



台灣乳房醫學會
TAIWAN BREAST CANCER SOCIETY

TAIWAN *BRCA* TESTING CONSENSUS

主編 台灣乳房醫學會

| 序

各位會員 您好，

因應健保即將給付PARP抑制劑，針對PARP抑制劑所需要的伴隨式診斷BRCA1/2檢測在臨床上的執行，因此藉由專家會議的討論擬定台灣在乳癌治療上應用的建議。

近幾年歐美治療指引更新內容中，皆加入了基因檢測的規範。同時在亞洲鄰近國家也因應最新治療需求將基因檢測納入國家給付，如日本國家健保給付基因檢測，韓國採用共同負擔給付藥物與基因檢測，新加坡則在癌症遺傳諮詢上已有法規明確規範。乳醫學會這兩年的目標即是在臨床實務上，帶領台灣走在前端，旨在讓台灣治療建議能與最新的國際標準接軌。

在此次共識會議中，因應PARP抑制劑需要搭配次世代定序(Next Generation Sequencing, NGS)的使用，除了建議適合接受檢測的病患、適合檢測的時間點，還有應採用的檢測技術平台，同時因NGS牽涉到生物資訊分析該如何確保病患得到最新資訊等等，皆在此次討論之列。

此次共識即是針對治療所需進行討論，藉由這第一次的討論作為拋磚引玉，期許未來相關領域的專家一起讓台灣無論在法規面有更完善的制定，或是在更進一步的癌症遺傳諮詢也有更進一步的發展。

祝 醫安～

理事長 曾令民醫師

BRCA1/2基因突變檢測—台灣乳癌專家臨床共識

專家：王惠暢醫師(中國醫)、 沈陳石銘醫師(北醫附醫)、 杜世興醫師(北醫附醫)
林柏翰醫師(台大醫院)、 俞志誠醫師(三軍總醫院)、 陳訓徹醫師(林口長庚)
陳達人醫師(彰基)、 黃俊升醫師(台大醫院)、 葉顯堂醫師(博愛醫院)
曾令民醫師(台北榮總)、 劉美瑾醫師(和信醫院)、 戴明燦醫師(三軍總醫院)
(依據姓氏筆畫排序)

關鍵詞：BRCA1、BRCA2、乳癌、PARP抑制劑、基因檢測、NGS、次世代定序

摘要 |

BRCA1/2 基因突變檢測除了可協助具有罹癌風險者及早採取預防措施，亦對於乳癌患者之預後及治療決策有所幫助。臨床上應根據個別患者或醫院的處置策略是否受到 *BRCA1/2* 檢測結果而改變，來決定合適的檢測時機；例如三陰性乳癌 (TNBC) 患者可於初診斷或癌轉移時進行檢測，而 HER2(-) ER/PR(+) 病患則可考慮在荷爾蒙治療用盡後進行檢測。此外，*BRCA1/2* 檢測在不考慮檢測的成本效益的前提下 66.7% 的醫師認為可不考慮其發病年齡與家族史，33.33% 的醫師認為年齡、家族史、是否為 TNBC 等因素皆應納入選擇檢測對象時之考量。至於檢測技術方面，從資訊收集的角度，進行多基因套組 (multi-gene panel) 檢測可找出 *BRCA1/2* 以外的癌症相關基因；但以目前臨床證據來看，*BRCA1/2* 突變已被證明具有明確對應的治療選擇，從治療的角度來看，建議進行 *BRCA1/2* 檢測即可，且應包含偵測大片段 DNA 缺失。檢測報告結果若為重要性不明之突變 (variants of uncertain significance, VUS)，原則上主治醫師或醫療機構對病患解釋，或為病患加掛癌症遺傳諮詢門診；且實驗室每年宜確認資料庫之更新狀況，若發現有變動宜主動通知主治醫師或醫療機構，原則上由主治醫師或醫療機構聯絡病患；抑或通知可聯繫到病患之醫療人員。最後，遺傳諮詢亦扮演重要角色，期盼未來台灣可以針對癌症遺傳諮詢有更多討論，並規劃相關的共識會議。

