

论著·基础研究

BRCA 基因突变对乳腺癌预后影响的 meta 分析*

邓伟伟¹, 吴 军², 霍怡杉¹, 吴会丽¹, 严 敏¹, 黄艳春¹
(新疆医科大学附属肿瘤医院: 1. 检验科; 2. 乳腺头颈外科, 新疆乌鲁木齐 830011)

摘 要:目的 对 BRCA 突变与乳腺癌患者生存之间的关系进行 meta 分析, 探讨 BRCA 突变对乳腺癌预后的影响。方法 计算机检索 PubMed 数据库、Cochrane 临床试验数据库、荷兰医学文摘 EMBase 数据库有关文献, 检索时限从建库开始至 2018 年 12 月, 由 2 名研究者按照纳入标准进行文献筛选、提取和质量评估, 提取主要预后指标为总生存率(OS), 次要预后指标包括乳腺癌特异性生存率(BCSS)和无事件生存率(EFS), 采用 Stata12.0 软件进行数据分析及合成, 对风险比(HR)和 95%置信区间(CI)进行汇总, 合并效应量行 meta 分析。结果 最终纳入 34 篇文献, 共计 35 025 例乳腺癌患者, 其中 BRCA1 基因突变患者为 1 508 例, BRCA2 基因突变患者为 739 例, BRCA1 突变携带者 OS 低于非携带者, 差异有统计学意义($HR=1.63, 95\%CI:1.33\sim2.00, P=0.000$), BRCA1 突变携带者与 BCSS、EFS 无相关性, 差异无统计学意义($HR=1.14, 95\%CI:0.81\sim1.61, P=0.448; HR=1.18, 95\%CI:0.94\sim1.46, P=0.149$)。BRCA2 突变携带者 OS 低于非携带者, 差异有统计学意义($HR=1.47, 95\%CI:1.06\sim2.02, P=0.020$), BRCA2 突变携带者与 BCSS、EFS 无相关性, 差异无统计学意义($HR=1.21, 95\%CI:0.84\sim1.73, P=0.302; HR=1.09, 95\%CI:0.81\sim1.47, P=0.558$)。结论 BRCA1 和 BRCA2 基因突变与乳腺癌患者的 OS 相关, 但对其 BCSS 和 EFS 无显著影响, 在亚组分析中 BRCA1 和 BRCA2 基因突变的乳腺癌患者经内分泌治疗后生存率有所改善, 结果可能对 BRCA 突变携带者的治疗和预后具有重要意义。

关键词:乳腺癌; 基因突变; BRCA; 预后; meta 分析
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.003 **中图法分类号:**R737.9,Q34
文章编号:1673-4130(2019)17-2058-08 **文献标识码:**A

BRCA gene mutation and its prognostic implication in breast carcinoma: a meta-analysis*

DENG Weiwei¹, WU Jun², HUO Yishan¹, WU Huili¹, YAN Min¹, HUANG Yanchun¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Mammary Head and Neck

Surgery, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: Objective The relationship between BRCA mutation and survival of breast cancer patients was meta-analyzed to explore the impact of BRCA mutation on the prognosis of breast cancer. **Methods** PubMed, EMBase and the Cochrane library databases were searched up from starting of the web site to December 2018. Two researchers screened, extracted and evaluated the literature according to the inclusion criteria. The main prognostic indicators were total survival rate (OS), and the secondary prognostic indicators included breast cancer specific survival rate (BCSS) and event-free survival rate (EFS). Stata12.0 software was used for data analysis and synthesis, HR and 95%CI were summarized, and combined effects were analyzed by meta-analysis. **Results** Thirty-four papers were included. A total of 35 025 breast cancer patients were enrolled. Among them, 1 508 were BRCA1 mutation patients, 739 were BRCA2 mutation patients, and OS of BRCA1 mutation carriers was lower than that of non-carriers, the difference was significant ($HR=1.63, 95\%CI:1.33-2.00, P=0.000$), there was no correlation between BRCA1 mutation carriers and BCSS, EFS ($HR=1.14, 95\%CI:0.81-1.61, P=0.448; HR=1.18, 95\%CI:0.94-1.46, P=0.149$). The OS of BRCA2 mutation carriers was lower than that of non-carriers ($HR=1.47, 95\%CI:1.06-2.02, P=0.020$), and there was no correlation between BRCA2 mutation carriers and BCSS, EFS ($HR=1.21, 95\%CI:0.84-1.73, P=0.302; HR=1.09, 95\%CI:0.81-1.47, P=0.558$). **Conclusion** BRCA1 and BRCA2 gene mutations are associated with OS in breast

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区青年科学基金项目(2017D01C408)。
作者简介: 邓伟伟, 女, 主治医师, 主要从事肿瘤相关的临床检验与诊断研究。
本文引用格式: 邓伟伟, 吴军, 霍怡杉, 等. BRCA 基因突变对乳腺癌预后影响的 meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(17): 2058-2065.

cancer patients, but have no significant effect on BCSS and EFS. In subgroup analysis, the survival rate of breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 gene mutations improved after endocrine therapy. The results may have important therapeutic and prognostic significance for BRCA mutation carriers.

