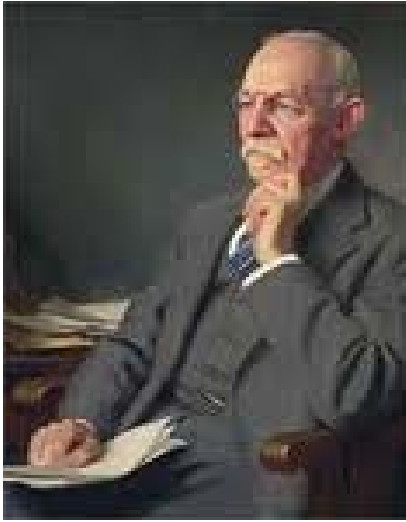
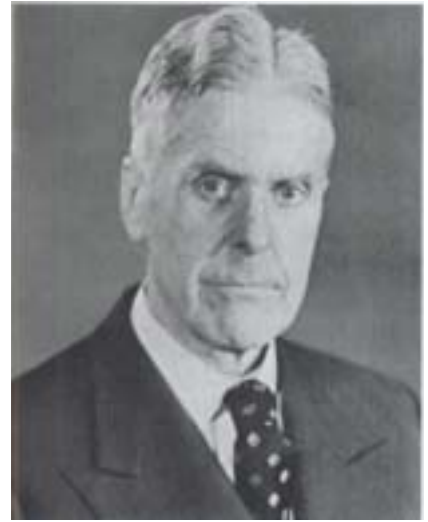


# 乳癌的診斷與治療指引規則 Breast Cancer- Guidelines



William Halsted  
1852-1922  
Radical Mastectomy  
Loco-regional Theory



D.H. Patey  
1889-1977  
Modified Radical Mastectomy



Bernard Fisher  
1920-  
NSABP & BCS  
Systemic Theory



Samuel Hellman  
1934-  
Spectrum Theory

# 乳癌指引規則

乳房外科  
洪博文醫師編

## 目錄

- I 台灣婦女乳癌的流行病學
- II 發生乳癌的危險因子
- III 乳癌的篩選和早期發現對乳癌死亡率的影響
- IV 乳癌的診斷
- V 乳癌的治療
- VI 乳癌治療後的追蹤
- VII 附件 (1) St. Gallen 共識會議 (2011 年版)
  - (2) 乳癌治療後的追蹤檢查
  - (3) 亞洲婦女乳癌的特異性
  - (4) 小於 40 歲年輕婦女乳癌的特性
  - (5) 婦女乳癌篩檢年齡的爭議性
  - (6) 需要每年做乳癌篩檢性乳房攝影的爭論議題
  - (7) 適用於羅東聖母醫院乳房外科的治療指引規則

## 前言

台灣的乳癌自從 2007 年開始，每年的新案都超過 8,000 例，而成為女性惡性腫瘤頻發率的第一位，亞洲婦女的乳癌好發年齡介於 40 ~ 55 歲 (45 ~ 50 歲為最高峰)。它比西方的白人，年輕 10 ~ 15 歲 (白人的好發年齡為 55 ~ 65 歲)。西方於 1970 年代初期開始使用乳癌篩檢的攝影術，到目前為止，總共有八個隨機分組 (Randomized Controlled Trial-RCT) 的長期追蹤結果，顯示它能減少乳癌死亡率 15% ~ 30% (平均 20%)，不過乳癌的死亡率降低，並不是只單一從篩檢實施的結果，其他諸如全身系統性治療 - 抗賀爾蒙、化學治療及分子機轉生物藥劑的發展，都有助於提昇乳癌的存活率。最近更由於女性對自我身體美觀關懷，乳癌治療後的重建，自然就成為現代治療乳癌病患的另外一個新挑戰。

最常被用來做療效的乳癌指引規則如下：

- 1> National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <http://www.NCCN.org>  
每年大約有 2 次的修訂。
- 2> St. Gallen Consensus Guidance (共識指引)(Ann Oncol 2011;22:1736-47)  
每 2 年在瑞士的 St. Gallen 舉行 (2011 年版)
- 3> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)  
預定 2012 年修訂新版 (英國)
- 4> ESMO (European Society of Medical Oncology) (Ann Oncol 2011;22(suppl6):vi12-24)  
每 1~2 年修訂 (2011 年版)
- 5> 日本乳癌學會編，每 2~4 年修訂，(2011 年版，已出版) 金原出版社. 東京. 2011

## I. 乳癌的流行病學

	台灣	日本	美國	歐洲
頻發率	48 (台灣癌症醫學會資料)	52.2	91.4	88.4
五年存活率	85 (台灣國健局資料)	86.1	88.6	81.1

註：頻發率：每 100,000 人婦女有 1 例病患

## II. 發生乳癌的危險因子

若能預防或去除危險因子，就可避免乳癌的發生。西方最常用的有 NCI Breast Cancer Risk Assessment Tool (Gail model), Claus model (注重家族史)。

其他在生活習慣上，常被挑起的一些議題，諸如喝酒，抽菸，攝取高脂肪，肥胖，攝取大豆食品，高齡產第一胎，哺乳等。

### 1> 喝酒會增加乳癌的發生機率嗎？“很可能”

在 MEDLINE 的文獻探討中，有三個 cohort 研究報告其中有一個報告的結論是“有”，另外一個是“無”，最後一個是喝酒“沒有”降低乳癌的發生率。日本因沒有自己的研究數據，是故，採用 2007 年世界癌症研究基金會 (World Cancer Research Foundation - WCRF) 的報告，喝酒與停經前和停經後的乳癌發生是有因果關係的。

### 2> 抽菸會增加乳癌的發生率嗎？“很可能”

從 1966 年以來，認為抽菸和乳癌有關聯的文獻有 9 篇，認為沒有的有 16 篇。日本一直到 2006 年 6 月 (內田等 Jpn J Clin Oncol 2006 年) 才有自己的數據，顯示抽菸和乳癌是有關係的。

### 3> 攝取高脂肪食物會增加乳癌的危險性嗎？

停經前婦女：“無結論”

停經後婦女：“有可能”

這是 2002 年 11 月 WCRF 從 19 篇的 cohort study 所得到的結論。

### 4> 肥胖和乳癌的關係

(1) 在停經前的婦女，肥胖會“降低”乳癌的危險性?“極可能”

(2) 在停經後的婦女，肥胖則會“增加”乳癌的危險性。”確實會”

討論停經前婦女的肥胖與乳癌的關係，共有 20 篇 cohort study 的研究報告，但是其中有高達 13 篇結果顯示，發生乳癌的危險機率

“反而降低”，BMI (body mass index) 比正常大 2 時其得乳癌的相對危險性 (relative risk) 為 0.94 (少 6%)。

究其原因，可能是因肥胖者會有卵巢排卵的困難，結果使身體暴露於黃體素 (progesterone) 的時間較短，而使乳癌的發生率減少。東方日本婦女所做的研究數據也是相類似 (Hirose, 1999 年 Jpn J Cancer Res)。在停經後的肥胖婦女，血液中的各種女性賀爾蒙都有增加的現象。尤其是雌激素 (estrogen)，BMI 比正常值超過 4 時，乳癌的機率為 1.05 (增加 5%)。

### 5> 攝取大豆、味噌湯，Isoflavones，等會降低乳癌的機率嗎？“目前證據，無法做任何的結論”

在日本的研究報告中，發現每天喝三碗以上的味噌湯的婦女，比只喝一碗者，乳癌的發生率減少 40%。(山本等 JNCI 2003)。但是 systemic review 和 meta-analysis 卻無法證實此結論。(Troock 等 JNCI 2006, Mickel 等 Cancer 2007)

Isoflavones 具有雌激素的作用，是故，也不宜攝取太多，而且大豆雖然是富有蛋白質和鈣質的食品。但是，諸如味噌湯的鈉含量太高，也是不宜過量攝取的。

#### 6> 高齡產第一胎會增加乳癌的機率嗎？“確實會”

無生產的婦女會增加乳癌的機率嗎？”確實會”

以上的問題在 20 世紀初就有如此的認知，1993 年 Kelsey 在討論有關生殖機能和乳癌的關係中就有下列 4 個結論。

- 從來未有懷胎生產的婦女，乳癌機率比經產婦高。
- 生產胎兒數多者比少者，得乳癌的機率低。
- 生產第一胎的年齡愈年輕者，比年高者機率低。
- 第一胎產婦超過 30 歲者，得乳癌的機率比從未生產的婦女，得乳癌的機率還高。

日本人的研究數據如下（共有 8 篇文章可做 meta-analysis）

(1) 無產婦比 25 歲以前第一胎產婦，發生乳癌的危險率 1.56 倍。

(2) 35 歲以後才產第一胎和 25 歲以前生產第一胎，發生乳癌的危險率為 2.26 倍。

(3) 生產 3 胎以上的婦女和未生產者比較，其發生乳癌的 OR (odd ratio) 為 0.68 (降低 32%)

結論為：1> 無生產婦發生乳癌的危險性比多產婦高

2> 第一胎生產年齡較小者，乳癌的發生率也較低 (Iwasaki 等 E J Cancer Pre 2007, Tamakoshi 等 Cancer Sci 2005)

#### 7> 哺乳與否和哺乳期長短與乳癌的關係

\*沒有哺乳的婦女，乳癌發生率比有哺乳的婦女高（確實）

\*哺乳期間愈長，得乳癌的機率愈小（確實）

在一個 cohort study 和 37 個比較研究(case-control study)，結果都顯示，有哺乳過的婦女比沒有哺乳婦女的乳癌發生率為低。哺乳期間和乳癌的關係，也有 5 篇的 cohort study 和 55 篇的比較研究，WCRF 和 AICR 有 40 篇 cohort study 37 篇的比較研究報告。

哺乳期間 5 個月會減少乳癌發生率 3%。

哺乳期間 12 個月會減少乳癌發生率 4.3%。

結論：哺乳對乳癌危險發生率，對停經前和停經後都是在降低的。(The Lancet 2002 年 360: 187-95)

#### 8> 喝綠茶會降低乳癌的危險性嗎？

(證據不足) 無法下結論

綠茶是亞洲人常用的飲料。它所含的 polyphenols 和 catechin 對乳癌的生長有抑制的現象 (對攝護腺癌的預防有效)。

在過去 30 年中有 3 篇 cohort study, 4 篇的 case-control study, 4 篇的綜合報告(meta-analysis) 及系統性分析(systematic review)。結果，在 cohort study 的結論無效；在 case-control study 中有效果(抑制乳癌細胞生長)；在一個 meta-analysis 的結果顯示危險性 0.78，但是在 2007 年世界乳癌症基金會(WCRF)和美國癌症研究基金會(AICR)所出版的有關營養、身體運動

報告中，飲用綠茶對乳癌的危險性並沒有降低。不過因為所有的資料不夠多，故無法作出證據度高的結論。

### III. 乳癌的篩檢和早期發現對乳癌死亡率的影響

台灣國健局的乳癌篩檢，在平均危險的婦女，從 45 歲 ~ 69 歲，每 2 年實施一次乳房攝影（左、右各兩張）。其他諸如，美國癌症學會（American Cancer Society: ACS）國家癌症機構（National Cancer Institute; NCI），美國預防醫學組（USPSTF），美國放射線學會（American College of Radiology; ACR）等等。都有制定不同的篩檢準則，可提供參考使用。

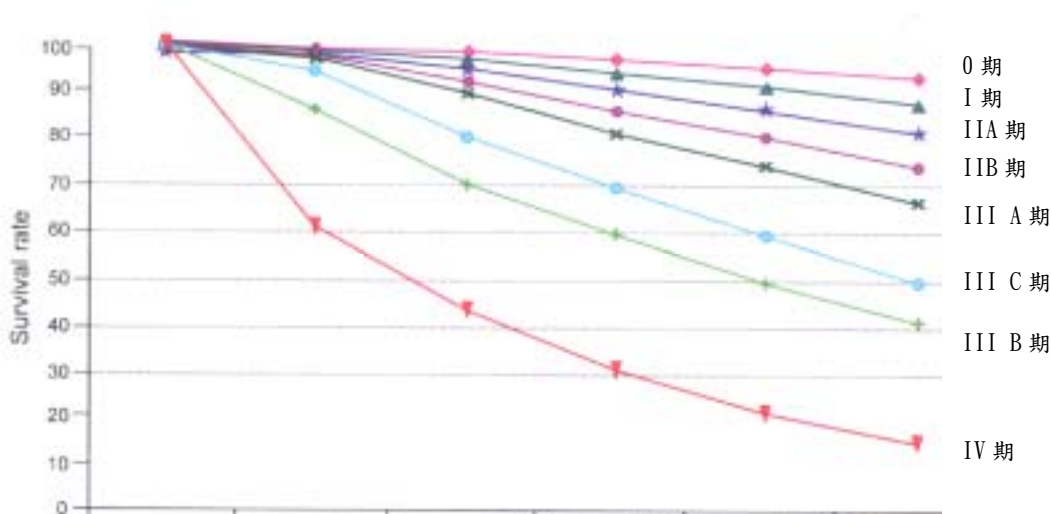
#### 乳癌篩檢和死亡率的分析

Study	年齡	篩檢方法	人數	相對危險性
HIP (1963)	40 ~ 63	M+CBE	60,995	0.78
Malmö(1976)	40 ~ 70	M	60,076	0.78
Two-county(1977)	40 ~ 74	M	133,065	0.68
Edinburgh(1978)	45 ~ 64	M+CBE	44,268	0.78
Stockholm(1981)	40 ~ 64	M	60,117	0.90
NBSS-I (1980)	40 ~ 49	M+CBE	50,430	0.97
NBSS-II (1980)	50 ~ 59	M+CBE	39,405	1.02
Gothenburg (1982)	39 ~ 59	M	51,611	0.79
總合			499,967	0.80

Winchester & Winchester 等 Breast Cancer, 2<sup>nd</sup> ed, BC Decker Inc 2006

乳癌篩檢可降低死亡率圖表，如下：

不同乳癌期數與死亡率的圖表 AJCC. 7<sup>th</sup> P. 438, Springer, 2010



日本數據：

乳癌(C50)五年總合生存率，全國癌協會 1997~2000 年初次入院治療病例（女）

臨床病期	病例數	百分比	實際存活率（%）	相對存活率（%）
I	3,457	29.3	95.3	98.2
II	5,345	45.4	88.8	91.5
III	1,177	10.0	65.7	67.8
IV	483	4.1	30.4	31.5
不明	1,319	11.2	76.6	78.8
Total	11,781	100.0	84.7	87.3

Breast Cancer Guidelines, Japanese Breast Cancer Society, Kanehara Co.Tokyo, 2011  
不同乳癌期數和 5 年存活率（1997 ~ 2000 年）

臨床病期	例數	比例（%）	實際存活率（%）
I	3,457	29.3	（早期）95.3
II	5,345	45.4	（早期）88.8
III	1,177	10.0	65.7
IV	483	4.1	30.4
不明	1,319	11.2	76.6
全部	11,781	100	84.7

