

BRCA1 基因与乳腺癌及化疗敏感性的关系

刘 璐 王雅杰

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,随着我国人民生活水平的提高,其发生率呈持续上升趋势,且呈现出发病年轻化的趋势,严重威胁着女性的健康。目前,改良根治术是治疗乳腺癌的主要手段,综合放化疗、内分泌治疗以及靶向治疗使乳腺癌的治疗效果有所提高,但乳腺癌患者的总体复发率仍达 40%。化疗是治疗复发转移性乳腺癌的主要手段之一。但由于缺乏化疗敏感性的标志物,30%~70% 的患者因产生耐药性而终止化疗。有研究报道,乳腺癌易感基因 BRCA1 (breast cancer susceptibility gene 1) 的异常表达与 85% 的乳腺癌和 65% 的卵巢癌有关,BRCA1 的状态是否可以作为乳腺癌化疗敏感性的标志物并为化疗选择提供指导还有待探讨^[1]。本文将对 BRCA1 与乳腺癌及化疗敏感性的关系进行综述。

一、BRCA1 的生物学结构及功能

1994 年, Miki 等^[2]首次利用定位克隆技术克隆出家族性乳腺-卵巢癌的易感基因 BRCA1。BRCA1 基因定位于人类第 17 号染色体上,全长 100kb,包括 24 个外显子,22 个内含子。其编码的蛋白质具有 1863 个氨基酸。BRCA1 蛋白包括以下几个结构域: N 端锌指结构域, C 端的酸性结构域, 中间部位的核定位区(NLS), Rad51 结合区及粒素区(granin) 转录活性区等。BRCA1 作为肿瘤抑制基因对 DNA 双链断裂修复的忠实性起着重要作用, 此外, 它还参与维持基因组完整性, 如装配有丝分裂纺锤体, 中心体的复制, 细胞周期的调控, 以及 DNA 双链断裂中染色体的重建。

二、BRCA1 基因突变与乳腺癌

对于携带 BRCA1 基因突变的女性, 如暂未发病, 其患乳腺、卵巢癌的风险大大提高, 而已经罹患突变相关性乳腺癌的患者可能会有患异时性乳腺癌的风

险^[3]。所以一旦检测出突变, 可接受预防性切除手术, 或定期接受一些检查(如乳腺磁共振)来监测疾病的发生发展。对于采取干预措施的证据支持主要来源于一些回顾性研究及一些前瞻性研究的短暂随访。研究表明, 预防性的输卵管-卵巢切除在预防卵巢-输卵管癌上体现了一定的生存优势。与此同时, 也降低了过早绝经的女性罹患乳腺癌的风险^[4]。尽管证据支持还不尽完美, 但包括美国预防服务专责小组在内的一些预防组织认为, 在某些特定情况下 BRCA1 检测是有临床意义的^[5]。但由于 BRCA1 在乳腺癌患者中突变率较低, 因此目前, BRCA1 基因突变检测仅限于有明显乳腺癌或卵巢癌遗传家族史的人群。目前 BRCA1 已经被证实为乳腺癌遗传易感基因。BRCA1 突变相关的乳腺癌具有其特异性的临床病理学特征, 如发病年龄较早, 组织分化较差, 以及三阴乳腺癌(雌激素、孕激素受体及人表皮生长因子受体 2 均阴性的乳腺癌患者)比例较高。一项统计表明, 在 BRCA1 突变的乳腺癌患者中, 同时为三阴乳腺癌者可达到 67.7%, 且具有较明显的乳腺癌或卵巢癌家族史^[6]。

1. BRCA1 突变与家族性乳腺癌: 研究表明, 大约 40%~50% 的家族性乳腺癌与 BRCA1 突变有关。而在乳腺癌和卵巢癌均高发的家族中, 80% 以上的患者发病与 BRCA1 基因突变有关^[7]。通常把携带 BRCA1 基因突变的家族性乳腺癌称之为 BRCA1 相关的家族性乳腺癌。它具有以下特点: ①家族中有不小于 3 名的乳腺癌患者, 同时至少有 1 名卵巢癌患者, 但没有男性乳腺癌患者; ②发病年龄通常 < 45 岁。一项对 82 例家族性乳腺癌患者 BRCA1 突变的筛查结果显示, 家族性乳腺癌中 BRCA1 的突变率为 13.4%^[8]。

2. BRCA1 突变与三阴性乳腺癌: 三阴性乳腺癌的临床特征为组织分化差, 易出现局部复发及远处转移。其与 BRCA1 相关性乳腺癌具有许多相似性。两者不仅有相同的发病途径、遗传性改变、不良预后, 而且在分子特征上也有很多相似, 如: 核分级高, ER 阴性, Ki-67、CK5/6、EGFR 阳性, 常表达 c-MYC 且

