

胚系 *BRCA* 1/2 基因变异与乳腺癌患者 临床特征的关系

黄 斐¹ 陈馨宁¹ 郁 俐¹ 姜惠琴¹ 史庭燕² 沈敏娜¹ 张春燕^{1,3,Δ}
潘柏申^{1,3} 王蓓丽^{1,3} 郭 玮^{1,3,4}

(¹复旦大学附属中山医院检验科, ²妇瘤科 上海 200032; ³复旦大学附属中山医院厦门医院检验科 厦门 361015;

⁴复旦大学附属中山医院吴淞医院检验科 上海 200940)

【摘要】 目的 分析乳腺癌胚系 *BRCA* 1/2 基因变异(germline *BRCA* 1/2 mutation, gBRCAm)类型和分布情况,研究其与临床特征的关系。方法 采用二代测序对2019年6月至2021年4月于复旦大学附属中山医院就诊的146例乳腺癌患者进行gBRCAm检测。收集到其中94例乳腺癌患者的发病年龄、组织学分级、淋巴结状态以及雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕酮受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)表达等信息。采用 χ^2 检验和Fisher精确检验分析gBRCAm与乳腺癌临床特征的关系。结果 乳腺癌患者发生gBRCAm频率为12.3%。乳腺癌患者变异检出率显著高于公共数据库的报道($P=0.023$)。94.4%的变异发生于外显子,5.6%发生于内含子的剪接区。移码变异、无义变异、大片段重排、剪接突变和同义突变分别占61.1%、16.7%、11.1%、5.5%和5.5%,其中1例为未报道的新变异位点。gBRCAm与乳腺癌发病年龄($P<0.001$)、肿瘤家族史($P=0.008$)、双侧乳腺癌($P=0.001$)和三阴性乳腺癌($P=0.025$)有关。在ER和PR阳性的乳腺癌患者中,携带胚系 *BRCA* 2基因变异显著多于 *BRCA* 1基因($P=0.041$ 和 $P=0.026$)。结论 乳腺癌患者携带的gBRCAm多为移码突变,位于重要的基因功能区和结构域上,且早发、肿瘤家族史和三阴性乳腺癌患者多携带gBRCAm。

【关键词】 二代测序; *BRCA* 1/2 基因变异(gBRCAm); 乳腺癌

【中图分类号】 R736.8 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.06.008

Clinical characteristics of germline *BRCA* 1/2 mutations in patients with breast cancer

HUANG Fei¹, CHEN Xin-ning¹, YU Li¹, JIANG Hui-qin¹, SHI Ting-yan², SHEN Min-na¹,
ZHANG Chun-yan^{1,3,Δ}, PAN Bai-shen^{1,3}, WANG Bei-li^{1,3}, GUO Wei^{1,3,4}

(¹Department of Laboratory Medicine, ²Department of Gynecological Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ³Department of Laboratory Medicine, Zhongshan Hospital Xiamen Branch, Fudan University, Xiamen 361015, Fujian Province, China; ⁴Department of Laboratory Medicine, Wusong Hospital, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200940, China)

【Abstract】 Objective To investigate profiles of germline *BRCA* 1/2 mutations (gBRCAm) in patients with breast cancer, and its relationship between gBRCAm with clinicopathological characteristics. **Methods** A total of 146 patients with breast cancer in Zhongshan Hospital from Jun 2019 to Apr 2021

国家自然科学基金面上项目(81772263, 81972000);上海市临床重点专科建设项目(shslczdzk03302);上海市医学重点专科项目(ZK2019B28);厦门市医疗卫生重点项目(YDZX20193502000002);复旦大学附属中山医院青年科学基金(2021ZSQN37)

^ΔCorresponding author E-mail: zhang.chunyan@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2022-11-21 20:23:33 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.r.20221119.1456.006.html

were enrolled in this study. *gBRCAm* were analyzed using next-generation sequencing. The clinicopathological data from 94 patients with breast cancer were available and reviewed, including age of onset, histological grade, lymph node status and expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2). The relationship between *gBRCAm* and clinicopathological characteristics was analyzed by Chi-square and Fisher's exact test.

