

乳癌療法的回顧與分子指標

毛蓓領^{1,2}

¹辜公亮基金會和信治癌中心醫院，台北，台灣

²社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

摘要

乳癌的治療包括局部療法（如外科切除及放射線治療）和全身療法「如荷爾蒙療法（hormonal therapy）及化學療法（chemotherapy）」。目前的治療準則，以腫瘤之荷爾蒙受體之表現「包括雌激素受體（estrogen receptor; ER）/黃體素受體（progesterone receptor; PR）」、淋巴結是否受侵犯、以及第二型人類上皮生長因子受體（human epidermal growth factor receptor 2; HER2）有無過度表現（overexpression），或基因擴增（amplification）等指標作為治療的依據。但相同情況的病人，以相同的方法治療，有些病人治療後腫瘤會復發，有些則長時期不再復發。所以，可能的話，我們應該要找出會復發者並給予適當的全身性治療；而同時避免讓不會復發者接受過度的治療。近年來，隨著醫學的進展，各研究者從不同的角度檢視兩者之差異。從免疫組織化學（immunohistochemistry; IHC）及微陣列（microarray）等方法找到不同但都有價值的分子指標（molecular marker）。目前以進入第三期臨床試驗的MammaPrint[®]和Oncotype DX[™]最具實用潛力。相信不久的將來，可匯整各項指標而建立一套完整的乳癌治療準則。在這之前，臨床醫師可參考各指標，以因應不同病患獨特的情況，給予當今最佳的治療建議。（生醫 2009;2(2):162-172）

關鍵字：乳癌（breast cancer）、荷爾蒙療法（hormonal therapy）、化學療法（chemotherapy）、預後指標（prognostic marker）、預測指標（predictive marker）、分子指標（molecular marker）

前言

乳癌一旦轉移，患者之存活中位數（median survival）約只有兩年。幸好由於乳房攝影的篩檢制度已行之有年，很多乳癌在早期階段即可被診斷出來¹⁻²。如果早期乳癌的定義是T1N0或T2N0期的話，那麼大約60-80%的乳癌可被早期發現。早期發現的好處是可供選擇的治療較多且較好，因此有較佳的預後。

一般而言，早期乳癌的外科手術方法選擇較多，可採取保守方式，因為乳癌婦女接受乳房保留療法（breast-conserving treatment）一腫塊切除術（lumpectomy）加上放射線治療一和改良型根除性乳房切除（modified radical mastectomy）者療效相當。目前美國的乳癌病患約有三分之一接受腫塊切除術³。排除有高風險腫瘤會復發者（如廣泛性的原位癌、血管及淋巴管侵犯、腋下淋巴結侵犯）之後，對於接受腫塊切除術且

通訊作者：毛蓓領醫師

電話：886-2-28970011 ext 1732

傳真：886-2-28586134

地址：112台北市北投區立德路125號辜公亮基金會和信治癌中心醫院

電子郵件：bethmau@kfsyscc.org

達到腫瘤切緣為陰性 (negative tumor margin) 的病患而言，腫瘤復發率不到10%。使用前哨淋巴結技術 (sentinel node technology) 可避免病人接受不必要的腋下手術 (axillary surgery)。對於腫瘤為T1-2、淋巴結為陰性及接受改良型根治性乳房切除者，應避免給予術後放射線治療 (postmastectomy radiation therapy)。有4顆或以上之淋巴結侵犯者，可給予術後放射線治療；但對於只有1到3顆陽性淋巴結之乳癌婦女是否應給予術後放射線治療，目前尚無定論。如果病人已接受適當之腋下廓清術，那麼應避免施予腋下放射線治療 (axillary radiation)。

適當的全身性療法可使三分之一以上原本會死於乳癌轉移者得到緩解。至於如何判定什麼情況的乳癌婦女需接受全身性療法則頗複雜。判斷的依據有兩種：預後指標 (prognostic marker) 和預測指標 (predictive marker)。預後指標是評估腫瘤的惡性本質。若是屬於良好預後者，那麼該患者接受局部療法就夠了；反之則應接受化學療法 (chemotherapy)。預測指標是評估腫瘤對某特定藥物或療法會不會有反應。譬如，雌激素受體 (estrogen receptor; ER) 陽性是荷爾蒙療法 (hormonal therapy) 的預測指標。有PIK3CA外顯子20 (exon 20)突變之乳癌預後較差⁴，因此是有意義的預後指標。

