

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.11.016

单核苷酸多态性在卵巢癌临床应用中的研究进展

Research progress of clinical application of single nucleotide polymorphism in ovarian cancer

郭凯迪 综述; 李力 审阅(广西医科大学附属肿瘤医院 妇瘤科, 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 广西 南宁 530021)

[摘要] 卵巢癌死亡率自90年代以来始终高居妇科恶性肿瘤之首, 对化疗药物耐药是导致大多数患者复发的根本原因。卵巢癌易感性及化疗敏感性等在不同患者间具有个体差异, 广泛构成了人类基因组所有变异的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可能是解释此种差异的原因之一。在近年的报道中, 从SNP角度进行卵巢癌分子机制的研究越来越多, 为肿瘤的遗传性、发生发展和治疗提供了新的思路, 并且有潜力作为重要的基因工具应用于生物医学各个领域。本文就近5年来PubMed上收录发表的卵巢癌易感性、化学治疗以及预后相关的SNP研究作一综述。

[关键词] 耐药; 卵巢癌; 单核苷酸多态性

[中图分类号] R737.31; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)11-1304-05

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁着女性的生命健康。因卵巢深居盆腔, 体积小, 缺乏典型症状以及有效的筛查手段, 难以早期发现, 约75%的卵巢癌患者确诊时已为晚期, 存在腹膜扩散或远处转移^[1], 患者的5年总体生存率(overall survival, OS)仅为30%^[2]。外科手术结合术后辅助化疗是晚期卵巢癌患者的普遍治疗方法, 纵使患者初期治疗效果较好, 但大多数患者仍会复发, 最终导致抗肿瘤治疗失败。卵巢癌发生风险及化疗耐药在不同患者间的差异明显不同, 广泛存在于人类基因组中的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可能是阐明此种差异的原因之一。

SNP主要是指在基因组水平上由单个碱基的突变所引起的DNA序列多态性的改变。作为最常见的遗传变异形式, SNP普遍存在于人类基因组中, 构成了人类基因组DNA所有变异的90%以上, 平均每千个碱基有一个基因型多态性SNP^[3-4]。SNP既可能在基因序列内, 也可能在基因以外的非编码序列上, 而位于基因编码区的SNP, 特别是编码免疫应答因子基因的SNP, 似乎会影响基因表达的差异或者编码蛋白的结构^[5-6], 导致基因功能的变化, 影响肿瘤的易感性及耐药差异。自人类基因组计划完成全基因组测序后, 从SNP角度进行卵巢癌分子机制的研究越来越多^[7]。SNP对于死亡率高居妇科肿瘤之首的卵巢癌的研究方面有重大意义, 因此, 本文对近5年来PubMed上收录发表的卵巢癌相关SNP研究作一综述。

1 卵巢癌易感性相关SNP

由于SNP作为最广泛的遗传单位存在于人类

DNA基因组中, 故多态性位点遗传变异可能会影响某些疾病在家族中的患病风险和易感性。有一级亲属被诊断为卵巢癌的女性, 其罹患该疾病的风险增加, 虽然环境因素也增加了这种风险, 但部分研究^[8]表明家族遗传因素更为主要。近年来, 全基因组关联研究(Genome-wide association studies, GWAS)鉴定了众多常见的卵巢癌易感性等位基因, 这表明SNP作为评估卵巢癌易感性的标志物越来越受到研究者的重视。

GRANT等^[9]试图研究维生素D受体基因遗传变异与上皮性卵巢癌之间的关联, 使用定制设计的Illumina OncoArray癌阵列进行基因分型, 评估了非洲裔卵巢癌病例中所选SNP的统计显著性, 数据显示, 在UDP葡萄糖醛酸转移酶2家族多肽A1/A2(UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide, A1/2, UGT2A1/2)区域中鉴定出与上皮性卵巢癌显著相关的SNP rs10017134; EGFR区域的SNP rs114972508与高级浆液性卵巢癌显著关联, 表明EGFR和UGT2A1/2的遗传变异可能干扰卵巢的增殖、影响和标记对卵巢癌的易感性。JUAN等^[10]发现, 参与碱基切除修复(base-excision repair, BER)途径的尿嘧啶DNA糖基化酶(uracil-DNA glycosylase, UNG)的SNP rs34259与显著的表达下调和端粒DNA损伤水平较低有关, 同时rs34259与乳腺癌易感基因2(breast cancer susceptibility gene 2, BRCA2)突变携

