

## 胃癌组织中乳腺癌易感基因1表达状况与奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性

林武华

### 背景资料

奥沙利铂方案辅助化疗在胃癌中具有重要的应用价值, 如何更好的选择一种预测指标在避免奥沙利铂耐药上具有重要的意义。

林武华, 武警四川总队医院肿瘤科 四川省乐山市 614000  
林武华, 主任医师, 主要从事胃肠肿瘤方向的研究。  
作者贡献分布: 本文主要由林武华完成。  
通讯作者: 林武华, 主任医师, 614000, 四川省乐山市柏杨东路548号, 武警四川总队医院肿瘤科。lwlin@163.com  
电话: 0833-2452898  
收稿日期: 2015-03-08 修回日期: 2015-03-30  
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

### Breast cancer susceptibility gene 1 expression in gastric cancer: Correlations with curative effect of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and prognosis

Wu-Hua Lin

Wu-Hua Lin, Department of Oncology, Sichuan Armed Police Hospital, Leshan 614000, Sichuan Province, China  
Correspondence to: Wu-Hua Lin, Chief Physician, Department of Oncology, Sichuan Armed Police Hospital, 548 Boyang East Road, Leshan 614000, Sichuan Province, China. lwlin@163.com  
Received: 2015-03-08 Revised: 2015-03-30  
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

### Abstract

**AIM:** To investigate the expression of breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) in gastric carcinoma tissue, and to analyze its correlation with curative effect of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and prognosis.

**METHODS:** One hundred and ten surgically treated gastric cancer patients who received oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy at

Armed Police Corps Hospital of Sichuan from January 2010 to December 2011 were included. Immunohistochemical method was used for the determination of BRCA1 expression in gastric cancer, and the correlation between BRCA1 expression and clinical efficacy of chemotherapy and prognosis was then analyzed.

**RESULTS:** The effective rate of treatment in patients with positive expression of BRCA1 vs those with negative expression was 35.9% vs 60.6% ( $P < 0.05$ ), the 3-year disease-free survival (DFS) rate and overall survival (OS) rate were 30.8% vs 56.3% and 38.5% vs 64.8%, respectively ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** BRCA1 expression in gastric cancer can be used as a predictive index for efficacy of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and as an important indicator of prognosis in patients after radical operation for gastric carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Breast cancer susceptibility gene 1; Gastric cancer; Oxaliplatin; Chemotherapy; Prognosis; Correlation

Lin WH. Breast cancer susceptibility gene 1 expression in gastric cancer: Correlations with curative effect of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and prognosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2440-2444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i15.2440>

### 同行评议者

郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第二附属医院消化科

## 摘要

**目的:** 探讨胃癌组织中乳腺癌易感基因1 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)表达状况, 并分析其与奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性。

**方法:** 选取武警四川总队医院2010-01/2011-12间110例胃癌根治术后奥沙利铂方案辅助化疗患者为研究对象, 采取免疫组织化学方法测定胃癌组织中BRCA1表达, 分析BRCA1表达与患者的临床疗效与预后的相关性。

**结果:** BRCA1表达阳性 vs 阴性治疗有效率35.9% vs 60.6%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); BRCA1表达阳性 vs 阴性患者3年无病生存(disease-free survival, DFS)率和总生存(overall survival, OS)率(30.8% vs 56.3%)、(38.5% vs 64.8%), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 胃癌组织中BRCA1表达可以作为胃癌根治术后患者奥沙利铂方案辅助化疗疗效的预测指标, 也可作为预后观察的重要指标。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 乳腺癌易感基因1; 胃癌; 奥沙利铂; 化疗; 预后; 相关性

**核心提示:** 胃癌组织中乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1)表达可以作为胃癌根治术后患者奥沙利铂方案辅助化疗疗效的预测指标, 也可作为预后观察的重要指标。

林武华. 胃癌组织中乳腺癌易感基因1表达状况与奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(15): 2440-2444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2440>

## 0 引言

胃癌是临床中常见疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 临床中常常采取手术进行治疗, 术后辅以化疗, 从而降低复发, 提高其生活质量<sup>[1,2]</sup>. 铂类化疗药物是胃癌术后辅助化疗的常见药物, 而乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)是铂类化疗药物所导致细胞DNA损伤的修复基因, 与肿瘤铂

