

## • 短篇论著 •

## 家族性和散发性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变比较

张文夏 王恩礼 谢建生 钟春嫦 周颀 刘洁玲 陈少君

**【摘要】目的** 比较家族性和散发性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变发生率。**方法** 收集 176 例经病理组织学检查明确诊断为乳腺癌女性患者,依据乳腺癌家族史将患者分为家族性乳腺癌(92 例)和散发性乳腺癌(84 例)。采用 PCR/DNA 方法比较两组患者 BRCA1 基因突变发生率,同时比较发病年龄及病理类型的差别。**结果** (1)家族性乳腺癌患者发病年龄较散发性明显提早;(2)家族性乳腺癌患者以乳腺黏液癌为主,而散发性乳腺癌则以导管原位癌为主;(3)家族性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变发生率为 58.7%,而散发性患者为 14.3%,差异具有统计学意义( $P=0.001$ )。**结论** 家族性乳腺癌和散发性乳腺癌患者发病年龄及病理类型存在一定程度的差别,这可能与两组患者携带 BRCA1 基因突变发生率不同有关。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 突变; 基因, BRCA1

近十几年来,随着常规体检的普及以及检测技术的不断改进,乳腺癌的诊断率较前明显增加,且呈现出年轻化及家族聚集的倾向<sup>[1]</sup>。既往研究表明<sup>[2-4]</sup>,家族性乳腺癌的发生、发展与易感基因 BRCA1 突变具有明确的相关性,但对于散发性乳腺癌, BRCA1 基因的突变发生率如何目前报道不一。本研究探讨深圳地区家族性及散发性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变发生率以及 BRCA1 基因突变与患者病理类型的关系,从而为今后进一步研究提供基础。

#### 一、对象与方法

1. 研究对象:收集从 2009 年 1 月至 2012 年 1 月,在我院就诊,经病理组织学检查明确诊断为女性乳腺癌患者 176 例,其中一级亲属具有乳腺癌的患者 92 例(家族性),其余 84 例无乳腺癌家族史(散发性,本研究追踪了 3 年半,目前暂未发现家族中有新增乳腺癌患者)。

2. 研究方法:采用酚-氯仿法提取全血基因组 DNA。采用 PCR/DNA 测序法对 BRCA1 突变位点进行筛查。PCR 引物设计由上海生工生物工程技术有限公司合成,引物系列参照 Pubmed GeneBank 提供。BRCA1 外显子引物系列及 PCR 反应条件见表 1。PCR 产物纯化后,进行测序反应,测序产物 90 °C 条件下变性 3 min 后,迅速转移至冰上进行上样。

3. 统计学分析:采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,定量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,定性资料以百分率表示;采用  $\chi^2$  检验或 one-way ANOVA 进行组间比较, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

#### 二、结果

1. 两组患者一般资料比较(表 2):家族性乳腺癌患者发病年龄较散发性明显提早,提示对于具有乳腺癌家族史的患者,需进行早期常规乳腺癌筛查;两组患者病理类型存在一定程度的差异,家族性乳腺癌患者以乳腺黏液癌为主,而散发性乳腺癌则以导管原位癌为主。其余病理类型如浸润性导管癌和髓样癌两组间无明显差别。

2. 两组患者 BRCA1 基因突变发生率比较(表 3,4):家族性

表 3 家族性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变类型

位置	例数	突变位点	氨基酸改变
EXON11E	16	694 C > T	丙氨酸-缬氨酸
EXON11F	14	771 T > C	组氨酸-组氨酸
EXON11H	10	1038 A > G	赖氨酸-谷氨酸
EXON11J	8	1183 A > G	赖氨酸-谷氨酸
EXON13	6	1100 T > C	丝氨酸-丝氨酸

表 4 散发性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变类型

位置	例数	突变位点	氨基酸改变
EXON11E	6	694 C > T	丙氨酸-缬氨酸
EXON11F	3	771 T > C	组氨酸-组氨酸
EXON11H	3	1038 A > G	赖氨酸-谷氨酸

表 2 两组患者一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	导管原位癌 [例, (%) ]	浸润性导管癌 [例, (%) ]	髓样癌 [例, (%) ]	乳腺黏液癌 [例, (%) ]	浸润性小叶癌 [例, (%) ]
家族性	92	38.6 ± 7.2	12(13.0)	16(17.4)	18(19.6)	28(30.4)	18(19.6)
散发性	84	53.4 ± 4.6	24(28.6)	16(19.0)	19(22.6)	15(17.9)	10(11.9)
P 值		0.023	0.012	0.078	0.064	0.019	0.022

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.17.078

基金项目: 人事部青年留学专家基金(200507130915)

作者单位: 518048 广东省,南方医科大学附属深圳妇幼保健院乳腺外科(张文夏、王恩礼、钟春嫦、周颀、刘洁玲、陈少君),中心实验室(谢建生)

