

# 乳癌殺手中的神秘客 帶您解析「三陰性乳癌」

文 / 臺北醫學大學臺北癌症中心副院長暨附設醫院乳房醫學中心主任 杜世興

您聽過乳癌中有所謂『三陰性乳癌 (Triple-negative breast cancer；TNBC)』？也讓乳癌女性聞之卻步的三陰性乳癌，到底是為甚麼？文中將為您揭開『三陰性乳癌』的神秘面紗。

## ◎甚麼是『三陰性乳癌』？

所謂三陰性乳癌即癌組織病理化驗結果呈現雌激素受體陰性 ER(-)、黃體素受體陰性 PR(-) 及人類上皮生長受體第二對陰性 HER2(-)。根據美國臨床腫瘤學會的指南定義 ER<1%，PR<1%，HER2/0 或 HER2/1+ 是為三陰性乳癌。它在診斷流程、治療上與一般乳癌原則雷同，惟臨床上病理特色、危險性、對化學藥物敏感性等與一般非三陰性乳癌有不同特點。

## ◎有何臨床特性？

TNBC 約佔乳癌中 15-20%，其中 10-20% 帶有 BRCA 基因變異，反之乳癌與遺傳基因相關約佔 5-10%，乳癌具 BRCA 基因變異 90% 是屬 TNBC (尤其 BRCA1)。

TNBC 通常好發於 40 歲前年齡層，而且發病年齡在 40 歲前預後比 50 歲者差。因此 TNBC 建議需確認 BRCA 變異可能，尤其年齡層在 60 歲前更要接受 BRCA 檢測。種族上非裔美國人比非非裔美國人有比較高罹患此亞型機會；也多數大型研究發現停經前年齡層肥胖體型 ( $BMI \geq 30$ ) 會增加得 TNBC 機會。三陰性乳癌有下列特點( I )發病年齡較輕( II )細胞惡性度較高( III )乳房腫瘤較大、容易淋巴結轉移( IV )表現 CK5/6 或 CK17 基底細胞標記，帶有 BRCA1 基因突變者較多( V )遠處轉移之時間較短，發病後死亡率較高，對此亞型治療難度較高，化學藥物是標準治療。

好發轉移處所與非三陰性乳癌不同，非三陰性乳癌轉移處所最常見處依序為骨骼、肝臟、肺部，次之為腦部 (約 10%)；然而三陰性乳癌轉移處所常見依序為肺部、腦部、肝臟、骨骼 (約 10%)。

## ◎如何治療三陰性型乳癌？

在治療上，因為三陰性型乳癌既沒有 ER 、 PR 也

沒有 HER2 接受體，所以病患對各類荷爾蒙治療藥物是無效的，當然抗 HER2 的標靶藥物對這種乳癌也不會有效。所以目前治療三陰性乳癌的主要方法為化學治療，而一些新型的標靶治療藥物或是免疫療法則是未來的發展方向，至於手術與放射治療的部份則與其他類型的乳癌大同小異。

## ◎病理表現與預後關係為何？

在三陰性乳癌中分析其免疫組織化學染色分有類基底細胞型 (Basal like)，呈現 CK5/6 陽性，EGFR 陽性，此型態之三陰性乳癌長期存活率比呈現 CK5/6 陰性，EGFR 陰性的非類基底細胞型 (Non-Basal like) 差。在 TNBC 中 80% 屬於類基底細胞型，約 20% 屬於非類基底細胞型。不過當罹患 TNBC 也不是每個人預後都很差，不要過於悲觀，須勇於積極治療。在復發分佈時間點上前三年 (尤其 1-2 年) 是三陰性乳癌復發最常見的高峰期，但到了 7-8 年後三陰性乳癌的復發比率反而比非三陰性乳癌來的低。在臨牀上若在短期內就快速復發的三陰性乳癌預後極不好，意味著對先前所使用化學藥物產生抗藥性，發生轉移後平均 5 年存活率不到 30%。

## ◎術前輔助性化學治療 (neoadjuvant chemotherapy)

術前輔助性化學治療的對象不外乎①局部嚴重晚期乳癌 (含 stage IIIA 、 IIIB) ②大於 2 公分以上且 / 或淋巴腺轉移的 HER2 陽性乳癌或三陰性乳癌③原需全切除但想爭取保留手術機會的乳癌。一般三陰性乳癌對化學治療反應較佳，如果術前化學治療反應不明顯則其預後不好，文獻證據顯示，TNBC 患者若是接受術前輔助性化學治療，但看不到病理完全反應 (pathologic complete response, pCR) 者，高達 1/3 病人會在 3 年內遭受生命威脅，其不良預後可見一斑。TNBC 使用克鉑定 (Carboplatin) 在術前輔助性化學治療的角色，由於臨床試驗結果顯示不一致的成效且缺乏長期存活率資料分析，因此在目前不建議在術前例行使用克鉑定

