

·指南解读·

# 《中国前列腺癌患者基因检测专家共识 (2020年版)》解读

黄答, 阮小豪, 那溶\*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院 泌尿外科, 上海 200025)

**摘要:** 国内外前列腺癌的诊疗中, 基于第二代测序(next generation sequencing, NGS)技术的基因检测及精准医学实践已经得到了广泛的应用。特别是胚系基因突变(如DNA同源重组修复基因 $BRCA1/2$ 、 $ATM$ 、前列腺癌易感基因 $HOXB13$ 等)与前列腺癌的发生、发展、预后及治疗密切相关。《中国前列腺癌患者基因检测专家共识(2020年版)》推荐转移性去势抵抗型前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)和特定家族史及临床病理学特征的前列腺癌患者接受基因检测, 并划分了相应人群基因检测的内容和优先级。同时, 检测的适用人群、具体内容、检测技术要求、结果判读等各方面, 均影响了NGS的临床应用和进一步推广, 决定NGS检测的临床价值。本文将根据最新的循证医学证据对《中国前列腺癌患者基因检测专家共识(2020年版)》进行解读。

**关键词:** 前列腺癌; 基因检测; 专家共识; 高通量核苷酸测序

中图分类号: R737.11

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2021)04-0023-05

## Interpretation of the Chinese Expert Consensus on Genetic Testing for Patients with Prostate Cancer (2020 Edition)

Huang Da, Ruan Xiaohao, Na Rong\*

(Department of Urology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China)

**Abstract:** Next generation sequencing (NGS) genetic testing has been widely applied in clinical practice for prostate cancer. High penetrance germline mutations in genes such as  $BRCA1/2$  and  $ATM$  in the double-strand break homologous recombination pathway, and  $HOXB13$  have been found to be strongly associated with carcinogenesis, progression, prognosis, and the treatment response of prostate cancer. The 'Chinese Expert Consensus on Genetic Testing of Patients with Prostate Cancer (2020 Edition)' recommends that patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and prostate cancer with a specific family history and clinicopathological characteristics should receive genetic testing. The consensus also sets the recommended agendas and priorities of different panels. Several critical factors influence the application of this technology, for instance, which patients should be tested, sample collection, testing panels, and test procedures, as well as the interpretation of the test results. This editorial aims to provide a comprehensive interpretation and step-by-step practice guide based on the 'Chinese Expert Consensus on Genetic Testing of Patients with Prostate Cancer (2020 Edition)'.

**Keywords:** Prostatic neoplasms; Genetic testing; Consensus; High-throughput nucleotide sequencing

### 1 前言

前列腺癌的诊疗已进入“精准医学”时代, 其中以第二代测序(next generation sequencing, NGS)技术为代表的基因检测已经得到了广泛应用。然而

基因检测在临床实践中面临着各类问题, 例如检测对象的选择不明确、检测内容不一、检测质量良莠不齐及结果解读混乱等。因此, 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会及中国临床肿瘤学会前列腺癌专业委员会组织全国专家组, 对前列腺癌基因检测在诊疗及筛查中的临床应用进行了全面、科学

\*通信作者: 那溶, E-mail: narong.hs@gmail.com

的总结并形成《中国前列腺癌患者基因检测专家共识(2020年版)》<sup>[1]</sup>(以下简称《2020年版中国共识》),进一步规范和指导基因检测的适用人群、具体内容、检测技术要求、结果判读等方面。笔者从临床角度出发,结合最新的循证医学证据和国内外相关指南及共识,与《2020年版中国共识》进行对比、解读和讨论。

## 2 检测对象

基因检测的适用人群是临床应用中的首要问题,《2020年版中国共识》根据检测目的将适宜进行基因检测的前列腺癌患者分为“制订临床决策”和“提供遗传咨询”两类。

第一类,“制订临床决策”适用于所有转移性去势抵抗型前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者,即推荐所有mCRPC患者接受至少包括同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)基因胚系及体系变异的检测,并可以考虑行微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)和DNA错配修复缺陷(DNA mismatch repair deficiency, dMMR)检测。