通讯作者: 王恩礼, Email: bl3839@126.com

表1 BRCA1 外显子引物系列及PCR反应条件

Exon	序列	MgCl <sub>2</sub> (mmol/L)	退火温度(°C)	大小(bp)
2	F:GAAGTTGTCATTTTATAAACCTTT R:TGCTTTTTCTCCCTAGTATGT	3	55	258
3	F:TCCTGACACAGCAGACATTTA R:TTGGATTTTCGTTCTCACTTA	4.5	60	338
5	F:GTTGTGAGATTATCTTTTCATGGC R:CTTCCAACCTAGCATCATTACCA	3.5	(63~56)/56	208
6	F:CTTATTTTACTGTCCTTAAAAGG R:TTTCATGGACAGCACTTGACTG	3.5	55	206
7	F:CACAACAAAGAGCATACATAGG R:AGAAGAAGAAGAAAACAAATGG	4.5	60	269
8	F:TGTTAGCTGACTGATGATGGT R:ATCCAGCAATTATTATTAATAAC	4.5	53	268
9	F:CCACAGTAGATGCTCAGTAAATA R:TAGGAAAATACCAGCTTCATAGA	2.5	60	211
10	F:TGGTCAGCTTTCTGTAATCG R:GTATCTACCCACTCTCTTCTCAG	2.5	60	242
11AB	F:TAGCCAAGTTGGTTGATTTCC R:CTCACACAGGGGATCAGCATTC	1.5	(63~56)/56	477
11C	F:CAACATAACAGATGGGCTGGAAG R:ACGTCCAATACATCAGCTACTTTGG	2.5	66	350
11EF	F:GGTTCTGATGACTCACATGATGGG R:TCATCACTTGACCATTCTGCTCC	3	(65~58)/58	460
11G	F:GAGCCACAGATAATACAAGAGCGTC R:GCAGATTCTTTTCGAGTGATTCTATTGGG	2	60	273
11H	F:ATCAGGGAACCTAACCAACGGAG R:CGCATGAATATGCCTGGTAGAAG	4	55	269
11J	F:CTAAAAAGAATAGGCTGAGGAGGAAGT R:CAGCTCTGGGAAAGTATCGCTG	2	(63~56)/56	284
11K	F:GCAACTGGAGCCAAGAAGAGTAAC R:TCTGTGTCATTTCTATTATCTTTGGA	3	(63~56)/56	458
11N	F:GCACTCTAGGGAACCCAAAAACAG R:CATTCTCTTCTGCATTTCTCTGG	4	60	280
11P	F:GCCACTCATTGCTCCGTTTTTC R:CGTTGCCTCTGAACTGAGATGATAG	3.5	55	288
11Q	F:TGCAGGCTTTCCTGTGCTTG R:GGCTAATTGTGCTCACTGTACTTGG	2	60	305
11S	F:TCAATGTCACCTGAAAGAGAAATGG R:CAGGATGCTTACAATTACTTCCAGG	3.5	55	301
11TU	F:TTGAATGCTATGCTTAGATTAGGGG R:TTCTGAGGACTCTAATTTCTTGG	2	(63~56)/56	402
11V	F:GAGTCCTAGCCCTTTCACCCATAC R:GTGATGTTCTCTGAGATGCCCTTG	3	(63~56)/56	289

续表

Exon	序列	MgCl <sub>2</sub> (mmol/L)	退火温度(°C)	大小(bp)
11WX	F:CGTTGCTACCGAGTGTCTGTCTAAG R:GTGCTCCCAAAAGCATAAA	3	(63~56)/56	438
12	F:GTCCTGCCAASTGAGAAGAAA R:TGTCAGCAAACCTAAGAATGT	1.5	60	265
13	F:AATGGAAGCTTCTCAAAGTA R:ATGTTGGAGCTAGGTCCTTAC	2	60	320
14	F:CTAACCTGAATTATCACTATCA R:GTGTATAAATGCCTGTATGCA	2	60	313
15	F:TGGCTGCCAGGAAGTATG R:AACCAGAAATATCTTTATGTAGGA	4.5	60	338
16	F:AATTCTTAAACAGAGACCAGAAC R:AAAACCTCTTCCAGAAATGTTGT	4.5	60	449
17	F:GTGTAGAACGTGCAGGATTG R:TCGCCTCATGTGGTTTTA	2.5	60	263
18	F:GGCTCTTAGCTTCTTAGGAC R:GAGACCATTTCCAGCATC	1.5	60	352
19	F:CTGTCATTCTTCTGTGCTC R:CATTGTAAAGGAAAGTGTTGC	1.5	60	249
20	F:ATATGACGTGTCTGCTCCACC R:AATGAAGCGGCCCATCTC	2	60	249
21	F:AAGCTCTTCTTTTGAAGTC R:GTAGAGAAATAGAATAGCCTCT	2.5	60	298
22	F:TCCCATGAGAGGCTTTGCT R:GAGAAGACTTCTGAGGCTAC	2.5	60	297
23	F:CAGAGCAAGACCCTGTCTC R:ACTGTGCTACTCAAGCACCA	2.5	(67~60)/60	255
24	F:ATGAATTGACACTAATCTCTGC R:GTAGCCAGGACAGTAGAAGGA	2.5	60	280

