

# 353 例遗传性高危乳腺癌患者 *BRCA1*、*BRCA2*、*PALB2* 基因胚系突变的分布情况研究

匡夏颖, 邵楠, 林颖

(中山大学附属第一医院, 广东 广州 510080)

**摘要:** [目的] 通过对女性乳腺癌患者进行胚系基因检测, 评估 *BRCA1*、*BRCA2*、*PALB2* 基因胚系致病/可能致病性突变在高危乳腺癌患者中的分布情况。[方法] 收集 2016 年 12 月 1 日至 2022 年 4 月 30 日中山大学附属第一医院收治的女性乳腺癌患者, 对已进行胚系多基因检测的 353 例具有遗传性高危因素的女性乳腺癌患者, 对她们的检测结果进行分析, 评估 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因胚系致病/可能致病性突变患者的病理和临床特征等情况。[结果] 353 例患者中, 胚系 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 致病/可能致病性突变患者共 59 例, 突变率为 16.71%, 年轻患者较其他年龄患者的 *BRCA1* 突变率更高 ( $P=0.039$ ), 相比其他分子分型, 三阴性乳腺癌患者的 *BRCA1* 突变 ( $P<0.001$ ) 和 3 个基因的总突变率 ( $P=0.007$ ) 都明显更高。和没有肿瘤家族史的患者相比, 有肿瘤家族史的患者并没有体现出明显的高突变率。具有 2 个或 2 个以上危险因素的患者基因突变率要明显高于只有 1 个高危因素的患者 ( $P=0.048$ )。[结论] *PALB2* 基因胚系致病/可能致病性突变在高危乳腺癌患者中的发生比例较高, 其重要性并不亚于 *BRCA1/2* 基因, 建议将 *PALB2* 基因纳入常规乳腺癌胚系基因检测范围, 且对具有遗传性高危因素的乳腺癌患者进行包括胚系 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因的常规检测。

**关键词:** 乳腺癌; *BRCA1* 基因; *BRCA2* 基因; *PALB2* 基因; 胚系突变; 遗传

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)11-0946-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.11.B010

## Distribution of Germline Mutations in *BRCA1*, *BRCA2* and *PALB2* Genes in 353 Patients with Hereditary High-risk Breast Cancer

KUANG Xia-ying, SHAO Nan, LIN Ying

(The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** [Objective] To perform a germline genetic testing of *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* genes on female breast cancer (BC) patients, so as to evaluate the distribution of the pathogenic/likely pathogenic mutations of those genes in high-risk female BC patients. [Methods] Clinical and genetic information were gathered and analyzed from 353 BC patients, who had been chosen to carry on a germline genetic testing of *BRCA1*, *BRCA2* and *PALB2*, treated in The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University from Dec. 1st, 2016 to Apr. 30th, 2022. Patients should have at least one of the conditions related to high risk of hereditary BC. [Results] In 353 BC patients, 59 patients carried a germline pathologic/likely pathologic genetic mutation (16.71%), early onset patients had a higher percentage of genetic mutations than the other groups ( $P=0.039$ ), triple negative breast cancer patients have more mutation carriers ( $P=0.007$ ) than patients of other subtypes, especially for *BRCA1* mutation ( $P<0.001$ ). Patients with family history of malignant tumors did not show a significant difference with those without family history. Patients with two or more risk factors had a higher percentage of mutations than those who have only one factor ( $P=0.048$ ). [Conclusion] Patients with hereditary risk factors have high possibility with pathological variants in breast cancer-predisposition genes. We recommend that all breast cancer patients with hereditary risks undergo germline genetic testing, including *BRCA1*, *BRCA2* and *PALB2*.

