

# 卵巢癌中PARPi一线维持治疗疗效获益异质性的研究

徐妍, 李恬, 程琳, 何君琪, 孙丹婷, 姚勤\*

青岛大学附属医院妇产科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

## 摘要

目的: 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARPi)已成为BRCA突变上皮性卵巢癌患者的一线标准维持治疗方案, 显著改善患者预后, 但临床实践中发现同为BRCA突变的患者其PARPi疗效存在异质性。本研究旨在分析BRCA1/2基因突变特征, 建立基于BRCA功能结构域的新分组, 评估不同分层下患者的PFS获益, 识别优势获益人群。方法: 在一项对787例上皮性卵巢癌患者的单中心、回顾性研究中, 筛选出由211例FIGO II~IV期且携带BRCA1/2致病或可能致病突变的患者作为核心队列用于疗效分析。基于突变所在的功能结构域将患者划分为3个核心结构亚组(Group A~C), 采用Kaplan-Meier法评估预后。结果: PARPi显著改善了核心队列的总体PFS (HR = 0.28, P < 0.001), 中位随访时间为34.4个月, PARPi治疗组的中位PFS为59.4个月, 而非PARPi组为24.4个月(HR = 0.28; 95% CI, 0.17~0.44; P < 0.001)。PARPi疗效在BRCA1/2、外显子11位置、胚系体系间未显示统计学差异。错义突变获益尤为突出(HR, 0.06; P = 0.010); 位于BRCA2 RAD51结合域的突变显示出最强的治疗获益(HR, 0.08; P = 0.002)。本研究建立的新分组结果显示, Group C组获益最大(HR = 0.10, P < 0.001), Group A的获益未达统计学显著性(P = 0.132)。结论: BRCA突变卵巢癌患者对一线PARPi维持治疗普遍获益, 但疗效存在显著异质性, 这种异质性可能与突变类型及其在功能结构域的位置相关。本研究建立的新分组方法可将患者有效分层识别获益人群, 为临床精准化治疗提供了依据。

## 关键词

BRCA1/2, PARPi, 上皮性卵巢癌, 功能结构域

## Study on the Heterogeneity of Efficacy Benefit of PARPi First-Line Maintenance Therapy in Ovarian Cancer

Yan Xu, Tian Li, Lin Cheng, Junqi He, Danting Sun, Qin Yao\*

\*通讯作者。

文章引用: 徐妍, 李恬, 程琳, 何君琪, 孙丹婷, 姚勤. 卵巢癌中 PARPi 一线维持治疗疗效获益异质性的研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1862-1876. DOI: 10.12677/acm.2026.1641427

## Abstract

**Objective:** Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi) have become the standard first-line maintenance therapy for patients with BRCA-mutated epithelial ovarian cancer, significantly improving prognosis. However, clinical practice reveals heterogeneity in PARPi efficacy among patients with BRCA mutations. This study aims to analyze the characteristics of BRCA1/2 mutations, establish a novel grouping system based on BRCA functional domains, evaluate progression-free survival (PFS) benefits across different stratifications, and identify populations that derive the greatest benefit. **Methods:** In a single-center, retrospective study of 787 patients with epithelial ovarian cancer, 211 patients with FIGO stage II~IV disease harboring pathogenic or likely pathogenic BRCA1/2 mutations were selected as the core cohort for efficacy analysis. Based on the functional domain in which the mutation was located, patients were classified into three core structural subgroups (Group A~C). Prognosis was assessed using the Kaplan-Meier method. **Results:** PARPi significantly improved overall PFS in the core cohort (HR = 0.28,  $P < 0.001$ ). The median follow-up period was 34.4 months. The median PFS in the PARPi treatment group was 59.4 months, compared to 24.4 months in the non-PARPi group (HR = 0.28; 95% CI, 0.17~0.44;  $P < 0.001$ ). No statistically significant differences in PARPi efficacy were observed based on BRCA1/2 mutation status, exon 11 location, or germline versus somatic origin. Patients with missense mutations derived particularly pronounced benefit (HR = 0.06;  $P = 0.010$ ). Mutations located in the RAD51-binding domain of BRCA2 were associated with the greatest treatment benefit (HR = 0.08;  $P = 0.002$ ). The newly established grouping system revealed that Group C derived the most substantial benefit (HR = 0.10,  $P < 0.001$ ), whereas the benefit in Group A did not reach statistical significance ( $P = 0.132$ ). **Conclusion:** Patients with BRCA-mutated ovarian cancer generally benefit from first-line PARPi maintenance therapy, but significant heterogeneity in efficacy exists, potentially related to mutation type and its location within functional domains. The novel grouping system established in this study effectively stratifies patients and identifies those who derive the greatest benefit, providing a basis for precision treatment in clinical practice.

## Keywords

BRCA1/2, PARPi, Epithelial Ovarian Cancer, Functional Domain

Copyright © 2026 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. 引言

卵巢癌(OC)是死亡率最高的妇科恶性肿瘤,约70%患者在确诊时已处于晚期[1]。肿瘤细胞减灭术联合含铂化疗为基础的一线治疗方案可使大多数患者获得初步缓解[2],但复发率高达80%,且随复发次数增加而最终进展为铂耐药[3]。以聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARPi)为代表的靶向治疗开启了卵巢癌维持治疗的新时代,PARPi通过合成致死机制特异性杀伤具有同源重组修复缺陷的肿瘤细胞[4],BRCA1/2作为同源重组修复通路的核心基因,其功能缺失可导致DNA双链断裂无法被精准修复,使肿瘤细胞对

PARPi 高度敏感, 因此突变状态已成为重要用药指征。SOLO-1、PAOLA-1 及 ARIEL3 等里程碑式 III 期随机对照临床试验的数据一致显示, 奥拉帕利、尼拉帕利及卢卡帕利在一线及复发维持治疗中显著延长了 BRCA 突变患者的无进展生存期(PFS) [5]-[7]。

临床实践中 PARPi 治疗正面临新的挑战, 同为 BRCA 突变患者, 其 PARPi 一线维持治疗疗效存在显著异质性[8] [9], 传统的突变型 vs 野生型二分类法不足以精确反映 PARPi 的真实治疗获益。BRCA1/2 蛋白是由多个功能结构域构成的多功能支架蛋白[10], 不同结构域的突变对蛋白功能的破坏程度不同而对下游 DNA 修复能力的影响也不同, 从而影响肿瘤对 PARPi 的敏感性。例如, 位于 BRCA1 DBD 区域的截短突变可直接损害 DNA 结合能力导致典型的 HRD 表型[6]; 而部分位于 RING 结构域的突变则可能产生保留部分功能的蛋白异构体, 可能导致对 PARPi 的耐药[11]。

既往研究多将基因做整体分析[6] [12], 这种简化的分类可能限制对机制及临床意义的评估。此外, 突变类型及突变来源也可能通过影响蛋白稳定性、克隆演化及耐药机制, 对治疗结局产生潜在影响。然而, 目前探讨 BRCA 突变特征与 PARPi 疗效之间关系的临床研究仍相对有限。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究设计与患者队列

本研究通过青岛大学附属医院伦理委员会批准, 筛选 2016 年 1 月至 2025 年 7 月间于我院确诊为上皮性卵巢癌并接受基因检测的患者 787 例。纳入标准: 1) 确诊为上皮性卵巢癌; 2) 已行基因检测(包括 BRCA1/2、HRR32 基因 Panel、HRD 检测); 3) 有完整的临床病理特征及随访资料。排除标准为: 非上皮性卵巢肿瘤、关键数据严重缺失者。其中 211 例携带致病性/可能致病性 BRCA1/2 突变的 FIGO II~IV 期患者为核心队列用于主要分析。

