

• 临床研究 •

82 例卵巢癌患者胚系 *BRCA1/2* 基因突变分析及预后探索*

孙国栋, 孟黄洋, 姜旖, 袁琳, 周树林, 程文俊[△]

210029 南京, 南京医科大学第一附属医院 妇科

[摘要] 目的: 初步探讨卵巢癌患者胚系 *BRCA1/2* 基因突变状态, 分析其与临床病理特征的关系及对生存预后的影响。方法: 对 2015 年 1 月至 2020 年 1 月在南京医科大学第一附属医院妇科诊断为上皮性卵巢癌的 82 例患者进行 *BRCA1/2* 基因序列突变检测, 分析患者 *BRCA1/2* 基因致病性突变情况, 探讨其与临床病理特征包括发病年龄、月经状态、FIGO 分期、组织学分级、病理类型、铂敏感性、CA125 水平、淋巴结转移、大网膜饼、膈顶转移、结肠侵犯等的相关性。单因素及多因素 COX 回归分析研究各因素对生存预后的影响。结果: 82 例上皮性卵巢癌患者中, *BRCA1* 胚系致病性突变率为 20.73%, *BRCA2* 胚系致病性突变率为 9.75%, 总突变率为 30.48%。共发现 18 个致病突变位点及 2 个意义未明的突变位点。单因素分析发现 *BRCA1/2* 基因突变与病理类型、铂敏感、新辅助化疗相关, 具有统计学意义 ($P < 0.05$); 另外, *BRCA1/2* 突变组与 *BRCA1/2* 野生组相比, 中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 分别为 18.6 个月和 12.8 个月, 突变组较未突变组中位 PFS 延长了 5.8 个月 ($P < 0.05$)。多因素 COX 回归分析显示, 铂敏感 ($P < 0.001$; $HR = 0.023$; 95% $CI: 0.008 \sim 0.072$) 和是否存在结直肠侵犯 ($P = 0.005$; $HR = 2.810$; 95% $CI: 1.387 \sim 5.693$) 为卵巢癌 PFS 的独立预后因素。结论: 上皮性卵巢癌患者中具有较高 *BRCA1/2* 基因突变率, 且与恶性程度较高的浆液性癌病理类型有关; *BRCA1/2* 基因突变的患者多对铂敏感, 预后较好。然而, *BRCA* 突变状态并非是非上皮性卵巢癌 PFS 的独立预后因素, 还需更大规模的前瞻性对照临床研究对其对生存预后的影响进行探索。对突变位点的检测将有助于评估疾病风险和预测患者病情进展, 具有一定的临床意义。

[关键词] *BRCA* 突变; 卵巢癌; 突变分析; 临床病理; PFS

[中图分类号] R730.7; R737.31 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.11.003

引文格式: Sun GD, Meng HY, Jiang Y, et al. Germline *BRCA1/2* mutation in 82 ovarian cancer patients and its influences on prognosis[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(11): 1005-1012. [孙国栋, 孟黄洋, 姜旖, 等. 82 例卵巢癌患者胚系 *BRCA1/2* 基因突变分析及预后探索[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(11): 1005-1012.]

Germline *BRCA1/2* Mutation in 82 Ovarian Cancer Patients and Its Influences on Prognosis

Sun Guodong, Meng Huangyang, Jiang Yi, Yuan Lin, Zhou Shulin, Cheng Wenjun

Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Corresponding author: Cheng Wenjun, E-mail: wenjunchengdoc@163.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81872119), and by grants from Health and Family Planning Commission of Jiangsu Province (No. QNRC2016610, No. CXT-DA2017008) and Jiangsu Maternal and Child Health Association (No. FYX201909).

