



· 指南与共识 ·

## 妇科肿瘤遗传咨询专家共识（2023年版）

中国三级妇产科医院/妇幼保健院联盟妇科肿瘤遗传咨询协作组，中国抗癌协会中西整合子宫内膜癌专业委员会

[摘要] 随着高通量基因组测序技术的不断成熟，人们深刻认识到遗传因素在妇科肿瘤的发生、发展中具有重要作用，肿瘤遗传咨询也随之广泛应用于肿瘤精准筛查、诊断、治疗及预防等方面。2023年3—9月，20余位来自中国三级妇产科医院/妇幼保健院联盟妇科肿瘤遗传咨询协作组和中国抗癌协会中西整合子宫内膜癌专业委员会的妇科肿瘤临床专家，以及流行病学、循证医学研究的多学科专家共同参与，经过前期临床问题调研并召开方法学专家专题会和妇科肿瘤临床专家编写会反复讨论，起草了《妇科肿瘤遗传咨询专家共识（2023年版）》。本共识围绕制定背景、遗传性妇科肿瘤的特征及常见类型、遗传性妇科肿瘤检测、遗传咨询的适用群体、遗传咨询流程及咨询内容、相关资源推荐等多个方向，参照牛津大学循证医学中心证据分级系统，最终形成16条专家共识及推荐意见。希望通过本共识，提高妇科肿瘤临床工作者对于遗传性肿瘤的认识，有助于为患者提供更精准的诊断和治疗，也为其家系成员提供有效的预防和生殖管理措施。本共识将根据妇科肿瘤诊疗和遗传咨询相关领域的发展定期进行更新。

[关键词] 妇科肿瘤；遗传因素；遗传咨询；专家共识

中图分类号：R737.3 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.11.010

**Expert consensus on genetic counseling in gynecological oncology (2023 edition)** Gynecologic Oncology Genetic Counseling Collaboration Group, Chinese Tertiary Obstetrics and Gynecology Hospital/Materning and Child Healthcare Hospital Alliance; Integrated Chinese and Western Endometrial Cancer Professional Committee, Chinese Anti-Cancer Association

Correspondence to: XU Congjian, E-mail: xucj@hotmail.com.

[Abstract] With the increasing applications of high-throughput genome sequencing technology, there is a growing recognition of the important roles of genetic factors in the occurrence and development of gynecological tumors. Genetic counseling is widely adopted in various aspects of precision medicine in tumor screening, diagnosis, treatment and prevention. From March to September 2023, more than 20 clinical experts in gynecological oncology from Gynecologic Oncology Genetic Counseling Collaboration Group, Chinese Tertiary Obstetrics and Gynecology Hospital/Materning and Child Healthcare Hospital Alliance and Integrated Chinese and Western Endometrial Cancer Professional Committee, Chinese Anti-Cancer Association, collaborated with multidisciplinary experts in epidemiology and evidence-based medicine research. Together, We conducted preliminary research on clinical issues, held special meetings with methodology experts, and convened extensive discussions with the clinical experts in gynecological oncology to draft the “expert consensus on genetic counseling in gynecological oncology (2023 edition)”. This consensus covers various aspects, including the background, characteristics and common types of hereditary tumors, genetic tumor testing, eligible populations for genetic counseling, the process and content of genetic counseling, as well as recommended resources. It follows the evidence grading system of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine and ultimately presents 16 expert consensus statements and recommendations. We hope that this consensus will empower clinical practitioner in gynecological oncology to better identify hereditary tumors, enabling them to provide more accurate diagnosis and treatment for patients, as well as effective preventative measures and reproductive management for their family members. This consensus will be periodically updated to align with the advancements in diagnosis and treatment of gynecological tumors and genetic counseling related fields.

[Key words] Gynecological oncology; Genetic factors; Genetic counseling; Expert consensus

通信作者：徐丛剑（ORCID: 0000-0002-7954-5892），博士，主任医师，E-mail: xucj@hotmail.com。

本共识已在国际实践指南注册与透明化平台 (Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE) 上注册, 注册号为 PREPARE-2023CN208。

## 1 背景

### 1.1 共识制定的目的和必要性

国际癌症研究机构估计, 2020年全球新发癌症病例约1 930万, 其中亚洲地区占49.3%; 癌症死亡病例约1 000万, 其中亚洲地区占58.3%, 预计到2040年全球癌症患者将达到2 840万例, 比2020年增加47%, 且发展中国家的增幅大于发达国家<sup>[1]</sup>。

遗传性肿瘤是指一类由特定基因胚系变异引起的、常以孟德尔遗传方式传递的肿瘤, 包括单基因遗传性肿瘤和由多基因与环境因素相互作用引起的多基因遗传性肿瘤, 占每年新发肿瘤的5%~10%。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的统计数据显示, 至少40%的癌症病例, 特别是遗传性肿瘤病例, 可以通过采取有效的初级预防措施而得到预防, 并且可以通过肿瘤的二级预防进一步降低死亡率<sup>[2]</sup>。面对高发病人数和死亡人数的现状, 遗传咨询可对肿瘤的发生、发展起到重要的预警作用。

随着肿瘤发病呈现年轻化的趋势、人们对遗传性表型认识的提高及高通量测序技术的发展与成熟<sup>[3]</sup>, 遗传性肿瘤的咨询、筛查及预防逐渐受到重视。目前, 针对肿瘤特异基因变异的检测已被广泛用于遗传性肿瘤综合征的诊断。通过遗传咨询, 包括检测前的遗传咨询及检测后结果的解释, 可为携带致病基因变异的患者制定最合理的监测及预防策略, 也可为其家族成员的级联检测提出建议。研究<sup>[4]</sup>表明, 对40岁以下的成年人开展遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome, HBOCS) 和林奇综合征 (Lynch syndrome, LS) 等遗传性疾病的基因筛查, 并对高危人群及一级亲属开展遗传咨询, 具有成本效益。基于以上原因, 我们组建了妇科肿瘤遗传咨询专家共识编写团队, 以期通过系统性

的文献检索及严格的证据评级形成该领域专家共识, 供临床诊疗参考。

### 1.2 共识使用场景和使用对象

本共识可供遗传咨询师、医师及护士等相关人员参考, 适用于妇科肿瘤遗传咨询的临床诊疗过程。

### 1.3 工作组的构成和共识编撰方式

本共识主要围绕遗传性妇科肿瘤的遗传咨询展开, 由从事肿瘤临床、流行病学、循证医学、伦理学、生物样本库等领域诊疗研究和管理的多学科专家组成, 以“hereditary breast and ovarian cancer syndrome” “Lynch syndrome” “Peutz-Jeghers syndrome” “genetic testing” “genetic counseling” “遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征” “林奇综合征” “黑斑息肉综合征” “基因检测” “遗传咨询” 等关键词分别在PubMed、Embase、Cochrane Library等国外数据库和中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库及中国知网全文数据库等国内数据库检索近20年发表的高质量文献, 并采用牛津大学循证医学中心 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM) 证据分级系统, 针对每个临床问题, 从研究设计上把证据等级分为5个等级, 再由此得出推荐强度A~D (表1)。经过工作组专家共同讨论, 在国内首次形成本共识意见草案。后续将同步国内外妇科肿瘤诊疗和遗传咨询相关领域的发展定期进行更新。

## 2 常见的遗传性妇科肿瘤综合征 (hereditary gynecologic cancer syndrome, HGCS)

HGCS表现多样, 与散发性妇科肿瘤不同, 为相关疾病的诊治带来一定挑战<sup>[5]</sup>。遗传性肿瘤通常具有以下特征: ① 发病年龄相对于该肿瘤的平均发病年龄显著提前; ② 存在多种原发性肿瘤; ③ 成对器官中双侧罹患肿瘤或存在多个肿瘤病灶; ④ 亲属有同种肿瘤的聚集性发病; ⑤ 家庭的多代人均罹患肿瘤 (即常染色体显性遗传); ⑥ 不完全外显性<sup>[6]</sup>。常见的HGCS为HBOCS和LS。此外HGCS还包括Cowden综合征 (Cowden syndrome, CS)、黑斑息肉综合征 [又称波伊茨-耶格综合征 (Peutz-Jeghers

syndrome, PJS) ]、遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌 (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, HLRCC)、DICER1综合征、横纹肌样肿瘤易感综合征 (rhabdoid tumor predisposition syndrome, RTPS) [7] 等。

表1 OCEBM证据分级和推荐标准

Tab. 1 Evidence grading and recommendation criteria of

OCEBM		
推荐强度	证据级别	描述
A	1a	同质RCT的系统评价
	1b	单个RCT
	1c	全或无病案系列
B	2q	同质队列研究评价
	2b	单个队列研究 (包括低质量RCT, 如随访率<80%)
	2c	结果研究, 生态研究
	3a	同质病例对照研究的系统评价
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例系统研究 (包括低质量队列研究和病例对照研究)
D	5	基于经验且未经严格论证的专家意见

RCT: 随机对照试验 (randomized controlled trial)。

## 2.1 HBOCS

HBOCS是常见的HGCS之一, 为常染色体显性遗传肿瘤综合征。80%~90%的HBOCS由BRCA1和BRCA2的胚系致病性变异引起。普通人群携带此类变异的概率约为1/200 [8]。除BRCA1和BRCA2变异外, 其他可导致HBOCS的基因还有RAD51C、RAD51D、BRIP1等 [9]。此外, 10%~20%的HBOCS患者BRCA1和BRCA2基因检测提示变异性质不明 [10]。

HBOCS与多种肿瘤的发生风险升高有关, 除乳腺癌、卵巢癌、输卵管癌及原发性腹膜癌外, 还包括黑色素瘤、胰腺癌及前列腺癌。

当患者具有以下临床特征时, 医师需要警惕, 应仔细询问病史并推荐患者进行基因检测: ① 肿瘤发病年龄早, 在45岁左右或更早年龄发病; ② 同时患有乳腺癌和卵巢癌 [11]; ③ 有多个患癌的亲属。

## 2.2 LS

LS又称为遗传性非息肉病性结直肠癌 (hereditarily nonpolyposis colorectal cancer,

HNPCC), 是一种由DNA错配修复 (mismatch repair, MMR) 基因的胚系致病性变异引起的HGCS。这些变异使相应的MMR蛋白丢失或影响其功能, 导致微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI), 增加细胞癌变的风险, 进而导致肿瘤的发生。LS的主要致病基因包括MLH1、PMS2、MSH2及MSH6等MMR基因, 以及非MMR基因EPCAM。90%以上的LS存在MSI, 但一些散发的结直肠癌和子宫内膜癌也存在MSI, 多与MLH1启动子甲基化相关 [12]。

## 2.3 PJS

PJS是一种罕见的常染色体显性遗传病, 其特征性表现为胃肠道错构瘤性息肉、皮肤黏膜色素沉着及发生多种肿瘤的倾向。PJS患者中约95%会出现黏膜皮肤色素沉着, 但这种色素沉着会随着年龄增长而消失 [13]。PJS的患病率为1/200 000~1/50 000, 其在不同种族和性别之间无明显差异。根据已报道的PJS病例临床数据及其病程特点, 目前中国患病人数估计为6 500~7 000人, 患病率约为1/200 000, 属于罕见病范畴。

目前认为19号染色体短臂上的丝氨酸/苏氨酸激酶11 (serine/threonine kinase 11, STK11) 基因的致病性变异是PJS的主要致病原因。该综合征中妇科恶性肿瘤的发生率较高, 主要是宫颈胃型腺癌 (gastric-type endocervical adenocarcinoma, G-EAC)、卵巢黏液性肿瘤和环小管性索间质肿瘤 (sex cord tumor with annular tubules, SCTAT) [14]。临床上, 当具有以下两种或多种特征时, 可以作出PJS的临床诊断: ① 胃肠道 (主要是小肠) 内有两个或多个PJS型胃肠道错构瘤性息肉; ② 口腔、嘴唇、鼻子、眼睛、生殖器或手指的黏膜皮肤色素沉着; ③ PJS家族史。建议对符合上述标准或有PJS家族病史的任何患者进行遗传咨询和基因检测 (STK11胚系变异) [13]。

## 2.4 CS

CS又称PTEN错构瘤综合征, 是多发性错构瘤综合征的一种, 由PTEN胚系变异引起 [15]。PTEN基因位于第10号染色体上, 为抑癌基因, 该基因在细胞周期调控中发挥重要作用。PTEN

基因的变异会导致染色体不稳定和细胞的无控制性增殖, 从而产生特征性的错构瘤和恶性肿瘤。约80%的CS患者携带*PTEN*胚系变异。

CS是一种常染色体显性遗传疾病, 其发病率约为1/200 000, 与乳腺癌和子宫内膜癌的发生风险增加有关。*PTEN*基因变异携带者终生罹患乳腺癌的风险为77%~85%, 终生患子宫内膜癌的风险为19%~28% (常发生在30~49岁)。CS相关的青少年子宫内膜癌的病例也有报道, 因此有人建议对患有子宫内膜癌的青少年患者常规进行*PTEN*基因检测。

