

关于遗传性乳腺癌·卵巢癌综合症的现状



明石 定子 女士

昭和大学 医学部 外科学讲座 乳腺外科学部门
明石 定子

绪言

提到遗传性乳腺癌，有件事情仍让人记忆犹新，美国著名女演员在2013年5月宣布她已经预防性地切除了乳腺癌未发病的乳房，引起了全世界的关注。此外，2018年初夏仅可用于遗传性乳腺癌、被称为PARP抑制剂的药物也在日本获得批准纳入保险，目前医疗界正处在忙于应对遗传性乳腺癌的状态。在此，我将针对日本的现状与对策作一介绍。

1. 遗传性乳腺癌

据说日本整体女性患遗传性乳腺癌的比率占所有乳腺癌的5-10%，其中占比最多的为因BRCA1或者BRCA2基因突变而引起，被称为遗传性乳腺癌卵巢癌综合征(Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome: 以下缩写为HBOC)。如存在该基因突变则70岁之前乳腺癌和卵巢癌的发病率较高，分别为56-87%和27-44%。根据2013年的统计，普通女性终身乳腺癌发病率约为9%，因此从乳腺癌发病概

率来考虑，概率约为普通女性终身乳腺癌发病率的6-10倍。卵巢癌则约为20倍(Fig.1)¹⁾。遗传形式就是常染色体显性遗传，其子女遗传基因突变的概率为每人二分之一。其他遗传性乳腺癌，还有p53突变引起的Li-Fraumeni综合征、PTEN突变引起的Cowden病等，但是频率极低。

2. 遗传咨询

接受基因检测的最大优点在于，可以在了解自身癌症发病概率后，采取后述的适当对策降低风险。还可以通过在家族内共享信息，查出家族内的突变携带者，让其也可以采取措施。而另一方面，缺点就是知晓癌变概率高这一事实的严重性，在日本禁止遗传病歧视的法律尚不健全，因此有可能在结婚、就业、投保等方面受到歧视，在知晓遗传性之后家族内有可能产生不睦等一些敏感的问题。因此，日本医学会等各个学会推荐，在接受基因检测之前有必要认真通过遗传咨询专家或遗传学专科医生进行遗传咨询，在充分了解了基因检测的优点与缺点后再接受检测。

3. 考虑 HBOC 可能性的情况

如果HBOC的可能性为10%以上(Table 1)，则应接受遗传咨询，广泛听取意见。遗传咨询对象为Table 2所示的患者时，应尤其注意恶性肿瘤家族史、发病年龄、乳腺癌中的三阴性乳腺癌等事项²⁾。

