

參加2014年美國聖安東尼奧國際乳癌研討會 — 乳癌之對側乳房預防性切除術之現況探討

文、圖 / 鍾元強 張金堅*

澄清綜合醫院中港分院外科
基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院外科*

前言

首次的聖安東尼奧乳癌研討會是在1978年11月11日舉行，原來是由Cancer Therapy and Research Center (CTRC) 和美國癌症學會 (American Cancer Society) 及聖安東尼奧的德州大學健康科學中心共同舉行的Breast Cancer Awareness Week中之一部份。在1978年時獨立出來舉辦了第一屆乳癌研討會議，參加的內外科醫師在當時約有500人。到了1981年此會議被延長為2天之研討會，而且向全世界徵稿，也將口頭報告及海報展示一齊放入此一討論會中，因此此討論會之範圍從此發展成為國際性的研討會。

此一研討會常態性的會邀請有聲望的學者專家給予充實完整醫學新知的演講，及一些臨床試驗的結果報告。在2014年的年會已是舉辦的第37屆了，其中的一些程序有些變動外，如增加了研討會前的教育訓練會議，不過主體的年度醫學回顧及午間論壇則至今仍然與30年前相同。而此一研討會的主要目標是對世界各國研究乳癌之醫師學者提供有關乳癌或癌前期之病因學、治療、診斷、預防及生物學研究發展中之知識資訊。

從2008年開始，美國癌症研究學會 (American Association of Cancer Research, AACR) 也參與成為此研討會的重要主辦者之一，此一研討會就吸引更多有品質分量的研究論文，不論是在臨床基礎或轉譯醫學之研究在此一場發表，因而成為乳癌治療中較完整的討論場所。對參與之年輕研究人員提供了一個極優良的教育訓練及知識交換之平台，而由於經過這些轉譯及學習的新知識，整合了過去各別研究的力量，將各方的研究成果經過知識的傳播與討論，促使近年來乳癌照護與治療的快速進展。2014年也不例外的在12月9日到13日於此舉辦第37屆的乳癌研討會，吸收全球八千多名的乳癌研究人員到美國德州參加取經行程 (圖1)。

而此研討會多年來均是在美國的聖安東尼奧 (San Antonio) 舉辦，此城市位於德州的中南部，是德州人口第二多的城市，人口約有120萬，它是貝爾郡的郡城。會取名為聖安東尼奧是因1691年西班牙之探險隊到達此處是正值葡萄牙的聖徒帕多瓦聖安東尼的生日 (圖2)，因此用此為地名，此處也是南德克薩斯地區



圖1 筆者在第37屆聖安東尼奧乳癌研討會會場。



圖2 聖徒帕多瓦聖安東尼奧之銅像，位於河畔步道之一隅。

唯一提供醫學中心研究醫療機構 - 南德克薩斯 Medical Center 之所在。而聖安東尼奧的人口中超過一半 (58%) 是擁有西班牙裔的美國人，32% 為非西班牙裔的白人，7% 為非裔美國人，2% 為亞洲人，1% 為原住民。

近年來這個研討會之舉辦場所均在 Henry B. Gonzalez Conventional Center (圖3)，Henry Barbosa Gonzalez 是出生於1916年的聖安東尼奧地方的西班牙裔政治家。他在1953年代表民主黨擔任德州參議員時最大的貢獻是在參議會以連續22小時冗長的演講反對當時的種族隔離法案而聞名。之後他在1961~1999年



圖3 舉辦研討會之Henry B Gonzalez會議中心，可由河畔步道行走過去。



圖4 會議中心內最大的會議廳(Hall D)，可以容納5000名的聽眾。

擔任德州區的眾議員達近20年之久，是西班牙裔美國人的翹楚，後於2000年逝世，在聖安東尼奧就把舊的會議中心擴建成一個新的會議中心來紀念他。而這個會議中心佔地十二萬平方公尺，而會議空間佔地一萬九千平方米，有3個大廳 (Ball room)、4個超過4萬平方公尺的展覽空間，非常的大，最大的Ball room可以容納5000人一齊開會 (圖4)，而此會議中心即位於聖安東尼奧最著名的River Walk河畔，風景十分怡人。

