

BRCA1、BRCA2 在上皮性卵巢癌中的表达及与预后的关系

金敏, 邵佳, 徐海波, 何爱琴, 姚涓*

(南通市肿瘤医院妇科, 江苏 南通 226300)

摘要:目的 探讨乳腺癌易感基因 1 (*BRCA1*)、乳腺癌易感基因 2 (*BRCA2*) 在上皮性卵巢癌 (EOC) 中的表达水平, 并分析其与预后的关系。**方法** 选取 2019 年 1 月—2023 年 6 月南通市肿瘤医院收治的 98 例 EOC 患者, 采集术中切除的新鲜癌组织和癌旁组织, 采用实时定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测组织中 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 表达情况, 分析其与临床病理特征的关系, 并以 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 回归模型分析其对 EOC 患者总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS) 的影响。**结果** EOC 组织 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 表达量、蛋白相对表达量均低于癌旁组织 ($P < 0.05$)。腹腔积液量 ≥ 500 mL、国际妇产科学联合会 (FIGO) 分期 III—IV 期、有淋巴结转移患者的 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 表达低于无腹腔积液和腹腔积液量 < 500 mL、FIGO 分期 I—II 期及无淋巴结转移患者 ($P < 0.05$)。中位随访时间 27 (9~50) 个月, 随访率 95.92% (4 例失访), 随访期间 39 例 (39.80%) 复发, 26 例 (26.53%) 死亡。Kaplan-Meier 生存分析显示, *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 高表达者累积生存率高于低表达者 ($P < 0.05$)。*BRCA1*、*BRCA2* mRNA 高表达者累积无进展生存率高于低表达者 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示化疗 ≤ 6 疗程、腹腔积液量 ≥ 500 mL、FIGO 分期 III+IV 期及 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 低表达是影响 EOC 患者 OS 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。术后残灶 > 2 cm、化疗 ≤ 6 疗程、腹腔积液量 ≥ 500 mL 及 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 低表达是影响 EOC 患者 PFS 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** EOC 癌变组织中 *BRCA1*、*BRCA2* 异常低表达, *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 低表达与患者的临床病理特征关系密切, 且影响患者 PFS 及 OS。

关键词: 上皮性卵巢癌; 乳腺癌易感基因 1; 乳腺癌易感基因 2; 病理特征; 预后

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 2096-3882(2024)07-0520-07

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2024.07.008

The expression of *BRCA1* and *BRCA2* in epithelial ovarian cancer and their relationship with prognosis

JIN Min, SHAO Jia, XU Haibo, HE Aiqin, YAO Juan*

(Department of Gynecology, Nantong Cancer Hospital, Nantong, Jiangsu 226300, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of breast cancer susceptibility gene 1 (*BRCA1*) and *BRCA2* in epithelial ovarian cancer (EOC), and analyze their relationship with prognosis. **Methods** A total of 98 EOC patients who were admitted to Nantong Cancer Hospital from January 2019 to June 2023 were selected. Their fresh cancer tissues and adjacent normal tissues intraoperatively resected were collected. The expression of *BRCA1* and *BRCA2* mRNA in the tissues were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). The relationship between the relative expression of *BRCA1* and *BRCA2* mRNA and clinicopathological features was analyzed, and their effect on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of EOC patients were analyzed by Kaplan-Meier survival curves and Cox regression risk models. **Results** The *BRCA1* and *BRCA2* mRNA levels and relative protein expression in EOC tissues were lower than those in adjacent normal tissues ($P < 0.05$). The levels of *BRCA1* and *BRCA2* mRNA in patients with ascites ≥ 500 mL, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage III—IV, and lymph node metastasis were lower than those in patients without ascites or with ascites < 500 mL, with FIGO stage I—II, and without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The patients were followed up from 9 to 50 months, with a median follow-up time of 27 months, and a follow-up rate of 95.92% (4 patients were lost visited). During follow-up visits, 39 patients (39.80%) relapsed and 26 (26.53%) died. Kaplan-Meier survival analysis showed that the cumulative survival rate of patients with high expression of *BRCA1* and *BRCA2* mRNA was higher than that of those with low expression ($P < 0.05$).

