

同源重组修复缺陷临床检测与应用专家共识(2021版)

中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会遗传性肿瘤标志物协作组,中华医学会病理学分会分子病理学组

【摘要】随着聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂在临床的广泛应用,越来越多的肿瘤患者从其治疗中获益。同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)作为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂重要的疗效预测标志物在患者管理中发挥越来越重要的作用,但在临床实践中,HRD的检测方法、评价体系与临床解读等标准化程度尚存不足,因此极大限制了其应用。为了促进HRD临床检测和应用的规范化,中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会遗传性肿瘤标志物协作组和中华医学会病理学分会分子病理学组组织临床、病理、分子检测和生物信息分析等领域专家,综合国内外HRD检测和临床应用的共识指南、重要文献以及临床实践,编写本共识,对HRD临床检测和应用问题给出专家组意见,以期最大可能地提高PARP抑制剂疗效预测的准确性和可靠性。

【关键词】生物标志物;同源重组修复缺陷;PARP抑制剂;基因组瘢痕;临床检测;专家共识

【中图分类号】 R730.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-5671(2021)04-0329-10

DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2021.04.01

同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)是DNA双链断裂(double strand break, DSB)的首选修复方式。同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)通常指细胞水平上的HRR功能障碍状态,可由HRR相关基因胚系突变或体细胞突变以及表观遗传失活等诸多因素导致,常存在于多种恶性肿瘤中,其中在卵巢癌、乳腺癌、胰腺导管癌、前列腺癌等肿瘤中尤其突出。HRD会产生特定的、量化的、稳定的基因组改变,可通过建立基于基因组特征分析的评估体系来预测肿瘤HRD状态及其程度,已成为晚期卵巢癌患者临床应用聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose)polymerase, PARP]抑制剂的新型生物标志物,也可能对乳腺癌、前列腺癌等肿瘤的PARP抑制剂和铂类药物的临床用药具有指导价值。本共识围绕HRD定义描述、HRD肿瘤临床病理与分子特征、HRD检测的临床应用价值、HRD检测样本选择、HRD检测技术选择与确认、HRD算法标准化及HRD临床检测和应用的问题等关键点,结合国内外应用现状,为临床提供7条HRD临床检测与应用专家共识。希望本专家共识可以提高临床医师及检测等相关人员对HRD临床意义及检测规范的认识,从而更加准确合理地开展HRD检测及结果解读,为患者提供更优质的临床服务。

1 HRD定义描述

DNA损伤是通过相互关联的多种途径修复的,其中,HRR是负责修复DSB与DNA链间交联(inter-strand crosslinks)最为准确且高保真的DNA损伤修复系统。HRD通常指细胞水平上的HRR功能障碍状态,当HRD存在时,DSB会过度依赖非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)、微同源末端连接(microhomology mediated end joining, MMEJ)和单链退火途径(single-strand annealing, SSA)等低保真、高易错的替代性DNA损伤修复途径^[1-4],从而极可能造成核酸序列的插入/缺失,拷贝数异常,并引起染色体交联,造成基因组和染色体不稳定^[5-6]。

HRD可由HRR相关基因胚系突变或体细胞突变以及表观遗传失活等诸多因素导致。HRR是一条涉及多个步骤的复杂信号转导通路,其中关键蛋白为乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)。有研究报道,胚系BRCA1/2基因变异的携带者罹患乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌的风险增加^[7]。BRCA1/2与多种其他DNA修复蛋白相互作用,形成DNA损伤修复的复杂系统,这些蛋白包括ATM、RAD51、PALB2、MRE11、RAD50、NBN、CDK12和FA蛋白等。当前仍不断有新基因或机制被发现参与

HRR调控,如*UBQLN4*、*RBBP8*等基因^[8-9]。HRD的存在会使肿瘤细胞对诱发DNA交联的铂类药物高度敏感,同时应用PARP抑制剂可促发肿瘤细胞合成致死^[10]。目前HRD正逐步发展成为新型生物标志物并用于肿瘤精准治疗,HRD临床检测也日益受到重视。

HRD会产生特定的、可量化的、稳定的基因组改变,其中包含可被鉴别的基因突变、插入/缺失模式,以及染色体结构异常、基因拷贝数变异等,这也是当前构建HRD临床检测方法的理论基础。HRD临床检测所描述的肿瘤基因组特定改变,也被称为“基因组瘢痕”。自2012年以来,杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)、端粒等位基因不平衡(telomeric allelic imbalance, TAI)、大片段迁移(large-scale state transition, LST)等被作为基因组瘢痕标志物,以量化基因组瘢痕的程度。LOH定义为大于15 Mb且小于整个染色体长度的杂合性缺失;TAI定义为延伸到其中一个亚端粒但不超过着丝粒且大于11 Mb的等位基因不平衡的染色体片段;LST定义为两个相邻区域(两个区域长度均大于等于10 Mb,且区域间距小于3 Mb)之间的染色体断裂位点,肿瘤基因组截断点的总数可以用来描述基因组的不稳定性^[3]。LOH、TAI和LST等3个指标都有独特的定义,在一定程度上都能描述细胞HRD状态的程度。然而,相较单个指标描述,三者组合综合计算评分能更全面反映基因组瘢痕状态,进而对基因组不稳定状态进行评估。在已批准的检测中,以*BRCA1/2*的致病性变异状态加上基因组不稳定评分(genomic instability score, GIS)来评价HRD状态。

HRD临床检测旨在建立基于基因组特征分析来预测肿瘤HRD状态及其程度的评估体系,但是当前临床检测结果仅能代表肿瘤细胞已经发生或者正在发生的基因组不稳定性,因为即使肿瘤细胞恢复HRR活性,HRD所导致的肿瘤基因组历史痕迹依然不会消失。因此,鉴于HRR通路以及细胞信号通路的复杂性,通过临床检测方法实现肿瘤细胞HRD全面而准确的评估仍具挑战。