乳腺癌患者具有 BRCA1 基因突变例数为 54 例(58.7%),而散发性患者具有 BRCA1 基因突变例数为 12 例(14.3%),BRCA1 基因突变率两组间具有显著差别( $P=0.001$ )。

### 三、讨论

本研究结果表明,家族性乳腺癌和散发性乳腺癌患者发病年龄、病理类型以及 BRCA1 基因突变发生率存在一定程度的差异;家族性乳腺癌患者发病年龄明显早于散发性患者,家族性乳腺癌患者病理类型以乳腺黏液癌为主,而散发性乳腺癌则以导管原位癌为主;与此同时,两组间 BRCA1 基因突变发生率存在较大程度的差异,家族性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变发生率为 58.7%,而散发性患者 BRCA1 基因突变发生率为 14.3%。

流行病学资料表明<sup>[5]</sup>,乳腺癌已成为现阶段世界范围内女性发病率最高的恶性肿瘤之一,乳腺癌的发病具有家族聚集的倾向。有学者发现乳腺癌患者一级亲属发生乳腺癌的风险较无家族史者明显增高,随后研究发现家族性乳腺癌与乳腺癌易感基因 BRCA1 突变具有一定的相关性<sup>[6]</sup>。也有研究报道<sup>[7-10]</sup>,部分无乳腺癌家族史的散发性乳腺癌患者携带突变 BRCA1 基因,因此,探讨家族性和散发性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变的差异以及病理类型的不同,对今后进一步研究具有重要的临床意义。

本研究结果发现,家族性乳腺癌患者发病年龄及病理类型

与散发性存在一定程度的差异,我们认为这可能与两组人群间 BRCA1 基因突变发生率不同有关。

BRCA1 对维持细胞生长周期稳定性、DNA 损伤修复和检测肿瘤基因突变均有重要作用。携带 BRCA1 基因突变的人群,当受到电离辐射时,双链 DNA 受到破坏以及不能进行自我修复,导致细胞发生突变,增殖与凋亡失控,从而导致肿瘤的发生、发展。

综上所述,我们认为家族性乳腺癌和散发性乳腺癌患者发病年龄及病理类型存在一定程度的差别,这种差异可能与两组患者携带 BRCA1 基因突变发生率不同有关;本研究随访时间内,两组患者预后无明显差别,但由于本研究随访时间较短,两组患者长期预后如何需进一步延长随访时间;与此同时,我们认为今后研究可进一步探讨两组患者对相同治疗方案的疗效,从而可进一步评估 BRCA1 基因突变对患者疗效及预后的影响。

### 参考文献

- [1] Cho SG, Wang Y, Rodriguez M, et al. Haploinsufficiency in the prometastasis Kiss1 receptor Gpr54 delays breast tumor initiation, progression, and lung metastasis. *Cancer Res*, 2011, 71:6535-6546.
- [2] Zikan M, Bohm J, Pavlista D, et al. Comparative analysis of loss of heterozygosity and expression profile in normal tissue, DCIS and invasive breast cancer. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13:652-655.

[3] Cox DG, Simard J, Sinnett D, et al. Common variants of the BRCA1 wild-type allele modify the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Hum Mol Genet*, 2011, 20:4732-4747.

[4] 张伟欣, 代文杰, 翟立斌, 等. 乳腺导管内癌临床特点与外科治疗方式的研究 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5: 3421-3426.

[5] Kadouri L, Bercovich D, Elimelech A, et al. A novel BRCA-1 mutation in Arab kindred from east Jerusalem with breast and ovarian cancer. *BMC Cancer*, 2007, 7:14.

[6] Drost R, Bouwman P, Rottenberg S, et al. BRCA1 RING function is essential for tumor suppression but dispensable for therapy resistance. *Cancer Cell*, 2011, 20:797-809.

[7] 易韦, 文安智. BRCA1 在散发性乳腺浸润性导管癌组织中的表

达及意义. *山东医药*, 2008, 48:82-83.

[8] Thirthagiri E, Lee SY, Kang P, et al. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutations and risk-prediction models in a typical Asian country (Malaysia) with a relatively low incidence of breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2008, 10:59.

[9] Choschzick M, Lebeau A, Marx AH, et al. Overexpression of cell division cycle 7 homolog is associated with gene amplification frequency in breast cancer. *Hum Pathol*, 2010, 41:358-365.

[10] 吕振海, 贾志芳. 改良根治术治疗乳腺癌 2680 例疗效分析 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2009, 3:1208-1212.

(收稿日期: 2012-05-29)

(本文编辑: 马超)

张文夏, 王恩礼, 谢建生, 等. 家族性和散发性乳腺癌患者 BRCA1 基因突变比较 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(17):5305-5308.