乳癌 Guidelines，日本乳癌學會 2008 年

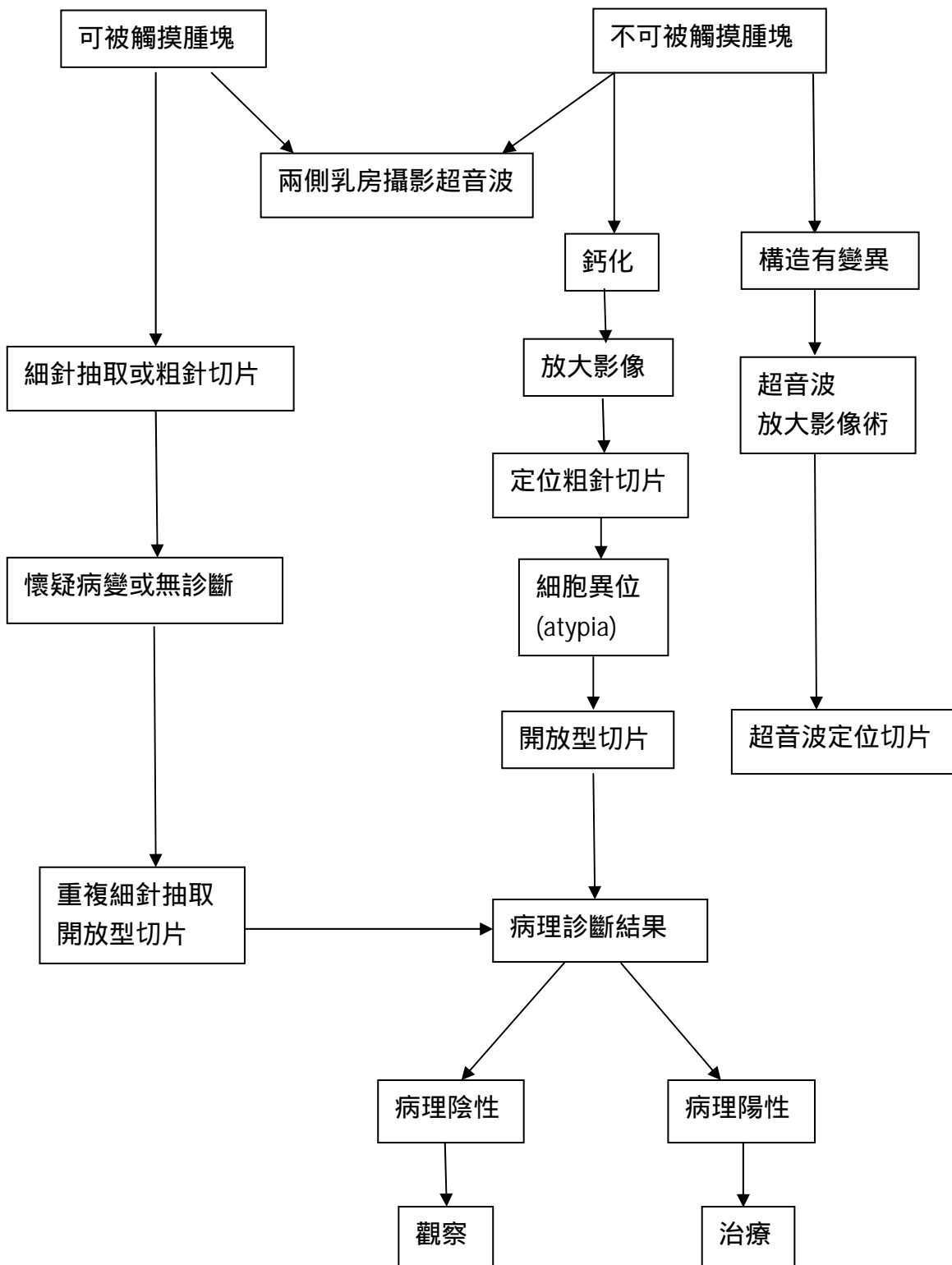
診斷乳癌有三部曲：

- 1> 觸診 (clinical breast examination, CBE): 敏感度介於 17.2% (0.5 公分) ~ 58.3% (大於 2.1 公分)
- 2> 影像檢查：乳房攝影、超音波、核磁共振。
- 3> 病理組織切片來確定診斷：
  - a> 細針抽取，缺點為高達 54%抽取樣品不足
  - b> 粗針切片(core needle biopsy: CNB): 為目前的”標準方法”，而且是用來判定乳癌照料品質的指標。

#### IV. 乳癌的診斷

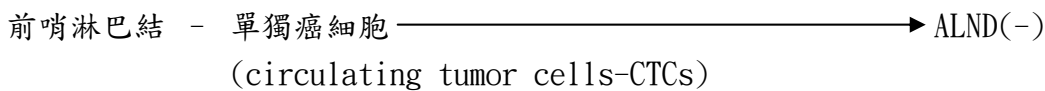
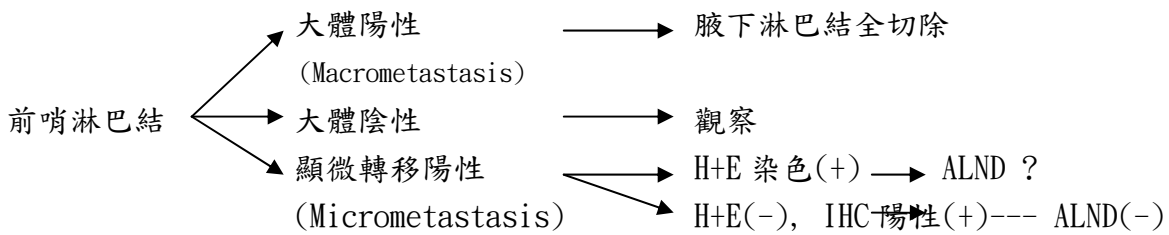
Diagnostic algorithm for early breast cancer

By Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L. Breast Cancer 2006 年版. BC Decker Inc, Hamilton



腋下淋巴結議題:

淋巴結在目前的實質器官惡性腫瘤的分期是佔有其重要角色的，腋下淋巴結清除術卻會導致諸多的併發症（上肢淋巴腫）。自從 1990 年代開始有前哨淋巴結 - sentinel lymph node biopsy (SLNB)。生體切片來決定是否需要實施腋下淋巴結切除術。



前哨淋巴結顯微轉移:

- Micro - metastasis > 2mm ALND (+)
- Micro - metastasis 0.2 ~ 2mm ALND (+/-)
- Micro - metastasis < 0.2mm ALND (-)

ACSOG Z0011 study showed the similar results (JAMA, 2011).

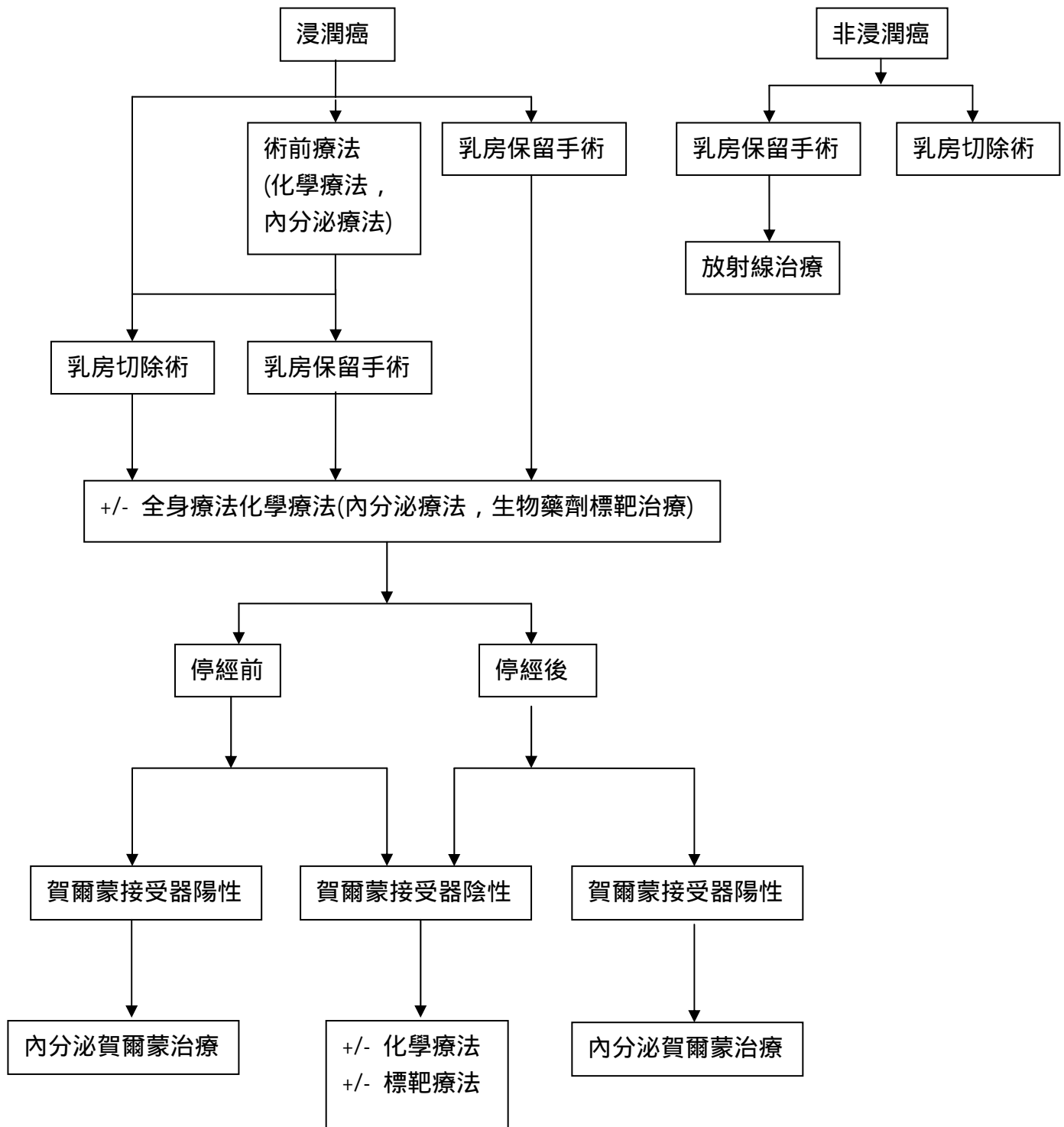
(洪博文醫師，綜合目前所有的數據所整理)

2012 年 Anna Glechner 等的 Review 和 Meta-analysis Eur J Cancer 2012 年 12 月, article in press 的結論:

最近由奧地利 (Austria) 的 Glechner A. 等的系統性研討和統合分析 (meta-analysis), 共有三篇, 包括 50, 120 例的分析報告, 結果顯示, 做 ALND (腋下淋巴結清除術) 的有害危險性 (risk of harms) 比只做 SLND (前哨淋巴結清除術) 高, 而且死亡率相雷同, 是故, 其結論認為在一些特異的早期乳癌, 前哨淋巴結清除術可能可以替代腋下淋巴結清除術, 以減少上肢淋巴腫。但是, 外科醫師應該和病患溝通, 而且告知此建議的可行性和安全性。

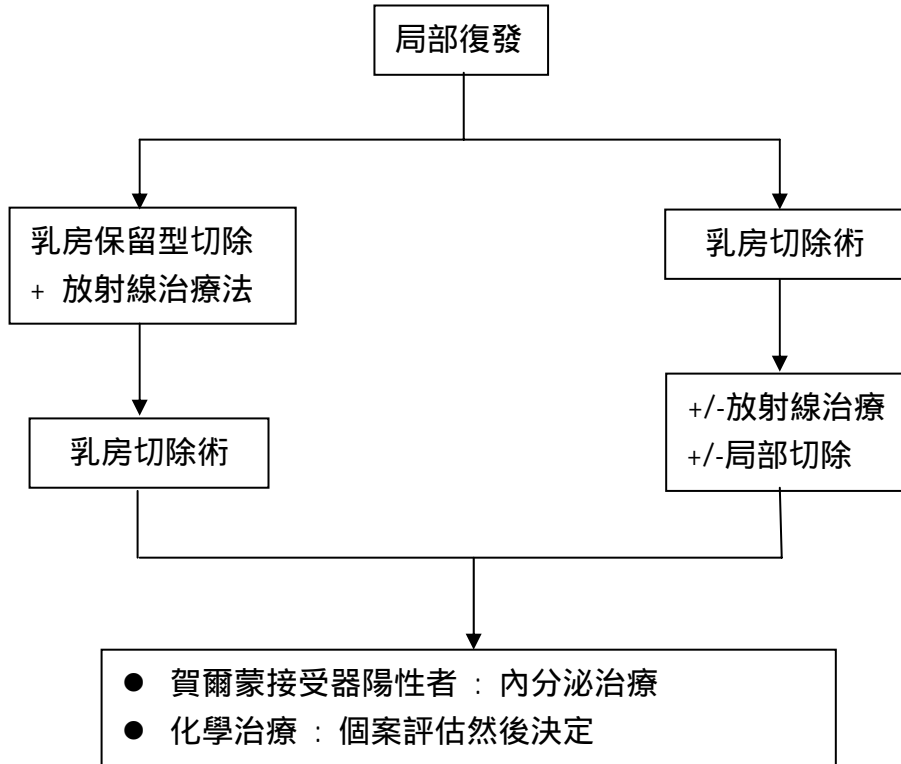


乳癌的診斷及初期治療的流程表



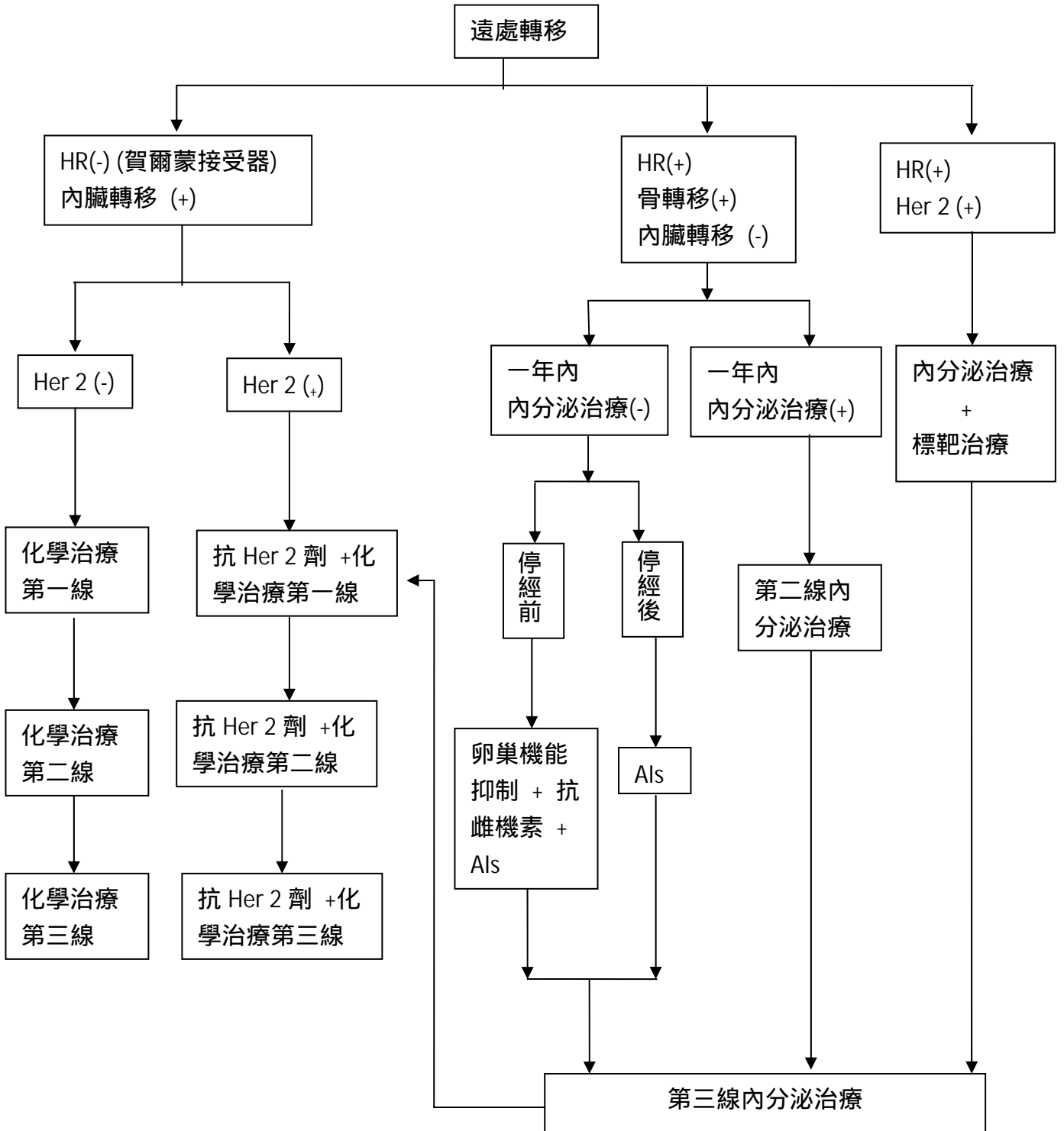
日本乳癌學會(2011)金源出版社，東京，日本

局部再復發



日本乳癌學會(2011)

遠處轉移:



## VI 乳癌治療後的追蹤指引規則

治療後的追蹤，目的重要有二，(1)要發現新的早期病灶，(2)早期發現再復發

或遠處轉移，到目前為止，並沒有任何特定的追蹤規則可循。在沒有症狀的病患，以下的檢查並沒有提昇病患的存活率。

(1)血液檢查，(2)例行性的血液化學檢查，(3)胸部 X 光，(4)骨骼掃描，(bone scan)，(5)肝臟超音波，(6)電腦斷層檢查，(7)腫瘤標記，諸如：CA 15-3，CEA 等（證據強度和推薦度為 I-A） - 意即不必實施做以上檢查的證據強度。

下圖為各種不同學會的推薦指引規則

	National Comprehensive Cancer Network	American Society of Clinical oncology	European Society of Medical Oncology	Canadian Breast Cancer Initiative
History and physical examination	Every 4-6 mos for 5 yrs, then annually	Every 3-6 mos for 3 yrs, then every 6-12mos for 2 yrs, then annually	Every 3-6 mos for 3 yrs, then every 6-12mos for 3 yrs, then annually	According to individual patient' s needs
Mammography	Every 12mos	Every 12mos	Every 12-24mos	Every 12mos
Breast self-examination	—	Monthly	—	If a woman wishes
Gynecologic assessment	Every 12mos for women on tamoxifen if uterus present	Regular gynecologic follow-up	—	For woman taking tamoxifen, important to ask about vaginal bleeding
Bone health assessment	Ongoing monitoring of bone health	Routine and regular assessment	—	Postmenopausal, premenopausal with risk factors for osteoporosis, or taking an aromatase inhibitor should have screening bone mineral density test Patient should be counseled on exercise and adequate intake of calcium and vitamin D Osteoporosis treatment should include a bisphosphonate
Encourage adherence to endocrine therapy	Ongoing	—	—	—

Disease of the Breast, 4<sup>th</sup> edition, p829, 2010 Lippincott Williams & Wilkins  
Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK.