专家共识:HRD通常指细胞水平的HRR障碍状态,HRD会产生可量化的、稳定的基因组改变,目前主要通过LOH、TAI和LST 3个指标的综合检测得出GIS,临床实践中以*BRCA1/2*基因致病性突变与GIS评估肿瘤HRD状态。鉴于HRR通路以及细胞信号通路

的复杂性,通过临床检测方法实现肿瘤细胞HRD全面而准确的评估仍具挑战。

2 HRD的临床应用

2.1 HRD肿瘤临床病理及分子特征

恶性肿瘤中HRD的发生率与肿瘤部位、组织学类型及其所采用的检测方法密切相关。对转移性($n=3\ 504$)和原发性($n=1\ 854$)泛癌种队列的全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)通过CHORD算法分析,结果显示,在转移性癌中,HRD的发生率为6%,其中在卵巢癌中的发生率(30%)最高,在乳腺癌、前列腺癌和胰腺癌中发生率(12%~13%)相当,而在其他肿瘤中少见;HRR相关基因突变频率为6%,以卵巢癌(30%~50%)和乳腺癌(12%~24%)最常见,其次是胰腺癌(7.3%~13.0%)和前列腺癌(5.3%~13.0%)^[11]。TCGA计划研究组整合分析高级别浆液性卵巢癌中的316例全外显子组和489例表达谱数据,发现22%存在*BRCA1/2*胚系和(或)体细胞致病性或可能致病性突变,11%因启动子甲基化发生*BRCA1* mRNA表达缺失,高达50%的卵巢癌可能存在HRR通路异常^[12]。整合分析150例转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者的全外显子与全转录组数据,发现12.7%的患者存在*BRCA1/2*双等位基因失活,高达19.3%的患者存在HRR相关基因突变^[13]。基于21 842例胰腺癌患者的回顾性研究显示,经多基因二代测序(next-generation sequence, NGS)检测有14.5%~16.5%的患者存在HRD,而经全基因组或全外显子组检测并优化算法分析则发现24%~44%的患者存在HRD,其发生率高于有限的HRR基因突变率^[14]。另外,还有研究报道,极少数小细胞肺癌患者会携带*RAD51D*、*CHEK1*、*BRIPI*、*BRCA1/2*等HRR相关基因胚系突变,可发生LOH,并可能对PARP抑制剂产生治疗应答^[15]。

HRD阳性卵巢癌更多见于高级别浆液性癌,初诊时常伴有更高水平的血清CA125,其临床预后较好^[16]。约25%的卵巢高级别浆液性癌与*BRCA1/2*基因胚系突变有关。*BRCA1/2*基因胚系突变相关性卵巢高级别浆液性癌的典型组织学改变包括推挤性和浸润性生长,肿瘤细胞排列呈裂隙样、乳头状或腺样

结构,细胞核异型性大,核分裂象易见;免疫表型特点为p53异常表达(多为细胞核弥漫强阳性或完全表达缺失,少数可表现为胞浆阳性表达),ER和p16也通常表现为弥漫强阳性表达,同时可表现为间质大量淋巴细胞浸润、地图样坏死以及实性、假子宫内膜样、移行上皮样(solid pseudo-endometrioid transitional-like, SET)等组织学特点。此外,转移性高级别浆液性卵巢癌如表现为转移灶呈髓样浸润、圆形、推挤样或SET排列方式,也高度提示可能存在BRCA1/2基因胚系突变^[17-18]。然而,上述组织学特征并不具备足够的BRCA基因突变诊断特异性,BRCA基因突变尚需通过基因水平检测方法明确。

HRD阳性乳腺癌具有更高的组织学分级,更高的Ki-67指数,也更倾向于PR阴性,更多见于三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC),对其亚型进一步分析发现,腔型/雄激素受体亚型(luminal/androgen receptor, LAR)相较其他亚型的HRD评分低^[19]。一项关于日本青少年和年轻人乳腺癌的研究也发现,HRD阳性更多见于三阴性乳腺癌,且有更高的TP53突变率以及更高的组织学分级^[20]。BRCA1/2基因胚系突变是导致乳腺癌HRD最常见的原因。BRCA1基因胚系突变相关性乳腺癌通常表现为边界清楚,易发生出血坏死,临床行为更具侵袭性,易发生肺、脑转移。主要的组织学特征包括高级别肿瘤和显著的淋巴细胞浸润等;BCL2低表达,多见于三阴性和基底样亚型乳腺癌。BRCA2基因胚系突变相关性乳腺癌则常表现为推挤性生长方式,多发生骨和软组织转移,免疫表型多为ER/PR阳性,HER-2阴性,BCL2高表达,肿瘤组织内淋巴细胞浸润不如BRCA1基因胚系突变相关性乳腺癌显著,常伴有钙化^[18-21]。

HRD是较稳定的恶性肿瘤分子标记。对来自32例早期乳腺癌的81个穿刺活检小标本进行HRD评估,同一肿瘤不同穿刺活检标本间HRD评分具有高一致性($R^2=0.98$)^[22]。配对分析来自50例患者的原发性以及复发性卵巢癌组织的HRD状态,发现同一患者的原发和复发组织的HRD评分也具有高一致性($R^2=0.93$),但需要注意的是,其中有1例患者的复发肿瘤组织内检测到新的BRCA1回复性突变,且其可能与铂类化疗抵抗有关^[23]。

专家共识:HRD是恶性肿瘤较为常见的分子标记,

卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌发生率较高;HRD阳性卵巢癌、乳腺癌表现出一定的临床病理学特征,BRCA相关的遗传性乳腺癌和卵巢癌表现更显著。HRD是较稳定的恶性肿瘤分子标记,其评估通常不受肿瘤取材部位(同一部位不同病灶或原发和转移病灶)影响。

2.2 HRD临床检测的应用价值

目前全球已有多种PARP抑制剂获批上市,如由FDA批准的奥拉帕利(Olaparib),鲁卡帕利(Rucaparib),尼拉帕利(Niraparib),他拉唑帕利(Talazoparib)以及近期由NMPA批准的氟唑帕利(Fluzoparib)和帕米帕利(Pamiparib)等,已相继在卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌等肿瘤中获批诸多适应证,与此同时,HRD临床检测作为PARP抑制剂重要的疗效预测标志物也得以迅速发展。