Key words: breast cancer; gene mutation; BRCA; prognosis; meta-analysis

乳腺癌是我国最常见的癌症和导致癌症患者死亡的主要原因^[1],约有 10%的乳腺癌具有遗传性,高达 25%的遗传性乳腺癌与生殖系有关,目前研究最多的基因是 BRCA1 和 BRCA2^[2],它们分别位于 17q 和 13q 染色体上。BRCA1 的常见种系突变包括 5382insC、185delAG、3819del5 和 4153delA,而 BRCA2 的常见种系突变包括 4075delGT 和 5802del4^[3],这些基因的突变使许多恶性肿瘤,特别是乳腺癌和卵巢癌的寿命风险增加^[4-5]。一些研究显示,BRCA 突变的乳腺癌携带者总体生存率(OS)较差^[6-10],而其他突变携带者与非携带者相比无显著差异^[11-16]。甚至有研究显示,BRCA 突变携带者的存活率比非携带者高^[17-18],为了解这种不确定性,本文对 BRCA 突变携带者与非携带者对乳腺癌患者生存影响进行了 meta 分析。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1)乳腺癌妇女的原始研究;(2)调查 BRCA 突变携带者与非携带者的预后结果;(3)提供 95%CI 的风险比(HR)或用于计算它们的相关数据。排除标准:(1)对照组未确认为非携带者;(2)转移性或复发性癌症;(3)携带者未单独比较 BRCA1 和 BRCA2 突变;(4)重复的文献。

1.2 文献检索 计算机检索 PubMed 数据库、Cochrane 临床试验数据库、荷兰医学文摘 EMBase 数据库,检索时限从建库开始至 2018 年 12 月。英文检索词包括“Mammary cancer”“Hereditary breast cancer”“BRCA”“Prognosis”等。同时检索纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。

1.3 文献筛选与资料提取 由 2 名研究者按照检索策略独立进行文献筛选和资料提取,文献筛选首先阅读文献题目和摘要,排除重复文献及明显不相关的文献后,阅读全文,按照纳入标准,确定最终是否纳入。提取资料如下,(1)纳入研究的基本情况,包括纳入研究第一作者、出版年份、纳入研究的国家、研究者平均年龄、肿瘤分期、研究终点、随访年限;(2)提取主要预后指标为 OS,次要预后指标包括乳腺癌特异性生存率(BCSS)和无事件生存率(EFS)。OS 被用作主要预后指标,是指从最初的乳腺癌诊断到由于任何原因死亡的时间。BCSS 和 EFS 被设为二级测量结果。BCSS 是指乳腺癌由最初的乳腺癌诊断到死亡的时间。远期无病生存率(DFS)和复发生存率(RFS)均指原发性乳腺癌手术切除和肿瘤首次复发之间的间隔。自由远处转移(FFDM)是指从乳腺癌初诊之日起至首次远处转移之日。EFS 是指从最初的乳腺癌诊断到

最后随访评估的日期、对侧乳腺癌的发展或癌症复发或远处转移的时间,以先发生者为准。DFS、RFS 和 FFDM 作为 EFS 一起分析。

1.4 纳入研究的质量评价 根据纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)^[19],由 2 名研究员分别从研究群体的选择、数据可比性和结果评价 3 个方面对纳入研究的方法学质量进行评价和评分,评分分数 0~9 分,≥5 分的研究被分类为高质量的研究,而<5 分的研究则被分类为低质量的研究。

1.5 统计学处理 采用 Stata12.0 软件进行数据分析及合成,对 HR 和 95%CI 进行汇总,合并效应量行 meta 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对纳入研究结果进行异质性检验(检验水准 $\alpha = 0.10$),同时结合 I^2 判断异质性大小,若各研究结果间不存在异质性($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50.0\%$),则采用固定效应模型进行 meta 分析;若各研究结果间存在明显的异质性($P \leq 0.1$ 或 $I^2 \geq 50.0\%$),则首先寻找异质性来源,对有明显临床异质性的,通过亚组分析处理,对无明显临床异质性的,采用随机效应模型进行 meta 分析,同时绘制漏斗图并行 Begg's 试验、Egger's 试验分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及特征 初步检索共获得 1 326 篇文献,经逐层筛选后,最终纳入 34 篇文献,共计 35 025 例乳腺癌患者,其中 BRCA1 基因突变患者 1 508 例,BRCA2 基因突变患者 739 例,文献筛选流程及结果见图 1。

