

乳腺癌易感基因研究进展：从突变机制到临床应用

谭远锋*, 杨露#

重庆医科大学附属第二医院乳腺甲状腺外科, 重庆

收稿日期: 2025年6月15日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月16日

摘要

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤, 其发生与遗传因素紧密相关。近年来, 乳腺癌易感基因研究取得显著进展, 为疾病的早期筛查、精准诊断和个体化治疗提供了新方向。本文从国内外两方面综述乳腺癌易感基因研究现状。国内研究聚焦于BRCA1/2基因突变的检测、与临床特征的关联及治疗策略探索, 同时关注CDCA8、SHC1等其他易感基因的作用; 国外研究在BRCA1/2基因突变的机制、临床特征、遗传咨询和靶向治疗等方面更为深入。目前, BRCA1/2基因突变与其他基因变异的交互作用、不同种族人群的突变谱差异等问题有待进一步研究。未来研究应注重多学科合作, 整合多组学技术, 以实现乳腺癌的精准分型和个体化治疗。

关键词

乳腺癌, 易感基因, BRCA1/2, 突变机制, 临床应用, PARP抑制剂

Progress in Breast Cancer Susceptibility Gene Research: From Mutation Mechanisms to Clinical Applications

Yuanfeng Tan*, Lu Yang#

Department of Breast and Thyroid Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jun. 15th, 2025; accepted: Jul. 9th, 2025; published: Jul. 16th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 谭远锋, 杨露. 乳腺癌易感基因研究进展: 从突变机制到临床应用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1003-1009. DOI: 10.12677/acm.2025.1572084

Abstract

Breast cancer is the most prevalent malignant tumor among women worldwide, and its occurrence is closely related to genetic factors. In recent years, significant progress has been made in the research of breast cancer susceptibility genes, providing new directions for early screening, precise diagnosis, and personalized treatment. This paper reviews the current status of research on breast cancer susceptibility genes from both domestic and international perspectives. Domestic research focuses on the detection of BRCA1/2 gene mutations, their association with clinical features, and exploration of treatment strategies, while also paying attention to the role of other susceptibility genes such as CDCA8 and SHC1. International research has delved deeper into the mechanisms of BRCA1/2 gene mutations, clinical characteristics, genetic counseling, and targeted therapy. At present, issues such as the interactions between BRCA1/2 gene mutations and other gene variations, as well as the mutation spectrum differences among different racial groups, remain to be further studied. Future research should emphasize interdisciplinary collaboration and the integration of multi-omics technologies to achieve precise subtyping and personalized treatment of breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, Susceptibility Genes, BRCA1/2, Mutation Mechanisms, Clinical Applications, PARP Inhibitors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 国内研究进展

1.1. BRCA1/2 基因突变与乳腺癌的相关性

国内学者对乳腺癌易感基因 BRCA1 和 BRCA2 的突变情况进行了广泛研究。申晓燕(2020)对 62 例乳腺癌患者进行 BRCA1/2 基因检测,采用高通量测序技术,发现 BRCA1 和 BRCA2 突变率分别为 29.03% 和 16.12%,且在具有遗传性高风险因素的患者中携带率更高,多为无义突变和移码突变[1]。这一结果表明 BRCA1/2 基因突变在我国乳腺癌患者中较为常见,尤其是遗传性乳腺癌患者。该研究还发现,携带 BRCA1/2 突变的患者发病年龄相对较早,肿瘤体积较大,提示 BRCA1/2 基因突变可能与乳腺癌的恶性进展相关。

吴楠等(2017)采用二代测序技术对 272 例样本(包括 146 例乳腺癌患者、71 例高危人群及 55 例健康者)进行检测,设计基于扩增子的靶向测序 panel,富集 BRCA1、BRCA2、PTEN、STK11、TP53 及 BAP1 全外显子区域。结果发现 85.1% (57/67)的突变发生在乳腺癌患者及高危人群中,且突变阳性患者淋巴结转移率($P = 0.010$)和病理分期($P = 0.002$)更高,致病性突变患者的肿瘤家族史($P = 0.005$)和三阴性乳腺癌比例($P = 0.009$)也更高。这提示 BRCA1/2 基因突变与乳腺癌的恶性程度和预后密切相关,为乳腺癌的风险评估和预后判断提供了重要依据[2]。

