HRD（HR，HRR）-DDR分析

在本报告中，HRD阳性被定义为BRCA1和BRCA2基因的有害或疑似有害变异，或HR通路其他基因的有害或疑似有害变异，或突变特征分析（SigMA算法注）结果为Sig3阳性和/或Sig3疑似阳性。其中，BRCA1和BRCA2基因变异具有最强的PARP抑制剂用药指导意义；HR通路其他基因变异者也可能对PARP抑制剂敏感。

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基因 | 分类 | 通路 | 功能 | 注释 | 检测结果 | 变异频率 |
| BRCA1 | 核心 | HR | HR通路关键基因 | 卵巢癌/乳腺癌/胰腺癌/前列腺癌FDA批准；各类临床研究；各类指南共识 | {%p if hrd.BRCA1.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.BRCA1.freq }} |
| BRCA2 | 核心 | HR, FA | HR通路关键基因 | 卵巢癌/乳腺癌/胰腺癌/前列腺癌FDA批准；各类临床研究；各类指南共识 | {%p if hrd.BRCA2.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.BRCA2.freq }} |
| BARD1 | 核心 | HR | E3泛素连接酶 | 临床研究7,13,15,16；肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.BARD1.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.BARD1.freq }} |
| BLM | 核心 | HR | RecQ解旋酶 | 临床研究8 | {%p if hrd.BLM.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.BLM.freq }} |
| BRIP1 | 核心 | HR, FA | DNA解旋酶，与BRCA1相互作用 | 临床研究7,10,11,12,13,15,16；肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.BRIP1.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.BRIP1.freq }} |
| FAM175A | 核心 | HR | 桥接蛋白 |  | {%p if hrd.FAM175A.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.FAM175A.freq }} |
| MDC1 | 核心 | DSB Signaling | 重复DDR元素 |  | {%p if hrd.MDC1.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.MDC1.freq }} |
| MRE11A | 核心 | DSB Signaling, HR | MRN复合体 | 前列腺癌FDA批准；临床研究7,14；肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.MRE11A.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.MRE11A.freq }} |
| NBN | 核心 | DSB Signaling, HR | MRN复合体 | 前列腺癌FDA批准；临床研究7,14 | {%p if hrd.NBN.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.NBN.freq }} |
| PALB2 | 核心 | HR, FA | BRCA2区域连接 | 前列腺癌FDA批准；临床研究7,9,10,11,12,13,14,15,16；肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.PALB2.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.PALB2.freq }} |
| RAD50 | 核心 | DSB Signaling, HR | MRN复合体 | 临床研究7,9 | {%p if hrd.RAD50.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.RAD50.freq }} |
| RAD51 | 核心 | HR | 重组酶；链交换 | 肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.RAD51.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.RAD51.freq }} |
| RAD51B | 核心 | HR | RAD51同源 | 临床研究10,13,16；肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.RAD51B.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.RAD51B.freq }} |
| RAD51C | 核心 | HR, FA | RAD51同源 | 前列腺癌FDA批准；临床研究7,13,14,16；肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.RAD51C.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.RAD51C.freq }} |
| RAD51D | 核心 | HR | RAD51同源 | 临床研究7,13,16；肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.RAD51D.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.RAD51D.freq }} |
| RAD52 | 核心 | HR | 备用HR通路 |  | {%p if hrd.RAD52.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.RAD52.freq }} |
| RAD54L | 核心 | HR | 重组辅助因子 | 临床研究13,16 | {%p if hrd.RAD54L.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.RAD54L.freq }} |
| XRCC2 | 核心 | HR | 重组的辅助因子； 与RAD51形成复合物 |  | {%p if hrd.XRCC2.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.XRCC2.freq }} |
| ABL1 | 相关 | DDR | 酪氨酸激酶；稳定RAD51纤维的形成 |  | {%p if hrd.ABL1.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.ABL1.freq }} |
