

• 临床研究 •

BRCA1 表达与Ⅲ期胃腺癌患者术后特异性生存的关系*

姬玉, 王建, 吴昊, 方乐平, 黄普文[△]

210000 南京, 南京医科大学第一附属医院 肿瘤科

[摘要] 目的: 探索乳腺癌易感基因 1 (breast cancer susceptibility gene 1, *BRCA1*) 在Ⅲ期胃腺癌中表达及其与患者特异性生存的关系。方法: 采用免疫组化 EnVision 二步法检测 300 例Ⅲ期胃癌组织中 *BRCA1* 蛋白的表达情况, 并分析其与预后的关系。结果: 胃癌组织中 *BRCA1* 蛋白阳性表达率为 32.3% (97/300)。BRCA1 表达与组织学分级相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。BRCA1 阳性表达的 97 例患者中, 化疗组中位生存期 (median survival time, MST) 为 28.67 个月, 5 年生存率为 23.20%; 未化疗组 MST 为 17.90 个月, 5 年生存率为 17.90%, 差异无统计学意义 ($P = 0.526$)。BRCA1 阴性表达的 203 例患者中, 化疗组 MST 为 24.30 个月, 5 年生存率 23.40%; 未化疗组 MST 为 18.57 个月, 5 年生存率为 6.10%, 差异有统计学意义 ($P = 0.006$)。Cox 多因素分析显示, 肿块大小 ($P = 0.001$)、淋巴结转移 ($P < 0.001$)、化疗与否 ($P = 0.001$) 为胃癌的独立预后因素。结论: BRCA1 阴性表达的胃癌根治术后患者可能从含铂辅助化疗中获益; BRCA1 阳性可能是预后良好的指标, 但似乎不易从含铂化疗中获益。

[关键词] 胃癌; *BRCA1*; 免疫组化; 预后; 铂类药物

[中图分类号] R730.7; R735.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.04.002

引文格式: Ji Y, Wang J, Wu H, et al. Correlation between *BRCA1* expression and cause-specific survival of patients with stage III gastric adenocarcinoma after surgery [J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(4): 286-294. [姬玉, 王建, 吴昊, 等. *BRCA1* 表达与Ⅲ期胃腺癌患者术后特异性生存的关系 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(4): 286-294.]

Correlation between *BRCA1* Expression and Cause-Specific Survival of Patients with Stage III Gastric Adenocarcinoma after Surgery

Ji Yu, Wang Jian, Wu Hao, Fang Leping, Huang Puwen

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China

Corresponding author: Huang Puwen, E-mail: huangpuwen@hotmail.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81301898).

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between *BRCA1* expression and the cancer-specific survival of patients with stage III gastric adenocarcinoma following surgical resection. **Methods:** Immunohistochemical EnVision two-step method was used to assess the expression of *BRCA1* in resected samples obtained from 300 patients with stage III gastric cancer. The relation between *BRCA1* expression and survival of patients was analyzed. **Results:** Among 300 cases, *BRCA1* expression was positive in 97 patients (32.3%). *BRCA1* expression was significant associated with tumor differentiation ($P < 0.001$). Among patients with *BRCA1*-positive expression, the median survival time (MST) were 28.67 months in the chemotherapy group and 17.90 months in the control group; the 5-year overall survival rates were 23.20% in the former and 17.90% in the latter, and the difference was not statistically significant ($P = 0.526$). Among patients with *BRCA1*-negative tumors, the MST were 24.30 months in the chemotherapy group and 18.57 months in the control group; the 5-year overall survival rates were 23.40% in the former and 6.10% in the latter, and the difference was statistically significant ($P = 0.006$). Multivariate COX analysis showed that tumor size

($P = 0.001$), lymph node metastasis ($P < 0.001$) and chemotherapy ($P = 0.001$) were independent prognosis factors for gastric cancer. **Conclusion:** After radical resection of gas-

[收稿日期] 2020-11-05 **[修回日期]** 2021-01-21

[基金项目] * 国家自然科学基金 (编号: 81301898)

[通讯作者] [△]黄普文, E-mail: huangpuwen@hotmail.com

tric cancer, patients with BRCA1-negative expression may benefit from platinum-based adjuvant chemotherapy. However BRCA1-positive expression could be a good prognostic factor in patients without adjuvant chemotherapy.

