

• 指南与共识 •

临床基因检测报告规范与基因检测行业共识探讨

黄辉 沈亦平 顾卫红 王伟 王一鸣 祁鸣 沈璐 邱正庆 于世辉 周在威 陈白雪
陈蕾 陈云弟 崔欢欢 杜娟 高勇 郭一然 胡婵娟 胡亮 黄颐 李培培 李厦戎
李秀蓉 刘雅萍 卢洁 马端 马永毅 彭娟 宋昉 孙洪业 汪亮 王大伟 王静敏
王玲 王正远 王志农 吴继红 吴静 伍建 许怡民 姚宏 杨东声 杨旭 杨艳玲
张颖 周裕林 朱宝生 曾思聪 彭智宇 黄尚志

518083 广东,深圳华大基因股份有限公司(黄辉、陈蕾、崔欢欢、吴静、彭智宇);MA02115 美国波顿,哈佛医学院波顿儿童医院(沈亦平);100029 北京,中日友好医院运动障碍与神经遗传病研究中心(顾卫红);200040 上海市儿童医院,上海交通大学医学院(王伟);510275 广州,中山大学分子医学研究院疾病基因研究所(王一鸣);310058 杭州,浙江大学医学院/浙江迪安诊断(祁鸣);MA 02115 美国波士顿,哈佛医学院布列根和妇女医院(沈璐);100730 北京协和医院儿科(邱正庆);510000 广州金域医学检验中心有限公司(于世辉、陈白雪);201402 上海寻因生物科技有限公司(周在威);200433 上海阅尔基因技术有限公司(陈云弟);410000 长沙,中信湘雅生殖与遗传专科医院(杜娟、胡亮、李秀蓉、曾思聪);102200 北京希望组生物科技有限公司(高勇);PA 19104 美国费城,费城儿童医院(郭一然);200032 上海,美年大健康产业(集团)有限公司(胡婵娟);200131 上海,明码(上海)生物科技有限公司(黄颐、孙洪业);518083 广东,深圳市华大基因学院(李培培、卢洁、杨东声);100083 北京聚道科技有限公司(李厦戎);100005 北京协和医学院基础学院(刘雅萍);200433 上海,复旦大学出生缺陷研究中心(马端);400038 重庆,陆军军医大学附属第一医院妇产科产前诊断中心(马永毅、姚宏);310000 杭州奕真生物科技有限公司(彭娟);100020 北京,首都儿科研究所(宋昉);518000 广东,深圳基因界科技咨询有限公司(汪亮);100089 北京诺禾致源科技股份有限公司(王大伟);100034 北京大学第一医院(王静敏、杨艳玲);200232 上海康显盛信息科技有限公司(王玲);201499 云健康基因科技(上海)有限公司(王正远);100191 北京金准基因科技有限责任公司(王志农);200031 上海,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院(吴继红);101318 北京迈基诺基因科技股份有限公司(伍建);100029 北京,沃医妇产名医集团、北京和美妇儿医院妇产科(许怡民);518081 广东,深圳瑞奥康晨生物科技有限公司(杨旭);300052 天津医科大学总医院产前诊断中心(张颖);361003 福建省厦门市妇幼保健院(周裕林);650032 昆明,云南省第一人民医院妇产科遗传诊断中心(朱宝生);100005 北京协和医学院、世界卫生组织遗传病社区控制合作中心(黄尚志)
通信作者:黄尚志,Email:hsz_pumc@ibms.pumc.edu.cn

彭智宇,Email:pengzhiyu@bgi.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.01.001

【摘要】 二代测序技术(next generation sequencing, NGS)在临床的应用为广泛开展遗传病的基因检测、病因诊断、治疗及预防奠定了基础,但同时也伴随着一系列的问题,其中很重要的一个环节就是基因检测报告缺乏统一或基本的标准。首届“临床基因检测标准与规范专题研讨会”于2017年10月28日在深圳召开,来自全国138家机构的250多位遗传学专家、临床专家及第三方检测机构的代表共同探讨了遗传病基因检测报告的标准和规范问题。本文根据此次研讨会专家的意见和建议,就遗传病基因检测报告的原则、规范以及基因检测行业的发展进行了讨论,并发布了临床基因检测报告规范共识,以促进检测报告的规范化和标准化,推进我国基因检测行业的健康有序地发展。

【关键词】 基因检测; 二代测序; 报告规范; 行业共识

Discussion on the standard of clinical genetic testing report and the consensus of gene testing industry

Huang Hui, Shen Yiping, Gu Weihong, Wang Wei, Wang Yiming, Qi Ming, Shen Jun, Qiu Zhengqing, Yu Shihui, Zhou Zaiwei, Chen Baixue, Chen Lei, Chen Yundi, Cui Huanhuan, Du Juan, Gao Yong, Guo Yiran, Hu Chanjuan, Hu Liang, Huang Yi, Li Peipei, Li Xiarong, Li Xiurong, Liu Yaping, Lu Jie, Ma Duan, Ma Yongyi, Peng Mei, Song Fang, Sun Hongye, Wang Liang, Wang Dawei, Wang Jingmin, Wang Ling, Wang Zhengyuan, Wang Zhinong, Wu Jihong, Wu Jing, Wu Jian, Xu Yimin, Yao Hong, Yang Dongsheng, Yang Xu, Yang Yanling, Zhang Ying, Zhou Yulin, Zhu Baosheng, Zeng Sicong, Peng Zhiyu, Huang Shangzhi

