

壹、前言

乳房組織主要由乳小葉（負責乳汁分泌）、乳管（乳汁輸送管道，連接於乳小葉及乳頭間）及脂肪組織、血管、淋巴管所構成；大部份乳癌源自乳管（約佔 80%），小部份來自乳小葉（約佔 10~15%），極少數乳房惡性腫瘤源自淋巴、血管、脂肪組織。乳癌病理組織學上可區分為原位性乳癌及侵犯性乳癌。原位乳癌大多來自乳管，稱為原位性乳管癌，少部份來自乳小葉稱為原位性乳小葉癌；同樣的侵犯性乳癌也大都來自乳管稱為侵犯性乳管癌；少部份來自乳小葉而稱為侵犯性乳小葉乳癌。

臨床上最常見之侵犯性乳癌，其病理組織學中三分之二屬於非特殊外型的侵犯性乳管癌，三分之一屬於具有特殊外型的侵犯性乳癌，如黏液癌(mucinous)、髓質癌(medullary)、管狀癌(tubular)。侵犯性乳癌因具有侵犯乳管—乳小葉周圍間質組織能力，會經由淋巴、血管產生遠處轉移而威脅生命。理論上原位乳癌沒有能力產生遠處轉移，但在臨床上卻有極少數原位乳癌會有淋巴腺、遠處器官的轉移。原位乳管癌在病理學主要分為乳突狀(papillary)，微小乳突狀(micropapillary)，篩狀(cribriform)，實心型(solid)及粉刺型(comedo)等種類。其中以粉刺型較有演變成侵犯癌傾向，也較易為多發病灶及產生腋下淋巴腺轉移；而且較會在乳房 X 光下以鈣化點呈現。

貳、乳癌分期及存活率

一、乳癌分期

依據美國癌症聯合委員會(AJCC) 2010 年第 7 版的乳癌分期：

零期(原位癌)：癌細胞指侷限在乳腺管內或小葉內(DCIS or LCIS)。

第 I 期：腫瘤小於 2 公分，沒有腋窩淋巴結的轉移，或僅有淋巴結顯微轉移(micrometastasis)。

第 II 期：腫瘤大小在 2 至 5 公分之間(不論有無腋窩淋巴結有轉移)；
或腫瘤小於 2 公分，但腋窩淋巴結有 1-3 顆轉移。

第 III 期：局部廣泛性乳癌：

- (一) 腫瘤大於 5 公分的浸潤癌且腋窩淋巴結有任何癌轉移；
- (二) 有胸壁或皮膚的浸潤乳癌；
- (三) 同側鎖骨下、內乳淋巴結或鎖骨上淋巴結轉移；
- (四) 腋窩淋巴結 4 顆以上有轉移。

第IV期：已轉移到身體其他器官，最常轉移地方：骨骼、肺、肝或腦。

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

T：腫瘤的大小和侵犯程度

Tis：原位癌 (Carcinoma in situ)

T1：癌腫瘤大小 ≤ 20 mm

T1mi：癌腫瘤大小 ≤ 1 mm

T1a：癌腫瘤大小 > 1 mm 但 ≤ 5 mm

T1b：癌腫瘤大小 > 5 mm 但 ≤ 10 mm

T1c：癌腫瘤大小 > 10 mm 但 ≤ 20 mm

T2：癌腫瘤大小 > 20 mm 但 ≤ 50 mm

T3：癌腫瘤大小 > 50 mm

T4：任何大小的癌腫瘤直接浸潤至胸壁和（或）皮膚。

T4a：癌腫瘤直接浸潤至胸壁。〔但不包括僅有胸肌肌肉的粘連/侵犯〕。

T4b：癌腫瘤造成皮膚潰瘍、同側衛星結節(satellite nodules)、浮腫、和（或）橘皮現象(peau d'orange)。〔但不包括僅有真皮層的侵犯〕

T4c：即合併 T4a+T4b

T4d：發炎性乳癌(inflammatory carcinoma)

