

BRCA1/2 数据解读中国专家共识(2021 版)

中华医学会病理学分会 国家病理质控中心

执笔人:吴焕文(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科 100730)

通信作者:梁智勇(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科 100730),

Email:liangzhiyong1220@yahoo.com

【摘要】 乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)包括 BRCA1 和 BRCA2, 是重要的抑癌基因, 其编码产物参与 DNA 损伤同源性重组修复。BRCA1/2 基因检测在卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌等相关肿瘤的遗传风险评估、治疗选择、预后判断等方面具有重要意义。变异解读是 BRCA1/2 基因检测中一个关键的环节。BRCA1/2 基因变异解读需要依据各类信息(包括来自群体数据库、疾病数据库、文献和家系情况等)进行综合评判。为结合临床实践并补充相关领域更新, 编写组在 2017 版《BRCA 数据解读中国专家共识》基础上, 增加了对肿瘤 BRCA1/2 基因变异解读的阐述, 并对 BRCA1/2 基因检测报告等内容进行了一些细节上的更新, 以进一步指导与规范我国 BRCA1/2 基因检测数据的解读和临床应用。

基金项目:国家重点研发计划政府间/港澳台重点专项(2017YFE0110300);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(2019XK320045)

Chinese expert consensus on BRCA1/2 variant interpretation(2021 version)

Chinese Society of Pathology, Chinese Pathology Quality Control Center

Corresponding author: Liang Zhiyong (Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China), Email: liangzhiyong1220@yahoo.com

乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)包括 BRCA1 和 BRCA2, 是重要的抑癌基因, 其编码产物参与 DNA 损伤同源性重组修复(homologous recombination repair)。BRCA1/2 基因突变会导致同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD), 使得基因组不稳定性显著增加。BRCA1/2 基因突变分为胚系突变和体细胞突变: BRCA1/2 基因胚系突变起源于生殖细胞, 显著增加乳腺癌、卵巢癌以及其他相关肿瘤的发病风险; BRCA1/2 基因的体细胞突变仅存在于肿瘤细胞中。BRCA1/2 基因变异状态在相关肿瘤(卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌等)的遗传风险评估、治疗选择、预后判断等方面都具有重要意义^[1]。BRCA1/2 基因变异状态与聚二磷酸腺苷核糖聚合

酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂疗效密切相关^[2-3]。近年来, 美国食品药品监督管理局(FDA)及中国国家药品监督管理局(NMPA)已陆续批准多种 PARP 抑制剂用于相关肿瘤的治疗, 这使得临床医师对 BRCA1/2 基因变异精准检测与解读的需求和重视达到了新的高度。

BRCA1/2 基因序列较长, 变异形式多样, 变异位点分散遍布于 2 个基因的全长^[4], 并不是所有的 BRCA1/2 基因变异都会损伤蛋白质功能, 因而, 变异解读是 BRCA1/2 检测中一个关键的环节。BRCA1/2 基因变异解读需要依据各类信息(包括来自群体数据库、疾病数据库、文献和家系情况等)进行综合评判。近年来, 国外多个权威机构先后发布了 BRCA1/2 基因变异数据解读的标准或指南, 我国

DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20201027-00809

收稿日期 2020-10-27 本文编辑 常秀青

引用本文:中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心. BRCA1/2 数据解读中国专家共识(2021 版)[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(6): 565-571. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20201027-00809.