有学者对 100 例三阴性乳腺癌患者进行研究,运用包含 115 个基因的测序面板(包括 21 个遗传性乳腺癌/卵巢癌相关基因及 94 个其他恶性肿瘤相关基因或 DNA 损伤修复通路相关基因)进行二代高通量测序[3]。结果显示,在 100 例三阴性患者中,共有 9 例患者发生 BRCA1/2 胚系致病性突变,其中 BRCA1 突变 5 例(5/100),BRCA2 突变 4 例(4/100)。同时还检测到 1 例患者 BRCA1 基因的 CNV 突变(EX3-8 外

显子缺失), 以及 BRCA1 和 BRCA2 基因的多个新移码突变。此外, 携带致病性基因突变的三阴性乳腺癌患者淋巴结转移分期较晚($P=0.040$), 且多基因评分累加后, 具有较高基因组不稳定的三阴性乳腺癌患者 5 年无病生存期较短($P=0.0439$)。该研究表明, 三阴性乳腺癌的发生发展是多基因改变的共同结果, BRCA1/2 基因突变在其中起着重要作用, 同时也为三阴性乳腺癌的预后评估提供了新的思路[4]。

1.2. BRCA1/2 基因突变的检测方法

在检测方法上, 国内学者不断探索更高效、准确的技术。有学者建立了基于多重 PCR 及高通量测序技术的 BRCA1/2 基因突变检测平台, 该平台通过构建扩增 BRCA1/2 基因全部外显子序列以及外显子内含子拼接区的多重 PCR 体系, 并结合二代测序技术进行文库测序。以 5 名经一代测序技术检测具有明确致病突变位点的患者为研究对象, 与一代测序、目标序列捕获测序结果进行比对, 结果显示 mPCR-NGS 测序与 Sanger 测序、目标序列捕获测序比对结果相符。该平台与传统方法相比, 具有操作简便、时间短(从 DNA 提取到获得结果仅需 3~4 天)、成本低(检测成本降低约 30%~50%)等优势, 且具有较高的特异度和灵敏度, 为 BRCA1/2 基因突变的大规模临床检测提供了可能[5]。

有学者采用变性高效液相色谱分析技术(DHPLC)检测 BRCA1 基因突变, 以 PCR/DNA 测序法作为“金标准”。在 202 例乳腺癌标本中, PCR/DNA 测序法发现 BRCA1 基因突变例数为 76 例, DHPLC 结果阳性 73 例, 敏感性为 96.1%; PCR/DNA 检测结果为阴性 126 例, DHPLC 阴性 120 例, 特异性为 95.2%。两种检测方法敏感性和特异性无统计学差异($P=0.265$, $P=0.226$)。DHPLC 技术具有高通量、自动化程度高、成本较低等优点, 适合于大规模筛查, 为 BRCA1 基因突变的检测提供了一种新的有效方法[6]。

有学者通过 IlluminaMiseq 测序平台, 采用二代测序技术, 设计基于扩增子的靶向测序 panel 用来富集 BRCA1、BRCA2、PTEN、TP53、STK11、BAP1 六个高外显率乳腺癌易感基因的全部外显子区域。该研究中全部目标区域平均测序深度为 587x, 92% 的样本获得测序数据质量 Q30 超过 80%, 超过 85% 的读段可定位到目标区域, 平均百分比为 89.7%, 测序数据覆盖了 95% 以上的目标外显子区域, 平均覆盖率为 98.1%。该技术为评估乳腺癌遗传风险提供了一种可行和实用的方法, 同时发现了一些新的突变, 扩展了乳腺癌易感基因胚系突变谱[7]。

