

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.03.04

1 例男性乳腺癌患者的临床特征及基因突变分析*

杨晓晨¹, 张颂文¹, 周沁¹, 胡韬¹, 邵启祥^{2,3} (1. 江苏大学附属昆山医院甲乳外科, 江苏昆山 215300; 2. 江苏大学医学院免疫学教研室, 江苏镇江 212013; 3. 江苏省检验医学重点实验室, 江苏镇江 212013)

摘要:目的 对 1 例异时性男性乳腺癌和结肠癌患者及其家系成员进行基因突变分析, 以明确病因, 便于指导临床风险管理决策。方法 采用全外显子测序技术对先证者外周血样本进行基因突变分析, 结合表型资料, 确定候选基因的可能致病位点。应用 Sanger 测序技术对先证者及其家系成员候选突变位点进行共分离验证。结果 在先证者 *BRCA2* 基因第 11 号外显子中发现 c.6402_6406delTAACT (p.Asn2134fs) 杂合突变, 该突变在乳腺癌信息中心 (BIC)、ClinVar 数据库中已有报道, 为乳腺癌致病性突变。Sanger 测序证实其儿子也为该突变的携带者, 而其患结肠癌的母亲未检测到该突变。结论 *BRCA2* 基因 c.6402_6406delTAACT 突变是该先证者乳腺癌的致病突变位点, 而先证者及其母亲所患结肠癌可能为散发。

关键词: 乳腺癌; *BRCA2* 基因; 基因突变; 遗传性肿瘤综合征

中图分类号: R737.9

文献标志码: A

Clinical characteristics and gene mutation analysis of male breast cancer: a case report

YANG Xiaochen¹, ZHANG Songwen¹, ZHOU Qin¹, HU Tao¹, SHAO Qixiang^{2,3} (1. Department of Thyroid and Breast Surgery, Affiliated Kunshan Hospital of Jiangsu University, Kunshan 215300, Jiangsu; 2. Department of Immunology, School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, Jiangsu; 3. The Key Laboratory of Laboratory Medicine of Jiangsu Province, Zhenjiang 212013, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To illustrate the etiology and guide the clinical risk assessment and management, the gene mutations of one male patient with heterochronous breast cancer and colon cancer and his family members were analyzed. **Methods** Gene mutation analysis of the peripheral blood sample from the patient was performed with the whole exome sequencing technology, and the possible pathogenic sites of candidate genes were determined by combining the phenotypic data. The candidate mutation sites of the patient and his family members were verified by Sanger sequencing. **Results** A heterozygous mutation of c.6402_6406delTAACT (p.Asn2134fs) in *BRCA2* gene of the patient was found, and the mutation, which was a pathogenic mutation of breast cancer, had been reported in the Breast Cancer Information Core (BIC) and ClinVar databases. Sanger sequencing confirmed that the mutation was also carried by his son, but was not detected in his mother with colon cancer. **Conclusion** The mutation of c.6402_6406delTAACT in *BRCA2* gene is the pathogenic mutation site of breast cancer in the patient, and the colon cancer in the patient and his mother may be sporadic.

Key words: breast cancer; *BRCA2* gene; gene mutation; hereditary cancer syndrome

男性乳腺癌是一种罕见的恶性肿瘤, 其发病率约占所有乳腺癌的 1%^[1]。研究表明, 超过 10% 的男性乳腺癌由已知的乳腺癌易感基因胚系突变引起。其中, *BRCA2* 基因胚系突变具有最高的已知风险^[2-3]。*BRCA2* 是遗传性乳腺/卵巢癌综合征的致病基因之一, 胚系突变携带者发生乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌等肿瘤的风险显著增加^[4]。

研究表明, 约 20%~30% 的结直肠癌具有家族性, 其中约 5%~10% 患者与已知的遗传综合征有关^[5]。Lynch 综合征是由 DNA 错配修复基因胚系突变引起的最常见的遗传性结直肠癌综合征, 突变基因携带者对结直肠癌及其他一些肿瘤易感^[5]。本研究对 1 例异时性男性乳腺癌和结肠癌患者进行