編後記:

指引規則的目的是要提供給臨床醫師，以目前有科學根據的事實，且經過專家們的熱烈討論後，所得到的共識，以便使醫師在處理病患時有所依據，而且可以減少，不適當的推薦建議。對某一特別的疾病指引規則的製訂，其過程是相當繁雜的，而且其品質也就參差不齊，一般講，其方式不外以，(1)實證基礎所寫成 (evidence-based, EB)，(2)共識基礎為主所寫成 (consensus-based, CB)，(3)實證和共識的混合型寫成乳癌疾病的指引規則，在台灣，最被常引用的是美國的 NCCN (National Comprehensive Cancer Network )，和每兩年在瑞士的 St. Gallen 舉行的共識會議推薦，其他諸如：

ASCO (American Society of Clinical Oncology, 美國)

ESMO (European Society of Medical Oncology, 歐洲)

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, 英國 )

NCI (National Cancer Institute, 美國)

CCO (Cancer Care Ontario, 加拿大)

日本乳癌醫學會的指引規則

就比較少使用，聖母醫院的乳房醫學部為了要使院內醫師對乳癌能更簡便的瞭解以及期望能通過國家的癌症認證。我就嘗試參考各個不同的指引規則，綜合書寫出能夠滿足以上目標的資訊以供參考。

比較細節的推薦應參考 NCCN , <http://www.NCCN.org> (免費使用)

附件:

- 1) 2011 年版 St. Gallen 共識會議
- 2) 日本乳癌醫學會對乳癌治療後的追蹤建議
- 3) 亞洲婦女的乳癌特質
- 4) 年輕小於 40 歲的乳癌特色。
- 5) 婦女乳癌篩檢年齡的爭議性。
- 6) 需要每年做乳癌篩檢性乳房攝影的爭論議題。
- 7) 羅東聖母醫院乳房外科的指引規則流程

- St. Gallen 共識會議 (2011 年版)

每二年在瑞士的 St. Gallen 所舉行的有關乳癌的共識會議，2011 年版的重要推薦如下：

共有 96 個國家 4,300 位專家的參與，最後再由 51 位專家的專家組織的委員會來對幾個重要議題做投票來得到共識 (consensus)

乳癌分類 (subtypes)

取下乳癌的病理檢體再加以基因檢測，則會有不同的分子表現諸如以組織免疫學

(Immuno-histochemistry - IHC)。賀爾蒙接受器的陰陽性，表皮生長接受器的反應性 (HER-2)，及 Ki-67 細胞增殖係數，經由 ASCO/ CAP 的指引規則 (JCO 2011; 29: e458) 分成 4 種類：

	ER/PR	Her-2	Ki67
1> Luminal A:	+	-	<14%
2> Luminal (B Her-2 ⊖):	+	-	
Luminal (B Her-2 ⊕):	+	+	High
3> Erb-B2 overexpression:	-	+	Any
4> Basal-like (TNBC) :	-	-	

TNBC: triple negative breast cancer

局部治療：

1. 腋下手術：

- 1) 不必例行去使用 IHC 來檢測腋下淋巴結是否有轉移
- 2) 單獨性的循環癌細胞 (isolated tumor cell - ITC) 或小於 0.2mm 的顯微轉移，不必做腋下淋巴清除術 (ACSOG Trial Z 0011)

2. 局部放射線治療：

- 1) 乳房切除後，淋巴結轉移數目  $\geq 4$  顆，應給予放射線治療。
- 2) 轉移數 1~3 顆，但是年齡  $< 45$  歲，投票結果稍微超過一半同意應做放射線治療。
- 3) 70 歲以上的病患可以以 partial breast irradiation (PBI) 替代整個乳房照射 (accelerated whole-breast radiotherapy, AWBI)
- 4) DCIS 完全切除後，應給予放射線治療(但年齡  $>70$  歲和低危險者，可以免除)

全身性治療：

1. 內分泌治療：1) 停經前

2) 停經後

1) 停經前的內分泌治療：還是以 tamoxifen 為主，可再加以卵巢機能抑制療法。但若，對 tamoxifen 無法使用者，則應以卵巢機能抑制或加 aromatase inhibitors-AIs. (ABCSG Trial 12)

2) 停經後的內分泌治療：大部分參予投票的專家還是認為單獨以 tamoxifen 為主要治療藥物，但是在淋巴結轉移陽性者，還是以 AIs 比較理想。而且治療期限目前還是以“5 年”就足夠，不必延長超過 5 年。投票的專家對在使用 tamoxifen 前，是否應檢測 CYP2D6，結果差不多全部都認為不需要。

## 2. 化學治療:

大部分還是認同過去應考慮給予化學治療的因素-組織惡性度高，賀爾蒙接受器陰性，HER-2 陽性，三陰性乳癌，及細胞高度增生性(以 Ki-67 來表現)。對於 Luminal A 或 HER-2 陰性的 Luminal B 是否需使用化學治療，是沒有得到充分的共識，在賀爾蒙接受器為陽性者，大部份學者認為 Oncotype-DX (21-gene signatures) 可以用來分辨何者應給予化學治療，淋巴血管浸潤並不是使用化療的好指標。

## 3. 生物標靶藥劑的使用:

PTIb 以上，HER-2 陽性者，應該使用 trastuzumab (Herceptin)，最少使用一年期限，可以和化學治療一起使用或”相連”(sequential)使用。

## 4. 術前系統性療法(neoadjuvant therapy):

1) cytotoxic therapy : HER-2 ⊕ 和” TNBC” 可使用。

Ki67 低但賀爾蒙接受器陽性者不用。

2) endocrine therapy : 停經後，賀爾蒙接受器強烈陽性時，可使用，期間最少 4~8 個月。

2013 年新版(等待今年會後再給予修訂新版)

附件 2:

## 乳癌治療後的追蹤檢查

乳癌治療後的追蹤方式與存活率的提昇似乎是沒有關聯的，(有二個 RCTs，The G1V10，JAMA，1994，Rosselli 等 JAMA 1994) 2005 年 Cochrane review [2005 (1);CD 001768] 中，結果顯示，對存活率，無癌病存活率，是否做” Intensive Surveillance” 結果是沒有差異，甚至再以 subgroup 分析來看，在年齡，腫瘤大小，淋巴結轉移組，也沒有差別。最重要是以病史，症狀，臨床所見及乳房攝影來做病患的追蹤。

甚至可能早期發現遠處轉移，治癒率也是相當有限的 (Hortobagyi 等 JCO, 2002 年) (de Boek 等 JCO, 2004 年)，由 12 個研究報告共 5,045 例的推後分析 (meta-analysis) 發現，在無症狀的病患，定期的檢查只可以發現 40% 的局部再復發，其他 60% 都是由病患自己察覺到的症狀來就醫後所發現的。法國的研究顯示，若照指引規則 (guidelines) 來追蹤，與沒有按照追蹤所花的費用是一年 2.2 倍，三年 3.6 倍 (Mille 等 JCO 2000 年)

追蹤項目的證據強度如下

問診，視觸診。3~6 月	B	胸腹部 CT	C2
MMG (乳房攝影)	A	肝臟超音波	C2
再復發有關的教育	C1	骨 Scan	C2
婦科檢查	C2	核磁共振	C2
血液檢查	C2	PET	C2
胸部 X 光	C2	腫瘤標記	C2

C1: 證據不十分足夠，但是在實際上可以去實行。

C2: 沒有證據，但是在實際上可以去實行。

### 血液檢查:

- 1) 肝臟機能
- 2) Alkaline phosphatase(ALP)
- 3) Calcium

### 胸部 X 光

若沒有症狀，不需要檢查

胸腹部 CT：沒有特別根據，故基本上無法推薦

沒有 RCT，但是有二個 retrospective studies

(Dorfman 等，AJR 2001 年)

(Huria 等，JCO 2003 年)



肝臟超音波（與 CT 相同）

（G1V10, JAMA 1994）

骨 scan：無症狀的骨轉移為 0.65% (52/ 7, 984 scans)，有腋下淋巴轉移者，骨轉移為 2.4% (The Ludwig Breast Cancer Study Group, JCO, 1986)

MRI：無法推薦做定期檢查。

PET：無法推薦做定期檢查。

腫瘤標記：

在日本醫師的定期檢查中，測標記者不少(相當多)。

CEA, CA 15-3，一般在轉移之前 5~6 個月，CA 15-3 會上昇，但是若要以 CA 15-3 來做無症狀轉移而給於治療的證據是不存在的! (Safi 等 Cancer 1991; ASCO, 2007)。意即若 CA 15-3 昇高，但是找不到病灶，而且無症狀，是不能以 CA 15-3 的上昇來做為治療轉移的依據。

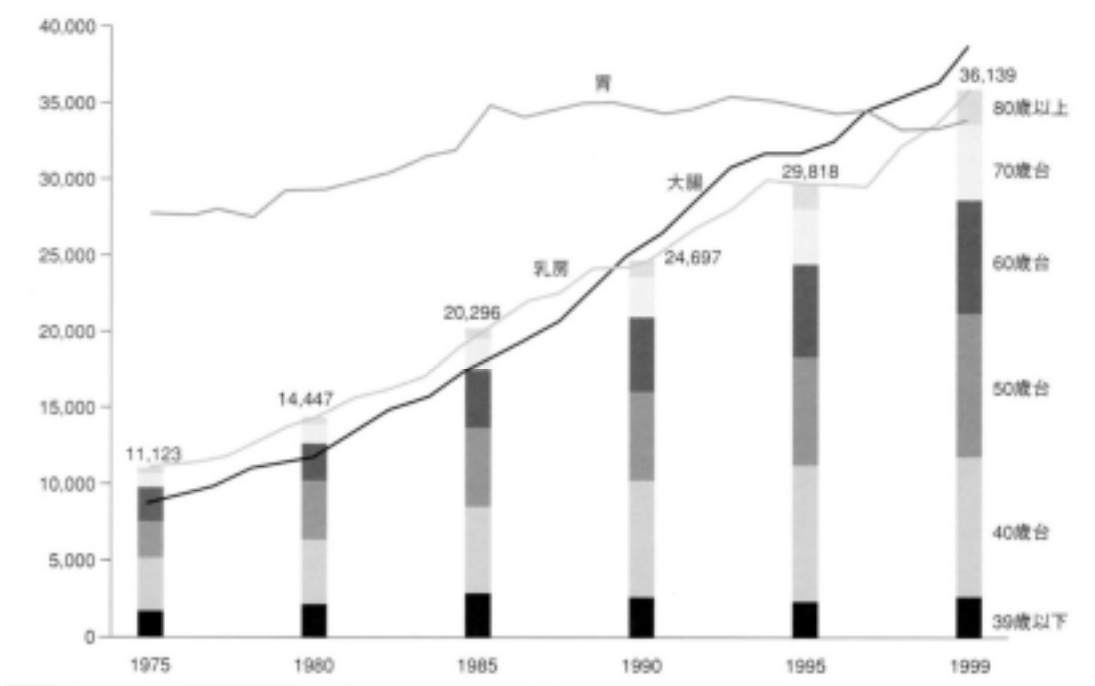
## 亞洲婦女乳癌的特異性

Characteristics of Breast Cancer in Asian Women

### 前言：

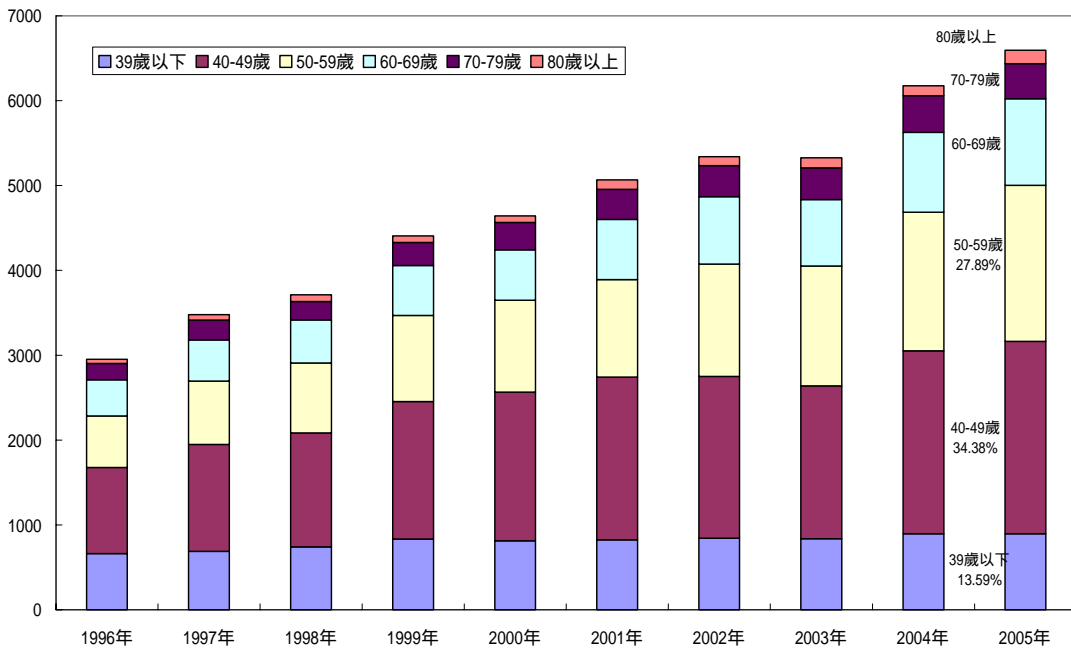
乳癌是女性惡性腫瘤發生率最多的癌患，尤其在高度工業化的國家地區，全世界每年大約有 1,050,000 新病例，580,000 例死亡，美國每年約有 212,920 新案例及 40,970 死亡，(World Cancer Report IARCP, Lyon 2003 年)，日本 41,494 例，死亡 11,262 例 (厚生勞動省 2005)，台灣超過 6,000 例，死亡 1,552 例 (衛生署，2007)，目前有關乳癌的數據及治療指引，大部分依據西方白人的資料來推論全世界的方針，乳癌發生年齡層差異：發病高峰期比西方婦女年輕 10~15 歲左右。

大部分乳癌是與雌激素 (estrogen) 有關，estrogen 接受器陽性率大約 75~85%，但是它是一個非常不均勻 (heterogeneity) 的疾病，臨床表現與自然病史 (natural history) 也符合 Samuel Hellman 所主張的“乳癌是一個光譜型 (spectrum) 的疾病”，在西方的白人數據中顯示乳癌的發生率隨著年齡的增加而增加，其最高峰發病年齡在閉經後的 55 歲至 65 歲，但是亞洲婦女以日本及台灣的數據觀察，其最高峰發病年齡在 40 歲至 50 歲，而且 50 歲以後的乳癌發生率趨向平穩 (plateau)。



資料來源：參考資料 1

図 1. わが国の女性乳癌罹患数の動向—胃癌および大腸癌との比較 (1975 ~ 99 年)



