

# 140 例中国遗传高风险乳腺癌患者 BRCA1 和 BRCA2 基因突变研究

杨柳春<sup>1</sup> 刘晓静<sup>1</sup> 靳彦文<sup>2</sup> 进淑娟<sup>1</sup> 韩小伟<sup>1</sup> 庞汉民<sup>1</sup> 李建鹏<sup>1</sup> 孟迪<sup>1</sup> 左思<sup>1</sup>  
公彦栋<sup>1</sup> 曹诚<sup>2</sup> 黄焰<sup>1</sup> 姜军<sup>3</sup>

**【摘要】 目的** 探索中国遗传高风险乳腺癌患者 BRCA1 和 BRCA2 突变情况。**方法** 本研究为探索性研究,按照纳入标准选择 2014 年 9 月至 2016 年 6 月就诊解放军 307 医院乳腺外科的遗传高风险乳腺癌患者 140 例,按免疫组织化学结果分为三阴性乳腺癌组(35 例)和非三阴性乳腺癌组(105 例),运用二代测序对入组患者 BRCA1 和 BRCA2 的 49 个外显子及其邻近部分内含子序列进行检测,对检测到的致病突变与乳腺癌信息中心(BIC)、ClinVar 数据库中进行对照确定是否为新发现致病突变。采用  $\chi^2$  检验分析致病突变在三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌组中的分布差异。**结果** BRCA1/2 致病突变率为 21.4% (30/140),其中 BRCA1 致病突变率为 7.9% (11/140),BRCA2 致病突变率为 13.6% (19/140)。20 个突变位点(BRCA1 基因上的 17\_18delAA,1535\_1536insATGA,2013\_2014insGT,3266delT,3458delT。BRCA2 基因上的 1527delA,2059\_2063delGATTA,2440delC,3919G>T,5461dupA,6304delG,6368dupA,6446\_6447insTA,6552delG,8016dupA,8800C>T,8942\_8943delAA,8899delA,9070\_9073delAACA,9274\_9277delTATT)在 BIC、ClinVar 数据库均未见报道,并发现 1 例患者携带 BRCA1 c.5470\_5477delTGCCCAAT。三阴性遗传高风险性乳腺癌患者携带 BRCA1/2 致病突变率为 34.3% (12/35),高于非三阴性者的 17.1% (18/105) ( $\chi^2=4.582, P=0.032$ )。三阴性乳腺癌组中 BRCA1 致病突变率 31.4% (11/35),非三阴性组为 0(0/105),组间差异有统计学意义 ( $\chi^2=31.604, P<0.001$ );三阴性乳腺癌组中 BRCA2 致病突变为 2.9% (1/35),非三阴性组为 17.1% (18/105),组间差异也无统计学意义 ( $\chi^2=3.430, P=0.064$ )。**结论** 新发现的 20 个突变位点可能为中国人特有,丰富了中国人人群 BRCA1 和 BRCA2 突变谱。BRCA1 c.5470\_5477delTGCCCAAT 有可能成为中国人的始祖突变,但仍需后续扩大样本量进一步证实。遗传高风险乳腺癌患者 BRCA1 和 BRCA2 突变情况值得关注,尤其是三阴性乳腺癌患者。三阴性遗传高风险乳腺癌患者 BRCA1 致病突变率较高。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 基因, BRCA1; 基因, BRCA2; 突变

