

從影星安潔莉娜·裘莉預防性雙乳切除 談*BRCA1* and *BRCA2*基因

文、圖/張金堅 林柏翰*

台中澄清醫院外科 台大醫學院外科
中國醫藥大學附設醫院基因醫學部* 台大醫院基因醫學部*

前言

好萊塢知名女星安潔莉娜·裘莉，因為母親死於卵巢癌，接受基因檢測；並得知自己有*BRCA1*基因突變，已於2013年初接受預防性雙乳房切除手術，並考慮接著接受預防性雙側輸卵管及卵巢切除手術。消息傳出，引起國際輿論矚目，不但登上時代雜誌封面頭條，更成為近一個月來國內外醫學界的討論熱門話題。不過，真正值得普羅大眾深思的，則是，是否每個人都需要面對並作下安潔莉娜·裘莉的抉擇？

大多數癌症為偶發性(sporadic)基因突變發生，但是有一部分族群病人(約5-10%)，是因為帶有生殖細胞上(germ line)遺傳基因缺陷導致癌症發生⁽¹⁾。最著名的代表即為遺傳性乳癌與卵巢癌症候群(hereditary breast and ovary cancer syndrome)，促成這個症候群最重要的兩個的基因是*BRCA1*與*BRCA2*。

遺傳基因與致癌機轉

*BRCA1*與*BRCA2*是1990年代在美國發現的⁽²⁾。1990年，Hall等人研究早發與遺傳性乳癌家族，經由連鎖遺傳學定律(linkage analysis)，發現染色體17q21與早發家族性乳癌有高度相關。其後1994年，Miki等人證實染色體17q21上的*BRCA1*基因為造成乳癌(與卵巢癌)的基因。同年，Wooster等人發現位於13q12-13也與乳癌發生相關，因而找到*BRCA2*基因。*BRCA1*有24個exon，轉譯而成的*BRCA1*蛋白質共有1863個胺基酸；*BRCA2*有27個exon，轉譯而成的*BRCA2*蛋白質共有3418個胺基酸(圖1)。

*BRCA1*與*BRCA2*這兩個基因是屬於抑癌基因(tumor-suppressor gene)，負責雙股DNA損壞的修復機轉。當細胞內雙股DNA損壞，細胞有兩個方式負責修補，第一個修復的方式稱為同源重組(homologous recombination)，另一個是非同源染色體結合(non-homologous end-join)，只有經由同源重組的方式來修復，雙股DNA才可以正確無誤的修復(圖2)。而*BRCA1*與*BRCA2*所參與的雙股DNA修復機轉，即是同源重組，因此，若這兩個基因其中之一發生缺陷，則雙股DNA受到攻擊斷裂後，會無法正確修復，當細胞內DNA壞損累積到一定程度，則細胞就會發生癌變⁽²⁾。簡述其整個修復機轉(圖2)，當細胞內雙股

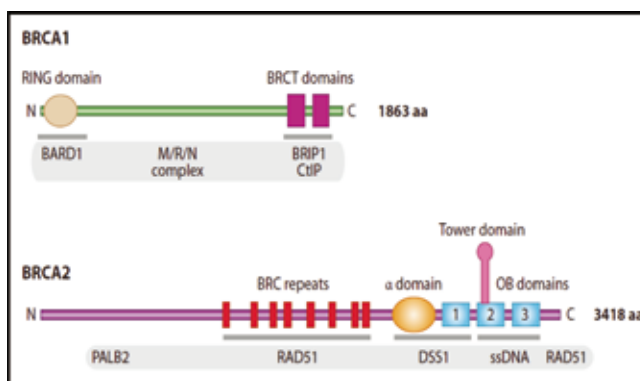


圖1 *BRCA1*及*BRCA2*之示意圖⁽²⁾。

DNA損壞時，damage-response kinase ATM (ataxia-telangiectasia mutated) 與ATR (ataxia-telangiectasia and Rad3-related)就會被啟動，進而活化(磷酸化)*BRCA1*，使斷損的雙股DNA，進入同源重組的修復(homologous recombination repair)，有許多蛋白質參與其中，主要為Fanconi's pathway相關蛋白質，*BRCA2*就是13個Fanconi's pathway相關蛋白質中的FANCD1。若是在這個13個Fanconi's pathway相關的對偶基因發生缺陷，會造成骨髓的Fanconi氏貧血、先天性疾病、白血病與癌症，當然也包含乳癌⁽³⁾。