[Key words] Gastric cancer; BRCA1; Immunohistochemistry; Prognosis; Platinum drugs

胃癌是全球第 5 最常见的恶性肿瘤和癌症死亡的第 3 大原因,患者多分布在东亚^[1]。胃癌的发生、进展是多因素、多步骤、多阶段共同作用结果,癌细胞浸润、转移是造成胃癌患者死亡的主要原因,但确切分子作用机制目前尚未完全阐明^[2]。根据 NCCN 指南,目前胃癌的治疗方式主要包括手术、化疗、放疗、分子靶向药物治疗;针对晚期或转移性胃癌,免疫治疗正处于临床研究中。就当前医学的发展情况来看,根治性手术是无远处转移胃癌患者最有效的治疗方法。然而由于早期胃癌病情隐匿性强,不利于早期诊断,很多胃癌患者确诊时就已经处于进展期,单纯进行手术治疗效果不佳。现阶段,对于根治术后的胃癌患者主张采取个体化综合治疗,其中辅助化疗的地位日益提高^[3-4]。近年来,由于胃癌的早期筛查及外科手术的规范化,诊断早期胃癌的阳性率提高,胃癌的病死率下降,但 5 年生存率仍不足 20%^[5]。分期相同的患者,其预后也不同。基于此,临床医学有必要深入探索胃癌预后因素,以提高疾病的治疗效果。

作为一个抑癌基因,BRCA1 有 DNA 损伤修复功能,这是通过多条信号转导途径从而激活 DNA 损伤修复的调控点来实现的。BRCA1 在对危险的 DNA 损伤(包括 DNA 双链断裂)的反应中起着重要作用,这些损伤可以通过无错误的同源重组进行修复^[6]。此外,BRCA1 与许多参与染色质重构、转录调控和细胞周期的蛋白质相互作用,以维持基因组的完整性^[7]。BRCA1 的改变会导致 DNA 复制错误和突变,从而导致肿瘤生长。铂类化疗药物通过形成 DNA 加合物和诱导 DNA 损伤发挥细胞毒性作用,是治疗胃癌的常用有效药物。如果 DNA 损伤没有及时得到修复,则会导致细胞凋亡。BRCA1 突变所致的蛋白功能缺失或者是 BRCA1 蛋白的低表达将减弱机体 DNA 的损伤修复功能,这时肿瘤对于铂类药物的敏感性可能提高,化疗效果更佳^[8]。因此,本研究尝试探索胃腺癌中 BRCA1 蛋白表达情况与胃癌患者生存的相关性,以期为临床工作提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2007 年 1 月至 2009 年 12 月于南京医科

大学第一附属医院行胃癌 D2 根治术并经病理确诊的Ⅲ期胃癌患者共 300 例,获取其手术切除的胃癌组织石蜡包埋标本。其中男 218 例,女 82 例,年龄 24~93 岁。300 例患者中共有 223 例接受了术后辅助化疗,77 例因患者意愿未行辅助化疗。纳入标准:1)患者的术后病理资料、病历资料详细完整;2)所有的组织学类型都是腺癌;3)采取胃切除术联合 D2 淋巴结清扫术进行治疗;4)术后辅助化疗患者采用顺铂/奥沙利铂联合氟尿嘧啶类两药方案,且至少完成 4 个周期的辅助化疗。排除标准:1)死亡的原因与胃癌无关;2)存在严重器质性疾病;3)术前行新辅助化疗;4)手术前或手术后行放射治疗。

1.2 随访及生存时间计算

随访方式:主要通过电话随访进行,必要时查询患者住院日志等信息获取患者随访资料;术后 2 年内定期复查(每 3 个月一次),术后 5 年内每半年检查一次,术后 5 年后每年检查一次。随访内容:询问病史以及相关辅助检查结果,比如胸腹部 CT、胃镜、肿瘤标志物等。随访截止日期:2020 年 7 月 31 日。本次研究中以获得病理确诊为起始事件,以患者死于癌症或癌症相关并发症为结局事件,截尾数据为随访结束时仍然存活的患者数据。生存时间计算为确诊之日至死亡或末次随访日。

1.3 免疫组织化学染色

采用 EnVision 二步法检测 BRCA1 蛋白的表达情况,具体步骤为:首先将石蜡标本切成 4 μm 切片,并将标本放置在温度为 65℃ 的烤箱之中,两个小时取出;其次,采用常规二甲苯脱蜡,水化梯度酒精水化;第三步是阻断内源性过氧化物酶,将标片放于室温 3% 过氧化氢室,孵育 10 分钟;第四步是修复高压抗原热,煮沸其中的修复液后放入组织玻片并使之完全浸泡于其中,观察排气阀是否排气,待其排气后等待 3 分钟使之自然冷却;第五步滴加一抗(鼠抗人 Ig),并放于温度为 4℃ 的冰箱中过夜;第六步用 PBS 缓冲液冲洗并加入二抗(羊抗鼠 Ig),让其在室温下孵育 30 分钟;第七步是 DAB 显色液显色,控制其显示时间,利用显微镜掌握其染色程度;最后使用自来水充分冲洗,复染苏木精,梯度酒精脱水、二甲苯透明、封片。严格按照说明书要求执行各个步骤,以同一条件下已知阳性切片染色为阳性对照,PBS 缓冲液代替一抗作阴性对照。