資料來源：中華民國公共衛生學會癌症登記小組網頁  
製表：李淑雅

表 2：台灣圖表

	<39 歲	40-49 歲	50-59 歲
日本(推估值)	6.7%	27%	24%
台灣	13.59%	34.38%	27.89%

從以上圖表顯示，台灣婦女乳癌發生年齡層分布與日本的統計數據相似，但小於 39 歲的台灣婦女乳癌數佔所有乳癌婦女的佔率為日本的兩倍。

新加坡小於 40 歲的乳癌約佔 16%，亞洲的平均數據為小於 35 歲的乳癌介於 10%（已開發國家）和 25%（未開發、開發中國家）。

#### 乳癌篩檢的使用率：

“篩檢”定義：對大部分無任何症狀的個體，使用檢查方法來早期發現疾病，而且證明作了此檢查，可有意義的降低此疾病的死亡率（目前西方有 8 個 RCT s 有關乳癌篩檢的報告，證實可以降低乳癌死亡率在 15~30%，平均 20%）。

#### 香港：

1990 年第 1 次在 3,829 位無任何症狀的婦女作乳癌篩檢，結果發現每 1,000 人中有 2 例乳癌，後來篩檢總共 46,637 位婦女，發現率為 5‰，香港政府作了經濟效益的研究評估之後，決定“不要”作此“篩檢”，但是鼓勵有疑問的婦女可到適當的醫療機構做檢查（非篩檢），以便早期發現診斷乳癌。

#### 新加坡：

2002 年 1 月 17 日後才開始有篩檢政策，鼓勵 40 歲以上的婦女在認可的醫院以半價之收費做乳房攝影篩檢（台灣婦女可以做免費篩檢）。

#### 日本：

它有參與國際乳癌檢測連線（International Breast Cancer Network），包括共有 22 個國家參加，日本在 2000 年以前主要以“視觸”為主，但是 2000 年以後訂定 50 歲以上婦女每 2 年可做 1 次乳房攝影（mammography），到 2004 年後，把檢查年齡提前到 40 歲，結果在德島、宮崎和茨城 3 個地方總共做

42,300 位婦女的乳房攝影篩檢，結果乳癌的發現率德島 0.31%，宮崎 0.28%，茨城為 0.24%，而且大部分為 0 期~1 期病灶，淋巴節陰性為 79.1%，這個數據與美國放射醫學會所作乳癌篩檢的結果相類似。

日本全國受檢的狀況如下：

50 歲以上有 2,756,000 人接受篩檢

40 歲以上有 3,550,000 人接受篩檢

“視觸”診約 10%，乳房攝影受診率卻只有 2.6% 而已，在日本的乳癌發現率相對比較歐美高度工業化的國家低，究其原因，可能因為 2000 年以前，主要只以“視觸”診為篩檢的方法，但是 2000 年以後使用每隔 2 年，實施 50 歲以上作乳房攝影，整個數據就相近於西方國家。

### 台灣：

衛生署實施“補助 50-69 歲婦女每 2 年 1 次乳房攝影篩檢費用”，目前也正在進行乳房攝影及乳房超音波交叉檢查，最後結論還在進行中（註：台大黃俊升等研究進行中）（國健局 45~69 歲，每兩年做一次乳房攝影）。

（個人註腳：①台灣婦女的乳房體積較小，腺體密度較高的特殊性，使用經過合格有好品質管理的乳房超音波檢查是一個很好的方式，②台灣婦女作乳房檢查，符合篩檢定義的個體不多，大部分婦女過去與研究前，大部分已經有曾經做過乳房超音波或攝影檢查，嚴格講，不能算為乳房篩檢）參與率我相信少於 10%。

### 臨床表現的特色：

- 1) 亞洲地區的婦女乳癌大部分是由臨床症狀—諸如腫塊、以及使用臨床“視觸”診斷為主，診斷出來的，只有極少數是由真正的“篩檢”找出來的早期乳癌，大部分亞洲地區沒有乳癌篩檢政策的存在（日本、台灣、新加坡有此 policy，香港不推薦乳癌篩檢）。
- 2) 由於資源缺乏以及發生頻率不及西方工業化國家普遍，故 60%~70% 發現時，都已經有局部侵襲（locally infiltrated）病灶，大部分為 T3/T4，50~60% 是第 3 期病灶（美國第 3 期病灶只佔所有乳癌的 14% 而已，新加坡的國家大學醫院 11.4%）。
- 3) 年輕的乳癌，絕大部分為發炎性乳癌（inflammatory breast cancer—IBC）（與社會文化保守有關，害羞去看醫師）
- 4) 由以上的理由，大約有 6~25% 被發現的乳癌，已經有遠處轉移。

### 病理組織的特徵：

- 1) 大約有 60% 是病理組織學第 3 期（grade 3），其惡性度較高。
- 2) 大約有 58% 是賀爾蒙接受器陰性，故其癒後較差（台灣、日本陽性者在 70~80% 左右）

ER⊕

	閉經前	閉經後
Hong Kong	53%	61.6%
Singapore	51%	60%

- 3) HER-2⊕ 22.6%（平均）（西方為 20~30%，日本平均 22-25%，台灣長庚 27.6%）

- 4) 大約有 66%，發現時已有腋下淋巴節轉移

### 社會文化的特質：

- 1) 亞洲婦女比較多胎、早閉經、所以乳腺暴露於雌激素（estrogen）的刺激期間較短（在日本，台灣與西方社會婦女、晚婚、少子較接近）

- 2) 初經比較晚：

最近台灣的初經年齡有年少化的趨勢（小學 5-6 年級就有初經）

- 3) 閉經年齡較早：台灣的平均閉經年齡  $49 \pm 2$  歲
- 4) 早生第一胎，而且多胎，故給予哺乳期間較長（目前台灣的情況有所差異）
- 5) 亞洲人的食物中纖維含量較高、豆類，日本人的味噌湯等對乳癌的發生有抑止現象（？）
- 6) 亞洲婦女較少用避孕藥品及荷爾蒙輔助療法

結語：

乳癌是一個不均勻 (heterogeneity) 而且臨床表現為光譜型 (spectrum) 的惡性腫瘤，各種不同人種除了基因構造的不同外，又會因為社會、經濟、生活形式狀況的迥異，導致篩檢、診斷、治療的有所差別，大部分有關乳癌的數據研究都是以歐美的白人為主要依據，亞洲婦女的乳癌特異性，身處在亞洲面對處置這個疾病的醫師有加以瞭解其特質的必要性，已經達到“疾病個別化的治療—individualized targeted therapy”的概念。

#### 治療方式的差異：

- 1) 外科局部治療除了日本的保守型 (BCS) 在 2006 年已佔 61% 外，還是以 mastectomy 佔大部分 (新加坡 mastectomy 80%、BCS 20%、台灣各大醫療系統有自己的數據，但是缺乏 national data)，個人猜測在 30%~40% 左右—和信、長庚等
- 2) 接受術後的輔助療法—化學、放射線、荷爾蒙等—比西方低。

#### 主要參考資料

- 1) 稻江英生等編輯，乳腺疾患の臨床 (Disease of the Breast)，金原出版株式會社，2006 年，p22-32。
- 2) Lim SE, et al. Clinical observation from a Breast Cancer Registry in Asian Women. World J Surg 2007; 31:1387-92.
- 3) Agarwal G et al. Spectrum of Breast Cancer in Asian Women. World J Surg 2007; 31:1031-40.
- 4) Foo CS et al. Breast Cancer in Young Asian Women: Study on Survival. ANZ J Surg 2005; 75:566-572.
- 5) Chlebowski R et al. Ethnicity and Breast Cancer: Factors influencing difference in incidence & outcome. JNCI 2005; 97:439-447.

## 小於 40 歲年輕婦女乳癌的特性

最近有一位藝人，在 32 歲時罹患乳癌，經過 2 年後因乳癌死亡，亞洲婦女的乳癌發生的高峰年齡於 40-50 歲（西方 55-65 歲）。台灣小於 39 歲佔 13.59%（2005 年），日本 6.7%（1999 年）。

Gnerlich 等以 SEER 1988 年到 2003 年的數據庫 243,012 例乳癌中， $\leq 40$  歲為 6.4%（文獻上平均 5~7%）， $> 40$  歲 93.6%。

特點：

1. 非洲裔比白人多。
2. 單身比結婚多。
3. 診斷為晚期癌多。
4. 發現時的病灶較大。
5. 病理組織的 grade 高（high grade）（癒後較差）。
6. ER $\ominus$ 、PgR $\ominus$ 、HER-2 $\oplus$ 多。導致需要全身性化學治療或標靶治療者多。
7. 淋巴結轉移陽性多。
8. 局部治療以乳房切除多於保留型乳房切除。
9. 5 年存活率比較低。
10. 基因分析（genomic analysis）發現年輕乳癌有 367 的 gene sets（與現在使用的基因分析結果迥異）——導致其生物行為自創一格。

個人註腳：

年輕婦女對於自己比較敏感的身體部位，擬於害怕心理而延遲就診，而且年輕的乳癌生物特質——ER/PgR $\ominus$ ，HER-2 $\oplus$ ，屬於 HER-2 like 的乳癌，而且檢測其分子基因成分，呈現相當複雜的 367 組基因異樣，目前還未能製訂成能在商業上可使用的檢查方法，年輕婦女乳癌與年老婦女乳癌可能是兩個不同的疾病，基因（genetic type）不同、臨床表現（phenotype）卻相同，故有待進一步更詳細的研究，才能知其究竟。

參考資料：

1. 化療半年不敵病魔，2009 年 4 月 7 日，D2 版，自由時報。
2. Gnerlich JL et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009; 208(3):341-347.
3. Anders CK et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008; 26(20):3324-3330.
4. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(8):790-800.
5. Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *Euro J Can* 2003; 39:2632-2642.
6. Yau TK et al. Should young age be a contra-indication to breast conservation treatment in Chinese women? Twelve-year experience from a public cancer center in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2009; 15(2):94-99.

## 婦女乳癌篩檢年齡的爭議性

### 前言：

以乳房攝影做為乳癌篩檢，可以降低乳癌死亡率大約 15~16% (Gotzsche 等, Cochrane Data Base System Rev 2009)，但是目前所有的 8 個隨機分組研究報告中 (平均 15-30%)，但並沒有特別討論 40~49 歲的婦女群，是故什麼年齡開始篩檢是適當的建議，就成了爭論議題。

2009 年 USPSTF 於 *Annals Internal Medicine* 發表修訂版乳癌篩檢的指引規則，其中和 2004 年版最大的差異為：

#### 2004 年版：

“婦女 40 歲以上到 69 歲，每兩年應做一次的乳房攝影影像篩檢”。

#### 2009 年版：

“婦女 50 歲以上到 74 歲，每年應做一次的乳房攝影影像篩檢”。

“婦女 40 歲以上到 49 歲，則視個體罹患乳癌的危險性和其需要性，再決定如何做篩檢性的乳房攝影”。

台灣的國民健康局在 2010 年開始給予 45 歲到 69 歲的婦女免費每二年做一次篩檢性的乳房攝影。

英國的 National Health System (NHS) 有意把 50 歲至 70 歲每三年做一次的乳房攝影篩檢年齡降低為 47 歲開始做，一直到 73 歲為止。

USPSTF 提高篩檢年齡為 50 歲，此舉在美國引起放射科學會和婦女團體的大肆反彈。“... 健康政策屈服於政治力，而把檢查年齡提升為 50 歲...”

### \*USPSTF 修訂指引的依據為何？

	Relative Risk for Breast Cancer Mortality (95% CI)	NNI to prevent 1 breast cancer death (95% CI)
40~49 歲	0.85	1904
50~59 歲	0.86	1339
60~69 歲	0.68	337
70~74 歲	1.12	N/A

註：NNI：number need to investigate

在 40—49 歲婦女群，要預防一例死於乳癌，則必須做 1904 位檢查。相反地，在 60—69 歲婦女群，只要做 337 位就可以預防一例的死亡。

而且 40—49 歲婦女的乳腺密度高 (dense)，易造成誤判影像，診斷錯誤。基於醫療經濟學的原則，做以上的修訂。

## \*造成 40—49 歲乳房攝影，判讀的困難與錯誤的理由為何？

理由主要有二：

1. 因為乳腺密度 (density) 高，降低了乳房病灶發現率的敏感度 (sensitivity)。
2. 年青的乳腺腫瘤生長速度較快，引起 interval cancer (間隔腫瘤) 在 12 個月內比 24 個月更頻繁。是故，在年輕婦女的篩檢結果，一年間隔應比二年間隔更能減少間隔腫瘤。

在 Breast Cancer Screening Consortium (BCSC) 的 329,485 位婦女的篩檢數據 (AJR 1997; 169: 1001~8) 顯示乳房攝影在 40—49 歲年齡層的敏感度相對的低。

	敏感度
40~44 歲	65.6%
45~49 歲	69.7%

年青婦女的乳癌生長速度比年紀大者快很多。再加以攝影術品質管理和決定乳癌危險因子的困難，結果就使乳房攝影應用於 40—49 歲年齡，敏感度的低落。敏感度低於 90% 的檢查方法，不應該考慮成為標準的篩檢方法。

發生間隔腫瘤 (interval cancer) 的原因至少有二個：

1. 年青，40—49 歲，12 個月的 odd ratio 為 2.36，24 個月為 3.58。若以數學方式推論，24 個月的間隔腫瘤應為  $2.36 \times 2 = 4.72$ ，而不是實際上的 3.58。
2. 月經狀態：停經前的 odd ratio，12 個月為 5.36，24 個月為 6.3。

與月經狀態較有關係，而與年齡較無關。

(例如，還有月經的 50 歲婦女比 48 歲無月經的婦女更會有間隔腫瘤的發生。)

若再進一步以 SEER 的數據，在 1995~2005 年收集了 117,738 位從 18 歲~39 歲的年青婦女，其顯示各年齡層的乳癌發生率如下：每十萬人有

15~19 歲	0.1 人
20~24 歲	0.7 人
25~29 歲	3.8 人
30~34 歲	12.9 人
35~39 歲	29.3 人
40~44 歲	59.1 人

若再特別觀察 35~39 歲年齡層，共有 73,335 位，乳房攝影的結果如下：

Recall	Sensitivity	Specificity	PPV
12.7%	76.6%	87.5%	1.3%

註：PPV：Positive Predictive Value.

乳癌率 1.6/1000 乳房攝影。



若要發現一例的乳癌，需要檢查的次數為：

	次數	敏感度
35~39 歲	79	76.5%
40~44 歲	66	82.4%
45~49 歲	40	87.3%

在 35~39 歲年齡層，若做 310,000 位婦女的乳房攝影，會有 1,266 位 (12.7%)，需要進一步的檢查 (recall)，最後會找出 16 位的癌症。這表示會有 1,250 位 (1266-16=1,250) 婦女是呈現偽陽性 (false positive—FP)。從這個數據，可以推演出下列兩個結論：1. 年青婦女 (小於 40 歲) 的乳房攝影會產生相當大的 recall rate。2. low cancer rate (每 10,000 婦女只有 16 例的 cancer)。

在不同的年齡層，做了篩檢性乳房攝影後能影響乳癌死亡的 odd ratio (OR) 如下：

	OR (CI 95%)
40~49 歲	0.5
50~59 歲	0.54
60~69 歲	0.65

(Schoor GV 等 EJC 2010；46：3137~40)

意即做了篩檢後，在 60~69 歲年齡層，可以影響乳癌的死亡 0.65，表示比 40~49 歲的 0.5 更有效果。

英國過去以 UK Age Trial 的數據，顯示每做 10,000 個篩檢，追蹤 7~9 年後，發現可預防 0.56 例婦女死於乳癌。不過在 50 歲以下，中度危險群婦女，每做 10,000 個篩檢，追蹤 10 年後，可以預防 2 例婦女死於乳癌 (FH 01—Family History 01 study)。所以根據此數據，NHS 有意把婦女乳癌篩檢的年齡，從原來的 50~70 歲每三年做一次乳房攝影篩檢，改變為年齡包含 47~73 歲。

最後，來看看我們的鄰國，日本的狀況。

### 日本乳癌醫學會編的 2008 年版有關〔8〕 2011 年版 (9)

1.50 歲以上使用乳房攝影術來做“檢診”的推薦度。

2.40 歲以上使用乳房攝影術來做“檢診”的推薦度。

3.乳癌檢診中，是否以數位化影像較佳？

分別陳述如下：

#### (1) 50 歲以上使用乳房攝影術 (mammography) 來做“檢診”的推薦度：“A”

##### 〔背景與目的〕

乳癌篩檢能夠早期發現病灶，因此，不但能改善預後，而且可以施行比較保守型的手術切除，以及可能有機會省略術後的輔助療法，因而提昇生活品質 (quality of life-QOL)，重點是可降低乳癌的死亡率 (mortality)。