在QUADRA研究中,HRD阳性队列的98例患者接受尼拉帕利治疗的客观缓解率(ORR)为24%,中位预期缓解持续时间(DOR)为8.3个月^[24]。PAOLA-1研究中HRD阳性患者接受奥拉帕利+贝伐珠单抗或贝伐珠单抗单药一线维持治疗的中位PFS分别为37.2个月和17.7个月,而HRD阳性且BRCA突变阴性患者的中位PFS分别为28.1个月和16.6个月^[25]。在PRIMA研究中,HRD阳性/BRCA突变型组的疾病进展或死亡风险降低60%,HRD阳性/BRCA野生型组疾病进展或死亡风险降低50%^[26]。上述3项研究均采用Myriad myChoice® CDx确认肿瘤HRD状态,HRD阳性定义为肿瘤BRCA1/2突变和(或)GIS评分 ≥ 42 分。FDA也相继批准HRD用于尼拉帕尼后线治疗复发的高级别浆液性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者,一线维持治疗新诊断的Ⅲ~Ⅳ期高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌患者,以及奥拉帕利联合贝伐珠单抗维持治疗晚期高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌、输卵管或原发性腹膜癌患者的伴随诊断。

ARIEL3研究采用FoundationOne CDx(F1CDx)检测LOH确定HRD状态,其中LOH高的阈值为 $\geq 16\%$,HRD阳性定义为BRCA突变型或BRCA野生型但LOH高。探索性分析结果显示,鲁卡帕利维持治疗组LOH高的患者较LOH低的患者中位PFS延长(9.7个月 vs 6.7个月, $P=0.0338$),而安慰剂组中,LOH高组与LOH低组患者的中位PFS均为5.4个月^[27]。基于上述研究结果,FoundationFocus™ CDx BRCA LOH(已整合入

F1CDx)被FDA批准用于鲁卡帕利维持治疗复发高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌患者的补充诊断,以期筛选出更多可能获益的HRD阳性患者。

PROfound 研究结果显示奥拉帕利可降低携带BRCA、ATM致病性或可能致病性突变的mCRPC患者66%的疾病进展或死亡风险,经独立评审委员会评估携带BRCA、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1/2、FANCL、PALB2、RAD51B/C/D和RAD54L等其他HRR基因致病性或可能致病性突变的患者PFS均可改善^[28]。基于该研究,FDA于2020年5月批准奥拉帕利用于经恩杂鲁胺或醋酸阿比特龙治疗进展后,HRR基因存在致病性或可能致病性突变的mCRPC成人患者;同时批准F1CDx作为其伴随诊断,以筛选更多可能获益的携带HRR基因变异的mCRPC患者。

BRCA基因检测已被批准作为奥拉帕利治疗经含铂化疗的携带BRCA胚系突变、HER2阴性转移性乳腺癌的伴随诊断,以及奥拉帕利用于携带BRCA胚系基因突变胰腺癌患者的一线含铂化疗维持治疗的伴随诊断;HRR基因突变检测则用于经恩杂鲁胺或醋酸阿比特龙治疗进展后mCRPC奥拉帕利治疗的伴随诊断;也有报道BRCA或PALB2基因检测能较好地预测鲁卡帕利维持治疗铂敏感晚期胰腺癌患者的疗效^[29]。除此之外目前基于Myriad myChoice® CDx、FoundationFocus™ CDx或类似方法进行乳腺癌、胰腺癌HRD状态评估的临床应用也还在不断探索中。现已有研究探讨HRD状态评估对新发HER2阴性和(或)三阴性乳腺癌PARP抑制剂新辅助治疗或一线治疗疗效的预测价值,但均为小样本研究,尚未取得确切性结论^[30-31]。另有报道应用MSK-IMPACT检测结合特定算法分析262例晚期胰腺癌患者的HRD状态,结果显示HRD阳性患者一线接受含铂化疗患者较未接受含铂化疗患者具有更长的PFS($P<0.01$)^[32]。

专家共识:HRD临床检测在PARP抑制剂治疗晚期卵巢癌疗效预测中具有重要的应用价值,可对卵巢癌患者进行分层,优化相应治疗决策,最大限度扩大PARP抑制剂临床获益人群;在乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌中,其对PARP抑制剂或含铂类药物的临床应用可能也具有潜在的指导价值,相关研究尚在探索中。另外,我国尚无获批的HRD检测试剂,临床实施检测

时应依据患者肿瘤类型、分期与诊疗史,并在患者充分知情同意前提下,选择与适应证和(或)拟应用的PARP抑制剂种类最匹配且经严格性能验证的商业试剂盒。

3 HRD临床检测规范化

对于拟开展HRD项目检测的实验室,应参照《医疗器械监督管理条例》(国务院令 第739号)相应要求,并遵照卫生行政部门的管理规定,满足高通量测序的硬件和规范要求。

3.1 HRD检测样本要求

3.1.1 检测样本选择 HRD检测样本为肿瘤组织,分为甲醛固定石蜡包埋组织和新鲜组织,建议优先选择石蜡样本。石蜡包埋组织样本:建议送检3年以内(1年之内更好)的石蜡切片,厚度4~5 μm,10张左右;应由病理医师确定肿瘤类型,并观察肿瘤细胞的含量和数量(肿瘤细胞占比≥30%),以保证有足够的肿瘤细胞用于HRD检测;若肿瘤细胞含量不足,应标记肿瘤细胞区域,并富集肿瘤细胞,尽可能避免出血和坏死区域,以保证检测结果的准确性。新鲜组织样本:手术样本不小于米粒大小(≥10 mg),穿刺样本不少于肉眼可见的1条。样本离体30 min内转移至液氮或置于-80℃冰箱保存,亦可先保存于样本保护剂中,然后尽早转移到-80℃冰箱保存,防止核酸降解。新鲜组织因评估肿瘤细胞比例困难,故不推荐作为常规检测样本类型,如需使用可采用冷冻切片染色评估肿瘤细胞含量。此外,建议提供患者配对外周血样本作为非肿瘤对照样本,这有助于了解胚系BRCA1/2和HRR基因突变情况,也有助于HRD评分时进行倍性矫正。方法为采集2~5 mL血液样本于EDTA抗凝管中,充分颠倒混匀8~10次,避免血液凝固,常温运送至检测实验室;待测样本置于4℃冰箱保存,并在2 h内处理。如需长期保存,应置于-20℃冰箱保存,避免反复冻融。