### 2.2. 数据收集与研究终点

我们通过电子病历系统收集了患者的临床病理特征、治疗方案及基因检测数据, 本研究主要终点为无进展生存期(PFS), 定义为从初次治疗至影像学进展(依据 RECIST 1.1 标准)或任何原因死亡的时间。无铂间期(PFI)  $\geq 6$  个月定义为铂敏感。

### 2.3. 基因检测与变异解读

本研究采用二代测序(NGS)技术, 从福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)的肿瘤组织中提取 DNA, 部分患者采集外周血用于胚系变异分析, 进行一种或多种基因检测方法: BRCA1/2 双基因、HRR32 基因 Panel 或 HRD 检测。

基因检测结果依据国际指南进行注释与致病性分级, 胚系变异参考美国医学遗传学与基因组学学会联合美国分子病理学会(ACMG/AMP)指南, 体细胞变异参考美国分子病理学会联合美国临床肿瘤学会及美国病理学家协会(AMP/ASCO/CAP)指南。仅将“致病”和“可能致病”(或 I/II 级)变异定义为阳性突变, 意义未明变异(VUS)归为野生型。

### 2.4. 功能结构域定义与亚组分类

本研究依据 UniProt 数据库及相关文献[13]进行蛋白结构域划分。BRCA1 蛋白包含位于 N 端的锌指结构域(RING, AA9-96)、中心 DNA 结合域(DBD, AA452-1079)及 C 端 BRCT 结构域(AA1646-1863)。BRCA2 蛋白结构域包括中部 RAD51 结合域(包含 BRC 重复序列, AA990-2100)及 DBD 结构域(AA2460-3190)。

基于此将所有致病性/可能致病性突变被划分为 10 个精细亚组(Subgroup 1~10), 并进一步划分为 3 个核心结构亚组(Group A~C), 具体分组方式如表 1 所示。极少数位于 BRCA1 起始密码子附近的变异, 因其生物学后果不明确, 被归为未分配组(NA), 不纳入统计分析。

**Table 1.** Definition of BRCA1/2 functional domain subgroups

**表 1.** BRCA1/2 功能结构域亚组的定义

Group	Subgroup	Description of Mutation Characteristics	AA Location
A	1	missense variants in BRCA1 Zn-finger RING domain	1~101
	2	Splice-site mutations affecting the RING domain coding region	1~101
	3	In-frame deletions resulting in partial loss of the RING structure	1~101
	4	Truncating mutations located in the Linker region (between RING and DBD)	102~394
B	5	Truncating mutations within the core DNA-binding domain (DBD)	395~1092
	6	Truncating mutations in the Inter-domain region (downstream of DBD, upstream of BRCT)	1093~1650
	7	Mutations (truncating or missense) impacting the C-terminal BRCT domain	1651~1863
C	8	Truncating mutations within the RAD51-binding domain and adjacent regions	588~2133
	9	Truncating mutations localized to the BRCA2 DNA-binding domain (DBD)	2403~3186
	10	Truncating mutations in BRCA2 Other domain (Other)	1~587; 2134~2402; >3186
NA		Start-loss or mutations affecting Met1	1
		Frameshift/Splice variants upstream of Met48 (RING domain N-term)	2~47

注: 1) 缩略语说明: AA (Amino Acid): 氨基酸位置; BRCT: BRCA1 C 端结构域; NA (Not Assigned): 未归类组。

## 2.5. 统计学分析

采用 R (版本 4.1.2) 进行数据统计分析, 分类变量使用卡方检验或 Fisher 精确检验, 连续变量使用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。使用 Kaplan-Meier 生存分析, 使用 Log-rank 对其统计学意义进行检验和评估, 风险比(HR)及 95% 置信区间(CI)由 Cox 比例风险模型计算得出。为量化生存获益, 本研究计算了受限平均生存时间(RMST), 各项假设检验均采用双侧检验,  $P < 0.05$  认定为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 患者基线特征

本研究共纳入 787 例上皮性卵巢癌患者, 中位随访时间为 34.2 个月。根据术后一线维持治疗方案是否应用 PARPi 将患者分为 PARPi 组(333 例, 42.3%)和非 PARPi 组(454 例, 57.7%), 两组患者的临床病理特征比较见表 2。

两组在发病年龄、BMI 等方面分布均衡( $P > 0.05$ ), 但两组在病理类型及 FIGO 分期的分布上均存在显著差异(均为  $P < 0.001$ ), PARPi 组中, 高级别浆液性癌(HGSOC)和晚期疾病的患者比例更高, 接受中间型减瘤术(52.9% vs 37.4%)、化疗完全缓解(90.7% vs 77.5%)及铂敏感(91.0% vs 72.9%)的患者比例显著更高(均  $P \leq 0.001$ )。基因特征方面, 在突变携带者内部, 突变类型、突变来源、以及结构域分布在两治疗组间的分布相似(所有  $P > 0.05$ ), 具有良好的可比性, 排除了基因型分布偏倚对后续疗效分析的潜在干扰。

**Table 2.** Baseline characteristics of patients  
**表 2.** 患者基线特征

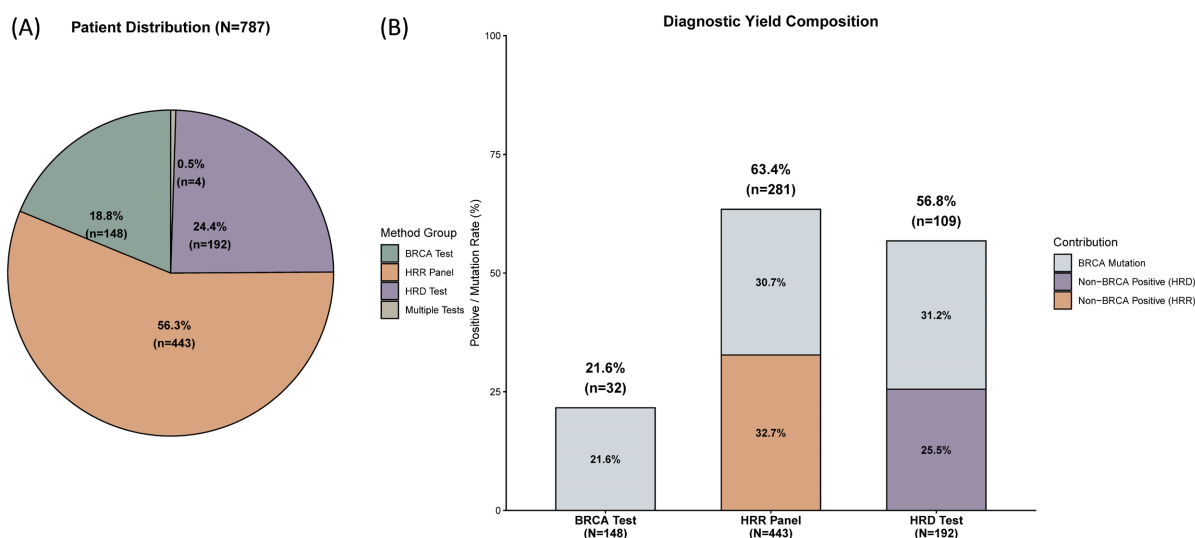
Characteristic	No PARPi (N = 454)	PARPi (N = 333)	Overall (N = 787)	P-value
Age (years)	56.9 ± 10.6	57.7 ± 9.0	57.2 ± 10.0	0.061
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.5 ± 3.6	24.3 ± 3.4	24.4 ± 3.5	0.279
Histology				<0.001
HGSOc	315 (69.4%)	302 (90.7%)	617 (78.4%)	
Non-HGSOc	139 (30.6%)	31 (9.3%)	170 (21.6%)	
FIGO Stage				<0.001
I	98 (21.6%)	10 (3.0%)	108 (13.7%)	
II	58 (12.8%)	27 (8.1%)	85 (10.8%)	
III	231 (50.9%)	233 (70.0%)	464 (59.0%)	
IV	67 (14.8%)	63 (18.9%)	130 (16.5%)	
Surgery Type				<0.001
IDS	170 (37.4%)	176 (52.9%)	346 (44.0%)	
PDS	275 (60.6%)	155 (46.5%)	430 (54.6%)	
Resection Status				0.625
R0	272 (81.7%)	364 (80.2%)	636 (80.8%)	
R1~R2	61 (18.3%)	90 (19.8%)	151 (19.2%)	
Chemo-Response				0.001
CR	352 (77.5%)	302 (90.7%)	654 (83.1%)	
PR	51 (11.2%)	27 (8.1%)	78 (9.9%)	
SD	14 (3.1%)	1 (0.3%)	15 (1.9%)	
PD	21 (4.6%)	3 (0.9%)	24 (3.0%)	
Platinum Status				<0.001
Resistant	123 (27.1%)	30 (9.0%)	153 (19.4%)	
Sensitive	331 (72.9%)	303 (91.0%)	634 (80.6%)	
BRCA Status				<0.001
BRCA1	56 (12.3%)	108 (32.4%)	164 (20.8%)	
BRCA2	23 (5.1%)	41 (12.3%)	64 (8.1%)	
Wild-type	375 (82.6%)	184 (55.3%)	559 (71.0%)	
Subgroup (A/B/C)				0.968
Group A	9 (2.0%)	21 (6.3%)	30 (3.8%)	
Group B	47 (10.4%)	89 (26.7%)	136 (17.3%)	
Group C	22 (4.8%)	36 (10.8%)	58 (7.4%)	
gBRCA vs sBRCA				0.329
Germline	49 (10.8%)	104 (31.2%)	153 (19.4%)	
Somatic	30 (6.6%)	41 (12.3%)	71 (9.0%)	