所謂遺傳性*BRCA1*與*BRCA2*帶因者，定義是來自父親或是母親的生殖細胞上帶有*BRCA1*或是*BRCA2*的基因突變，也就是說在一對染色體上，有其中一條染色體上的*BRCA*基因是有缺陷的(另一個是好的)，當人體在生長過程中，因環境或是其他因素，另一條染色體上的*BRCA1*或是*BRCA2*亦發生變異時，使*BRCA1*或是*BRCA2*的對偶基因完全喪失其功能，此時，容易發生乳癌(包括男性乳癌，*BRCA2*相關)、卵巢癌、胰臟癌與攝護腺癌等。因此，遺傳學家定義*BRCA1*與*BRCA2*帶因者為顯性遺傳，癌發的機率亦隨著年紀上升而累積；帶有*BRCA*突變者，其乳癌等的發生年紀較一般病人早(20-30歲即開始有乳癌風險)，終其一生發生乳癌的機率約到達40-87% (至70歲估計)，卵巢癌的機率約到達16-60% (至70歲估計)。這兩個基因中，*BRCA1*又比*BRCA2*對乳癌有較重要的影響⁽⁴⁾；若分開計算，則*BRCA1*帶因者終其一生乳癌發生機率为65-80%，卵巢癌為37-62%；*BRCA2*帶因者終其一生乳癌發生機率为45-85%，卵巢癌為11-23%⁽⁵⁾。

