

妇科肿瘤专题

• 临床经验与技术交流 •

76 例卵巢上皮性癌患者的基因突变状况及临床资料分析*

王登凤, 刘欣, 张国楠[△], 裴皎, 石宇

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 妇科肿瘤中心 (王登凤、张国楠、石宇), 临床研究中心 (裴皎); 646000 四川 泸州, 西南医科大学 临床医学院 (刘欣)

[摘要] 目的: 探讨卵巢癌患者基因突变与临床病理因素的相关性。方法: 回顾性分析了 2018 年 9 月至 2019 年 9 月在我中心接受治疗并已有基因检测结果的卵巢癌患者情况。结果: 共纳入 76 例患者, I 期 12 例 (15.78%), II 期 7 例 (9.21%), III 期 49 例 (64.47%), IV 期 6 例 (7.89%), 分期不详 2 例 (2.63%); 高级别浆液性癌 39 例 (51.32%), 低级别浆液性癌 2 例 (2.63%), 非浆液性癌 13 例 (17.11%), 22 例 (28.95%) 具体病理类型不详。基因检测时处于初治阶段的有 56.58%。在 15 例仅行了乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, *BRCA*) 检测的患者中, 4 例 (26.67%) 存在 *BRCA1* 突变, 1 例 (6.67%) 存在 *BRCA2* 突变。在 61 例行全基因检测的患者中, 胚系基因可能致病性突变和致病性突变有: 5 例 *BRCA1* (8.20%)、2 例 *BRCA2* (3.28%)、1 例 *MUTYH* (1.64%)、1 例 *CFTR* (1.64%)、1 例 *CHEK2* (1.64%)、1 例 *RAD51D* (1.64%); 体细胞基因致病性突变有: 2 例 *TP53* (3.28%)。相关性分析发现, *BRCA2* 突变与病理类型、治疗阶段相关, *CHEK2* 突变与 FIGO 分期相关, *MUTYH* 突变与治疗阶段相关, *RAD51D* 突变与肿瘤部位相关 ($P < 0.05$)。结论: 卵巢癌中基因突变与病理类型、FIGO 分期、所处治疗阶段、肿瘤部位相关。因仅为初步探索性研究, 样本量较小, 所得结论及具体机制还需进一步证实。

[关键词] 卵巢肿瘤; 基因检测; *BRCA*; *CHEK2*; *MUTYH*; *RAD51D***[中图分类号]** R737.31 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.011

引文格式: Wang DF, Liu X, Zhang GN, et al. Gene mutation status and clinical data in 76 cases of epithelial ovarian cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 439-445. [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.]

Gene Mutation Status and Clinical Data in 76 Cases of Epithelial Ovarian Cancer

Wang Dengfeng, Liu Xin, Zhang Guonan, Pei Jiao, Shi Yu

Gynecologic Oncology Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Wang Dengfeng, Zhang Guonan, Shi Yu); School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China (Liu Xin); Institute of Clinical Drug Trials, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Pei Jiao)

Corresponding author: Zhang Guonan, E-mail: zhanggn@hotmail.com

This study was supported by Health and Scientific Research for Cadres in Sichuan Province (NO. 2017-801).

[收稿日期] 2020-02-13 **[修回日期]** 2020-04-05

[基金项目] * 四川省干部保健科研课题 (编号: 川干研 2017-801)

[通讯作者] [△] 张国楠, E-mail: zhanggn@hotmail.com

[Abstract] **Objective:** To explore the correlation between gene mutations and clinical pathological factors in ovarian cancer patients. **Methods:** We retrospectively analyzed the