第二类,“提供临床咨询”需要根据前列腺癌患者的家族史、临床病理学特征综合评估,其中家族史的评估包括前列腺癌和其他肿瘤家族史(如乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、结直肠癌等)或家族携带相关胚系致病基因突变。临床病理学特征则参考《美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)前列腺癌临床实践指南(2020.V2)》<sup>[2]</sup>(以下简称《NCCN指南》)进行初始风险分层的划分、评估。最后综合上述家族史和临床病理学特征,推荐四类人群适宜进行基因检测:①具有明确家族史的初诊未进行风险评估、极低至中风险前列腺癌;②所有高风险、极高风险前列腺癌;③局部进展(N1)或转移性(M1)前列腺癌;④特殊病理类型,例如前列腺导管内癌(intraductal carcinoma of the prostate, IDC-P)或前列腺导管腺癌(ductal adenocarcinoma of the prostate, DAP);⑤肿瘤组织检测已发现与肿瘤发病风险相关基因突变而缺乏胚系变异验证的前列腺癌。此外,《2020年版中国共识》还强调了检测前遗传咨询的重要性和必要性。

《2017年费城前列腺癌会议共识》<sup>[3]</sup>(以下简称《2017年费城共识》)则并未根据检测目的对适宜检测对象进行分类,而是直接根据患者家族史以及临

床特征(并未考虑特殊病理类型等病理特征)进行评估,因此和《2020年版中国共识》有几点异同:对于mCRPC和肿瘤组织测序发现肿瘤相关基因突变的患者意见相同(同上文第④、⑤项);而对于家族史的评估则着重关注遗传性乳腺癌和卵巢癌(hereditary breast and ovarian cancer, HBOC)、遗传性前列腺癌(hereditary prostate cancer, HPC)及林奇综合征(Lynch syndrome, LS)三大类疾病,且并未重点关注家族成员家族史的诊断年龄(《2020年版中国共识》中为60岁或50岁)。

此外,《2019年费城前列腺癌会议共识》<sup>[4]</sup>(以下简称《2019年费城共识》)和《NCCN指南》对胚系突变的检测适用人群进行了更细致的划分,均认为下述人群应接受胚系突变检测:①所有转移性前列腺癌(包括去势抵抗型和激素敏感型);②非转移性前列腺癌中的德系犹太人、进展期、IDC-P/DAP或高级别前列腺癌(满足任一);③家族史的评估和《2020年版中国共识》基本相同,但额外推荐了男性家族成员中患有转移性前列腺癌的患者接受胚系基因检测。

《NCCN指南》还推荐了转移性前列腺癌患者接受体系突变检测,局部进展期患者同样可考虑接受体系突变检测(此处“考虑”的推荐级别低于“推荐”)。而《2020年版中国共识》仅推荐mCRPC患者(排除了转移性激素敏感型前列腺癌患者)接受体系突变检测。

综合国内外共识及相应证据,笔者认为mCRPC患者接受胚系及体系基因检测的必要性较为明确,基因检测将有助于评估个体患病风险并制订靶向治疗策略(即“制订临床决策”);除了mCRPC患者以外,推荐家族史或临床病理学特征中具有上述高危因素的前列腺癌患者接受胚系基因检测,“提供遗传咨询”有助于进行个体化随访监测并为后续可能需要的靶向治疗提供参考依据。对于检测对象的选择,《2020年版中国共识》参考中国人群的实际状况将既有的国际指南和共识进行了有机结合。

## 3 检测的内容

基因检测的内容需要同时考虑已有的循证医学依据、正在开展乃至即将开展的药物临床研究以及相关的药物研发试验、患者经济条件等多个因素,以求在增加患者收益与避免过度检测间获得平衡。《2020年版中国共识》同样根据检测目的推荐了不同的检测内容组合(panel),并划分了不同基因组合的

四个必要性等级(A、B、C、D,其中A为最优先)。制订标准参考了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准的适应证相关的临床分型基因突变,以及前列腺专业指南、共识(前文提到的《NCCN指南》《费城共识》)。

《2020年版中国共识》对于需要“制订临床决策”的mCRPC患者,均推荐进行“胚系+体系”的基因检测,即对肿瘤样本(组织或循环肿瘤DNA)进行检测,并按需对血液样本(白细胞)进行胚系基因变异验证,其中A类推荐基因包括:BRCA2、BRCA1、ATM、PALB2、FANCL、RAD51B、RAD51C、RAD51D、BRIP1、BRAD1、CHEK1、CHEK2、CDK12、RAD54L,共14个基因,其他DNA修复基因、在研或已上市药物敏感型相关基因、其他基因分别为B、C、D推荐等级。对于需要“提供遗传咨询”的患者,则推荐胚系检测,其中A类推荐基因包括:BRCA2、BRCA1、ATM、PALB2、CHEK2、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2,共9个基因,而HOXB13以及其他DNA修复通路基因(CDK12、RAD51C、RAD51D、BRIP1、ATR、NBN、MRE11A、FAM175A、EPCAM)则为B推荐等级。

