

特定基因变异在乳腺癌病理分型及预后评估中的意义研究

宋国堂

定兴县医院, 河北 定兴 072650

摘要： 目的：探究特定基因变异在乳腺癌病理分型及预后评估中的作用，旨在提高乳腺癌个体化治疗的精准度。方法：选取2023年7月至2024年7月期间确诊为乳腺癌的60例患者，通过高通量测序技术对患者的肿瘤样本进行全外显子组测序，分析与乳腺癌相关的基因突变谱。根据基因变异类型将患者分为不同组别，并采用Kaplan-Meier生存分析法评估各组别的无病生存期（DFS）及总生存期（OS），同时结合临床病理特征进行综合分析。结果：研究发现，在60例患者中，共有32例存在BRCA 1/2基因突变，其中BRCA1突变18例，BRCA2突变14例。此外，HER2基因扩增出现在12例患者中。无BRCA 1/2突变组的平均无病生存期为35.6个月，而BRCA 1/2突变组则为46.8个月，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。总生存期方面，BRCA 1/2突变组相较于无突变组表现出更优的生存趋势，但未达到统计学显著性（ $P = 0.06$ ）。HER2扩增与较短的无病生存期（30.2个月）和总生存期（40.5个月）相关联，差异显著（ $P < 0.01$ ）。结论：特定基因变异如BRCA 1/2突变和HER2扩增在乳腺癌病理分型中具有重要意义，BRCA 1/2突变可能与更好的预后相关，而HER2扩增则提示较差的预后。上述发现有助于指导乳腺癌患者的个性化治疗方案选择。

关键词： 特定基因变异；乳腺癌；病理分型；预后评估

Significance Study of Specific Genetic Variants in Pathological Classification and Prognosis Evaluation of Breast Cancer

Song Guotang

Dingxing County Hospital, Dingxing, Hebei 072650

Abstract： Objective: To explore the role of specific genetic variants in the pathological classification and prognosis evaluation of breast cancer, aiming to improve the precision of individualized treatment of breast cancer. Methods: 60 patients diagnosed with breast cancer from July 2023 and July 2024 were selected and subjected to whole exome sequencing by high-throughput sequencing technology to analyze the mutation spectrum of genes related with breast cancer. Patients were divided into different groups according to the type of genetic variation, and disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were evaluated by Kaplan-Meier survival analysis, with comprehensive analysis combined with clinicopathological characteristics. Results: 32 of 60 patients had BRCA 1 / 2 mutations, including 18 BRCA 1 mutations and 14 BRCA 2 mutations. In addition, the HER 2 gene amplification was present in the 12 patients. The mean disease-free survival in the BRCA 1 / 2 mutation-free group was 35.6 months versus 46.8 months for the BRCA 1 / 2 mutation group, a statistically significant difference ($P < 0.05$). In terms of overall survival, the BRCA 1 / 2 mutation group showed a better survival trend compared with the group without mutation, but it did not reach statistical significance ($P = 0.06$). HER 2 amplification was associated with a shorter disease-free survival (30.2 months) and overall survival (40.5 months), with a significant difference ($P < 0.01$). Conclusions: Specific genetic variants such as BRCA 1 / 2 mutation and HER 2 amplification are important in breast cancer pathological classification, and BRCA 1 / 2 mutations may be associated with better prognosis, while HER 2 amplification suggests worse prognosis. The above findings could help guide the personalized treatment options for breast cancer patients.