续表

Mutation Type				0.869
Frameshift	49 (10.8%)	84 (25.2%)	133 (16.9%)	
Missense	6 (1.3%)	10 (3.0%)	16 (2.0%)	
Nonsense	21 (4.6%)	39 (11.7%)	60 (7.6%)	
Splicing	3 (0.7%)	14 (4.2%)	17 (2.2%)	
Exon 11 Status				0.945
Exon 11	49 (10.8%)	89 (26.7%)	138 (17.5%)	
Other Exons	30 (6.6%)	60 (18.0%)	90 (11.4%)	
BRCA1 Domain				0.936
BRCT	17 (3.7%)	29 (8.7%)	46 (5.8%)	
DBD	16 (3.5%)	28 (8.4%)	44 (5.6%)	
other	18 (4.0%)	45 (13.5%)	63 (8.0%)	
RING	5 (1.1%)	6 (1.8%)	11 (1.4%)	
BRCA2 Domain				0.673
DBD	7 (1.5%)	7 (2.1%)	14 (1.8%)	
other	4 (0.9%)	13 (3.9%)	17 (2.2%)	
RAD51	12 (2.6%)	21 (6.3%)	33 (4.2%)	

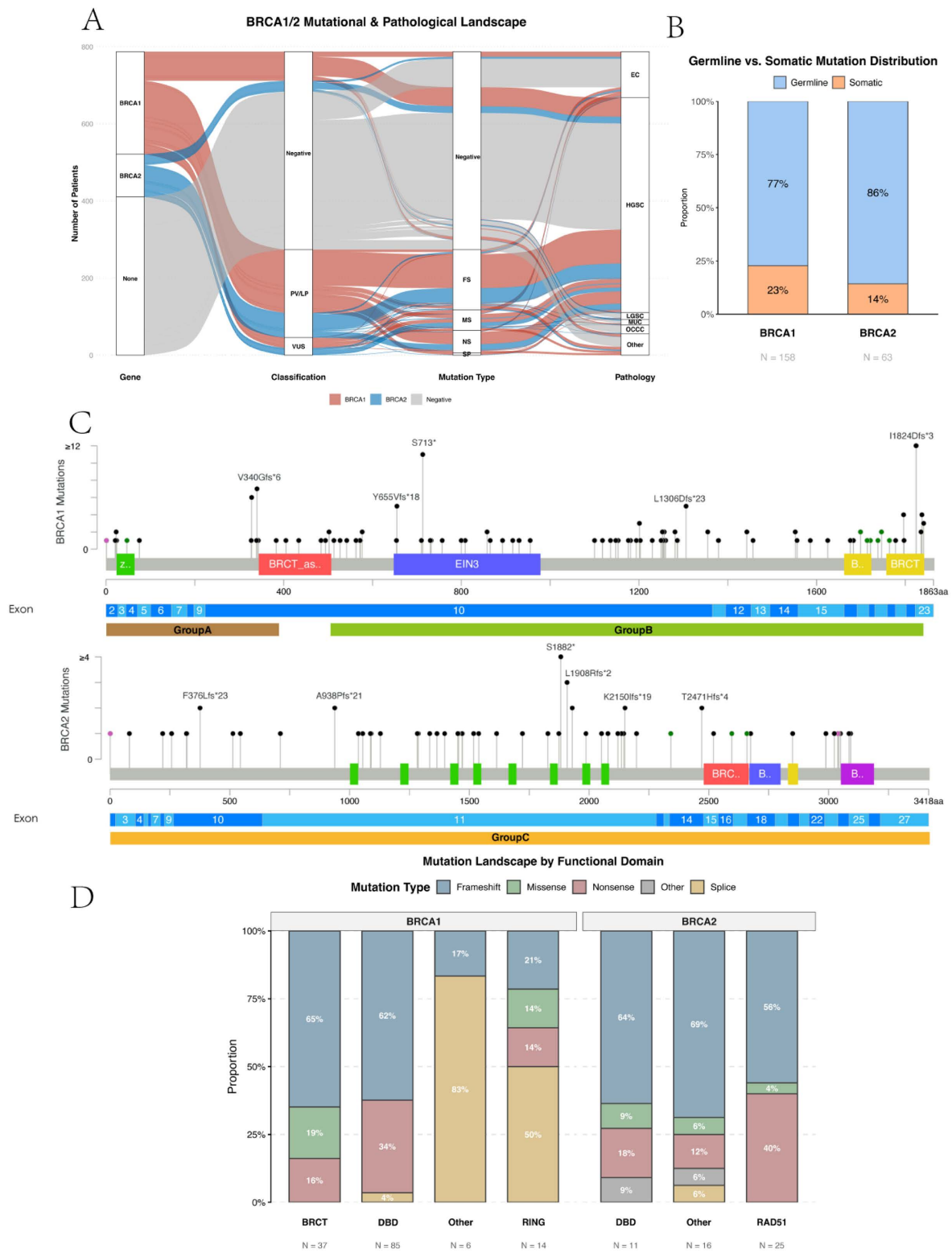
注:  $P < 0.05$ : 统计学显著性;  $P < 0.001$ : 强烈的统计学显著性。

### 3.2. BRCA1/2 基因突变特征



(A) 787 例患者中接受 HRR Panel、HRD 检测及 BRCA 双基因检测的比例。(B) 比较三种基因检测方式的阳性突变检出率。

**Figure 1.** Composition of detection methods for patient cohort and analysis of positive detection rate  
**图 1.** 患者队列的检测方法构成及阳性检出率分析



(A) BRCA1 和 BRCA2 基因的突变类型、分类及病理类型的关系。(B) 胚系和体细胞突变的比例分布。(C) 突变位置与外显子位置分布。(D) BRCA1/2 的不同结构域中突变类型的分布。

**Figure 2.** Panorama of BRCA1/2 gene mutations and distribution of clinicopathological features  
**图 2.** BRCA1/2 基因突变全景与临床病理特征分布

