

DNA 损伤同源重组修复相关蛋白在软组织平滑肌肉瘤中的表达及其预后意义

郝梦泽,李 锋,邢培培,李 婷,杨吉龙

(天津医科大学肿瘤医院,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,
天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

摘 要: [目的] 探讨 DNA 损伤同源重组修复相关蛋白在软组织平滑肌肉瘤 (leiomyosarcoma, LMS) 中的表达及其预后意义。 [方法] 采用免疫组化 SP 法检测 61 例 LMS 中 RAD51 重组酶 (RAD51)、RAD52 同源 DNA 修复蛋白 (RAD52)、ATM 丝氨酸/苏氨酸 (ATM) 及 ATR 丝氨酸/苏氨酸 (ATR) 的表达。 [结果] 61 例 LMS 患者的 1 年、5 年和 10 年生存率分别为 87%、46% 和 19%; 中位生存期 (overall survival, OS) 为 44.7 个月, 中位无病生存期 (disease-free survival, DFS) 为 30.3 个月, 中位无进展生存期 (progress-free survival, PFS) 为 17.0 个月。 LMS 中 RAD51、RAD52、ATM 及 ATR 的阳性表达率分别为 45.9% (28/61)、62.3% (38/61)、16.4% (10/61) 和 60.7% (37/61)。 Kaplan-Meier 分析显示 RAD51、RAD52、ATM 和 ATR 是影响 LMS 患者 OS 的重要因素 ($P < 0.05$)。 Cox 回归分析显示 RAD52、ATM 和 ATR 是影响 LMS 患者 OS 的独立预后因子 ($P < 0.05$)。 此外, ATM 是 LMS 患者 DFS 的独立影响因子 ($P < 0.05$), 而 RAD52 是 PFS 的独立影响因子 ($P < 0.05$)。 [结论] DNA 损伤同源重组修复相关蛋白 RAD52、ATM 和 ATR 可作为评估 LMS 预后的独立因子。

关键词: 软组织平滑肌肉瘤; RAD51 重组酶; RAD52 同源 DNA 修复蛋白; ATM 丝氨酸/苏氨酸; ATR 丝氨酸/苏氨酸

中图分类号: R738.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)11-0937-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.11.B001

Expression of DNA Damage Homologous Recombination Repair Related-Proteins in Soft Tissue Leiomyosarcoma and Its Clinical Significance

HAO Meng-ze, LI Feng, XING Pei-pei, et al.

(Tianjin Medical University Cancer Hospital & Institute, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin's Clinical Research Center for Malignant Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract: [Objective] To explore the correlation of the expression of DNA damage homologous recombination repair related-proteins in soft tissue leiomyosarcoma (LMS), as well as its relationship with patients' clinical prognosis. [Methods] 61 cases of LMS formalin-fixed paraffin-embedded tissue microarray to detect the expression of LMS in RAD51 recombinase (RAD51), RAD52 homolog, DNA repair protein (RAD52), ATM serine/threonine (ATM) and ATR serine/threonine (ATR) were using immunohistochemistry SP method. [Results] The 1-year, 5-year and 10-year survival rates of 61 soft tissue LMS patients were 87%, 46% and 19%, respectively. Moreover, the median OS time was 44.7 months, median DFS time was 30.3 months and median PFS time was 17.0 months. The positive expression rates of RAD51, RAD52, ATM and ATR in LMS were 45.9% (28/61), 62.3% (38/61), 16.4% (10/61) and 60.7% (37/61), respectively. Kaplan-Meier analyses indicated that RAD51, RAD52, ATM and ATR were all important prognosticators on OS of LMS patients ($P < 0.05$). Furthermore, Cox regression method showed that RAD52, ATM and ATR were independent prognostic factors in LMS patients with OS ($P < 0.05$). Moreover, ATM was the independent prognostic predictors of LMS patients' DFS ($P < 0.05$) and RAD52 with the PFS ($P < 0.05$). [Conclusion] DNA damage homologous recombination repair proteins RAD52, ATR and ATM could act as the independent prognostic factors for soft tissue LMS patients.

Subject words: leiomyosarcoma; RAD51 recombinase; RAD52 homolog; DNA repair protein; ATM serine/threonine; ATR serine/threonine

基金项目: 国家自然科学基金 (81372872)

通讯作者: 杨吉龙, 主任医师, 博士; 天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市河西区体院北环湖西路 (300060); E-mail: yangjilong@tjmuch.com