《2017年费城共识》中同样根据患者家族史以及临床特征对检测内容进行推荐,例如BRCA1/2对于HBOC家族史、DNA MMR基因对于LS肿瘤家族史、HOXB13对于HPC家族史;对于mCRPC患者则至少要检测BRCA1/2和ATM。而《2019年费城共识》中则和《2020年版中国共识》大致相同,对于转移性前列腺癌患者推荐使用覆盖较广的基因组合(large panel),且推荐“胚系+体系”检测,包括BRCA1/2、DNA MMR基因、ATM等,额外推荐了HOXB13,并根据个人肿瘤史和家族史进行相应添加。而在《2020年版中国共识》中因考虑到中国前列腺癌患者中突变率很低,因此仅将HOXB13列为B等级。

基于目前研究证据及国外临床指南,胚系遗传突变检测的证据较为确切,而体细胞遗传突变是否应该检测以及检测的价值尚存在争议,这部分争议主要基于两个方面:第一,基因检测是否可以帮助进行临床决策尚缺乏确切证据;第二,尽管部分研究结果提示了靶向药物[如聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂]与

相关基因体细胞突变的关系<sup>[5-8]</sup>,但尚缺乏大样本的重复数据。笔者认为,对于需要“提供遗传咨询”的患者,应至少对上述9个A类推荐基因+HOXB13进行检测。

对于需要“制订临床决策”的患者,除可进行胚系遗传检测之外,体细胞遗传检测应充分评估样本的可获得性(例如,转移灶的组织获取,循环肿瘤DNA质量是否合格等)、检测技术的可靠性、病患个体的经济承受力等各方面因素,有选择性地开展。

#### 4 检测样本

《2020年版中国共识》指出胚系遗传突变可优先考虑使用患者的血液进行检测,此外唾液、口腔拭子等样本也可适用。而对于胚系+体系遗传突变的检测则需使用受试者肿瘤组织(如新鲜肿瘤组织、石蜡包埋组织切片等)或循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA),并着重强调了ctDNA检测的可靠性和局限性。而在《2017年费城共识》《2019年费城共识》和《NCCN指南》中仅推荐胚系或胚系+体系基因突变检测,并未推荐ctDNA等无创液体活检方式。

#### 5 临床意义与判读

基因检测结果的临床意义与判读是基因检测技术应用中的难点。《2020年版中国共识》根据不同的检测目标基因进行了系统的阐述和讨论。例如,BRCA2、BRCA1及ATM为代表的DNA修复基因与肿瘤发生发展密切相关,其突变与高侵袭性、高转移率以及更差预后相关<sup>[9-10]</sup>。更重要的是,DNA修复基因突变的患者往往对PARP抑制剂(如奥拉帕利)或铂类药物更敏感,治疗效果更佳<sup>[5-8,11]</sup>。

靶向药物的选择以及疗效评估对基因检测阳性的患者至关重要。对于mCRPC患者,我国目前主要采用新型抗雄药物(阿比特龙、恩杂鲁胺)或多西他赛化疗,后续二线治疗主要为新型抗雄药物的替换或序贯化疗,然而不同新型抗雄药物之间的交叉耐药<sup>[12-13]</sup>给晚期前列腺癌的治疗带来巨大瓶颈。临床研究发现,接受奥拉帕利治疗可以显著降低DNA修复基因突变(特别是BRCA1/2和ATM)患者的无影像学进展风险(7.4个月vs. 3.6个月,  $P<0.001$ )和全因死亡风险(19.1个月vs. 14.7个月,  $P=0.02$ )<sup>[14]</sup>。中国前列腺癌患者中奥拉帕利的疗效及安全性同样得到了验证<sup>[15]</sup>。截至笔者投稿,奥拉帕利已获得