基金项目: 江苏省科技项目 (BL2020037)

* 通信作者, E-mail: 110132392@qq.com

Cumulative progression-free survival was higher in patients with high expression of *BRCA1* and *BRCA2* mRNA than in those with low expression ($P < 0.05$). Multifactorial Cox regression analysis indicated that chemotherapy ≤ 6 courses, ascites ≥ 500 mL, FIGO stage III+IV, and low expression of *BRCA1* and *BRCA2* mRNA were independent risk factors affecting OS in EOC patients ($P < 0.05$). Postoperative residual foci > 2 cm, chemotherapy ≤ 6 courses, ascites ≥ 500 mL and low expression of *BRCA1* and *BRCA2* mRNA were independent risk factors affecting PFS in EOC patients ($P < 0.05$). **Conclusions** Abnormally low expression of *BRCA1* and *BRCA2* in EOC tissues and low expression of *BRCA1* and *BRCA2* mRNA are closely related to the clinicopathologic features of patients and affected their PFS and OS.

Key words: epithelial ovarian cancer; breast cancer susceptibility gene 1; breast cancer susceptibility gene 2; pathological features; prognosis

国际癌症研究机构数据显示,2020 年全球约有 20 万女性死于卵巢癌,病死率居妇科恶性肿瘤第 2 位,仅次于宫颈癌^[1]。上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是卵巢表面的生发上皮异常增生和分化导致的病变,占卵巢原发恶性肿瘤的 85%~90%,其早期无特异性症状,多数患者就诊时已是晚期,整体预后差^[2]。有研究表明,晚期 EOC 5 年生存率低于 20%。EOC 的标准治疗模式为最大限度地行肿瘤细胞减灭术,术后辅助铂类化疗,但因复发和耐药性的限制,EOC 长期生存率依然偏低^[3]。因此,亟需寻找与 EOC 临床病理特征及预后相关的生物标志物,以指导临床诊疗,从而改善预后。

乳腺癌易感基因(*BRCA*)于 20 世纪 90 年代初在家族遗传性乳腺癌中被发现,随着后期学者的不断研究,*BRCA* 的功能、突变情况及其与乳腺癌、卵巢癌的关系逐渐被验证^[4]。*BRCA* 基因片段中的乳腺癌易感基因 1(*BRCA1*)、*BRCA2* 的突变或功能缺失可导致细胞恶性转化,是与卵巢癌、乳腺癌的发生、发展密切相关的抑癌基因^[5-6]。多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂在 DNA 单链碱基切断、修复过程中发挥重要作用,可通过阻断单链修复杀死癌细胞,*BRCA1/2* 突变的癌症患者对 PARP 抑制剂尤为敏感,故 PARP 抑制剂多用于术后化疗。既往研究多集中于 *BRCA1*、*BRCA2* 基因突变与卵巢癌易感性的关系,关于检测 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 表达水平与卵巢癌临床病理特征及预后关系的报道尚少。本研究通过实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 表达水平与 EOC 临床病理特征及预后的关系,以期延长 EOC 患者的生存周期提供新的理论依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月—2023 年 6 月南通市肿瘤医院收治的 EOC 患者 98 例,年龄 37~70 岁,平均(52.17±6.34)岁。纳入标准:①符合 EOC

的诊断标准,并经病理检查确诊^[7];②首次接受手术,术中取新鲜的癌组织和癌旁组织;③在本院进行肿瘤细胞减灭术,术后按要求采用 PARP 抑制剂进行化疗;④术前未接受任何相关治疗;⑤患者知情同意。排除标准:①存在其他脏器的恶性肿瘤;②年龄 < 18 岁;③存在肝、肾、血液及免疫系统功能障碍者;④术前接受过放疗、激素治疗等干预;⑤妊娠期或哺乳期。本研究已获得南通市肿瘤医院伦理委员会批准(2021053)。