收稿日期: 2016-11-12; **修回日期:** 2017-05-25

软组织平滑肌肉瘤(soft tissue leiomyosarcoma, LMS)是一种较少见但恶性程度较高的软组织肉瘤,典型起源多来自胃肠道或软组织的平滑肌细胞(子宫平滑肌肉类除外),约占所有软组织肉瘤的5%~10%^[1-3]。软组织LMS发病范围广泛,可发生于任何含有平滑肌的器官或组织中,最常见于腹膜后,其次是大血管壁和下肢软组织^[4-6]。手术广泛切除肿瘤病灶是软组织LMS的主要治疗手段,但由于传统的辅助治疗如化疗和放疗敏感性较差,且靶向治疗的优势也不明显,故平滑肌肉瘤的预后较差,5年生存率约为64%^[7-10]。因此,迫切需要探讨LMS的演进机制、明确其放化疗敏感性差的原因,为寻找新的治疗靶点及预后因素奠定基础。DNA损伤修复的信号通路在维持基因组的稳定性、肿瘤发生发展和治疗等方面均有密切的关系^[11-15]。本研究以软组织LMS作为研究对象,通过免疫组织化学染色方法观察分析DNA损伤同源重组修复相关蛋白RAD51、RAD52、ATM和ATR在LMS中的表达,并结合临床病例因素进行预后分析,寻找软组织平滑肌肉瘤的预后因素。

1 资料与方法

1.1 平滑肌肉瘤组织标本的芯片制作

61例原发性软组织LMS(子宫平滑肌肉瘤除外)标本选自2000年1月到2012年12月期间在天津医科大学肿瘤医院接受手术的患者并经过病理确诊的组织蜡块,所有标本常规取材,10%甲醛液固定,石蜡包埋,并由病理科医师定位,取直径2mm厚4μm肿瘤组织,制成组织芯片。

1.2 实验试剂及方法

鼠单抗RAD51(ab213),兔多抗RAD52(ab61211)和鼠单抗ATM(ab78)均购自英国Abcam公司,兔单抗ATR(PSR70203)购自美国Sigma-Aldrich公司。RAD51抗体稀释比1:300, RAD52抗体稀释比1:75, ATR抗体稀释比1:2000, ATM抗体稀释比1:1000。SP免疫组化试剂盒, DAB显色试剂盒和二抗均购自北京中杉试剂公司。实验步骤依照说明书进行。RAD51、RAD52、ATR和ATM均采用乳腺癌组织切片作阳性对照, PBS替代一抗作阴性对照。

1.3 判读标准

免疫组化阳性结果评判标准采用半定量评分:

随机观察10个高倍视野($\times 400$),每个视野计数100个细胞,分别观察染色强度和阳性细胞占肿瘤细胞总数的比例。RAD51、ATR和ATM阳性表达于细胞核和细胞质, RAD52阳性表达主要在细胞质,呈黄色-棕黄色颗粒。染色强度评分:无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;阳性细胞比例:阳性细胞 $\leq 5\%$ 为0分, 6%~25%为1分, 26%~50%为2分, $> 50\%$ 为3分。两项评分相乘得分来判定阳性结果:0~2分为阴性, 3~9分为阳性。

1.4 随访

对61例LMS患者进行随访,随访时间从患者病理确诊LMS之日起至死亡或至2015年6月末次随访日截止,随访期间无失访。

1.5 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件进行分析。RAD51、RAD52、ATR和ATM表达的阳性率与LMS的临床病理特征采用 χ^2 检验,四种蛋白在LMS中表达相关性采用Spearman等级相关性分析;生存分析采用Kaplan-Meier法预估生存曲线, Log-rank检验进行单因素分析;Cox回归法进行多因素分析预测独立预后因子。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 软组织平滑肌肉瘤患者的临床资料

2000年1月至2012年6月手术切除的软组织平滑肌肉瘤石蜡包埋组织61例,男性18例,女性43例。患者年龄19~90岁,平均年龄55岁;高分化肿瘤39例,中/低分化肿瘤22例;典型性LMS 40例,上皮/多形型LMS 21例;腹膜后肿物25例,内脏器官(非子宫)肿物25例,皮肤肿物11例;按AJCC分期I~II期33例, III~IV期28例;61例患者术前均未行放疗或化疗,16例晚期患者行姑息性手术切除,术后进行化疗+放疗4例,仅化疗16例,仅放疗3例,化疗方案使用铂类药物7例,吉西他滨7例,异环磷酰胺6例。

