

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.12.007

云南地区卵巢癌患者的基因同源重组缺陷状态和BRCA1/2基因突变频率及其临床意义

蔡静静, 刘馨, 李卓颖, 韩婷婷, 郭银金, 马露瑶, 王晓雄, 李鸿生, 李权, 杜亚茜, 兰云意, 沈绍聪, 杨锐娇, 吴顺先, 刘俊熙, 周永春(昆明医科大学第三附属医院 云南省肿瘤医院 分子诊断中心, 云南 昆明 650118)

[摘要] **目的:**采用基于中国人群单核苷酸多态性位点开发的同源重组缺陷(HRD)检测工具评估云南地区卵巢癌患者的HRD状态和BRCA1/2基因突变频率并探讨其临床意义。**方法:**共纳入2021年1月至2023年5月间在云南省肿瘤医院收治的卵巢癌患者248例,HRD状态采用基因组瘢痕评分法(GSS)(主要依据拷贝数的长度、类型、位置及基因组断片)或HRD评分法(杂合性缺失、端粒等位基因失衡及大片段移位等基因组不稳定事件的总和)进行评估,当组织样本的GSS \geq 50分或HRD评分 \geq 42分者或检测到有害的BRCA1/2基因突变时HRD被定义为阳性。分析患者HRD状态与临床病理特征的关系。**结果:**248名卵巢癌患者中70.97%的患者HRD呈阳性,其中BRCA1/2基因突变率为30.65%。III~VI期、高级别浆液腺癌的卵巢癌患者具有更高的HRD阳性率(均 $P<0.01$),HRD评分更高的患者其合并其他基因突变的频率也越高($P<0.05$)。HRD状态与卵巢癌的病理类型、临床分期和其他基因突变均有关联(均 $P<0.01$)。**结论:**云南地区卵巢癌患者HRD阳性率较高,HRD阳性的卵巢癌患者可以从聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂治疗中获得更大的收益。

[关键词] 卵巢癌;云南地区;同源重组缺陷(HRD);基因组瘢痕评分(GSS);HRD评分;BRCA1基因;BRCA2基因

[中图分类号] R735.31;Q343.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)12-1082-06

The status of homologous recombination deficiency and BRCA1/2 gene mutation in ovarian cancer patients in the Yunnan region and their clinical significance

CAI Jingjing, LIU Xin, LI Zhuoying, HAN Tingting, GUO Yinjin, MA Luyao, WANG Xiaoxiong, LI Hongsheng, LI Quan, DU Yaqian, LAN Yunyi, SHEN Shaocong, YANG Ruijiao, WU Shunxian, LIU Junxi, ZHOU Yong (Molecular Diagnostic Center, Yunnan Cancer Hospital, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, Yunnan, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the HRD (homologous recombination deficiency) status of ovarian cancer patients in the Yunnan region using a HRD detection system developed on polymorphic loci specific to the Chinese population. **Methods:** A total of 248 ovarian cancer patients admitted to the Yunnan Tumor Hospital between January 2021 and May 2023 were included in this study. The HRD status was evaluated using either the Genomic Scar Score (GSS), which is primarily based on copy number length, type, location, and genomic breakpoints, or the HRD score (a combination of three genomic instability events: allelic loss of heterozygosity (LOH), telomeric allelic imbalance (TAI), and large-scale state transitions (LST)). HRD was defined as positive when the tissue sample had a GSS \geq 50 or HRD \geq 42 score, or when harmful BRCA1/2 gene mutation was detected. **Results:** The study showed that approximately 70.97% of the 248 ovarian cancer patients had a positive HRD status, with a BRCA1/2 gene mutation rate of 30.65%. Stage III to VI stage patients and patients with high-grade serous adenocarcinoma had a higher HRD positivity rate (both $P<0.01$), and patients with higher HRD scores had a higher frequency of co-occurring other gene mutations ($P<0.05$). HRD status was associated with pathological type, clinical stage and other gene mutations in ovarian cancer (all $P<0.01$). **Conclusion:** Ovarian cancer patients in the Yunnan region have a high HRD positivity rate, suggesting that a significant proportion of ovarian cancer patients in this region may benefit from treatment with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors.