1.4 结果判定

本院病理科医师采用单盲法阅片,基于随机选择 5 个视野,一个视野可记细胞数为 200,评分依据是染色细胞占比及细胞染色程度。从染色程度上看,着深褐色、棕黄色、淡黄色、基本不着色对应的分值分别为 3、2、1、0。染色细胞所占百分数:1.0 表示染色细胞 $\geq 50\%$; 0.5 表示染色细胞在 10% ~ 49%; 0.1 表示染色细胞在 1% ~ 9%; 如无细胞着色则用 0 表示。计算出染色细胞百分比评分、染色深度的乘积,如果得出的值 ≥ 1.0 ,则说明为阳性表达;反之则为阴性表达。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier

法,其中生存曲线的比较采用 Log-rank 检验,最后采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析确立胃癌的独立预后因素。所有的检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 BRCA1 蛋白在胃癌组织中的表达

在正常胃黏膜中 BRCA1 蛋白主要定位于细胞核(图 1A),表明核表达是 BRCA1 的正常生理表型。但是在胃癌组织中,BRCA1 蛋白几乎都表达于细胞浆,染色强度从不着色到明显着色(图 1B ~ E)。其中 BRCA1 表达阳性 97 例,阴性 203 例,阳性率为 32.3%。

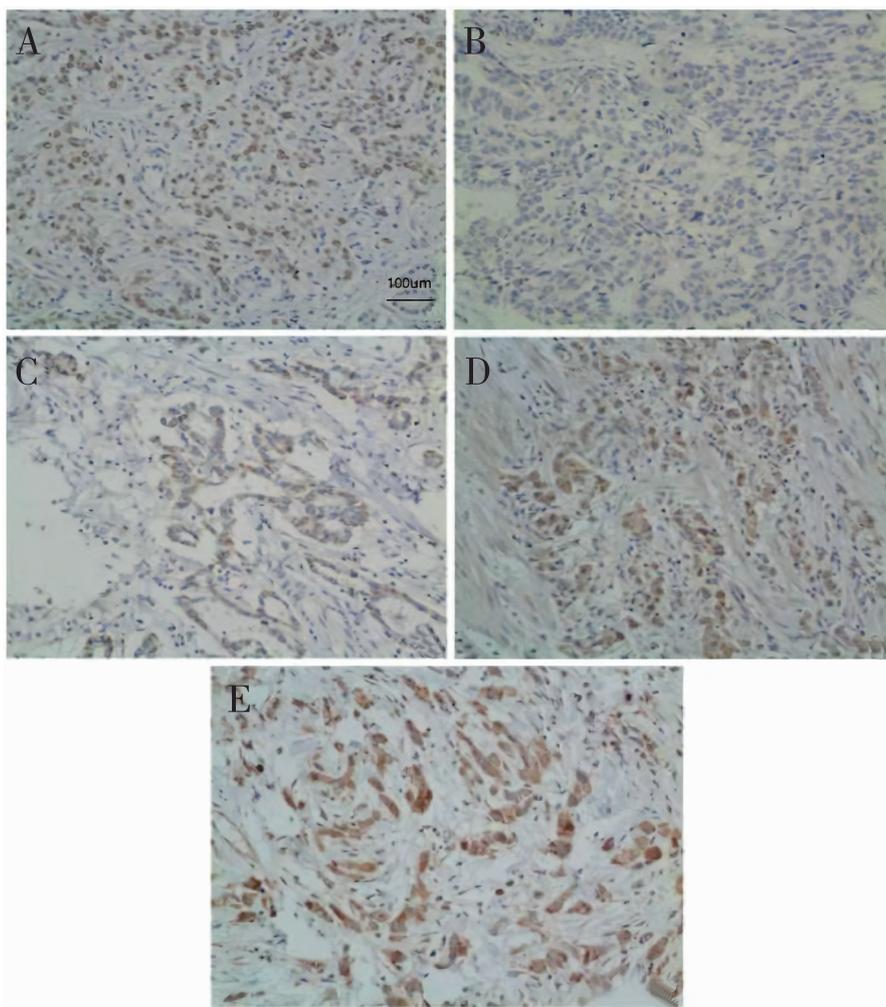


图 1 BRCA1 蛋白在正常胃黏膜和胃癌组织中的表达 (×200)

Figure 1. Immunohistochemical Detection of BRCA1 Protein in Normal Gastric Mucosa and Gastric Cancer Tissue (×200)

Panel A shows BRCA1 expression in the nucleus in normal gastric mucosa; Panel B, C, D and E show BRCA1 expression in the cytoplasm in gastric cancer tissue varying from the absence of staining (Panel B) to strong staining (Panel E).