Results The prevalence of *gBRCAm* in patients with breast cancer was 12.3%. The detection rate of *gBRCAm* was significantly higher than that in public database ($P=0.023$). 94.4% of the mutations occurred in the exons of *BRCA 1/2*, and 5.6% occurred in the splicing regions of the introns. Frameshift mutations, nonsense mutations, large fragment rearrangements, splicing sites and synonymous mutations account for 61.1%, 16.7%, 11.1%, 5.5% and 5.5%, respectively. Among them, 1 case has not been reported previously in public databases. Clinical characteristics such as age of onset ($P<0.001$), familial cancer history ($P=0.008$), bilateral breast cancer ($P=0.001$) and triple-negative breast cancer ($P=0.025$) were closely related to *gBRCAm* status. A higher frequency for *BRCA 2* mutations was observed in ER and PR positive patients ($P=0.041$ and $P=0.026$). **Conclusion** Frameshift mutations account for the highest proportion, which locate in important functional gene domains. *gBRCAm* can be commonly detected in patients with early-onset, family history or triple-negative breast cancer.

【Key words】 next-generation sequencing; *BRCA 1/2* mutations (*gBRCAm*); breast cancer

* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81772263, 81972000), Shanghai Key Clinical Specialty Construction Project (shslczzk03302), Shanghai Key Medical Specialty Program (ZK2019B28), the Key Medical and Health Project of Xiamen (YDZX20193502000002), and the Youth Foundation of Zhongshan Hospital, Fudan University (2021ZSQN37).

DNA损伤是导致肿瘤的诱因之一,DNA双链断裂(DNA double-strand break, DSB)是最严重的损伤形式。在正常情况下,机体通过损伤修复通路来维持基因组的完整性和稳定性,其中同源重组(homologous recombination, HR)是DSB的主要修复方式。乳腺癌易感基因1(breast cancer gene 1, *BRCA 1*)和乳腺癌易感基因2(breast cancer gene 2, *BRCA 2*)是参与HR的重要基因。*BRCA 1/2*基因变异会造成蛋白功能缺陷,导致基因组不稳定。携带胚系*BRCA 1/2*基因变异(germline *BRCA 1/2* mutations, *gBRCAm*)的个体终生罹患乳腺癌的风险显著增加^[1-2]。同时携带*gBRCAm*的乳腺癌患者对聚ADP核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂更敏感^[3-5]。携带*gBRCAm*的乳腺癌患者预后较差,无进展生存期和总生存期均低于未携带变异患者^[6]。美国国家综合癌症网络指南建议对乳腺癌患者进行常规*gBRCAm*检测^[2,7-8]。

*BRCA 1/2*基因变异位点和类型较多,随机分布于整条基因序列,无明确热点。目前,多采用二代测序(next-generation sequencing, NGS)和多重连接依赖性探针扩增技术(multiplex ligation-

dependent probe amplification, MLPA)检测*gBRCAm*。*BRCA 1/2*基因变异存在地域、种族和癌种的异质性,因此研究乳腺癌患者的*BRCA 1/2*基因变异谱对风险评估、诊疗管理具有重要的意义。本文采用NGS检测146例未经筛选的乳腺癌患者的*gBRCAm*,分析乳腺癌*gBRCAm*类型和分布情况,并探讨其与临床特征的关系。

资 料 和 方 法

研究对象 选取2019年6月至2021年4月于复旦大学附属中山医院就诊的146例乳腺癌患者。入组标准:经活检或手术病理确诊为乳腺癌。排除标准:(1)合并其他原发肿瘤;(2)转移乳腺癌;(3)伴有其他全身性严重疾病的患者。其中男性患者2例,女性患者144例,中位年龄为(53.7 ± 13.3)岁。本研究获得复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(批件号:B2021-056),且获得患者知情同意。