[Key words] ovarian cancer; Yunnan region; homologous recombination deficiency (HRD); genomic scar score (GSS); HRD score; BRCA1 gene; BRCA2 gene

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(12): 1082-1087. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.12.007]

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金(No.2023J0276);云南省肺癌研究重点实验室基金(No. CZ0049)

[作者简介] 蔡静静(1993—),女,硕士,主要从事肿瘤分子分型的研究。E-mail: 546876045@qq.com

[通信作者] 周永春, E-mail: chungui7625@163.com

虽然上皮性卵巢癌简称卵巢癌是女性第二常见的妇科癌症,但病死率在妇科肿瘤中却居首位^[1]。根据2022年国家癌症中心癌症数据统计,2015年中国卵巢癌患者新增57 200例,死亡27 200例^[2]。卵巢癌最常见的亚型为高级别浆液性卵巢癌,约占所有卵巢癌的75%,不幸的是,大多数患者在初次就诊时即被诊断为临床III~VI期,严重威胁着中国妇女的健康,并带来了巨大的疾病负担^[3]。尽管目前手术、化疗和放疗是卵巢癌标准化治疗方案,但随着分子靶向治疗的迅速发展,针对个体遗传缺陷或突变的个体化药物改变了传统治疗模式,精准诊疗有望改善肿瘤患者预后^[4]。基因组不稳定是导致肿瘤发生发展最关键的因素之一,DNA损伤修复缺陷已成为恶性肿瘤诊治的重要生物标志物。同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)是DNA双链损伤修复的一种关键途径,其可以以姐妹染色单体作为模板修复断裂的DNA双链^[5]。同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)通常是指细胞水平上的HRR功能障碍状态,是由编码HRR途径的基因突变及表观遗传失活等众多因素导致^[6]。随着测序技术的发展,发现基因组瘢痕特征也反映HRD的存在。目前FDA获批的两款商业化HRD检测技术:“Myriad myChoice CDx”和“FoundationOne CDx”都是基于染色体杂合性缺失、端粒等位基因失衡和大片段转换来综合计算HRD的评分技术^[7-8]。既往研究^[9]显示,BRCA1/2基因突变和/或HRD卵巢癌患者使用聚ADP核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂可以改善患者中位无进展生存期,因此,BRCA1/2基因突变和/或HRD状态是评估卵巢癌患者使用PARP抑制剂疗效的关键生物标志^[10]。然而,目前尚无针对云南地区卵巢癌患者HRD发生率的研究。本研究根据中国人群基因开发的算法回顾性分析云南地区卵巢癌患者HRD和BRCA1/2基因突变的状况,探讨HRD状态与患者临床病理特征之间的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2021年1月至2023年5月间在云南省肿瘤医院确诊并在分子诊断中心进行基因检测的248例卵巢癌患者,所有患者都充分知情并签署知情同意书。临床病历资料(包括个人资料和病理诊断)均来自本院病历系统和病理报告中获得,包括年龄、民族、家族史、组织学亚型、分期等。免疫组化检测由两名经验丰富的病理科医生独立进行操作。本研究经云南省肿瘤医院伦理委员会批准(批准文号:KYLX2023-105)。

1.2 患者病灶组织和血液样本核酸提取

4%甲醛水溶液固定和石蜡包埋肿瘤样本,肿瘤细胞含量大于30%的组织样本用于HRD检测。若BRCA1/2体细胞突变为阳性,则采用外周血进行胚系验证。组织和白细胞核酸提取均采用厦门艾德生物有限公司提供的试剂盒。

1.3 DNA文库构建

采用厦门艾德生物有限公司人类HRD检测试剂盒(包含检测BRCA1/2的所有外显子),利用HANDLE扩增子法构建DNA文库,最终在Illumina公司Nextseq 550Dx平台完成测序。