[收稿日期] 2020-12-16 [修回日期] 2021-07-18

[基金项目] * 国家自然科学基金 (编号: 81872119); 江苏省青年医学重点人才 (编号: QNRC2016610); 江苏省妇幼保健协会科研项目 (编号: FYX201909); 江苏省医学创新团队 (编号: CXTDA2017008)

[通讯作者] [△] 程文俊, E-mail: wenjunchengdoc@163.com

[Abstract] **Objective:** To explore the status of *BRCA1/2* mutation in ovarian cancer patients, analyze its relationship to clinicopathological characteristics, and its influences on survival of ovarian cancer patients. **Methods:** *BRCA1/2* mutation was detected in 82 patients diagnosed as epithelial ovarian cancer in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2015 to January 2020. The pathogenic

mutation of *BRCA1/2* in patients was analyzed, and its relationship to clinicopathological characteristics of patients such as age, menstrual state, FIGO stage, histological grade, pathological type, platinum sensitivity, CA125 level, lymph node metastasis, greater omentum metastasis, diaphragmatic metastasis, colon invasion were further discussed. Univariate and multivariate COX regression analyses were used to investigate the factors affecting progression-free survival (PFS). **Results:** Among the 82 patients with epithelial ovarian cancer, the pathogenic mutation rates of *BRCA1* and *BRCA2* were 20.73% and 9.75% respectively, with the total rate of 30.48%. 18 pathogenic mutation sites and 2 mutations with unknown significance were found. Univariate Cox analysis showed that *BRCA1/2* gene mutation was associated with pathologic type, platinum sensitivity and neoadjuvant chemotherapy ($P < 0.05$). The median PFS in the *BRCA1/2* mutant-type group was longer (5.8 months) than that in the *BRCA1/2* wild-type group ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that platinum sensitivity ($HR = 0.023$, 95% $CI: 0.008 - 0.072$, $P < 0.0001$) and colorectal invasion ($HR = 2.810$, 95% $CI: 1.387 - 5.693$, $P = 0.005$) were independent prognostic factors for PFS of ovarian cancer patients. **Conclusion:** There is a high frequency of *BRCA1/2* mutation in epithelial ovarian cancer patients, and it is related to the pathological type of serous carcinoma with higher malignancy. Most of the patients with *BRCA1/2* mutation are platinum sensitive, and have a good prognosis. *BRCA1/2* mutation status, however, is not an independent prognostic factor of PFS, highlighting more large-scale clinical controlled prospective studies. The detection of *BRCA1/2* mutation will help to predict and assess the risk and progression of diseases, which has certain clinical significance.

[**Key words**] *BRCA1/2* mutation; Ovarian cancer; Mutation analysis; Clinicopathological characteristics; Progression-free survival

卵巢癌约占全球女性死亡的 4%，是死亡率最高的妇科恶性肿瘤^[1]。绝大多数卵巢恶性肿瘤是上皮性卵巢癌，大多数患者发现时已是 FIGO III/IV 期，晚期卵巢癌患者的 5 年生存率仅为 30%。目前，晚期上皮性卵巢癌的标准治疗是最大程度的肿瘤细胞减灭术和以铂类药物为基础的化疗。尽管大多数卵巢癌患者可以从铂类为基础的一线化疗中受益，但约 80% 的患者将在 1~2 年内复发，逐渐发展为铂耐药性卵巢癌^[2]。因此，延长无进展生存期从而提高 5 年生存率是一个亟待解决的问题。

BRCA 基因为重要的 DNA 同源修复基因，其突变会导致同源重组缺陷，从而损害基因稳定性并导致癌变。已有大量报道提示 *BRCA1/2* 突变的患者对化疗的反应更好^[3]。PARP 抑制剂为 *BRCA* 突变患者的靶向药物，在一线及二线维持治疗方面已取得了显著的成效。可以说，卵巢癌的治疗已经进入了 PARP 抑制剂维持治疗的新时代。而我国的卵巢癌 *BRCA* 基因检测尚在起步阶段，缺乏更大规模的多中心临床研究。在这里，我们使用二代测序技术研究了本中心的卵巢癌患者胚系 *BRCA1/2* 突变特征，进一步阐明其与临床病理特征的关系，初步探索其对预后的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究回顾性分析了 2015 年 1 月至 2020 年 1 月在南京医科大学第一附属医院妇科接受治疗，经初

始肿瘤细胞减灭术或新辅助化疗后行间歇性肿瘤细胞减灭术，病理确诊的上皮性卵巢癌患者。化疗方案均为紫杉醇 + 铂类的 TP 方案。收集这些患者的高通量二代测序技术的胚系 *BRCA1/2* 基因检测结果及临床病理学资料。所有患者均签署知情同意书。

