



BRCA1/2基因突变与上皮性卵巢癌病人临床病理特征的关系

邵均均, 高威

引用本文:

邵均均, 高威. BRCA1/2基因突变与上皮性卵巢癌病人临床病理特征的关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(10): 1400-1403,1407.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.019>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肺癌病人EGFR基因突变与相关病理和临床特征分析

Analysis of the relationship between EGFR gene mutation, and related pathological and clinical features in lung cancer patients

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 26-30,34 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.007>

卵巢癌组织中miR-377的表达及其与临床病理参数的关系

Expression level of miR-377 in ovarian cancer tissues, and its relationship with clinicopathological parameters

蚌埠医学院学报. 2021, 46(2): 210-213 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.019>

人附睾蛋白4、CA199、LPA在卵巢癌中的表达及与临床病理特征的相关性

Expression of human epididymal protein 4, CA199 and LPA in ovarian cancer, and its correlation with clinicopathological features

蚌埠医学院学报. 2021, 46(2): 183-186,190 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.012>

肺腺癌表皮生长因子受体基因突变与组织病理学的相关性研究

Study on the correlation between the epidermal growth factor receptor gene mutation and histopathological characteristics in lung adenocarcinoma

蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1642-1645 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.013>

miR-655在上皮性卵巢癌中的表达研究

Study on the miR-655 expression in epithelial ovarian cancer

蚌埠医学院学报. 2020, 45(2): 181-184 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.012>

BRCA1/2 基因突变与上皮性卵巢癌病人临床病理特征的关系

邵均均¹, 高 威²

[摘要] **目的:**探究 BRCA1/2 突变与上皮性卵巢癌病人的临床病理特征关系。**方法:**对 70 例经病理确诊的上皮性卵巢癌病人进行 BRCA 基因检测,分析卵巢癌病人 BRCA1/2 突变情况,并分析 BRCA1/2 基因突变与卵巢癌病人的临床病理特征包括年龄、临床分期、病理类型、家族遗传性、铂类药物敏感性的关系。**结果:**70 例上皮性卵巢癌病人中,20 例存在 BRCA1/2 致病性突变,占 28.5%,其中 BRCA1 16 例,BRCA2 4 例;BRCA1/2 致病性突变组高级别浆液性乳头状癌发生率、对铂类治疗药物敏感率、有家族史率均高于未突变组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),2 组年龄和临床分期比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**BRCA1/2 突变的上皮性卵巢癌病人易复发、恶性程度较高,但对铂类药物敏感,BRCA1/2 基因突变的上皮性卵巢癌病人具有家族遗传性。

[关键词] 上皮性卵巢肿瘤;BRCA1/2;基因突变

[中图分类号] R 737.31 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.019

Analysis of the relationship between BRCA1/2 gene mutation and clinicopathological characteristics of epithelial ovarian cancer

SHAO Jun-jun¹, GAO Wei²

(1. Department of Gynecological Oncology, 2. Department of Oncology Surgery,

The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between BRCA1/2 mutation and clinicopathological features of epithelial ovarian cancer. **Methods:** The BRCA gene in 70 patients with epithelial ovarian cancer diagnosed by pathology was detected, the BRCA1/2 mutation was analyzed, and the relationship between BRCA1/2 mutation and clinicopathological characteristics of ovarian cancer patients (including age, clinical stage, pathological type, familial inheritance and platinum drug sensitivity) was analyzed. **Results:** Among 70 patients with epithelial ovarian cancer, 20 cases with BRCA1/2 gene mutation were found (accounting for 28.5%), which included 16 cases with BRCA1/2 gene mutation and 4 cases with BRCA2 gene mutation. The incidence rate of high-grade papillary carcinoma, susceptibility to platinum therapy and family history in BRCA1/2 mutation group were higher than those in non-mutation group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$), but there was no statistical significance in the age and clinical stage between two groups ($P > 0.05$). **Conclusions:** The epithelial ovarian cancer with BRCA1/2 mutation is prone to recurrence, high grade malignancy, and sensitive to platinum drugs. The BRCA1/2 gene mutation in epithelial ovarian cancer patients is related to the family genetic history of the patients. **[Key words]** epithelial ovarian neoplasms; BRCA1/2; gene mutation