NMPA批准用于治疗携带胚系或体细胞BRCA1/2突变且既往治疗(包括一种新型内分泌药物)失败的mCRPC成人患者。此外,其他PARP抑制剂如卢卡帕尼<sup>[16]</sup>和尼拉帕利<sup>[17]</sup>在既往小样本的前期研究中同样可使DNA修复基因突变的mCRPC患者获益,并已获得FDA加速批准用于mCRPC的治疗,但仍缺少大样本随机临床试验的数据支持。

同样,错配修复基因突变与前列腺癌高侵袭性相关,一系列小样本的研究表明高MSI或dMMR型可从免疫检测点抑制剂(PD-1抗体等)治疗中获益<sup>[18-19]</sup>。然而,中国前列腺癌患者的基因突变图谱和西方欧美人群存在较大差异,因此上述基因与前列腺癌发生发展以及相应药物疗效的关系有待进一步临床验证。

如前所述,胚系遗传检测对于个体患病风险的评估较为准确,即对于“制订临床决策”的mCRPC患者提供的获益更大;而对于需要“提供遗传咨询”的患者,在现有的证据下,尚无明确的结论,除部分患者携带BRCA2、BRCA1及ATM等突变适用于PARP抑制剂类药物外,其他突变是否具有治疗指导意义尚不明确。

此外,《2020年版中国共识》倡导组建生殖泌尿肿瘤精准医学专家团队(genitourinary molecular tumor board, GU-MTB),即通常所说的多学科团队(multiple disciplinary team, MDT)会诊,以期进一步提高诊疗效率和医疗质量。团队中应包括肿瘤科、病理科、放射科、外科、内科、核医学科,以及肿瘤遗传咨询医师和临床试验管理人员,《2020年版中国共识》特别强调相关医师应接受相应训练并熟悉精准医学和临床试验。临床实践中,特别是在工作量饱和的大型三甲医院,团队的高效调动以及医疗资源的合理布局至关重要。笔者所在中心多年开展泌尿系肿瘤MDT会诊,经过长期的经验和教训积累,最终采用每日小组MDT讨论和每周大组MDT讨论相结合的模式并实施至今,以期实现MDT会诊的“分级转诊”。其中每日进行的小组MDT至少应召集泌尿科、放射科、肿瘤科医生,对不同病例进行筛选和分流,有效提高了大组MDT的效率。关于不同MDT执行模式的效率和团队内部异质性以及对诊疗决策的实际影响仍需要未来相关的研究和讨论。

## 6 知情同意及伦理与医患沟通

基因检测前的知情同意以及检测后的结果解读

均离不开合理、规范的医患沟通,然而《2020年版中国共识》并未对此进行相关阐述,笔者参考《2019年费城共识》进行了相应的总结和补充,在基因检测前,推荐主诊医生或多学科团队的责任医生与患者和/或家属沟通如下几个问题:①基因检测的目的;②揭示遗传性肿瘤的可靠性和局限性;③检测结果的类型、内容以及可选择性;④发现其他肿瘤风险的可能性;⑤自费用度的花销;⑥基因遗传信息的储存方式、隐私保护和相应的非歧视法规;⑦后续可能需要额外检测和家系检测。

## 7 小结

《2020年版中国共识》是目前唯一指导前列腺癌临床诊治过程中基因检测使用的规范化共识,在参考最新国内外文献、国际共识和临床指南的基础上,结合中国人群的遗传学特征以及临床实际,为个体化精准诊疗提供了重要的参考依据和科学指导。此外,临床医学是不断发展更新的,临床医师在参考共识和指南的同时,仍需要坚持以患者为中心,有机、紧密地结合临床实践和最新的研究成果并综合考量,审慎决策。

## 参考文献:

- [1] 朱耀. 中国前列腺癌患者基因检测专家共识(2020年版)[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(7):551-560.
- [2] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer (version 2. 2020)[EB/OL]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf). [2021-06-14].
- [3] GIRI VN, KNUDSEN KE, KELLY WK, et al. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: philadelphia prostate cancer consensus conference 2017 [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(4):414-424.
- [4] GIRI VN, KNUDSEN KE, KELLY WK, et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: philadelphia prostate cancer consensus conference 2019 [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(24):2798-2811.
- [5] MATEO J, CARREIRA S, SANDHU S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(18):1697-1708.
- [6] MATEO J, PORTA N, BIANCHINI D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(1):162-174.
- [7] DE BONO J, MATEO J, FIZAZI K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 382(22):2091-2102.