1.4 HRD状态评估

根据物理或生物学特性,基于筛选出的25 000个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点,将每个染色体拷贝数变异(copy number variation, CNV)分为三类,包括拷贝数长度(copy number length, LCN)、拷贝数位点(copy number site, SCN)和拷贝数类型(copy number type, TCN),将这3类独立变量综合起来,以基因组瘢痕评分法(genomic scar score, GSS)计算拷贝数变异总数^[11]。基于72 000个SNP位点,通过计算杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)、端粒等位基因失衡(telomeric allelic imbalance, TAI)及大片段移位(large-scale state transition, LST)等3种类型基因组不稳定事件的总和,即为HRD评分^[12]。GSS \geq 50或HRD评分 \geq 42或检测到BRCA1/2基因有害突变均被认为是HRD阳性。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行数据统计分析。应用卡方检验或Fisher检验评估HRD状态与卵巢癌临床病理特征的关系。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢癌患者HRD状态和BRCA1/2基因突变频率及其分型

248例进行HRD检测的卵巢癌患者中,HRD评分阳性或BRCA1/2基因突变的患者共176例,HRD状态阳性率为70.97%;76例患者检测到BRCA1/2基因突变(突变率为30.65%),其中BRCA1基因突变59例(59/76, 77.63%),BRCA2基因突变16例(16/76, 21.05%),BRCA1/2共突变1例(1/76, 1.32%)(表1)。所有体系突变均经外周血胚系验证,44例为胚系突变,突变最常见于BRCA1/2基因的11号外显子。根据HRD评分和BRCA1/2突变,将所有患者的HRD状态分为七个亚型,包括亚型1:BRCA1⁺+GSS \geq 50或HRD评分 \geq 42;亚型2:BRCA2⁺+GSS \geq 50或HRD评分

≥42; 亚型 3: BRCA1/2⁺+GSS≥50 或 HRD 评分≥42; 亚型 4: BRCA1/2⁺+GSS≥50 或 HRD 评分≥42; 亚型 5: BRCA1⁺+GSS<50 或 HRD 评分<42; 亚型 6: BRCA2⁺+GSS<50 或 HRD 评分<42; 亚型 7: BRCA1/2⁺+GSS<50 或 HRD 评分<42(表 2)。根据 HRD 的定义, 前六种亚型被定义为 HRD 阳性。

2.2 HRD 和 GSS 评分结果的比较

本研究纳入的 248 例卵巢癌患者采用艾德公司先后研发的两种评分系统(GSS 和 HRD 评分)进行评分, 两种评分系统独立对入组患者进行评分, 并无交叉。121 例患者(48.8%)采用 HRD 评分, HRD 阳性率 73.55%(89/121)、其中 BRCA1 基因突变率为 34.83%(31/89), BRCA2 基因突变率为 7.87%(7/89)、BRCA1/2 基因突变率为 1.12%(1/89)。127 例(51.2%)采用 GSS, HRD 阳性率 68.5%(87/127)、其中 BRCA1 基因共突变率为 29.89%(26/87), BRCA2 基因突变率为 10.34%(9/87), 见表 2。统计分析结果显示, 两种评分方法计算出的结果均无明显差异(均 $P>0.05$)。

2.3 卵巢癌患者的临床特征

临床病理特征统计分析结果(表 3)显示, 248 例

卵巢癌患者的中位年龄为 54 岁(29~81 岁); 50 岁以上患者 HRD 评分阳性略高于 50 岁以下患者(71.3% vs 70.6%); 少数民族患者评分阳性略高于汉族患者(77.8% vs 69.5%); 有家族史的卵巢癌患者 HRD 评分阳性较无家族史患者略高(74.1% vs 70.2%), 但以上 3 组中两两间比较均无显著差异(表 3, 均 $P>0.05$)。III 期及 VI 期的晚期卵巢癌患者 HRD 阳性率均显著高于 I、II 期患者(76.3%/77.6% vs 44.0%/45.0%), 两两比较, 结果显示, III 期与 I、II 期及 VI 期与 I、II 期间阳性率均有统计学差异(表 3, 均 $P<0.05$), I 期和 II 期以及 III 期与 VI 期间阳性率无差异; 癌肉瘤和高级别浆液腺癌患者 HRD 阳性率均显著高于其他组织学类型癌, 尤其是透明细胞癌患者(表 3, 均 $P<0.01$); 另外, 在卵巢癌患者中, HRD 评分高者较 HRD 低分患者更容易合并除 BRCA1/2 突变的其它基因突变(表 3, $P<0.05$)。