BGI Genomics, BGI-Shenzhen, Guangdong 518083, China (Huang H, Chen L, Cui HH, Wu J, Peng ZY); Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA (Shen YP); Movement Disorder & Neurogenetics Research Center, Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China (Gu WH); Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200040, China (Wang W); Institute of Genetic Diseases, School of Molecular Medicine, Zhongshan University, Guangzhou, Guangdong 510275, China (Wang YM); Zhejiang University Medical School, Zhejiang DIAN Diagnostics, Hangzhou, Zhejiang 310058, China (Qi M); Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA (Shen J); Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China (Qiu ZQ); KingMed Medical Diagnosis Center Co., Ltd., Guangzhou, Guangdong 510000, China (Yu SH, Chen BX); Shanghai SearchGene Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201402, China (Zhou ZW); CarrierGene Biotechnologies Co., Ltd., Shanghai 200433, China (Chen YD); CITIC Xiangya Reproductive and Genetic Hospital, Changsha, Hunan 410000, China (Du J, Hu L, Li XR, Zeng SC); Beijing GrandOmics Biotechnology Co., Ltd., Beijing 102200, China (Gao Y); Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA 19104, USA (Guo YR); Health-100 Industry (Group) Co., Ltd., Shanghai 200032, China (Hu CJ); WuXi NextCODE (Shanghai) Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 200131, China (Huang Y, Sun HY); BGI College, Shenzhen, Guangdong 518083, China (Li PP, Lu J, Yang DS); GeneDock Co., Ltd., Beijing 100083, China (Li XR); School of Basic Medicine, Peking Union Medical College, Beijing 100005, China (Liu YP); Research Center for Birth Defects, Fudan University, Shanghai 200433, China (Ma D); Center of Prenatal Diagnosis, Department of Gynecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China (Ma YY, Yao H); Veritasgenetics Biological Technology, Co., Ltd., Hangzhou, Zhejiang 310000, China (Peng M); Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China (Song F); Shenzhen GeneClub Consulting Co., Ltd., Shenzhen, Guangdong 518000, China (Wang L); Novogene Technologies Inc. Co., Beijing 100089, China (Wang DW); Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Wang JM, Yang YL); Shanghai Kang Yusheng InfoTech Co., Ltd., Shanghai 200232, China (Wang L); Cloud Health Gene Technology (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 201499, China (Wang ZY); Beijing Precisionmdx Gene Technology Co., Ltd., Beijing 100191, China (Wang ZN); Otolaryngological Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200031, China (Wu JH); MyGenostics Inc, Beijing 101318, China (Wu J); Maternity Medical Group of Beijing Women-Health Medicine, HMCare Maternity and Pediatric Hospital, Beijing 100029, China (Xu YM); ReoHealth Biotech Co., Ltd., Shenzhen, Guangdong 518081, China (Yang X); Center of Prenatal Diagnosis, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China (Zhang Y); Maternal and Child Health Hospital of Xiamen City, Fujian 361003, China (Zhou YL); Genetic Diagnosis Center, Department of Gynecology and Obstetrics, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China (Zhu BS); Beijing Union Medical College, WHO Collaborating Center for Community Control of Hereditary Diseases, Beijing 100005, China (Huang SZ)

Corresponding authors: Huang Shangzhi, Email: hsz_pumc@ibms.pumc.edu.cn

Peng Zhiyu, Email: pengzhiyu@bgi.com

【Abstract】 The widespread application of next generation sequencing (NGS) in clinical settings has enabled testing, diagnosis, treatment and prevention of genetic diseases. However, many issues have arisen in the meanwhile. One of the most pressing issues is the lack of standards for reporting genetic test results across different service providers. The First Forum on Standards and Specifications for Clinical Genetic Testing was held to address the issue in Shenzhen, China, on October 28, 2017. Participants, including geneticists, clinicians, and representatives of genetic testing service providers, discussed problems of clinical

genetic testing services across in China and shared opinions on principles, challenges, and standards for reporting clinical genetic test results. Here we summarize expert opinions presented at the seminar and report the consensus, which will serve as a basis for the development of standards and guidelines for reporting of clinical genetic testing results, in order to promote the standardization and regulation of genetic testing services in China.

【Key words】 Genetic testing; Next generation sequencing; Guideline; Standard

1 背景

随着基因检测技术的发展、医学遗传学知识的积累以及民众对于遗传性疾病的诊断、治疗和预防的需求的不断增长,医学遗传学这一新的临床专科正日渐被大众所认识,并随着以二代测序技术(next generation sequencing, NGS)为重要标志和基因芯片在临床上的广泛应用而发展为遗传与基因组医学(genetic and genomic medicine)^[1-2]。上述进展在为遗传性疾病的基因检测、诊断、治疗及预防方面提供了更多的可能的同时,也产生了一系列的问题。其中一个很重要的环节,就是不同机构所出具的基因检测报告缺乏统一或基本的标准。关键信息的缺失可能,导致临床医师与受检者在解读报告的结果时可能误解和遗漏,使得基因检测报告难以在医院和检测机构之间形成互认。