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A

## BRCA1 and BRCA2 mutations of 140 Chinese breast cancer patients with genetic high risk

Yang Liuchun<sup>1</sup>, Liu Xiaojing<sup>1</sup>, Jin Yanwen<sup>2</sup>, Jin Shujuan<sup>1</sup>, Han Xiaowei<sup>1</sup>, Pang Hanmin<sup>1</sup>, Li Jianpeng<sup>1</sup>, Meng Di<sup>1</sup>, Zuo Si<sup>1</sup>, Gong Yandong<sup>1</sup>, Cao Cheng<sup>2</sup>, Huang Yan<sup>1</sup>, Jiang Jun<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Department of Breast Surgery, 307 Hospital of PLA, Beijing 100071, China; <sup>2</sup>Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China. <sup>3</sup>Department of Breast Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Huang Yan, Email:hy1963@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the BRCA1 and BRCA2 mutations in Chinese breast cancer patients with genetic high risk. **Methods** This was an exploratory study. According to the inclusion and exclusion standard, 140 breast cancer patients with genetic high risk in 307 Hospital of PLA from September 2014 to June 2016 were selected as objects. According to the immunohistochemical results, the patients were divided into triple negative breast cancer (TNBC) group (35 cases) and non-TNBC group (105 cases). The next-generation sequencing was used to test the sequences of 49 exons and adjacent parts in BRCA1 and

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2017.02.002

基金项目:中国健康促进基金资助项目;军事医学科学院创新基金(2013ZHYX012)

作者单位:100071 北京,解放军 307 医院乳腺外科<sup>1</sup>;100850 北京,军事医学科学院生物工程研究所<sup>2</sup>;400038 重庆,第三军医大学附属西南医院乳腺外科

通信作者:黄焰,Email:hy1963@126.com

BRCA2 of these patients. The detected pathogenic mutations were compared with the mutations recorded in Breast Cancer Information Core (BIC) and ClinVar databases to screen the newly discovered ones.  $\chi^2$  test was used to analyze the difference of pathogenic mutation rates between TNBC group and non-TNBC group.

**Results** The mutation rate of BRCA1/2 was 21.4% (30/140), including 7.9% (11/140) in BRCA1 and 13.8% (19/140) in BRCA2. There were 20 new mutations (17\_18delAA, 1535\_1536insATGA, 2013\_2014insGT, 3266delT, 3458delT in BRCA1, and 1527delA, 2059\_2063delGATTA, 2440delC, 3919G>T, 5461dupA, 6304delG, 6368dupA, 6446\_6447insTA, 6552delG, 8016dupA, 8800C>T, 8942\_8943delAA, 8899delA, 9070\_9073delAACA, 9274\_9277delTATT in BRCA2), which had never been reported in BIC and ClinVar databases. BRCA1 c. 5470\_5477delTGCCCAAT was found in one patient. The frequency of BRCA1/2 mutation in TNBC patients was 34.3% (12/35), significantly higher than 17.1% (18/105) in non-TNBC patients ( $\chi^2 = 4.582$ ,  $P = 0.032$ ). BRCA1 mutation rate was 31.43% (11/35) in TNBC patients, 0 (0/105) in non-TNBC patients, indicating a significant difference between two groups ( $\chi^2 = 31.604$ ,  $P < 0.001$ ). BRCA2 mutation rate was 2.86% (1/35) in TNBC patients, 17.14% (18/105) in non-TNBC patients, indicating no significant difference between two groups ( $\chi^2 = 3.430$ ,  $P = 0.064$ ). **Conclusions** Twenty newly discovered mutations may be unique in Chinese population, which enriches the spectrum of BRCA1/2 mutations in Chinese people. BRCA1 c. 5470\_5477delTGCCCAAT may be the founder mutation in Chinese, which needs to be further confirmed. The doctors should pay attention to BRCA1/2 mutations in breast cancer patients with genetic high risk, especially in TNBC patients. TNBC patients with genetic high risk have relatively high mutation rate of BRCA1.

**【Key words】** Breast neoplasms; Genes, BRCA1; Genes, BRCA2; Mutation

乳腺癌已经成为全球女性发病率最高的恶性肿瘤,在中国恶性肿瘤中其发病率与死亡率均位居前列。BRCA 基因在遗传高风险乳腺癌患者中具有较高的突变率,目前,欧美国家已将对遗传高风险人群进行 BRCA1 和 BRCA2 检测列为筛查项目,并对突变携带者进行预防性干预<sup>[1-2]</sup>。相关研究证实 BRCA1 和 BRCA2 在不同人种间突变率及突变位点具有明显差异<sup>[3]</sup>。目前,国内相关研究普遍存在样本量小或仅为热点检测等问题,尚未建立起完善的中国人 BRCA1 和 BRCA2 突变库。本研究采用二代测序及生物信息分析对 140 例遗传高风险乳腺癌患者进行 BRCA1 和 BRCA2 突变检测,探讨突变情况。丰富中国人 BRCA1/2 突变谱,为中国乳腺癌遗传咨询、高危健康人群筛查提供一定依据。