##### 〔解說〕

自從 1963 年開始使用乳房攝影術 (MMG) 來篩檢乳癌以來，在歐美的結果顯示已能降低

乳癌死亡率，平均為 17-30%。從目前所有的 8 個隨機分組研究 (RCTs) 的平均值發現，在 50~74 歲的婦女，實施篩檢可降低死亡率 22% (RR 0.78) (在 10 年的追蹤中，雖然有人提出 lead time bias 的存在，但是經過 20 年較長時間的數據檢查追蹤，lead time bias 的影響就顯得不足為道)。對於檢查乳腺密度高的婦女 (density)，最近有比較優良的攝影技術，諸如 digital mammography，可提高其準確度。USPSTF 在 2004 年的推薦度為“B”，因為其中有參與部分 40~49 歲群，使其準確度降低。

日本國的數據在 2001 年厚生勞動省的乳癌篩檢，經由久道茂先生主導，結果發現在 50 歲以上的婦女，同時使用觸診加乳房攝影術，會得到明顯的科學根據顯示，它有降低乳癌死亡率的結果。(日本公眾衛生協會，2001)

## **(2) 以 mammography 來對 40~49 歲的婦女來做“檢診”的推薦度：“B”**

### **[背景與目的]**

40~49 歲婦女的乳腺密度一般比 50 歲以上婦女高，因此，MMG 的準確度就大幅降低，同時也就會影響其效果。

### **[解說]**

在目前所有的 8 個隨機分組研究中 (RCTs)，主要是以 50 歲以上的婦女為主，但是，可以使用 subset 分析，來觀察 40~49 歲年齡群經過 10 年的追蹤時，只有在 Gothenburg 這個研究中，有發現 40~49 歲群也有降低乳癌死亡率。但是，在 14 年後再觀察分析其數據，就變成 40~49 歲群即使做了乳房攝影篩檢，也沒有降低死亡率。不過，其他的 7 個研究報告數據，似乎有使死亡率降低的“趨勢”，若再加以一些小型或非 RCTs 的研究推後總合分析 (meta-analysis)，其死亡率 RR: 0.85 (降低 15%)，具有統計學上的意義。

不過，在 1991~1997 年間，英國的年齡 trial (UK Age Trial) -Moss 等，於 Lancet 發表結果，死亡率 RR: 0.83，P=0.11，並沒有統計學上的意義。但是，若觀察其“趨勢”，似乎也有降低死亡率的傾向。因此，在 40~49 歲的篩檢，需要“有用性”及更多的數據來做評估。

雖然美國的 USPSTF 對於使用 MMG 來做為 40~49 歲的乳癌篩檢推薦度為“B” (2004 年)，但在 2009 年的修訂版中，只推薦 50 歲以上的婦女以 MMG 為篩檢方法。40~49 歲婦女，並不作全盤性的推薦，而是以婦女個體的危險性來決定是否應該做篩檢性的乳房攝影。(此議題仍有許多爭論，尤其放射線醫師和婦女團體，極力反對此政策)

但是在日本國，則因為乳癌發生率的最多年齡層為 45~55 歲 (與台灣相類似)，厚生勞動省於 2005 年，導入 45 歲以上可做 MMG 篩檢。(乳癌診療 guideline，檢診，診斷：日本乳癌學會／編，2008 年版，金源出版社)

## **(3) 乳癌檢診中，應建議使用數位化影像 digital mammography 嗎？與普通乳房攝影影像影差異嗎？推薦度：“A”**

在 Oslo I study 的 3,683 人中，數位影像和傳統的影像比較，乳癌發現率數位影像 0.62%，傳統影像為 0.76%。但是在 Oslo II 中的 23,929 位婦女中 (45~69 歲)，乳癌發現率在數位影像為 0.59%，傳統影像為 0.38% (P=0.03)，敏感度在數位影像 78%，傳統影像 51% 而已。(Radiology 2007; 244: 708-17)。義大利也是類似的結果，0.72% vs 0.58%。數位影像發現非浸潤性乳癌

的發現率高 0.21% vs 0.11%， $P < 0.001$ 。但是英國的數據卻相反，0.68% vs 0.72%。

### 個人迴響：

女性乳癌最近 3 年來在台灣已成為女性惡性腫瘤的第一位。每年超過 8,000 個新案例，而且好發的高峰年齡有異於西方的白種人。在亞洲，包括台灣、日本、韓國、香港、新加坡等比較開發的社會，乳癌高峰期年齡介於 45~55 歲（45~50 歲最多）。基於好發的最高峰期之考量，台灣的國民健康局經由專家的決定，乳房攝影篩檢的政策修訂為 45~69 歲，每二年給予免費的乳房攝影檢查。（所謂免費是費用由國民健康局支付，而非由健保局負擔費用！）什麼年齡開始給予乳房攝影篩檢是有爭議性的，2009 年 USPSTF 的建議，由 40 歲提升為 50 歲。英國的國家衛生機構（NHS）正在研議，婦女的乳房攝影篩檢應包含 47~73 歲（原來為 50~70 歲）。

日本乳癌醫學會的指引規則為 50 歲以上的推薦度為“A”級，40~49 歲的推薦度為“B”級。

台灣的國健局改變政策的主要因為，台灣婦女的乳癌發生率在 45~55 歲最多。但是他們忽略了年青婦女的乳癌生長速率也相當快，是故，12 個月的“間隔腫瘤”（interval cancer）比 24 個月多很多。因此，除了把檢查年齡提前為 45 歲以外，間隔也應以 12 個月為佳（非每二年）。同時，台灣應有自己的數據，例如，要避免一位 45~49 歲的乳癌死亡，則應需實施多少個檢查案例以及花費的數目，才能真正地說服此政策的適宜性和爭議性。

### Reference:

1. Gotzsche P, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography (Review) Cochrane Data Base System Review. 2009,issue 4
2. Nelson HD, Tyne K, Humphrey L. et al Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Int Med 2009;151:727-37
3. Breast Cancer Screening Consortium AJR 1997;169:1001-8
4. Buist DSM, Porter PL, Lehman C et al. Factors Contributing to Mammography Failure in Women Aged 40-49 Years. JNCI 2004;96:1432-40
5. Yankaskas BC, Haneuse S, Kapp JM et al. for the Breast Cancer Surveillance Consortium. JNCI 2010;102:692-701
6. Van Schoor G, Moss SM, Otten JDM et al. Effective biennial mammographic screening in women aged 40-49. Euro J Cancer 2010;46:3137-40
7. FH01 collaborative teams. Mammographic surveillance in women younger than 50 years who have a family history of breast cancer: tumor characteristics and projected effect on mortality in the prospective, single-arm, FH01 study. The Lancet Oncol 2010;11:1127-34
8. Japanese Breast Cancer Society. Examination and Diagnosis, Guidelines 2008;4-7. Kanehara publishing co, Tokyo.
9. Japanese Breast Cancer Society. Examination and Diagnosis, Guidelines 2008;4-7. Kanehara publishing co.2010 年版，金源出版社

## 後記：附件

由美國放射線學會和乳房影像協會的反應如下：

- (1) 乳房攝影檢查降低乳癌死亡率 30%。
- (2) 在 40 歲~49 歲婦女，每做 556 次的乳房攝影會發現一例的乳癌（USPSTF 的數據，要預防一例乳癌死亡，需做 1904 次乳房攝影）。
- (3) 在 50 歲~74 歲婦女，每兩年做一次乳房攝影會比每年做一次，遺漏 33% 的乳癌。
- (4) 若從 50 歲（不是 40 歲）才開始實施篩檢性乳房攝影，每 1,000 位婦女會喪失了 33 年的生命（33 years of life）。
- (5) 85% 的不正常檢查結，若再給予其他的影像檢查，最後只有 2% 需做侵襲性的生體切片（是故，適當診斷和適度檢查治療的比率，不如 USPSTF 的敘述那麼高）。

## 需要每年做乳癌篩檢性乳房攝影的爭論議題

繼 2009 年美國預防醫學工作組 (USPSTF) 修訂乳癌篩檢<sup>①</sup>，在 40~49 歲群，不建議做每年例行性的乳房攝影篩檢，應以個人的情況做決定。這個修訂建議發表後，引起相當大的反彈。尤其是遭到放射線學會 (American College of Radiology) 以及婦女團體的反對。2011 年 11 月 22 日出版的加拿大醫學會雜誌<sup>②</sup>，也不建議 40~49 歲普通平均危險性的婦女做每年例行性的攝影 (weak recommendation, moderate-quality evidence)。而且在 50~74 歲婦女群，可以選擇每 2~3 年做一次的乳房攝影，也是相當適當的。

甚至在 2011 年第 4 季的 Cochrane Review (由 Nordic Cochrane Groups, Peter Gotzsche 書寫<sup>③</sup>) 也認為篩檢性乳房攝影，只降低乳癌死亡率 19% (RR 0.81) 而已 (而這是由 8 個隨機分組研究報告的 15%~30%，平均 22%)，而且它也增加了更多的偽陽性 (FPR)，過度診斷 (overdiagnosis)，增加更多的“無需要的檢查和治療” (unnecessary biopsy) 及更多的乳房全部切除等。

James Raftery 在 2011 年 12 月 8 日的英國醫學會雜誌 (BMJ) 的電子版發表一篇“Possible net harms of breast cancer screening: updated modelling of Forrest report”，他以 Quality adjusted life years (QALYs) 來檢驗乳癌篩檢的結果，顯示由於做“篩檢”而所增加的“生命年數”，並不如以前 8 個隨機分組研究報告的“減少死亡率”那般顯著。而且因做“篩檢”而減少的“生命年數”是相當可觀的。是故，做乳癌篩檢所造成的“有害結果”，可能是比“益處”還多的。

美國放射線學會也於 2011 年 2 月在 American Journal of Radiology (AJR) 發表有關此爭論問題，認為於 40~84 歲婦女，每年做一次乳房攝影會減少死亡率 39.6%，而非反對者的數據 15%~16% (Cochrane Review 2011)，或 USPSTF (2009 年) 的 22.3%。

“Evidence strongly suggested the mortality benefit of annual screening mammography beginning at age 40...and the potential harms minor...”

另外由許多國家的醫療機構發表於 The Lancet 2011 年 11 月 19 日的綜合報告顯示，乳癌的早期發現加上最近更進步的治療方法，使乳癌死亡率降低更多。而且，在英國的數據顯示有經過篩檢的乳癌死亡率為 27%，而無篩檢婦女的乳癌死亡率為 53%，是故，如何做最好的篩檢，比是否需要做篩檢更重要。

### 個人迴響：

乳癌的發生率在台灣女性的惡性腫瘤中為第一位，每年新案例已超過 8,000 人。2010 年國健局開始推展 45~69 歲婦女每兩年給予免費乳房攝影 (由國健局給付，非由健保局給付)，但到 2011 年 10 月卻只有 26.4% 參與此計畫，有關乳癌的篩檢議題，似乎仍有些許的爭論，台灣若有自己的數據來回答下列幾個問題會更理想：

1. 有篩檢和無篩檢婦女的乳癌發現率，病灶期數差異，影響治療方法的差別如何？
2. 需要做多少篩檢才能減少乳癌死亡一人的次數大約多少？
3. 要減少一位乳癌死亡人數，所花費的費用大約多少？
4. 台灣乳癌篩檢的乳房攝影 recall 率多少？過度診斷，偽陽性率及必需做更多的無需要檢查或處置大概多少？

從公共衛生以提升整個社會的健康為目標，早期發現可治療的疾病，以期有優良的治療效果，適度

的使用“篩檢”檢查是應該的，至於應使用何種方法，間隔多久來做篩檢，是有些討論的空間，一個可以思考是“個人化”的篩檢與診斷，追蹤方式也是一個理想的醫療行為。但是，醫療費用問題，則是包括於“醫學倫理”的議題之一！

參考資料：

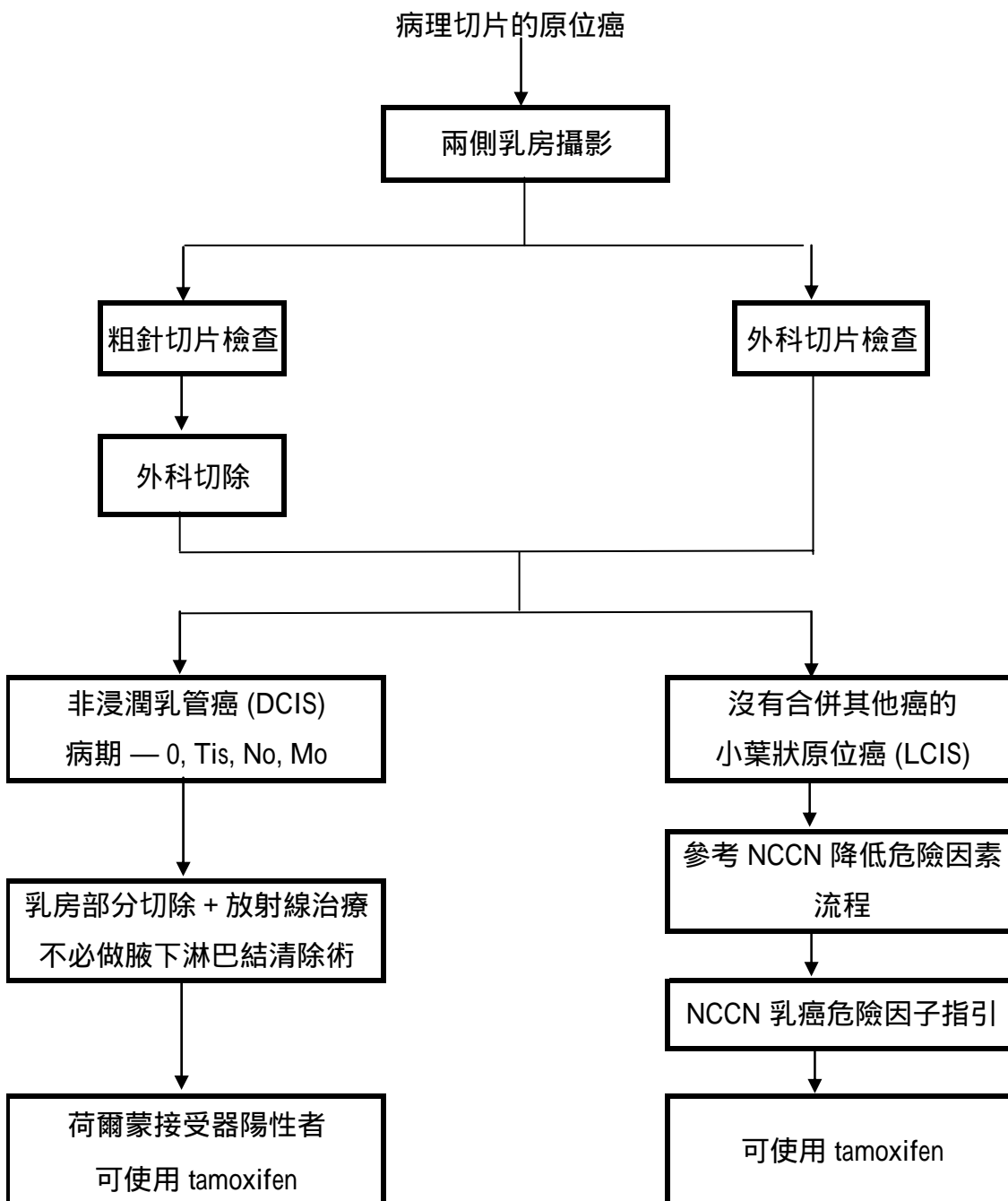
- (1) Nelson HD, Tyne K, Humphrey L et al. Screening for breast cancer update for USPSTF Ann Int Med 2009;151:727-37
- (2) Canadian Medical Association Journal 2011年11月22日
- (3) Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for the breast with mammography (Review) The Cochrane Review 2011, issue 4.
- (4) Hedrick RE, Helvie MA. U.S. Public Services Task Force Screening Mammography Recommendations, Science Ignored . AJR 2011;196(2);
- (5) Bock K, Borische B, Cawson J. et al. Effect of population-based screening on breast cancer mortality. The Lancet 2011;378:1775-76
- (6) Raftery J. : Possible net harms of breast cancer screening : updated modelling of Forrest report. BMJ 2011 : December 8 published.

