

同源重组修复缺陷与乳腺癌研究回顾及评述

张舒洁^{1,2}, 曹文明², 胡海²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要: 合成致死是一种新型抗肿瘤方式, 基于该理论开发的第一款 DNA 损伤药物 PARP 抑制剂与同源重组修复缺陷(homologous recombination repair deficiency, HRD)形成合成致死作用, 在卵巢癌、前列腺癌中显示出突破性疗效。HRD 形成除了与乳腺癌遗传易感基因 *BRCA1/2* 突变有关外, 还与其他同源重组修复蛋白功能的缺失有关。目前主要通过基因组瘢痕分析来评估肿瘤 HRD 状态。在乳腺癌中, HRD 是重要的分子标志, 然而相关研究进展缓慢, 限制了其在乳腺癌临床实践中的应用。全文介绍 HRD 的形成机制、检测方法及其在乳腺癌中的研究进展及其困境, 以期在乳腺癌的临床诊疗与研究设计提供新思路。

关键词: 同源重组修复缺陷; 乳腺癌; 合成致死; 基因组瘢痕

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)01-0002-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.01.B001

Comments on Homologous Recombination Repair Deficiency in Breast Cancer

ZHANG Shujie^{1,2}, CAO Wenming², HU Hai²

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Institute of Medicine (HIM), Chinese Academy of Science, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Synthetic lethality is a new method of anti-tumor therapy. PARP inhibitor is the first DNA damage drug designed on this theory, which gives rise to synthetic lethality effect combined with homologous recombination repair deficiency (HRD), and has demonstrated significant efficacy in ovarian cancer and prostate cancer. The formation of HRD is related to the mutation of *BRCA1/2*, and the function loss of other homologous recombinant repair proteins. At present, the status of tumor HRD is mainly evaluated by genomic scar analysis. In breast cancer, HRD is an important molecular marker, however, the slow progress of related research has limited its clinical application. This comment introduces the formation mechanism, detection methods, research progress and difficulties of HRD in breast cancer, to provide new ideas for clinical diagnosis, treatment and research design of breast cancer.

Subject words: homologous recombination repair deficiency; breast cancer; synthetic lethality; genomic scar

在 DNA 损伤中 DNA 双链断裂 (DNA double-stranded breaks, DSBs) 损伤最具细胞毒性, 是最严重的损伤方式。机体有多种针对 DSBs 的损伤修复方式, 其中同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR) 是最主要、最精确的损伤修复方式。HRR 功能障碍时, 即引起同源重组修复缺陷(homologous recombination repair deficiency, HRD)。对于存在 HRD 的肿瘤, 多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂的使用可促发“合成致死”效应, 达到抗肿瘤的目的。靶向 DNA 损伤修复通路的 PARP 抑制剂自上市以来, 先后取得

了 *BRCA1/2* 突变乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌的适应证, 使这些遗传性癌症患者的生存期明显延长。但因遗传性突变的发生率并不高, 如乳腺癌患者中 *BRCA1/2* 突变率仅 5% 左右。因此, 仅以基因突变作为疗效优势人群的筛选方式, 势必造成受益人群非常小众的局面。为使更多的患者能从 PARP 抑制剂中受益, 需要从更深、更广的层面理解乳腺癌的生物学功能和 PARP 抑制剂的作用机制。本文介绍 HRD 形成机制、检测方法及其在乳腺癌中的研究进展, 为乳腺癌潜在获益人群提供指导。

1 HRD 形成机制与合成致死

BRCA1/2 参与 HRR, 在 DSBs 修复中发挥关键

基金项目: 国家卫生健康委科学研究基金—浙江省卫生健康重大科技计划(WKJ-ZJ-2417)

通信作者: 胡海, E-mail: hjoyh@126.com

收稿日期: 2023-11-13; **修回日期:** 2024-01-07

作用^[1]。当DNA发生DSBs时,HRR通路被激活,其中BRCA1参与了修复的起始阶段,启动损伤部位的切除,使5'端DNA链切除,暴露3'端DNA单链;3'端单链被复制蛋白A包裹后,在PALB2、BRCA2和RAD51等各种蛋白的作用下,最后与双链姐妹染色单体以无错误的方式替换受损/切除的DNA并完成修复。参与HRR的蛋白除了BRCA1/2外,还有ATM、PALB2、RAD50和RAD51等,编码这些蛋白的基因被统称为HRR基因。目前已确认的HRR基因已有10余个。HRR是DSBs修复中最高保真的方法,当HRR基因发生突变,或表观遗传调控使蛋白表达水平降低时,都会导致HRR蛋白的功能缺失和下降,引起HRD。因此,BRCA1/2突变可导致肿瘤HRD,在乳腺癌中HRD发生率约为20%,三阴性乳腺癌中甚至高达50%,发生率要远高于BRCA1/2基因的遗传突变率。