也于 2017 年发布了《BRCA 数据解读中国专家共识》^[5]。为结合临床实践并补充相关领域更新,编写组在 2017 年版基础上,增加了对肿瘤 BRCA1/2 变异解读及其临床应用的阐述,并对 BRCA1/2 检测报告等内容进行了一些细节上的更新,以进一步指导与规范我国 BRCA1/2 基因检测数据的解读和临床应用。

一、BRCA1/2 基因变异类型、检测区域及检测方法

BRCA1/2 基因变异类型主要包括点突变、小片段插入/缺失和大片段重排 (large genomic rearrangement) 等。除 BRCA1/2 基因编码区的变异外,内含子发生的一些变异亦可能会通过干扰 RNA 剪接等方式影响蛋白质功能,因此, BRCA1/2 基因检测必须同时覆盖编码区和相邻边界区 (以 ± 20 bp 为佳)。

目前, BRCA1/2 基因检测一般采用二代测序 (next generation sequencing) 技术。除应用于点突变和小片段插入/缺失的检测外,在测序策略和生物信息学工具方面有着特殊设计的二代测序也可用于大片段重排的检测。Sanger 测序是检测 BRCA1/2 基因点突变和小片段插入/缺失的传统技术,现在一般用于二代测序检测结果的验证。多重连接依赖性探针扩增 (multiplex ligation-dependent probe amplification assay, MLPA) 常用于 BRCA1/2 基因大片段重排的检测^[1]。

二、BRCA1/2 基因变异命名规则

推荐使用人类基因组变异协会 (Human Genome Variation Society, HGVS) 命名法对基因序列变异进行规范化命名。必须标明参考序列,以确保基因变异命名准确无误。HGVS 命名法的首选 DNA 编码参考序列是基因座参考基因组序列 (locus reference genomic sequence, LRG, <http://www.lrg-sequence.org/>), 但 LRG 尚未被广泛应用在相关数据库和文献里。因此,目前推荐使用 BRCA1/2 基因最常用的转录本序列,分别为 NM_007294.3 (BRCA1) 和 NM_000059.3 (BRCA2), 相对应的蛋白质参考序列分别为 NP_009225.1 (BRCA1) 和 NP_000050.2 (BRCA2)。推荐使用命名工具 (<http://mutalyzer.nl>) 对基因变异的 HGVS 命名进行校验。

三、胚系 BRCA1/2 变异分类

根据国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC)^[6]、美国医学遗传学

与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)^[7-8] 和胚系突变等位基因解读实证联盟 (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Allele, ENIGMA, <http://enigmaconsortium.org/>)^[9] 的分类系统,将胚系 BRCA1/2 变异按照风险程度由高至低分为以下 5 类:致病性 (5 类,致病可能性 > 0.990)、可能致病性 (4 类,致病可能性在 0.950~0.990 之间)、意义未明 (3 类,致病可能性在 0.050~0.949 之间)、可能良性 (2 类,致病可能性在 0.001~0.049 之间) 和良性 (1 类,致病可能性 < 0.001)。受试者的总体 BRCA1/2 状况应为其所有 BRCA1/2 基因变异中风险程度最高的类别。

四、胚系 BRCA1/2 变异解读

目前, BRCA1/2 变异解读最权威的指南或标准包括: ACMG 和美国分子病理学会 (Association for Molecular Pathology, AMP) 序列变异解读标准和指南 (2015 版)^[7], 欧洲分子基因诊断质量联盟 (European Molecular Genetics Quality Network, EMQN) 遗传性乳腺癌/卵巢癌分子遗传分析最佳实践指南 (2008 版)^[10] 和 ENIGMA BRCA1/2 基因变异分类标准 (2.5 版)^[9]。

ACMG 于 2000 年发布了第 1 版变异解读总体指南,并于 2007 年进行了修订,2015 年, ACMG 和 AMP 联合发布了该变异解读指南的最新版本。EMQN 是一家为全球实验室提供室间质量评估 (external quality assessment) 服务的非营利性机构,致力于提高临床分子遗传学检测质量。1999 年, EMQN 起草了第 1 版遗传性乳腺癌/卵巢癌分子遗传学分析最佳实践指南,并于 2007 年 EMQN 研讨会讨论后在 2008 年更新了该指南。ENIGMA 是一个国际研究者联盟,致力于确定 BRCA1/2 和其他已知或可疑乳腺癌基因序列变异的临床意义。基于已发表的指南 (包括 ACMG 2007 版) 和各成员制定的分类标准, ENIGMA 于 2015 年发布了专门针对 BRCA1/2 变异分类标准,并根据新出现的证据持续进行更新至 2017 版。在 ENIGMA 的分类标准里,根据已知的对功能域的认知,总结了 BRCA1/2 的功能域以及可能恢复 BRCA1/2 基因功能的自然存在的框内 RNA 异构体 (naturally occurring in-frame RNA isoforms, 表 1)。除此之外, ENIGMA 还发表了一些针对临床意义未明变异的研究。这些都是变异解读非常有用的资源。近期,有专家工作组对 2015 版 ACMG/AMP 标准进行了细化,形成了