全面的基因突变分析, 旨在明确病因, 为临床指导风险管理和个体化治疗提供依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 患者, 男, 52 岁, 因“发现右乳肿块 6 个月, 增大 1 个月”就诊。查体: 于右乳头外侧乳晕旁可触及直径约 1.5 cm 肿块, 质硬, 边界清, 活动可, 局部皮温不高, 乳头无溢液, 无橘皮征; 查乳腺 B 超 (图 1A) 示: 右乳乳头旁实质性团块。于 2017 年 3 月 13 日行右乳肿块切除术, 术中冰冻切片示: 右乳浸润性癌, 遂改行右乳癌改良根治术, 术后病理 (图 1B、1C) 示: 右乳浸润性导管癌, 送检腋下淋巴结 (2/11) 见癌转移。免疫组化染色示: 雌激素受体

* 基金项目: 昆山市社会发展科技专项 (KS1657)。

作者简介: 杨晓晨, 1988 年生, 女, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事乳腺癌的基础及临床研究。

通信作者: 邵启祥, 教授, 博士, E-mail: shao_qx@ujs.edu.cn。

(estrogen receptor, ER) ++, 孕激素受体 (progesterone receptor, PR) +++, 人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, Her-2) +, 增殖指数 Ki67+10%。术后给予表柔比星+环磷酰胺序贯多西他赛方案化疗 8 程, 后口服“他莫昔芬”, 随访至今无复发及转移。既往史: 患者于 2010 年 3 月 6 日行“乙状结肠癌根治术”, 术后病理 (图 1D) 示: 中分化腺癌, 侵及深肌层, 淋巴结无转移, 术后予 Folfox4 方案化疗 8 疗程。于 2014 年 7 月及 2015 年 8 月复查肠镜时分别发现直肠和结肠多发息肉, 予内镜下治疗, 病理提示良性。近期复查肠镜未见明显异常。有“高血压”病史。家族史: 患者母亲 72 岁时行“乙状结肠癌根治术”, 目前健在。先证者父亲因脑出血已死亡, 哥哥、姐姐和 2 位侄子目前健在。家系图谱见图 2A。本研究通过江苏大学附属昆山医院医学伦理委员会审核批准 (批准号: 2016-03-001-K01), 所有研究对象均知情同意。

1.2 主要仪器及试剂 Qubit 3.0 荧光计 (美国 Thermo 公司); Covaris S220 超声破碎仪 (美国 Covaris 公司); MGIEasy 外显子组捕获 V4 探针试剂套装和 BGISEQ-500 测序仪 (华大基因公司); 5417R 低温台式离心机 (德国 Eppendorf 公司); PTC-200 PCR 扩增仪 (美国 Bio-Rad 公司); DYY-8C 电泳仪 (北京六一仪器厂); UV-IV 紫外分析仪 (北京市新技术应用研究所); ABI 3730XL 型 DNA 测序仪 (美国 ABI 公司); TIANamp Genomic DNA 提取试剂盒 (北京天根生化公司); Ex Taq DNA 聚合酶 (大连 TaKaRa 公司)。

1.3 方法

1.3.1 基因组 DNA 提取 分别采集先证者及其家系成员外周血各 2 mL 于乙二胺四乙酸盐抗凝管中, 按照 TIANamp Genomic DNA Kit 试剂盒说明书操作提取基因组 DNA, 经 50 μ L TE 缓冲液洗脱。用 Qubit 3.0 荧光计检测 DNA 样本的浓度和纯度, 取浓度在 50~200 ng/ μ L, 吸光度 ($A_{260/280\text{nm}}$) 在 1.8~2.0 的样本用于后续实验, DNA 样本置于 -80 $^{\circ}$ C 保存。