在基因检测构成中(图 1(A)), 接受 HRR 多基因 Panel 检测的患者占比最多(56.3%,  $n = 433$ ), 其次为 HRD 检测(24.4%)和 BRCA 双基因检测(18.8%)。不同检测方式的诊断阳性率存在差异(图 1(B)), 仅接受 BRCA1/2 双基因检测的阳性率为 21.6%, HRR 多基因 Panel 检测的总体阳性率为 63.4%, HRD 检测的总体阳性率为 56.1%。这些发现提示多基因 Panel 和 HRD 检测等更广泛的检测方式是识别 PARPi 潜在获益人群的有效方式, 能够覆盖仅进行 BRCA 检测所遗漏的患者。

基因型与临床病理特征的关联分析显示(图 2(A)), BRCA1/2 变异多为致病性或可能致病性突变(PV/LP)且集中于 HGSOC 亚型, 提示 BRCA 功能缺失是 HGSOC 的核心驱动事件; 相比阴性组, 病理类型分布则较分散, 包含了透明细胞癌及子宫内膜样癌等亚型。

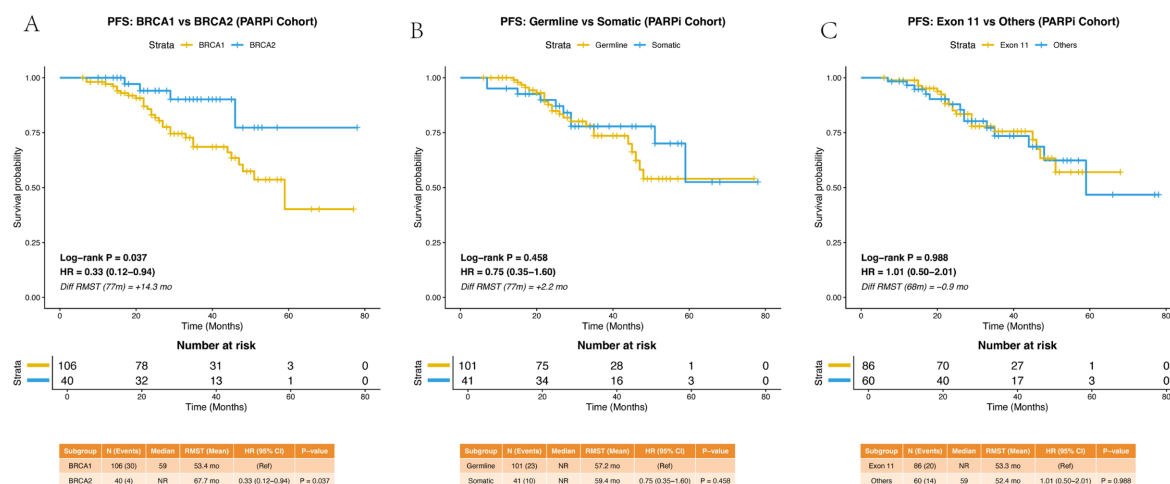
突变来源上以胚系突变为主(图 2(B)), BRCA1 和 BRCA2 中分别占比为 77%和 86%, 遗传因素是卵巢癌发生的重要致病机制。突变位点呈现结构域聚集特征(图 2(C)), BRCA1 突变主要集中于外显子 11 的 DBD 结构域及 C 端的 BRCT 结构域, 而 BRCA2 突变则富集于外显子 11 的 RAD51 结合区域。移码突变是各结构域中最主要的突变类型, 在 BRCA1-BRCT (65%)和 BRCA2-DBD (64%)区域中占比最高; 错义突变在 BRCA1 的 BRCT (19%)和 RING (14%)结构域中发生较多, 这些区域可能对特定类型的点突变更为敏感。这些突变分布模式是本研究中核心结构亚组构建的基础, 其在蛋白中的对应关系如图 2(D)所示。

### 3.3. BRCA1/2 基因突变特征与 PARPi 疗效相关性分析

#### 3.3.1. 传统 BRCA 基因分型与 PARPi 疗效的相关

本研究首先对基因类别、突变来源及外显子位置对核心队列进行了分层生存分析(图 3)以评估传统基因分型对 PARPi 一线维持治疗疗效的影响。携带 BRCA2 突变的患者接受 PARPi 维持治疗的生存获益显著优于 BRCA1 突变患者, 其疾病进展或死亡风险降低了 67% (图 3(A),  $HR = 0.33$ , 95% CI: 0.12~0.94,  $P = 0.037$ ), 受限平均生存时间(RMST)分析显示, 在 77 个月的随访期内 BRCA2 突变组的平均 PFS 较 BRCA1 突变组延长了 14.3 个月。

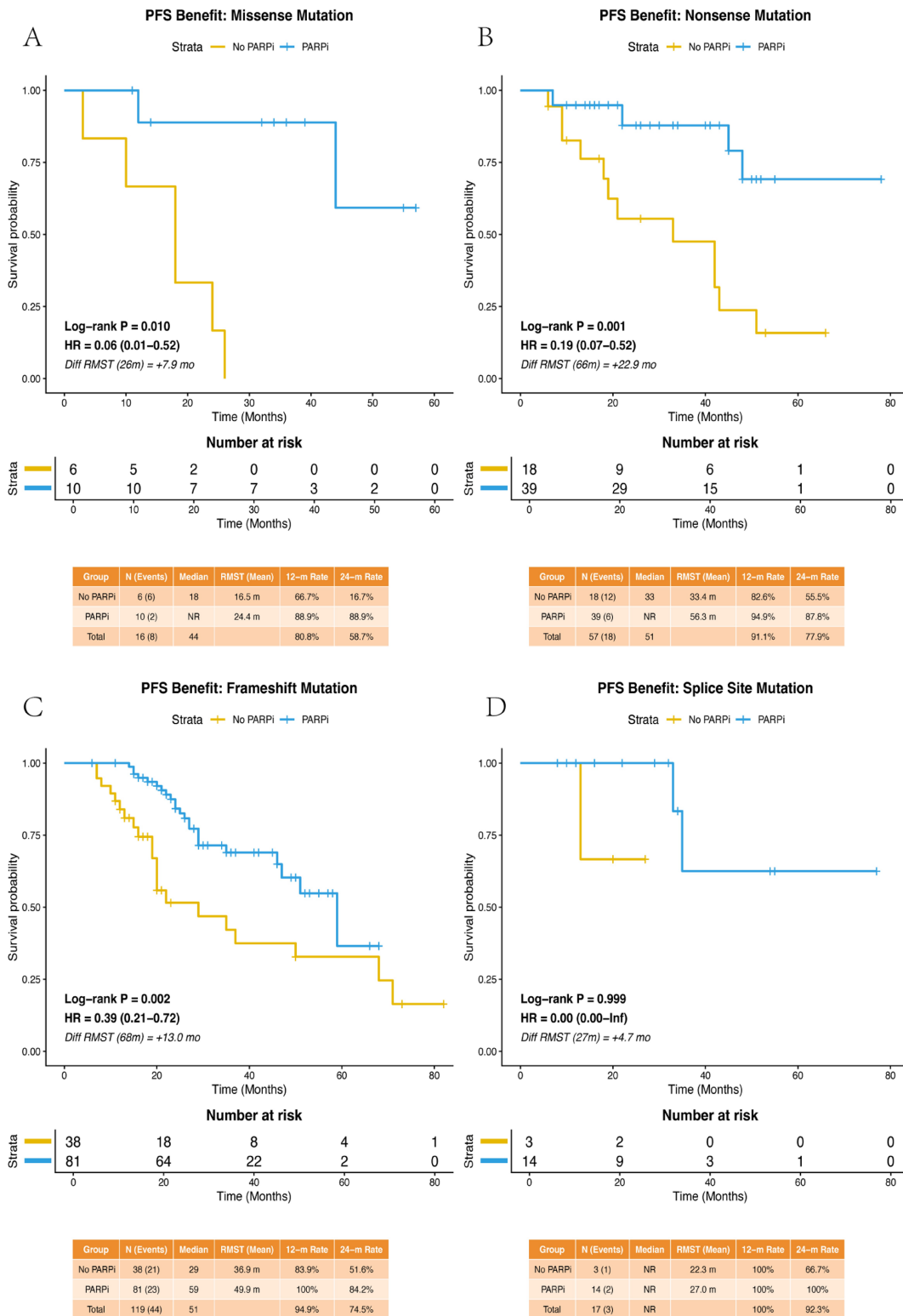
然而突变来源与外显子位置并未表现出明显的疗效分层, 如图 3(B)所示, 胚系突变与体细胞突变患者的生存曲线高度重叠( $HR = 0.75$ , 95% CI: 0.35~1.89,  $P = 0.968$ )。BRCA2 基因预示了更好的疗效, 但传统的胚系、体系及外显子划分不足以精准预测个体预后。



