

〔文章编号〕 1007-0893(2021)17-0021-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.17.007

21 例上皮性卵巢癌患者 BRCA 基因突变及临床资料分析

张龙惠¹ 申孝² 徐逊³ 陈晓美² 光裕¹ 方光光^{1,2*}

(1. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035; 2. 深圳市大鹏新区妇幼保健院, 广东 深圳 518120; 3. 海南省妇女儿童医学中心, 海南 海口 570207)

〔摘要〕 目的: 了解上皮性卵巢癌 (EOC) 患者的乳腺癌易感基因 (BRCA) 突变情况, 分析其与临床资料的关系。方法: 收集 2015 年 11 月至 2017 年 9 月在深圳市第二人民医院妇科初治的 21 例 EOC 患者的 BRCA 基因检测情况, 根据 BRCA 基因检测结果分为 BRCA 基因突变阳性组 (3 例) 和阴性组 (18 例), 对两组患者的临床资料进行比较和分析。结果: 纳入的 21 例 EOC 患者均无家族患病史, BRCA 基因突变共 3 例 (占 14.3%), 均为 BRCA1 基因突变; 两组患者的血清糖类抗原 125 (CA125)、人附睾蛋白 4 (HE4)、国际妇产科联盟 (FIGO) 分期、组织病理学类型、组织分化程度、铂敏感性比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 阳性组的无瘤生存期长于阴性组, 总生存期短于阴性组, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 本研究 EOC 患者的 BRCA 基因突变率虽不及国内报道水平, 但也在世界多国报道水平之间。BRCA 基因突变情况与患者的临床资料无明显相关性。

〔关键词〕 上皮性卵巢癌; 乳腺癌易感基因; 无瘤生存期

〔中图分类号〕 R 737.31 〔文献标识码〕 B

Analysis of BRCA Gene Mutation and Clinical Data in 21 Cases of Epithelial Ovarian Cancer

ZHANG Long-hui¹, SHEN Xiao², XU Xun³, CHEN Xiao-mei², GUANG Yu¹, FANG Guang-guang^{1,2*}

(1. Shenzhen Second People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000; 2. Shenzhen Dapeng New District Maternal and Child Health Hospital, Guangdong Shenzhen 518120; 3. Hainan Women and Children's Medical Center, Hainan Haikou 570207)

〔Abstract〕 Objective To analyze BRCA gene mutation in patients with epithelial ovarian cancer (EOC) and its relationship with clinical data. Methods The newly treated EOC patients in the Department of Gynecology of Shenzhen Second People's Hospital from November 2015 to September 2017 were collected and tested for BRCA gene mutation status. According to the BRCA genetic test results, the patients were divided into the BRCA gene mutation positive group and the negative group. And statistical analysis of patient clinical data was performed. Results A total of 21 patients with EOC without family history of disease were enrolled, including 3 cases of BRCA gene mutation (the mutation rate of BRCA gene was 14.3%), all of which were BRCA1 gene mutations. There were no statistically significant differences in serum CA-125, HE4, FIGO stage, pathological types, degree of tissue differentiation and sensitivity to platinum drugs between two groups. The tumor-free survival of the positive group was longer than that of the negative group, but the overall survival was shorter in the positive group than that in the negative group, and the difference was not statistically significant. Conclusions The mutation rate of BRCA gene in EOC patients is lower than domestic reports, but it remains at the level reported in multiple countries around the world. There was no correlation between BRCA gene mutation and clinical data.

〔Key Words〕 Epithelial ovarian cancer; BRCA gene; Tumor-free survival

卵巢恶性肿瘤是女性生殖系统常见的三大恶性肿瘤之一, 而上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 又是最常见的类型, 约占卵巢恶性肿瘤的 90%^[1]。全球每年 EOC 确诊病例高达 295000 例, 而死亡病例超过 184000 例^[2], 死亡率约为 62.37%。导致高死亡率的主要原因在于约 80% 的患者被确诊时即已进入晚期^[3]。因此, 卵巢恶性肿瘤的病