2.4 卵巢癌患者 HRD 状态与少数民族的关系

45 例患者为少数民族, 其中白族 15 人, HRD 阳性率为 86.67%; 彝族 10 人, 阳性率为 80.0%; 回族 5 人, 阳性率为 100%。具体突变情况见表 4。

表 1 根据 GSS 或 HRD 评分和 BRCA1/2 突变对卵巢癌患者进行 HRD 状态的分型

分型	GSS 或 HRD 评分	基因突变			HRD 状态	
		BRCA1	BRCA2	BRCA1/2	n(%)	
亚型 1	+	+	-	-	+	55(22.18)
亚型 2	+	-	+	-	+	11(4.44)
亚型 3	+	+	+	+	+	1(0.40)
亚型 4	+	-	-	-	+	100(40.32)
亚型 5	+	+	-	-	+	4(1.61)
亚型 6	+	-	+	-	+	5(2.02)
亚型 7	-	-	-	-	-	72(29.03)

表 2 卵巢癌患者 GSS 和 HRD 评分法评估 HRD 状态的比较[n(%)]

评分方法	例数	HRD 状态		基因突变			
		阳性	阴性	BRCA1	BRCA2	BRCA1/2	无突变
HRD	121(48.8)	89(73.55)	32(26.45)	31(34.83)	7(7.87)	1(1.12)	50(56.18)
GSS	127(51.2)	87(68.5)	40(31.5)	26(29.89)	9(10.34)	0	52(59.77)
P 值		$\chi^2=0.767$	$P=0.381$			$\chi^2=1.660$	$P=0.711$

3 讨论

近年来, HRD 状态被证明是卵巢癌治疗中的一个重要生物标志物, 无论是否存在 BRCA1/2 基因突变, HRD 评分阳性的患者都更能从 PARP 抑制剂中获益^[13]。目前, FDA 已批准将 Myriad myChoice CDx 和 FoundationOne CDx 试剂盒用于卵巢癌的 HRD 检

测, 另外, Myriad myChoice CDx 也被批准为奥拉帕尼和尼拉帕尼治疗的疗效评价方法^[14]。而这两款试剂盒的研究人群是基于欧美人群, 既往的多项真实研究^[12, 15]数据均显示包括日本和中国卵巢癌患者在内的亚洲人群中 HRD 阳性率显著高于欧美人群, HRD 阳性率在欧美人群为 43%~55%, 而在日本和中国人群为 67%。卵巢癌患者的 HRD 发生率存在明显

的种族差异,中国卵巢癌患者中HRD存在较高阳性率,意味着更多中国患者可以从PARP抑制剂中获益。

目前,中国尚无批准用于卵巢癌HRD状态检测的产品,在本研究采用艾德公司基于中国人群SNP位点开发的两种算法,HRD评分和GSS,来评估HRD状态,这两种方法与Myriad myChoice CDx都具有

很好的一致性。而且GSS算法在使用PARP抑制剂治疗的独立卵巢癌数据中显示出优异的评价效果^[11, 15]。本研究首次比较了这两种算法在云南地区卵巢癌患者HRD状态评估中的作用,两种方法在评估HRD时都表现出很高的阳性率,GSS作为一种基于CNV模式构建的且不同特征之间不存在冗余^[11],能更好地用于HRD状态的评估。

表3 卵巢癌患者HRD状态与临床病理特征的关系[n(%)]