### 2.5 HLRCC

HLRCC又称为Reed综合征, 与延胡索酸水合酶 (fumarate hydratase, FH) 基因胚系变异相关, 呈家族聚集性, 90%~100%的家族成员可受到影响。患者常表现为皮肤平滑肌瘤 (75%) 或子宫平滑肌瘤 (80%~90%), 两者可单独发生或同时发生, 部分并发肾细胞癌 (2%~43%)。该病发生于年轻女性, 药物及手术治疗是皮肤平滑肌瘤和子宫平滑肌瘤的常见治疗方法<sup>[16]</sup>。

### 2.6 DICER1综合征

DICER1综合征是由*DICER1*胚系变异引起的常染色体显性遗传疾病。在普通人群中每10 600人中有1例*DICER1*胚系变异<sup>[17]</sup>。该病的常见肿瘤是胸膜肺母细胞瘤 (pleuropulmonary blastoma, PPB), 通常出现在6岁以下的婴儿和儿童中。除PPB外, *DICER1*变异携带者还可发生其他几种特征性肿瘤, 包括囊性肾瘤、横纹肌肉瘤、多结节性甲状腺肿和甲状腺癌, 这些肿瘤通常在儿童期发病, 而在妇科常发生的是卵巢Sertoli-Leydig细胞瘤 (Sertoli-Leydig cell tumor, SLCT)<sup>[18]</sup>。

### 2.7 RTPS

RTPS是一类罕见的恶性肿瘤, 通常发生在3岁以下的婴幼儿中, 常存在*SMARCB1*或*SMARCA4*致病性胚系变异。横纹肌样瘤 (rhabdoid tumor, RT) 可来源于中枢神经系统 (65%)、肾脏 (9%), 其余26%的病例源自头颈部软组织、椎旁肌肉、肝脏、膀胱、纵隔、腹膜后和骨盆。涉及中枢神经系统的RTPS被称

为非典型畸胎瘤 (atypical teratoid, AT) /RT, 高达50%的病例发生在小脑<sup>[19]</sup>。*SMARCA4*胚系变异患者在妇科常发生的肿瘤是卵巢高钙血型小细胞癌 (small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, SCCOHT)。

综上, HGCS是庞大而复杂的综合征群, 本次仅论述了其中一部分。随着遗传学理念及技术的发展, 预计将有更多的HGCS被发现, 对现有HGCS的认识也将更加深刻。我们应利用现有的知识与技术, 尽可能地发现更多的HGCS, 并为其个人及家系提供医学咨询, 减少可预见的妇科恶性肿瘤的发生。

## 3 肿瘤遗传咨询的适用群体

因为遗传性肿瘤在人群中具有较高的发生率, 而且肿瘤发生前的干预措施能有效地降低肿瘤发生风险, 基于基因变异检测的人群 (无论是否有家族史) 筛查已经是一项受推荐的公共卫生策略, 尤其是针对HBOCS及LS的人群筛查。重点关注以下情况:

(1) 个人或亲属具有乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌和神经内分泌肿瘤等遗传性肿瘤的临床特征<sup>[20]</sup>。

(2) 已知遗传性肿瘤相关基因致病性/可能致病性 (pathogenic/likely pathogenic, P/LP) 状态的携带者。

(3) 需要不影响生理需求和保留生育功能的所有罹患恶性肿瘤的年轻患者。

**专家共识1: 接受遗传性肿瘤筛查或检测的个体应该得到专业的遗传咨询 (推荐强度: D)。**

## 4 肿瘤遗传咨询的开展模式

传统的肿瘤风险评估咨询需要多次“1对1”的门诊咨询, 包括检测前和检测后分别面谈。建立和发展规范化的肿瘤遗传咨询门诊任重道远。目前中国人群对遗传性肿瘤的认识还处于起步阶段。除了传统咨询方式外, 还有一些针对特定需求进行的替代模式, 如电话遗传咨询和视频线上遗传咨询等, 这些通常被称为远程遗

传咨询<sup>[21-23]</sup>。

#### 4.1 电话遗传咨询

研究<sup>[24]</sup>表明,关于传统面谈遗传咨询和电话遗传咨询,检测前与检测后相关信息获取程度及咨询者的心理状况(如咨询造成的伤痛)差异无统计学意义( $P>0.05$ ),患者处于比较普遍的心理状态(如焦虑)时,电话结果告知与面谈结果告知相比并无劣势。在罹患肿瘤的痛苦、抑郁、对未来的不确定性、对基因检测的满意度及对风险管理策略的行为意向方面,两种就诊咨询方式之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[25]</sup>。

#### 4.2 视频遗传咨询

使用远程视频会议的在线遗传咨询形式与面谈遗传咨询相比较,视频咨询后患者能更好地掌握咨询信息、内容,患者满意度更高,产生的负面情绪也无明显增加<sup>[26-28]</sup>。

#### 4.3 嵌入式遗传咨询服务模式

有研究<sup>[29-31]</sup>探索在妇科肿瘤门诊中“嵌入”肿瘤遗传咨询师来提高患者遗传咨询转诊率和遗传咨询普及率。“嵌入”遗传咨询师后,转诊率(高达85%)和遗传咨询普及率的确都有所提高,遗传咨询完成效率明显提高,同时从转诊至咨询完成的时间间隔明显缩短<sup>[31]</sup>。

#### 4.4 多学科会诊模式

建议肿瘤风险的评估及诊疗计划的制订最好经过多学科医师共同会诊完成,包括遗传咨询师、临床医师(如肿瘤内科医师、外科医师)及其他可能涉及到的医师(如心理咨询医师、内分泌医师和生殖相关医师等)。

**专家共识2: 肿瘤遗传咨询的模式,除了传统的面对面咨询外,还可以通过电话、视频咨询,提倡嵌入式和多学科协作模式(推荐强度: D)。**

### 5 遗传性肿瘤遗传咨询流程

当为肿瘤患者提供基因检测时,强烈建议进行肿瘤风险评估和遗传咨询,包括检测前咨询和检测后咨询。遗传咨询师、医学遗传学家、肿瘤内科医师、外科医师、肿瘤科护士或其他在肿瘤

遗传学方面具有相关知识和经验的专业人员应尽早参与到遗传咨询工作中。

#### 5.1 检测前遗传咨询的重点和注意事项

在检测前遗传咨询时,首先,应评估咨询者的需求,以及对肿瘤风险及变异状态的关注和担忧程度,明确肿瘤风险评估的目标,了解咨询的目的,促进双方达成咨询目标的共识。其次,需要评估咨询者个人和家族病史<sup>[32-33]</sup>,具体包括:①采集全面的临床信息,包括详细的病史、手术史、肿瘤部位、类型、病理学亚型、单侧/双侧性、诊断时的年龄及种族/原国籍。②准确、详尽地收集家族史,应收集至少三代血亲家族史,家族史中近亲应包括家族双方的一级、二级和三级亲属。③咨询者及其家庭成员先前基因检测结果的文件、个人肿瘤史(如年龄、组织学类型)、原发性肿瘤和(或)良性病变的病理学检查报告、致癌物质暴露(如放射治疗史)、生育史、激素或口服避孕药的使用史、降低风险手术史。④必要时由有资质的临床医师进行体格检查。⑤绘制家系图谱,将收集的家族史信息以家系图的形式予以记录。

结合上述信息,咨询师通过分析家系图,评估家族中肿瘤遗传模式、咨询者个人及其亲属的肿瘤遗传风险,双方沟通遗传肿瘤风险信息,并对咨询者进行可能的遗传模式、外显率、表现变异性和遗传异质性的教育。咨询师需与咨询者进一步讨论以下问题:①提供检测项目,制订最优的基因检测方案,详细讨论基因检测的流程及相关事项(包括检测内容、样本采集、检测周期及基因检测费用等)。②提供可能的检测结果介绍,包括阳性(致病性、可能致病性)、阴性、不明意义或嵌合型变异结果和意外发现。③如果发现致病性变异,讨论可能的管理方案(如加强监测、降低风险的药物治疗、降低风险的手术等)。④讨论检测结果可能对治疗决策具有重要作用。⑤讨论结果披露方案,包括咨询者是否同意将检测结果信息透露给配偶或亲属,必要时指定个人。⑥向亲属提供可能的遗传性肿瘤风险的建议,以及风险评估、检测和管理的选项。⑦告知有关遗传歧视和遗传信息隐私的现行法规。⑧

如果多个家庭成员患有与特定遗传性肿瘤综合征高度相关的肿瘤, 考虑先对诊断时年龄最小、双侧发病、多原发性肿瘤或与该综合征相关的其他肿瘤, 或与先证者/患者最密切相关的家庭成员进行初始检测。⑨ 如果没有尚在的与遗传性肿瘤综合征高度相关的肿瘤家庭成员, 考虑对患有认为与该基因相关的其他肿瘤的一级或二级家庭成员进行基因检测, 当没有受影响的成员时, 应考虑对未患病的家庭成员进行基因检测, 但需解释检测结果具有局限性。⑩ 接受过同种异体骨髓移植的患者或有活动性或近期患血液系统恶性肿瘤的患者不应通过采集血样或唾液样本来进行分子遗传学检测, 应从皮肤穿刺活检的成纤维细胞培养物中提取, 如果条件不允许, 口腔颊细胞可以被认为是DNA的替代来源, 但易受到供体DNA的污染。⑪ 对于18岁及以下的儿童/青少年, 通常不建议进行基因检测, 除非结果会影响临床决策<sup>[34]</sup>, 如果已知家族中有PJS患者, 则建议在18岁之前进行早期结肠镜检查。

检测前必须获取咨询者的知情同意并记录在医疗病历中。应详细告知咨询者可能的检测结果、检测收益、风险、局限性及检测费用, 签署知情同意书。同时在咨询过程中需注意遵循自愿原则。

**专家共识3: 基因检测前遗传咨询内容包括评估咨询者的目的和需求, 收集个人史及家族史, 评估肿瘤遗传模式及遗传风险, 讨论基因检测方案, 并告知可能的检测结果、获益和风险及局限性, 获取知情同意 (推荐强度: B)。**

## 5.2 检测后遗传咨询的重点和注意事项

检测后遗传咨询包括基因检测结果的解读, 应在熟悉个人和家族肿瘤病史的前提下解读检测结果, 需要与咨询者讨论检测结果、相关医疗风险及临床管理。具体包括以下要素:

(1) 解读基因检测结果: 解释报告中阳性、阴性、临床意义不明及意外发现的变异结果, 进行肿瘤风险分析, 讨论可以进一步排除遗传风险的检测 (如基因大片段重组检测和对其他可鉴别的

肿瘤遗传综合征相关基因的检测)。

(2) 讨论检测结果对个人医疗管理的影响, 提供医疗管理方案供选择。结合受检者的个体情况, 共同制订个体化治疗方案、干预措施、肿瘤风险管理方案及随访计划, 并提供针对受检者的科普信息及资源。

(3) 告知受检者家庭成员相关肿瘤遗传风险<sup>[35]</sup>, 说明遗传咨询和基因检测对高风险亲属的重要性, 鼓励受检者与高风险亲属分享检测结果, 并提供告知材料及检测资源。

(4) 对于生育年龄患者, 提供产前诊断和辅助生殖的选择, 包括胚胎植入前的遗传学检测 (preimplantation genetic testing, PGT)。咨询应包括对生殖决策的潜在风险、益处、局限性及费用的全面讨论。针对年轻的妇科遗传性肿瘤患者及携带者家系应给予生殖健康、生育力保护的咨询和指导。在有效沟通的基础上, 共同制订个体化的生育力保护和生殖计划方案。

(5) 评估检测结果对咨询者情感和行为的影响、咨询者对各种讨论的反应和心理承受能力, 并针对性地给予心理疏导, 必要时转诊到相应的专科门诊。

(6) 由于一些P/LP变异与罕见的常染色体隐性遗传病相关 (如范可尼贫血与BRCA2、BRIP1及PALB2变异相关), 应告知咨询者可能的遗传性肿瘤风险及其管理策略。同时考虑对携带者的伴侣进行同一基因的检测, 为生殖决策和 (或) 风险评估及管理提供信息<sup>[36]</sup>。

(7) 临床意义未明变异 (variant of uncertain significance, VUS) 不应该被用于改变医疗管理, 可根据个人和家族史推荐筛查和降低风险的策略<sup>[37]</sup>。临床决策前, 建议对VUS的致病性进行重新评估。

(8) 根据胚系基因检测结果可进行临床决策。报告可参考出自于已通过美国病理学家学会 (College of American Pathologists, CAP) 和临床实验室改进法案修正案 (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) 认证的实验室。

专家共识4: ① 为遗传性肿瘤患者制订个体化治疗方案、肿瘤风险管理方案及随访计划,对高风险亲属进行相关肿瘤遗传风险的告知和检测(推荐强度: B)。② 对育龄期遗传性肿瘤患者及携带者家系提供生育力保护和生殖健康的咨询和帮助(推荐强度: C)。③ VUS不能作为改变临床决策的依据(推荐强度: C)。

## 6 遗传性肿瘤的检测方法及报告解读

### 6.1 遗传性肿瘤常用的检测方法

胚系基因变异检测是遗传性肿瘤诊断的金标准,通常使用血液样本作为胚系DNA提取材料。血液样本应使用一次性抗凝试管采集,推荐使用乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝管。唾液及口腔拭子等样本也可用于胚系基因变异检测。对于疑似遗传性肿瘤先证者,出于潜在靶向治疗需要,如卵巢癌患者拟接受多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂治疗,可考虑先以肿瘤组织进行基因变异检测,再在血液等正常组织中验证是否为胚系变异。常见的检测技术及质量控制标准如下:

(1) Sanger测序: Sanger测序是基因序列变异检测的传统技术,但检测通量和检测灵敏度较低,不适合检测变异比例<10%的变异及结构变异。Sanger测序现在主要用于检测热点变异、验证高通量测序中发现的非低比例变异位点及检测家族成员家系变异携带情况。

(2) 二代测序(next generation sequencing, NGS)技术: 测序通量大幅增加,成本明显降低,是目前遗传性肿瘤基因检测的主流技术。检测流程包括样本采集及处理、DNA抽提、文库构建、上机测序、下机数据生物信息学分析及变异解读,每个环节都应包括相应的质控步骤。NGS技术在技术流程上根据是否进行特定目标区域DNA捕获和富集后进行测序还是直接测序(如PCR-free建库方法)分为靶向测序、全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)及全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)。其中WES是对整个基因组上所有外显子区域进行靶向捕获测序。遗传性肿瘤靶向基因包是目前临

床应用最广泛的NGS策略。靶向基因包NGS的文库制备可基于扩增子的方法和基于杂交捕获的方法,均需使用已通过技术验证的建库试剂盒,检测区域必须要求同时覆盖编码区和相邻边界区(以±20 bp为佳),以免遗漏与编码区相邻、影响正常剪切的内含子变异位点。需要保证目标区10×测序深度覆盖达到90%~95%,对无法覆盖的区域有相应的补救措施,建议在检测报告中标注建库使用的方法、产品名称、平均测序深度和小于30×区域所占比例。WES利用外显子靶向捕获技术和高通量测序技术检测全部外显子区的基因变异,当测序深度较低时,WES检测变异结果会有一些的假阳性率,建议平均测序深度达100×以上。

(3) WES: WES一般采用外显子捕获技术结合NGS测序的策略,实现90%~95%的全外显子覆盖率,其检测流程与癌症靶向基因Panel相似,且WES具有能够发现遗传性肿瘤相关新基因变异及融合基因的优势。但WES深度覆盖不均匀,对特定基因变异的敏感性不及靶向基因Panel。而且,当测序深度较低时,WES检测变异结果产生的假阳性率可以通过Sanger测序进一步验证。

(4) WGS: WGS是对全基因组DNA进行测序,检测覆盖区域广,包含外显子区、内含子区和基因间序列等全基因组区域。能有效避免在对相关基因组区域进行靶向富集时产生的技术偏差。需要提及的是必须了解NGS技术的局限性,对于高度重复或同源的基因组区域、高GC含量区域、复杂结构变异等,其检出率及准确率无法保证。

(5) 候选变异位点的检测可采用等位基因特异性PCR,如变异扩增阻滞系统(amplification refractory mutation system, ARMS)和多重连接依赖性探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)。ARMS具有超高的灵敏度,检测变异下限可探至1%,在技术上可以兼容传统的凝胶电泳、荧光毛细管电泳和实时荧光定量PCR等技术平台。MLPA可同时检测多个区域,实现对基因组区域拷贝数变异高效、精确的检测,检出灵敏度可低至5%。目前主要用于检测基因大片段重排。

(6) 遗传性肿瘤的分子遗传学筛查: LS已有分子遗传学筛查规范<sup>[38]</sup>, 即对结直肠癌、子宫内膜癌等相关癌症, 以免疫组织化学法检测肿瘤组织中MMR基因编码蛋白(MLH1、MSH2、PMS2和MSH6)或以多重免疫荧光毛细管电泳法检测MSI, 对于MMR基因表达缺陷或高频MSI病例可再进行MMR基因变异检测。HLRCC的子宫平滑肌瘤具有相对特征性的组织病理学改变, FH表达丢失、2-琥珀酸-半胱氨酸[S-(2-succino)-cysteine, 2SC]阳性, 在上述发现的基础上可考虑进行FH胚系变异(热点)检测。其他已知遗传性肿瘤的分子遗传学筛查尚未形成共识或规范。

(7) 综合性肿瘤分子病理学检查: 结合临床表型的综合性分子病理学检查非常重要, 包括肿瘤细胞形态学、免疫组织化学法检测、细胞基因组检测及上述基因测序检测, 可提高肿瘤诊断的准确率和时效性, 也有助于诊断成本的把控。

LS女性患者的遗传性子宫内膜癌高发, 其相关的4个主要基因MLH1、MSH2、MSH6和PMS2, 编码参与MMR的蛋白质。对石蜡包埋组织中肿瘤细胞DNA MMR表达进行免疫组织化学法检测, 可了解MLH1、MSH2、MSH6和PMS2蛋白水平, 也有助于识别最有可能发生胚系变异的基因。此外, 使用MSI检测, 能预测LS患者的预后并指导治疗。

此外, 大部分携带BRCA1和BRCA2变异的女性卵巢癌患者属于病理组织学检查所见的高级别浆液性卵巢癌, 其侵袭性强, 远处转移可能性大。

## 6.2 基因检测方法的选择

(1) 遗传性肿瘤的先证者: 经遗传咨询或分子遗传学筛查后, 疑似遗传性肿瘤先证者, 首选序列变异的检测方法。鉴于多数遗传性肿瘤胚系变异数量多, 缺乏变异热点, NGS是目前主流技术。癌症针对性基因包NGS技术成熟, 包含BRCA1/2、MMR基因等与人类癌症关系密切的基因外显子及临近区域, 用于检测基因点变异和小片段插入/缺失, 是HBOCS、LS的首选检测方法。对于NGS检测阴性病例, 要求补充MLPA检测, 以免漏检大片段重排<sup>[39]</sup>。对于上述检

测结果为阴性的罕见或未知遗传性肿瘤, 可选择WES或WGS<sup>[40]</sup>, 不过WES和WGS因价格昂贵、序列分析复杂而被列为次要选择。癌症靶向基因NGS、WES或WGS等筛选到的胚系变异需要Sanger测序验证。对于少许有变异热点的遗传性肿瘤, 可设计基于实时荧光定量PCR的ARMS检测。

(2) 致病变异明确的家系筛查: 选择PCR扩增-Sanger(双向)测序。

**专家共识5: 遗传性肿瘤基因检测应选择资质齐全、流程规范的实验室; 先证者首选检测方法为靶向基因NGS和MLPA(补充检测), 罕见或未知遗传性肿瘤可选择WES或WGS, 致病变异明确的家系检测选用Sanger测序(推荐强度: B)。**

## 6.3 基因检测报告解读原则

基因检测报告根据检出的变异是否可以解释送检指征, 通常有4种结果: 阳性(positive)、阴性(negative)、不确定(inconclusive)和携带者(carrier)<sup>[41-42]</sup>。阳性结果是指检出可解释全部(或至少主要)送检指征的P/LP变异; 阴性结果是指检出良性/可能良性(benign/likely benign, B/LB)变异或检出与患者表型不相关的基因变异; 不确定结果主要包括两种情况, 一是检出与送检指征相关的VUS, 二是检出与送检指征相关的P/LP变异, 但不足以解释送检指征(如检出一个常染色体隐性遗传杂合变异, 或检出变异只可解释患者部分表型); 携带者结果通常是在诊断性基因检测中的二级发现, 或是在筛查性基因检测中被报告的。

基因检测报告解读是遗传咨询的重要环节。检测后遗传咨询需要让患者和家庭成员充分理解检测结果和临床意义, 从而能对进一步临床干预做出知情选择<sup>[43]</sup>。无论哪一类检测结果, 受检者均应该得到专业的遗传咨询, 如果检测结果阴性但肿瘤特征、个人病史或家族病史提示可能存在遗传病因, 应提供进一步检测的建议, 结果不确定时应提供进一步分析的建议; 当不同实验室对变异分类存在分歧时, 应提供有专业数据分析

专家或机构开展仲裁性分析的建议。

检测后的遗传咨询主要涉及以下内容：讨论检测结果及相关肿瘤的发生风险；在个人和家族肿瘤史背景下解释检测结果的意义；讨论推荐的医疗管理方案和治疗措施；强调告知家庭成员的重要性，并提供相关家庭成员的检测方案；讨论相关医疗机构的选择，如特定门诊、特定疾病的专科团队和研究项目等；遗传咨询还要特别关注并帮助受检者解决因检测结果带来的心理、家庭和社会问题。

### 6.3.1 阳性结果的遗传咨询

对于基因检测结果为阳性的个体，讨论进行针对性肿瘤筛查的意义及可以考虑的风险降低措施和治疗方案。有些肿瘤与特定易感基因变异有关，但个体的发病风险还取决于个人的病史及患者年龄。具体而言，对于年龄较大的个体，剩余的肿瘤终生发生风险较低。对于正在接受肿瘤治疗的患者，阳性结果可能会改变其疾病治疗的方案，也可能提示其他原发肿瘤的发生风险增加。在当前肿瘤治疗后，可能需要对这些风险进行管理，也可以与当前肿瘤的治疗同时进行管理。某些基因（如TP53基因）的P/LP变异，可能需要考虑对非血液样本进行检测，以区分胚系、嵌合和体细胞变异。

阳性结果不仅可以帮助受检者本人，对其直系亲属也有重要意义。阳性结果可影响亲属的肿瘤风险评估、基因检测建议、早期筛查和肿瘤风险降低方案的制订等。鼓励受检者将阳性检测结果告知其直系亲属，并建议家庭成员进行级联式基因检测。医师可以给出简明易懂的信息帮助患者和家庭成员充分理解。

阳性结果亦可指导受检者和家庭成员生育计划的制订。对于育龄期患者，建议告知产前遗传诊断和PGT选项，讨论这些技术的已知风险、局限性和益处。某些基因的双等位基因P/LP变异，可能与罕见的常染色体隐性遗传疾病相关。对于这些基因，建议对配偶进行携带者筛查，以提供生殖决策和风险评估<sup>[36]</sup>。

随着时间的推移和循证医学依据的积累，医学建议可能会更新，建议医师定期随访阳性检测结果受检者，以再次提供遗传咨询。再次咨询

可以提高受检者和家庭成员遵循筛查指南的依从性，而且可以根据受检者年龄和病情变化，重新评估肿瘤风险降低手术方案、讨论其他基因检测方案，并更新肿瘤风险预测模型等。医师定期随访的频率取决于多种因素，如受检者的年龄、生育计划、合并症、降低风险手术和其他风险因素。

**专家共识6：**① 阳性基因检测结果不仅可以对受检者有针对性地筛查肿瘤、降低风险和给予治疗，也可影响直系亲属的肿瘤风险评估和基因检测建议，并指导受检者和家庭成员的生育计划（推荐强度：B）。② 建议定期随访阳性检测结果受检者，并再次提供遗传咨询，随访频率可因受检者的年龄、生育计划、合并症、风险降低手术和其他风险因素而异（推荐强度：B）。

### 6.3.2 阴性结果的遗传咨询

阴性结果可减少受检者对肿瘤发生风险的担忧。然而，对于有家族肿瘤病史的受检者，应注意到受检者个体肿瘤发生风险仍高于普通人群<sup>[44]</sup>，根据家族史仍然可以考虑增加肿瘤筛查和风险控制措施。

咨询阴性检测结果时，应考虑阴性结果的几种可能原因<sup>[45]</sup>，例如，由于检测技术的局限性，受检者携带的P/LP变异被漏检，或致病基因不在检测基因范围内，这类情况下应为受检者提供进一步检测的建议。

受检者基因检测结果为阴性，并不能排除其他家庭成员携带P/LP变异的可能性，也不影响对其他家庭成员的基因检测建议。对其他家庭成员的基因检测，可以评估他们自身的肿瘤发生风险。确定“真阴性”结果取决于特定的肿瘤家族史、P/LP变异及个体与阳性家庭成员之间的关系。

此外，在后续随访中，随着家族史信息的更新或新的肿瘤相关基因的发现，基因检测结果为阴性的个体，仍然有必要评估是否需要进一步基因检测。

**专家共识7：**① 基因检测的阴性结果需考虑

所选择检测方法和范围的局限性 (推荐强度: **B**)。② 对于有家族肿瘤病史的阴性检测结果受检者, 根据家族史仍然可以考虑增加肿瘤筛查和风险降低措施 (推荐强度: **D**)。

### 6.3.3 不确定结果的遗传咨询

在肿瘤易感基因检测中, VUS是导致不确定基因检测结果的主要原因。随着测序成本的降低和检测基因数量的增加, VUS在基因检测报告中越来越常见。针对多个肿瘤易感基因的检测, 可在40%的个体中检出一个或多个VUS, 而且大部分VUS是错义变异<sup>[46]</sup>。

根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) /分子病理协会 (Association for Molecular Pathology, AMP) 序列变异解读指南<sup>[47]</sup>, 如果一个变异不满足P/LP或B/LB的分类标准, 或同时存在良性和致病性证据, 变异默认分类为VUS。在后续ClinGen序列变异解读 (sequence variant interpretation, SVI) 工作组提出的贝叶斯变异解读模型中, 评分为0~5分的变异分类为VUS, 6~9分的变异分类为可能致病性变异,  $\geq 10$ 分的变异分类为致病性变异<sup>[48]</sup>。半定量评分为VUS分级提供了可能, 需要注意0分的VUS (10.0%的可能性具有致病力) 和5分的VUS (81.2%的可能性具有致病力) 的差别。