data of ovarian cancer patients who were treated in our center between September 2018 and September 2019 with genetic test results. **Results:** A total of 76 patients were enrolled, including 12 cases in stage I (15.78%), 7 cases in stage II (9.21%), 49 cases in stage III (64.47%), 6 cases in stage IV (7.89%), and 2 cases in unknown stage (2.63%). There were 39 cases (51.32%) of high-grade serous carcinoma, 2 cases (2.63%) of low-grade serous carcinoma, 13 cases (17.11%) of non-serous carcinoma, and 22 cases (28.95%) of unknown pathological type. 56.58% of the patients received genetic test in the initial treatment. Of the 15 patients who had breast cancer susceptibility gene (*BRCA*) test, 4 (26.67%) had *BRCA1* mutation and 1 (6.67%) had *BRCA2* mutation. In 61 patients undergoing detection for cancer-associated genes, 11 cases of germline mutations [5 cases of *BRCA1* (8.20%), 2 cases of *BRCA2* (3.28%), 1 case of *MUTYH* (1.64%), 1 case of *CFTR* (1.64%), 1 case of *CHEK2* (1.64%) and 1 case of *RAD51D* (1.64%)] and 2 cases of somatic mutation [*TP53* (3.28%)] were observed. *BRCA2* mutation was related to pathological type and the stage of treatment; *CHEK2* mutation was related to FIGO stage; *MUTYH* mutation was related to the stage of treatment; *RAD51D* mutation was related to the site of tumor ($P < 0.05$). **Conclusion:** Gene mutations in ovarian cancer are related to pathological type, FIGO stage, stage of treatment and site of tumor. These conclusions and specific mechanisms need to be further confirmed because the sample size is small only for preliminary exploratory studies.

[**Key words**] Ovarian tumor; Gene detection; *BRCA*; *CHEK2*; *MUTYH*; *RAD51D*

卵巢上皮性癌是最常见的三大妇科恶性肿瘤之一,病死率居首位。其组织学类型繁多,根据卵巢癌在分化程度、细胞特征、遗传基因特点方面存在不同,分为两型^[1-2]:I型,包括低级别浆液性癌(low-grade serous carcinoma, LGSC)、低级别子宫内膜样腺癌、透明细胞癌和黏液性癌等, I型从良性发展为恶性的过程较为缓慢,包括了多个基因的突变,如 *K-Ras*、*BRAF*、*PPP2R1A* 等,从而改变了多个细胞生长和细胞分化相关的通路,最终导致了恶性肿瘤的发生。II型主要包括高级别浆液性卵巢癌(high-grade serous carcinoma, HGSC)、高级别子宫内膜样腺癌、恶性混合中胚层肿瘤(癌肉瘤)和未分化癌等,恶性程度高、生长快、侵袭性强,具有很高的 *TP53* 突变频率。染色体不稳定性是大多数实体瘤中的常见现象,与肿瘤的发生、发展有关。现已发现一些基因在卵巢癌的发生、发展中起着重要作用。在 HGSC 中,有 95% 发生了抑癌基因 *TP53* 的失活,乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, *BRCA*) 1/2 DNA 损伤修复通路的失活在散发性卵巢癌中也比较常见,约占 25%。在全部 HGSC 患者中,约 10% 是遗传性 *BRCA1/BRCA2* 突变的,而其余的 90% 是散发性的。在 LGSC 中,约 39% 存在 *BRAF* 突变,19% 存在 *KRAS* 突变,9% 存在 *TP53* 基因突变。卵巢癌对化疗的初始治疗反应率较高,但 80% 的卵巢癌患者在 2 年内会出现复发并最终发展为铂类/紫杉醇类耐药,这也是除了多数患者就诊时已是晚期之外的另一个导致卵巢癌复发率高和预后差的主要原因^[3-7]。已证实,在 HGSC 中,一些基因突变通常使得如 *RB1*、*NF1*、*RAD51B*、*PTEN* 等抑癌基因失活,从而出现获得性耐药。而细胞周期蛋白 E1 基因

(*CCNE1*) 的扩增通常见于原发性耐药和难治性卵巢癌^[5]。目前已明确 *TP53*、*BRCA1/2*、*BRAF*、*KRAS*、*PIK3CA*、*PPT2R1A*、 β -catenin、*ARID1A*、*PTEN* 这 9 个基因突变与原发卵巢癌密切相关。

BRCA1/2 基因检测有着重要的临床意义,已成为卵巢癌标准治疗中的一部分,可以帮助判断对铂类等化疗药物的反应和聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂的疗效,协助制定个体化的精准诊疗方案,并有助于预测患者预后和相关遗传风险管理,基因检测开启了卵巢癌精准防治的新时代^[8-9]。目前临床上接受基因检测的卵巢癌患者越来越多,但基因检测结果与临床病理因素的相关性分析报道却甚少,本文将对此进行一个初步探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2018 年 9 月至 2019 年 9 月期间在我中心接受治疗,并符合以下条件的患者为研究对象,进行回顾性分析:1)经我院或其他三级甲等医院的组织病理学确诊的卵巢恶性肿瘤患者;2)已有高通量二代测序技术的基因检测结果。