2.2 III 期胃腺癌术后患者的生存状况

300 例 III 期胃腺癌术后患者随访截止时共有 47 例患者生存,253 例患者死亡。BRCA1 阳性患者

的总生存率高于阴性患者(18.56% vs 14.29%) (表 1)。

表 1 III 期胃腺癌患者的生存状况

Table 1. Survival of Patients with Stage III Gastric Adenocarcinoma

Characteristic	N	Ending	
		Survival (%)	Death (%)
Sex			
Male	218	32(14.68)	186(85.32)
Female	82	15(18.29)	67(81.71)
Age (year)			
≤60	139	22(15.83)	117(84.17)
>60	161	25(15.53)	136(84.47)
Tumor size (cm)			
<5	146	32(21.92)	114(78.08)
≥5	154	15(9.74)	139(90.26)
Differentiation			
Well + moderate	38	6(15.79)	32(84.21)
Poor	262	41(15.65)	221(84.35)
T stage			
T ₁ ~ T ₂	8	2(25.00)	6(75.00)
T ₃ ~ T ₄	292	45(15.41)	247(84.59)
Vascular or nerves invasion			
Negative	97	21(21.65)	76(78.35)
Positive	203	26(12.81)	177(87.19)
N stage			
N ₁	59	17(28.81)	42(71.19)
N ₂	104	19(18.27)	85(81.73)
N ₃	137	11(8.00)	126(92.00)
BRCA1			
Negative	203	29(14.29)	174(85.71)
Positive	97	18(18.56)	79(81.44)

2.3 BRCA1 表达与临床病理特征的关系

不同组织学分级的患者 BRCA1 表达存在差异,差异有统计学意义($P < 0.001$),而不同性别、年龄、肿块大小、浸润深度、脉管神经受侵情况、淋巴结转移、分期的患者 BRCA1 表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。

2.4 BRCA1 表达与胃癌患者生存的关系

2.4.1 BRCA1 表达状况对 III 期胃腺癌患者特异性生存的影响 300 例 III 期胃癌 BRCA1 阴性 203 例,中位生存时间(median survival time, MST)23.50

个月,5 年生存率 19.2%;阳性组 97 例, MST 为 27.50 个月,5 年生存率 21.6%,差异无统计学意义($P = 0.209$)(图 2A)。

2.4.2 未接受含铂辅助化疗胃腺癌患者 BRCA1 表达对特异性生存的影响 77 例患者未接受辅助化疗,其中 BRCA1 表达阳性患者 28 例, MST 为 18.57 个月,5 年生存率 17.9%;表达阴性患者 49 例, MST 为 17.90 个月,5 年生存率 6.1%,差异无统计学意义($P = 0.122$)(图 2B)。

2.4.3 接受含铂辅助化疗胃腺癌患者 BRCA1 表达

对特异性生存的影响 223 例患者接受辅助化疗,其中 BRCA1 表达阳性患者 69 例, MST 为 28.67 个月,5 年生存率 23.2%; 表达阴性患者 154 例, MST

为 24.30 个月,5 年生存率 23.4%, 差异无统计学意义($P=0.493$) (图 2C)。

表 2 BRCA1 的表达与临床病理特征的关系

Table 2. Relationship between BRCA1 Expression and Clinicopathological Features

Characteristic	N	BRCA1		χ^2	P
		Negative (%)	Positive (%)		
Sex				0.020	0.887
Male	218	147(67.43)	71(32.57)		
Female	82	56(68.29)	26(31.71)		
Age (year)				0.055	0.815
≤ 60	139	95(68.35)	44(31.65)		
> 60	161	108(67.08)	53(32.92)		
Tumor size (cm)				0.878	0.349
< 5	146	95(65.07)	51(34.93)		
≥ 5	154	108(70.13)	46(29.87)		
Differentiation				12.994	< 0.001
Well + moderate	38	16(42.11)	22(57.89)		
Poor	262	187(71.37)	75(28.63)		
T stage				1.172	0.279
T ₁ ~ T ₂	8	4(50.00)	4(50.00)		
T ₃ ~ T ₄	292	199(68.15)	93(31.85)		
Vascular or nerves invasion				2.212	0.137
Negative	97	60(61.86)	37(38.14)		
Positive	203	143(70.44)	60(29.56)		
N stage				0.732	0.693
N ₁	59	38(64.41)	21(35.59)		
N ₂	104	69(66.35)	35(33.65)		
N ₃	137	96(70.07)	41(29.93)		

2.4.4 含铂辅助化疗对总体胃腺癌患者特异性生存的影响 223 例患者接受辅助化疗,77 例患者未接受辅助化疗,化疗组 MST 为 26.17 个月,5 年生存率 23.3%; 未化疗组 MST 为 18.57 个月,5 年生存率 10.4%, 差异有统计学意义($P=0.016$) (图 3A)。

2.4.5 含铂辅助化疗对 BRCA1 表达阴性胃腺癌患者特异性生存的影响 BRCA1 表达阴性的 III 期患者共 203 例,其中 154 例患者行术后辅助化疗,49 例患者无辅助治疗。化疗组 MST 为 24.30 个月,5 年生存率 23.4%; 未化疗组 MST 为 18.57 个月,5 年生存率 6.1%, 差异有统计学意义($P=0.006$) (图 3B)。