VUS的分类并非一成不变, 80%~90%的VUS可被重新分类为B/LB, 10%~20%的VUS可被重新分类为P/LP变异<sup>[49-50]</sup>。建议医师和遗传咨询师根据VUS的现有分类证据, 重新评估VUS升级为P/LP的潜力。以下尝试可能有助于提升VUS的致病性分类: 查询大型检测机构是否收录携带该VUS的患者或健康个体; 查阅文献和数据库, 检索报道该VUS的相关病例; 检测受检者家族其他患病成员是否携带该VUS; 确定受检者携带的VUS是否是*de novo*变异; 检查受检者的临床表型/生化分析结果是否与VUS所在基因高度一致; 将受检者转介到相关机构, 以重新评估变异对基因功能的影响。此外, 触发性重评估也有助于变异的重分类。变异重评估的常见触发条件包括周期性重评估、医师/患者申请重评估、在新的病例或文献

中报道之前尚未明确分类的变异、人群数据库和变异分类指南更新、临床决策之前以及受检者和 (或) 家族成员出现新的表型。如果变异分类变化可能影响临床决策 (如VUS被更新为P/LP, 或反之), 检测机构需要及时更新报告<sup>[51]</sup>。

**专家共识8:** ① 建议通过ClinGen SVI贝叶斯变异解读模型定量评估VUS (推荐强度: **B**)。② 10%~20%的VUS可重新分类为P/LP, 建议根据VUS现有证据分类重新评估VUS升级为P/LP的潜力, 建议根据变异重评估触发条件, 启动触发性重评估 (推荐强度: **B**)。③ 如果变异重分类变化将影响临床决策, 建议检测机构及时更新报告 (推荐强度: **B**)。

### 6.3.4 携带者结果的遗传咨询

诊断性基因检测中报告的二级发现, 以及筛查性基因检测 (如综合性携带者筛查、肿瘤易感基因筛查、新生儿基因组筛查等) 的开展, 使得我们可以提前发现携带肿瘤易感基因P/LP变异但无明显症状的携带者个体。肿瘤易感基因携带者结果的解读和咨询, 需要综合考虑个体病史、家族病史、体格检查及其他相关信息。在告知个体携带者结果后, 遗传咨询应包含对携带者结果的临床意义及是否需要额外干预的解释<sup>[52]</sup>。

携带肿瘤易感基因P/LP变异是肿瘤发生风险增加的标志, 而不代表相关肿瘤的临床诊断。肿瘤易感基因携带有助于评估个体相关肿瘤的发生风险, 并采取有针对性的肿瘤预防管理措施和生育计划, 同时也提示家族成员肿瘤易感基因携带风险增加。对相关家族成员进行级联式基因检测, 有助于发现其他携带者, 并可能评估携带变异与家族肿瘤的临床相关性。

未检出携带者结果并不意味着受检者肿瘤发生风险较低。筛查性基因检测和诊断性基因检测的次要发现通常仅涵盖有限的肿瘤易感基因, 且只报告P/LP变异。特别是 (疑似) 遗传性肿瘤患者和家庭, 应考虑选择有针对性的诊断性基因检测方案, 以充分评估个体和家庭肿瘤遗传病因<sup>[53]</sup>。

专家共识9: ① 肿瘤易感基因携带者结果的解读和咨询, 需要综合考虑个体病史、家族病史、体格检查及其他相关信息(推荐强度: **B**)。② (疑似) 遗传性肿瘤患者和家族成员, 应考虑选择有针对性的基因检测方案, 以充分评估个体和家族肿瘤遗传病因(推荐强度: **B**)。

## 7 妇科肿瘤遗传咨询的内容

### 7.1 遗传性肿瘤的患病风险评估

#### 7.1.1 量化肿瘤风险的方法

遗传性肿瘤综合症的患病风险主要通过临床观察研究和流行病学研究得出。以*BRCA1/2*对卵巢癌的风险为例, 通过比较携带*BRCA1*或*BRCA2*基因变异的患者, 以及一般人群中不携带这些基因变异的患者, 确定在特定年龄段内*BRCA1/2*基因变异携带者发生卵巢癌的比例, 并将这个比例与一般人群中相同年龄段的癌症发生比例进行比较。通过这种方法可以计算出相对风险(relative risk, RR)或危险比(hazard ratio, HR), 这两个指标可以反映*BRCA1/2*基因变异携带者相比于普通人群, 发生特定癌症的风险增加了多少<sup>[54]</sup>。较早的研究因为研究对象多为高风险家族史, 所以得出的风险也较高。近年来, 随着基因检测的普及, 更多的低风险疾病家族史的携带者被纳入计算, 因此得出的风险随之降低。

此外, 一些复杂的统计模型如COX比例风险模型, 也常被用来量化*BRCA1/2*基因变异携带者的肿瘤风险。这些模型考虑到多种影响癌症风险的因素, 如年龄、性别、家族史及生活方式等, 并可以提供更精确的风险估计。这些估计的风险可能会因个体的特定情况(如其他遗传因素、环境暴露等)而有所不同, 因此在临床实践中, 医师通常会根据个体的具体情况, 为其提供个性化的风险评估和管理建议。

#### 7.1.2 常见妇科肿瘤综合症的患癌风险评估

与妇科肿瘤相关的综合症非常多, 以下是其中一些常见的综合症, 我们主要讨论其对卵巢癌、子宫内膜癌为主的妇科肿瘤的发病风险的影响。

(1) HBOCS的女性携带者患卵巢癌的终生累积风险(至75岁), *BRCA1*为39%~58%, *BRCA2*

为13%~29%<sup>[55-61]</sup>。而在具体的咨询中, 需要给出携带者到特定年龄的具体风险。

(2) LS与卵巢癌、子宫内膜癌的风险均相关。LS的女性携带者中, 子宫内膜癌是继结肠癌之后较为常见的肿瘤类型, 其终生累积风险根据变异的基因不同, 可能为21%~71%。卵巢癌的终生累积风险为6%~12%。根据不同基因分别有以下风险(至75岁)<sup>[62-66]</sup>:

① *MLH1*: 34%~54%的子宫内膜癌风险, 4%~20%的卵巢癌风险; ② *MSH2/EPCAM*: 21%~57%的子宫内膜癌风险, 8%~38%的卵巢癌风险; ③ *MSH6*: 16%~49%的子宫内膜癌风险, 1%~13%的卵巢癌风险; ④ *PMS2*: 13%~26%的子宫内膜癌风险, 1.3%~3.0%的卵巢癌风险。

对*MSH6*和*PMS2*携带者的最新证据并未表明卵巢癌的终生累积风险明显增加, 这与过去使用的更广泛的非变异风险估计有所不同。

(3) PJS: 女性PJS患者的卵巢癌、子宫内膜癌和宫颈癌的风险分别为18%~21%、9%和10%<sup>[67-68]</sup>。

(4) CS女性携带者患子宫内膜癌的终生累积风险为19%~28%<sup>[69]</sup>。

(5) *DICER1*综合症的携带者患卵巢SLCT的风险增加, 但具体的数据尚未明确。

(6) *SCCOHT*是一种罕见癌症, 与*SMARCA4*基因致病性变异有关。然而, 对于携带*SMARCA4*基因变异者的终生发病风险, 尚未得出确切的统计数据。

#### 7.1.3 在评估遗传性肿瘤综合症相关致病变异基因携带者的患病风险时需要关注的情况

(1) 是否已经有高质量数据明确该基因变异的癌症风险增高。

(2) 全面采集评估个人病史, 尤其注意以下信息: ① 受检者是否有过癌症病史或正因癌症接受治疗; ② 受检者的过往手术史、癌症筛查史等。

(3) 详细采集家族病史(包含父母双方三代家族成员), 包括癌症类型和发病年龄。

(4) 如果是明确的高风险的基因变异(如*BRCA1/2*), 需要注意终生患癌的累积风险的年龄上限。例如, 对于未曾罹患过卵巢癌的*BRCA1*致病变异携带者, 终生风险(到70岁)是

39%~58%。

(5) 根据个人病史和家庭病史, 给出更为个体化的风险数据。

#### 7.1.4 风险评估中的考量因素

(1) 是否明确肿瘤综合征中的特定基因。携带LS致病基因变异的女性发生子宫内膜癌的终生风险为21%~71%, 发生卵巢癌的终生风险为6%~12%。在风险评估中, 应明确具体是哪个基因影响风险数据, 如卵巢癌风险在*MLH1*相关的患者中为4%~20%, 而在*PMS2*相关的患者中略微升高。子宫内膜癌风险在*MLH1*相关的患者中为34%~54%, 而在*PMS2*相关的患者中为13%~26%。

(2) 是否存在基因变异特异性导致的癌症风险差异。例如, *BRCA1*基因变异在特定区域(位点c.2282至c.4071)外的位置与更高的乳腺癌风险相关, 然而这两个区域的变异在卵巢癌风险上并无显著差异。

(3) 特定年龄段的癌症发生风险通常是受检者更为关心的数据, 并且对于风险管理方案的制订更有意义。例如, 一位28岁的未曾罹患过卵巢癌的*BRCA1*致病变异携带者, 更需要给她一个分年龄阶段的患癌风险信息。

(4) 综合患者的年龄和具体的基因给出特定癌症的风险。前瞻性林奇综合征数据库(Prospective Lynch Syndrome Database, PLSD)是一个很有用的工具。

#### 7.1.5 总体评估

遗传性肿瘤风险评估中, 除了生物学因素, 也包括社会心理方面的评估和风险认知。

(1) 社会心理评估: 这是评估过程中的关键一步, 旨在了解患者的心理状况以及他们如何处理可能的遗传性肿瘤风险。评估中要考虑以下几个方面:

① 应对策略: 需要评估患者的应对策略, 包括他们如何处理可能的疾病风险, 他们是否有足够的社会支持, 以及他们的心理韧性如何。② 情绪状态: 需要评估患者的情绪状态, 特别是他们是否存在压力、焦虑或抑郁, 因为这些都可能影响他们处理遗传性肿瘤风险的能力。③ 信息处理: 需要评估患者理解和处理关于遗传性肿瘤风

险信息的能力。

(2) 风险认知: 这涉及到评估患者对他们遗传性肿瘤风险的理解, 以及他们对这个风险的看法。评估中要考虑以下几个方面:

① 风险理解: 需要评估患者对遗传性肿瘤风险的理解程度, 包括他们是否理解遗传因素, 以及这些因素如何影响他们的癌症风险。② 风险感知: 需要评估患者对他们个人风险的感知, 包括他们对自己患癌症风险的看法, 以及他们对这种风险的担忧程度。③ 风险沟通: 需要评估患者与医疗团队及家人在风险沟通方面的能力和舒适度。

**专家共识10:** 遗传性妇科肿瘤的风险评估受到遗传背景、生活方式、健康状况等因素的影响, 需要根据每例患者的不同致病变异基因及其具体情况, 提供个性化的风险评估和管理建议(推荐强度: D)。

## 7.2 家族/肿瘤遗传易感基因高风险人群的筛查要点

妇科恶性肿瘤在早期无明显症状, 容易被忽视; 携带胚系致病基因变异的人群发生肿瘤的风险较普通人群明显增加, 且发病年龄较早。因此, 通过常规的体检只能达到有限的筛查, 识别遗传性妇科肿瘤高风险人群并进行风险评估有利于早期筛查、预防及早诊早治。通过对高度怀疑遗传性癌症综合征的患者及亲属进行基因检测, 不仅可以为癌症患者寻找当前癌症个性化治疗的靶点, 对新原发癌症进行筛查和预防, 还能评估亲属的患癌风险, 并采取适宜的筛查和预防措施。

### 7.2.1 卵巢癌

目前尚无有效的筛查手段识别早期卵巢癌, 且卵巢癌早期症状不明显, 又缺乏特异性, 当患者出现下腹不适、食欲不振、胸腹水及消瘦等症状时大多已是中晚期。鉴于部分卵巢癌具有遗传性, 通过对目标人群进行遗传学检测是识别高危人群的一种手段。建议对在任意年龄诊断为卵巢癌的人群和具有卵巢癌家族史(2个一级亲属或1个一级亲属和1个二级亲属患卵巢癌)的人群进行多基因检测(multigene assay, MGA)<sup>[70-74]</sup>;

对于检测结果阴性者可联合MLPA检测*BRC*A1/2大片段缺失,如有阳性结果,应对其家系逐级检测,以发现高危个体;对高危个体进行卵巢癌肿瘤预防与健康监测,以降低卵巢癌发病、死亡风险。

经遗传咨询所筛选出的HBOCS高危人群,若未接受降低风险的输卵管-卵巢切除术(risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO),可考虑从30~35岁开始,在临床医师的指导下监测血清糖类抗原12-5(carbohydrate antigen 12-5, CA12-5)水平并进行阴道超声检查<sup>[75-78]</sup>。但目前高危人群卵巢癌的临床筛查敏感性和特异性仍有争议,临床筛查也许并不会降低死亡率<sup>[77]</sup>。此外,高危人群应警惕卵巢癌相关的症状,如盆腔或腹部疼痛、腹胀、腹围增大、进食困难、尿频和尿急等。

