

BRCA1、2双突变的高级别浆液性输卵管癌病例报告及文献复习

李世娇¹, 王钊松¹, 夏敏^{2*}

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院妇科, 山东 烟台

收稿日期: 2025年10月4日; 录用日期: 2025年10月28日; 发布日期: 2025年11月6日

摘要

本文报告了一例BRCA1、2双突变的高级别浆液性输卵管癌患者的病例。该患者为60岁女性, 因不规则阴道流血就诊, 经检查确诊为高级别浆液性输卵管癌。基因检测发现患者竟同时携带BRCA1和BRCA2致病性突变。患者已接受了肿瘤细胞减灭术和以铂类为基础的化疗, 目前还未考虑接受PARP抑制剂维持治疗。本文详细描述了患者的临床表现、诊断过程、治疗方案及随访结果, 探讨了BRCA1、2双突变对卵巢癌的影响及其临床意义, 为类似病例的诊治提供了参考。

关键词

BRCA1、2双突变, 高级别浆液性癌, PARP抑制剂, 遗传咨询, 个体化治疗

Case Report and Literature Review of High-Grade Serous Tubal Carcinoma with BRCA1/2 Double Mutation

Shijiao Li¹, Zhaosong Wang¹, Min Xia^{2*}

¹School of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gynecology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: October 4, 2025; accepted: October 28, 2025; published: November 6, 2025

Abstract

This article reports a case of high-grade serous tubal carcinoma (HGSC) in a patient with BRCA1/2

*通讯作者。

文章引用: 李世娇, 王钊松, 夏敏. BRCA1、2 双突变的高级别浆液性输卵管癌病例报告及文献复习[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 668-673. DOI: 10.12677/acm.2025.15113144

double mutations. The patient was a 60-year-old female who presented with irregular vaginal bleeding. Following clinical evaluations, she was diagnosed with high-grade serous tubal carcinoma. Genetic testing revealed that the patient harbored pathogenic mutations in both BRCA1 and BRCA2 genes. She has undergone debulking surgery and platinum-based chemotherapy, and maintenance therapy with PARP inhibitors has not been considered at present. This article details the patient's clinical manifestations, diagnostic process, treatment regimen, and follow-up results, discusses the impact of BRCA1/2 double mutations on ovarian cancer and their clinical significance, and provides a reference for the diagnosis and management of similar cases.

Keywords

BRCA1/2 Double Mutations, High-Grade Serous Carcinoma, PARP Inhibitors, Genetic Counseling, Personalized Treatment

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. 前言

盆腔高级别浆液性癌(HGSC)是一类包含卵巢癌、输卵管癌及“原发性”腹膜癌等亚型的恶性肿瘤。该类癌症因多在晚期被确诊、病情进展速度快,常导致患者预后较差、死亡率偏高[1]。BRCA1 和 BRCA2 是与乳腺癌和卵巢癌相关的基因[2],多项围绕着有 BRCA1/2 突变或卵巢癌病史女性的风险预防性输卵管-卵巢切除术研究显示,输卵管通常是早期浆液性癌的始发部位[3],BRCA1/2 基因突变与遗传性 HGSC 密切相关[4],目前对于 HGSC 的治疗已经从传统的手术联合化疗模式升级为多模式联合治疗,其中包含手术、化疗、靶向治疗和免疫治疗[5],关于靶向治疗,目前的主要药物为抗血管生成药物、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly adenosine diphosphate ribose polymerase, PARP)抑制剂及其他类药物[6]。PARP 是由 Chambon 等[7]人首次发现的,后续于 2005 年发表的一项开创性的研究[8]证明了 BRCA1/2 缺陷的肿瘤可以利用合成致死性,杀死同源重组缺陷细胞,PARP 抑制剂是治疗生殖系 BRCA 突变相关卵巢癌(占 HGSC 病例的约 15%)的重要靶向治疗药物,其作用机制与疗效均围绕该类肿瘤的“合成致死”特性展开,对于其作用效果 SOLO-1 试验发现对于卵巢癌患者在进行 PARP 维持治疗后 5 年无进展生存期(PFS)有显著改善[9]。目前临床上常见为 BRCA1/2 单基因突变,且主要研究也主要是 BRCA1/2 单突变与 HGSC 的关系及治疗手段,对于 BRCA1/2 双突变,其在临床上较为罕见,或可对 HGSC 的发生、发展及治疗产生不一样的重要作用。本文通过报告一例 BRCA1/2 双突变的高级别浆液性输卵管癌患者,探讨其临床特征、治疗方案及预后,旨在提高临床医生对该类罕见病例的认识,为个体化治疗提供参考。