1.2 方法

收集所有纳入患者的经基因检测证实存在突变的基因信息,及患者的临床、病理特征信息,并进行占比统计和相关性分析。

1.3 统计分析

所有统计分析均采用 IBM SPSS 22.0 软件。用列联表的关联性分析法进行相关性分析, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床病理特征

共纳入 76 例卵巢癌患者,其中单侧卵巢癌 31 例(40.79%),双侧卵巢癌 40 例(52.63%),5 例(6.58%)情况不详;I 期 12 例(15.78%),II 期 7 例(9.21%),III 期 49 例(64.47%),IV 期 6 例(7.89%),分期不详 2 例(2.63%)(表 1);病理类型方面,39 例(51.32%)HGSC,15 例非 HGSC(19.74%),具体为:2 例(2.63%)LGSC、2 例(2.63%)子宫内膜样癌、6 例(7.89%)透明细胞癌、1 例(1.32%)粘液性囊腺癌和 4 例(5.26%)混合类型癌,另有 22 例(28.95%)病理类型不详;行新辅助化疗者 31 例(40.79%)、均为 IIIC 期及 IV 期患者。56.58% 的患者在初治阶段进行了基因检测,26.32% 是铂敏感复发阶段,9.21% 是铂耐药复发阶段,7.89% 是难治性卵巢癌。通过后期随访发现,截止 2020 年 4 月 3 日,76 例患者中,20 例(26.32%)出现了铂耐药;37 例(48.68%)患者病情平稳、未复发,23 例(30.26%)患者复发存活,12 例(15.79%)患者死亡,4 例(5.26%)患者失访(表 1)。

表 1 76 例卵巢癌患者的临床病理特征

Table 1. Clinical Pathological Factors of 76 Cases of Ovarian Cancer

Clinical pathological factor	N	Percentage
Tumor site		
Unilateral ovary	31	40.79%
Bilateral ovaries	40	52.63%
Unknown	5	6.58%
FIGO stage		
Stage I	12	15.78%
Stage II	7	9.21%
Stage III	49	64.47%
Stage IV	6	7.89%
Unknown	2	2.63%
Pathological type		
HGSC	39	51.32%
LGSC	2	2.63%
Non-serous ovarian carcinoma	13	17.11%
Unknown	22	28.95%
Type of ovarian cancer		
Type I	11	14.47%
Type II	39	51.32%

Clinical pathological factor	N	Percentage
Unknown	26	34.21%
Type of genetic tests		
Detection for cancer-associated genes	61	80.26%
BRCA test	15	19.74%
Neoadjuvant chemotherapy		
Yes	31	40.79%
No	45	59.21%
Stage of treatment		
Initial	43	56.58%
Platinum-sensitive	20	26.32%
Platinum-resistant	7	9.21%
Refractory	6	7.89%
Platinum resistant		
Yes	20	26.32%
No	54	71.05%
Unknown	2	2.63%
Prognosis		
Survival without recurrence	37	48.68%
Survival with recurrence	23	30.26%
Death	12	15.79%
Lost to follow-up	4	5.26%

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HGSC: High-grade serous carcinoma; LGSC: Low-grade serous carcinoma.

2.2 基因检测情况

共有 61 例患者(80.26%)行全基因检测,15 例患者(19.74%)仅行了 *BRCA1/2* 基因检测。

在 15 例仅行了 *BRCA* 基因检测的患者中,有 4 例(26.67%)存在 *BRCA1* 致病性突变或可能致病性突变,1 例(6.67%)存在 *BRCA2* 致病性突变。