不同遗传性癌症综合征人群开始筛查的年龄有所不同。HBOCS人群从30~35岁起,每6个月进行1次妇科检查、血清CA12-5检测和经阴道超声(transvaginal sonography, TVS)检查;LS人群可从30岁起每年进行上述妇科筛查<sup>[69, 77-80]</sup>。

### 7.2.2 子宫内膜癌

对于LS女性,需注意是否出现异常子宫出血或绝经后出血、盆腔和腹部不适等子宫内膜癌临床症状。从30~35岁开始,每1~2年进行1次子宫内膜活检监测,每6~12个月进行CA12-5检测联合TVS检查<sup>[79]</sup>。由于绝经前女性子宫内膜厚度随月经周期变化,子宫内膜活检优于TVS;绝经后女性每年常规经阴道彩色超声检查,效果可等同于子宫内膜活检<sup>[80-82]</sup>,但目前这些筛查的临床获益尚有争议。在完成生育后也可考虑进行预防性全子宫和双侧附件切除以减少卵巢癌和子宫内膜癌患病风险。有研究<sup>[83]</sup>认为,预防性手术较影像学、血清学检测是一种更有效的早期监测和预防策略,但手术有出现并发症的风险,可能导致不良后果,需患者和专业团队进行全面沟通且在患者知情同意后才能进行。

对于CS患者,需要建议其警惕子宫内膜癌相关临床症状,自35岁起每1~2年进行1次子宫内膜活检,绝经后每年常规TVS检查<sup>[69]</sup>。

### 7.2.3 宫颈癌

G-EAC是人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)非依赖性宫颈腺癌的特殊类型,占宫颈腺癌的1%~3%<sup>[84]</sup>,近年来由于广泛开展宫颈癌筛查和普及HPV疫苗接种,G-EAC占所有宫颈腺癌的比例上升至10%~15%<sup>[85]</sup>。约50%的G-EAC与*STK*11变异的PJS相关,PJS女性G-EAC的发生风险约10%(正常人群<1%)<sup>[71]</sup>。PJS相关G-EAC发病年龄较小,平均33岁,常以阴道大量水样分泌物或阴道出血就诊。因G-EAC通常位于宫颈管内,具有高度浸润性、侵袭性,表现为桶状宫颈,常规的宫颈细胞学检查和HPV检测早期无异常发现,易造成漏诊、误诊<sup>[86]</sup>。识别PJS对于G-EAC的早发现、早治疗有一定意义。PJS患者高危亲属应进行*STK*11致病变异的遗传学检测,由于PJS在儿童时期即有胃肠道病变,因此及早进行遗传学检测可以使患者从预防和治疗中获益。

同时,PJS女性患卵巢恶性环状小管性索瘤的风险较正常人增加。有性生活的PJS女性,应从18~20岁开始每年进行1次妇科检查和子宫颈细胞学涂片筛查<sup>[87]</sup>。若发现异常,如阴道出现大量水样分泌物、盆腔肿物时,应进行妇科超声检查、盆腔增强磁共振等影像学检查,并给予肿瘤遗传学相关咨询,争取早发现、早治疗,以改善患者预后。

**专家共识11: 不同遗传性癌症综合征人群开始筛查的年龄和筛查方法不同。**

- ① 遗传性卵巢癌: 从30~35岁起,每6个月进行1次妇科检查、血清CA12-5检测和TVS检查(推荐强度: B)。
- ② 遗传性子宫内膜癌: 可从30岁起每年1次妇科检查、TVS和血清CA12-5检查,30~35岁起可考虑1~2年1次子宫内膜活检,绝经后女性每年常规经阴道彩超检查(推荐强度: B)。
- ③ 遗传性宫颈癌: 有性生活的PJS女性,应从18~20岁开始每年进行1次妇科检查和子宫颈细胞学涂片筛查;阴道出现大量水样分泌物、盆腔肿物时应进行肿瘤遗传学相关咨询(推荐强度: B)。

### 7.3 遗传性妇科肿瘤的靶向治疗

针对肿瘤特异性基因变异的检测目前已被广泛用于遗传性肿瘤综合症的筛查, 而肿瘤靶向治疗与免疫治疗作为效果显著的新兴治疗方案, 其临床应用高度依赖于相应的基因检测结果。

#### 7.3.1 PARP抑制剂

PARP抑制剂在卵巢癌患者治疗中具有重要价值。遗传性卵巢癌患者中除了常见的胚系*BRCA1/2*变异患者对PARP抑制剂的治疗获益以外, 同源重组修复通路中其他基因(如*RAD51C*、*RAD51D*和*PALB2*等)发生胚系变异, 也会通过导致卵巢癌细胞同源重组修复功能缺陷而对PARP抑制剂反应敏感<sup>[88]</sup>。

#### 7.3.2 免疫治疗

肿瘤免疫治疗是一类通过激活免疫系统来治疗肿瘤的方法, 同样依赖于基因检测技术。例如, 备受关注的程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂的临床效果, 与患者体内程序性死亡[蛋白]配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)阳性表达情况及肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)高度相关, 其用药在治疗进程中需要基因检测助力, 其中*POLE*mut类型子宫内膜癌通常肿瘤变异负荷显著增加, 其更能通过免疫治疗获益。此外, MMR缺陷/高度MSI也是肿瘤免疫治疗效果预测的生物标志物, MSI类型子宫内膜癌通常存在MMR缺陷, 从而导致TMB增高, 并且对免疫治疗有反应<sup>[89]</sup>。

#### 7.3.3 临床试验相关靶向药物

与PJS密切相关的*STK11*变异的患者通常对靶向治疗和免疫治疗均反应较差。近期越来越多与*STK11*变异相关的临床试验出现, 虽然大部分是在非小细胞肺癌中进行的, 但其研究结果对妇科肿瘤也具有一定的指导价值。研究<sup>[90]</sup>认为PD-L1抑制剂联合细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂与铂类药物的组合方式能提高*STK11*基因变异患者的生存率。

**专家共识12:** 肿瘤靶向治疗和免疫治疗的临床应用高度依赖于相应的基因检测结果。

① **PARP抑制剂:** *BRCA1/2*或其他同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)通路相关基因变异患者容易获益(推荐强度:A)。② **免疫治疗:** 肿瘤变异负荷及MMR缺陷/高度MSI均是肿瘤免疫治疗效果预测的生物标志物(推荐强度:B)。③ **鼓励遗传性妇科肿瘤患者参加临床试验(推荐强度:C)。**

### 7.4 遗传性妇科肿瘤的预防措施

肿瘤筛查与监测、降低风险手术、药物预防和后代生殖干预等措施是目前降低遗传性妇科肿瘤发病风险、提高患者生存率的有效手段。

RRSO可以降低*BRCA*变异患者罹患卵巢癌、输卵管癌及原发性腹膜癌的风险, 是目前减少携带卵巢癌遗传易感基因变异的高危女性癌症发病率和死亡率最有效的方法, 也有助于发现早期的肿瘤<sup>[91]</sup>。不同变异基因的预防性手术时间和方案不尽相同<sup>[92-93]</sup>, 推荐*BRCA1*、*BRCA2*基因变异携带者分别在35~40岁、40~45岁进行RRSO;*BRIP1*、*RAD51C*和*RAD51D*基因变异携带者可考虑在45~50岁进行RRSO;*MLH1*和*MSH2*携带者可考虑行全子宫切除+RRSO, 但建议在完成生育后, 不早于35~40岁;*MSH6*和*PMS2*基因变异携带者可考虑行全子宫切除, 但行RRSO的证据不足, 对于干预年龄暂无推荐。建议<50岁的高危年轻乳腺癌患者尽早行RRSO。RRSO联合预防性健侧乳腺切除术可使*BRCA*变异携带者的卵巢癌及乳腺癌风险降低。RRSO后腹膜癌的发生率为1.7%~4.3%, 在*BRCA1*基因变异携带者中尤其高, 因此在RRSO治疗后也有必要进行监测, 特别是当在RRSO期间发现浆液性输卵管上皮内癌病变时, 随后发生腹膜癌的风险显著增加<sup>[94]</sup>。

血清CA12-5和TVS联合筛查是唯一被证明可以降低卵巢癌特异性死亡率的干预措施, 但没有证据表明两者作为常规筛查手段可以提高高危人群卵巢癌的总生存率<sup>[95]</sup>。尽管获益不确定, 但可以考虑从可以进行RRSO的年龄开始(直到进行RRSO), 每6个月行1次血清CA12-5检测和TVS检查。拒绝或推迟预防性手术的女性, 推荐从30~35岁开始, 每6个月进行1次血清CA12-5检测和TVS检查, 有乳腺癌病史的高危女性筛查时

间可缩短至3个月以及早发现卵巢癌<sup>[78]</sup>。

预防性全子宫切除术+RRSO已被证明可以降低LS患者的癌症发生率<sup>[96]</sup>。但最佳手术时机尚未达成明确共识，有研究<sup>[97]</sup>建议在40岁以后或完成生育计划后，尽可能采用微创方法。为了增加预防性手术发现隐匿性子宫内膜癌和卵巢癌的可能性，建议在术前行子宫内膜活检，完善TVS及血清CA12-5检测。对于需要开腹进行结肠手术的LS女性，应当考虑同时行预防性子宫和卵巢切除<sup>[96]</sup>，但不会降低死亡率。

CS患者进行预防性子宫切除术+RRSO可有效地降低子宫内膜癌的发生危险，但未被指南推荐为标准的治疗方法，因此手术对于CS患者不是一线治疗，仅是一种选择，取决于患者的意愿和家族史<sup>[98]</sup>。

PJS相关的妇科肿瘤尚无有效的药物预防及手术推荐，临床上以妇科筛查为主，尤其是年轻女性，需重点定期复查卵巢和宫颈。为降低癌症发病风险，可以考虑预防性乳房切除术、子宫切除术和RRSO<sup>[87]</sup>。

其他遗传性妇科肿瘤疾病由于病例较少，目前缺乏公认的筛查方法。Gorlin综合征有卵巢纤维肉瘤和原发性卵巢平滑肌肉瘤<sup>[99]</sup>的发病风险，提倡患者从18岁开始进行妇科超声检查<sup>[100]</sup>。有报道HLRCC与子宫平滑肌肉瘤之间存在关联，建议患者每年进行1次妇科检查，以识别20岁或更早有症状个体的平滑肌瘤和平滑肌肉瘤<sup>[101]</sup>。遗传性视网膜母细胞瘤（retinoblastoma, Rb）幸存者发生癌变的风险很高，并可能发展为软组织肉瘤，如骨肉瘤和子宫平滑肌肉瘤。应尽可能避免辐射暴露[包括X射线、计算机断层成像（computed tomography, CT）扫描和辐射]，以最大限度地降低患晚期继发性癌症的终生风险，并且仅在必要时才进行检查。限制暴露于紫外线和吸烟等DNA损伤因素也可能降低遗传性Rb幸存者的致癌风险<sup>[102]</sup>。

口服避孕药（oral contraceptive pill, OCP）可以降低BRCA突变携带者的卵巢癌发病风险，但关于口服避孕药是否会增加BRCA1/2突变携带者患乳腺癌的风险，存在相互矛盾的数据<sup>[103-104]</sup>。使用OCP作为卵巢癌风险降低措施的

长期临床意义尚不清楚。对于那些已经完成生育计划但不愿意行预防性卵巢切除的患者，可以考虑先行双侧输卵管结扎加口服避孕药，日后再行卵巢切除<sup>[105]</sup>。口服避孕药或单独使用孕激素进行化学预防被认为是LS女性同时降低子宫内膜癌和卵巢癌风险的一种可行的选择<sup>[106]</sup>。

致病变异携带者如有生育要求，建议接受生殖咨询及干预，在体外受精-胚胎移植时进行PGT，以阻断该变异在家族中的垂直传播风险。也可考虑接受生育力保存，冻存一部分生殖细胞，以防随着年龄增加，卵子或精子中基因组发生变化。

**专家共识13：**① 目前遗传性卵巢癌尚无有效的筛查手段，RRSO是最有效的预防措施（推荐强度：A）。② RRSO能够显著地降低BRCA相关HBOCS（以及HRR相关基因胚系变异）、LS女性卵巢癌及子宫内膜癌的发病风险（推荐强度：B）。③ 口服避孕药是遗传性卵巢癌预防性药物治疗中唯一被文献报道有效的药物，但数据有限，不予常规推荐，在临床试验之外不推荐降低风险的输卵管切除术或输卵管切除术随后的延迟卵巢切除术（推荐强度：C）。④ 鼓励健康女性携带者在推荐的RRSO年龄之前完成生育计划，如不可行，可在年轻时提供卵母细胞或胚胎冷冻保存（推荐强度：A）。

## 7.5 RRSO的经济价值

对于携带BRCA1/2致病性变异者，与其他手术预防策略、化疗预防和监测相比，35岁时接受RRSO成本最低或最具成本效益<sup>[107-108]</sup>，40岁时接受降低风险的乳房切除术和RRSO具有较高的性价比<sup>[109]</sup>。对于绝经前女性，40岁时接受RRSO对于4%以上的卵巢癌风险具有明显的成本效益<sup>[110]</sup>。对于绝经后女性，51岁时接受RRSO对于5%以上的卵巢癌风险具有明显的成本效益<sup>[111]</sup>。从经济学角度看，建议优先对于有卵巢癌家族史等遗传风险的人群进行基因检测，对于存在变异携带者、卵巢癌风险高的人群，结合年龄情况进行预防性手术干预是具有良好性价比的干预策略<sup>[112]</sup>。

