



· 专家述评 ·



徐晨明，博士，研究员，博士研究生导师，复旦大学附属妇产科医院妇产科遗传中心副主任。从事生殖遗传、产前诊断的临床和科研工作20余年，主要研究方向是生殖相关疾病的发病机制研究、植入前胚胎遗传学检测、产前遗传诊断的技术研发和临床转化应用。兼任上海市医学会分子诊断专科分会副主任委员、中国医师协会医学遗传医师分会委员、中国遗传学会遗传诊断分会委员等。主持国家自然科学基金项目5项和上海市科学技术委员会课题4项，作为骨干人员参加国家重大研究计划、国家重点研发计划3项，作为主要完成人获得国家级及省部级奖励多项。近年来在*Cell Discovery*、*Clinical Chemistry*、*Thyroid*等国内外学术刊物上发表论文60余篇，主编和副主编专著各1部，参编专著6部，获国家发明专利4项。

PGT在遗传性肿瘤生殖干预中的应用进展

曹现岭^{1, 2}，周宣佑^{1, 2}，陈松长^{1, 2}，黄荷凤^{1, 2}，徐晨明^{1, 2}

1. 复旦大学附属妇产科医院妇产科遗传中心，上海 200011；
2. 复旦大学生殖与发育研究院，上海 200032

[摘要] 遗传性肿瘤本质上是遗传物质缺陷导致的疾病，大多数呈现出孟德尔常染色体显性遗传规律，不仅危害患者的健康，而且对后代构成严重威胁。遗传性肿瘤胚胎植入前遗传学检测（preimplantation genetic testing, PGT）是利用体外受精-胚胎移植（*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET）和遗传学检测技术，对卵母细胞的极体、第3天的胚胎或第5天的囊胚进行遗传性肿瘤致病基因的检测，选择无遗传性肿瘤易感基因致病性变异的胚胎移植到子宫中，从而阻断遗传性肿瘤的子代传递并降低后代患病风险。本文简要介绍目前常见的遗传性肿瘤及其特征，总结PGT技术在家族性腺瘤性息肉病、遗传性乳腺癌/卵巢癌综合征等常见遗传性肿瘤及罕见遗传性肿瘤生殖干预中的应用，探讨遗传性肿瘤PGT技术的发展和伦理问题，并对其未来发展方向进行展望。

[关键词] 遗传性肿瘤；胚胎植入前遗传学检测；应用进展

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.11.001

中图分类号: R73 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)11-1037-07

Progress in the application of PGT in hereditary tumors CAO Xianling^{1,2}, ZHOU Xuanyou^{1,2}, CHEN Songchang^{1,2}, HUANG Hefeng^{1,2}, XU Chenming^{1,2} (1. Genetics Center of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China; 2. Institute of Reproduction and Development, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: XU Chenming, E-mail: chenming_xu2006@163.com.

[Abstract] Hereditary tumors are essentially diseases caused by genetic material defects, and most of them exhibit Mendelian autosomal dominant inheritance. It not only endangers the health of patients, but also poses a serious threat to future generations. Preimplantation genetic testing (PGT) combined with *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) technology can detect the chromosomes or specific genes of gametes or embryos, and finally select embryos without pathogenic mutations of hereditary tumor

第一作者: 曹现岭 (ORCID: 0000-0001-9544-7419), 博士在读。

通信作者: 徐晨明 (ORCID: 0000-0003-0433-8909), 博士, 研究员, 复旦大学附属妇产科医院妇产科遗传中心副主任, E-mail: chenming_xu2006@163.com。

susceptibility genes to be implanted into the uterus, thereby blocking the offspring transmission of hereditary tumors and reducing their incidence. This article briefly introduced the common hereditary tumors and their characteristics at present, summarized the application of PGT technology in reproductive intervention of common hereditary tumors and rare hereditary tumors such as familial adenomatous polyposis, hereditary breast cancer/ovarian cancer syndrome, discussed the development and ethical issue of PGT technology for hereditary tumors, and looked forward to its future development direction.