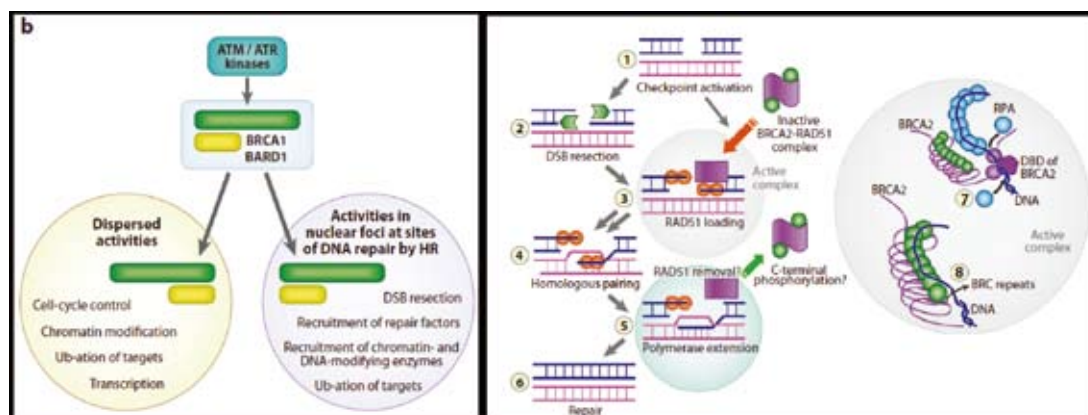


圖 2 正確無誤DNA之修復⁽²⁾。

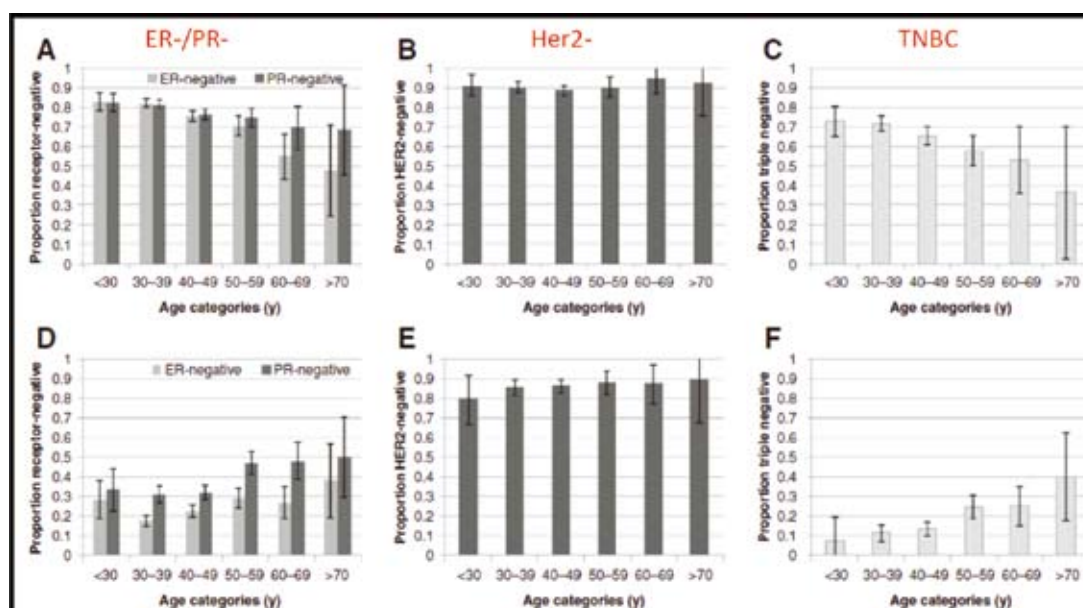


圖3 *BRCA1* 與*BRCA2*突變相關之乳癌型態⁽⁷⁾。

基因突變的判讀

傳統認知上，一個抑癌基因發生突變，其抑癌 (tumor suppression) 功能可能就喪失，因此造成癌症發生。但是，*BRCA1* 與 *BRCA2* 是相當大的蛋白質，某些情形下，若只是一個不影響功能的區域發生突變，則可能不影響其本身功能。在 *BRCA1* 與 *BRCA2* 上，當一個基因檢測，發現有基因突變時，需要小心的判讀，有的是良性的基因變異 (benign polymorphism)，與致癌無關；有的是致病性的突變 (deleterious mutation)。

然而，在 *BRCA1* 與 *BRCA2* 上，仍然有許多點突變位置，目前無法確定是良性或是致病性的基因變異，被歸類成未明確的變異 (variants of uncertain significance, VUS)。舉例來說，當 *BRCA1* 發生 C 端 (C-terminus) BRCT domain 的刪除缺損 (deletion) 時，則 *BRCA1* 功能缺失，為致病性的突變；又如 *BRCA1* 發生 M1775R 的點突變時，也是致病性的突變；但是 *BRCA1* 發生 S1613G 的點突變時，則是良性的基因變異，與致癌無關⁽⁶⁾。

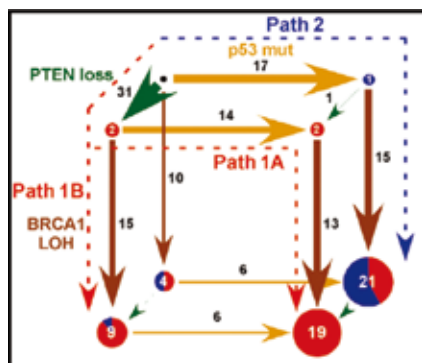


圖4 *BRCA1*突變帶因者發生乳癌的病理基因機轉⁽⁸⁾。

*BRCA*基因突變相關的乳癌型態

*BRCA1*突變相關的乳癌以三陰性乳癌為主 [estrogen receptor(-), progesterone receptor (-), Her2 (-)]，但是隨著病人年紀的增長，三陰性乳癌的比例逐漸降低，取而代之的是estrogen receptor(+)乳癌。而*BRCA2*突變以賀爾蒙接受體陽性乳癌為主(圖3)，但是隨著病人年紀的增長，三陰性乳癌的比例卻是逐漸上升⁽⁷⁾。

科學家近幾年來，對於*BRCA1*與三陰性乳癌有高度的興趣。在2012年的Cancer Discovery上發表，*BRCA1*相關的乳癌，時常合併有*PTEN*與*P53*的基因突變(圖4)。而突變的順序，也造成不同的病理特徵。*BRCA1*的帶因者，*PTEN*基因的缺損突變時常是其乳癌發生的第一個事件，接下來才是*BRCA1*另一個對偶基因發生突變與*P53*的基因突變；這個基因突變的順序，也就是造成三陰性乳癌或是basal-like tumor的成因(圖4中底下四個圓形的紅色部分)。少部分未經*PTEN*基因的缺損突變者，發生的是賀爾蒙接受體陽性之乳癌(圖4中底下四個圓形的藍色部分)⁽⁸⁾。