1.3.2 全外显子测序与候选基因筛选 用超声波降解法将 1 μ g 基因组 DNA 随机打断成 150~250 bp 的片段, 在片段两端加接头, 进行文库构建。使用 MGIEasy 外显子组捕获 V4 探针对带接头的片段进行杂交捕获, 捕获的片段采用 BGISEQ-500 测序平台进行高通量信息采集。将测序获得的原始数据通过 BWA 和参考基因组 *hg19* 进行比对, 以 SOAPsnp、SAMtools、GATK 软件分析突变及变异, 包括对单核

苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 和小的插入或缺失突变 (insertions or deletions, InDels) 进行检测、注释和统计分析。根据美国医学遗传学与基因组学学会指南^[6]对变异进行致病性判断。如果变异具有截短、起始密码子或剪接供体/受体作用, 或者已在基因突变相关数据库如乳腺癌信息中心 (breast cancer information core, BIC) 数据库 (<https://research.nhgri.nih.gov/bic/>)、ClinVar 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) 和人类基因突变数据库 (human genemutationdatabase, HGMD) 中报道, 或者在已发表的文献中证实为致病性, 则将其分类为致病性或可能致病性变异。应用 dbSNP 数据库、千人基因组数据库、ESP 外显子组数据库和炎黄基因组数据库对数据进行过滤, 将等位基因频率大于 0.01 的变异视为良性或可能良性的变异。剩余的变异则视为意义不明确的变异。对于意义不明确的变异, 利用生物信息分析工具 (包括 SIFT、PolyPhen2) 对其功能进行预测。同时, 对于致病性或可能致病性变异, 结合家系临床特征进一步筛选确定候选突变位点。

1.3.3 Sanger 测序验证 采用 Sanger 测序技术验证候选突变位点在先证者及其家系成员中的表型共分离情况。采用 NCBI 中的 Primer-BLAST 对 *BRCA2* 基因 c.6402_6406delTAACT (p. Asn2134fs) (NM_000059.3) 突变位点进行在线引物设计, 由华大基因公司合成, 正向引物序列: 5'-TTCATCTGCTTTCTCTG GATTT-3', 反向引物序列: 5'-TGTTCTTTTCCCAAAA CATGAA-3'。PCR 反应体系为 30 μ L, 包括 DNA 1 μ L, 10 \times PCR buffer 3 μ L, dNTP (2.5 mmol/L) 2 μ L, 上、下游引物 (10 μ mol/L) 各 1 μ L, Taq 酶 (5 U/ μ L) 0.2 μ L, ddH₂O 补足至 30 μ L。采用降落 PCR 进行扩增, 扩增条件: 94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min; 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 62 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 10 个循环 (每个循环退火温度降低 1 $^{\circ}$ C); 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 52 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 共 30 个循环; 终延伸 10 min。采用 PTC-200 PCR 扩增仪扩增, 产物经 10 g/L 琼脂糖凝胶电泳进行检测, 将纯化后的 PCR 产物送华大基因公司, 采用 ABI 3730XL 型 DNA 测序仪进行 Sanger 测序分析, 测序片段序列 (5' \rightarrow 3'): AAAGTTAAGGGAGTGTAGAGGAATTTGATTT AATCAGAACTGAGCATAGTCTTCACTATTCACCTAC GTCTAGACAAAATGTATCAAAAATACTTCCTCGTGT TGATAAGAGAAAACCCAGAGCACTGTGTAACCTCAG AAATGGAAAAACCTGCAGTAAAGAATTTAAATTA