1.3. BRCA1/2 基因突变与乳腺癌的治疗

在治疗方面, 国内研究表明 BRCA1/2 基因突变可能为乳腺癌的个体化治疗提供依据。一学者的研究严格按照病理质控, 分析青海地区乳腺癌分子分型的临床病理特点, 对有可评价疗效客观观察指标的晚期三阴乳腺癌患者, 采用 NGS 技术检测 BRCA1/2 突变, 根据检测突变结果选择铂类或非铂类药物进行化疗[8]。结果显示, BRCA1/2 突变患者接受铂类方案化疗的有效率为 66.67%, BRCA1/2 突变患者接受非铂类方案(GX 方案)化疗的有效率为 64.91%, 中位无进展生存期(mPFS)分别为 5.8 个月、5.9 个月。虽然 mPFS 差异无统计学意义, 但铂类药物改善了 BRCA1/2 突变晚期乳腺癌的治疗反应率, 且高于文献报道 BRCA1 突变晚期三阴乳腺癌一线给予非铂类化疗的 PFS(约 4 个月)。这提示铂类药物可能对 BRCA1/2 突变的乳腺癌患者具有更好的疗效, 为晚期三阴乳腺癌的个体化化疗提供了参考[9]。

有学者通过计算机检索 PubMed、Cochrane、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普数据库等, 收集奥拉帕利(观察组)与安慰剂(对照组)治疗 BRCA 突变铂敏感卵巢癌的随机对照试验, 应用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析[10]。结果显示, 观察组患者的中位无进展生存期($HR=0.35$, 95% CI: 0.22~0.56, $P<0.001$)、总生存期($HR=0.77$, 95% CI: 0.62~0.95, $P<0.05$)均明显长于对照组。观察组的关节痛、腹痛、便秘、鼻咽炎等不良反应发生率与对照组差异无统计学意义($P>0.05$); 而头痛、消化不良、发热等发生率高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但这些不良反应多为 1~2 级, 通过对症治疗和(或)奥拉帕利剂

量调整后可控, 只有极少数患者需要停用奥拉帕利。虽然该研究主要针对卵巢癌, 但为 BRCA 突变乳腺癌的靶向治疗提供了重要参考, 表明 PARP 抑制剂在 BRCA 突变肿瘤中具有良好的疗效和安全性 [11]。

1.4. 其他易感基因的研究

除了 BRCA1/2, 国内学者还对其他乳腺癌易感基因进行了研究 [12]。一研究人员对细胞分裂周期相关蛋白 8 (CDCA8) 的研究表明, CDCA8 作为染色体乘客复合体 (CPC) 的核心组成成分, 不仅在纺锤体组装、染色体分离等有丝分裂核心环节发挥核心作用, 更通过异常表达参与恶性肿瘤的发生发展 [13]。在乳腺癌中, CDCA8 的高表达与肿瘤的恶性程度、淋巴结转移和不良预后相关, 其可能通过调控细胞周期和基因组稳定性促进乳腺癌的进展, 为乳腺癌的研究提供了新的靶点 [14] [15]。

有学者综述了 SHC1 适配蛋白在肿瘤中的作用机制, 指出 SHC1 通过 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。在乳腺癌中, SHC1 的异常表达可诱导上皮-间质转化, 调节细胞骨架, 影响肿瘤微环境, 进而促进肿瘤的侵袭和迁移 [16]。该综述为乳腺癌的靶向治疗提供了新思路, 提示针对 SHC1 及其相关信号通路的药物开发可能成为乳腺癌治疗的新方向 [17] [18]。

一些学者研究了 α -常春藤皂苷对乳腺癌 4T1 细胞增殖、迁移和凋亡的影响, 发现 α -常春藤皂苷可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活来抑制乳腺癌细胞增殖、迁移, 并诱导其凋亡 [19] [20]。这一研究为天然化合物在乳腺癌治疗中的应用提供了理论依据, 也为探索其他易感基因与信号通路的关系提供了参考 [21]。

2. 国外研究进展

2.1. BRCA1/2 基因突变的机制与功能

国外学者对 BRCA1/2 基因突变的机制和功能进行了深入研究。1994 年, Miki 等首次克隆出 BRCA1 基因, 该基因位于染色体 17q21, 全长约 100kb, 编码的蛋白质包含 1863 个氨基酸, 在 DNA 损伤修复、细胞周期调控、转录调控和基因组稳定性维护等方面发挥重要作用。BRCA1 蛋白通过与 RAD51、BARD1 等多种蛋白质相互作用, 参与 DNA 同源重组修复过程, 确保 DNA 双链断裂的准确修复 [22]。随后, Futreal 等 (1994) 鉴定和克隆出 BRCA2 基因, 其位于染色体 13q12.3, 编码的蛋白质包含 3418 个氨基酸, 同样在 DNA 同源重组修复中起关键作用。BRCA2 蛋白与 RAD51 结合, 促进 RAD51 在 DNA 损伤部位的聚集, 从而介导同源重组修复 [23]。