| Abstract

Despite being better known for its merit for allowing high-risk individuals to take early preventive measures, *BRCA1/2* gene mutation test may also benefit breast cancer patients in terms of treatment decision making and prognosis. Clinically, the timing of this particular test varies on a case-by-case. For example, the *BRCA1/2* gene mutation test may be performed at diagnosis or the onset of metastatic disease for TNBC patients, whereas HER2(-) ER/PR(+) patients may consider undergoing this test after having exhausted all hormone therapy options. Factors such as age of diagnosis, family history, and disease subtype could be taken in to account to maximize test cost-effectiveness. However, 66.7% physicians suggest performing *BRCA1/2* testing to identify if patients are eligible for PARP inhibitor, while 33.3% physicians suggest patient's age of diagnosis and family history should be considered. With regard to testing specification, while a multi-gene panel may provide additional cancer genetic information, *BRCA1/2* gene mutation test may be sufficient for the purpose of treatment guidance. Nevertheless, the test should detect large DNA fragment rearrangement/variation. For individuals with variants of uncertain significance (VUS) reports, basically the treating physician would explain the implication of such a finding to patients or referring them to a genetic counseling clinic. Laboratories are responsible for performing annual database check for VUS reclassification, and notifying treating physicians or the medical institution of the updates so they may contact the patients. In view of the fact that genetic counseling is expected to play an integral role in *BRCA1/2* testing, hopefully further discussions and consensus meetings in the scope of cancer genetic counseling could be arranged in Taiwan.

引言 |

BRCA1 基因及 *BRCA2* 基因分別位於第 17 及第 13 對染色體，二者皆為抑癌基因，功能與雙股 DNA 修復、轉錄調控、染色質重塑 (chromatin remodeling) 及細胞週期有關；當 *BRCA1/2* 基因發生突變時，便可能導致乳癌及卵巢癌等惡性腫瘤¹。一項研究納入第 I 至 III 期乳癌患者進行分析，結果顯示 6.1% 患者帶有 *BRCA1/2* 基因突變；若僅分析非猶太人，則 *BRCA1/2* 基因突變率為 5.1%²。

過去研究發現，缺乏 *BRCA1/2* 活性的細胞若接觸 poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) 抑制劑，便會導致細胞凋亡³；其機制可能與 PARP、*BRCA* 二者之合成致死 (synthetic lethality) 作用有關⁴。有鑑於此發現，目前臨床上已發展出口服 PARP 抑制劑治療藥物，可針對帶有 *BRCA1/2* 突變之癌症患者進行治療⁵。此類藥物在台灣已獲准上市，可用於治療晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤、原發性腹膜癌及轉移性乳癌之成年患者。

BRCA1/2 突變是否影響乳癌患者之存活情形，目前研究文獻當中尚未有一致的結論。有兩項 2016 年發表之大型統合分析 (meta-analysis) 結果發現，*BRCA1* 突變或 *BRCA2* 突變帶因者整體存活期 (overall survival) 顯著較差^{6,7}。不過另一篇 2018 年研究，納入 40 歲以前便診斷之乳癌患者進行分析後，發現 *BRCA1/2* 突變帶因者與非帶因者之整體存活期無顯著差別²。除了與存活情形有關外，檢測結果亦可能影響後續監測與治療；例如 NCCN 指引支持針對 *BRCA1/2* 突變帶因者應考慮定期進行影像學篩檢 (乳房攝影或是 MRI，依年紀與風險而有不同選擇)⁸，期盼能夠早期偵測到乳房病灶。而在治療選項方面，*BRCA1/2* 突變帶因者亦多了 PARP 抑制劑可供選擇。

自從女星安潔莉娜裘莉因為家族史及帶有 *BRCA1* 基因突變，於 2013 年接受預防性雙乳切除手術後，檢測 *BRCA1/2* 突變以預防癌症的觀念已逐漸獲得接受；然而乳癌患者接受 *BRCA1/2* 突變檢測亦有助於治療決策之事實卻未廣獲重視。2019 年 8 月，台灣 12 位來自相關領域之專業醫師共同參與了一場專家共識會議，分享並交流彼此的臨床經驗；會議目的為討論乳癌患者接受 *BRCA1/2* 基因檢測的合適條件、時間點及方式。以下為此次會議的摘要共識。