(A) BRCA1 与 BRCA2 突变比较。(B) 胚系与体系突变比较。(C) BRCA1/2 外显子 11 与非外显子 11 突变比较。所有 P 值均基于 Log-rank 检验, HR 值基于 Cox 比例风险模型, RMST 差异基于限制平均生存时间(RMST)计算。

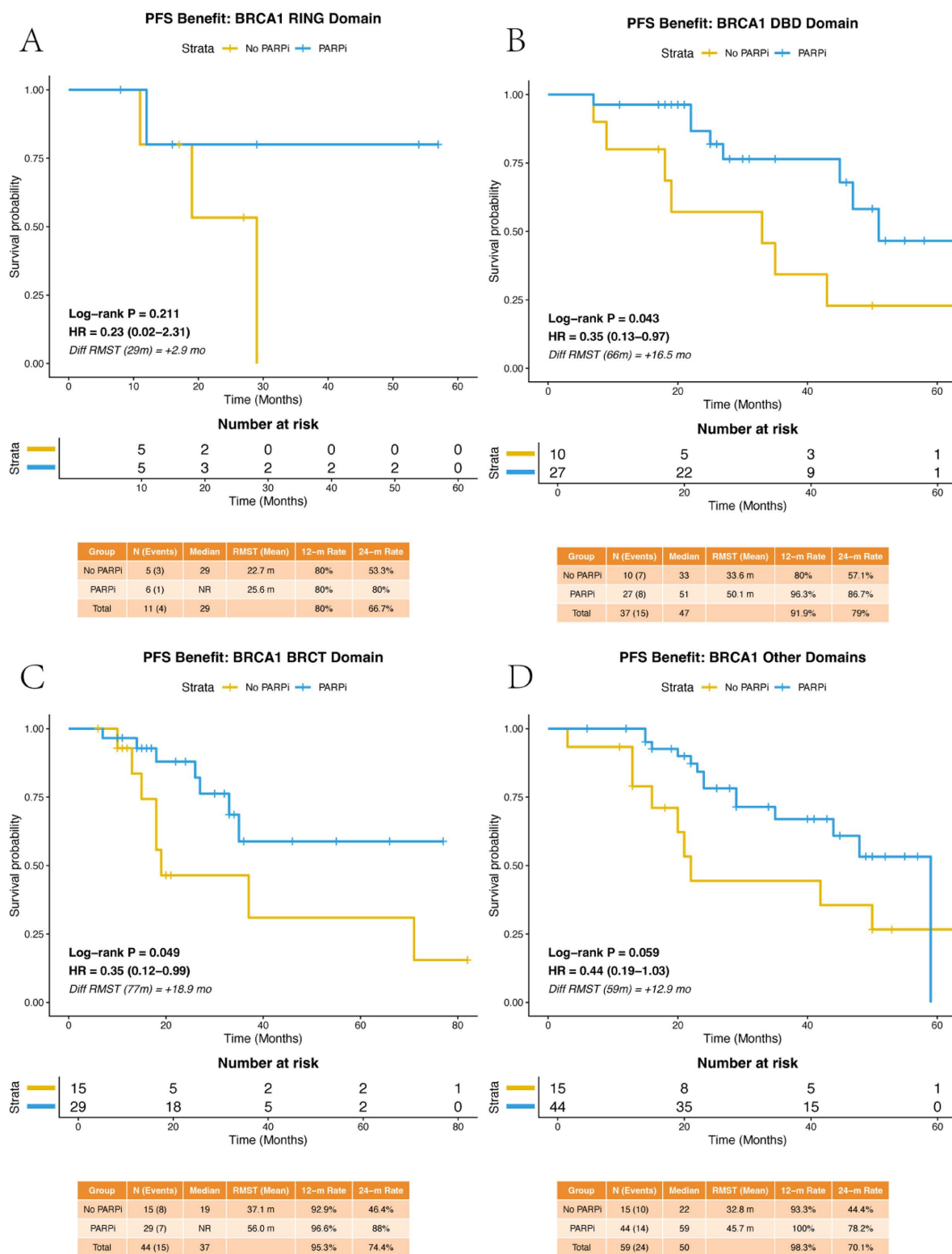
**Figure 3.** Stratified analysis of efficacy based on BRCA1/2 gene categories and sources

**图 3.** 基于 BRCA1/2 基因类别及来源的疗效分层分析



(A) 错义突变(Missense)亚组的 PFS 比较。(B) 无义突变(Nonsense)亚组的 PFS 比较。(C) 移码突变(Frameshift)亚组的 PFS 比较。(D) 剪接位点突变(Splice Site)亚组的 PFS 比较。

**Figure 4.** Subgroup analysis of PARPi efficacy based on mutation type  
**图 4.** 基于突变类型的 PARPi 疗效亚组分析



(A) RING 结构域突变亚组的 PFS 比较。(B) DNA 结合结构域(DBD)突变亚组的 PFS 比较。(C) BRCT 结构域突变亚组的 PFS 比较。(D) 其他区域(Other)突变亚组的 PFS 比较。

**Figure 5.** Subgroup analysis of PARPi efficacy based on BRCA1 functional domain  
**图 5.** 基于 BRCA1 功能结构域的 PARPi 疗效亚组分析

### 3.3.2. 不同突变类型与 PARPi 疗效的相关性分析

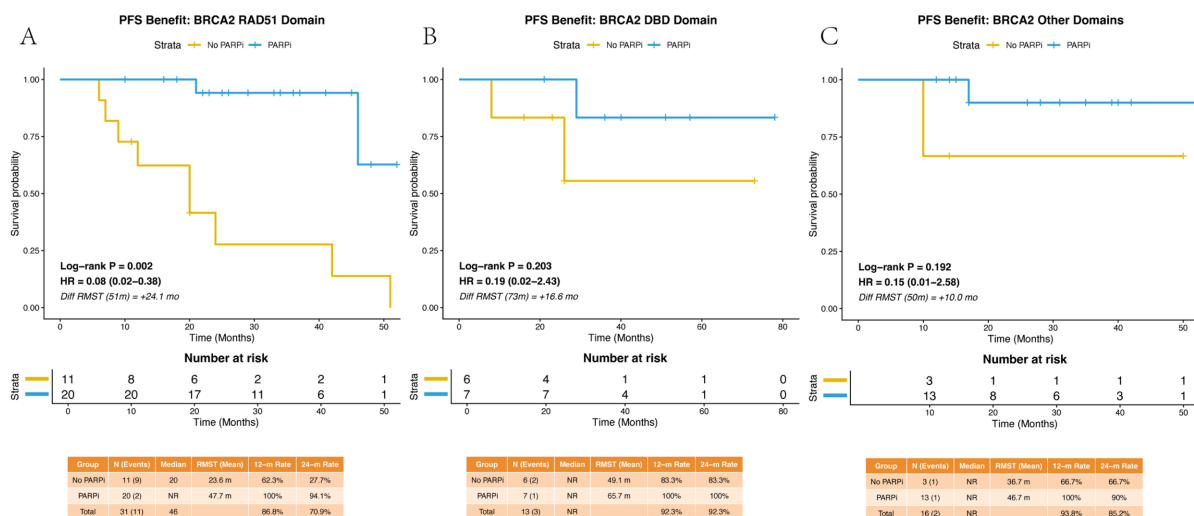
突变类型对 PARPi 一线维持治疗疗效分析结果如图 4 所示, 错义突变的疗效获益最为突出(图 4(A)), 与非 PARPi 组相比, PARPi 使患者的疾病进展或死亡风险降低了 94% (HR = 0.06, 95% CI: 0.01~0.52, P = 0.01), RMST 延长达 22.9 个月, 24 个月 PFS 率为 87.8%, 无义突变(HR = 0.19, P = 0.001)和移码突变(HR = 0.39, P = 0.002)中也同样观察到了显著的 PFS 获益。相比之下, 在剪接位点突变亚组中未检测到统计学上显著的 PFS 差异(P = 0.999; 图 4(D)), 可能与样本量过少有关。