2.4.6 含铂辅助化疗对 BRCA1 表达阳性胃腺癌患

者特异性生存的影响 BRCA1 表达阳性的 III 期患者共 97 例,其中 69 例患者行术后辅助化疗,28 例患者无辅助治疗。化疗组 MST 为 28.67 个月,5 年生存率 23.2%; 未化疗组 MST 为 17.90 个月,5 年生存率 17.9%, 差异无统计学意义($P=0.526$) (图 3C)。

2.5 Cox 多因素分析

采用 Cox 比例风险回归模型对 300 例 III 期胃癌术后病例进行多因素分析,将性别、年龄、肿瘤大小、分化程度、浸润深度、脉管神经侵犯、淋巴结转移、有无化疗、BRCA1 表达纳入分析的变量。结果显示,胃癌的独立预后因素包括肿块大小、淋巴结转移和化疗与否(表 3)。

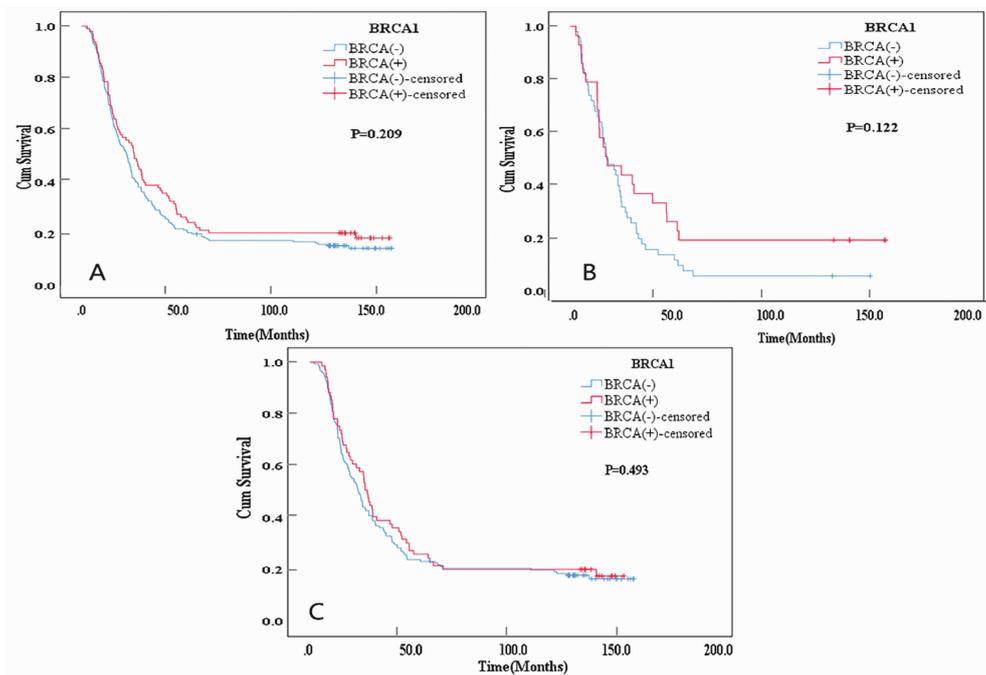


图 2 BRCA1 表达状况与胃腺癌患者特异性生存的关系

Figure 2. BRCA1 Expression and Cause-Specific Survival of Patients with Gastric Adenocarcinoma

A. BRCA1 expression in and overall survival of patients with gastric cancer; B. BRCA1 expression in and survival of patients with gastric cancer without postoperative adjuvant chemotherapy; C. BRCA1 expression in and survival of patients received postoperative adjuvant chemotherapy.