N：區域淋巴結的轉移情況

N0(i+)：淋巴顯微轉移 < 0.2 mm 或少於淋巴結顯微轉移

N0(mol+)：RT-PCR 陽性，但在組織學或 IHC 無法偵測到淋巴結轉移。

N1mi： $> 0.2-2$ mm 或超過 200 個細胞的淋巴結顯微轉移。

N1：

N1a：轉移至 1-3 個腋窩淋巴結，且至少有一個> 2.0mm。
N1b：內乳淋巴的前哨淋巴結切片顯示有轉移(Not cinically detected)。

N1c：轉移至 1-3 個腋窩淋巴結，且內乳淋巴的前哨淋巴結切片顯示有轉移(Not cinically detected)。

N2：

N2a：轉移至 4-9 個腋窩淋巴結。

N2b：無腋窩淋巴結轉移，但有內乳淋巴結的轉移[clinically detected by images study or FNAC (excluding lymphoscintigraphy)]

N3：

N3a：轉移至超過 10 個以上的腋窩淋巴結，或轉移至鎖骨下 (infraclavicular / level III) 淋巴結。

N3b：

1.內乳淋巴結的轉移(clinically detected)，且合併有腋窩淋巴結的轉移。

2.>3 個以上腋窩淋巴結轉移，且內乳淋巴的前哨淋巴結切片顯示有轉移(Not cinically detected)。

N3c：轉移至同側的鎖骨上淋巴結。

M：遠處轉移

M0：無遠處器官轉移

M1：有遠處器官轉移

二、乳癌 5 年存活率

依據 2013 年衛生署國民健康局公布的 2010 年癌症登記資料，分析 2006~2010 年資料顯示 (追蹤至 2011 年)，國人乳癌 5 年總體的存活率為 85%，而各期別的 5 年存活率則分別為：

期別	0 期	I 期	II 期	III 期	IV 期
存活率	97.5%	95.3%	88.7%	70.6%	24.0%

叁：乳癌的治療

乳癌治療是依腫瘤大小、位置、實驗室的檢查、淋巴結侵犯之有無、及影像學之特殊檢查結果，並考慮年紀、健康情形而予以診治。

一、手術治療：常見的治療方法如下：

(一) 改良式乳房根除術：

將乳房及腋下淋巴結切除，保留胸大肌，可增加美觀，及於未來做乳房重建。

(二) 乳房保留手術：

將腫塊及腋下淋巴結切除。施行此保守療法，一般仍需配合放射線治療。

(三) 單純性全乳房切除手術：

適用乳房腺管原位癌之患者，手術不包括含腋下淋巴結切除。

(四) 哨兵淋巴結摘取手術：

所謂「哨兵淋巴結」，乃是乳癌細胞的淋巴結轉移，絕大多數都依照循序漸進的路線，那麼第一線負責攔截癌細胞的淋巴結就叫做哨兵淋巴結。當然哨兵淋巴結是否遭受癌細胞的侵犯，可以反應剩餘淋巴結的轉移情形。

數十年來腋下淋巴結廓清一直是乳癌根治手術中不可或缺的一部分，然而，淋巴結廓清會造成超過八成的病人有患側上肢的併發症，包括感覺神經麻痺、腋窩皮下積水、上肢淋巴水腫、疼痛。近年來乳癌治療精緻化觀念成為主流，所有外科醫師開始思考全面腋下淋巴結廓清的必要性，進而轉向以哨兵淋巴結摘取手術為優先考慮的手術方式。

目前乳癌患者已從過去的「乳房全部切除」，進步到今日的「局部切除」手術治療，哨兵淋巴結的手術，便是在腫瘤或乳暈下方注射同位素或染料，看看腋下的淋巴是否已經有癌細胞轉移，若是有需要，才清除已經遭到擴散的淋巴結，如果哨兵淋巴結沒有癌細胞侵犯，則不再像過去一樣需要清除整個腋下的淋巴結。

二、放射線治療：

使用高能量的放射線去破壞或停止癌細胞生長，通常用於腫瘤過大或擔心手術後有殘留的癌症細胞者。或用於乳房保留手術，增加局部控制。一般在手術後接受 5-6 週，每週 5 天的放射線治療，可減少局部復發的機會。

三、化學治療：

通常合併多種化學藥物，可有效降低局部復發並延長存活時間，一般安排住院或門診接受治療。

四、荷爾蒙治療：

藉著荷爾蒙藥物來抑制乳癌生長，此種方法適用於荷爾蒙接受體呈陽性者。

五、標靶治療：

HER-2(類皮生長因子第二型受體)陽性，表示 HER-2 基因的過度表現，擁有這種基因型的乳癌，侵略性強、疾病惡化速度快、患者預

後較不佳，約佔乳癌的 25 到 30%。若確定是 HER-2 陽性，必須以更積極的態度做治療，降低復發率，目前最重要的治療是使用標靶治療藥物「賀癌平」。

六、Neoadjuvant (Preoperative / Induction) chemotherapy 【前置式（手術前）輔助性化學治療/先導型化學治療】：

在局部手術或放射線治療之前給予全身性的化學藥物治療。其目標在於：

1. 提高腫瘤的切除率。
2. 增加乳房保留手術率。
3. 可以消除擴散在身體器官的癌細胞顯微轉移(occult micrometastasis)。
4. 可以直接觀察並早期得知所用的藥物對癌細胞的治療效果。
5. 加速乳癌新組合治療藥物的開發和應用。