2. 病例介绍

患者,女,60岁,于2024-09-10因“接触性阴道出血半年,发现左侧附件区肿物8天”收入烟台毓璜顶医院,患者近半年来无明显诱因出现不规则的接触性阴道流血,量少,色暗红,无其他症状。无特殊病史,无家族史。辅助检查:宫颈液基薄层细胞学检查提示“腺癌”,阴道镜检查病理未见异常细胞,经阴道多普勒检查提示:左侧卵巢旁可见实性肿物,大小约2.3*1.5 cm,边界清晰。腹部MRI提示:左侧附件区异常信号,大小1.9*1.0 cm,考虑输卵管恶性肿瘤可能,盆腔积液。CA125:1801 U/ml,HE4:163 pmol/l,SCCA:0.5 ng/ml。初步诊断:1、左侧输卵管恶性肿瘤?2、宫颈腺癌?

3. 诊断经过

对患者行腹腔镜探查术，术中见盆腔浑浊黄白色脓样液体约 200 ml，子宫表面见棘皮样充血组织，左侧输卵管伞端见肉红色肿物，盆腔腹膜、肠管表面及膈顶多发种植结节。行开腹筋膜外子宫全切 + 双侧附件切除(双侧卵巢血管高位结扎)+ 大网膜切除 + 阑尾切除 + 盆腔、腹主动脉旁淋巴结清扫术 + 双侧结肠旁沟腹膜活检+膈顶腹膜病灶切除术。术后病理提示:左侧输卵管高级别浆液性癌，累及双侧卵巢，子宫峡部、输卵管及大网膜、阑尾、膈肌腹膜、左侧结肠旁沟腹膜，无淋巴结转移。免疫组化: P16 (弥漫+), ER (60%, +), PR (-), P53 (-), WT-1 (+), Ki67 (+约 70%)。

烟台毓璜顶医院
青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院

基因突变检测报告单

标本编号: 2024-1644

姓名: 成淑华	性别: 女	年龄: 60	送检医生: 夏敏
送检单位: 本院	科别: 妇一	住院号: 2778890	病理号: 202451510

病理诊断: (子宫+双侧附件)左侧输卵管高级别浆液性癌,累及双侧卵巢,子宫峡部(肌层及浆膜面)及右侧输卵管系膜表面,脉管内见癌栓。萎缩性子宫内膜,慢性宫颈炎。标记大网膜、阑尾、膈肌腹膜、左侧结肠旁沟腹膜见癌累及。标记盆腔肿物示癌结节。标记右侧卵巢血管未见癌累及。标记各组淋巴结:右盆腔淋巴结12枚,左盆腔淋巴结13枚,腹主动脉旁淋巴结7枚,腹前淋巴结3枚未见癌转移。

检测灵敏度: 可检测出样品中含量低至1%的突变	质量控制: 信号:合格
样本类型: 外周血	DNA 质量评估:合格
DNA 扩增方法: AmoyDx 循环 DNA Kit	测序质量评估:合格
检测方法: 高通量测序(NGS)	

检测项目: BRCA1 基因和 BRCA2 基因突变

检测范围:
BRCA1 基因和 BRCA2 基因全编码区及外显子-内含子连接区、部分 UTR 区(非翻译区)和内含子区热点变异。

检测内容:

送检样品类型	变异类型	变异来源	检测意义
外周血	点突变、插入/缺失突变、胚系 大片段重排(LGR)	胚系	遗传风险 用药指导

注: 1、基于产品的检测范围得出检测结果。本检测项目中使用的参考基因组版本为 hg19, BRCA1 基因的参考转录本为 NM_007294, BRCA2 基因的参考转录本为 NM_000059。报告中的变异是从人类基因组变异协会(Human Genome Variation Society, HGVS)的变异命名指南(<http://varnomen.hgvs.org>)中的相关规范进行命名。NGS 检测中,直接测序本检测项目大片段重排阳性信号时,检测结果会采用高通量测序技术(MLPA)技术验证,结合 NGS 结果和 MLPA 验证结果出具报告。

2、本报告中心系变异检测结果依据美国医学遗传学和基因组学学会(the American College of Medical Genetics, ACMG)、分子病理学会(the Association for Molecular Pathology, AMP)、英国病理学家学会(the College of American Pathologists, CAP)发布的《遗传变异分类标准指南》(2015 年版),遗传变异分为 5 个等级:致病性、疑似致病性、意义不明确、疑似良性、良性。

3、致病性或疑似致病性的胚系变异,根据美国病理学会(AMP)、美国临床肿瘤学会(ASCO)和英国病理学家学会(CAP)共同参与的《肿瘤变异解读及报告指南》(2017 年版)(PMID: 27982330)与中间专家组《肿瘤二代测序报告解读共识》,根据变异在不同组织中对应的致病性、诊断和预后证据分为四个等级: A 级、B 级、C 级、D 级(详见“产品说明”部分的“变异命名与解读”)。

4、胚系变异在肿瘤组织检测中阳性或阴性,分别表示该变异在 50%或 100%左右;胚系 BRCA1/BRCA2 大片段重排变异在肿瘤组织检测中“/”,表示无法区分融合或重排。

5、检测结果小结: 仅列出致病性、疑似致病性、意义不明晰的胚系变异。

“良性、疑似良性变异检测结果列表” 解读为良性、疑似良性的胚系变异。

6、在报告出具时对于当前已发表文献、指南、公共数据库及临床研究结果对变异进行解读,随着研究的深入,变异解读结果可能会发生变化。

检测结果小结	基因	检测结果	变异来源	基因型	变异解读
	BRCA1	Exon24 c.5470-5477del p.(1824Dfs*3)NM-007294.4	胚系	杂合	致病性
	BRCA2	Exon11 c.3237C>T p.(Q1073*)NM-000059.4	胚系	杂合	致病性

注: (1) 分子病理检测结果与样本的质量、处理及检测质量等有关。本报告对本样本进行检测,不一定能检测出全部变异。仅用于临床参考,不作为临床诊断的唯一依据。具体治疗方案还需结合多种检测结果综合判断后制定。(2) 分子病理检测结果仅供参考,不作为临床诊断、治疗、预后判断、及遗传咨询等依据。(3) 本报告下其他检测项目所产生心理、法律上及检测结果的临床应用方面的任何结果,本检测报告概不解释和承担责任。如有任何疑问请及时与我们联系 0535-6695999-8345。

实验技师: 杨平	报告医师签章:
	报告日期: 2025 /01/09

Figure 1. Gene mutation detection report
图 1. 基因突变检测报告单

基因检测：采用二代测序技术检测 BRCA1/2 基因，发现 BRCA1 基因低 24 号外显子 c.5470_5477del (p.L1824Dfs*3)移码突变，BRCA2 基因第 11 号外显子 c.3217C > T (p.Q1073*)无义突变，均为致病性突变 (见图 1)。同时检测其他卵巢癌相关基因，未发现其他致病性突变。

4. 治疗过程

根据以上病情及基因检测结果，为其制定个体化的治疗方案。术后对患者进行紫杉醇 + 卡铂方案化疗 6 个周期。化疗期间监测患者相关肿瘤指标的水平，其呈下降趋势，第 6 周期化疗后 CA125 降至 35 U/ml 以下。考虑患者属于 BRCA1/2 双突变，建议患者使用 PARP 抑制剂奥拉帕利维持治疗，患者因个人原因暂未接受 PARP 抑制剂治疗。治疗过程中出现的主要不良反应为化疗引起的胃肠道反应，无其他严重不良反应，给予止吐药物等对症处理后，症状好转。目前我们正对患者进行疾病的宣教活动，劝说患者进行进一步的治疗，以提高后续无进展生存期，目前治疗期间对患者定期进行相关影像学检查及肿瘤指标检测，现未发现肿瘤复发或转移征象。