[**Key words**] Hereditary tumors; Preimplantation genetic testing; Application progress

2020年全球肿瘤报告指出, 预计到2040年, 全球癌症负担将达到2 840万例, 比2020年增加47%, 将给社会带来巨大负担, 努力预防癌症的传播, 对全球癌症控制至关重要^[1]。遗传性肿瘤是指因特定致病基因发生胚系变异后, 其患癌症的风险明显高于普通人群, 并能传递给后代从而导致相关家庭成员患病。遗传性肿瘤大部分为常染色体显性遗传 [如家族性视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB)、遗传性乳腺癌/卵巢癌 (hereditary breast/ovarian cancer, HBOC)] , 少部分呈常染色体隐性遗传 (如着色性干皮病)^[2-3]。随着肿瘤遗传学和辅助生殖技术的进步, 肿瘤易感基因突变携带者不仅可以通过监测和预防性治疗来降低肿瘤死亡率, 还可以通过选择不同的生殖方式避免出生高危婴儿, 包括辅助生殖结合胚胎植入前遗传学检测 (preimplantation genetic testing, PGT) 和产前诊断 (有终止妊娠的可能性), 寻求配子捐赠、收养孩子或不生育^[4-5]。

PGT和产前诊断能使遗传性肿瘤患者获得无遗传性肿瘤易感基因携带的生物学后代, 而PGT的主要优势在于夫妇无需考虑受影响妊娠的终止, 减少了中期妊娠终止给母体带来的创伤^[6-7]。随着测序技术的发展和癌症相关易感基因的不断发现, 遗传性肿瘤的PGT应用越来越广泛, 目前PGT已被用于10多种遗传性肿瘤综合征, 如HBOC和林奇综合征 (Lynch syndrome, LS) 等。本文简要介绍PGT技术在遗传性肿瘤阻断中的应用及伦理争议, 并对其应用前景进行展望。

1 常见的遗传性肿瘤

目前已经确定了50多种不同的遗传性肿瘤综合征, 包括家族性腺瘤性息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP)、HBOC、RB、子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC)、神经

纤维瘤和多发性内分泌肿瘤 (multiple endocrine neoplasm, MEN) 等, 目前常见的已知的癌症综合征及其特征见表1^[4, 7]。

1.1 FAP

FAP是由染色体5q22上的结肠腺瘤性息肉病 (adenomatous polyposis coli, APC) 基因杂合突变引起的一种常染色体显性遗传性疾病, 携带该突变的经典型FAP (腺瘤数量>100枚) 和衰减型FAP (20枚<腺瘤数量≤100枚) 者患结直肠癌的终身风险分别为100%和80%, 预估发病率为2/100 000~1/5 000, 男女发病率相近^[8-10]。APC是一种抑制Wnt信号转导通路的肿瘤抑制因子, 目前已经发现超过700种不同的突变, 其中超过90%的突变引入了一个过早的终止密码子, 导致蛋白质产物被截断, 进而可能引起蛋白质功能异常从而导致发病, 针对FAP患者群体的治疗需要详细的生育和遗传咨询^[9]。

1.2 HBOC

HBOC分为HBOC1和HBOC2, 分别是由染色体17q21上的BRCA1基因和染色体13q13上的BRCA2基因突变引起。BRCA1和BRCA2突变携带者患乳腺癌的终生风险约为70%^[11-12]。BRCA1和BRCA2属于抑癌基因, 编码的蛋白质参与DNA修复、转录、修饰及细胞周期调控, 加速DNA损伤细胞的凋亡, 抑制细胞癌变^[11]。BRCA1和BRCA2突变是遗传性乳腺癌中最常见的两个基因突变, 占有病例的80%~90%, 预防性卵巢切除术可以有效地降低HBOC及相关妇科恶性肿瘤的发病风险, 但是会对育龄期女性生育能力产生影响, 针对BRCA1和BRCA2进行PGT也是有效降低子代发病风险的方法之一。

1.3 其他

神经纤维瘤病Ⅱ型 (neurofibromatosis type II, NF2) 是由编码神经纤维蛋白2的基因杂合

表1 常见的癌症综合征及其易感基因和表型特征

Tab. 1 Common cancer syndromes and their susceptibility genes and phenotypic characteristics

