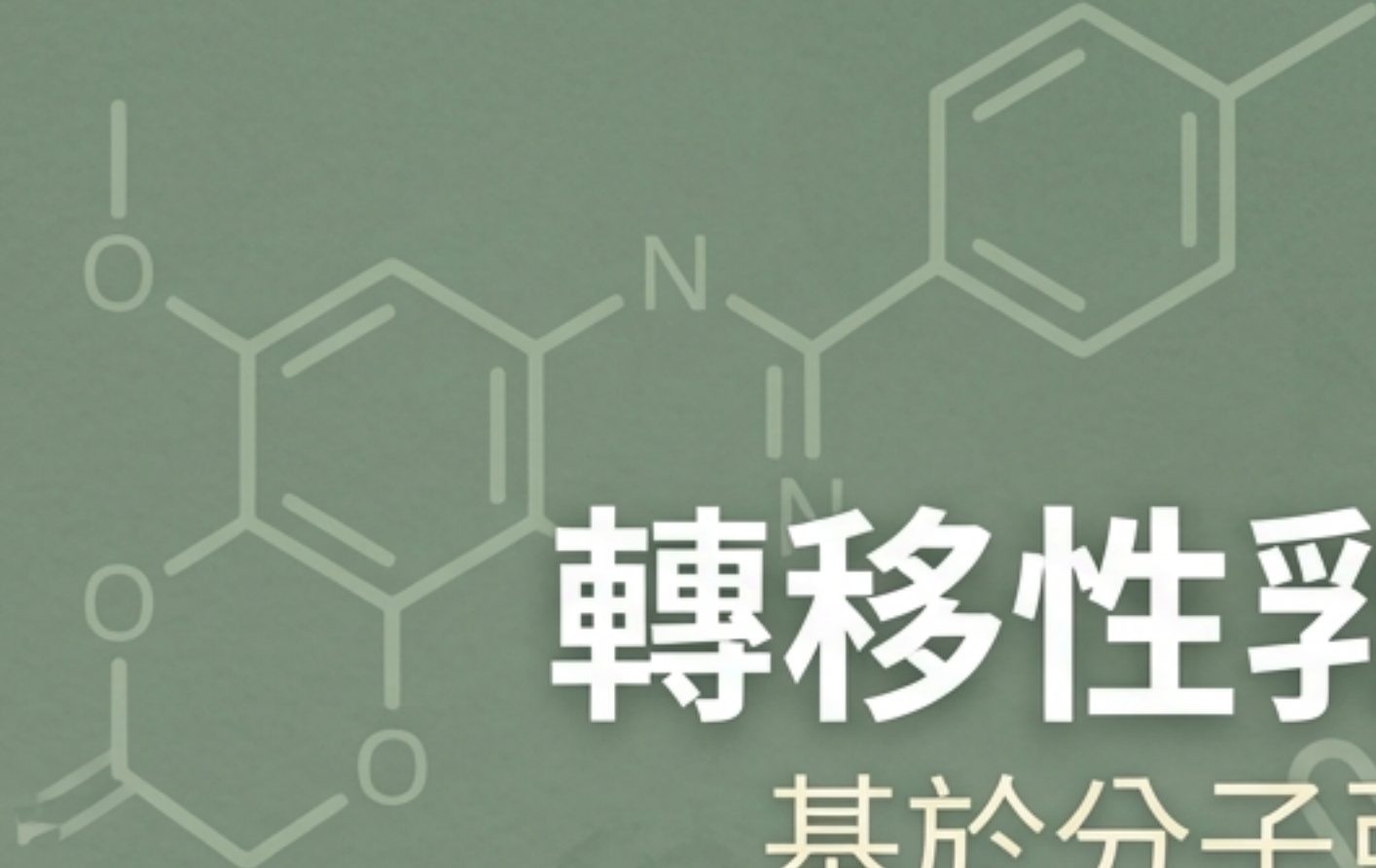