## 材料与方法

### 一、研究对象

本研究为探索性研究。选取 2014 年 9 月至 2016 年 6 月就诊于解放军 307 医院乳腺外科的遗传高风险乳腺癌患者 140 例。遗传高风险乳腺癌患者需要满足下列条件之一:(1)有乳腺癌或卵巢癌家族史(一、二级亲属中至少有 1 人罹患乳腺癌或卵巢癌);(2)早发性乳腺癌(确诊年龄  $\leq 35$  岁);(3)双侧乳腺癌(包括同侧乳腺两个及以上原发性病灶);(4)合并有卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌;(5)男性乳腺癌。入组患者特点:中位发病年龄为 35 岁(23~75 岁),73 例患者有乳腺癌或卵巢癌家族史,74 例患者为早发性乳腺癌,23 例患者为

双侧乳腺癌,7 例患者为男性乳腺癌(部分患者同时符合 2 条或多条入组条件)。本研究 140 例遗传高风险性乳腺癌患者按免疫组织化学分组为三阴性乳腺癌组(包括有一侧或一个病灶为三阴性的双侧乳腺癌患者)35 例、非三阴性乳腺癌组 105 例。获得患者知情同意后抽取外周静脉血 5 ml 至于含枸橼酸钠的抗凝管中,于  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存备用。本研究由第三军医大学第一附属医院牵头,并获得伦理委员会批准[2015 年科研第(12)号]。临床试验注册号:中国乳腺癌高风险人群基因筛查(ChiCTR-EoC-15007126)。

### 二、DNA 提取

取入组患者外周血 5 ml,使用 TIANamp Genomic DNA Kit 血液 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司),参照试剂盒说明提取 DNA。

### 三、BRCA 1/2 基因突变检测

按照 Illumina 标准操作流程制备 DNA 小片段文库。按照 Roche NimbleGen SeqCap EZ Choice 标准操作流程制备外显子文库,扩增富集后的外显子文库使用 Agilent 2100 Bioanalyzer 进行插入片段大小检测,并使用实时荧光核算定量(real-time quantitative PCR, RT-qPCR)检测系统进行文库上机前定量检测。最后用 Illumina HiSeq 2500 进行 PE100 测序,测序深度均达到 300X 以上。

检测范围包括 BRCA1(转录本:NM\_007294)和 BRCA2(转录本:NM\_000059) 2 个基因的 49 个外显子及与其相邻内含子的部分非编码区序列,约 1.6 万个位点(碱基)。

### 四、信息分析

核酸序列位置编码依据国际通用的人类基因组

变异协会(Human Genome Variation Society, HGVS)命名法,遗传信息解读标准依据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)原则。检测到的致病突变位点与乳腺癌信息中心(Breast Cancer Information Core, BIC)数据库([http://www.nhgri.nih.gov/Intramural\\_research/Lab\\_transfer/Bic/](http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/))、ClinVar 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)进行对照,确定是否为新发现突变位点。

### 五、统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件, BRCA1/2 突变比例采用率或百分比进行描述, BRCA1/2 总突变率、BRCA1 突变率和 BRCA2 突变率在三阴性乳腺癌组和非三阴性乳腺癌组间比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.050$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、BRCA1/2 致病突变检出情况

140 例遗传高风险乳腺癌患者中检测到携带致病突变率为 21.4% (30/140)。发现 20 个新的突变位点, 并发现 1 例患者携带 BRCA1 c. 5470\_5477delTGCCCAAT。140 例遗传高风险乳腺癌患者(部分患者同时符合 2 条或多条入组条件)中有家族史的患者致病突变携带率为 27.4% (20/73); 早发性乳腺癌患者致病突变携带率为 20.3% (15/74); 双侧乳腺癌患者致病突变携带率为 30.4% (7/23); 7 例男性乳腺癌患者中 1 例携带致病突变。