在 61 例行全基因检测的患者中,胚系基因突变情况详见图 1(包括良性、可能良性、意义未明、可能致病性、致病性突变 5 类),最常见的有:28 例 *BRCA2* 突变(45.90%)、21 例 *ATM* 突变(34.43%)、18 例 *MEN1* 突变(29.51%)、18 例 *BMPRI1A* 突变(29.51%)、15 例 *BRCA1* 突变(24.59%)、13 例 *MUTYH*(21.31%)、12 例 *MSH2* 突变(19.67%)、11 例 *POLE* 突变(18.03%)、10 例 *PMS2* 突变(16.39%)、10 例 *RET* 突变(16.39%)、7 例 *PALB2* 突变(11.48%)、6 例 *ALDH2* 突变(9.84%)、5 例 *BRIPI* 突变(8.20%)、4 例 *MSH6*(6.56%)、4 例 *GALNT12* 突变(6.56%)、3 例 *CFTR* 突变(4.92%)、3 例 *TSC1* 突变(4.92%)、3 例 *TP53* 突变(4.92%)、3 例 *SDHA* 突变(4.92%)等。其中可能致病性突变和

致病性突变有:5 例 *BRCA1* (8.20%)、2 例 *BRCA2* (3.28%)、1 例 *MUTYH* (1.64%)、1 例 *CFTR* (1.64%)、1 例 *CHEK2* (1.64%)、1 例 *RAD51D* (1.64%)。

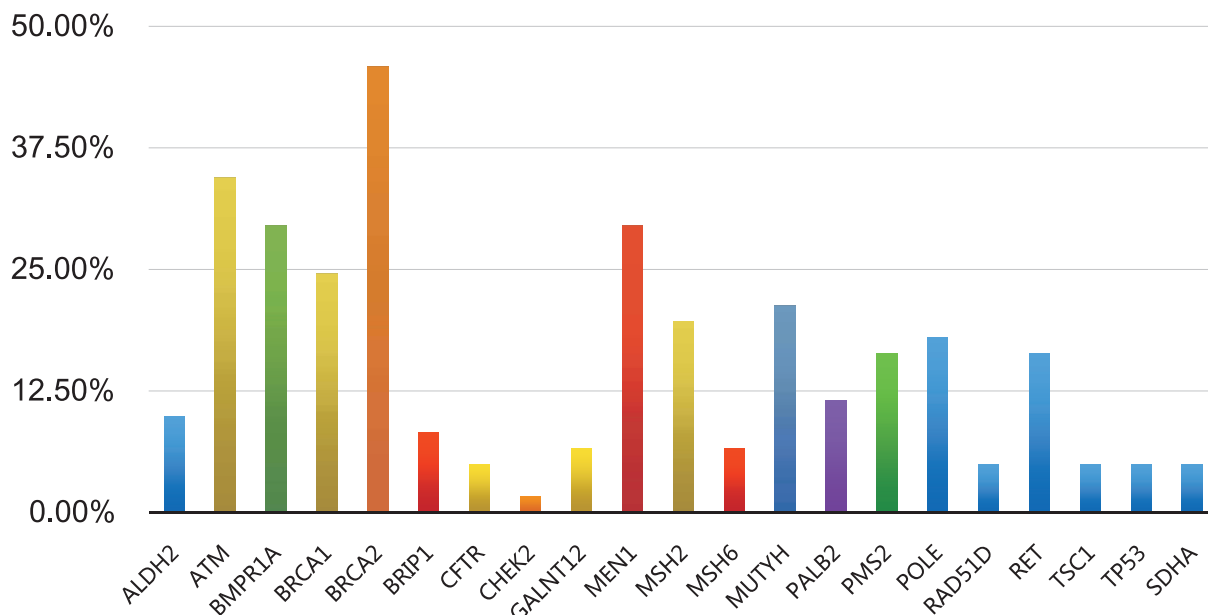


图1 胚系基因突变发生率

Figure 1. Mutation Rate of Germline Genes

61 例患者体系基因突变情况详见图 2 (包括良性、可能良性、意义未明、可能致病性、致病性突变 5 类), 最常见的有:12 例 *MYC* 突变 (19.67%)、10 例 *TP53* 突变 (16.39%)、8 例 *FAT1* 突变 (13.11%)、7 例 *ZFH3* 突变 (11.48%)、6 例 *EPAS1* 突变 (9.84%)、5 例 *SPTA1* 突变 (8.20%)、5 例 *SPEN* 突变 (8.20%)、5 例 *NSD1* 突变 (8.20%)、5 例 *HLA-B* 突变 (8.20%)、4 例 *MDC1* 突变 (6.56%)、4 例 *KMT2C* 突变 (6.56%)、4 例 *MERTK* 突变 (6.56%)、4 例 *CSF1R* 突变 (6.56%)、4 例 *BRCA1* 突变 (6.56%)、4 例 *ATRX* 突变 (6.56%)、4 例 *ANKRD11*