1.2 *BRCA1/2* 基因检测方法

采集患者的血样送往基因检测公司或我院病理科进行检测。应用 NGS 技术检测所有编码外显子及其邻近 ± 20 bp 内含子区的 *BRCA1* 和 *BRCA2* 突变。使用特定的基因引物从原始样本开始使用 Sanger DNA 测序来确认所有报道的变异。对突变的分类采用公认的 5 类分类：已知致病突变、疑似致病突变、意义未明突变、疑似良性变异、良性多态性变异。数据解读规则和致病报道参考美国医学遗传学和基因组学学院 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 相关指南、乳腺癌信息核心数据库 (<https://research.nhgri.nih.gov/bic/>)、莱顿开放变异数据库 (<http://www.lovd.nl/>)、ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) 等数据库^[4]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理。采用卡方检验或确切概率法分析基因突变与患者临床病理特征的关系。使用单因素及多因素 COX 回归分析各临床因素影响卵巢癌无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 的差异，COX 模型的 PH 假定均已验证。使用 R 软件中的 Survival 包做出 Kaplan-Meier 曲线描绘变量对于卵巢癌 PFS 的影响。以 P

<0.05 为差异有统计学意义。

1.4 随访情况

随访由南京医科大学第一附属医院妇产科 2 名随访专员每年按时进行,随访方式包括:门诊、电话、微信、QQ、短信、信件等方式。随访时间为术后至患者死亡或 60 个月。随访过程中仅出现 CA125 升高而未出现影像学病灶,判定为生化复发;出现影像学病灶,判定为影像学复发。PFS 为末次化疗结束至影像学复发时间。结束铂类药物末次化疗后 12 个月以上复发判定为铂完全敏感复发,6~12 个月判定为铂部分敏感,6 个月以内判定为铂耐药,从初始治疗开始就未达到疾病缓解的患者判定为铂难治。随访情况由专人登记。

2 结果

2.1 患者的突变分析

共纳入 82 例上皮性卵巢癌患者,共发现 *BRCA1*

致病性突变 17 例,突变率为 20.73%,*BRCA2* 致病性突变 8 例,突变率为 9.75%,总突变率为 30.48%。共检测到 *BRCA1* 致病突变位点 13 个,其中 c. 2160delA、c. 3770 _ 3771delAG、c. 5470 _ 5477delATTGGGCA、c. 3255 _ 3259del (p. Leu1086fs)、c. 3294del (p. pro1099fs)、c. 4782del (p. Ser1595fs)、c. 587dupA (p. Tyr196fs)、c. 4065 _ 4068delTCAA、c. 4132delG 这 9 个位点为移码突变,其次 c. 3967C > G、c. 1115G > A、c. 4801A > T、C. 6528C > G 为错义突变。*BRCA2* 共检测到 7 个致病突变,c. 1495C > T、c. 6528C > G、c. 2041G > A、c. 4593dupA 为错义突变,c. 1499del (p. Gly500fs)、c. 3770 _ 3771dell (p. Glu1257fs)、c. 6405 _ 6409delCTTAA 为移码突变。其中 c. 4132delG 位点、C. 6528C > G 位点临床意义未明,无文献报道,可能具有潜在的研究价值(表 1)。

表 1 25 例胚系基因 *BRCA1/2* 突变位点及突变类型

Table 1. Sites of 25 Cases of Germline *BRCA1/2* Mutation and Their Mutation Types