Syndrome	Gene	Phenotypic features
HBOC1	<i>BRC1</i>	Female breast, ovarian and colorectal cancer
HBOC2	<i>BRC2</i>	Male and female breast, ovarian, prostate and pancreatic cancer
FAP	<i>APC/CHRPE</i>	Multiple colorectal and upper gastrointestinal adenomatous polyps, fibroma, epidermoid cyst
Hereditary non-polyposis colorectal cancer	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PMS1</i>	Colorectal, endometrial, ovarian, gastric, urinary and brain cancers
MEN1	<i>MEN1</i>	Pancreatic tumor, facial angiofibroma, gastrinoma, collagenoma, insulinoma and anterior pituitary tumor
MEN2	<i>RET</i>	Medullary thyroid carcinoma, parathyroid carcinoma, pheochromocytoma
Li-Fraumeni syndrome	<i>TP53</i>	Breast cancer, soft tissue sarcoma, osteosarcoma, brain tumor, acute leukemia, adrenocortical carcinoma, lung adenocarcinoma, colon cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, nephroblastoma and phyllodes tumor
Von Hippel-Lindau syndrome	<i>VHL</i>	Pheochromocytoma, hemangioblastoma, high renal cell tumor, pancreatic carcinoma and ampullary paraganglioma adenocarcinoma
Peutz-Jeghers syndrome	<i>STK11</i>	Hamartomatous intestinal polyps, lung cancer, breast cancer, urinary tract cancer, perioral and buccal mucosal pigmentation
Hereditary diffuse gastric cancer	<i>CDH1</i>	Diffuse gastric cancer, lobular breast cancer
Familial RB	<i>RB1</i>	Primary eye cancer
Familial melanoma	<i>CDKN2A</i> (p16)	Melanoma
Fanconi anemia	<i>FANC</i> (A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N), <i>FANCD1/BRC1</i> , <i>FANCD2/BACH1</i> , <i>BRIP1, FANCN/PALB2</i>	Acute myeloid leukaemia
LS	<i>PMS1, MLH1, MSH2, MSH1 and PMS2</i>	Cancers of ovary, small intestine, brain and skin
Neurofibromatosis type 1	<i>NF1</i>	Optic nerve glioma, meningioma, hypothalamic tumor, neurofibrosarcoma, rhabdomyosarcoma; Duodenal carcinoid, somatostatinoma, parathyroid adenoma, pheochromocytoma, pilocytic astrocytoma, malignant peripheral nerve sheath tumors, tumors of several other parts of the body, including the central nervous system
Neurofibromatosis type 2	<i>NF2</i>	Meningioma, glioma, vestibular schwannoma
Tuberous sclerosis type 2	<i>TSC2</i>	Myocardial rhabdomyoma, multiple bilateral renal angiomyolipoma, ependymoma, renal carcinoma, giant cell astrocytoma; Benign tumors of the eye, heart, and lungs

突变引起的一种常染色体显性多发性肿瘤综合征，该基因位于染色体22q12上，多数NF2患者在20~30岁死亡，发病率约为1/25 000，其表型多样，60岁疾病外显率为100%^[13]。LS是目前最常见的一种遗传性结直肠癌综合征，也是唯一已知的遗传性EC综合征，是由错配修复基因（mismatch repair genes, MMR）的杂合突变引起的一种常染色体显性遗传病，普通人群中发病率约为1/400^[14-15]。

RB是由染色体13q14上*RB1*基因的杂合胚系

突变和另一个等位基因上的体细胞突变引起的一种常染色体显性遗传病，是一种视网膜起源的胚胎恶性肿瘤，大部分发生在儿童早期，并且通常是双侧的，发病率为1/18 000~1/21 000，约89%的患儿在3岁前发病^[16]。MEN特点是MEN1和RET基因突变导致发生涉及两个或多个内分泌腺的肿瘤，也表现为非内分泌性肿瘤，发病率为1/5 000~1/50 000^[17-18]。