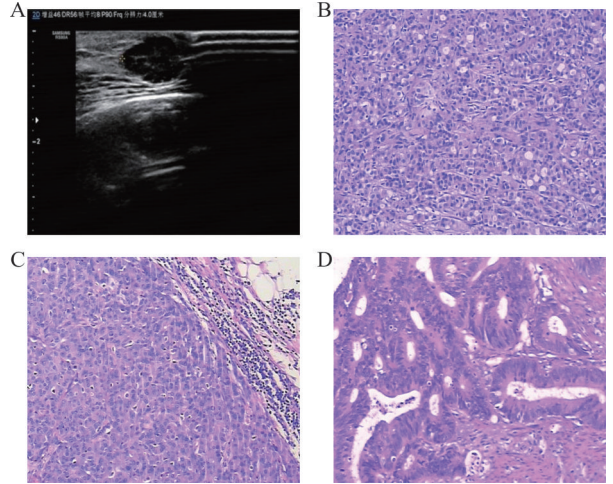
TCAAATAACTTAAATGTTGAAGGTGGTTCTTCAGAA
AATAATCACTCTATTAAAGTTTCTCCATATCTCTCTC
AATTTCAACAAGACAAACAACAGTTGGTATTAGGA
ACCAAAGTGTCACTTGTGAGAACA, 测序峰图采用
Chromas 软件编辑。

2 结果

2.1 全外显子测序结果 先证者目标区域平均测序深度为 182.04×, 目标区域覆盖度达 99.73%, 其中测序深度达到 10× 以上的区域占全部芯片目标捕获区域的 98.26%。共获得 120 270 个 SNPs 和 22 730 个 InDels 突变位点, 经过滤后共筛选出 43 个致病性或可能致病性突变位点(表 1)。结合患者临床特征, 进一步数据分析发现在 *BRCA2* 基因第 11 号外显子的 c.6402_6406delTAACT (p. Asn2134fs) (NM_000059.3) 缺失突变, 该突变位点为 5 个碱基缺失形成的移码突变, 造成终止密码子提前出现, 引起翻译提前终止, 蛋白质氨基酸序列发生改变, 导致蛋白质截短。该突变位点在 BIC 数据库 (<https://research.nhgri.nih.gov/bic/>) 和 ClinVar 数据库中均有报道, 为乳腺癌的致病性突变。结合临床综合分析, 最终确定该突变为先证者乳腺癌的致病突变位点, 而在其他乳腺癌相关易感基因(包括 DNA 错配修复基