1.2 方法

1.2.1 qRT-PCR 检测 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 表达量 术中获取的 EOC 组织和癌旁组织(距离癌灶边缘 > 3 cm),使用 qRT-PCR 检测 *BRCA1*、*BRCA2* 表达水平,采用赛默飞世尔科技有限公司的 RNA 提取试剂盒提取总 RNA,紫外线分光光度计(北京六一科技有限公司 WD-2112A)测定总 RNA 浓度,并鉴定 RNA 完整性,采用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA,采用德国 Roche 公司试剂盒进行 qRT-PCR 反应,反应条件为:90 °C 12 s,95 °C 8 s,60 °C 30 s,以 GAPDH 为内参,2^{- $\Delta\Delta Ct$} 法计算 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 表达量。*BRCA1* 引物序列:F:5'-CCAGTCATGTACTGGACTTGC-3', R:5'-CTGTGCGATGTCGAGTCTTACG-3';*BRCA2* 引物序列:F:5'-CCGTACTGGTTACGTGCTGA-3', R:5'-GT-TACGGATTGTGACCTGTC-3';GAPDH 引物序列:F:5'-ACGTGCGTAGCTGATGCA-3', R:5'-GCCATGCTAGCTAGCTACGC-3'。

1.2.2 Western blot 检测 *BRCA1*、*BRCA2* 蛋白表达量 取适量待测癌组织与癌旁组织和蛋白裂解液混匀于匀浆器中磨匀,裂解、离心取上清液。采用 BSA 法测定蛋白浓度,按照 1:4 比例加入适量缓冲液煮沸、变性,采用 80 V 恒压、10%分离胶十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳,30 min 后更改电压 100 V 恒压,跑分离胶,待至脚底部 1 cm 处停止电泳。将蛋白印迹转至 PVDF 膜上,并以 5%脱脂牛奶室温密

封 1 h,加入一抗 4℃ 孵育过夜,次日 TBST 漂洗数次(一般 5 次),每次 5 min,再加入 HRP 标记的二抗,室温孵育 40 h,同样次数和时间的 TBST 漂洗。最后,加入 ECL 液曝光显色。结果以 GAPDH 为对照,用 Band Leader 软件进行条带灰度半定量分析。

1.2.3 资料收集 收集患者基线和病理资料,包括人口学特征、术后残灶、化疗疗程、组织学分型、腹腔积液量、是否神经侵犯、是否血管侵犯、国际妇产科学联合会(FIGO)分期、分化程度、是否淋巴结转移等。

1.2.4 随访 出院后通过电话或门诊进行随访,术后 1 年内每 3 个月随访 1 次,以后每半年 1 次,随访至 2024 年 3 月,以确诊治疗开始时间至终点事件为总生存期(OS),以开始治疗时间到疾病出现进展、复发或因任何原因死亡的时间称为无进展生存期(PFS),统计患者的 OS 和 PFS。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;以 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 回归风险模型分析 BRCA1、BRCA2 mRNA 表达水平对 EOC 患者 OS 和 PFS 影响。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EOC 组织与癌旁组织 BRCA1、BRCA2 mRNA 及蛋白表达情况 EOC 组织 BRCA1、BRCA2 mRNA 表达量与蛋白相对表达量均低于癌旁组织 (*P* < 0.01)。见表 1、2。

2.2 BRCA1、BRCA2 mRNA 表达与 EOC 临床病理特征关系 腹腔积液量 ≥ 500 mL、FIGO 分期 III—IV 期、有淋巴结转移患者的 BRCA1、BRCA2 mRNA 表达低于无腹腔积液和腹腔积液量 < 500 mL、FIGO 分期 I—II 期及无淋巴结转移患者,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

2.3 BRCA1、BRCA2 mRNA 表达与 EOC 预后的关

系 随访 9~50 个月,中位随访时间 27 个月,其间 4 例失访,随访率 95.92%,随访期间 39 例(39.80%)复发,26 例(26.53%)死亡。以 BRCA1、BRCA2 的 qRT-PCR 相对表达量平均值作为阈值进行分组, BRCA1 ≥ 2.73 为高表达组(*n* = 33), < 2.73 为低表达组(*n* = 65),高表达组死亡 10 例、复发 15 例,低表达组死亡 16 例、复发 24 例; BRCA2 ≥ 2.35 为高表达组(*n* = 41), < 2.35 为低表达组(*n* = 57),高表达组死亡 9 例、复发 17 例,低表达组死亡 17 例、复发 22 例。Kaplan-Meier 生存分析显示, BRCA1、BRCA2 mRNA 高表达组累积生存率高于低表达组(Log rank $\chi^2 = 5.352, P = 0.021$; Log rank $\chi^2 = 8.261, P = 0.004$),见图 1。BRCA1、BRCA2 mRNA 高表达组累积无进展生存率高于低表达组(Log rank $\chi^2 = 9.037, P = 0.003$; Log rank $\chi^2 = 4.939, P = 0.026$),见图 2。