5. 随访和预后

患者现完成 6 个疗程化疗，将对患者每 3 个月随访 1 次，内容包括体格检查、肿瘤标志物(CA125, HE4)及相关影像学检查。患者现一般情况良好，肿瘤指标水平均在正常范围内，影像学检查未发现肿瘤复发及转移情况。针对暂未接受 PARP 抑制剂维持治疗的患者，我们计划实施定期随访管理，同时会通过电话随访密切跟进其随访结果。若发现转移、复发等病变迹象，将第一时间为患者启动后续的维持治疗干预。患者本人目前未发现肿瘤复发及转移征象，目前该患者适宜进行进一步的治疗，以提高后续无进展生存期。

同时我们建议该患者的子女进行相关基因检测，排除风险因素，因为 BRCA1/2 基因的突变具有明确的常染色体显性遗传特征，母亲若为 BRCA1 突变携带者，其女儿有 50%概率携带该突变，儿子也有 50%概率携带(儿子虽较少患乳腺癌/卵巢癌，但可能将突变传递给下一代)。该患者的女儿现已完善相关基因检测，结果同其母亲一样，为 BRCA1/2 双突变。

6. 讨论

HGSOC 约占卵巢恶性肿瘤的 50%~60%，高达 50%的 HGS 卵巢癌患者可能通过包括生殖系 BRCA 突变、体细胞 BRCA 突变和 BRCA 启动子甲基化的机制表现出同源重组缺陷(Homologous Recombination Deficiency, HRD)。对于 BRCA1 和 2 突变[10]，大部分的患者为 BRCA1/2 单突变，破坏 DNA 双链断裂修复功能，导致细胞基因组稳定性下降，进而显著增加多种癌症的发生概率，该患者为罕见的 BRCA1 及 2 双突变的 HGSOC，对于双突变，由于 BRCA1/2 均为 DNA 双链断裂修复的核心抑癌基因，双突变会导致“双重修复缺陷”，使细胞基因组稳定性进一步下降。BRCA 单突变携带者 70 岁前患 HGSOC 的风险为 8%~39%，双突变携带者风险可升至 40%~60%，且更易发生早期转移，确诊时多为晚期(III-IV期)，并且双突变还表现出“侵袭性强、高耐药风险”的特点。对于 BRCA 基因绝大多数致病性变异(Pathogenic variation, PV)是单杂合的[11]，在两个基因中鉴定出两种种系 PV 的携带者少之又少(双杂合性, DH)。随着基因检测的扩大使用和基因检测技术变得更加全面，全球范围内出现了 BRCA1/2 DH 患者[12]。例如 Liede 等人估计在加拿大人群中发现 BRCA1、2 DH 的最大频率为 1/250,000 (0.0025%) [13]，Leegte 等人估计携带 BRCA 突变的非德系女性的双杂合率为 0.22%至 0.83% [14]等等。然而，就中国 BRCA1、2 DH 的患者而言，目前开展的研究仍然较少。一项首次对中国癌症 BRCA1/2 DH 患者的研究显示，在连续队列中，BRCA1/2 DH 发生率为 0.97% (4/411) [15]。

对于这种特殊的患者,对铂类化疗药物(如顺铂、卡铂)的敏感性更高[16]。并且双突变患者对 PARP 抑制剂的敏感性显著高于 BRCA 单突变患者,PARP 抑制剂是通过阻断 PARP 酶的活性,进一步抑制 DNA 单链断裂的修复,与 BRCA 基因突变导致的同源重组修复(HRR)缺陷协同作用,导致肿瘤细胞死亡。针对 BRCA 双突变相关 HGSOC 患者,一线治疗仍优先采用“铂类化疗(如卡铂联合紫杉醇)联合 PARP 抑制剂维持治疗”方案。与 BRCA 单突变患者相比,双突变患者的 PARP 抑制剂维持治疗周期可进行适度延长,对于 HGSOC 患者维持治疗时长可设定为 2 年,可减缓耐药现象的发生。若患者在治疗过程中出现 PARP 抑制剂耐药,可考虑调整为联合治疗方案,如“PARP 抑制剂 + 抗血管生成药物(如贝伐珠单抗)”或“PARP 抑制剂 + 免疫检查点抑制剂(如 PD-1 抗体)”此外,ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated, 共济失调毛细血管扩张突变)抑制剂等处于临床试验阶段的新型靶向药物,也可为部分耐药患者提供治疗获益。