卵巢癌是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤,其起病隐匿,确诊时多已是晚期且预后较差^[1],大约 90% 的病例属于上皮性卵巢癌,最常见的是高级别浆液性癌。与其他恶性肿瘤相同,上皮性卵巢癌的发生是一个将正常细胞推向恶性状态的过程,可能涉及基因突变^[2-3]。近年来较多研究指出 BRCA1 和 BRCA2 基因是卵巢癌的发病遗传因素^[4]。随着近两年卵巢癌维持治疗的新探索,BRCA1/2 基因检测变得尤为重要,并且 2020 年 NCCN 指南中提出了完善 BRCA1/2 检测将有益于

卵巢癌整个一线治疗模式的选择。但病人的 BRCA1/2 基因状态与病人的临床病理特征有无密切的联系,需要更进一步探索。本研究收集我院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月就诊的上皮性卵巢癌病人共 70 例进行 BRCA1/2 基因检测,查看突变情况,并根据检测结果将病人分为致病突变组和对照组,基于 SPSS22.0 分析 2 组病人的临床病理特征有无差异。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病理确诊为上皮性卵巢癌的病人 70 例,其中 <50 岁 28 例,≥50 岁 42 例;临床分期: I ~ II 期 31 例, III ~ IV 期 39 例;病理类型:高级别浆液性乳头状癌 44 例,非高级别浆液性乳头状癌

[收稿日期] 2021-03-09 [修回日期] 2021-09-16

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 1. 肿瘤妇科, 2. 肿瘤外科, 安徽蚌埠 233004

[作者简介] 邵均均(1990-),女,主治医师。

26 例;具有家族遗传性 16 例,无家族遗传性 54 例;铂敏感病人 59 例,铂耐药病人 11 例。

1.2 主要试剂和仪器 人类 BRCA1/2 基因突变检测试剂盒 (HANDLE System), DNA 提取试剂盒 (厦门艾德生物医药科技股份有限公司生产)、Illumina 测序试剂、普通 PCR 仪、磁力架、片段分析仪、凝胶电泳系统、核酸定量仪、掌上离心机、漩涡混合仪。

1.3 BRCA 基因检测方法

1.3.1 提取 DNA 采取上皮性卵巢癌病人外周血 2 mL,严格按照《DNA 提取操作规程》进行 DNA 分离,分离完毕后按照 Qubit. 2.0 Fluorometer 标准操作规程,对 DNA 样本的 dsDNA 浓度进行检测,并记录浓度。

1.3.2 建库 首先将引物(厦门艾德生物医药科技股份有限公司生产)涡旋混匀,短暂离心,然后将 PCR 反应管置于 PCR 仪上进行扩增,PCR 设置体积为 50 μ L,98 $^{\circ}$ C 30 s 预变性,98 $^{\circ}$ C 10 s 变性,61 $^{\circ}$ C 10 s 退火,72 $^{\circ}$ C 20 s 延伸,25 个循环,后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min,4 $^{\circ}$ C 保存。最后运用磁力架对 PCR 产物进行纯化。

1.3.3 上机测序 首先对纯化后的文库进行浓度质控和质量质控,然后使用 illumina 公司的 Cartridge 和 Flow cell 对文库进行二代测序,使用厦门艾德生物信息分析系统对测序结果进行分析,得到 BRCA1 基因和 BRCA2 基因的突变结果,最后对测序结果进