特征	患者数	HRD阳性	HRD阴性	P值
年龄				0.907
<50	126(50.8)	89(70.6)	37(29.4)	
≥50	122(49.2)	87(71.3)	35(28.7)	
民族				0.48
汉族	203(81.9)	141(69.5)	62(30.5)	
少数民族	45(18.1)	35(77.8)	10(22.2)	
卵巢癌家族史				0.570
无	194(78.2)	136(70.1)	58(29.9)	
有	54(21.8)	40(74.1)	14(25.9)	
病理类型				<0.001
高级别浆液腺癌	203(81.9)	159(78.3)	44(21.7)	
癌肉瘤	5(2.0)	5(100.0)	0(0)	
透明细胞癌	9(3.6)	0(0)	9(100.0)	
其他	31(12.5)	12(38.7)	19(61.3)	
分期				<0.001
I期	25(10.1)	11(44)	14(56)	
II期	20(8.1)	9(45)	11(55)	
III期	135(54.4)	103(76.3)	32(23.7)	
VI期	68(27.4)	52(77.6)	15(22.4)	
其他基因突变				<0.001
有	145(58.5)	120(82.8)	25(17.2)	
无	103(41.5)	56(54.4)	47(45.6)	

表4 少数民族人群卵巢癌患者HRD状态的分析[n(%)]

民族	患者数	HRD阳性	HRD阴性	BRCA1/2阳性	BRCA1/2阴性
白族	15(33.3)	13(86.7)	2(13.3)	9(69.2)	4(30.8)
彝族	10(22.2)	8(80.0)	2(20.0)	1(12.5)	7(87.5)
回族	5(11.1)	5(100.0)	0(0)	1(20.0)	4(80.0)
傣族	4(8.9)	3(75.0)	1(25.0)	0(0)	3(100.0)
纳西族	3(6.7)	3(100)	0(0)	1(33.3)	2(66.7)
壮族	2(4.5)	0(0)	2(100)	0(0)	0(0)
傈僳族	2(4.5)	2(100)	0(0)	2(100)	0(0)
蒙古族	1(2.2)	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)
瑶族	1(2.2)	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)
普米族	1(2.2)	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)
藏族	1(2.2)	1(100)	0(0)	1(100)	0(0)

本研究回顾性分析了2021年1月至2023年5月在云南省肿瘤医院分子诊断中心检测的248例卵巢癌患者的HRD状态,结果显示云南高发地区卵巢癌患者的HRD阳性率为70.97%,其中高级别浆液性卵巢癌HRD阳性率为78.3%,明显高于欧美国家卵巢癌患者的阳性率(约50%)^[16],略高于既往基于中国人群研究报道的68.7%^[12]。另外,在本研究中卵巢癌患者BRCA1/2基因突变率高于QUADRA^[13]、PRIMA^[17]和PAOLA-1^[14]临床试验中报道的西方人群的突变率。本研究也观察到BRCA1突变在中国卵巢癌患者中发生的频率高于BRCA2突变,这与其他几项研究^[18-19]结果相一致。分析原因发现,少数民族,尤其是白族和彝族卵巢癌患者HRD阳性率在本研究统计结果中明显高于汉族人群,民族差异可能是造成云南地区HRD突变率相对较高的因素之一。

亚组分析中显示,组织学类型为高级别浆液性腺癌的患者HRD阳性率高于透明细胞癌等其他类型,这与既往的研究^[20]报道一致。另外,本研究发现,癌肉瘤表现出高HRD阳性状态,这在先前的研究中未见报道,但本研究纳入患者例数较少,其结论还有待进一步扩大样本量进行验证。另外,III~VI期的中晚期卵巢癌患者较早期患者也存在更高的HRD阳性率,而且更高的HRD评分也往往会伴随着除BRCA1/2基因以外的其他基因突变,如更高的TP53基因突变,这也与既往多项研究结果类似^[21]。另外,本研究分析了HRD状态与临床病理特征的关系,分析结果与既往多数研究表现一致。但本研究也存在一定的局限性,首先,本研究只纳入了云南省肿瘤医院单中心的检测数据,在HRD状态分析上存在很大的人群偏倚性,后期将持续关注本中心或其他中心更多患者的HRD状态评估,完善研究数据。另外,本研究未能对不同HRD状态患者使用PARP抑制剂的疗效差异进行评估,后续将进一步随访患者在PARP抑制剂治疗中的获益情况,以便明确这种HRD评估系统的可行性和可靠性。