*BRCA*基因對婦女生育的影響

近年來有幾篇報導指出，*BRCA1*的帶因者，接受卵巢刺激的反應較差，這意味著卵巢功能早衰的可能性。今年(2013)1月的Cancer雜誌上，作者(Lin WT)發現經由大規模*BRCA1*與*BRCA2*帶因者的分析，停經年紀在*BRCA*帶因者要比一般婦女早3歲發生(median age, 50 years vs. 53 years; $p < 0.001$)，統計學上達到顯著差異。因此，著者文中假設因為*BRCA*基因變異導

致DNA的突變累積較多，因而使卵巢功能早衰。著者也建議，*BRCA*的帶因者，宜及早做生育規畫⁽⁹⁾。

亞洲國家與台灣資料

亞洲國家也針對此基因研究，證實*BRCA1*與*BRCA2*在早發乳癌占有一種要角色⁽⁴⁾。於新加坡的研究中，收集了90個家族性或是早發乳癌病人(小於35歲)，經由分子生物學檢測與電腦計算，*BRCA1*與*BRCA2*的帶因者高達18.9%⁽¹⁰⁾。在另一個中國大陸的研究，收集了139名家族性或是早發乳癌病人，*BRCA1*的突變在家族性乳癌病人占了5.9%而早發乳癌病人占了2.8%⁽¹¹⁾。韓國也於2007年發表206名病人的研究，共有18.4%病人發現了*BRCA1*與*BRCA2*的基因突變⁽¹²⁾。東南亞國家(越南、菲律賓與馬來西亞)亦發表在家族性或是早發乳癌病人，4-10%不等的*BRCA1*與*BRCA2*的突變機率。2009年，Hall教授等人使用Myraid資料庫分析*BRCA1*與*BRCA2*的突變機率與人種的差別，亞洲人種的突變基因機率與西歐婦女並沒有統計上的差異，其機率是相當的⁽¹³⁾(表1)。這也符合各個族群中先天基因突變的比例，其機率應是相近的；除非經天擇或是環境因素影響，使該基因變異在族群中的比率發生改變，例如猶太人種族的先天基因疾病比率都較其他人種高(包含*BRCA1*與*BRCA2*的突變機率)，鎌刀性紅血球基因存在於瘧疾地區。

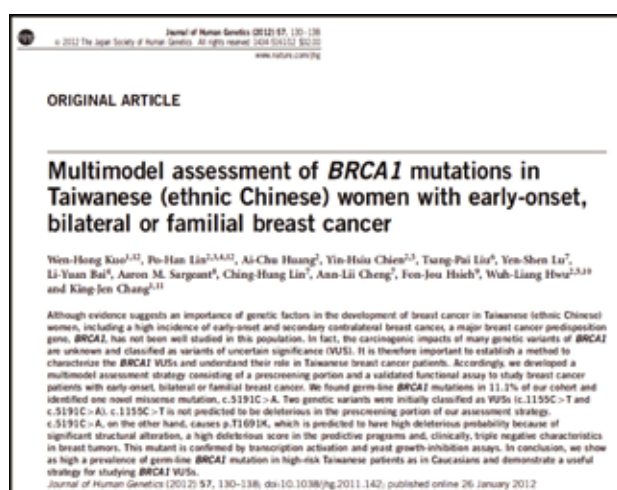
台灣目前並沒有大規模研究資料，早年高雄醫學大學附設醫院與彰化基督教醫院曾做過小型研究。台大醫院張金堅醫師(現任澄清醫院院長)於多年前開始研究此一基因對台灣病人的影響⁽¹⁴⁾。當時收案36個家族，針對家族有多位乳癌或是卵巢癌之病友或是早發之乳癌病友，徵得其同意之下，從事遺傳諮詢與基因診斷，以提供其風險評估。目前遺傳性或早發乳癌的收案條件為：(1)早發乳癌(小於35歲)或是雙側乳癌的病友。(2)小於50歲發生乳癌且家族內有一等親或是二等親得到乳癌或是卵巢癌之病人。(3)發生乳癌年紀雖然大於50歲，但是合併有3名家族成員發生乳癌或卵巢癌之病人(圖5)。