突变 (6.56%)、3 例 *TP53BP1* 突变 (4.92%)、3 例 *RTEL1* 突变 (4.92%)、3 例 *RANBP2* 突变 (4.92%)、3 例 *MSH3* 突变 (4.92%)、3 例 *IL7R* 突变 (4.92%)、3 例 *IDH2* 突变 (4.92%)、3 例 *HLA-A* 突变 (4.92%)、3 例 *GATA2* 突变 (4.92%)、3 例 *FANCA* 突变 (4.92%)、3 例 *ETV1* 突变 (4.92%)、3 例 *ERBB2* 突变 (4.92%)、3 例 *EGFR* 突变 (4.92%)、3 例 *CDK8* 突变 (4.92%)、3 例 *BARD1* 突变 (4.92%)、3 例 *AXIN2* 突变 (4.92%)、3 例 *AURKB* 突变 (4.92%)、3 例 *ASXL2* 突变 (4.92%)、3 例 *ARID1A* 突变 (4.92%) 等。其中致病性突变有:2 例 *TP53* (3.28%)。

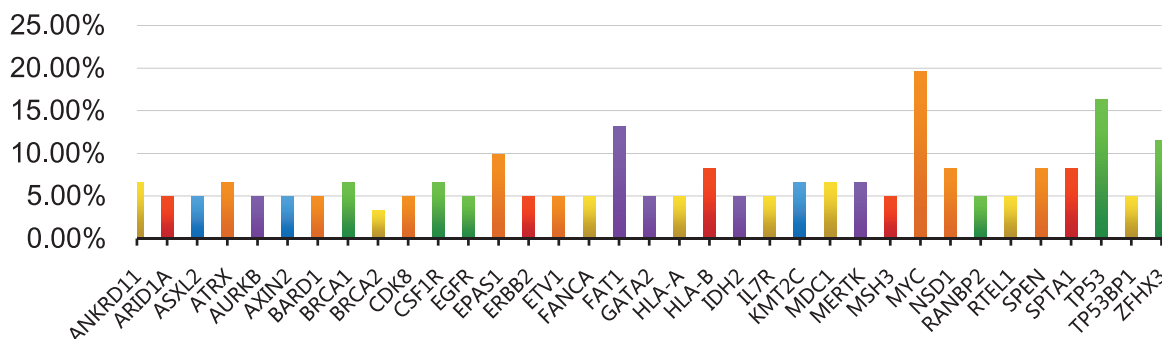


图2 体系基因突变发生率

Figure 2. Mutation Rate of System Genes

2.3 基因突变与临床病理特征的相关性分析结果

将出现了可能致病性突变和致病性突变的 7 个基因: *BRCA1*、*BRCA2*、*MUTYH*、*CFTR*、*CHEK2*、*RAD51D*、*TP53*, 与肿瘤部位、国际妇产科联盟 (Inter-

national Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期、病理类型、卵巢癌分型、是否新辅助化疗、基因检测时所处治疗阶段、铂耐药与否、预后状态等临床病理因素进行相关性分析, 结果显示, *BRCA2*

基因突变与病理类型、治疗阶段互相相关(列联系数分别为 0.600、0.453),*CHEK2* 基因突变与 FIGO 分期互相相关(列联系数为 0.341),*MUTYH* 基因突变与治疗阶段互相相关(列联系数 0.513),*RAD51D* 与肿瘤部位互相相关(列联系数为 0.438), $P < 0.05$ (表 2);*BRCA1*、*BRCA2*、*MUTYH*、*CFTR*、*CHEK2*、*RAD51D*、*TP53* 与铂耐药与否、预后状态无统计学意义的相关性($P > 0.05$)(表 2)。

表 2 基因突变与临床病理特征相关性分析

Table 2. Correlation between Gene Mutation and Clinical Pathological Factors

Gene	Clinical pathological factor	Contingency coefficient	P
<i>BRCA2</i>	Pathological type	0.600	0.028
	Stage of treatment	0.453	0.021
<i>CHEK2</i>	FIGO stage	0.341	0.043
<i>MUTYH</i>	Stage of treatment	0.513	0.001
<i>RAD51D</i>	Tumor site	0.438	0.034

Abbreviations as indicated in Table 1.