### 3.3.3. BRCA1 不同功能结构域突变与 PARPi 疗效的相关性

本研究进一步分析了 BRCA1 不同结构域突变对 PARPi 疗效的影响, 结果显示, 位于 DNA 结合结构域(DBD)的突变患者从 PARPi 治疗中获益最为显著(图 5(B)), 疾病进展风险降低了 65% (HR = 0.35, 95% CI: 0.13~0.97, P = 0.043), 限制平均生存时间(RMST)在 88 个月内延长了 18.5 个月。位于 C 端 BRCT 结构域的突变也显示出明确的生存获益(图 5(C)), HR 值为 0.35 (P = 0.049), RMST 延长 18.9 个月。两组患者的 24 个月无进展生存率分别提升至 86.7% 和 69%, 明显高于对照组(62.1% 和 48.4%)。RING 结构域突变的亚组(图 5(A))虽然呈现出风险降低的趋势(HR = 0.23), 但由于样本量较小(N = 11)未达统计学显著性 (P = 0.211, 95% CI: 0.02~2.31), 另外位于其他非核心结构域(Other)的突变显示出接近显著的疗效差异(图 5(D), P = 0.059, HR = 0.44), 提示非功能结构域突变对 PARPi 敏感性可能低于核心结构域突变。

### 3.3.4. BRCA2 关键结构域突变与 PARPi 疗效的相关性

在 BRCA2 中 RAD51 结构域表现出最为显著的生存获益(图 6(A)), 与非 PARPi 组相比 PARPi 维持治疗使该组患者的疾病进展或死亡风险降低了 92% (HR = 0.08, 95% CI: 0.02~0.38, P = 0.002), 随访 51 个月时 PFS 平均延长 24.1 个月, 24 个月 PFS 率为 94.1%。对于 DBD 结构域(图 6(B))及 Other 结构域(图 6(C))的突变, 患者在维持治疗后虽呈现疾病进展风险降低的趋势(HR 分别为 0.19 和 0.15, RMST 分别延长 16.6 和 10.0 个月), 但因各组样本量较小(n = 13、16)均未达统计学意义(P = 0.203, 95% CI: 0.01~2.93; P = 0.192, 95% CI: 0.01~2.43)。

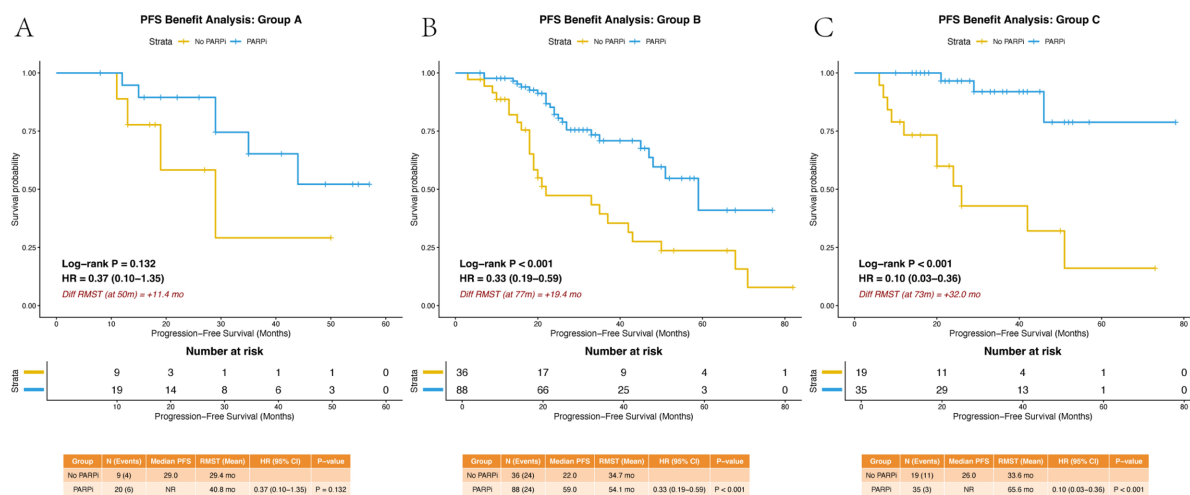


(A) RAD51 结合结构域突变亚组的 PFS 比较。(B) DBD 结构域突变亚组的 PFS 比较。(C) Other 结构域突变亚组的 PFS 比较。

**Figure 6.** Subgroup analysis of PARPi efficacy based on BRCA2 functional domain  
**图 6.** 基于 BRCA2 功能结构域的 PARPi 疗效亚组分析

### 3.3.5. 不同功能亚组对 PARPi 疗效的响应差异

基于前述关键功能结构域构建的新分组对 PARPi 一线维持治疗的治疗获益存在显著异质性(图 7)。其中 Group C 的获益最优, 接受 PARPi 治疗患者的中位 PFS 未达到(NR), 疾病进展或死亡风险降低了 90% (HR = 0.10, 95% CI: 0.03~0.36, P < 0.001)。Group B 是本研究中样本量最大的亚组表现出明确的生存改善, 维持治疗使其中位 PFS 由 22.0 个月延长至 59.0 个月(HR = 0.33, 95% CI: 0.17~0.61, P < 0.001)。对于 Group A 患者尽管 PARPi 组的中位 PFS (NR)较观察组(29.0 个月)展现出一定的延长趋势(HR = 0.37), 但两组间生存差异未达统计学意义(95% CI: 0.10~1.35, P = 0.132)。



