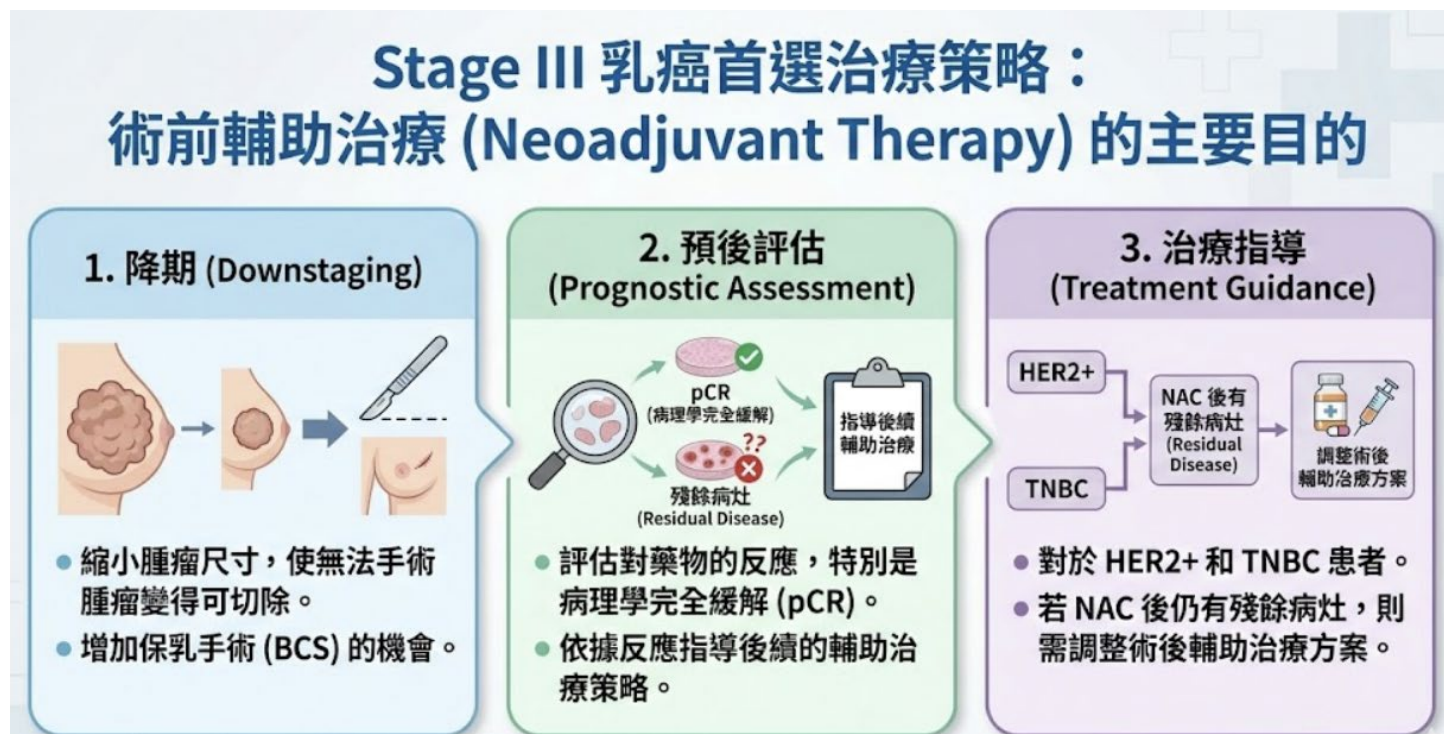
- 對於腫瘤 > 1 cm 的所有 HER2+ 患者，建議完成 1 年的 Trastuzumab 標靶治療。
PHARE 試驗顯示 6 個月的 Trastuzumab 之治療效果劣於 1 年治療效果；而 HERA 試驗則證實延長 Trastuzumab 治療至兩年，與 1 年治療效果相當。
- 對於具有至少一個淋巴結陽性的所有 HER2+ 患者，建議完成 1 年的 HER2 雙標靶治療 (Trastuzumab + Pertuzumab) + 化療。
- **APHINITY 試驗 :** 在輔助治療中，化療 + Trastuzumab 中添加 Pertuzumab。在淋巴結陽性亞組中，添加 Pertuzumab 帶來明顯益處 (iDFS 86.1% vs. 81.2%，HR 0.72)，但在淋巴結陰性亞組中無益處。(12)



八、局部晚期乳癌 (Stage III) 之治療方針與指引建議⁽⁵⁾

局部晚期乳癌 (Stage IIIA/IIIB/IIIC) 的治療策略強調術前全身性治療 (Neoadjuvant Systemic Therapy, NST) 的重要性。

8-1. 術前輔助治療 (Neoadjuvant therapy) 的重要性與目的



8-2. 藥物選擇與治療方案

A. 荷爾蒙受體陰性/HER2 陰性 (TNBC)

荷爾蒙受體陰性/HER2陰性 (TNBC) 治療策略

TNBC 具有高度侵襲性，建議術前輔助性化療（蒽環類 + 紫杉醇）加入免疫治療

首選方案 (NCCN)：Pembrolizumab + 化療 (基於 KEYNOTE-522 試驗)



KEYNOTE-522 試驗結果 (5年 EFS 率)



所有資訊基於 NCCN 指引與最新臨床試驗數據

殘餘病灶處理 (術後輔助治療)

若 Neoadjuvant therapy 後 TNBC 仍有殘餘病灶，建議考慮：

Capecitabine (截癰達)
6-8 週期 (CREATE-X 試驗)

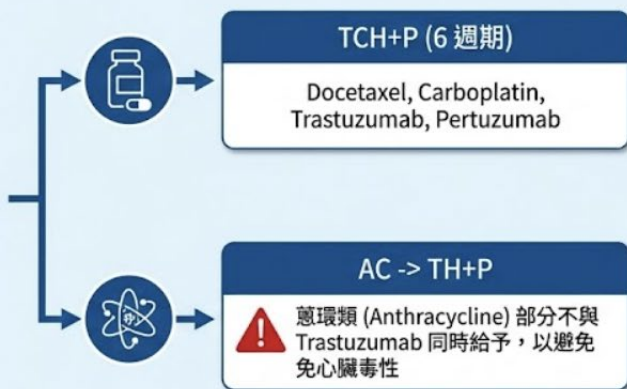
Olaparib (PARP inhibitor)
1 年 (OlympiA 試驗)
⚠ 適用於 Germline BRCA1/2 突變患者

B. HER2 陽性

HER2+ 乳癌治療策略：術前與術後殘餘病灶處理

HER2+ 乳癌應在 Neoadjuvant therapy 方案中納入 HER2 標靶治療，且通常合併 Pertuzumab

首選方案：術前輔助治療
(Neoadjuvant Therapy)



殘餘病灶處理：術後輔助治療
(Post-Neoadjuvant Therapy)

若 Neoadjuvant therapy 後 HER2+ 乳癌仍有殘餘病灶，建議考慮：

➔ **Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1)**
(14 週期)

KATHERINE 試驗：T-DM1 vs. Trastuzumab (輔助治療)



T-DM1 顯著提高 7 年 iDFS (HR 0.54, 95% CI 0.44–0.66, P < 0.001) 和 OS (HR 0.66, 95% CI 0.51 – 0.87, p = 0.0027)

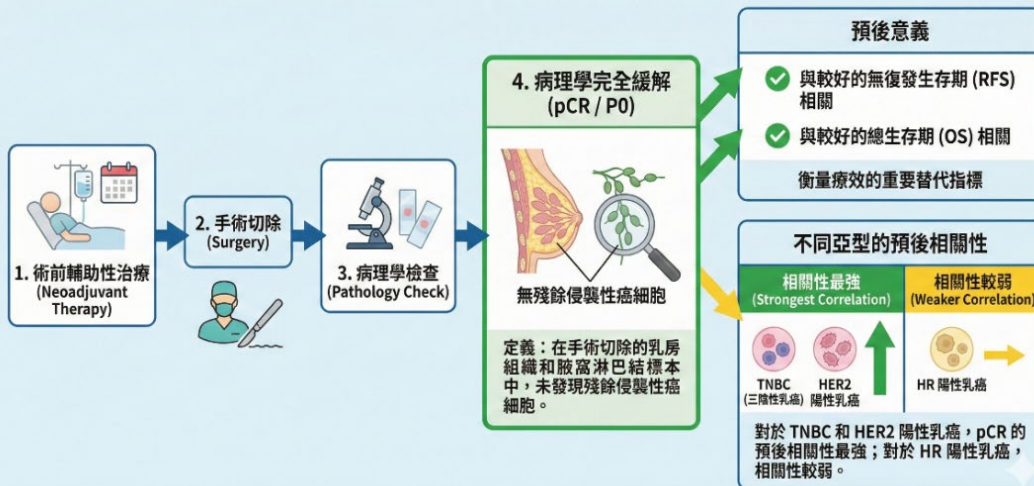
8-3. 病理學完全緩解 (pCR) 的意義

- 定義：pCR 是指在完成 Neoadjuvant therapy (術前輔助性治療) 後，手術切除的乳房組織和腋窩

淋巴結病理學標本中，沒有發現殘餘侵襲性癌細胞。

- **預後意義：**達成 pCR 與較好的無復發生存期 (RFS) 和總生存期 (OS) 相關，是衡量 Neoadjuvant therapy 療效的重要替代指標。

術前輔助性治療後病理學完全緩解 (pCR) 的意義



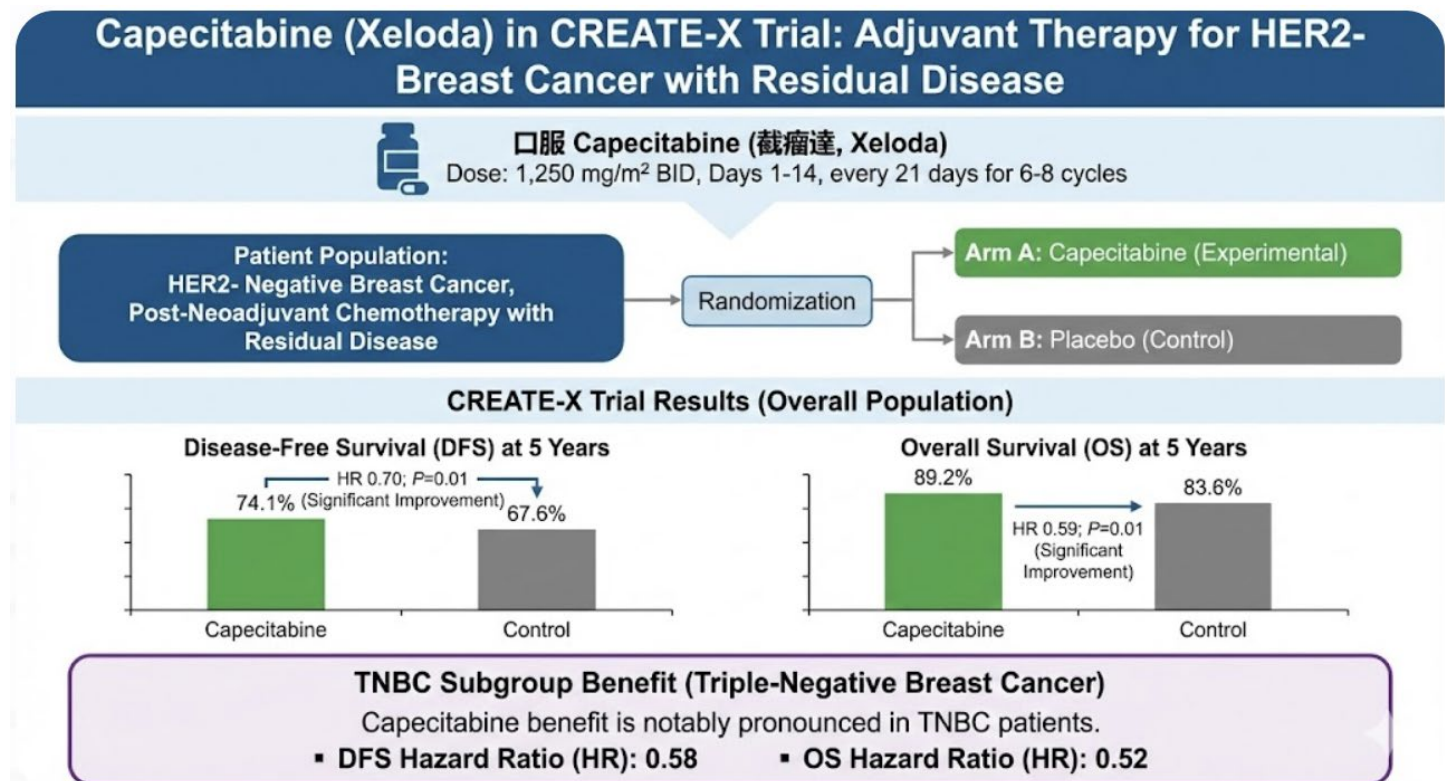
- 對於 TNBC 和 HER2 陽性乳癌，pCR 的預後相關性最強。
- 對於 HR 陽性乳癌，pCR 的預後相關性較弱。

8-4. Neoadjuvant 後殘餘病灶(residual disease)的輔助治療：

亞型	術前輔助治療方案	殘餘病灶	術後輔助治療方案	臨床試驗依據
TNBC (13) (14)	Taxane/Anthracycline-based + Pembrolizumab	是	Olaparib 1 年 (若有 gBRCA1/2 突變)；或 Capecitabine 6-8 週期。	OlympiA (Olaparib), CREATE-X (Capecitabine)
HER2+ (15)	Trastuzumab + Pertuzumab	是	Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1) 14 週期。	KATHERINE
HER2+ (12)	Trastuzumab + Pertuzumab	否 (達成 pCR)	繼續 Trastuzumab + Pertuzumab 1 年 (總療程)。	APHINITY
HR+/HER2- (11) (13)	ET/Chemo-based	是	Abemaciclib + ET (若高風險)；或 Olaparib (若有 gBRCA1/2 突變)；或標準內分泌治療 + 化療。	MonarchE, OlympiA

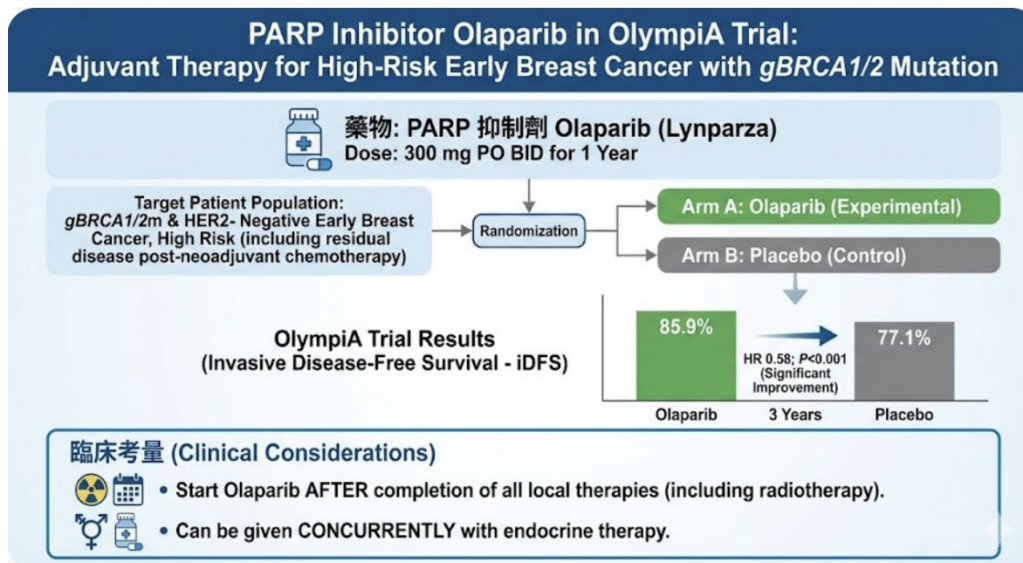
- 對於完成 Neoadjuvant 化療/標靶治療後，手術病理檢查仍有殘留侵襲性病灶 (Residual Invasive Disease) 的高風險患者，指引建議進行強化輔助治療。

A. HER2- 殘留病灶的乳癌病人 (含 TNBC) - Capecitabine 的使用⁽¹⁴⁾



- 結果：Capecitabine 組的 DFS 顯著改善 (74.1% vs. 67.6%; HR 0.7; P=0.01) · OS 亦改善 (89.2% vs. 83.6%; HR 0.59; P=0.01)。
- TNBC 子組效益：在 TNBC 患者中，Capecitabine 的效益尤為顯著 (DFS HR 0.58; OS HR 0.52)。

B. Germline BRCA1/2 突變 (gBRCAm) 殘留病灶的乳癌病人 - Olaparib 的使用⁽¹³⁾



- 結果：Olaparib 輔助治療顯著改善 iDFS (3 年 iDFS 85.9% vs. 77.1%; HR 0.58; P<0.001)。
- 臨床考量：Olaparib 應在所有局部治療（包括放射治療）完成後開始，但可與內分泌治療同時進行。

C. HER2+ 殘留病灶的乳癌病人 - T-DM1 的使用⁽¹⁵⁾

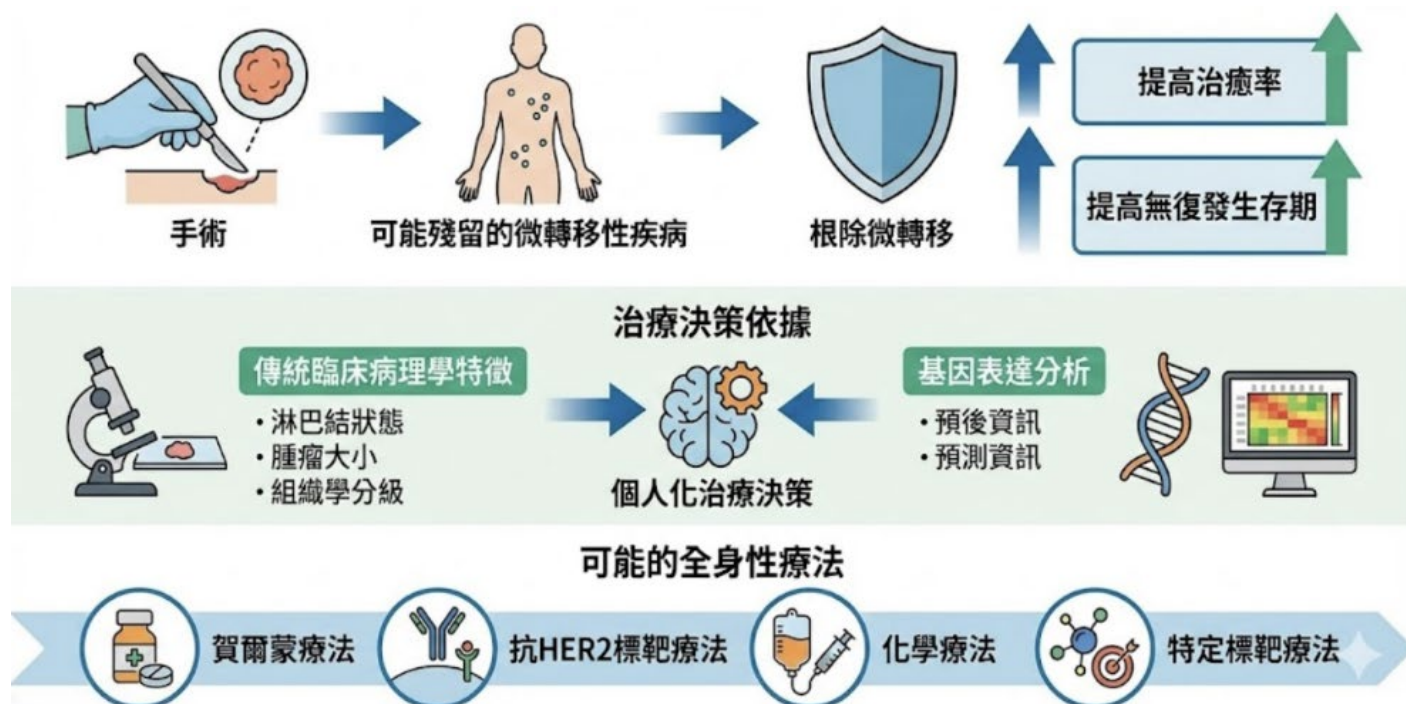
- 基於 KATHERINE trial 的結果，NCCN® 建議對接受術前治療後仍有殘存病灶的 HER2-positive 乳癌病患，使用 Adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) 3.6 mg/kg Q3W 共 14 療程。
- 可與 XRT 同時給予。