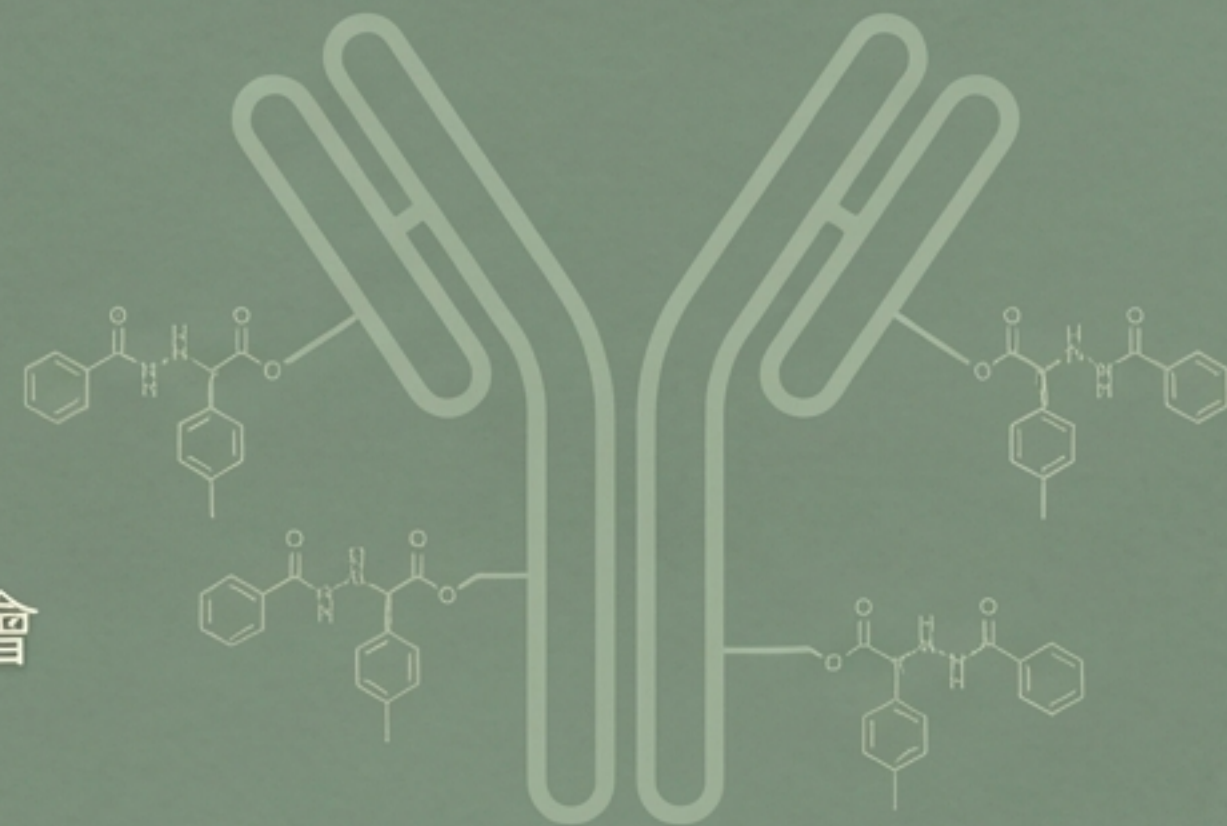