截至到最后一次随访,61例患者中41例死亡,10例带瘤生存,10例无瘤生存;43例出现复发转移,18例无复发转移(Table 1)。

61例平滑肌肉瘤患者的1年、5年和10年生存率分别为87%、46%和19%;中位生存期(overall

Table 1 Soft tissue leiomyosarcoma patient characteristics

Variable		N(%)	Median-OS (month)	P	Median-DFS (month)	P	Median-PFS (month)	P
Age(years old)	≤55	29(47.5)	44.9	0.981	26.0	0.640	17.8	0.789
	>55	32(52.5)	44.6		34.3		16.5	
Gender	Male	18(29.5)	73.0	0.618	70.6	0.035	23.1	0.277
	Female	43(70.5)	40.1		24.0		16.5	
Tumor type	Spindle	39(63.9)	71.9	0.050	38.1	0.057	17.2	0.387
	Epithelial/Polymorphic	22(36.1)	30.0		23.4		16.8	
Differentiation	High	39(63.9)	78.0	0.000	38.1	0.037	25.8	0.000
	Moderate/Low	22(36.1)	22.3		21.0		10.5	
Location	Retroperitoneal	25(41.0)	34.5	0.449	32.0	0.590	16.1	0.752
	Viscera	25(41.0)	43.3		20.6		15.7	
	Cutaneous	11(18.0)	78.8		39.4		19.6	
Tumor size(cm)	<5	18(29.5)	94.0	0.000	60.4	0.005	19.5	0.089
	5~10	20(32.8)	46.3		40.4		25.9	
	>10	23(37.7)	25.5		19.2		10.2	
Postoperative Therapy	Non-chemotherapy	41(67.2)	24.0	0.605	20.0	0.263	12.5	0.230
	Chemotherapy	20(32.8)	60.5		36.1		19.8	
Metastasis and Recurrence	No	18(29.5)	64.3	0.261	108.0	0.000	19.0	0.840
	Yes	43(71.5)	39.5		21.0		16.2	
AJCC stage	I	6(9.8)	120.0	0.000	100.7	0.022	–	0.080
	II	27(44.3)	68.5		29.3		24.3	
	III	12(19.7)	24.0		18.0		14.8	
	IV	16(26.2)	16.8		–		10.7	

survival, OS)为 44.7 个月,中位无病生存期(disease-free survival, DFS)为 30.3 个月,中位无进展生存期(progress-free survival, PFS)为 17.0 个月。

2.2 RAD51、RAD52、ATM 和 ATR 在 LMS 组织芯片中的表达

RAD51、ATM 和 ATR 阳性表达于细胞核和细胞质, RAD52 阳性表达主要在细胞质(Figure 1 A~D)。61 例 LMS 的组织芯片中 RAD51、RAD52、ATM 及 ATR 的阳性表达分别为 28 例、38 例、10 例和 37 例,阳性表达率分别为 45.9%、62.3%、16.4%和 60.7%。

RAD52 在复发转移的 LMS 组织中阳性表达率高于未出现复发转移的组织中 (74.4% vs. 33.3%, $P=0.003$)。而 RAD52 表达与患者的性别、年龄、肿瘤细胞分型、分化程度、原发部位及肿瘤大小无统计学意义相关。同时 RAD51、ATM 和 ATR 在 LMS 的表达与患者的性别、年龄、肿瘤细胞分型、分化程度、原发部位及肿瘤大小无统计学相关(Table 2)。

2.3 LMS 组织中 RAD51、RAD52、ATR 和 ATM 表达相关性

经 Spearman 相关分析, 在 LMS 组织中 RAD51 与 RAD52 的阳性表达呈正相关($r=0.581$, $P<0.001$),

RAD51 与 ATM 的阳性表达呈正相关 ($r=0.303$, $P=0.018$), RAD51 与 ATR 的阳性表达呈正相关 ($r=0.338$, $P=0.008$), RAD52 与 ATM 及 ATR 的阳性表达也均呈正相关($r=0.344$, $P=0.007$; $r=0.343$, $P=0.007$)。

2.4 RAD51、RAD52、ATM 和 ATR 表达与生存预后的关系

Kaplan-Meier 生存分析结果显示 RAD51、RAD52、ATM 和 ATR 的阳性表达与 LMS 患者的总生存期有显著性相关(P 均 <0.05)。RAD51 阳性表达的患者中位生存期较 RAD51 阴性患者显著性降低 (37.9 个月 vs. 80.8 个月), 而 RAD52 阳性表达的患者中位生存期也显著性少于 RAD52 阴性患者 (37.4 个月 vs. 87.4 个月)。ATM 阳性表达的患者中位生存期显著性少于 ATM 阴性表达的患者 (20.0 个月 vs. 47.3 个月), ATR 阳性表达的患者中位生存期也显著性少于 ATR 阴性表达的患者 (37.1 个月 vs. 77.3 个月)(Figure 2 A~D)

Cox 多因素分析的结果显示: 肿瘤大小(<5 cm vs. $5\sim10$ cm, $HR=3.75$, $P=0.022$; <5 cm vs. >5 cm, $HR=8.08$, $P<0.001$)、肿瘤类型($HR=3.20$, $P=0.010$)、分化程度 ($HR=4.71$, $P=0.003$)、临床分期 ($HR=12.83$, $P<$

Table 2 The expression of RAD51,RAD52,ATM and ATR in soft tissue LMS and its correlations with different clinical features

