PARP抑制剂批准情况

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| NMPA批准药物及适应症 | | | |
| 通用名 | 商品名 | 病种 | 适应症 |
| 奥拉帕利 Olaparib | 利普卓 Lynparza | 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 | >>携带胚系或体细胞 BRCA 突变的（gBRCAm 或 sBRCAm）晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌初治成人患者在一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。 |
| >>铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。 |
| 尼拉帕利 Niraparib | 则乐 Zejula | 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 | >>用于复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌的成年患者（需对铂类为基础的化疗有完全或部分缓解）的维持治疗。 |
| FDA批准药物及适应症 | | | |
| Olaparib | Lynparza | 卵巢癌 | >>对已接受3种或3种以上既往化疗方案（根据已批准的奥拉帕林伴随诊断试验选择治疗患者）的成人中的有害或疑似有害的gBRCAm晚期卵巢癌的治疗。 |
| >>在对一线铂类化疗完全或部分反应的成人中，对有害或疑似有害生殖系或体细胞BRCA突变的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的一线维持治疗。 |
| >>维持治疗完全或部分铂敏感的复发性上皮性卵巢癌，输卵管癌，或原发性腹膜癌的成人患者。 |
| >>联合贝伐珠单抗一线维持治疗同源重组缺陷（HRD）阳性晚期卵巢癌成人患者，具体为：接受一线含铂化疗病情获得完全缓解或部分缓解、由有害或疑似有害BRCA突变和/或基因组不稳定性所定义的HRD阳性的晚期卵巢癌（上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌）成人患者。 |
| 乳腺癌 | >>治疗有害或疑似有害的生殖系BRCA突变（gBRCAm），成人HER2阴性转移性乳腺癌，在新辅助、辅助或转移疾病中进行化疗；激素受体阳性疾病的患者应事先接受内分泌治疗，或被认为不适合内分泌治疗。 |
| 胰腺癌 | >>对在一线铂类化疗中至少16周无进展的成人转移性胰腺癌患者，携带有害或疑似有害的gBRCAm者的一线维持治疗。 |
| 前列腺癌 | >>用于治疗具有有害或疑似有害种系或体细胞同源重组修复（HRR）基因突变的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的成年患者，这些患者在先前的恩杂鲁胺或阿比特龙治疗后进展。 |
| Niraparib | Zejula | 上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌 | >>铂类化疗完全或部分缓解的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的维持治疗。 |
| >>对一线铂类化学疗法有完全或部分反应的成年人，晚期卵巢上皮性卵巢癌，输卵管癌或原发性腹膜癌的一线维持治疗。 |
| >>已经接受过≥3种先前化疗方案的晚期卵巢癌，输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者的治疗，其癌症与同源重组缺陷阳性状态相关，其定义为有害或怀疑有害的BRCA突变或基因组不稳定以及对最近的铂类化疗的反应后> 6个月进展。 |
| Rucaparib | Rubraca | 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 | >>已接受两种或两种以上化疗的患者中与有害生殖系和/或体细胞BRCA突变相关的卵巢癌（上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌）的治疗。 |
| >>铂类化疗完全或部分缓解的复发性卵巢癌（上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌）的维持治疗。 |
| 前列腺癌 | >>用于接受过雄激素受体靶向疗法和紫杉烷类化疗、携带有害BRCA突变（gBRCAm 或 sBRCAm）的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者的治疗。 |
| Talazoparib | Talzenna | 乳腺癌 | >>有害或疑似有害的生殖系乳腺癌易感基因（BRCA）-突变（gBRCAm）人表皮生长因子受体2（HER2）-阴性的成人局部晚期或转移性乳腺癌的治疗。 |

胚系有害突变的预防与干预建议

*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Version 3.2019 — January 18, 2019*

女性

从18岁开始普及乳腺相关知识

临床乳腺检查，每6-12个月，25岁开始

乳腺筛查

* + 25-29岁间，每年乳腺MRI筛查与对比（或CT，仅在MRI不可用时）；或基于家族病史的个体化进行，如果家族中存在30岁以前诊断的乳腺癌患者
  + 30-75岁间，每年乳腺CT或MRI筛查与对比
  + >75岁，措施应根据自身情况个体化进行
  + 对于保留健侧乳房的携带BRCA致病/疑似致病变异的乳腺癌患者，应按上述方法继续进行筛查和监测。