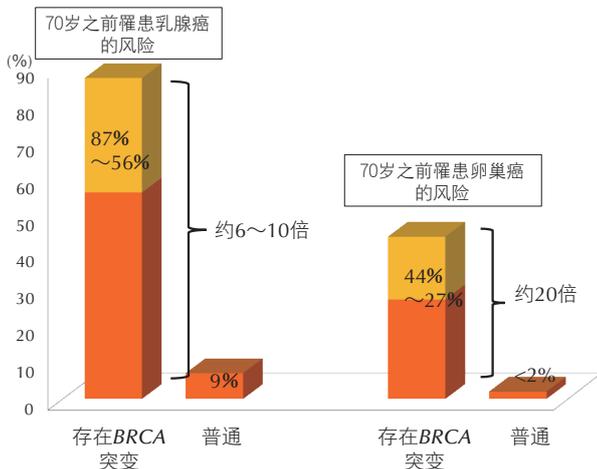


Fig.1 HBOC与普通女性罹患乳腺癌和卵巢癌的风险

4. 部分基因检测纳入保险与随之增加发现 BRCA1/2 突变阳性者的可能性

通过采血进行检测。由于日本乳腺癌的遗传咨询以及基因检测尚未适用公共保险，因此属于自费诊疗项目。尤其是基因检测花费高达约20万日元，对于有些患者而言实施检测比较困难。2017年我们以乳癌学会认定的440家机构为对象而实施的问卷调查结果显示^{3,4)}，有45%的机构实施遗传咨询，38%的机构实施基因检测。但是，正如绪言中所述，以BRCA1/2突变阳性的转移复发乳腺癌患者为对象，自2018年6月起，PARP抑制剂这种新型分子靶向药物已被批准纳入保险。随之，对于“曾有癌症化疗史的BRCA 基因突变阳性且HER2阴性的复发乳腺癌与不能够手术的乳腺癌”，在满足一定必要条件的机构中，作为为了选择药物的companion诊断，BRCA1/2的检测已经被保险诊疗所覆盖。结果，有望增加判明BRCA1/2突变阳性的机会。如果本人检测结果判明为阳性，则药物的选择增加，算是好消息，但是对于其家属而言则需要重新面对遗传性乳腺癌的可能性，因此在判明为阳性时有必要接受遗传咨询。今后乳腺癌未发病的突变阳性者将会增加，则有必要考虑如Table 3所示的监控、降低风险手术等。另外，对于可手术的乳腺癌患者、未发病家属，基因检测仍属于自费检查项目。

5. BRCA1/2 突变阳性乳腺癌患者应考虑的选择

(a) 针对乳腺癌的手术

有报告指出，对BRCA1/2突变阳性患者实施乳房温存疗法的情况下，乳房内复发率显著高于突变阴性的患者，美国的指南中，对于突变阳性乳腺癌推荐选择乳房全切除+乳房重建¹⁾。日本人中，根据HBOC联合登记的数据确认，相对于实施了乳房温存疗法的BRCA1/2突变阴性乳腺癌患者乳房内复发的年复发率0.2%，BRCA1/2阳性乳腺癌患者的年复发率为1.2%，明显高于突变阴性患者⁵⁾。而另一方面，也有报告称，对于术后乳房适当地实施放射线治疗、预防性卵巢摘除术、术后的辅助化学疗法等，乳房内复发率自身并无变化，但同侧乳房内第二原发癌的发生概率也要高于散发性乳腺癌患者。在2018年版的乳腺癌诊断指南中，除了强烈希望实施乳房温存术的患者以外，建议考虑实施乳房切除术。在本院，术前已经判明BRCA1/2突变阳性的情况下，有接近9成的患者实施乳房全切除(±乳房重建术)，而相对于此，术前已判明为阴性的情况下也有8成选择乳房温存术。

(b) 对于对侧乳房的护理

现已发现乳腺癌已经发病的BRCA基因突变阳性患者之中，对侧乳房的乳腺癌发病率比阴性者要高(Fig.2)。作为应对措施，必须实施如Table 3所述的

Table 1 Myriad表格的翻译 <https://s3.amazonaws.com/myriad-library/brac/brca-prevalence-tables.pdf>

表 1. BRCA1 及 BRCA2 的致病突变保有率 (Ashkenazi Jewish 家族除外) 2010年2月更新						
	家族史 (除本人外二级亲属内有1人以上有乳腺癌或者卵巢癌的既往史)					
本人的既往史	无初次发病时不到50岁的乳腺癌既往史者，无卵巢癌既往史者†	初次发病时不到50岁的乳腺癌既往史者有1人，但无卵巢癌既往史者	初次发病时不到50岁的乳腺癌既往史者有2人以上，但无卵巢癌既往史者	不论初次发病的年龄，卵巢癌既往史者有1人，但无不到50岁的乳腺癌既往史者	卵巢癌既往史者有2人以上，但无初次发病时不到50岁的乳腺癌既往史者	初次发病时不到50岁的乳腺癌既往史者，以及不论初次发现年龄的卵巢癌既往史者都有††
不论年龄，没有罹患乳腺癌及卵巢癌的情况	1.5%	2.6%	5.6%	3.0%	5.3%	7.2%
有初次发病时50岁以上罹患乳腺癌的情况	2.2%	3.8%	8.0%	4.9%	9.5%	10.6%
有初次发病时不到50岁罹患乳腺癌的情况	4.7%	10.4%	21.2%	10.3%	21.9%	26.6%
属于男性乳腺癌	6.9%	17.4%	36.6%	15.9%	*33.3%	28.3%
不论初次发病的年龄，有曾经罹患卵巢癌的情况	7.7%	14.3%	27.4%	14.7%	22.7%	34.4%
有初次发病时50岁以上罹患乳腺癌，以及不论初次发病时的年龄而罹患卵巢癌的情况	12.1%	23.6%	50.0%	23.6%	44.2%	39.4%
有初次发病时50岁以下罹患乳腺癌，以及不论初次发病时的年龄而罹患卵巢癌的情况	26.3%	40.0%	64.5%	41.2%	45.5%	57.4%