河畔步道 (River Walk) 是來這裡開會最常親近的

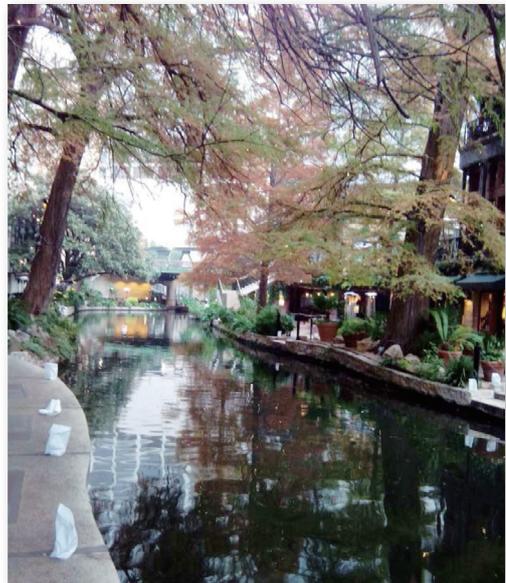


圖5 河畔步道的美麗景色。

景點 (圖5)，因此每天早上就沿著它從飯店可以走到會議中心。下午6:00會議結束再沿著河畔走回住宿處，因為它的周邊有許多餐館，步道就在河畔，中間有許多別緻的小橋連接兩岸，樹木林立。這穿越城中心的小河流，也不時有乘客可以搭乘的有美麗裝飾的遊船來回，而且在假日的下午及晚上，有各式各樣的原住民的手工藝品及當地之特產，以擺攤子之方式吸引遊客，十分令人印象深刻，去逛逛也成為研討會中一個休閒方式。2014年的聖安東尼奧乳房研討會是在乳房醫學會的黃俊升理事長及曾令民秘書長帶領下有多名乳醫前輩共同前往，而在此次的討論會中獲益良多。

學術研討會

大會之期望是經由這幾天的學習可以提供新的知識，在近期內對臨床之治療及照顧之標準是否有什麼可以改變精進的。另外也希望檢討乳癌之發生率，因此會議中有包括了輔助性治療或新輔助性治療的臨床試驗之結果，尤其重點是放在荷爾蒙及標靶治療。並且於今年更著重於發展新的免疫系統療法，加上一些致癌機轉及致癌路徑的研究，或許可以對未來之標靶及預測因子之發展能有所幫助。這些重要的教育講習會包括基礎醫學及轉譯研究橫跨各種主題：

1. Epigenetics
2. Germline risk factors
3. Combinations of targeted therapies
4. Molecular analysis of acquisition of mutations in breast cancer progression to metastasis
5. Patient-centered issues as survival
6. Regulatory issues applying to new drug approvals

事實上，經過幾天的學習的確我們不只是分享了知識，相信對於其他年輕學者的激勵與發展新的國際間合作模式，如藥物或各式治療之合作均獲得了令人肯定的正向意義。

對側乳房預防性切除術

今年的年會對於乳癌之外科手術方面有一重要探討的議題是「對側預防性的乳房切除術」(contralateral prophylactic mastectomy, CPM)。這是指當一側患有乳癌的病人，他選擇的術式，除了將患側的乳房切除外，也將另一側的非患側乳房一併切除。這術式在美國或加拿大採取比例愈來愈高，目前台灣會要求如此做的病人仍不多，但是未來會不會也有這種情形發生，也是值得大家注意的。

事實上乳癌接受所謂乳房保留手術(breast conservative surgery)的比例，在美國2005年時達到取高峰的64%左右之後就逐漸下降，而進行乳房全切除術的病人也在2005年後的谷底35%逐漸上升到40%。探究其原因這增加的比例並非是單側乳房全切除增加，而是以對側CPM手術人數逐年增加所造成。然而在這些接受CPM手術的病人來做分析，其特點是第一期乳癌的病人成長率最高，高過第二、三期的病人。而在JAMA2014年發表的論文，以年齡來分統計上小於40歲的病人接受CPM手術的比率成長率最高，甚至達到40%左右，這種驚人的變化，使得美國的乳房外科不得不正視為什麼會有這個問題，而加以討論。

當然根據統計進行CPM之手術之成長比率，和乳癌病人在採取立即性之重建具有平行相關性，或許這會是一個決定因素，但是仍有其他的因素或許與此風潮有關，例如罹癌婦女或許高估了另一側乳房會產生乳癌的機率，或是基因檢測的增加，或是使用了術前核磁共振之檢查，或是接受手術之婦女希望經由雙側乳房一併切除，可以經由重建來獲得術後雙乳之對

稱性。

但是其中仍有一部份的因素，是因為有些觀察性之報告描述，CPM後可以減少乳癌相關及所有原因造成之死亡率，這些報導包括了2014年Parsons醫師，從美國1998年~2010年Surveillance、Epidemiology和End Result(SEER)資料庫中分析AJCC第1~3期的單側乳癌病人接受手術，分析449,178個成人病人之結果，發現CPM會和降低乳癌及各種原因的5年死亡率，其危機比值(HR)各為0.84及0.83，更令人奇怪的是統計結果，CPM可以降低非癌症之5年死亡率之危機比值更降到0.71。這種相關性完全沒有邏輯可言，但是結果確是如此。