本研究首次对云南高发地区卵巢癌患者HRD状态进行评估,为云南地区卵巢癌患者靶向治疗提供了有说服力的实验数据支持。

[参考文献]

- [1] ROETT M A, EVANS P. Ovarian cancer: an overview[J]. *Am Fam Physician*, 2009, 80(6): 609-616. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19817326/>.
- [2] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [3] PRAT J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features[J]. *Virchows Arch*, 2012, 460(3): 237-249. DOI: 10.1007/s00428-012-1203-5.
- [4] DREWS R M, HERNANDO B, TARABICHI M, *et al.* A pan-cancer compendium of chromosomal instability[J]. *Nature*, 2022, 606(7916): 976-983. DOI: 10.1038/s41586-022-04789-9.
- [5] CICCIA A, ELLEDGE S J. The DNA damage response: making it safe to play with knives[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 179-204. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.019.
- [6] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会遗传性肿瘤标志物协作组, 中华医学会病理学分会分子病理学组. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2021.04.01
- [7] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2477.
- [8] GOU R, DONG H, LIN B. Application and reflection of genomic scar assays in evaluating the efficacy of platinum salts and PARP inhibitors in cancer therapy[J/OL]. *Life Sci*, 2020, 261: 118434[2023-08-10]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118434>. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118434.
- [9] KRISTELEIT R, LISYANSKAYA A, FEDENKO A, *et al.* Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(4): 465-478. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00122-X.
- [10] MILLER R E, LEARY A, SCOTT C L, *et al.* ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1606-1622. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102.
- [11] YUAN W Z, NI J, WEN H, *et al.* Genomic Scar Score: a robust model predicting homologous recombination deficiency based on genomic instability[J]. *BJOG*, 2022, 129(Suppl 2): 14-22. DOI: 10.1111/1471-0528.17324.
- [12] NI J, GUO W W, ZHAO Q, *et al.* Homologous recombination deficiency associated with response to poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer patients: the first real-world evidence from China[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 11: 746571[2023-08-10]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.746571>. DOI: 10.3389/fonc.2021.746571.
- [13] GONZÁLEZ-MARTÍN 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962.
- [14] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.
- [15] PAIK E S, CHANG H K, LEE S. Prevalence of homologous recombination deficiency in first-line PARP inhibitor maintenance clinical trials and further implication of personalized treatment in ovarian cancer[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(12): 3095[2023-08-10]. <https://doi.org/10.3390/cancers15123095>. DOI: 10.3390/cancers15123095.
- [16] NGUYEN L, W M MARTENS J, VAN HOECK A, *et al.* Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency[J/OL].

- Nat Commun, 2020, 11(1): 5584[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33149131/>. DOI: 10.1038/s41467-020-19406-4.
- [17] MOORE K N, SECORD A A, GELLER M A, *et al.* Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 636-648. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30029-4.
- [18] ZHANG S Y, ROYER R, LI S, *et al.* Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1, 342 unselected patients with invasive ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(2): 353-357. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.01.020.
- [19] WU X H, WU L Y, KONG B H, *et al.* The first nationwide multicenter prevalence study of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Chinese ovarian cancer patients[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(8): 1650-1657. DOI: 10.1097/igc.0000000000001065.
- [20] SUGINO K, TAMURA R, NAKAOKA H, *et al.* Germline and somatic mutations of homologous recombination-associated genes in Japanese ovarian cancer patients[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9: 17808 [2023-08-10]. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54116-y>. DOI: 10.1038/s41598-019-54116-y.
- [21] RĂDOI V E, ȚURCAN M, MAIORU O, *et al.* Homologous recombination deficiency score determined by genomic instability in a Romanian cohort[J/OL]. *Diagnostics*, 2023, 13(11): 1896[2023-08-10]. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111896>. DOI: 10.3390/diagnostics13111896.

[收稿日期] 2023-08-18

[修回日期] 2023-11-11

[本文编辑] 向正华, 沈志超