## 乳癌的診治指引規則

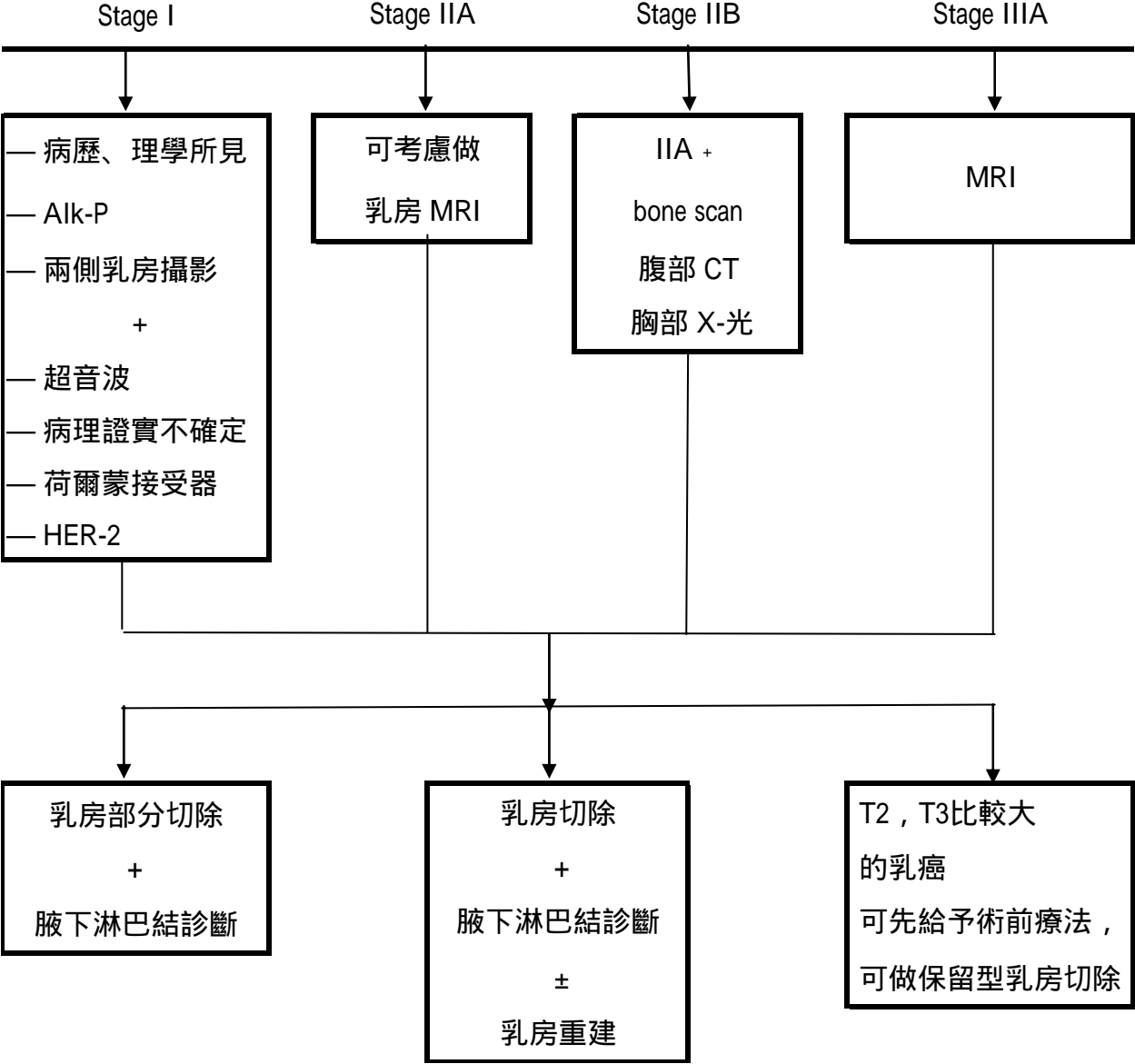
特別為羅東聖母醫院編

乳房外科  
洪博文醫師

非浸潤癌 包含 (1) 小葉狀原位癌 (LCIS)  
(2) 乳管原位癌 (DCIS)

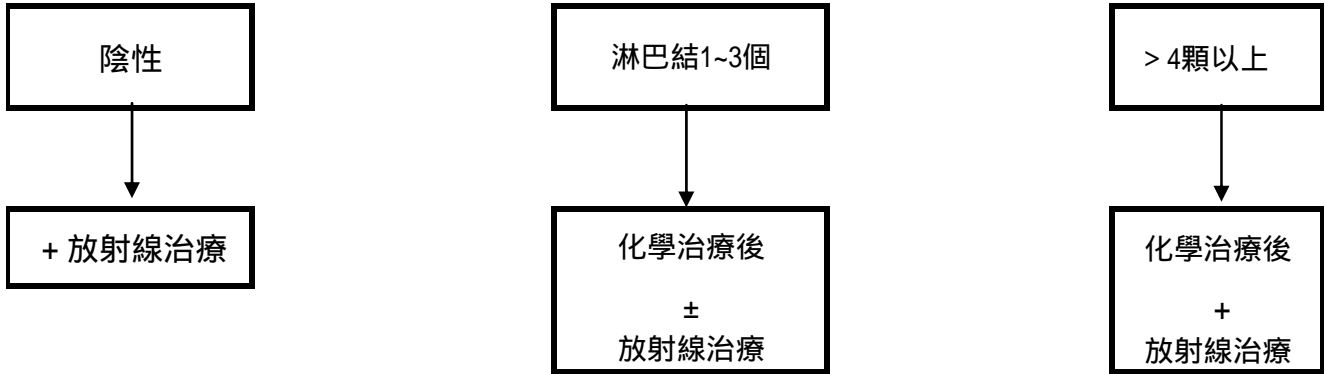


— 浸潤癌指引 —

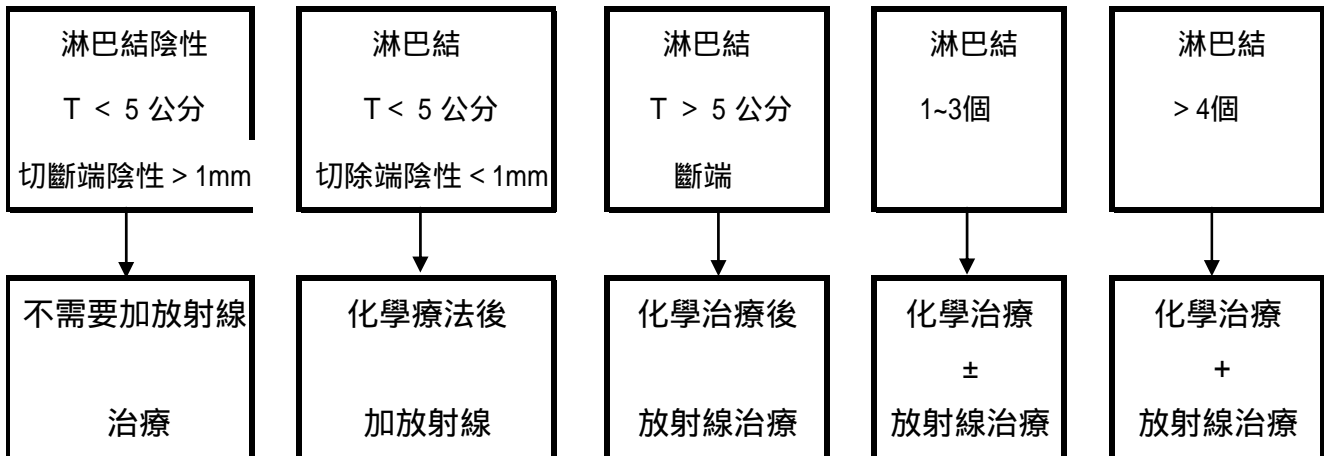




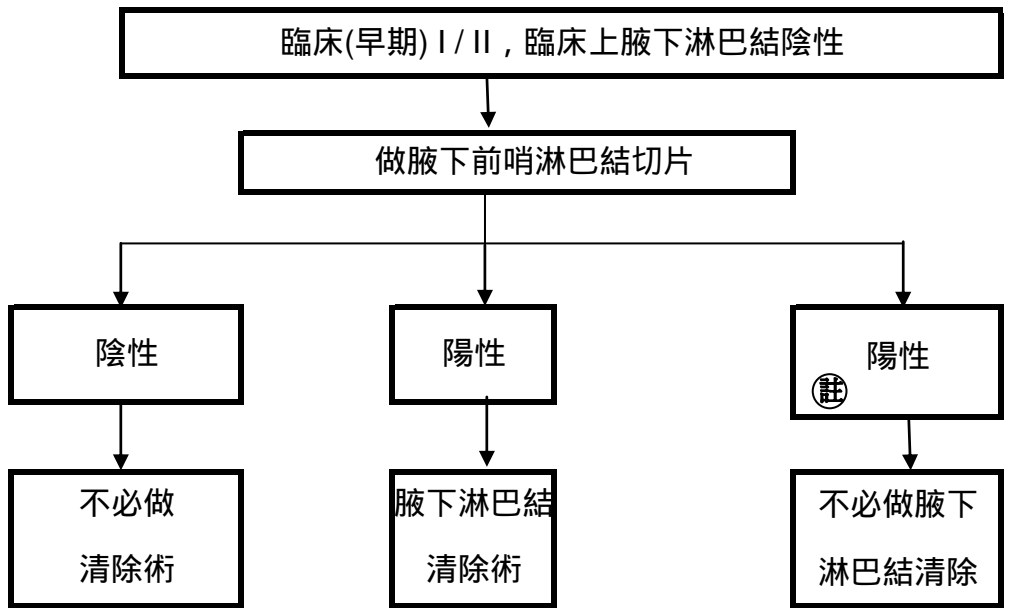
— 乳房部分切除後腋下淋巴結陰陽性狀態 —



— 全乳房切除後淋巴結陰、陽性狀態 —

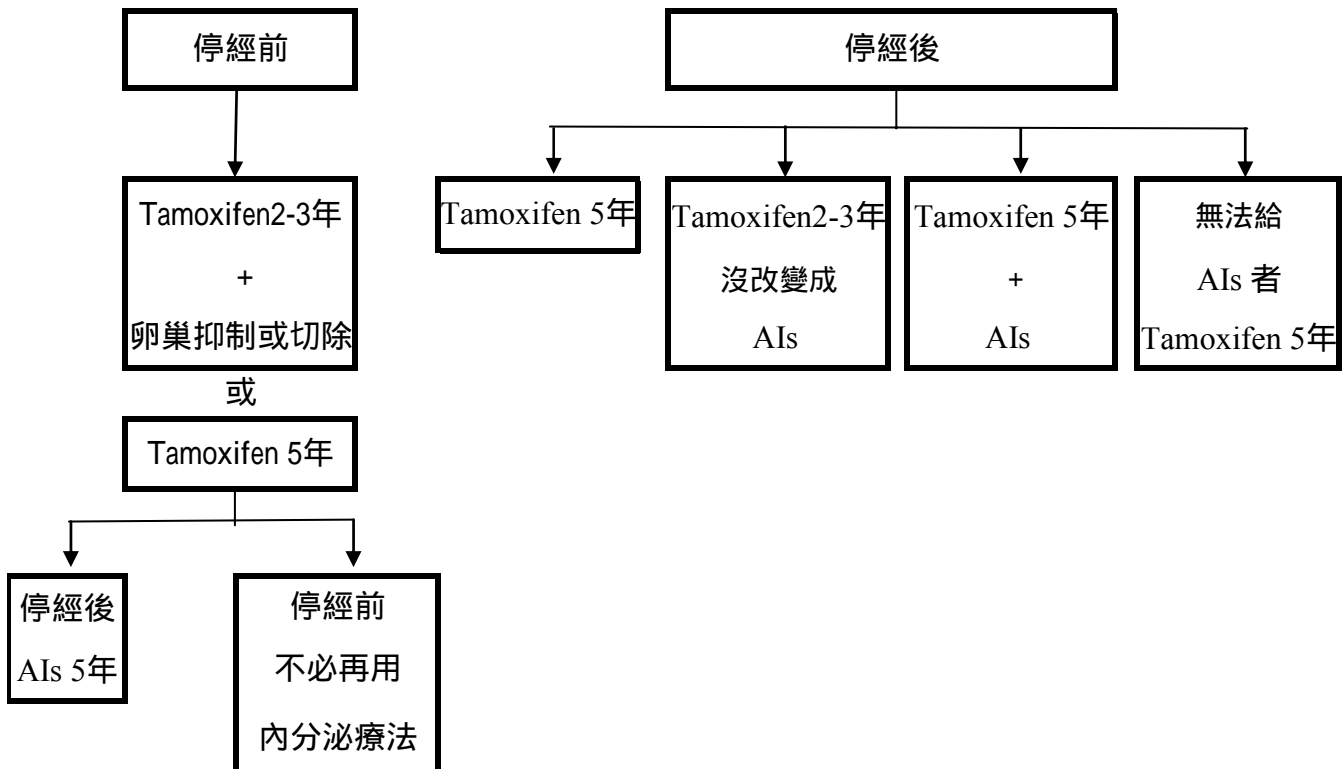


— 腋下淋巴結診斷 —



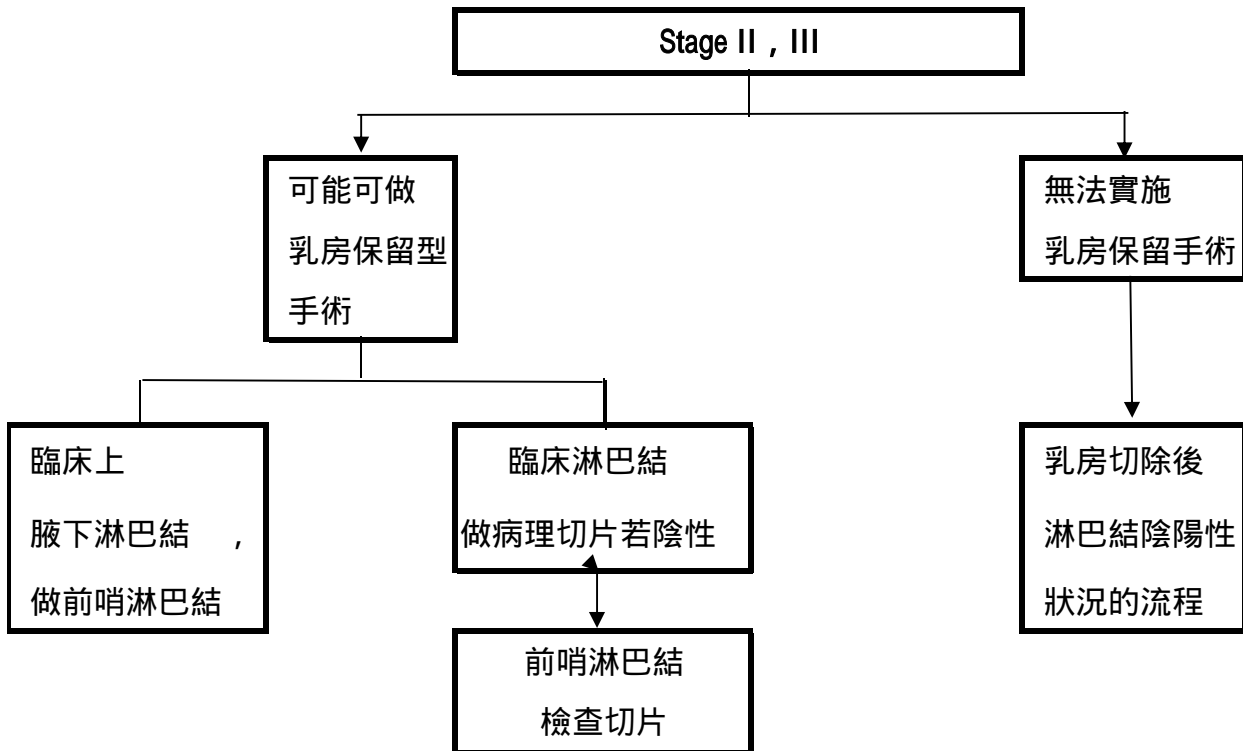
\* 註：陽性-- (1) 單獨癌細胞 (2) < 0.2mm (顯微轉移) 可以免除腋下淋巴結清除術