3 讨 论

本研究中 76 例卵巢恶性肿瘤患者,以晚期为主,Ⅲ~Ⅳ期占 72.89%,病理类型以最常见的 HGSC 为主,与真实世界研究情况符合;接受基因检测的以初治阶段的患者为主;研究中出现可能致病性突变和致病性突变的基因集中在 *BRCA1*、*BRCA2*、*MUTYH*、*CFTR*、*CHEK2*、*RAD51D*、*TP53* 这 7 个基因,而且这些基因突变与病理类型、FIGO 分期、所处治疗阶段具有一定相关性。

BRCA 是一种抑癌基因,是重要的乳腺癌和卵巢癌易感基因,约 15%~22% 的卵巢癌是由于 *BRCA* 基因突变导致,而 *BRCA* 基因突变使女性发生卵巢癌的风险提高 10~30 倍,并且 *BRCA* 基因突变携带者死于乳腺癌或卵巢癌的概率升高至 56%~77%^[10-11]。可见,*BRCA* 基因突变不仅增加了女性罹患卵巢癌的风险,也大大增加了死亡风险。Shanmughapriya 等^[12]对 34 篇关于不同地区人群和不同人种的卵巢癌患者研究进行系统性分析,结果显示,卵巢癌患者中 *BRCA1* 和 *BRCA2* 的基因突变率分别为 1.1%~39.7% 和 0~13.9%。本研究中,*BRCA1* 基因突变率为 8.20%~26.67%,*BRCA2* 基因突变率为 3.28%~6.67%,其中,相关性分析结果显示,*BRCA2* 基因突变与病理类型互相相关,*BRCA2* 突变的患者均为 HGSC。与国内其他研究报道的情况类似,北京协和医院陶陶等^[13]的研究中,对 71 例卵巢

癌患者行基因检测分析,*BRCA1* 和 *BRCA2* 基因的突变率分别为 23% 和 6%,有 *BRCA* 基因突变者在病理类型构成上与无 *BRCA* 基因突变者是有差异的,有 *BRCA* 基因突变者中 95% 为浆液性癌,85% 为 HGSC。国外文献中报道,*BRCA* 基因突变的卵巢癌患者约 90% 都是 HGSC^[14-15]。可见,*BRCA* 基因突变与卵巢癌中最常见的类型 HGSC 密切相关。另外,在本研究中,*BRCA2* 基因突变患者的治疗阶段集中在初治和铂敏感复发,结合目前已明确的 *BRCA* 基因突变时因 *BRCA* 蛋白失去正常功能,蒽环或铂类药物对细胞 DNA 双链结构的破坏性增强,故 *BRCA* 突变的卵巢癌患者对铂类、蒽环类化疗药物的反应率更高,具有更好的预后,尤其是 *BRCA2* 基因突变者较 *BRCA1* 基因突变者预后更好^[16-18],意味着对于有 *BRCA2* 基因突变的患者会较少出现在铂耐药复发阶段或难治性阶段,与本研究情况一致。

CHEK2 是另一种重要的乳腺癌易感基因,但 *CHEK2* 在卵巢癌中的研究比较少。据报道,在中国乳腺癌患者中,*CHEK2* 胚系突变率为 0.34%,具有 *CHEK2* 突变的患者更有可能患有癌症家族史^[19];在俄罗斯的研究中^[20],*CHEK2* 在卵巢癌患者中的基因突变率为 0.8%,高于健康中年女性的 0.2%。*CHEK2* 与多种癌症的易感性有关,并且可能与易患低度恶性潜能的卵巢肿瘤有关^[21]。本研究中,*CHEK2* 胚系突变率为 1.64%,该基因突变与 FIGO 分期互相相关,患者是卵巢和子宫内膜双原发癌的 II 期患者,据报道 II 期在所有分期中所占比例约 5%~10%^[22],本研究中为 9.21%。结合已有的其他研究结果来看,*CHEK2* 基因突变可能会增加患者癌症易感性,易出现多部位的原发癌,但肿瘤恶性程度相对较低,分期相对较早。