D. 多重強化策略的序列挑戰

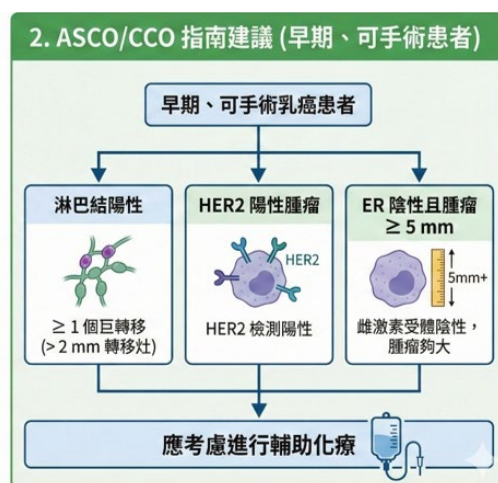
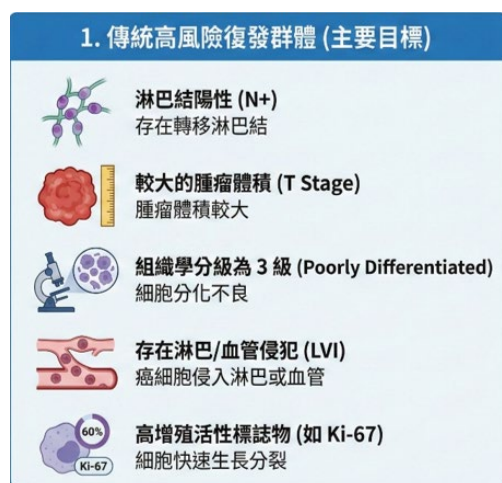
- 在高風險 TNBC 患者中，可能同時符合接受 Adjuvant Pembrolizumab (完成 Neoadjuvant 治療後)、Adjuvant Capecitabine (殘留病灶) 和 Adjuvant Olaparib (gBRCAm 且殘留病灶) 的治療標準。
- 目前的臨床指南承認，尚無數據指導這些強化藥物 (Pembrolizumab, Capecitabine, Olaparib) 在術後的最佳序列或組合。在這種情況下必須協助評估患者的整體耐受性、每個藥物的潛在絕對效益，以及累積毒性的管理，例如 Olaparib 可能導致的貧血和血液學毒性，以及 Capecitabine 的手足症候群。治療選擇的順序和組合必須高度個體化，以確保患者能夠完成整個強化療程，最大化治癒的機會。

九、早期乳癌的術後輔助性療法 (Adjuvant Therapy)⁽⁵⁾

- 輔助性全身性療法的目標是根除手術後可能殘留的微轉移性疾病，從而提高患者的治癒率和無復發生存期 (Disease-Free Survival, DFS)。治療的決策依據不僅限於傳統的臨床病理學特徵，如淋巴結狀態、腫瘤大小和組織學分級，也日益依賴於基因表達分析所提供的預後和預測資訊。
- 可能的全身性療法包括：賀爾蒙療法、抗 HER2 標靶療法、化學療法與特定標靶療法。



9.1. 術後輔助性化療 (Adjuvant Chemotherapy) 的臨床指引建議時機



傳統上，高風險復發的乳癌患者是術後輔助性化療的主要目標群體。

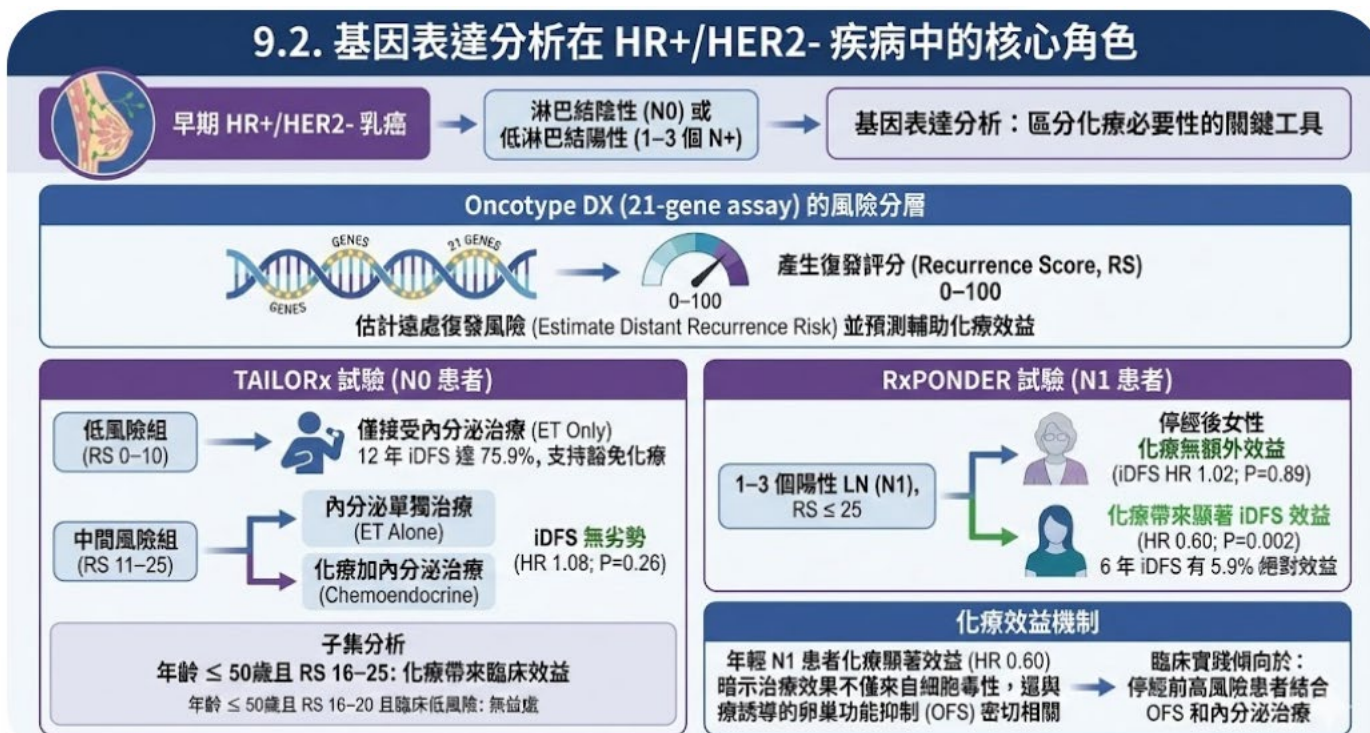
高風險因素包括淋巴結陽性 (N+)、較大的腫瘤體積 (T Stage)、組織學分級為 3 級 (Poorly Differentiated)、存在淋

巴/血管侵犯 (LVI)，以及高增殖活性標誌物 (如 Ki-67)。

- 根據 ASCO/CCO 指南的建議，對於早期、可手術的乳癌患者，若具備以下特徵，則應考慮進行輔助化療：淋巴結陽性（ ≥ 1 個巨轉移淋巴結，即 $> 2\text{ mm}$ 的轉移灶），或 HER2 陽性腫瘤，或 ER 陰性且腫瘤 $\geq 5\text{ mm}$ 的患者。

9.2. 基因表達分析在 HR+/HER2- 疾病中的核心角色

對於荷爾蒙受體陽性 (HR+) 且 HER2 陰性 (HER2-) 的早期乳癌，特別是淋巴結陰性 (N0) 或低淋巴結陽性 (1–3 個 N+) 的患者，基因表達分析成為區分化療必要性的關鍵工具。



- 同 7-3 章節所述，這種在年輕 N1 患者中觀察到的化療顯著效益 (HR 0.60)，暗示了其治療效果可能不僅來自於細胞毒性，還與化療誘導的卵巢功能抑制 (OFS) 密切相關。化療可能使停經前女性進入停經狀態，從而允許使用更強效的芳香環酶抑制劑 (AI) 或強化 Tamoxifen 治療，這對於 HR+ 疾病的長期控制至關重要。因此，目前的臨床實踐對於停經前的高風險患者，會傾向於結合 OFS 和內分泌治療，以模擬或超越化療帶來的總體效果。

NCCN 指引基於 RS 的治療決策總結 (HR+/HER2-)

下表總結了 NCCN 指南中基於 Oncotype DX RS 進行 HR+/HER2- 乳癌治療決策的建議。

停經狀態	僅內分泌治療	化療後接續內分泌治療
------	--------	------------

停經前	RS < 15	RS < 26 ; 考慮 RS 16–25
停經後	RS < 26	RS < 26

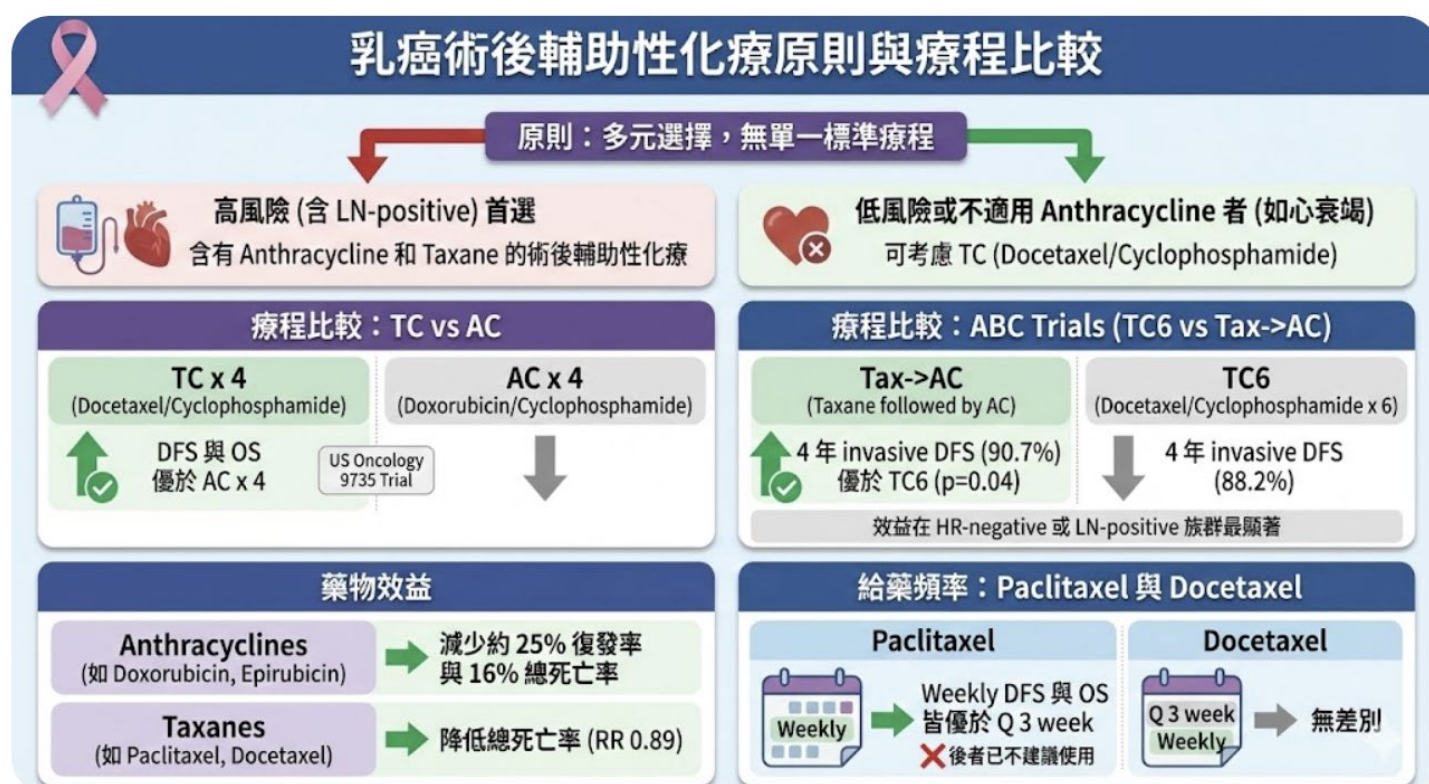
9.3. 其他基因組學工具

其他基因表達分析工具也輔助了臨床決策：

- **Mammaprint (70-gene assay)**：在 MINDACT 試驗中得到前瞻性驗證。該試驗的核心發現是，對於臨床評估為高風險但基因組學評估為低風險的患者，免除化療對遠處轉移的風險無顯著影響，確認了這項檢測在治療降階 (De-escalation) 策略中的價值。
- **Breast Cancer Index (BCI)**：該工具已證明可預測患者從延長輔助內分泌治療（5 年後延長至 10 年）中獲益的可能性。

9.4 常用的術後輔助性化療處方、劑量與週期詳述

A. 療程選擇與效益

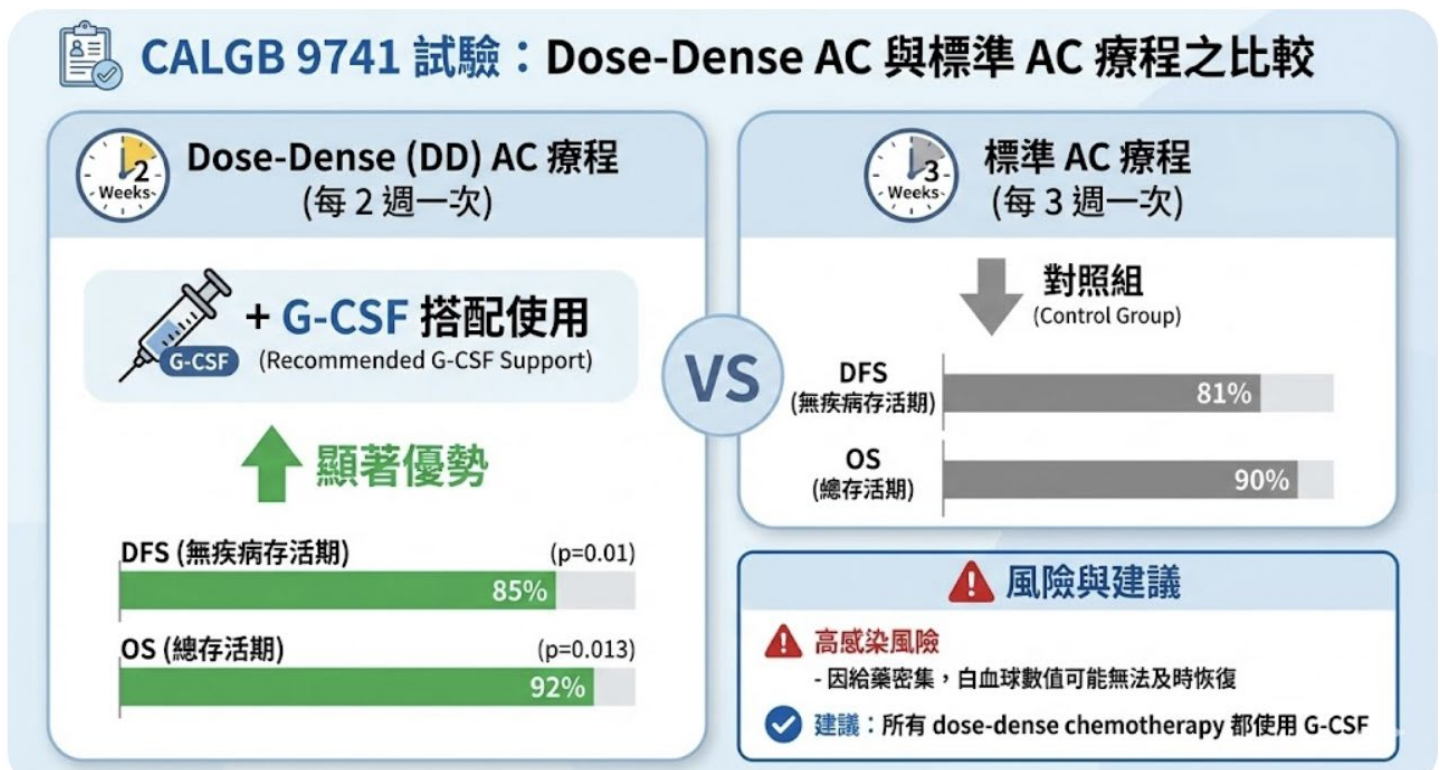


- **原則：**選擇多元，無單一標準療程 (見下列表格)。高風險 (含 LN-positive) 病患首選含有 anthracycline 和 taxane 的術後輔助性化療。低風險或不適用 Anthracycline 者 (如心衰竭患

者) 可考慮 TC (Docetaxel/Cyclophosphamide)。

- **Anthracyclines** : 加入 anthracycline (如 doxorubicin 或 epirubicin) 可減少約 25% 復發率與 16% 總死亡率。
- **Taxanes** : 加入 Taxanes (如 paclitaxel 或 docetaxel) 可降低總死亡率 (RR 0.89)。
 - **TC x 4 vs AC x 4** : TC x 4 的 DFS 與 OS 優於 AC x 4。
 - **ABC Trials (TC6 vs Tax->AC)** : Tax->AC 的 4 年 invasive DFS (90.7%) 優於 TC6 (88.2%) ($p=0.04$)，效益在 **HR-negative** 或 **LN-positive** 族群最顯著。⁽¹⁶⁾
- **Paclitaxel 與 docetaxel 給藥頻率** : Weekly Paclitaxel 的 DFS 與 OS 皆優於 Q 3 week Paclitaxel (後者已不建議使用) ; Docetaxel 則無差別。⁽¹⁷⁾

C. 劑量密集療法 (Dose-dense, DD)⁽¹⁸⁾



- **CALGB 9741 試驗**：每 2 週一次的 **DD AC 療程** (需搭配 G-CSF)，其 **DFS** (85% vs 81%, $p=0.01$) 與 **OS** (92% vs 90%, $p=0.013$) 皆顯著優於每 3 週一次的標準療程。
- 然因給藥較為密集，多數病人的白血球數值來不及回到正常值即施打下一療程，有較高之感染風險。建議所有 dose-dense chemotherapy 都使用 G-CSF。

乳癌常見術後輔助性化療

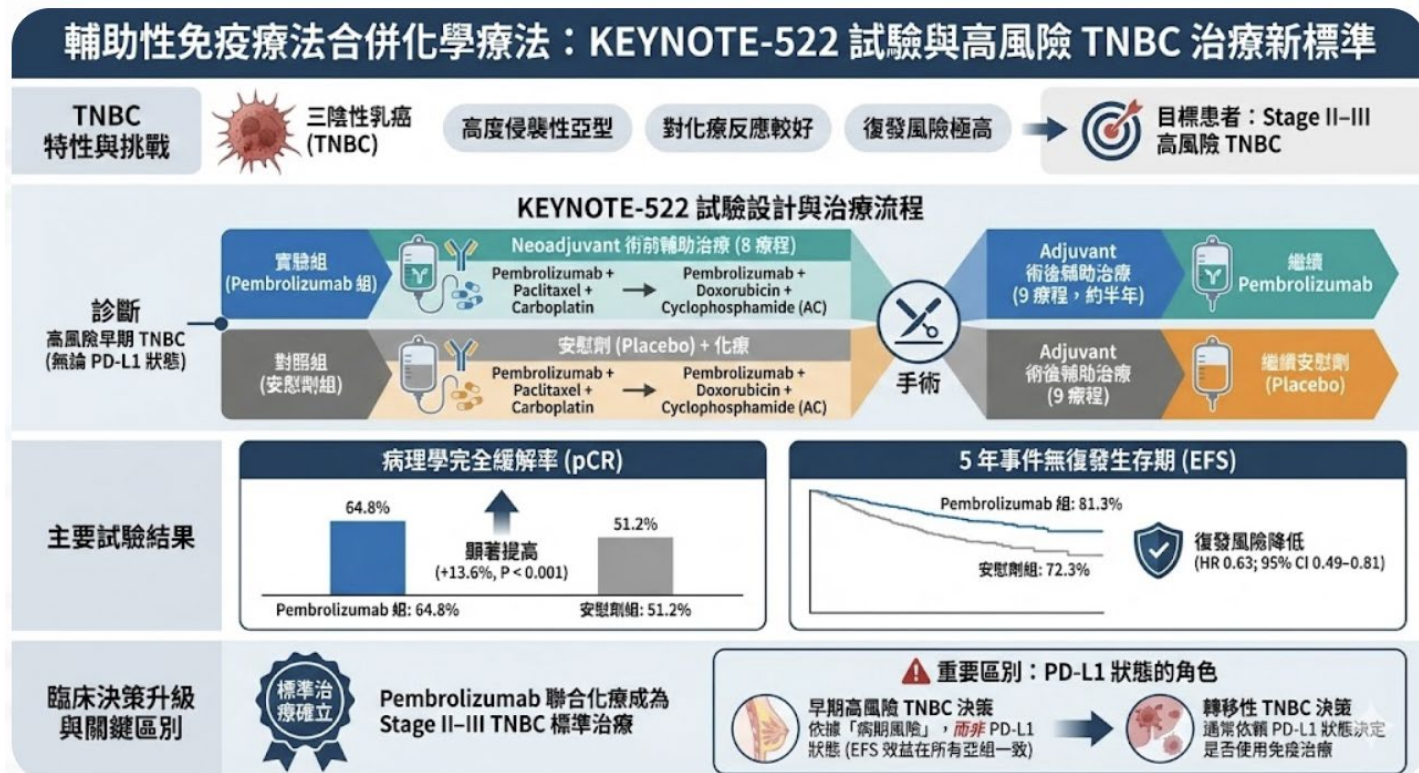
輔助性化療	藥品	劑量	給藥日	頻率	總療程
AC ⇒ Paclitaxel	Doxorubicin	60 mg/m ² IV	D1	Q3W	前 4
	Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	D1	Q3W	前 4
	Paclitaxel	80 mg/m ² IV	D1	QW	後 12
AC ⇒ Docetaxel	Doxorubicin	60 mg/m ² IV	D1	Q3W	前 4
	Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	D1	Q3W	前 4
	Docetaxel	75 mg/m ² IV	D1	Q3W	後 4
TC	Docetaxel	75 mg/m ² IV	D1	Q3W	4-6
	Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	D1	Q3W	4-6
CMF	Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	D1	Q3W	8
	Methotrexate	40 mg/m ² IV	D1	Q3W	8
	5-Fluorouracil	600 mg/m ² IV	D1	Q3W	8
Dose-Dense AC followed by: Dose-Dense Pac	Doxorubicin	60 mg/m ² IV	D1	Q2W	前 4
	Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	D1	Q2W	前 4
	Paclitaxel	175 mg/m ² IV over 3h	D1	Q2W	後 4
EC	Epirubicin	100 mg/m ² IV	D1	Q3W	8
	Cyclophosphamide	830 mg/m ² IV	D1	Q3W	8
HER2+術後輔助性化療					