作为基因检测的结论,临床基因检测报告是其在临床应用的重要依据,对疾病诊断、精准治疗、生育指导等起着至关重要的作用。临床基因检测报告要实现规范化,才能更有效地解决临床实际问题、提高疾病的诊断效率、减少医患矛盾、促进行业的良性发展,而制定行业标准、规范临床基因检测报告的内容,则是解决问题的关键。

2 目的

基因检测机构应提供准确且标准化的报告,并使基因检测的结果能够被充分理解。首届"临床基因检测标准与规范专题研讨会"于 2017 年 10 月 28 日在深圳召开,来自全国 138 家机构的遗传学专家、临床专家及第三方检测机构代表共同探讨了遗传病基因检测的标准和规范的问题,就制定临床基因检测报告标准规范交流了观点。基因检测行业对临床基因检测报告进行统一规范化和标准化,对检测信息内容的明朗化,结合适当的解读说明,能够使受检者、临床医师更好地了解检测报告内容,促进行业的良性发展。

本文就遗传病基因检测报告的规范以及基因检测行业的发展进行了探讨,并结合本次研讨会上专家的意见,提出临床基因检测报告规范的建议,以促进行业内检测报告的规范化和标准化,推动中国基因检测行业的健康有序的发展。

3 基因检测报告的内容

基因检测的方法尽管多样,对于报告内容的要求

不尽相同,但主要原则却是一致的。结合美国医学遗传学与基因组学学院(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)发布的临床二代测序标准^[3],专家们一致认为,临床基因检测报告的内容应包括以下两类信息。

第一类是报告正文必不可少的内容,包括:(1)检测机构的信息和联系方式;(2)受检者的基本信息:应包括受检者姓名、性别、出生日期、接受检测的日期(或样本入库日期)、检测的目的和受检者的临床指征,如个人病史、主要症状、发病年龄、一般实验室检查及影像学及病理检查结果、临床诊断或拟诊的疾病、家族史、父母是否系近亲婚配等;(3)送检机构及医师的信息;(4)检测样本的信息。常见的样本类型包括 DNA、外周血、干血片、唾液、组织等;(5)样本接收及检测报告的日期;(6)检测项目;(7)检测结果:被检出的基因变异;(8)结果解读:检测结果是否有可能构成患者的病因;(9)建议:遗传咨询或后续扩大范围的遗传检测,或家系内验证检测,或其它检测;(10)检测方法及其适用范围和局限性;(11)参考文献:列出报告中变异致病性判定所参考的原始文献;(12)检验报告撰写者、报告结果核对者和报告终审及签发者(亲笔签名或电子签名)。若为第三方检测机构完成的检测,则应在报告中加盖第三方检测机构的“检测报告专用章”。

第二类是可以附录形式呈现的相关信息,如检测中靶基因名称或范围、更为详细的相关疾病临床表型和遗传方式、检测的技术参数、数据质量、变异位点 Reads 图、Sanger 测序图、与疾病临床干预及其他有用的资源信息(包括可参与的临床试验及研究)等。

一般情况下,建议将临床基因检测报告分为报告正文与附录两部分,分别报告上述两类内容。在正文中应简单明了地突出主要信息,包括受检者信息、检测信息、检测结果、对于结果的解读说明以及后续进一步诊断就医的建议等。正文的内容应包括两类结果。第一类是检测范围内与患者临床表型相关或高度怀疑的变异位点。第二类是与目标疾病无关、但获得受检者知情同意需要报告的临床上可有所举措的意外发现(incidental findings)^[3]。这两类致病和可能致病变异可以在正文中以表格形式简明列出。在附录中则可列出此次检测的补充信息,如检测基因的范围、基因对应疾病的背景知识、检测方法细节、检测的局限性、质控数据及附图等。

3.1 变异位点的报告标准

目前建议以 ACMG 指南为标准^[4],检测结果中需列出具体的变异位点信息,包括基因名称、所参考的人类基因组版本号、基因或转录本参考序列(NM-编号)和版本号、核苷酸变异、氨基酸变异、外显子/内含子序号、等位基因杂合性、染色体编号和坐标、变异的亲源等,提供对该变异致病性的判断及支持该判断的依据和文献。其中变异位点的命名可按照人类基因组变异协会(Human Genome Variation Society, HGVS)的规定^[5];转录本的选择建议采用基因座参考基因组序列数据库(Locus Reference Genomic, <https://www.lrg-sequence.org/>)界定的转录本或多个国际数据库公认的主要转录本;对于变异位点致病性的评级建议根据 ACMG 的指南分为致病、疑似致病、临床意义未明、疑似良性、良性 5 个等级。对于上述 5 个等级的判断,ACMG 和美国分子病理协会(Association for Molecular Pathology, AMP)联合提出了详细的评定标准^[6],国内专家也对其进行了翻译^[7]。在报告正文中,应列出与主诉相关的致病以及疑似致病的变异、以及对于这些变异的综合分析是否能够解释送检的原因。对于临床意义未明的变异(variant of uncertain significance, VUS),若与主诉相关且有可能构成受检者的病因者,也建议在报告正文中列出(包含后续分析所需要的判断依据)。若有受检者知情同意要求报告的意外发现,也需列出致病性明确的变异并加以解读。其他与主诉无关者则不必在报告中赘述。