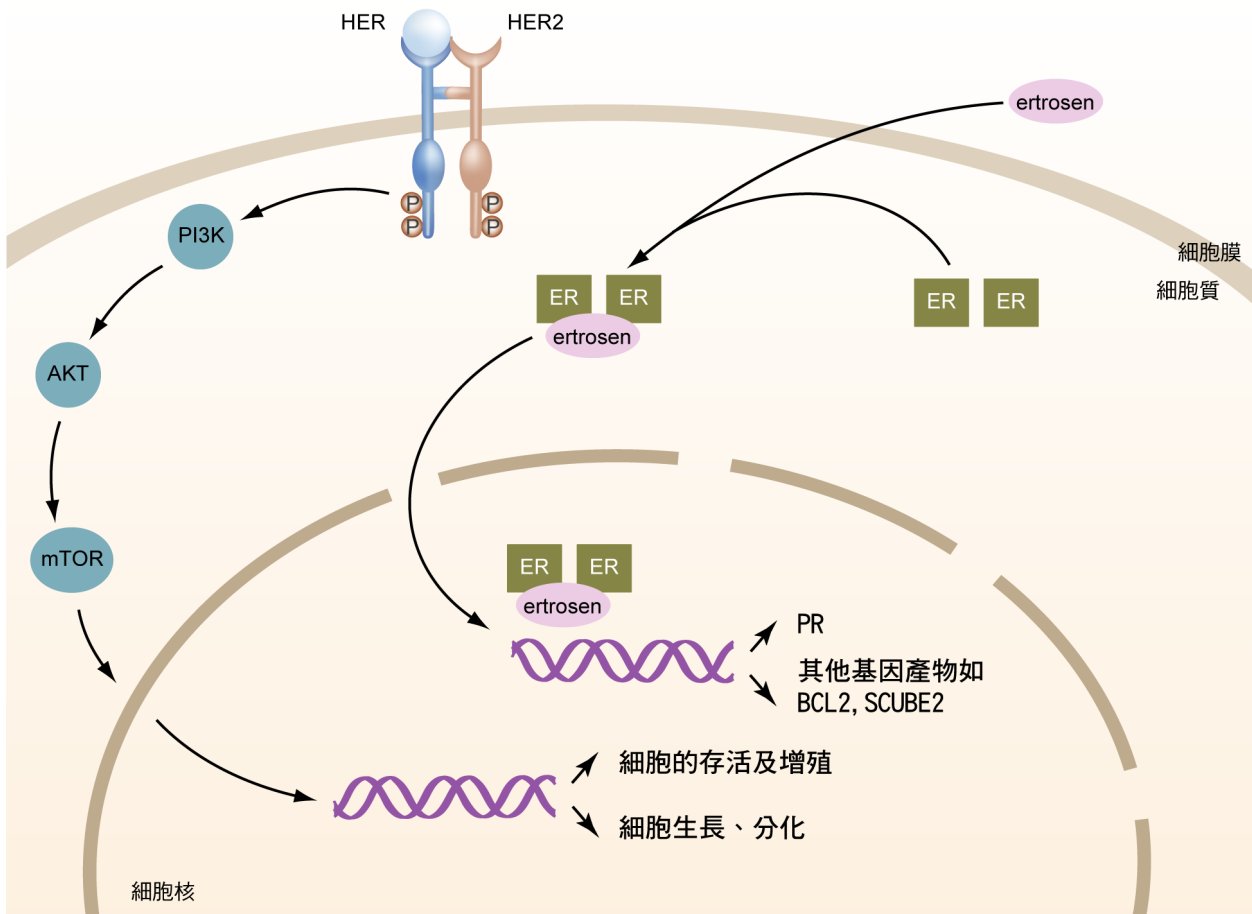
荷爾蒙療法及其預測指標

正常的乳腺具有雌性素依賴性 (estrogen-dependent)。因此可以預期多數乳癌也是依賴雌性素而增殖。的確，50歲以下的乳癌婦女，有三分之二的病例是ER+；而50歲以上的乳癌婦女，甚至高達約80%病例為ER+。因此，以荷爾蒙療法作為ER陽性乳癌的輔助性療法 (adjuvant therapy)，可減少癌症的復發率和死亡率。泰莫西芬 (tamoxifen) 為最常用的荷爾蒙輔助性療法，此藥物與雌激素競爭ER (圖一)。的確，泰莫西芬療法每年可減少40-50%的乳癌復發率⁵。

乳癌之荷爾蒙療法的預測指標即為ER及黃體素受體 (progesterone receptor; PR) 兩者的表現^{6,7}。根據統計，75%ER+/PR+的乳癌對泰莫西芬療法有效，而泰莫西芬療法對ER+/PR-和ER-/PR+的乳癌病人，則分別有34%和45%的療效⁸⁻¹⁰。泰莫西芬療法甚至對少數 (<10%) ER-/PR-的乳癌病人也有效。由於荷爾蒙療法沒太大毒性，而且少數ER-/PR-的乳癌對荷爾蒙療法也有反應，因此，有轉移乳癌之患者其實都應嘗試荷爾蒙療法。

未停經的乳癌婦女，可使用泰莫西芬或者是泰莫西芬合併卵巢功能抑制法 (ovarian function suppression) 作為荷爾蒙療法。卵巢功能抑制法包括使用促生殖腺素釋放荷爾蒙 (gonadotropin-releasing hormone; GnRH) 類似物和卵巢切除手術。若選擇GnRH類似物的話，一般建議使用五年¹¹。對於停經的乳癌婦女，大多數的專家贊成先用2-3年的泰莫西芬，再換成芳香酶抑制劑 (aromatase inhibitor)；有一些專家 (如密西根大學的Lippman教授) 則贊成一開始就用芳香酶抑制劑。至於已使用5年泰莫西芬之乳癌婦女，若患者之淋巴結為陽性的話，宜再用芳香酶抑制劑，尤其是第二型人類上皮生長因子受體 (human epidermal growth factor receptor 2; HER2) 陽性的乳癌婦女。