胚系 *BRCA 1/2* 基因变异检测 采集146例患者EDTA-K₂抗凝全血,采集到的2 mL全血按血液DNA核酸提取试剂盒(厦门艾德生物医药股份有限公司)说明书流程提取基因组DNA。采用Qubit

dsDNA HS 试剂(美国 ThermoFisher 公司)检测 DNA 浓度,保证投入量为 50 ng。根据 *BRCA 1/2* 基因突变检测试剂盒(厦门艾德生物医药股份有限公司)要求建库。采用 Qubit dsDNA HS 和 DNA 1000 试剂(美国 Agilent 公司)对文库质检,要求浓度 >0.5 ng/ μ L,片段分布在 260~400 bp,无明显引物二聚体及杂峰。使用 Miseq Dx 和 Miseq V2 芯片测序(美国 Illumina 公司)。采用艾德“人类 1/2 基因高通量测序数据分析软件”(v1.1.4)ADXHS-gBRCA-CNV 模块分析测序数据,获得 gBRCAm 预分类结果。所有样本满足平均有效测序深度 >300 ,测序质量 $>75\%$,比对率 85% ,覆盖度 100% 。本检测包括 *BRCA 1* 基因(NM_007294.3)外显子 2、3、5~24 以及 *BRCA 2* 基因(NM_000059.3)外显子 2~27 及外显子-内含子连接区、UTR 区(非翻译区)和启动子区的点突变和插入缺失突变。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传解读原则,基于人群数据、计算数据、功能数据、共分离数据等证据将变异分为 5 类,包括良性、疑似良性、意义不明确、疑似致病和致病变异,本文提及的 gBRCAm 为疑似致病和致病变异。对检出的疑似致病或致病变异进行一代测序验证。采用 MLPA 对分析软件输出的大片段重排(large rearrangement, LR)进行验证。

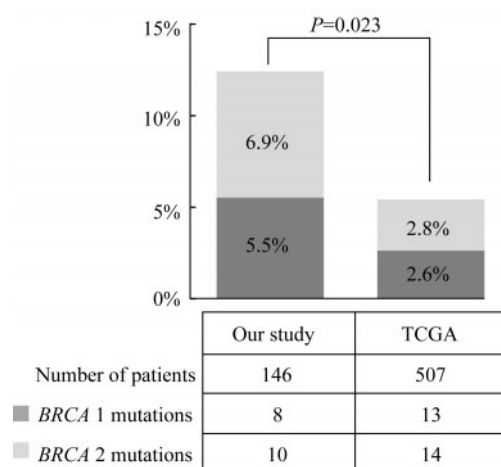
临床资料 收集乳腺癌患者一般临床资料和组织病理资料,包括发病年龄、确诊时肿瘤发生部位、前哨和腋窝淋巴结状态、组织学分级、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕酮受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)。

统计学方法 数据分析采用 SPSS 23.0 软件。计数资料以率表示。采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验比较 gBRCAm 在乳腺癌中的分布,探讨其与临床特征的关系。所有均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

胚系 *BRCA 1/2* 基因变异在乳腺癌中的分布 在 146 例乳腺癌患者中,检出 18 例患者携带 gBRCAm,人群变异频率为 12.3% ,其中 8 例发生 *BRCA 1* 基因变异,10 例发生 *BRCA 2* 基因变异。

在癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中乳腺癌患者携带 gBRCAm 频率为 5.3% ^[9]。本研究中乳腺癌患者携带 gBRCAm 的频率显著高于 TCGA 数据库报道($P=0.023$),且携带 *BRCA 1* 和 *2* 基因变异频率分别为 5.5% 和 6.9% ,分布无明显偏向(图 1)。