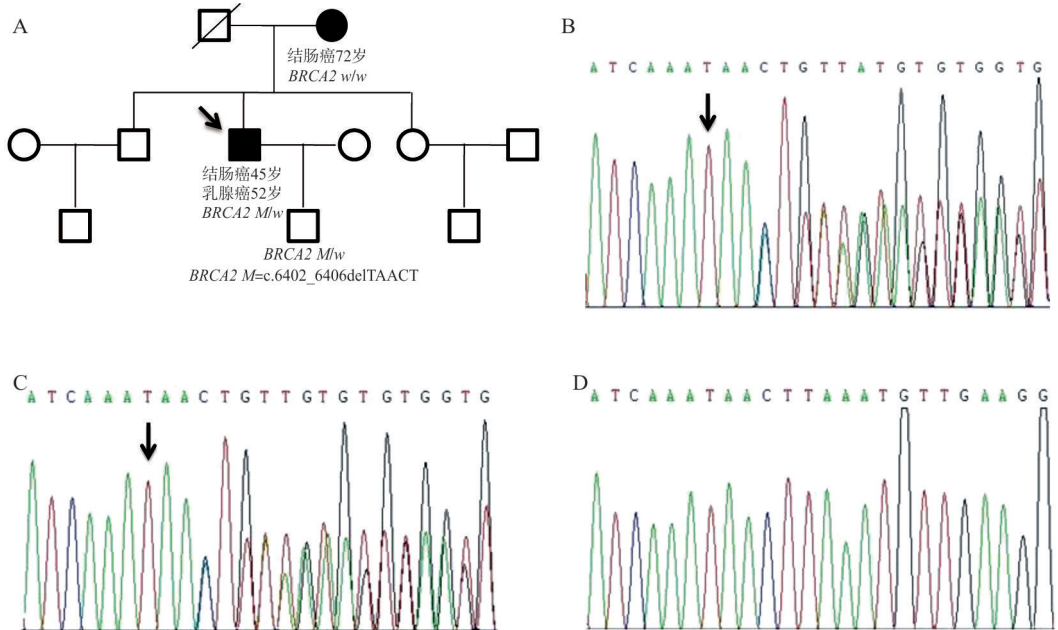
因) 中未发现致病性突变。

2.2 Sanger 测序验证结果 先证者在 *BRCA2* 基因第 11 号外显子上存在 c. 6402_6406delTAACT (p. Asn2134fs) (NM_000059.3) 杂合突变(图 2B), 其儿子同样携带该杂合突变, 而其患有结肠癌的母



注: A, 先证者右乳腺块超声图像; B, 先证者乳腺癌组织病理标本; C, 先证者淋巴转移组织病理标本; D, 先证者结肠癌组织病理标本。

图 1 先证者肿瘤的超声及病理结果(×200)



注: A, 携带 *BRCA2*c.6402_6406delTAACT 突变的家族系谱; 箭头示先证者; B, 先证者携带 *BRCA2*c.6402_6406delTAACT 杂合突变; C, 先证者儿子携带 *BRCA2*c.6402_6406delTAACT 杂合突变; 箭头所指处为突变位点; D, 先证者母亲未携带上述突变。