3.2 报告结果的解读

对于报告正文中列出的变异,应在报告中提供该基因变异对应的疾病信息,包括已知的遗传方式、临床表现、发病率、外显率、发病年龄等,并标明信息的出处。若同一基因的不同位点与不同的疾病对应,则需明确列出与检出致病变异相关的疾病信息,同时还应提供与变异位点致病性判定有关的辅助信息,如该变异在正常人群数据库(如 gnomAD 数据库、千人基因组数据库、ExAC 数据库等)中的各种族中最高等位基因频率、是否已有对于该变异致病或不致病的文献报道、文献中相关描述的内容、软件预测对蛋白功能及结构的影响、家系中与症状共分离情况、是否新生变异等。

ACMG 建议用“阳性”、“阴性”、“不确定”以及“携带者”对报告结果作总结性的说明。“阳性”即检出的致病变异可解释受检者的临床指征;“阴性”即没有检出任何可疑的变异;“不确定”即检出的变异为临床意义未明、或在常染色体隐性遗传的疾病只检出一个杂合致病变异不足以解释受检原因;“携带者”则仅适用于隐性遗传病携带者筛查的报告^[3]。不建议检测机构在出具报告时即作出受检者是否患病或患有何种疾病的诊断,而应为基因检测阳性结果及其相关疾病提供描述性的报告。

报告的结论语对于受检者和送检医师均十分重要,需要放在报告开头的显著部位。结合国内实际情况,建议该部分采用以下形式呈现,按照变异的致病性和变异的临床相关性分类,可分为:(1)与临床表型相关的致病变异;(2)与临床表型相关的疑似致病变异;(3)与临床表型相关而临床意义未明的变异;(4)与部分临床表型相关的临床意义未明的变异;(5)与临床表型无关但为受检者所要求且能有举措的意外发现。建议与临床表型相关的致病、疑似致病、临床意义未明变异可在报告“正文”或报告“首页”中体现,而仅与部分临床表型相关的意义未明变异、经检测前咨询和知情同意约定报告的意外发现等,在靠后的地方出现,供临床医师参考。专门的携带者检测结果或家族中其他随检成员的致病突变的携带身份,应该列出与先证者的亲属关系,单独出具检测报告。

在描述性报告中,首先列出结论和相关变异的标准命名和致病性类别的列表。之然后简要地解释是如何综合分析得出的结论。如果新的检测和临床信息能帮助解释或排除某些可疑变异的致病性,则应列出相应建议。具体变异位点的描述和分类依据可随后逐个详细描述。

按以上分类的报告结论,仍需遗传咨询师或临床专家结合基因相关疾病的遗传模式进一步分析。基因检测机构不能代替临床医师对受检者作出临床诊断,而是应将检测结果客观列出并进行说明。受检者所患为何种疾病以及应该如何治疗仍需由临床医师作出判断。

3.3 检测的范围及局限性

在报告中,应对检测覆盖的范围给予说明。若所做的检测并非全基因组或全外显子组检测,则应提供具体检测的基因包(panel)的名称,并在附录中列出基因包内所有的基因、检测区域以及和所对应的疾病的列表或网上信息的链接。此外,应简要描述检测方法,包括检测材料及检测步骤,并说明相应方法的适用范围和局限性。例如,对于高通量捕获测序,应说明目标区域的覆盖度、目标区域的平均测序深度($\times$)、以及目标区域平均深度 $> 30\times$ (或其他)位点所占的百分比。行业共识认为,根据测序深度 $> 30\times$ 的数据得出的胚系变异较为可靠,测序深度低于 $30\times$ 的变异位点则假阳性率较高。若目标基因存在覆盖度较差或测序敏感度较低的区域,且该区域包含该基因常见的致病突变,则需在报告中说明,并考虑用其他实验方法(如一代测序或其他特殊的检测方法)补充检测。高通量捕获测序对拷贝数变异(copy number variants, CNVs)、动态突变、复杂结构重排等变异类型的检测存在局限性,需在报告中加以说明。

4 讨论

通过本次临床基因检测标准与规范化专题研讨

会,业内对检测报告需要规范化达成了共识,但仍有一些重要原则亟待讨论。基因检测报告是最终的结果,要达到标准化规范化并不是靠标准模版和报告格式的一致那么简单。只有整个基因检测行业从根本上统一原则性的认识,基因检测报告的标准化才能水到渠成。在此,我们对这些重要原则加以讨论。