**Subject words:** breast cancer; *BRCA1*; *BRCA2*; *PALB2*; germline mutation; hereditary

遗传性乳腺癌指具有明确遗传因子的乳腺癌,

约占乳腺癌患者的 10%<sup>[1]</sup>。其中, *BRCA1* 和 *BRCA2* 基因是目前已被证实的乳腺癌遗传易感基因中最为广泛认知和检测的基因, 乳腺癌人群中胚系 *BRCA1/2* 致病变异率在 5% 左右<sup>[2]</sup>。《NCCN 指南》明确

**基金项目:** 广东省自然科学基金面上项目 (2017A030313596); 广州市科技计划项目基础与应用基础研究项目 (202102020641)

**通信作者:** 林颖, E-mail: linying3@mail.sysu.edu.cn

**收稿日期:** 2022-09-28; **修回日期:** 2022-10-17

将 *BRCA1* 和 *BRCA2* 的检测列入高风险遗传性/家族性乳腺癌患者的诊断建议<sup>[3]</sup>。其中,建议检测人群主要包括:有明确亲属携带致病基因突变者,≤45 岁的年轻患者,有肿瘤家族史者,三阴性乳腺癌患者,有其他肿瘤病史如卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌等。近年来,越来越多的证据显示,遗传性乳腺癌相关的基因除 *BRCA1* 和 *BRCA2* 外,DNA 同源重组修复(homologous recombination repair,HRR) 相关基因也可以引起 DNA 同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency,HRD),从而增加乳腺癌和其他恶性肿瘤的发病风险。多项研究都建议将包含 *BRCA1* 和 *BRCA2* 在内的胚系肿瘤易感多基因检测推广至乳腺癌患者群体<sup>[4-6]</sup>。其中,*PALB2* 作为 *BRCA2* 的协同基因,同时也属于 HRR 基因,与 *BRCA1* 和 *BRCA2* 之间相互作用,对 DNA 损伤修复起到极大的作用。有研究显示,*BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 突变携带者的基因组不稳定且易发生肿瘤<sup>[7]</sup>。本研究旨在分析具有遗传性高危因素的乳腺癌患者人群中,胚系 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因的分布和表现情况,并评估胚系基因检测在乳腺癌患者中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2016 年 12 月 1 日至 2022 年 4 月 30 日中山大学附属第一医院收治的女性乳腺癌患者,对其进行了胚系基因检测,至少满足以下条件中任意一项高危因素的共 353 例患者:①年轻乳腺癌(诊断年龄≤45 岁);②三代以内血亲有恶性肿瘤家族史;③三阴性乳腺癌患者;④多原发癌(包括双乳癌)。

患者平均年龄 40 岁(17~75 岁),其中,年轻乳腺癌(≤45 岁)患者 271 例(76.77%),三代内有恶性肿瘤家族史的患者 178 例(50.42%),三阴性乳腺癌患者 99 例(28.05%),双乳癌或多原发癌患者 34 例(9.63%),同时具有 2 个或 2 个以上高危因素的患者 192 例(59.39%)。结合临床资料,回顾性分析患者中胚系 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 致病/可能致病突变的分布情况。本研究经医院伦理委员会批准(伦市[2022]470 号)。

### 1.2 研究方法

从本研究患者的二代测序检测结果中,选取

*BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因作为检测分析对象,对测序得到的原始数据采用 FASTQC (v 0.11.3) 和 fastp(0.19.6)进行质控以及数据清洗,得到的质控后的数据通过 Burrows-Wheeler Aligner(BWA)(v0.7.12-41044)mem 算法与人类参考基因组 (UCSC Genome Browser hg19)进行比对,并采用 GATK(v4.0.1.1)软件对上一步得到的 bam 文件做重比对以及碱基质量得分重校正。

基于校正后的 bam 采用 Mutect2 做 SNV 和 Indel 的变异检测,最后通过 Annovar 和 Vep 对变异结果做注释,以及使用人群频率数据库、cosmic 等数据库对突变位点进行注释。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析,符合正态分布的计量数据资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间两两比较采用 *t* 检验;计数资料以例(%)的形式表示,组间两两比较采用  $\chi^2$  检验。检验水准值取双侧  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 高危乳腺癌患者 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因胚系突变的单因素分析