<i>BRCA1/2</i>	Mutation site	Mutation type
<i>BRCA1</i> (n = 17)	c. 2160delA	Frameshift mutation
	c. 4132delG	Frameshift mutation (unclear meaning)
	c. 3770_3771delAG	Frameshift mutation
	c. 5470_5477delATTGGGCA	Frameshift mutation
	c. 3255_3259del (p. Leu1086fs)	Frameshift mutation
	c. 3294del (p. pro1099fs)	Frameshift mutation
	c. 4782del (p. Ser1595fs)	Frameshift mutation
	c. 587dupA (p. Tyr196fs)	Frameshift mutation
	c. 4065_4068delTCAA	Frameshift mutation
	c. 3967C > G	Missense mutation
	c. 1115G > A	Missense mutation
	c. 4801A > T	Missense mutation
	C. 6528C > G	Missense mutation (unclear meaning)
<i>BRCA2</i> (n = 8)	c. 1499del (p. Gly500fs)	Frameshift mutation
	c. 1495C > T	Missense mutation
	c. 6528C > G	Missense mutation
	c. 2041G > A	Missense mutation
	c. 3770_3771dell (p. Glu1257fs)	Frameshift mutation
	c. 6405_6409delCTTAA	Frameshift mutation
	c. 4593dupA	Missense mutation

2.2 患者的突变状态与临床病理分析

82 例均为上皮性卵巢癌患者,其中 I~II 期 12 (14.6%) 例,III~IV 期 70 (86.4%) 例;病理类型因

素中,74 例浆液性癌 (90.2%),8 例非浆液性癌 (9.8%),具体为:5 例透明细胞癌、3 例子宫内膜样癌;行新辅助化疗患者 42 例,均为 III 期及 IV 期患

者。通过后期随访发现, 82 例患者中, 31 例 (37.8%) 为铂完全敏感, 32 例 (39%) 为部分敏感; 16 例 (19.6%) 患者为铂耐药, 3 例 (3.6%) 患者为铂难治; 经影像学或术后病理确诊, 34 例 (41.5%) 患者存在淋巴结转移; 49 例 (59.8%) 患者有大网膜饼转移; 31 例 (37.8%) 患者有膈顶转移; 21 例 (25.6%) 患者存在结直肠侵犯; 术前 CA125 值 >

500U/mL 者 51 (62.2%) 例。*BRCA* 野生型组与突变组患者发病年龄、月经状态、临床分期、组织分化等临床因素比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。*BRCA1/2* 基因致病突变状态与病理类型、是否铂敏感、是否新辅助化疗相关, 组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 *BRCA* 基因突变与临床病理特征的关系

Table 2. Relationship between *BRCA* mutation and clinicopathological characteristics

Clinicopathological characteristic	<i>BRCA</i> wildtype (n = 57)	<i>BRCA</i> mutation (n = 25)	χ^2	P
Age			0.815	0.367
<50 years	17 (29.8%)	10 (40.0%)		
≥50 years	40 (70.2%)	15 (60.0%)		
Menopause			0.228	0.633
Yes	38 (66.7%)	18 (72.0%)		
No	19 (33.3%)	7 (28.0%)		
Pathological type			3.888	0.049*
Serous	49 (86.0%)	25 (100.0%)		
Other	8 (14.0%)	0		
FIGO stage			0.618	0.432*
I – II	10 (17.5%)	2 (8.0%)		
III – IV	47 (82.5%)	23 (92.0%)		
Grade			0.098	0.755*
G1 – G2	3 (5.3%)	1 (4.0%)		
G3	54 (94.7%)	24 (96.0%)		
Lymph node metastasis			1.327	0.249
Yes	26 (45.6%)	8 (32.0%)		
No	31 (54.4%)	17 (68.0%)		
Omentum cake			2.242	0.134
Yes	31 (54.4%)	18 (72.0%)		
No	26 (45.6%)	7 (28.0%)		
Diaphragm lesions			0.074	0.786
Yes	21 (36.8%)	10 (40.0%)		
No	36 (63.2%)	15 (60.0%)		
Intestinal invasion			0.049	0.825
Yes	15 (26.3%)	6 (24.0%)		
No	42 (73.7%)	19 (76.0%)		
Platinum sensitive			4.65	0.031
Yes	40 (70.2%)	23 (92.0%)		
No	17 (29.8%)	2 (8.0%)		
Neoadjuvant chemotherapy			4.053	0.044
Yes	25 (43.9%)	17 (68.0%)		
No	32 (56.1%)	8 (32.0%)		
CA125 (U/mL)			0.515	0.473
>500	34 (59.6%)	17 (68.0%)		
<500	23 (40.6%)	8 (32.0%)		

* Adjusted chi-square test was used; Fisher exact probability method was used for italics; and the rest were calculated by chi-square test.