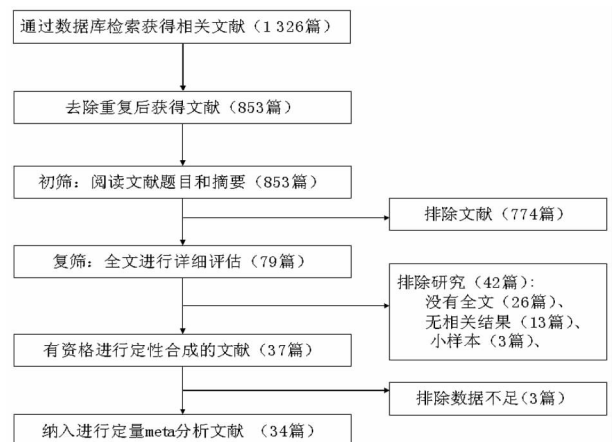


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征与质量评价 其中 27 项研究报告了 BRCA1 突变,13 项研究报告了 BRCA2 突变,34 项纳入研究的基本特征及质量评价见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者	发表年份	国家	非携带者 (<i>n</i>)	BRCA1 (<i>n</i>)	BRCA2 (<i>n</i>)	平均 年龄(岁)	分期	治疗方案	研究终点	随访时间 (年)	质量 评价(分)
MARCUS ^[20]	1996	美国	66	72	—	非携带者:47.1, BRCA1:42.8	I~IV	—	RFS,BCSS	携带者:3.60, 非携带者:5.00	5
FOULKES ^[21]	1997	加拿大	100	12	—	非携带者:52.4, BRCA1:45.2	I~III	—	DFS,BCSS	携带者:3.07, 非携带者:3.54	6
JOHANSSON ^[22]	1998	瑞典	112	40	—	非携带者:44.9, BRCA1:43.5	I~III	手术、放疗、化疗	OS	8.00	6
GAFFNEY ^[23]	1998	美国	17 396	30	20	BRCA1:49.5, BRCA2:42.0	I~IV	手术、放疗、化疗、 内分泌疗法	OS	BRCA1:9.80, BRCA2:7.50	6
ANSQUER ^[24]	1998	法国	108	15	—	非携带者:32.0, BRCA1:30.0	—	手术、放疗、化疗、 内分泌疗法	OS	3.58	3
VERHOOG ^[25]	1998	荷兰	146	36	—	BRCA1:40.0	I~IV	手术、化疗	DFS,OS	—	5
VERHOOG ^[26]	1999	荷兰	112	—	28	BRCA2:46.0	I~III	手术、放疗、化疗	DFS,OS	—	5
FOULKES ^[6]	2000	加拿大	99	16	—	非携带者:40.0, BRCA1:46.1	I~III	手术、化疗	OS,BCSS	6.33	8
STOPPA-LYON- NET ^[27]	2000	法国	91	19	—	非携带者:42.9, BRCA1:41.1	I~III	手术、放疗、化疗	OS	4.83	6
LOMAN ^[28]	2000	瑞典	214	—	54	非携带者:45.6, BRCA2:45.6	I~IV	—	OS,BCSS	BRCA2:8.10, 非携带者:8.90	7
HAMANN ^[29]	2000	德国	49	36	—	非携带者:47.0, BRCA1:37.5	I~IV	手术、化疗	OS,DFS	5.63	7
EEROLA ^[30]	2001	芬兰	284	32	43	BRCA1:46.2, BRCA2:49.5	I~IV	手术、放疗、化疗	OS	5.00	6
MOLLER ^[31]	2002	挪威	205	36	—	BRCA1:49.0	I~III	—	OS	3.10	6
GOFFIN ^[32]	2003	加拿大	248	30	—	BRCA1:46.7	I~III	手术、化疗	OS,DFS	8.00	7
ROBSON ^[33]	2004	加拿大	397	37	—	BRCA1:48.2	—	手术、放疗、化疗、 内分泌疗法	BCSS	9.67	8
EL-TAMET ^[34]	2004	美国	436	30	21	BRCA1:48.4	I~IV	手术、放疗、化疗	OS,DSS	BRCA1:4.03, BRCA2:4.08	7
BREKELMANS ^[10]	2006	荷兰	446	170	—	BRCA1:41.0	无	手术、放疗、化疗	DFS、OS、 BCSS	5.10	8
RENNERT ^[35]	2007	以色列	1 189	76	52	BRCA1:52.1, BRCA2:56.7	I~IV	手术、化疗	OS,BCSS	16.00	7
BONADONA ^[36]	2007	法国	211	15	6	BRCA1:46.0	I~IV	手术、放疗、化疗、 内分泌疗法	BCSS,RFS	6.83	7
MOLLER ^[7]	2007	英国、挪威	318	89	35	BRCA1:43.9, BRCA2:46.2	I~III	—	OS	4.74	5
BREKELMANS ^[10]	2006	荷兰	759	170	90	BRCA1:42.0, BRCA2:44.0	I~III	手术、放疗、化疗	DFS、OS、 BCSS	4.30	7
BUDRONI ^[37]	2009	意大利	464	—	44	BRCA1:55.0	I~IV	—	OS	5.00	6
CORTESI ^[38]	2010	意大利	931	80	—	BRCA1:49.3	I~III	—	OS,DFS	6.80	5
LEE ^[12]	2011	美国	71	46	—	非携带者:51.3, BRCA1:39.3	I~III	手术、放疗、化疗、 内分泌疗法	BCSS、 FFDM	携带者:6.42, 非携带者:6.25	7