轉移性乳癌的治療策略

基於分子亞型的實證醫學指引

癌症資訊雜貨店與BCOP圖書會
2025年十一月



轉移性乳癌 (MBC) 治療總覽：目標、評估與分型

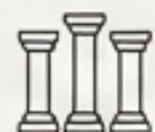
治療核心目標：延長存活期，並最大化生活品質



初始評估要點 (Initial Assessment)

1. 再確認生物標記：

- 強烈建議對轉移病灶進行活檢，重新確認 **ER/PR/HER2** 狀態。
- 基因檢測為個人化治療的基礎：
 - gBRCA1/2 (所有亞型)
 - PD-L1 (CPS) (TNBC)
 - PIK3CA, ESR1, AKT1/PTEN (HR+)



治療決策三大支柱 (The Three Pillars)

1. HR+ / HER2-

(荷爾蒙受體陽性)

- 治療主軸為內分泌治療聯合標靶藥物。

2. HER2+

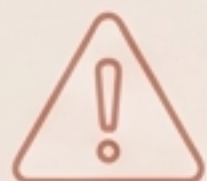
(HER2陽性)

- Anti-HER2標靶治療為治療基石。

3. TNBC

(三陰性乳癌)

- 依賴化療、免疫療法與新型ADC。



臨床警示：內臟危象 (Visceral Crisis)

若出現危及生命的器官功能障礙，應優先考慮**化學治療**以求快速反應，待病情穩定後再考慮轉換維持治療。

HR+/HER2- MBC | 一線治療：CDK4/6抑制劑確立標準

CDK4/6抑制劑 + 內分泌治療 (ET) 顯著改善預後，其中Ribociclib展現一致的總體存活期(OS)益處

藥物組合	關鍵試驗	中位無惡化存活期 (PFS)	中位總體存活期 (OS)
Ribociclib + AI	MONALEESA-2	25.3 vs 16.0 個月 (HR 0.57)	63.9 vs 51.4 個月 (HR 0.76; p=0.008)
Palbociclib + AI	PALOMA-2	24.8 vs 14.5 個月 (HR 0.58)	無統計學差異 (HR 0.96)
Abemaciclib + AI	MONARCH 3	28.2 vs 14.8 個月 (HR 0.54)	未達統計學意義 (HR 0.80)

臨床意義

- **OS數據差異**：Ribociclib是目前唯一在轉移性一線、二線以及停經前/後族群的III期試驗中，均一致性地顯示出顯著OS益處的CDK4/6i。
- **NCCN指南**：基於強勁的OS數據，**Ribociclib + AI** 獲NCCN **Category 1** 優先推薦。

HR+/HER2- MBC | 二線之後：生物標記驅動的精準治療

CDK4/6i治療失敗後，應進行基因檢測（ctDNA或組織切片）以指導後續標靶選擇

PIK3CA 突變

- **Alpelisib** + Fulvestrant
- **SOLAR-1 試驗**: mPFS 11.0 vs 5.7 個月 (HR 0.65)
- **管理重點**: 積極監測與處理高血糖、皮疹。

AKT Pathway 突變 (PIK3CA/AKT1/PTEN)

- **Capivasertib** + Fulvestrant
- **CAPitello-291 試驗**: 在AKT路徑改變亞組顯著改善PFS (HR 0.50)

ESR1 突變

- **Elacestrant** (口服SERD)
- **EMERALD 試驗**: 在ESR1突變亞組顯著改善PFS (HR 0.55)
- **臨床意義**: 針對內分泌抗藥性的關鍵突變提供新解方。

無可標靶突變

- **Everolimus** + Exemestane
- **BOLERO-2 試驗**: 顯著改善PFS (HR 0.36)
- **管理重點**: 預防性使用類固醇漱口水以降低口腔炎風險。