讨论降低风险的乳房切除术的选择

咨询应包括关于保护程度，乳房重建方案和风险的讨论。 此外，应考虑家族史和随年龄和预期寿命调整的残留乳腺癌风险。

建议采取降低风险的输卵管卵巢切除术（RRSO），通常在35至40岁之间，并在完成生育后。 由于BRCA2致病/疑似致病变异患者的卵巢癌发病率平均比BRCA1致病/疑似致病变异患者晚8-10年，因此对于BRCA2致病/疑似致病变异患者，推迟RRSO治疗卵巢癌风险至40-45岁是合理的，除非在家族史中存在诊断年龄年轻的患者。

* + 咨询包括讨论生殖愿望，癌症风险程度，乳腺癌和卵巢癌的保护程度，更年期症状的管理，可能的短期激素替代疗法以及相关的医学问题。
  + 尽管间断性输卵管切除术和延迟卵巢切除术的临床试验正在进行，但单独的输卵管切除术并不是临床采取的标准策略。 对降低风险的输卵管切除术的仅有担忧是，女性仍有患卵巢癌的风险。 此外，在绝经前妇女中，卵巢切除术可能会降低患乳腺癌的风险，但其程度尚不确定，并且可能是基因特异性的。
  + 有限的数据表明，患有BRCA1致病/疑似致病变异的女性患浆液性子宫癌的风险可能略有增加。 这些发现的临床意义尚不清楚。 需要进一步评估BRCA人群中浆液性子宫癌的风险。 对于患有BRCA1致病/疑似致病变异的女性，RRSO手术前应和患者讨论同时行子宫切除术的风险和益处。
  + 解决经历降低风险的乳房切除术和/或输卵管卵巢切除术的心理，社会和生活质量方面的问题
  + 对于未选择RRSO的患者，虽然效果不确定，但可由临床医生自行决定，考虑从30-35岁开始经阴道超声联合血清CA-125进行卵巢癌筛查考虑药物预防以降低乳腺癌和卵巢癌风险，包括风险与获益的讨论。
  + 考虑参加筛查研究的临床试验

男性

从35岁开始进行乳房自检的培训和教育

临床乳房检查，每12个月，从35岁开始

从45岁开始：

* + 推荐BRCA2携带者进行前列腺癌筛查
  + 考虑BRCA1携带者进行前列腺癌筛查

男性与女性

关于癌症体征和症状的教育，特别是与BRCA基因致病/疑似致病变异相关的那些

对于胰腺癌和黑素瘤没有特定的筛查要求，但可以根据家族中观察到的癌症进行个体化筛查

亲属风险

为亲属可能遗传的癌症风险，风险评估选择和管理提供建议

考虑为有风险的亲属推荐遗传咨询和基因检测

参考资料

BRCA基因与遗传性乳腺癌/卵巢癌

卵巢癌是严重威胁妇女健康的常见的恶性肿瘤，其发病率占女性恶性肿瘤的第六位，在女性生殖道恶性肿瘤中，卵巢癌的发病率在我国居第三位。研究发现约20%的卵巢癌具有家族聚集性和遗传倾向性。乳腺癌（breast cancer）是女性常见的恶性肿瘤之一，其发病率高居女性肿瘤首位，全世界每年约有50 万妇女死于乳腺癌。乳腺癌是多因素、多基因和环境共同作用的结果, 其家族遗传性早已被人们所认识, 研究发现5%~ 10%的乳腺癌患者具有家族聚集性和遗传倾向性。

随着科学技术以及细胞与分子生物学的不断发展, 人们对乳腺癌和卵巢癌的发病机制有了广泛而深入的研究, 其中BRCA1、BRCA2 是迄今为止研究较为确切的与乳腺癌/卵巢癌发生有密切关系的致病基因。BRCA 作为抑癌基因，其结构和功能的异常与乳腺癌的发病密切相关，而该基因中的单核苷酸多态性和突变（包括插入、缺失、移位、无义等）则是其结构和功能异常的主要原因。另有研究显示：BRCA1、BRCA2 的突变与宫颈癌、子宫内膜异位等的发病率有关。据统计显示：带有BRCA1、BRCA2 易感基因突变的人患乳腺癌的几率近80%，患卵巢癌的几率近40%。

除此以外，还有一些基因突变也与遗传性乳腺癌、卵巢癌有一定相关性，如ATM、BRIP1、CDH1、CHEK2、MMR基因家族、PALB2、PTEN、RAD51C、RAD51D、TP53等。