TCH	Docetaxel	75 mg/m ² IV	D1	Q3W	6
	Carboplatin	AUC 6 IV	D1	Q3W	6
	Trastuzumab	8 mg/kg IV, then 6 mg/kg IV	D1	Q3W	Complete 1 year
TCH+P	Docetaxel	75 mg/m ² IV	D1	Q3W	6
	Carboplatin	AUC 6 IV	D1	Q3W	6
	Trastuzumab	8 mg/kg IV, then 6 mg/kg IV	D1	Q3W	Complete 1 year
	Pertuzumab	840 mg, then 420 mg	D1	Q3W	Complete 1 year

C. 三陰性非轉移性乳癌 (TNBC) 中的免疫療法與鉑類藥物

- 輔助性免疫療法合併化學療法
- TNBC 屬於高度侵襲性的亞型，通常對化療反應較好，但復發風險極高。對於 Stage II–III 的高風險 TNBC 患者，指引強烈建議在 Neoadjuvant 階段納入免疫檢查點抑制劑 Pembrolizumab。
- Pembrolizumab 在 Neoadjuvant/Adjuvant Therapy 的應用 (KEYNOTE-522)：⁽¹⁹⁾
 - 試驗設計：針對高風險早期 TNBC (無論 PD-L1 狀態) 的隨機、雙盲試驗。
 - Neoadjuvant 方案：Pembrolizumab 或安慰劑，聯合 Paclitaxel + Carboplatin 接續 Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC)，共八個療程。
 - 病理學完全緩解率 (pCR)：Pembrolizumab 組的 pCR 顯著高於安慰劑組 (64.8% vs. 51.2%)，估計差異為 13.6% (P < 0.001)。
 - 事件無復發生存期 (EFS)：5 年追蹤顯示，Pembrolizumab 組 EFS 效益顯著 (81.3% vs. 72.3%; HR 0.63, 95%CI: 0.49-0.81)。

- Adjuvant 階段：術後繼續單獨使用 Pembrolizumab 或安慰劑，共 9 個療程（約半年）。

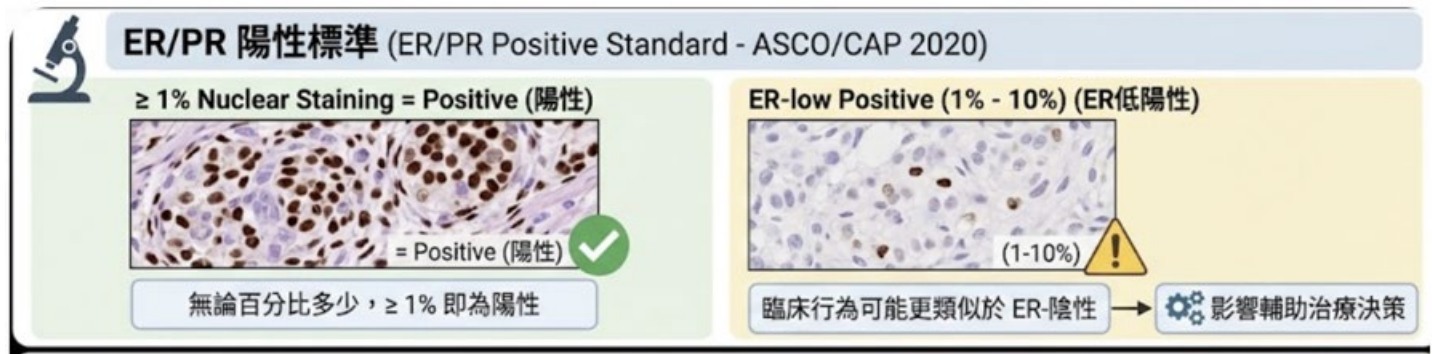


- TNBC 治療決策的升階：KEYNOTE-522 的數據將 Pembrolizumab 聯合化療確立為 Stage II-III TNBC 的標準治療。值得注意的是，該試驗的 EFS 效益在所有亞組中（包括 PD-L1 狀態）均一致。這表明在早期高風險 TNBC 中，Pembrolizumab 聯合化療的療效強勁，臨床決策主要依據病期風險，而非 PD-L1 CPS (combined positive score) 狀態，這與轉移性 TNBC 治療依賴 PD-L1 狀態的決策形成重要區別。

十、早期乳癌之輔助性荷爾蒙療法之使用時機與選擇⁽⁵⁾

輔助性內分泌治療 (ET) 是 HR+ 乳癌的基石，主要目標是阻斷雌激素通路，抑制腫瘤細胞生長。治療策略的選擇和持續時間，取決於患者的停經狀態和疾病復發風險。

10-1. HR+ 乳癌的治療基礎與停經狀態判斷

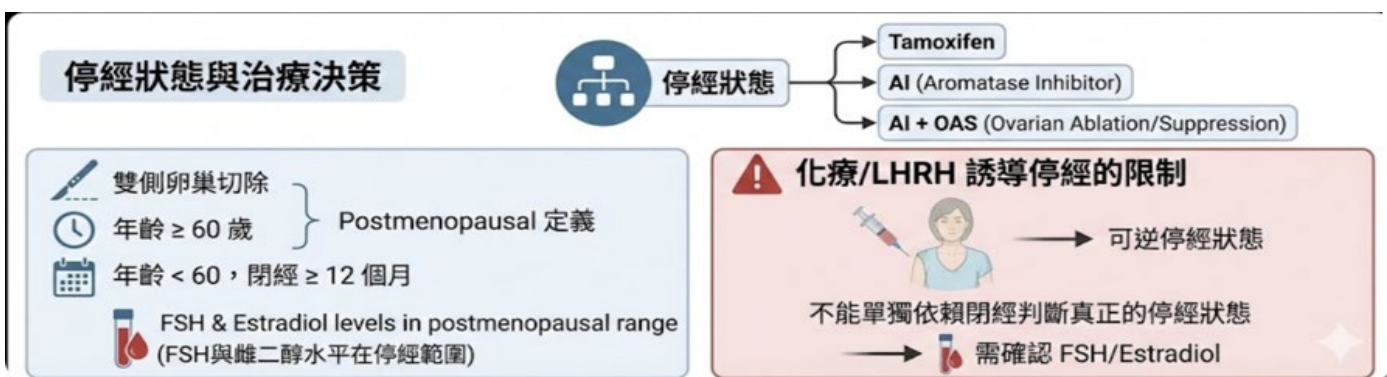


A. ER/PR 陽性標準

- 根據 ASCO/CAP 2020 指南，無論百分比多少，腫瘤細胞核 ≥ 1% 染色陽性即被解釋為 ER 或 PR 陽性。
- 對於 ER 在 1% 到 10% 之間 (ER-low positive) 的癌症，其臨床行為可能更類似於 ER-陰性腫瘤，這應在輔助治療決策中予以考量。

B. 停經狀態的精確定義

停經狀態是選擇 Tamoxifen、AI 或加上卵巢功能抑制 (Ovarian Ablation/Suppression, OAS) 療法的決定性因素。



- **Postmenopausal 定義：** 通常指雙側卵巢切除術後、年齡 ≥ 60 歲，或年齡 < 60 歲但閉經 ≥ 12

個月（非化療或內分泌藥物引起），且卵泡刺激素 (FSH) 和雌二醇 (Estradiol) 水平在停經後範圍。

- **化療誘導停經的限制：**對於接受 LHRH 類似物治療的女性，由於這些藥物會誘導可逆的停經狀態，因此不能單獨依賴閉經來判斷真正的停經狀態。

10-2. 芳香環酶抑制劑 (AIs) 與選擇性雌激素受體調節劑 (SERMs) 比較

藥物類型	代表藥物	適用對象	主要副作用	骨骼影響
SERMs	Tamoxifen	停經前/後	靜脈栓塞、子宮內膜癌/增生、潮熱、白內障	停經前：骨密度下降；停經後：保護作用
AIs	Anastrozole, Letrozole, Exemestane	停經後 (首選)	骨質流失、關節痛/肌痛、潮熱、心血管事件	加速骨質流失，增加骨折風險

A. 適用對象與療效

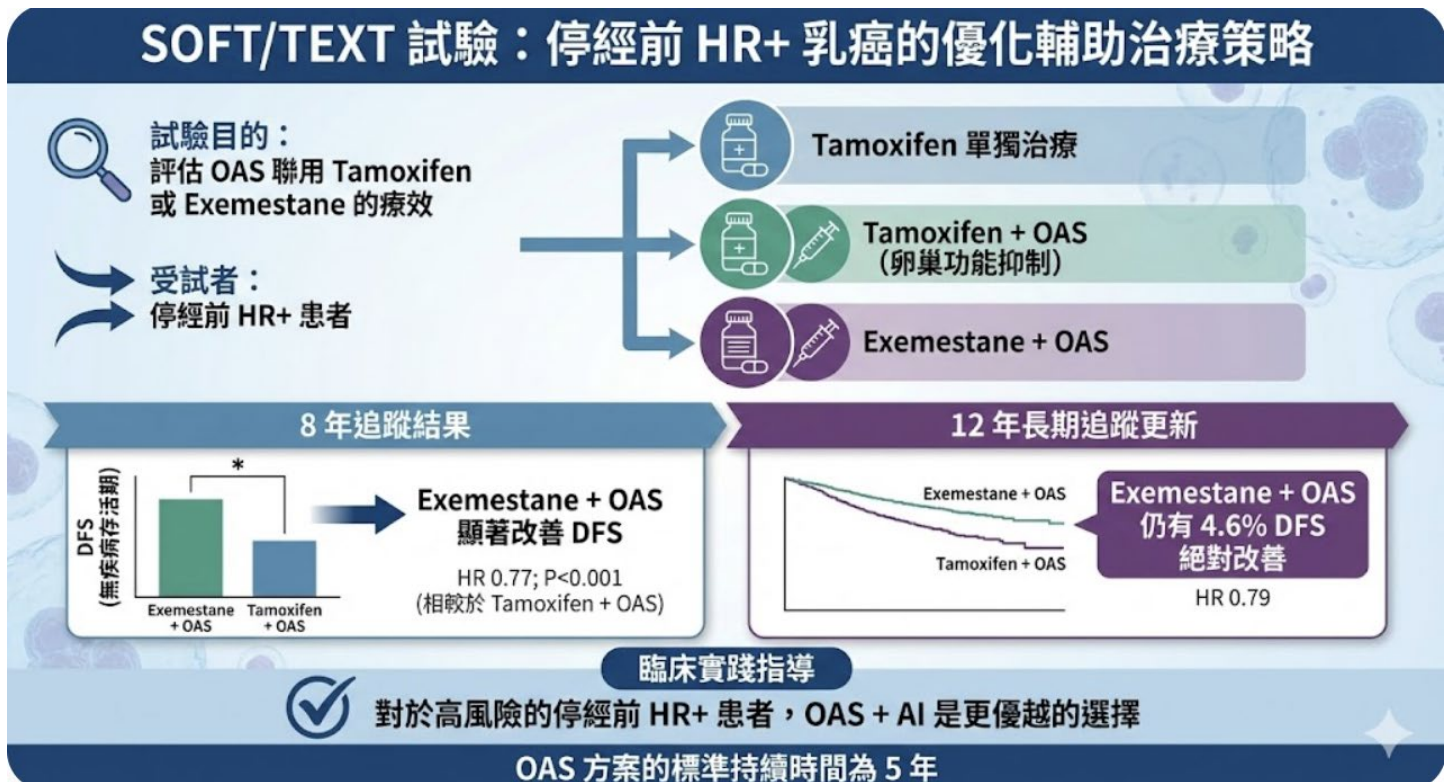
- **停經前女性：**Tamoxifen 單獨治療是標準選擇。對於高風險復發的停經前患者，指引強烈建議考慮卵巢功能抑制 (OAS) 聯合 Tamoxifen 或 OAS 聯合 AI。
- **停經後女性：**AI 是首選，ATAC 和 BIG 1-98 等試驗的統合分析顯示，AI 5 年治療在 DFS 方面優於 Tamoxifen 5 年治療，可將 8 年復發率絕對降低 3.9%。

B. 副作用管理

- **AI 相關的關節痛：**關節痛和肌痛是 AI 治療常見且影響用藥依從性的副作用，可發生在近 50% 的患者中。處理策略包括使用 Duloxetine、針灸或規律運動。
- **骨骼健康管理：**AI 治療會加速骨質流失。因此，對於接受 AI 的患者（無論是自然停經或治療誘導停經），應進行基線骨密度 (BMD) 評估 (DXA Scan)。對於 T-score < -2.0 或具有高骨折風險的患者，必須強烈考慮使用骨改良劑（如 Zoledronic Acid 或 Denosumab）以維持或改善 BMD。

10-3. 卵巢功能抑制 (OAS) 在停經前高風險患者的應用

對於需要接受輔助化療的 Stage II 或 III 停經前患者，ASCO 建議應考慮 OAS 聯合內分泌治療。



● **SOFT/TEXT 試驗：**評估了 Tamoxifen 或 Exemestane 聯用 OAS (LHRH 類似物或卵巢切除) 的療效。(20)

○ 在 8 年追蹤中，Exemestane + OAS 策略相較於 Tamoxifen + OAS，顯著改善了 DFS (86.8 個月 vs 82.8 個月, HR 0.77; P<0.001)。

○ 長期 (12 年) 追蹤更新證實，Exemestane + OAS 仍有 4.6% 的 DFS 絕對改善 (HR 0.79)。

這一發現指導了臨床實踐：對於高風險的停經前 HR+ 患者，OAS + AI 是比 OAS + Tamoxifen 或單用 Tamoxifen 更優越的選擇 OAS 方案的標準持續時間為 5 年。

10-4. 治療持續時間：5 年 vs. 10 年的指引建議

輔助內分泌治療的延長策略旨在針對 HR+ 疾病持續的晚期復發風險。(21) (22)

● **延長 Tamoxifen：**ATLAS 和 aTTom 試驗比較了 10 年 Tamoxifen 與 5 年 Tamoxifen 的效果。

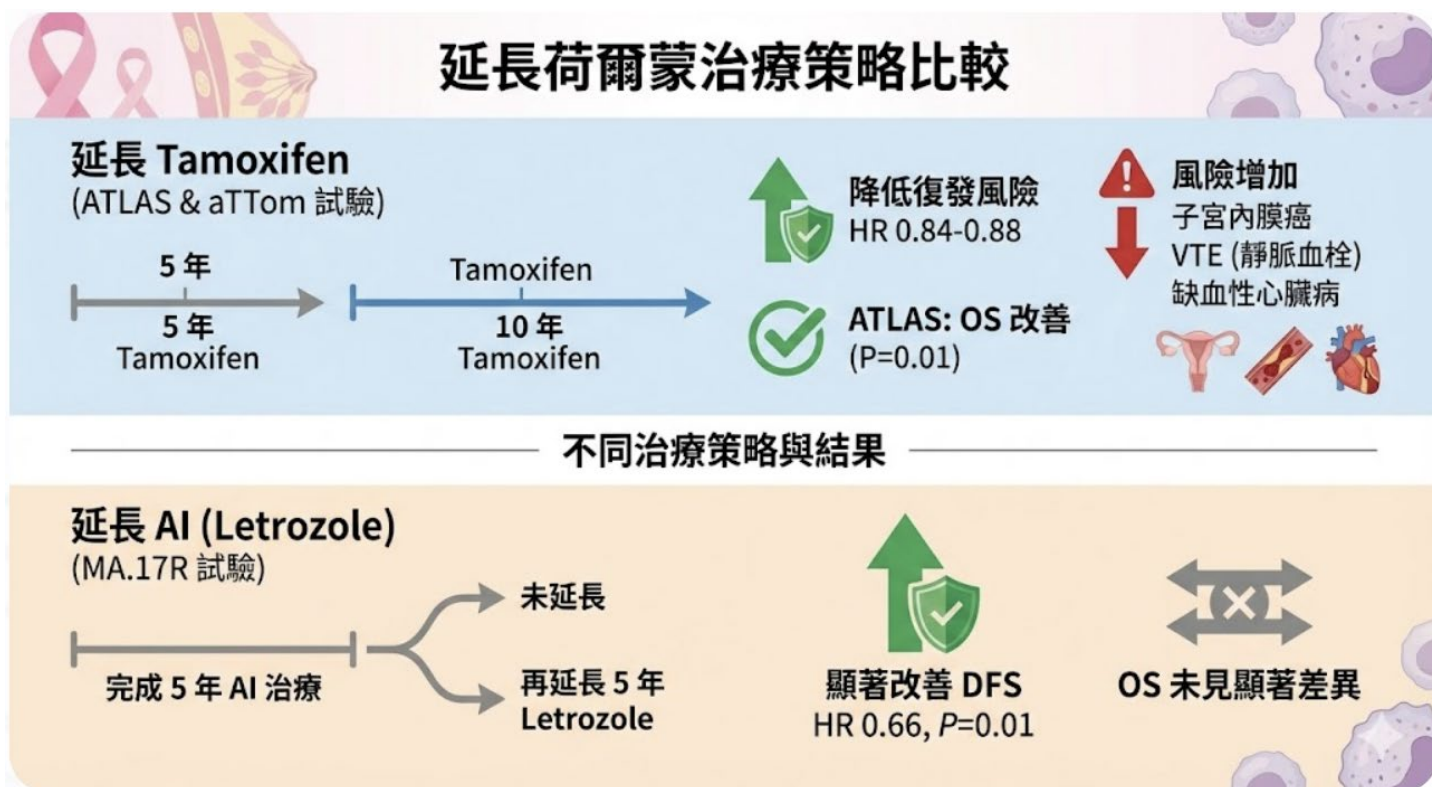
○ 結果顯示，10 年 Tamoxifen 相較於 5 年，降低了復發風險 (HR 0.84-0.88)。ATLAS 試驗顯示

OS 有改善 ($P=0.01$)。

○ 然而，延長治療伴隨子宮內膜癌、VTE 和缺血性心臟病的風險增加。

● **延長 AI (Letrozole)：** MA.17R 試驗評估了在完成 5 年 AI 治療後的患者中，再延長 5 年 Letrozole 的效益。⁽²³⁾

○ **結果：** 延長治療顯著改善 DFS ($HR\ 0.66, P=0.01$)，但 OS 未見顯著差異。



延長治療的臨床決策依據： 由於延長治療的 OS 數據不一，且存在累積毒性，指南建議延長治療應高度個體化。應利用基因表達分析工具（如 BCI）來評估晚期復發的風險，從而識別最能從延長治療（總共 7.5 到 10 年）中獲益的高風險患者，特別是淋巴結陽性患者。

10-5. 術後輔助性 Abemaciclib 的使用時機 (CDK4/6i)

● **藥物：** Abemaciclib (Verzenio)。

● **適用症：** HR+/HER2- 且具有高復發風險的早期乳癌。

● **高風險標準 (MonarchE 試驗)：** 定義為 ≥ 4 個陽性淋巴結，或 1–3 個陽性淋巴結且至少具備一項

額外高風險特徵（腫瘤 ≥ 5 cm、組織學分級 3 級或 Ki-67 $\geq 20\%$ ）。⁽¹¹⁾

- **療效：**2 年 Abemaciclib 聯合標準內分泌治療，相較於單獨內分泌治療，在 5 年分析中持續改善 iDFS (83.6% vs 76.0%, HR 0.680; $P < 0.001$)。
- **副作用考量：**應注意 Abemaciclib 伴隨的腹瀉（通常發生在早期）和嗜中性白血球減少症，需進行積極的毒性管理以確保患者能完成 2 年療程。

