

DOI: 10.13376/j.cblls/2020047

文章编号: 1004-0374(2020)04-0366-07

*BRCA*相关乳腺癌概述及在中国人群中的研究进展

陈宏宇¹, 张 钧², 祁 鸣^{1,2*}

(1 浙江大学医学院, 浙江 310012; 2 浙江大学附属邵逸夫医院, 浙江 310012)

摘 要: 乳腺癌是中国女性中最常见的癌症, 其中乳腺癌易感基因 *BRCA* 的突变是引发乳腺癌的重要因素。对中国人群 *BRCA* 突变特点及相关乳腺癌特征进行研究归纳, 并进一步建立相应的检测和治疗标准, 有利于乳腺癌的防治。该文对 *BRCA* 突变相关乳腺癌特点及其在中国人群中的研究进展进行了综述, 希望能为中国乳腺癌的研究与治疗提供一些依据。

关键词: *BRCA1*; *BRCA2*; 乳腺癌; 中国人群

中图分类号: R737.9 **文献标志码:** A

Overview of *BRCA*-related breast cancer and its research progress in Chinese population

CHEN Hong-Yu¹, ZHANG Jun², QI Ming^{1,2*}

(1 Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310012, China;

2 Sir Run Run Shaw Hospital Affiliated to Zhejiang University, Hangzhou 310012, China)

Abstract: Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in Chinese women, and *BRCA* mutations occur frequently in breast cancer. Knowing the characteristics of breast cancer (BC) in Chinese women who carry a *BRCA1/2* mutation and then establishing the preventive and curative criteria, will be beneficial to the prevention and treatment of breast cancer. For this reason, the characteristics of *BRCA*-related breast cancer and its research progress in the Chinese population were reviewed.

Key words: *BRCA1*; *BRCA2*; breast cancer; Chinese population

乳腺癌是大多数国家女性中最常见的恶性肿瘤, 在发展中国家的年龄调整发生率 (age adjusted incidence rate) 约为 73%, 占有所有类型癌症的 23%。根据世界卫生组织 (WHO) 报告显示, 乳腺癌的发病率正在以 2% 的增长速度逐年升高^[1]。中国作为人口大国, 随着社会的发展, 女性的压力也越来越大, 每年乳腺癌的增长速度已经超过世界平均水平, 达到了 3% 以上^[2]。据 2015 年调查显示, 每年约有 260 000 名新发乳腺癌患者被确诊, 造成每年约 70 000 人死亡^[3]。目前乳腺癌研究中的大量数据都只针对高加索人种 (白色人种), 对于华人的乳腺癌研究比较少, 而中国作为乳腺癌大国, 如果能对乳腺癌相关样本数据进行系统性的研究, 更好地了解其突变特异性, 就能对临床上的研究与治疗提供重要的

指导。

研究发现, 10%~15% 的乳腺癌是由遗传基因的突变造成的^[4], 而与乳腺癌的发生密切相关的基因主要包括 *BRCA1*、*BRCA2*、*p53*、*PTEN*、*STK11/LKB1*、*CDH1*^[5]; 另外, *ATM*、*CHECK2*、*BRIPI*、*PALB2* 等基因的突变也会引起乳腺癌的发生。其中, *BRCA1/2* 突变引起的乳腺癌占乳腺癌总数的 5%~10%^[6-8]。而且携带 *BRCA1* 突变的女性终身将有 72% 患乳腺癌的风险, 携带 *BRCA2* 基因突变的女性有 69% 的患

收稿日期: 2020-02-17; 修回日期: 2020-03-11

基金项目: 浙江省科技计划省级重点研发项目计划(2019-C03021); 国家自然科学基金面上项目(81271914); 浙江省医药卫生科技平台项目(青年人才)(2017RC014)