4.1 表型录入的标准化

细致可靠的表型采集是诊断遗传病的基础,也是解读基因检测结果的依据。目前普遍存在的问题是:由于送检单临床信息缺失或不全,非专业性的描述性语言过多,影响了后期数据的分析,导致基因检测结果与临床表型或诊断不符,使临床医师难以采信检测的结果。其根本原因是:一方面,由于临床信息提供者的多元化,除了临床医师,也存在表型由患者口述或由无临床背景的非专业人员(如检测机构销售人员)填写的现象;另一方面,由于临床表型的标准化描述可参考的资源有限,已有的第 10 版国际疾病分类(International Classification of Diseases 10th Revision, ICD-10)难以满足对于许多遗传病诊断和分类的需求,尤其是对遗传性疾病的临床研究和交流,之前没有翻译的人类表型术语(Human Phenotype Ontology, HPO)^[8]难以在国内推广应用;再者,其录入方式仍以人工书写为主,不够智能化,匹配链接到医院信息系统的电子病历还未普及。最难以解决的关键问题还包括表型识别的有限性。部分疾病的特殊表型并非所有的医师都会关注到且能够准确识别。针对这些问题,专家们建议,医学遗传科医师、其他临床专科医师或遗传咨询师在送检前先提供咨询再录入送检,之后再录入送检。而对于录入表型者,建议除临床医师外,对无临床背景的非专业人员需要给予多元化的统一培训,因人施教,通过考核者才能从事这项工作。应采取分批、分级定期培训的方式,不断提高从业人员的基础知识和专业素养。对于遗传病或罕见病患者,医院可建立相应的转诊机制,使受检者在接受基因检测之前能够得到专科医生的诊断,避免遗漏关键的表型信息。在这样的背景下,中文人类表型标准术语(Chinese Human Phenotype Ontology, CHPO)将起到有效的连接作用,表型录入者需要采用表型尤其是核心表型的标准化表述,避免使用非专业性的描述性语言,尽可能转化成标准术语,具体可参考 HPO (<http://human-phenotype-ontology.github.io/>) 和 CHPO (<http://wiki.chinahpo.org/>)。CHPO 整合了在线人类孟德尔遗传(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)数据,建立了搜索引擎 <http://www.chinahpo.org/>,需要在临床医师中推广使用,组织医生和基因检测机构中负责表型录入和分析的人员进行培训。使用者可通过登录 <http://www.chinahpo.org/> 在线搜索标准化的表型描述。CHPO 将与 HPO 保持同步,持续更新词库,

使之更好地协助医师与基因检测机构、表型与基因检测数据以及个体数据与数据库之间的沟通。同时,要逐步实现录入方式的程序化、智能化、便捷化,建立专病门诊病历,开发具备遗传病临床数据电子采集功能的系统或平台,使其具备支持组学数据、符合数据标准、易于定制化,以及绘制家系图、辅助表型-基因相关性分析或表型相似度分析的功能,使临床和组学数据的保存可溯源、共享,同时兼顾信息的安全性。最后,建议加强临床和实验室之间的沟通和互动。有研究显示,临床医师与检测实验室充分交流,临床医师提供完整的表型信息,将更有利于分子检测结果的分析,协助临床医师对疾病进行确诊^[9]。

4.2 意外发现

针对检测中的意外发现,遗传检测前的咨询和知情同意是必不可少的。要让受检者充分了解可能出现意外发现,从而决定结果是否需要体现在报告中。ACMG 推荐 59 个基因的意外发现可在报告中列出^[3]。有研究显示,受检者希望了解更多有关自身的意外发现^[10]。国内的专家则存在不同的看法。对一般的送检医师而言,与受检者主诉无关的意外发现一般不构成受检者的病因。若在报告正文中列出该部分内容,则可能使受检者产生不必要的担忧和焦虑,也更增加了医师解释报告内容的难度。而对于需要为受检者提供产前或植入前诊断(pre-implantation genetic diagnosis, PGD)的医师来说^[11],则希望获得更多的可疑致病突变的信息,以降低或排除受检者生育遗传病患儿的风险。较为可行的方法是,在检测前,应针对意外发现进行充分的知情告知和沟通,使受检者了解此次检测有可能发现与当前疾病无关的致病突变,让受检者自行决定是否需要被告知(即行使“不知权”)。而针对辅助生殖医师的担心,同样建议在做进行辅助生殖或 PGD 前与受检者做进行充分的沟通,明确产前诊断或 PGD 仅针对构成先证者病因的致病突变等位基因,而无法完全排除其他基因的致病突变导致生育遗传病患儿的风险。

4.3 报告及附件的发放与信息公开

临床基因检测报告及相关附件应直接发放给受检者还是通过送检医师转交,不同立场的专家持有不同的观点。从公民权利而言,受检者有权获得自己检测的所有结果及相关信息。在受检者拥有独立正常行为能力的前提下,检测报告应发放给其本人,经其同意并确认后,检测报告或检测结果方可向受检者家属公开。对于无完全行为能力或未成年受检者,应由其父母或法定监护人决定。应注意保护受检者的隐私。而一些临床医师则认为,报告应该先发给送检医师,并且应将尽可能多的检测结果相关的信息反馈给医师,由医师评估后将信息选择性地告诉受检者或受检者家属。医师诉求的理由主要有两点:(1)目前的基因检测报告周

期普遍较长,一般需要 1 ~ 2 个月。医师们高强度的工作使其对一两个月前的病例难以记清,送检医师则希望在受检者之前获得基因检测报告,重温案例信息,以便更好地根据检测结果对受检者所患的疾病做出诊断并提供遗传咨询;(2)医师担心过多的信息将给受检者带来不必要的心理负担,未经遗传咨询的检测报告则可能会给受检者造成误解、盲目行动和伤害。有专家认为,对于报告发放的问题,应在检测前预先确定报告接收人。除特殊情况外,目前默认检测报告应同步发放给受检者和送检医师。在特殊的情况下,如受检者从事特殊职业,基因检测结果若提示有妨碍社会公共安全的风险,则应上报给相关单位备案。