注: PFS 在 Group A~C 患者亚组中的比较。

Figure 7. Survival analysis of PARPi efficacy based on subgroup

图 7. 基于功能亚组的 PARPi 疗效生存分析

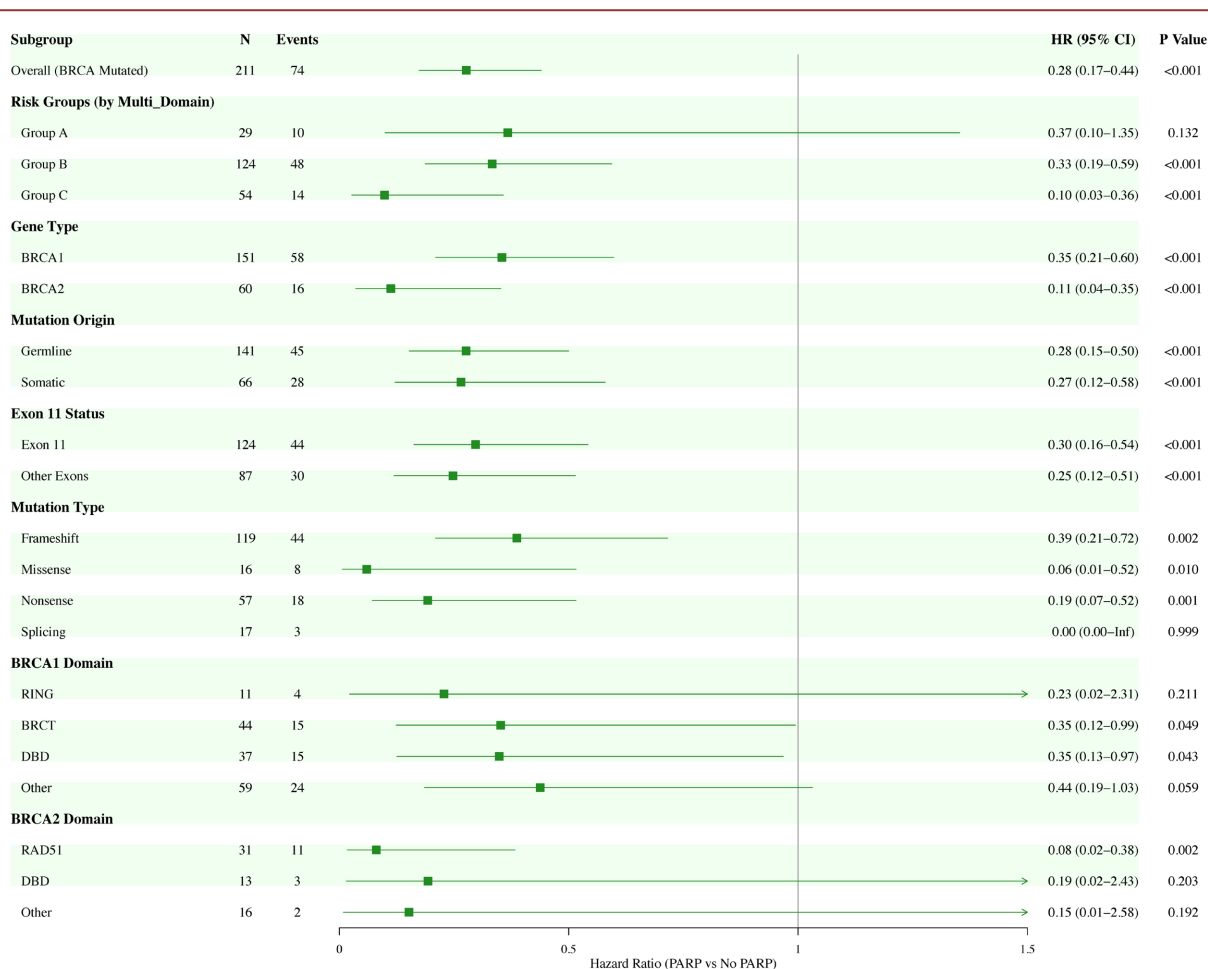
### 3.3.6. 基因组特征疗效预测因子的综合评估

图 8 汇总了不同基因特征的 PARPi 获益情况, 突变来源及外显子位置分组的 HR 点估计值与 95% CI 区间呈现高度重叠; 而突变类型和功能结构域的分组则呈现出显著的区间离散。

## 4. 讨论

本研究基于真实世界大样本队列, 评估了 BRCA1/2 基因特征对卵巢癌患者接受 PARPi 一线维持治疗的疗效获益, 携带 BRCA 突变的患者对 PARPi 普遍获益, 其内部存在显著的疗效异质性, 我们的研究证实这种异质性高度依赖于突变类型及其在蛋白功能结构域上的空间分布, 构建的新分组方式实现了对 BRCA 突变患者中 PARPi 获益精准分层。

在 PAOLA-1 研究的探索性分析中, Labidi-Galy 等人观察到 BRCA2 突变患者接受奥拉帕利联合贝伐珠单抗一线维持治疗的复发风险降低幅度(HR = 0.19)显著优于 BRCA1 突变患者(HR = 0.39) [6]。另外一项关于奥拉帕利结构域 PARPi 药物敏感性的研究表明, 位于 BRCA2 DBD 结构域突变的患者预后明显改善, 而 BRCA1 无统计学意义[14]。这种差异可能源于分子层面中两者在同源重组修复(HRR)通路中定位不同, BRCA1 作为上游多功能支架蛋白, 其功能缺失可能通过替代通路得到部分代偿[15]; 而 BRCA2 位于下游, 直接负责重组酶 RAD51 的装载, 其突变往往导致 HRR 通路的彻底瘫痪[16]。本研究中 Group C 包含多数 BRCA2 突变展现出了高达 94.1% 的 24 个月 PFS 率(HR = 0.10), 进一步证实了 BRCA2 突变患者为 PARPi 优势获益群体。



注：图中展示了不同基因突变特征亚组(包括核心结构亚组、突变类型、突变来源、外显子 11 状态、功能结构域)接受 PARPi 治疗相对于未治疗的风险比(HR)及 95% 置信区间。

**Figure 8.** Forest map of genomic features predicting PARPi efficacy  
**图 8.** 预测 PARPi 疗效的基因组特征森林图

目前关于结构域与 PARPi 疗效关联的研究结论不一, 南京医科大学第一附属医院针对 273 例卵巢癌患者的回顾性研究结果表明, DBD 结构域突变的晚期卵巢癌患者接受 PARPi 维持治疗后, 中位 PFS 和 OS 均显著改善[17]。Marchetti 等人的研究则发现 RAD51 结构域突变患者的治疗结局优于 DBD 结构域突变患者[12]。另有一部分研究结果相反, BRCA2 基因 DBD 结构域突变患者奥拉帕利疗效显著, 但 BRCA1 基因各结构域与疗效的关联并未达到统计学显著性[14]。对于本研究观察到 Group A 突变患者临床获益相对受限的现象可从机制上解释。本研究将 BRCA1 RING 域的错义、剪接和框内缺失归为 Group A 而排除截断突变, 此类突变虽局部改变了 N 端结构, 但由于未产生终止密码子, 翻译出的变异蛋白仍保留了部分同源重组修复能力, 导致对 PARPi 敏感性降低, 这与小鼠模型中观察到的耐药现象一致[11]。RING 域特定截短突变亦可通过下游起始密码子重新启动翻译, 产生“RING-less”蛋白异构体, 进一步介导了原发性耐药。这一发现提示, 突变所在结构域或可作为预测 PARPi 疗效的潜在生物标志物。

在突变类型中, 通常认为截短突变(如移码、无义突变)因导致蛋白表达缺失而致病性更强[18], 但本研究中, 携带致病性错义突变的患者在接受 PARPi 后, 其复发风险的降低幅度(HR = 0.06)甚至优于最常见的移码突变(HR = 0.39), 这一现象与其他亚洲人群队列观察结果相吻合[19]。整体错义突变组显著的临

床获益主要由 BRCA1 BRCT 结构域(HR = 0.01, P = 0.012)及 BRCA2 DBD 结构域(HR = 0.03, P = 0.026)的突变所致。其机制可能在于, 此类位于核心功能区的错义突变不仅导致自身功能丧失, 还通过显性负效应干扰了野生型蛋白功能[20], 从而导致比截短突变更彻底的基因组不稳定性。相比之下, 位于 RING 结构域的错义突变仅导致局部功能受损、保留部分同源重组修复活性, 获益相对有限。突变类型(尤其是错义突变)的临床意义必须结合其发生的结构域位置进行综合评估。相反, 本研究中剪接位点突变患者未能显示出明确的生存获益, 该结果同我国多中心队列相一致[21]。结合文献分析, 部分剪接突变可能诱发外显子跳跃, 产生具有低水平同源重组活性的截短蛋白[22]。这一结果提示临床中在解读基因检测报告时, 尤其是非截短突变, 其靶向治疗响应可能因人而异。