*通信作者: E-mail: mingqi@zju.edu.cn

癌风险, 同时携带 *BRCA1* 和 *BRCA2* 突变者则有 80% 的风险罹患乳腺癌^[9]。除乳腺癌外, *BRCA* 基因的突变主要还会引起卵巢癌的发生, 另外, 也有少部分突变携带者会罹患前列腺癌、皮肤癌和胰腺癌等。

20 世纪 90 年代, *BRCA1*、*BRCA2* 就已经被证实是遗传性乳腺癌和卵巢癌的致病基因^[10-11]。*BRCA1*, 位于 17 号染色体长臂 21 区, 编码一个由 1 863 个氨基酸组成的乳腺癌易感蛋白 BRCA1。BRCA1 主要参与细胞周期调控、DNA 损伤修复、基因转录激活、肿瘤生长抑制等细胞活动^[12](图 1)。该蛋白上的 BRCT 结构域结合其磷酸配体的能力对 BRCA1 肿瘤抑制能力至关重要, 但引起乳腺癌的具体机制目前还不是很明确。*BRCA2*, 位于 13 号染色体长臂 12 区, 由 27 个外显子组成, 编码由 3 418 个氨基酸组成的 BRCA2 蛋白, 该蛋白也被证实在 DNA 损伤修复中起到重要作用。

1 *BRCA*相关乳腺癌在中国人群中的发病特点

与西方国家相比, 中国乳腺癌的发病率相对较低^[13], 2011 年, 国家癌症中心在对来自中国不同地区的乳腺癌病例数据进行统计后表明, 中国女性

乳腺癌年龄标准化发病率为 29/100 000, 显著低于西方人群 120/100 000 的发病率^[14]。但是, 中国乳腺癌发病率从 1993 年起就呈现出逐年增长的趋势。据 2019 年 1 月国家癌症中心发布的最新的全国癌症统计数据显示, 乳腺癌仍然占据中国女性癌症的首要位置, 发病率已经达到 45/100 000^[15]。另外, 除了发病率之外, 各国人群在乳腺癌发病年龄、发病特点等方面也不尽相同。研究发现, 中国女性中 *BRCA* 基因突变携带者患病率要明显低于白人女性^[6-7], 但是发病年龄却要比白人女性提前 10 年^[16]。另外, 中国 *BRCA* 突变携带者到 70 岁患乳腺癌的概率与韩国携带者人群相似^[17], 且中国乳腺癌患者中的 *BRCA* 突变率也接近亚洲人群^[18]。这说明中国人群 *BRCA* 相关乳腺癌的特点与亚洲人群可能比较相似, 但与欧美人群存在比较大的差异, 所以在研究时可更多参考亚洲人群的数据。

乳腺癌分子分型可根据受体的表达分为 4 型^[19]: 三阴性 (TNBC): ER (-)、PR (-)、HER-2 (-); HER-2 过表达型: ER (-) 和 PR (-)、HER-2 (+); 导管 A 型 (luminal A 型): HER-2 (-)、ER (+)、PR (+)、ki-67 (-); 导管 B 型 (luminal B 型): ER (+)、PR (+)、HER-2 (+), ki-67 (+/-) 或 ER (+)、PR (+)、ki-67 (+)、HER-2 (-)^[20]。