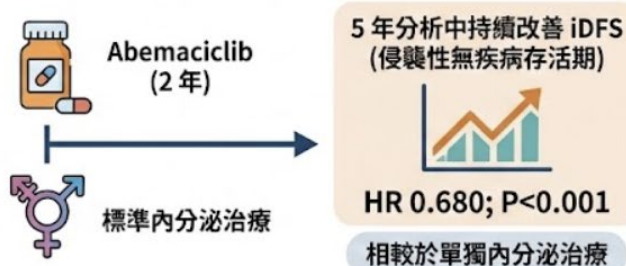
藥物：Abemaciclib (Verzenio) - 高風險 HR+/HER2- 早期乳癌輔助治療

適用症：HR+/HER2- 且具有高復發風險的早期乳癌

高風險標準 (MonarchE 試驗)



治療方案與療效



副作用考量與管理



腹瀉 (Diarrhea)

通常發生在早期，需積極管理



嗜中性白血球減少症 (Neutropenia)

需定期監測血球計數

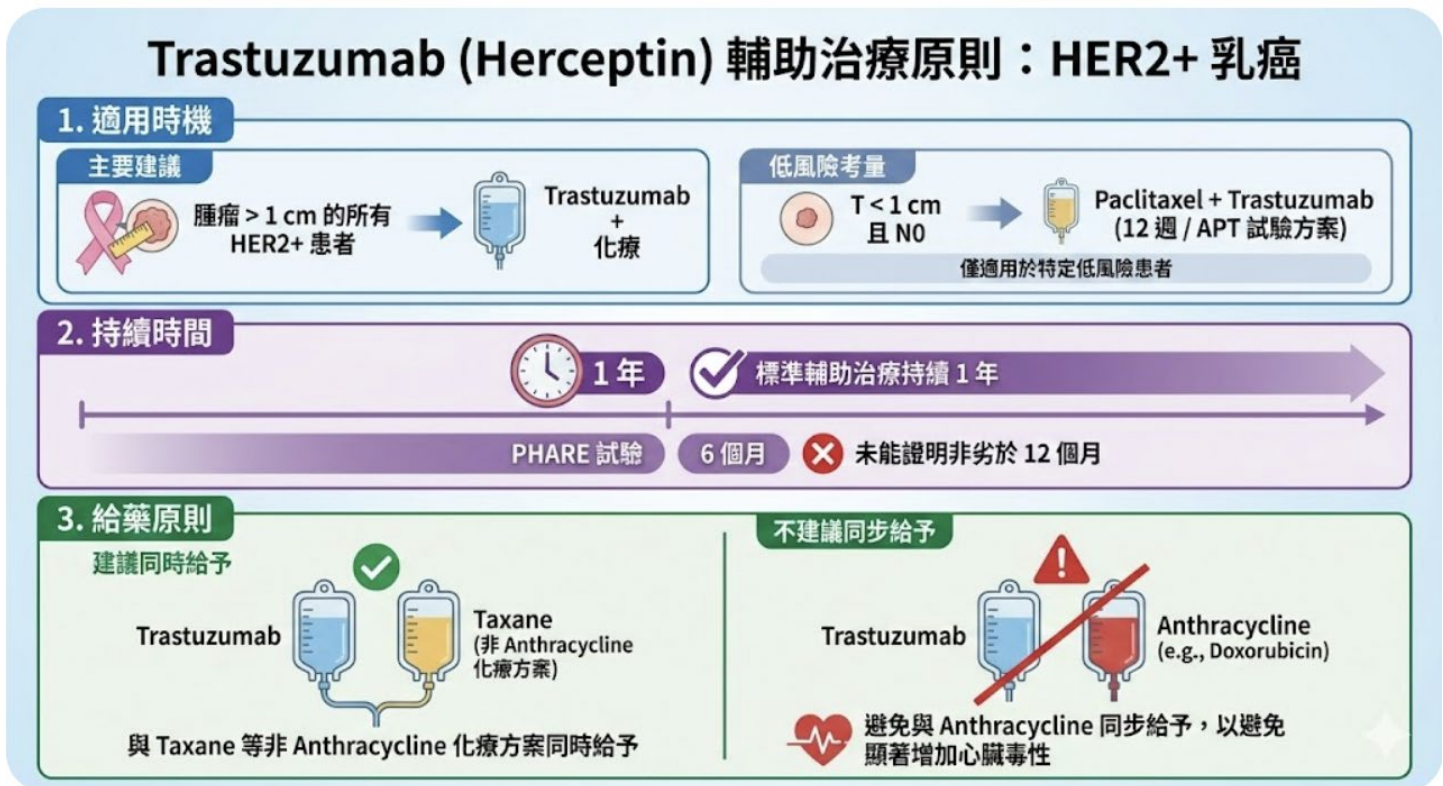
目標：確保患者能完成 2 年療程

十一、早期與局部晚期 HER2 陽性乳癌之單株抗體與標靶治療⁽⁵⁾

HER2 陽性乳癌約佔所有乳癌的 20–25%，其特徵是 HER2 基因擴增/蛋白過度表達，若未經標靶治療，預後通常較差。HER2 標靶治療的引入極大地改善了這類患者的預後，治療策略已從單靶標發展為雙靶標，並在術後殘留病灶中採用 ADC 進行強化治療。

11-1. Anti-HER2 藥物在早期與局部晚期 HER2 陽性乳癌中的搭配原則

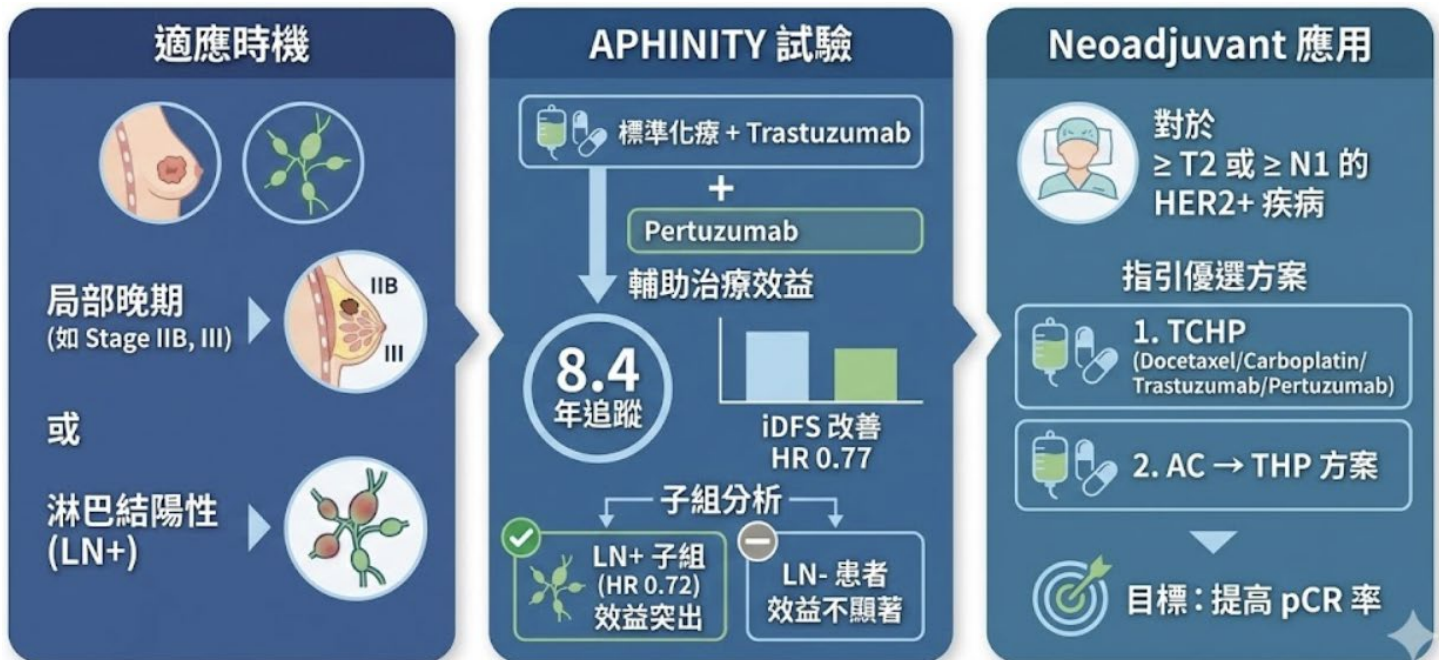
A. Trastuzumab (Herceptin) 的標準應用



- **適用時機：** 腫瘤 > 1 cm 的所有 HER2+ 患者。對於 T < 1 cm 且 N0 的低風險患者，可考慮 Paclitaxel 聯合 Trastuzumab 12 週的方案 (APT 試驗方案)。
- **持續時間：** 標準輔助治療持續 1 年。PHARE 試驗未能證明 6 個月非劣於 12 個月。
- **給藥原則：** Trastuzumab 應與 Taxane 等非 Anthracycline 化療方案同時給予，不建議與 Anthracycline 同步給予，以避免顯著增加心臟毒性。

B. 雙靶標策略：Trastuzumab + Pertuzumab (Perjeta)

- 適應時機：局部晚期（如 Stage IIB, III）或淋巴結陽性（LN+）的 HER2+ 早期乳癌。

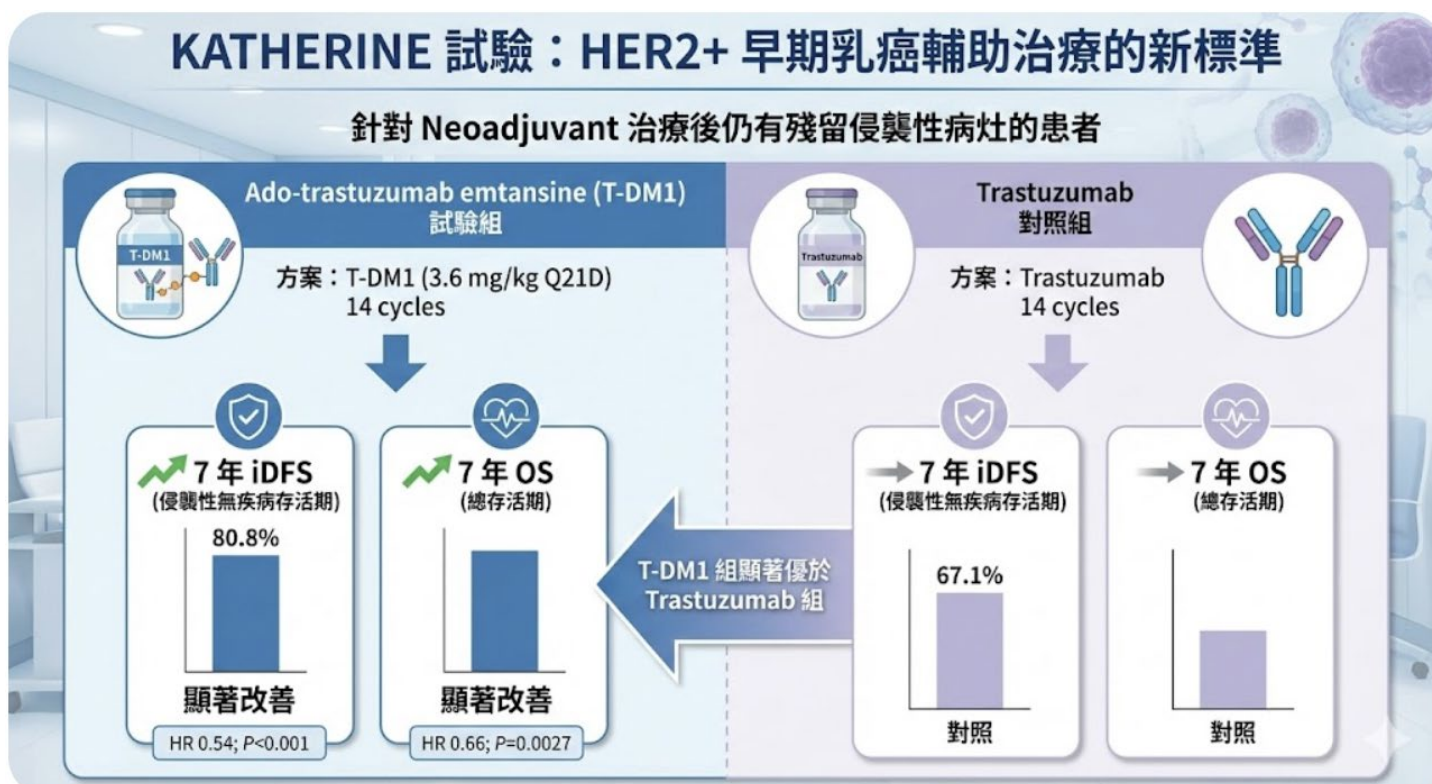


- **APHINITY 試驗：**評估了在標準化療 + Trastuzumab 基礎上加入 Pertuzumab 輔助治療的效益。(12)
 - **結果：**雙靶標組在 8.4 年追蹤中顯著改善 iDFS (88.4% vs 85.8%, HR 0.77; 95% CI 0.66 – 0.91)，尤其是在 LN+ 子組中效益更為突出 (HR 0.72)。對於 LN- 患者，效益則不顯著。
 - **Neoadjuvant 應用：**對於 $\geq T2$ 或 $\geq N1$ 的 HER2+ 疾病，指引建議 Neoadjuvant TCHP (Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab/Pertuzumab) 或 AC $\rightarrow$ THP 方案，以期提高 pCR 率。

11-2. 新輔助治療後殘留病灶的強化治療 (KATHERINE 試驗)

- **藥物：**Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)。
- **KATHERINE 試驗：**針對 Neoadjuvant 治療（含 Trastuzumab）後，手術仍有殘留侵襲性病灶的 HER2+ 早期乳癌患者。(15)
 - **方案：**輔助 T-DM1 (3.6 mg/kg Q21D) 14 cycles vs. Trastuzumab 14 cycles。
 - **結果：**T-DM1 組的 7 年 iDFS 顯著高於 Trastuzumab 組 (80.8% vs. 67.1%; HR 0.54;)

$P < 0.001$)。7 年 OS 亦顯著改善 (HR 0.66; $P = 0.0027$)。



這確立了 T-DM1 作為 Neoadjuvant 治療效果不佳的 HER2+ 患者的標準輔助治療，代表了一種基於風險的治療升階策略：只有在對初始標準 HER2 標靶治療顯示不敏感時，才需要使用這種毒性較高但療效更強的 ADC 藥物。

11-3. 心臟毒性的監測與管理 (Cardiotoxicity)

HER2 標靶藥物，尤其是 Trastuzumab 和 Pertuzumab，與左心室功能障礙 (Left Ventricular Systolic Dysfunction, LVSD) 相關，儘管其機轉與 Anthracycline 的累積性損傷不同，風險仍需嚴格管理。

A. 心臟毒性風險因子

主要風險因子包括高累積劑量 Anthracycline 暴露 (Doxorubicin $\geq 250 \text{ mg/m}^2$)、高劑量胸部放射治療、年齡 ≥ 60 歲，以及多重心血管共病 (如高血壓、糖尿病、吸菸)。

B. LVEF 監測頻率與停藥/恢復標準

心臟毒性監測主要通過心臟超聲波 (ECHO) 或多門控採集掃描 (MUGA) 評估 LVEF 。

藥物	LVEF 監測頻率	暫停標準 (Adjuvant)	永久停用標準
Trastuzumab	基線、每 3 個月	LVEF < 50% 且 較基線絕對下降 $\geq 10\%$	LVEF 下降持續 > 8 週或 暫停 ≥ 3 次
Pertuzumab	基線、每 12 週	LVEF < 50% 且 較基線絕對下降 $\geq 10\%$	暫停後 LVEF 未改善或進一步下降
T-DM1	基線、每 3 個月	LVEF < 45% 或 LVEF 45-49% 且 較基線絕對下降 $\geq 10\%$	LVEF < 45% 經重複確認

審核 HER2 標靶治療處方時，必須嚴格核對 LVEF 監測結果和停藥標準，以確保患者心臟安全。

十二、轉移性乳癌 (Stage IV) 之治療總覽⁽⁵⁾

轉移性乳癌 (MBC) 的治療目標是延長生命和維持可能的生活品質。雖然治癒的可能性極低，但許多患者可通過持續多線系統性治療，實現長期疾病控制。治療的序列與選擇主要圍繞三個核心亞型：
HR+/HER2-、HER2+、以及三陰性乳癌 TNBC。



12-1. 轉移性乳癌的治療目標與臨床評估

A. 治療目標與初始評估

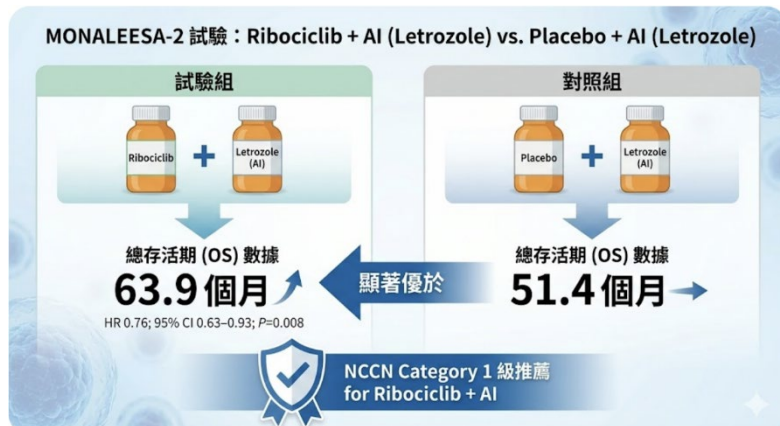
- **目標：**緩解症狀、延長總體生存期 (Overall Survival, OS) 和保持生活品質。
- **關鍵評估：**應在首次轉移時對病灶進行切片，重新確定 ER/PR/HER2 狀態，因為它們可能隨時間和治療發生變化。同時，應檢測 gBRCA1/2 突變；TNBC 患者檢測 PD-L1 (CPS ≥ 10)；HR+/HER2- 患者在後續治療中檢測 PIK3CA, ESR1, AKT1/PTEN 突變。
- **內臟危象 (Visceral Crisis)：**存在生命威脅的嚴重器官功能障礙時，應首選化療以實現快速緩解，而非內分泌治療。

12-2. 荷爾蒙受體陽性, HER2 陰性 (HR+/HER2-) 轉移性乳癌的治療選擇

A. 第一線療法：CDK4/6i 合併內分泌治療 (ET)

在沒有內臟危象的情況下，CDK4/6 抑制劑聯合 AI 或 Fulvestrant 是停經後或接受 OAS 的停經前 HR+/HER2- MBC 患者的標準一線治療。

● Ribociclib + AI：MONALEESA-2 試驗結果：⁽²⁴⁾

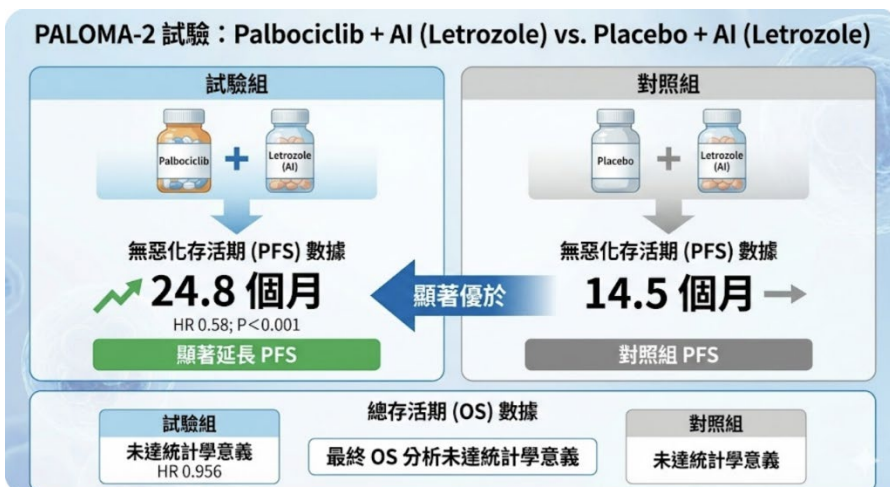


○ 試驗組 vs. 對照組：Ribociclib + Letrozole vs. Placebo + Letrozole。

○ OS 數據：經長期追蹤，Ribociclib 組 OS 顯著優於安慰劑組 (63.9 個月 vs. 51.4 個月; HR 0.76; P=0.008)