行人工复核。

1.4 统计学方法 采用 t' 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 上皮性卵巢癌病人 BRCA1/2 基因致病突变情况 70 例上皮性卵巢癌病人中,出现 BRCA1/2 基因致病性突变的病人共计 20 例,总占比 28.5%。BRCA1 突变 16 例占 22.85% (16/70),BRCA2 突变 4 例占 5.71% (4/70)。其中移码突变 12 例,无义突变 8 例。外显子 11 突变 8 例占 40%,在 BRCA1 中 11 号外显子突变 7 例,其中 2 例为 981-982 位删除 AT 后出现一个终止密码子,翻译终止(序号 6),2 例 1504-1508 位删除 TTAAA 后,502 位的 L(亮氨酸)突变为 A(丙氨酸),并在突变位点之后 2 个氨基酸处终止翻译(序号 11),1 例 2138 位的 C(半胱氨酸)突变为 G(丙氨酸),并形成了终止密码,翻译终止(序号 11),2 例为 c.4801A>T 的无义突变(序号 14)。在 BRCA2 中 11 号外显子突变 1 例,为 4065-4068 位删除 TACC 后,1355 位的 N(天冬氨酸)突变为 K(赖氨酸),并在突变位点之后 10 个氨基酸处终止翻译(序号 10)。临床数据表明,在 BRCA1/2 突变的病人中,BRCA1 基因中 11 号外显子突变频率较高,该外显子或许是一个潜在的突变热点区域。20 种 BRCA1、BRCA2 基因致病突变情况见表 1 及图 1~4。

表 1 20 例上皮性卵巢癌病人 BRCA1/2 基因致病突变情况

序号	突变位置	碱基序列变化	氨基酸改变	突变类型	例数
1	BRCA1 外显子 21	c.5503C>T	p.R1835*	无义突变	1
2	BRCA2 外显子 23	c.9097_9098insA	p.T3033Nfs*11	移码突变	1
3	BRCA1 外显子 24	c.5470_5477del8	p.I1824Dfs*3	移码突变	1
4	BRCA1 外显子 22	c.5353C>T	p.Q1785*5	无义突变	1
5	BRCA2 外显子 24	c.5470_5477del8	p.I1824Dfs*3	移码突变	1
6	BRCA1 外显子 11	c.981_982delAT	p.C328*10	无义突变	2
7	BRCA2 外显子 14	c.7389_7392delTCAA	p.N2463Kfs*3	移码突变	1
8	BRCA1 外显子 15	c.4503C>A	p.C1501*	无义突变	1
9	BRCA1 外显子 7	c.335delA	p.N1121fs*7	移码突变	2
10	BRCA2 外显子 11	c.4065_4068delTCAA	p.N1355Kfs*10	移码突变	1
11	BRCA1 外显子 11	c.1504_1508delTTAAA	p.L502Afs*2	移码突变	2
12	BRCA1 外显子 11	c.2138C>G	p.S713*	无义突变	1
13	BRCA1 外显子 24	c.5521delA	p.S1841Vfs*2	移码突变	1
14	BRCA1 外显子 11	c.4801A>T	p.K1601*	无义突变	2
15	BRCA1 外显子 7	c.335delA	p.N1121fs*7	移码突变	2