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics.

2.3 患者的突变状态与预后分析

在对 PFS 相关的单因素 Cox 回归分析中,只有 BRCA1/2 突变状态 ($P = 0.030$; $HR = 0.43$; $95\% CI: 0.20 \sim 0.94$)、大网膜饼 ($P = 0.021$; $HR = 2.27$; $95\% CI: 1.13 \sim 4.54$)、侵犯结直肠 ($P = 0.001$; $HR = 2.87$; $95\% CI: 1.51 \sim 5.48$)、是否铂敏感 ($P < 0.001$; $HR = 0.02$; $95\% CI: 0.01 \sim 0.06$)、是否新辅助化疗 ($P = 0.015$; $HR = 2.24$; $95\% CI: 1.17 \sim 4.31$) 是有意义的预后因素(表 3)。相应的生存曲线图如

图 1 所示。BRCA 突变组中位 PFS 为 18.6 个月,无突变组为 12.8 个月 ($P = 0.030$)。随后将这 5 个因素纳入多因素 COX 回归分析中显示,铂敏感 ($P < 0.001$; $HR = 0.02$; $95\% CI: 0.01 \sim 0.07$) 和是否存在结直肠侵犯 ($P = 0.005$; $HR = 2.81$; $95\% CI: 1.39 \sim 5.69$) 为卵巢癌 PFS 的独立预后因素。然而, BRCA 突变状态并非是卵巢癌 PFS 的独立预后因素(表 4)。

表 3 82 例卵巢癌临床病理与 PFS 的单因素 COX 回归分析

Table 3. Univariate Cox Regression Analysis of Clinicopathology and PFS in 82 Cases of Ovarian Cancer

Clinicopathological factor	HR	95% CI	P
BRCA mutation	0.43	0.20 - 0.94	0.030
Age	1.68	0.82 - 3.44	0.152
Menopause	2.00	0.98 - 4.10	0.057
Pathological type	1.54	0.47 - 5.12	0.479
FIGO stage	28.16	0.90 - 884.94	0.058
Grade	3.73	0.49 - 28.17	0.203
Lymph node metastasis	1.79	0.30 - 1.04	0.068
Omentum cake	2.27	1.13 - 4.54	0.021
Diaphragm lesions	1.82	0.98 - 3.40	0.059
Colorectal invasion	2.87	1.51 - 5.48	0.001
Platinum sensitive	0.02	0.01 - 0.06	<0.001
Neoadjuvant chemotherapy	2.24	1.17 - 4.31	0.015
CA125	0.92	0.49 - 1.75	0.804

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics.

表 4 82 例卵巢癌临床病理与 PFS 的多因素 COX 回归分析

Table 4. Multivariate Cox Regression Analysis of Clinicopathology and PFS in 82 Cases of Ovarian Cancer

Clinicopathological factor	HR	95% CI	P
BRCA mutation	0.44	0.18 - 1.05	0.063
Platinum sensitive	0.02	0.01 - 0.07	<0.001
Neoadjuvant chemotherapy	2.02	0.99 - 4.14	0.054
Colorectal invasion	2.81	1.39 - 5.69	0.005
Omentum cake	1.49	0.69 - 3.19	0.310