[作者简介] 郭凯迪(1996-), 女, 硕士生, 主要从事妇科肿瘤的基础研究, E-mail: kathy_guo@126.com

[通信作者] 李力(LI Li, corresponding author), 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事妇科肿瘤的机制及治疗研究, E-mail: lilili@gxmu.edu.cn

带者氧化应激敏感性显著降低和端粒尿嘧啶积累降低有关。此研究结果有助于解释 rs34259 可以降低 BRCA1/2 突变携带者的卵巢癌风险, 并强调了 BER 途径基因的遗传变化作为 BRCA1/2 突变携带者癌症易感性的修饰物的重要性。KIM 等人^[11]使用似然比和瓦尔德检验来分析卵巢癌患者的对照研究数据, 数据显示, 使用口服避孕药 1~5 年的妇女在 rs13255292 的不同基因型中表现出不同的保护效益: 口服避孕药的使用可能为携带 rs13255292 中 T 等位基因的妇女提供更多的益处; 携带 C 等位基因的妇女较长时间(5 年以上)使用口服避孕药可能会降低携带这种 SNP 等位基因的影响。为了确定 BRCA1 基因中 c.871 T>C(rs799917), c.1040 G>A(rs4986852), c.181 T>G(rs28897672) 三种 SNP 变异在沙特卵巢癌女性中的表达频率, ALYAHRI 等^[12]研究了卵巢癌和正常组织中 BRCA1 基因的表达水平, 并对其进行了基因分型, 数据显示, c.181 T>G(rs28897672) 在患者和对照组之间表现出明显不同的基因型和等位基因频率, 表明 BRCA1 基因 rs28897672 T>G 与沙特卵巢癌的发生有关。HAMPRAS 等^[13]测试了最重要的单个 SNP 关联与 44 个卵巢癌患者中表达水平的相关性。数据表明 TGFBR2 含有与透明细胞上皮性卵巢癌风险最显著相关的 SNP, 即 rs1808602, 证明了编码调节性 T 细胞免疫分子的基因中的变体与卵巢癌相关。XIE 等^[14]在个体 SNP 分析中, 经过多重调整比较后认为 5 个凋亡途径基因中的 12 个 SNP 与卵巢癌风险显著相关, 最重要的 SNP 是 Bcl-2 基因中的 rs11152377, 其纯合变体 TT 基因型与卵巢癌风险显著降低相关, 并得出凋亡途径基因的遗传变异可能调节卵巢癌风险的结论。KLIMCZAK 等^[15]旨在证明 Parkin RBR E3 泛素蛋白连接酶(parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, PARK2)基因的遗传变异可能影响上皮性卵巢癌的发育机制, 招募了 25 名患者和 87 名健康女性。连锁不平衡分析表明, 4 个所研究的标签 SNP rs2803073、rs6930532、rs1040079 和 rs2276201 是独立的, 同时使用加性和显性模型之间的多变量分析的结果表明, PARK2 的位点 rs2803073 与上皮性卵巢癌易感性相关。PERMUTH 等^[16]利用直接基因型和输入数据评估了腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)D1、ADAR、ADAR2、ADAR3 和葡萄球菌核酸酶结构域 1(staphylococcal nuclease and tudor domain containing 1, SND1)中 5 303 个 SNP 的相关性, 表达定量特征位点分析显示, ADAR3 最高风险相关的 SNP 是 rs77027562; SND1 最高风险相关的是 rs185455523, 而多个 SNP 的表达与 ADAR 有显著的相关性, 包括位于 3' 非翻译区的 rs1127313(G/A)。