該研究指出，在上述高風險或是早發的乳癌家族中，有4個家族(11%)被證實帶有*BRCA1*的germ line突變。其中2個是遺傳密碼位移突變(frame-shift)，1個是無義突變(non-sense mutation)，另1個點突變。而

表1 *BRCA1*與*BRCA2*之致病性與未知突變在各種族的分布比較⁽¹³⁾

Ethnicity	No.	Deleterious Mutations			OR*	VUS	
		BRCA1	BRCA2	Total		No. (% Row)	OR*
Western European	36,235	2501 (6.9)	1899 (5.2)	4400 (12.1)	Referent	2081 (5.7)	Referent
Central European	4066	336 (8.3)	214 (5.3)	550 (13.5)	1.1 [1.0-1.2]	231 (5.7)	1.0 [0.9-1.1]
Latin American	1936	185 (9.6)	105 (5.4)	290 (14.8)	1.2 [1.1-1.4]	195 (10.1)	1.8 [1.6-2.2]
African	1767	180 (10.2)	100 (5.7)	280 (15.6)	1.3 [1.1-1.5]	292 (16.5)	3.2 [2.8-3.7]
Asian	1183	75 (6.3)	75 (6.3)	150 (12.7)	1.0 [0.9-1.2]	161 (13.6)	2.6 [2.2-3.1]
Native American	597	44 (7.4)	35 (5.9)	79 (13.2)	1.1 [0.9-1.4]	41 (6.9)	1.2 [0.9-1.7]
Middle Eastern	492	30 (6.1)	16 (3.3)	46 (9.4)	0.7 [0.5-1.0]	55 (11.2)	2.1 [1.6-2.7]
Total	46,276	3351 (7.2)	2444 (5.3)	5795 (12.5)	--	3057 (6.6)	--

* [95% CI]

圖5 張金堅醫師等主持之台灣*BRCA1*家族研究，在36個具有家族史或是早發性乳癌病人，一共找到4個家族帶有致病性*BRCA1*突變，其中一個是新發現的突變點位，顯示台灣地區的確具有*BRCA*的家族，也表示台灣突變點位可能與歐美不同⁽¹⁴⁾。

這個點突變在當時國際上資料庫報告很少，分類上是屬於未明確的變異，該研究經由蛋白質結構分析與兩種功能性分析(transcription activation與yeast growth-inhibition assays)，才推定該點突變應屬於致病性的突變，而該病人的乳癌病理組織也的確屬於三陰性乳癌，家族上也兩代多位成員發生乳癌。從該家族研究可以得知，台灣的確存在有*BRCA1*的家族。

何時該進行基因檢測？

*BRCA1*在媒體的報導之下，何時該檢測基因是大

眾關心的議題。如同台灣本土的研究，符合上述三個條件的病友家族，才會被建議進行基因檢測，由此可知，符合上述條件的乳癌病友，是少數的族群。為了更精準的抓出*BRCA*基因突變的家族，有許多研究著墨於此。從家族史中，發展出各種不同的計分方式，主要是計算家族成員中得到乳癌與卵巢癌的個數與發病年齡，有些還合併病理組織學型態計分(如三陰性乳癌之於*BRCA1*)，舉例如modified Manchester score、BRCAPRO score與Myriad score等⁽¹⁵⁾。

因此，*BRCA*基因檢測前，應聽從專業的醫師建議，不需盲目的進行基因檢測，況且，遺傳性乳癌的基因已知並不是只有*BRCA1*與*BRCA2*，其他如*ATM*或是*PALB2*等基因，都可能造成遺傳性乳癌。若是檢測*BRCA1*與*BRCA2*的結果是陰性，並不代表不會得到乳癌，有家族史病友，最重要的是定期追蹤篩檢與乳房自我檢查。

但是，在高風險的家族進行*BRCA1*與*BRCA2*的基因檢測，若能找到帶因者，對這些家族與其帶因者，是有正向意義的。在定期的追蹤篩檢或是預防治療中，的確可以降低死亡率。