許多藥物在肝臟會被細胞色素 (cytochrome) p450 CYP2D6代謝，泰莫西芬也不例外。泰莫西芬被代謝成有抗腫瘤活性的產物內西芬 (endoxifen)，此為一種強力的抗雌性素 (antiestrogen)。如果病人之CYP2D6量較低，泰莫西芬將無法轉變成足夠之抗腫瘤活性代謝物¹²⁻¹⁴。對於這類乳癌病人，芳香酶抑制劑會比泰莫西芬更適用。羅氏 (Roche) 的AmpliChip[®]是以Affymetrix平台開發的微陣列 (microarray) 檢測。它用於偵測CYP450大家族之次群 (2D6) 的基因多型性 (genetic polymorphism)，此產品已獲FDA審核通過。



圖一、乳癌治療的細胞標記

雌激素（estrogen）進入細胞後與位於細胞質或細胞核內之雌激素受體（estrogen receptor; ER）結合。此複合體在細胞核內與標的基因（target gene）的起動子（promoter）結合，而誘發基因轉錄（transcription），產物包括黃體素受體（progesterone receptor; PR）和其他的蛋白質分子。有這些雌激素誘導基因（estrogen-response genes）產物的出現，表示ER是有活性的，更可預測荷爾蒙療法（hormonal therapy）之效果。過度表現的（overexpressed）第二型人類上皮生長因子受體（human epidermal growth factor receptor 2; HER2）可與其他HER受體形成同質二聚體（homodimer）或異質二聚體（heterodimer），而活化下游分子PI3K/AKT/mTOR所構成的訊息傳遞鏈。此路徑的活化會導致細胞數目的增加。HER2抑制劑可阻斷此路徑之活化，而用來治療乳癌。（彩圖詳見本刊網頁）

雖然ER+或PR+為荷爾蒙療法的預測指標，但荷爾蒙受體陽性並不能保證荷爾蒙療法一定有效。因為影響荷爾蒙療效的原因有很多。例如ER+不見得表示ER就一定有活性、PR轉錄的改變¹⁵、上皮生長因子之擴增（amplified epithelial growth factor）¹⁶、對芳香酶抑制劑出現抗藥性¹⁷、或因CYP2D6之變化而改變泰莫西芬之代謝¹⁸，這些都會使荷爾蒙療法失效。此外，檢驗本身也有不準確性。以半定量的免疫組織化學

（immunohistochemistry; IHC）染色來判定ER/PR是否為陽性，不同的實驗室常常有不同的結果，甚至同一實驗室的檢測，也不見得前後一致¹⁹。

化學療法及其預測指標

乳癌的化學療法製劑相當多，包括抗代謝藥物（antimetabolites）如甲氨蝶呤（methotrexate）和5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil; 5-FU）。

5-FU)、烷化劑 (alkylating agents) 如環磷醯氨 (cyclophosphamide)、蒽環類 (anthracyclines) 如表阿黴素 (epirubicin) 或阿黴素 (doxorubicin, 俗稱小紅莓)、及紫杉醇 (taxanes) 如太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 和歐洲紫杉醇 (docetaxel)。

臨床數據分析顯示, 以CMF配方一環磷醯氨、甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶一作為輔助性化療 (adjuvant chemotherapy), 可減低乳癌每年的死亡率: 50歲以下的婦女減少34%; 而50至69歲的婦女則減少10%⁶。蒽環類為第二型A拓樸異構酶 (topoisomerase II; TOP2A) 之抑制劑²⁰, 可導致雙股DNA的斷裂而誘發凋亡。最近的研究指出, 若化療加入蒽環類藥物, 可使乳癌年死亡率再減少約16%。紫杉為抗微管 (antimicrotubule) 藥物。最近的研究發現, 把紫杉藥物加入以蒽環類為基礎的治療 (anthracycline-based regimens) 還可增加無病存活率 (disease free survival)^{21,22}。

如果在使用複方療法 (combination drug therapy) 的情況下, 乳癌還繼續擴展的話, 那麼就應改為單劑 (single agent) 治療, 以避免病人使用無效卻有毒的藥物。但是要選那一種藥物, 目前沒有什麼好的檢測方法來判定。近年來, 基因多型性對如何選取某些藥物 (如5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、太平洋紫杉醇和歐洲紫杉醇) 可以提供一些參考建議。詳細資料請見「生物醫學 2008年第一卷第二期: 140-152」的介紹。此外, MAP-tau和太平洋紫杉醇的抗藥性也有關係。雖然ER陰性的乳癌之MAP-tau表現通常都是低的, 但在ER陽性的乳癌中MAP-tau的表現則有的高、有的低²³。TOP2A基因的擴增 (amplification) 則與蒽環類的敏感性有關²⁴。

DNA微陣列也可提供有用的資訊例如92個基因的微陣列分析套組可用來預測歐洲紫杉醇是否對病患有效^{25,26}。另一個74個基因的套組可用來評估病患是否對前置化療 (neoadjuvant

chemotherapy) 一亦即太平洋紫杉醇隨後使用5-氟尿嘧啶, 阿黴素和環磷醯氨; T/FAC—有效²⁷。若以內在基因特徵 (intrinsic gene signature) 分型來看, 蒽環類對TP53突變之管腔 (luminal) 型乳癌有效, 但是對TP53突變之類基底 (basal-like) 型乳癌無效²⁸。

標靶療法 (targeted therapy)

約25-30%的乳癌有HER2基因的過度表現 (overexpression) 或擴增這些HER2陽性的乳癌可使用trastuzumab (Herceptin[®], 賀癌平) 治療 (圖一)。然而, 對於小的乳癌 (小於1公分) 且無腋下淋巴結侵犯者, trastuzumab的使用並非標準療法。