续表 1 纳入研究的基本特征

第一作者	发表年份	国家	非携带者 (n)	BRCA1 (n)	BRCA2 (n)	平均 年龄(岁)	分期	治疗方案	研究终点	随访时间 (年)	质量 评价(分)
BAYRAKTAK ^[11]	2011	美国	113	94	20	BRCA1:40.0, BRCA2:41.0	I~Ⅲ	手术、放疗、化疗	RFS,OS	3.40	5
ARUN ^[39]	2011	美国	193	55	21	BRCA1:41.0, BRCA2:41.0	I~Ⅳ	手术、放疗、化疗、 内分泌疗法	RFS,OS	3.20	7
GOODWIN ^[13]	2012	多伦多	1 550	94	72	BRCA1:39.9	I~Ⅳ	手术、放疗、化疗、 内分泌疗法	RFS,OS	7.90	8
BAYRAKTAR ^[8]	2013	美国	154	30	11	BRCA1:44.2	Ⅳ	手术、放疗、化疗、 内分泌疗法	OS、RFS、 PFS	2.80	6
TRYGGVADOTTIR ^[15]	2013	冰岛	965	—	87	非携带者:57.6, BRCA1:49.5	I~Ⅲ	—	BCSS	9.50	6
HUZARSKI ^[14]	2013	波兰	3 112	233	—	BRCA1:45.0	I~Ⅲ	手术、放疗、化疗、 内分泌疗法	OS	7.40	6
SAMBIASI ^[16]	2014	意大利	86	33	17	非携带者:41.0, BRCA1:40.5	I~Ⅳ	手术、放疗、化疗	OS,DFS	6.50	6
NILSSON ^[9]	2014	美国	201	20	—	非携带者:37, BRCA1:34.5	I~Ⅲ	手术、放疗、化疗、 内分泌疗法	OS	携带者:17.80, 非携带者:19.10	7
ZHONG ^[40]	2016	中国	385	18	22	BRCA1:46.9, BRCA2:46.2	I~Ⅲ	手术、放疗、化疗	DFS	3.60	5
SOENDERSTRUP ^[41]	2018	丹麦	1 270	141	96	BRCA1:42.0, BRCA2:46.0	I~Ⅲ	手术、放疗、化疗	OS,DFS	9.01	6

注:—表示此项无数据

2.3 meta 分析结果

2.3.1 BRCA1 突变患者 OS 结果 共 22 项研究包括 31 353 例患者报告了 OS 数据,异质性检验分析显示,各研究间存在明显的异质性($P=0.001$ $I^2=56.3\%$),故采用随机效应模型。meta 分析结果显示,BRCA1 突变携带者 OS 低于非携带者,差异有统计学意义($HR=1.63,95\%CI:1.33\sim2.00,P=0.000$),见图 2。

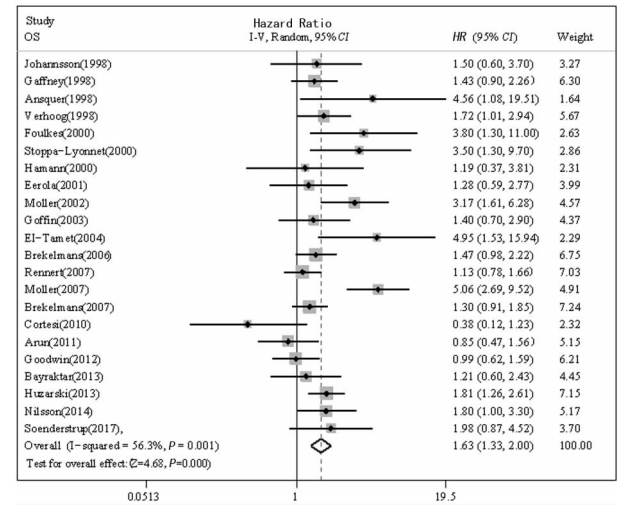


图 2 BRCA1 突变患者 OS 森林图

$I^2\geq50.0\%$ 表示各研究间存在明显的异质性,笔者进一步根据纳入研究基线不同水平,按照不同年龄、样本量大小、治疗方式和随访的时间进行亚组分

析,结果显示,年龄、样本量及随访时间之间无显著差异,在治疗方式中,进行内分泌治疗患者的 OS 有所改善。见表 2。

表 2 BRCA1 突变患者 OS 亚组分析

亚组分类	异质性检验结果			meta 分析结果		
	χ^2	P	$I^2(\%)$	合并 HR	95%CI	P
年龄(岁)						
<45	27.83	0.006	56.9	1.63	1.24~2.14	0.000
≥45	20.15	0.010	60.3	1.64	1.17~2.30	0.004
样本量(n)						
<200	7.03	0.318	14.6	1.89	1.23~2.70	0.000
≥200	39.47	0.000	64.5	1.55	1.22~1.98	0.000
随访时间(年)						
<5	29.57	0.001	69.6	2.08	1.45~2.98	0.000
≥5	12.73	0.311	13.6	1.34	1.10~1.62	0.003
有无内分泌治疗						
无	36.96	0.001	59.4	1.76	1.36~2.27	0.000
有	10.06	0.074	50.3	1.38	0.98~1.94	0.065

2.3.2 BRCA1 突变患者 BCSS 结果 共 9 项研究包含 4 100 例患者报告了 BCSS 数据,异质性检验分析显示,各研究间存在明显的异质性($P=0.001, I^2=68.1\%$),故采用随机效应模型。meta 分析结果显示,与非携带者相比,BRCA1 突变携带者与 BCSS 无相关