† 有可能包括初次发病时50岁以上罹患乳腺癌情况的血亲(女性或者男性)。
 †† 包括被诊断为(乳腺癌及卵巢癌的)两者的血亲。
 发病的分类中还包含DCIS的数据。

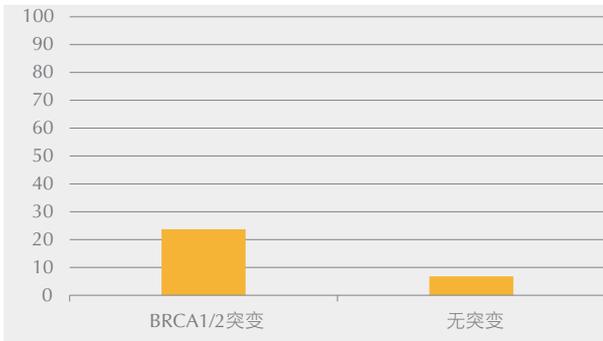
调查对象人数 表1: 162,914
*N<20

Table 2 考虑为遗传性乳腺癌可能性的情况

- 有卵巢癌既往史者
- 有乳腺癌的既往史并符合以下任意一项者
 - 血亲中存在遗传性恶性肿瘤致病基因携带者
 - 50岁以下被诊断为乳腺癌
 - 60岁以下被诊断的三阴性乳腺癌
 - 曾有过2个原发性乳腺癌的既往史
 - 三级以内的亲属中有1人以上在50岁以下被诊断为乳腺癌
 - 三级以内的亲属中有1人以上罹患卵巢癌
 - 三级以内的亲属中有2人以上被诊断为乳腺癌或前列腺癌或胰腺癌
 - 有胰腺癌的既往史
 - 男性乳腺癌
- 转移性前列腺癌
- Ashkenazi Jewish, 曾有乳腺癌或卵巢癌或胰腺癌的既往史
- 本人或者家属成员符合下列3项以上
 - 乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、黑色素瘤、肉瘤、肾上腺皮质癌、脑肿瘤、白血病、胃癌、大肠癌、腹膜癌、甲状腺癌、肾癌、dermatologic manifestation or macrocephaly、肠道的hamartomatous polyp
- 本人没有任何癌症既往史, 但亲属有下述任意一项的情况
 - 三级以内的亲属中有遗传性恶性肿瘤致病基因的携带者
 - 三级以内的亲属中有2个原发性乳腺癌既往史
 - 三级以内的亲属中有2人乳腺癌患者, 其中至少1人在50岁以下被诊断为乳腺癌
 - 三级以内的亲属中有卵巢癌患者
 - 三级以内的亲属中有男性乳腺癌患者
 - 二级以内的亲属中有在45岁以下被诊断为乳腺癌
 - 家属成员符合下列3项以上

乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、黑色素瘤、肉瘤、肾上腺皮质癌、脑肿瘤、白血病、胃癌、大肠癌、腹膜癌、甲状腺癌、肾癌、dermatologic manifestation or macrocephaly、肠道的hamartomatous polyp

NCCN Guideline Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian 2018 ver1.