表 1 考虑为意义未明的 BRCA1 和 BRCA2 外显子交界区域变异

基因	选择性剪切事件	变异位点
BRCA1	$\Delta 8p^{[11]}$	c.442-1, c.442-2
	$\Delta 9, 10^{[11]}$	c.548-1, c.548-2, c.593+1, c.593+2, c.594-1, c.594-2, c.670 to non-G, c.670+1, c.670+2
	$\Delta 13p^{[11]}$	c.4186-1, c.4186-2
	$\Delta 14p^{[11]}$	c.4358-1, c.4358-2
BRCA2	$\Delta 12^{[12]}$	c.6842-1, c.6842-2, c.6937 to non-G, c.6937+1, c.6937+2

注:除非另有证据,上述位点的变异应考虑为 3 类(意义未明),这些变异可以产生自发框内 BRCA1/2 RNA 异构体,后者可能恢复 BRCA1/2 基因功能

Sherloc 变异分类方法。Sherloc 变异分类方法承袭了 ACMG 指南的 5 级分类,同时以更细致的证据赋分代替了证据等级,对各项证据能否叠加做了更为详尽的规范,以求提高解读结果的一致性^[13]。同一变异依据不同的解读指南或标准所得到的解读结果可能会略有差异,因而,我们建议在变异解读时具体指明所依据的指南或标准名称。

综合以上指南解读规则以及 BRCA1/2 基因的特征,我们总结出以下变异分类解读规则:

1. 致病性(pathogenic)-5 类。包括以下几种情况:(1) 编码提前终止密码子的序列变异,即 BRCA1 第 1855 位氨基酸和 BRCA2 第 3309 位氨基酸前发生的无义突变或移码突变;(2) 发生在剪接位点即外显子上下游第 1 或第 2 个碱基的变异,但是,需除外经预测或已明确的可产生可能恢复 BRCA1/2 基因功能的自然存在的框内 RNA 异构体的变异;(3) 拷贝数缺失变异,该变异导致 BRCA1 第 1855 位氨基酸和 BRCA2 第 3309 位氨基酸前发生移码突变,或者该变异移除 1 个或多个外显子且不是经预测或已明确的可产生可能恢复 BRCA1/2 基因功能的自发框内 RNA 异构体的变异;(4) 任意大小的拷贝数重复变异,该变异导致 1 个或多个外显子重复并已被证实会导致 BRCA1 第 1855 位氨基酸和 BRCA2 第 3309 位氨基酸前发生移码突变;(5) 体外或体内功能研究显示对基因或基因产物有破坏作用且与肿瘤高危相关的其他类型变异。

2. 可能致病性(likely pathogenic)-4 类。包括以下几种情况:(1) 该变异经 mRNA 水平的实验证实能够改变剪接,但是不会产生可能恢复基因功能的自然存在的框内 RNA 异构体;(2) 该变异编码的氨