表 1 EOC 组织与癌旁组织 BRCA1、BRCA2 mRNA 表达情况 (*n* = 98, $\bar{x} \pm s$)

组织类型	BRCA1	BRCA2
EOC 组织	2.73 ± 1.20	2.35 ± 1.33
癌旁组织	8.02 ± 2.15	7.38 ± 2.49
<i>t</i>	21.269	17.639
<i>P</i>	< 0.01	< 0.01

表 2 EOC 组织与癌旁组织 BRCA1、BRCA2 蛋白相对表达情况 (*n* = 98, $\bar{x} \pm s$)

组织类型	BRCA1	BRCA2
EOC 组织	0.34 ± 0.11	0.30 ± 0.10
癌旁组织	1.07 ± 0.16	0.92 ± 0.23
<i>t</i>	37.219	24.473
<i>P</i>	< 0.001	< 0.01

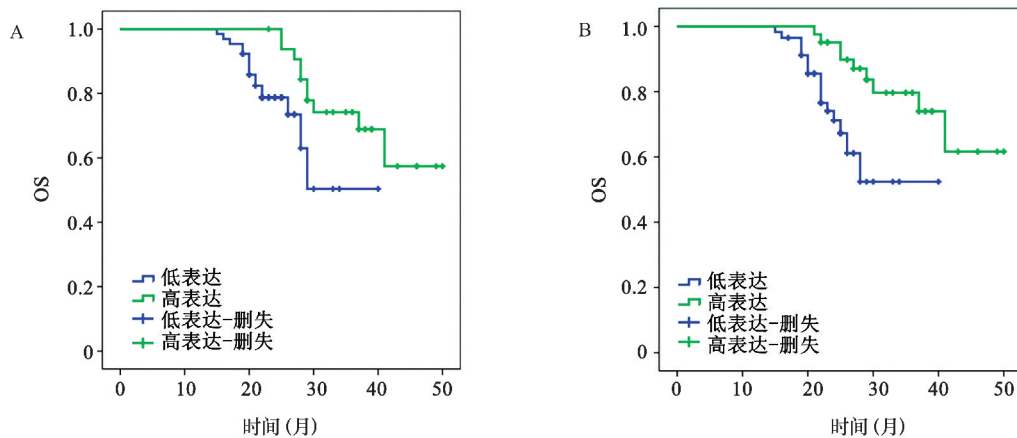
表 3 BRCA1、BRCA2 mRNA 表达与 EOC 临床病理特征关系 ($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	BRCA1	<i>t</i>	<i>P</i>	BRCA2	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄			1.500	0.137		0.136	0.892
> 50 岁	40	2.65 ± 0.50			2.36 ± 0.61		
≤ 50 岁	58	2.79 ± 0.42			2.34 ± 0.60		
组织学分型			0.987	0.223		1.079	0.185
浆液性癌	47	2.78 ± 0.55			2.30 ± 0.52		
黏液性癌	19	2.69 ± 0.50			2.35 ± 0.54		