性,差异无统计学意义($HR=1.14,95\%CI:0.81\sim1.61,P=0.448$)。见图 3。

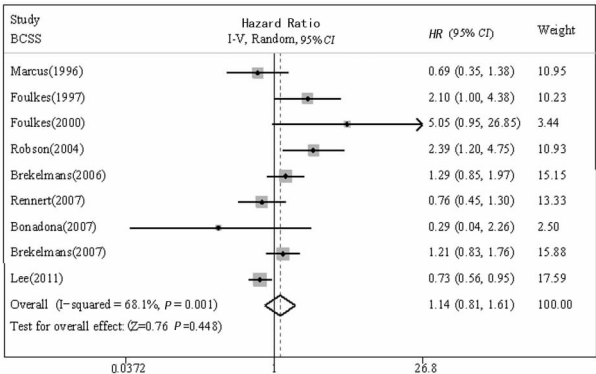


图 3 BRCA1 突变患者 BCSS 森林图

2.3.3 BRCA1 突变患者 EFS 结果 共 16 项研究包含 8 038 例患者报告了 EFS 数据,异质性检验分析显示,各研究间存在明显的异质性($P=0.000,I^2=67.6\%$),故采用随机效应模型。meta 分析结果显示,与非携带者相比,BRCA1 突变携带者与 EFS 无相关性,差异无统计学意义($HR=1.18,95\%CI:0.94\sim1.46,P=0.149$)。见图 4。

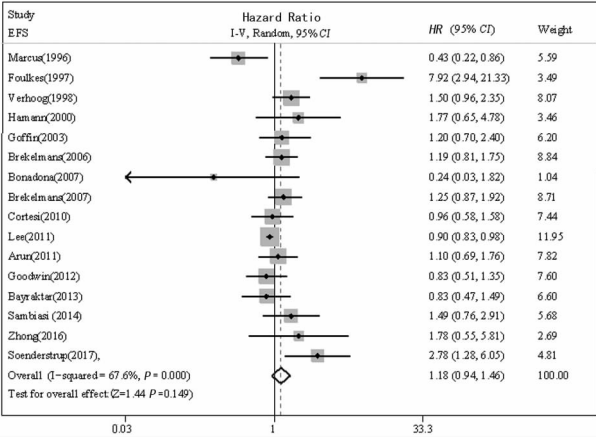


图 4 BRCA1 突变患者 EFS 森林图

2.3.4 BRCA2 突变患者 OS 结果 共 11 项研究包含 23 897 例患者报告了 OS 数据,异质性检验分析显示,各研究间存在明显的异质性($P=0.003,I^2=62.1\%$),故采用随机效应模型。meta 分析结果显示,BRCA2 突变携带者 OS 低于非携带者,差异有统计学意义($HR=1.47,95\%CI:1.06\sim2.02,P=0.020$)。见图 5。

$I^2\geq 50.0\%$ 表示各研究间存在明显的异质性,笔者进一步根据纳入研究基线不同水平,按照不同年龄、样本量大小、治疗方式和随访的时间进行亚组分析,结果显示,与年轻人相比,年龄越大(≥ 45 岁)的患者 OS 越差,而样本量越大(≥ 200),随访时间越长(≥ 5 年)的患者 OS 也越差。有内分泌治疗的患者 OS 有所改善。见表 3。

2.3.5 BRCA2 突变患者 BCSS 结果 共 4 项研究包

含 3 656 例患者报告了 BCSS 数据,异质性检验分析显示,各研究间存在明显的异质性($P=0.099,I^2=52.2\%$),故采用随机效应模型。meta 分析结果显示,与非携带者相比,BRCA2 突变携带者与 BCSS 无相关性,差异无统计学意义($HR=1.21,95\%CI:0.84\sim1.73,P=0.302$)。见图 6。

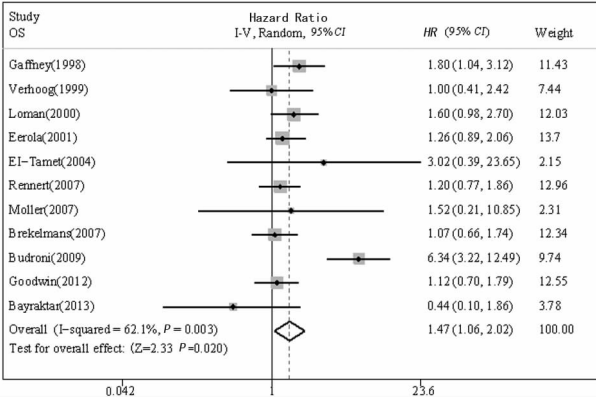


图 5 BRCA2 突变患者 OS 森林图

表 3 BRCA1 突变患者 OS 亚组分析

亚组分类	异质性检验结果			meta 分析结果		
	χ^2	P	$I^2(\%)$	合并 HR	95%CI	P
年龄(岁)						
<45	4.20	0.241	28.6	1.19	0.84~1.70	0.314
≥45	20.16	0.003	70.2	1.74	1.07~2.84	0.027
样本量(n)						
<200	0.89	0.347	0.0	0.80	0.37~1.74	0.568
≥200	23.24	0.003	65.6	1.59	1.13~2.24	0.008
随访时间(年)						
<5	2.53	0.639	0.0	1.04	0.07~1.54	0.833
≥5	20.95	0.001	76.1	1.69	1.11~2.56	0.014
有无内分泌治疗						
无	22.15	0.002	68.4	1.59	1.05~2.42	0.028
有	3.84	0.147	47.9	1.22	0.71~2.10	0.466