基金项目: 国家自然科学基金资助项目; 上海市科委基金资助项目(06DZ19505, 11411997500)(81072175; 81102010); 上海市卫生局科研项目资助(2009113); 上海市重点学科建设项目(B905)

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者: 王雅杰, 博士生导师, 教授, 电子信箱: yajiewa0459@

163.com

p53 常发生突变^[9]。Comen 等^[10]对 495 例患者的 DNA 样品进行了回顾性分析,其中 13.1% 为三阴乳腺癌。发现在 BRCA1 突变者中有 70.4% 为三阴乳腺癌,而在非 BRCA1 突变者中仅有 9.8% 为三阴乳腺癌,差异具有统计学意义。

三、BRCA1 突变携带者的治疗

大多数致病的 BRCA1 突变会导致未成熟的终止密码子或无功能的蛋白质。多年的研究没有完全解释 BRCA1 蛋白的功能以及它功能的缺失是如何导致乳腺癌的。目前研究证实,它参与了 DNA 双链断裂修复通路。由于很多细胞毒化疗药物都是通过直接或间接造成不同形式的 DNA 损伤实现其抗肿瘤作用,DNA 损伤修复通路激活与化疗药物的耐药性密切相关。所以,细胞如果缺失了功能性的 BRCA1 将会对一些特殊的化疗敏感。

1. 铂类: Byrski 等^[11]对接受新辅助化疗的 BRCA1 相关性乳腺癌患者进行了疗效分析,发现总体病理完全缓解率 (pathological complete response, pCR) 为 24%,不同化疗方案疗效差异较大。携带 BRCA1 突变的患者中,12 个在接受顺铂治疗后 pCR 率为 83%,而 76 个接受蒽环(联合或不联合紫杉类)治疗后 PCR 率仅有 17%。但是治疗方案的选择并非随机的,顺铂组有更多的 T1 或 N0 患者。目前,BRCA1 相关性乳腺癌患者接受铂类化疗的远期疗效尚无报道。但是,许多关于卵巢癌的研究已经有力地证明了 BRCA1 低表达对于铂类化疗具有较好的远期效果^[12]。目前针对铂类敏感性的体外与临床实验均认为:相对于 BRCA1 野生型来讲,携带突变型的卵巢癌患者的生存期更长^[13]。虽然大多数晚期卵巢癌患者都接受以铂类为基础治疗,但缺失 BRCA1 功能的患者更有生存优势。关于逆转突变状态和铂类耐药关系的观察支持这一观点,但目前还没有来自前瞻性实验的结果^[14]。

2. 紫杉类:体外实验表明,功能性的 BRCA1 参与了紫杉类的化疗作用,其功能丧失可能导致耐药性的产生^[12,15-17]。在细胞进行异常有丝分裂时,紫杉类药物能够诱导 BRCA1 蛋白通过激活 c-Jun 氨基末端激 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)/应激活化蛋白激酶 (stress activated protein kinase, SAPK) 信号转导途径来激活有丝分裂纺锤体检测点和诱导细胞凋亡来使细胞死亡^[1,18]。尽管一些试验证明 BRCA1 缺失或低表达的细胞对紫杉类具有更强的耐药性,但临床试验结果仍不十分明了^[19]。一项关于转移性乳腺

癌的试验显示 (BRCA1 状态均由免疫组化方法测定),经过紫杉类治疗后,BRCA1 蛋白缺失的患者比 BRCA1 过表达的患者的无进展生存期 (PFS) 更短的 ($n=6$,分别为 6.5 个月和 14.7 个月)^[20]。但此实验样本量较小,且免疫组化方法检测 BRCA1 状态也不十分准确。在一项新辅助化疗的研究中,在接受多西紫杉醇合并多柔比星的治疗后,BRCA1 相关性乳腺癌患者的完全缓解率低于散发性乳腺癌患者 (分别为 6/15 和 12/12, $P=0.001$)。Kriege 等的研究发现,在雌激素受体阴性的转移性乳腺癌中,散发性乳腺癌比 BRCA1 相关性乳腺癌对紫杉醇的治疗更敏感;而在雌激素受体阳性的患者中两者则无明显差异。总而言之,虽然体外实验中可以明确地观察到 BRCA1 功能缺失可导致紫杉类相对耐药,但是临床研究结论仍存在争议,需要更多的实验来进一步证明。因此,BRCA1 相关的乳腺癌患者是否应该优先选择铂类为基础的化疗尚无定论。Arun 等的研究认为,除了临床试验,对于 BRCA1 相关性乳腺癌患者目前还不清楚是否有一个确切的治疗方案,没有充分的证据证明含铂类的方案优于其他。因此,选择以铂类为基础的方案来治疗 BRCA1 突变相关性乳腺癌仍需通过进一步临床试验来证明。但他的结果支持在早发的 BRCA1 携带者患者中使用蒽环联合紫杉进行治疗。