4.4 样本及原始数据的长期保存与提取

基因检测的结果通常以检测报告的形式提供。而在某些时候,受检者或医师也希望获得检测的原始数据。数据的所有权归于受检者本人,这是大部分临床专家和检测机构的共识。若是临床医师付费的科研样本,医师也拥有数据所有权。目前只有个别受检者要求提供检测的原始数据,尤其在检测结果为阴性或意义未明时,原始数据可能有再分析的价值。大部分检测机构都能够提供原始的数据,但具体的操作流程仍有待细化。检测机构要保证数据的规范、标准,才能使不同的实验室能解读彼此的原始数据。由于对遗传病认识的日新月异,解读存在不断更新的情况也是正常的。在提供检验报告和原始数据时,均需要注明检测和解读的局限性。假若新的分析判定结果是建立在新的依据(例如新发表的文献、或者实验室在后续的类似病例中检测到相同的基因变异等),或实验室评判致病性标准被调整后,则两者的差异可以理解。若是由于承检实验室的原因造成漏检和错误解读,则需承担相应的责任。有专家提议,可在检测前与受检者沟通,确认是否要提供原始数据。大多数受检者即使能够获得原始数据,也没有对数据的进行分析和解读的能力,通常会将数据交给其他机构再行分析。因此,应该有适当的平台和收费标准。医疗机构若希望得到送检样本的原始数据与病历资料一并保存,则可与检测机构沟通,建立长期稳定的线上数据传输模式。

基因检测的样本和数据应由检测机构长期保存。检测机构应根据不同的样本类型选择合适的保存方式。建议在送检知情同意书中约定保存的年限,若超过约定年限未接到继续保存的请求,检测机构可自行决定是否将样本销毁,并将处置结果通知委托人。送检医师和受检者可在样本保存到期之前告知检测机构返样或延期保存。在保存期内,在提供有效的身份证明后,受检者有权调取检测样本用于其他检测,但应有规范的交接程序,如提供有效证件、说明调用的原因,调取时签名或提供其他形式的授权等,并记录在案。对于临床基因检测样本的长期规范保存,应建立一套

完善的制度。珍贵样本、特殊科研样本等,可建立专用的平台长期保存。

4.5 变异位点致病性的再判定

基因检测报告对于致病位点的判定均基于现有的科学研究发现,而科学研究又是一个不断进步的过程。目前各检测机构对于变异位点致病性的判定基本都是按照 ACMG/AMP 的指南^[1]。对于变异位点的致病性判断,可能随着研究的不断深入被发现存在更多的致病性证据,从而修订最初的判定。例如,一个常染色体显性遗传疾病相关的 VUS 变异,若后续的家系验证结果提示为新发突变,并经实验室鉴定样本间亲缘关系符合,且受检者症状与该基因的突变所导致疾病的表型又高度吻合,则该变异的致病性可从 VUS 升级到疑似致病突变。其他可能通过进一步的研究获得的支持致病性的证据,包括在家系中与多个病例表型的共分离、功能学的验证、人群数据库的更新等。检测机构应建立相应的机制,对变异位点的致病性进行定期的回顾性分析。若因新的证据使致病性的等级发生调整,应根据重新分析的结果给受检者签发修正报告。对于评估变异位点致病性所依照的文献需要评估,严格把关。文献描述的研究方法、检测范围、是否经过功能验证等均应被纳入致病性评估的参数。不能简单地认为文献报道在患者中检出的变异就是致病突变。对于变异位点致病性的判断,应参考尽可能多的资料。但查阅多个网站费时费力,且容易遗漏一些重要的信息。为此,国内有学者整合了多个网站和数据库的信息,开发了整合数据库,例如 VarCards^[12],可一站式地查询、分析感兴趣的变异位点,以便对其致病性进行系统评估。目前“致病变异”的数据库皆源于国外人群,而中国人自己的变异数据多分散在研究者手中,尚未报道或登记,造成不少在中国患者中检出的错义或同义突变处于 VUS 状态。与会者呼吁尽快建立起数据的共享机制。

4.6 培养合格的从业人员

基因检测行业的标准必须依靠合格的从业人员来完成。国内目前从事基因检测相关行业的人员缺少系统的培训、认证和定期考核机制。可借鉴国外经验,制定相应的人才管理机制。在美国,从检测的流程到从业人员、临床实验室都有联邦法律的约束,也有行业认同的规范标准。美国的临床遗传专科医师、临床遗传实验室主任、遗传咨询师、临床遗传实验室技师均需要经过不同年限的正规培训,并有不同的资质要求。目前国内举办的各种形式的遗传咨询培训班,受训的学员有非遗传专业的临床医师、检验技师,也有在第三方检测机构从业的人员。有专家指出,针对不同的学员,应开展不同的培训科目,且培训应常态化、系统化,并由国家卫生行政部门认可的机构实行统一的行业认证和监督。《中华病理学杂志》在 2017 年 3 月发表的《临

床分子病理实验室二代基因测序检测专家共识》提议,基因检测技术人员应具备临床病理学、分子生物学等相关专业大专以上学历,并经过 NGS 检测技术的理论与技能培训,考试合格,并持有医学检验质量控制和改进中心签发的《临床基因扩增检验实验室技术培训证》;数据分析及解读人员应具有临床医学、分子生物学或遗传学知识背景,并接受过生物信息学培训;最终的报告应由中级或硕士以上、具有病理学背景、经培训合格的本单位执业医师或授权签字人(具有高级职称或医学博士学位者)审核^[13]。我们认为,遗传学的检测具有特殊性,不能完全照搬上述共识,需要由医学遗传学专业的专家制定本专业的共识,包括对于实验室的规范。