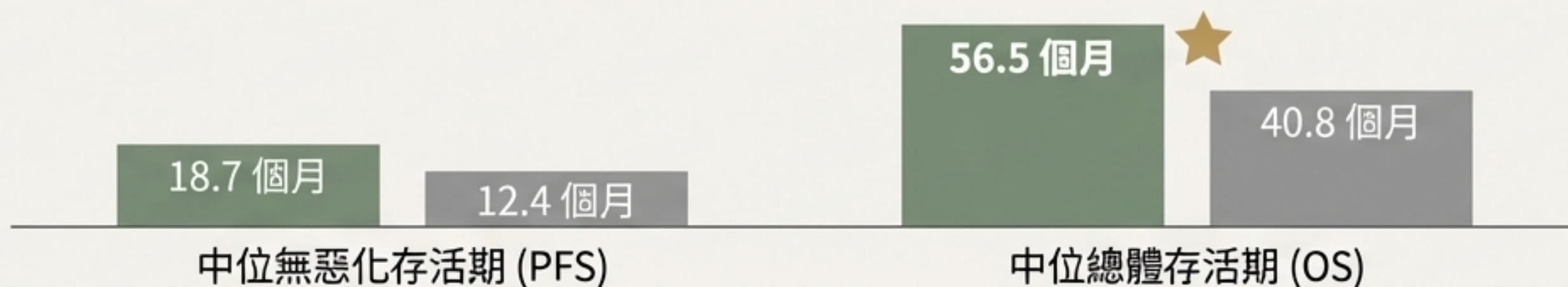


HER2+ MBC | 一線治療：CLEOPATRA確立雙標靶黃金標準

Pertuzumab + Trastuzumab + Taxane (THP) 組合提供近5年的中位總體存活期



CLEOPATRA 試驗：關鍵生存數據



Hazard Ratio for OS: 0.68 ($p < 0.0001$)

治療路徑

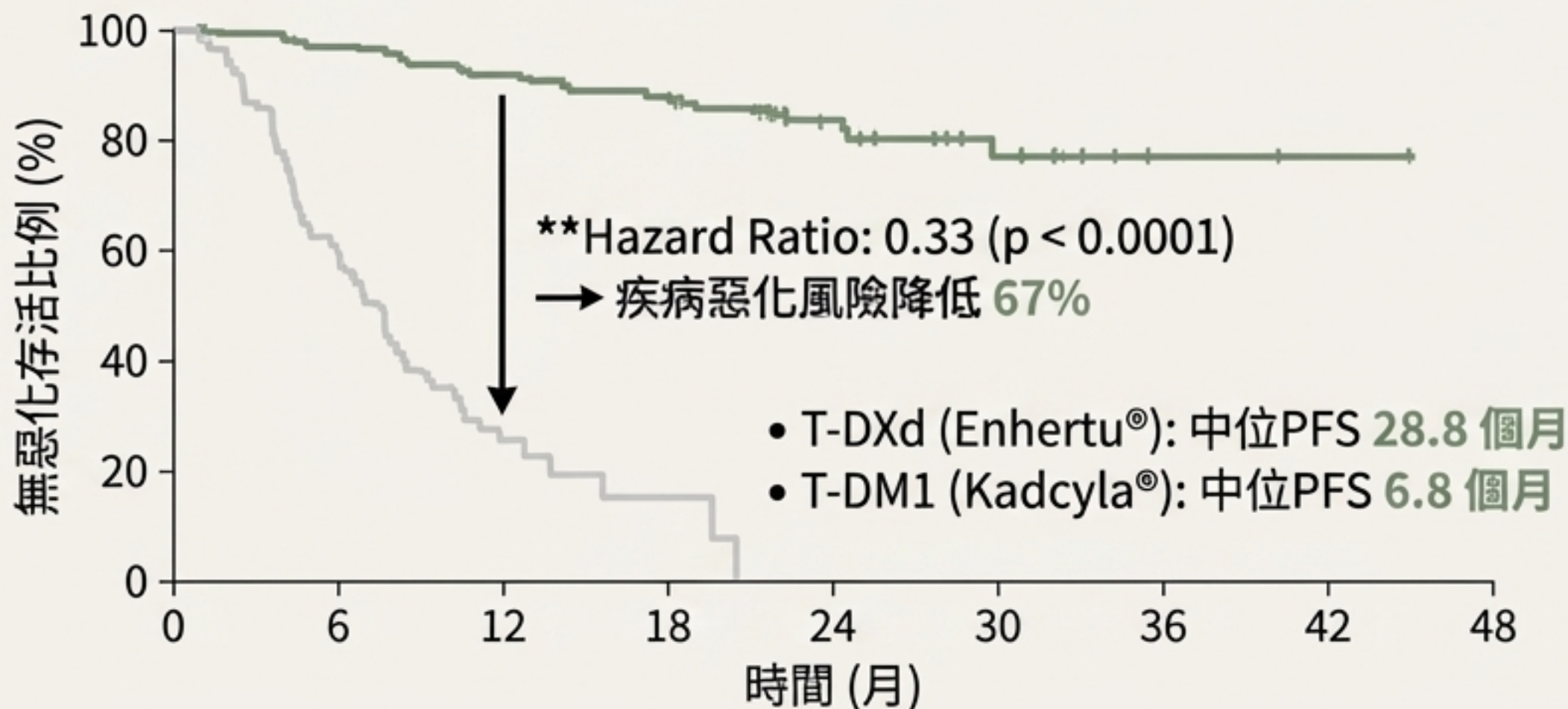
1. **誘導治療:** 約6週期化療 + Pertuzumab + Trastuzumab
2. **維持治療:** 化療結束後，持續使用 **Pertuzumab + Trastuzumab** 直至疾病惡化或出現無法耐受的毒性。