携带 BRCA1/2 致病性突变的女性终身患乳腺癌的风险显著增加, 约为 85%。BRCA1/2 基因的突变主要包括无义突变、移码突变、剪接突变和大片段缺失等, 这些突变会导致 BRCA1/2 蛋白功能丧失或异常, 使细胞失去对 DNA 损伤的修复能力, 增加细胞对 DNA 损伤剂的敏感性, 从而促进肿瘤的发生。有外国学者研究发现, BRCA1/2 基因突变还与其他肿瘤的发生风险增加相关, 如卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌等, 进一步表明 BRCA1/2 基因在维持基因组稳定性中的重要作用 [24]。

2.2. BRCA1/2 基因突变与乳腺癌的临床特征

在临床特征方面, 国外研究表明 BRCA1/2 基因突变与乳腺癌的发病年龄、分子分型等密切相关 [25]。有研究者的研究显示, BRCA1 突变乳腺癌患者更易表现为三阴性表型 (雌激素受体、孕激素受体和 HER2 均阴性), 而 BRCA2 突变患者则更多为激素受体阳性。三阴性乳腺癌具有恶性程度高、侵袭性强、预后差的特点, 这与 BRCA1 突变导致的 DNA 修复缺陷和基因组不稳定性密切相关 [26]。BRCA2 突变患者的乳腺癌往往具有更惰性的生物学行为, 对内分泌治疗可能更敏感 [27]。

有外国研究人员通过大规模队列研究, 评估了 BRCA1 和 BRCA2 突变携带者患乳腺癌的风险, 发现 BRCA1 突变携带者 70 岁时患乳腺癌的累积风险为 65%, BRCA2 突变携带者为 45%, 且 BRCA1 突变患者的发病年龄更早, 平均发病年龄约为 45 岁, 而 BRCA2 突变患者约为 51 岁[28]。此外, BRCA1/2 突变患者的对侧乳腺癌发生率也显著增加, BRCA1 突变携带者的对侧乳腺癌累积风险在 10 年时为 16.5%, 20 年时为 31.2%; BRCA2 突变携带者分别为 10.4% 和 23.7% [29]。

有学者研究了 BRCA1 和 BRCA2 突变与乳腺癌患者生存的关系, 发现 BRCA1 突变与乳腺癌患者的总体生存并无显著关联, 但 BRCA2 突变可能与更好的预后相关[30]。这可能与 BRCA2 突变乳腺癌的分子分型更多为激素受体阳性, 对治疗的反应更好有关。然而, 也有研究表明, BRCA1/2 突变患者在晚期乳腺癌中的生存获益可能与 PARP 抑制剂等靶向治疗的应用有关[31]。

2.3. BRCA1/2 基因突变与其他基因的相互作用及 PARP 抑制剂耐药机制

BRCA1/2 基因突变导致的同源重组修复(HRR)缺陷是乳腺癌的重要分子特征, 但其致病机制和治疗反应受其他基因的调控。例如, PALB2、RAD51 和 ATM 等 HRR 相关基因的共突变可进一步影响基因组稳定性, 增强 BRCA1/2 突变细胞的表型。此外, TP53 突变常与 BRCA1 缺失协同作用, 促进肿瘤侵袭性。表观遗传调控因子(如 EMSY 过表达)或 PI3K/AKT/mTOR 通路激活也可能通过抑制 HRR 功能, 产生“BRCAness”表型, 扩大 PARP 抑制剂的潜在获益人群[32] [33]。