1. 三陰性乳癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 病患應於何時進行 *BRCA1/2* 基因檢測？

NCCN 指引針對所有≤60歲之 TNBC 患者皆建議進行 *BRCA1/2* 基因檢測⁸，因此半數與會醫師贊同應追隨國際指引的腳步，於診斷時便偵測 *BRCA1/2* 突變；亦有醫師贊成在診斷時即檢測，若 *BRCA1/2* 突變帶因者之合適治療方式與其他患者不同，便可及早調整治療策略。不過亦有半數與會醫師考量到檢測需花費時間且不見得會影響手術方式，因而選擇於癌轉移時進行 *BRCA1/2* 突變檢測。各醫師可根據個別患者或醫院的處置策略是否受到 *BRCA1/2* 檢測結果而改變（例如手術方式、化療選擇、PARP 抑制劑使用、MRI 乳房篩檢），以決定何時進行檢測。

2. HER2(-) ER/PR(+) 病患應於何時進行 *BRCA* 基因檢測？

由於此群患者可考慮接受荷爾蒙治療，因此在臨床處置策略上有所差異。在 NCCN 指引中，HER2(-) 之復發/第四期乳癌患者若考慮接受化療，便強烈建議進行 *BRCA1/2* 基因檢測（目前在 2020 年版本列於 category 1 的建議）⁹。此外，PARP 抑制劑目前於台灣之適應症中亦建議用於接受過荷爾蒙治療之 HER2(-) 復發/第四期乳癌患者。

半數醫師選擇在適合的荷爾蒙治療皆用盡了之後，才會進行 *BRCA1/2* 基因檢測；原因包括轉移後會優先選擇荷爾蒙治療，故 *BRCA1/2* 基因檢測結果不會影響治療決策。此外，ER(+) 患者病程較長，臨床醫師應該有足夠時間蒐集資訊。不過黃俊升醫師表示針對具家族史之患者，會希望於發生癌轉移時即獲得 *BRCA1/2* 基因檢測結果，以決定是否使用相關藥物。亦有醫師針對初次診斷時 ER/PR 比率較低 (e.g. <20%)，復發後比率更低 (e.g. <5%) 之患者，會較早進行 *BRCA1/2* 檢測。

3. 哪些病患較適合接受 *BRCA* 基因檢測？

NCCN 指引針對所有≤45歲之乳癌患者皆建議進行 *BRCA1/2* 基因檢測⁸，不過亞洲族群之乳癌發病年齡明顯較早^{10,11}，故有將進行 *BRCA1/2* 基因檢測年紀設定下修的考慮。另與會專家醫師亦提及，台灣癌症登記報告中 <35歲之乳癌患者比率不到 5%¹²，因此若希望兼顧檢測效益與病人福祉，建議可折衷將檢測標準定於≤40歲，惟此年紀之建議，仍待時間與大規模研究分析來檢驗是否適當。

除了年齡之外，NCCN 指引亦建議有 *BRCA1/2* 突變家族史之乳癌患者接受 *BRCA1/2* 基因檢測⁸。而 TNBC 族群之 *BRCA* 突變陽性率 >10%¹³，明顯高於一般乳癌族群之 5%⁵，因此也屬於適合接受 *BRCA1/2* 基因檢測之患者族群。與會醫師最後達成共識，若為增加檢測效益，年齡、家族史、是否為 TNBC 等因素皆應納入考量。全數與會醫師皆同意針對男性乳癌患者進行 *BRCA1/2* 基因檢測。此外，*BRCA1/2* 檢測為用藥之篩選指標，在不考慮檢測的成本效益的前提下，本次與會 66.7% 的醫師認為可不考慮其發病年齡與家族史，33.33% 的醫師認為年齡、家族史、是否為 TNBC 等因素皆應納入選擇檢測對象時之考量。

