

· 指南与共识 ·

2016 年《NCCN 遗传性/家族性高风险评估指南:乳腺和卵巢》介绍

王立锋¹ 许雪青²

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2016 年 2 月更新了《NCCN 遗传性/家族性高风险评估指南:乳腺和卵巢》,该指南适用于遗传性/家族性乳腺癌或卵巢癌,与其相关的 Li-Fraumeni 综合征和 Cowden 综合征/PTEN 错构瘤综合征(PTEN hamartoma tumor syndrome, PHTS),以及其他类型的遗传性/家族性肿瘤不在该指南的范围。为了早日实现通过遗传筛查在中国进行乳腺癌有效防控,笔者结合新版指南就遗传学评估的对象选择、具体内容及评估原则等进行介绍。

一、遗传学评估

遗传学评估是遗传咨询的重要组成部分。这一部分主要介绍判断咨询者是否适合进行遗传风险评估的具体指标,如果适合评估,具体的评估内容有哪些,以及进行癌症风险评估和咨询的基本原则。

(一) 评估对象

满足以下任何一项都需要进一步的遗传风险评估。

1. 癌症患者满足以下任一条目:(1)家族中已经明确有任意一种已知的癌症易感基因突变;(2)乳腺癌发病年龄较早(≤ 50 岁);(3)年龄 ≤ 60 岁的三阴性乳腺癌[ER(-)、PR(-)、HER-2(-)];(4)乳腺癌原发灶 ≥ 2 个;(5)任何年龄的乳腺癌并伴有 ≥ 1 位近亲的乳腺癌诊断年龄 ≤ 50 岁,或 ≥ 1 位近亲在任何年龄被诊断为侵袭性卵巢癌,或 ≥ 2 位近亲在任何年龄被诊断乳腺癌和/或胰腺癌,或来自高风险家族;(6)男性乳腺癌。

2. 在任何年龄患有乳腺癌、卵巢癌或胰腺癌的德系犹太家系个体。

3. 个人史和/或家族史中至少包括下述 3 种及以上(尤其是早发和同一个体出现多个原发癌):乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌(Gleason 评分 ≥ 7);黑色素瘤、肉瘤、肾上腺皮质癌、脑肿瘤、白血病、浸润性胃癌、结肠癌、子宫内膜癌;甲状腺癌、肾癌、皮肤表现和/或大头畸形、胃肠道错构瘤性息肉。

4. 有卵巢癌史。

5. 没有癌症个人史,但是满足以下任一条目者:(1)近亲有以下任何一种情况 ①家族中具有一种已知的癌症易感基因突变;②乳腺癌原发灶 ≥ 2 个;③父方或母方家庭中 ≥ 2 位患原发性乳腺癌,而且其中至少有 1 位的确诊年龄 \leq

50 岁;④卵巢癌;⑤男性乳腺癌。(2)一级或二级亲属的乳腺癌诊断年龄 ≤ 45 岁。(3)个人史和/或家族史中至少包括下述 3 种及以上(尤其是早发和同一个体出现多个原发癌) 乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌(Gleason 评分 ≥ 7);黑色素瘤、肉瘤、肾上腺皮质癌、脑肿瘤、白血病、浸润性胃癌、结肠癌、子宫内膜癌;甲状腺癌、肾癌、皮肤症状和/或大头畸形、胃肠道错构瘤性息肉。

(二) 具体评估内容

对符合上述标准的人员推荐进行以下基于肿瘤遗传学的专业评估。

1. 评估患者的需求和关注:主要向患者介绍用于癌症风险评估的基因检测,包括它的好处、风险和局限;让患者了解通过癌症家庭风险评估能够实现哪些目标。

2. 详细的家族史:对家族史的询问需要进一步拓展,这些信息主要围绕被诊断为癌症的个体,近亲包括三代亲属(图 1);了解并采集家族内患者所患的癌症类型、单双侧和诊断年龄;每个患者的化学预防史和/或降风险手术史;收集必要的医疗记录文档,尤其需要原发癌的病理诊断报告。