在纳入研究的 353 例患者中,胚系 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 致病/可能致病突变者共 59 例,突变率为 16.71%,其中,胚系 *BRCA1* 突变患者 21 例(5.95%),*BRCA2* 突变患者 25 例(7.08%),*PALB2* 突变患者 13 例(3.68%)。通过对具有不同危险因素的患者进行单因素分析,年轻乳腺癌患者相比于诊断年龄≥45 岁的患者,*BRCA1* 突变率明显更高( $P=0.039$ );相比于其他分子分型,三阴性乳腺癌患者的 *BRCA1* 突变( $P<0.001$ )和 3 个基因的总突变率( $P=0.007$ )都明显更高。然而,跟无肿瘤家族史的患者相比,有肿瘤家族史的患者并没有体现出明显的高突变率,而无肿瘤家族史的患者 *PALB2* 突变率显示出更高的比例( $P=0.044$ )(Table 1)。

### 2.2 59 例胚系突变患者中不同类型的占比

在 59 例有胚系突变的患者中,年轻乳腺癌患者占比最高,达 79.67%(47/59),其他类型患者依次为:有肿瘤家族史者(54.24%,32/59)、三阴性乳腺癌患者(42.37%,25/59)、多原发癌患者(11.86%,7/59)。与其他年龄组患者相比,≥56 岁乳腺癌患者基因突

Table 1 Germline *BRCA1*, *BRCA2* and *PALB2* mutation status in patients identified as pathologic and likely pathologic mutations

| Category                                 | N   | %     | Non-carriers<br>(n=294) |       | Total mutation<br>carriers<br>(n=59) |       | BRCA1<br>carriers<br>(n=21) |      | BRCA2<br>carriers<br>(n=25) |      | PALB2<br>carriers<br>(n=13) |      | P1    | P2     | P3    | P4    |
|------------------------------------------|-----|-------|-------------------------|-------|--------------------------------------|-------|-----------------------------|------|-----------------------------|------|-----------------------------|------|-------|--------|-------|-------|
|                                          |     |       | N                       | %     | N                                    | %     | N                           | %    | N                           | %    | N                           | %    |       |        |       |       |
| Age(years old)                           |     |       |                         |       |                                      |       |                             |      |                             |      |                             |      |       |        |       |       |
| ≤45                                      | 271 | 76.77 | 224                     | 82.66 | 47                                   | 17.34 | 20                          | 7.38 | 18                          | 6.64 | 9                           | 3.32 | 0.565 | 0.039  | 0.558 | 0.512 |
| >45                                      | 82  | 23.23 | 70                      | 85.37 | 12                                   | 14.63 | 1                           | 1.22 | 7                           | 8.54 | 4                           | 4.88 |       |        |       |       |
| Family history                           |     |       |                         |       |                                      |       |                             |      |                             |      |                             |      |       |        |       |       |
| Yes                                      | 178 | 50.42 | 146                     | 82.02 | 32                                   | 17.98 | 13                          | 7.30 | 16                          | 8.99 | 3                           | 1.69 | 0.521 | 0.278  | 0.159 | 0.044 |
| No                                       | 175 | 49.58 | 148                     | 84.57 | 27                                   | 15.43 | 8                           | 4.57 | 9                           | 5.14 | 10                          | 5.71 |       |        |       |       |
| Subtype                                  |     |       |                         |       |                                      |       |                             |      |                             |      |                             |      |       |        |       |       |
| TNBC                                     | 99  | 28.05 | 74                      | 74.75 | 25                                   | 25.25 | 17                          | 4.44 | 4                           | 4.04 | 4                           | 4.04 | 0.007 | <0.001 | 0.164 | 0.824 |
| Non TNBC                                 | 254 | 71.95 | 220                     | 86.61 | 34                                   | 13.39 | 4                           | 1.04 | 21                          | 8.27 | 9                           | 3.54 |       |        |       |       |
| Multiple cancers/Bilateral breast cancer |     |       |                         |       |                                      |       |                             |      |                             |      |                             |      |       |        |       |       |
| Yes                                      | 34  | 9.63  | 27                      | 79.41 | 7                                    | 20.59 | 1                           | 0.26 | 3                           | 8.82 | 3                           | 8.82 | 0.524 | 0.435  | 0.677 | 0.094 |
| No                                       | 319 | 90.37 | 267                     | 83.70 | 52                                   | 16.30 | 20                          | 5.22 | 22                          | 6.90 | 10                          | 3.13 |       |        |       |       |