從實務面來看, trastuzumab可與化療同時使用 (concurrent model)²⁹ 或者在化療後使用 (sequential HERA model)³⁰。前者就是在病人使用蒽環類化療後, 同時給予trastuzumab與紫杉; 後者就是所有化療皆用完後再使用trastuzumab。對於trastuzumab治療無效的病人, lapatinib合併截瘤達錠 (capecitabine), 可有相當的療效³¹。Bevacizumab和截瘤達錠及紫杉合併使用, 對晚期的乳癌亦有相當的療效³²。關於乳癌的標靶療法, 本期刊之前「生物醫學 2008年第一卷第二期: 140-152」已有更詳細的討論, 在此不再贅述。

由於TOP2A與HER2此兩基因都位於染色體17q12-21, 因此, HER2擴增的癌細胞常同時伴有TOP2A基因的異常。研究指出HER2過度表現的腫瘤, 大約有一半同時會有TOP2A基因的擴增; 相反地, HER2表現正常的腫瘤, 還不到5%的病例會有TOP2A基因的擴增。由於此兩基因有這種關聯性, 因此在評估TOP2A基因的擴增對蒽環類化療的影響時, 要排除HER2可能造成的影響。

早期乳癌於荷爾蒙療法使用後

還需要加上化療嗎？

10-20%早期診斷出來的乳癌會在10年內復發³³。即便雌激素受體陽性（ER+）及淋巴結陰性的乳癌，也有高達20%的病人於接受泰莫西芬療法5年後出現腫瘤復發^{6,34,35}。因此目前一個極大的挑戰就是如何找出這20%的病人，以便給予適當的全身性化學治療³⁶或使用其他適當的抑制劑³⁷⁻³⁹，來預防癌症的復發。反之，若把每位病人都當作一定會復發而給予全身性化學治療，那麼80%不會復發的病人就會冤枉地接受了不必要的治療。

雖然目前的治療準則建議對ER陽性、淋巴結陰性、直徑大於1公分之乳癌，給予輔助性化學療法⁴⁰。但回溯性的分析卻指出輔助性化療無助於ER有高度表現的乳癌—不管淋巴結狀況（lymph node status）如何，但是對低度表現ER的乳癌頗有助益⁴¹。2005年的研究結果⁶指出，50歲以下的乳癌婦女之腫瘤復發，其5年絕對減少率（absolute reductions）在ER陰性者為13.2%，在ER陽性者為7.6%。50歲以上的乳癌婦女其化療的絕對收穫（absolute gains）較小—ER陰性者為9.6%而ER陽性者為4.9%—但都比未接受化療者為佳。因此，輔助性化療對ER陰性的乳癌婦女比起對ER陽性者有較佳的相對益處（relative benefit）。此外，術前化療（preoperative chemotherapy）試驗亦証實了ER陰性之乳癌對細胞毒性療法（cytotoxic therapy）比較敏感。和ER陽性之乳癌比起來，ER陰性之乳癌有高2-4倍的病理完全反應（pathologic complete response）率⁴²。

2007年聖蓋倫（St. Gallen）會議中把乳癌對荷爾蒙療法之反應分成高度內分泌反應（highly endocrine responsive）、不完全內分泌反應（incompletely endocrine responsive）、和無內分泌反應（endocrine non-responsive）三種⁴³。乳癌中若大多數癌細胞都表現高量的ER和PR，則此乳癌預期有高度內分泌反應；若低度表現ER和PR者，或只表現其中之一者，則屬於不完全內分泌

反應；若ER和PR兩者皆不表現，則屬於無內分泌反應。聖蓋倫共識對化療的使用對象訂為：無內分泌反應之乳癌或HER2陽性之乳癌。

如果乳癌屬於高組織學惡性度（grade）、荷爾蒙受體表現量低、合併有腋下淋巴結侵犯（尤其是廣泛的侵犯）、或直徑大且腫瘤附近有廣泛之血管侵犯，那麼單單使用荷爾蒙療法很可能是不夠的。最近的研究指出，以IHC分析特定的分子指標（molecular marker）可用來評估是否應早點使用化療以避免乳癌之復發。Mammostrat[®]檢驗乃是根據特定之八項抗體（p53、NDRG1、CEACAM5、SLC7A5、HTF9C、PR、Ki-67、和NAT-1），把泰莫西芬治療之ER陽性及淋巴結陰性的乳癌患者的腫瘤復發風險分成低、中、高度三種。根據多變數分析研究顯示，Mammostrat[®]是一項獨立於期別（stage）、惡性度、及淋巴結狀況的預後因子⁴⁴。由於此檢驗使用免疫組織化學方法，因此不受美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration; FDA）監管（exempt），費用也不高（在美國收費約500美元）。另一種根據五項抗體（E2F1、p21^{ras}、c-src、PSMB9、SLP1）的免疫組織化學分析，亦可用來預測淋巴結陰性之早期乳癌之復發^{45,46}。更簡單的檢驗是以免疫組織化學法來看磷酸化shc蛋白質及p66shc蛋白質的比值。不論淋巴結為陽性或陰性，比值高表示乳癌易復發且存活率低^{47,48}。