3.1.2 核酸提取与质控建议 检测前需评估核酸纯度、浓度和核酸片段化程度。肿瘤组织DNA文库质量至关重要,临床基因检测实验室可以选择合适的平台对核酸进行质控。核酸浓度建议采用微量核酸荧光定量测定,片段化程度建议采用琼脂糖凝胶电泳或核酸生物分析仪等评估。基于大Panel基因检测完成的相应检测所需核酸样本量,根据测序方法不同所需核酸量为20~200 ng不等,其中基于全外显子组测

序(whole exome sequencing, WES)检测所需的核酸量建议不少于250 ng。

专家共识:HRD检测优先选择3年以内的石蜡包埋肿瘤组织,并观察肿瘤细胞的含量和数量,以保证有足够的肿瘤细胞用于检测;若含量不足,应进行富集,尽可能避免出血和坏死区域。新鲜组织不推荐作为常规检测样本类型,若使用需先评估其肿瘤细胞含量。建议提供患者配对外周血作为非肿瘤对照样本,这有助于了解胚系BRCA1/2以及其他HRR相关基因突变情况。

3.2 检测技术选择与确认

HRD的临床检测方法可分为三大类:HRR相关基因突变检测,基因组瘢痕与突变谱系分析以及HRD功能性检测。其中,HRD功能性检测通常是通过评估RAD51在DNA损伤时形成功能性同源重组所需核焦点的能力,实时反馈肿瘤细胞的HRD状态。然而,HRD功能性检测预测PARP抑制剂的临床有效性尚未被证实,且在样本选择、分析体系建立上也存在一定局限性,因此尚难以在临床上规范应用。

3.2.1 HRR相关基因检测 BRCA1/2基因突变是引起HRD最明确的HRR基因,也是迄今为止最理想的PARP抑制剂疗效预测标志物。卵巢癌BRCA胚系突变与体细胞突变对PARP抑制剂的疗效预测具有同等效力^[33-34]。除BRCA1/2基因外,如RAD51B/C/D、BRIP1、PALB2、NBN、ATM、CHK1/2、CDK12等HRR相关基因胚系和(或)体细胞突变也会导致肿瘤发生HRD。基于Study19研究的回顾性分析发现,携带CDK12、RAD51B、BRIP1等基因突变与携带BRCA1/2基因突变的患者接受奥拉帕利维持治疗获得类似的PFS获益^[35]。但是,由于携带上述基因突变的个体较为罕见,相应结果仍需更多前瞻性研究证实。其中,在前列腺癌中尤其重视HRR相关基因检测,在经恩杂鲁胺或醋酸阿比特龙治疗进展后的mCRPC成人患者的奥拉帕利治疗决策中,NCCN指南推荐进行BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD54L以及PPP2R2A等15个HRR相关基因检测,且检测变异类型应包括点突变、插入/缺失、扩增等^[36]。BRCA1和RAD51C启动子甲基化也会导致HRD,通常在肿瘤组织内与BRCA基因突变互斥,但目前尚缺乏足够证据表明HRR基因启动子甲基化与PARP抑

制剂的临床疗效有关,甚至存在相互冲突的研究结果^[37-38]。

3.2.2 基于SNPs的“基因组瘢痕”分析 目前也可以基于SNPs分型评估整个基因组层面的3种“基因组瘢痕”现象(LOH、TAI、LST)的总体情况,并进行HRD评分^[39]。HRD基因组瘢痕检测可采用芯片或NGS平台,当前大多已从芯片平台转移至NGS平台。有研究利用TCGA数据库中乳腺癌的SNP-array和WES检测数据,评价不同检测平台数据在HRD数值计算中的差异,结果3个数值均表现出显著相关性^[40-41]。其中,Myriad myChoice[®] CDx和FoundationFocus[™] CDx BRCA LOH是当前经诸多前瞻性研究验证的应用最为广泛的商业化试剂盒。Myriad myChoice[®] CDx包含BRCA1/2基因编码区和54 091个人群SNPs,综合计算LOH、TAI和LST 3个指标,当患者BRCA基因突变阳性或HRD评分超过42分时判定为HRD阳性。FoundationFocus[™] CDx BRCA LOH通过覆盖22条染色体上324个基因的3 500个SNPs,计算发生LOH的片段占整个基因组的比例,LOH高的截断值为 $\geq 16\%$,HRD阳性定义为BRCA突变型或BRCA野生型但LOH高。目前我国尚未见批准基于SNPs的“基因组瘢痕”的HRD临床检测试剂盒,Myriad myChoice[®] CDx和FoundationFocus[™] CDx BRCA LOH也缺乏应用于中国人群的大样本前瞻性临床研究数据,未来亟待推进相应试剂盒的开发与临床验证工作。此外,相应Panel设计应符合我国人群的分子遗传学特征,SNPs位点的选择应注意把握2个要点:一是位点的分布需相对均匀,以避免某些区域出现未覆盖的情况;二是需要尽可能地覆盖更多的杂合位点。要确保实现上述2个目标,HRD Panel设计上应优先选择中国健康人群频率在0.4~0.6之间的SNPs位点;同时需避免覆盖严重偏离哈迪-温伯格平衡以及探针无法稳定覆盖的位点。

3.2.3 基于突变谱系特征的分析 基于全基因组的突变谱系分析可完整反映肿瘤细胞内源性与外源性的突变进程,且每个突变进程包含了DNA损伤、修复以及复制等各组件,通过生物信息学技术还可以得到与其对应的突变谱系特征。单碱基突变特征3(single base substitution Signature 3, SBS Signature 3)已被证实与乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌等肿瘤的BRCA突变、BRCA1启动子甲基化高度相关,然而其