**专家共识14: RRSO在多数情况下是经济型干预方案, 预防性手术的经济性与是否携带BRCA1/2致病性变异、卵巢癌发病风险、年龄及绝经等不同因素密切相关 (推荐强度: A)。**

#### 7.6 遗传易感基因辅助生殖家族阻断技术及安全性

PGT是指精子与卵子在体外结合形成受精卵发育成胚胎后, 在植入到母体子宫之前进行的基因或染色体异常的检测, 将不患病的胚胎移植回母体子宫内。PGT既往称为胚胎植入前遗传学诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD) 或胚胎植入前遗传学筛查 (preimplantation genetic screening, PGS), 2017年国际辅助生殖技术检测委员会 (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, ICMART) 联合美国生殖医学会 (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 等组织建议将PGD和PGS统称为PGT<sup>[113]</sup>, 再根据患者指征分为3个类别: 非整倍体的检测 (PGT for aneuploidies, PGT-A)、单基因遗传病检测 (PGT for monogenic or single gene defects, PGT-M) 及染色体结构重排的检测 (PGT for chromosomal structural rearrangements, PGT-SR)。

在中国也将具有较高致病概率的遗传易感性严重疾病明确纳入PGT-M的范畴, 即夫妻双方或一方携带可导致严重疾病的具有高外显率、家族遗传性、致病或可能致病的易感基因变异<sup>[114-115]</sup>, 且需综合考虑疾病的严重程度。对于基因与疾病之间关系不明确、基因变异的致病性为非致病变异/可能致病变异, 或基因定位连锁不明确的遗传性疾病不能进行PGT-M助孕。

PGT-M的检测方法, 目前以目标变异位点检测结合家系连锁分析为主要策略。因PGT-M胚胎活检细胞样本稀少, 卵裂球活检一般为1个, 囊胚活检一般为3~10个, 在进行遗传学检测前一般先进行扩增, 以获得充足的DNA样本满足检测所需。应需要充分知情PGT-M技术本身的安全性及局限性, 如受胚胎活检技术、遗传检测技术、胚胎嵌合等影响。目前PGT-M的准确率达不到100%, 胚胎移

植妊娠后仍需进行产前诊断。且需要充分告知患者PGT-M仅能检测已知的变异, 而对于新发的基因变异仍无法检测。此外, 如果女方为内分泌激素代谢密切相关的肿瘤患者时, 促排卵前需充分评估促排卵期间高雌激素的环境对疾病本身进展的影响及胚胎移植后妊娠期的影响。对于意外发现的致病或疑似致病胚系变异, 需综合考虑疾病的严重性、患者的家族史及患者意愿等多方面因素最终作出是否需要PGT-M阻断的决策。

**专家共识15: 基于ACMG/ClinGen/AMP序列变异指南已经评级为致病或疑似致病的基因变异, 且致病基因与肿瘤关系明确的, 可考虑通过PGT-M助孕。在孕前通过采取一级预防措施可以阻断肿瘤胚系致病变异的家族垂直传递 (推荐强度: B)。**

#### 8 妇科肿瘤遗传咨询的伦理学原则

遗传性肿瘤的遗传咨询和其他的遗传病咨询有所不同。一方面, 人群普遍对肿瘤有本能的恐惧感, 心理上存在一定的抗拒。另一方面, 遗传性肿瘤遗传的只是一种肿瘤易感性, 只是预期可能会发生肿瘤, 因此在遗传咨询的时候应该充分考虑患者的接受度和心理特征<sup>[116]</sup>。在进行遗传咨询时, 应遵循以下原则:

(1) 尊重自主权原则。医师应该尊重咨询者的决定, 不强迫他们接受任何遗传学检测或治疗。自主原则即最终由咨询者自己作出决定。为了让咨询者做出最适合的决定, 医师或遗传咨询师需要为咨询者提供全面、详细、精准的信息, 通过提供或阐明必要的事实使咨询者能结合自己的情况, 作出独立知情的决定。

(2) 不伤害原则。不伤害是医务人员的基本道德义务, 包括不杀戮、不造成痛苦或受难、不使其丧失能力、不造成冒犯等。

(3) 有利原则。医师应该告诉咨询者有关遗传性肿瘤的风险和遗传检测结果的重要意义, 如明确的胚系变异导致的遗传性肿瘤可以及时采取有针对性的预防及治疗等干预措施, 减少肿瘤发生概率, 也可采取适当的措施来保护家族成员, 预防肿瘤的发生, 甚至避免变异传递给下一代。

(4) 保密原则。医师应该对患者的信息保密，不泄露他们的个人信息。不无故探听患者的隐私，不泄露在检测过程中知晓的患者隐私。所有形式的遗传信息都应视为隐私信息，未经个人同意不得披露。

(5) 公正原则。医师应该遵守医学伦理规范，不进行不必要的遗传检测或治疗，同等对待每一份测试样本。

此外，还包括非指导性原则、利益冲突原则等。

**专家共识16：遗传性肿瘤的遗传咨询知情同意书必须经过伦理委员会严格审查，患者签署知情同意书，应该尊重个人隐私和自主权，提供准确和全面的信息，尊重患者的文化和信仰，保护患者家庭成员的权益，遵守伦理学和法律规定（推荐强度：D）。**

## 9 相关资源

妇科肿瘤遗传咨询涉及妇科肿瘤的诊治、遗传学检测、检测报告解读、肿瘤预防和监测，参加遗传咨询的临床医师、遗传咨询师需要具有临床、遗传学、分子生物学、基因诊断相关的背景知识。目前，有很多涉及妇科肿瘤、遗传咨询、单基因疾病、基因变异的指南、书籍和网站可供参考，以帮助上述专业人员了解妇科肿瘤遗传的新进展、新理念，从而更好地开展妇科肿瘤遗传咨询工作。

### 9.1 妇科肿瘤遗传咨询可参考的相关指南

妇科肿瘤涉及的遗传性癌症易感综合征主要包括遗传性卵巢癌综合征和遗传性结直肠癌综合征，在这两种综合征临床指南中均涉及妇科肿瘤遗传咨询内容。美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）每年发布各种恶性肿瘤临床实践指南，除妇科肿瘤临床诊治指南之外还发布了遗传/家族高风险评估-乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌指南<sup>[117]</sup>和遗传/家族高风险评估-结直肠癌指南<sup>[118]</sup>。在遗传/家族高风险评估指南中全面地介绍了遗传咨询和癌症风险评估的原则、遗传学检测标准、癌症的筛查和监测。遗传/家族高风险

评估-乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌指南更为详细地阐述了妇科肿瘤遗传咨询的相关内容，涵盖了基因检测前后遗传咨询要点、基因检测的种类、不同癌症易感基因的检测标准、基因检测结果解读、依据基因检测结果的癌症风险评估和监测方案。除了HBOCS，该指南也包括LS、CS以及其他乳腺癌和卵巢癌易感基因的风险评估和癌症监测内容。

欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）于2022年在线发布了HBOCS的风险降低和癌症筛查的临床实践指南<sup>[119]</sup>，对HBOCS的基因检测后遗传咨询、风险管理、筛查方案提出了建议。

美国妇产科医师学会（American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG）于2019年更新了遗传性癌症综合征及风险评估委员会意见，对卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺癌相关的主要遗传性癌症易感综合征（HBOCS、LS、CS、PJS）进行了介绍，对癌症风险评估的个人/家族史的采集和筛查作了重点阐述。

近年来国内相关协会也相继发布了遗传性妇科肿瘤临床诊疗的中国专家共识。中国抗癌协会家族遗传性肿瘤专业委员会编写的《中国家族遗传性肿瘤临床诊疗专家共识（2021年版）—家族遗传性卵巢癌》<sup>[120]</sup>介绍了HBOCS、LS、PJS相关的卵巢癌，对遗传基因检测、风险评估、临床管理提出了专家组意见。中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组于2023年发布了《Lynch综合征相关性子宫内膜癌筛查与防治中国专家共识》<sup>[121]</sup>，对LS相关的子宫内膜癌的发病机制、临床诊断和治疗、分子和病理学特征、遗传性检测、筛查和预防策略进行了专家共识推荐。

### 9.2 妇科肿瘤遗传咨询可参考的相关书籍

《实用妇科肿瘤遗传学》<sup>[122]</sup>全面、系统地介绍了妇科肿瘤遗传相关领域的基础理论和临床研究进展。该书的特点在于，从肿瘤遗传的分子基础开始，逐步介绍基因检测的原理、方法，再结合临床病例进一步介绍妇科肿瘤遗传咨询的流程、基本技巧和注意事项，并具体到常见妇科肿瘤相关的综合征的遗传咨询要点，依据多个案例分析对妇科肿瘤遗传咨询进行了实战演示。此外

该书对遗传性妇科肿瘤致病基因携带者的临床管理、妇科肿瘤的个性化治疗和临床试验也作了详细介绍。

《中国肿瘤整合诊治技术指南》<sup>[123]</sup>覆盖了常见的53种肿瘤和60项诊疗技术, 其中包括遗传性妇科肿瘤。该指南中的遗传咨询分册系统阐述了遗传咨询和多学科团队的构建、咨询的流程和制度及质控要求、基因检测技术和检测标准、遗传咨询的伦理和法律风险、遗传咨询的心理问题, 旨在为规范肿瘤遗传咨询提供指导。

《遗传性肿瘤遗传咨询》<sup>[124]</sup>由临床肿瘤学、肿瘤病理学和医学遗传学三大领域的学者共同编写, 遗传性妇科肿瘤是重要的一章, 从微观的DNA检测到综合性分子病理学检查, 再到临床肿瘤体征的发现和判断, 从不同维度展现遗传学肿瘤的生物学特征、遗传规律、诊断要素和干预措施, 贯穿始终的遗传咨询和伦理原则, 加上经典的临床案例分析, 有望促进遗传性肿瘤的规范化管理和有效防控。

### 9.3 妇科肿瘤遗传咨询可参考的相关网站及数据库

GeneReviews以期刊形式为临床医师提供遗传病相关信息, 目前包括867个章节, 每章节由一位或多位专家撰写并经过严格的编辑和同行评审。GeneReviews涵盖了目前已知的单基因遗传病和对常见疾病遗传学病因的总结, 并依据临床和研究进展进行更新。GeneReviews对每一种遗传病的介绍都包括了临床特征、诊断方法、临床管理和遗传咨询, 根据目前临床和研究现状对不同遗传病的分子机制、已有的基因检测方法、鉴别诊断、临床管理和遗传咨询要点进行了不同程度的分析和阐述, 并提供了丰富的参考文献和指南。

OMIM网站的全称为Online Mendelian Inheritance in Man, 实时更新所有已知单基因遗传疾病(孟德尔遗传病)和16 000多个基因的信息, 条目中包含了其他遗传学资源的链接。OMIM以基因为检索词, 在具体页面中描述基因在染色体上的位置、组织表达、功能、动物模型的表型, 还描述基因与人类疾病的基因型及表型关系、致病机制、已知的常见变异。

gnomAD即基因组聚合数据库(Genome Aggregation Database), 包含了大量的全外显子和全基因组测序数据, 并显示了这些测序数据中每个变异在不同种族人群中的频率、纯合子和杂合子数目, 并对这些变异进行了注释。

ClinVar是一个提供已发现的人类变异和表型之间关系的公共数据库, 任何机构都可向其提交数据, ClinVar会对提交的数据审核并根据注释和支持性证据对变异的临床意义进行评估和评级。ClinVar同样显示变异在染色体的位置、不同种族人群中的频率、遗传模式等信息。

ClinGen旨在定义基因变异和表型的临床相关性, 用于精准医学和研究。ClinGen整合了多种资源, 包括了实验室和临床的数据、数据分析工具、方法和指南等, 可以检索基因-疾病关系的有效性、已收录变异的ACMG评级、基因剂量敏感性、临床管理等信息, 还有详细的教育培训资料、数据分析的标准操作程序、研究进展等, 为遗传变异的解读提供了丰富参考。

InterVar是一种生物信息学软件工具, 用于根据2015年ACMG/AMP指南对遗传变异进行临床解释, 其网络版本为wInterVar, 可在线输入位于外显子区域的变异, wInterVar对这些变异进行良性、可能良性、不确定显著性、可能致病和致病的临床解释并给出详细的证据代码。

## 10 结语

本共识从基因检测前遗传咨询、检测中变异解读、检测后遗传咨询等方面对妇科肿瘤遗传咨询的全过程进行了系统的归纳和总结, 并给出科学的推荐意见等级, 适用于妇科肿瘤遗传咨询的临床诊疗过程, 填补了中国在此领域的空白。我们期望本共识在指导常规临床诊疗的同时, 也可以使大家认识到中国肿瘤遗传咨询未来的发展趋势, 不断开拓创新, 从而逐步完善中国肿瘤遗传咨询服务体系。