| ATM | 相关 | DSB Signaling | PI3K，上游DSB信号 | 前列腺癌FDA批准；临床研究7,9,10,11,12,13,14,16；肝胆肿瘤/前列腺癌共识 | {%p if hrd.ATM.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.ATM.freq }} |
| ATR | 相关 | DSB Signaling | PI3K，上游DSB信号 | 前列腺癌FDA批准；临床研究7,14；肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.ATR.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.ATR.freq }} |
| ATRX | 相关 | DDR | 染色体重塑作用 | 临床研究9 | {%p if hrd.ATRX.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.ATRX.freq }} |
| BAP1 | 相关 | DDR | 去苯醌酶，调节BRCA1 | 临床研究7 | {%p if hrd.BAP1.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.BAP1.freq }} |
| CDK12 | 相关 | DDR | 调节HR相关基因的表达 | 临床研究7,9,10,13,16 | {%p if hrd.CDK12.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.CDK12.freq }} |
| CHEK1 | 相关 | DSB Signalling | 检查点介导的细胞周期阻滞 | 临床研究7,9,13,16；肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.CHEK1.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.CHEK1.freq }} |
| CHEK2 | 相关 | DSB Signalling | 检查点介导的细胞周期阻滞 | 前列腺癌FDA批准；临床研究7,9,10,11,12,13,14,16；肝胆肿瘤/前列腺癌共识 | {%p if hrd.CHEK2.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.CHEK2.freq }} |
| DNMT3A | 相关 | — | DNA甲基转移酶 |  | {%p if hrd.DNMT3A.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.DNMT3A.freq }} |
| ERCC3 | 相关 | FA, SSA, NER | 核酸内切酶/链间交联修复 |  | {%p if hrd.ERCC3.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.ERCC3.freq }} |
| ERCC4 | 相关 | FA, SSA, NER | 核酸内切酶/链间交联修复 |  | {%p if hrd.ERCC4.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.ERCC4.freq }} |
| FANCA | 相关 | FA | FA复合体核心成员，最常见的FA病因 | 前列腺癌FDA批准；临床研究7,9,10,11,12,14；肝胆肿瘤/前列腺癌共识 | {%p if hrd.FANCA.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.FANCA.freq }} |
| FANCC | 相关 | FA | FA复合体核心成员 | 临床研究7；肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.FANCC.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.FANCC.freq }} |
| FANCL | 相关 | FA | FA复合体核心成员 | 临床研究13,15,16；肝胆肿瘤共识 | {%p if hrd.FANCL.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.FANCL.freq }} |
| FANCM | 相关 | FA | 检测并绑定到链间交联修复； XPF核酸内切酶 | 临床研究9；肝胆肿瘤共识， | {%p if hrd.FANCM.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.FANCM.freq }} |
| MLH1 | 相关 | DDR, MMR | DNA错配修复 | 前列腺癌FDA批准；临床研究14 | {%p if hrd.MLH1.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.MLH1.freq }} |
| MSH2 | 相关 | DDR, MMR | DNA错配修复 | 前列腺癌共识 | {%p if hrd.MSH2.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.MSH2.freq }} |
| MSH6 | 相关 | DDR, MMR | DNA错配修复 | 前列腺癌共识 | {%p if hrd.MSH6.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.MSH6.freq }} |
| NONO | 相关 | HR | rad51介导；同时在重构系统中刺激NHEJ |  | {%p if hrd.NONO.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.NONO.freq }} |
| PARP1 | 相关 | SSBR | 保护链中断 |  | {%p if hrd.PARP1.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.PARP1.freq }} |
| RECQL4 | 相关 | DDR | DNA解旋酶 |  | {%p if hrd.RECQL4.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.RECQL4.freq }} |
| RMI2 | 相关 | HR | holiday junction resolvase |  | {%p if hrd.RMI2.f %}  突变  {%p else %}  未检测到变异  {%p endif %} | {{ hrd.RMI2.freq }} |

缩写：HRD：同源重组缺陷；HR：同源重组；HRR：同源重组修复；DDR：DNA损伤修复；FA：范可尼贫血；DSB Signaling：双链断裂信号；SSA：单链退火修复；NER：核苷酸切除修复；SSBR：单链断裂修复；MMR：错配修复；NHEJ：非同源末端连接。