除了对患者进行有效的治疗外,对患者的遗传咨询和家族筛查对于该患者及其家属至关重要。NCCN 指南中指出对于已有肿瘤家族史的高危人群,进行 BRCA 基因检测可以发挥“预防性管理”的作用。对于年轻且具有乳腺癌或卵巢癌家族史的个体进行 BRCA1 和 BRCA2 基因突变的筛查以及早期预防、干预已被证明可有效降低相关肿瘤的发生及致死风险[17]。并且由于 BRCA1 和 BRCA2 基因突变引起的遗传性乳腺癌和 HGSOC 以常染色体显性方式遗传,约占与遗传风险相关的癌症病例的一半[18]。

于是我们对该患者的女儿完善了 BRCA 基因突变检测,震惊的是,患者的女儿也是 BRCA1/2 双突变,对于携带 BRCA1 基因突变的女性,一生中患卵巢癌的风险约为 39%~58%;携带 BRCA2 基因突变的女性,该风险约为 13%~29%,而一般人群中女性患卵巢癌的终生风险约为 1.1%,并且对于携带 BRCA1/2 致病基因的患者进行预防性双侧输卵管卵巢切除术可将健康突变携带患者患卵巢癌的风险降低至 1%~2%,总病死率降低至 25%,提高总体存活率[19],患者的女儿现 36 岁,根据指南要求我们建议其每年乳腺动态增强 MRI + 超声;每 6 个月复查经阴道超声 + CA125/HE4 联合检测,现已建议该患者的女儿后续应行预防性的输卵管卵巢切除术,其现已完成生育,表示愿意尽早住院行预防性手术切除治疗,术后对患者应行激素替代治疗至自然绝经年龄,避免骨质疏松与心血管风险升高,后续也将对其进行密切随访,关注后续预防性治疗的效果。

综上所述,BRCA1、2 DH 病例较为少见,对于诊断为 HGSOC 的患者,临床医生应重视其是否具有 BRCA 突变,并且对于不同的患者,采用个体化的治疗方案,包括手术、化疗和 PARP 抑制剂维持治疗。同时,应重视对患者的遗传咨询和家族筛查,以实现对于同种疾病的早期预防和干预。目前对于 BRCA1、2 双突变的相关研究较为稀少,本文中该患者也未接受 PARP 抑制剂的维持治疗,缺少关键的治疗数据,未来我们还需要更多样本研究来进一步阐明 BRCA1/2 双突变对 HGSOC 是否有不同的影响,研究对于该类患者的最优用药方案及靶向特定药物,为临床决策提供更多依据,改善患者的预后。