### 二、BRCA1 致病突变位点分析

140 例患者中检测到 11 例 (7.9%) 患者携带 BRCA1 致病突变, 核酸改变、氨基酸改变、在 BIC 和 ClinVar 数据库中报道次数及携带者特征见表 1。2 例突变 (c. 4357+1G>A, c. 5074+2T>C) 位于外显子与内含子拼接区, 分别位于 13、17 号内含子起始部。9 例为外显子区的碱基丢失或插入性突变, 引

起移码突变或无义突变, 影响 BRCA1 蛋白生物学功能, 其中 5 例突变在 BIC 和 ClinVar 数据库均未报道过, 为新发现致病突变。

### 三、BRCA2 致病突变位点分析

140 例患者中检测到 19 例 (13.6%) 患者携带 BRCA2 致病突变, 核酸改变、氨基酸改变、在 BIC 和 ClinVar 数据库中报道次数及携带者特征见表 2。3 例 (c. 3919G>T, c. 7133C>G, c. 8800C>T) 为无义突变, 导致 BRCA2 蛋白发生截短, 其中 2 例 (c. 3919G>T, c. 8800C>T) 为新发现致病突变。16 例为外显子区的碱基丢失或插入性突变, 均引起移码突变, 其中 13 例突变在 BIC 和 ClinVar 数据库均未报道过, 为新发现致病突变。

### 四、BRCA1/2 致病突变在三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌患者中分布情况

三阴性乳腺癌组携带 BRCA1/2 致病突变率 34.3% (12/35), 非三阴性乳腺癌组为 17.14% (18/105), 组间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.582, P = 0.032$ )。三阴性乳腺癌组中 BRCA1 致病突变 11 例 (31.4%, 11/35), 非三阴性乳腺癌组中 BRCA1 致病突变 0 例, 组间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 31.604, P < 0.001$ ); 三阴性乳腺癌组中 BRCA2 致病突变 1 例 (2.9%, 1/35), 非三阴性乳腺癌组中 BRCA2 致病突变 18 例 (17.1%, 18/105), 组间比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.430, P = 0.064$ )。

## 讨 论

BRCA1 含有 24 个外显子, 其中外显子 1 和 4 以外的 22 个外显子参与编码 BRCA1 蛋白。BRCA2 含有 27 个外显子, 参与编码 BRCA2 蛋白。BRCA1/2 蛋白在 DNA 损伤修复、细胞周期调节、基因转录激活、染色质稳定等方面发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。BRCA1/2 已经证实为乳腺癌的易感基因, 常见的致病突变主要为移码突变和无义突变, 基因突变以常

表 1 11 例乳腺癌患者 BRCA1 突变特点及临床特征

核酸改变	外显子号	氨基酸改变	BIC 库报道(次)	ClinVar 库报道(次)	确诊年龄(岁)	家族史	三阴性乳腺癌
17_18delAA	2	Leu6fs	0	0	52/57 <sup>a</sup>	有	是
1535_1536insATGA	10	Leu512-H513delinsLX	0	0	32	无	是
2013_2014insGT	10	Lys672fs	0	0	28	有	是
3266delT	10	Leu1089fs	0	0	35	无	是
3288_3289delTT	10	Gln1096fs	6	4	39	有	是
3458delT	10	Leu1153fs	0	0	49	有	是
4749_4750delAG	15	Arg1583fs	1	4	26	无	是
5521delA	23	Ser1841fs	1	4	48	有	是
5470_5477delTGCCCAAT	23	Ile1824fs	2	6	35	有	是
4357+1G>A	拼接	-	22	10	38	有	是
5074+2T>C	拼接	-	1	3	47	有	是