HR相关基因的范围目前缺乏统一的定义。本报告参考各临床研究覆盖范围，以及泛癌种研究Pan-cancer analysis of bi-allelic alterations in homologous recombination DNA repair genes.（Nat Commun.2017，PMID 29021619）所定义的102个HR通路相关基因。本报告中对于“核心”和“相关”的分类同样参考自该文章。对于上述基因对HR功能影响的权重，以及对治疗响应的差异，目前仍缺乏足够的研究。

注释列“肝胆肿瘤共识”是指《肝胆肿瘤分子诊断临床应用专家共识》（中国，2020）；“前列腺癌共识”是指《中国前列腺癌患者基因检测专家共识（2019年版）》。

注释列标有临床研究编号的是指该基因在下表所列临床研究的设计范围内，或是对已完成的临床研究进行的回顾性分析中发现相关性的基因。

本列表中所述“未检测到变异”仅指明确与疾病相关的变异类型，不包括良性、疑似良性和临床意义未明类变异。

**HRD（HR，HRR）-DDR相关研究**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 编号 | 临床研究 | 病种 | 治疗 | 研究概况 | 简要介绍 | 信源 |
| 1 | PAOLA-1 | 卵巢癌 | 奥拉帕利联合贝伐珠单抗 | III期，已公布 | 该研究对tBRCA（体系）突变及HRD情况进行了亚组分析。在包括BRCA的HRD阳性亚组中，奥拉帕利联合贝伐珠单抗治疗组的中位PFS比贝伐单抗单药延长了超过一倍，为37.2vs17.7个月，降低疾病进展和死亡的风险67%；而在非BRCA的HRD阳性亚组中，奥拉帕利联合贝伐珠单抗治疗组的中位PFS为28.1个月，同样优于贝伐珠单抗单药治疗组（16.6个月），降低疾病进展和死亡的风险57%。 | 2019 ESMO |
| 2 | ARIEL3 | 卵巢癌 | Rucaparib[芦卡帕尼] | III期，已公布 | 对于携带BRCA突变和HRD队列，Rucaparib[芦卡帕尼]组的CFI、TFST、PFS2和TSST明显长于安慰剂组。在最新的中位随访超过2年的探索性分析中，Rucaparib[芦卡帕尼]维持治疗可明显延迟后续开始治疗的时间，并且在所有三个分析组中与安慰剂相比提均有明显统计学差异。最新的安全性评估与既往报道一致。 | The Lancet Oncology |
| 3 | QUADRA | 卵巢癌 | 尼拉帕利 | II期，已公布 | 在既往接受过多线治疗的卵巢癌患者中，尼拉帕利具有明显的临床获益，不仅针对携带BRCA突变的患者，也包括BRCA野生型患者，特别是对同源重组缺陷(HRD)阳性患者。亚组分析发现，BRCA突变患者OS最长，HRD阳性患者次之，其他类型的患者再次。 | The Lancet Oncology |
| 4 | PRIMA | 卵巢癌 | 尼拉帕利 | III期，已公布 | 不同生物标记的患者，在卵巢癌一线治疗后使用尼拉帕利维持治疗均有临床获益，携带BRCA突变的肿瘤患者进展风险降低60%，HRD阳性BRCA野生型肿瘤患者进展风险降低50％，HRD阴性肿瘤患者进展风险降低32％。 | GSK |
| 5 | NOVA | 卵巢癌 | 尼拉帕利 | III期，已公布 | 研究结果显示，gBRCA突变、HRD阳性（non-gBRCA）、non-gBRCA突变总人群患者，均可从尼拉帕利治疗中获益。同时，探索性分析表明，HRD阴性患者同样能从尼拉帕利维持治疗中获益。从风险比（HR）的数据可以看出，获益的大小依次为gBRCA突变人群＞HRD阳性（non-gBRCA突变）人群＞non-gBRCA突变总人群＞HRD阴性人群 | 2018 CSCO |
| 6 | GeparOLA | 乳腺癌 | 奥拉帕利 | II期，已公布 | 该研究意在探索HER2阴性且具有HRD，早期BC患者中奥拉帕利的疗效。本研究在全体意向性人群中并没有获得阳性结果，但亚组分析指出可能在年轻及HR阳性患者中能有更大的获益。 | 2019 ASCO |