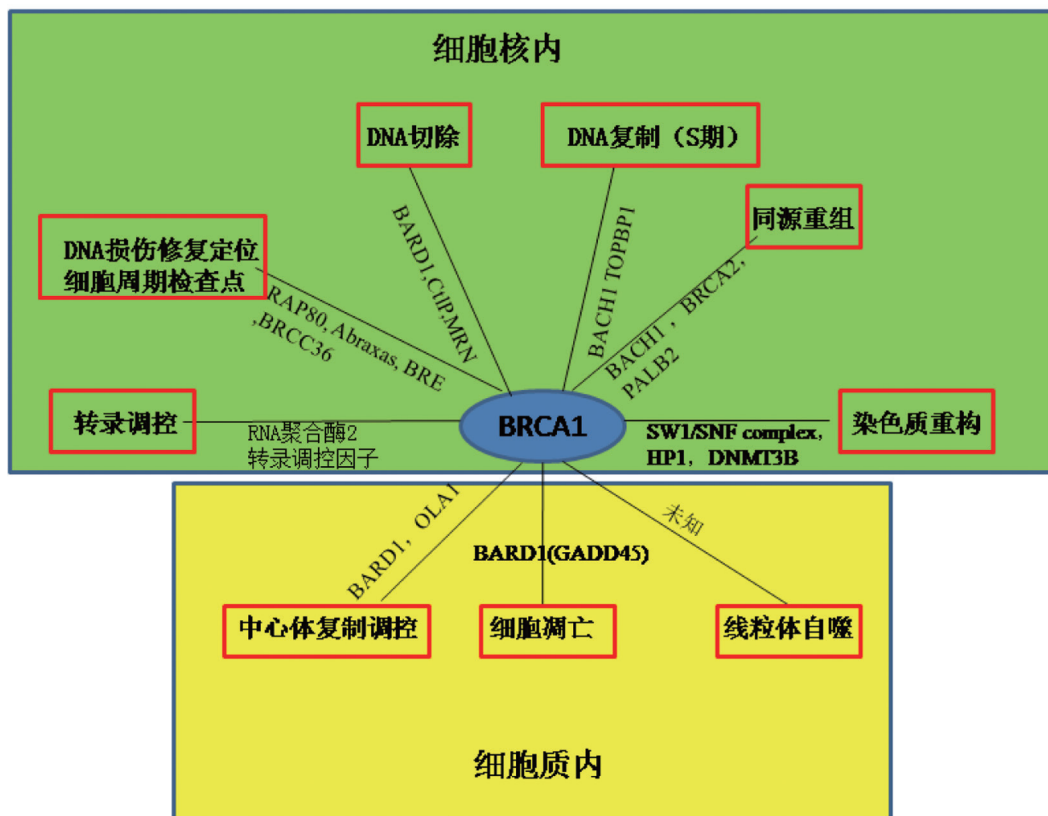


图1 *BRCA1*在细胞质和细胞核内参与的细胞活动

其中,非luminal型乳腺癌患者5年生存率低于luminal型。已有研究表明,*BRCA*突变状态与乳腺癌亚型有很强的相关性,70%~90%的*BRCA1*突变相关乳腺癌为三阴性,约80%的*BRCA2*突变相关癌症为激素受体阳性及HER-2(-),且主要集中于luminal A型^[21]。2018年,Chen等^[22]通过特定的算法程序对全球数据库中的乳腺癌样本进行分析后发现,同*BRCA2*携带者和*BRCA*非携带者相比,*BRCA1*突变携带者有更高的概率发展为三阴性乳腺癌。中国人群中,*BRCA*突变相关乳腺癌分子分型情况与全球人群一致^[23]。

2 中国人群中的*BRCA*相关乳腺癌突变数据

目前,大量乳腺癌数据都被收录在乳腺癌信息中心(BIC),其中,*BRCA1*基因已经有约1800多个突变被发现与乳腺癌相关;*BRCA2*有约2000多个相关突变被发现。但是,中国人群的突变数据大约只占全部数据的1/100^[24],且有超过半数以上的*BRCA1*和*BRCA2*突变致病性未确定或者未被分类^[25](图2)。这表明目前对于中国人群中的*BRCA*突变相关乳腺癌还存在很大的研究空间。

*BRCA1/BRCA2*这两个基因片段都非常大,突变点很多,但都比较分散,尤其在不同人群中的突

变类型差异都比较大,比较难确定具体的热点突变。但是,研究发现有部分突变会在特定的人群中高发,这被认为是奠基者效应,这些突变则被称为始祖突变。如墨西哥人群中的*BRCA1* ex9-12del^[26],韩国人群的*BRCA1* c.470_471delCT、*BRCA2* c.7480C>T^[27],德系犹太人中的*BRCA1* 185delAG、*BRCA2* c.6174delT等。但中国人群中目前对于始祖突变还没有一个明确的总结归纳。因此,本文汇总了多个研究中发现的一些中国人群高发*BRCA*突变(表1)。