○ Ribociclib + AI 獲得 NCCN Category 1 級推薦。

● Palbociclib + AI: PALOMA-2 試驗結果：⁽²⁵⁾

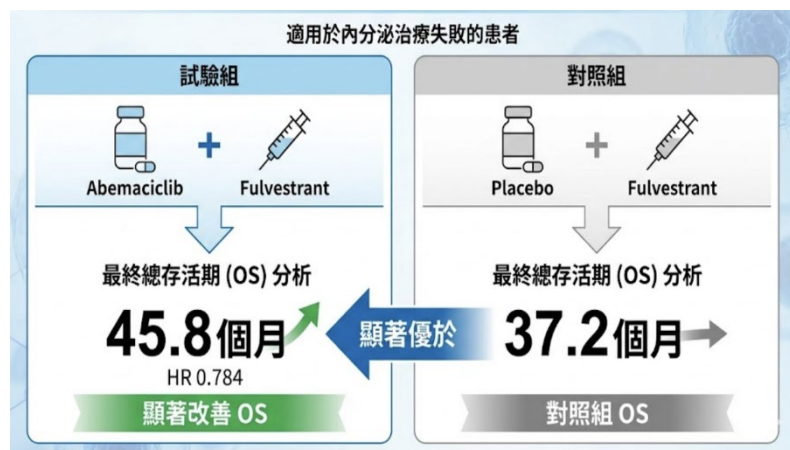


○ 試驗組 vs. 對照組：Palbociclib + Letrozole vs. Placebo + Letrozole。

○ PFS 數據：顯著延長 PFS (24.8 個月 vs. 14.5 個月; HR 0.58; P<0.001)。

○ OS 數據：最終 OS 分析未達統計學意義 (HR 0.956)。

● Abemaciclib + Fulvestrant: MONARCH-2 試驗: ⁽²⁶⁾



適用於內分泌治療失敗的患者。最終 OS 分析顯示，Abemaciclib 組 OS 顯著改善 (45.8 個月 vs. 37.2 個月; HR 0.784)。

B. 第二線及後續治療：生物標誌物驅動的精準治療

CDK4/6i 治療後的疾病進展，促使治療決策轉向針對獲得性突變或通路改變的標靶治療。

生物標誌物	藥物組合	關鍵試驗	試驗組 vs. 對照組	核心數據 (PFS)
ESR1 突變 ⁽²⁷⁾	Elacestrant + Fulvestrant	EMERALD	Elacestrant vs. SOC ET	ESR1 突變亞組 HR 0.55; P=0.0005
PIK3CA 突變 ⁽²⁸⁾	Alpelisib + Fulvestrant	SOLAR-1	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	11 個月 vs. 5.7 個月; HR 0.65; P<0.001
AKT1/PTEN 突變 ⁽²⁹⁾	Capivasertib + Fulvestrant	CAPItello-291	Capivasertib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	AKT 突變亞組 7.3 個月 vs. 3.1 個月; HR 0.5; P<0.001
HER2-Low (IHC 1+/2+ & ISH-) ⁽³⁰⁾	Fam-trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)	DESTINY-Breast04	T-Dxd vs. 醫師選擇化療	PFS 10.1 個月 vs. 5.4 個月; HR 0.51; P<0.001

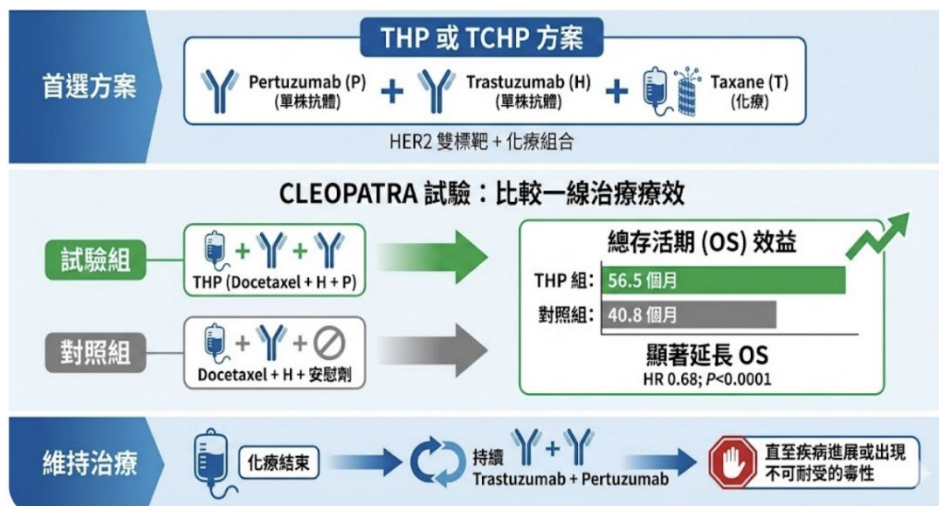
治療順序之選擇：在 CDK4/6i 時代，二線治療的選擇已高度複雜化。醫療人員在進行二線決策時，必須確保患者接受了準確的生物標誌物檢測，特別是對於 ESR1 突變的檢測，由於其通常是後續獲得的突變，推薦使用液體切片 (ctDNA) 以確保敏感性。T-DXd 的納入，使得 HER2-Low 的 HR+ 患者在內分泌治療失敗後，多了一種極具效益的標靶選項。

12-3. HER2 陽性 (HER2+) 轉移性乳癌的治療選擇

A. 第一線療法：雙靶標 + 化療

- 首選方案：Pertuzumab (P) + Trastuzumab (H) + Taxane (T)，即 THP 或 TCHP 方案。

CLEOPATRA 試驗：將 THP (Docetaxel + H + P) 作為一線治療與 Docetaxel + H + 安慰劑進行比較。(31)



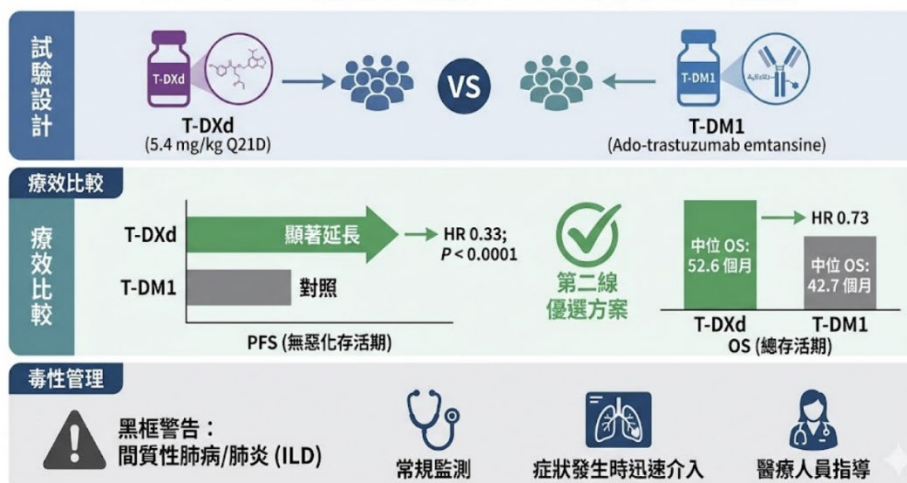
- **OS 效益：**THP 組的 OS 顯著延長 (56.5 個月 vs. 40.8 個月; HR 0.68; P < 0.0001)。

- **維持治療：**化療結束後，應持續 Trastuzumab + Pertuzumab 維持治療，直至疾病進展或出現不可耐受的毒性。

B. 第二線療法：藥物抗體複合體 (ADC)

- Fam-trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu)：

DESTINY-Breast03 試驗：T-DXd 與 T-DM1 比較



- **DESTINY-Breast03 試驗：**T-DXd (5.4 mg/kg Q21D) 與前標準二線藥物 T-DM1 (Ado-trastuzumab emtansine) 進行比較。(32)

- **療效：**T-DXd 顯示出壓倒性的優勢，PFS 中位數顯著延長 (未達到 vs 6.8 個月, HR 0.33; P < 0.0001)，OS 中位數 52.6 個月對比對照組 42.7 個

月 (HR 0.73; 95% CI, 0.56–0.94) 。T- DXd 因而成為第二線的優選方案 。

- **毒性管理**：由於 T-DXd 具有間質性肺病/肺炎 (ILD) 的黑框警告，醫療人員在患者接受治療期間必須常規監測並在症狀發生時迅速介入。

C. 後續治療及特殊情況

治療線數	藥物組合	關鍵試驗	特殊應用考量
第二線 (替代) 第三線 ⁽³³⁾	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)	EMILIA	適用於 T-DXd 不適用或不可耐 受的患者
第三線以上 ⁽³⁴⁾	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine	HER2CLIMB	對於腦轉移患者具有顯著效 益，PFS HR 0.54
第三線以上 ⁽³⁵⁾	Neratinib + Capecitabine	NALA	延遲 CNS 轉移干預時間，適 用於已接受 ≥2 線抗 HER2 治 療患者
第四線以上 ⁽³⁶⁾	Margetuximab + Chemotherapy	SOPHIA	用於 ≥2 線抗 HER2 治療失 敗，特別考慮 CD16A 基因型

12-4. 三陰性乳癌 (TNBC) 轉移性乳癌的治療選擇⁽⁵⁾

TNBC 治療策略缺乏內分泌或 HER2 靶點，主要依賴細胞毒性化療、免疫檢查點抑制劑及 ADC。

A. 第一線 治療：PD-L1 CPS 高低與免疫治療

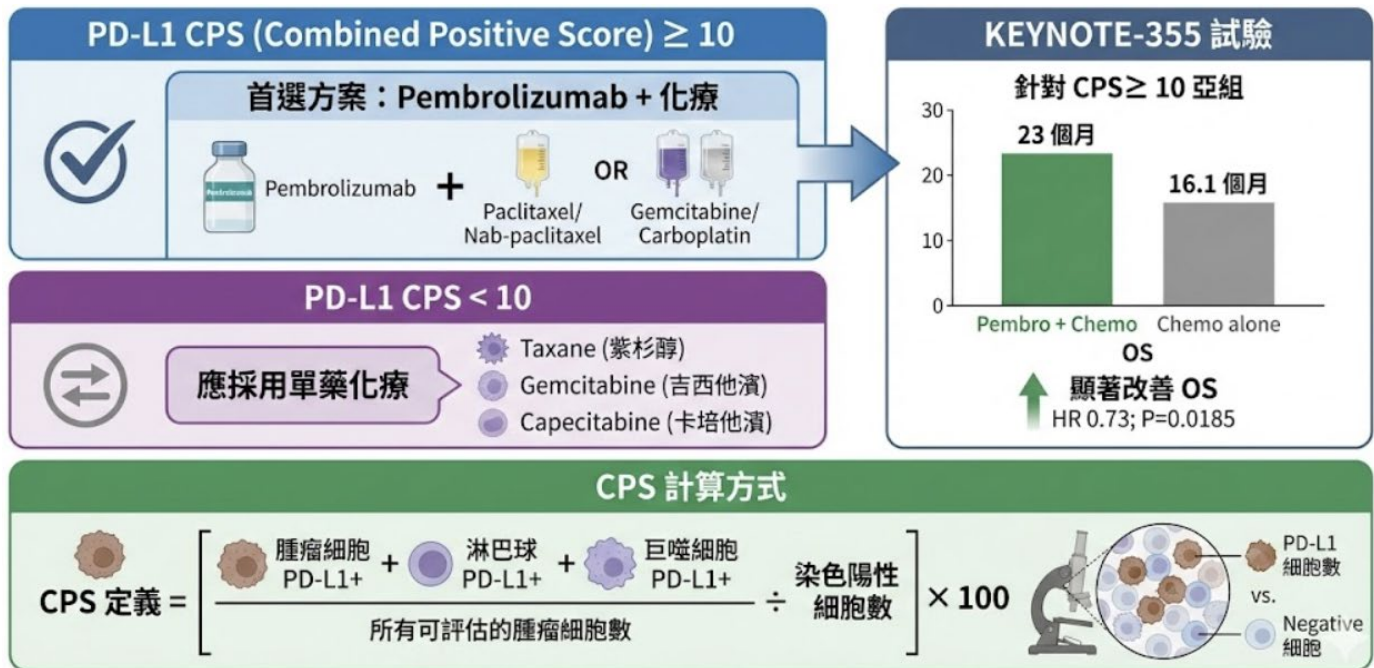
- **PD-L1 CPS (combined positive score) ≥ 10**：Pembrolizumab 聯合化療 (Paclitaxel/Nab-paclitaxel 或 Gemcitabine/Carboplatin) 是首選。

- **KEYNOTE-355 試驗**：針對 CPS ≥ 10 亞組，Pembro + 化療顯著改善 OS (23 個月 vs. 16.1 個月; HR 0.73; P=0.0185)。

- **PD-L1 CPS < 10**：應採用單藥化療，如 Taxane, Gemcitabine, Capecitabine。

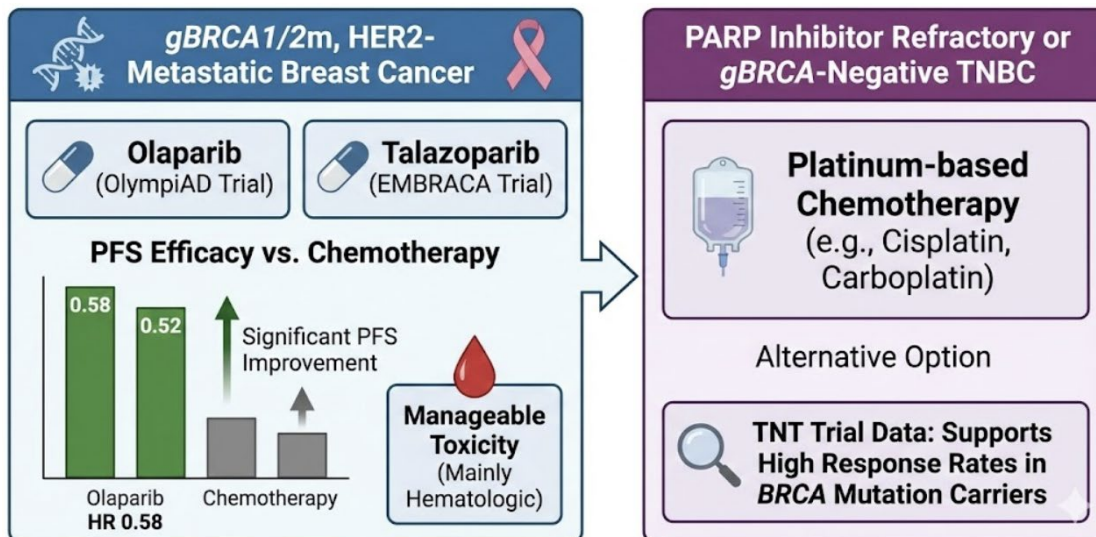
- **CPS 計算方式**：CPS 定義 (Combined Positive Score) = (腫瘤細胞 + 淋巴球 + 巨噬細胞中

PD-L1 染色陽性的細胞數) ÷ (所有可評估的腫瘤細胞數) × 100。



B. Germline BRCA1/2 突變 (gBRCAm) 的 PARP 抑制劑

- 適用族群：gBRCA1/2m, HER2- 轉移性乳癌。
- 藥物與試驗：Olaparib (OlympiAD 試驗) 或 Talazoparib (EMBRACA 試驗)。(37)(38)



○ 療效：兩者相較於化療均顯示中位數 PFS 顯著改善 (Olaparib: 7 個月 vs 4.2 個月, HR 0.58; Talazoparib: 8.6 個月 vs 5.6 個月, HR 0.52)，且毒性管理較為容易（主要為血液學毒性）。

對於 germline BRCA 突變陰性但對 PARP 抑制劑難治的 TNBC 患者，鉑類化療仍是可考慮的選擇，TNT 試驗的數據支持鉑

類化療在 BRCA 突變患者中的高反應率。

C. 後續治療：Trop-2-Directed ADC

● Sacituzumab govitecan-hziy (Trodelvy)：

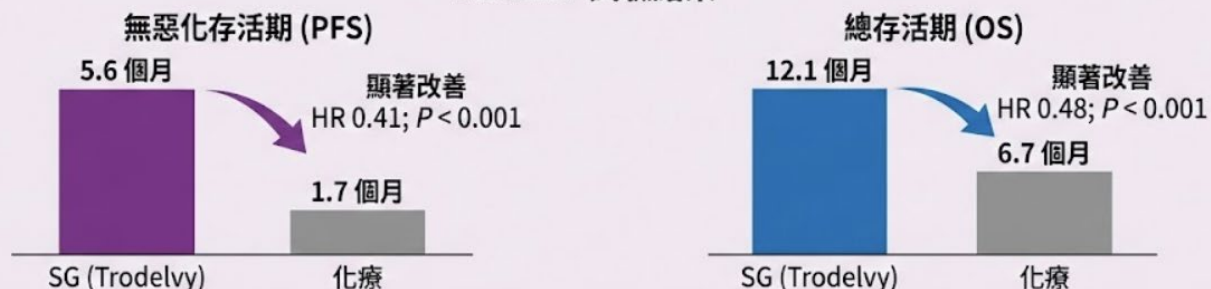
- ASCENT 試驗收案病人：TNBC 經 ≥ 2 線全身性治療失敗，至少 1 線為轉移性治療。⁽³⁹⁾
- 療效結果：相較於醫師選擇的化療，SG 顯著改善 PFS (5.6 個月 vs. 1.7 個月; HR 0.41; $P < 0.001$) 和 OS (12.1 個月 vs. 6.7 個月; HR 0.48; $P < 0.001$)。
- 副作用：SG 的主要副作用是嗜中性白血球減少症和腹瀉，需要密切監測和支持性治療。

Sacituzumab govitecan-hziy (Trodelvy)

適用症 (Indication)：三陰性乳癌 (TNBC) 經 ≥ 2 線全身性治療失敗，至少 1 線為轉移性治療



ASCENT 試驗結果



主要副作用與管理



嗜中性白血球減少症 (Neutropenia)
- 需要密切監測



腹瀉 (Diarrhea)
- 需要支持性治療

資料來源：ASCENT 試驗數據

12-5. 轉移性乳癌治療的化學療法選項

在沒有標靶藥物或內分泌敏感性的情況下，接續單藥化療是維持患者生活品質的策略。

- 治療原則：優選接續單藥化療而非組合化療，除非存在高腫瘤負荷或內臟危象。
- 單藥選項：

- **Eribulin (Halaven):** 適用於 ≥ 2 線化療失敗患者，EMBRACE 試驗證實其可延長 OS (HR 0.81)。
- **Taxanes:** 每週方案 (Paclitaxel 80 mg/m²) 因其較佳的毒性/療效平衡而受到推崇。
- **Capecitabine:** 經證實對 Anthracycline/Taxane 難治患者仍有療效。

12-6. 轉移性乳癌治療總結

以下表格為轉移性乳癌第一線和第二線治療決策的藍圖，強調應基於受體狀態和新興生物標誌物進行精準分層治療。

亞型	第一線 (首選)	第二線 (首選)	生物標誌物或特殊應用
HR+/HER2- (無內臟危象) (24)	CDK4/6i + AI 或 CDK4/6i + Fulvestrant	CDK4/6i 失敗後： Biopsy/ctDNA 檢測突 變並標靶 (ESR1, PIK3CA, AKT1/PTEN)	Ribociclib 具有 OS 優勢 (MONALEESA-2 HR 0.76)
HR+/HER2- (HER2-Low) (30)	CDK4/6i + ET	Fam-trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	適用於 IHC 1+ 或 2+/ISH- 且內 分泌難治的患者
HER2+ (32)	Pertuzumab + Trastuzumab + Taxane (THP/TCHP)	Fam-trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	T-DXd 顯著優於 T-DM1 (DESTINY-Breast03 HR 0.33) ; Tucatinib 用於 CNS 轉移
TNBC (PD- L1 CPS $\geq$ 10) (39) (40)	Pembrolizumab + Chemotherapy	Sacituzumab govitecan (SG)	Pembrolizumab 改善 OS (KEYNOTE-355 HR 0.73) ; SG 改 善 OS (ASCENT HR 0.48)
TNBC (gBRCAm) (37) (38)	Olaparib 或 Talazoparib	Sacituzumab govitecan (SG)或 鉑類 化療	PARPi 優先於化療 (OlympiAD HR 0.58)

十三、HER2 陰性 HR 陽性轉移性乳癌之治療選擇⁽⁵⁾

13-1. 治療決策原則：風險分層

HR 陽性、HER2 陰性 (HR+/HER2-) MBC 的治療策略以內分泌治療為主軸，並在適當情況下聯合標靶藥物，以達到最長的疾病控制時間和最佳的生活品質。治療決策首要考量是疾病的風險分層：

- **低風險/內分泌敏感**：若患者無危及生命的臟器轉移且病情進展緩慢（例如，在輔助內分泌治療結束 > 12 個月後才復發），應優先選擇內分泌聯合標靶治療。
- **高風險/內臟危象**：對於存在內臟危象（Visceral Crisis，定義為嚴重器官功能障礙或疾病快速進展）的患者，由於需要快速且強效的反應，應優先考慮化療。一旦病情穩定或產生緩解，可考慮轉換為內分泌聯合標靶維持治療。