Variable		RAD51				RAD52				ATM				ATR			
		(+)	(-)	χ^2	P	(+)	(-)	χ^2	P	(+)	(-)	χ^2	P	(+)	(-)	χ^2	P
N		28	33			38	23			10	51			37	24		
Age(years old)	≤55	12	17	0.46	0.50	15	14	2.63	0.11	5	24	0.03	0.87	17	12	0.10	0.76
	>55	16	16			23	9			5	27			20	12		
Gender	Male	9	9	0.17	0.68	12	6	0.21	0.65	4	14	0.63	0.43	28	15	1.22	0.27
	Female	19	24			26	17			6	37			9	9		
Tumor type	Spindle	16	23	1.04	0.31	24	15	0.03	0.87	7	32	0.19	0.66	22	17	0.82	0.37
	Epithelial/Polymorphic	12	10			14	8			3	19			15	7		
Differentiation	High	19	20	0.35	0.56	24	15	0.03	0.87	7	32	0.19	0.66	23	16	0.13	0.72
	Moderate/Low	9	13			14	8			3	19			14	8		
Location	Retroperitoneal	15	10	3.39	0.07	17	8	0.59	0.44	5	20	0.40	0.53	16	9	0.20	0.66
	Others	13	23			21	15			5	31			21	15		
Tumor size(cm)	<10	17	21	0.06	0.81	22	16	0.83	0.36	5	33	0.77	0.38	22	16	0.32	0.57
	≥10	11	12			16	7			5	18			15	8		
Metastasis and Recurrence	No	10	8	0.96	0.33	6	12	9.12	0.003	3	15	0.01	0.97	10	8	0.96	0.33
	Yes	18	25			32	11			7	36			27	16		
AJCC stage	I ~ II	15	18	0.01	0.94	22	11	0.59	0.44	4	29	0.96	0.33	19	14	0.29	0.59
	III ~ IV	13	15			16	12			6	22			18	10		

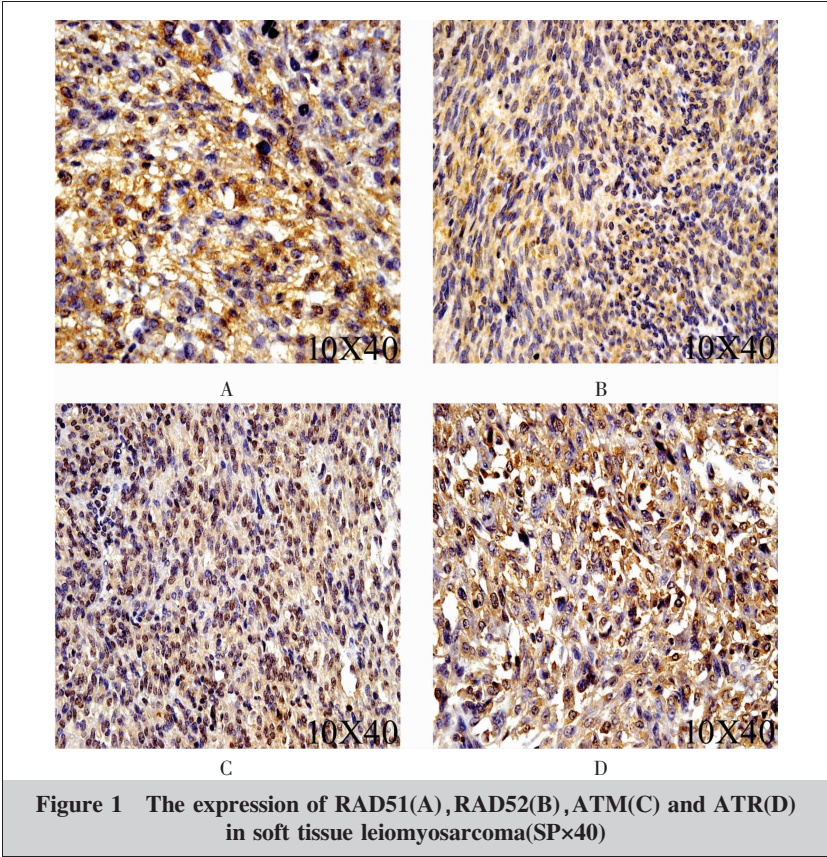


Figure 1 The expression of RAD51(A),RAD52(B),ATM(C) and ATR(D) in soft tissue leiomyosarcoma(SP×40)

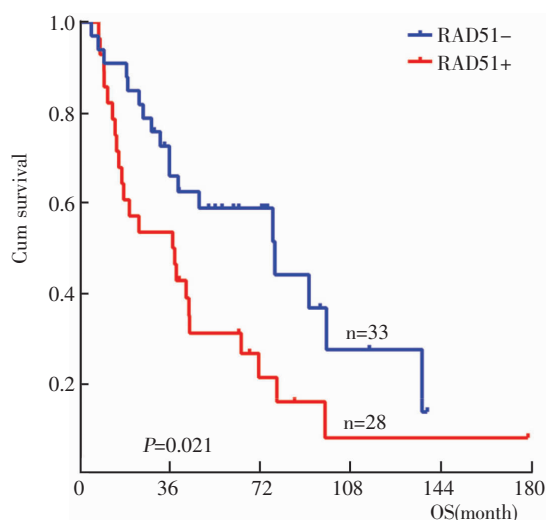
子。而患者的年龄、性别、肿瘤原发部位，术后是否化疗则对患者总生存期无显著性影响(Table 3)。