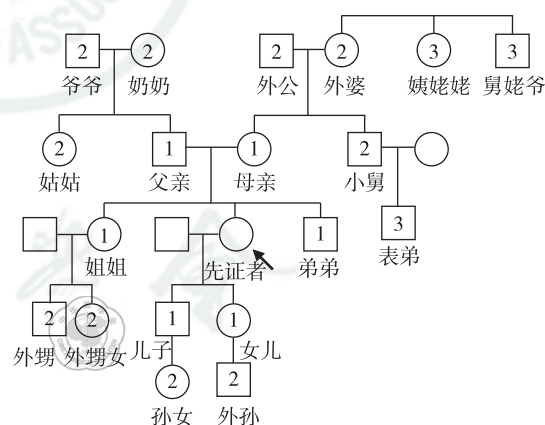


图 1 家系图示例(先证者的一、二和三级亲属)

3. 详细的医疗史和手术史:针对患者个人,采集详细的肿瘤病史,包括诊断年龄、病变组织类型、部位;询问并记录患者致癌物暴露情况(比如放射治疗史);个人的孕产史;激素或口服避孕药的使用情况;前期的乳腺活组织检查和病理结果;以及是否有输卵管-卵巢切除术。

4. 专项查体:需要有资质的内科医师实施,明确患者乳腺或卵巢癌的基本情况;为鉴别诊断,同时需要进行针对 Cowden 综合征/PHTS 的专项检查,主要包括皮肤、口腔黏膜、头周长和甲状腺检查。

5. 其他检测:完成以上评估后,还需继续考察咨询者是否符合 BRCA 相关的乳腺和/或卵巢癌症综合征、Li-Fraumeni 综

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2016.05.001

作者单位:710032 西安,第四军医大学基础部生物化学与分子生物学教研室 肿瘤生物学国家重点实验室¹,400038 重庆,第三军医大学第三附属医院野战外科研究所第七研究室 创伤烧伤复合伤国家重点实验室²

通信作者:王立锋,Email:lfwang@fmmu.edu.cn;许雪青,Email:buyichu@gmail.com

合征或者 Cowden 综合征/PHTS 各自对应的靶向基因检测标准,或者更适合进行多基因检测。

(三) 癌症风险评估和咨询的基本原则

当接到基因检测申请(如检测前咨询)和基因检测结果出来后(如检测后咨询)都建议进行癌症风险评估和遗传咨询。遗传咨询师、医学遗传学家、肿瘤学家、外科医师、肿瘤护理人员或其他具有专业知识或肿瘤遗传学经验的健康领域专家都应该在早期介入患者的遗传咨询。它分为检测前咨询和检测后咨询两部分。

检测前咨询包括:(1)收集充分的家族史资料。当询问家族史时,有血缘关系的近亲包括患者双亲家庭的一级、二级和三级亲属。(2)评估患者的癌症风险 ①对患者进行疾病的鉴别诊断。然后告知患者与其所患疾病相关的遗传学知识,如遗传模式、外显度、表现度差异和潜在的遗传异质性;②让患者预知各种可能的基因检测结果,包括阳性、阴性和不确定的结果,并签署知情同意书。

检测后咨询包括:(1)解读基因检测结果的意义和影响,解释这些结果将为医疗带来哪些可选性建议;(2)向患者说明需要对有风险的家庭成员进行检测,发出通知并实施检测;(3)向患者及其家庭成员提供与其所患疾病相关的各种信息资源,包括疾病的特殊支持团队和相关的科学研究动态。

1. 对基因检测还应该从以下几个方面考虑:(1)对合适的高风险个体应该建议基因检测,它将影响被检个体和/或其有高风险家庭成员的医疗应对策略。应该对具体检测项目进行恰当的解释,并指明其对医疗应对策略的影响。(2)基于上述标准完成检测后得到基因突变的可能性会因为家庭结构的差异而不同。当个体不明确病史或只有有限的家族史/家族结构(比如,在双亲的一级或二级亲属中健在且年龄>45岁的女性患者少于两位)时,能锁定家族性基因突变的可能性就很小,而在家系中存在大量非病患女性亲属的患者中检测到基因突变的可能性就更小。(3)接受过同种异体骨髓移植的患者不应该通过采集血样或唾液样本来进行基因检测,因为供体DNA的污染将使得检测结果不可信。DNA样本应该尽可能从患者分离培养的成纤维细胞中获取。如果不能通过上述方式获取DNA,口腔黏膜细胞的样本也可以考虑,但非常容易受到供体DNA的污染。(4)特定情况下可能需要进行更为充分的遗传学检测,这将包括全基因组序列,并同时检测大片的基因重组。(5)不建议在低于18岁的儿童中检测成年才会发病的易感基因(如BRCA1/2)。