13-2. 一線治療：CDK4/6 抑制劑的地位

CDK4/6 抑制劑（Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib）聯合芳香酶抑制劑（AI, 如 Letrozole 或 Anastrozole）或 Fulvestrant 方案，已確立為 HR+/HER2- MBC 患者的首選一線治療，無論患者是 Post-MP 或經卵巢功能抑制（OAS）處理的 Pre-MP 患者。

CDK4/6i 核心試驗結果與 OS 證據

A. Ribociclib (Kisqali®)：最一致的 OS 益處

- Ribociclib 是目前唯一在所有三項 III 期 MONALEESA 試驗中，無論內分泌治療夥伴（AI 或 Fulvestrant）、是否為絕經前/後，均顯示出 OS 益處的 CDK4/6i。
- **MONALEESA-2 試驗（一線, Post-MP, Ribociclib + Letrozole）**：中位 PFS 25.3 個月 vs 16.0 個月 (HR 0.568; $p < 0.0001$)。最值得注意的是，最終 OS 分析顯示中位 OS 達 63.9 個月 vs 51.4 個月，HR: 0.76; $p = 0.008$ 。⁽²⁴⁾
- **MONALEESA-7 試驗（一線, Pre/Peri-MP, Ribociclib + ET + OAS）**：該試驗顯示 Ribociclib 組合顯著改善 OS (HR: 0.71)。⁽⁴¹⁾
- 基於強勁的 OS 數據，AI 聯合 Ribociclib 在 NCCN 指南中被列為 Category 1 優先推薦。

Ribociclib (CDK4/6i) 在 MONALEESA 試驗中的一致性總存活期 (OS) 益處

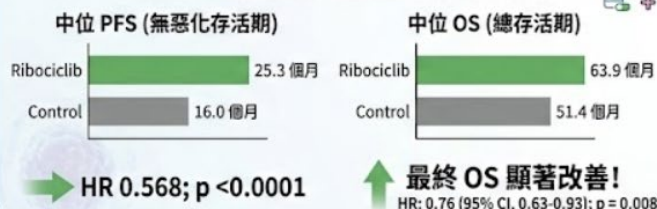
獨特優勢：跨試驗、跨內分泌夥伴與停經狀態的 OS 改善



Ribociclib 是目前唯一在所有三項 III 期試驗中均顯示出 OS 益處的 CDK4/6i。

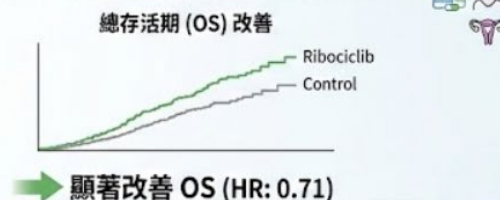
MONALEESA-2 試驗 (一線, Post-MP)

Ribociclib + Letrozole vs. Placebo + Letrozole



MONALEESA-7 試驗 (一線, Pre/Peri-MP)

Ribociclib + ET + OAS vs. Placebo + ET + OAS



NCCN 指南推薦



NCCN

Category 1

基於強勁的 OS 數據，AI 聯合 Ribociclib 被列為 Category 1 優先推薦。

B. Palbociclib (Ibrance®)：PFS 顯著延長但 OS 未達標

- PALOMA-2 試驗 (一線, Palbociclib + Letrozole): 中位 PFS 顯著延長至 24.8 個月 vs 14.5 個月 (HR: 0.58; $p < 0.001$)。然而，最終 OS 分析顯示，兩組的中位 OS 並無統計學差異 (HR: 0.956; $p = 0.3378$)。(25)

C. Abemaciclib (Verzenio®)：

- MONARCH 3 試驗 (一線, Abemaciclib + AI): 中位 PFS 達 28.18 個月 vs 14.76 個月 (HR: 0.540; $p < 0.0001$)。OS 數據在最終分析中數值上有所延長，但未達到統計學意義 (HR: 0.804; $p = 0.0664$)。(42)

13-3. CDK4/6 抑制劑之毒性管理與選藥依據

CDK4/6i 雖然療效突出，但毒性特徵各異：

- A. 血液學毒性：Palbociclib 和 Ribociclib 均與高發生率的 Grade 3/4 中性粒細胞減少症相關（約 60% 以上）。建議定期監測血球全計數（CBC），並指導醫生在週期 D1 粒細胞數低於標準時進

行劑量調整或延遲治療。

B. 非血液學毒性：

- **Abemaciclib**：主要毒性為腹瀉（約 14.5% Grade 3），通常發生在治療早期。醫療人員應衛教患者預防性或治療性使用止瀉藥（如 Loperamide）。Abemaciclib 還有靜脈血栓栓塞（VTE）和間質性肺病（ILD/Pneumonitis）的風險。
- **Ribociclib**：獨特的毒性包括肝功能異常（LFTs）和 QTc 間期延長。因此，Ribociclib 治療期間需要定期監測 LFT 和 EKG。

C. **選藥的臨床考量**：雖然 Ribociclib 因其 OS 數據與對照組具顯著差異，但對於傾向於非血液學毒性的患者（如無法耐受中性粒細胞減少），或對於已知存在 CNS 轉移的患者，Abemaciclib 可能是一個合理的選擇，因為其對中樞神經系統的滲透性較高。

13-4. 二線及後線治療策略：靶點導向的二線治療

在 CDK4/6i 聯合內分泌治療失敗後，後續的治療應基於腫瘤的生物標誌物（Biomarkers）檢測結果，進行靶點導向的二線治療。

1. PI3K/AKT/mTOR 通路抑制劑：

HR+/HER2- 轉移性乳癌的標靶聯合治療策略：基於突變與治療史的選擇

Alpelisib (Piqray®) + Fulvestrant

適用於：PIK3CA 激活突變患者 (HR+/HER2- MBC)



PIK3CA 突變

關鍵試驗與療效

SOLAR-1 試驗：PIK3CA 突變亞組 PFS 顯著獲益
HR 0.65; $p < 0.001$

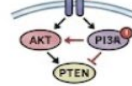
主要毒性與管理

高血糖 (Hyperglycemia) 皮疹 (Rash)

管理關鍵：考慮預防性使用 Metformin

Capivasertib (Truqap®) + Fulvestrant

適用於：PIK3CA/AKT1/PTEN 激活突變患者



PIK3CA/AKT1/PTEN 激活突變

關鍵試驗與療效

CAPitolo-291 試驗：AKT 通路改變患者 PFS 顯著改善
HR 0.50; $p < 0.001$

主要毒性與管理

監測不良反應 (Monitor Adverse Events)

Everolimus (Afinitor®) + Exemestane/Fulvestrant

適用於：非類固醇 AI 失敗的患者



AI (非類固醇)

Everolimus + Exemestane/Fulvestrant

關鍵試驗與療效

BOLERO-2 試驗：改善 PFS
HR 0.36

主要毒性與管理

口腔炎 (Stomatitis)

指導使用預防性地塞米松漱口液

Dexamethasone 漱口液

註：治療選擇應基於基因檢測結果與個別患者狀況。PFS = 無惡化存活期；HR = 風險比。MBC = 轉移性乳癌。

- **Alpelisib (Piqray®) + Fulvestrant**：僅適用於 **PIK3CA 激活突變**的 HR+/HER2- MBC 患者。SOLAR-1 試驗顯示 PIK3CA 突變亞組 PFS 益處顯著 (HR 0.65 ; $p < 0.001$) 。主要毒性是高血糖和皮疹，高血糖的管理至關重要，可考慮預防性使用 Metformin 。⁽²⁸⁾
- **Capivasertib (Truqap®) + Fulvestrant**：適用於具有 **PIK3CA/AKT1/PTEN 激活突變**的患者。CAPitello-291 試驗在 AKT 通路改變的患者中顯示出顯著的 PFS 改善 (HR 0.50 ; $p < 0.001$) 。⁽²⁹⁾
- **Everolimus (Afinitor®) + Exemestane/Fulvestrant**：BOLERO-2 試驗顯示，在非類固醇 AI 失敗的患者中，加入 Everolimus 可改善 PFS (HR 0.36) 。主要毒性為口腔炎，應指導患者預防性地含 **Dexamethasone 成分**的漱口水。 (43)

2. 新型 SERD (selective estrogen receptor degrader) : Elacestrant

- **選藥依據**：適用於至少接受過一線內分泌治療 (包括 CDK4/6i) 後疾病進展，且檢測出 **ESR1 突變**的 Post-MP 患者或男性患者。ESR1 突變是內分泌治療抗性機制之一。
- **試驗依據**：EMERALD 試驗中，Elacestrant 在 ESR1 突變亞組的 PFS 顯示出優勢 (HR 0.55 ; $p = 0.0005$) 。⁽²⁷⁾

13-5. HR+/HER2- 轉移性乳癌 CDK4/6i 核心臨床試驗 OS/PFS 數據彙整

試驗名稱	治療線數	藥物組合	中位 PFS (月)	PFS HR	中位 OS (月)	OS HR
PALOMA-2 ⁽²⁵⁾	一線 (Pre/Post-MP)	Palbociclib + Als or tamoxifen vs Als or tamoxifen)	24.8 vs 14.5	0.58 ($P < 0.0001$)	53.9 vs 51.2	0.96 ($P = 0.34$)
MONALEE SA-2 ⁽²⁴⁾	一線 (Post -MP)	Ribociclib + letrozole vs letrozole	25.3 vs 16.0	0.568 ($P < 0.0001$)	63.9 vs 51.4	0.76 ($P = 0.008$)

MONARC H-3 ⁽⁴²⁾	一線 (Pre/Po st-MP)	Abemaciclib + Als or tamoxifen vs Als or tamoxifen)	28.2 vs 14.8	0.54 (P<0.0001)	66.8 vs 53.7	0.80 (P=0.067)
PALOMA- 3 ⁽⁴⁴⁾	二線 (Pre/Po st-MP)	Palbociclib + fulvestrant vs fulvestrant	9.5 vs 5.6	0.46 (P<0.0001)	34.9 vs 28.0	0.81 (P=0.09)
MONALEE SA-3 ⁽⁴⁵⁾	二線 (Post- MP)	Ribociclib + fulvestrant vs fulvestrant	23.8 vs 13.0	0.55 (P<0.001)	67.6 vs 51.8	0.67 (P<0.01)
MONARC H-2 ⁽²⁶⁾	二線 (Pre/Po st-MP)	Abemaciclib + fulvestrant vs fulvestrant	16.4 vs 9.3	0.553 (P<0.001)	46.7 vs 37.3	0.784 (P=0.0137)

十四、HER2 陽性轉移性乳癌之治療選擇⁽⁵⁾

14-1. HER2 陽性轉移性乳癌的診斷確認與治療目標

- HER2 陽性 (HER2+) 轉移性乳癌 (MBC) 佔所有乳癌的約 20-25%。此亞型由於 HER2 原癌基因的擴增和過度表達，傳統上預後較差，但得益於標靶治療的發展，現已成為高度可治療的疾病。

診斷標準與重新檢測的重要性

- HER2 陽性的標準定義是透過免疫組織化學染色 (IHC) 評分為 3+ 或 IHC 2+ 但經螢光原位雜交 (FISH) 或其他原位雜交 (ISH) 方法確認為基因擴增陽性 (ISH+)。值得注意的是，轉移性疾病的 HER2 狀態可能與原發灶不同。因此，臨床指南強烈建議在診斷轉移性疾病時，應盡可能對轉移病灶進行重新切片 (Repeat Biopsy)，以重新確認雌激素受體/黃體素受體 (ER/PR) 和 HER2 狀態。若狀態發生變化，應以轉移灶的最新結果來指導當前的藥物治療決策。

治療原則與目標

- HER2 標靶治療是所有 HER2+ MBC 患者的基石，除非患者有心臟功能嚴重受損等絕對禁忌症。治療的目標不僅是緩解症狀 (Palliation)，更重要的是最大化疾病控制、延長總體生存期 (OS)，並盡可能地維持患者的生活品質 (QoL)。在多種有效的標靶藥物問世後，優化治療的順序成為臨床決策的關鍵。

14-2. 一線標準治療：Pertuzumab + Trastuzumab + Taxane (T-P-H 組合)

對於無心臟禁忌症且適合化療的 HER2+ MBC 患者，一線標準治療方案為雙標靶抗體 Pertuzumab 與 Trastuzumab 聯合 Taxane 類化療藥物 (如 Docetaxel 或 Paclitaxel)。此組合基於其在臨床試驗中提供的顯著生存益處，被指引列為首選 (NCCN 優先推薦 Docetaxel 組合，Category 1)。

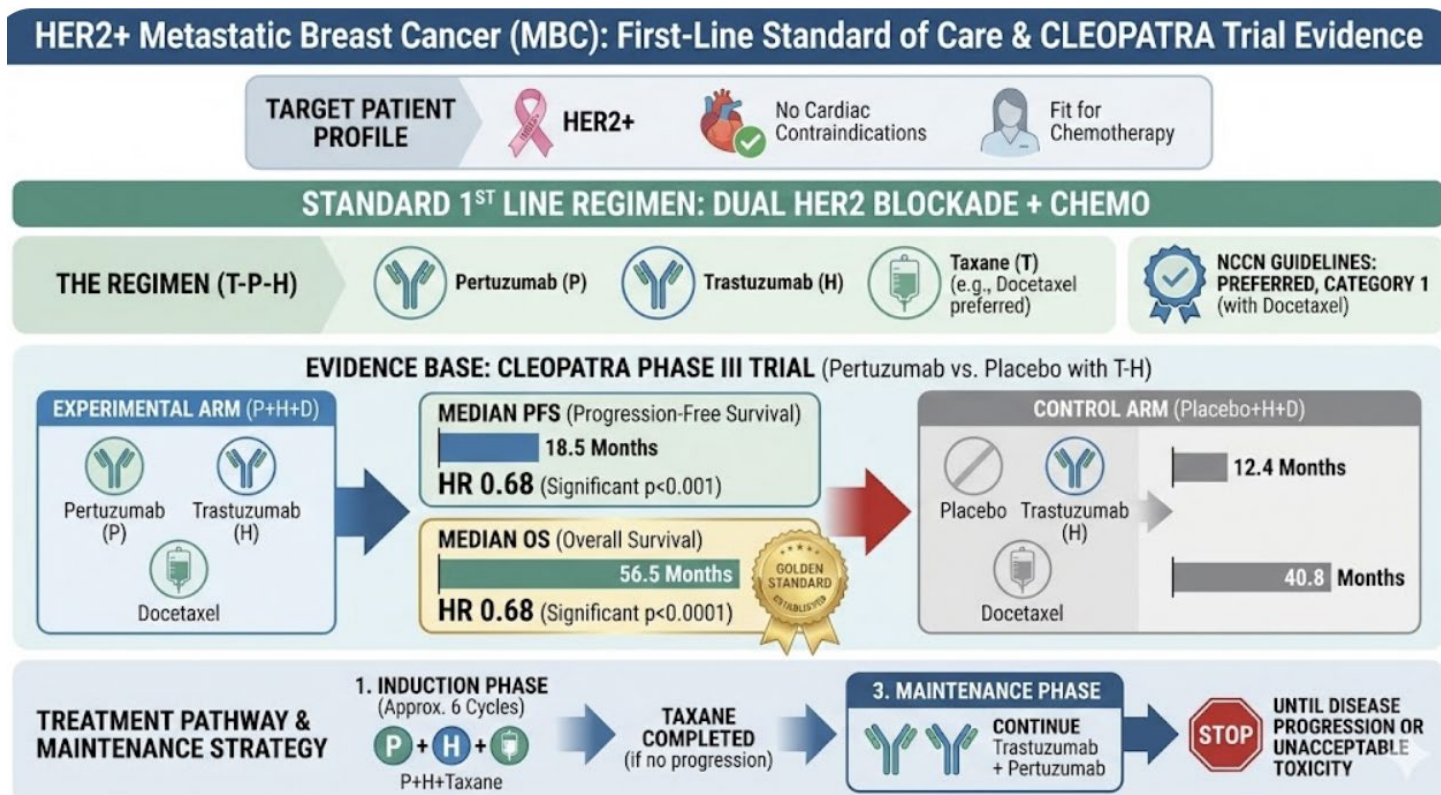
核心試驗依據與療效數據：CLEOPATRA 試驗⁽³¹⁾

CLEOPATRA 是一項隨機、雙盲、安慰劑對照 III 期試驗，旨在比較 Pertuzumab 或安慰劑加入 Docetaxel 和 Trastuzumab (T-H-D) 作為 HER2+ MBC 一線治療的療效。

- 無疾病惡化存活期 (PFS)：Pertuzumab 組合顯著延長了疾病控制時間。相較於對照組，中位

PFS 分別為 18.5 個月 vs 12.4 個月 · HR: 0.68; $p < 0.001$ 。

- **總體生存期 (OS)** : 最終分析顯示 , Pertuzumab 的加入帶來了顯著的生存期延長。中位 OS 分別為 56.5 個月 vs 40.8 個月 · HR 0.68; $p < 0.0001$ 。



這一試驗結果確立了 T-P-H 組合作為 HER2+ MBC 一線治療的黃金標準地位。在 Taxane 化療部分結束 (通常 6 個週期) 後, 如果疾病沒有進展, 應持續使用 Trastuzumab 和 Pertuzumab 進行維持治療, 直到疾病進展或出現不可耐受的毒性。

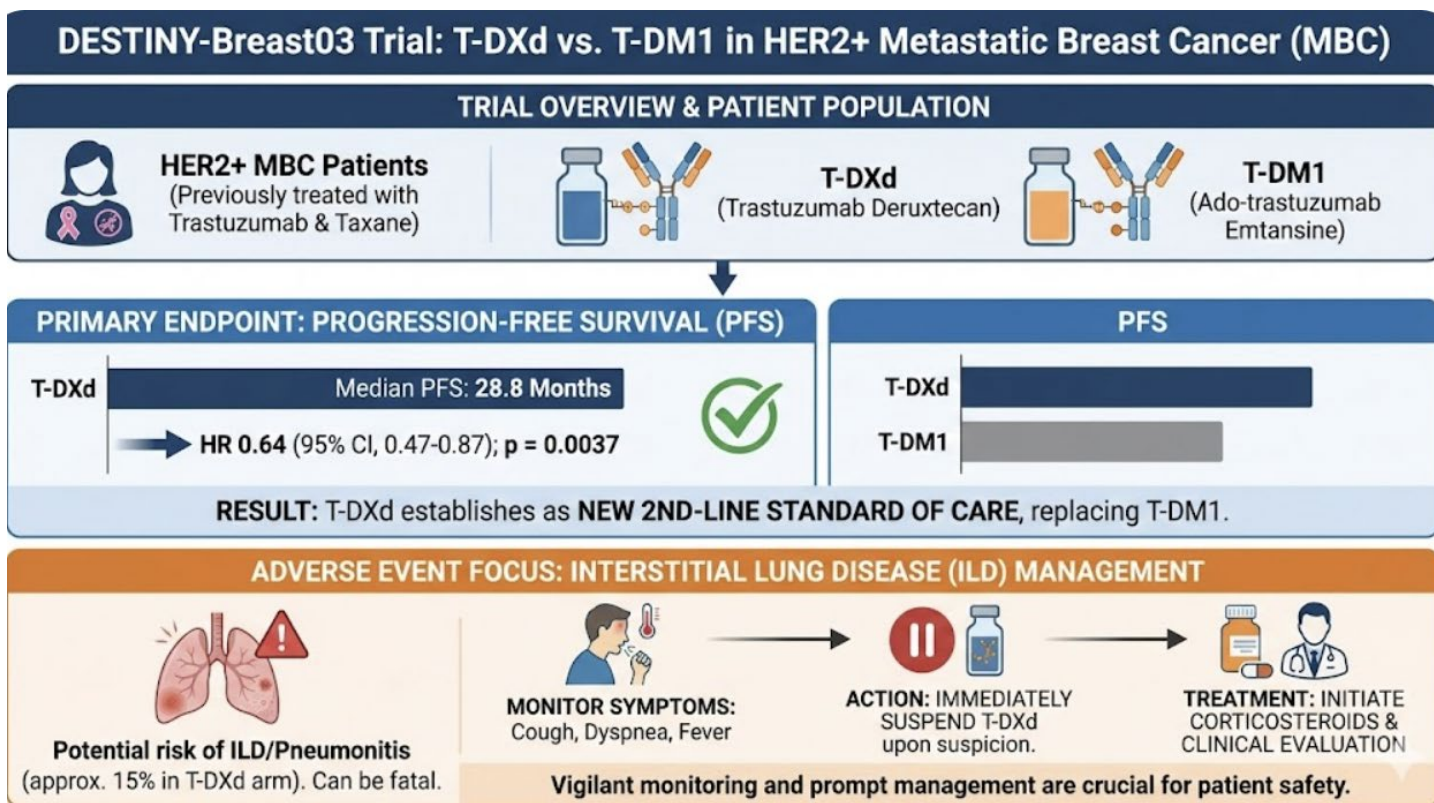
14-3. 二線標準治療 : Fam-trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)