对 LMS 患者的 DFS 进行 Cox 多因素分析发现,DNA 损伤修复相关蛋白 ATM 阳性患者的预后明显较阴性患者差 (HR=7.57,P=0.024)。肿物直径小于 5cm 的患者 DFS 则优于大于 10cm 的患者 (HR=12.78,P=0.003)(Table 4)。对进展期 LMS 患者的 PFS 进行 Cox 多因素分析发现,RAD52 表达和肿瘤的分化程度是影响 LMS 患者 PFS 的独立预后因子 (HR=4.96,P=0.011;HR=13.3,P<0.001)(Table 5)。

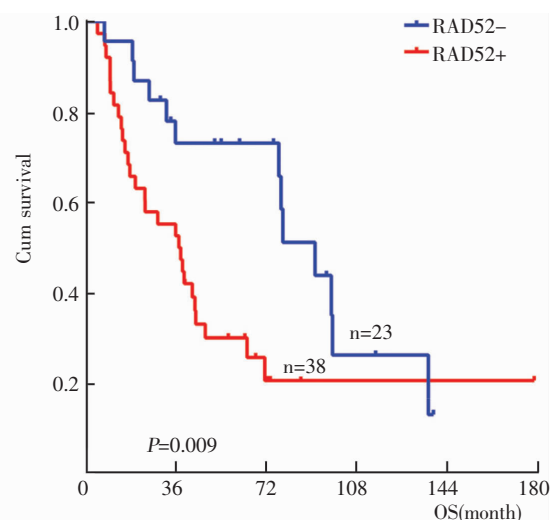
3 讨论

机体细胞的 DNA 损伤修复系统可针对不同的 DNA 损伤采取不同的

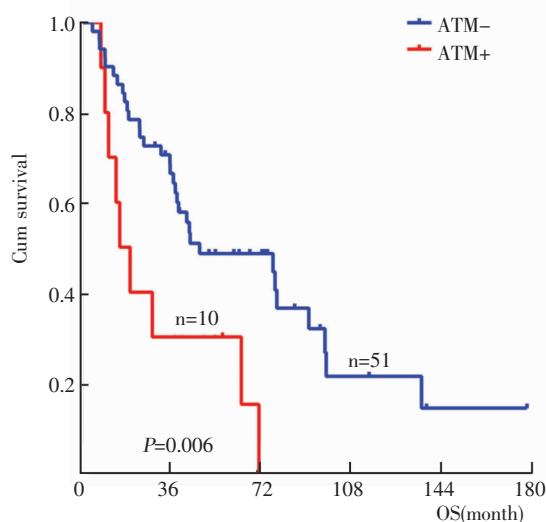
修复方式,而修复能力的异常激活和增强则会导致肿瘤细胞对 DNA 损伤剂产生获得性耐受^[16]。DNA 修复相关蛋白 RAD51 和 RAD52 是产生 DNA 损伤耐



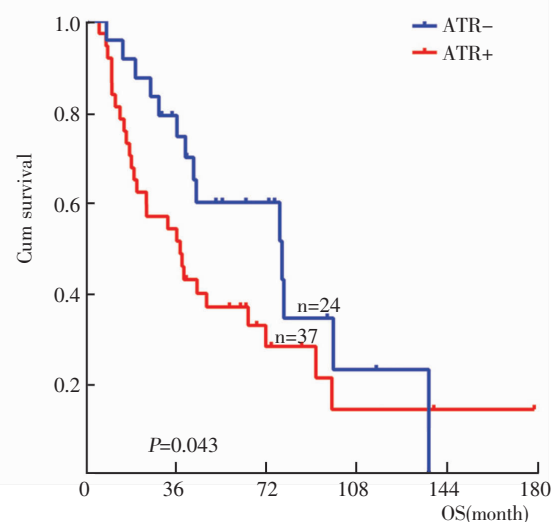
	1-year(%)	2-year(%)	5-year(%)	Median-OS(m)
RAD51-	91	82	56	80.0
RAD51+	82	54	31	37.9



	1-year(%)	2-year(%)	5-year(%)	Median-OS(m)
RAD52-	96	87	73	87.4
RAD52+	82	58	30	37.4



	1-year(%)	2-year(%)	5-year(%)	Median-OS(m)
ATM-	90	75	49	47.3
ATM+	70	40	0	20.0



	1-year(%)	2-year(%)	5-year(%)	Median-OS(m)
ATR-	96	88	60	77.3
ATR+	81	57	37	37.1

Figure 2 Relationship between RAD51(A),RAD52(B),ATM(C)and ATR(D) expression and overall survival time in soft tissue leiomyosarcoma

药性的重要调控因子^[17,18]。两者在 DNA 损伤修复过程中作用关系并不明确，有学者认为 RAD51 和 RAD52 分属于相对独立的两条修复通路^[11,19,20]；也有研究认为 RAD51 受 RAD52 的调控，完成同源重组的修复过程^[15,21]。目前较普遍观点是 RAD51 和 RAD52 相互作用，共同作为修复通路下游的作用因子，通过 BRCA1/BRCA2 接受上游的信号感受器 ATM 和/或 ATR 的调控^[22-25]。在 DNA 损伤应激的过