2017年,Lang等^[18]收集了4043个携带*BRCA1/BRCA2*突变的中国人人群样本,发现*BRCA1* c.5470_5477del发生率高达13.9%;2016年Zhang等^[23]和2018年Wang等^[28]多个研究中均发现这一突变在中国女性中高发。此前,该突变仅在中国和韩国人群中报道过。Kim等^[24]在2016年从过往研究资料中收集了3000多个*BRCA*突变的中国大陆人群样本进行总结后发现,*BRCA1* c.981_982del、*BRCA2* c.7142delC在大陆人群中高发。2018年,Kwong等^[35]对600多个香港当地乳腺癌患者样本及80多个海外华人样本进行分析后发现,*BRCA1* c.964delG、*BRCA2* c.3109C>T突变在香港当地人群中比较普遍。其中*BRCA2* c.3109C>T在Lang等^[18]的研究中也被发现在中国人群中比较普遍。

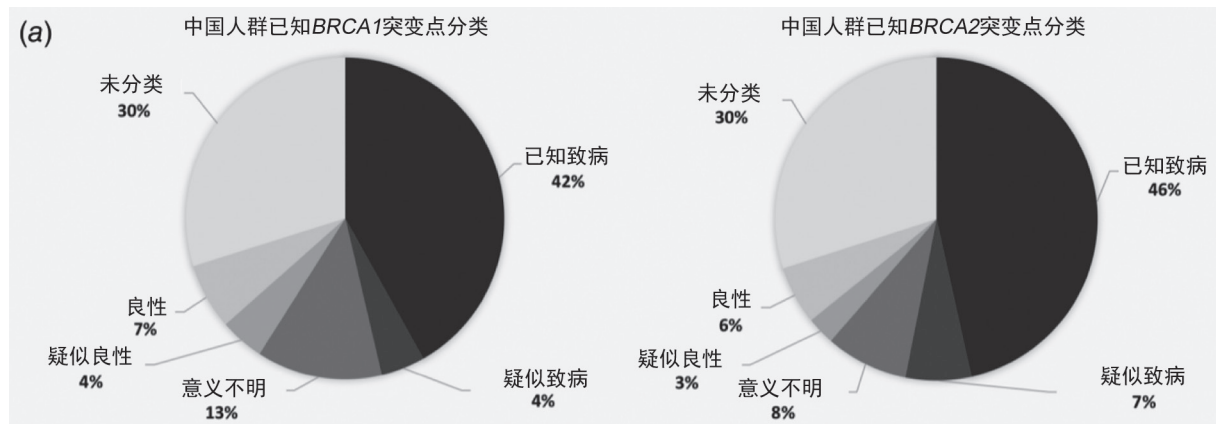


图2 中国人群中已知*BRCA*突变位点致病、疑似致病等情况分类图

表1 中国人群中高发的胚系*BRCA*突变

	高发突变点	突变频率	位置	突变类型
BRCA1	5470_5477del ^[18,28-29]	15.0%	24号外显子	移码突变
	5589del8 ^[30-32]	10.7%	24号外显子	无义突变
	1100delAT ^[33-34]	5.8%	11号外显子	无义突变
BRCA2	3109C>T ^[18,33,35]	4.4%	11号外显子	点突变
	c.7142delC ^[24]	5.0%	14号外显子	移码突变
	2060C>A ^[34]	3.3%	10号外显子	点突变