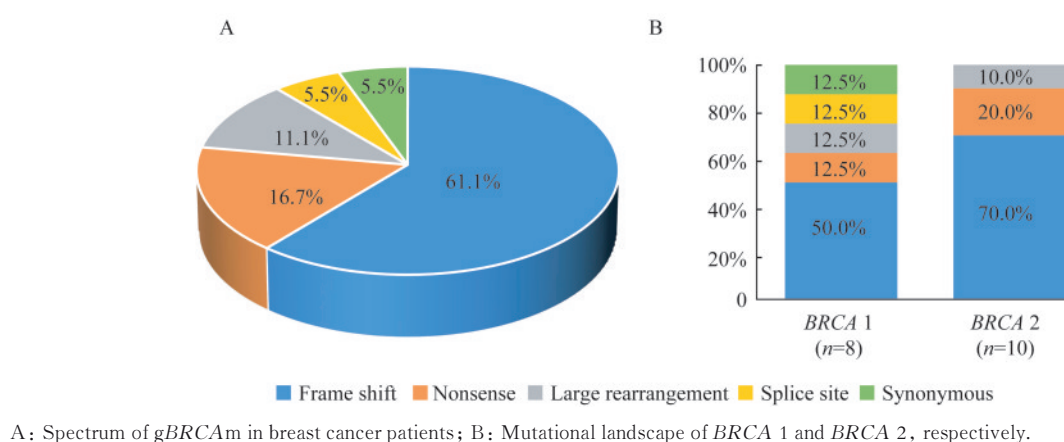


TCGA: The Cancer Genome Atlas.

图 1 不同研究中乳腺癌患者携带 gBRCAm 的频率

Fig 1 Prevalence of gBRCAm from patients with breast cancer in different studies

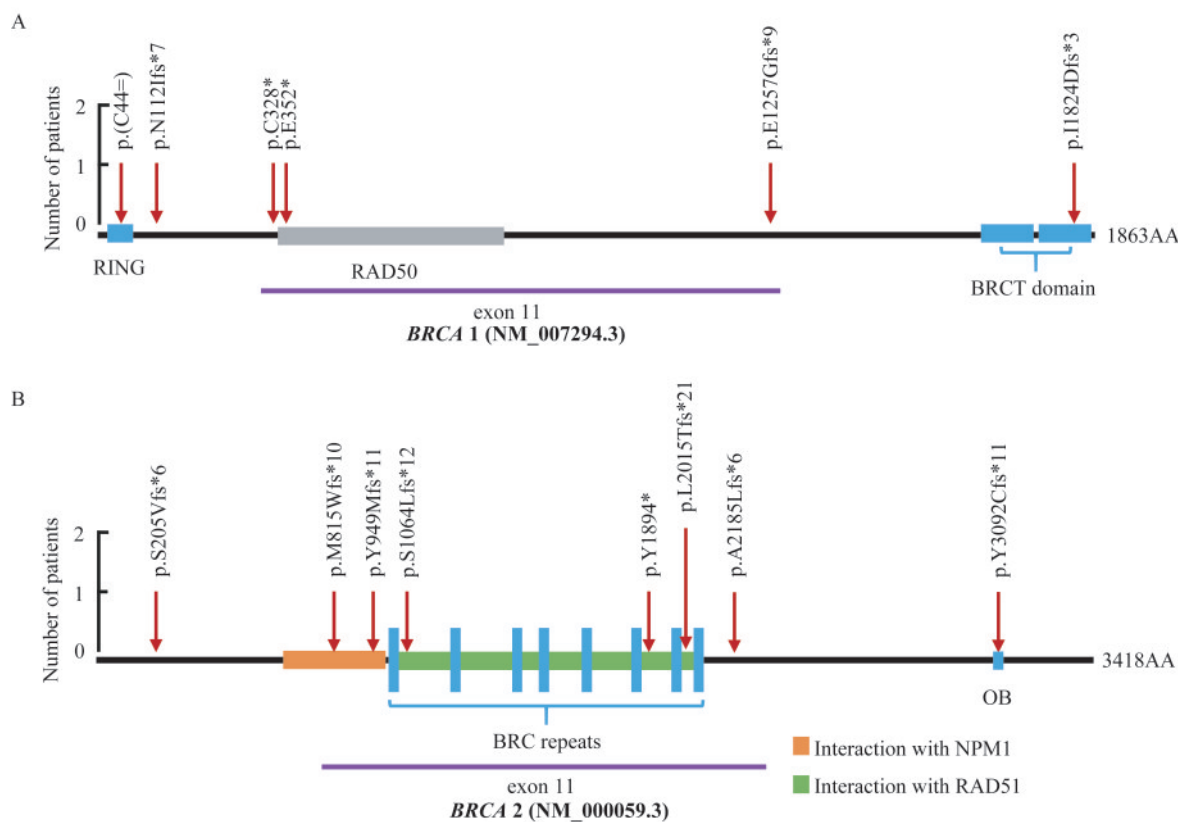
胚系 *BRCA 1/2* 基因变异分布和类型特征 94.4% (17/18) 的变异发生于外显子,仅 5.6% (1/18) 的变异发生于内含子剪接区。 16.7% (3/18) 的肿瘤患者携带的变异发生于 *BRCA 1* 基因的外显子 11, 38.9% (7/18) 的肿瘤患者携带的变异发生于 *BRCA 2* 基因的外显子 11,乳腺癌患者携带的变异多见于 *BRCA 2* 基因的外显子 11。在检出的 18 个不同变异中,移码突变是最主要的变异类型(61.1%),无义突变、大片段重排和剪接突变比例分别为 16.7% 、 11.1% 和 5.5% ,检出 1 例(5.5%)同义突变(图 2A)。*BRCA 1* 基因中检出 5 种不同类型的变异,而 *BRCA 2* 基因中仅检出 3 种不同类型的变异(图 2B)。在 *BRCA 1* 和 *BRCA 2* 基因上各检出 1 例 LR 携带者,均为大片段缺失。在检出的变异中,乳腺癌患者携带 *BRCA 2* 基因 c.5682C>G 的频率最高,但未发现热点或潜在始祖突变,其中 NM_000059.3:c.6043_6055del13C 为新发现变异,未见其他文献和 ClinVar 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>)报道。变异在蛋白功能和结合域的分布如图 3A 和 3B 所示,大部分变异发生于 *BRCA 1* 和 *BRCA 2* 蛋白的重要功能区和结构域上。