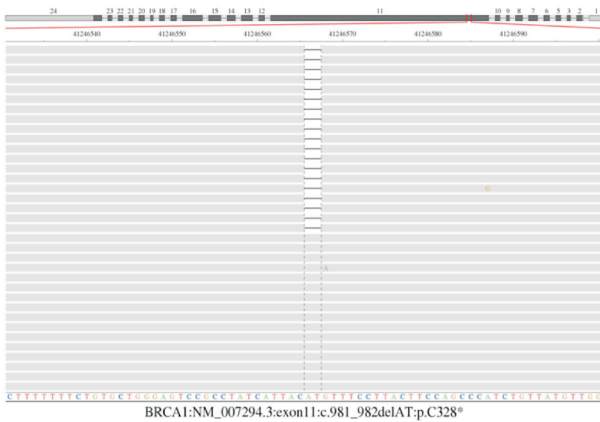


图1 BRCA1 外显子11: C.981_982delAT:p.C328*无义突变

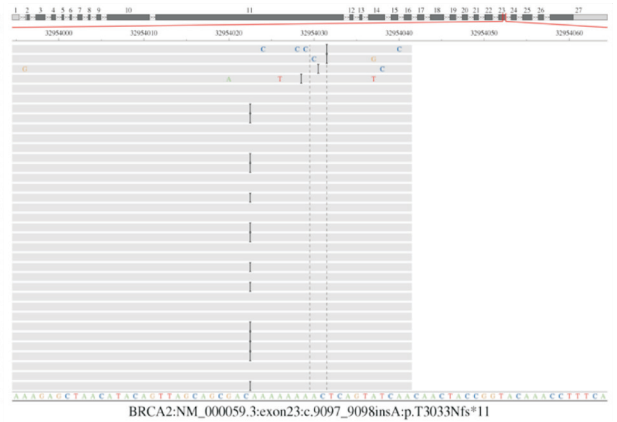


图2 BRCA2外显子23 : c.9097_9098insA:p.T3033nfs*11移码突变

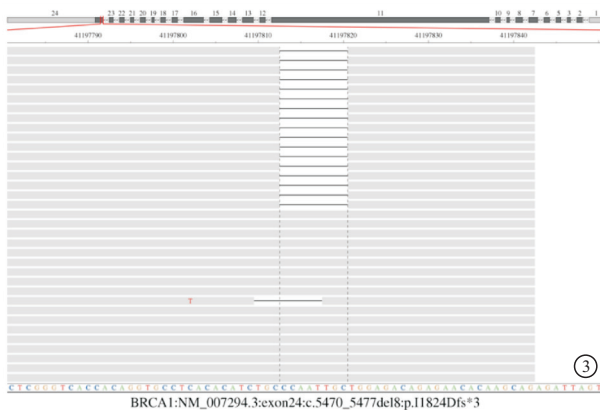


图3 BRCA1 外显子24:c.5470_5477delT:p.N1824Dfs*3移码突变

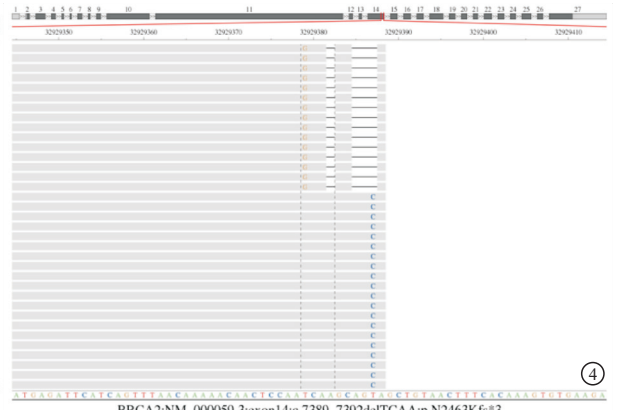


图4 BRCA2 外显子14:c.7389_7392delTCAA:p.N2463Kfs*3 移码突变

2.2 BRCA1/2 致病变异与未变异病人临床病理特征的比较 研究发现 BRCA1/2 致病性突变组高级别浆液性乳头状癌发生率、对铂类治疗药物敏感率、有家族史率均高于未突变组 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$), 2 组年龄和临床分期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

3 讨论

1990 年和 1994 年, 研究者先后发现了 2 种与乳腺癌存在密切相关性的基因。这两种基因, 根据发现的先后, 分别命名为乳腺癌 1 号和 2 号基因, 即本文研究的 BRCA1/2; 2 种基因均属于抑癌基因, 其编码的蛋白通过同源重组通路参与 DNA 双链损伤的修复, 控制 DNA 损伤应答、调节 DNA 转录和染色体重组以诱发凋亡等方式从而抑制肿瘤^[5-6]。当 2 种基因发生突变, 它们会产生无效蛋白, 导致细胞发生变性及恶化。