注: BRCA 表示乳腺癌易感基因; <sup>a</sup> 表示双侧乳腺癌患者两次确诊乳腺癌的年龄



表 2 19 例乳腺癌患者 BRCA2 突变特点及患者临床特征

核酸改变	外显子号	氨基酸改变	BIC 库报道(次)	ClinVar 库报道(次)	确诊年龄(岁)	家族史	三阴性乳腺癌
1527delA	10	Arg509fs	0	0	33	无	否
2059_2063delGATTA	11	Asp687fs	0	0	34	无	否
2440delC	11	Pro814fs	0	0	43	有	否
2806_2809delAAAC	11	Lys936fs	23	18	35	有	否
3919G>T	11	Glu1307X	0	0	46/61 <sup>a</sup>	无	否
5461dupA	11	Cys1820fs	0	0	27	有	否
6096dupT	11	Ala2032fs	1	4	60	有	否
6304delG	11	Val2102fs	0	0	39	有	否
6368dupA	11	Glu2123fs	0	0	24	无	否
6402_6406delTAACT	11	Asn2134fs	1	12	43	有	否
6446_6447insTA	11	Ile2149fs	0	0	31	有	否
6552delG	11	Gln2184fs	0	0	55 <sup>b</sup>	无	否
7133C>G	14	Ser2378X	1	6	35	有	否
8016dupA	18	Ile2672fs	0	0	33	有	否
8800C>T	22	Gln2934X	0	0	26/36 <sup>a</sup>	有	否
8942_8943delAA	22	Glu2981fs	0	0	47	有	否
8899delA	22	Thr2967fs	0	0	35	无	否
9070_9073delAACA	23	Asn3024fs	0	0	43/48 <sup>a</sup>	有	是
9274_9277delTATT	25	Tyr3092fs	0	0	46	有	否

注:BRCA 表示乳腺癌易感基因;<sup>a</sup>表示双侧乳腺癌患者 2 次确诊乳腺癌的年龄;<sup>b</sup>表示患者为男性乳腺癌患者

染色体显性遗传方式遗传给子代<sup>[5]</sup>。本研究共发现了 30 例患者携带 BRCA1/2 致病突变,主要为移码突变和无义突变,其中 20 例致病突变在 BIC、ClinVar 数据库均未报道过,为新发现的致病突变,可能成为中国人群特有的致病突变。

BRCA1 编码的 BRCA1 蛋白中有 2 个 Coiled Coil (c. 3759–3819; c. 4191–4272) 结构域和 2 个 BRCA1 C 端 (BRCA1 C-terminal, BRCT) 结构域 (c. 4926–5169、c. 5268–5526), 其中 Coiled Coil 结构域是 BRCA1 蛋白与 BRCA2 相关蛋白 (partner and localizer of BRCA2, PALB2) 的蛋白结合区域, BRCT 结构域是 BRCA1 蛋白与 BACH1、CtIP、P53 等磷酸蛋白结合的区域,与其共同发挥 DNA 修复的功能<sup>[6]</sup>。本研究检测到 9 例位于 BRCA1 外显子区的致病突变均位于这 4 个重要结构域上游或中间,均为移码突变或无义突变,均会导致 BRCA1 蛋白结构发生改变,使其无法发挥正常的 DNA 修复功能,导致肿瘤发生风险增加。其中 5 例为新发现突变,包括 1 例无义突变和 4 例移码突变。携带 BRCA1 c. 5470\_5477delTGCCCAAT 突变的患者 35 岁确诊乳腺癌,其姐姐患双侧乳腺癌 (于 35 岁确诊右乳腺癌, 43 岁确诊左乳腺癌),检测到携带相同突变,该突变在 BIC 中报道 2 次, ClinVar 中报道 6 次,均提示为致病突变。2004 年,一项针对中国上海人的研究中,在 645 例患者中发现 2 例独立的患者携带该突变<sup>[7]</sup>。2007 年,一项中国的研究,在 247 例遗传性乳腺癌患者中发现 3 例患者携带该突变,同时在 426 例散发性乳腺癌患者中发现 2 例携带该突变的患者<sup>[8]</sup>,结合本研究,认为该突变可能为中国人的始