| 7 | TBCRC048 | 乳腺癌 | 奥拉帕利 | II期，已公布 | 初步评估了奥拉帕利在DNA损伤修复（DDR））相关通路基因胚系或体系突变（非BRCA胚系突变）在转移性乳腺癌的的获益。目前公布的数据可以看出体细胞的BRCA1/2突变使用奥拉帕利同样有效，而其他DDR基因的情况为：PALB2胚系突变的患者疗效明显，其他基因中CDK12和BLM的体细胞突变也有疗效。 | 2020 ASCO |
| 8 | MEDIOLA | 乳腺癌 | 奥拉帕利 | II期，已公布 | 对gBRCA突变/HER2-转移性乳腺癌患者的研究，奥拉帕利联合德鲁瓦单抗ORR达到 63.3%，12周DCR为80%，28周DCR为50%，中位DOR为9.2个月，mPFS为8.2个月，mOS为21.5个月，≤2线治疗较2线以上治疗mOS有明显延长，为22.7个月vs16.9个月。下一阶段，MEDIOLA研究将继续探索乳腺癌人群使用奥拉帕利联合德鲁瓦单抗±贝伐珠单抗的疗效和安全性，包括BRCA突变人群、非BRCA突变的HRR突变人群、非BRCA/HRR突变的三阴性乳腺癌人群。 | 2019 ESMO |
| 9 | TOPARP-B | 前列腺癌 | 奥拉帕利 | II期，已公布 | 奥拉帕利治疗转移性去势抵抗性前列腺癌患者，任意HR-DDR基因突变的综合缓解率46.7%。同时，研究进行了患者人群突变亚组的分析，BRCA1/2+患者的缓解率最高，达83.3%，ATM+组、CDK12+、PALB2+和其他组的综合缓解率为36.8%、25.0%、57.1%和20.0%。 | 2019 ASCO |
| 10 | TRITON2 | 前列腺癌 | Rucaparib[芦卡帕尼] | II期，进行中 | 与TOPARP研究相似，探索DDR的mCRPC患者Rucaparib[卢卡帕利]治疗获益。中位随访13.1个月的结果显示，卢卡帕利在BRCA1/2改变患者中获益最为明显。 | 2019 ESMO |
| 11 | GALAHAD | 前列腺癌 | 尼拉帕利 | II期，进行中 | 与TRITON2、TOPARP研究相似，探索DDR的mCRPC患者尼拉帕利治疗获益。 | 2019 ESMO |
| 12 | MAGNITUDE | 前列腺癌 | 尼拉帕利联合阿比特龙和泼尼松 | III期，进行中 | 该研究是为了探索尼拉帕利联合阿比特龙和泼尼松对于mCRPC的安全性与疗效。该研究按照DNA修复基因缺陷检测结果进行分组。 | 2020 ASCO-GU |
| 13 | PROfound | 前列腺癌 | 奥拉帕利 | III期，已公布 | 证实了对于经过新型内分泌治疗且HRR突变的mCRPC患者，相比阿比特龙/恩杂鲁胺，奥拉帕利能使患者显著获益，且安全性良好。 | 2019 ESMO |
| 14 | TALAPRO-1 | 前列腺癌 | Talazoparib[他拉唑帕尼] | II期，进行中 | Talazoparib（TALA）用于治疗DNA损伤修复突变（DDRmut）和转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者中期分析（IA）结果展示出，TALA单药对于既往接受过多西他赛、NHA治疗后进展，且携带DDR突变的mCRPC 患者，尤其是BRCA1 / 2 突变的mCRPC 患者显示出抗肿瘤活性，并且具有良好的耐受性。 | 2020 ASCO-GU |
| 15 | POLO | 胰腺癌 | 奥拉帕利 | III期，已公布 | 一项针对POLO研究进行的肿瘤组织生物标志物分析，结果表明约有7%的患者的肿瘤携带有非BRCA HRRm，最常见于ATM中。 | 2020 AACR |
| 16 | KEYLYNK-007 | 实体瘤 | 奥拉帕利联合帕博利珠单抗 | II期，进行中 | 一对奥拉帕利联合帕博利单抗后线治疗HRRm或HRD的实体瘤患者开展了II期、多中心、非随机化、开放性研究，共纳入约300例HRRm或HRD患者，予以奥拉帕利联合帕博利珠单抗方案，直至进展或患者不耐受，主要研究终点为 ORR，次要研究中终点包括DOR、PFS及安全性。该研究仍在入组中。 | 2020 ASCO |