续表 3

项目	<i>n</i>	<i>BRCA1</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>BRCA2</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
子宫内膜样腺癌	15	2.63±0.64			2.37±0.61		
透明细胞癌	12	2.75±0.49			2.42±0.66		
其他	5	2.66±0.54			2.59±0.64		
腹腔积液量			9.201	<0.001		19.346	<0.001
无	13	2.97±0.58*			2.70±0.54*		
<500 mL	57	2.88±0.63*			2.53±0.59*		
≥500 mL	28	2.31±0.60			1.82±0.42		
神经侵犯			0.769	0.444		1.467	0.146
是	42	2.68±0.51			2.25±0.60		
否	56	2.77±0.59			2.43±0.57		
血管侵犯			1.675	0.097		1.495	0.138
是	57	2.64±0.62			2.27±0.67		
否	41	2.86±0.67			2.46±0.59		
FIGO 分期			4.044	<0.001		5.399	<0.001
I—II 期	60	2.95±0.74			2.62±0.71		
III—IV 期	38	2.38±0.60			1.92±0.56		
分化程度			0.839	0.403		1.348	0.181
低分化	31	2.66±0.57			2.23±0.57		
中高分化	67	2.76±0.63			2.41±0.66		
淋巴结转移			3.460	0.001		4.774	<0.001
是	50	2.47±0.69			2.03±0.55		
否	48	3.00±0.82			2.68±0.78		

与腹腔积液量 ≥500 mL 相比: * *P*<0.05



A. *BRCA1*; B. *BRCA2*

图 1 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 不同表达状态患者累积生存曲线

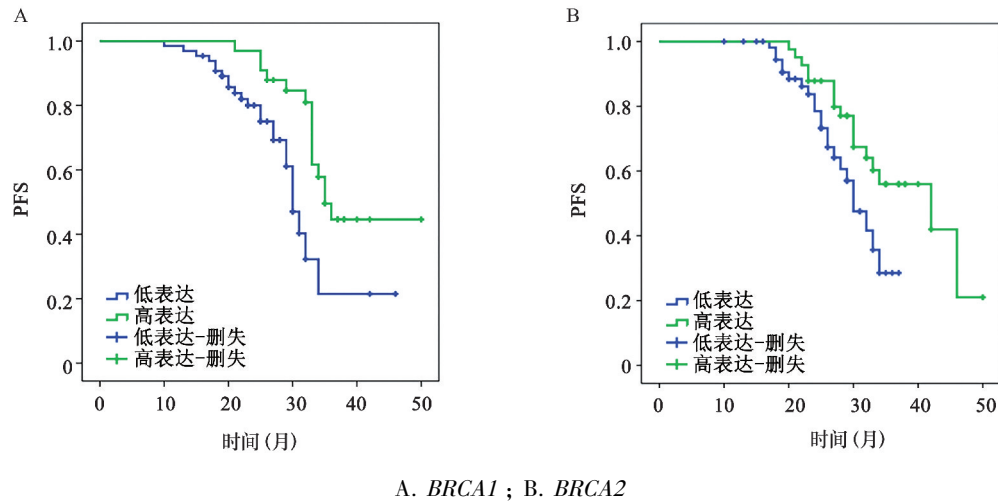


图2 BRCA1、BRCA2 mRNA 不同表达状态患者累积无进展生存曲线

2.4 EOC 患者 OS 影响因素分析 单因素 Cox 分析结果显示,化疗≤6 疗程、腹腔积液量≥500 mL、血管侵犯、FIGO 分期 III + IV 期、淋巴结转移及 BRCA1 和 BRCA2 低表达与 EOC 患者 OS 有关($P < 0.05$);

多因素分析显示化疗≤6 疗程、腹腔积液量≥500 mL、FIGO 分期 III + IV 期及 BRCA1 和 BRCA2 低表达是影响 EOC 患者 OS 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 Cox 比例风险分析 EOC 患者 OS 影响因素