根据Valachis A. et al. Breast Cancer Res Treat 144:443-455, 2014修改

Fig.2 BRCA1/2 阳性乳腺癌的对侧乳腺癌的发生率

医学管理。除了积极进行监控以外, 还有一个选择就是对侧预防性乳房切除术 (contralateral risk reducing mastectomy: CRRM)。CRRM不仅仅具有降低乳腺癌发病风险的效果, 而且还显示具有总体存活率的改善效果。随之, 虽然推荐度在乳腺癌诊断指南2015年版中为推荐级别C“可考虑”, 但在2018年版中推荐级别提升至推荐级别1“强烈推荐”。但是, 在目前的保险制度下, 疾病的预防属于保险范畴之外, CRRM、还有接下来介绍的未发病者预防性双侧乳腺切除手术都还不适用保险。在乳癌学会认定机构的问卷调查中, 2017年在34家机构(12.7%)已通过IRB, 而实际实施的机构也仅有16家机构(6.0%)^{3,4)}。

Table 3 HBOC的医学管理

对于乳房

- 监控
 - 18岁~ 意识到乳房
 - 25岁~ 每6-12个月到医疗机构进行乳房检查
 - 25岁~ 29岁 每年1次的乳房MRI
 - 30岁~ 75岁 每年1次的乳房MRI和乳房X光造影
 - 75岁以上, 考虑进行个别管理
- 商讨降低风险的乳房切除
- 考虑将化学预防作为一个选项

对于卵巢

- 35岁~ 40岁 推荐减低风险的输卵管卵巢摘除 (RRSO) (如果没有生育要求)
- BRCA2 突变阳性者, 比BRCA1 突变阳性者发病年龄大8-10岁, 因此RRSO也可以延迟至40-45岁。
- 未实施RRSO的情况下, 作为卵巢癌的定期检查, 在对灵敏度与特异性方面均未得到充分证据这一情况充分理解的基础上, 也可以根据医师的判断从30岁~ 35岁开始进行经阴道超声检查+CA125采血筛查。

NCCN Guideline Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian 2018 ver1.

6. BRCA1/2 突变乳腺癌携带而未发病者应采取的对策

突变携带者的乳腺癌发病风险如Fig.1所示极高, 必须采取如Table 3所示的积极监控和降低风险的手术等措施。本文开头部分提到的女演员就选择了预防性双侧乳腺切除手术 (bilateral risk reducing mastectomy: BRRM)。突变携带而未发病者在实施了BRRM后, 显示出具有90%以上的乳腺癌发病抑制效果。由于对存活率的效果甚微等原因, 因此乳癌学会诊疗指南中只建议考虑实施BRRM。在向乳癌学会认定机构进行的问卷调查中, 2017年BRRM已经在34家机构(12.7%)获得IRB许可, 实际实施的机构不超过3家机构(1.1%)^{3,4)}。

在美国, 虽然也将口服激素类药物预防乳腺癌发病的化学预防作为一种选择, 但是并无日本人的数据, 乳癌治疗指南中也并未推荐。

7. 对于卵巢癌的对策

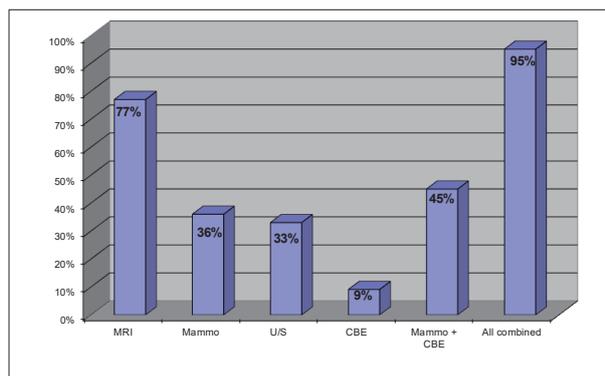
关于卵巢癌, 与能够早期发现的乳腺癌有所不同, 即使通过每3个月一次的经阴道超声检查和采血检测随访观察, 也并无可早期发现的迹象, 强烈推荐在易发年龄前的40岁至45岁, 或者已无生育要求不孕治疗时尝试降低风险的预防性卵巢输卵管切除术 (Table 3)。另外也有报告称BRCA1/2 突变阳性女性通过卵巢切除术使乳腺癌死亡的情况也随之减少, 应是一种更值得推荐的选择。