基酸改变与之前定义的 5 类致病性错义突变相同,但发生改变的基础核苷酸不同,而且既往疾病关联并非由剪接事件所致,并且变异未见于作为对照的外显子组测序项目(Exome Sequencing Project, ESP)、千人基因组计划(1000 Genome Project)或外显子组整合数据库(Exome Aggregation Consortium, ExAC),或变异位于已确认的功能区;(3) 移除密码子的小片段框内缺失变异,该变异涉及的氨基酸位点已被证实可发生错义突变替换 5 类变异,且既往疾病关联并非由于剪接事件所致,并且变异未见于作为对照的 ESP、千人基因组计划或 ExAC 数据库,或变异位于已确认的功能区;(4) 体外或体内功能性研究显示对基因或基因产物有破坏作用的其他类型变异,并且变异未见于作为对照的 ESP、千人基因组计划或 ExAC 数据库,或者变异位于已确认的功能区。

3. 意义未明(uncertain significance)-3 类。证据不足以将其归类为 1、2、4 或 5 类的变异,或证据与良性和致病性分类相矛盾的变异。

4. 可能良性(likely benign)-2 类。包括以下几种情况:(1) 该变异编码的氨基酸改变与已确认的 1 类良性变异相同,但发生改变的基础核苷酸不同,且无证据表明该变异会导致剪接事件;(2) 个体发生的胚系变异与已知致病变异在同一基因上呈反式(in trans)排列,且该个体除了 BRCA1/2 相关肿瘤外无明显其他临床表征。

5. 良性(benign)-1 类。(1) ESP、千人基因组计划或 ExAC 数据库中等位基因频率>5% 的变异;(2) 体外或体内功能研究显示对蛋白质功能或剪接无破坏作用的变异。

变异解读的关键步骤之一是收集证据,并基于这些证据对变异进行分类。数据库是挖掘这些证据的重要资源。附件 1 列出了一些常用的数据库,依使用情况分为 2 类:群体数据库和 BRCA1/2 相关数据库。群体数据库记录的是以种群为基础的研究中发现的变异。大群体中的变异频率可从此类数据库中获取。BRCA1/2 变异相关研究已开展多年,有一些专门收集 BRCA1/2 变异的数据库和积累大量 BRCA1/2 变异的疾病数据库,可从中找到变异解读和相应的支持证据。

BRCA1/2 变异的解读是一项十分复杂的工作,由于需要查询大量的数据库,不同实验室对于解读规则的理解上也可能存在差异,因此变异的解读结果可能存在较大的差异。随着临床实践经验的不

附件 1 BRCA1/2 变异解读常用数据库

名称	网址
群体数据库	
dbSNP	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp
Exome Variant Server	http://evs.gs.washington.edu/EVS/
Exome Aggregation Consortium	http://exac.broadinstitute.org/
1000 Genomes Project	http://brower.1000genomes.org/index.html
BRCA 相关数据库	
Clinvar	http://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/
Breast Cancer Information Core (BIC)	http://research.nhgri.nih.gov/bic/
BRCA Exchange database	http://brcaexchange.org/
Leiden Open Variation Database (LOVD)	http://www.lovd.nl
Human Gene Mutation Database (HGMD)	http://www.ghmd.org
Utah database	http://arup.utah.edu/database/BRCA/Variants/BRCA1 http://arup.utah.edu/database/BRCA/Variants/BRCA2
BRCA share	http://www.umd.be/BRCA1 , http://www.umd.be/BRCA2

断累积,新近有一些研究者通过对 ACMG/AMP 规则进行进一步的阐述或修订,有效地提高了解读的一致性^[13-14]。随着时间的推移和证据的积累, BRCA1/2 变异的分类也可能会发生变化,这可能会影响到患者的遗传风险管理及治疗方案,因而变异解读数据库的更新和分享极为重要^[15]。