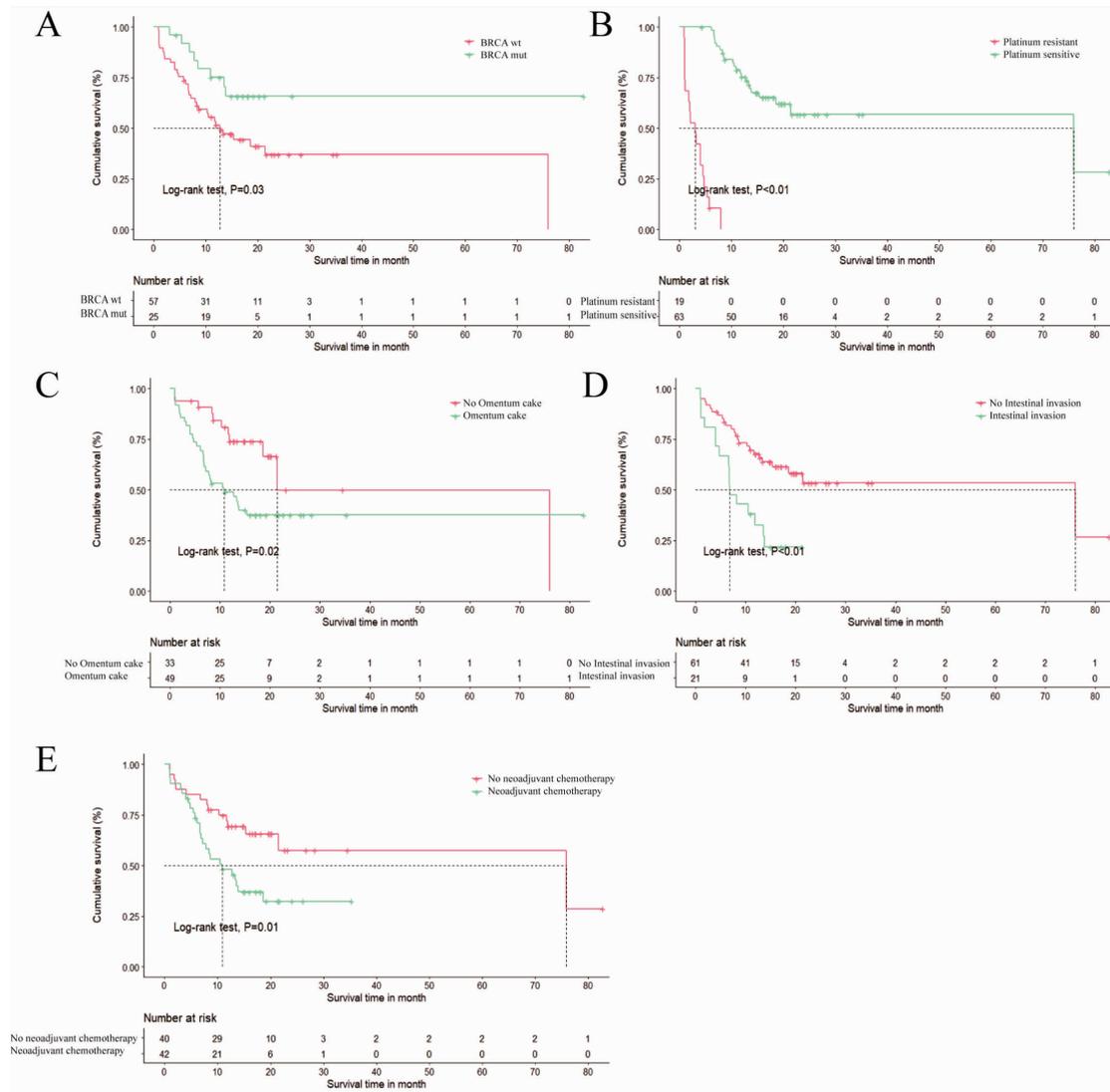


图 1 卵巢癌临床病理特征与 PFS 的关系

Figure 1. Relationship between PFS and Clinicopathological Characteristics of Ovarian Cancer

A. BRCA mutation; B. Platinum sensitivity; C. With or without omentum cake; D. With or without intestinal invasion; E. With or without neoadjuvant chemotherapy.

3 讨论

近年来,许多研究揭示了 *BRCA1/2* 在 DNA 损伤修复机制中发挥的重要作用。*BRCA1/2* 突变在具有潜在同源重组缺陷的细胞中可诱导合成致死^[5]。*BRCA* 基因的单核苷酸多态性和突变是导致 *BRCA* 基因结构和功能异常的主要原因^[6]。目前临床对携带 *BRCA1/2* 突变的卵巢癌患者,特别是晚期复发的卵巢癌患者往往采取个性化的治疗措施^[7]。除了手术和化疗,临床上更倾向于口服 PARP_i 药物作为一线的维持治疗或复发后化疗达到 CR/PR 的维持治疗。虽然 *BRCA1/2* 突变的状态对卵巢癌的临床决策和预后很重要,但中国目前尚处在探索阶