4.7 建立疑难病例诊断联盟

针对临床上遇到的疑难的遗传病案例,应建立由临床医学专家、遗传学专家以及第三方检测机构专家共同组成的疑难病例诊断联盟,对诊断未明的疑难病例进行会诊及后续的检测分析,以期达到确诊,明确发病机理,并最终指导临床治疗^[15]。

全国临床医学专家、遗传学专家以及第三方检测机构专家凭借各自的优势和资源,共同组建疑难遗传病诊断联盟。任何一方都可以提交病例的详细信息给疑难病例诊断联盟备案,之后依据病例的特点系统分类,合理匹配资源,完成会诊、遗传咨询及后续的实验检测。会诊前的临床检查确诊应由有经验、且擅长的专家完成,兼顾受检者的地域,采取就近原则。针对部分地区医院挂号难的情况,是否开通“绿色通道”或组建医师团队远程会诊还有待商定。所有病例的相关信息采集、交流、保存,均需遵从国家人类遗传资源管理及伦理的相关规定,后续研究成果也由联盟委员会成员统一评估审核后发表,具体细则待完善。遗传检测和临床检查费用需求是长期的,要建立资金筹集的渠道。目前,第三方检测机构暂时可提供一定数量的免费检测,但未来需要从社会福利渠道上获得政府的经济支持,建立长效机制,实现资源合理配置和共享。

5 总结

本次会议尽管是以统一规范基因检测报告为出发点,我们却经过讨论,清晰地意识到规范整个流程的迫切性。对于临床基因检测,从检测前临床体检、病史家族史录入、检测前咨询、下单者的资格、样本周转的途径、实验室仪器设备维护、从业人员培训、实验操作、数据分析、报告签发、结果发布与咨询、后续诊断随访,到制定实施治疗方案等是一个非常复杂的流程。基因检测报告只是其中一个环节,其规范化只有在整个流程规范化的前提之下才能实现。美国、欧洲等地区对上述的每一个环节均有相应的规范和指南^[4,6,14],但在我国仍有许多细节有待于完善。目前临床所面临的基因

检测所带来的问题,大部分可通过检测前与受检者的沟通并签署相关的知情同意书来解决。检测之前的沟通和遗传咨询非常重要,但这个环节在实践中经常被忽略。往往是医师“开单”,受检者缴费做检测。部分受检者在检测前并不了解要做的是何种检测以及检测的意义。而这就需要检测机构、临床医师、遗传学专家共同努力,推动行业规范的优化和改进。目前,国内缺少相关共识对临床基因检测的指引,国外的共识和指南也不完全适用于中国。因此,需要成立基因检测联盟,以进一步规范和管理基因检测行业。这既是当务之急,也是长久之计。可加强各方的沟通和交流,从而有利于发现和解决问题和规范化,进而促进基因检测行业的健康发展。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Jacob HJ. Next-generation sequencing for clinical diagnostics [J]. N Engl J Med, 2013, 369(16): 1557-1558. DOI: 10.1056/NEJMe1310846.

[2] Henderson LB, Applegate CD, Wohler E, et al. The impact of chromosomal microarray on clinical management: a retrospective analysis[J]. Genet Med, 2014, 16(9): 657-664. DOI: 10.1038/gim.2014.18.

[3] Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics[J]. 2017, 19(2): 249-255. DOI: 10.1038/gim.2016.190.

[4] Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing[J]. Genet Med, 2013, 15(9): 733-747. DOI: 10.1038/gim.2013.92.

[5] Taschner PE, den Dunnen JT. Describing structural changes by extending HGVS sequence variation nomenclature [J]. Hum Mutat, 2011, 32(5): 507-511. DOI: 10.1002/humu.21427.

[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. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[7] 王秋菊, 沈亦平, 邬玲仟, 等. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学: 生命科学, 2017, 47(6): 668-688. DOI: 10.1360/N052017-00099.

Wang QJ, Shen YP, Wu LQ, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variations [J]. Sci Sin Vitae, 2017, 47(6): 668-688. DOI: 10.1360/N052017-00099.

[8] Köhler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, et al. The Human Phenotype Ontology in 2017[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): D865-D876. DOI: 10.1093/nar/gkw1039.

[9] Hu X, Li N, Xu Y, et al. Proband-only medical exome sequencing as a cost-effective first-tier genetic diagnostic test for patients without prior molecular tests and clinical diagnosis in a developing country: the China experience[J]. Genet Med, 2017 Nov 2. DOI: 10.1038/gim.2017.195.

[10] Rini C, Khan C, Moore E, et al. The who, what, and why of research participants' intentions to request a broad range of secondary findings in a diagnostic genomic sequencing study[J]. Genet Med, 2017. DOI: 10.1038/gim.2017.176.

[11] Vermeesch JR, Voet T, Devriendt K. Prenatal and pre-implantation genetic diagnosis[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(10): 643-656. DOI: 10.1038/nrg.2016.97.

