

NEJM 研究显示 <40 岁 PALB2 突变者患乳腺癌风险是常人的 8~9 倍 PALB2：新的乳腺癌筛查基因？

▲ 本报记者 李玉梅 特约记者 曹阿勇 沈松杰

去年 5 月，国际影星安吉丽娜·朱莉选择接受双侧乳腺切除手术以降低患癌风险，皆因携带突变的癌症易感基因 BRCA1。受名人效应的影响，消息一经发布引各方关注 BRCA1/2。

今年 8 月 6 日发表在《新英格兰医学杂志》上的一项研究显示，PALB2 基因突变与女性乳腺癌风险显著增加相关；与不携带 PALB2 突变者相比，PALB2 突变携带者 70 岁罹患乳腺癌风险增 35%（N Engl J Med. 2014;371:497）。研究提示，PALB2 或为继 BRCA1/2 之后的“BRCA3”。

乳腺癌基因突变的“前世今生”

20 世纪 90 年代，遗传性乳腺癌相关基因 BRCA1 和 BRCA2 被发现并确立为高外显率易感基因。基于白种人群的研究发现，BRCA1、BRCA2 突变携带者 80 岁时发生乳腺癌的预测累积风险分别可达 90% 和 40%（J Natl Cancer Inst. 2006）。

除 BRCA1/2 外，在寻找有类似致病地位的“BRCA3”

过程中，研究者进行了长时间的持续探索，期间有多个低外显率易感基因被鉴定和遗传性乳腺癌发病有关，PALB2 就是其中之一。

既往研究已证实，PALB2 基因功能缺失突变携带者的乳腺癌患病风险比普通人群高 2~4 倍，在许多国家，有乳腺癌患病史的家庭成员出现 PALB2 功能缺失突变概率

为 0.6%~3.9%（Cancer Cell. 2007）。

“PALB2 于 2006 年被发现，2007 年被报道与乳腺癌相关。该研究首次基于家族史为 PALB2 突变携带者提供明确的风险评估。”主要研究者、英国剑桥大学 Marc Tischkowitz 指出，该研究表明携带 PALB2 突变且有乳腺癌家族史的女性罹患乳腺癌风险增加。

PALB2 为潜在“BRCA3”候选者

自 PALB2 发现以来，明确其临床意义一直是一大挑战。由于该基因突变罕见，因此只能通过大型国际合作才能获得准确的患病风险数据。2009 年来自 8 个国家（包括澳大利亚、加拿大、美国和一些欧洲国家）的 14 个研究组成立 PALB2 Interest Group。其合作促成一项纳入 154 个家庭的研究，包括 311 例女性、51 例男性 PALB2 突变携带者，从家系图和建模研究确定乳腺癌风险。

结果显示，<40 岁携带 PALB2 突变的女性罹患乳腺癌风险是普通人群的 8~9 倍，40~60 岁突变携带者为 6~8 倍，>60 岁突变携带者为 5 倍。而随着年龄增长，突变携带者罹

患乳腺癌累积风险增加：50 岁时为 14%，70 岁时则达 35%。

共同作者、加拿大麦吉尔大学 William D. Foulkes 表示，

PALB2 是 BRCA1 和 BRCA2 之后可判定乳腺癌风险的重要基因。Tischkowitz 表示，PALB2 是成为“BRCA3”的一个潜在候选者。



PALB2 突变研究为临床诊治奠定基础

遗传性乳腺癌约占所有乳腺癌的 10%，发病兼具早发和家族聚集性的特点，其中 20%~40% 有明确基因突变基础（J Natl Cancer Inst. 2006）。PALB2 是确定乳腺癌风险的一个重要基因。由于低外显率易感基因本身的突变罕见，所以基于单个研究中心想获得基因突变的疾病外显率数据则很难。该项多中心研究开启了低外显率易感基因突变预测乳腺癌发病风险的先例，也进一步确定了 PALB2 基因在遗传性乳腺癌发生易感性中的地位，提示需要在乳腺癌发病的高危人群中纳入对 PALB2 突变的筛查研究，从而为 PALB2 突变的女性提供明确的乳腺癌风险的评估，同时这为部分女性

提供类似于管理 BRCA 突变女性的监测方式。

邵志敏教授介绍，针对遗传性乳腺癌易感基因的研究，国内学者做了大量工作，其中复旦大学附属肿瘤医院牵头的全国多中心合作的“中国汉族家族 / 早发性乳腺癌易感基因突变的筛查研究”，不仅获得高外显率基因 BRCA1/2 突变的流行病学数据，也对 BRCA1/2 突变阴性的人群进行包括 PALB2 等低外显率易感基因突变的筛选。值得一提的是，他们曾在 3 个不同的乳腺癌家系中检测到两种 PALB2 基因的致病性突变（751C>T 和 1050_1051delAAinsTCT），而且 751C>T 在南方人群中重复出现，PALB2 第 4 外显子为可能