祖突变,由于本文入组患者较少,需后续扩大样本量进一步研究。本研究检测到 2 例 BRCA1 内含子与外显子拼接区致病突变 c. 4357+1G>A、c. 5074+2T>C,分别位于 13、17 号内含子起始部的剪切供体区,会影响基因的正常剪切,在 BIC 数据库中均有报道,提示为致病突变。c. 5074+2T>C 携带者为 47 岁确诊乳腺癌,其外祖母为乳腺癌患者,该突变在 2004 年一项巴西的乳腺癌研究中被证实为致病突变<sup>[9]</sup>。c. 4357+1G>A 携带者 38 岁确诊乳腺癌,母亲为乳腺癌患者,2012 年一项研究中认为该突变会导致 BRCA1 基因剪切时 13 号外显子被跳跃,并且利用预测软件表明突变最终会导致蛋白截短,影响 BRCA1 蛋白正常功能,是明确的致病突变<sup>[10]</sup>。

BRCA2 指导合成的 BRCA2 蛋白是参与同源重组介导 DNA 双链断裂修复的关键蛋白<sup>[11]</sup>。该蛋白的重要功能结构有 BRC 结构域 (c. 3006–6255)、DNA 结合区 (DNA binding domain, DBD) 的寡核苷酸结合域 (oligonucleotide binding, OB) 2 折叠结构域 (c. 8410–9162) 和 OB3 折叠结构域 (c. 9127–9501),其主要功能是与重组 RAD51 基因结合,发挥对 DNA 双链进行同源重组修复的作用<sup>[12-13]</sup>。本研究检测到 19 例 BRCA2 致病突变位均于 BRC 结构域及 DBD 结合区上游或中间,均为移码突变或无义突变,导致 BRCA2 氨基酸序列发生变化,影响 BRCA2 蛋白正常生物功能。其中 15 例为新发现突变,包括 2 例无义突变和 13 例移码突变。BRCA2 c. 6096dupT 携带者 60 岁确诊乳腺癌,65 岁确诊卵巢癌,患者母亲、姐姐、姨母均为乳腺癌患者,其健康女儿检测到携带相同突变。一项对 651 例中国乳腺癌

和/或卵巢癌患者 BRCA1/2 基因突变的研究中,在 1 例患者中检测到该突变(描述为 c. 6096\_6097insT)<sup>[14]</sup>。该突变目前在 BIC 中报道 1 次,在 ClinVar 中报道 4 次,后续研究中应密切关注其在中国人人群中的分布情况。

本研究中,有乳腺癌或卵巢癌家族史的患者携带 BRCA1/2 致病突变率为 27.40% (20/73),其中 BRCA1 突变率 10.96% (8/73), BRCA2 突变率 16.44% (12/73),致病突变携带率高于笔者之前以及国内其他相关研究<sup>[15-17]</sup>。原因主要为本研究对于家族史限定更严格(仅限一级、二级亲属),其次为本研究检测范围较广(覆盖了外显子及与其相邻近的部分内含子序列)。74 例早发性乳腺癌患者 BRCA1/2 致病突变携带率为 20.27% (15/74),这一结果与国内宋传贵、黄隽等研究结果不一致<sup>[17-19]</sup>。原因主要在于对早发性乳腺癌定义不统一,本研究早发性乳腺癌为首次确诊年龄≤35 岁的乳腺癌患者,其次是该研究入组患者主要为上海、湖南地区的居民,本研究患者主要为中国北方地区的居民,基因突变分布有地域性差异。23 例双侧乳腺癌有 7 例(30.43%)携带致病突变,其中 BRCA1 突变 2 例, BRCA2 突变 5 例,携带致病突变的 7 例患者 6 例有乳腺癌或卵巢癌家族史。7 例男性乳腺癌患者检测到 1 例携带致病突变(BRCA2: c. 6552delG),且为新发现突变位点,该患者 53 岁确诊乳腺癌,无乳腺癌或卵巢癌家族史。本研究入组双侧乳腺癌及男性乳腺癌样本量较少,仍需后续扩大样本量继续研究。将本研究 140 例遗传高风险性乳腺癌患者按是否为三阴性乳腺癌进行分组,统计分析发现三阴性乳腺癌组携带 BRCA1/2 致病突变率高于非三阴性组;三阴性乳腺癌组中携带 BRCA1 致病突变率高于非三阴性组,这一结论与李铁灵等<sup>[20-21]</sup>研究结果基本一致。