肆、本院使用的乳癌化療藥物及處方

一、Adjuvant chemotherapy:

(一) Node(-) or low/ intermediate risk : FE(75)C x 6

(二) high risk : E(90)C x4-6 times / FE(75)C x 4 times + T(75) x 4 times

(三) Node(+) and intermediate/ high risk:

FE(75)Cx6 tri-weekly or E(90)Cx4+docetaxel(75) x 4 tri-weekly

二、Neoadjuvant chemotherapy:

Anthracyclines and/or taxanes-based regimens; add trastuzumab in HER2(+)

三、Risk factors : pT>5cm, grade 3, lymphovascular invasion, HER-2(+)

肆：乳癌的研究與進展

除了病理分期，同樣分期的乳癌病人，仍有不同之生物特性，近年分子生物科技進步，乳癌研究已跳脫傳統病理分期與分類，進一步可以分析出乳癌亞型。

利用腫瘤內多組基因群在轉錄訊息表現量的差異，可把乳癌分成五種亞型：管狀 A 型 (luminal A)、管狀 B 型 (luminal B)、類正常乳腺型 (normal breast like)、Her-2/neu 過度表現型、類基底細胞型 (basal-like)。

不同乳癌亞型的臨床表現及存活率都不同，其中管狀 A 型、管狀 B 型乳癌的基因表現像乳管上皮細胞，且為雌激素受體陽性約佔 60% 左右時，預後較佳。類正常乳腺型乳癌之基因表現類似正常乳腺。Her-2/neu 過度表現型，則基因表現為荷爾蒙受體陰性，但 Her-2/

neu 過度表現。

至於類基底細胞型之基因表現像基底上皮細胞，它的典型表現是 Her-2/neu 陰性，荷爾蒙受體（包含 ER 及 PR 二者）亦為陰性，所以又叫「三陰性」乳癌，約佔 12 至 20%。

根據統計，管狀 A 型預後最佳，將來也許除了手術之外，只考慮荷爾蒙治療，至於管狀 B 型預後次佳，此亞型除了手術，應考慮化療與荷爾蒙治療合併使用。

至於 Her-2/neu 過度表現型，約佔 15—25%，此亞型的乳癌細胞分化不好，為高惡性度，腋下淋巴結之轉移機率較高，對小紅莓及紫杉醇之化療有效，再加上有賀癌平之標靶治療，可使原來預後不佳之情況，可有改善之空間。

「三陰性」乳癌與「類基底細胞型」基因表現的乳癌幾乎相似，此兩種亞型患者的預後極差，易早期轉移，並轉移至臟器。三陰性乳癌，發現有下列特點：1.發病年齡較輕、2.細胞惡性度較高、3.乳房腫瘤較大及淋巴結轉移較多、4.帶有 BRCA1 基因突變者較多、5.遠處轉移之時間較短（2.6 年），其他亞型則較長約 5 年、6.發病後 5 年內死亡率較高，危險比為其他亞型 1.8 倍。