五、肿瘤 BRCA1/2 变异解读

胚系变异的解读重点关注该变异对于某种遗传疾病的致病性,而肿瘤变异的解读关注该变异对临床实践的影响,如对某种靶向药物敏感性的预测、对疾病的诊断或预后判断的价值等。因此相对胚系变异而言,肿瘤变异的解读更为复杂,尚未形成一个被普遍认可的分类标准。目前国际上有多机构推出了以临床意义解读为核心的肿瘤变异解读的指南,如 2017 年由临床医师和癌症生物学专家组推出的 OncoKB^[16],AMP 和美国临床肿瘤学会(ASCO)、美国病理学家学会(CAP)联合发布的肿瘤组织变异解读和报告标准与指南等^[17]。在 2017 年 AMP/ASCO/CAP 联合发布的肿瘤体细胞变异解读和报告标准与指南里,将肿瘤中体细胞变异的证据级别分为 A、B、C、D 4 个等级。A 类证据为美国 FDA 批准用于某种特定肿瘤治疗靶向药物的生物标志物,或来自临床诊疗指南中对某特定肿瘤作为治疗、诊断或预后的生物标志物;B 类证据为在较大规模的临床研究证实且取得该领域专家共识的生物标志物;C 类证据为在其他癌种中获得 FDA 或专业机构批准的生物标志物,已作为临床试验的筛选入组标准,或基于多个小型研究具有诊断或预后意义;D 类证据为临床前研究表明可能有治

疗指导意义,或在小规模研究、未达成共识的多个病例报道中表明该突变具有指导诊断和预后判断的意义。在此基础上,进一步将肿瘤的变异按照其临床意义分为 4 个层级。I 级:临床意义明确的变异(A 类或 B 类证据);II 级:具有潜在临床意义的变异(C 类或 D 类证据);III 级:临床意义未明的变异;IV 级:良性或可能良性的变异^[15]。总而言之,现有的肿瘤变异解读指南大都围绕基因-变异-功能-疾病-用药这一线索,按照其中每一项的证据等级对变异进行分类,并由此形成知识库,方便从业人员进行检索。不同组织机构形成的知识库在基因的覆盖、变异的命名、用药推荐以及证据的罗列方面均有差异,因此在进行肿瘤变异解读时,最好整合多个数据库的检索结果,对于重要的变异,可考虑追溯原始文献证据,以使解读尽可能精确,最大限度地支持临床决策。

对于肿瘤 BRCA1/2 基因变异,我们建议在前述 BRCA1/2 基因变异致病性分类的基础上,结合目前国内外的批准情况及临床诊疗指南共识推荐,将肿瘤 BRCA1/2 变异根据临床意义分为 4 个层级。

I 级:临床意义明确的变异,来自国内外权威机构批准或临床诊疗指南共识推荐可作为治疗、诊断或预后的生物标志物,如乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌中的致病性/可能致病性 BRCA1/2 变异;II 级:具有潜在临床意义的变异,如其他癌种中的致病性/可能致病性 BRCA1/2 变异;III 级:临床意义未明的 BRCA1/2 变异;IV 级:良性或可能良性的 BRCA1/2 变异。

需要注意的是,随着肿瘤生物学的快速进展,

BRCA1/2 变异对于治疗、诊断、预后的临床意义也在不断的更新,这必然会影响到肿瘤 BRCA1/2 变异的临床意义评级。另外,与表皮生长因子受体(EGFR)、BRAF 等癌基因变异相比较,BRCA1/2 基因不存在突变热点,BRCA1/2 基因特定区域/位点/类型的变异与用药关联的证据需要更多数据的积累。

六、胚系与肿瘤 BRCA1/2 变异解读的临床应用

胚系检测一般使用血液、唾液、口腔拭子等样本,目前以血液(白细胞)样本为主,检测到的 BRCA1/2 变异为胚系变异。肿瘤检测一般使用手术或穿刺获得的肿瘤组织样本,肿瘤样本中检测到的 BRCA1/2 变异既可能是胚系变异,也可能为体细胞变异。在临床实践中,如果仅送检肿瘤组织样本,推荐按照肿瘤 BRCA1/2 变异解读原则进行解读;如果仅送检血液样本,推荐按照胚系 BRCA1/2 变异解读原则进行解读;如果送检的是肿瘤和血液配对样本,那么需要首先明确检测到的变异是胚系变异还是体细胞变异,对于确认为胚系变异的,按