8. 监控与辐射风险

已知BRCA1/2 基因是放射线、抗癌药物或者致癌物质等使DNA受到损伤时同源重组双链修复相关的重要基因，理论上认为HBOC患者可能考虑避免对基因具有伤害作用的放射线照射更好。但是，关于BRCA 基因突变乳腺组织中放射线敏感性和放射线照射后发病的关联性，伦理上也难以开展临床试验，而无充分的证据。有报告称，通过回顾性研究，在乳房温存手术与乳房全切除手术中，对侧乳房发病率并未因不同照射经历而有显著性差异。但是，也有报告称长期照射会有所增加，年轻者对于放射线照射应慎重。

作为对high risk女性的监控，乳腺造影MRI的乳腺癌发现灵敏度最高(Fig.3)⁶⁾，美国癌症学会推荐MRI。通过乳房X光造影的监控，由于年轻人对于照射敏感性高⁷⁾，因此美国的指南中并不推荐30岁以下实施乳房X光造影检查¹⁾。虽然在指南中并无明确提出，但很多情况下也联合使用超声，30岁以上组合使用乳房X光造影、超声与MRI，利用影像每半年进行一次检查是一种普遍使用的方法。关于乳房专用PET的high risk女性的监控，并无数据，可以考虑作为今后的课题。

有报告指出，有TP53基因突变的Li Fraumeni综合症对放射线敏感性非常高，乳房温存术后的放射线照射会导致肺癌发病等，因此原则上禁忌放射线照射。



改变自 *Warner (2004) JAMA

MRI 在高风险患者乳腺癌检出方面显示出更好的成绩

Fig.3 对于罹患乳腺癌女性的检查

小结

随着遗传性乳腺癌已能够作为部分保险诊疗进行检查，今后发现的机会会迅速增加。虽然日本目前从遗传咨询到监控再到降低风险手术，都还不能说非常完善，但正处于快速推进制度完善的状态。

参考文献

- 1) NCCN Guideline Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian 2018 ver1.
- 2) <https://s3.amazonaws.com/myriad-library/brac/brca-prevalence-tables.pdf>
- 3) 明石定子，井手佳美，中村清吾等 针对 BRCA1/2 突变阳性乳腺癌患者的适当管理—包括降低风险乳房切除术的意义—第 118 届日本外科学会定期学术集会 课题报告 2018/04/05-7 东京
- 4) 阿多亚里沙，明石定子，井手佳美等 针对 BRCA1/2 突变阳性乳腺癌患者的适当管理—包括降低风险乳房切除术的意义—《日本外科学会杂志》119 (5) :598-605,2018
- 5) Yamauchi H, Okawa M, Yokoyama S, et. al, High rate of occult cancer found in prophylactic mastectomy specimens despite thorough presurgical assessment with MRI and ultrasound: findings from the Hereditary Breast and Ovarian Cancer Registration 2016 in Japan. Breast Cancer Res Treat. 2018 Dec;172 (3) :679-687. doi: 10.1007/s10549-018-4953-1. Epub 2018 Sep 10.
- 6) Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al., Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA. 2004 Sep 15;292 (11) :1317-25.
- 7) Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et. al, Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK) . BMJ. 2012 Sep 6;345:e5660. doi: 10.1136/bmj.e5660.