这项研究推断出 RNA 编辑基因中的 SNP 可能通过改变卵巢组织基因表达来改变上皮性卵巢癌易感性。为了探索与高级别浆液性卵巢癌发病率相关性最强的 SNP rs3814113 是否调控其所属基因碱性核蛋白 2(basonuclin 2, BNC2)的表达, CESARATTO 等^[17]在一个等基因细胞系中分析了 BNC2 基因的表达水平, 设计了一个在 rs3814113 周围携带 5 kb 缺失的细胞系, 研究结果表明位于 rs3814113 位点周围的基因间隔调节 BNC2 基因的表达, 进而影响氧化应激反应后的细胞存活。RATNER 等^[18]在 2010 年发现 KRAS 基因遗传变体 rs61764370 突变与上皮性卵巢癌的风险相关, 但这个说法于 2016 年被 HOLLESTELLE 等^[19]否认了。他们综合评估了卵巢癌的风险以及与 KRAS 基因 rs61764370 相关的临床结果, 对入选卵巢癌协会联合会的 14 万妇女进行了集中的基因分型和分析, 认为 rs61764370 与卵巢癌风险和这些癌症患者的临床结果无关。LAWRENSON 等^[20]对卵巢癌患者和对照组的 143 个基因位点的常见变异进行了基因分型, 发现细胞周期调定点激酶基因(cell-cycle-checkpoint kinase gene, CHEK2)基因 SNP rs17507066 与浆液性上皮性卵巢癌的风险相关性最强, 并鉴定了候选因果 SNP rs12166475 和 CHEK2 表达之间的相关性, 提供了 CHEK2 基因可能作为浆液性上皮性卵巢癌的一个易感性基因的证据。同年, 他们评估了 47 个与高级别浆液性卵巢癌风险相关的区域顺式表达定量性状位点, 通过干扰癌前体细胞中基因的表达来评估每个候选基因的功能作用^[21]。染色体构象捕获分析识别 rs2857532 和同源盒基因 D9(homeobox gene D9, HOXD9)启动子之间的相互作用, 表明此 SNP 是主要的因果变异。次年又分析了 2 311 个 SNP 与 BRCA1 突变携带者乳腺癌/卵巢癌风险以及 2 565 个 SNP 与浆液性卵巢癌风险的关系, 观察到与侵袭性和浆液性卵巢癌最相关的 SNP 是位于 BABAM1(BRIS1 和 BRCA1 复杂成员 1)基因的 rs480875^[22]。

有关卵巢癌易感性 SNP 的文献较多也较为杂乱, 由于上皮性肿瘤约占卵巢肿瘤的 2/3, 故绝大多数研究均为上皮性卵巢癌, 其他分型稀少。其中, 与上皮性卵巢癌高度相关的 BRCA1、BRCA2 及 KRAS 等热点基因的多态性位点易感性研究较为广泛, 但大多数观点各异, 缺乏说服力度, 是否能作为卵巢癌风险的分子标志物还需进一步研究。

2 卵巢癌化疗相关 SNP

肿瘤细胞减灭术结合术后化疗作为卵巢癌临床上主要的治疗方法, 而每 3 周 1 次的铂类药物联合紫杉醇化疗被认为是卵巢癌标准的一线化疗方案^[23], 患

者初期治疗效果通常较好,但约70%的患者仍会复发,复发性卵巢癌对化疗药物较易产生耐药性^[24]。引起化疗耐药产生的原因很多,例如药物代谢动力学作用、细胞内靶物质水平和结构的改变以及DNA损伤修复能力增强等。近年来有研究表明某些基因的SNP位点突变与化疗耐药及不良治疗反应显著相关。