PARP 抑制剂的耐药机制复杂, 主要包括: (1) HRR 功能恢复, 如 BRCA1/2 二次突变或 RAD51 过表达; (2) 复制叉保护增强, 涉及 MRE11 或 PTIP 缺失; (3) 药物外排泵(如 ABCB1)上调或 PARP1 蛋白截短突变导致的靶点缺失; (4) 免疫微环境改变(如 PD-L1 上调)。联合靶向 HRR 补偿通路(如 ATR 抑制剂)或免疫治疗是克服耐药的研究方向。深入解析基因互作网络和耐药机制可为精准治疗提供新策略[34]。

2.4. 靶向治疗与精准医疗

针对 BRCA1/2 基因突变的乳腺癌, 国外在靶向治疗方面取得了显著进展。2009 年, Fong 等首次证实聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂奥拉帕利对 BRCA 突变的乳腺癌有效, 通过合成致死效应诱导肿瘤细胞凋亡[35]。PARP 抑制剂通过抑制 PARP 酶的活性, 阻断 DNA 单链断裂的修复, 而 BRCA 突变的细胞由于同源重组修复缺陷, 无法修复 DNA 双链断裂, 从而导致细胞死亡[36]。

随后, 多项临床试验进一步验证了 PARP 抑制剂在 BRCA 突变乳腺癌中的疗效。另一外国学者开展的 OlympiAD 试验是一项多中心、开放-label、phase3 随机对照试验, 评估了奥拉帕利片剂作为单药治疗晚期 BRCA-mutated/HER2-negative 乳腺癌的疗效[37]。结果显示, 奥拉帕利组的中位无进展生存期(PFS)为 7.0 个月, 而化疗组为 4.2 个月(HR = 0.58, 95% CI: 0.43~0.80, P < 0.001), 客观缓解率(ORR)分别为 59.9% 和 28.8% (P < 0.001)。基于此试验, NCCN 指南推荐奥拉帕利用于治疗 gBRCA 突变、HER2 阴性的转移性乳腺癌患者。

除了奥拉帕利, 其他 PARP 抑制剂如鲁卡帕利、尼拉帕利等也在 BRCA 突变乳腺癌的治疗中显示出潜力[38]。一研究人员进行的一项 phase2 试验表明, 奥拉帕利单药治疗晚期 BRCA1/2 突变乳腺癌的客观缓解率为 33%, 疾病控制率为 74%。一学者对 PARP 抑制剂的作用机制进行了深入研究, 发现 PARP 抑制剂的疗效不仅与 BRCA1/2 突变有关, 还与同源重组修复缺陷(HRD)评分相关, HRD 评分高的患者可能对 PARP 抑制剂更敏感[39]。此外, 针对 BRCA1/2 基因突变的乳腺癌, 铂类药物也显示出良好的疗效。另有学者对 triple-negative breast cancer 患者进行回顾性分析, 发现同源重组 deficiency (HRD)阳性患者对铂类化疗的反应率更高, 中位 PFS 更长。这与国内吴密璐等的研究结果一致, 进一步支持了 BRCA1/2 基因突变作为铂类药物疗效预测生物标志物的价值[40]。

3. 小结

综上所述, 乳腺癌易感基因的研究在国内外均取得了显著进展。国内研究主要集中在 BRCA1/2 基因突变的检测、与临床特征的相关性以及治疗策略的探索, 同时也开始关注其他易感基因如 CDCA8、SHC1 等的作用。国外研究则在 BRCA1/2 基因突变的机制、临床特征、遗传咨询和靶向治疗等方面更为深入, 为临床实践提供了更多的指导。

关于 BRCA1/2 基因检测方法, 国内外研究侧重点有所不同。国内研究多聚焦于成本效益较高的检测技术(如多重 PCR 结合二代测序[NGS]), 并针对中国人群常见突变位点(如 BRCA1 c.5470_5477del)优化检测流程。国外则更倾向于全外显子测序和大型基因组数据库(如 gnomAD)的应用, 以识别罕见变异。此外, 欧美国家更早将液体活检和 RNA-seq 纳入临床研究, 而国内仍以组织检测为主, 但近年来 NGS 的普及正在缩小这一差距。监管方面, FDA 批准的检测体系(如 Myriad Genetics)较国内更成熟, 但中国指南(如 CSCO)逐步强调本土化检测标准。