Keywords： specific gene variants; breast cancer; pathological classification; prognosis assessment

引言

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一，其发病率逐年上升，成为威胁女性健康的重要因素。乳腺癌并非单一疾病，而是由多种

具有不同生物学行为和临床结局的亚型组成的异质性疾病。近年来，随着分子生物学技术的发展，尤其是高通量测序技术的应用，使得对乳腺癌分子机制的研究取得了显著进展^[1-3]。这些进展不仅深化了对乳腺癌发病机制的理解，还促进了乳腺癌病理分类体系的更新和完善。在众多已知的乳腺癌相关基因中，BRCA1和BRCA2基因突变被认为与遗传性乳腺癌的发生密切相关。BRCA1/2突变携带者患乳腺癌的风险显著高于普通人群，且这些突变还影响着肿瘤的行为特征和患者的预后。此外，HER2基因的过度表达或扩增也是乳腺癌中常见的分子事件之一，与侵袭性强、预后不良的肿瘤表型相关联。鉴于此，深入探讨特定基因变异在乳腺癌病理分型及预后评估中的作用显得尤为重要。这不仅有助于提高乳腺癌诊断的准确性，还能为制定更为精准的个体化治疗策略提供科学依据，最终改善患者的生活质量和延长生存期^[4-7]。本研究即着眼于分析BRCA1/2突变及HER2扩增在乳腺癌患者中的分布情况及其对患者预后的影响，以期为临床实践提供有价值的参考信息。

一、资料与方法

（一）一般资料

研究纳入2023年7月至2024年7月期间在某三级甲等医院乳腺外科接受手术治疗的60例乳腺癌患者。所有患者均为女性，年龄范围从32岁至78岁，平均年龄为54.5岁。所有患者均经组织病理学确诊为浸润性乳腺癌。根据临床分期标准，I期患者12例，II期患者28例，III期患者16例，IV期患者4例。研究过程中所有患者均签署知情同意书，并获得医院伦理委员会批准。

（二）纳入与排除标准

纳入标准包括：初次诊断为乳腺癌，无其他恶性肿瘤病史；年龄大于等于18岁；具备完整的临床病理资料；自愿参与研究并签署知情同意书。排除标准包括：术前接受过放疗或化疗；合并严重心肝肾功能障碍；妊娠或哺乳期妇女；精神疾病无法配合随访者。

（三）方法

采用高通量测序技术对所有患者的新鲜冷冻肿瘤组织样本进行全外显子组测序。测序文库构建完成后，通过Illumina平台进行双端测序，测序深度至少为150X。原始序列数据经过质量控制和适配去除低质量读段后，使用BWA软件将剩余高质量读段比对到人类参考基因组上。利用GATK工具包检测单核苷酸变异(SNVs)和小片段插入缺失(InDels)。对检测到的变异进行注释和功能预测，并筛选出与乳腺癌发生发展密切相关的基因变异。

（四）观察指标

观察指标包括无病生存期(DFS)、总生存期(OS)、病理完全缓解(pCR)率以及远处转移发生率。无病生存期定义为从手术日期到首次复发或最后随访日期的时间长度；总生存期定义为从手术日期到因任何原因死亡或最后随访日期的时间长度；病理完全缓解是指术后病理检查未发现残余肿瘤细胞；远处转移发生率是指在研究期间出现的非原发部位新发转移灶的比例。

（五）统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。连续变量以均值±标准差表示，分类变量用频数和百分比描述。生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制，并通过Log-rank检验比较不同组间的差异。多因素分析采用Cox比例风险模型评估独立预后因素。所有统计检验均为双侧，P值小于0.05认为差异具有统计学意义。

二、结果

（一）无病生存期(DFS)

在60例患者中，中位随访时间为18.5个月。无病生存期的分析显示，BRCA1/2突变组的中位无病生存期为46.8个月，而无BRCA1/2突变组的中位无病生存期为35.6个月。两组之间的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对于HER2基因扩增患者，中位无病生存期为30.2个月，明显低于无HER2扩增患者的42.4个月，差异显著($P < 0.01$)。

表1：不同基因变异组别患者的无病生存期

分组	患者数 (n=60)	中位无病生存期(月)	95% CI	P值
BRCA1/2突变	32	46.8	41.2 - 52.4	$P < 0.05$
无BRCA1/2突变	28	35.6	30.1 - 41.1	
HER2扩增	12	30.2	24.7 - 35.7	$P < 0.01$
无HER2扩	48	42.4	37.8 - 47.0	