如果解釋成單側乳癌病人若將對側之乳房也一併切除，即可以減少病人未來五年的非癌症死亡率，其實是會誤導民眾。但是為何會有這種結果產生，在這次的研討會中是認為因果相關性會因為選擇性的偏見(selection bias)，而產生所謂偽陽性之結果(type-1 error)，而造成十分混淆的結論。

基本上這些採取CPM之病人，本身若多為第一期的年輕病人(<40歲)，他們的身體健康情形自應會比其他年老族群為佳，因此會因合併症發生在五年內死亡之可能性本來就較低。但是這種觀察性論文一發表，造成的誤導或許會造成CPM的錯誤認知也不一定。這種類似的觀察性報告在2014年JAMA發表之論文中也有類似之結果。但是當一側罹患乳癌另一側會發生乳癌之機會，是否真的像一般美國人所想像的五年可能高達10%，而BRCA基因之突變會達20%這麼高嗎？

如果有這麼高，當然切除另一側正常的乳房是為合理。但是根據統計從1985年起，另一側乳房發生癌症之危機比例已從過去的+0.27，下降到2000年後的-3.07，主要的原因，1985年後大多數的乳癌荷爾蒙陽性之病人，均使用了Tamoxifen，使另側乳癌發生率大幅下降，真正可能發生之比率每年只有0.1~0.3%，所以根本不能以另一側乳房易生乳癌之理由來說明CPM之合理性。根據調查事實上接受CPM，70%以上的病人也了解，不論作單側或雙側手術在存活率是沒有差別。但是大於90%接受過CPM之病人，仍然對於他們的決定滿意，而且認為即使再次選擇，他們仍會決定用CPM。這是十分矛盾與無

法解釋執著於CPM之情形，表示病人內心深處對於即使是只有0.1%，會發生另側乳癌或復發也完全無法接受。也就是說他們有極大的焦慮存在於所謂的“復發”。這個焦慮便讓病人心情無法平靜所以選擇了CPM，以避免那極少極少的全身性復發(systemic recurrence)，而在這些接受CPM之病人中，事實上只有25%的病人是BRCA1或BRCA2基因突變型之病人，這些人才有較大之另側乳癌之風險，至於其他75%的病人則可能除了真相說明之外，癌症病人的精神心理社會(psychosocial)的支持也變的相對重要了。

至於在這個系列的討論中，也有提到如果進行CPM時較佳的重建術，根據史隆特林醫學中心的Pusic醫師的演講表示，現在使用皮瓣及人造植入物，均是十分普遍之重建方式，但是以長期病人滿意度而言，單側乳房切除之後，若用植入物重建八年後之對稱性會明顯不佳，故建議單側乳房重建採用皮瓣重建為佳。但是雙側重建使用植入物之對稱性在八年後仍然相當不錯，因此可以考慮。也就是因為這些重建手術之進步，因此也造成了CPM之比例在美國逐年上升。

結語

以上只是在研討會中有關外科的一些討論，其他在分子生物學、藥物發展、轉譯醫學及其他放射、病理學之各式各樣之討論均十分豐富，每名參加此一研討會之醫師也都十分認真學習。事實上我們台灣的乳癌研究，雖然近年來在各大醫學中心的人力及硬體投入之下，雖有長足的進步，但是去到國外了解了其他國家的發表內容後，才知道我們的基礎研究與美國相比卻是仍有一大段差距。不過知己知彼，希望回國以後能將所學的知識應用到台灣的乳癌臨床治療上也就不虛此行。

參考資料

- Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, et al.: Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. J Clin Oncol 2005;23:4275-4286.
- Bedrosian I, Hu Cy, Chang GJ: Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2010; 102:401-409.
- Boughey JC, Hoskin TL, Degnim AC, et al.: Contralateral prophylactic mastectomy is Associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. Ann Surg Oncol 2010; 17:2702-2709.
- Brewster AM, Bedrosian I, Parker PA, et al.: Association Between contralateral prophylactic mastectomy and breast cancer outcomes by hormone receptor status. Cancer 2012; 118:5637-5643.
- Evans DG, Ingham SL, Baildam A, et al.: Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013;140:135-142.
- Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al.: Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. BMJ 2014;348:g22.
- Kurian AW, Lichtensztajn DY, Keegan TH, et al.: Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998-2011. JAMA 2014; 312:902-914.
- Jatoi I, Parsons HM: Contralateral prophylactic mastectomy and its association with reduced mortality: evidence for selection bias. Breast Cancer Res Treat 2014;148:389-396
- Agarwal S, Kidwell K, Kruff CT, et al.: A rising trend in use of contralateral prophylactic mastectomy: does the decision to undergo immediate reconstruction play a role? Plast Reconstr Surg 2014;134:87.
- Burke EE, Portschy PR, Tuttle TM: Prophylactic mastectomy: who needs it, when and why. J Surg Oncol 2015;111:91-95.