然而, 仍有许多问题有待进一步研究。例如, BRCA1/2 基因突变与其他基因变异(如 TP53、PTEN 等)的交互作用如何影响乳腺癌的发生发展; 乳腺癌易感基因在不同种族人群中的突变谱差异; 新型靶向药物(如 PARP 抑制剂)的耐药机制及克服策略; 如何将 BRCA1/2 基因突变检测与其他分子标志物结合, 实现乳腺癌的精准分型和个性化治疗等。

未来的研究应更加注重多学科合作, 整合基因组学、蛋白质组学、代谢组学。

参考文献

- [1] 申晓燕. 62 例乳腺癌易感基因 BRCA1/2 突变的高通量测序分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(5): 20-21.
- [2] 吴楠, 于津浦, 赵晶. 二代测序检测乳腺癌易感基因在乳腺癌发病风险预测及临床治疗中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(20): 1024-1028.
- [3] 徐晓菲. 应用多重 PCR 及第二代测序技术建立乳腺癌易感基因(BRCA1/2)突变检测平台[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2016.
- [4] 张文夏, 杨定华, 王思礼. 变性高效液相色谱分析技术对乳腺癌易感基因突变位点检测的敏感性和特异性[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(35): 5778-5780.
- [5] 吴密璐, 骆玉霜, 韩静绮. 循环肿瘤脱氧核糖核苷酸乳腺癌易感基因 1 突变指导晚期三阴乳腺癌个体化化疗的研究[Z]. 鉴定日期: 2019-06-28.
- [6] 寇利秋, 谢晓露, 陈秀. 奥拉帕利维持治疗乳腺癌易感基因突变铂敏感卵巢癌疗效的 Meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(3): 50-55.
- [7] 郭亮, 叶婧博, 李慧清. 细胞分裂周期相关蛋白 8 在肿瘤中作用的研究进展[J]. 右江医学, 2025, 53(4): 367-370.
- [8] 郑泽洲, 程端仪, 孙榕, 等. SHC1 在肿瘤中增殖、侵袭和迁移相关机制的研究进展[J/OL]. 海南医学院学报, 2025: 1-15. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20250509.003>, 2025-07-10.
- [9] 李华福, 谢群, 叶啸. 乳腺癌易感基因突变对前列腺癌易感性的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(18): 2910-2917.
- [10] 李连心, 张楚微, 肖娟. 乳腺癌易感基因 BRCA1/BRCA2 的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(13): 2016-2018.
- [11] 程学远, 黄忠. 乳腺癌易感基因突变的研究进展[J]. 广西医学, 2018, 40(20): 2456-2461+2464.
- [12] 李苗, 梁星星, 王春梅. 乳腺癌易感基因 BRCA1/BRCA2 研究发展及乳腺癌的诊断治疗展望[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(9): 3648-3654.
- [13] 穆坤. 二代测序技术在乳腺癌易感基因胚系突变检测中的应用[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [14] 郭榕. 三阴性乳腺癌易感基因突变的筛选与临床评估[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [15] 雷秋模. 遗传/家族性乳腺癌基因检测(BRCA1/2 乳腺癌易感基因检测) [C]//江西省中西医结合学会乳腺专业委员会, 江西省继续教育委员会, 南昌市医学会肿瘤专业委员会. 2015 年第七届江西乳腺疾病高层论坛会议资料汇编. 2015: 111-114.
- [16] 徐晓菲, 张雯柯, 王莉. 乳腺癌易感基因 BRCA1/BRCA2 突变的植入前遗传学诊断研究进展[J]. 生殖医学杂志,