4. *BRCA* 基因檢測應包含哪些內容？

與會醫師大多同意進行多基因套組 (multi-gene panel) 檢測，可能會找出 *BRCA1/2* 以外的癌症相關基因，有助於取得更多基因資訊；然而若從治療的角度來看，醫師一致認同進行 *BRCA1/2* 檢測即可。

由於 *BRCA* 基因突變包含大片段 DNA 缺失 (large DNA rearrangement/variation)¹⁴，故與會醫師全數同意 *BRCA1/2* 檢測須包含偵測大片段 DNA 缺失。檢測結果若為重要性尚不明之突變 (variants of uncertain significance, VUS)，原則上主治醫師或醫療機構對病患解釋，或為病患加掛癌症遺傳諮詢門診。實驗室每年宜確認資料庫之更新狀況後若發現有變動，宜主動通知主治醫師或醫療機構，原則上由主治醫師或醫療機構聯絡病患；抑或可聯繫到病患之醫療人員需主動通知主治醫師，由主治醫師聯絡病患。另亦有專家提出為考量主治醫師更動等實際臨床狀況，亦可聯絡該病患之醫院醫療照護人員或購買該檢測之病患家屬等。部分醫院之檢驗部門可進行 *BRCA1/2* 基因檢測，也有些醫院可能委託外部廠商檢測；選擇檢測單位時應確認實驗室是否有經過認證，方確保品質。實驗品質認證，例如有美國系統的 Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 或是 College of American Pathologists (CAP) 的實驗能力考試，或是歐洲系統的 EMQN/UKNEQAS 的實驗室能力考試通過等國際認證，以保障檢驗品質；國內分子檢驗實驗室認證，則由國內衛生主管機關認定。

| 遺傳諮詢

有鑑於 *BRCA1/2* 基因檢測在乳癌領域之重要性日漸提升，遺傳諮詢未來勢必將納入相關共識建議當中。惟遺傳諮詢牽涉事項廣泛，需討論之細節繁雜，應另行舉辦專家會議收集共識。

與會醫師認為現行之癌症遺傳諮詢門診多由腫瘤科醫師搭配遺傳諮詢師，協助進行遺傳諮詢、衛教、及個案族譜調查。若評估為高風險成員，便會建議接受基因檢測與遺傳諮詢，並與檢測陽性者討論後續篩檢及預防措施。在安潔莉娜裘莉的故事出現 (2013年) 及 PARP 抑制劑問市 (2014年) 後，遺傳諮詢及基因檢測的需求開始增加。

近兩年因 PARP 抑制劑在台灣取得適應症後，執行 *BRCA1/2* 檢測增多且目的為瞭解病患是否適合標靶治療，然而也建議若檢測結果較為複雜或是陽性個案的家族成員追蹤與帶因者 (可能是未發病者) 之照顧，建議再回到遺傳諮詢門診進一步討論。本治療共識謹做為參考，因每人狀況不同，而由各醫師選擇最適當之處置方式，不作為醫療訴訟用。

References |

1. Madariaga A, et al. *Cancers (Basel)*, 2019. 11.
2. Tung N, et al. *J Clin Oncol*, 2016. 34: p. 1460-8.
3. Farmer H, et al. *Nature*, 2005. 434: p. 917-21.
4. Pommier Y, et al. *Sci Transl Med*, 2016. 8: p. 362ps17.
5. Robson M, et al. *N Engl J Med*, 2017. 377: p. 523-33.
6. Zhu Y, et al. *Oncotarget*, 2016. 7: p. 70113-27.
7. Baretta Z, et al. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: p. e4975.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 3.2019. Available from: https://www.nccn.org/ \ professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer. Version 3.2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
10. Huang CS, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010. 118: p. 300-3.
11. Liu FC, et al. *Oncotarget*, 2017. 8: p. 16939-50.
12. 衛生福利部國民健康署。中華民國 105 年癌症登記報告。
13. Couch FJ, et al. *J Clin Oncol*, 2015. 33: p. 304-11.
14. Wallace AJ. *Eur J Hum Genet*, 2016. 24 Suppl 1: p. S10-8.



台灣乳房醫學會
TAIWAN BREAST CANCER SOCIETY