### 10.1 多学科整合

遗传性肿瘤综合征往往表现为多发性原发性肿瘤, 对于这些肿瘤的“防-筛-诊-治-康”需要多学科合作, 包括遗传咨询师、临床医师(如肿瘤内科医师、外科医师)、心理咨询师、内分泌医师和生殖相关医师等, 共同为患者制订最佳的遗

传咨询方案。未来,更多的专业人士将会加入这个领域,以提高肿瘤遗传咨询的质量和成效。

### 10.2 肿瘤遗传咨询更加专业化

目前中国的肿瘤遗传咨询主要由临床医师兼顾。而临床医师本身有自己的临床工作任务,给予患者的单位就诊时间非常有限。因此未来应当借鉴国外的培养模式,建立中国遗传咨询师培养方案体系及资格认证制度,培养中国肿瘤遗传咨询师专业队伍。同时,通过线上与线下相结合的方式,推动肿瘤遗传咨询的推广,即使对于偏远地区的患者,也可以线上提交病历及报告,双方远程沟通,提供遗传咨询服务。

### 10.3 人工智能助力肿瘤遗传咨询

大模型加持下的人工智能已经在医学领域展现出了优异的知识获取与分析能力。因此,在未来,人工智能可能有助于基层医师构建肿瘤遗传咨询的知识图谱,甚至代替医师进行家族史问诊,解读基因检测报告并提出针对性建议,为肿瘤遗传咨询的普及做出重大贡献。

### 10.4 发展更精准的肿瘤遗传风险评估和预测模型

除了单基因遗传性肿瘤之外,一些遗传效应弱的基因多态性也会引起肿瘤风险的增加,这些遗传变异异常与各种环境因素结合,影响个体的患癌风险。GWAS研究已经发现了一批多基因病相关的多态位点,综合了遗传因素(基因多态性)和非遗传因素(环境因素)的多基因风险分数(polygenic risk score, PRS)被用于评估个体罹患复杂疾病的风险。目前,PRS的乳腺癌风险预测已经通过大量研究证明在不同的人群中具有相似的预测效能,预计未来通过扩大样本量的GWAS、WES等研究,可以发现更多的与肿瘤相关的遗传位点,揭示更多的肿瘤发生、发展遗传机制。还可以通过整合多个遗传位点计算PRS,全面地评估个体罹患妇科肿瘤的风险。

### 10.5 家庭遗传教育和心理支持

肿瘤遗传咨询不仅要关注遗传风险,还需要关注家庭成员的心理和情感健康。未来,肿瘤遗传咨询将更加重视家庭教育和心理支持,帮助患者及其家人更好地理解 and 应对肿瘤遗传风险。

综上所述,肿瘤遗传咨询是一个重要且具有

发展潜力的新兴领域,它将在妇科肿瘤“防-筛-诊-治-康”方面发挥越来越重要的作用。通过技术的进步、个体化风险评估和全面的多学科合作,我们可以为妇科肿瘤提供更好的预防和治疗策略,最大限度地减少肿瘤的发病风险。

**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] World Health Organization. Cancer topics [EB/OL]. [2023-08-11]. <https://www.iarc.who.int/cancer-topics/>.
- [3] CHEN M, ZHAO H Y. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection [J]. *Hum Genomics*, 2019, 13(1): 34.
- [4] GUZAUSKAS G F, GARBETT S, ZHOU Z L, et al. Population genomic screening for three common hereditary conditions: a cost-effectiveness analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(5): 585-595.
- [5] DEVLIN L A, MORRISON P J. Inherited gynaecological cancer syndromes [J]. *Obstet Gynaecol*, 2008, 10(1): 9-15.
- [6] Hereditary cancer syndromes and risk assessment: ACOG COMMITTEE OPINION, number 793 [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 134(6): e143-e149.
- [7] KOSTOV S, WATROWSKI R, KORNOVSKI Y, et al. Hereditary gynecologic cancer syndromes—a narrative review [J]. *Onco Targets Ther*, 2022, 15: 381-405.
- [8] MURRAY M F, KHOURY M J, ABUL-HUSN N S. Addressing the routine failure to clinically identify monogenic cases of common disease [J]. *Genome Med*, 2022, 14(1): 60.
- [9] RANDALL L M, POTHURI B. The genetic prediction of risk for gynecologic cancers [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(1): 10-16.
- [10] FANALE D, PIVETTI A, CANCELLIERE D, et al. *BRCA1/2* variants of unknown significance in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome: looking for the hidden meaning [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 172: 103626.
- [11] LU K H. Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis [J]. *Fam Cancer*, 2008, 7(1): 53-58.
- [12] SHANBHOUE K P, PRASAD A S, UCISIK-KESER F E, et al. Hereditary ovarian tumour syndromes: current update on genetics and imaging [J]. *Clin Radiol*, 2021, 76(4): 313.e15-313.313.e26.
- [13] UEKI A, HIRASAWA A. Molecular features and clinical management of hereditary gynecological cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9504.
- [14] KATABATHINA V S, MENIAS C O, KHANNA L, et al.

- Hereditary gastrointestinal cancer syndromes: role of imaging in screening, diagnosis, and management [J]. *Radiographics*, 2019, 39(5): 1280–1301.
- [ 15 ] MANNING–GEIST B L, GATIUS S, LIU Y, et al. Diagnosis and management of an endometrial cancer patient with Cowden syndrome [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(1): 14–21.
- [ 16 ] LU G H. Hereditary cancer genetic counseling [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2021: 261–292.
- [ 17 ] NEMES K, FRÜHWALD M C. Emerging therapeutic targets for the treatment of malignant rhabdoid tumors [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(4): 365–379.
- [ 18 ] SCHULTZ K A P, STEWART D R, KAMIHARA J, et al. DICER1 Tumor Predisposition [DB/OL]. (2020–04–30) [2023–08–11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196157/>.
- [ 19 ] DHO Y S, KIM S K, CHEON J E, et al. Investigation of the location of atypical teratoid/rhabdoid tumor [J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(8): 1305–1311.
- [ 20 ] LINDOR N M, MCMASTER M L, LINDOR C J, et al. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes—second edition [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2008(38): 1–93.
- [ 21 ] HILGART J S, HAYWARD J A, COLES B, et al. Telegenetics: a systematic review of telemedicine in genetics services [J]. *Genet Med*, 2012, 14(9): 765–776.
- [ 22 ] BAUMANIS L, EVANS J P, CALLANAN N, et al. Telephoned *BRC A1/2* genetic test results: prevalence, practice, and patient satisfaction [J]. *J Genet Couns*, 2009, 18(5): 447–463.
- [ 23 ] GRAY J, BRAIN K, IREDALE R, et al. A pilot study of telegenetics [J]. *J Telemed Telecare*, 2000, 6(4): 245–247.
- [ 24 ] KINNEY A Y, BUTLER K M, SCHWARTZ M D, et al. Expanding access to *BRC A1/2* genetic counseling with telephone delivery: a cluster randomized trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(12): dju328.
- [ 25 ] BRACKE X, ROBERTS J, MCVEIGH T P. A systematic review and meta-analysis of telephone vs in-person genetic counseling in *BRC A1/BRC A2* genetic testing [J]. *J Genet Couns*, 2021, 30(2): 563–573.
- [ 26 ] GATTAS M R, MACMILLAN J C, MEINECKE I, et al. Telemedicine and clinical genetics: establishing a successful service [J]. *J Telemed Telecare*, 2001, 7(Suppl 2): 68–70.
- [ 27 ] COELHO J J, ARNOLD A, NAYLER J, et al. An assessment of the efficacy of cancer genetic counselling using real-time videoconferencing technology (telemedicine) compared to face-to-face consultations [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(15): 2257–2261.
- [ 28 ] ZILLIACUS E M, MEISER B, LOBB E A, et al. Are videoconferenced consultations as effective as face-to-face consultations for hereditary breast and ovarian cancer genetic counseling? [J]. *Genet Med*, 2011, 13(11): 933–941.
- [ 29 ] SENTER L, O’MALLEY D M, BACKES F J, et al. Genetic consultation embedded in a gynecologic oncology clinic improves compliance with guideline-based care [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(1): 110–114.
- [ 30 ] RANA H Q, KIPNIS L, HEHIR K, et al. Embedding a genetic counselor into oncology clinics improves testing rates and timeliness for women with ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(2): 457–463.
- [ 31 ] KENTWELL M, DOW E, ANTILL Y, et al. Mainstreaming cancer genetics: a model integrating germline *BRC A* testing into routine ovarian cancer clinics [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(1): 130–136.
- [ 32 ] MÁRQUEZ–RODAS I, LÓPEZ–TRABADA D, RUPÉREZ BLANCO A B, et al. Family history record and hereditary cancer risk perception according to National Cancer Institute criteria in a Spanish medical oncology service: a retrospective study [J]. *Oncology*, 2012, 82(1): 30–34.
- [ 33 ] OW S G, YONG Y F, CHIENG W S, et al. Inadequate family history assessment by oncologists is an important physician barrier to referral for hereditary breast cancer evaluation [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014, 26(3): 174–175.
- [ 34 ] BORRY P, STULTIENS L, NYS H, et al. Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers [J]. *Clin Genet*, 2006, 70(5): 374–381.
- [ 35 ] EIJZENGA W, DE GEUS E, AALFS C M, et al. How to support cancer genetics counselees in informing at-risk relatives? Lessons from a randomized controlled trial [J]. *Patient Educ Couns*, 2018, 101(9): 1611–1619.
- [ 36 ] OFFIT K, LEVRAN O, MULLANEY B, et al. Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(20): 1548–1551.
- [ 37 ] FANALE D, FIORINO A, INCORVAIA L, et al. Prevalence and spectrum of germline *BRC A1* and *BRC A2* variants of uncertain significance in breast/ovarian cancer: mysterious signals from the genome [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 682445.
- [ 38 ] HEGDE M, FERBER M, MAO R, et al. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis) [J]. *Genet Med*, 2014, 16(1): 101–116.
- [ 39 ] 《基于下一代测序技术的*BRC A1/2*基因检测指南 (2019版)》编写组. 基于下一代测序技术的*BRC A1/2*基因检测指南 (2019版) [J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(9): 670–677.
- “Guidelines for genetic testing of *BRC A1/2* genes based on next-generation sequencing technology (2019 edition)” Working Group. Guidelines for genetic testing of *BRC A1/2* genes based on next-generation sequencing technology (2019 edition) [J]. *Chin J Pathol*, 2019, 48(9): 670–677.
- [ 40 ] MILLER D T, LEE K, ABUL–HUSN N S, et al. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2022, 24(7): 1407–1414.
- [ 41 ] REHDER C, BEAN L J H, BICK D, et al. Next-generation sequencing for constitutional variants in the clinical laboratory, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*,