預防與治療

國外資料於高風險族群，如猶太人或是其他帶因者，有大規模長期追蹤資料。簡述如下，其預防癌症方式，包含預防性雙側乳房切除、卵巢切除、影像學追蹤(位切除者)，對照分析為切除或追蹤者。

在該研究中，40歲時預防性卵巢切除可使*BRCA1*

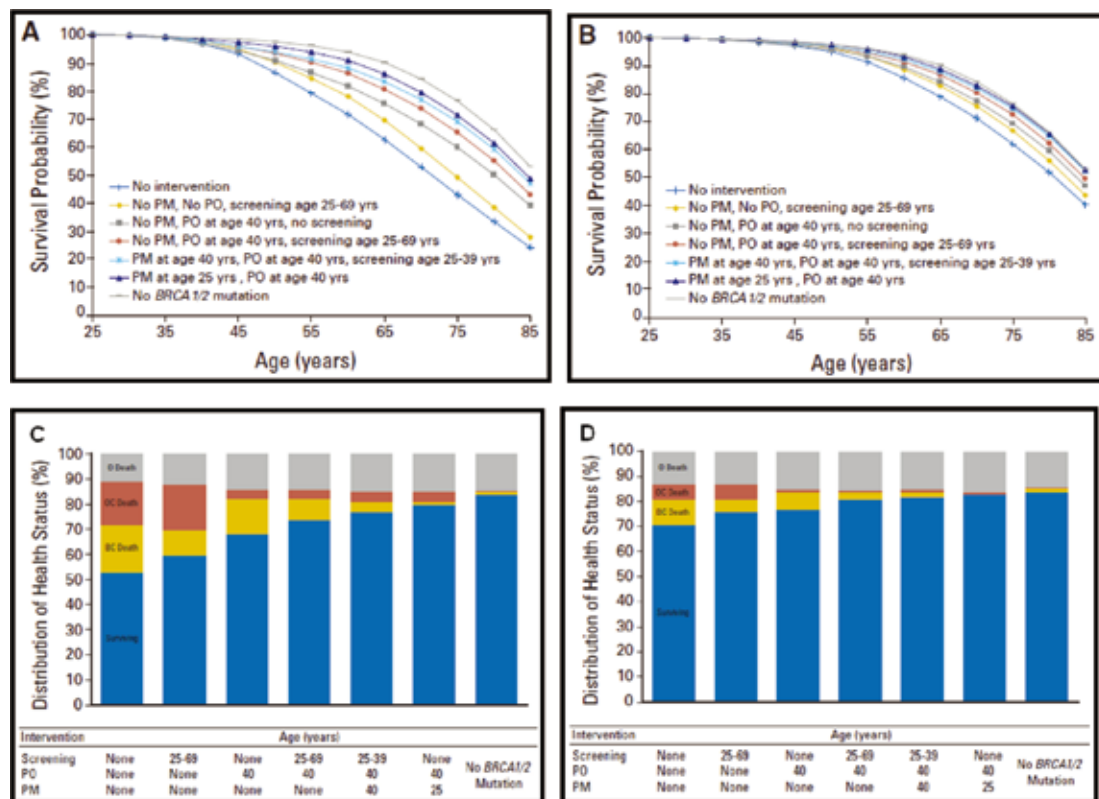


圖6 (A與C) *BRCA1*, (B與D) *BRCA2*⁽¹⁷⁾。PO代表預防性卵巢切除, PM代表預防性乳房切除。上圖A與B中, 最上頭灰色線條是不帶因者(控制組)的存活率, 而上頭第二條深藍色線代表接受預防性卵巢與乳房切除者的存活率, 與不帶因者相似, 遠比最底下藍色線條代表*BRCA*帶因者(未接受預防性手術乳房與卵巢切除也未定期篩檢)的存活率顯著上升, 代表預防性切除手術的確提升帶因者的存活率。對照其死亡原因(C與D圖), 黃色表示因為乳癌死亡, 紅色表示因為卵巢癌死亡, 灰色表示因為其他原因死亡; 可見C與D圖中最左側長條圖(未接受預防性手術乳房與卵巢切除也未定期篩檢), 乳癌與卵巢癌死因占一重要原因, 而右側第二個長條圖(預防性卵巢與乳房切除者), 乳癌與卵巢癌死因顯著下降, 與不帶因者(最右側長條圖)接近。