HER2+ MBC | 二線治療革新：T-DXd展現壓倒性療效

DESTINY-Breast03試驗結果確立Fam-trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)為新二線標準



無惡化存活期 (PFS) – 主要終點



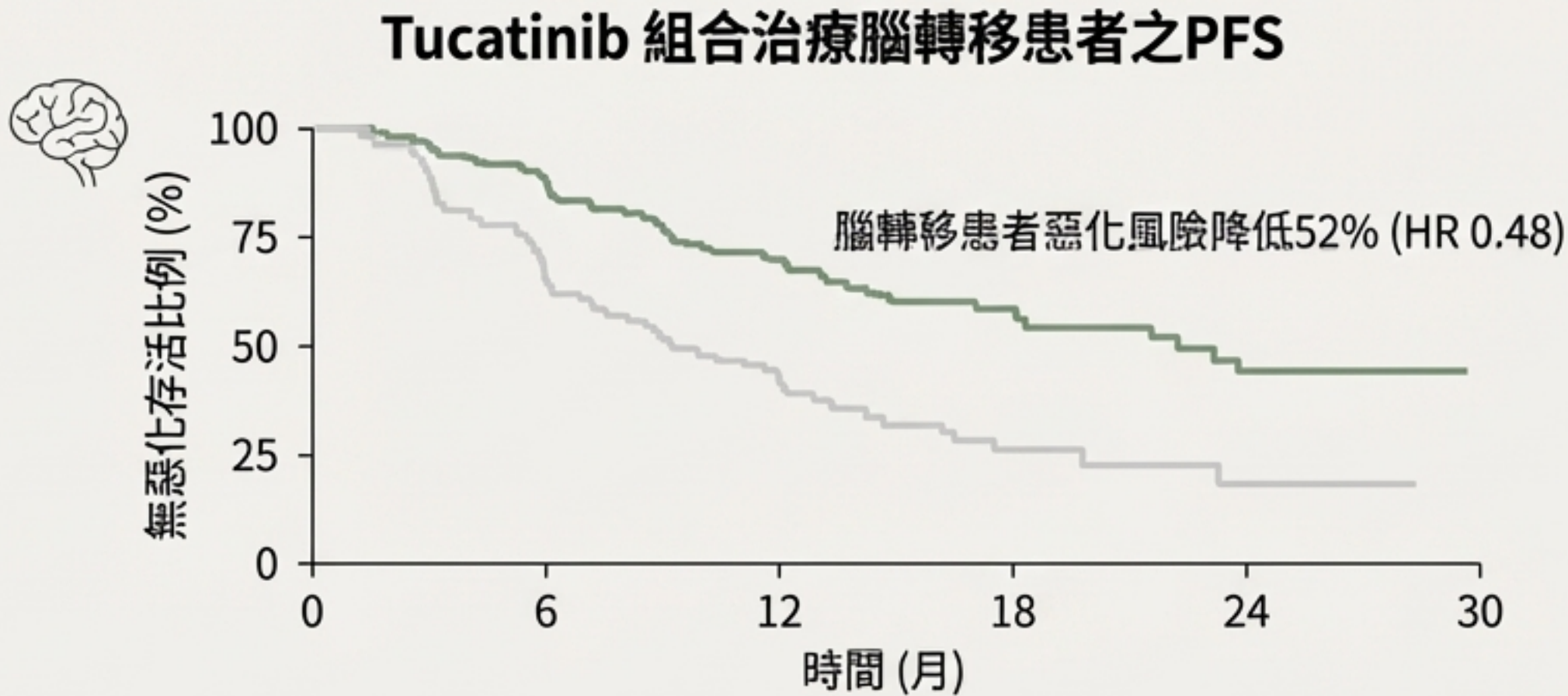
臨床實務關鍵： 間質性肺病 (ILD) 管理

- **黑框警示：**T-DXd具引發致命性ILD/肺炎的風險 (約15%)。
- **行動準則：**需對患者進行衛教，監測呼吸道症狀 (咳嗽、喘、發燒)。一旦懷疑，**立即停藥**並啟動皮質類固醇治療。