[12] Li J, Shi L, Zhang K, et al. VarCards: an integrated genetic and clinical database for coding variants in the human genome [J]. Nucleic Acids Res, 2017 Nov 3. DOI: 10.1093/nar/gkx1039. [Epub ahead of print].

[13] 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.

Panel members of expert consensus on next-generation sequencing in clinical molecular pathology laboratories. Expert consensus on next-generation sequencing in clinical molecular pathology laboratories[J]. Chin J Pathol, 2017, 46(3): 145-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.03.001.

[14] Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing[J]. Eur J Hum Genet, 2016, 24(1): 2-5. DOI: 10.1038/ejhg.2015.226.

[15] Ramoni RB, Mulvihill JJ, Adams DR, et al. The Undiagnosed Diseases Network: Accelerating discovery about health and disease[J]. Am J Hum Genet, 2017, 100(2): 185-192. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.01.006.

(收稿日期:2017-12-05)
(本文编辑 李岭)

• 临床细胞遗传学 •

t(2;15)伴反复胚胎停育一例

蓝馨 蓝信强

330006 南昌大学江西医学院 2013 级临床医学专业(蓝馨);264200 山东,青岛大学附属威海市立第二医院(威海市妇幼保健院)医学遗传科(蓝信强)

通信作者:蓝信强,Email:xinqiangL@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.01.034

患者 女,29 岁,首次怀孕 2 个月左右阴道少量流血,B 超提示无胎芽;第 2 次怀孕 2 个多月 B 超提示胚胎停育。查体:身高 160 cm,体重 56 kg,第二性征发育正常。患者平素月经规律,否认其他疾病史;其丈夫身高 175 cm,体重 70 kg,第二性征发育正常,否认家族遗传病史。

细胞遗传学检查:在征得知情同意后,取两次人工流产获得的胎儿绒毛进行培养,7 天后常规换液、收获。常规 G 显带,分别计数 20 个分裂相,分析 5 个。胎儿 1 染色体核型为 47,XX,+13(图 1)。胎儿 2 染色体核型为 46,XX,der(15),其衍

生 15 号染色体的异常部分来源不明(图 2)。对患者夫妇进行常规外周血染色体检查,患者核型为 46,XX,t(2;15)(2pter→2q31::15q21.2→15qter; 15pter→15q21.2:: 2q31→2qter)(图 3)。其丈夫染色体核型为 46,XY。上述结果提示胎儿 2 的染色体核型为 46,XX,der(15)t(2;15)(2pter→2q31::15q21.2→15qter; 15pter→15q21.2:: 2q31→2qter)。患者夫妇为非近亲结婚,孕期无有毒、有害物质及放射线接触史,双方拒绝接受家系调查。

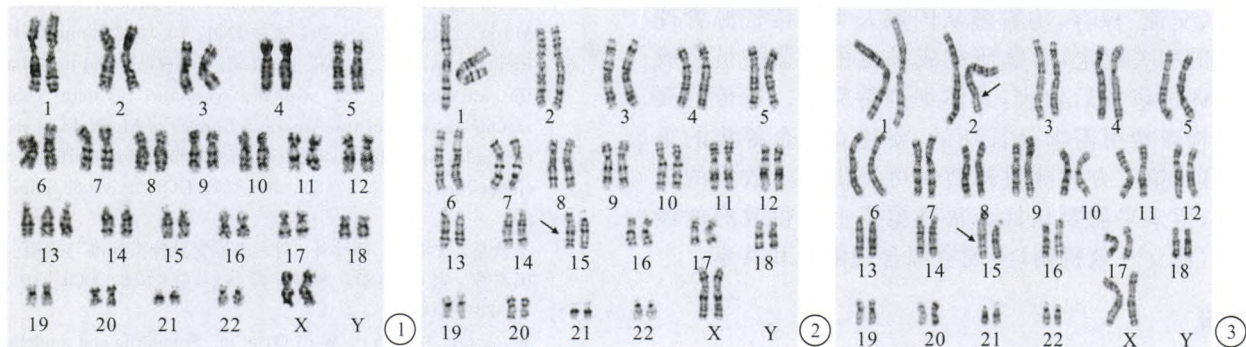


图 1 胎儿 1 核型图 显示为 13 三体 图 2 胎儿 2 核型图 箭头示异常染色体 图 3 患者核型图 箭头示异常染色体

讨论 对胚胎绒毛进行染色体核型分析可揭示本次流产的遗传学病因,为下次妊娠的产前或植入前遗传学诊断提供依据。

平衡易位是常见的染色体结构畸变。由于携带者无遗传物质丢失或增加,其表型和智力通常均正常。但携带者通过减数分裂可产生 18 种配子,其中仅 1 种为正常,1 种携带平衡易位。染色体不平衡的配子受精后容易发生自然流产、死产、新生儿死亡等。本例患者为 2 号与 15 号染色体平衡易位的携带者,婚后两次流产,胎儿 1 为 13 三体综合征,胎儿 2 则携带 2 号

染色体部分三体和 15 号染色体部分单体,二者均可能与胚胎停育有关。针对上述情况,建议患者再次妊娠时进行产前诊断。

志谢 本文核型经中南大学湘雅医学院医学遗传学实验室鉴定,经查询国内外已有资料未见报道,特致谢意

利益冲突 无

(收稿日期:2017-03-01)

(本文编辑 张谦)