從經福馬林固定且用蠟塊包埋的病理檢體中，以逆轉錄酶-聚合酶鏈鎖反應（reverse transcriptase-polymerase chain reaction; RT-PCR）來定量特定之基因表現量，也是一種評估的方法。Ma等人以2萬2千個基因寡核苷酸微陣列（oligonucleotide microarray）方法掃描整個基因體（genome-wide），發現復發的乳房癌症組織中會過度表現homeobox gene-B13（*HOXB13*），而不會復發之乳癌中則會過度表現interleukin-17B受體（*IL17BR*）基因⁴⁹。因此，此兩基因的表現量比值（*HOXB13:IL17BR* expression ratio）可用來

預測ER陽性及淋巴結陰性之乳癌患者之復發性。而且，不論病患是否使用泰莫西芬，皆可用此比率來預測^{49,50}。Jansen等人於2007年亦指出，ER陽性的乳癌，若有較高的*HOXB13:IL17BR*指數，則癌症惡性度較高，而且泰莫西芬的療法也較易失敗⁵¹。此檢驗（H/I™）是由哈佛醫學院（Harvard Medical School）及麻省綜合醫院（Massachusetts General Hospital）開發的。於2006年由Quest Diagnostics轉為商業化檢測，但並未送FDA審核。此項檢測費用約為1400美元。

近年來許多實驗室以微陣列方法檢視乳癌細胞之基因表現概況，而分別找出至少有12套的乳癌預後指標。其中有2套指標進入第二期臨床試驗，另有2套指標MammaPrint®和Oncotype DX™（表一）則已進入第三期臨床試驗。

Oncotype DX™

Oncotype DX™（Genomic Health, Inc., Redwood City, CA）以RT-PCR分析21個基因，來計算ER陽性及淋巴結陰性的乳癌的復發分數（recurrence score; RS）。RS小於18者歸為低風險，18到30者為中度風險，30以上者為高風險。Oncotype DX™不只測量ER的mRNA表現，也檢測ER所調控的基因如PR、BCL2、SCUBE2的表現。因此基本上Oncotype DX™也可反映ER的活性。此外，Oncotype DX™也測量HER2的表現和一些與細胞繁殖（如Ki-67）及侵犯性有關的基因的表現。Oncotype DX™把多種基因的評估總結在一個檢驗中，當然優於只檢測少數幾項指標的免疫組織化學法。Oncotype DX™的評估不考慮病人之年齡與腫瘤之大小。它是美國第一個商業化的多基因診斷檢測法。

2004年有一個研究報告指出，Oncotype DX™可預測ER陽性、淋巴結陰性的乳癌患者於泰莫西芬治療五年後之乳癌復發率，及其整體存活率⁵²。研究結果發現被歸入低RS之病人，有6.8%在10年

後出現腫瘤復發；而被歸入高RS者則有30.5%在10年後出現腫瘤復發。另一獨立的研究隨後亦證實此項觀察⁵³。

最近有一收納651個病例之研究，在探討ER陽性、淋巴結陰性的乳癌患者之RS與輔助性CMF化療之關聯性⁵⁴。此研究發現，RS小於18之病人於CMF化療後，腫瘤之遠處復發（distant recurrence）的危險比（hazard ratio）為1.31（95% CI 0.46-3.78）；若RS大於30之病人，則其危險比為0.26（95% CI 0.13-0.53）。RS大於30者，CMF化療可使10年期的無遠處復發（distant recurrence free）率從88%降到60%；而CMF化療則對RS小於18者沒有助益。此研究亦同時發現，ER的情況和腫瘤惡性度都無法預測化療是否對病人有用。因此，RS可以用來分辨ER陽性、淋巴結陰性的乳癌患者中，何者在接受泰莫西芬治療後會有高的腫瘤復發率，而應接受輔助性CMF化療。一篇於2008年發表的報告指出，Oncotype DX™亦可評估化療是否對ER陽性、淋巴結陽性且接受泰莫西芬治療的乳癌患者有效⁵⁵。亦即，淋巴結陽性的高RS乳癌患者，應可從CMF化療得到益處。

至於RS不高不低者是否可從化療得到幫助，目前不得而知。然而，一項由美國國家癌症院（National Cancer Institute）如今正在主持一項跨國的臨床試驗TAILORx（Trial Assigning Individualized Options for Treatment），預定分析一萬名以上的ER/PR陽性、HER-2陰性、及淋巴結陰性的乳癌患者。RS≤10者只接受荷爾蒙治療；RS≥26者接受荷爾蒙和化學治療；RS在11-25者則隨機被選為單獨用荷爾蒙治療或荷爾蒙合併化學治療。此臨床試驗進展很快，預計答案很快即可揭曉。

Oncotype DX™目前並無FDA核可的套裝檢測包出售，欲作此檢測者必須將檢體寄到中央實驗室。由於Oncotype DX™可使用於經福馬林固定且用蠟塊包埋的病理檢體，又有美國臨床腫瘤學會

表一、Oncotype DX™和MammaPrint®的比較

	Oncotype DX ^T	MammaPrint [®]
評估基因數	21	70
檢測方法	逆轉錄酶-聚合酶鏈鎖反應 (RT-PCR)	微陣列 (microarray)
使用標本	福馬林固定且用蠟塊包埋的病理檢體	新鮮檢體
適應症	老年患者、淋巴結陰性、ER陽性	老年及年輕患者皆可、淋巴結陰性、ER陽性或陰性
提供治療方向	泰莫西芬 (tamoxifen)、CMF輔助性化療	無
評估項目	預後 (prognostic) 及預測 (predictive)	預後 (prognostic)
目前使用情況	不受FDA ^a 監管 (exempt)、ASCO ^b 推薦使用	FDA ^a 核可 (approved)、ASCO ^b 評估中
製造商	Genomic Health, Inc. (美國加州)	Agendia BV (荷蘭阿姆斯特丹)
網站	http://www.genomichealth.com/oncotype/default.aspx	http://www.agendia.com/