HER2+ MBC | 三線之後：聚焦腦轉移治療

T-DXd治療失敗後，Tucatinib組合為腦轉移(Brain Metastases)患者提供關鍵選項

治療選項	關鍵試驗	核心數據與臨床應用
Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine	HER2CLIMB	針對腦轉移的突破性治療 - 口服小分子TKI，可穿透血腦屏障。 - 腦轉移亞組PFS顯著改善 (HR 0.48)。 - 整體OS顯著改善 (HR 0.66)。 - NCCN推薦為三線或後線，特別是腦轉移患者的首選。
Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1)	EMILIA	在T-DXd問世前為標準二線，現為T-DXd不適用或失敗後的後線選擇。

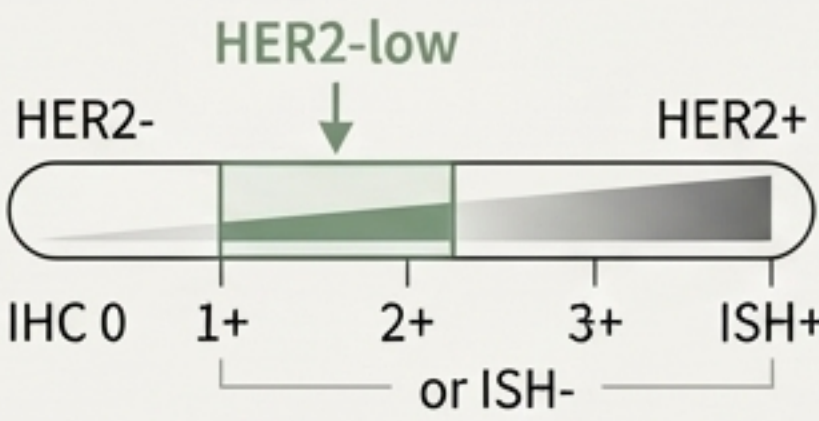


新興亞型 HER2-low | T-DXd重新定義治療邊界

DESTINY-Breast04試驗證實，T-DXd為HER2-low廣大患者群帶來前所未有的生存益處

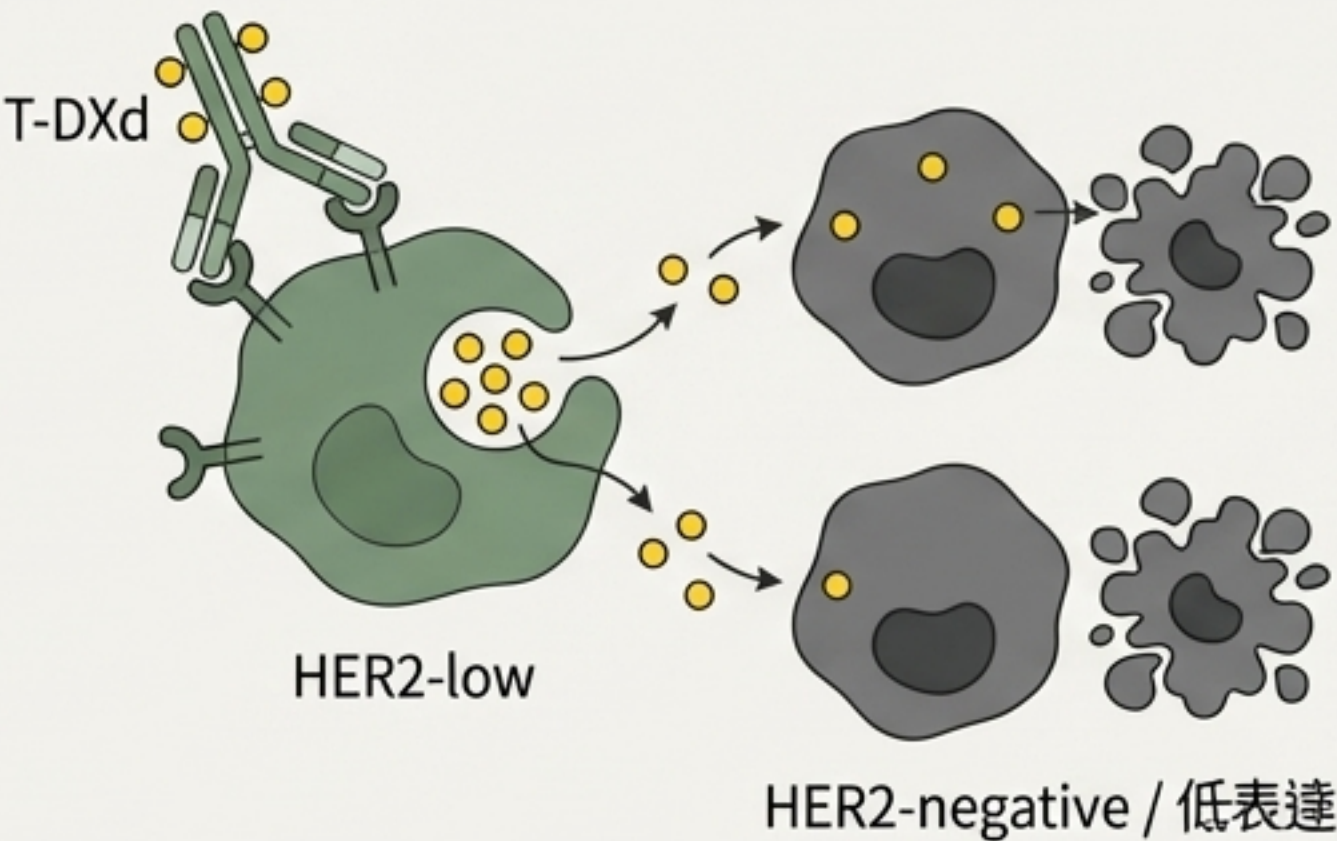
HER2-low 定義

- IHC 1+ 或 IHC 2+/ISH-
- 佔所有乳癌約 60%。