2 遗传性肿瘤的PGT

PGT是一种检测胚胎遗传物质组成的方法，

自1989年首次应用于辅助生殖技术以来, PGT与外受精-胚胎移植 (*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 技术相结合, 在胚胎移植到母体之前检测胚胎的遗传异常, 防止有遗传性疾病的夫妇发生疾病垂直遗传, 即通常所说的“三代试管”。最初“三代试管”被定义为胚胎植入前遗传学诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD)/筛查 (preimplantation genetic screening, PGS), 现统一定义为PGT。PGT包括PGD和PGS, 根据检测疾病类型不同PGT又分为非整倍体PGT (PGT for aneuploidies, PGT-A)、单基因病PGT (PGT for monogenic/single gene defects, PGT-M) 和结构变异PGT (PGT for chromosomal structural rearrangement, PGT-SR) [19-22]。随着胚胎遗传分析技术的不断改进, 一系列诸如囊胚活检、芯片检测及二代测序等高新技术的应用, 更加全面和准确的检测方法在临床上得以应用。PGT-A能筛选整倍体的胚胎, 从而降低植入失败、异常妊娠和流产的风险 [23]。PGT-SR主要用于染色体结构重排携带者, 可以避免不平衡染色体胚胎的植入, 从而帮助这些夫妇生育染色体整倍体后代 [21]。PGT-M能为家庭中携带有遗传性单基因疾病的夫妇提供临床服务, 使这些夫妇可生育正常或隐性致病基因携带者的子代 [20, 22]。随着对疾病遗传因素的认知加深, PGT不仅可应用于早年发病的遗传性出生缺陷, 还适用于具有遗传易感性的迟发性疾病, 包括癌症和心脏病等。包括美国儿科血液学/肿瘤学协会、美国生殖医学协会伦理委员会、欧洲人类生殖与胚胎学学会等在内的国际专业学会支持在致病性变异明确、患者知情同意的前提下, 对遗传性肿瘤进行生殖干预 [3, 24]。

2.1 遗传性肿瘤PGT的检测技术及发展

遗传性肿瘤的PGT检测技术经历了与经典PGT-M一致的发展历程 [21], 由于PGT中的胚胎细胞活检仅能获得皮克级的DNA, 使PGT的检测成功率受限, 且易发生等位基因脱扣、优势扩增和扩增失败等问题。为克服微量DNA扩增过程中等位基因脱扣引起的误诊, 早期遗传性肿瘤的PGT多采用多重巢式聚合酶链反应 (polymerase

chain reaction, PCR) 的方法扩增致病性变异位点并同时引入与变异基因紧密连锁的遗传多态位点 [如短串联重复序列 (short tandem repeat, STR)] 进行连锁分析, 但STR在人类基因组中数量有限, 分布不均匀, 在筛选有效的连锁标记位点时需要有家系特定的疾病进行个体化设计, 费时费力, 近年来已较少应用。全基因组扩增 (whole genome amplification, WGA) 技术能够实现对整个基因组的扩增, 增加了可供后续分析的DNA总量, 被广泛应用于PGT的第一步预扩增, 也推动着遗传性肿瘤PGT技术的更新, WGA后靶向扩增遗传标记及致病性变异位点和WGA后全基因组单体型分析先后应用于临床 [25]。基于单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 芯片的核型定位技术可同时连锁分析父母和先证者 (或已知疾病状态的参考个体) 全基因组近30万个SNP位点, 作为PGT-M的通用检测体系, 可对单基因疾病进行检测, 也成为目前进行遗传性肿瘤PGT的一个主流技术平台 [26]。

2.2 常见的遗传性肿瘤PGT

早年遗传性肿瘤开展的病例有限, 根据欧洲人类生殖与胚胎学学会的PGT数据统计, 1997—2007年开展的PGT-M病例中仅少数病例为遗传性肿瘤, 其中只有FAP、NF和Von Hippel-Lindau综合征为排名前20的适应证。随着PGT检测技术的进步, 越来越多具有遗传易感性的疾病实行了PGT, 2016—2017年BRCA1/2已经成为PGT-M排名第2的常见适应证 (在亨廷顿病之后) [27], 但仍然存在争议, 需要进一步研究 [28]。