MUTYH 蛋白质产物在细胞碱基切除修复中有着重要作用,主要与结直肠癌和肠道息肉的发生有关^[23],也在多个卵巢癌相关研究中被报道过^[24-26]。在一项前瞻性队列研究中^[26],卵巢癌中 *MUTYH* 基因突变率为 2.9%。但目前尚未见该基因在卵巢癌中有更进一步的研究报道。本研究中该基因突变率为 1.64%,相关性分析结果显示该基因突变与治疗阶段相关,为难治性卵巢癌患者,而本研究中难治性阶段的患者仅占 7.89%,故认为 *MUTYH* 基因的有害突变可能与卵巢癌的原发性或/和获得性耐药的发生存在一定关系,就如同其他研究中报道的 *CC-NE1* 常见于原发性耐药和难治性卵巢癌^[5],但需进

一步研究证实。

RAD51D 是同源重组修复通路的关键参与者,是近年来发现的另一个卵巢癌易感基因,*RAD51D* 突变与遗传性卵巢癌的风险增加有关,而与乳腺癌的风险增加无关^[27]。*RAD51D* 突变携带者卵巢癌的相对风险估计为 6.30^[28],并有学者建议,*RAD51D* 应包括在没有 *BRCA* 突变的卵巢癌家族的基因筛查中^[27],该基因应作为除 *BRCA* 以外的另一临床常规检测基因^[29]。据报道^[30],*RAD51D* 在卵巢癌患者中的突变率为 0.82%,在本研究中为 1.64%,且相关性分析显示 *RAD51D* 与肿瘤部位相关,为双侧卵巢癌患者,但目前对于卵巢癌发生于单侧或双侧的影响因素及具体机制仍不十分明确。

约 80% 的卵巢癌患者会在 2 年内复发并最终发展为铂耐药,这是除了就诊时多数已是晚期患者以外的另一个卵巢癌预后不良的主要原因^[7]。我们的团队此前对卵巢癌化疗耐药进行过一些临床研究,发现大多数卵巢癌存在 *TP53* 突变且具有基因组极其不稳定的特征,*TP53* 突变本是对铂敏感的指标,但新辅助化疗 3~6 个周期后 *TP53* 会发生二次突变——*TP53 K351N* 位点突变,即 *TP53* 二次突变是卵巢癌发生获得性铂耐药的风险因素之一^[31]。本研究中有 2 例 *TP53* 致病性突变患者,但未能得出 *TP53* 与获得性铂耐药有关的结果,可能与例数较少有关。

本研究样本量较小,仅为初步探索性研究,所得结论及其具体相关发生机制还需进一步证实。

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] Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extra-ovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm[J]. Hum

- Pathol, 2011, 42(7):918-931.
- [2] 梅雪佳, 张国楠. 早期卵巢癌患者保留生育功能治疗的临床研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(6):433-437, 459.
- [3] Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, et al. Ovarian cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16061.
- [4] 张国楠, 刘红, 石宇. 晚期卵巢上皮性癌广泛性腹膜切除术的理论基础与临床应用价值[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(6):417-420.
- [5] Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer[J]. Nature, 2015, 521(7553):489-494.
- [6] 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, 98:180-188.
- [7] 张国楠. 晚期卵巢癌新辅助化疗及间歇性肿瘤细胞减灭术后的问题与思考[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(3):203-207.
- [8] Rudaitis V, Zvirblis T, Kanopiene D, et al. BRCA1/2 mutation status is an independent factor of improved survival for advanced (stage III-IV) ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(8):1395-1400.
- [9] 潘锋. 基因检测开启卵巢癌精准防治新时代——访中华医学会妇科肿瘤分会副主任委员、北京协和医院向阳教授[J]. 中国当代医药, 2018, 25(11):1-3.
- [10] 《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.
- [11] Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(2):222-231.
- [12] Shanmughapriya S, Nachiappan V, Natarajaseenivasan K, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in the ovarian cancer population across race and ethnicity: Special reference to Asia[J]. Oncology, 2013, 84(4):226-232.
- [13] 陶陶, 杨佳欣, 沈铿, 等. 不同遗传背景卵巢上皮性癌患者的临床特点比较 72 例患者及 2 例家系分析[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(1):20-25.
- [14] Berchuck A, Heron KA, Carney ME, et al. Frequency of germline and somatic BRCA1 mutations in ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(10):2433-2437.
- [15] Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: Implications for screening women at high genetic risk[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(7):1315-1327.
- [16] Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian ovarian cancer study group[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(21):2654-2663.
- [17] Ang JE, Gourley C, Powell CB, et al. Efficacy of chemotherapy in BRCA1/2 mutation carrier ovarian cancer in the setting of PARP inhibitor resistance: A multi-institutional study[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(19):5485-5493.
- [18] Kim SI, Lee M, Kim HS, et al. Effect of BRCA mutational status