在与此基因突变的相关人群当中, 其罹患卵巢癌的风险明显增加。正常妇女罹患卵巢癌的风险为 1.4%, BRCA1 基因突变携带者到 70 岁时发生卵巢

癌的机率为 40% ~ 60%, BRCA2 基因携带者的概率为 10% ~ 20%^[7]。卵巢癌的传统治疗模式为手术、化疗、复发、再治疗、再复发, 最后多线治疗直至病人死亡。超过 80% 的晚期卵巢癌病人在经过一线治疗后复发, 且每次复发后, 病人的疾病无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 会不断缩短^[8]。卵巢癌病人复发与铂耐药密切相关, 化疗缓解至复发的时间越长, 再次铂化疗反应率越高^[9]。人们在能否延长无铂间期的问题上付出了较多努力, 并且提出了癌症的维持治疗^[10]。所谓的维持治疗, 主要是指癌症病人在通过合理的方式, 接受初始治疗以后, 相关的症状已经得到一定程度的缓解, 但是为了能够进一步抑制其日后复发, 而采取的系列维持治疗^[11-12]。

经过长期的探索及实验, PARP 抑制剂翻开了卵巢癌维持治疗的新篇章。奥拉帕利是全球第一个获批上市的 PARP 抑制剂^[13], 著名两大 III 期临床实验 SOLO1^[14]、SOLO2^[15], 发现奥拉帕利作为一线及二线维持治疗药物可明显延长 BRCA 突变的初治及铂敏感复发卵巢癌病人的 PFS, 降低疾病进展或死

亡风险。这两项著名研究的提出为卵巢癌病人的治疗提供了新的方向,但是也指出了 PARP 抑制剂的准确受益人群依赖 BRCA 基因检测。PARP 抑制剂对 BRCA 基因突变的上皮性卵巢癌病人表现出了显著的效果,并在 2020 年 NCCN 指南中提出了完善 BRCA 检测将有宜于卵巢癌整个一线治疗模式的选择。

表 2 BRCA1/2 致病变异与未变异病人临床病理特征的比较

临床病理特征	n	BRCA1/2 突变 (n=20)	BRCA1/2 未突变 (n=50)	χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	70	50.25 ± 7.11	52.08 ± 11.16	0.82*	>0.05
病理类型					
高浆	44	18	26	8.84	<0.01
非高浆	26	2	24		
铂类药物					
敏感	59	13	46	5.96	<0.05
耐药	11	7	4		
家族史					
有	16	9	7	6.13	<0.05
无	54	11	43		
临床分期					
I ~ II	31	7	24	0.98	>0.05
III ~ IV	39	13	26		

* 示 t' 值

本研究选择蚌埠医学院第一附属医院自 2018 年 1 月至 2019 年 1 月收治经手术确诊的 70 例上皮性卵巢癌病人,通过二代测序方法,对每个病人进行 BRCA1/2 基因检测,了解相关的突变情况。探究病人是否在年龄、临床分期、病理类型、家族遗传性、铂敏感性之间有相关性。结果显示上皮性卵巢癌病人中,BRCA1/2 突变占有较高比例,占 28.5%,其中 BRCA1 16 例,BRCA2 4 例,提示了对 BRCA1/2 基因检测可评估罹患卵巢癌风险程度。ROY 等^[16]指出,BRCA1/2 为乳腺癌的易感基因,其最常见的突变类型是无义突变和移码突变,而且会以常染色体显性遗传的方式传给子代;本研究中,20 例卵巢癌致病突变病人移码突变 12 例,无义突变 8 例,与之研究结果一致。HALL 等^[17]指出,BRCA1/2 在不同人种间突变率及突变位点具有明显差异,本研究中外显子 11 突变 8 例,突变率较高占 40%,说明 11 号外显子可能为卵巢癌 BRCA1/2 基因突变的突变热点。有研究^[18]指出,BRCA 基因突变的卵巢癌病人普遍比未突变病人年轻,并且与种族有关,犹太女性 BRCA 突变的可能性是普通人群的 10 倍。在本研