另外, 由于中国人群种族特异性比较大, 56个民族的遗传背景也大不相同, 对不同遗传背景的人群进行特定的研究也有重要意义。但目前为止, 主要的研究数据来源于中国汉族, 针对多民族地区的 *BRCA* 突变相关乳腺癌的调查研究比较少。2013年, Ou 等^[36] 在新疆维吾尔自治区收集了 79 个高危乳腺癌患者样本, 经测序发现了多个从没在汉族或者其他国家相关种族人群中出现过的 *BRCA* 突变。2019年, Shanmuga 等^[25] 对中国种群的 *BRCA* 突变进行研究归纳时也发现有 20 个 *BRCA1* 和 6 个 *BRCA2* 的突变仅出现在维吾尔族人群中, 在国内外其他种群中没有发现过。这说明我国其他少数民族的 *BRCA* 突变与汉族很可能存在巨大差异, 而差异有可能是遗传背景和环境共同作用的结果。

3 *BRCA*相关乳腺癌基因检测在中国的相关进展

在欧美发达国家, 乳腺癌的基因检测和遗传咨询已经比较普遍。但在中国, 由于区域分布广、人口和经济差异大, 对乳腺癌的普通临床筛查都不太普及, 针对乳腺癌的基因检测也相对缺乏。如前文所述, *BRCA* 突变携带者罹患乳腺癌的概率非常高, 因此, 对这类高危风险女性进行基因检测对于乳腺癌的预防和治疗都有很重要的意义。

目前乳腺癌的检测方法较多, 常用的如大规模平行信号测序技术 (massively parallel signature sequencing, MPSS)、Sanger 测序法、染色体微阵列分析 (chromosomal microarray, CMA)、多重连接探针扩增技术 (multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA), 或微阵列比较基因组杂交 (array comparative)^[37]。另外, 近几年来二代测序技术 (next-generation sequencing, NGS) 发展迅速, 因其检测速度快, 所需样本量少, 结果更加准确的特点, 在乳腺癌基因检测方面也崭

露头角^[38]。对于 *BRCA1/BRCA2*, 由于这两个基因都非常大, 突变点也较多, 而且多数突变都集中在部分外显子上, 如 *BRCA1* 上的 5、11、15、20 和 24 号外显子, *BRCA2* 的 10、11、19、23 和 25 号外显子^[23], 如果能够根据中国人群中突变类型的频率, 有针对性地选择合适的检测方法, 将大大提高检测速度和检出率。

另外, 由于各国人群的基因突变类型和检测标准并不相同, 针对不同人群的检测标准也不同。对于中国人群, 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2019)^[39] 对于建议需要进行 *BRCA* 基因检测的人群均做了详细的描述。对比美国国立综合癌症网络 (NCCN) 的指南^[40], 我们可以发现, 在 *BRCA* 基因检测方面, 中外目标人群的条件大体一致, 但我们还根据 *BRCA* 相关乳腺癌在中国人群中的特点在标准上进行了适当的调整 (表 2)。

中国人口众多, 地域分布广, 目前对于乳腺癌的预防性筛查仍然还在起步阶段, 而有效的筛查和预防工作可以极大降低乳腺癌的发生发展。研究表明, 双侧乳腺切除术可将 *BRCA1/2* 突变携带者的乳腺癌发病风险降低 90%, 双侧输卵管 - 卵巢切除术可以将 *BRCA1/2* 突变携带者的乳腺癌的发病风险降低约 50%^[41]。如果能对 *BRCA* 突变高危人群进行基因检测, 及早进行防治, 如定期地进行乳腺 X 线钼靶检查、核磁共振等乳腺癌早期筛查, 高危携带者进行乳腺切除、双侧输卵管 - 卵巢切除, 那么将极大地降低中国乳腺癌的死亡率。

4 *BRCA1/BRCA2*相关乳腺癌治疗策略和预后

早前对于 *BRCA* 相关乳腺癌并没有特殊的治疗手段, 直到研究人员根据 *BRCA1/2* 的作用机制, 发现 *BRCA1/2* 突变相关乳腺癌对 DNA 损伤药物较敏