因学一直备受关注。随着肿瘤分子遗传学和分子生物学技术的发展, 人们逐渐认识到肿瘤的发生是一个多基因、多步骤的过程。基因的变异是肿瘤产生和进行性恶化的基础, 乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, BRCA) 检测已成为卵巢癌标准诊疗的一个重要环节, 可以为临床医生评估肿瘤对铂类化疗药物和多腺苷二磷酸核糖聚合酶

〔收稿日期〕 2021-07-01

〔基金项目〕 深圳市第二人民医院临床研究项目资助课题 (2017-28)

〔作者简介〕 张龙惠, 女, 在读医学硕士, 主要研究方向是妇科恶性肿瘤的诊治。

〔*通信作者〕 方光光 (E-mail: fgg0315@163.com; Tel: 18988782968)

(poly(ADP-ribose) polymerase, PARP) 抑制剂的敏感性, 从而为患者制定个性化的精准治疗方案提供有效依据。同时, 基因检测也有助于提供准确的遗传信息, 将有助于卵巢癌一级预防措施^[4]。而乳腺癌 1 号基因 (BRCA1) 和乳腺癌 2 号基因 (BRCA2) 是近年来发现的与卵巢恶性肿瘤密切相关的抑癌基因。目前临床上接受 BRCA 基因检测的卵巢癌患者越来越多, 但基因突变情况与临床资料的分析却少有报道。因此, 笔者对此进行了初步探究, 以期今后的临床遗传咨询和疾病早期诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究收集了自 2015 年 11 月至 2017 年 9 月在深圳市第二人民医院妇科初治的卵巢癌患者 21 例, 纳入标准:

(1) 已行腹腔镜下卵巢癌全面分期手术, 组织病理证实为 EOC; (2) 同意术后根据 NCCN 指南行紫杉醇+顺铂/紫杉醇+卡铂 (TP/TC) 方案化疗 4~8 个疗程; (3) 知情并同意进行 BRCA 基因检测; (4) 具有随访条件。

1.2 研究方法

对所有纳入的患者进行 BRCA 基因检测, 根据 BRCA 基因检测结果, 将致病突变、疑似致病突变患者列入 BRCA 阳性组 (3 例), 将临床意义未明突变、疑似良性突变、良性多态性患者列入 BRCA 阴性组 (18 例)。采集全部患者的临床资料 (发病年龄、国际妇产科联盟 (international federation of gynecology and obstetrics, FIGO) 分期、组织病理学类型、组织分化程度、铂敏感性、家族史、无瘤生存期、总生存期、血清糖类抗原 125 (carbohydrate antigen, CA125)、人附睾蛋白 4 (human epididymis protein, HE4) 水平), 对两组患者的临床资料进行统计学分析。

1.3 基因检测与分析

采集每位研究对象外周静脉血 5 mL, 经枸橼酸钠抗凝, 血液样本寄送至深圳市华大临床检验中心进行 DNA 的提取及 BRCA1 和 BRCA2 基因测序。所有核酸序列位置编码参考美国国家生物技术信息中心网站 (NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) GenBank 的野生型 cDNA 序列: BRCA1 (U14680.1) 和 BRCA2 (U43746.1); 采用 NCBI 数据库的 Blast 2 应用程序确定检测的位点是否引起氨基酸编码改变; 所检测到的位点根据美国医学遗传学和基因组学 (The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 制定的指南确定是否为新的突变位点。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 BRCA 基因突变情况

经基因检测, 在纳入的 21 例样本中, 有 3 例样本存在 BRCA1 基因突变, 突变率为 14.3% (3/21), 未发现 BRCA2 基因突变。

2.2 BRCA 基因突变与 EOC 患者临床资料分析

BRCA 基因突变阳性组和阴性组患者发病年龄分别为 (52.0 ± 5.0) 岁和 (48.3 ± 11.7) 岁, 两组患者年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。BRCA 基因突变阳性组的血清 CA125、HE4、FIGO 分期、组织病理学类型、组织分化程度、铂敏感性比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 本研究纳入的所有患者均无家族史, 见表 1、表 2。

表 1 BRCA 基因突变与 EOC 患者临床资料分析 (n (%))