国际上首个报道的遗传性肿瘤PGT干预病种为FAP, 病史为1例34岁的女性因癌症接受全结肠切除术后导致输卵管阻塞而不孕, 该家族的致病突变被确定为APC基因764密码子的T插入, 该位点通常与典型的FAP表型相关, 通过PGT技术筛选了4个IVF胚胎中单个未受影响的胚胎进行移植, 但并没有获得妊娠 [29]。近年来更多FAP的PGT-M被报道, 有研究 [30] 在对7例从未生育的FAP患者的共42个PGT-M周期中获得的106个胚胎进行检测后筛选出49个适合移植的胚胎, 对4

例患者进行12次胚胎移植后,获得了5次临床妊娠,但是只获得了1次健康活产。还有研究^[31]报道,FAP患者进行PGT-M后获得了健康的三胞胎。FAP患者的PGT的临床管理是复杂的,有研究^[30]发现,来曲唑和高剂量FSH刺激卵巢能够成功获得相当数量的卵母细胞,但1例患者在妊娠后出现了肠系膜硬膜瘤的快速进展性生长,在妊娠中期终止妊娠。因此,应该根据患者的身体状况、肿瘤的解剖位置和严重程度进行个体化分析,由肿瘤科、消化科胃肠专业及生殖科医师联合遗传学专家共同决策该患者是否适合胚胎移植。虽然目前尚缺乏关于卵巢刺激的短期并发症及肿瘤复发风险的公开数据,但卵巢刺激对FAP患者总体是相对安全的,没有显著加速肿瘤生长,对APC基因导致的FAP患者进行PGT-M阻断FAP的子代传递是可行的,但是促排卵和胚胎移植方案及后续诊疗需要进行个性化分析。

2008年,Jasper等^[32]报道了BRCA1致病性变异携带者行PGT-M后获得首例活产,病史为31岁健康的女性,有早期乳腺癌家族史,经历了3年的原发性不孕,基因检测显示存在BRCA1基因突变,接受PGT治疗获得3个胚胎,将2个不携带突变的胚胎移植后获得了1个健康的男婴。目前已有多项研究^[28, 33-35]报道了HPOC患者进行PGT-M的有效性和成本效益,对有生育健康子代有要求的BRCA携带者进行PGT-M是值得推荐的有效方法。BRCA致病性变异的PGT-M也面临复杂的临床问题,除了BRCA致病变异具有不完全外显的特征外,BRCA种系突变女性也存在较短的生殖窗口、较低的卵巢反应性、化疗药物潜在的性腺损伤效应及进行卵巢刺激和怀孕的安全性等问题^[36]。BRCA种系突变携带者在选择PGT-M之前需要进行详细的遗传咨询,使患者对PGT-M的临床预期和获益有一个正确认识。

其他遗传性肿瘤PGT也有成功的研究报道,如波伊茨-耶格综合征、多发性内分泌腺瘤、利弗劳梅尼综合征、范科尼贫血、NF1、NF2、冯希佩尔-林道综合征、RB、后窝脑瘤、嗜铬细胞瘤和LS等,还包括一些良性肿瘤但会增加恶变风险的致病基因PGT案例,如结节性硬化症、多

发性外生骨疣等^[37-40]。但这些遗传性肿瘤PGT的报道多为病例报道或小的队列研究,因此在面对此类患者时,应该进行个性化分析和遗传咨询。最近,用于普通人群筛查和中等外显率遗传变异鉴定的多基因panel的出现使遗传性肿瘤的PGT-M复杂化,迫切需要一种科学、无偏移和不同种族通用的方法^[41]。