ABECASSIS等^[25]发现,化疗反应与多聚ADP核糖转移酶1(Poly [ADP-ribose] polymerase1,PARP1)的SNP rs1805407直接相关。他们证明了两种PARP抑制剂使不同组织亚型的SNP携带者癌细胞对烷基化试剂更敏感,但对野生型细胞没有作用,以及PARP1抑制剂在SNP携带者细胞,尤其是在奥拉帕尼经批准的卵巢癌中与化疗协同作用。此研究表明化疗和PARP1抑制剂联合可能在未来有益于rs1805407的携带者,并且可以用于卵巢癌个性化治疗策略。HOLLIS等^[26]从爱丁堡卵巢癌数据库中分析了148例单药聚乙二醇化脂质体多柔比星(pegylated liposomal doxorubicin,PLD)患者,从石蜡包埋的肿瘤组织中提取DNA并进行测序,试图调查BRCA1和BRCA2状态是否影响高级别浆液性卵巢癌中单药PLD的反应率,数据显示与BRCA1/2野生型对应物相比,具有BRCA1/2突变的高级别浆液性卵巢癌患者增加了对PLD的的应答率,携带普通BRCA1变体rs1799950的患者也可显示出对PLD的优秀反应率。SOKOLENKO等^[27]筛选了BRCA1基因内连接SNP的正常DNA样本,检测其中3例患者的SNP(OCT1 rs1799949,rs1799966;OCT5 rs799923;OCT21 rs1799949,rs1799966),发现这些SNP揭示了化学样品中的杂合性,但保留了手术切除肿瘤中的杂合性,证明新辅助化疗后卵巢癌组织中BRCA1杂合度的恢复并非由于反向突变,而是通过在铂类化合物的选择压力下快速选择现有的BRCA1介导克隆。FLETCHER等^[28]旨在确定化疗是否诱导关键氧化还原酶的点突变,从而导致在上皮性卵巢癌中获得化疗耐药,使用了上皮性卵巢癌细胞系及其耐化学性对应物,并采用TaqMan单核苷酸多态性基因分型法分析关键氧化还原酶的特异性SNP。通过数据得知,超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)中已知的功能性SNP rs4880导致47位碱基T-C的转换,并将16位的氨基酸从丙氨酸转变为缬氨酸,影响了mRNA的稳定性,损害了前体SOD2蛋白向线粒体基质的易位,从而降低了其活性,增加了卵巢癌化疗耐药风险。为了验证肿瘤干细胞相关基因中的种系SNP可预测新诊断为上皮性卵巢癌的妇女的初始治疗反应的假设,PERMUTH-WEY等^[29]采用巢式病例对照设计,对361例晚期浆液性上皮性卵巢

癌患者进行手术治疗,随后利用Illumina基因分型阵列对卵巢肿瘤干细胞相关基因的5509个SNP进行了DNA样本评估,推断出STAT3内的SNP rs1053004与治疗显著相关,首次将STAT3变异作为上皮性卵巢癌患者不良治疗反应的独立预测因子。

以上文献提示,特异性SNP位点可能有助于缓解卵巢癌术后不良反应及降低其化疗耐药风险,为卵巢癌患者个体化治疗提供新的理论依据。基因组学研究有希望通过鉴定遗传标志物来改进治疗方法,这可能提高肿瘤治疗方面的临床策略和成本效益。