照胚系 BRCA1/2 变异解读原则进行解读,对于确认为体细胞变异的,按照肿瘤 BRCA1/2 变异解读原则进行解读。需要特别指出的是,在临床实践中,胚系与肿瘤 BRCA1/2 变异分类/分级并不是相互独立的,需要联合应用。卵巢癌等肿瘤患者中检出的致病性/可能致病性胚系 BRCA1/2 变异对于肿瘤的治疗与预后有非常重要的临床意义,在按照胚系 BRCA1/2 变异解读原则进行分类后,对于致病性/可能致病性变异也可进一步解读其在所罹患肿瘤中的临床意义;而肿瘤中检出的体细胞 BRCA1/2 变异,在根据肿瘤 BRCA1/2 变异解读规则进行临床意义分级之前,需要参考胚系 BRCA1/2 变异致病性分类,只有致病性/可能致病性变异才能被归为 I 级(乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌)或 II 级(其他癌种)。

七、BRCA1/2 基因检测报告(模板见附件 2、3)

一份完整的 BRCA1/2 基因检测报告要能够被肿瘤科医师或其他非分子病理学专业的医师理解,报告内容应至少包括以下部分:样本信息、检测结

附件 2 胚系 BRCA1/BRCA2 基因检测报告

检测编号:					
姓名:	性别:	年龄:	收样日期:		
联系方式:	送检单位:	科室:		样本部位:	
门诊号/住院号:	样本类型:血液	送检医师:			
家族史:	临床诊断:				
检测结果					
基因	BRCA 总体评价	cDNA 改变	蛋白改变	基因型	变异解读
BRCA1	胚系变异,致病	c5541>A	p.Cys1847Ter	杂合	致病性(pathogenic)
结果说明:					
该受检者的外周血白细胞 DNA 样本检测出 BRCA1 基因第 24 号外显子发生杂合子无义突变 c.5541C>A(p.Cys1847Ter)。该患者的外周血白细胞 DNA 样本和参考序列间的 DNA 序列比对分析未见其他差异(已知的多态性位点除外)。					
多重连接依赖性探针扩增(MLPA)分析结果显示未发现 BRCA1 或 BRCA2 外显子缺失或重复。					
BRCA1c.5541C>A(p.Cys1847Ter)变异为无义突变,可引起无义介导的 mRNA 降解,蛋白表达缺失;该变异在外显子组整合数据库、千人基因组计划、外显子组测序项目 6500 等人群数据库中未见记录;在 Clinvar 等数据库中该变异被多名提交者视为致病性变异。因此该变异被认为是致病性变异。建议对该受检者的血亲进行遗传咨询以及该变异位点的检测。					
本报告中胚系 BRCA1/2 变异致病性分类基于《美国医学遗传学与基因组学学会和美国分子病理学会序列变异解读标准和指南(2015 版)》					
备注:					
1. BRCA1 和 BRCA2 基因的整个编码序列(包括剪接供体和受体位点)经长片段 PCR 扩增后通过××测序平台进行二代测序。整个编码区及其邻近±20 bp 区域的最低测序深度为 100×,经由自定义的生物信息分析方法进行变异和变异识别。					
2. 采用 P002-C2(BRCA1)和 P045-B3(BRCA2)MRC-Holland 探针混合物用 MLPA 方法检测 BRCA1 24 个编码外显子和 BRCA2 27 个编码外显子的拷贝数。					
3. 报告的变异遵从变异命名的 HGVS 指南(http://www.hgvs.org/),并根据 GenBank 登记号 NM_007294.3(BRCA1)或 NM_000059.3(BRCA2)命名。					
4. 本报告中变异的解读基于当前对 BRCA1/2 变异的认识,随着数据库尤其是中国人数据群的完善及文献等资料的更新,对变异的解读有可能发生变更。					
实验操作:	报告分析:	报告审核:			
(签字/盖章有效)					
本结论只针对本次样本,如有疑问,请及时与我科联系					
报告日期:	地址:	邮编:	电话:		