四、展 望

随着乳腺癌发生率的不断增加,BRCA1 作为乳腺癌重要的易感基因之一也被日益关注。综上所述,BRCA1 表达异常和功能缺陷与乳腺癌化疗敏感性密切相关,并且 BRCA1 相关乳腺癌在其治疗方面有一定特点。体外试验联合临床研究的结果为今后的临床工作提供了一个方向:BRCA1 突变的患者对铂类药物更敏感,但是对紫杉类药物的治疗相对耐药。因此可以推测,通过检测 BRCA1 状态可以对乳腺癌化疗敏感性起到一定的预测作用,但仍需更多更规范的研究进一步的证实。以期提高乳腺癌化疗的疗效,改善乳腺癌患者的生存质量。

参考文献

- 1 Quinn JE, Carser JE, James CR, *et al.* BRCA1 and implications for response to chemotherapy in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 113(1):134-142
- 2 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

(下转第 3 页)

容。从人文、法律、心理学等更多层面设置课程内容。同时,也要关注医学生的心理需求,学生只有在学习过程中得到了很好的人文关怀,才能把这种关怀传递到病人身上去。

在整个课程中把人文、科学的内容加进去,把人文的情怀贯穿到专业里,贯穿到 8 年的课程里。北京协和医学院还在学生 4 年级后的第 1 个暑假,把他们送到农村的乡镇卫生院生活 1 个月。让他们与乡村医生同吃、同住、同工作,其目的在于让学生了解中国基层的农民以及医务人员的生存状态、基层疾病的状态。还有一个环节是让学生在 6 年級的暑假到国外

著名的医院学习 4 个星期,看看国外最好的医疗机构是如何体现人文关怀的理念。

通过这两个环节,一个下基层,一个去国外,建立起学生对人文精神的切身感悟和体验。培养人文精神不在于对学生灌输了多少理念,而必须要有他自己的人生经验和感悟,他才会有一种自发的人文情怀。只有亲身经历了基层如此艰难的状态,才能建立起学生对中国社会基层的一种认识;只有有了认识和觉悟后,对基层百姓穷困境遇的认知才能建立起来,医学生的人文精神和社会责任感才会有落脚点。

(转载自 2012 年 10 月 10 日《中国科学报》,本刊略有改动)

(接第 175 页)

- 3 Sardanelli F, Podo F. Management of an inherited predisposition to breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007,357(16):1663
- 4 Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, *et al*. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality[J]. *JAMA*, 2010,304(9):967-975
- 5 U. S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement[J]. *Ann Intern Med*, 2005,143(5):355-361
- 6 Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, *et al*. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(26):4282-4288
- 7 Jhanwar-Uniyal M. BRCA1 in cancer, cell cycle and genomic stability[J]. *Front Biosci*, 2003,8:s1107-1117
- 8 Kuusisto KM, Bebel A, Vihinen M, *et al*. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals[J]. *Breast Cancer Res*, 2011,13(1):R20
- 9 Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options[J]. *Lancet Oncol*, 2007,8(3):235-244
- 10 Comen E, Davids M, Kirchoff T, *et al*. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to "triple-negative" breast cancer in Ashkenazi Women[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011,129(1):185-190
- 11 Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, *et al*. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(3):375-379

- 12 Quinn JE, James CR, Stewart GE, *et al*. BRCA1 mRNA expression levels predict for overall survival in ovarian cancer after chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13(24):7413-7420
- 13 Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, *et al*. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer[J]. *JAMA*, 2000,283(17):2260-2265
- 14 Dhillon KK, Swisher EM, Taniguchi T. Secondary mutations of BRCA1/2 and drug resistance[J]. *Cancer Sci*, 2011,102(4):663-669
- 15 Lafarge S, Sylvain V, Ferrara M, *et al*. Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway[J]. *Oncogene*, 2001,20(45):6597-6606
- 16 Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, *et al*. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2003,63(19):6221-6228
- 17 Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, *et al*. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2003,88(8):1285-1291
- 18 Harkin DP, Bean JM, Miklos D, *et al*. Induction of GADD45 and JNK/SAPK-dependent apoptosis following inducible expression of BRCA1[J]. *Cell*, 1999,97(5):575-586
- 19 Chabalier C, Lamare C, Racca C, *et al*. BRCA1 downregulation leads to premature inactivation of spindle checkpoint and confers paclitaxel resistance[J]. *Cell Cycle*, 2006,5(9):1001-1007
- 20 Kurebayashi J, Yamamoto Y, Kurosumi M, *et al*. Loss of BRCA1 expression may predict shorter time-to-progression in metastatic breast cancer patients treated with taxanes[J]. *Anticancer Res*, 2006,26(1B):695-701

(收稿日期:2012-05-24)
(修回日期:2012-06-14)