帶因者增加15%絕對存活率; 40歲時預防性雙側乳房切除可使*BRCA2*帶因者增加7%絕對存活率。若是乳房與卵巢都切除, 可使*BRCA1*帶因者增加24%絕對存活率, *BRCA2*帶因者增加11%絕對存活率^(16,17)(圖6)。但是器官切除對身心影響, 也是必須考慮的重要因素, 文中指出, 定期影像學追蹤(mammography plus MRI), 也可以是一個合理的選擇。而另一個大規模研究也顯示, 帶因者定期接受mammography與MRI追蹤, 可以有效降低晚期乳癌的發生率⁽¹⁸⁾(圖7)。

所以一般學者建議, 由於*BRCA1*或*BRCA2*基因突變者發生癌症的高峰期多在40歲上下^(6,19)。不論是切除乳房或是輸卵管及卵巢, 目前所有的治療準則都建議預防性手術當在35至40歲間, 或是已完成生育時施

行; 40歲後再作預防性切除, 就已經失去意義。安潔莉娜·裘莉今年37歲, 作出這樣的決定, 是符合目前實證醫學(evidence-based medicine)標準的。

至於化學性預防(chemoprevention)是使用自然或合成藥物來減低癌的擴散或防止再得到癌的機會。例如: 一項美國國家級的乳癌研究 NSABP P-1 trial (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention trial), 發現常用的乳癌抗賀爾蒙藥物Tamoxifen能減低62% *BRCA2*乳癌的發生案例, 不過, Tamoxifen的使用對*BRCA1*的女性並無明顯預防作用^(7,19), 至於其它的化學預防還有待觀察。為何Tamoxifen僅對*BRCA2*基因突變的病人有預防保護的效果, 可能原因就如前段所述, 因*BRCA2*基因突變發生

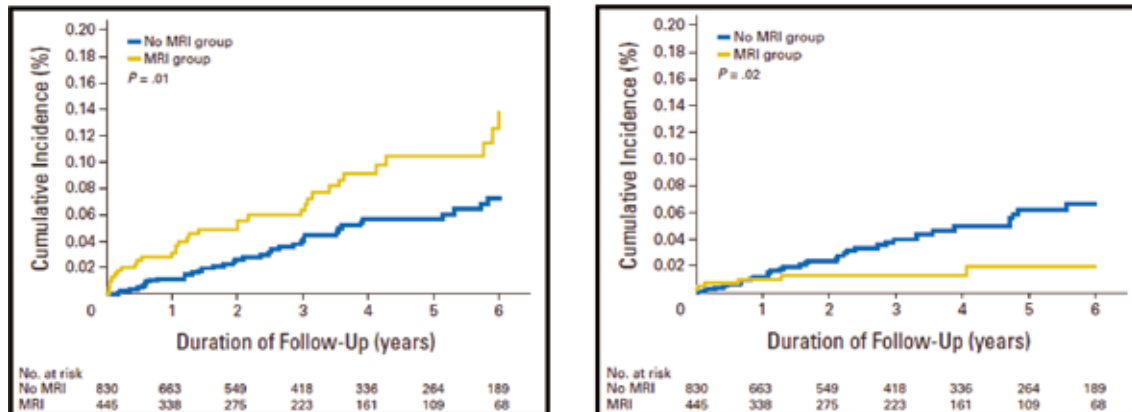


圖7 (左圖)接受MRI檢查的BRCA帶因者，被診斷出第0期與第一期乳癌的比率較未接受MRI檢查者高，有顯著意義。(右圖) 接受MRI檢查的BRCA帶因者，被診斷出第二期至第四期乳癌的比率較低。該研究顯示MRI在BRCA帶因者家族成員，可以協助乳癌的早期診斷，以提高治癒率⁽¹⁸⁾。

的乳癌大多為賀爾蒙接受體陽性，*BRCA1*基因突變者產生的多為三陰性乳癌，因此對於抗賀爾蒙藥物自然無效。

另一個許多人討論的化學預防藥物，口服避孕藥(oral contraceptive)。在一項大型回溯性分析中，於*BRCA1*和*BRCA2*基因突變者中，使用口服避孕藥可以減少約50%的卵巢癌發生機率^(8,19)。然而，也有其他研究發現使用口服避孕藥會增加得乳癌的風險。