Notes: *P1*: non-carriers versus total mutation carries; *P2*: non-carriers versus *BRCA1* carriers; *P3*: non-carriers versus *BRCA2* carriers; *P4*: non-carriers versus *PALB2* carriers; TNBC: triple negative breast cancer

变的概率最低(8.70%)(Figure 1)。

2.3 不同危险因素患者的基因突变率

根据患者所具有的危险因素条件来看,只有1个危险因素的患者共161例,其基因突变率为12.42%(20/161),而在具有2个或2个以上危险因素的192例患者中,基因突变率为20.31%(39/192)(*P*=0.048)(Figure 2)。

3 讨论

遗传性乳腺癌患者因其携带乳腺癌遗传相关基因突变,不仅增加乳腺癌患病风险,其他如卵巢癌、输卵管癌、胰腺癌、胃肠道癌及黑色素瘤等发病风险也可能增加数倍至数十倍,男性前列腺癌的发病风险也有增加<sup>[8-10]</sup>。致病基因携带者相比于非携带者,一生中患者同时发生多种恶性肿瘤的概率大大增加,除*BRCA1/2*基因与遗传性乳腺癌、卵巢癌综合征相关外,与*BRCA1*和*BRCA2*高度相关的*PALB2*基因的致病突变也会增加乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌等风险,尤其在乳腺癌患者中发生率较高<sup>[5,11-12]</sup>。目前,携带胚系*BRCA1/2*突变晚期的乳腺癌患者和部分早期高危乳腺癌患者已明确对*PARP*抑制剂治疗有效<sup>[13]</sup>。有研究显示,胚系*PALB2*基因致病突变的晚