— 術後內分泌治療法 —

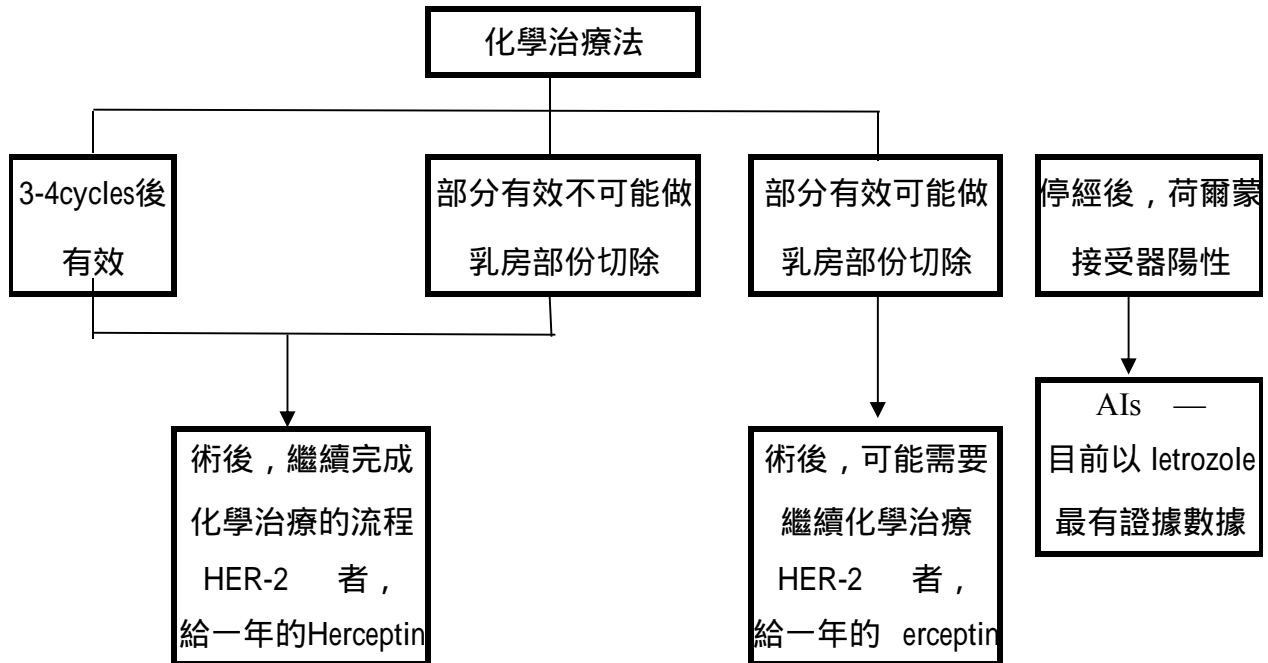


## — 術前化學治療 —

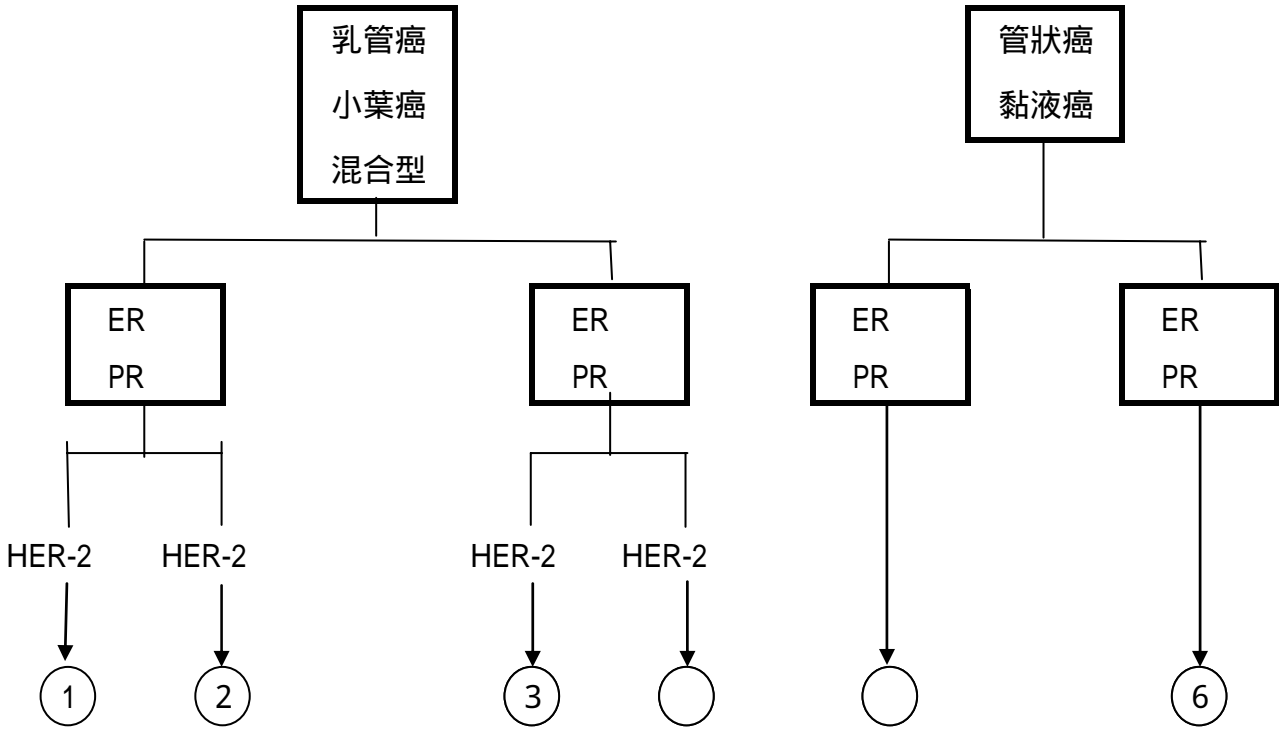
- 目的：(1) 減小病灶的大小  
(2) 使病期下降，以便能由全乳房切除變成乳房保留型切除  
(3) 檢測，外科手術後可能需要給予化學輔助療法是否有效？