伦理批准

本研究获得青岛大学附属烟台毓璜顶医院伦理委员会批准(审批号:2025-789)。

发表同意书

本病例报告已获得患者的书面知情同意方可发表。患者已完全理解该出版物的目的、范围、潜在风险和益处。

相互竞争的利益

作者声明没有竞争利益。

作者贡献

李世娇负责本稿件的撰写；王钊松负责本稿件的修改；夏敏是这个病人的外科医生。所有作者都审阅并批准了稿件。夏敏是通讯作者。

参考文献

- [1] Li, H.X., Lu, Z.H., Shen, K., *et al.* (2014) Advances in Serous tubal Intraepithelial Carcinoma: Correlation with High Grade Serous Carcinoma and Ovarian Carcinogenesis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 848-857.
- [2] Varol, U., Kucukzeybek, Y., Alacacioglu, A., *et al.* (2018) BRCA Genes: BRCA 1 and BRCA 2. *Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, **23**, 862-866.
- [3] Jarboe, E.A., Folkins, A.K., Drapkin, R., Ince, T.A., Agoston, E.S. and Crum, C.P. (2008) Tubal and Ovarian Pathways to Pelvic Epithelial Cancer: A Pathological Perspective. *Histopathology*, **53**, 127-138. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02938.x>
- [4] Neff, R.T., Senter, L. and Salani, R. (2017) BRCA Mutation in Ovarian Cancer: Testing, Implications and Treatment Considerations. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **9**, 519-531. <https://doi.org/10.1177/1758834017714993>
- [5] 杨洁; 向阳. 2023 年度卵巢癌药物治疗研究进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(1): 58-62.
- [6] 李洁, 姜洁. 卵巢癌靶向治疗应用及进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2024, 25(4): 289-291.
- [7] Chambon, P., Weill, J.D. and Mandel, P. (1963) Nicotinamide Mononucleotide Activation of a New DNA-Dependent Polyadenylic Acid Synthesizing Nuclear Enzyme. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **11**, 39-43. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(63\)90024-x](https://doi.org/10.1016/0006-291x(63)90024-x)
- [8] Bryant, H.E., Schultz, N., Thomas, H.D., Parker, K.M., Flower, D., Lopez, E., *et al.* (2005) Specific Killing of BRCA2-Deficient Tumours with Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *Nature*, **434**, 913-917. <https://doi.org/10.1038/nature03443>
- [9] DiSilvestro, P., Banerjee, S., Colombo, N., *et al.* (2023) Overall Survival with Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **41**, 609-617.
- [10] Marchetti, C., Fagotti, A., Fruscio, R., Cassani, C., Incurvaia, L., Perri, M.T., *et al.* (2025) Benefit from Maintenance with PARP Inhibitor in Newly Diagnosed Ovarian Cancer According to BRCA1/2 Mutation Type and Site: A Multicenter Real-World Study. *ESMO Open*, **10**, Article 104533. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.104533>
- [11] 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.
- [12] McGuigan, A., Whitworth, J., Andreou, A., Hearn, T., Ambrose, J.C., Arumugam, P., *et al.* (2022) Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome (MINAS): An Update. *European Journal of Human Genetics*, **30**, 265-270. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01013-6>
- [13] Liede, A., Rehal, P., Vesprini, D., Jack, E., Abrahamson, J. and Narod, S.A. (1998) A Breast Cancer Patient of Scottish Descent with Germ-Line Mutations in BRCA1 and BRCA2. *The American Journal of Human Genetics*, **62**, 1543-1544. <https://doi.org/10.1086/301889>
- [14] Leegte, B., van der Hout, A.H., Deffenbaugh, A.M., Bakker, M.K., Mulder, I.M., ten Berge, A., *et al.* (2005) Phenotypic Expression of Double Heterozygosity for BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations. *Journal of Medical Genetics*, **42**, e20-e20. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.027243>
- [15] Wen, S., Zhang, M., Chen, J., Hu, L., Sun, J., Yao, L., *et al.* (2024) Characteristics of Chinese Breast Cancer Patients with Double Heterozygosity for BRCA1 and BRCA2 Germline Pathogenic Variants. *Breast Cancer Research and Treatment*, **208**, 155-164. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07409-4>
- [16] Godet, I. and M. Gilkes, D. (2017) BRCA1 and BRCA2 Mutations and Treatment Strategies for Breast Cancer. *Integrative Cancer Science and Therapeutics*, **4**, 1-7. <https://doi.org/10.15761/icst.1000228>
- [17] Liu, J., Berchuck, A., Backes, F.J., Cohen, J., Grisham, R., Leath, C.A., *et al.* (2024) NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer, Version 3.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **22**, 512-519. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0052>
- [18] Casaubon, J.T., Kashyap, S. and Regan, J.P. (2025) BRCA1 and BRCA2 Mutations. StatPearls Publishing.
- [19] Stjepanovic, N., Villacampa, G., Nead, K.T., Torres-Esquius, S., Melis, G.G., Nathanson, K.L., *et al.* (2020) Association of Premenopausal Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy with Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers: Maximising Bias-Reduction. *European Journal of Cancer*, **132**, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.009>