A: Spectrum of gBRCAm in breast cancer patients; B: Mutational landscape of BRCA 1 and BRCA 2, respectively.

图2 乳腺癌患者胚系 BRCA 1/2 基因变异类型和分布

Fig 2 Variation type and distribution of gBRCAm in breast cancer patients



A: Locations of germline mutations in BRCA 1; B: Locations of germline mutations in BRCA 2

图3 胚系 BRCA 1/2 基因变异在蛋白功能和结合域的分布

Fig 3 Distributions of gBRCAm in functional domains and protein binding regions

胚系 BRCA 1/2 基因变异与乳腺癌临床和病理特征的关系 146 例乳腺癌患者中,收集到 94 例患者的一般临床资料和组织病理资料。在不同乳腺癌人群中胚系 BRCA 1/2 基因变异情况存在差异,胚系 BRCA 1/2 基因变异多见于早发乳腺癌($P < 0.001$)、肿瘤家族史($P = 0.008$)、双侧乳腺癌($P = 0.001$)和三阴性乳腺癌($P = 0.025$),且 BRCA 1 基因

变异与三阴性乳腺癌发生密切相关($P = 0.007$, 表 1)。进一步分析发现胚系 BRCA 1/2 基因变异与肿瘤分级($P = 0.031$)、PR 状态($P = 0.040$)和 HER2 状态($P = 0.039$)相关,但与前哨和腋窝淋巴结转移($P = 0.048$ 和 0.085)和 ER 状态($P = 0.260$)无关(表 2)。在 ER 和 PR 阳性组中,携带 BRCA 2 基因变异的乳腺癌患者显著多于携带 BRCA 1 基因变异的患者

($P=0.041$ 和 $P=0.026$)。 *BRCA* 1 基因变异携带患者中,三阴型和 Luminal B 型分别为 75% 和 25%,而 *BRCA* 2 基因变异携带患者中,57.1% 为 Luminal B 型,28.6% 为 Luminal A 型,14.3% 为 HER2 表达型。