- 2015, 24(6): 504-508.
- [17] 邓云特, 王国平. 乳腺癌易感基因 1/2 的研究进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2013, 7(5): 374-378.
- [18] 高润芳. 乳腺癌易感基因突变相关性乳腺癌的治疗及预后[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(1): 65-68.
- [19] 龚珂, 肖钧方, 刘香婷. 乳腺癌易感基因相关研究现状[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(23): 4184-4190.
- [20] 孙玉树, 赵威, 李孟玮. 心理弹性干预联合对症支持对乳腺癌易感基因突变晚期卵巢癌患者心理弹性及生活质量的影响[J]. 癌症进展, 2024, 22(15): 51671-51675.
- [21] 徐梦莉, 赵艳萍, 马焱. 静脉期 CT 影像组学联合临床特征预测上皮性卵巢癌患者乳腺癌易感基因突变[J/OL]. 中国医学影像技术, 2025: 1-12. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1881.R.20250220.0909.002.html>, 2025-07-10.
- [22] Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., *et al.* (1994) Astron Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. *Science*, **266**, 66-71. <https://doi.org/10.1126/science.7545954>
- [23] Futreal, P.A., Liu, Q., Shattuck-Eidens, D., Cochran, C., Harshman, K., Tavtigian, S., *et al.* (1994) BRCA1 Mutations in Primary Breast and Ovarian Carcinomas. *Science*, **266**, 120-122. <https://doi.org/10.1126/science.7939630>
- [24] Pal, T., Permuth-Wey, J., Betts, J.A., *et al.* (2013) BRCA1 and BRCA2 Mutation Frequencies and Cancer Risk in a Population-Based Study of African American and Hispanic women with Early-Onset Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 104-110.
- [25] Kuchenbaecker, K.B., Hopper, J.L., Barnes, D.R., *et al.* (2017) Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*, **317**, 2402-2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
- [26] Robson, M.E., Foulkes, W., Neuhausen, S.L., *et al.* (2017) American Society of Clinical Oncology Policy Statement: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 562-569.
- [27] Fong, P.C., Boss, D.S., Yap, T.A., *et al.* (2009) Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 123-134. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900212>
- [28] NCCN (2025) Guidelines. Breast Cancer, Version 2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- [29] Tischkowitz, M. and Hurst, D. (2009) BRCA1 and BRCA2: More than Just Breast and Ovarian Cancer. *Journal of Medical Genetics*, **46**, 76-88.
- [30] Lord, C.J. and Ashworth, A. (2016) The Biology of BRCA1 and BRCA2. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 118-131. <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.21>
- [31] Lee, M.K., Hu, D.N., Andrews, K.E., *et al.* (2017) Breast Cancer Risks in Families with BRCA1 or BRCA2 Mutations. *JAMA Oncology*, **3**, 47-53.
- [32] Domchek, S.M., Friebel, T.M., Singer, C.F., *et al.* (2010) Association of BRCA1 and BRCA2 Mutations with Survival in Women with Invasive Breast Cancer. *JAMA*, **303**, 1073-1081.
- [33] Weitzel, J.N., Cragun, J.M., Berry M.W., *et al.* (2017) Hereditary Breast Cancer: New Genetic Markers, New Therapies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 134-146.
- [34] Tutt, A., Robson, M., Kaufman, B., *et al.* (2017) Olaparib Tablets as Single Agent in Patients with Advanced BRCA-Mutated HER2-Negative Breast Cancer (OlympiAD): A Multicentre, Open-Label, Phase 3 Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **389**, 240-248.
- [35] Kaufman, B., Shapira-Frommer, R., Audeh, M.W., *et al.* (2015) Olaparib Monotherapy in Patients with Advanced Cancer and a Germline BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 141-146. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2728>
- [36] Fong, P.C., Yap, T.A., Boss, D.S., *et al.* (2012) PARP Inhibitors: Bench to Bedside and Back. *Cancer Cell*, **21**, 11-24.
- [37] Murad, T.M., Tutt, A.N., de Azambuja, E., *et al.* (2018) Homologous Recombination Deficiency and Response to Platinum-Based Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer: A Retrospective Analysis. *The Lancet Oncology*, **19**, 104-115.
- [38] Andresen, Z., Nanda, R., Lin, N.U., *et al.* (2018) The Evolving Role of PARP Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **20**, 11.
- [39] Dezentje, D.A., van Weerden, W.M., Koster, M.N., *et al.* (2018) BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer: Implications for Treatment and Prognosis. *Breast*, **39**, 106-113.
- [40] Korde, L.A., Theriault, R.L., McShane, L.M., *et al.* (2015) Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **26**, v15-v32.