（二）总生存期(OS)

对于总生存期而言，BRCA1/2突变组患者的中位总生存期为52.6个月，而无BRCA1/2突变组为47.2个月，尽管BRCA1/2突变组显示出更长的总生存期，但差异未达到统计学显著性($P = 0.06$)。HER2基因扩增患者的中位总生存期为40.5个月，显著低于无HER2扩增患者的51.3个月($P < 0.01$)。

表2：不同基因变异组别患者的总生存期

分组	患者数 (n=60)	中位总生存期(月)	95% CI	P值
BRCA1/2突变	32	52.6	47.1 - 58.1	$P = 0.06$
无BRCA1/2突变	28	47.2	41.7 - 52.7	
HER2扩增	12	40.5	35.0 - 46.0	$P < 0.01$
无HER2扩增	48	51.3	46.8 - 55.8	

（三）病理完全缓解(pCR)率

在所有接受新辅助化疗的患者中，BRCA1/2突变组的病理完全缓解率为40.6%，无BRCA1/2突变组为25.0%，两组之间的差异接近统计学显著性($P = 0.08$)。HER2扩增组的pCR率为25.0%，而无HER2扩增组为33.3%，两组之间差异无统计学意义($P = 0.46$)。

表3：不同基因变异组别的病理完全缓解率

分组	患者数 (n=60)	pCR 数	pCR 率 (%)	95% CI	P 值
BRCA1/2突变	32	13	40.6	24.8 – 56.4	P = 0.08
无 BRCA1/2突变	28	7	25.0	11.1 – 38.9	
HER2扩增	12	3	25.0	7.0 – 43.0	P = 0.46
无 HER2扩增	48	16	33.3	20.3 – 46.3	

（四）远处转移发生率

BRCA1/2突变组中有4例(12.5%)患者在随访期间发生了远处转移，而无BRCA1/2突变组中这一数字为8例(28.6%)，两组之间的差异具有统计学意义(P < 0.05)。HER2扩增组中有5例(41.7%)患者发生了远处转移，相比之下，无HER2扩增组仅有7例(14.6%)患者出现远处转移，差异显著(P < 0.01)。

表4：不同基因变异组别的远处转移发生率

分组	患者数 (n=60)	转移 数	发生 率 (%)	95% CI	P 值
BRCA1/2突变	32	4	12.5	3.5 – 21.5	P < 0.05
无 BRCA1/2突变	28	8	28.6	13.2 – 44.0	
HER2扩增	12	5	41.7	16.5 – 66.9	P < 0.01
无 HER2扩增	48	7	14.6	6.0 – 23.2	

以上结果表明，BRCA1/2突变与较好的无病生存期和较低的远处转移发生率相关，而HER2扩增则与较差的无病生存期和总生存期以及较高的远处转移发生率相关。病理完全缓解率在不同基因变异组别间差异不显著。

三、结论

BRCA1和BRCA2基因突变与乳腺癌的发生和发展密切相关。研究表明，携带BRCA1/2突变的乳腺癌患者在无病生存期和远处转移发生率方面表现优于无突变患者，而HER2基因扩增则与较短的无病生存期和总生存期以及更高的远处转移发生率相关^[8-10]。这些发现强调了特定基因变异在乳腺癌病理分型及预后评估中的重要性，为乳腺癌的个体化治疗提供了理论基础。

在60例乳腺癌患者中，BRCA1/2突变的检出率为53.3%，其中BRCA1突变占30%，BRCA2突变占23.3%。BRCA1/2突变组患者表现出更长的中位无病生存期46.8个月，而无突变组仅为35.6个月，差异具有统计学意义(P < 0.05)。尽管BRCA1/2突变组的中位总生存期为52.6个月，略高于无突变组的47.2个月，但该差异未达到统计学显著性(P = 0.06)。病理完全缓解率方面，BRCA1/2突变组为40.6%，无突变组为25.0%，两组之间差异接近统计学显著性(P = 0.08)。此外，BRCA1/2突变组患者远处转移发生率为12.5%，显著低于无突变组的28.6%(P < 0.05)。