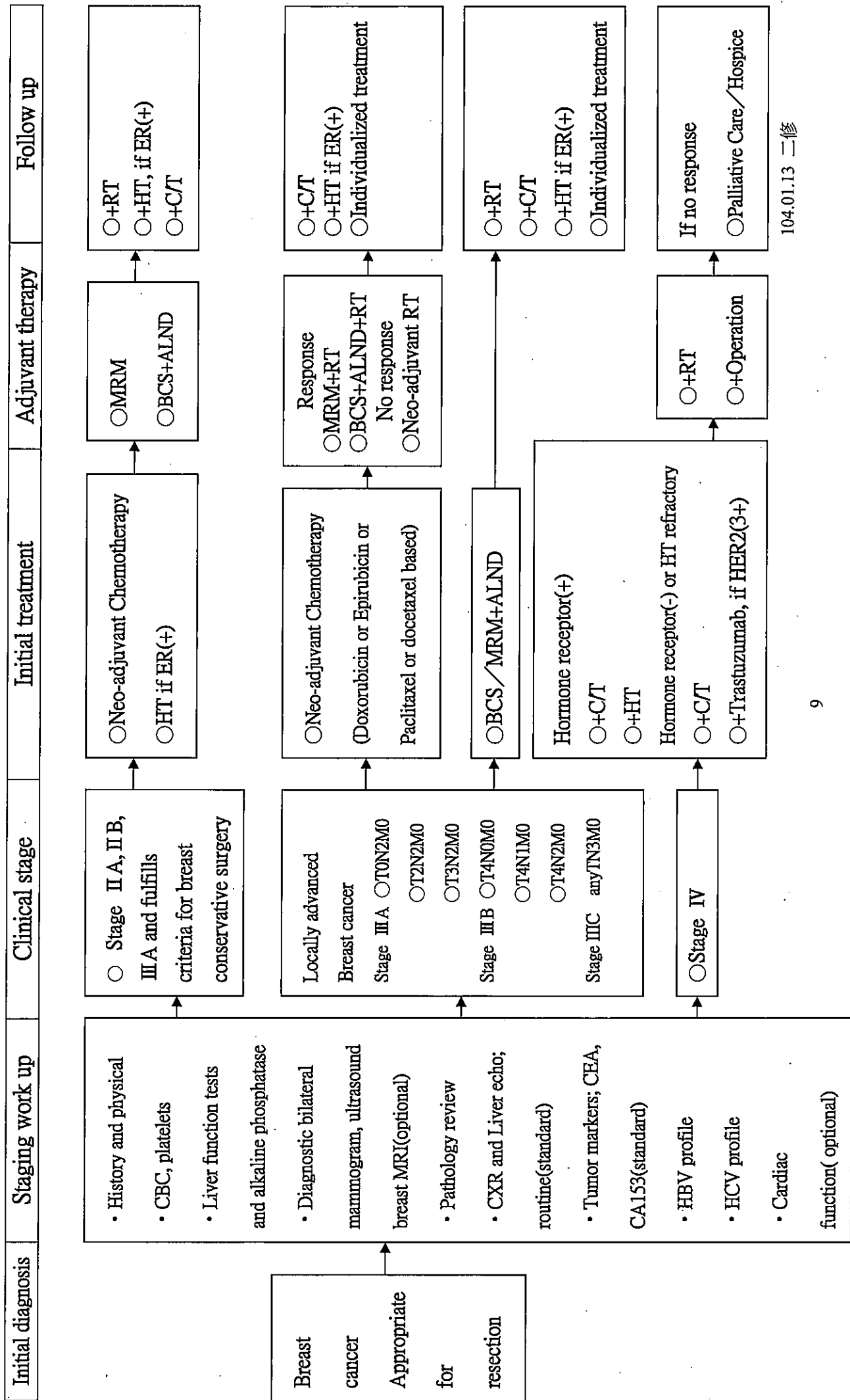
目前已有一些「生物晶片」可藉由偵測多種乳癌基因表現，分析乳癌病患預後。另外，除了腋下淋巴結陰性及荷爾蒙受體陽性病人不必接受化學治療外，可針對不同病患，作出不同的治療建議，即所謂「量身訂做」之個人化治療。

總之，乳癌本身有其多樣性，也正因為如此，針對這方面之研究在全球已全面展開，而且很多已進入臨床試驗階段，相信在不久之將來，一定可以發展出選擇性更多，治癒率更高的治療方法。

乳癌亞型(subtype)	定義	治療原則
管腔細胞 A 型	ER and/or PR(+) Her-2 (-) Ki-67 低(<14%)	賀爾蒙治療
管腔細胞 B1 型	ER and/or PR(+) Her-2 (-) Ki-67 高(>14%)	化療+ 賀爾蒙治療
管腔細胞 B2 型	ER and/or PR(+) Her-2 (+) Any ki-67	化療+標靶治療 +賀爾蒙治療
Her-2 型	ER and PR(-) Her-2 (+)	化療+標靶治療
基底細胞型 (三陰性)	ER(-)PR(-)Her-2(-)	化療