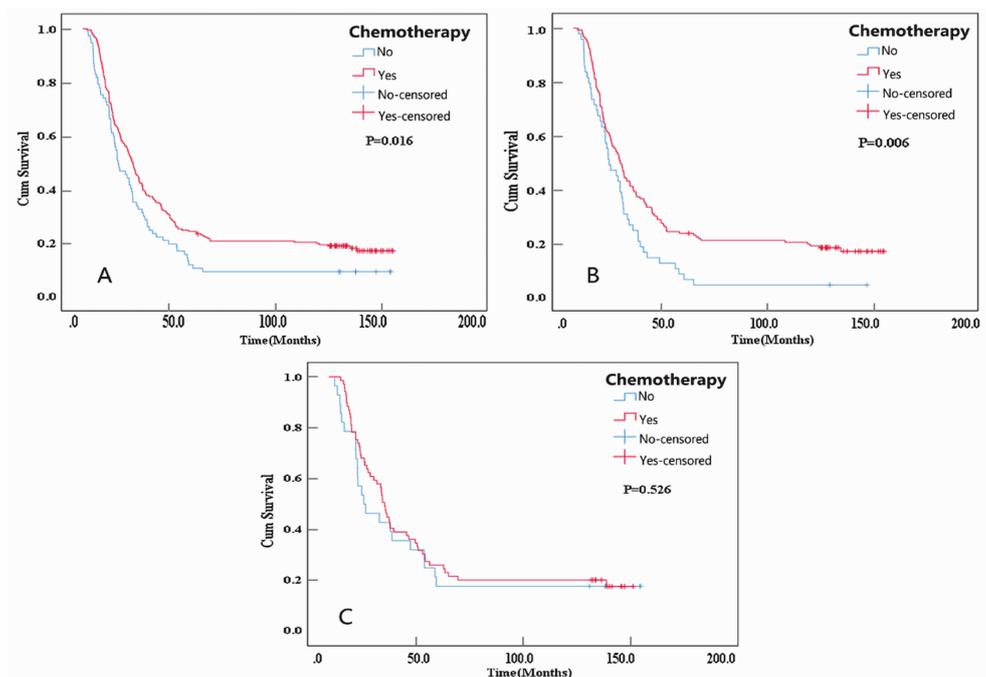


图 3 含铂辅助化疗对胃腺癌患者特异性生存的影响

Figure 3. Impact of Platinum-Based Adjuvant Chemotherapy on Cause-Specific Survival of Patients with Gastric Adenocarcinoma

A. Impact of adjuvant chemotherapy on overall survival of patients with gastric cancer; B. Impact of adjuvant chemotherapy on survival of patients with BRCA1-negative gastric cancer; C. Impact of adjuvant chemotherapy on survival of patients with BRCA1-positive gastric cancer.

表 3 胃癌患者预后的多因素分析

Table 3. Multivariate Analysis of Prognosis of Patients with Gastric Cancer

Factor	RR	95% CI	P
Sex	1.01	0.76 ~ 1.34	0.940
Age	0.95	0.74 ~ 1.21	0.662
Tumor size	1.59	1.22 ~ 2.06	0.001
Differentiation	0.90	0.61 ~ 1.32	0.584
T stage	1.45	0.95 ~ 2.21	0.088
Vascular or nerves invasion	1.15	0.86 ~ 1.53	0.350
N stage	1.73	1.44 ~ 2.07	<0.001
Adjuvant chemotherapy	0.60	0.45 ~ 0.81	0.001
BRCA1	0.87	0.66 ~ 1.14	0.304

3 讨论

BRCA1 是第一个被发现的乳腺癌易感基因, 1994 年由 Miki 等采用定位克隆方法分离出来^[9]。*BRCA1* 定位于染色体 17q12-21, 包含 22 个编码外显子和 2 个非编码外显子, 共 24 个外显子, 全长 100 kb, 转录产物 mRNA 为 7.8 kb, 编码含 1 863 个氨基酸残基的蛋白质^[10]。*BRCA1* 蛋白分子量为 220 kb, 在正常的乳腺上皮细胞和卵巢生发上皮的细胞核中表达。当前已经明确细胞 DNA 损伤可通过如下 4 种机制进行修复: 其一是核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER); 其二是双链断裂修复 (double-strand break repair, DSBR); 其三是同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR); 其四是错配修复 (mismatch repair, MMR)。*BRCA1* 在 DSBR 中起重要作用: 1) 可通过与 DNA 损伤修复功能必需的结构单元 RAP80 受体相关蛋白 80 (RAP80) 作用, 将 *BRCA1* 定位到 DNA 断裂部位, 参与 DNA 损伤的修复, 且能特异性作用于细胞周期 G2/M 检控点^[11]; 2) 能通过泛素连接酶在 DNA 损伤修复中发挥作用; 3) 当 DNA 受损时, 可与受伤部位发生磷酸化组蛋白作用, 通过 HRR 途径与非同源末端连接途径, 协调 DNA 的修复, 且可切断损伤部位的 DNA 双链, 产生单链 DNA, 并调节单链 DNA 长度和持续时间; 4) 具有 DNA 依赖性 ATP 酶和 DNA 解旋酶活性, 是双链 DNA 损伤修复所必需的; 5) 是 DNA 重组和双链 DNA 损伤修复的关键蛋白。此外 *BRCA1* 还具有调控转录功能, 并可以调节细胞凋亡^[7,12]。

BRCA1 为抑癌基因, 当其表达缺失或发生基因突变时, 可降低 *BRCA1* 蛋白合成量, 对癌细胞抑制

作用减弱, 增加罹患癌症风险。肿瘤患者若 *BRCA1* 蛋白低表达, 则其 DNA 损伤的修复能力减弱, 基因不稳定性增加, 可能导致肿瘤的生长速度加快等恶性生物学表现, 进而预后不良。