- 過去被視為HER2陰性治療。



T-DXd 作用機制優勢

- 高藥物/抗體比 (DAR=8)
- 旁觀者效應 (Bystander Effect)：殺死鄰近的低表表達或無表達HER2的癌細胞。



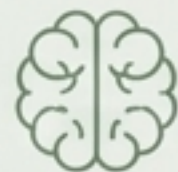
DESTINY-Breast04 試驗：關鍵總體存活期 (OS) 數據

患者群	T-DXd	醫師選擇化療	Hazard Ratio
HR+ / HER2-low	23.9 個月	17.5 個月	0.64 (p=0.003)
總體 HER2-low	23.4 個月	16.8 個月	0.64 (p=0.001)

TNBC | 一線治療：PD-L1與gBRCA狀態決定策略

轉移性TNBC一線治療決策高度依賴生物標記分層

PD-L1 陽性 (CPS ≥ 10)



首選方案: Pembrolizumab + 化療

KEYNOTE-355 試驗 (CPS ≥ 10 亞組)

- **PFS:** 9.7 vs 5.6 個月 (HR 0.65)
- **OS:** 23.0 vs 16.1 個月 (HR 0.73)

臨床結論: 對於PD-L1高表達患者，免疫治療聯合化療顯著延長總體存活期，確立其一線標準地位。

PD-L1 陰性或低表達 (CPS < 10)