本研究对 140 例遗传高风险乳腺癌患者进行了 BRCA1/2 突变检测,进一步丰富了中国人人群 BRCA1/2 基因突变谱,检测到相对高频突变 BRCA1: c. 5470\_5477delTGGCCAAT, 该突变有可能成为中国人的始祖突变,但仍需后续扩大样本量进一步证实。遗传高风险乳腺癌患者,尤其是三阴性乳腺癌患者应进行 BRCA1/2 基因检测,并对携带致病基因患者的健康家系成员进行筛查,以确定高危人群并进行密切随访。

## 参 考 文 献

[1] Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer

risk and mortality[J]. JAMA, 2010, 304(9): 967-975.

- [2] 林燕, 孙强. 乳腺癌的风险评估与预防[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2016, 10(2): 101-104.
- [3] Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer[J]. Cancer, 2009, 115(10): 2222-2233.
- [4] Vollebergh MA, Jonkers J, Linn SC. Genomic instability in breast and ovarian cancers: translation into clinical predictive biomarkers[J]. Cell Mol Life Sci, 2012, 69(2): 223-245.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Suter NM, Ray RM, Hu YW, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women from Shanghai China[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004, 13(2): 181-189.
- [8] 胡震, 李文凤, 柳晓义, 等. 中国乳腺癌患者 BRCA1 基因的频发突变 5589del8 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2007, 24(4): 378-381.
- [9] Juliano JL, Fernando RV, José B, et al. BRCA1 mutations in Brazilian patients[J]. Genet Mol Biol, 2004, 27(4): 500-504.
- [10] Thomassen M, Blanco A, Montagna M, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 splicing variants: a collaborative report by ENIGMA consortium members[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(3): 1009-1023.
- [11] Shamoo Y. Structural insights into BRCA2 function[J]. Curr Opin Struct Biol, 2003, 13(2): 206-211.
- [12] Yang H, Jeffrey PD, Miller J, et al. BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure[J]. Science, 2002, 297(5588): 1837-1848.
- [13] Bochkarev A, Bochkareva E. From RPA to BRCA2: lessons from single-stranded DNA binding by the OB-fold[J]. Curr Opin Struct Biol, 2004, 14(1): 36-42.
- [14] Kwong A, Ng EK, Wong CL, et al. Identification of BRCA1/2 founder mutations in Southern Chinese breast cancer patients using gene sequencing and high resolution DNA melting analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e43994.
- [15] 栗辰, 靳彦文, 刘晓静, 等. 家族性乳腺癌和健康遗传高危人群 BRCA1/2 基因突变研究[J]. 生物技术通讯, 2015, 26(4): 118-121.
- [16] 阳泽龙, 靳彦文, 刘晓静, 等. 家族性乳腺癌患者及家系成员乳腺癌易感基因携带情况调查[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(1): 30-34.
- [17] 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.
- [18] 宋传贵, 胡震, 袁文涛, 等. 中国上海家族性乳腺癌 BRCA1 和 BRCA2 基因的突变[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(1): 27-31.
- [19] 黄隽, 唐利立, 胡震, 等. 中国湖南家族性和早发性乳腺癌 BRCA1 和 BRCA2 基因突变分析[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(8): 566-572.
- [20] 李铁灵, 郭海峰, 李华洋. 三阴性年轻乳腺癌患者 BRCA1、Topo II  $\alpha$ 、Bcl-2 表达和预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(2): 231-233.
- [21] 李涌涛, 杨亮, 赵倩, 等. 三阴性乳腺癌患者 BRCA1/2 基因突变检测临床意义分析[J]. 中华肿瘤防治, 2014, 21(22): 1812-1815.

(收稿日期: 2016-11-25)

(本文编辑: 宗贝歌)