类别	n	阳性组	阴性组	χ^2	P
确诊年龄					
< 40 岁	2	0(0.0)	2(100.0)	0.674	1.000
40~49 岁	9	1(11.1)	8(89.9)		
≥ 50 岁	10	2(20.0)	8(80.0)		
FIGO 分期					
I 期	9	2(22.2)	7(77.8)	1.037	1.000
II 期	3	0(0.0)	3(100.0)		
III 期	9	1(11.1)	8(89.9)		
分化程度					
低分化	12	3(25.0)	9(75.0)	2.625	0.752
中分化	3	0(0.0)	3(100.0)		
高分化	1	0(0.0)	1(100.0)		
不详	5	0(0.0)	5(100.0)		
病理类型					
浆液性	9	2(22.2)	7(77.8)	2.171	1.000
黏液性	2	0(0.0)	2(100.0)		
子宫内腺样	4	1(25.0)	3(75.0)		
混合性	1	0(0.0)	1(100.0)		
透明细胞癌	4	0(0.0)	4(100.0)		
其他	1	0(0.0)	1(100.0)		
铂敏感					
铂敏感/部分敏感	10	1(10.0)	9(90.0)	1.983	0.553
铂耐药/难治性	4	0(0.0)	4(100.0)		
不详	7	2(28.6)	5(71.4)		
CA125					
≤ 500 U · mL ⁻¹	16	3(18.8)	13(81.3)	1.094	1.000
> 500 U · mL ⁻¹	3	0(0.0)	3(100.0)		
不详	2	0(0.0)	2(100.0)		
HE4					
≤ 100 ng · mL ⁻¹	9	0(0.0)	9(100.0)	2.800	0.296
> 100 ng · mL ⁻¹	7	2(28.6)	5(71.4)		
不详	5	1(20.0)	4(80.0)		

注: FIGO — 国际妇产科联盟; CA125 — 糖类抗原 125; HE4 — 人附睾蛋白 4

表 2 BRCA 基因突变与 EOC 患者肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肿瘤标志物	血清水平
阳性组	3	CA125/U · mL ⁻¹	208.03 ± 233.16
	2	HE4/ng · mL ⁻¹	123.20 ± 17.25
阴性组	16	CA125/U · mL ⁻¹	1030.85 ± 1967.49
	14	HE4/ng · mL ⁻¹	129.12 ± 112.78

注: BRCA — 乳腺癌易感基因; EOC — 上皮性卵巢癌; CA125 — 糖类抗原 125; HE4 — 人附睾蛋白 4

2.3 BRCA 基因与 EOC 患者疾病进展情况

本研究中的病例随访最长达 5 年。在 21 例患者中, 复发患者占 42.9%, 均存在于 BRCA 阴性组, 均大于 1 年复发。两组患者的总生存期均观察至 2021 年 5 月。两组患者的无瘤生存期、总生存期比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 BRCA 基因突变与 EOC 患者无瘤生存期、总生存期比较 ($\bar{x} \pm s$, 年)

组别	n	生存期	时长
阳性组	1	无瘤生存期	4.17 ± 0.00
		总生存期	3.00 ± 1.68
阴性组	14	无瘤生存期	2.51 ± 1.59
		总生存期	3.36 ± 1.45

注: BRCA—乳腺癌易感基因; EOC—上皮性卵巢癌

3 讨论

本研究 EOC 患者中 BRCA 基因的总突变率为 14.3%, 低于 Wu X 等人^[5]进行的首次全国多中心关于种系 BRCA1/2 突变流行病学研究中的结果 (28.5%), 但仍处于世界多个国家报道的水平 (5%~29%) 之间。其原因可能是本研究纳入的卵巢高级别浆液性癌 (high-grade serous carcinoma of the ovary, HGSOC) 比例 (35.2%) 明显低于 Wu X 等人^[5]的报道 (73%), 且病例数较少。既往研究显示 BRCA 基因突变率在 HGSOC 中最高, 可达 25%^[6], 并且对非 HGSOC 的患者不建议进行基因检测^[7]。另外, 也有文献指出, 对非上皮性、黏液性卵巢癌患者也不建议进行基因检测, 因为该类患者的突变率与普通人相似^[9]。但本研究在 EOC 患者的其他组织学结果中发现, 有相当大比例的 BRCA 基因突变率 (子宫内膜样卵巢癌约为 19%, 透明细胞卵巢癌约为 19%), 这与 Norquist BM 等^[8]的研究结果相近。因此, 对所有类型的 EOC 患者进行基因检测依然有其必要性。