类化疗药物耐药性具有相关性<sup>[3]</sup>. 国内相关研究<sup>[4]</sup>提出, BRCA1在胃癌组织中得到异常的表达, 但是对于预后指标依然缺乏. 国外有学者提出, BRCA1可以作为癌症患者化疗后的预测指标之一, 但是依然缺乏客观的认识<sup>[5,6]</sup>. 因此, 此次的临床研究重点分析胃癌组织中BRCA1表达状况, 并分析其表达与胃癌患者奥沙利铂方案辅助化疗疗效、预后的相关性, 具体的分析如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取武警四川总队医院2010-01/2011-12间110例胃癌根治术后奥沙利铂方案辅助化疗患者为研究对象, 男性患者60例, 女性患者50例, 患者的年龄35-77岁, 平均年龄为60.3岁±4.5岁. 临床肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期: II期患者60例, III期患者50例. 病理类型: 管状腺癌36例, 黏液腺癌30例, 乳头状腺癌25例, 印戒细胞癌19例。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 本组的患者均实施胃癌根治性手术, 术后3-4 wk实施奥沙利铂方案辅助化疗, 130.0 mg/m<sup>2</sup>奥沙利铂, 静脉滴注2 h, d1; 1000.0 mg/m<sup>2</sup>卡培他滨, 2次/d, d1-14. 需要重复1次/3 wk, 均接受2个周期的化疗。

**1.2.2 检查:** 胃癌组织进行石蜡组织切片处理, 并且采取Envision二步法检测胃癌组织中的BRCA1表达状况, 选取肿瘤组织, 给予4.0%甲醛固定和脱水以及石蜡包埋等方法处理, 常规切片, 厚度为4.0 μm. 然后, 常规的脱蜡和水化和抗原修复到处理, 给予3.0%双氧水进行室温孵育, 给予磷酸盐缓冲液进行冲洗, 加入1:100的鼠抗人BRCA1单克隆抗体, 在温室环境下培育处理, 之后给予磷酸盐缓冲液进行冲洗, 最后进行DBA显色观察, 苏木素进行对比染色. 同时, 给予梯度酒精进行脱水和二甲苯透明, 应用中性树脂封片, 在显微镜下观察. 磷酸盐缓冲液作为一抗阴性对照<sup>[7]</sup>.

**1.2.3 结果判定:** BRCA1蛋白阳性定位细胞核, 且以棕黄色为主, 结果为阳性<sup>[8]</sup>. 依据免疫反应评估对其染色强度与阳性细胞数的百分比进行评估, 染色强度: 0分: 无色; 1分: 淡黄色; 2分: 棕黄色; 3分: 深棕色. 阳性细胞百分比评分: 0分: 阳性细胞计数<5.0%; 1分: 阳性细胞计数5.0%-25.0%; 2分: 阳性

## 研究前沿

此次的临床研究对胃癌患者术后应用奥沙利铂方案辅助化疗的预测指标进行分析, 为以后预测其临床疗效与预后提供参考. 研究中对乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)表达状况及其与临床疗效与预后进行分析。

## 相关报道

临床中已有研究显示BRCA1表达与癌症化疗疗效具有一定的联系, 可以作为临床疗效预测的指标。

创新点

此次的临床研究阐述了胃癌组织中BRCA1表达状况,并且详细的分析其表达对奥沙利铂方案辅助化疗的疗效与预后影响,总结出其临床应用的优越性.

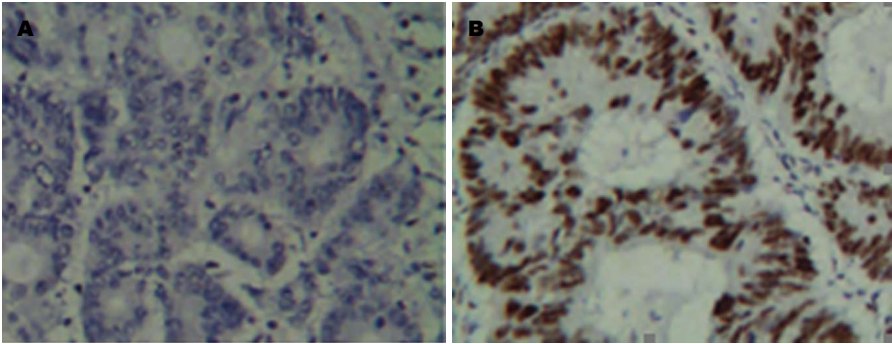


图 1 BRCA1蛋白在胃癌组织中表达( $\times 200$ ). A: 表达阴性; B: 表达阳性. BRCA1: 乳腺癌易感基因1.