就目前的研究資料顯示，化學性預防的效果仍不如預防性手術。目前僅被當作是高風險婦女，又不願意或無法接受預防性切除手術的替代選擇(主要是使用Tamoxifen)。

近年來，*BRCA*一直是熱門的研究題材，在*BRCA*相關的癌症方面，Fong PC等人提出了Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP)抑制劑(inhibitor)，其原理是抑制DNA的單股修復機轉(PARP inhibitor能抑制DNA的單股修復)；當DNA的單股與雙股(因*BRCA*突變)修復機制都失效時，使用鉑金(cisplatin)等化學藥物，能發揮其最大的化療效果，進而殺死腫瘤。該藥物在第一期與第二期人體臨床試驗，對於*BRCA*突變的乳癌與卵巢癌，的確發揮療效⁽²⁰⁾。進一步的試驗仍在進行中。

結語

乳癌目前已是“可治癒”的疾病，歷經治療階段後，大半病人可存活很長的時日。乳癌所有期別(包

括第零期至第四期)的平均五年存活率高達84%，第四期也有近25%，算是少數預後良好的癌症。即便是有家族性乳癌/卵巢癌的高風險族群，只要接受適當的密集定期檢查及基因檢測，即便是突變基因陽性，在施行預防性治療後，仍有非常好的預後及生活品質。一如安潔莉娜·裘莉，接受過雙側乳房切除及重建手術後，仍絲毫無減其性感女神的美名及美貌。

參考文獻

1. Schiffman JD: Hereditary cancer syndromes: If you look, you will find them. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 5-6.
2. Venkitaraman AR: Linking the cellular functions of BRCA genes to cancer pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 461-487.
3. Levy-Lahad E: Fanconi anemia and breast cancer susceptibility meet again. *Nat Genet* 2010; 42: 368-369.
4. Liede A, Narod SA: Hereditary breast and ovarian cancer in Asia: genetic epidemiology of BRCA1 and BRCA2. *Hum Mutat* 2002; 20: 413-424.
5. Balmaña J, Díez O, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol*. 2009 ;20 Suppl 4:19-20.
6. Spurdle AB, Healey S, Devereau A et al.: ENIGMA--evidence-based network for the interpretation of germline

- mutant alleles: an international initiative to evaluate risk and clinical significance associated with sequence variation in BRCA1 and BRCA2 genes. *Hum Mutat* 2012; 33: 2-7.
7. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al.: Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 134-147.
 8. Martins FC, De S, Almendro V, et al.: Evolutionary pathways in BRCA1-associated breast tumors. *Cancer Discov* 2012; 2: 503-511.
 9. Lin WT, Beattie M, Chen LM, et al.: Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer* 2013; 119: 1652-1659.
 10. Ang P, Lim IH, Lee TC, et al.: BRCA1 and BRCA2 mutations in an Asian clinic-based population detected using a comprehensive strategy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2276-2284.
 11. Chen W, Pan K, Ouyang T, et al.: BRCA1 germline mutations and tumor characteristics in Chinese women with familial or early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 55-60.
 12. Seong MW, Cho S, Noh DY, et al.: Comprehensive mutational analysis of BRCA1/BRCA2 for Korean breast cancer patients: evidence of a founder mutation. *Clin Genet* 2009; 76: 152-160.
 13. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, et al.: BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer* 2009; 115: 2222-2233.
 14. Kuo WH, Lin PH, Huang AC, et al.: Multimodel assessment of BRCA1 mutations in Taiwanese (ethnic Chinese) women with early-onset, bilateral or familial breast cancer. *J Hum Genet* 2012; 57: 130-138.
 15. Evans DG, Lalloo F, Cramer A, et al.: Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for BRCA1 and BRCA2 testing. *J Med Genet* 2009; 46: 811-817.
 16. Kurian AW, Munoz DF, Rust P, et al.: Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2012; 30: 497-506.
 17. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK: Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 222-231.
 18. Warner E, Hill K, Causer P, et al.: Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1664-1669.
 19. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:80-87.
 20. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al.: Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 852-861.