

精准医学指导下的卵巢癌防治

美国学会建议高级别卵巢上皮癌检测 BRCA1/2

▲中国医学科学院肿瘤医院妇科 李宁 吴令英



随着二代测序技术的成熟及靶向药物聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂在卵巢癌中获得的较好疗效, 乳腺癌易感基因 1/2 (BRCA1/2) 再次进入妇科肿瘤医生及广大卵巢癌、乳腺癌患者的视线, 成为临床及科学研究的热点之一。

BRCA1/2 基因检测在卵巢癌的预防、诊断及治疗过程中发挥了重要的作用。目前美国国家癌症综合网络及美国妇科肿瘤学会建议在高级别卵巢上皮癌 (黏液腺癌除外) 中检测二者的突变情况, 为卵巢癌患者的治疗及亲属的发病风险评估提供更多的依据。



吴令英 教授

新药研发助力卵巢癌治疗

在治疗方面, BRCA1/2 突变状况是筛选 PARP 抑制剂治疗对象的标志物。

PARP 酶是参与 DNA 单链断裂修复或者说碱基切除修复的重要的酶, PARP 酶抑制剂则可使细胞 DNA 单链断裂修复能力降低甚至丧失。从而导致使细胞需要通过另外的修复机制即同源重组修复来改正 DNA 复制过程的错误。但如果细胞本身已经存在同源重组修复障碍 (如存在 BRCA 基因突变的细胞), 则无法修复, 导致细胞的死亡, 也被称为合成致死, 是 PARP 抑制剂发挥抗肿瘤作用的机制。相反, 如果细胞本身同源重组修复功能正常, 则影响 PARP 抑制剂抗癌作用的发挥。

BRCA1/2 突变者是卵巢癌高危个体

20 世纪 90 年代初, 通过遗传连锁分析发现, BRCA1/2 基因与家族遗传性乳腺癌的发生有关, 将其命名为乳腺癌易感基因 BRCA。

随着研究的深入发现, 除乳腺癌以外, 卵巢癌的发生也与这两个基因有关。遗传相关的卵巢癌中约 80%~90% 为遗传性乳腺癌卵巢癌综合征 (HBOC), 其发生与 BRCA1/2 明确相关。

BRCA1/2 基因为抑癌基因, 有抑制肿瘤生长的作用。在正常细胞中参与 DNA 的同源重组修复。当 DNA 受到损伤发生双链断裂后, 二者通过同源重组通路 (HR) 修复损伤的 DNA, 有助于维持细胞遗传物质的稳定性, 防止细胞发生不可控制的生长。BRCA1/2 基因突变的遗传遵循常染色体显

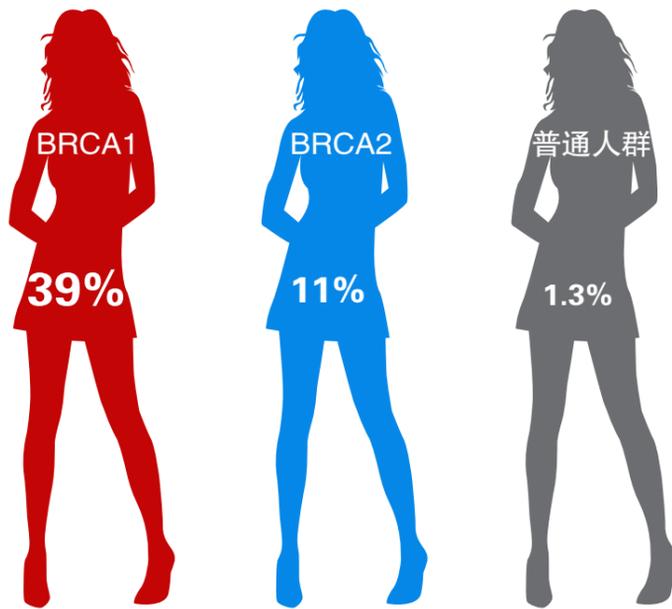


图 1 BRCA1/2 突变携带者卵巢癌的终生患病风险

性遗传规律, 即如果父母之一为 BRCA1/2 基因突变携带者, 这一突变遗传给儿子和女儿的可能性相同, 均为 50%。

研究表明, 携带

BRCA1/2 突变的人群发生乳腺癌或卵巢癌的风险明显高于普通人群, 是普通人群的十数倍甚至数十倍。BRCA1 和 BRCA 2 突变携带者卵巢癌的终生

患病风险分别为 39% 和 11%, 而普通人群仅为 1.3% (图 1)。可见, 两个基因突变携带者为卵巢癌的高危个体, 是积极预防卵巢癌的对象。

筛查方法缺乏 卵巢癌有效预防措施尤显重要

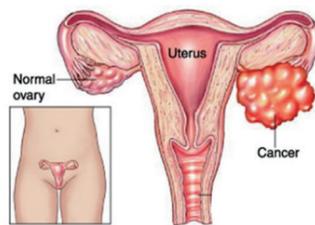
目前, 仍缺乏有效筛查卵巢癌的方法, 血 CA125 联合经阴道超声难以早期发现卵巢癌, 因此, 有效的预防措施更为重要。