3 遗传性肿瘤PGT的伦理问题和争议

PGT作为一种预测性技术,其本身就有众多的伦理问题。由于PGT需要经历卵巢刺激、胚胎体外培养和胚胎活检等治疗程序,不仅医疗花费高昂,并需要承担PGT相关的所有风险,包括误诊的可能性、手术的未知风险和胚胎活检等操作的长期影响,因此PGT的纳入标准有较为严格的限定。世界各国通过法律法规和行业监管等形式,限制PGT的无指征滥用,除了禁止非医学指征的性别鉴定或非疾病性状(如容貌、身高、肤色等)的选择外,对于非严重性、迟发性疾病进行PGT存在较大的伦理争议。与其他PGT-M不同,遗传性肿瘤PGT排除胚胎的标准往往是患癌症的易感性增加,而不是确切的肿瘤发生,而有些遗传性肿瘤具有不完全外显和表现度可变的特点,在许多情况下是可以预防或有效治愈的,对于这种成年发病,甚至终身不发病的肿瘤易感基因携带者夫妻,作出PGT的生殖选择是复杂且困难的。随着肿瘤多基因panel测序技术和PGT变得越来越容易获得,中等程度外显甚至较低外显易感也将会被检出和排除,伦理争议更突出。

遗传性肿瘤PGT的支持者认为,PGT-M为患者或携带者提供了生殖自主权。PGT可以为希望避免将突变传播给后代的携带者或患者夫妻提供一个有效选择,保护他们未来的孩子免受肿瘤易感致病基因突变带来的影响,特别是那些因担心肿瘤的遗传风险而放弃生育的夫妇。从卫生经济学角度来说,PGT-M可以通过遗传阻断来减轻整体疾病负担,其成本比终身管理迟发性疾病的成本可能要低得多。目前对遗传性肿瘤的PGT已达成一定共识,美国生殖医学协会等专业学会认为当病情严重且没有安全、有效的干预措施,或干预措施不充分或有干预措施但过程复杂、负担繁

重时,对成人发病的疾病类型进行PGT-M在伦理上是合理的。但对病情较轻或外显率较低的致病基因类型,在选择胚胎检测前需要权衡受益和检测技术与活检带来的潜在风险,要防止胚胎被过度选择,如肿瘤易感的低外显率基因变异仅会轻微增加个体的患癌风险或对某些环境致癌因素的敏感性,在正常人群中也可存在,对这些人群进行PGT无疑会因过度医疗而引发伦理冲突。

2018年发布的《胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识》^[42]中将遗传易感性的严重疾病(如遗传性乳腺癌的*BRCA1*、*BRCA2*致病突变)纳入了PGT-M的临床适应证,并强调PGT在临床实践中需要遵循一些基本伦理原则,即知情选择原则、保护后代原则和社会公益原则。总体来说,遗传性肿瘤的PGT仍是一个未被充分阐明的话题,遗传性肿瘤PGT专门的伦理原则和规范还需要进一步研究。

4 总结及展望

总之,肿瘤易感综合征患者的PGT-M结果是令人满意的,尤其针对早发性、高度外显性疾病为特征的病例,PGT-M标准可能需要在不久的将来重新评估^[43]。随着医学的进步,PGT对肿瘤易感性提供的潜在医疗、心理和社会效益,可能以积极的方式革新肿瘤医学和预防医学。虽然PGT在遗传性肿瘤中的应用有着广阔前景,但是遗传性肿瘤PGT在医疗实践中的应用应严格遵循专业实践准则和伦理规范,考量在何种情况下进行PGT是适当的,避免过度使用,并且需要针对不同患者和疾病进行个性化分析和指导。随着越来越多的医师利用基因检测肿瘤易感性来指导生殖决策,需要肿瘤学医师、生殖医师、遗传顾问和护士等多学科专家的共同参与,整合快速发展的肿瘤遗传学知识、辅助生殖和遗传检测技术,以促进PGT技术在遗传性肿瘤中的应用和发展。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and

mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.