携带BRCA1/BRCA2基因有害突变的人群，与普通人群相比，发生乳腺癌、卵巢癌的风险大大增加；对于已确诊的乳腺癌或卵巢癌患者，如携带有害突变，再次患癌的风险也会增加：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 未患病人群 | 有害突变携带者 | 普通人群 |
| 50岁前，乳腺癌风险 | 33-50% | 2% |
| 70岁前，乳腺癌风险 | 56-87% | 7% |
| 70岁前，卵巢癌风险 | 27-44% | <2% |
| 70岁前，乳腺癌风险（男性） | 6% | 0.05% |
| 乳腺癌患者 | 有害突变携带者 | 普通人群 |
| 卵巢癌风险 | 15% | - |
| 卵巢癌患者 | 有害突变携带者 | 普通人群 |
| 5年后，乳腺癌风险 | 27% | 11% |
| 70岁前，乳腺癌风险 | 64% | 11% |
| 其他肿瘤风险 | 有害突变携带者 | 普通人群 |
| 80岁前，前列腺癌风险 | 20% | 5% |
| 80岁前，胰腺癌风险 | 2-4% | <1% |

药物预防与预防性手术\*

\*国内尚无预防性手术的相关规范与指南，携带者应与临床医生（和遗传咨询师）充分沟通并慎重决定。

药物或手术 乳腺癌风险降低 卵巢癌风险降低

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 药物或手术 | 乳腺癌风险降低 | 卵巢癌风险降低 |
| 他莫昔芬 | 49% | - |
| 口服避孕药 | - | 54% |
| 预防性乳腺切除术 | 90% | - |
| 预防性卵巢输卵管切除术 | 53% | 96% |

BRCA1/2基因与胰腺癌和前列腺癌

10%的胰腺癌具有家族遗传的特征，其家族人员患胰腺癌的几率比正常人群高。对175个具有胰腺癌患病史的家族的研究表明，28%的家庭发现了遗传性的突变。这种遗传倾向的遗传基础在多数情况下是不知道的，多达80%的胰腺癌家族史患者没有已知的遗传原因。

对5179个人进行前瞻性登记研究发现，如果只有1个一级亲属患胰腺癌，其胰腺癌的患病风险增加了4.6倍， 而如果有2个受影响的一级亲属患病，其风险增加约6.4倍。对胰腺癌的9040名家庭成员的分析表明，具有早期胰腺癌（即年龄<50年）的家族史的人患胰腺癌的风险更大，患胰腺癌的终生风险随着发病年龄的降低而增加。BRCA1/2突变是胰腺癌比较常见的突变，其在胰腺癌中突变频率4-7%，携带这些突变的人患胰腺癌的风险是健康人群的2-6倍，患胰腺癌的年龄也比平均年龄要早。

BRCA1基因胚系突变的男性出现前列腺癌的风险增加3.8倍，而BRCA2突变则会增加前列腺癌的风险达8.6倍。BRCA1/2相关的前列腺癌往往发病年龄较轻（<65岁）。同时，BRCA1/2属于DNA修复相关基因，这一组基因在早期前列腺癌中有4.6%发生胚系突变，而在转移性前列腺癌中则有11.8%发生胚系突变。

早期识别BRCA1/2基因突变的前列腺癌/胰腺癌患者对于家族性的预防十分关键，对于这种携带基因突变但是没有发病的家族成员，可以参照乳腺癌/卵巢癌NCCN指南的建议，早发现早治疗。

参考文献

NCCN Guidelines Version 3.2019 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian.

U.S. Food and Drug Administration, at: http://www.fda.gov/Drugs/

My Cancer Genome at: http://www.mycancergenome.org/

国家药品监督管理局 at www.nmpa.gov.cn/

Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 1997;71:800-809. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9180149 .

Berliner JL, Fay AM. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 2007;16:241-260.Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17508274 .

Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol 2015;136:3-7. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25238946 .

Moyer VA. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014;160:271-281. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366376 .

U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\_key.html . Accessed July 24, 2014.

Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography.CA Cancer J Clin 2007;57:75-89. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392385 .

Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls.Lancet 2008;371:303-314. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294997 .

Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk(1). Obstet Gynecol 2002;100:1148-1158. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468157 .

Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, et al. NSGC practice guideline:risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. J Genet Couns 2013;22:155-163. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23188549 .