— 術前治療的實際實行 —

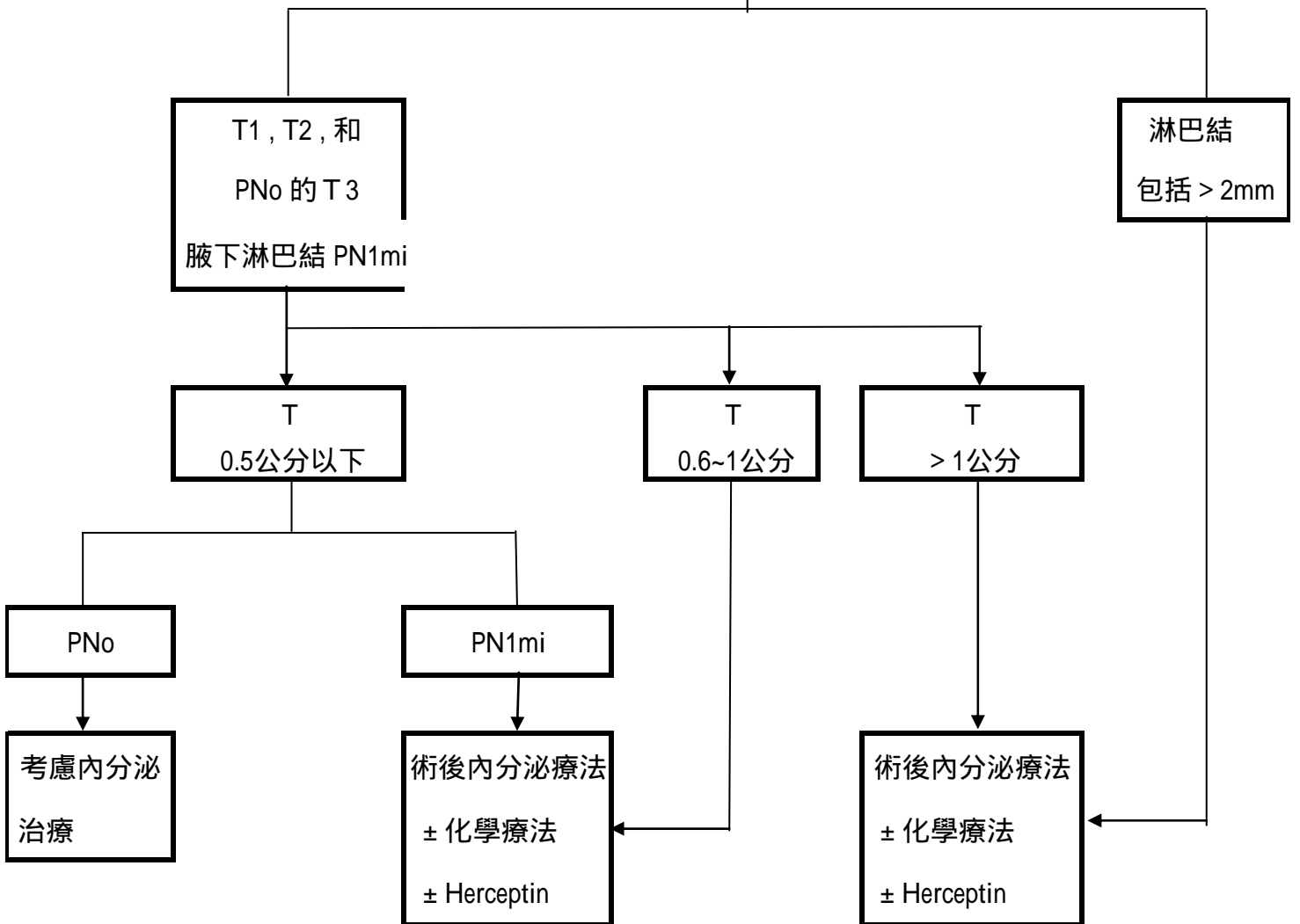


— 術後藥物輔助療法 —



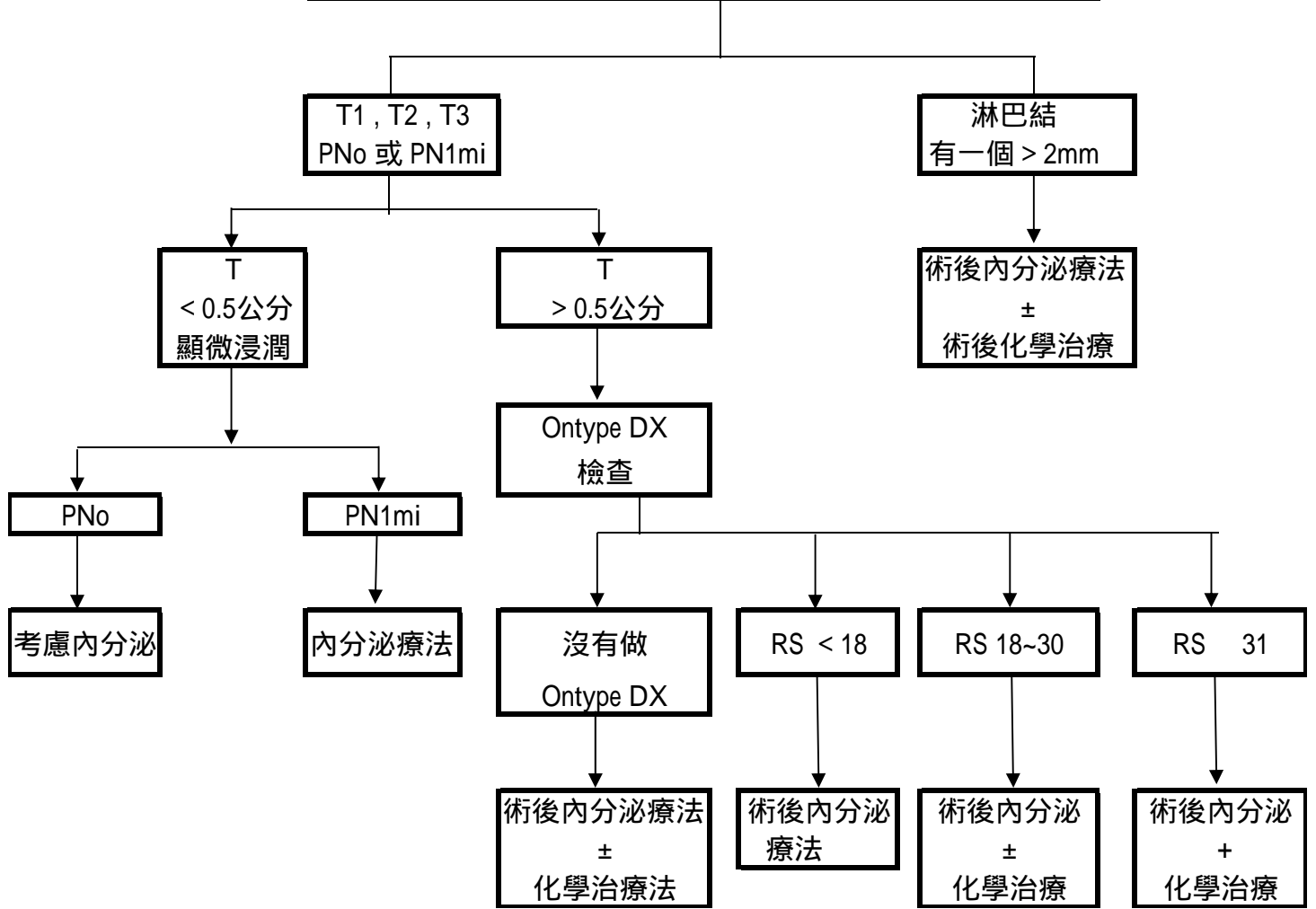
①

ER , PR , HER-2 乳癌



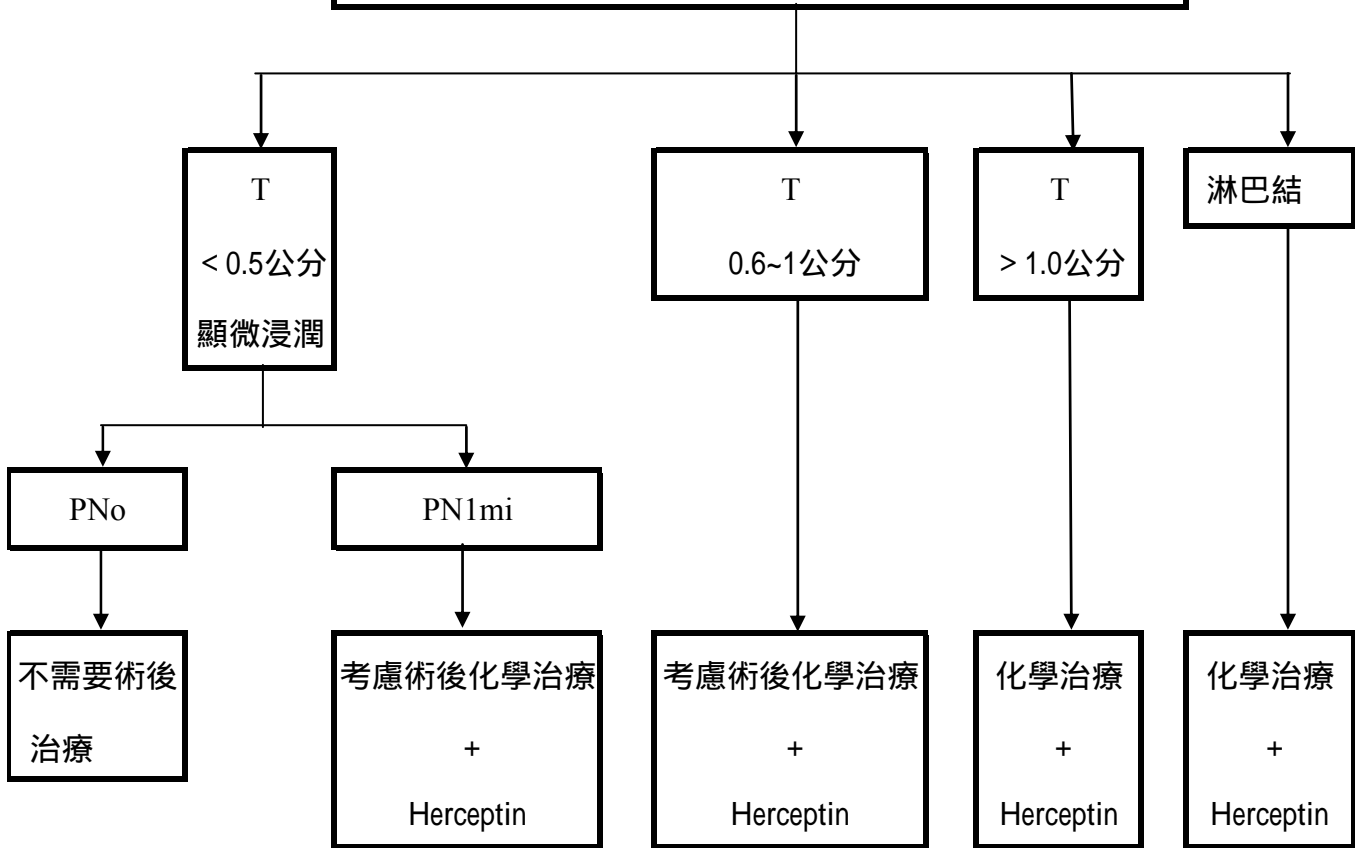
②

ER , PR , HER-2 乳癌



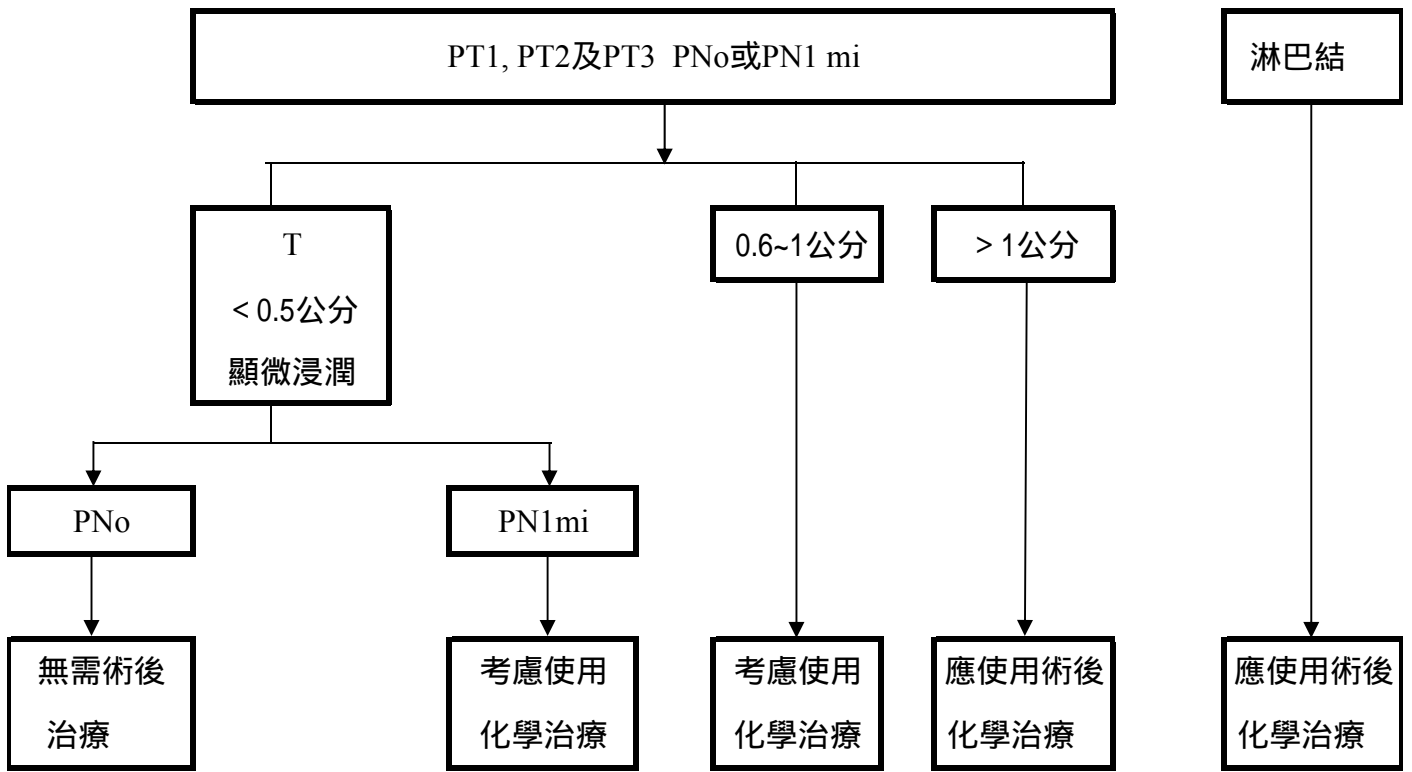
③

ER , PR , HER-2 乳癌

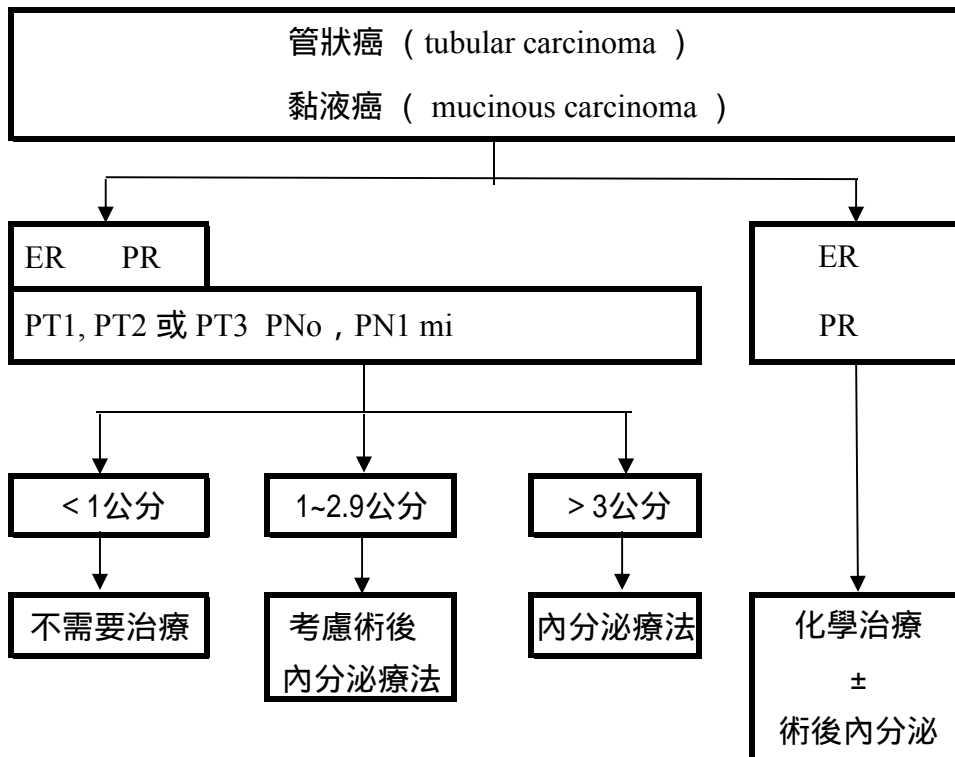




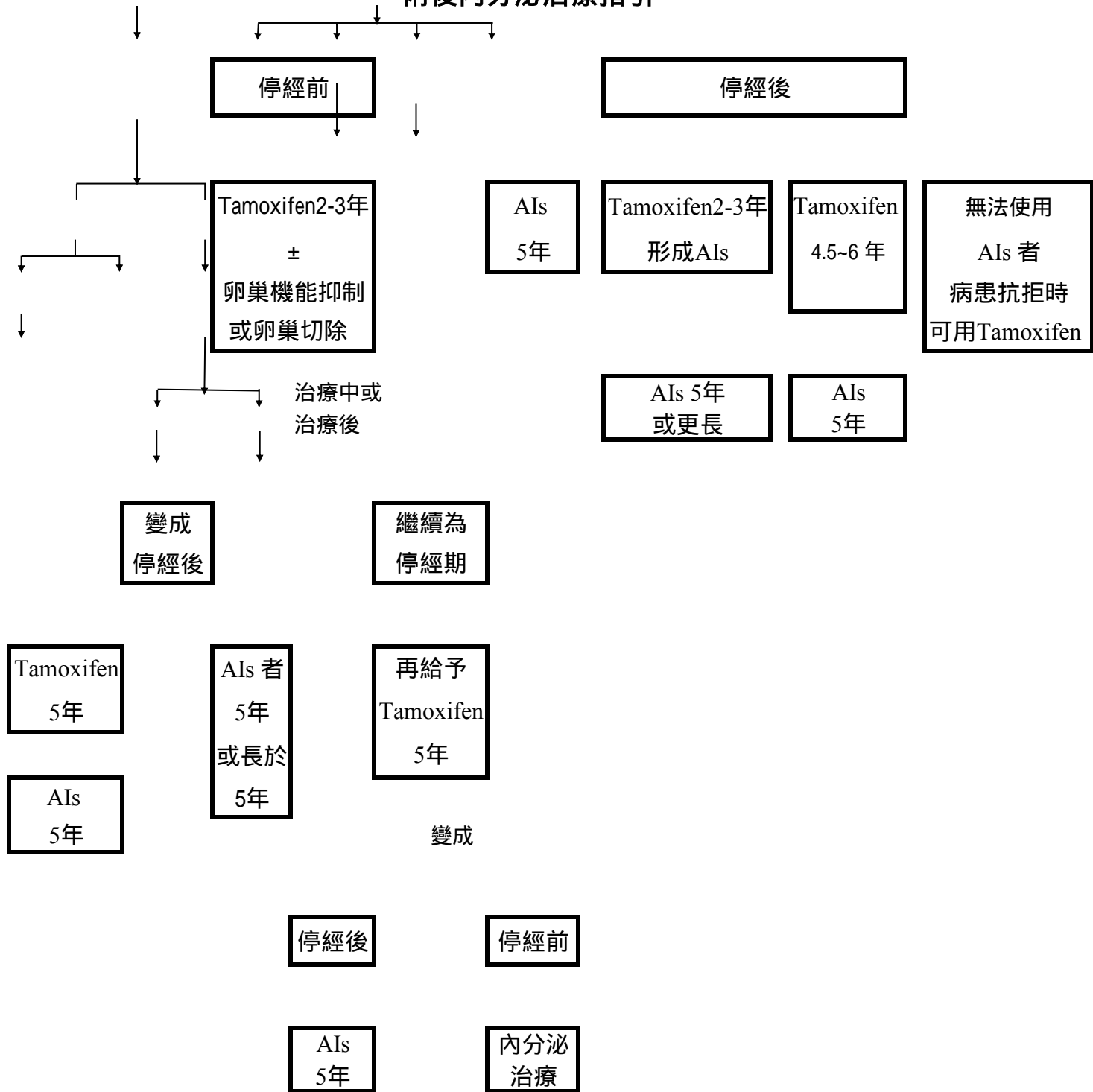
④



⑤



— 術後內分泌治療指引 —



## - 乳癌再復發或遠處轉移的指引 -

分為：

- ①局部再復發
- ②區域再復發
- ③遠處轉移

容後再補寫

- 乳癌治療後追蹤的指引規則 -

## - 術前治療指引規則 -

目的：1) 使原病灶 Size 變小，以便由原來的全乳房切除變成保留型乳房部分切除 ( down size )

2) 使原病灶的病期改善，成為較早的病變 ( down staging )，使本來無法手術者變成能接受手術治療

適宜使用的病灶：

病期 IIA，IIB，IIIA 或因為病灶太大，無法做保留型乳房部分切除者

停經後乳癌，ER，PR，HER-2 者可考慮使用術前 Ais 治療，使用期間可長達9個月

目前的數據以化學治療的數據較多，但是內分泌療法及標 藥物的術前治療法，慢慢也有不少的数据可供參考

## Afterword (後記)

1967年義大利外科醫師 (Dr. T. C. Greco)，旅遊荷蘭,阿姆斯特丹 (Amsterdam) 的美術館時，剛好看到由法國羅浮宮借來展示，Rembrandt (林布蘭) 以他的情婦 Hendrickje Stoffels 為模特兒所畫的出浴的別士巴 (Bathsheba)。發現此圖畫中婦女的左側乳房顯示出，發炎性乳癌的所有症狀—皮膚變色，局部腫大，而且有稍微下陷現象—Greco 醫師好奇地再去研究此圖畫的歷史，知道 Stoffels 女士在被畫出此畫像後不久，就因病逝世。(Greco 醫師猜測可能是死於乳癌)

乳房疾病最早記載於古埃及的皮紙上。而乳癌的記載最早大概是 Attosa 皇后 (公元前 409 年，住在巴比倫—Babylon)。當時的醫師寫到 “There is no treatment for bulging tumor”。但是到第六世紀 (548 A.D.)，Aetios of Amide 在 Byzantium 的皇后 Theodora 的乳房腫塊實行外科切除法 (Surgery was the only answer...I make the patient lie down...then I incise the healthy part of the breast beyond the cancerous areas and I cauterize the incised parts... remove all of the disease tissue, otherwise the cancer would recur... )，Theodora 最後也敵不過乳癌，同年 (548 年 A.D.) 6 月死亡。



在中世紀歐洲黑暗時期，對乳癌沒有太多的記載。一直到文藝復興後，拿破崙的私人醫師 Henri Le Dran 在 1757 年開始詳細記錄治療乳癌應以 “手術切除為主”。

William S. Halsted 於 1898 年發表現代乳癌外科擴大切除的結果 (局部區域疾病論)。

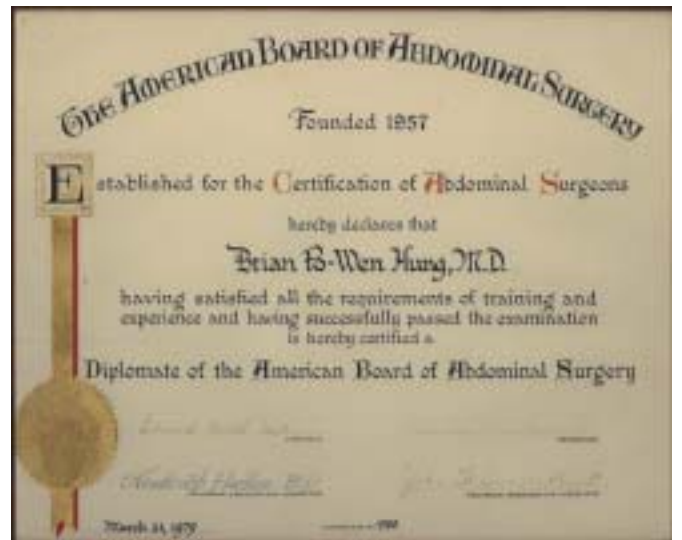
1948 年 D.H. Patey 和 Dyson 發表在英國 Middlesex 醫院 1930~1943 年所做改良型乳房切除術 (118 例)。其中 16 例存活超過 10 年，76 例死於乳癌，4 例為手術死亡。

Bernard Fisher(外科醫師)和他的弟弟 Edwin Fisher(病理醫師)於 1957 年開始 NSABP 的研討，於 1980 年代就提出 “乳癌是全身性疾病論” “...without systemic treatment... we cannot cure the breast cancer”

Samuel Hellman 於 1980 年代末更提出 “乳癌不是均勻的疾病(heterogeneity)，而是像光譜型的疾病 spectrum 理論”。

近 10~20 年以來，有更優良的抑制癌症的化學藥劑以及基因、分子醫學發展出來的生物標記，標靶治療，使早期的乳癌成為是一種可被治癒的疾病。在此，以我個人有限的的能力，收集一些我認為比較重要而且對臨床醫師會有幫助的資訊，整理描述期望讀者會得到益處，而且會喜歡他。

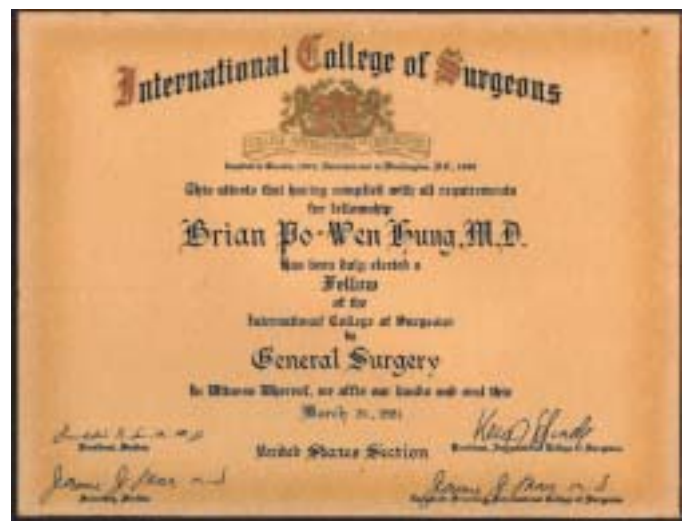
獻給我的母親-雪花(1907-1989)，父親-榮士醫師(1913-1975)，妻子-明玉(1946- )



美國腹腔外科專科醫師證書



美國乳房外科醫學會會員證書



國際外科醫學會院士證書(美國)