因素	赋值	单因素			多因素		
		P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
年龄	≤50 岁=0, >50 岁=1	0.223	1.113	(0.883~1.403)	—	—	—
术后残灶	≤2 cm=0, >2 cm=1	0.378	1.122	(0.849~1.482)	—	—	—
化疗疗程	>6 疗程=0, ≤6 疗程=1	0.002	1.548	(1.161~2.065)	0.013	1.565	(1.128~2.171)
组织学分型	其他=0			1			1
	透明细胞癌=1	0.184	1.247	(0.838~1.857)	—	—	—
	子宫内膜样腺癌=2	0.159	1.395	(0.845~2.304)	—	—	—
	浆液性癌=3	0.126	1.343	(0.868~2.079)	—	—	—
	黏液性癌=4	0.235	1.183	(0.812~1.723)	—	—	—
腹腔积液量	无=0			1			1
	<500 mL=1	0.161	1.443	(0.829~2.514)	—	—	—
	≥500 mL=2	0.009	1.866	(1.063~3.276)	0.002	1.533	(1.142~2.056)
神经侵犯	否=0, 是=1	0.192	1.332	(0.747~2.375)	—	—	—
血管侵犯	否=0, 是=1	0.027	1.576	(1.012~2.455)	0.157	1.327	(0.991~1.777)
FIGO 分期	I + II 期=0, III + IV 期=1	0.001	2.040	(1.277~3.259)	0.011	1.660	(1.015~2.715)
分化程度	中/高=0, 低=1	0.179	1.302	(0.853~1.988)	—	—	—
淋巴结转移	无=0, 有=1	0.007	1.464	(1.039~2.063)	0.173	1.369	(0.837~2.239)
BRCA1	高表达=0, 低表达=1	<0.001	2.280	(1.372~3.787)	0.001	2.046	(1.220~3.433)
BRCA2	高表达=0, 低表达=1	<0.001	2.217	(1.421~3.459)	<0.001	2.321	(1.397~3.856)

2.5 EOC 患者 PFS 的影响因素分析 单因素 Cox 分析结果显示,术后残灶>2 cm、化疗≤6 疗程、腹腔积液量≥500 mL、血管侵犯、FIGO 分期 III + IV 期、低

分化程度、淋巴结转移及 BRCA1 和 BRCA2 低表达与 EOC 患者 PFS 有关($P < 0.05$);多因素分析显示术后残灶>2 cm、化疗≤6 疗程、腹腔积液量≥500

mL 及 *BRCA1* 和 *BRCA2* 低表达是影响 EOC 患者 PFS 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 Cox 比例风险分析 EOC 患者 PFS 的影响因素

因素	赋值	单因素			多因素		
		<i>P</i>	HR	95%CI	<i>P</i>	HR	95%CI
年龄	≤50 岁=0, >50 岁=1	0.062	1.242	(0.986~1.566)	—	—	—
术后残灶	≤2 cm=0, >2 cm=1	<0.001	1.707	(1.219~2.392)	<0.001	1.655	(1.182~2.319)
化疗疗程	>6 疗程=0, ≤6 疗程=1	0.015	1.726	(1.115~2.673)	0.001	1.751	(1.131~2.710)
组织学分型	其他=0			1			1
	透明细胞癌=1	0.236	1.267	(0.851~1.887)	—	—	—
	子宫内膜样腺癌=2	0.241	1.372	(0.799~2.356)	—	—	—
	浆液性癌=3	0.165	1.347	(0.870~2.086)	—	—	—
	黏液性癌=4	0.154	1.212	(0.916~1.604)	—	—	—
腹腔积液量	无=0			1			1
	<500 mL=1	0.465	1.499	(0.708~3.176)	—	—	—
	≥500 mL=2	0.023	1.891	(1.077~3.319)	0.018	1.795	(1.023~3.150)
神经侵犯	否=0, 是=1	0.237	1.709	(0.742~3.939)	0.315	1.709	(0.742~3.939)
血管侵犯	否=0, 是=1	0.027	1.900	(1.070~3.375)	0.174	1.667	(0.976~2.846)
FIGO 分期	I + II 期=0, III + IV 期=1	<0.001	2.054	(1.271~3.321)	0.222	1.826	(0.842~3.960)
分化程度	中/高=0, 低=1	0.013	1.640	(1.072~2.510)	0.181	1.455	(0.951~2.226)
淋巴结转移	无=0, 有=1	0.037	1.662	(1.016~2.718)	0.362	1.536	(0.772~3.056)
<i>BRCA1</i>	高表达=0, 低表达=1	<0.001	2.004	(1.242~3.232)	<0.001	1.962	(1.216~3.165)
<i>BRCA2</i>	高表达=0, 低表达=1	0.002	2.184	(1.208~3.947)	<0.001	2.164	(1.197~3.911)