研究报道, BRCA1/2 突变携带者口服避孕药 6 年或更长时间, 可以使

卵巢癌的发病风险降低约 50%, 但同时有可能增加患乳腺癌的风险。

对于没有生育要求的高危个体可以结合患者的年龄、癌症家族史、既往史等, 适时考虑预防性双附件切除术。预防性手术可以将卵巢癌的发病风险

降低 90% 以上, 同时降低约 50% 的乳腺癌发病风险, 但术后会导致更年期提前以及雌激素下降导致的心血管系统及骨骼的变化。对于高危个体的预防, 要根据其意愿、突变情况及家族史情况等综合考虑。



BRCA1/2 检测指导治疗及预后

对于已经患有卵巢癌的个体, BRCA1/2 突变的意义在于有助于判断预后、预测化疗疗效及指导治疗。大量研究表明, 无论在卵巢癌还是乳腺癌

中, 二基因突变携带者对于铂类药物敏感, 对紫杉类药物相对耐药。

在卵巢癌中, BRCA2 突变者的预后最好, BRCA1 突变者其次, 均

好于无突变者, 这些差异在初次手术及化疗后无瘤生存期及总生存期上都是一致的。

Bolton 等对 3879 例卵巢癌患者的回顾性分

析表明, BRCA2 突变者、BRCA1 突变者及无突变者的 5 年生存率分别为 54%、44% 和 36% (P<0.001), 提示这两个基因是较好的预后指标。

进展 1

首个在卵巢癌临床研究中取得较好疗效的 PARP 抑制剂是奥拉帕尼 (Olaparib)。该药的一项 II 期随机分组、安慰剂对照的国际多中心临床研究结果发表于 2011 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会上。该研究纳入 265 例铂敏感复发的卵巢癌 (高级别浆液性腺癌) 患者, 既往接受过 ≥ 2 种以铂为基础的联合化疗, 而且最近一次化疗有效。患者在化

疗结束后接受奥拉帕尼单药维持治疗或安慰剂治疗。

结果表明, 在 BRCA 突变患者亚组中, 试验组与对照组的无进展生存期 (PFS) 分别为 11.2 和 4.3 个月 (P<0.00001), 两组相差 6.9 个月。而无突变者中两组的 PFS 分别为 7.4 和 5.5 个月 (P=0.0075), 相差仅 1.9 个月。该药已获得美国 FDA 和欧盟 EMA 的批准, 用于 BRCA 胚系突变的复发卵巢癌。

进展 2

Niraparib 是口服的 PARP-1/2 双抑制剂, ESMO 2016 上报告了该药的 III 期研究结果。该双盲、安慰剂对照、国际多中心 III 期研究, 以含铂化疗后获得缓解的铂敏感复发卵巢癌患者为研究对象, Niraparib 作为化疗有效后的维持治疗 (300 mg, Qd)。患者入组后按照 BRCA1/2 胚系突变 (gBRCA) 状况分为两个队列, 一个为突变阳性队列 (gBRCA) 和无突变队列 (non-gBRCA)。

每个队列的患者按照 2 : 1 的比例随机分为 Niraparib 组或安慰剂组, 治疗持续到肿瘤进展或者不良反应不能耐受或患者要求退出等, 主要终点为无进展生存期。

结果证实, 在 gBRCA 组中 Niraparib 的获益更大, 两组的 PFS 分别为 21.0 和 15.5 个月 (HR 0.27, 95%CI, 0.17-0.41, P<0.001), 试验组 PFS 的额外获益达 15.5 个月, 这在复发卵巢癌的临床研究中罕见。

进展 3

Rucaparib 是口服的 PARP-1/2/3 多靶点抑制剂, ASCO 2016 报道其单臂 II 期研究结果。研究对象是既往至少 2 种方案化疗的铂敏感复发卵巢癌, 确定为胚系或体细胞 BRCA1/2 突变者。患者口服 Rucaparib (600 mg, bid)。Rucaparib 是作为复

发后的直接治疗, 而非化疗后的维持治疗。

结果表明, 治疗缓解率 (CR+PR) 为 54%, 中位缓解期为 9.2 个月。2016 年美国 FDA 批准其用于 BRCA1/2 突变的复发卵巢癌患者 (既往至少接受 2 种化疗方案)。这是 FDA 批准的第 2 个用于 BRCA 突变卵巢癌的 PARP 抑制剂。