- on survival outcome in advanced-stage high-grade serous ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1):40-49.
- [19] Fan ZH, Ouyang T, Li JF, et al. Identification and analysis of CHEK2 germline mutations in Chinese BRCA1/2-negative breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(1):59-67.
- [20] Krylova NY, Ponomariova DN, Sherina NY, et al. CHEK2 1100 delC mutation in Russian ovarian cancer patients [J]. Hered Cancer in Clin Prac, 2007, 5(3):153-156.
- [21] Szymanska-Pasternak J, Szymanska A, Medrek K, et al. CHEK2 variants predispose to benign, borderline and low-grade invasive ovarian tumors[J]. Gynecol Oncol, 2006, 102(3):429-431.
- [22] Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors[J]. Semin Surg Oncol, 2000, 19(1):3-10.
- [23] 何圣梁, 杜晶, 刘方奇. 家族性腺瘤性息肉病易感基因突变类型与临床表型关系的研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(6):919-923.
- [24] Chen B, Zhang GC, Li XR, et al. Comparison of BRCA versus non-BRCA germline mutations and associated somatic mutation profiles in patients with unselected breast cancer[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(4):3140-3155.
- [25] Oliver J, Quezada Urban R, Franco Cortés CA, et al. Latin American study of hereditary breast and ovarian cancer LACAM: A genomic epidemiology approach [J]. Front Oncol, 2019, 9:1429-1441.
- [26] Li W, Shao D, Li L, et al. Germline and somatic mutations of multi-gene panel in Chinese patients with epithelial ovarian cancer: A prospective cohort study[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1):80-88.
- [27] Osher DJ, De Leeneer K, Michils G, et al. Mutation analysis of RAD51D in non-BRCA1/2 ovarian and breast cancer families [J]. Br J Cancer, 2012, 106(8):1460-1463.
- [28] Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer[J]. Nat Genet, 2011, 43(9):879-882.
- [29] Song HL, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of germline mutation in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26):2901-2907.
- [30] Thompson ER, Rowley SM, Sarah S, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e54772.
- [31] Zhang GN, Liu H, Huang JM, et al. TP53 K351N mutation-associated platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(3):752-757.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》2021 年征订启事

《肿瘤预防与治疗》系《中国科技论文统计源期刊》(即《中国科技核心期刊》), CN51-1703/R, ISSN1674-0904, 大 16 开, 月刊, 每月 25 日出版。

本刊主要报道国内外肿瘤防治研究领域的新成果、新进展。开设栏目有专家述评、国际交流、应用基础研究、临床研究、临床经验与技术交流、肿瘤流行病学、综述与讲座、短篇与个案报道等。所征稿件内容: 肿瘤流行病学、基础研究、肿瘤病理、临床研究、临床诊治经验、病例报告、国外研究动态等。

敬请读者及作者踊跃投稿, 欢迎订阅, 每期定价 15.00 元, 全年订价 180.00 元。需订阅者请到当地邮局订阅, 邮发代号 62-142, 错过订阅时间可直接向编辑部订阅, 款汇至成都市武侯区人民南路四段 55 号《肿瘤预防与治疗》编辑部。

邮编: 610041; 电话: 028-85420233

E-mail: zlyfyzl@163.com; 网址: www.zlyfyzl.cn

欢迎订阅, 欢迎使用网上投稿。

本刊编辑部