- [2] MCINNES R R, WILLARD H F, NUSSBAUM R L. Thompson & thompson genetics in medicine [M]. 8th ed. Elsevier, 2016.
- [3] LU G H. Genetic counseling for hereditary tumors [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2021.
- [4] KONSTANTOPOULOU I, PERTESI M, FOSTIRA F, et al. Hereditary cancer predisposition syndromes and preimplantation genetic diagnosis: where are we now? [J]. *J BUON*, 2009, 14(Suppl 1): S187–S192.
- [5] LAMMENS C, BLEIKER E, AARONSON N, et al. Attitude towards pre-implantation genetic diagnosis for hereditary cancer [J]. *Fam Cancer*, 2009, 8(4): 457–464.
- [6] LØSSL K, BENTZEN J G, PETERSEN M R, et al. Preimplantation genetic testing [J]. *Ugeskr Laeger*, 2021, 183(48): V04210378.
- [7] QUINN G P, VADAPARAMPIL S T. Reproductive health and cancer in adolescents and young adults [M]. Dordrecht: Springer Netherlands, 2012.
- [8] NISHISHO I, NAKAMURA Y, MIYOSHI Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients [J]. *Science*, 1991, 253(5020): 665–669.
- [9] LANG D, CIOMBOR K K. Diagnosis and management of rectal cancer in patients younger than 50 years: rising global incidence and unique challenges [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(10): 1169–1175.
- [10] 葛 赛, 王晰程. 家族性腺瘤性息肉病的诊疗进展 [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8(1): 107–112.
- GE S, W X C. Progress in diagnosis and treatment of familial adenomatous polyposis [J]. *Electron J Compr Cancer Treat*, 2022, 8(1): 107–112.
- [11] PAVELKA J C, LI A J, KARLAN B Y. Hereditary ovarian cancer: assessing risk and prevention strategies [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2007, 34(4): 651–665, vii–viii.
- [12] HALL J M, LEE M K, NEWMAN B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21 [J]. *Science*, 1990, 250(4988): 1684–1689.
- [13] TIWARI R, SINGH A K. Neurofibromatosis type 2 [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [14] HAMPEL H, FRANKEL W L, MARTIN E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(18): 1851–1860.
- [15] 谢天赐, 徐向上. 林奇综合征发生发展的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(6): 1102–1108.
- XIE T C, XU X S. Research progress on the occurrence and development of Lynch syndrome [J]. *J Mod Oncol*, 2022, 30(6): 1102–1108.
- [16] FABIAN I D, ONADIM Z, KARAA E, et al. The management of retinoblastoma [J]. *Oncogene*, 2018, 37(12): 1551–1560.
- [17] MCDONNELL J E, GILD M L, CLIFTON-BLIGH R J, et al. Multiple endocrine neoplasia: an update [J]. *Intern Med J*, 2019, 49(8): 954–961.
- [18] SINGH G, MULJI N J, JIALAL I. Multiple endocrine neoplasia type 1 [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