究中,BRCA1/2 突变组的年龄普遍低于未突变组,但差异并无统计学意义。YOU 等^[19]对 172 例中国上皮性卵巢癌病人的 BRCA1/2 突变进行检测,研究了 BRCA 突变状态对中国上皮性卵巢癌病人生存结果的影响。研究中表明与其他病理类型病人相比,高级别浆液性癌病人存在更多的致病性突变,本研究结果与之显示一致,此项结果代表了 BRCA1/2 突变卵巢癌病人肿瘤的恶性程度及复发风险可能相对较高。但 BRCA1/2 突变的病人表现出了对铂类药物治疗的敏感性,与 PENNINGTON 等^[20]的研究结果相同,这一结果对卵巢癌的治疗效果评价具有指导作用。另外 BRCA1/2 卵巢癌病人基因突变与否与病人家族史有关,基因突变的病人具有一定的家族遗传性,通过 BRCA 检测,能够有效地筛查和评估病人的家族遗传性突变情况。同时,可以对病人家属的卵巢癌的患病风险情况进行评估。随着针对 BRCA 基因突变病人治疗方法的出现,精准治疗会越来越普及,对所有患有高级别浆液性卵巢癌病人进行基因检测,该人群的治疗效果将会有所改善,因此,了解 BRCA 状况有助于为治疗决策提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] 王秀,刘真,吴晶晶,等. 人附睾蛋白 4、CA199、LPA 在卵巢癌中的表达及与临床病理特征的相关性[J]. 蚌埠医学院学报, 2021,46(2):183.
- [2] STRATTON MR, CAMPBELL PJ, FUTREAL PA. The cancer genome[J]. Nature,2009,458(7239):719.
- [3] STRATTON MR. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise[J]. Science,2011,331(6024):1553.
- [4] MATSUMOTO K, NISHIMURA M, ONOE T, et al. PARP inhibitors for BRCA wild type ovarian cancer; gene alterations, homologous recombination deficiency and combination therapy[J]. Jpn J Clin Oncol,2019,49(8):703.
- [5] JIANG X, LI X, LI W, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms[J]. J Cell Mol Med,2019,23(4):2303.
- [6] MADARIAGA A, LHEUREUX S, OZA AM. Tailoring Ovarian Cancer Treatment: Implications of BRCA1/2 Mutations [J]. Cancers (Basel),2019,11(3):416.
- [7] 饶阳,李潇,徐德欢,等. 74 例上皮性卵巢癌患者 BRCA 基因突变状况及临床意义分析[J]. 国际妇产科杂志,2021,48(3):351.
- [8] KORKMAZ T, SEBER S, BASARAN G. Review of the current role of targeted therapies as maintenance therapies in first and second line treatment of epithelial ovarian cancer; In the light of completed trials[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2016,98:180.
- [9] SUSANNA LC, JAMES DB. Evolution of platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer. [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(12):1169.

(下转第 1407 页)

及卵巢功能产生一定影响,但对妊娠结局无明显改变。

[参 考 文 献]