表 1 BRCA1表达与化疗疗效关系

分组	n	CR	PR	PD	SD	有效率n(%)
BRCA1表达阳性	39	8	6	15	10	14(35.9)
BRCA1表达阴性	71	18	25	18	10	43(60.6)
$\chi^2$ 值						7.391
P值						<0.05

BRCA1: 乳腺癌易感基因1; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; PD: 稳定; SD: 进展.

表 2 BRCA1表达与化疗后3年生存状况关系 n(%)

分组	n	DFS率	OS率
BRCA1表达阳性	39	12(30.8)	15(38.5)
BRCA1表达阴性	71	40(56.3)	46(64.8)
$\chi^2$ 值	-	9.372	10.435
P值	-	<0.05	<0.05

BRCA1: 乳腺癌易感基因1; DFS: 无病生存; OS: 总生存.

细胞计数26.0%-50.0%; 3分: 阳性细胞计数51.0%-75.0%; 4分: 阳性细胞计数在75.0%以上. 染色强度与阳性细胞计数评分乘积在2分或者2分以上为阳性, 乘积在2分以下为阴性.

1.2.4 观察指标: 以患者手术时间作为生存时间起点, 而以患者疾病复发或者死亡以及相关并发症作为重点事件. 观察指标无病生存(disease-free survival, DFS)与总生存(overall survival, OS)以及化疗临床疗效.

1.2.5 疗效评定: 依据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)进行评估<sup>[9]</sup>, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(progression disease, PD)和进展(stable disease, SD). 治疗有效率 = CR%+PR%.

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进

行数据分析, 计数资料采取 $\chi^2$ 检验, 组间差异采取Log-rank法进行检验, Cox回归模型进行多因素分析,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 BRCA1蛋白表达状况 110例胃癌组织中, BRCA1蛋白表达阳性39例, 阴性71例(图1).

2.2 BRCA1表达与化疗疗效关系 BRCA1表达阳性治疗有效率为35.9%, BRCA1表达阴性治疗有效率为60.6%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1).

2.3 BRCA1表达与化疗后3年生存状况关系 BRCA1表达阳性患者3年DFS率和OS率均明显的低于BRCA1表达阴性, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表2).

2.4 化疗后3年OS的Cox多因素分析 肿瘤分化程度和BRCA1表达状况均是化疗后3年OS的危险因素(表3).

3 讨论

胃癌在临床中属于常见疾病, 临床中常常采取手术治疗, 术后辅以化疗, 从而改善患者的临床症状, 并提高其生活质量. 奥沙利铂是胃癌术后化疗的常见药物, 主要作用靶点是DNA, 并且与细胞DNA发生相互结合, 从而形成链

应用要点

本研究在以后的临床应用价值高, 总结出胃癌组织中BRCA1表达状况对以后患者化疗药物的选择和疗效预测具有一定的优势.



表 3 化疗后3年OS的Cox多因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR(95%CI)
肿瘤分化程度	0.531	0.271	4.327	0.034	1.424(1.034-2.341)
BRCA1表达状况	0.552	0.269	5.318	0.013	1.725(1.212-2.662)

BRCA1: 乳腺癌易感基因1; OS: 总生存。

内或者链间DNA加合物, 最终导致DNA损伤与复制障碍, 诱导细胞死亡<sup>[10,11]</sup>。临床资料<sup>[12]</sup>显示, 胃癌根治术后辅以化疗后生存率明显的高于单纯手术的效果。因此, 临床中如何有效的选择标志物进行预测奥沙利铂方案治疗胃癌的效果在临床中具有重要的意义<sup>[13]</sup>。