**已批准上市的PARPi药物见下表：**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| NMPA批准药物及适应症 | | | |
| 通用名 | 商品名 | 病种 | 适应症 |
| 奥拉帕利  Olaparib | 利普卓  Lynparza | 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 | - 携带胚系或体细胞 BRCA 突变的（gBRCAm 或 sBRCAm）晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌初治成人患者在一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。  - 铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。 |
| 尼拉帕利  Niraparib | 则乐  Zejula | 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 | - 用于复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌的成年患者（需对基于铂化疗有完全或部分缓解）的维持治疗。 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| FDA批准药物及适应症 | | | |
| 通用名 | 商品名 | 病种 | 适应症 |
| Olaparib | Lynparza | 卵巢癌 | - 对已接受3种或3种以上既往化疗方案（根据已批准的奥拉帕林伴随诊断试验选择治疗患者）的成人中的有害或疑似有害的gBRCAm晚期卵巢癌的治疗。  - 在对一线铂类化疗完全或部分反应的成人中，对有害或疑似有害生殖系或体细胞BRCA突变的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的一线维持治疗。  - 维持治疗完全或部分铂敏感的复发性上皮性卵巢癌，输卵管癌，或原发性腹膜癌的成人患者。  - 联合贝伐珠单抗一线维持治疗同源重组缺陷（HRD）阳性晚期卵巢癌成人患者，具体为：接受一线含铂化疗病情获得完全缓解或部分缓解、由有害或疑似有害BRCA突变和/或基因组不稳定性所定义的HRD阳性的晚期卵巢癌（上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌）成人患者。 |
|  |  | 乳腺癌 | - 治疗有害或疑似有害的生殖系BRCA突变（gBRCAm），成人HER2阴性转移性乳腺癌，在新辅助、辅助或转移疾病中进行化疗；激素受体阳性疾病的患者应事先接受内分泌治疗，或被认为不适合内分泌治疗。 |
|  |  | 胰腺癌 | - 对在一线铂类化疗中至少16周无进展的成人转移性胰腺癌患者，携带有害或疑似有害的gBRCAm者的一线维持治疗。 |
|  |  | 前列腺癌 | - 用于治疗具有有害或疑似有害种系或体细胞同源重组修复（HRR）基因突变的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的成年患者，这些患者在先前的恩杂鲁胺或阿比特龙治疗后进展。 |
| Niraparib | Zejula | 上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌 | - 铂类化疗完全或部分缓解的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的维持治疗。  - 对一线铂类化学疗法有完全或部分反应的成年人，晚期卵巢上皮性卵巢癌，输卵管癌或原发性腹膜癌的一线维持治疗。  - 已经接受过≥3种先前化疗方案的晚期卵巢癌，输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者的治疗，其癌症与同源重组缺陷阳性状态相关，其定义为有害或怀疑有害的BRCA突变或基因组不稳定以及对最近的铂类化疗的反应后> 6个月进展。 |
| Rucaparib | Rubraca | 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 | - 已接受两种或两种以上化疗的患者中与有害生殖系和/或体细胞BRCA突变相关的卵巢癌（上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌）的治疗。  - 铂类化疗完全或部分缓解的复发性卵巢癌（上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌）的维持治疗。 |
|  |  | 前列腺癌 | - 用于接受过雄激素受体靶向疗法和紫杉烷类化疗、携带有害BRCA突变（gBRCAm 或 sBRCAm）的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者的治疗。 |
| Talazoparib | Talzenna | 乳腺癌 | - 有害或疑似有害的生殖系乳腺癌易感基因（BRCA）-突变（gBRCAm）人表皮生长因子受体2（HER2）-阴性的成人局部晚期或转移性乳腺癌的治疗。 |