2. 基因检测的具体途径:(1)如果有超过一名的家庭成员被诊断为与特定遗传性癌症易感综合征高度相关的癌症,那么做基因检测的患者应该优先考虑家族中诊断年龄最小、双侧病变、多个原发性癌或者其他综合征相关,或者与先证者/患者非常接近癌症的个体。如果家庭中没有健在且具有综合征基本表现的癌症患者,则考虑检测患有与目标基因相关的其他癌症的一级或二级亲属(比如前列腺癌,胰腺癌和黑色素瘤也可以携带BRCA1/2突变基因)。(2)在无法获得患者样本时,可以考虑对未患病的家庭成员进行基因检测,但应该讨论,解释检测结果时存在的明显局限。(3)如果没有发现突变,可以考虑其他遗传性癌症综合征。与乳腺

癌/卵巢癌风险相关的其他基因突变检测项目也在临床上可行。(4)临床上目前不提倡对意义不显著的突变进行家庭成员基因筛查,但可以考虑以科研为目的去研究这些变异的功能学影响。

3. 亲属的风险:告知亲属潜在的癌症遗传风险,提供风险评估和临床应对的可选方案;建议亲属接受遗传咨询,并考虑对风险亲属进行基因检测。

4. 生育建议:对于育龄患者,建议进行产前检查或者包括胚胎植入前基因诊断在内的人工辅助生殖。应该讨论已知的生育风险,局限性和这些技术的益处;BRCA2基因突变可能与少数的常染色体隐性疾病有关,如Fanconi贫血。因此,针对该基因,如果面临生育决策和/或风险评估时,应当考虑建议携带者让伴侣也检测该基因的变异。

二、BRCA 相关的乳腺和/或卵巢癌症综合征

(一) BRCA1/2 基因检测标准

凡是符合下述一条或多条标准的咨询者都建议进行下一步的个性化风险评估、遗传咨询、基因检测和应对策略。只有在患者实在无法进行基因检测的情况下,才考虑检测家庭中未确诊癌的家庭成员(图2)。

1. 家族中具有已知的有害BRCA1/BRCA2突变或者其他癌症易感基因的个体。

2. 个人有乳腺癌史,同时含有以下一项或多项:(1)诊断年龄≤45岁;(2)诊断年龄≤50岁并伴有新增的乳腺癌原发灶、≥1位在任何年龄患乳腺癌的近亲、≥1位患胰腺癌的亲属、≥1位患前列腺癌的亲属(Gleason评分≥7)、未知或有限的家族史信息;(3)诊断年龄≤60岁的三阴性乳腺癌;(4)任何诊断年龄并伴有≥1位近亲的乳腺癌诊断年龄≤50岁、≥2位近亲在任何年龄患乳腺癌、≥1位近亲患卵巢癌、≥2位近亲在任何年龄患胰腺癌和/或前列腺癌(Gleason评分≥7)、1位男性近亲患乳腺癌,个体属于与高频率突变有关的种族(如德系犹太人)时,不需要其家族史信息。

3. 个人有卵巢癌史。

4. 个人有男性乳腺癌史。

5. 个人有前列腺癌史(Gleason评分≥7),同时伴有≥1位近亲患有任何年龄的乳腺癌和/或卵巢癌和/或胰腺或前列腺癌(Gleason评分≥7)。

6. 个人有胰腺癌史,同时伴有≥1位近亲患有任何年龄的乳腺癌和/或卵巢癌和/或胰腺或前列腺癌(Gleason评分≥7)。

7. 个人有胰腺癌史,同时是德系犹太血统。

8. 仅有家族史,这种情况下应该讨论对未发病个体的基因检测结果解释存在明显的局限性:(1)第一或二代的近亲满足以上任意标准;(2)第三代亲属患乳腺癌和/或卵巢癌并且其有≥2位近亲患乳腺癌(至少一位乳腺癌≤50岁)和/或卵巢癌。