3 讨论

近年,EOC 的发病率呈逐年增加的趋势,相对生存期较短,具有高死亡率和复发率特征^[8]。尽管临床对 EOC 的诊断和治疗已取得显著进展,但其病因仍不完全清楚,其发病机制依然是临床的研究热点。多数学者认为,EOC 的发生与激素、遗传、炎症、生殖、分子机制等因素有关^[9-10]。分子生物学研究发现,肿瘤的发生是体细胞中基因改变积累的结果。当抑癌基因丢失或突变,会破坏基因组的完整性,导致细胞遗传不稳定或致肿瘤易感性,进而直接或间接诱导癌症的发生^[11]。*BRCA1*、*BRCA2* 刚发现时被认为是乳腺癌的易感基因,随后研究显示,携带 *BRCA1*、*BRCA2* 突变基因的妇女,患卵巢癌的危险性高达 65%^[12]。因此,本研究旨在分析 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 表达水平与 EOC 病理特征及 EOC 预后的关系。

本研究结果显示,EOC 组织的 *BRCA1*、*BRCA2*

mRNA 和蛋白的表达水平均低于癌旁组织,并与腹腔积液量、FIGO 分期、淋巴结转移有关,说明 *BRCA1*、*BRCA2* 的异常表达参与 EOC 的发生发展。*BRCA1* 位于 17q21 基因区域的 17 号染色体上,*BRCA2* 定位在 13q12 区域的 13 号染色体上,*BRCA1/2* 的发现进一步加深了癌症遗传学认知,大力推进了癌症预防迈向靶向治疗^[13]。正常 *BRCA1/2* 编码的蛋白通过同源重组(HR)通路参与 DNA 双链损伤的修复,调节细胞生长及凋亡,是其发挥抑癌作用的基础。Sun 等^[14]研究表明,*BRCA1* 基因的缺陷可引起乳腺肿瘤的发生。另外的一项国外研究发现,*BRCA1*-*PALB2*-*BRCA2* 轴或 *BRCA* 通路在乳腺癌和其他几种癌症的基因组稳定性维持和抑制中起到关键作用,故 *BRCA* 通路的缺失会加速淋巴瘤和肉瘤等相关肿瘤的发展^[15]。由此可知,*BRCA1/2* 的缺失或低表达使其编码的蛋白产物不进行或不能正常进行损伤修复,从而促进肿瘤的发生和进展。梅楠等^[16]研究表明,过表达 *BRCA2* 基因可抑制乳

腺癌细胞增殖、迁移及侵袭,可能与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路失活和 *ATM* 基因的上调有关。袁绍峰等^[17]研究也发现,胃癌组织中 *BRCA2* 蛋白水平的阳性率低于癌旁组织,并与肿瘤最大径、TNM 分期、浸润深度等病理特征有关。上述研究表明,*BRCA1/2* 基因表达可能与癌症病理特征有关。本研究中 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 在 EOC 中异常低表达与腹腔积液量、FIGO 分期、淋巴结转移有关,其可能原因为 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 呈低表达,减弱增殖细胞中 DNA 损伤修复功能,促进恶性细胞增长,诱导癌症快速发展。

本研究结果显示,术后随访期间,共 39 例(39.80%)复发,26 例(26.53%)死亡,与既往报道相符^[18]。Kaplan-Meier 生存分析显示,*BRCA1*、*BRCA2* mRNA 低表达患者术后 OS 和 PFS 分别低于高表达患者。进一步经 Cox 回归分析显示,*BRCA1*、*BRCA2* mRNA 低表达是术后 OS 和 PFS 的独立危险因素,说明 *BRCA1*、*BRCA2* mRNA 低表达患者预后更差。Zhao 等^[19]在食管鳞状细胞癌 DNA 损伤修复相关分子亚型研究中发现,*BRCA1* 高表达与生存期改善有关。国内数据库的一项分析表明,*BRCA2* 蛋白低表达对乳腺浸润性导管癌的不良预后具有一定的预测价值,可能与乳腺癌恶性生物学行为密切相关^[20]。本研究 *BRCA1*、*BRCA2* 低表达 EOC 患者术后 OS 和 PFS 更短,可能原因为,*BRCA1*、*BRCA2* mRNA 低表达时,其修复 DNA 损伤的能力降低,基因组的稳定性和完整性遭到破坏,导致肿瘤的发生和发展,患者生存周期缩短,但其参与 EOC 进展的具体机制仍需进一步研究证实。

综上所述,*BRCA1*、*BRCA2* mRNA 在 EOC 组织中异常低表达,不利于预后,与患者的腹腔积液量、FIGO 分期、淋巴结转移有关,可作为评估 EOC 预后的潜在标志物。

参考文献:

[1] Mazidimoradi A, Momenimovahed Z, Allahqoli L, et al. The global, regional and national epidemiology, incidence, mortality, and burden of ovarian cancer[J]. Health Sci Rep, 2022, 5(6): e936.