3 卵巢癌预后相关SNP

目前临床上广泛应用的卵巢癌预后检测指标CA125和HE4等缺乏特异性和敏感性,而基因的SNP位点研究为寻找卵巢癌患者临床诊断及治疗预后评估指标开辟了新思路。

SUN等^[30]对端粒维持基因中的137个SNP进行了基因分型,来自两个基因的11个SNP显示出与卵巢癌风险显著相关,最显著的SNP是端粒酶相关蛋白1(telomerase associated protein 1,TEP1)rs2228026,参与者携带至少一个变异等位基因,其卵巢癌风险增加了3.28倍,此SNP亦是影响总生存率的主要因素;TRF1结合锚蛋白相关ADP核糖聚合酶(TRF1-interacting ankyrinrelated ADP-ribose polymerase, TNKS)基因关联性最强的SNP rs10093972显示出与卵巢癌存活率高度相关。这项研究显示端粒维持基因的遗传变异对卵巢癌的风险、生存率和治疗反应具有累积效应。KONOPKA等^[31]对肿瘤和血液样本中的CCAAT增强子结合蛋白 α (CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha, CEBP α)基因序列进行了分析,显示rs34529039(G>T)多态性的存在与不良预后和对铂类/环磷酰胺化疗方案的不良反应显著相关,使CEBPA可能成为对DNA损伤化疗反应的潜在预后和预测性生物标志物,首次评估了CEBPA基因的状态和表达对卵巢癌预后的临床影响的研究。WINHAM等^[32]假设罕见的编码变异可能与卵巢癌的OS有关,并评估其在卵巢癌协会联合会的外显子基因分型项目中的作用。他们进行了基因水平测试,分别分析个体和基因变异并结合Meta分析,认为普通变体rs8170和自噬相关基因2B(autophagy-related gene 2B, ATG2B)中的罕见变体可能与上皮性卵巢癌的OS显著相关。为了在长链非编码RNA(lncRNA)中鉴定出可能是新上皮性卵巢癌疗法的重要靶标的SNP,JOHNATTY等^[33]评估了4434例上皮性卵巢癌患者的多态性位点,使用富集分析测试了所有基因

内 SNP 与无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和 OS 的相关性。数据显示位于 lncRNA rp11-179a10.1 的 SNP rs4910232 (11p15.3) 与卵巢癌患者 PFS 的关联性最强, 分别位于 lncRNAs rp11-314o13.1 和 rp11-284f21.8, 的 rs2549714 (16q23) 和 rs6674079 (1q22) 与 OS 明显相关。WANG 等^[34] 假设基质金属蛋白酶 (MMP) 家族基因的基因变异与卵巢癌的发展有关。在这项研究中, 他们对 23 个 MMP 基因中 266 个 SNP 进行了基因分型, 并分析了它们与接受铂类化疗以及接受手术的患者卵巢癌风险、OS 和临床结局的关系, 其中 rs2292730 的相关性最为显著。

综上所述, 目前与卵巢癌预后相关的 SNP 位点研究十分有限, 但未来也不乏其作为评估卵巢癌化疗反应的潜在预后和预测性生物标志物的可能性。人体基因遗传变异位点可能单独或联合调节卵巢癌的临床结局和生存率。

4 小 结

虽然已有证据证明多个基因 SNP 与卵巢癌相关, 但目前依然存在着众多问题。首先, 最普遍的问题即样本量不足, 由于卵巢癌发病率较低, 其基因 SNP 研究样本较少, 可能导致结果缺乏检验效能或产生错误结论。第二, SNP 研究需结合相关地域种族以及环境因素进行统计分析, 避免研究对象存在较大的异质性。国外对此问题的解决方法是: 横跨欧洲和北美开展多中心联合研究, 为了避免实验室之间的偏倚而设立了严格的质控标准和实验重复次数, 从而使 SNP 研究更具有说服力。第三, 肿瘤的产生、发展以及化疗耐药等作用都是多基因参与、多个步骤共同完成的结果, 目前卵巢癌绝大部分研究选择 1 或 2 个 SNP 位点进行的研究, 缺乏代表性和说服力。第四, 卵巢癌 SNP 位点研究大部分实验结论相互矛盾, 如前文提到的 KRAS 基因遗传变体 rs61764370 突变与卵巢癌的风险关联, 而且很多位点也只是单个研究, 未能得到重复验证。

总体来说, SNP 研究的前景是非常光明的, 未来将越来越向全基因组的方向靠拢, 而关于未来卵巢癌 SNP 研究的方向, 功能验证将是重要的一环。希望 SNP 的研究能为卵巢恶性肿瘤的预防、诊断鉴定和治疗方面提供更具权威的依据。

[参 考 文 献]