表 1 不同乳腺癌人群中胚系 *BRCA* 1/2 基因变异情况

Tab 1 Status of gBRCAm in breast cancer patients in different categories [n(%)]						
Categories	Non-carriers (n=79)	gBRCA 1/2 carriers (n=15)	gBRCA 1 carriers (n=8)	gBRCA 2 carriers (n=7)	P_1	P_2
Early-age onset breast cancer (≤ 35 y)						
Yes	3 (3.8)	6 (40.0)	2 (25.0)	4 (57.1)	<0.001	0.315
No	76 (96.2)	9 (60.0)	6 (75.0)	3 (42.9)		
Familial cancer history						
Yes	6 (7.6)	5 (33.3)	2 (25.0)	3 (42.9)	0.008	0.464
No	66 (83.5)	10 (66.7)	6 (75.0)	4 (57.1)		
Unknown	7 (8.9)	0 (0)	—	—		
Bilateral breast cancer						
Yes	1 (1.3)	4 (26.7)	1 (12.5)	3 (42.9)	0.002	0.282
No	78 (98.7)	11 (73.3)	7 (87.5)	4 (57.1)		
Triple-negative breast cancer						
Yes	12 (15.2)	6 (40.0)	6 (75.0)	0 (0)	0.025	0.007
No	67 (84.8)	9 (60.0)	2 (25.0)	7 (100.0)		

P_1 : Non-carriers vs. gBRCA 1/2 carriers; P_2 : gBRCA 1 carriers vs. gBRCA 2 carriers.

表 2 乳腺癌患者胚系 *BRCA* 1/2 基因变异与肿瘤病理特征的关系

Tab 2 Associations of clinicopathological characteristics with gBRCAm in breast cancer patients [n(%)]						
Characteristics	Non-carriers (n=79)	gBRCA 1/2 carriers (n=15)	gBRCA 1 carriers (n=8)	gBRCA 2 carriers (n=7)	P_1	P_2
Tumour grade						
I	9 (11.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.031	—
II	24 (30.4)	1 (6.7)	0 (0)	1 (14.3)		
III	38 (48.1)	12 (80.0)	6 (75.0)	6 (85.7)		
Unknown	8 (10.1)	2 (13.3)	2 (25.0)	0 (0)		
Sentinel lymph node						
Positive	33 (41.8)	8 (53.3)	3 (37.5)	5 (71.4)	0.408	0.315
Negative	46 (58.2)	7 (46.7)	5 (62.5)	2 (28.6)		
Axillary lymph node						
Positive	24 (30.4)	8 (53.3)	3 (37.5)	5 (71.4)	0.085	0.315
Negative	55 (69.6)	7 (46.7)	5 (62.5)	2 (28.6)		
PR status						
Positive	47 (59.5)	4 (26.7)	0 (0)	4 (57.1)	0.040	0.026
Negative	32 (40.5)	11 (73.3)	8 (100.0)	3 (42.9)		
ER status						
Positive	54 (68.4)	8 (53.3)	2 (25.0)	6 (85.7)	0.260	0.041
Negative	25 (31.6)	7 (46.7)	6 (75.0)	1 (14.3)		
HER-2 status						
Positive	30 (38.0)	1 (6.7)	0 (0)	1 (14.3)	0.039	0.467
Negative	49 (62.0)	14 (93.3)	8 (100.0)	6 (85.7)		
Ki67 status						
$\geq 15\%$	66 (83.5)	15 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)	—	—
$< 15\%$	13 (16.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

P_1 : Non-carriers vs. gBRCA 1/2 carriers; P_2 : gBRCA 1 carriers vs. gBRCA 2 carriers.

讨 论

BRCA 1/2 基因属于抑癌基因,其编码蛋白参与DNA损伤修复、基因转录调控和细胞周期调节等多种细胞生命活动过程。基因功能缺陷会增加乳腺癌的发生风险。目前国内有多项针对乳腺癌患者*BRCA 1/2*基因变异的研究,但不同研究中的*BRCA 1/2*基因变异特征以及其与临床特征间的关系存在一定差异^[10-15],这与入组患者的疾病背景差异有关,因此本中心希望通过区域性数据的积累和研究,建立区域化的*BRCA 1/2*基因变异特征数据库。本研究采用NGS检测146例未经筛选的乳腺癌患者*gBRCAm*,分析乳腺癌*gBRCAm*类型和分布情况,研究其与临床特征的关系,为患者的精准诊疗积累相关人群数据。