对上述符合BRCA基因检测标准的按基因检测流程实施,而不符合BRCA基因检测标准的,则可以考虑针对其他遗传性综合征的基因检测。



图2 基因检测流程图

(二) BRCA 突变阳性的应对建议

1. 针对女性的应对建议: (1) 从 18 岁开始“认识乳房”(熟悉自己的双乳, 坚持定期做乳房自检, 停经前的女性在月经期末进行乳房自检将会效果明显)。 (2) 从 25 岁开始, 每 6~12 个月进行 1 次乳房临床检查。 (3) 乳房检查。影像学检查设备的适用性和其各自对应的检查周期目前尚不统一, 请遵医嘱。医院较多使用超声诊断作为准确且无辐射的筛查方式。主要包括 ① 在 25~29 岁间每年进行乳房 MRI (建议) 或者乳房 X 线检查 (不能做 MRI 时), 或者当家族史显示有成员在 30 岁前被确诊为乳腺癌时, 可按需自行安排检查周期; ② 在 30~75 岁每年进行乳房 X 线检查和乳房 MRI (停经前的女性推荐在月经周期的第 7~15 天进行 MRI 扫描); ③ 在 75 岁后根据个体情况进行检查; ④ 对于确诊携带 BRCA 基因突变也接受过乳腺癌治疗的女性, 应该每年继续对病变区域以外部位的乳腺组织进行乳房 X 线检查和乳房 MRI 扫描。 (4) 讨论降风险乳房切除术的可选项。咨询时应讨论该手术在多大程度上能对基因突变的携带者有所保护, 乳房重建及其风险有哪些。 (5) 建议 BRCA 基因突变携带者进行降风险输卵管-卵巢切除术 (risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO), 尤其是针对 35~40 岁、已经生育过孩子的患者。由于卵巢癌在携带 BRCA2 突变患者中的发病年龄要比携带 BRCA1 突变的患者晚 8~10 年, 因此, 在最大程度上进行了乳腺癌预防 (如已行双乳切除术) 的情况下, 将 BRCA2 突变患者的 RRSO 延缓到 40~45 岁是合理的。同时还应注意 ① 咨询时应讨论个体的生育需求, 癌症的风险程度, 对乳腺癌和卵巢癌的保护度, 应对好停经以后的症状, 以短期激素替代治疗直到自然停经的最大年龄, 以及一些相关的医学建议; ② 单独的输卵管切除术并不是降低风险的标准方式, 尽管它正处于临床试验阶段。对单独输

卵管切除术的顾虑主要在于女性仍具有卵巢癌风险。而且, 对于停经前的女性, 卵巢切除术可最高降低近 50% 的乳腺癌发病风险 (这取决于手术年龄)。 (6) 讲明降风险乳房切除术和/或 RRSO 对个人的社会心理、社交和生活质量的影响。 (7) 对于未选择 RRSO 的患者, 尽管临床医师认为有些检测在特定情况下可用, 但研究数据并不支持常规的卵巢检测有效。目前, 经阴道超声检测卵巢癌仍然不够敏感或特异到值得在指南中推荐的程度, 但在医师的慎重考虑下, 也可以从 30~35 岁开始进行。血清癌抗原 CA125 是附加的卵巢癌筛查检测, 其局限性与经阴道超声检测相似。 (8) 对于乳腺癌和卵巢癌患者, 可以探讨降风险方案, 并讨论其风险和益处。 (9) 可以参与临床试验背景下调查性的影像学和其他筛查研究 (如新的影像学技术、频率更高的检测周期等)。

2. 针对男性的应对建议: (1) 从 35 岁开始进行乳房自我检查练习和接受相关教育; (2) 从 35 岁开始每 12 个月进行 1 次临床乳腺检查; (3) 建议 BRCA2 突变携带者从 40 岁开始进行前列腺癌筛查, 而 BRCA1 突变携带者应该考虑进行前列腺癌筛查。

3. 同时针对女性和男性的应对建议: (1) 学习关注癌症, 尤其是与 BRCA 基因突变相关癌症的征兆和临床表现。 (2) 目前还没有发布针对胰腺癌和黑色素瘤的筛查指南, 但基于之前在家族中发现过的癌症种类, 可以考虑进行个性化的筛查。

【关键词】 乳腺肿瘤; 卵巢肿瘤; 遗传咨询; 降低风险行为

【中图法分类号】 R737.3

【文献标志码】 C

(收稿日期: 2016-05-31)

(本文编辑: 刘军兰)