TNBC | gBRCA突變與後線治療的標靶選項

PARP抑制劑與Trop-2 ADC為TNBC提供化療以外的關鍵武器

1. PARP抑制劑 (用於gBRCA突變患者)

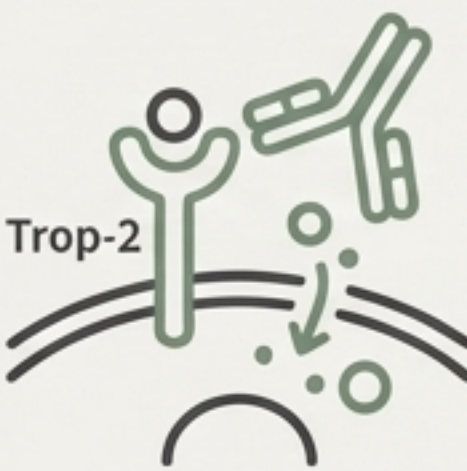
OlympiAD (Olaparib)	EMBRACA (Talzoparib)
• mPFS: 7.0 vs 4.2 個月 • HR: 0.58	• mPFS: 8.6 vs 5.6 個月 • HR: 0.54



臨床結論: 對gBRCA突變患者，PARPi在PFS上優於傳統化療，且毒性可控。

2. Sacituzumab Govitecan (SG, Trodelvy®) (Trop-2 ADC, 用於後線治療)

- 適用對象: 既往接受 ≥ 2線治療失敗的轉移性TNBC患者。
- ASCENT 試驗結果 (vs. 醫師選擇化療):
 - PFS: 5.6 vs 1.7 個月 (HR 0.41)
 - OS: **12.1 vs 6.7 個月 (HR 0.48)**
- 主要毒性: 嗜中性白血球減少症、腹瀉。



轉移性乳癌治療路徑總結

依分子亞型與生物標記進行精準選擇是提升預後的關鍵

分子亞型	首選一線治療	首選二線治療
 HR+ / HER2- (無內臟危象)	CDK4/6抑制劑 + 內分泌治療 (Ribociclib + AI 具OS顯著優勢)	依生物標記選擇標靶藥物 (如Alpelisib, Elacestrant等)或 T-DXd (若為HER2-low)
 HER2+	雙標靶 + Taxane (Pertuzumab + Trastuzumab + Taxane)	Fam-trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) (DESTINY-Breast03: PFS HR 0.33 vs T-DM1)
 TNBC	 PD-L1 CPS ≥ 10 Pembrolizumab + 化療  gBRCA 突變 PARP 抑制劑 (Olaparib/Talazoparib)	Sacituzumab Govitecan (SG) (ASCENT: OS HR 0.48 vs Chemo)

結論與未來展望

轉移性乳癌的治療已進入高度個人化的精準醫療時代



亞型再細分

治療決策已從三大亞型演至依賴多重生物標記 (PD-L1, gBRCA, PIK3CA, ESR1) 的精準分層，HER2-low的出現更是打破了傳統二分法。



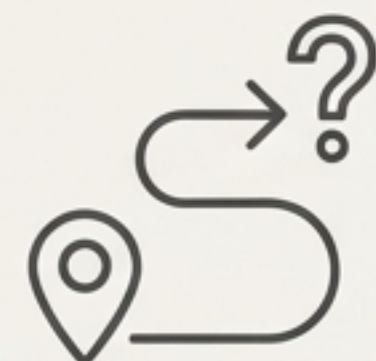
ADC藥物的崛起

抗體藥物複合體 (如T-DXd, SG) 在多種亞型與治療線數中，憑藉卓越療效，已根本性地改變了治療標準。



化療角色的轉變

標靶與免疫治療的進步，使得化療在許多情況下被延後使用，但在內臟危象或標靶選擇有限時，仍是重要工具。



未來挑戰

後續治療線數的**最佳排序 (Optimal Sequencing)**、抗藥性機制的克服，以及新興標靶 (如口服SERDs, AKT抑制劑) 的整合，將是未來臨床研究的重點。

參考文獻

1. NCCN Guidelines for Patients®: Breast Cancer — Invasive. National Comprehensive Cancer Network; 2025...
5. Roman D. BREAST CANCER: Cardiotoxicity, Use of Bone Modifying Agents, Survivorship. Pittsburgh, PA: Allegheny Health Network Cancer Institute; 2024...
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.
39. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane 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, Tol 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.