存在诊断特异性较低,缺乏确切的阈值等不足,因此尚不足以作为PARP抑制剂疗效预测标志物^[42-43]。基于WGS,通过纳入更多类型基因与染色体结构改变优化算法分析的检测方法也在不断发展中,其中应用开发的HRDetect预测肿瘤BRCA功能缺陷,在乳腺癌中检测敏感性为86%,对卵巢癌、胰腺癌的检测敏感性达100%,优于GIS相应的检测敏感性^[43-44],但尚缺乏应用于PARP抑制剂疗效预测的临床证据支持,此外临床检测通常采用石蜡包埋样本客观上也限制了其应用。

专家共识:基于SNPs的“基因组瘢痕”分析是当前最具应用前景的HRD临床检测方法,能从BRCA野生型肿瘤患者中有效筛选出PARP抑制剂治疗的潜在获益人群。当前亟待推进我国相应合规试剂盒的开发与验证工作,其SNPs位点选择与Panel设计应着重把握我国人群的分子遗传学特征,并积极倡导联合开展PARP抑制剂前瞻性多中心临床研究验证。

3.3 HRD算法的标准化及精准化

HRD评分是反映肿瘤样本因HRR通路异常而导致的肿瘤样本基因组不稳定的情况,目前主要通过2个步骤计算HRD评分:(1)通过检测关键的HRR基因变异评估产生HRD的原因;(2)通过检测基因组损伤的程度计算基因组不稳定状态的评分;然后综合上述2个步骤的结果评估HRD的状态。前者可通过NGS测序检测发生在HRR通路上的特定基因的变异情况评估,后者主要通过分析肿瘤样本基因组上的SNPs计算基因组不稳定状态的评分^[45-46]。

3.3.1 基于全基因组范围内高密度SNP位点检测的HRD评分计算 目前在临床检测中HRD评分主要应用基于高密度全基因组SNP-array或NGS基因组SNP骨架探针检测结果,并结合与HRD相关基因变异与基因组不稳定的程度进行分析。首先,检测BRCA1/2有害突变、BRCA1启动子甲基化等指标,再通过高密度的SNP位点信息,分析由这些分子机制导致的基因组不稳定情况,汇总LOH、LST、TAI等拷贝数变异指标计算HRD评分,然后进一步通过PARP抑制剂治疗疗效划定HRD评分的阈值,从而建立完整的HRD检测分析流程。

Myriad myChoice[®] CDx采用的HRD评分算法是通过患者肿瘤样本中的体细胞拷贝数变异(somatic copy number variants, SCNV)程度来反映患者HRD程度,简要的生信分析及HRD评分计算方法有以下几

个步骤:(1)对肿瘤样本和对照样本检测范围内的SNP位点的覆盖度进行预处理;(2)将相近的SNP位点合并成同一区段;(3)根据上一步的分段结果确定每个区段的SCNV,确定LOH、LST、TAI分值,进一步汇总为HRD评分。由此可见,HRD评分算法的准确性主要基于患者肿瘤样本SCNV检测的准确性。ASCAT软件计算SCNV时可将肿瘤细胞纯度和整体肿瘤倍性作为重要参数,并将其带入计算,从而得到每个区段的拷贝数,以增加区段拷贝数的检测准确性^[30,43,47-51]。针对WGS测序的Sequenza软件通过标准化SNPs覆盖度减少高通量测序带来的噪音^[52],ABSOLUTE和Sclust软件还可以根据患者的体细胞突变情况,通过不同模型的聚类分析展现肿瘤细胞的亚克隆情况,进一步调整SCNV的准确性^[48,53]。

3.3.2 基于WGS或WES的HRD评分计算 基于高密度全基因组SNP-array或NGS基因组SNP骨架探针的检测结果可以对基因组瘢痕进行检测及计算而得到基因组不稳定状态的评分,基于基因组全面覆盖的WGS或WES方法的检测结果还能同时分析得到高HRD评分肿瘤样本所具有的微同源缺失、COSMIC突变特征结构变异等基因组学特征。有证据表明综合基因组不稳定状态的评分以及HRD相关基因组学特征获得的HRD评分结果准确度更高^[11,41,50]。然而,WGS检测所需的高DNA上样量、高测序数据量以及无法涵盖HRR信号通路的体细胞突变等缺点限制了其在临床上的应用。因此,综合检测所需样本量、数据量、体细胞突变,可采用高深度WES加高密度SNPs方法,对肿瘤样本中HRR信号通路中的遗传性突变、体细胞突变及基因组不稳定性状态同时进行全面检测。随着WES检测成本降低及检测技术不断成熟,WES检测有可能成为准确评估HRD的检测方法,为患者接受PARP抑制剂治疗提供精确指导。

3.3.3 人工智能模型辅助HRD评估分析 基于统计学、机器学习等方法,充分利用基因组的变异、表达及表观遗传等信息特征,结合预后、铂类敏感等指标建立HRD评估的人工智能分析模型,可有效解决传统HRD评分计算方法存在的准确性和泛化性不足等问题。有研究报道,不论是根据体细胞替换、插入/缺失和重排、结构变异以及突变特征,采用LASSO回归模型拟合BRCA1/2缺陷^[43],还是使用随机森林方法对BRCA1/2缺陷进行分类^[48],在BRCA-EU数据集(包含

560例乳腺癌患者)上进行测试都发现曲线下面积达0.98。使用机器学习代替单一指标阈值的方法展现出较大优势,未来可考虑开展统计回归或SVM、决策树、随机森林等机器学习方法,根据基因组测序数据、甲基化数据、基因表达数据等多维度信息提取特征,并结合BRCA1/2缺陷、铂类药物敏感度、预后等情况,以提高HRD检测性能,为后续治疗提供有效依据。