對於一線 T-P-H 方案治療後疾病進展的患者, Fam-trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, Enhertu®) 已成為 NCCN 和 ASCO 推薦的首選二線治療, 這得益於其在頭對頭試驗中展現的卓越療效。

核心試驗依據與療效數據 : DESTINY-Breast03 試驗⁽³²⁾

DESTINY-Breast03 試驗是一項關鍵的 III 期試驗, 直接比較 T-DXd 與過去的標準二線藥物 Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) 在先前接受過 Trastuzumab 和 Taxane 治療的 HER2+ MBC 患者

中的療效。



- 無疾病惡化存活期 (PFS) : T-DXd 展現出顯著的優越性。中位 PFS 分別為 28.8 個月 vs 6.8 個月，HR 0.33; p < 0.0001。
- 總體生存期 (OS) : T-DXd 顯著降低了死亡風險。24 個月 OS 率為 77.4% vs 69.9%，HR 0.64; p = 0.0037。

這一結果將 HER2+ MBC 的二線標準從 T-DM1 轉變為 T-DXd。

副作用管理要點：間質性肺病 (ILD)

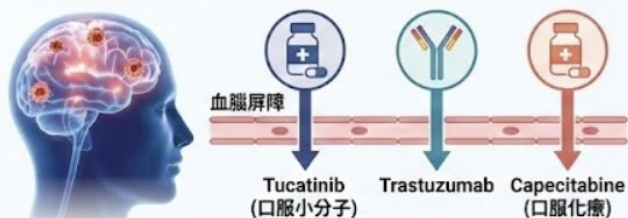
T-DXd 作為一種抗體藥物複合體 (ADC)，雖然療效顯著，但具有導致間質性肺病或肺炎 (ILD/Pneumonitis) 的潛在風險，且可能致命。在 DESTINY-Breast03 試驗中，T-DXd 組的藥物相關 ILD 發生率約為 15%。醫療人員須強調讓患者監測呼吸系統症狀 (如咳嗽、呼吸困難、發燒)。一旦懷疑，應立即暫停 T-DXd，並啟動皮質類固醇治療和臨床評估。

14-4. 三線及後線治療選擇與選藥依據

在 T-DXd 之後，治療序列的選擇取決於疾病特性和患者的曾接受過的治療方案。

HER2+ 轉移性乳癌：第三線及中樞神經系統 (CNS) 聚焦治療策略

1. Tucatinib 聯合治療：針對 CNS 轉移



✓ NCCN 推薦：三線或後線，腦轉移關鍵

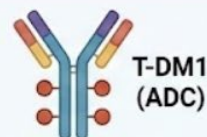
HER2CLIMB 試驗證據

- ↑ PFS 顯著改善 (HR 0.54; 中位 7.8 vs 5.6 個月; $p < 0.001$)
- ↑ OS 顯著改善 (HR 0.66; 中位 21.9 vs 17.4 個月; $p = 0.005$)

腦轉移患者 PFS 獲益顯著 (HR 0.48)

2. Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1): 替代或後線選擇

T-DXd 二線後 / 或不適用 T-DXd



EMILIA 試驗基礎

↑ 優於 Lapatinib+Capecitabine (OS HR 0.68)

⚠ 主要毒性監測



血小板減少



肝酶升高

1. Tucatinib 聯合治療：針對中樞神經系統 (CNS) 轉移⁽³⁴⁾

- 方案：Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine。
- 選藥依據：NCCN 推薦作為三線或後線方案，尤其對於患有腦轉移的患者至關重要。Tucatinib 作為一種口服小分子抑制劑，具有穿透血腦屏障的特性。
- 試驗依據：HER2CLIMB 試驗顯示，Tucatinib 組合顯著改善了 PFS (HR: 0.54，中位 PFS 7.8 個月 vs 5.6 個月， $p < 0.001$) 和 OS (HR: 0.66，中位 OS 21.9 個月 vs 17.4 個月， $p = 0.005$)。對於腦轉移患者，PFS 益處尤為顯著 (HR: 0.48)。

2. Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1):

- 在 T-DXd 成為二線標準後，T-DM1 主要用於不適合 T-DXd 的患者，或作為 Tucatinib 組合後的一線選擇。其療效基於 EMILIA 試驗 (相較於 Lapatinib + Capecitabine，OS HR 0.68)。T-DM1 的主要毒性包括血小板減少和肝酶升高。⁽³³⁾

3. 其他後線方案：

- **Neratinib + Capecitabine**：NALA 試驗顯示，此組合相較於 Lapatinib + Capecitabine 可延遲 CNS 症狀干預時間，並輕微改善 PFS (8.8 個月 vs 6.6 個月, HR: 0.76, P=0.0059)。
- **Margetuximab + 化療**：作為三線或後線方案，SOPHIA 試驗顯示 Margetuximab 輕微改善 PFS (5.8 個月 vs 4.9 個月, HR: 0.76 · p = 0.03)。(36)
- Trastuzumab 可聯合其他化療單藥 (如 Docetaxel, Vinorelbine, Capecitabine)，特別是當 T-DXd 和 Tucatinib 方案都失敗時，可以選擇 Trastuzumab 繼續結合非蒽環類化療藥物進行治療。

14-5. HER2 陽性轉移性乳癌核心臨床試驗數據彙整

試驗名稱	治療 線數	試驗組藥物	對照組 藥物	中位 PFS (月)	PFS HR, P- value	中位 OS (月)	OS HR, P- value
CLEOPAT RA (31)	一線	P+H+D	H+D	18.7 vs 12.4	0.68 (P<0.001)	56.5 vs 40.8	0.68 (P<0.0001)
DESTINY- Breast03 (32)	二線	T-DXd	T-DM1	NR vs 6.8	0.33 (P<0.0001)	NR vs NR	0.64 (P =0.0037)
HER2CLI MB (34)	三線	Tucatinib +H+C	Placebo +H+C	7.8 vs 5.6	0.54 (P<0.001)	21.9 vs 17.4	0.66 (P=0.005)

十五、HER2-low (IHC1+ 或 2+ /FISH-) 轉移性乳癌之治療⁽⁵⁾

15-1. HER2-low 乳癌的定義與臨床意義

HER2-low 的定義

HER2-low 乳癌被定義為免疫組織化學染色 (IHC) 評分為 1+ 或 IHC 2+ 但經原位雜交 (ISH) 檢測結果為陰性 (ISH-) 的乳癌。ASCO/CAP 指引指出，雖然不正式認可「HER2-low」這一術語，但病理實驗室應區分 IHC 0 與 1+，以便識別可能適用 Fam-trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 治療的患者。

臨床意義的轉變

HER2-low 亞型估計佔所有乳癌患者的 60%。這是一個異質性群體，其中大多數 (65-83%) 為荷爾蒙受體陽性 (HR+)。歷史上，此類患者的治療與標準 HER2-陰性疾病 (即 IHC 0) 相同，傳統 HER2 標靶治療對其療效不佳。然而，T-DXd 的出現徹底改變了這一局面，將 HER2-low 定位為一個新興的、適用標靶治療的亞型。

15-2. Fam-trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) 的應用與療效

T-DXd 的作用機制優勢

T-DXd 之所以能有效治療 HER2-low 疾病，在於其獨特的結構。它具有高藥物/抗體比 (DAR=8) 以及可裂解的连接子 (linker)。另外其有效 payload (拓撲異構酶 I 抑制劑 DXd) 能夠在腫瘤微環境中釋放，並透過「旁觀者效應」 (Bystander Effect) 殺死鄰近的低表達 HER2 或甚至無表達 HER2 的腫瘤細胞。

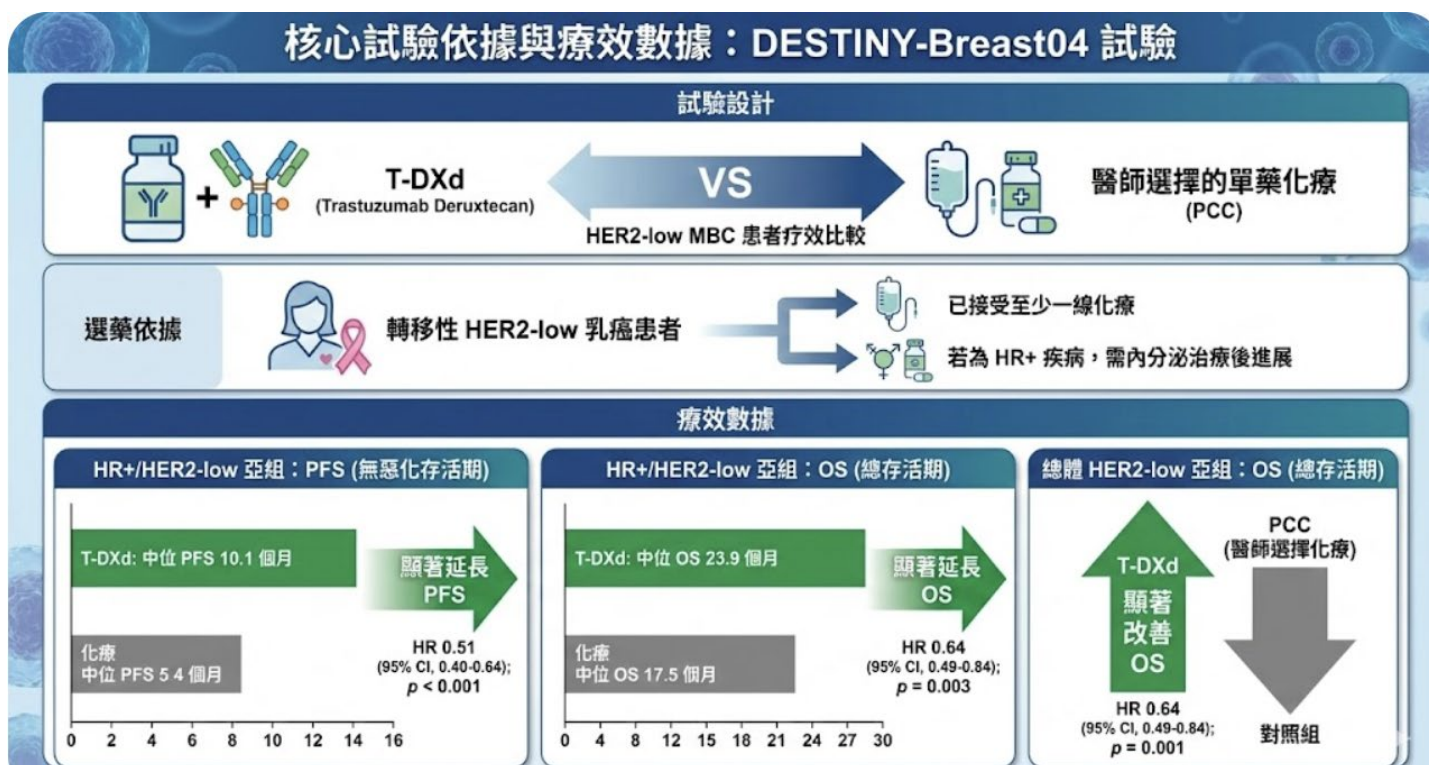
核心試驗依據與療效數據：DESTINY-Breast04 試驗⁽³⁰⁾

DESTINY-Breast04 試驗是一項 III 期隨機試驗，比較 T-DXd 與醫師選擇的單藥化療 (physician-choice chemotherapy, PCC) 在 HER2-low MBC 患者中的療效。

- **選藥依據：**適用於已接受至少一線化療的轉移性 HER2-low 乳癌患者；若為 HR+ 疾病，則需在接受內分泌治療後進展。
- **HR+/HER2-low 亞組 PFS：**T-DXd 顯著延長 PFS 中位數 (10.1 個月 vs 5.4 個月, HR 0.51; p <

0.001)。

- HR+/HER2-low 亞組 OS：T-DXd 相較於 PCC 能顯著延長中位 OS (23.9 個月 vs 17.5 個月，HR 0.64; $p = 0.003$)。
- 總體 HER2-low 亞組 OS：T-DXd 相較於 PCC 能顯著改善 OS (23.4 個月 vs 16.8 個月，HR 0.64; $p = 0.001$)。



這些數據支持 T-DXd 成為 HER2-low MBC 的首選二線及後線治療，無論 HR 狀態如何。

15-3. HER2-low 治療序列與毒性管理

治療序列考量

1. **HR+/HER2-low 患者**：由於大多數 HER2-low 患者為 HR+，治療上應優先遵循 HR+ 疾病的標準，即一線使用內分泌聯合 CDK4/6i 治療。只有在內分泌治療失敗，且隨後接受過至少一線化療（或疾病進展迅速需要化療）後，T-DXd 才是替代傳統單藥化療的優選選項。
2. **TNBC/HER2-low 患者**：在免疫檢查點抑制劑（若適用）和/或 PARP 抑制劑治療失敗後，T-DXd 成為重要的後線治療選擇。

15-4. HER2-low 定義與 T-DXd 核心臨床試驗數據 (DESTINY-Breast04) ⁽³⁰⁾

HER2 狀態	ISH 狀態	IHC Score	T-DXd 適用性	PFS HR	OS HR
HER2-Negative	Negative	0	否 (目前指南)	N/A	N/A
HER2-Low	Negative	1+ 或 2+	是	0.51 (P<0.001)	0.64 (P=0.001)

十六、三陰性轉移性乳癌之治療選擇⁽⁵⁾

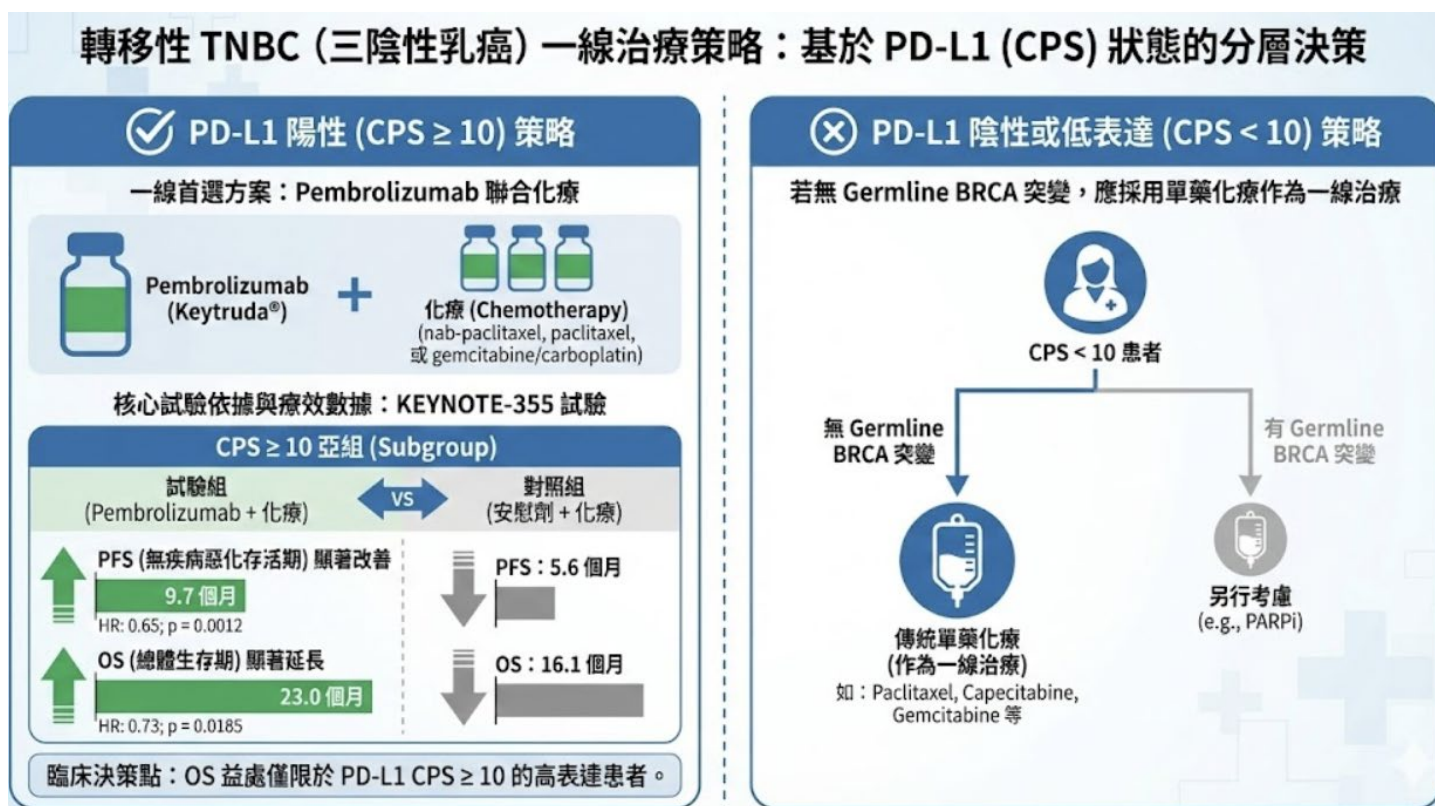
TNBC (ER-、PR-、HER2-) 是一種侵襲性強的乳癌亞型，缺乏荷爾蒙受體和 HER2 的靶點，因此治療主要依賴化療、免疫檢查點抑制劑、PARP 抑制劑和新型抗體藥物複合體 (ADC)。

16-1. TNBC 診斷與一線治療篩選依據

在診斷 TNBC 時，必須進行兩項關鍵的生物標誌物篩查：

- PD-L1 狀態 (Combined Positive Score, CPS)：用於評估免疫檢查點抑制劑 (如 Pembrolizumab) 的適用性。
- Germline BRCA1/2 突變：用於指導 PARP 抑制劑的應用。

16-2. 一線治療：PD-L1 抑制劑的角色與療效



PD-L1 陽性 (CPS ≥ 10) 策略

對於 PD-L1 狀態為 CPS ≥ 10 的患者，無論其 Germline BRCA 狀態如何，一線治療的首選是

Pembrolizumab (Keytruda®) 聯合化療。

核心試驗依據與療效數據：KEYNOTE-355 試驗⁽⁴⁰⁾

KEYNOTE-355 是一項 III 期試驗，比較 Pembrolizumab 聯合化療 (nab-paclitaxel, paclitaxel, 或 gemcitabine/carboplatin) 與安慰劑聯合化療在局部復發不可切除或轉移性 TNBC 患者中的療效。

- CPS ≥ 10 亞組 PFS：Pembrolizumab 組合顯著改善 PFS (9.7 個月 vs 5.6 個月)，HR: 0.65; p = 0.0012。
- CPS ≥ 10 亞組 OS：最終分析證實，Pembrolizumab 組合顯著延長 OS (23.0 個月 vs 16.1 個月)，HR: 0.73; p = 0.0185。

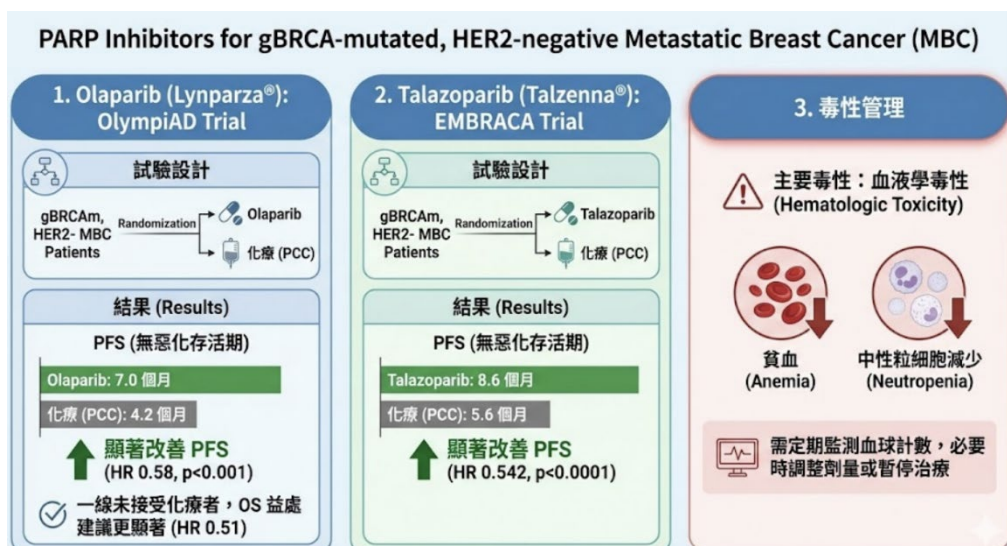
臨床決策點：該試驗確立了免疫治療的地位，但其 OS 益處僅限於 PD-L1 CPS ≥ 10 的高表達患者。

PD-L1 陰性或低表達 (CPS < 10) 策略

對於 PD-L1 CPS < 10 的患者，如果不存在 Germline BRCA 突變，則應採用傳統的單藥化療作為一線治療。

16-3. PARP 抑制劑及鉑類化療在 BRCA1/2 突變 TNBC 中的應用

對於具有 Germline BRCA1/2 突變且 HER2-陰性的 MBC 患者，PARP 抑制劑 (Olaparib, Talazoparib) 是優先於單藥化療或鉑類化療的選擇。NCCN 指南將 Olaparib 或 Talazoparib 列為 Category 1 優先選項。