PARP抑制剂的抗癌机制被称为“合成致死”。PARP能够识别DNA单链损伤,并通过碱基切除修复途径进行损伤修复,当PARP被抑制后,单链损伤累积并转化为DSBs,当细胞存在HRD时,则DNA损伤无法修复,导致细胞死亡。因此,PARP抑制剂与HRD发挥合成致死效应。PARP抑制剂首先在BRCA1/2突变肿瘤中取得适应证,是因为基因突变更容易被检测。随着检测技术的发展,HRD已被更广泛地应用于PARP抑制剂的临床研究。在卵巢癌中,先后通过PRIMA研究和PAOLA-1研究证实,HRD阳性卵巢癌,甚至BRCA野生型亚组,都能从PARP抑制剂尼拉帕利或奥拉帕利的治疗中显著获益^[2-3]。这些研究结果进一步拓展了PARP抑制剂的适用人群。

2 HRD 的检测

目前,基因组瘢痕分析是应用最广的HRD临床检测方法。当HRD存在时,DSBs会依赖其他方式进行修复,如非同源末端连接和微同源末端连接等,这些方式保真度低、易错率高,极易造成核酸序列的插入/缺失、拷贝数异常,并引起染色体交联,造成基因组和染色体的不稳定,即基因组瘢痕^[4]。基因组瘢痕常用的标志物为杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)、端粒等位基因不平衡(telomeric allelic im-

balance, TAI)、大片段迁移(large scale state transition, LST)^[5],这些标志物可用于量化HRD。LOH、TAI和LST等3个指标都有独特的定义,在一定程度上都能描述细胞HRD状态的程度。LOH定义为大于15Mb且小于整个染色体长度的杂合性缺失;TAI定义为延伸到其中一个亚端粒但不超过着丝粒且大于11Mb的等位基因不平衡的染色体片段;LST定义为两个相邻区域(两个区域长度均大于等于10Mb,且区域间距小于3Mb)之间的染色体断裂位点^[6-7]。肿瘤基因组截断点的总数可以用来描述基因组的不稳定性。Myriad myChoice CDx和FoundationFocus™ CDx BRCA LOH已被FDA批准用于HRD检测,这两种产品都使用BRCA基因突变和基因组瘢痕的检测来评估HRD状态。Myriad myChoice CDx综合计算LOH、TAI和LST这3个指标,当肿瘤存在BRCA1/2基因突变或者HRD评分超过42分时被判定为HRD阳性^[8-9]。FoundationFocus™ CDx BRCA LOH计算发生LOH的片段占整个基因组的比例,将HRD阳性定义为BRCA突变或者LOH高(LOH为 $\geq 16\%$)^[10]。这两种是当前应用最为广泛的商业化检测试剂盒,国外相关临床研究都是基于这两种检测方法,但是缺乏中国人群的大样本前瞻性临床研究数据。另外,这些HRD阳性的诊断标准都来源于卵巢癌,那么乳腺癌的HRD阳性又该如何判别?目前尚无相关研究报道。

基于LST的HRD评估方法已被开发。据报道,这种评估方法在三阴性乳腺癌中的准确率非常高,HRD检测的灵敏度和特异度几乎达到100%^[6,11]。而且,与LOH相比,LST在低覆盖度全基因组测序中具有更好的HRD评估性能^[12],可大大地降低检测成本。

3 HRD 与乳腺癌

3.1 临床病理学特征

研究发现HRD阳性乳腺癌具有更高的病理分级、Ki-67指数和TP53突变率,也更倾向于PR阴性,更多的表现为三阴性乳腺癌^[11,13-14];在腔面型/雄激素受体阳性亚型中,HRD评分较其他亚型更低。值得注意的是,HRD是较稳定的恶性肿瘤标志。对