- [1] 王芹,李颖,梁毓,等.不同预处理方案对卵巢储备功能下降病人 IVF-ET 结局的影响[J].北京医学,2017,39(11):1088.
- [2] HUNTER P. The long-term health risks of ART: Epidemiological data and research on animals indicate that *in vitro* fertilization might create health problems later in life[J]. EMBO Rep,2017,18(7):1061.
- [3] 陈明高,王丽华,张炎,等.输卵管积水不同处理方式对体外受精-胚胎移植结局的影响[J].介入放射学杂志,2018,27(12):1173.
- [4] 张焕焕,舒静.血清抗苗勒管激素水平与 IVF-ET 助孕结局的关系[J].生殖医学杂志,2018,27(12):1238.
- [5] SEYER-HANSEN M, EGEKVIST A, FORMAN A, *et al.* Risk of bowel obstruction during *in vitro* fertilization treatment of patients with deep infiltrating endometriosis [J]. Acta Obstet Gynecol Scand,2018,97(1):47.
- [6] 赵雪含,吴庚香,杨菁.高孕激素状态下促排卵方案中胚胎质量影响因素分析[J].生殖医学杂志,2019,28(6):583.
- [7] 李风云,刘红艳,荣燕.甲氨蝶呤药物治疗与腹腔镜下输卵管切除与否治疗输卵管妊娠的疗效对比[J].医学临床研究,2018,35(7):1369.
- [8] 江元元,徐望明,郭静秋,等.输卵管切除对年轻女性 AMH 及 IVF-ET 结局的影响[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(2):108.
- [9] 李惠敏,吴惠华,孟庆霞,等.抗苗勒管激素在 IVF 治疗多囊卵巢综合征病人中的应用价值探讨[J].南京师大学报(自然科学版),2018,41(1):88.
- [10] 邹闻达,刘自卫,张娟.输卵管积水不同处理对体外受精-胚胎移植结局的影响[J].生殖医学杂志,2019,28(10):1184.
- [11] 冯军艳,郑兴邦,于晓明,等.输卵管Ⅲ期损伤保留输卵管的手术方式对体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J].中国妇产科临床杂志,2018,19(4):299.
- [12] 潘卓,苏卿,苏晶晶.单侧输卵管切除术对输卵管妊娠病人卵巢储备功能及生育功能的影响[J].中国医药导报,2018,15(24):92.
- [13] CHEN WY, DU YQ, GUAN X, *et al.* Effect of GnRHR polymorphisms on *in vitro* fertilization and embryo transfer in patients with polycystic ovary syndrome [J]. J Human Genet, 2017,62(12):1065.
- [14] 张莹莹,杨洁,肖国宏,等.输卵管切除术对 IVF-ET 促排卵中卵巢反应性的影响[J].生殖医学杂志,2019,28(3):12.
- [15] 李浩德,郝佳渊,廖源.既往输卵管手术史对 IVF-ET 不孕症病人卵巢反应性和妊娠结局的影响[J].中国性科学,2018,27(9):65.
- [16] 米灵,邵红,王书敏,等.认知行为干预联合肌肉放松训练对 IVF-ET 病人心理应激及幸福感的影响[J].蚌埠医学院学报,2020,45(3):134.
- (本文编辑 刘璐)
-
- (上接第 1403 页)
- [10] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2019)[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(6):655.
- [11] GONZALO HG. Management of relapsed ovarian cancer;a review [J]. Springerplus,2016,5(1):1197.
- [12] SAIRA K, JANE MH, JONATHAN AL, *et al.* Maintenance therapy in ovarian cancer [J]. Curr Opin Oncol,2014,26(5):521.
- [13] 高庆蕾,孔北华,尹如铁,等.PARP 抑制剂治疗复发性卵巢癌专家共识[J].现代妇产科进展,2018,27(10):721.
- [14] KATHLEEN M, NICOLETTA C, GIOVANNI S, *et al.* Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. N Engl J Med,2018,379(26):2495.
- [15] ERIC PL, JONATHAN AL, FREDERIC S, *et al.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol,2017,18(9):1274.
- [16] ROY R, CHUN J, POWELL SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection [J]. Nat Rev Cancer,2011,12(1):68.
- [17] HALL MJ, REID JE, BURBIDGE LA, *et al.* BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer [J]. Cancer, 2009, 115 (10): 2222.
- [18] ELISABETE W, JERZY ET. Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and Without a BRCA1/2 Mutation [J]. Mol Diagn Ther,2015,19(6):351.
- [19] YOU Y, LI L, LU J, *et al.* Germline and somatic BRCA1/2 mutations in 172 Chinese women with epithelial ovarian Cancer [J]. Front Oncol,2020,10:295.
- [20] PENNINGTON KP, WALSH T, HARREL MI, *et al.* Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas [J]. Clin Cancer Res,2014,20(3):764.
- (本文编辑 刘璐)