本研究中乳腺癌患者携带*gBRCAm*频率为12.3%,高于数据库报道和其他国内未经筛选的乳腺癌人群^[10-13]。94.4%变异发生于外显子区域,移码变异、无义变异和大片段重排是最常见的致病和疑似致病的变异类型。检出的大部分变异处于*BRCA 1*和*BRCA 2*蛋白的重要功能区 and 结构域。*BRCA 1*蛋白由N末端RING区(外显子2~7)、多蛋白结合点和功能区(外显子11~13)和C末端BRCT区(外显子16~24)^[16]。本研究中16.7%变异发生于*BRCA 1*基因的外显子11,该区域发生的变异可能影响*BRCA 1*蛋白参与DNA修复、细胞周期或核定位的功能,与早发乳腺癌和卵巢癌相关^[14]。*BRCA 2*蛋白由DNA结合区、3个寡核苷酸结合区、塔区、8个BRC重复区、N末端PALB2结合区和C末端RAD51结合区构成^[16]。38.9%变异发生于*BRCA 2*基因的外显子11,该区域发生的变异可能影响同源重组过程中其与RAD51蛋白的相互作用^[14]。研究显示*BRCA 1*基因发生LR多于*BRCA 2*基因^[17],而本研究在*BRCA 1*基因和*BRCA 2*基因各发生了1例LR,由于入组患者人数少未发现这种偏向。*BRCA 1*基因发生LR多于*BRCA 2*基因的主要原因在于Alu介导的HR是导致LR的主要机制,且*BRCA 1*基因中Alu密度高于*BRCA 2*基因^[18-19]。女性罹患乳腺癌的风险随*BRCA 1/2*基因变异类型、发生位置改变而改变^[20]。

本研究中40%携带*gBRCAm*的乳腺癌患者确

诊的平均年龄在35岁以下,低于未携带变异患者。低分化级别乳腺癌、三阴性乳腺癌和双侧乳腺癌患者多携带*gBRCAm*,在不同淋巴结状态的患者中差异无统计学意义,与其他研究报道一致^[10,15]。*BRCA 1*基因变异在三阴性乳腺癌的比例高达33.3%;激素受体表达在携带*gBRCAm*的乳腺癌中差异较大。研究报道,*BRCA 1*基因抑制ER在乳腺癌和前列腺癌细胞中的表达^[21],因此本研究中*BRCA 1*基因变异倾向于ER、PR阴性表达,而*BRCA 2*基因变异倾向于ER、PR阳性表达,而HER-2在亚组分析中倾向于阴性表达。

综上,本研究通过NGS检测中国区域性人群未经筛选的乳腺癌患者*gBRCAm*特征,研究*gBRCAm*与乳腺癌临床特征的关系。本研究纳入乳腺癌患者例数较少,*gBRCAm*组和不同突变亚组的例数较少,可能造成研究结果的偏倚;本研究为单中心研究,无法全面勾勒中国人群*gBRCAm*,仅能作为区域性特征的研究,因此需要多中心研究积累中国人群数据库。我们正在不断累积乳腺癌患者*gBRCAm*的数据,深入研究不同癌肿的变异图谱,并联合患者不同治疗方式进行全面分析,以期为患者个体精准诊疗和癌症风险评估等奠定基础。

作者贡献声明 黄斐 样本检测,数据统计,论文构思、撰写和修订。陈馨宁,郁俐 样本检测。姜惠琴,史庭燕 患者入组,临床资料收集。沈敏娜 样本收集。潘柏申,王蓓丽,郭玮 研究指导。张春燕 实验设计,论文修改和指导。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] BARNES DR, ROOKUS MA, MCGUFFOG L, et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants[J]. *Genet Med*, 2020, 22(10):1653-1666.
- [2] DALY MB, PAL T, BERRY MP, et al. Genetic/Familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1):77-102.
- [3] PUJOL P, BARBERIS M, BEER P, et al. Clinical practice

- guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing[J].*Eur J Cancer*,2021,146:30-47.
- [4] KIM DS, CAMACHO CV, KRAUS WL. Alternate therapeutic pathways for PARP inhibitors and potential mechanisms of resistance[J].*Exp Mol Med*,2021,53(1):42-51.
- [5] T'KINT DE ROODENBEKE MD, PONDE N, BUISSET L, *et al.* Management of early breast cancer in patients bearing germline BRCA mutations[J].*Semin Oncol*,2020,47(5):243-248.
- [6] LIU M, XIE F, LIU M, *et al.* Association between BRCA mutational status and survival in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J].*Breast Cancer Res Treat*,2021,186(3):591-605.
- [7] 中国医师协会精准治疗委员会乳腺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国乳腺癌患者BRCA1/2基因检测与临床应用专家共识(2018年版)[J].*中国癌症杂志*,2018,28(10):787-798.
- [8] GRADISHAR WJ, MORAN MS, ABRAHAM J, *et al.* NCCN Guidelines® Insights: breast cancer, version 4.2021[J].*J Natl Compr Canc Netw*,2021,19(5):484-493.
- [9] VIDULA N, RICH TA, SARTOR O, *et al.* Routine plasma-based genotyping to comprehensively detect germline, somatic, and reversion BRCA mutations among patients with advanced solid tumors[J].*Clin Cancer Res*,2020,26(11):2546-2555.
- [10] ZHANG J, SUN J, CHEN J, *et al.* Comprehensive analysis of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in a large cohort of 5931 Chinese women with breast cancer[J].*Breast Cancer Res Treat*,2016,158(3):455-462.
- [11] CHEN B, ZHANG G, LI X, *et al.* Comparison of BRCA versus non-BRCA germline mutations and associated somatic mutation profiles in patients with unselected breast cancer[J].*Aging (Albany NY)*,2020,12(4):3140-3155.
- [12] GAO X, NAN X, LIU Y, *et al.* Comprehensive profiling of BRCA1 and BRCA2 variants in breast and ovarian cancer in Chinese patients[J].*Hum Mutat*,2020,41(3):696-708.
- [13] SUN J, MENG H, YAO L, *et al.* Germline mutations in cancer susceptibility genes in a large series of unselected breast cancer patients[J].*Clin Cancer Res*,2017,23(20):6113-6119.
- [14] LI G, GUO X, TANG L, *et al.* Analysis of BRCA1/2 mutation spectrum and prevalence in unselected chinese breast cancer patients by next-generation sequencing[J].*J Cancer Res Clin Oncol*,2017,143(10):2011-2024.
- [15] LANG GT, SHI JX, HU X, *et al.* The spectrum of BRCA mutations and characteristics of BRCA-associated breast cancers in china: screening of 2,991 patients and 1,043 controls by next-generation sequencing[J].*Int J Cancer*,2017,141(1):129-142.
- [16] ROY R, CHUN J, POWELL SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection[J].*Nat Rev Cancer*,2011,12(1):68-78.
- [17] CAO WM, ZHENG YB, GAO Y, *et al.* Comprehensive mutation detection of BRCA1/2 genes reveals large genomic rearrangements contribute to hereditary breast and ovarian cancer in chinese women[J].*BMC Cancer*,2019,19(1):551.
- [18] SLUITER MD, VAN RENSBURG EJ. Large genomic rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes: review of the literature and report of a novel BRCA1 mutation[J].*Breast Cancer Res Treat*,2011,125(2):325-349.
- [19] EWALD IP, RIBEIRO PL, PALMERO EI, *et al.* Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2: a literature review[J].*Genet Mol Biol*,2009,32(3):437-446.
- [20] REBBECK TR, MITRA N, WAN F, *et al.* Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer[J].*JAMA*,2015,313(13):1347-1361.
- [21] FAN S, MA YX, WANG C, *et al.* Role of direct interaction in BRCA1 inhibition of estrogen receptor activity[J].*Oncogene*,2001,20(1):77-87.

(收稿日期:2021-08-18; 编辑:段佳)