程中，ATM 和 ATR 作用关系尚不明确^[26,27]，但确定的是两者在激活后都可通过磷酸化级联反应，激活信号通路下游的 RAD51 和 RAD52 等以促进细胞的同源重组修复过程^[28,29]。

近年来，关于 DNA 损伤和同源重组修复相关蛋白在肿瘤中作用的研究很多，但同时探讨 RAD51、RAD52、ATM 和 ATR 四种蛋白和肿瘤之间作用关系的研究却很少，且大多研究都集中在上皮源型的

Table 3 Multivariate analysis of prognostic factors of overall survival for soft tissue leiomyosarcoma patients

Variables	HR	95%CI	P
Age (≤55yrs/>55yrs)	1.63	0.76~3.49	0.173
Gender (Female/Male)	2.59	0.76~8.79	0.134
Tumor type (Spindle/Epith or Poly)	3.20	1.32~7.74	0.010
Differentiation (High/Moderate or Low)	4.71	1.72~12.91	0.003
Tumor site (Retroperitoneal/Viscera)	0.47	0.19~1.14	0.096
(Retroperitoneal/Cutaneous)	0.39	0.13~1.21	0.102
Tumor size (<5cm/5~10cm)	3.75	1.21~11.66	0.022
(<5cm/>10cm)	8.08	2.53~25.72	<0.001
Post-chemotherapy (No/Yes)	0.91	0.32~2.54	0.852
Clinical stage (I ~ II / III ~ IV)	12.83	3.56~ 46.17	<0.001
RAD51 (Negative/Positive)	1.05	0.38~2.92	0.921
RAD52 (Negative/Positive)	8.73	2.45~31.11	0.001
ATM (Negative/Positive)	2.99	1.09~8.17	0.033
ATR (Negative/Positive)	3.19	1.27~8.02	0.014

Table 4 Multivariate analysis of prognostic factors of disease-free survival for soft tissue leiomyosarcoma patients

Variables	HR	95%CI	P
Age (≤55yrs/>55yrs)	0.91	0.28~3.02	0.879
Gender (Female/Male)	0.27	0.06~1.19	0.083
Tumor type (Spindle/Epith or Poly)	3.25	0.97~10.87	0.055
Differentiation (High/Moderate or Low)	1.30	0.32~5.33	0.719
Tumor site (Retroperitoneal/Viscera)	4.56	1.26~16.43	0.020
(Retroperitoneal/Cutaneous)	2.37	0.50~11.27	0.278
Tumor size (<5cm/5~10cm)	3.52	0.80~15.48	0.096
(<5cm/>10cm)	12.78	2.34~69.82	0.003
Post-chemotherapy (No/Yes)	0.91	0.28~2.95	0.878
RAD51 (Negative/Positive)	0.66	0.19~2.30	0.516
RAD52 (Negative/Positive)	0.48	0.12~1.96	0.310
ATM (Negative/Positive)	7.57	1.30~44.09	0.024
ATR (Negative/Positive)	0.98	0.34~2.82	0.964

Table 5 Multivariate analysis of prognostic factors of progression-free survival for soft tissue leiomyosarcoma patients

Variables	HR	95%CI	P
Age (≤55yrs/>55yrs)	2.24	0.97~5.17	0.059
Gender (Female/Male)	2.07	0.66~6.51	0.213
Tumor type (Spindle/Epith or Poly)	0.98	0.35~2.68	0.961
Differentiation (High/Moderate or Low)	13.30	3.34~52.91	<0.001
Tumor site (Retroperitoneal/Viscera)	1.02	0.35~2.95	0.971
(Retroperitoneal/Cutaneous)	0.42	0.11~1.59	0.201
Tumor size (<5cm/5~10cm)	2.17	0.56~8.58	0.259
(<5cm/>10cm)	4.94	1.44~16.97	0.011
Post-chemotherapy (No/Yes)	1.45	0.56~3.74	0.446
RAD51 (Negative/Positive)	0.91	0.32~2.57	0.856
RAD52 (Negative/Positive)	4.96	1.44~17.09	0.011
ATM (Negative/Positive)	1.66	0.45~6.16	0.450
ATR (Negative/Positive)	1.79	0.52~6.10	0.355
Metastatic site (Lymph node/Viscera)	2.99	0.85~10.57	0.088
Number of metastatic sites (Single/Multiple)	2.54	0.70~9.19	0.157

肿瘤,对间叶来源的肿瘤关注度较少。因此,探讨 ATM、ATR、RAD51 和 RAD52 在间叶源型的平滑肌肉瘤中的作用机制和预后指向,将具有较强的临床指导意义。

我们的研究发现,在平滑肌肉瘤组织中 RAD51、RAD52 表达与 ATM 和 ATR 的表达呈正相关,同时 RAD52、ATM 和 ATR 蛋白的表达是影响平滑肌肉瘤患者临床预后的独立因素,这些蛋白表达阳性的患者其总生存期显著性缩短,与既往的研究结果相一致。如既往的研究显示上皮源性卵巢癌中 ATR 和 ATM 的表达呈正相关,并且可作为临床预后的指标,ATM 和 ATR 高表达的患者总生存期和无进展生存期均较差^[30,31]。同样,在宫颈癌中 RAD52 高表达提示患者的总生存期和无进展生存期也均较差,可能是由于 RAD52 高表达对铂类药物的耐药性导致患者预后不佳^[32]。