表2 中外人群中推荐对乳腺癌患者进行*BRCA*基因检测的对比

中国指南	美国国立综合癌症网络(NCCN)指南
i 乳腺癌确诊年龄≤45岁或在60岁前诊断出三阴性乳腺癌	i 乳腺癌确诊年龄≤50岁或在60岁前诊断出三阴性乳腺癌
ii 有以下情况之一的任意年龄段乳腺癌患者: 近亲中有超过一位在50岁前罹患乳腺癌或卵巢癌; 近亲中有超过两位罹患乳腺癌或胰腺癌(任意年龄段); 家族中有已知的 <i>BRCA1/2</i> 基因有害突变	ii 患乳腺癌、卵巢癌的德系犹太裔(德系犹太裔的乳腺癌发病风险高)的任意年龄段患者
iii 在任意年龄段罹患胰腺癌或多发性乳腺癌及男性乳腺癌的人群	iii 有以下情况之一的任意年龄段乳腺癌患者: 近亲中有超过一位在50岁前罹患乳腺癌或卵巢癌; 近亲中有超过两位罹患乳腺癌或胰腺癌(任意年龄段); 家族中有已知的 <i>BRCA1/2</i> 基因有害突变
iv 确诊年龄在46~50岁, 且有第二原发乳腺癌或≥1位直系亲属确诊乳腺癌, 确诊年龄不限或≥1位直系亲属确诊高级别前列腺癌 (Gleason分值≥7分)	iv 在任意年龄段罹患胰腺癌或多发性乳腺癌及男性乳腺癌的人群

感, 如丝裂霉素 C 和铂类药物等^[42]。其中, 铂类药物可引起 DNA 双链损伤, 这种损伤只通过 BRCA 蛋白介导的同源重组通路进行修复, 因此在 BRCA 突变相关乳腺癌的早期治疗上, 常采用铂类药物辅助化疗^[43]。但考虑到铂类药物的毒副作用较大, 老年和低风险的早期乳腺癌患者并不适合使用该类药物。

另外, 靶向药物 PARP (聚腺苷二磷酸核糖聚合酶) 抑制剂也被证实可通过削弱肿瘤细胞的 DNA 损伤修复能力从而增强放疗的疗效^[44]。2018 年 1 月, 奥拉帕尼首先被美国 FDA 批准用于治疗发生 BRCA 胚系突变、HER-2 阴性且曾接受过化疗的转移性乳腺癌患者。随后, Talazoparib 也在同年的 10 月被批准用于治疗携带 BRCA 胚系突变、HER-2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者。但是目前对于铂类药物和 PARP 抑制剂的联合使用, 还没有一个明确的方案, 尤其是两者的使用顺序。另外, 有效剂量的确定仍然是化疗和 PARP 抑制剂联合试验的重大挑战。

目前, 可能因为多数研究样本量小, 缺乏对疾病特征的调整, 突变检测技术的局限, 癌症治疗方式或随访时间长短等原因, 对于 BRCA 突变是否会影响相关乳腺癌的预后尚无一个明确的回答。2016 年, Rennert 等^[45]对 60 项研究数据, 涉及 105 220 名乳腺癌患者进行 meta 分析后, 发现 BRCA 突变携带者和非携带者相比, 乳腺癌特异生存率明显更差。Wang 等^[46]对 480 名有遗传性乳腺癌风险的华人进行基因检测及后续评估后发现, BRCA 突变携带者与非携带者相比, 肿瘤侵袭性更强, 五年无病生存率也更低。同时, 也有很多其他的研究并未发现 BRCA 突变对乳腺癌的预后有明显的影响^[47-49]。

5 总结与展望

BRCA1 和 BRCA2 基因的突变是发生遗传性乳腺癌最重要的遗传因素, 本文对 BRCA1/BRCA2 基因进行简述后, 主要对近年来 BRCA1/BRCA2 突变相关乳腺癌的研究进展进行了综述, 提出中国目前在这一方面仍有很大的研究空间。另外, 这也提醒我们在 BRCA1/BRCA2 相关乳腺癌的基础研究、临床诊断和治疗上要有个体化思维, 不能完全依赖于国外的研究数据, 要建立中国人群自己的突变数据库。在本文中, 我们总结了一些在中国人群中高发的 BRCA 突变点, 希望能为将来中国人群热点突变或始祖突变的确定提供依据。