图 2 该家族系谱及 Sanger 测序结果

表 1 该先证者全外显子测序筛选出的致病性或可能致病性突变位点

基因	突变位点	突变类型	BIC	ClinVar	dbSNP141	1 000 基因 MAF (%)	SIFT	PolyP hen2
<i>BRCA2</i>	NM_000059.3; p. Asn2134fs/c.6402_6406delTAACT	移码突变	有	有	rs80359584	-	-	-
<i>C10orf55</i>	NM_001001791.2; p. Arg146fs/c.438delG	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>C20orf96</i>	NM_080571.1; c.18_19insTA	剪接供体突变	-	-	-	-	-	-
<i>C5orf42</i>	NM_023073.3; p. Tyr607_Ile608fs/c.1819_1820insT	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>CDC42BPC</i>	NM_017525.2; c.1881G>A	剪接供体突变	-	-	-	-	-	-
<i>CRYBG2</i>	NM_001039775.3; p. Pro538fs/c.1614_1626delTGATGCCTCATT	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>CTSA</i>	NM_000308.2; p. Leu35fs/c.105delG	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>DELEC1</i>	NM_017418.2; c.14G>T	剪接供体突变	-	-	rs78046206	<0.001	-	-
<i>DNAH14</i>	NM_001373.1; p. Arg1391_Tyr1392fs/c.4173_4174insAT	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>DPH6</i>	NM_080650.3; p. Val198fs/c.592delG	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>FRG2B</i>	NM_001080998.1; p. Arg160fs/c.480delG	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>GIGYF2</i>	NM_001103147.1; p. Gln1232_Gln1233fs/c.3694_3695insG	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>IL32</i>	NM_001012631.1; p. Arg170_Gly171fs/c.509_510insG	移码突变	-	-	rs71818662	-	-	-
<i>IPCEF1</i>	NM_001130699.1; p. Arg17fs/c.50delG	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>MST1L</i>	NM_001271733.1; p. Ala271_Tyr272fs/c.811_812insG	移码突变	-	-	rs200532237	-	-	-
<i>MUC16</i>	NM_024690.2; p. Thr13162fs/c.39485_39486delCC	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>MUC6</i>	NM_005961.2; p. Thr1529_Ser1530fs/c.4585_4586insTC	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>NEUROD4</i>	NM_021191.2; p. Met1? /c.2T>C	错义突变	-	-	rs77496086	<0.001	0	0.916
<i>NR2C1</i>	NM_001127362.1; p. Ile469fs/c.1407delT	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>OR2T29</i>	NM_001004694.2; p. Met122_Ala123fs/c.364_365insCG	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>OSGIN2</i>	NM_001126111.1; p. His537fs/c.1611_1614delTTTGG	移码突变	-	-	rs202146333	<0.002	-	-
<i>PABPC3</i>	NM_030979.2; p. Glu275 * /c.823G>T	无义突变	-	-	-	-	0	-
<i>PDE4DIP</i>	NM_001198834.3; p. Leu601fs/c.1801delC	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>PIDD1</i>	NM_145886.3; p. Arg878_Lys879fs/c.2634_2635insC	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>PLAA</i>	NM_001031689.2; c.150A>G	剪接受体突变	-	-	-	-	-	-
<i>PRAMEF11</i>	NM_001146344.2; p. His40fs/c.118delC	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>PRIM2</i>	NM_000947.4; p. Ter347Tyrex * ? /c.1041G>C	错义突变	-	-	rs4535533	-	-	-
<i>PRXL2A</i>	NM_001243778.1; p. Lys228_Lys229fs/c.682_683insA	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>RNPC3</i>	NM_017619.3; p. Glu116fs/c.347delA	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>SARM1</i>	NM_015077.3; p. Gly183fs/c.549_550delGT	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>SIRPA</i>	NM_001040022.1; p. Leu96fs/c.286_287delCT	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>SNX16</i>	NM_022133.3; p. Ter345Glnext * ? /c.1033T>C	错义突变	-	-	rs150053915	<0.002	-	-
<i>SP8</i>	NM_182700.5; p. Gly163_Gly164fs/c.487_488insCT	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>SYN2</i>	NM_133625.4; p. Ter48Serext * ? /c.143A>C	错义突变	-	-	rs2623875	-	-	-
<i>TAS2R19</i>	NM_176888.1; p. Ter300Trpext * ? /c.900A>G	错义突变	-	-	-	-	-	-
<i>TBC1D2</i>	NM_001267571.1; p. Met1? /c.1A>G	错义突变	-	-	rs200829691	<0.002	0	0.083
<i>TPRN</i>	NM_001128228.2; p. Glu610fs/c.1828delG	移码突变	-	-	-	0	-	-
<i>TRIM65</i>	NM_173547.3; c.745A>G	剪接受体突变	-	-	-	-	-	-
<i>USB1</i>	NM_024598.3; p. Met1? /c.3G>C	错义突变	-	-	-	<0.001	0	0.838
<i>USP36</i>	NM_025090.3; p. Gln628_Thr629fs/c.1882_1883insC	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>VCX3A</i>	NM_016379.3; p. Leu164fs/c.491delT	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>VEGFA</i>	NM_001025366.2; p. Asp3_Arg4fs/c.7_8insGACA	移码突变	-	-	-	-	-	-
<i>VPS11</i>	NM_021729.5; p. Ser74_Tyr75fs/c.221_222insC	移码突变	-	-	rs370939658	-	-	-

注: BIC, 乳腺癌信息中心; MAF, 最小等位基因频率; -表示无数据。

3 讨论

遗传性肿瘤综合征使个体发生多种肿瘤的风险显著增加,且发病早,多数呈常染色体显性遗传。因此,早发现、早干预和早治疗对降低发病率和死亡率至关重要。*BRCA1*和*BRCA2*是高外显性的乳腺癌易感基因,此外还有20余个乳腺癌相关易感基因^[7-8]。Rizzolo等^[2]应用二代测序技术对523例男

性乳腺癌患者的50个肿瘤相关基因进行了胚系突变检测,发现近9%的患者携带致病性突变,其中,*BRCA2*突变最多,此外,还发现*BRCA1*、*PALB2*、*ATM*、*CHEK2*、*RAD51D*和*APC*等15个基因发生突变。Scarpitta等^[3]对81例男性乳腺癌患者的24个DNA损伤修复基因进行了胚系突变检测,也发现*BRCA2*突变率最高;此外,还存在*BRIPI*、*MUTYH*和*PMS2*基因突变。本研究在1例乳腺癌伴异时性结