- [1] AL HABYAN S, KALOS C, SZYMBORSKI J, et al. Multicellular detachment generates metastatic spheroids during intra-abdominal dissemination in epithelial ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2018, 37(37): 5127-5135. DOI:10.1038/s41388-018-0317-x.
- [2] GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION, FITZMAURICE C, ALLEN C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4): 524-548. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
- [3] CONSORTIUM I H, FRAZER K A, BALLINGER D G, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs [J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 851-861. DOI:10.1038/nature06258.
- [4] LI Y, ZHANG F, YANG D. Comprehensive assessment and meta-analysis of the association between CTNNB₁ polymorphisms and cancer risk[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6) : BSR2017112. DOI: 10.1042/bsr20171121.
- [5] DICKINSON A M, NORDEN J. Non-HLA genomics: does it have a role in predicting haematopoietic stem cell transplantation outcome? [J]. *Int J Immunogenet*, 2015, 42(4): 229-238. DOI: 10.1111/iji.12202.
- [6] BOGUNIA-KUBIK K, ŁACINA P. From genetic single candidate gene studies to complex genomics of GvHD[J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(5): 661-675. DOI:10.1111/bjh.14704.
- [7] DAY F R, THOMPSON D J, HELGASON H, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk[J]. *Nature Genetics*, 2017, 49(6): 834-41. DOI:10.1038/ng.3841.
- [8] ETTER J L, ENG K, CANNIOTO R, et al. Hereditary association between testicular cancer and familial ovarian cancer: a Familial Ovarian Cancer Registry study[J]. *Cancer Epidemiol*, 2018, 53: 184-186. DOI:10.1016/j.canep.2018.02.005.
- [9] GRANT D J, MANICHAIKUL A, ALBERG A J, et al. Evaluation of vitamin D biosynthesis and pathway target genes reveals UGT2A1/2 and EGFR polymorphisms associated with epithelial ovarian cancer in African American Women[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 2503-2513. DOI:10.1002/cam4.1996.
- [10] BAQUERO J M, BENÍTEZ-BUELGA C, FERNÁNDEZ V, et al. A common SNP in the UNG gene decreases ovarian cancer risk in BRCA2 mutation carriers[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(5): 1110-1120. DOI:10.1002/1878-0261.12470.
- [11] KIM S, WANG M, TYRER J P, et al. A comprehensive gene-environment interaction analysis in Ovarian Cancer using genome-wide significant common variants[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(9): 2192-2205. DOI:10.1002/ijc.32029.
- [12] ALYAHRI N, ABDI S, KHAN W, et al. Novel associations between Brca1 variants C.181 T>G (Rs28897672) and ovarian cancer risk in Saudi females[J]. *J Med Biochem*, 2019, 38(1): 13-21. DOI: 10.2478/jomb-2018-0037.
- [13] HAMPRAS S S, SUCHESTON-CAMPBELL L E, CANNIOTO R, et al. Assessment of variation in immunosuppressive pathway genes reveals TGFBR2 to be associated with risk of clear cell ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 69097-69110. DOI: 10.18632/oncotarget.10215.
- [14] XIE H, TAO W D, WU X F, et al. Genetic variations in apoptosis pathway and the risk of ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56737-56745. DOI:10.18632/oncotarget.10772.
- [15] KLIMCZAK P F, VENTURY D H, FAUCZ F R, et al. Association of a PARK2 germline variant and epithelial ovarian cancer in a