同时, 随着对乳腺癌的发生发展认识越来越广泛, 人们对于乳腺癌的预防、有效治疗及预后的需求也会越来越高, 而 BRCA1/BRCA2 突变带来的乳腺癌高患病率以及普遍性使其在检测中占据重要地位。2013 年, 著名女星安吉丽娜·朱莉因家族性乳腺癌进行基因检测, 在发现其携带 BRCA1 突变后, 选择进行预防性双侧乳腺切除手术, 这不仅引发大众对乳腺癌的关注, 同时还在欧美国家掀起了基因检测的热潮^[50]。但是各国对于乳腺癌的建议检测人群标准都存在不同, 本文通过对比中外检测指南, 发现中国的指南根据 BRCA 相关乳腺癌在中国人群中的特点, 在标准上进行了适当的调整。在 BRCA 相关乳腺癌的防治上, 呼吁高危人群能借助基因检测, 预防为主。另外, 目前已经有一些专门用于治疗 BRCA 相关乳腺癌的药物上市, 但可能还需要更多的临床研究来确定治疗方案。

随着近几年中国经济的快速发展, 女性社会压力的不断加大, 乳腺癌已然成了中国女性的第一杀手。本文首次对中国人群的 BRCA 突变相关乳腺癌的研究在发病特点、突变数据, 以及基因检测方面、防治等方面进行了综述, 希望能够为中国乳腺癌的防治与研究提供一些依据。

[参 考 文 献]

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 74-108
- [2] 徐光纬. 谈乳腺癌普查. 中国医药导报, 2010, 7(2): 4-6
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-32
- [4] Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. Nat Genet, 2008, 40: 17-22
- [5] Kuusisto KM, Bebel A, Vihinen M, et al. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. Breast Cancer Res, 2011, 13: 1-20
- [6] Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol, 2007, 25: 1329-33
- [7] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet, 2003, 72: 1117-30
- [8] Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. N Engl J Med, 2008, 359: 2143-53
- [9] Karoline BK, John LH, Daniel RB, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA, 2017, 317: 2402-16
- [10] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility

- gene BRCA1. *Science*, 1994, 266: 66-71
- [11] Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*, 1994, 265: 2088-90
- [12] Romagnolo AP, Romagnolo DF, Selmin OI. BRCA1 as target for breast cancer prevention and therapy. *Anticancer Agents Med Chem*, 2015, 15: 4-14
- [13] Li T, Mello-Thoms C, Brennan PC. Descriptive epidemiology of breast cancer in China: incidence, mortality, survival and prevalence. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 159: 395-406
- [14] Jia M, Zheng R, Zhang S, et al. Female breast cancer incidence and mortality in 2011, China. *J Thorac Dis*, 2015, 7: 1221-6
- [15] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41: 19-27
- [16] Leong SP, Shen ZZ, Liu TJ, et al. Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries? *World J Surg*, 2010, 34: 2308-24
- [17] Park B, Dowty JG, Ahn C, et al. Breast cancer risk for Korean women with germline mutations in BRCA1 and BRCA2. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152: 659-65
- [18] Kwong A, Shin VY, Ma ES, et al. Screening for founder and recurrent BRCA mutations in Hong Kong and US Chinese populations. *Hong Kong Med J*, 2018, 24: 4-6
- [19] 孙向洁, 左珂, 唐绍娴, 等. 雄激素受体在浸润性乳腺癌中的表达及其与乳腺癌分子分型的关系. *中华病理学杂志*, 2017, 46: 476-80
- [20] 杨建梅, 韩春荣. 乳腺癌分子分型与临床病理特点及预后的关系. *中国继续医学教育*, 2019, 11: 73-4
- [21] Da Silva L, Lakhani SR. Pathology of hereditary breast cancer. *Mod Pathol*, 2010, 23: 46-51
- [22] Chen HX, Wu JM, Zhang ZH, et al. Association between BRCA status and triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 909
- [23] 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. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 158: 455-62
- [24] Kim YC, Zhao LL, Zhang HW, et al. Prevalence and spectrum of BRCA germline variants in mainland Chinese familial breast and ovarian cancer patients. *Oncotarget*, 2016, 7: 9600-12
- [25] Shanmuga PB, San MW, Hemant G, et al. Germline variation in BRCA1/2 is highly ethnic-specific: evidence from over 30,000 Chinese hereditary breast and ovarian cancer patients. *Int J Cancer*, 2019, 145: 962-73
- [26] Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*, 2015, 121: 372-8
- [27] Kang E, Seong MW, Park SK, et al. The prevalence and spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean population: recent update of the Korean hereditary breast cancer (KOHBRA) study. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151: 157-68
- [28] Wang J, Li W, Shi Y, et al. Germline mutation landscape of Chinese patients with familial breast/ovarian cancer in a panel of 22 susceptibility genes. *Cancer Med*, 2019, 8: 2074-84
- [29] Meng H, Yao L, Yuan H, et al. *BRCA1* c.5470_5477del, a founder mutation in Chinese Han breast cancer patients. *Int J Cancer*, 2020 [Epub ahead of print]
- [30] Suter NM, Ray RM, Hu YW, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in women from Shanghai China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13: 181-9
- [31] Li N, Zhang X, Cai Y, et al. BRCA1 germline mutations in Chinese patients with hereditary breast cancer and ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16: 172-8
- [32] Li WF, Hu Z, Rao NY, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in high-risk breast cancer patients of Chinese Han nationality: two recurrent mutations were identified. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110: 99-109
- [33] Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101: 80-7
- [34] Zhang J, Pei R, Pang Z, et al. Prevalence and characterization of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Chinese women with familial breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132: 421-8
- [35] 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. *Int J Cancer*, 2017, 141: 129-42
- [36] Ou JH, Wu T, Rolf S, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in breast cancer women of multiple ethnic region in Northwest China. *J Breast Cancer*, 2013, 16: 50-4
- [37] Toland AE, Forman A, Couch FJ, et al. Clinical testing of BRCA1 and BRCA2: a worldwide snapshot of technological practices. *NPJ Genom Med*, 2018, 3: 7
- [38] Simbolo M, Mafficini A, Agostini M, et al. Next-generation sequencing for genetic testing of familial colorectal cancer syndromes. *Hered Cancer Clin Pract*. 2015, 13: 18
- [39] 《基于下一代测序技术的BRCA1/2基因检测指南(2019版)》编写组. 基于下一代测序技术的BRCA1/2基因检测指南(2019版). *中华病理学杂志*, 2019, 48: 670-7
- [40] Network NCC. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 2.2019 [EB/OL]. 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#detection
- [41] Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, 2010, 304: 967-75
- [42] Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2008, 28: 375-9
- [43] Michalak EM, Jonkers J. Studying therapy response and

- resistance in mouse models for BRCA1-deficient breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2011, 16: 41-50
- [44] Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*, 2017, 377: 523-33
- [45] Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: a systematic review and meta analysis. *Medicine*, 2016, 95: e4975
- [46] Wang YA, Jian JW, Hung CF, et al. Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. *BMC Cancer*, 2018, 18: 315
- [47] Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med*, 2007, 357: 115-23
- [48] Liebens FP, Carly B, Pastijn A, et al. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer*, 2007, 43: 238-57
- [49] Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119: 13-24
- [50] Evers C, Fischer C, Dikow N, et al. Familial breast cancer: Genetic counseling over time, including patients expectations and initiators considering the Angelina Jolie effect. *PLoS One*, 2017, 25, 12: e0177893