专家共识:在HRD临床检测中,基于SNPs位点信息进行HRD评分计算的准确度主要依赖于对SCNV的准确分析;同时,通过WGS、WES等检测技术获取更多的基因组信息,有助于进一步提升HRD评分计算的准确度;应用人工智能技术辅助分析HRD的多维度特征,已展示出高效识别HRD阳性人群的潜在优势。必须强调的是,任何一种检测方法、评分计算方法和判断标准在临床正式应用前,都需要经过严格的性能分析与临床效能验证。

3.4 HRD报告建议

3.4.1 HRD报告应包含的内容 (1)基本信息:①受检者信息,包括姓名、性别、年龄、临床诊断、病理诊断、基因检测史、家族史和临床治疗史等;②样本信息,包括样本类型、病理号、样本采集时间、送检机构、送检医生、送检日期和报告时间等;③项目简介,包括检测方法、检测平台、检测内容(包括基因数量、Panel大小等)、文库构建和参考基因组,数据分析流程、软件及版本等。④样本质量情况,如肿瘤细胞占比。(2)检测结果:①质控结果,包括Q30、测序深度、覆盖度等;②BRCA1/2突变状态、HRR相关基因突变状态、HRD评分和结果释义等。(3)检测结果注释:①HRD评估,包括BRCA1/2致病性变异、其他涉及HRR信号通路的相关基因变异,表征基因组不稳定性HRD评分及阈值判定规则,以及联用BRCA1/2有害变异与HRD评分进行HRD状态判定的规则。②结果解读,包括是否有明确的阈值说明,不同癌种、不同PARP抑制剂应列明不同阈值与用药的相关性临床证据支持,伴随诊断的药物推荐。③基于BRCA基因突变阳性患者涉及胚系遗传的提醒,建议其直系亲属检测是否携带该突变。(4)签字:检测技术人员及审核人员签字,最终报告应由中级职称或硕士以上学历且具有病理学专业背景、经培训合格的本单位执业医师或授权签字人(高级职称或医学博士学位)审核。(5)局限性说明:根据肿瘤类型、受检样本类

型、检测Panel以及相关临床研究结果等信息对HRD临床应用的局限性进行说明。

3.4.2 HRD报告临床解读建议 HRD判定阈值应依据药物疗效,目前有2种HRD检测产品Myrial myChoice[®] CDx和FoundationFocus[™] CDx BRCA LOH获得FDA批准。Myrial myChoice[®] CDx主要基于高加索人群基因数据进行HRD分析,是否适用于中国患者还需更多的临床试验证据^[48]。当HRD评分阈值设为42分时,分析TCGA、Timms和Hennessy数据库中的HRD评分发现BRCA功能缺陷组仅包含BRCA突变和BRCA1甲基化阳性的样本^[45]。因此,需通过优化HRD评分阈值,对患者进行分层,以更好地评估铂类药物或PARP抑制剂的治疗效果^[39-40]。FoundationFocus[™] CDx BRCA LOH检测的阈值通过铂类的REAL3及鲁卡帕利的ARIEL2、ARIEL3等临床试验不断调整,最终确定 $\geq 16\%$ 为LOH评分阈值^[22,40-41]。但中国人群中的HRD评分阈值应基于中国人群的基因组损伤状态与BRCA等HRR相关基因的分子变异状态的关联进行优化开发,然后根据PARP抑制剂疗效确定中国人群的HRD评分阈值。此外,HRD阈值也与肿瘤类型有关,甚至还会受合并突变的影响,例如前列腺癌HRD评分显著低于卵巢癌,而前列腺癌BRCA2基因突变的HRD评分显著高于ATM、CHEK2基因突变;无HRR相关基因突变时,TP53体细胞突变显著影响HRD评分^[54]。

专家共识:HRD临床检测报告内容除重点描述BRCA1/2等HRR相关基因变异情况以及GIS计算数值外,还应针对相应癌种的PARP抑制剂疗效预测价值进行解读;HRD评分阈值判定与不同癌种、不同PARP抑制剂及其相应适应证有关。同时,目前尚缺乏HRD评分应用于中国人群PARP抑制剂疗效预测的大样本临床研究数据,报告应着重阐述其检测的局限性。

4 HRD临床检测和应用的问题与展望

目前临床上主要通过检测基因组瘢痕或HRR基因突变间接评估HRD的状态,但哪些生物标志物应纳入HRD状态评估尚无统一标准,在HRD评估中还有许多问题亟待解决:(1)HRR通路基因分布广泛,与其他通路有交叉情况,国内外对HRR基因的定义不明确,缺乏统一标准;(2)不同HRR基因的功能不同,其在HRD评估中的作用缺乏量化指标;(3)HRD发

生的机制复杂,单纯HRR通路基因突变检测可能造成HRD结果假阴性,因此检测结果阴性不能排除HRD;(4)大片段缺失等变异类型需要在HRD评估中充分考虑并进行验证;(5)基因组瘢痕是HRD的表现形式,只能反映某段时间的基因组不稳定状态,而不能准确评估回复突变导致的同源重组功能重建情况;(6)不同的HRD评估方法及HRD评分算法是非等效的,各种评估方法的预测效能和检测结果一致性等尚缺乏标准化验证方案;(7)HRD检测的标准品选择及性能验证方法有待完善;(8)不同肿瘤类型的HRD评分阈值可能不同,因此需要通过临床试验评估不同肿瘤类型HRD阈值对铂类药物或PARP抑制剂的疗效预测效能。

HRD作为泛癌种生物标志物在临床应用中还处于起始阶段,泛癌种中HRD与免疫检查点抑制剂的

相关性值得进一步研究。目前国内外有多个研究机构正在多癌种中开展HRD评分状态与HRR相关基因,以及与免疫检查点抑制剂单药或联合用药疗效相关性的临床试验^[55]。在2021年的美国妇科肿瘤学会(SGO)年会上公布了一项III期临床试验,该研究首次探索了免疫检查点抑制剂在BRCA1/2突变和HRD卵巢癌患者中的疗效,以及BRCA1/2突变和HRD与肿瘤突变负荷的相关性^[56]。总之,HRD检测和临床应用的标准化仍任重而道远,但其应用前景值得期待。未来随着基因检测技术的飞速发展,HRD评估方法的不断完善,以及越来越多临床医师、病理医师、分子检测人员、临床药师和肿瘤生物学专家更深入和广泛地参与肿瘤精准医疗,相信HRD的精准评估将会进一步提高肿瘤诊疗水平,让更多肿瘤患者获益。