段,需要更多多中心的临床研究进入临床实践。

本研究描述了本中心 82 例行基因检测的上皮性卵巢癌患者 *BRCA* 突变状态,与常见的临床病理因素间的关系以及对预后的影响。在我们的研究中,总突变率为 30.48%,其中 *BRCA1* 突变率为 20.73%,*BRCA2* 突变率为 9.75%,与一项卵巢癌患者 *BRCA* 突变系统性分析的结果基本符合(*BRCA1* 和 *BRCA2* 的基因突变率分别为 1.1%~39.7% 和 0~13.9%^[8]),总突变率略高于王登凤等^[9] 报道的突变频率,其中,*BRCA1* 的突变频率与吴小华教授报道的 20.82% 相仿^[10]。*BRCA1/2* 基因突变类型包括移码突变、无义突变、错义突变、同义突变及剪切突变 5 种类型,对蛋白质的编码起到重要作

用^[11]。本研究中 *BRCA1* 共检测到 9 种移码突变, 4 种错义突变, *BRCA2* 共检测到 3 种移码突变, 4 种错义突变。移码突变和错义突变均会导致 *BRCA* 编码的蛋白质出现一级结构的改变, 进而引起相关编码蛋白质功能发生改变或失活。根据目前的资料, 这些变异会影响 *BRCA* 功能从而导致卵巢癌的发生发展。而 c. 4132delG 位点、C. 6528C > G 位点临床意义未明, 无文献报道, 有待在今后工作中进一步加深研究。

同时, 本研究发现 *BRCA* 的致病突变组主要的病理类型为浆液性卵巢癌, 且大多对铂敏感, 采取新辅助化疗的比例更大(表 2)。许多学者认为 *BRCA* 突变相关的卵巢癌的病理类型大多都是高级别的浆液性卵巢癌。一项研究结果显示在 *BRCA* 突变相关卵巢癌的患者中高级别浆液性癌的比例为 60% ~ 83%, 而在 *BRCA1* 突变的患者中, 这个比例更高^[12-13]。这与我们的结果相一致。而 *BRCA* 突变的卵巢癌患者的铂敏感性更是得到了广泛的认可, “合成致死”原理揭示了其内在机制^[14]。因此 *BRCA* 突变的卵巢癌患者对铂类化疗药物为基础的一线化疗方案具有更好的反应性和生存获益。基于上述分析, *BRCA* 突变的卵巢癌大多为高级别浆液性癌, 诊断时临床期别通常较晚, 手术难度更大, 选择新辅助化疗后行间歇性肿瘤细胞减灭术似乎成为了更为倾向的选择。

目前大多数学者普遍认为携带 *BRCA* 突变的卵巢癌患者预后更好, 总生存时间和无进展生存时间较长。Helpman 等^[15]发现, *BRCA* 突变组的 OC 患者的无进展生存期突变组(46.2 个月)较无突变组(37.7 个月)显著延长, 还有一些研究得出相似结论^[16-17]。而 Bu 等^[18]的研究则提出无进展生存期突变组(14.31 个月)较无突变组(13.62 个月)无显著延长($P > 0.05$), 但 3 年和 5 年生存率有显著差异。在本研究中, *BRCA* 突变组的中位 PFS 为 18.6 个月, 较无突变组的 12.8 个月显著延长。虽然多因素 COX 回归分析显示 *BRCA* 突变状态并非卵巢癌患者 PFS 的独立预后因素, 但考虑到铂敏感为卵巢癌患者 PFS 的独立预后因素, 且本研究的样本量仍较小, 因此我们仍期待在后续的研究中扩大样本量, 进一步探究 *BRCA* 突变状态是否可作为卵巢癌患者 PFS 的独立预后因素。