本研究建立的新分组方式证实 BRCA 突变人群内部的 PARPi 获益的异质性, 发现 Group C 为优势获益人群。探索 BRCA 精细分组是目前同类研究的趋势, 一项纳入 149 例复发卵巢癌的研究将 BRCA1/2 分为非连续 3 组, 研究发现与 BRCA1RING 结构域致病性变异(PV)相比, BRCA2 或 BRCA1 DBD 结构域 PV 的奥拉帕尼维持单药治疗(OMT)患者的 PFS 更好[13]。另一项 401 例初治多中心队列则将 BRCA1 连续分割为不同亚组, 证实核心结构域失活突变对一线 PARPi 最敏感[21]。相较以上研究, 本研究基于关键功能结构域的新分组不仅能从生物学机制层面更合理地阐释疗效异质性的来源方, 同时具备良好的临床可操作性, 便于医生快速识别潜在的高获益人群。

本研究存在一定的局限性, 首先作为单中心回顾性队列研究, 存在潜在的选择偏倚难以避免和药物应用的“时代偏倚”。另外尽管我们统一了致病性变异的纳入标准, 但检测 Panel 在覆盖范围、测序深度及分析方法上的不同仍可能对结果产生影响, 基因检测范围未包含大片段重排(LGR)可能低估人群中真实的 BRCA 突变比例。第三, 部分亚组的样本量较小, 可能会削弱统计效能, 未来有必要在多中心、大样本的前瞻性临床试验中进一步验证。

本研究深入分析基因特征建立新分组, 并进行 PARPi 一线维持治疗获益分析比较, 相较于传统突变分类能够更精准地评估突变人群内部的疗效异质性。未来期待在多中心、大样本前瞻性队列中进一步验证新分组在卵巢癌个体化维持治疗中的实际效用。

## 5. 结论

BRCA 突变卵巢癌患者对一线 PARPi 维持治疗的疗效存在显著异质性, 这种异质性可能与突变类型及其在功能结构域位置相关。本研究建立的新分组方法可将患者有效分层, 相较于传统分层方法能够更精准地区分获益程度不同的亚组, 为临床实现精准化治疗提供了依据。

## 参考文献

- [1] Narod, S. (2016) Can Advanced-Stage Ovarian Cancer Be Cured? *Nature Reviews Clinical Oncology*, **13**, 255-261. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.224>
- [2] Armstrong, D.K., Alvarez, R.D., Backes, F.J., et al. (2022) NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, **20**, 972-980.
- [3] Jiang, X., Li, X., Li, W., Bai, H. and Zhang, Z. (2019) PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: Sensitivity Prediction and Resistance Mechanisms. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 2303-2313. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14133>
- [4] Helleday, T. (2011) The Underlying Mechanism for the PARP and BRCA Synthetic Lethality: Clearing up the Misunderstandings. *Molecular Oncology*, **5**, 387-393. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2011.07.001>
- [5] Banerjee, S., Moore, K.N., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B., Oaknin, A., et al. (2021) Maintenance Olaparib for Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-Year Follow-Up of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 1721-1731. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00531-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00531-3)

- [6] Labidi-Galy, S.I., Rodrigues, M., Sandoval, J.L., Kurtz, J.E., Heitz, F., Mosconi, A.M., *et al.* (2023) Association of Location of BRCA1 and BRCA2 Mutations with Benefit from Olaparib and Bevacizumab Maintenance in High-Grade Ovarian Cancer: Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 Trial Subgroup Exploratory Analysis. *Annals of Oncology*, **34**, 152-162. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.003>
- [7] Coleman, R.L., Oza, A.M., Lorusso, D., Aghajanian, C., Oaknin, A., Dean, A., *et al.* (2017) Rucaparib Maintenance Treatment for Recurrent Ovarian Carcinoma after Response to Platinum Therapy (ARIEL3): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **390**, 1949-1961. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32440-6)
- [8] 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.
- [9] Zou, Y., Zhang, H., Chen, P., Tang, J., Yang, S., Nicot, C., *et al.* (2025) Clinical Approaches to Overcome PARP Inhibitor Resistance. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 156. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02355-1>
- [10] Baer, R. and Lee, W. (1998) Functional Domains of the BRCA1 and BRCA2 Proteins. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, **3**, 403-412. <https://doi.org/10.1023/a:1018736115722>
- [11] Drost, R., Bouwman, P., Rottenberg, S., Boon, U., Schut, E., Klarenbeek, S., *et al.* (2011) BRCA1 RING Function Is Essential for Tumor Suppression but Dispensable for Therapy Resistance. *Cancer Cell*, **20**, 797-809. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.11.014>
- [12] Marchetti, C., Fagotti, A., Fruscio, R., Cassani, C., Incorvaia, 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 ID: 104533. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.104533>
- [13] Škof, E., Stegel, V., Dragoš, V.Š., Blatnik, A., Gregorič, B., Škerl, P., *et al.* (2024) Exploring the Impact of BRCA1 and BRCA2 Mutation Type and Location on Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer Patients: A Single Center Report. *Gynecologic Oncology*, **190**, 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.08.012>
- [14] Incorvaia, L., Marchetti, C., Brando, C., Bazan Russo, T.D., Bono, M., Perez, A., *et al.* (2025) BRCA Functional Domains Associated with High Risk of Multiple Primary Tumors and Domain-Related Sensitivity to Olaparib: The Prometheus Study. *ESMO Open*, **10**, Article ID: 104076. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.104076>
- [15] Anantha, R.W., Simhadri, S., Foo, T.K., Miao, S., Liu, J., Shen, Z., *et al.* (2017) Functional and Mutational Landscapes of BRCA1 for Homology-Directed Repair and Therapy Resistance. *eLife*, **6**, e21350. <https://doi.org/10.7554/eLife.21350>
- [16] Davies, A.A., Masson, J., McIlwraith, M.J., Stasiak, A.Z., Stasiak, A., Venkitaraman, A.R., *et al.* (2001) Role of BRCA2 in Control of the RAD51 Recombination and DNA Repair Protein. *Molecular Cell*, **7**, 273-282. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(01\)00175-7](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(01)00175-7)
- [17] Zhao, M.R., Yang, Y.Q., Yu, L., *et al.* (2025) [Association Analysis on BRCA Gene Functional Domain Mutations and Prognosis in Patients with Ovarian Epithelial Carcinoma and Fallopian Tube Carcinoma]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **60**, 372-382.
- [18] Han, L., Liu, J., Zhang, R., Cheng, Y., Dong, L., Wei, L., *et al.* (2025) Insights from Nonsense-Mediated mRNA Decay for Prognosis in Homologous Recombination-Deficient Ovarian Cancer. *Cancer Science*, **116**, 1449-1463. <https://doi.org/10.1111/cas.70034>
- [19] Zhu, Y., Wang, Y., Shen, Z., Shen, L., Liu, H., Xiang, L., *et al.* (2025) gBRCA1 and gBRCA2 Mutations in Specific Different Domains Affect Ovarian Cancer Prognosis: A Multicenter Retrospective Study. *Chinese Medical Journal*. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003652>
- [20] Vaclová, T., Woods, N.T., Megías, D., Gomez-Lopez, S., Setién, F., García Bueno, J.M., *et al.* (2016) Germline Missense Pathogenic Variants in the BRCA1 BRCT Domain, p.Gly1706Glu and p.Ala1708Glu, Increase Cellular Sensitivity to PARP Inhibitor Olaparib by a Dominant Negative Effect. *Human Molecular Genetics*, **25**, 5287-5299. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw343>
- [21] Liu, Q., Fan, Y., Huang, C., Wu, M., Jin, Y., Tao, L., *et al.* (2026) A Novel BRCA Mutation Classification System Reveals Differential Responses to PARP Inhibition and Prognostic Outcomes in Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study. *ESMO Open*, **11**, Article ID: 106060. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2026.106060>
- [22] Nestic, K., Kraiss, J.J., Wang, Y., Vandenberg, C.J., Patel, P., Cai, K.Q., *et al.* (2024) BRCA1 Secondary Splice-Site Mutations Drive Exon-Skipping and PARP Inhibitor Resistance. *Molecular Cancer*, **23**, 158-167. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02048-1>