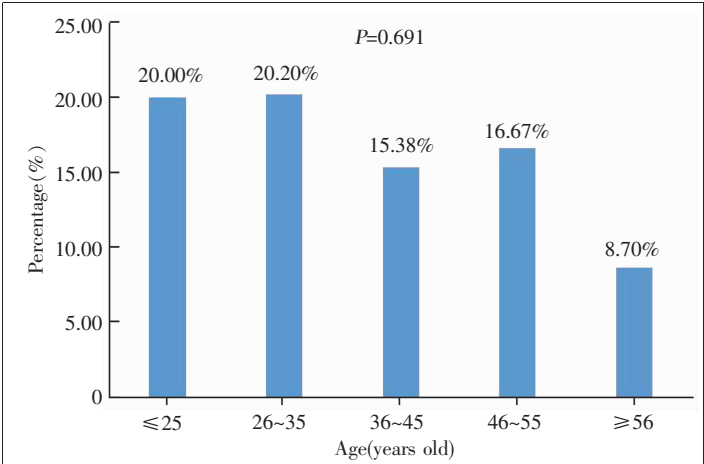


Figure 1 Percentage of mutations in each age group

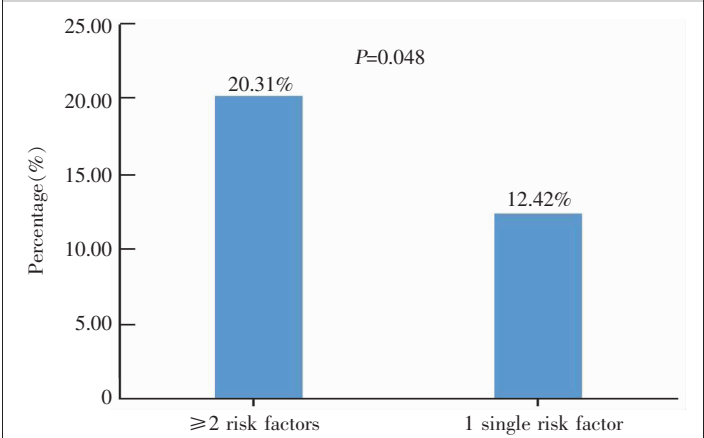


Figure 2 Percentage of total mutations in patients with two or more hereditary high-risk factors and only one factor

期乳腺癌患者可能对奥拉帕利治疗获益<sup>[14]</sup>。但目前国内许多临床医生对乳腺癌遗传相关基因认识尚不充分,通常只对部分患者进行胚系 *BRCA1/2* 检测,而忽略了其他重要的遗传相关基因。本研究结论建议 *PALB2* 基因应纳入常规的乳腺癌胚系基因检测范围,对评估有遗传倾向的乳腺癌患者应该常规接受至少包括胚系 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因的检测。

本研究主要对表现出包括肿瘤家族史在内遗传相关高危乳腺癌患者进行分析,结果显示,具有遗传性高危因素的女性乳腺癌患者的胚系 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因致病突变率分别为 5.95%、7.08% 和 3.68%,而在既往大样本的研究中,未经筛选的乳腺癌患者( $n=32\ 247$ )中胚系 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因致病突变率分别为 0.85%、1.29% 和 0.46%<sup>[15]</sup>,大大低于本研究的结果,说明具有遗传相关高危因素的女性乳腺癌患者的胚系基因突变率极高,而 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因的突变情况对乳腺癌患者的治疗方案制定、第二原发癌风险和遗传风险影响评估较大,所以在临床上建议对遗传性高危患者常规进行至少包含 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 的多基因检测。

以往多数人认为肿瘤家族史与遗传性乳腺癌关系密切,以至于无肿瘤家族史的乳腺癌患者容易被忽略而不进行遗传相关基因筛查。本研究结果显示,有肿瘤家族史的患者并没有体现出更高的基因突变率,这可能和纳入研究的患者家族史为所有恶性肿瘤,即除了乳腺癌、卵巢癌以外,还有其他遗传相关度低的癌症有关,但是,在无任何肿瘤家族史的乳腺癌患者中依然有 15.43% 的突变率,甚至 *PALB2* 的突变率在无肿瘤家族史的患者中表现得更为显著( $P=0.044$ )。所以,有无肿瘤家族史并不能够作为评估是否有遗传性基因突变风险的单一指标,没有肿瘤家族史的乳腺癌患者依然有可能是遗传基因突变的高危人群。

除肿瘤家族史以外的几个高危因素也都与遗传性基因突变高度相关,尤其是年轻的三阴性乳腺癌患者。在 59 例基因突变患者中,年轻乳腺癌患者占比最高(79.67%),这也可能和年轻患者对基因检测的接受度更高有关。在年轻乳腺癌患者中,无任何其他高危因素者的遗传基因致病突变率可高达

11.76%(12/102)。而从分子分型上来看,三阴性乳腺癌患者是需要被重视的一类特殊分子亚型,相比其他分子亚型的患者,明显具有更高的基因突变风险,是遗传性基因突变的独立危险因素,《NCCN 指南》也建议对三阴性乳腺癌不限年龄进行遗传性基因检测。即使在不具有其他高危因素的三阴性乳腺癌患者( $n=19$ )中,基因突变率依然高达 15.79%。因此本研究建议对诊断年龄 $\leq 45$  岁或三阴性乳腺癌患者,即使没有肿瘤家族史和其他高危因素,也应常规进行包括胚系 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因的检测。