BRCA1属于抑癌基因, 该基因的表达产物常常与核苷酸剪切修复, 尤其在铂类药物所导致的肿瘤细胞DNA损伤修复过程中起到关键性的作用<sup>[14-16]</sup>。BRCA1基因的功能缺失或者突变会引起肿瘤细胞对导致DNA断裂化疗药物产生耐药性, 使得铂类药物耐药<sup>[17-19]</sup>。经过此次的临床研究分析, 胃癌组织中其BRCA1呈现高表达, 且与奥沙利铂方案化疗的临床疗效和预后有着密切的联系。数据显示, BRCA1表达阳性与阴性患者的临床治疗有效率比较差异有统计学意义。进一步说明临床中可以将BRCA1表达状况进行预测奥沙利铂方案化疗的临床疗效<sup>[20-22]</sup>。数据还显示, BRCA1表达阳性与阴性患者化疗3年的DFS率和OS率比较差异有统计学意义。说明胃癌组织中BRCA表达与奥沙利铂方案化疗患者的预后有着密切的联系<sup>[23-26]</sup>。经过化疗后3年OS的Cox多因素分析, BRCA1表达状况均是化疗后3年OS的危险因素。说明BRCA1可以作为胃癌患者应用奥沙利铂方案化疗预后的指标<sup>[27-30]</sup>。

总之, 胃癌组织中BRCA1表达与胃癌根治术后奥沙利铂方案辅助化疗的疗效、预后具有紧密的联系, 可以作为预测的指标。

#### 4 参考文献

- 1 李勇. 胃癌发病部位及相关因素临床分析(附12525例病例分析). 第9届全国胃癌学术会议暨第二届阳光长城肿瘤学术会议, 2014
- 2 徐华明. 老年胃癌患者的临床特点分析. 中华老年医学杂志 2013; 32: 1212-1214
- 3 顾术东, 茅国新, 张曙. 晚期胃癌ERCC1和BRCA1表达与铂类化疗疗效及预后关系. 现代肿瘤医学 2013; 21: 2525-2528
- 4 徐红燕, 王红兵. 胃癌患者外周血与胃癌组织中

- BRCA1基因甲基化的关系及其意义. 现代肿瘤医学 2015; 23: 244-246
- 5 高福平. Her-2、p63、BRCA1在胃癌中的表达及意义. 江苏: 苏州大学, 2012
- 6 孙希印, 宋立强, 刘文圣, 刘兆军, 孙学青. 非小细胞肺癌中BRCA1、ERCC1和EGFR的表达及临床病理意义. 中国煤炭工业医学杂志 2010; 13: 963-966
- 7 张文君, 沈洁. BRCA1、hENT1和Topo1 mRNA水平与新鲜胃癌组织三维培养药物敏感性关系. 现代肿瘤医学 2012; 20: 504-508
- 8 梁发. ERCC1、BRCA1在胃癌中的研究进展. 齐齐哈尔医学院学报 2011; 32: 262-264
- 9 徐光辉, 李玉, 叶胜龙, 刘毅. 结直肠癌组织中ERCC1和BRCA1的表达及其与铂类化疗疗效的相关性. 复旦学报(医学版) 2011; 38: 315-323
- 10 温浙盛, 马骏, 侯景辉, 罗荣珍, 何洁华. ERCC1和BRCA1与非小细胞肺癌完全切除术后铂类化疗及预后的临床研究. 中华肿瘤防治杂志 2010; 17: 2030-2034
- 11 李跃军, 卓德斌. SOX方案对比FOLFOX4方案治疗进展期胃癌的临床观察. 肿瘤研究与临床 2014; 26: 42-44
- 12 吴梅青, 周旭坤, 李平, 罗毅, 刘顺顺, 李栋. 新辅助化疗对进展期胃癌根治术的影响. 中华普通外科杂志 2014; 29: 98-101
- 13 顾术东, 茅国新. 胃癌BRCA1的表达与奥沙利铂方案辅助化疗疗效及预后的关系. 广东医学 2013; 34: 3407-3410
- 14 朱宏伟, 岳秀兰, 杨文杰, 曹虹然, 白雪峰. 散发性胃癌中BRCA1基因突变研究. 包头医学院学报 2008; 24: 441-451
- 15 吴琍, 曹伟红, 陈庆峰, 郑玲莉, 吴艳艳. 散发性乳腺癌中BRCA1基因甲基化状态与其mRNA表达水平的相关研究. 外科理论与实践 2011; 16: 576-580
- 16 袁鹏, 徐晔, 欧阳涛, 王天峰, 范照青, 范铁, 林本耀, 解云涛, 李金锋. BRCA1和APC基因异常甲基化与乳腺癌癌环类新辅助化疗疗效的相关性. 中华肿瘤杂志 2009; 31: 282-286
- 17 Chen W, Wang J, Li X, Li J, Zhou L, Qiu T, Zhang M, Liu P. Prognostic significance of BRCA1 expression in gastric cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 423 [PMID: 23292835 DOI: 10.1007/s12032-012-0423-5]
- 18 董云, 李志革. ERCC1、BRCA1在非小细胞肺癌的表达与顺铂耐药的研究进展. 现代肿瘤医学 2010; 18: 1037-1041
- 19 徐光辉, 李玉, 刘毅. 结直肠癌组织乳腺癌易感基因1的表达及与铂类化学治疗疗效的关系. 中华消化杂志 2013; 33: 184-186
- 20 Zhang S, Yuan Y, Hao D. A genomic instability score in discriminating nonequivalent outcomes of BRCA1/2 mutations and in predicting outcomes of ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy. *PLoS One* 2014; 9:

#### ■名词解释

预后: 指预测疾病的可能病程和结局; 无病生存: 指从随机化开始至疾病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间。

□ 同行评价

本文研究新颖, 实际的指导意义强。尤其对以后临床工作具有较好的指导作用, 且文章研究针对性强, 值得应用。

- e113169 [PMID: 25437005 DOI: 10.1371/journal.pone.0113169]
- 21 魏嘉. BRCA1及RAP80mRNA表达水平与胃癌铂类化疗预后的相关性研究. 第十五届全国临床肿瘤学大会暨2012年CSCO学术年会, 2012
- 22 宋文辉. ERCC1和BRCA1在晚期尿路上皮癌中表达的临床意义及与铂类化疗预后关系的研究. 天津: 天津医科大学, 2013
- 23 祝兰兰. ERCC1和BRCA1表达水平与NSCLC术后辅助化疗预后的相关性研究. 江西: 南昌大学, 2013
- 24 苏彤, 赵立军, 常文军, 王国萍, 何永超, 孙沁莹, 张宏伟, 李强, 曹广文. ERCC1、XPD和BRCA1基因多态与晚期非小细胞肺癌患者铂类药物化疗效果的相关性. 第二军医大学学报 2010; 31: 117-122
- 25 莫汉文, 李丽萍, 刘琦, 黄梨花. ERCC1、BRCA1、RRM1表达与含铂类方案治疗晚期NSCLC的关系研究. 中国临床研究 2011; 24: 283-284
- 26 赵西娟. 卵巢上皮性肿瘤中BRCA1和u-PAR蛋白的表达及临床病理意义. 河北: 河北医科大学, 2009
- 27 王立峰, 张微, 钱晓萍, 胡静, 禹立霞, 邹征云, 胡文静, 刘宝瑞. 恶性胸腹水中肿瘤细胞BRCA1和β-tubulin 的表达与多西紫杉醇药物敏感性的关系. 现代肿瘤医学 2011; 19: 1496-1500
- 28 Wang K, Xu L, Pan L, Xu K, Li G. The functional BRCA1 rs799917 genetic polymorphism is associated with gastric cancer risk in a Chinese Han population. *Tumour Biol* 2015; 36: 393-397 [PMID: 25266802 DOI: 10.1007/s13277-014-2655-9]
- 29 Kim JW, Cho HJ, Kim M, Lee KH, Kim MA, Han SW, Oh DY, Lee HJ, Im SA, Kim TY, Yang HK, Kim WH, Bang YJ. Differing effects of adjuvant chemotherapy according to BRCA1 nuclear expression in gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1435-1443 [PMID: 23633032 DOI: 10.1007/s00280-013-2141-x]
- 30 Moiseyenko VM, Volkov NM, Suspistin EN, Yanus GA, Iyevleva AG, Kuligina ESh, Togo AV, Kornilov AV, Ivantsov AO, Imyanitov EN. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 545 [PMID: 23532817 DOI: 10.1007/s12032-013-0545-4]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