Ductal Carcinoma in Situ

<p>DCIS Treatment :</p> <p>According to 1.Palpable mass 2.Large size 3.Higher grade 4.Close or involved margins 5.Age under 50 y/o</p> <p>1. Lumpectomy with or without lymph node surgery + whole breast radiation therapy or</p> <p>2. Total mastectomy with or without Sentinel node biopsy ± reconstruction</p>	<p>Margin status :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimal : >10mm • Inadequate : <1mm (chest wall or skin 除外) • 1-10mm : treatment same as <1mm • Chest wall or skin : <1mm→higher boost dose of RT • Margin positive in BCT→re-resection
<p>Follow up</p> <ul style="list-style-type: none"> ○Interval history and physical exam every 6-12 mo for 5y, then annually ○Mammogram every 12 mo (and 6-12 mo postradiation therapy if breast conserved) ○If treated with tamoxifen, monitor Gyn exam at least annually 	<p>Sentinel node dissection for all except in low grade</p> <p>DCIS</p>
	<p>Review :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pathology margins 2. Specimen mammography if positive microcalcification <p>+</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Post-excision mammography 6 months later if positive microcalcification initially
<p>Risk reduction therapy for breast DCIS following breast conserving surgery :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider tamoxifen for 5y if ER and PR-positive DCIS • The benefit of tamoxifen for ER and PR-negative DCIS is uncertain 	



Initial diagnosis	Follow up
-------------------	-----------

- Interval history and physical exam every 3-6 mo for 5y, then every 12 mo
- CBC, Platelet, Liver function, renal function, CEA, CA153 every 6 mo for 2y then every 12 mo
- Breast ultrasound every 6 mo for 2y then every 12 mo
- Mammogram every 12 mo (and 6-12 mo post-radiation therapy if breast conserved)
- CXR and liver echo every 1y
- Women on tamoxifen: annual gynecologic assessment every 12 mo if uterus present
- Women on aromatase inhibitor or who experience ovarian failure secondary to treatment should have monitoring of bone health with a bone mineral density determination at baseline and periodically thereafter
- PET(optional)
- Cardiac thallium scan (optional)

Breast cancer appropriate for resection

伍、參考資料

1. Axillary treatment in breast cancer surgery: Systematic review of its impact on survival. *Cir Esp*. 2017 Oct 12.
2. The Shift From Sentinel Lymph Node Biopsy Performed Either Before or After Neoadjuvant Systemic Therapy in the Clinical Negative Nodes of Breast Cancer Patients. Results, and the Advantages and Disadvantages of Both Procedures. *Clin Breast Cancer*. 2017 Sep 4.
3. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 2. 2013.
4. Olaya W, Wong J, Wong J, Morgan J, Kazanjian K, Lum S: When is a lymph node dissection a lymph node dissection? The number of lymph nodes resected in sentinel and axillary lymph node dissections. *Ann Surg Oncol* 2013, 20:627-632.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013, 63:11-30.
6. Jha K, Shukla M, Pandey M. Survivin expression and targeting in breast cancer. *Surg Oncol*. 2012;21:125–131.
7. Alkis N, Durnali AG, Arslan UY, et al. Optimal timing of adjuvant treatment in patients with early breast cancer. *Med Oncol*. 2011;28:1255–1259.
8. Lin C, Chien SY; Kuo SJ, et al. A 10-year follow-up of triple-negative breast cancer patients in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42:161–167.
9. Zhang L, Hao C, Dong G, Tong Z. Analysis of clinical features and outcome of 356 triple-negative breast cancer patients in China. *Breast Care (Basel)* 2012;7:13–17.
10. Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, et al. Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:2628–2634.
11. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011, 305:569-575.
12. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast*. 2010;19:312–321.
13. AJCC: Breast. In *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. Edited by Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. New York, NY: Springer; 2010:347-376.

14. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009.
15. Yin WJ, Lu JS, Di GH, et al. Clinicopathological features of the triple-negative tumors in Chinese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115:325–333.
16. Lin C, Chien SY, Chen LS, Kuo SJ, Chang TW, Chen DR. Triple negative breast carcinoma is a prognostic factor in Taiwanese women. *BMC Cancer.* 2009;9:192.
17. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, Giuliano AE: Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer.
18. *Ann Surg Oncol* 2008, 15:1996-2005.
19. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;28:28.
20. Parise CA, Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(3):743-750.
21. Prat A, Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist.* 2013;18(2):123-133.
22. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, et al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012. *JAMA.* 2018;319(2):154-164.
23. Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *J Oncol Pract.* 2017;13(5):301-303.
24. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist.* 2016;21(9):1050-1062.