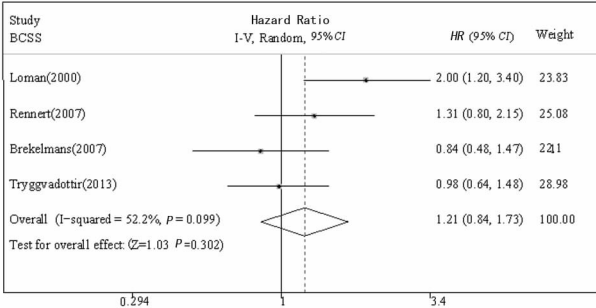


图 6 BRCA2 突变患者 BCSS 森林图

2.3.6 BRCA1 突变患者 EFS 结果 共 5 项研究包含 8 038 例患者报告了 EFS 数据,异质性检验分析显示,各研究间存在明显的异质性($P=0.320,I^2=14.8\%$),故采用固定效应模型。meta 分析结果显示,

与非携带者相比, BRCA2 突变携带者与 EFS 无相关性, 差异无统计学意义 ($HR=1.09, 95\%CI: 0.81\sim 1.47, P=0.558$)。见图 7。

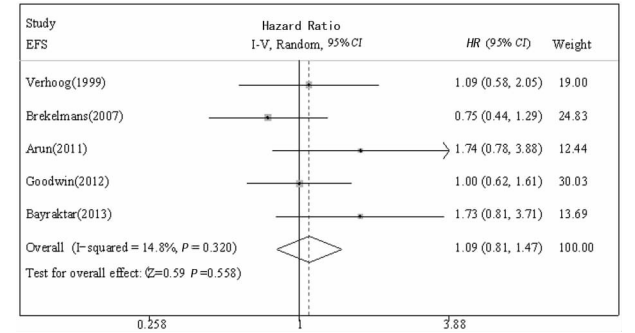


图 7 BRCA2 突变患者 EFS 森林图

2.3.7 偏移 在 BRCA1 和 BRCA2 的研究中提示各研究间异质性较大, 在 BRCA1 突变 OS 中, 绘制漏斗图显示基本对称, 没有发现发表偏倚的证据, Begg's 试验 $P=0.195$, Egger's 试验 $P=0.156$ 。在 BRCA2 突变 OS 中绘制漏斗图显示基本对称, 没有发现发表偏倚的证据, Begg's 试验 $P=0.876$, Egger's 试验 $P=0.987$ 。至于 BRCA 突变的其他存活结果, 由于包含的研究数量有限, 很难证实是否存在发表偏倚。见图 8、9。

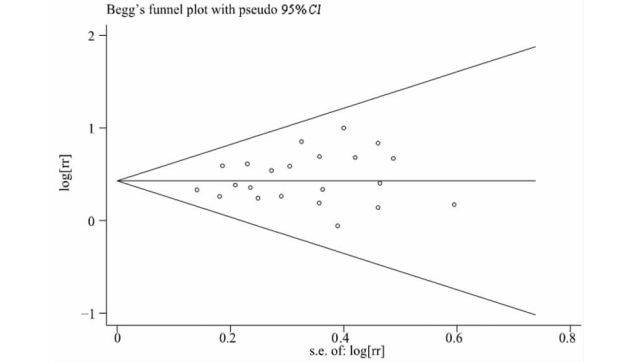


图 8 BRCA1 突变患者 OS 漏斗图

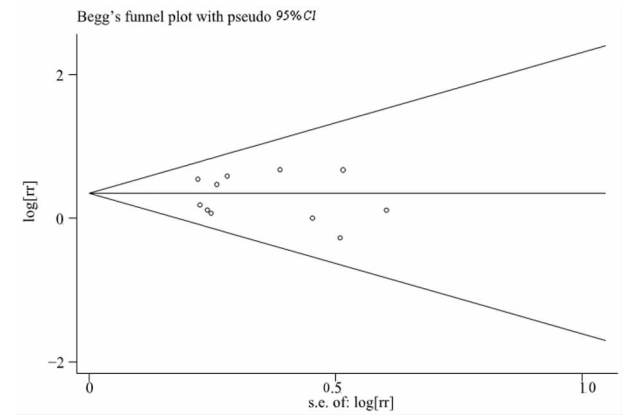


图 9 BRCA2 突变患者 OS 漏斗图

3 讨论

本研究通过系统检索 34 篇文献, 共计 35 025 例乳腺癌患者纳入到本研究中, meta 分析显示, BRCA1 和 BRCA2 的突变率分别为 5.1% 和 2.1%, 表明