[2] Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. Ovarian cancer, version 2. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(2): 191-226.

[3] 黄海涛, 陈姝玉, 耿旭, 等. 2005-2016 年中国女性卵巢癌发病及死亡趋势研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(8): 990-994.

[4] Yoshimura A, Imoto I, Iwata H. Functions of breast cancer predisposition genes: implications for clinical management[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7481.

[5] Xie CB, Luo JR, He YJ, et al. *BRCA2* gene mutation in cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(45): e31705.

[6] Felicio PS, Grasel RS, Campacci N, et al. Whole-exome sequencing of non-*BRCA1/BRCA2* mutation carrier cases at high-risk for hereditary breast/ovarian cancer[J]. Hum Mutat, 2021, 42(3): 290-299.

[7] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.

[8] 赵虹琳, 李婷婷, 丁国武. 1990-2019 年中国女性卵巢癌疾病负担趋势分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(9): 507-512.

[9] Schoutrop E, Moyano-Galceran L, Lheureux S, et al. Molecular, cellular and systemic aspects of epithelial ovarian cancer and its tumor microenvironment[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 207-223.

[10] Liu SY, Zhu RH, Wang ZT, et al. Landscape of immune microenvironment in epithelial ovarian cancer and establishing risk model by machine learning[J]. J Oncol, 2021, 2021: 5523749.

[11] Hopkins JL, Lan L, Zou LE. DNA repair defects in cancer and therapeutic opportunities[J]. Genes Dev, 2022, 36(5/6): 278-293.

[12] Jimenez-Sainz J, Mathew J, Moore G, et al. *BRCA2* BRC missense variants disrupt RAD51-dependent DNA repair[J]. Elife, 2022, 11: e79183.

[13] Moreno M, Oliveira JS, Brianese RC, et al. Risk of metastasis in *BRCA2* carriers diagnosed with triple-negative breast cancer[J]. Cancer Med, 2023, 12(15): 16129-16141.

[14] Sun H, Zeng JM, Miao ZQ, et al. Dissecting the heterogeneity and tumorigenesis of *BRCA1* deficient mammary tumors via single cell RNA sequencing[J]. Theranostics, 2021, 11(20): 9967-9987.

[15] Mahdi AH, Huo YY, Chen Y, et al. Loss of the *BRCA1-BRCA2* interaction accelerates p53-associated tumor development in mice[J]. Genes Dis, 2020, 9(3): 807-813.

[16] 梅楠, 赵妮, 陈旭阳, 等. *BRCA2* 通过 PI3K/AKT 通路上调 *ATM* 抑制乳腺癌的增殖、迁移和侵袭[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(5): 756-764.

[17] 袁绍峰, 于伟, 孔祥东. OGDHL 与 *BRCA2* 蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(2): 126-130.

[18] 孙崇凤, 杨萍, 侯纪帅, 等. *STT3A* 和 *STT3B* 在上皮性卵巢癌中的表达及与预后的关系[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(16): 2062-2070.

[19] Zhao N, Zhang ZC, Wang Q, et al. DNA damage repair profiling of esophageal squamous cell carcinoma uncovers clinically relevant molecular subtypes with distinct prognoses and therapeutic vulnerabilities[J]. EBioMedicine, 2023, 96: 104801.

[20] 孙紫君, 杨宇石, 黄瑾瑾, 等. *BRCA2* 蛋白表达与乳腺浸润性导管癌临床病理特征的关系[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(6): 655-659.

收稿日期: 2024-04-14 修回日期: 2024-07-09

本文编辑: 王卿