- [19] ESHRE PGT CONSORTIUM STEERING COMMITTEE, CARVALHO F, COONEN E, et al. ESHRE PGT consortium good practice recommendations for the organisation of PGT [J] . Hum Reprod Open, 2020, 2020(3): hoaa021.
- [20] ESHRE PGT-SR/PGT-A WORKING GROUP, COONEN E, RUBIO C, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations [J] . Hum Reprod Open, 2020, 2020(3): hoaa017.
- [21] ESHRE PGT-M WORKING GROUP, CARVALHO F, MOUTOU C, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders [J] . Hum Reprod Open, 2020, 2020(3): hoaa018.
- [22] 中国医师协会生殖医学专业委员会, 中国医师协会医学遗传医师分会. 单基因病胚胎着床前遗传学检测专家共识 [J] . 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(6): 477-485.
Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Medical Geneticist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on preimplantation genetic testing of monogenic diseases [J] . Chin J Reprod Contracept, 2021, 41(6): 477-485.
- [23] SCIORIO R, DATTILO M. PGT-A preimplantation genetic testing for aneuploidies and embryo selection in routine ART cycles: time to step back? [J] . Clin Genet, 2020, 98(2): 107-115.
- [24] SOMIGLIANA E, COSTANTINI M P, FILIPPI F, et al. Fertility counseling in women with hereditary cancer syndromes [J] . Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 171: 103604.
- [25] VOLOZONOKA L, MISKOVA A, GAILITE L. Whole genome amplification in preimplantation genetic testing in the era of massively parallel sequencing [J] . Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4819.
- [26] CHEN D J, XU Y, DING C H, et al. The inconsistency between two major aneuploidy-screening platforms—single-nucleotide polymorphism array and next-generation sequencing—in the detection of embryo mosaicism [J] . BMC Genom, 2022, 23: 62.
- [27] VAN MONTFOORT A, CARVALHO F, COONEN E, et al. ESHRE PGT Consortium data collection XIX-XX: PGT analyses from 2016 to 2017 [J] . Hum Reprod Open, 2021, 2021(3): hoab024.
- [28] VUKOVICU0107 P, PECCATORI F A, MASSAROTTI C, et al. Preimplantation genetic testing for carriers of BRCA1/2 pathogenic variants [J] . Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103201.
- [29] AO A, WELLS D, HANDYSIDE A H, et al. Preimplantation genetic diagnosis of inherited cancer: familial adenomatous polyposis coli [J] . J Assist Reprod Genet, 1998, 15(3): 140-144.
- [30] FOUKS Y, SHEIMAN V, GOAZ S, et al. Fertility preservation and PGT-M in women with familial adenomatous polyposis-associated desmoid tumours [J] . Reprod Biomed Online, 2021, 43(4): 637-644.
- [31] DAVIS T, SONG B, CRAM D S. Preimplantation genetic diagnosis of familial adenomatous polyposis [J] . Reprod Biomed Online, 2006, 13(5): 707-711.
- [32] JASPER M J, LIEBELT J, HUSSEY N D. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1 exon 13 duplication mutation using linked polymorphic markers resulting in a live birth [J] . Prenat Diagn, 2008, 28(4): 292-298.
- [33] MOR P, BRENNENSTUHL S, METCALFE K A. Uptake of preimplantation genetic diagnosis in female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [J] . J Genet Couns, 2018, 27(6): 1386-1394.
- [34] LIPTON J H, ZARGAR M, WARNER E, et al. Cost effectiveness of *in vitro* fertilisation and preimplantation genetic testing to prevent transmission of BRCA1/2 mutations [J] . Hum Reprod, 2020, 35(2): 434-445.
- [35] MICHAAN N, LESHNO M, COHEN Y, et al. Preimplantation genetic testing for BRCA gene mutation carriers: a cost effectiveness analysis [J] . Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1): 153.
- [36] HUGHES T, BRACEWELL-MILNES T, SASO S, et al. A review on the motivations, decision-making factors, attitudes and experiences of couples using pre-implantation genetic testing for inherited conditions [J] . Hum Reprod Update, 2021, 27(5): 944-966.
- [37] XU X Q, SONG R F, HU K Y, et al. Multidisciplinary management for Peutz-Jeghers syndrome and prevention of vertical transmission to offspring using preimplantation genetic testing [J] . Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 64.
- [38] OFFIT K, KOHUT K, CLAGETT B, et al. Cancer genetic testing and assisted reproduction [J] . J Clin Oncol, 2006, 24(29): 4775-4782.
- [39] VERLINSKY Y, RECHITSKY S, VERLINSKY O, et al. Preimplantation diagnosis for p53 tumour suppressor gene mutations [J] . Reproductive Biomed Online, 2001, 2(2): 102-105.
- [40] DAINA G, RAMOS L, OBRADORS A, et al. First successful double-factor PGD for Lynch syndrome: monogenic analysis and comprehensive aneuploidy screening [J] . Clin Genet, 2013, 84(1): 70-73.
- [41] KULKARNI A, KILBY M D. Prenatal diagnosis and pre-implantation genetic diagnosis for cancer susceptibility conditions [J] . BJOG, 2022, 129(5): 760.
- [42] 黄荷凤, 乔杰, 刘嘉茵, 等. 胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识 [J] . 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(2): 151-155.
HUANG H F, QIAO J, LIU J Y, et al. Expert consensus on preimplantation genetic diagnosis/screening techniques [J] . Chin J Med Genet, 2018, 35(2): 151-155.
- [43] HUANG C Y, ZHENG B, CHEN L J, et al. The clinical application of single-sperm-based single-nucleotide polymorphism haplotyping for PGT of patients with genetic diseases [J] . Reproductive Biomed Online, 2022, 44(1): 63-71.

(收稿日期: 2022-10-15 修回日期: 2022-11-15)