BRCA 突变携带者与非携带者有不同的临床转归, BRCA1 和 BRCA2 突变均与 OS 相关 ($HR=1.63, 95\%CI: 1.33\sim 2.00, P=0.000$; $HR=1.47, 95\%CI: 1.06\sim 2.02, P=0.020$)。然而, 本 meta 分析没有发现 BRCA 基因突变与 BCSS、EFS 的显著相关性。亚组分析显示, 在 BRCA1 和 BRCA2 携带者中, 进行内分泌治疗的患者与未进行内分泌治疗的患者相比, OS 有所改善, 其部分原因是 BRCA1 和 BRCA2 突变的乳腺癌患者对内分泌治疗更敏感, 大多数 BRCA1 和 BRCA2 相关乳腺癌的患者是雌激素受体阴性, 并且在没有雌激素受体的情况下辅助内分泌治疗通常是无效的, 虽然缺乏相关内分泌治疗数据, 但一些研究已经报道了 BRCA 突变相关乳腺癌患者对一些特异性化疗药物敏感^[42-45], 特别是对聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的药物敏感^[46]。基于这些发现, BRCA 突变状态有望指导乳腺癌患者未来化疗。在 BRCA2 突变携带者中的亚组分析发现, 与年轻人相比, 年龄越大 (≥ 45 岁) 的患者 OS 越差, 而样本量越大 (≥ 200), 随访时间越长 (≥ 5 年) 的患者 OS 也越差。

通过本研究评价 BRCA1 和 BRCA2 基因突变对预后的影响, 支持 BRCA1 和 BRCA2 基因突变携带者 OS 较差的假说, 并可能是乳腺癌患者独立预后因素, 在既往 LEE 等^[47]进行的 11 项 meta 研究中评估了乳腺癌患者 BRCA 突变与生存之间的关系, 并未发现 BRCA2 突变与 OS 之间有统计学上的显著关系, BRCA1 突变携带者短期无进展, 生存较差。然而, 笔者通过更全面、更彻底的文献搜索, 此次 34 项研究的分析发现, BRCA1 突变和 BRCA2 突变都与 OS 相关, 没有发现 BRCA1 基因突变与 EFS 的显著相关性。此外, 在 ZHONG 等^[48]进行的 13 项 meta 研究基础上, 笔者增加了 19 项新的研究, 其研究结果是一致的, 研究表明 BRCA 突变与 OS 相关。

本 meta 分析研究提示各研究间异质性较大, $I^2>50.0\%$, 分析可能存在的原因: (1) 纳入人群的特征因研究而异, 样本大小、患者年龄、疾病分期和随访时间, 这在一定程度上形成了异质性的因素。(2) 研究中的测量方法不同, 这可能导致实质上的异质性。然而, 本 meta 分析使用了 Begg's 试验及 Egger's 试验来检验发表偏倚的影响, 在 BRCA1 和 BRCA2 突变 OS 中, 均没有发现发表偏倚的证据, 证实结果的可行性。

4 结论

本 meta 分析结果显示, BRCA1 和 BRCA2 基因突变与乳腺癌患者的 OS 相关, 但对其 BCSS 和 EFS 无显著影响。BRCA1 和 BRCA2 基因突变的乳腺癌患者经内分泌治疗后生存率有所改善, 结果可能对 BRCA 突变携带者的治疗和预后具有重要意义。

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] SHIOVITZ S, KORDE L A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(7):1291-1299.
- [3] WANG F, FANG Q, GE Z, et al. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: a meta-analysis from systematic review [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(3):2109-2118.
- [4] ANTONIOU A, PHAROAH P D, NAROD S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(5):1117-1130.
- [5] KING M C, MARKS J H, MANDELL J B, et al. Group NYBCS. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 [J]. *Science*, 2003, 302(4):643-646.
- [6] LAKHANI S R, GUSTERSON B A, JACQUEMIER J, et al. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(3):782-789.
- [7] MOLLER P, EVANS D G, REIS M M, et al. Surveillance for familial breast cancer: differences in outcome according to BRCA mutation status [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(5):1017-1020.
- [8] BAYRAKTAR S, GUTIERREZ-BARRERA A M, LIN H, et al. Outcome of metastatic breast cancer in selected women with or without deleterious BRCA mutations [J]. *Clin Exp metastasis*, 2013, 30(5):631-642.
- [9] NILSSON M P, HARTMAN L, IDVALL I, et al. Long-term prognosis of early-onset breast cancer in a population-based cohort with a known BRCA1/2 mutation status [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(1):133-142.
- [10] BREKELMANS C, SEYNAEVE C, MENKE-PLUYMERS M, et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(3):391-400.
- [11] BARANYAK Z, MADARAS L, TOKES A, et al. Cases of early-onset breast cancer in Hungary: retrospective analysis of immunohistochemistry (IHC) and family-history data-assessing the risk of carrying BRCA1 and BRCA2 mutation [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(Suppl 1):S360.
- [12] LEE L J, ALEXANDER B, SCHNITT S J, et al. Clinical outcome of triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers and noncarriers [J]. *Cancer*, 2011, 117(14):3093-3100.
- [13] GOODWIN P J, PHILLIPS K A, WEST D W, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international prospective breast cancer family registry population-based cohort study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(1):19-26.
- [14] HUZARSKI T, BYRSKI T, GRONWALD J, et al. Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26):3191-3196.
- [15] TRYGGVADOTTIR L, OLAFSDOTTIR E J, OLAFSDOTTIR G H, et al. Tumour diploidy and survival in breast cancer patients with BRCA2 mutations [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 140(2):375-384.
- [16] SAMBIASI D, LAMBO R, PILATO B, et al. BRCA1/2 and clinical outcome in a monoinstitutional cohort of women with hereditary breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(1):365-369.
- [17] VERONESI A, DE GIACOMI C, MAGRI M D, et al. Familial breast cancer: characteristics and outcome of BRCA1-2 positive and negative cases [J]. *BMC Cancer*, 2005, 4(5):70.
- [18] GONZALEZ-ANGULO A M, TIMMS K M, LIU S Y, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(5):1082-1089.
- [19] STANG A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9):603-605.
- [20] MARCUS J N, WATSON P, PAGE D L, et al. Hereditary breast cancer-pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage [J]. *Cancer*, 1996, 77(4):697-709.
- [21] FOULKES W D, WONG N, BRUNET J S, et al. Germline BRCA1 mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenazi Jewish women with breast cancer [J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 3(12 Pt 1):2465-2469.
- [22] JOHANSSON O T, RANSTAM J, BORG A, et al. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(2):397-404.
- [23] GAFFNEY D K, BROHET R M, LEWIS C M, et al. Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations [J]. *Radiother Oncol*, 1998, 47(2):129-136.
- [24] ANSQUER Y, GAUTIER C, FOURQUET A, et al. Survival in early-onset BRCA1 breast-cancer patients [J]. *Lancet*, 1998, 351(1352):352-541.
- [25] VERHOOG L C, BREKELMANS C T, SEYNAEVE C, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1 [J]. *Lancet*, 1998, 351(999):316-321.
- [26] VERHOOG L C, BREKELMANS C T, SEYNAEVE C, et al. Survival in hereditary breast cancer associated with