通过对 EOC 患者的临床资料进行分析发现, 患者的发病年龄、FIGO 分期、组织病理学类型、组织分化程度、铂敏感性、家族史、血清 CA125、HE4 水平等与患者的 BRCA 基因突变状况没有明显相关性。既往国内外研究^[5,10]均表明家族史与 BRCA 基因突变存在一定相关性, 有家族史的患者更可能有基因突变。而本研究纳入的样本均为散发的卵巢癌患者, 也存在较高的 BRCA 基因突变率, 也进一步提示对 EOC 癌患者进行 BRCA 基因检测的必要性。

尽管本研究显示 BRCA 基因突变与否与无瘤生存期无明显相关性。这可能受纳入样本量较少影响。但本研究结果可以提示基因突变阳性组的无瘤生存期长于阴性组。饶阳等人一项关于 74 例 EOC 患者的研究显示 BRCA 基因突变组患者的无瘤生存期长于 BRCA 基因野生组, 差异有统计学意义 ($Z = -1.931, P = 0.027$)^[11]。BRCA 基因通过同源重组修复参与 DNA 双链断裂的修复、调节细胞生长及凋亡, 铂类化疗药物正好可以引起 DNA 的双链断裂, 导致细胞死

亡, BRCA 基因突变则是导致同源重组修复缺陷^[7], 因此 BRCA 基因突变患者对铂类化疗药有更高的敏感性, 这有助于患者获得更长的无瘤生存期^[12]。

随着现代临床医疗技术的发展, 尤其是精准医疗和靶向治疗的进步, 早期卵巢癌患者的 5 年生存率可达 80% 以上, 晚期患者的 5 年生存率亦可大于 50%^[3]。BRCA 基因突变患者是在 PARP 抑制剂治疗中获益最大的人群。因此, 对于 EOC 患者, 不论有无家族史, BRCA 基因检测对于 EOC 的精准诊疗都是非常必要的, BRCA 基因突变的 EOC 患者可能会获得更长的无瘤生存期。鉴于本研究的样本量较小, 结果或存在一定偏倚, 笔者将在未来的研究中纳入更多样本以及更深入的分析, 以进一步巩固现有的研究结果。

[参考文献]

- Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer (J). Chin Clin Oncol, 2020, 9(4): 47.
- Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer (J). Lancet, 2019, 393(10177): 1240-1253.
- Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics (J). CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296.
- Fostira F, Papadimitriou M, Papadimitriou C. Current practices on genetic testing in ovarian cancer (J). Ann Transl Med, 2020, 8(24): 1703.
- Wu X, Wu L, Kong B, et al. The First Nationwide Multicenter Prevalence Study of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in Chinese Ovarian Cancer Patients (J). Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(8): 1650-1657.
- Manchana T, Phoolcharoen N, Tantirojn P. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers (J). Gynecol Oncol Rep, 2019, 29(4): 102-105.
- Schrader KA, Hurlburt J, Kalloger SE, et al. Germline BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer: utility of a histology-based referral strategy (J). Obstet Gynecol, 2012, 120(2 Pt 1): 235-240.
- Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study (J). Clin Cancer Res, 2018, 24(4): 777-783.
- Eccles DM, Balmaña J, Clune J, et al. Selecting Patients with Ovarian Cancer for Germline BRCA Mutation Testing: Findings from Guidelines and a Systematic Literature Review (J). Adv Ther, 2016, 33(2): 129-150.
- 付亚伟. 72 例上皮性卵巢癌患者的 BRCA 基因突变情况及其临床资料分析 (D). 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- 饶阳, 李潇, 徐德欢, 等. 74 例上皮性卵巢癌患者 BRCA 基因突变状况及临床意义分析 (J). 国际妇产科学杂志, 2021, 48(3): 351-355.
- Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years (J). Cancer, 2017, 123(4): 592-599.