的突变热点区域（44.1%）（Breast Cancer Res Treat. 2009）。

Foulkes 表示，对于有乳腺癌家族史而既往检测 BRCA1 和 BRCA2 突变均为阴性的女性，确定 PALB2 状态或有价值。

Tischkowitz 认为，对于 PALB2 突变的女性及家属，应增加乳腺癌监测。遗传咨询适合这些女性，而对于预防性手术尚需要进一步研究。

PALB2 和 BRCA2 之间的关联为携带这些突变基因的癌症患者的治疗方法提供了思路。因为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP）抑制剂可有效治疗 BRCA1 和 BRCA2 基因突变相关癌症，PALB2 突变的女性癌症患者或是 PARP 抑制剂的适合候选治疗人群。

专家述评



邵志敏 教授



孙强 教授

复旦大学附属肿瘤医院 邵志敏教授

需制定符合中国国情的基因检测标准

针对遗传性乳腺癌高危人群，开展基因突变检测并指导临床治疗决策、高危人群筛选及跟踪监测，已成为欧美等发达国家的常规诊疗模式。在大多数乳腺癌医疗中心均已建立针对遗传性乳腺癌诊治的多学科团队，由肿瘤外科、整形外科、肿瘤内科、精神心理科、肿瘤分子生物学及遗传学等领域专家为遗传性乳腺癌患者及其亲属提供专业诊疗服务。2013 年，安吉丽娜·朱莉接受预防性双侧乳腺切除术以降低患癌风险，这让遗传性乳腺癌的基因检测及疾病预防再次走进公众视野并成为热点话题。

欧美国家通过长达 30 多年的临床研究发现，对 BRCA1、BRCA2 突变基因携带者进行定期的健康筛查、药物预防、预防性手术等，最高可将乳腺癌患病风险降低 90%（Nat Rev Clin Oncol. 2010）。基因检测有助受检者了解自己患乳腺癌风险及家庭遗传背景，并有助后代提早进行疾病预防和干预。

从基因检测技术角度来说，实施对 BRCA1/2 及其他一些易感基因突变的精确检测并不是难点。但是基于对国内基因检测技术的规范性不足，开展遗传检测数据解读及遗传咨询的专业人员还是空白，遗传检测涉及的众多心理及伦

理问题尚无法解决，基因突变携带者的疾病预防和治疗干预等研究数据的缺乏，乳腺癌相关基因检测在中国尚未得到政府部门批准而成为临床诊疗的一项常规操作，许多单位开展的基因检测都属科研性质，检测结果还无法直接应用于指导治疗方案的制定。国外多年的实践经验表明，乳腺癌基因检测势必对预防和治疗乳腺癌提供很大帮助。相信在不久的将来，随着检测技术成熟，更充分详尽的研究数据产生，专业的遗传性乳腺癌诊疗团队建立，我们将能够制定符合中国国情的乳腺癌基因检测标准，并通过开展大规模的前瞻性预防及治疗研究，把基因检测作为一种标准的诊疗操作向每一个遗传性乳腺癌患者及高危人群推荐。

诚然，在憧憬未来的同时还需保持客观冷静的头脑。国外已进行多年基因检测实践，其中发现许多待解决的问题，如检测费用昂贵，检测结果出现大量“意义不明”的突变，随之可能导致的患者心理负担，预防性手术、化学预防或密集的筛选等。我们应意识到，遗传性乳腺癌并不可怕，它在所有乳腺癌中所占比例很小。重要的是患者和临床医生提高防范意识，早期发现、早期预防和早期治疗遗传性乳腺癌，从而提高疾病治愈率。

北京协和医院 孙强教授

不建议仅凭基因检测结果制定治疗决策

自从安吉丽娜·朱莉接受预防性切除双侧乳腺的报道公布以来，BRCA1/2 突变被公众所重视，国内许多医院和公司也相继开展 BRCA1/2 突变的检测工作。该项研究提示，PALB2 有望成为继 BRCA1/2 之后的“BRCA3”。正如公众无需因为 BRCA1/2 突变而恐慌一样，PALB2 突变也没有必要引起过度紧张。

从科研角度来说，PALB2 的发现对于人们认识乳腺癌提供了更多的信息，这是一项非常有意义

的研究。从临床实践角度来说，并不建议所有的女性去检测 PALB2 突变。对于有乳腺癌家族史的女性，尤其是家族中有多名年龄较小就发生乳腺癌的患者或者家族中有男性乳腺癌患者情况，进行 PALB2 突变检测可能有益。但即使检测阳性，也不建议仅凭此项检测而进行乳腺预防性切除。因为乳腺是体表器官，定期进行乳腺癌的筛查就可以比较容易的早期发现乳腺癌，从而获得非常高的治愈率。