^aFDA, Food and Drug Administration (美國食品藥物管理局)

^bASCO, American Society of Clinical Oncology (美國臨床腫瘤學會)

(American Society of Clinical Oncology; ASCO) 的背書，因此目前已有幾萬人作過此檢測。然而此項檢測頗為昂貴 (費用約3500美元)，因此很難普及到世界各國。

MammaPrint[®]

對於淋巴結陰性的早期乳癌患者，始終有一個重要的問題，那就是：「沒有接受輔助性化療之病患，何者會在五年內發生遠處轉移？」。Van't Veer等人以微陣列方法發展出「70基因預後特徵 (70-gene prognosis signature)」。

(MammaPrint[®], Agendia BV, Amsterdam, The Netherlands) 來回答這個問題⁵⁶。此方法隨後在其他的研究中被證明是可行的，即便是淋巴結陽性的乳癌患者亦然^{57,58}。進一步的分析發現，被MammaPrint[®]歸類為高危險群的病人，比聖蓋倫準則 (St. Gallen criteria) 高危險群的病人 (表二)，有更高的機會發生遠處轉移。相反地，被MammaPrint[®]歸類為低危險群的病人，比聖蓋倫準則低危險群的病人，有更好的無轉移 (metastasis-free) 存活率。顯然，MammaPrint[®]可辨識乳癌預後之兩極端族群。

MammaPrint[®]是第一個商業化的乳癌微陣列多基因檢測 (microarray-based multigene assay)。它已獲得FDA核准作為61歲以下之乳癌婦女的體外診斷用之多變數指標檢測器材 (in vitro diagnostics multivariate index assay device)。此檢測可預測第一期和第二期淋巴結陰性的乳癌，於5-10年中發生遠處轉移的風險。不管乳癌是ER陽性還是陰性，都可用此檢測。然而，MammaPrint[®]需使用新鮮檢體，經福馬林固定之蠟塊包埋的病理檢體則不適用。因此，實用性頗受限制。

歐洲癌症研究及治療組織 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 所主持的一項跨國臨床試驗MINDACT (Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy)，將病人以Adjuvant! Online和MammaPrint[®]兩種方法評估。如果兩者的評估結果皆為高風險，那麼就給予病人化療，若同時為ER陽性的話，則再加上荷爾蒙治療。如果兩者的評估皆低風險，那麼就不給化療，但若為ER陽性的話還是會給荷爾蒙治療。如果兩者的評估不一致，則隨機分配依評估結果給予治療。MINDACT臨床試驗是用來比較Adjuvant! Online和

表二、聖蓋倫 (St. Gallen) 之乳癌術後風險分群

低度風險群	陰性淋巴結，加上以下全部的條件： <ul style="list-style-type: none"> • pT ≤2 cm • 組織惡性度 (histologic grade 1) • 腫瘤周邊血管無廣泛性的侵犯 (absence of extensive peritumoral vascular invasion)^a • 有ER及/或 PR表現^b • HER2/neu無擴增 (amplified) 或過度表現 (overexpressed)^b • 年紀 ≥35歲
中度風險群 (1) 或 (2)	(1) 陰性淋巴結，加上至少有一項以下的條件： <ul style="list-style-type: none"> • pT ≥2 cm • 組織惡性度2-3 (histologic grade 2-3) • 腫瘤周邊血管有廣泛性的侵犯 (extensive peritumoral vascular invasion)^a • 無ER及/或 PR表現 • HER2/neu有擴增或過度表現 • 年紀 ≤35歲 (2) 有1-3顆陽性淋巴結，加上以下全部的條件： <ul style="list-style-type: none"> • 無ER及/或 PR表現 • HER2/neu有擴增或過度表現
高度風險群 (1) 或 (2)	(1) 至少4顆陽性淋巴結 (2) 有1-3顆陽性淋巴結，加上至少有一項以下的條件： <ul style="list-style-type: none"> • 無ER及/或 PR表現 • HER2/neu有擴增或過度表現

^a腫瘤周邊廣泛性的血管侵犯指的是豈碼在兩個病理切片中看到癌細胞栓子 (neoplastic emboli)

^b髓質癌 (medullary carcinoma) 和頂漿腺癌 (apocrine carcinoma) 除外

MammaPrint[®]何者較能準確地評估低風險的病人是否不必接受化療。由於TAILORx的收案只限淋巴結陰性患者，而MINDACT的收案對象包括淋巴結陽性的乳癌患者，因此將來Oncotype DX[™]的適應症沒有MammaPrint[®]那麼廣。

結語

乳癌並非一種單純的疾病有的乳癌惡性度高，有的惡性度低。臨床上乳癌的治療方法有很多種。對於惡性度高的乳癌，我們應給予積極的治療，以避免腫瘤復發或轉移。但是對於早期且惡性度低的乳癌，過於積極的治療，病人受到的傷害反而遠大於得到的益處。這中間的拿捏存乎醫師的一念之間。而判斷的依據則必須以近代分子醫學的研究成果為基礎。