除可作为预后指标外,既往的研究也发现,RAD51 及 RAD52 等 DNA 损伤修复蛋白的表达也有促进转移、预测化疗敏感性等临床意义。如在三阴性乳腺癌中基因敲除实验证实 RAD51 可促进肿瘤细胞的迁移侵袭^[33],尤其是胞质内 RAD51 的高表达提示乳腺癌晚期患者发生脑转移的风险大大提高^[34]。在食管鳞状细胞癌中,RAD51 高表达也被发现与淋巴转移和不良预后相关,也可作为新辅助化疗疗效评价指标之一^[35]。在平滑肌肉瘤中我们发现,复发转移的 LMS 组织中 RAD52 在阳性表达率显著性高于未出现复发转移组织,提示 RAD52 可能与平滑肌肉瘤的复发转移有关系,但需要进一步大样本的验证并探讨其具体机制。

本研究初步分析描述了 DNA 损伤同源修复蛋白在平滑肌肉瘤中的表达并且发现 RAD52、ATM 和 ATR 可作为平滑肌肉瘤的独立预后因子,但由于平滑肌肉瘤发病率低、病例数较少、接受放化疗患者更少等原因,本研究缺乏 DNA 损伤同源修复蛋白的表达与平滑肌肉瘤放化疗治

疗相关关系的数据。随着临床病例数的积累及在细胞和分子水平上对平滑肌肉瘤中这些 DNA 损伤修复蛋白的深入研究,可以更深入地探讨其机制研究,并为其临床应用奠定更好的基础。

参考文献:

- [1] Yang Y, Ma L, Li L, et al. Primary leiomyosarcoma of the spine: a case report and literature review[J]. *Medicine*, 2017, 96(9): e6227.
- [2] Ratan R, Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma [J]. *Cancer*, 2016, 122(19): 2952–2960.
- [3] Harati K, Daigeler A, Lange K, et al. Somatic leiomyosarcoma of the soft tissues: a single-institutional analysis of factors predictive of survival in 164 Patients[J]. *World J Surg*, 2017, 41(6): 1534–1541.
- [4] Mbethe D, Moudouni S, Dahami Z, et al. Leiomyosarcoma of the urinary bladder treated using laparoscopic cystectomy and bladder replacement by enterocystoplasty: about a case[J]. *The Pan African Medical Journal*, 2017, 26: 26.
- [5] Tanigawa T, Morisaki S, Fukuda H, et al. Tumors sharply increased after ceasing pazopanib therapy for a patient with advanced uterine leiomyosarcoma: experience of tumor Flare[J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2017, 2017: 4801650.
- [6] Brewer K, Attalla K, Husain F, et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava with kidney invasion[J]. *Urology Case Reports*, 2016, 9: 33–36.
- [7] Abraham JA, Weaver MJ, Hornick JL, et al. Outcomes and prognostic factors for a consecutive case series of 115 patients with somatic leiomyosarcoma [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(8): 736–744.
- [8] Eberst L, Cropet C, Le Cesne A, et al. The off-label use of targeted therapies in sarcomas: the OUTCS program [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 870.
- [9] Collins IM, Thomas DM. Novel approaches to treatment of leiomyosarcomas [J]. *Current Oncology Reports*, 2011, 13(4): 316–322.
- [10] Penel N, Italiano A, Isambert N, et al. Factors affecting the outcome of patients with metastatic leiomyosarcoma treated with doxorubicin-containing chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(6): 1361–1365.
- [11] Brouwer I, Zhang H, Candelli A, et al. Human RAD52 captures and holds DNA strands, increases DNA flexibility, and prevents melting of duplex DNA: implications for DNA recombination[J]. *Cell Reports*, 2017, 18(12): 2845–2853.
- [12] Manfrini N, Trovesi C, Wery M, et al. RNA-processing proteins regulate Mec1/ATR activation by promoting generation of RPA-coated ssDNA[J]. *EMBO Reports*, 2015, 16(2): 221–231.
- [13] Li Z, Pearlman AH, Hsieh P. DNA mismatch repair and the DNA damage response[J]. *DNA Repair*, 2016, 38: 94–101.
- [14] Begum R, Martin SA. Targeting mismatch repair defects: a novel strategy for personalized cancer treatment [J]. *DNA Repair*, 2016, 38: 135–139.
- [15] Cao J, Luo C, Peng R, et al. MiRNA-binding site functional polymorphisms in DNA repair genes RAD51, RAD52, and XRCC2 and breast cancer risk in Chinese population [J]. *Tumour Biology*, 2016, Oct 10. [Epub ahead of print].
- [16] Khanna A. DNA damage in cancer therapeutics: a boon or a curse?[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2133–2138.
- [17] Huang F, Mazin AV. Targeting the homologous recombination pathway by small molecule modulators [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(14): 3006–3013.
- [18] Mao Z, Jiang Y, Liu X, et al. DNA repair by homologous recombination, but not by nonhomologous end joining, is elevated in breast cancer cells [J]. *Neoplasia (New York, NY)*, 2009, 11(7): 683–691.
- [19] Chun J, Buechelmaier ES, Powell SN. Rad51 paralog complexes BCDX2 and CX3 act at different stages in the BRCA1-BRCA2-dependent homologous recombination pathway [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2013, 33(2): 387–395.
- [20] Manthey GM, Clear AD, Liddell LC, et al. Homologous recombination in budding yeast expressing the human RAD52 gene reveals a Rad51-independent mechanism of conservative double-strand break repair [J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(4): 1879–1888.
- [21] Lok BH, Powell SN. Molecular pathways: understanding the role of Rad52 in homologous recombination for therapeutic advancement[J]. *Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2012, 18(23): 6400–6406.
- [22] Wray J, Liu J, Nickoloff JA, et al. Distinct RAD51 associations with RAD52 and BCCIP in response to DNA damage and replication stress [J]. *Cancer Research*, 2008, 68(8): 2699–2707.
- [23] Lee B, Lee HJ, Cho HY, et al. Ataxia-telangiectasia and RAD3-related and ataxia-telangiectasia-mutated proteins in epithelial ovarian carcinoma: their expression and clinical significance[J]. *Anticancer Research*, 2015, 35(7): 3909–3916.