专家组成员

编写专家组学术顾问(按姓氏拼音排序)

梁智勇 北京协和医院
邢金良 空军军医大学

编写专家组组长(按姓氏拼音排序)

攀伟奇 重庆大学附属肿瘤医院
欧阳能太 中山大学孙逸仙纪念医院
周晓燕 复旦大学附属肿瘤医院

执笔专家(按姓氏拼音排序)

陈锐 重庆大学附属肿瘤医院
纪元 复旦大学附属中山医院
申鹏 南方医科大学南方医院
于津浦 天津医科大学肿瘤医院
张海伟 重庆大学附属肿瘤医院
赵伟鹏 天津医科大学肿瘤医院

编写专家(按姓氏拼音排序)

陈锐 重庆大学附属肿瘤医院
陈刚 福建省肿瘤医院
高雨农 北京大学附属肿瘤医院
黄建围 洛阳市中心医院
胡建军 贵州省人民医院
纪元 复旦大学附属中山医院

康玉 复旦大学附属妇产科医院
李昱 重庆大学附属肿瘤医院
李悦 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
李亚卓 解放军总医院第四医学中心
刘成林 广州燃石医学检验所有限公司
刘红 天津医科大学肿瘤医院
娄越亮 天津医科大学肿瘤医院
马杰 河南省肿瘤医院
攀伟奇 重庆大学附属肿瘤医院
欧阳能太 中山大学孙逸仙纪念医院
全雪萍 上海桐树生物科技有限公司
屈武斌 艾吉泰康生物科技(北京)有限公司
申鹏 南方医科大学南方医院
师怡 福建省肿瘤医院
史业辉 天津医科大学肿瘤医院
唐万燕 重庆大学附属肿瘤医院
唐源 四川大学华西医院
王宏伟 解放军总医院第四医学中心
王玲 重庆大学附属肿瘤医院
王珂 天津医科大学肿瘤医院
王学良 志诺维思(北京)基因科技有限公司
温灏 复旦大学附属肿瘤医院
吴焕文 北京协和医院
谢荣凯 陆军军医大学新桥医院
徐菲 中山大学附属肿瘤医院
严志祥 上海鼎晶生物医药科技股份有限公司

杨兴升 山东大学齐鲁医院
 应建明 中国医学科学院肿瘤医院
 袁睿 重庆大学医学院
 于津浦 天津大学肿瘤医院
 张丙忠 中山大学孙逸仙纪念医院
 张海伟 重庆大学附属肿瘤医院

赵伟鹏 天津医科大学肿瘤医院
 郑晓东 重庆大学附属肿瘤医院
 周晓燕 复旦大学附属肿瘤医院
 周圣涛 四川大学华西第二医院
 邹冬玲 重庆大学附属肿瘤医院

参 考 文 献

- [1] JOHNSON N, JOHNSON S F, YAO W, et al. Stabilization of mutant BRCA1 protein confers PARP inhibitor and platinum resistance[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(42): 17041-17046.
- [2] ROTHKAMM K, KRUGER I, THOMPSON L H, et al. Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle[J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(16): 5706-5715.
- [3] ABKEVICH V, TIMMS K M, HENNESSY B T, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer[J]. Br J Cancer, 2012, 107(10): 1776-1782.
- [4] TURNER N, TUTT A, ASHWORTH A. Hallmarks of "BRCAness" in sporadic cancers[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(10): 814-819.
- [5] CICCIA A, ELLEDGE S J. The DNA damage response: making it safe to play with knives[J]. Mol Cell, 2010, 40(2): 179-204.
- [6] LENGGERKE C, FEHM T, KURTH R, et al. Expression of the embryonic stem cell marker SOX2 in early-stage breast carcinoma[J]. BMC Cancer, 2011, 11: 42.
- [7] WOOSTER R, WEBER B L. Breast and ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(23): 2339-2347.
- [8] JACHIMOWICZ R D, BELEGGIA F, ISENSEE J, et al. UBQLN4 Represses Homologous Recombination and Is Overexpressed in Aggressive Tumors[J]. Cell, 2019, 176(3): 505-519.
- [9] ZARRIZI R, HIGGS M R, VOSSGRONE K, et al. Germline RBBP8 variants associated with early-onset breast cancer compromise replication fork stability[J]. J Clin Invest, 2020, 130(8): 4069-4080.
- [10] BIRKBAK N J, WANG Z C, KIM J Y, et al. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents[J]. Cancer Discov, 2012, 2(4): 366-375.
- [11] LUAN N, MARTENS J, HOECK A, et al. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5584.
- [12] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J]. Nature, 2011, 474(7353): 609-615.
- [13] ROBINSON D, VAN ALLEN E M, WU Y M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. Cell, 2015, 161(5): 1215-1228.
- [14] CASOLINO R, PAIELLA S, AZZOLINA D, et al. Homologous Recombination Deficiency in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(23): 2617-2631.
- [15] TLEMSANI C, TAKAHASHI N, PONGOR L, et al. Whole-exome sequencing reveals germline-mutated small cell lung cancer subtype with favorable response to DNA repair-targeted therapies[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(578). DOI: 10.1126/scitranslmed.abc7488.
- [16] MUKHOPADHYAY A, PLUMMER E R, ELATTAR A, et al. Clinicopathological features of homologous recombination-deficient epithelial ovarian cancers; sensitivity to PARP inhibitors, platinum, and survival[J]. Cancer Res, 2012, 72(22): 5675-5682.
- [17] HODGSON A, TURASHVILI G. Pathology of Hereditary Breast and Ovarian Cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10: 531790.
- [18] WHO Classification of tumours Editorial Board. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours[M]. 5th edition. Iarc: France, 2020: 543-563.
- [19] IMANISHI S, NAOI Y, SHIMAZU K, et al. Clinicopathological analysis of homologous recombination-deficient breast cancers with special reference to response to neoadjuvant paclitaxel followed by FEC[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 174(3): 627-637.
- [20] WATANABE T, HONDA T, TOTSUKA H, et al. Simple prediction model for homologous recombination deficiency in breast cancers in adolescents and young adults[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 182(2): 491-502.
- [21] WHO Classification of tumours Editorial Board. Breast tumours: WHO Classification of Tumours[M]. 5th edition. Iarc: France, 2019: 267-298. <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>.
- [22] TAKAYA H, NAKAI H, SAKAI K, et al. Intratumor heterogeneity and homologous recombination deficiency of high-grade serous ovarian cancer are associated with prognosis and molecular subtype and change in treatment course[J]. Gynecol Oncol, 2020, 156(2): 415-422.
- [23] PATEL J N, BRAICU I, TIMMS K M, et al. Characterisation of homologous recombination deficiency in paired primary and recurrent high-grade serous ovarian cancer[J]. Br J Cancer, 2018, 119(9): 1060-1066.
- [24] MOORE K N, SECORD A A, GELLER M A, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 636-648.
- [25] RAY-COQUARD I, PAUTIER P, PIGNATA S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(25): 2416-2428.
- [26] GONZALEZ-MARTIN A, POTHURI B, VERGOTE I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(25): 2391-2402.
- [27] OZA A M, LORUSSO D, AGHAJANIAN C, et al. Patient-Centered Outcomes in ARIEL3, a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled

- Trial of Rucaparib Maintenance Treatment in Patients With Recurrent Ovarian Carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(30):3494-3505.
- [28] DE BONO J, MATEO J, FIZAZI K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22):2091-2102.
- [29] REISS K A, MICK R, O'HARA M H, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(22):2497-2505.
- [30] CHOPRA N, TOVEY H, PEARSON A, et al. Homologous recombination DNA repair deficiency and PARP inhibition activity in primary triple negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2662.
- [31] FASCHING P A, LINK T, HAUKE J, et al. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(1):49-57.
- [32] PARK W, CHEN J, CHOU J F, et al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13):3239-3247.
- [33] MIRZA M R, MONK B J, HERRSTEDT J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22):2154-2164.
- [34] COLEMAN R L, OZA A M, LORUSSO D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106):1949-1961.
- [35] HODGSON D R, DOUGHERTY B A, LAI Z, et al. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the BRCA genes[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(11):1401-1409.
- [36] SCHAEFFER E, SRINIVAS S, ANTONARAKIS E S, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(2):134-143.
- [37] BERNARDS S S, PENNINGTON K P, HARRELL M I, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with BRCA1 or RAD51C methylated versus mutated ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2):281-285.
- [38] LHEUREUX S, LAI Z, DOUGHERTY B A, et al. Long-Term Responders on Olaparib Maintenance in High-Grade Serous Ovarian Cancer: Clinical and Molecular Characterization[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15):4086-4094.
- [39] LIPS E H, LADDACH N, SAVOLA S P, et al. Quantitative copy number analysis by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) of BRCA1-associated breast cancer regions identifies BRCAness[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(5):R107.
- [40] POPOVA T, MANIE E, RIEUNIER G, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(21):5454-5462.
- [41] SZTUPINSKI Z, DIOSY M, KRZYSTANEK M, et al. Migrating the SNP array-based homologous recombination deficiency measures to next generation sequencing data of breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2018, 4:16.
- [42] GULHAN D C, LEE J J, MELLONI G E M, et al. Detecting the mutational signature of homologous recombination deficiency in clinical samples[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(5):912-919.
- [43] DAVIES H, GLODZIK D, MORGANELLA S, et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures[J]. *Nat Med*, 2017, 23(4):517-525.
- [44] TELLI M L, TIMMS K M, REID J, et al. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15):3764-3773.
- [45] WATKINS J A, IRSHAD S, GRIGORIADIS A, et al. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(3):211.
- [46] O'KANE G M, CONNOR A A, GALLINGER S. Characterization, Detection, and Treatment Approaches for Homologous Recombination Deficiency in Cancer[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(12):1121-1137.
- [47] JIANG Y Z, MA D, SUO C, et al. Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3):428-440.
- [48] TIMMS K M, ABKEVICH V, HUGHES E, et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(6):475.
- [49] NIK-ZAINAL S, DAVIES H, STAAF J, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences[J]. *Nature*, 2016, 534(7605):47-54.
- [50] DE LUCA X M, NEWELL F, KAZAKOFF S H, et al. Using whole-genome sequencing data to derive the homologous recombination deficiency scores[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2020, 6:33.
- [51] CARTER S L, CIBULSKIS K, HELMAN E, et al. Absolute quantification of somatic DNA alterations in human cancer[J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(5):413-421.
- [52] FAVERO F, JOSHI T, MARQUARD A M, et al. Sequenza: allele-specific copy number and mutation profiles from tumor sequencing data[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1):64-70.
- [53] CUN Y, YANG T P, ACHTER V, et al. Copy-number analysis and inference of subclonal populations in cancer genomes using Sclust[J]. *Nat Protoc*, 2018, 13(6):1488-1501.
- [54] LOTAN T L, KAUR H B, SALLES D C, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline BRCA2- versus ATM-altered prostate cancer[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(6):1185-1193.
- [55] ClinicalTrials.gov. A Study on Association Between HR Genes and the HRD Status in Chinese Epithelial Ovarian Cancer [EB/OL]. (2020-12-04) [2021-06-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04651920>.
- [56] LANDEN C, MOLINER L, SEHOULI J, et al. Association of BRCA1/2, homologous recombination deficiency, and PD-L1 with clinical outcomes in patients receiving atezolizumab versus placebo combined with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer: exploratory analyses of IMagyn050/GOG3015/ENGOT-ov39[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(Suppl 1):S37-S38.

[收稿 2021-06-07][修回 2021-07-27][编辑 游雪梅/罗惠予]