这项研究有几个局限性。首先由于该研究是基于本中心接受手术的卵巢癌基因检测报告进行的研究, 检测时间距离随访终点时间较近, 存在明显的幸

存者偏倚, 故本研究无法进行总生存率 OS 的统计。在后续的研究中, 我们在扩大样本量的过程中, 可以增加总生存率的统计。其次, 本研究的样本量较小, 仍需要扩大样本量以及进行更多的临床和基础研究揭示其内在机制。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Gupta KK, Gupta VK, Naumann RW. Ovarian cancer: Screening and future directions[J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(1): 195-200.
- [2] Broekman KE, Jalving M, van Tinteren H, et al. Clinical benefit of controversial first line systemic therapies for advanced stage ovarian cancer ESMO-MCBS scores[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 69: 233-242.
- [3] Lorusso D, Cirillo F, Mancini M, et al. The different impact of BRCA mutations on the survival of epithelial ovarian cancer patients: A retrospective single-center experience[J]. Oncology, 2013, 85(2): 122-127.
- [4] Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: Recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results[J]. Hum Mutat, 2008, 29(11): 1282-1291.
- [5] 《基于下一代测序技术的 BRCA1/2 基因检测指南(2019 版)》编写组. 基于下一代测序技术的 BRCA1/2 基因检测指南(2019 版)[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(9): 670-677.
- [6] George SH, Shaw P. BRCA and early events in the development of serous ovarian cancer[J]. Front Oncol, 2014, 4: 5.
- [7] Seo JH, Jeong SY, Kim MS, et al. Prevalence and oncologic outcomes of BRCA1/2 mutation and variant of unknown significance in epithelial ovarian carcinoma patients in Korea[J]. Obstet Gynecol Sci, 2019, 62(6): 411-419.
- [8] Shanmughapriya S, Nachiappan V, Natarajaseenivasan K. BRCA1 and BRCA2 mutations in the ovarian cancer population across race and ethnicity: Special reference to Asia[J]. Oncology, 2013, 84(4): 226-232.
- [9] 王登凤, 刘欣, 张国楠, 等. 76 例卵巢上皮性癌患者的基因突

变状况及临床资料分析[J]. 肿瘤预防与治疗,2020,33(5): 439-445.

[10] Wu X, Wu L, Kong B, *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.

[11] Kwong A, Shin VY, Ho JC, *et al.* Comprehensive spectrum of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in breast cancer in Asian countries[J]. *J Med Genet*,2016,53(1):15-23.

[12] Boyd J, Sonoda Y, Federici M G, *et al.* Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer[J]. *JAMA*,2000, 283(17):2260-2265.

[13] Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy[J]. *Gynecol Oncol*,2015,137(2):343-350.

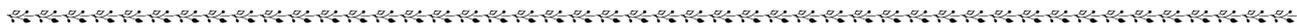
[14] Dann RB, Deloia JA, Timms KM, *et al.* BRCA1/2 mutations and expression: Response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2012,125(3):677-682.

[15] Helpman L, Zidan O, Friedman E, *et al.* Young Israeli women with epithelial ovarian cancer: Prevalence of BRCA mutations and clinical correlates[J]. *J Gynecol Oncol*,2017,28(5):e61.

[16] Rubin S C, Benjamin I, Behbakht K, *et al.* Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1[J]. *N Engl J Med*,1996,335(19):1413-1416.

[17] Synowiec A, Wcislo G, Bodnar L, *et al.* Clinical features and outcomes of germline mutation BRCA1-linked versus sporadic ovarian cancer patients[J]. *Hered Cancer Clin Pract*,2016,14:1.

[18] Bu H, Chen J, Li Q, *et al.* BRCA mutation frequency and clinical features of ovarian cancer patients: A report from a Chinese study group[J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2019,45(11):2267-2274.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》文章荐读:妇科肿瘤诊治的几个关系与观念

时代进步,科技发展,医学面临新的机遇和挑战;社会变化,公共需求,医学应对新的任务和改革。妇科肿瘤的基础研究与临床实践,也将面对处理好新的关系和树立好新的观念问题。针对这种局面,郎景和院士在本文中详细探讨了现代科技发展与传统临床医学实践、预防筛查与早诊早治、过度诊断治疗与适宜保守保护、微无创原则与微无创外科、医学人文观念与医学哲学思想等方面的问题,内容深入浅出,引人深思。

阅读该文请登陆本刊网站 www.zlyfyzl.cn,或点击推荐文章链接 http://journal.sichuncancer.org:801/Jwk_zlyf/CN/abstract/abstract595.shtml 查看。

本刊编辑部