- [24] Chappell WH, Gautam D, Ok ST, et al. Homologous recombination repair factors Rad51 and BRCA1 are necessary for productive replication of human papillomavirus 31 [J]. J Virology, 2015, 90(5):2639–2652.
- [25] Tang KW, Norberg P, Holmudden M, et al. Rad51 and Rad52 are involved in homologous recombination of replicating herpes simplex virus DNA [J]. PLoS One, 2014, 9(11):e111584.
- [26] Burdak-Rothkamm S, Rothkamm K, Prise KM. ATM acts downstream of ATR in the DNA damage response signaling of bystander cells [J]. Cancer Research, 2008, 68(17):7059–7065.
- [27] Jazayeri A, Falck J, Lukas C, et al. ATM- and cell cycle-dependent regulation of ATR in response to DNA double-strand breaks [J]. Nature Cell Biology, 2006, 8(1):37–45.
- [28] Restle A, Janz C, Wiesmuller L. Differences in the association of p53 phosphorylated on serine 15 and key enzymes of homologous recombination [J]. Oncogene, 2005, 24(27):4380–4387.
- [29] Bekker-Jensen S, Lukas C, Kitagawa R, et al. Spatial organization of the mammalian genome surveillance machinery in response to DNA strand breaks [J]. Journal Cell Biology, 2006, 173(2):195–206.
- [30] Abdel-Fatah TM, Arora A, Moseley P, et al. ATM, ATR and DNA-PKcs expressions correlate to adverse clinical outcomes in epithelial ovarian cancers [J]. BBA Clinical, 2014, 2:10–17.
- [31] Ye Q, Chen L, Yin X, et al. Development of serous ovarian cancer is associated with the expression of homologous recombination pathway proteins [J]. Pathology Oncology Research :POR, 2014, 20(4):931–938.
- [32] Shi TY, Yang G, Tu XY, et al. RAD52 variants predict platinum resistance and prognosis of cervical cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(11):e50461.
- [33] Wiegman AP, Al-Ejeh F, Chee N, et al. Rad51 supports triple negative breast cancer metastasis [J]. Oncotarget, 2014, 5(10):3261–3272.
- [34] Sosinska-Mielcarek K, Duchnowska R, Winczura P, et al. Immunohistochemical prediction of brain metastases in patients with advanced breast cancer: the role of Rad51 [J]. Breast (Edinburgh, Scotland), 2013, 22(6):1178–1183.
- [35] Nakanoko T, Saeki H, Morita M, et al. Rad51 expression is a useful predictive factor for the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. Annals Surg Oncol, 2014, 21(2):597–604.

《肿瘤学杂志》关于“在线优先出版”的通告

为了加快学术论文传播速度,缩短出版周期,使作者研究成果的首发权及时得到确认,《肿瘤学杂志》自 2016 年实行“在线优先出版”,经同行评议通过采用的稿件,经编辑部加工处理后在中国知网(CNKI)实行电子版在线优先出版。具体如下:

(1)在线投稿接收之后,编辑部核实文稿的题目、作者、单位等版权作息,作者提供相关信息,供在线出版使用。此信息为文稿最终确认的出版信息,此后作者不再予以更改。

(2)在线出版的 PDF 全文是经作者最终校对的修改定稿。待编辑部完成整个校对流程后替换为正式出版稿,同时给出完整的发表年份、卷、期、起止页码和唯一的文献识别 DOI 号码。

(3)在线出版的文献是《肿瘤学杂志》印刷版本的在线优先网络版,完全满足国内外学术交流的在线检索和引用。

《肿瘤学杂志》编辑部