来自 32 例早期乳腺癌的 81 个穿刺活检样本进行 HRD 评估,发现同一肿瘤不同部位的穿刺活检标本间 HRD 评分高度一致($R^2=0.98$)^[15]。

3.2 PARP 抑制剂联合化疗

目前,基于 HRD 检测的 PARP 抑制剂应用主要集中于卵巢癌和前列腺癌,在乳腺癌中也已取得一定的研究结果^[16-17]。GeparOLA 研究探索了 PARP 抑制剂联合化疗新辅助治疗 HRD 阳性、HER2 阴性乳腺癌的疗效与安全性,结果显示,相比铂类联合 EC-T,奥拉帕利联合标准新辅助化疗 EC-T 提高了 pCR (55.1% vs 48.6%),奥拉帕利组的客观有效率达到了 80%,且安全性良好^[18]。

3.3 PARP 抑制剂联合免疫治疗

肿瘤细胞的基因组不稳定性导致了 DNA 损伤的积累,由此在肿瘤细胞质中产生来自于细胞核的双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA)。细胞质内的 dsDNA 可与 cGAS 结合形成 cGAMP,随后 STING 与 cGAMP 结合,促进 IRF3 磷酸化及入核,诱导表达干扰素,尤其是 I 型干扰素,同时在细胞因子、募集 T 细胞等作用下杀伤肿瘤细胞。使用 PARP 抑制剂将导致 DNA 损伤,在 HRD 状态下,产生大量 dsDNA,进入胞质的 dsDNA 激活 cGAS-STING 通路,通过 STING 通路上调 PD-L1 导致 T 细胞衰竭。这一机制提示了 PARP 抑制剂联合免疫检查点抑制剂的合理性^[19-22]。国际上 PARP 抑制剂联合免疫治疗的临床研究已经取得了初步成效^[23]。MEDIOLA 研究探索了在 HER2 阴性 *gBRCA* 突变乳腺癌人群中,奥拉帕利联合免疫治疗的疗效和安全性,结果显示,28 周的客观有效率为 63.3%,28 周中位无进展生存期为 8.2 个月,可显著性改善患者的预后,且安全性可控^[24]。目前,MEDIOLA 研究的第二阶段正在进行中,针对不同人群(包含 *BRCA* 突变、*HRR* 基因突变、三阴性乳腺癌)分类而治,进一步筛选并且扩大 PARP 抑制剂联合免疫治疗的优势人群。2023 年美国圣安东尼奥乳腺癌会议上报道了一项 KEYLYNK-009 研究,针对 *tBRCA* 突变人群,在经诱导化疗后,奥拉帕利联合免疫治疗组对比化疗联合免疫治疗组延长了中位无进展生存期(12.4 个月 vs 8.4 个月),为探索 HRD 阳性乳腺癌的治疗提供了新思路。

3.4 化疗

除了 PARP 抑制剂以外,其他 DNA 损伤药物如

铂类、蒽环类等对 HRD 阳性乳腺癌也显示出较高的疗效^[25]。GeparSixto 研究^[26]发现,在 HRD 阳性乳腺癌中,紫杉醇联合脂质体阿霉素组和紫杉醇联合脂质体阿霉素加卡铂组的 pCR 率分别为 33.9% 和 63.5%,提示 HRD 阳性可预测铂类疗效。越来越多的证据也发现,在新辅助治疗中,蒽环类药物对 HRD 阳性较 HRD 阴性乳腺癌显示出更高的疗效^[27-28]。

4 小 结

作为一种新型的泛癌种生物标志物,HRD 在癌症个体化治疗中发挥重要的指导作用,其临床应用明显扩大了 DNA 损伤药物的适用人群;但在乳腺癌中,HRD 的临床决策价值尚有待提升。目前,临床和研究主要通过基因组瘢痕或 *HRR* 基因突变检测来间接评估 HRD 状态,但哪些生物标志物应纳入 HRD 评估尚无统一标准,特别是目前还缺乏乳腺癌 HRD 的评估标准,同时 HRD 检测中也还有许多问题亟待解决。因此,乳腺癌中 HRD 检测和临床应用的标准化仍任重道远。

参考文献:

- [1] SEVERSON T M, PEETERS J, MAJEWSKI I, et al. BRCA1-like signature in triple negative breast cancer: molecular and clinical characterization reveals subgroups with therapeutic potential[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(8):1528-1538.
- [2] GONZALEZ-MARTIN A, POTHURI B, VERGOTE I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25):2391-2402.
- [3] RAY-COQUARD I, PAUTIER P, PIGNATA S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25):2416-2428.
- [4] MCLORNAN D P, LIST A, MUFTI G J. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(18):1725-1735.
- [5] TIMMS K M, ABKEVICH V, HUGHES E, et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(6):475.
- [6] POPOVA T, MANIE E, RIEUNIER G, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(21):5454-5462.
- [7] NATRAJAN R, MACKAY A, LAMBROS M B, et al. A

- whole-genome massively parallel sequencing analysis of BRCA1 mutant oestrogen receptor-negative and -positive breast cancers[J]. *J Pathol*, 2012, 227(1): 29–41.
- [8] TELLI M L, TIMMS K M, REID J, et al. Homologous recombination deficiency(HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15): 3764–3773.
- [9] JENNER Z B, SOOD A K, COLEMAN R L. Evaluation of rucaparib and companion diagnostics in the PARP inhibitor landscape for recurrent ovarian cancer therapy[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(12): 1439–1456.
- [10] COLEMAN R L, OZA A M, LORUSSO D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy(ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106): 1949–1961.
- [11] MANIE E, POPOVA T, BATTISTELLA A, et al. Genomic hallmarks of homologous recombination deficiency in invasive breast carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(4): 891–900.
- [12] DE LUCA X M, NEWELL F, KAZAKOFF S H, et al. Using whole-genome sequencing data to derive the homologous recombination deficiency scores[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2020, 6: 33.
- [13] IMANISHI S, NAOI Y, SHIMAZU K, et al. Clinicopathological analysis of homologous recombination-deficient breast cancers with special reference to response to neoadjuvant paclitaxel followed by FEC [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(3): 627–637.
- [14] KIM S J, SOTA Y, NAOI Y, et al. Determining homologous recombination deficiency scores with whole exome sequencing and their association with responses to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(2): 100986.
- [15] 陈锐, 纪元, 申鹏, 等. 同源重组修复缺陷临床检测与应用专家共识 (2021 版)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13(4): 329–338.
- CHEN R, JI Y, SHEN P, et al. Expert consensus on clinical detection and application of homologous recombination deficiency, 2021 [J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2021, 13(4): 329–338.
- [16] THEIN K Z, THAWANI R, KUMMAR S. Combining poly (ADP-Ribose) Polymerase(PARP) inhibitors with chemotherapeutic agents: promise and challenges [J]. *Cancer Treat Res*, 2023, 186: 143–170.
- [17] PANDYA K, SCHER A, OMENE C, et al. Clinical efficacy of PARP inhibitors in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 200(1): 15–22.
- [18] FASCHING P A, LINK T, HAUKE J, et al. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency(GeparOLA study)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(1): 49–57.
- [19] CORRALES L, MCWHIRTER S M, DUBENSKY T W, et al. The host STING pathway at the interface of cancer and immunity[J]. *J Clin Investig*, 2016, 126(7): 2404–2411.
- [20] MA Z, DAMANIA B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(2): 150–158.
- [21] SHEN J, ZHAO W, JU Z, et al. PARPi triggers the STING-dependent immune response and enhances the therapeutic efficacy of immune checkpoint blockade independent of BRCAness[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(2): 311–319.
- [22] JIAO S, XIA W, YAMAGUCHI H, et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3711–3720.
- [23] HUNIA J, GAWALSKI K, SZREDZKA A, et al. The potential of PARP inhibitors in targeted cancer therapy and immunotherapy[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 1073797.
- [24] DOMCHEK S M, POSTEL-VINAY S, IM S A, et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1155–1164.
- [25] CHEN Y, WANG X, DU F, et al. Association between homologous recombination deficiency and outcomes with platinum and platinum-free chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(2): 155–168.
- [26] LOIBL S, WEBER K E, TIMMS K M, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(12): 2341–2347.
- [27] TELLI M L, HELLYER J, AUDEH W, et al. Homologous recombination deficiency(HRD) status predicts response to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA1/2 mutation-associated breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 168(3): 625–630.
- [28] DAVIES H, GLODZIK D, MORGANELLA S, et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures[J]. *Nat Med*, 2017, 23(4): 517–525.