基于这些理论, 学者们认为 *BRCA1* 蛋白的表达与肿瘤的发生、发展及预后相关。Ławniczak 等^[13] 报道显示, *BRCA1* 突变与胃癌患病和复发有关。1998 年 Jarvis 指出, *BRCA1* 低表达可以导致乳腺癌细胞侵袭性增加^[14]。2003 年 Grabsch 等^[15] 研究了 100 例非家族性乳腺癌患者, 发现 *BRCA1* 低表达与肿瘤低分化相关 ($P = 0.002$), 究其原因, 可能在于 *BRCA1* 蛋白表达越低, 对于 DNA 修复作用越弱, 从而导致恶性分化累计, 产生细胞分化程度下降。我们的研究结果与 Grabsch 一致, *BRCA1* 表达与组织学分级相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), *BRCA1* 蛋白表达越低, 细胞分化程度越差。

在消化系统肿瘤中, 多项研究均证实 *BRCA1* 蛋白高表达患者预后优于低表达者^[16-19]。本实验结果显示, *BRCA1* 蛋白阳性表达患者与阴性表达患者虽然在总生存上无明显差异 ($P = 0.209$), 但是可以看到 *BRCA1* 蛋白阳性表达患者生存较阴性表达者有延长趋势, 在 MST 上有 4 个月的延长 (27.50 个月 vs 23.50 个月)。而在单纯手术的患者中, 阳性组和阴性组 MST 分别为 18.57 个月和 17.90 个月, 5 年生存率分别为 17.90% 和 6.10%, 虽然差异无统计学意义 ($P = 0.122$), 但是可以看出 *BRCA1* 阳性组 5 年生存率有高于阴性组的趋势。而本研究 Cox 多因素分析显示 *BRCA1* 表达并非胃癌的独立预后因素。我们的结果与既往研究的结果不尽一致, 可能由于我们选择的样本量相对较少, 不足以反映胃癌整体的情况, 因此还需要进行严谨的大样本

的前瞻性临床研究,来评价 BRCA1 对胃癌患者预后判断的实际意义。尽管如此,我们认为 BRCA1 蛋白的表达状况对与胃癌预后仍有一定的参考价值。

BRCA1 蛋白作为 DNA 修复蛋白,从理论上可以作为铂类药物耐药的预测指标。Huang 等^[20]发现,在非小细胞肺癌中,与 BRCA1 表达阳性的患者相比,BRCA1 阴性表达的患者从辅助顺铂化疗中获益更多。Huang 等的结论也被其他学者的研究加以证实^[21]。Macklin-Mantia 等^[22]在胰腺癌中得出类似结论。而在卵巢癌和乳腺癌中,多个研究也均证实 BRCA1 蛋白可以预测铂类药物疗效^[8,23-24]。

我们研究结果显示,在所有接受术后辅助化疗的患者中,BRCA1 蛋白的表达情况与总生存无关($P = 0.493$)。在 BRCA1 阴性表达患者中,化疗组 MST 为 24.30 个月,5 年生存率 23.40%,而未化疗组 MST 为 18.57 个月,5 年生存率 6.10%,差异有统计学意义($P = 0.006$),提示 BRCA1 阴性表达的 III 期胃癌患者行含铂方案的术后辅助化疗可以带来生存获益,这一结果与其他学者的研究一致^[16-17,25]。BRCA1 阳性表达患者中,虽然化疗组生存略优于未化疗组,但差异无统计学意义($P = 0.526$),提示 BRCA1 阳性表达者可能并不能从含铂方案的术后辅助化疗中取得生存获益。因此,作者认为 BRCA1 蛋白可以作为 III 期胃癌患者术后辅助化疗疗效的预测指标。