肠癌的男性患者中发现的 *BRCA2* c. 6402 _ 6406delTAACT(p. Asn2134fs) 缺失突变为已知突变, 该突变是由 Gayther 等^[9]首先在 1 个家族性乳腺癌家系中发现, 之后在乳腺癌和卵巢癌人群中均有报道^[10-12]。该突变位于 *BRCA2* 基因第 11 号外显子的卵巢癌群集区域, 该区域突变的个体卵巢癌发病率远高于该区域外的突变^[9]。本例先证者的家族史仅为母亲患有结肠癌, 并无乳腺癌或卵巢癌患者, 我们推测可能与家系样本较小且女性较少有关。

本例家系的临床表现符合 Lynch 综合征的临床诊断标准, 且全外显子组测序发现 *BRCA2* 胚系缺失突变, 而无其他 DNA 错配修复基因的致病性突变, 因此确认先证者乳腺癌的致病基因为 *BRCA2*。目前尚未证实 *BRCA2* 胚系突变可增加结肠癌的风险, 故而无法肯定先证者结肠癌与此有关, 但根据患者和其母亲的测序结果, 我们推测先证者及其母亲所患结肠癌为散发, 先证者的致病基因可能来自父系。

流行病学调查结果表明, 有男性乳腺癌家族史的男性个体, 其乳腺癌、前列腺癌等肿瘤的风险显著增加, 且发病年龄早。美国国立综合癌症网络(National comprehensive cancer network, NCCN) 指南建议其应当接受遗传咨询及基因检测, 并从 35 岁开始进行乳房自我检查, 每年进行一次临床乳房体检, 从 40 岁开始进行前列腺癌的筛查。本案例中, 先证者的儿子经测序确认为健康 *BRCA2* 基因胚系突变携带者, 通过今后的干预可最大限度增加其早期诊治的概率。

综上所述, 外显子测序技术在遗传疾病诊断中具有良好的应用价值, 本研究应用 Sanger 测序技术明确了 1 例男性乳腺癌的致病基因, 也为临床遗传咨询、早期干预和诊疗提供了实验依据。

4 参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J

Clin, 2018, 68(1): 7-30.

- [2] Rizzolo P, Zelli V, Silvestri V, et al. Insight into genetic susceptibility to male breast cancer by multigene panel testing: Results from a multicenter study in Italy [J]. Int J Cancer, 2019, 145(2): 390-400.
- [3] Scarpitta R, Zanna I, Aretini P, et al. Germline investigation in male breast cancer of DNA repair genes by next-generation sequencing[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 178(3): 557-564.
- [4] Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*: a review of the literature [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(4): 735-742.
- [5] Wells K, Wise PE. Hereditary colorectal cancer syndromes[J]. Surg Clin North Am, 2017, 97(3): 605-625.
- [6] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [7] Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk[J]. N Engl J Med, 2015, 372(23): 2243-2257.
- [8] Kean S. Breast cancer. The 'other' breast cancer genes [J]. Science, 2014, 343(6178): 1457-1459.
- [9] Gayther SA, Mangion J, Russell P, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the *BRCA2* gene[J]. Nat Genet, 1997, 15(1): 103-105.
- [10] 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.
- [11] Sakamoto I, Hirotsu Y, Nakagomi H, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Japanese patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer[J]. Cancer, 2016, 122(1): 84-90.
- [12] Hirotsu Y, Nakagomi H, Sakamoto I, et al. Detection of *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations in Japanese population using next-generation sequencing[J]. Mol Genet Genomic Med, 2015, 3(2): 121-129.

(收稿日期: 2019-09-03)

(本文编辑: 许晓蒙)