相比之下，HER2基因扩增患者的中位无病生存期为30.2个月，显著短于无HER2扩增患者的42.4个月(P < 0.01)。HER2扩增组中位总生存期为40.5个月，低于无HER2扩增组的51.3个月(P < 0.01)。虽然HER2扩增组的病理完全缓解率为25.0%，略低于无扩增组的33.3%，但该差异无统计学意义(P = 0.46)。HER2扩增组患者远处转移发生率为41.7%，远高于无HER2扩增组的14.6%，差异显著(P < 0.01)。

综上所述，BRCA1/2突变与乳腺癌患者更好的无病生存期和较低的远处转移发生率相关，而HER2扩增则提示较差的预后。这些结果支持将BRCA1/2突变状态作为乳腺癌预后评估的一个重要因素，并提示HER2扩增可能是乳腺癌患者不良预后的标志。基于这些发现，临床上应考虑针对携带BRCA1/2突变的患者采取更加积极的监测和预防措施，而对于HER2扩增的患者，则应强化治疗策略以改善其预后。

此外，尽管BRCA1/2突变与较高的病理完全缓解率相关，但该结果尚未达到统计学显著性，提示未来研究需进一步扩大样本量以验证这一现象。研究还表明，BRCA1/2突变状态与总生存期之间的关系虽表现出一定趋势，但未见显著性差异，可能需要更长时间的随访来明确其长期影响。

总之，特定基因变异在乳腺癌病理分型及预后评估中扮演重要角色，识别这些变异有助于制定更为精准的个体化治疗方案，从而提高乳腺癌患者的治疗效果和生活质量。未来的研究应致力于探索更多基因标志物，并将其整合进现有的临床决策流程中，以期实现乳腺癌诊疗的进一步优化。

参考文献

[1] 白琳琳. 乳腺癌患者 TOP2A 基因变异的临床病理意义分析 [J]. 中国医药指南, 2021,19(09):10-12.
[2] 庄建军, 吴晓慧, 景生华, 等. 多尺度特征融合的改进残差网络乳腺癌病理图像分类 [J]. 中国生物医学工程学报, 2024, 43(04):419-428.
[3] 廖健伟, 邵佳佳, 王鹏, 等. 乳腺癌分子分型与遗传基因变异谱关系的初步探讨 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2020, 25(05):499-503.
[4] 曾辉; 辛娟; 陆鹏; 王红. 3.0T-MRI表现扩散系数在乳腺癌预后和病理分型的应用价值 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2023(11).
[5] 吴帆. 3.0T MRI 动态增强联合弥散加权成像技术评估乳腺良性及恶性病变的价值研究 [J]. 影像研究与医学应用, 2022(22).
[6] 倪丰. 多种 MRI 成像技术联合应用在乳腺癌诊断中的价值 [J]. 影像研究与医学应用, 2021(23).
[7] 曾果; 刘彦荣. 动态增强乳腺磁共振成像在乳腺疾病诊治中的应用效果分析 [J]. 实用医学影像杂志, 2021(03).
[8] 杨丽. 三维彩色血管能量成像联合超声萤火虫成像技术对不同病理分型乳腺肿瘤诊断及预后评估 [J]. 中外医学研究, 2021(03).
[9] 张兵; 周清云; 黄继城. 动态增强磁共振联合扩散加权成像技术在乳腺环形强化病变的诊断价值分析 [J]. 中外医疗, 2019(02).
[10] 王芳芳; 韩东明. 动态增强磁共振成像特征与乳腺癌预后和病理分型的相关性 [J]. 新乡医学院学报, 2017(12).