综上所述,BRCA1 的表达对患者预后的评估及预测铂类药物疗效上有一定的临床意义。BRCA1 阳性表达的患者预后较好,但同时铂类药物相对耐药,未能从铂类药物化疗中显著获益;而 BRCA1 阴性表达的患者预后较差,但同时铂类药物相对敏感,可以从铂类药物化疗中显著获益。探寻评估预后的个体化分子标志物尚有待进一步的研究,以期指导临床,从而真正达到治疗个体化,使患者得到最大受益。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018 ,68 (6) :394-424.
- [2] Zhang LH,Wang Z,Li LH,et al. Vestigial like family member 3 is a novel prognostic biomarker for gastric cancer[J]. World J Clin Cases,2019,7(15) :1954-1963.
- [3] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251) :635-648.
- [4] Ge L, Hou L, Yang Q, et al. A systematic review and network meta-analysis protocol of adjuvant chemotherapy regimens for resected gastric cancer[J]. Medicine, 2019, 98(7) : e14478.
- [5] Wang C, Zhang J, Cai M, et al. DBGC: A Database of Human Gastric Cancer[J]. PLoS One, 2015,10(11) :p. e0142591.
- [6] Kraiss JJ, Johnson N. BRCA1 mutations in cancer: Coordinating deficiencies in homologous recombination with tumorigenesis[J]. Cancer Res,2020 ,80(21) :4601-4609.
- [7] Takaoka M, Miki Y. BRCA1 gene: Function and deficiency[J]. Int J Clin Oncol,2018, 23(1) :36-44.
- [8] Mylavaram S, Das A, Roy M. Role of BRCA mutations in the modulation of response to platinum therapy [J]. Front Oncol, 2018, 8 :16.
- [9] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1[J]. Science, 1994,266(5182) :66-71.
- [10] Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kaçmaz K, et al. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints[J]. Annu Rev Biochem,2004,73 :39-85.
- [11] Chung HJ, Korm S, Lee SI, et al. RAP80 binds p32 to preserve the functional integrity of mitochondria[J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,492(3) :441-446.
- [12] Ding L, Su Y, Fassl A, et al. Perturbed myoepithelial cell differentiation in BRCA mutation carriers and in ductal carcinoma in situ[J]. Nat Commun, 2019,10(1) :4182.
- [13] Ławniczak M, Jakubowska A, Białek A, et al. BRCA1 founder mutations do not contribute to increased risk of gastric cancer in the Polish population[J]. Hered Cancer Clin Pract,2016,14(1) :3.
- [14] Jarvis EM, Kirk JA, Clarke CL. Loss of nuclear BRCA1 expression in breast cancers is associated with a highly proliferative tumor phenotype[J]. Cancer Genet Cytogenet,1998,101(2) :109-115.
- [15] Grabsch H, Dattani M, Barker L, et al. Expression of DNA double-strand break repair proteins ATM and BRCA1 predicts survival in colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res,2006,12(5) :1494-1500.
- [16] Lambie H, Miremadi A, Pinder SE, et al. Prognostic significance

of BRCA1 expression in sporadic breast carcinomas[J]. Pathology, 2003, 200(2):207-213.

[17] Zhang ZZ, Liu YJ, Yin XL, *et al.* Loss of BRCA1 expression leads to worse survival in patients with gastric carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(12):1968-1974.

[18] Kim JW, Cho HJ, Kim M, *et al.* Differing effects of adjuvant chemotherapy according to BRCA1 nuclear expression in gastric cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(6):1435-1443.

[19] Wang GH, Zhao CM, Huang Y, *et al.* BRCA1 and BRCA2 expression patterns and prognostic significance in digestive system cancers[J]. Human Pathol, 2018, 71:135-144.

[20] Huang ZL, Cao X, Luo RZ, *et al.* Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: A prospective study[J]. Oncol Lett, 2016, 11(1):299-305.

[21] Kadouri L, Rottenberg Y, Zick A, *et al.* Homologous recombination in lung cancer, germline and somatic mutations, clinical and phenotype characterization[J]. Lung Cancer, 2019, 137:48-51.

[22] Macklin-Mantia SK, Hines SL, Kasi PM. Retrospective review of outcomes in patients with DNA-damage repair related pancreatic cancer [J]. Heredit Cancer Clin Pract, 2020, 18(1):7-30.

[23] Tsibulak I, Wieser V, Degasper C, *et al.* BRCA1 and BRCA2 mRNA-expression prove to be of clinical impact in ovarian cancer [J]. Br J Cancer, 2018, 119:683-692.

[24] Tazzite A, Jouhadi H, Benider A, *et al.* BRCA Mutational status is a promising predictive biomarker for platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. Curr Drug Tar, 2020, 21(10):962-973.

[25] Kim G, Kim J, Han SY, *et al.* The effects of BRCA1 expression on the chemo-sensitivity of gastric cancer cells to platinum agents [J]. Oncol Lett, 2019, 17(6):5023-5029.

• 读者 • 作者 • 编者 •

《肿瘤预防与治疗》文章荐读:从临床实践因素再论 局部晚期非小细胞肺癌放射治疗的剂量问题

局部晚期非小细胞肺癌放射治疗的剂量问题还不止于放疗技术和放射生物学,更包括证据基础上的临床因素、生存期与生存质量等实际问题。肿瘤分期、综合治疗原则、全程管理、干预药物和精细化的靶区定义与照射技术等因素影响照射剂量。《从临床实践因素再论局部晚期非小细胞肺癌放射治疗的剂量问题》一文试图进一步说明临床医生不能目无患者只讲“证据”与“规范”或者目无全身只讲局部治疗与手段,应该包括在证据基础上更多的临床因素、生存期、生命与生存质量的关系等。要首先对患者和病情进行评价与预后评估,然后才能考虑证据和更多的综合因素基础上的个体化综合治疗与放射治疗。

阅读该文请登陆本刊网站 www.zlyfzl.cn,或点击推荐文章链接 http://125.71.214.100:801/Jwk_zlyf/CN/abstract/abstract433.shtml 查看。

本刊编辑部