附件3 肿瘤 BRCA1/BRCA2 基因检测报告

检测编号:

姓名:	性别:	年龄:	收样日期:
联系方式:	送检单位:	科室:	
门诊号/住院号:	样本类型:肿瘤组织	样本部位:肺	
家族史:	病理诊断:非小细胞肺癌	送检医师:	

检测结果

基因	cDNA 改变	蛋白改变	变异丰度	用药提示	变异解读
BRCA2	c.8023A>G	p.I2675V	40%	奥拉帕利(敏感)	II 级

结果说明:

该患者的肿瘤 DNA 样本检测出 BRCA2 基因第 18 号外显子发生错义突变 c.8023A>G(p.I2675V)。该变异在外显子组整合数据库、千人基因组计划、外显子组测序项目 6500 等人群数据库中未见记录。有功能学研究表明该变异可能通过激活隐性剪切位点,引起可变剪切,导致蛋白质功能缺失。在 Clinvar 数据库中,3 名提交者认为该变异为致病性或可能致病性。因此,该变异被认为是可能致病性变异。结合变异丰度,不能除外胚系变异可能,建议用患者外周血白细胞 DNA 样本进行该变异位点的检测(Sanger 测序)。

本报告中肿瘤 BRCA1/2 变异分级基于《BRCA1/2 数据解读中国专家共识》。I 级变异指临床意义明确的,来自国内外权威机构批准或临床诊疗指南共识推荐可作为治疗、诊断或预后的生物标志物;II 级变异指具有潜在临床意义的变异;IV 级变异指良性或可能良性的 BRCA1/2 变异。

备注:

1. BRCA1 和 BRCA2 基因的整个编码序列(包括剪接供体和受体位点)经长片段 PCR 扩增后通过××测序平台进行二代测序。整个编码区及其邻近±20 bp 区域的最低测序深度为 500×,经由自定义的生物信息分析方法进行变异识别。

2. 报告的变异遵从变异命名的人类基因组变异协会(HGVS)指南(<http://www.hgvs.org/>),并根据 GenBank 登记号 NM_007294.3(BRCA1)或 NM_000059.3(BRCA2)命名。

3. 肿瘤 BRCA1/2 级变异分级基于当前对 BRCA1/2 变异临床意义的认识,随着数据的更新,对变异的解读有可能发生变更。

实验操作:

报告分析:

报告审核:

(签字/盖章有效)

本结论只针对本次样本,如有疑问,请及时与我科联系

报告日期:

地址:

邮编:

电话:

果、基因变异分类的详细解释、检测方法和覆盖区域、签名和联系信息。样本信息部分应包括受检者/患者基本信息、样本类型、临床诊断、家族史。若送检的是肿瘤组织,样本信息部分还应该包括病理诊断、肿瘤细胞含量、取材时间、样本处理方式等信息^[18]。对于胚系 BRCA1/2 变异,检测结果部分应列出在该受检者中发现的所有 3~5 类基因变异,并列总体 BRCA1/2 状态;对于肿瘤组织 BRCA1/2 变异,检测结果部分应列出在该患者中发现的所有 I~III 级变异。基因变异分类的详细解释部分应提供基因变异分类/分级证据的简要说明,并指明所依据的变异解读指南或标准名称。检出胚系致病性/可能致病性变异时,应建议对受检者的血亲进行遗传咨询以及该变异的检测;在肿瘤组织中检出致病性/可能致病性变异但不能区分胚系或体细胞来源时,应建议进行该变异的胚系检测验证。检测方法和覆盖区域部分应明确描述使用的是何种 BRCA 检测方法以及该方法覆盖的指定序列区域。签名和联系信息部分应列出实验操作、数据分析与报告撰写、报告复核的人员姓名及便于进一步询问的联系信息。数据分析人员应具有临床医学、分子