- [8] CLARKE N, WIECHNO P, ALEKSEEV B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018,19(7):975-986.
- [9] NA R, ZHENG SL, HAN M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death [J]. *Eur Urol*, 2017,71(5):740-747.
- [10] CASTRO E, ROMERO-LAORDEN N, DEL POZO A, et al. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline dna repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019,37(6):490-503.
- [11] POMERANTZ MM, SPISÁK S, JIA L, et al. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer [J]. *Cancer*, 2017,123(18):3532-3539.
- [12] ZHANG T, DHAWAN MS, HEALY P, et al. Exploring the clinical benefit of docetaxel or enzalutamide after disease progression during abiraterone acetate and prednisone treatment in men with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015,13(4):392-399.
- [13] NOONAN KL, NORTH S, BITTING RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide [J]. *Ann Oncol*, 2013,24(7):1802-1807.
- [14] HUSSAIN M, MATEO J, FIZAZI K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020,383(24):2345-2357.
- [15] 潘剑. 真实世界中奥拉帕利在转移性去势抵抗性前列腺癌的疗效与安全性研究. 第28届全国泌尿外科学术会议[C]. 2021, 南京.
- [16] ABIDA W, PATNAIK A, CAMPBELL D, et al. Ruca-parib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a *BRCA1* or *BRCA2* gene alteration [J]. *J Clin Oncol*, 2020,38(32):3763-3772.
- [17] SAAD F, CHI KN, SHORE ND, et al. Niraparib with androgen receptor-axis-targeted therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and pharmacokinetic results from a phase 1b study (bedivere) [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021,88(1):25-37.
- [18] GRAFF JN, ALUMKAL JJ, DRAKE CG, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2016,7(33):52810-52817.
- [19] LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. *Science*, 2017,357(6349):409-413.

(上接第22页)

- 比较[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2017,37(5):748-750.
- [12] 王星渊, 曹德宏, 陈泽昱, 等. 彩超引导下经皮穿刺硬化与腹腔镜去顶减压术治疗单纯性肾囊肿的Meta分析[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019,24(10):806-811, 820.
- [13] 王荣江, 王叶锋, 陈煜. 超声引导下输尿管软镜与单纯输尿管软镜治疗内生型肾囊肿的疗效对比[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019,40(7):511-516.
- [14] 张翅腾, 秦国庆, 蒋韬. 输尿管软镜技术治疗肾结石合并同侧肾囊肿的临床体会[J]. *中国内镜杂志*, 2021,27(3):66-70.
- [15] 俞蔚文, 张大宏, 何翔, 等. 输尿管软镜下钬激光切开内引流术治疗肾盂旁囊肿的临床研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2013,34(7):489-492.
- [16] 熊晖, 齐太国, 于江, 等. 腹腔镜多囊肾囊肿去顶减压术联合输尿管软镜囊肿切开内引流术治疗多囊肾的初步研究[J]. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2018,10(1):43-47.
- [17] ZEWU Z, HEQUN C, YU C, et al. Long-term outcome after flexible ureteroscopy with holmium laser for simultaneous treatment of a single renal cyst and ipsilateral renal stones [J]. *J Int Med Res*, 2019,47(8):3601-3612.
- [18] 闫昆吾, 刘文瞻, 孟娜, 等. 超声引导下输尿管软镜钬激光切开内引流术治疗肾盂旁囊肿[J]. *中国微创外科杂志*, 2019,19(5):412-414.
- [19] 刘雍, 王新杰, 马圣君, 等. 经皮穿刺囊内入路电切去顶术与腹腔镜下肾囊肿去顶术治疗单纯性肾囊肿的疗效对比[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017,38(1):5-8.
- [20] 周可义, 杨文增, 崔振宇, 等. 经皮肾镜同期治疗肾盂旁囊肿合并肾盂输尿管连接部狭窄的临床观察[J]. *中国内镜杂志*, 2017,23(6):30-33.
- [21] 万胜红, 徐德强, 阮建中, 等. 经囊肿穿刺肾盏的方法同期治疗肾囊肿和肾结石[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019,24(1):55-57.
- [22] 罗茂华, 贾洪涛, 王秀新, 等. 经皮肾镜与腹腔镜下行肾囊肿去顶术治疗单纯性肾囊肿的对比研究[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2018,38(6):934-936.