(Carboplatin) 於三陰性乳癌治療患者身上。

## ◎化學治療藥物的選擇

不管是術前輔助性 (neoadjuvant) 或術後輔助性 (adjuvant) 化學治療，三陰性乳癌通常對化學治療反應率高於非三陰性乳癌，目前使用的小紅莓類藥物 (doxorubicin、epirubicin 等) 及合併紫杉醇類藥物 (taxanes，即 docetaxel 及 paclitaxel) 的處方，不僅在術前可達到比較高的病理完全反應的機會，術後也是標準的藥物選擇，能進一步改善病患的預後。

對於發生復發轉移的三陰性乳癌會考慮使用鉑金類，如：克鉑定 (Carboplatin) 或順鉑 (Cisplatin)。Carboplatin 對於 BRAC1/2 基因變異的 TNBC 療效反應優於傳統常用的歐洲紫杉醇 (Taxotere)，對於不具 BRAC1/2 基因變異的 TNBC 在產生復發後使用克鉑定 (Carboplatin) 或者歐洲紫杉醇 (Taxotere) 則療效雷同。

## ◎最新研發成效及臨床試驗的三陰性乳癌新藥

BRCA 基因變異的三陰性乳癌對於柏金類及 PARP1 (Poly ADP-ribose polymerase ) 抑制劑療效佳。口服的 PARP 抑制劑 Olaparib 是最新一大突破的三陰性乳癌口服標靶治療藥物，Olaparib 是一種 PARP (多聚 ADP- 核糖聚合酶) 抑制劑，可以阻斷參與修復受損 DNA 的酶。通過阻斷這種酶，具有受損 BRCA 基因的癌細胞內之 DNA 就不太可能被修復，因而導致細胞死亡。當轉移性乳腺癌呈現 HER2 陰性與 BRCA 突變時，口服 PARP 抑製劑 Olaparib( 奧拉帕尼 ) 比對於化療 顯著改善了疾病無惡化存活 (7.0 個月比對於 4.2 個月)；該藥已被美國食品藥物管理局批准用於 BRCA 突變的晚期卵巢癌及乳癌。此外還有許多 PARP 抑制劑，如：niraparib，talazoparib 也在進行臨床試驗中。

TNBC 也常合併細胞程式死亡分子 1 (Programmed cell Death-1；PD-1)、細胞程式死亡 - 配體 1 (Programmed cell Death-Ligand 1；PD-L1) 的表現，單用免疫療法藥物

Pembrolizumab (Keynote-12 臨床試驗) 顯示有 18.5% 晚期 TNBC 有療效，也有將免疫藥物 (如 Pembrolizumab、Atezolizumab) 加上化學藥物合併使用的臨床試驗來驗證成效。

TNBC 中也有少部分 (國外約 11%，台灣人約 20%) 癌組織表現雄性素受體 (Androgen receptor；AR)，利用 AR 拮抗劑 Enzalutamide 約 8% 患者表現療效反應。在 2017 年底美國聖安東尼乳癌研討會 (San Antonio Breast Cancer Symposium，SABCS) 中更發表對抗 Trop-2 抗體藥物結合 SN-38 payloads (一種化學藥物) 的抗體靶向結合新藥 Sacituzumab Govitecan 用於曾經接受過 ≥ 3 線治療的轉移性三陰性乳癌患者，呈現 34% 的反應率；Sacituzumab govitecan 已經獲得美國 FDA 的 “突破性治療” (Breakthrough Therapy) 指定用於以前治療失敗的轉移性三陰性乳腺癌患者，也加速在進行收案 328 人的 III 期臨床試驗，可望成為繼 PARP 抑制劑後治療乳癌新發展的標靶藥物。

三陰性乳癌基因亞型呈現多樣性型態，從 2011 年至今，陸續有各種不同基因型態分法，何種分法不是重點，重要的想利用不同的基因型態給予有效的藥物選擇 (標靶治療)，例如早期學者將 TNBC 分成①基底細胞型 1(Basal-like 1；BL1)、②基底細胞型 2(Basal-like 2；BL2)、③免疫調節型 (Immunomodulatory；IM)、④間質型 (Mesenchymal；M)、⑤間質幹細胞型 (Mesenchymal stem-like；MSL) 及 ⑥管腔雄激素受體型 (Luminal androgen receptor；LAR)。最近又有學者將之簡化分成⑦基底細胞型 (Basal-like)、⑧免疫增強型 (Immune-enriched)、⑨間質型 (Mesenchymal；M) 及⑩管腔雄激素受體型 (Luminal androgen receptor；LAR) 等四種分型。

## ◎結語

TNBC 是乳癌分子基因亞型分類中預後不好的亞型，化學治療是標準治療模式，目前並無能有效延長轉移性三陰性乳癌總存活率的標靶治療，醫界正積極朝新藥研發、新治療模式來增進對三陰性乳癌的療效。



臺北癌症中心副院長暨乳房醫學中心主任 杜世興

主治專長

乳房外科、甲狀腺外科

經歷

國泰綜合醫院乳癌中心主任 / 國泰綜合醫院乳房外科主任

門診時間

台灣乳房醫學會理事 / 台灣內分泌外科醫學會理事

週一上午 / 下午、週四上午 / 下午