Olaparib (Lynparza®) : OlympiAD 試驗⁽³⁷⁾

○ 試驗設計：比較 Olaparib 與醫師選擇的化療 (PCC) 在 gBRCA 突變、HER2-陰性 MBC 患者中的療效。

○ 結果：Olaparib 顯著改善 PFS (7.0 個月 vs 4.2 個月)。

HR 0.58; $p < 0.001$ 。在未接受過化療的一線治療患者中，OS 益處建議更為顯著 (HR 0.51)。

1. Talazoparib (Talzenna®) : EMBRACA 試驗⁽³⁸⁾

○ 結果：Talazoparib 顯著改善 PFS (8.6 個月 vs 5.6 個月)，HR 0.542; $p < 0.0001$ 。

2. 毒性管理：兩種 PARP 抑制劑的主要毒性是血液學毒性，包括貧血和中性粒細胞減少。

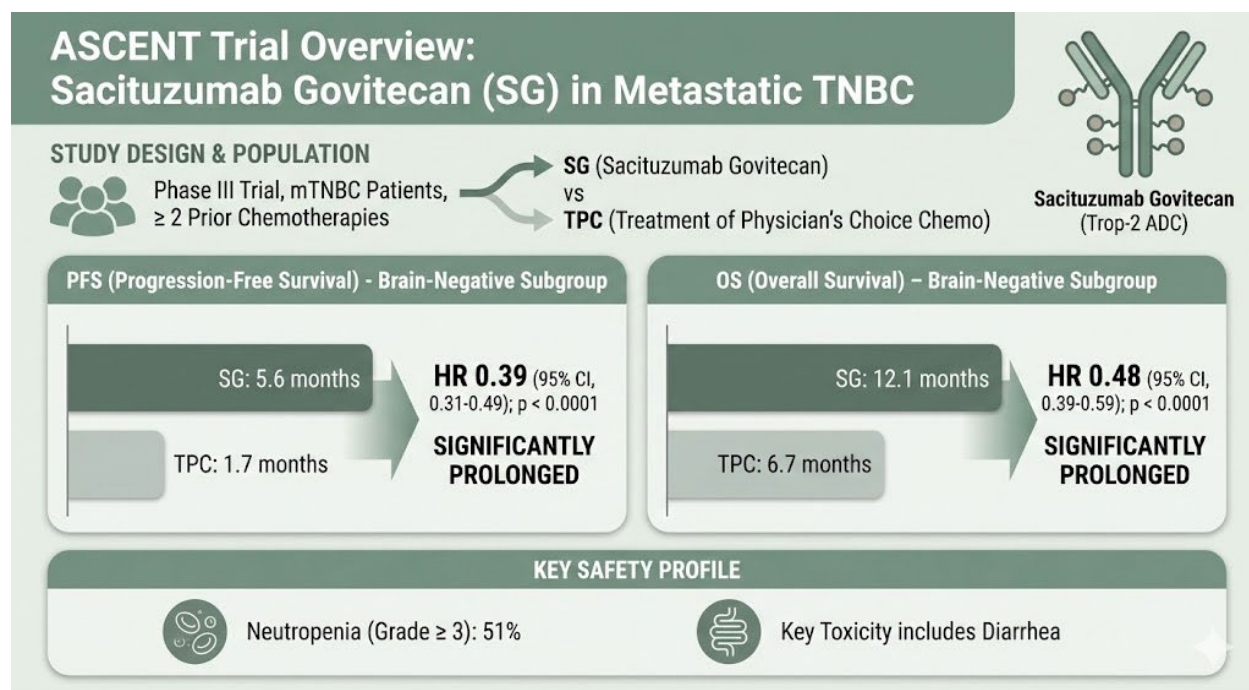
16-4. 新型 ADC 藥物：Sacituzumab Govitecan

Sacituzumab Govitecan (Trodely®, SG) 是一種靶向 Trop-2 抗原的 ADC，在 TNBC 的後線治療中發揮關鍵作用。

核心試驗依據與療效數據：ASCENT 試驗⁽³⁹⁾

ASCENT 第 III 期試驗，比較 SG 與醫師選擇的單藥化療 (TPC) 在 ≥ 2 線 TNBC 患者中的療效。

- 試驗收案族群：適用於已接受至少 2 線化療的轉移性 TNBC 患者。
- PFS (無腦轉移亞組)：SG 顯著延長 PFS (5.6 個月 vs 1.7 個月)，HR 0.39; $p < 0.0001$ 。
- OS (無腦轉移亞組)：SG 顯著延長 OS (12.1 個月 vs 6.7 個月)，HR 0.48; $p < 0.0001$ 。
- SG 的主要毒性包括中性粒細胞減少症 (Grade ≥ 3 發生率 51%) 和腹瀉。



16-5. TNBC 轉移性乳癌核心臨床試驗數據彙整

試驗名稱	標靶藥物/對照組	治療線數	選藥依據	中位 PFS(月)	PFS HR	中位 OS (月)	OS HR
KEYNOTE E-355 (40)	Pembrolizumab + Chemo vs Chemo	一線	PD-L1 CPS ≥ 10	9.7 vs 5.6	0.65 (P=0.0012)	23.0 vs 16.1	0.73 (P=0.0185)
OlympiAD (37)	Olaparib vs standard therapy	1-2 線	gBRCA1/2 突變	7.0 vs 4.2	0.58 (P=<0.001)	19.3 vs 19.6	0.90 (NS)
ASCENT (39)	Sacituzumab Govitecan	≥ 2 線	TNBC	5.6 vs 1.7	0.39 (P<0.0001)	12.1 vs 6.7	0.48 (P<0.0001)

乳癌治療總結

乳癌基礎、分期與臨床表現

- 乳癌的治療決策高度依賴病理分類與分子亞型。組織學上以浸潤性乳腺癌 (IDC) 最常見。臨床上依據 ER、PR、HER2 及 Ki-67 的表現分為四種亞型：Luminal A (預後佳，賀爾蒙治療為主)、Luminal B (可能需化療)、HER2 陽性 (具侵襲性，需標靶治療) 及三陰性乳癌 (TNBC，復發風險最高)。分期採用 TNM 系統，依據腫瘤大小、淋巴結轉移及遠處轉移分為 0-IV 期，第 I 期治癒率極高，第 IV 期則以延長存活為目標。臨床表現初期多為無痛腫塊，隨病程進展可能出現皮膚橘皮樣變化、乳頭凹陷或異常分泌物；若發生骨骼或肺部轉移，則伴隨相應器官的疼痛或呼吸困難。

早期乳癌治療策略與術前輔助化療 (Neoadjuvant Therapy) 決策

- 早期乳癌 (Stage I-III) 的治療目標為治癒。局部治療包含手術 (保留乳房手術或乳房切除) 與術後放射線治療。對於局部進階 (Stage III)、TNBC 或 HER2+ 患者，術前輔助治療為首選策略，旨在縮小腫瘤以利手術，目標達到病理完全緩解 (pCR)。全身性療法包括 TNBC 的 Pembrolizumab 結合化療，及 HER2+ 的雙標靶治療。

術後輔助治療 (Adjuvant Therapy)：荷爾蒙、化學療法與 HER2 標靶治療

- 在術後輔助化療決策上，針對 HR+/HER2- 淋巴結陰性患者，建議使用基因檢測，依據復發分數 (RS) 決定是否化療；淋巴結陽性但停經後的低風險患者，化療亦可能無額外效益。
- 荷爾蒙受體陽性 (HR+) 患者需接受 5-10 年內分泌治療。停經前婦女以 Tamoxifen 為主，高風險者建議加上卵巢功能抑制 (OAS) 甚至合併芳香環轉化酶抑制劑 (AI)；停經後婦女則首選 AI。針對高復發風險的 HR+ 患者，術後可選擇 CDK4/6 抑制劑 Abemaciclib 以降低復發率。
- 在 HER2 陽性早期乳癌方面，標準治療為化療合併 Trastuzumab 一年。對於高風險 (淋巴結陽性) 患者，建議加上 Pertuzumab 進行雙標靶輔助治療。若術前治療後仍有殘存病灶，則建議術後改用 ADC 藥物 T-DM1。
- 三陰性乳癌方面，則建議術後繼續使用 Pembrolizumab 9 個療程。

轉移性乳癌 (Stage IV) 的精準治療：

- 轉移性乳癌強調延長存活期與生活品質，治療策略依亞型而定。
- HR+/HER2- 第一線標準治療為 CDK4/6 抑制劑 (如 Ribociclib) 合併內分泌治療；第二線後則依基因檢測 (ESR1, PIK3CA, AKT) 選擇標靶藥物，或針對 HER2-Low 患者使用 T-DXd。
- HER2 陽性轉移性乳癌的第一線首選為 THP 雙標靶 (Trastuzumab+Pertuzumab) 與化療組合；第二線首選 T-DXd (Enhertu)，療效優於 T-DM1。
- 三陰性乳癌 (TNBC) 若 PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 10) 首選免疫治療 (Pembrolizumab) 合併化療；具 gBRCA 突變者優先使用 PARP 抑制劑；後線治療則可選用針對 Trop-2 的 ADC 藥物 (Sacituzumab Govitecan)。

附錄 1 乳癌抗癌藥物總覽

1. Hormone (Endocrine) Therapies

主要用於 ER/PR 陽性癌症。常與其他標靶藥物（如 CDK4/6 抑制劑）合併使用

Drug Name	Mechanism	ER/PR+	HER2+	TNBC	Setting	Major Side Effects
Tamoxifen (Nolvadex®)	SERM (Modulator)	✓			Risk Reduction, Adjuvant, Metastatic	Hot flashes, vaginal discharge/dryness, risk of blood clots, endometrial cancer risk.
Raloxifene (Evista®)	SERM	✓			Prevention only (High risk)	Hot flashes, leg cramps, blood clots (lower uterine cancer risk than Tamoxifen).
Toremifene (Fareston®)	SERM	✓			Metastatic	Hot flashes, sweating, nausea, QT prolongation.
Fulvestrant (Faslodex®)	SERD (Degrader)	✓			Adv/Metastatic	Injection site pain, hot flashes, fatigue, nausea, liver enzyme elevation.
Elacestrant (Orserdu®)	Oral SERD	✓			Adv/Metastatic (ESR1-mutated)	Nausea, fatigue, vomiting, decreased appetite, joint pain, cholesterol changes.
Anastrozole (Arimidex®) Letrozole (Femara®) Exemestane (Aromasin®)	Aromatase Inhibitors (AIs)	✓			Adjuvant, Neoadjuvant, Metastatic	Joint/muscle pain (arthralgia), bone thinning (osteoporosis), hot flashes, fatigue.
Goserelin (Zoladex®) Leuprolide (Eligard®)	Ovarian Suppression (LHRH Agonists)	✓			Adjuvant, Metastatic (Premenopausal)	Hot flashes, loss of libido, vaginal dryness, mood changes, bone density loss.

2. CDK4/6 Inhibitors

與荷爾蒙療法合併使用於 HR 陽性（荷爾蒙受體陽性）乳癌，以停止細胞分裂。

Drug Name	Mechanism	ER/PR+	HER2+	TNBC	Setting	Major Side Effects
Abemaciclib (Verzenio®)	CDK4/6 Inhibitor	✓			Adjuvant (High Risk), Metastatic	Diarrhea (very common), fatigue, neutropenia, liver enzyme elevation, blood clots.
Ribociclib (Kisqali®)	CDK4/6 Inhibitor	✓			Adjuvant (Stg II/III), Metastatic	QT prolongation (heart rhythm), neutropenia, liver enzyme elevation.
Palbociclib (Ibrance®)	CDK4/6 Inhibitor	✓			Metastatic	Neutropenia (low white blood cells), fatigue, infections, hair thinning.

3. PI3K / AKT / mTOR Pathway Inhibitors

用於荷爾蒙治療後，疾病仍惡化時所使用的二線標靶療法。

Drug Name	Mechanism	HR+	HER2+	TNBC	Setting	Major Side Effects
Alpelisib (Piqray®)	PI3K Inhibitor	✓			Metastatic (PIK3CA- mutated)	Hyperglycemia (high blood sugar), severe rash, diarrhea, fatigue.
Inavolisib (Itovebi®)	PI3K Inhibitor	✓			Metastatic (PIK3CA- mutated)	Hyperglycemia, diarrhea, rash, stomatitis (mouth sores).
Capivasertib (Truqap®)	AKT Inhibitor	✓			Metastatic (AKT- pathway mutated)	Diarrhea, rash, hyperglycemia.
Everolimus (Afinitor®)	mTOR Inhibitor	✓			Adv/Metastatic	Mouth sores (stomatitis), rash, fatigue, pneumonitis (lung inflammation), hyperglycemia.

4. HER2-Targeted Therapies

專門針對 HER2 蛋白過度表現的癌症。

Drug Name	Mechanism	HR+	HER2+	TNBC	Setting	Major Side Effects
Trastuzumab (Herceptin®)	Monoclonal Antibody	(If HER2+)	✓		Neoadjuvant, Adjuvant,	Cardiomyopathy (heart weakening), infusion

				Metastatic	reactions.
Pertuzumab (Perjeta®)	Monoclonal Antibody	(If HER2+)	✓	Neoadjuvant, Adjuvant, Metastatic	Diarrhea, hair loss, nausea, fatigue, heart weakening (rare).
Margetuximab (Margetenza®)	Monoclonal Antibody	(If HER2+)	✓	Metastatic	Infusion reactions, fatigue, nausea, diarrhea.
Phesgo®	Fixed-dose Combo	(If HER2+)	✓	Neoadjuvant, Adjuvant, Metastatic	Injection site reactions; similar to Trastuzumab/Pertuzumab.
Tucatinib (Tukysa®)	Tyrosine Kinase Inhibitor	(If HER2+)	✓	Metastatic (inc. Brain Mets)	Diarrhea (can be severe), hand-foot syndrome, liver enzyme elevation.
Neratinib (Nerlynx®)	Tyrosine Kinase Inhibitor	(If HER2+)	✓	Extended Adjuvant, Metastatic	Severe Diarrhea , nausea, vomiting, fatigue.
Lapatinib (Tykerb®)	Tyrosine Kinase Inhibitor	(If HER2+)	✓	Metastatic	Diarrhea, hand-foot syndrome, rash, liver toxicity.

5. Antibody-Drug Conjugates (ADCs)

抗體藥物複合體利用抗體將化療藥物直接遞送至癌細胞。

Drug Name	Mechanism	HR+	HER2+	TNBC	Setting	Major Side Effects
Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) (Enhertu®)	Anti-HER2 + Topo I Inh.	✓ (HER2-Low)	✓	✓ (HER2-Low)	Metastatic	Interstitial Lung Disease (ILD) (can be fatal), nausea, neutropenia, hair loss.
Trastuzumab Emtansine (T-DM1) (Kadcyla®)	Anti-HER2 + Microtubule Inh.		✓		Adjuvant (residual disease), Metastatic	Platelet count drop (thrombocytopenia), liver enzyme elevation, neuropathy.
Sacituzumab Govitecan (Trodelvy®)	Anti-TROP2 + Topo I Inh.	✓		✓	Metastatic	Severe neutropenia , severe diarrhea , nausea, hair loss.
Datopotamab Deruxtecan (Datroway®)	Anti-TROP2 + Topo I Inh.	✓			Metastatic	Stomatitis (mouth sores), nausea, fatigue, dry eye; <i>lower rates of</i>

*diarrhea/neutropenia
than others.*

6. Immunotherapy & PARP Inhibitors

Drug Name	Mechanism	HR+	HER2+	TNBC	Setting	Major Side Effects
Pembrolizumab (Keytruda®)	PD-1 Inhibitor (Immune Checkpoint)			✓	Neoadjuvant (High Risk), Metastatic (PD-L1+)	Immune-mediated events (colitis, pneumonitis, thyroid/adrenal issues), fatigue, rash.
Olaparib (Lynparza®)	PARP Inhibitor	✓ (BRCA+)		✓ (BRCA+)	Adjuvant, Metastatic	Anemia, nausea, fatigue, vomiting, small risk of blood cancers (MDS/AML).
Talazoparib (Talzenna®)	PARP Inhibitor	✓ (BRCA+)		✓ (BRCA+)	Metastatic	Anemia (often requires transfusion), fatigue, nausea.

7. Chemotherapy (Cytotoxic)

適用於所有亞型，通常是在腫瘤負荷 (Tumor burden) 高或疾病具侵襲性時使用。

Drug Name	Class	HR+	HER2+	TNBC	Setting	Major Side Effects
Paclitaxel (Taxol®) Docetaxel (Taxotere®)	Taxanes	✓	✓	✓	Neo/Adjuvant, Metastatic	Neuropathy (numbness/tingling), total hair loss, allergic reactions, fluid retention (Docetaxel).
Doxorubicin (Doxo®) Epirubicin (Ellence®)	Anthracyclines	✓	✓	✓	Neo/Adjuvant, Metastatic	Cardiotoxicity (heart damage), hair loss, nausea, risk of leukemia.
Carboplatin (Paraplatin®) Cisplatin (Cisplatin®)	Platinums			✓	Neoadjuvant, Metastatic	Bone marrow suppression , neuropathy, kidney damage (Cisplatin), nausea.
Capecitabine	Antimetabolite	✓	✓	✓	Adjuvant	Hand-Foot Syndrome

(Xeloda®)	e (Oral)				(residual TNBC), Metastatic	(peeling/painful palms & soles), diarrhea.
Cyclophosphamide (Endoxan®)	Alkylating Agent	✓	✓	✓	Neo/Adjuvant, Metastatic	Nausea, hair loss, bladder irritation (cystitis), fertility loss.
Eribulin (Halaven®)	Microtubule Inhibitor	✓	✓	✓	Metastatic	Neuropathy, neutropenia, hair loss.
Gemcitabine (Gemzar®)	Antimetabolite	✓	✓	✓	Metastatic	Platelet drop, flu-like symptoms, liver enzyme elevation.
Vinorelbine (Navelbine®)	Microtubule Inhibitor	✓	✓	✓	Metastatic	Constipation, neuropathy, venous irritation, neutropenia.

作者: 傅彥崑藥師編輯。

References:

1. NCCN Guidelines for Patients®: Breast Cancer — Invasive. National Comprehensive Cancer Network; 2025. Accessed November 29, 2025. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/breast-invasive-patient.pdf>.
2. 衛生福利部國民健康署. 民國 110 年癌症登記報告 [Cancer Registry Annual Report, 2021]. 臺北市：衛生福利部國民健康署；2023.
3. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Breast Cancer Fact Sheet [Internet]. Lyon, France: World Health Organization; 2022. Available at: [<https://gco.iarc.fr/>]. Accessed November 29, 2025.
4. 衛生福利部國民健康署. 我國乳癌防治與五年存活率統計 [Breast Cancer Prevention and Five-Year Survival Statistics in Taiwan]. 臺北市：衛生福利部國民健康署；2024.
5. Roman D. BREAST CANCER: Cardiotoxicity, Use of Bone Modifying Agents, Survivorship. Pittsburgh, PA: Allegheny Health Network Cancer Institute; 2024. Presented at: BCOP 2024 Certification Review Course, American Society of Health-System Pharmacists, Inc., and American College of Clinical Pharmacy.
6. Dunn BK, Ford LG. Breast cancer prevention: results of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) breast cancer prevention trial (NSABP P-1: BCPT). Eur J Cancer. 2000;36 Suppl 4:S49-S50.
7. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA. 2006;295(23):2727-2741.
8. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet. 2020;395(10218):117-122.
9. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(2):111-121.
10. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2021;385(25):2336-2347.
11. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020;38(34):3987-3998.
12. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol. 2021;39(13):1448-1457.
13. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021;384(25):2394-2405.

14. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-2159.
15. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628.
16. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2647-2655.
17. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* Apr 17 2008;358(16):1663-71.
18. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1431-1439.
19. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-821.
20. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol.* 2023;41(7):1376-1382.
21. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-816.
22. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol.* 2019;30(11):1776-1783.
23. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(17):1262-1271.
24. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541-1547.
25. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-1936.
26. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-2884.
27. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(28):3246-3256.
28. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-1940.
29. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058-2070.
30. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
31. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-530.
32. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-1154.
33. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-1791.
34. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2610-2619.
35. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3138-3149.
36. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):573-584.
37. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-533.
38. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.*

2018;379(8):753-763.

39. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2021;384(16):1529-1541.
40. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;387(3):217-226.
41. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):904-915.
42. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32):3638-3646.
43. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. Ann Oncol. 2014;25(12):2357-2362.
44. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439.
45. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018;36(24):2465-2472.
46. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. N Engl J Med 2024;390:1080-1091.