ER或PR陽性是乳癌荷爾蒙療法的預測指標；基因多型性可作為化療藥物選擇的參考；而HER2

陽性是標靶療法的預測指標。除了傳統的指標（如淋巴結是否受侵犯）之外，近年來以免疫組織化學法評估所精心挑選出來的抗體組合亦可作為乳癌治療的預後指標。此外，目前已有多項微陣列分析可作為乳癌治療的參考。其中Oncotype DX[™]和MammaPrint[®]已進入第三期臨床試驗，其臨床使用指日可待。對於頗具副作用的化療而言，挑出能受益的病人再治療才是理想的作法。

引用文獻

1. Mettlin C. Global breast cancer mortality statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:138-144.
2. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer* 1998;83:1262-1273.
3. Lippman ME. Breast cancer. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser S, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edition. McGraw-Hill, 2005:516-523.

4. Lai YL, Mau BL, Cheng WH, Chen HM, Chiu HH, Tzen CY. PIK3CA exon 20 mutation is independently associated with a poor prognosis in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1064-1069.
5. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-1467.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
7. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003;21:1973-1979.
8. Clarke R, Liu MC, Bouker KB, Gu Z, Lee RY, Zhu Y, Skaar TC, Gomez B, O'Brien K, Wang Y, Hilakivi-Clarke LA. Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene* 2003;22:7316-7339.
9. Nicholson RI, Gee JM, Knowlden J, McClelland R, Madden TA, Barrow D, Hutcheson I. The biology of antihormone failure in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80(Suppl 1):S29-34; discussion S35.
10. Osborne CK, Schiff R. Growth factor receptor cross-talk with estrogen receptor as a mechanism for tamoxifen resistance in breast cancer. *Breast* 2003;12:362-367.
11. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, Forbes JF, Thürlimann B, Paridaens R, Monnier A, Láng I, Wardley A, Nogaret JM, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Coates AS, Smith I, Viale G, Rabaglio M, Zabaznyi N, Goldhirsch A; BIG 1-98 Collaborative Group; International Breast Cancer Study Group. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2007;18:859-867.
12. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Reynolds C, Couch FJ, Lingle WL, Flockhart DA, Desta Z, Perez EA, Ingle JN. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005;23:9312-9318.
13. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-39.
14. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Reynolds C, Couch FJ, Lingle WL, Weinshilboum RM, Fritcher EG, Nibbe AM, Desta Z, Nguyen A, Flockhart DA, Perez EA, Ingle JN. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:113-121.
15. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Golouh R, Carbone A, Brown B, Suurkula M, Langman G, Mazzucchelli L, Braye S, Grigolato P, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Coates AS, Goldhirsch A, Gusterson B; International Breast Cancer Study Group. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1571-1581.
16. Osborne CK, Shou J, Massarweh S, Schiff R. Crosstalk between estrogen receptor and growth factor receptor pathways as a cause for endocrine therapy resistance in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:865s-870s.
17. Ariazi EA, Lewis-Wambi JS, Gill SD, Pyle JR, Ariazi JL, Kim HR, Sharma CG, Cordera F, Shupp HA, Li T, Jordan VC. Emerging principles for the development of resistance to antihormonal therapy: implications for the clinical utility of fulvestrant. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102:128-138.
18. Goetz MP. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:113-121.
19. Rhodes A, Jasani B, Barnes DM, Bobrow LG, Miller KD. Reliability of immunohistochemical demonstration of oestrogen receptors in routine practice: interlaboratory variance in the sensitivity of detection and evaluation of scoring systems. *J Clin Pathol* 2000;53:125-130.
20. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984;226:466-468.
21. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, McLeod D, Pritchard K, Provencher L, Verma S. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:886-898.
22. Nowak AK, Wilcken NR, Stockler MR, Hamilton A, Ghera D. Systematic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:372-380.
23. Andre F, Hatzis C, Anderson K. Microtubule-associated protein-tau is a bifunctional predictor of endocrine sensitivity and chemotherapy resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:2061-2067.
24. Di Leo A, Gancberg D, Larsimont D, Tanner M, Jarvinen T, Rouas G, Dolci S, Leroy JY, Paesmans M, Isola J, Piccart MJ. HER-2 amplification and topoisomerase IIalpha

- gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 2002;8:1107-1116.
25. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Elledge R, Mohsin S, Osborne CK, Chamness GC, Allred DC, O'Connell P. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 2003;362:362-369.
 26. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Tham YL, Kalidas M, Elledge R, Mohsin S, Osborne CK, Chamness GC, Allred DC, Lewis MT, Wong H, O'Connell P. Patterns of resistance and incomplete response to docetaxel by gene expression profiling in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:1169-1177.
 27. Ayers M, Symmans WF, Damokosh AI, Clark E, Hess K, Lecoche M, Metivier J, Booser D, Ibrahim N, Valero V, Royce M, Arun B, Whitman G, Ross J, Sneige N, Hortobagyi GN, Puzstai L. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2284-2293.
 28. Troester MA, Hoadley KA, Sørlie T, Herbert BS, Børresen-Dale AL, Lønning PE, Shay JW, Kaufmann WK, Perou CM. Cell-type-specific responses to chemotherapeutics in breast cancer. *Cancer Res* 2004;64:4218-4226.
 29. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
 30. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
 31. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
 32. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005;10(Suppl 3):20-29.
 33. Loprinzi CL, Thomé SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:972-979.
 34. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, Bryant J, Dimitrov NV, Abramson N, Atkins JN, Shibata H, Deschenes L, Margolese RG. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-1682.
 35. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004;364:858-868.
 36. Colleoni M, Curigliano G, Minchella I, Peruzzotti G, Nolè F, Mazzarol G, Renne G, Orlando L, Rocca A, Veronesi P, Intra M, Viale G, Sandri MT, Severi G, Goldhirsch A. Preoperative and perioperative chemotherapy with 5-fluorouracil as continuous infusion in operable breast cancer expressing a high proliferation fraction: cytotoxic treatment during the surgical phase. *Ann Oncol* 2003;14:1477-1483.
 37. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, Miller WR, Evans DB, Dugan M, Brady C, Quebe-Fehling E, Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-3816.
 38. Buzdar AU. Anastrozole: a new addition to the armamentarium against advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;21:161-166.
 39. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. Growth factor receptor cross-talk with estrogen receptor as a mechanism for tamoxifen resistance in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802.
 40. Carlson RW, Brown E, Burstein HJ, Gradishar WJ, Hudis CA, Loprinzi C, Mamounas EP, Perez EA, Pritchard K, Ravdin P, Recht A, Somlo G, Theriault RL, Winer EP, Wolff AC; National Comprehensive Cancer Network. NCCN task force report: adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4(Suppl 1):S1-26.
 41. International Breast Cancer Study Group(IBCSG). Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1054-1065.
 42. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, Buchholz T, Meric F, Middleton L, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Prognostic value of pathologic complete response after primary

- chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24:1037-1044.
43. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133-1144.
 44. Ring BZ, Seitz RS, Beck R, Shasteen WJ, Tarr SM, Cheang MC, Yoder BJ, Budd GT, Nielsen TO, Hicks DG, Estopinal NC, Ross DT. Novel prognostic immunohistochemical biomarker panel for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3039-3047.
 45. Whitehead CM, Nelson R, Hudson R, Gore M, Sporn T, Hessling J, Marcelpoil R, Morel D, Malinowski D, Fischer T. Selection and optimization of a panel of early stage breast cancer prognostic molecular markers. *Mod Pathol* 2005;18 (Suppl 1):55A.
 46. Ross JS, Boguniewicz AB, Ross MS, Whitehead CM, Morel D, He Q, Sheehan CE. Albany Medical College, Albany, NY; Tripath Oncology, Inc, Durham, NC. Predicting prognosis in early stage primary breast cancer using a five biomarker panel and image assisted immunohistochemistry (IHC) scoring. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Suppl 1):3019A.
 47. Davol PA, Bagdasaryan R, Elfenbein GJ, Maizel AL, Frackelton AR Jr. Shc proteins are strong, independent prognostic markers for both node-negative and node-positive primary breast cancer. *Cancer Res* 2003;63:6772-6783.
 48. Frackelton AR Jr, Lu L, Davol PA, Bagdasaryan R, Hafer LJ, Sgroi DC. p66 Shc and tyrosine-phosphorylated Shc in primary breast tumors identify patients likely to relapse despite tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res* 2006;8: R73.
 49. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, Isakoff SJ, Barmettler A, Fuller A, Muir B, Mohapatra G, Salunga R, Tuggle JT, Tran Y, Tran D, Tassin A, Amon P, Wang W, Wang W, Enright E, Stecker K, Estepa-Sabal E, Smith B, Younger J, Balis U, Michaelson J, Bhan A, Habin K, Baer TM, Brugge J, Haber DA, Erlander MG, Sgroi DC. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell* 2004;5:607-616.
 50. Ma XJ, Hilsenbeck SG, Wang W, Ding L, Sgroi DC, Bender RA, Osborne CK, Allred DC, Erlander MG. The HOXB13:IL17BR expression index is a prognostic factor in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4611-4619.
 51. Jansen MP, Sieuwerts AM, Look MP, Ritstier K, Meijer-van Gelder ME, van Staveren IL, Klijn JG, Foekens JA, Berns EM. HOXB13-to-IL17BR expression ratio is related with tumor aggressiveness and response to tamoxifen of recurrent breast cancer: a retrospective study. *J Clin Oncol* 2007;25:662-668.
 52. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. A multi gene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-2826.
 53. Habel LA, Quesenberry CP, Jacobs M, Greenberg D, Fehrenbacher L, Alexander C, Baker J, Watson D, Hackett J, Shak S. Gene expression and breast cancer mortality in Northern California Kaiser Permanente patients: a large population-based case control study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;24:603a.
 54. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-3734.
 55. Albain K, Barlow W, Shak S, Hortobagyi G, Livingston R, Yeh I, Ravdin P, Yoshizawa C, Baehner F, Davidson N, Sledge G, Winer E, Hudis C, Ingle J, Perez E, Pritchard K, Shepherd L, Allred C, Osborne K, Hayes D. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal, node-positive, ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;84:S8814.
 56. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536.
 57. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernards R. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
 58. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, d'Assignies MS, Bergh J, Lidereau R, Ellis P, Harris A, Bogaerts J, Therasse P, Floore A, Amakrane M, Piette F, Rutgers E, Sotiriou C, Cardoso F, Piccart MJ; TRANSBIG Consortium. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183-1192.