- southern Brazilian population[J]. *Oncology*, 2016, 91(2): 101-105. DOI:10.1159/000446657.
- [16] PERMUTH J B, REID B, EARP M, et al. Inherited variants affecting RNA editing may contribute to ovarian cancer susceptibility: results from a large-scale collaboration[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 72381-72394. DOI:10.18632/oncotarget.10546.
- [17] CESARATTO L, GRISARD E, COAN M, et al. BNC2 is a putative tumor suppressor gene in high-grade serous ovarian carcinoma and impacts cell survival after oxidative stress[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12): e2526[2020-01-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28005076/>. DOI:10.1038/cddis.2016.448.
- [18] RATNER E, LU L, BOEKE M, et al. A KRAS-variant in ovarian cancer acts as a genetic marker of cancer risk[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(16): 6509-6515. DOI:10.1158/0008-5472.can-10-0689.
- [19] HOLLESTELLE A, VAN DER BAAN F H, BERCHUCK A, et al. No clinical utility of KRAS variant rs61764370 for ovarian or breast cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(2): 386-401. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.034.
- [20] LAWRENSON K, IVERSEN E S, TYRER J, et al. Common variants at the CHEK2 gene locus and risk of epithelial ovarian cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(11): 1341-1353. DOI: 10.1093/carcin/bgv138.
- [21] LAWRENSON K, LI Q, KAR S, et al. Cis-eQTL analysis and functional validation of candidate susceptibility genes for high-grade serous ovarian cancer[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8234. DOI: 10.1038/ncomms9234.
- [22] LAWRENSON K, KAR S, MCCUE K, et al. Functional mechanisms underlying pleiotropic risk alleles at the 19p13.1 breast-ovarian cancer susceptibility locus[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12675. DOI:10.1038/ncomms12675.
- [23] MARCHETTI C, DE FELICE F, DI PINTO A, et al. Dose-dense weekly chemotherapy in advanced ovarian cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 125: 30-34. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.02.016.
- [24] FAHIM M I, NASSAR O A, MANSOUR O M, et al. Combined cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as a treatment for recurrent epithelial ovarian cancer-National Cancer Institute experience[J]. *J Egypt Natl Cancer Inst*, 2018, 30(4): 139-141. DOI:10.1016/j.jnci.2018.10.003.
- [25] ABECASSIS I, SEDGEWICK A J, ROMKES M, et al. PARP1 rs1805407 increases sensitivity to PARP1 inhibitors in cancer cells suggesting an improved therapeutic strategy[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3309. DOI:10.1038/s41598-019-39542-2.
- [26] HOLLIS R L, MEYNERT A M, CHURCHMAN M, et al. Enhanced response rate to pegylated liposomal doxorubicin in high grade serous ovarian carcinomas harbouring BRCA1 and BRCA2 aberrations[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 16. DOI:10.1186/s12885-017-3981-2.
- [27] SOKOLENKO A P, SAVONEVICH E L, IVANTSOV A O, et al. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers[J]. *Cancer Lett*, 2017, 397: 127-132. DOI:10.1016/j.canlet.2017.03.036.
- [28] FLETCHER N M, BELOTTE J, SAED M G, et al. Specific point mutations in key redox enzymes are associated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 102: 122-132. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.028.
- [29] PERMUTH-WEY J, FULP W J, REID B M, et al. STAT3 polymorphisms may predict an unfavorable response to first-line platinum-based therapy for women with advanced serous epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(3): 612-619. DOI: 10.1002/ijc.29799.
- [30] SUN Y H, TAO W D, HUANG M S, et al. Genetic variants in telomere-maintenance genes are associated with ovarian cancer risk and outcome[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(3): 510-518. DOI: 10.1111/jcmm.12995.
- [31] KONOPKA B, SZAFRON L M, KWIATKOWSKA E, et al. The significance of c.690G>T polymorphism (rs34529039) and expression of the CEBPA gene in ovarian cancer outcome[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 67412-67424. DOI:10.18632/oncotarget.11822.
- [32] WINHAM S J, PIRIE A, CHEN Y A, et al. Investigation of exomic variants associated with overall survival in ovarian cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(3): 446-454. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0240.
- [33] JOHNATTY S E, TYRER J P, KAR S, et al. Genome-wide analysis identifies novel loci associated with ovarian cancer outcomes: findings from the ovarian cancer association consortium[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(23):5264-76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0632.
- [34] WANG Y, YE Y, LIN J, et al. Genetic variants in matrix metalloproteinase genes as disposition factors for ovarian cancer risk, survival, and clinical outcome[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(6): 430-439. DOI:10.1002/mc.22111.

[收稿日期] 2020-04-08

[修回日期] 2020-11-11

[本文编辑] 黄静怡