- germline mutations of BRCA2[J]. J Clin Oncol, 1999, 17 (11): 3396-3402.
- [27] STOPPA-LYONNET D, ANSQUER Y, DREYFUS H, et al. Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations[J]. J Clin Oncol, 2000, 18 (24): 4053-4059.
- [28] LOMAN N, JOHANSSON O, BENDAHL P O, et al. Prognosis and clinical presentation of BRCA2-associated breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2000, 36(11): 1365-1373.
- [29] HAMANN U, SINN H P. Survival and tumor characteristics of German hereditary breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2000, 59(2): 185-192.
- [30] EEROLA H, VAHTERISTO P, SARANTAUS L, et al. Survival of breast cancer patients in BRCA1, BRCA2, and non-BRCA1/2 breast cancer families: a relative survival analysis from Finland[J]. Int J Cancer, 2001, 93(3): 368-372.
- [31] MOLLER P, BORG A, EVANS D G, et al. Survival in prospectively ascertained familial breast cancer: analysis of a series stratified by tumour characteristics, BRCA mutations and oophorectomy[J]. Int J Cancer, 2002, 101(6): 555-559.
- [32] GOFFN J R, CHAPPUIS P O, BÉGIN L R, et al. Impact of germline BRCA1 mutations and over expression of p53 on prognosis and response to treatment following breast carcinoma[J]. Cancer, 2003, 97(3): 527-536.
- [33] ROBSON M E, CHAPPUIS P O, SATAGOPAN J, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment [J]. Breast Cancer Res, 2004, 6(1): R8-R17.
- [34] EL-TAMER M, RUSSO D, TROXEL A, et al. Survival and recurrence after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers[J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(2): 157-164.
- [35] RENNERT G, BISLAND-NAGGAN S, BARNETT-GRI-NESS O A, et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations[J]. N Engl J Med, 2007, 357(2): 115-123.
- [36] BONADONA V, DUSSART-MOSER S, VOIRIN N A, et al. Prognosis of early-onset breast cancer based on BRCA1/2 mutation status in a French population-based cohort and review[J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 101 (2): 233-245.
- [37] BUDRONI M, CESARACCIO R, COVIELLO V, et al. Role of BRCA2 mutation status on overall survival among breast cancer patients from Sardinia [J]. BMC Cancer, 2009, 9(1): 62.
- [38] CORTESI L, MASINI C, CIRILLI C, et al. Favourable ten-year overall survival in a caucasian population with high probability of hereditary breast cancer[J]. BMC Cancer, 2010, 10(1): 90.
- [39] ARUN B, BAYRAKTAR S, LIU D D, et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: a single-institution experience[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(28): 3739-3746.
- [40] ZHONG X R, DONG Z W, DONG H, et al. Prevalence and prognostic role of BRCA1/2 variants in unselected Chinese breast cancer patients[J]. PLoS One, 2016, 11 (6): e0156789. .
- [41] SOENDERSTRUP I, LAENKHOLM A V, JENSEN M, et al. Clinical and molecular characterization of BRCA-associated breast cancer: results from the DBCG[J]. Acta Oncol (Madr), 2018, 57(1): 95-101.
- [42] BYRSKI T, HUZARSKI T, DENT R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 115(2): 359-363.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] WEN J, LI R, LU Y, et al. Decreased BRCA1 confers tamoxifen resistance in breast cancer cells by altering estrogen receptor-coregulator interactions [J]. Oncogene, 2009, 28(4): 575-586.
- [46] FONG P C, BOSS D S, YAP T A, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers[J]. N Engl J Med, 2009, 361(2): 123-134.
- [47] LEE E H, PARK S K, PARK B, et al. Effect of BRCA1/2 mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 122(1): 11-25.
- [48] ZHONG Q, PENG H L, ZHAO X, et al. Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(1): 211-220.

(收稿日期: 2019-02-24 修回日期: 2019-05-17)