生物学或遗传学知识背景并经生物信息学分析培训。最终报告审核人员的资质要求可参考《临床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识》^[18]。

编写组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):

北京大学医学部病理学系(张波);北京医院病理科(王征);福建省肿瘤医院病理科(陈刚);复旦大学附属肿瘤医院病理科(周晓燕);哈尔滨医科大学附属第一医院病理科(吴鹤);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院病理科(孟宏学);河北医科大学第四医院病理科(刘月平);河南省肿瘤医院病理科(马杰);湖北省肿瘤医院病理科(岳君秋);华中科技大学同济医学院病理科(段亚琦);江苏省人民医院病理科(张智弘);解放军东部战区总医院病理科(饶秋);解放军总医院肿瘤医学部研究所(刘毅);山西省肿瘤医院病理科(郝彦凤);首都医科大学宣武医院病理科(滕梁红);四川大学华西医院病理研究室/病理科(唐源、叶丰);苏州大学附属第一医院病理科(郭凌川);中国医科大学附属第一医院病理科(王亮);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科(梁智勇、陆俊良、吴焕文);中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科(应建明);中山大学附属肿瘤医院分子病理室(邵建永)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 《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) [J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(9): 670-677. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.09.002.
- [2] [No authors listed]. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17):1700. DOI: 10.1056/NEJMx170012.
- [3] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26): 2495-2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.
- [4] Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(12):937-948. DOI: 10.1038/nrc2054.
- [5] 《BRCA 数据解读中国专家共识》编写组. BRCA 数据解读中国专家共识 [J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(5): 293-297. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.05.002.
- [6] Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results [J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(11): 1282-1291. DOI: 10.1002/humu.20880.
- [7] 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. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [8] Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: revisions 2007 [J]. *Genet Med*, 2008, 10(4): 294-300. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31816b5cae.
- [9] ENIGMA Consortium. ENIGMA BRCA1/2 gene variant classification criteria [EB/OL]. Version 2.5. [2017-06-29]. https://enigmaconsortium.org/wp-content/uploads/2018/10/ENIGMA_Rules_2017-06-29-v2.5.1.pdf.
- [10] Larsson N, Borg Å, Hodgson S, et al. EMQN best practice guidelines for molecular genetic analysis in hereditary breast/ovarian cancer [EB-OL]. (2007-10-25) [2016-09-25]. https://www.emqn.org/emqn/digitalAssets/0/232_EMQNBRCAGuidelines0908.pdf.
- [11] Colombo M, Blok MJ, Whiley P, et al. Comprehensive annotation of splice junctions supports pervasive alternative splicing at the BRCA1 locus: a report from the ENIGMA consortium [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23 (14): 3666-3680. DOI: 10.1093/hmg/ddu075.
- [12] Li L, Biswas K, Habib LA, et al. Functional redundancy of exon 12 of BRCA2 revealed by a comprehensive analysis of the c.6853A>G (p.I2285V) variant [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(11):1543-1550. DOI: 10.1002/humu.21101.
- [13] Nykamp K, Anderson M, Powers M, et al. Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria [J]. *Genet Med*, 2017, 19(10): 1105-1117. DOI: 10.1038/gim.2017.37.
- [14] Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, et al. Performance of ACMG-AMP variant-interpretation guidelines among nine laboratories in the clinical sequencing exploratory research consortium [J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(1): 247. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.001.
- [15] Mighton C, Charames GS, Wang M, et al. Correction: variant classification changes over time in BRCA1 and BRCA2 [J]. *Genet Med*, 2019, 21(10): 2406-2407. DOI: 10.1038/s41436-019-0526-x.
- [16] Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base [J]. *JCO Precis Oncol*, 2017, 2017: PO.17.00011. DOI: 10.1200/PO.17.00011.
- [17] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists [J]. *J Mol Diagn*, 2017, 19(1):4-23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.
- [18] 《临床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识》编写组. 临床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识 [J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(3): 145-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.03.001.