另外,如果患者具有的高危因素数目达到 2 个或 2 个以上,其基因致病突变率可以超过 20%,远高于只具有单一高危因素的乳腺癌患者。所以这部分患者应受到特别重视,更应强烈推荐进行遗传性多基因检测,而非只是 *BRCA1/2* 检测。

对于女性乳腺癌患者,年轻、恶性肿瘤家族史、三阴性乳腺癌、多原发癌是公认的遗传性乳腺癌高危因素,虽然由于高通量二代测序技术的发展,基因检测费用大幅度降低,遗传性乳腺癌的基因检测率也逐年增长,但是目前国内,由于检测费用仍然较高且未能纳入医保,对乳腺癌患者尤其是高危患者的检测率仍然较低,且很多单位还是只进行 *BRCA1/2* 检测,这使得很多携带非 *BRCA1/2* 突变的遗传性乳腺癌患者被漏诊,不论是对患者本人还是亲属,都可能会提高延误诊断、延误治疗或失去靶向治疗机会的风险。这主要是因为多数患者对遗传性乳腺癌的诊断和危害没有足够的了解,同时也有许多医生对此不理解、不接受,因此,未来需要更加注重对医生的教育和对患者的宣教。同时,培养专业的遗传咨询师、对患者常规进行遗传咨询也应是未来努力的方向。

综上,无论是否有恶性肿瘤家族史,对于具有遗传相关高危因素的乳腺癌患者均应建议进行包括胚系 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因的检测,有条件者建议进行包含更多遗传相关基因的检测,尤其是年轻、三阴性乳腺癌和同时具有两项或更多高危因素的患者,从而能够更加全面地评估患者的遗传和其他肿瘤发生的风险,也对她们的预后和治疗有一定提示作用。本研究主要提示了 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *PALB2* 基因在中国乳腺癌患者中的分布情况,未来我们还将开展更多与遗传性乳腺癌相关的基因检测研究。

## 参考文献:

- [1] Lynch HT, Snyder CL, Lynch JF, et al. Hereditary breast-ovarian cancer at the bedside: role of the medical oncologist[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(4): 740–753.
- [2] Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, et al. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer[J]. *Cancer*, 1996, 77(11): 2318–2324.
- [3] Mary BD, Robert P, Matthew BY, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4): 380–391.
- [4] Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, et al. Underdiagnosis of hereditary breast cancer: are genetic testing guidelines a tool or an obstacle?[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(6): 453–460.
- [5] Yadav S, Hu CL, Hart SN, et al. Evaluation of germline genetic testing criteria in a hospital-based series of women with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(13): 1409–1418.
- [6] Kurian AW, Bernhisel R, Larson K, et al. Prevalence of pathogenic variants in cancer susceptibility genes among women with postmenopausal breast cancer[J]. *JAMA*, 2020, 323(10): 995–997.
- [7] Sy SMH, Huen MSY, Chen JJ. PALB2 is an integral component of the BRCA complex required for homologous recombination repair[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(17): 7155–7160.
- [8] Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(18): 1365–1372.
- [9] Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium[J]. *Lancet*, 1994, 343(8899): 692–695.
- [10] Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(15): 1310–1316.
- [11] Kurian AW, Canchola AJ, Ma CS, et al. Magnitude of reduction in risk of second contralateral breast cancer with bilateral mastectomy in patients with breast cancer: data from California, 1998 through 2015[J]. *Cancer*, 2020, 126(5): 958–970.
- [12] Dorling L, Carvalho S, Allen J, et al. Breast cancer risk genes-association analysis in more than 113,000 women [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(5): 428–439.
- [13] 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.
- [14] Tung NM, Robson ME, Ventz S, et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4274–4282.
- [15] Hu CL, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(5): 440–451.