- 2021, 23(8): 1399–1415.
- [ 42 ] SONG C, DUZKALE H, SHEN J. Reporting of clinical genome sequencing results [ J ] . *Curr Protoc Hum Genet*, 2018, 98(1): e61.
- [ 43 ] 张军玉, 沈亦平. 全面认识遗传检测 [ J ] . *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(4): 272–276.  
ZHANG J Y, SHEN Y P. A comprehensive understanding of genetic testing [ J ] . *Chin J Pract Pediatr*, 2022, 37(4): 272–276.
- [ 44 ] GAYTHER S A, PHAROAH P D P. The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer [ J ] . *Curr Opin Genet Dev*, 2010, 20(3): 231–238.
- [ 45 ] JONES M A, TIMMS K M, HATCHER S, et al. The landscape of *BRCA1* and *BRCA2* large rearrangements in an international cohort of over 20 000 ovarian tumors identified using next-generation sequencing [ J ] . *Genes Chromosomes Cancer*, 2023, 62(10): 589–596.
- [ 46 ] FAYER S, HORTON C, DINES J N, et al. Closing the gap: systematic integration of multiplexed functional data resolves variants of uncertain significance in *BRCA1*, *TP53*, and *PTEN* [ J ] . *Am J Hum Genet*, 2021, 108(12): 2248–2258.
- [ 47 ] 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.
- [ 48 ] TAVTIGIAN S V, HARRISON S M, BOUCHER K M, et al. Fitting a naturally scaled point system to the ACMG/AMP variant classification guidelines [ J ] . *Hum Mutat*, 2020, 41(10): 1734–1737.
- [ 49 ] MERSCH J, BROWN N, PIRZADEH–MILLER S, et al. Prevalence of variant reclassification following hereditary cancer genetic testing [ J ] . *JAMA*, 2018, 320(12): 1266–1274.
- [ 50 ] ESTERLING L, WIJAYATUNGE R, BROWN K, et al. Impact of a cancer gene variant reclassification program over a 20-year period [ J ] . *JCO Precis Oncol*, 2020, 4: PO.20.00020.
- [ 51 ] ZHANG J, YAO Y, HE H, et al. Clinical interpretation of sequence variants [ J ] . *Curr Protoc Hum Genet*, 2020, 106(1): e98.
- [ 52 ] KATZ A E, NUSSBAUM R L, SOLOMON B D, et al. Management of secondary genomic findings [ J ] . *Am J Hum Genet*, 2020, 107(1): 3–14.
- [ 53 ] MURRAY M F, GIOVANNI M A, DOYLE D L, et al. DNA-based screening and population health: a points to consider statement for programs and sponsoring organizations from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [ J ] . *Genet Med*, 2021, 23(6): 989–995.
- [ 54 ] KOTSOPOULOS J, GRONWALD J, KARLAN B, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2018, 150(1): 85–91.
- [ 55 ] ANTONIOU A, PHAROAH P D, NAROD S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies [ J ] . *Am J Hum Genet*, 2003, 72(5): 1117–1130.
- [ 56 ] CHEN S N, IVERSEN E S, FRIEBEL T, et al. Characterization of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a large United States sample [ J ] . *J Clin Oncol*, 2006, 24(6): 863–871.
- [ 57 ] BROSE M S, REBBECK T R, CALZONE K A, 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.
- [ 58 ] VAN ASPEREN C J, BROHET R M, MEIJERS–HEIJBOER E J, et al. Cancer risks in *BRCA2* families: estimates for sites other than breast and ovary [ J ] . *J Med Genet*, 2005, 42(9): 711–719.
- [ 59 ] CHEN S N, PARMIGIANI G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance [ J ] . *J Clin Oncol*, 2007, 25(11): 1329–1333.
- [ 60 ] MAVADDAT N, PEOCK S, FROST D, et al. Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE [ J ] . *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(11): 812–822.
- [ 61 ] KUCHENBAECKER K B, HOPPER J L, BARNES D R, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers [ J ] . *JAMA*, 2017, 317(23): 2402–2416.
- [ 62 ] SEPPÄLÄ T T, DOMINGUEZ–VALENTIN M, SAMPSON J R, et al. Prospective observational data informs understanding and future management of Lynch syndrome: insights from the Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD) [ J ] . *Fam Cancer*, 2021, 20(1): 35–39.
- [ 63 ] HELDER–WOOLDERINK J M, BLOK E A, VASEN H F, et al. Ovarian cancer in Lynch syndrome: a systematic review [ J ] . *Eur J Cancer*, 2016, 55: 65–73.
- [ 64 ] DOWTY J G, WIN A K, BUCHANAN D D, et al. Cancer risks for *MLH1* and *MSH2* mutation carriers [ J ] . *Hum Mutat*, 2013, 34(3): 490–497.
- [ 65 ] BONADONA V, BONÁITI B, OLSCHWANG S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes in Lynch syndrome [ J ] . *JAMA*, 2011, 305(22): 2304–2310.
- [ 66 ] DOMINGUEZ–VALENTIN M, SAMPSON J R, SEPPÄLÄ T T, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6 350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database [ J ] . *Genet Med*, 2020, 22(1): 15–25.
- [ 67 ] MESERVE E E K, NUCCI M R. Peutz–Jeghers syndrome: pathobiology, pathologic manifestations, and suggestions for recommending genetic testing in pathology reports [ J ] . *Surg Pathol Clin*, 2016, 9(2): 243–268.
- [ 68 ] ISHIDA H, TAJIMA Y, GONDA T, et al. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz–Jeghers syndrome in Japan [ J ] . *Surg Today*, 2016, 46(11): 1231–1242.
- [ 69 ] TAN M H, MESTER J L, NGEOW J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2012, 18(2): 400–407.

- [70] RAMUS S J, SONG H L, DICKS E, et al. Germline mutations in the *BRIP1*, *BARD1*, *PALB2*, and *NBN* genes in women with ovarian cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(11): djv214.
- [71] KEMPERS M J, KUIPER R P, OCKELOEN C W, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in *EPCAM* deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(1): 49–55.
- [72] YANG X, SONG H L, LESLIE G, et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in *RAD51C* and *RAD51D* [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(12): 1242–1250.
- [73] GOGGINS M, OVERBEEK K A, BRAND R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium [J]. *Gut*, 2020, 69(1): 7–17.
- [74] HAN F F, GUO C L, LIU L H. The effect of *CHEK2* variant I157T on cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis [J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(6): 329–335.
- [75] JACOBS I J, MENON U, RYAN A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 945–956.
- [76] MENON U, GENTRY-MAHARAJ A, HALLETT R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(4): 327–340.
- [77] ROSENTHAL A N, FRASER L S M, PHILPOTT S, et al. Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase II of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(13): 1411–1420.
- [78] SKATES S J, GREENE M H, BUYS S S, et al. Early detection of ovarian cancer using the risk of ovarian cancer algorithm with frequent CA12–5 testing in women at increased familial risk—combined results from two screening trials [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3628–3637.
- [79] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines®) genetic/familial high-risk assessment: colorectal version 1.2022 [EB/OL]. (2023–02–10) [2023–08–11]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf).
- [80] JACOBS I, GENTRY-MAHARAJ A, BURNELL M, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(1): 38–48.
- [81] DOVE-EDWIN I, BOKS D, GOFF S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 94(6): 1708–1712.
- [82] RENKONEN-SINISALO L, BÜTZOW R, LEMINEN A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(4): 821–824.
- [83] SROCZYNSKI G, GOGOLLARI A, CONRADS-FRANK A, et al. Cost-effectiveness of early detection and prevention strategies for endometrial cancer—a systematic review [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1874.
- [84] LEE M H, KIM E S, CHOI M C, et al. Minimal deviation adenocarcinoma (adenoma malignum) of the uterine cervix: clinicopathological analysis of 17 cases [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61(5): 590–597.
- [85] 王文莉, 叶红. Peutz-Jeghers综合征相关宫颈胃型腺癌的研究进展 [J]. *中国微创外科杂志*, 2022, 22(2): 167–169.
- WANG W L, YE H. Research progress of cervical gastric type adenocarcinoma associated with Peutz-Jeghers syndrome [J]. *Chin J Min Inv Surg*, 2022, 22(2): 167–169.
- [86] PATNICK J, LANCUCKI L. Cervical screening programme, England: 1997–1998 [J]. *J Med Screen*, 1999, 6(2): 57.
- [87] SENGUPTA S, BOSE S. Peutz-Jeghers syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(5): 472.
- [88] MONK B J, PARKINSON C, LIM M C, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34): 3952–3964.
- [89] OAKNIN A, GILBERT L, TINKER A V, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET—a phase I, single-arm study [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003777.
- [90] PETERS S, CHO B C, LUFT A, et al. Association between *KRAS/STK11/KEAP1* mutations and outcomes in POSEIDON: durvalumab±tremelimumab+chemotherapy in mNSCLC [C]. Vienna: 2022 World Conference on Lung Cancer, 2022: abstract 1220.
- [91] ELEJE G U, EKE A C, EZEBIALU I U, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8(8): CD012464.
- [92] LIU Y L, BREEN K, CATCHINGS A, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy for ovarian cancer: a review and clinical guide for hereditary predisposition genes [J]. *JCO Oncol Pract*, 2022, 18(3): 201–209.
- [93] CHEN L M, BLANK S V, BURTON E, et al. Reproductive and hormonal considerations in women at increased risk for hereditary gynecologic cancers: society of gynecologic oncology and American Society for Reproductive Medicine Evidence-based review [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(3): 508–514.
- [94] STANCIU P I, IND T E J, BARTON D P J, et al. Development of peritoneal carcinoma in women diagnosed with serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 50.

- [ 95 ] PINSKY P F, YU K, KRAMER B S, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2016, 143(2): 270–275.
- [ 96 ] SCHMELER K M, LYNCH H T, CHEN L M, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome [ J ] . *N Engl J Med*, 2006, 354(3): 261–269.
- [ 97 ] CAPASSO I, SANTORO A, LUCCI CORDISCO E, et al. Lynch syndrome and gynecologic tumors: incidence, prophylaxis, and management of patients with cancer [ J ] . *Cancers (Basel)*, 2023, 15(5): 1400.
- [ 98 ] SMERDEL M P, SKYTTE A B, JELSIG A M, et al. Revised Danish guidelines for the cancer surveillance of patients with Cowden Syndrome [ J ] . *Eur J Med Genet*, 2020, 63(5): 103873.
- [ 99 ] SERACCHIOLI R, COLOMBO F M, BAGNOLI A, et al. Primary ovarian leiomyosarcoma as a new component in the nevoid basal cell carcinoma syndrome: a case report [ J ] . *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188(4): 1093–1095.
- [ 100 ] FOULKES W D, KAMIHARA J, EVANS D G R, et al. Cancer surveillance in gorlin syndrome and rhabdoid tumor predisposition syndrome [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): e62–e67.
- [ 101 ] MULLER M, FERLICOT S, GUILLAUD-BATAILLE M, et al. Reassessing the clinical spectrum associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome in French FH mutation carriers [ J ] . *Clin Genet*, 2017, 92(6): 606–615.
- [ 102 ] TONOREZOS E S, FRIEDMAN D N, BARNEA D, et al. Recommendations for long-term follow-up of adults with heritable retinoblastoma [ J ] . *Ophthalmology*, 2020, 127(11): 1549–1557.
- [ 103 ] SCHRIJVER L H, OLSSON H, PHILLIPS K A, et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk: retrospective and prospective analyses from a *BRCA1* and *BRCA2* mutation carrier cohort study [ J ] . *JNCI Cancer Spectr*, 2018, 2(2): pky023.
- [ 104 ] SCHRIJVER L H, ANTONIOU A C, OLSSON H, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for *BRCA1/2* mutation carriers: an international cohort study [ J ] . *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(1): 51.e1–51.51.e17.
- [ 105 ] 李艳红, 姚元庆. 遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征 [ J ] . *中国实用妇科与产科杂志*, 2006, 22(9): 709–710.
- LI Y H, YAO Y Q. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome [ J ] . *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2006, 22(9): 709–710.
- [ 106 ] LU K H, LOOSE D S, YATES M S, et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome [ J ] . *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(8): 774–781.
- [ 107 ] ANDERSON K, JACOBSON J S, HEITJAN D F, et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a *BRCA1* or a *BRCA2* mutation [ J ] . *Ann Intern Med*, 2006, 144(6): 397–406.
- [ 108 ] GRANN V R, PATEL P R, JACOBSON J S, et al. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among *BRCA1/2*-affected mutation carriers [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(3): 837–847.
- [ 109 ] BOMMER C, LUPATSCH J, BÜRKI N, et al. Cost-utility analysis of risk-reducing strategies to prevent breast and ovarian cancer in *BRCA*-mutation carriers in Switzerland [ J ] . *Eur J Health Econ*, 2022, 23(5): 807–821.
- [ 110 ] MANCHANDA R, LEGOOD R, ANTONIOU A C, et al. Specifying the ovarian cancer risk threshold of ‘premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy’ for ovarian cancer prevention: a cost-effectiveness analysis [ J ] . *J Med Genet*, 2016, 53(9): 591–599.
- [ 111 ] MANCHANDA R, LEGOOD R, PEARCE L, et al. Defining the risk threshold for risk reducing salpingo-oophorectomy for ovarian cancer prevention in low risk postmenopausal women [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2015, 139(3): 487–494.
- [ 112 ] SROCZYNSKI G, GOGOLLARI A, KUEHNE F, et al. A systematic review on cost-effectiveness studies evaluating ovarian cancer early detection and prevention strategies [ J ] . *Cancer Prev Res (Phila)*, 2020, 13(5): 429–442.
- [ 113 ] ZEGERS-HOCHSCHILD F, ADAMSON G D, DYER S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017 [ J ] . *Hum Reprod*, 2017, 32(9): 1786–1801.
- [ 114 ] GIETEL-HABETS J J, DE DIE-SMULDERS C E, DERKS-SMEETS I A, et al. Awareness and attitude regarding reproductive options of persons carrying a *BRCA* mutation and their partners [ J ] . *Hum Reprod*, 2017, 32(3): 588–597.
- [ 115 ] DERKS-SMEETS I A, GIETEL-HABETS J J, TIBBEN A, et al. Decision-making on preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis: a challenge for couples with hereditary breast and ovarian cancer [ J ] . *Hum Reprod*, 2014, 29(5): 1103–1112.
- [ 116 ] HODGE J G. Ethical issues concerning genetic testing and screening in public health [ J ] . *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2004, 125C(1): 66–70.
- [ 117 ] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic (version 2. 2024) [ EB/OL ] . [ 2023–11–18 ] . <https://www.nccn.org>.
- [ 118 ] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high-risk assessment: colorectal (version 2. 2023) [ EB/OL ] . [ 2023–11–18 ] . <https://www.nccn.org>.
- [ 119 ] Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline [ J ] . *Ann Oncol*, 2023, 34(1): 33–47.
- [ 120 ] 中国抗癌协会家族遗传性肿瘤专业委员会. 中国家族遗传性肿瘤临床诊疗专家共识 (2021年版) (2) 一 家族遗传性卵巢癌 [ J ] . *中国肿瘤临床*, 2021, 48(24): 1243–1247.
- Family Genetic Oncology Professional Committee of China Anti-Cancer Association. Consensus of clinical diagnosis and treatment experts on familial hereditary tumors in China (2021 edition) (2)-familial hereditary ovarian cancer [ J ] . *Chin J*

- Clin Oncol, 2021, 48(24): 1243-1247.
- [ 121 ] 中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组, 中国初级卫生保健基金会妇科肿瘤专业委员会. Lynch综合征相关性子宫内膜癌筛查与防治中国专家共识 (2023年版) [ J ]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(1): 49-57.
- Gynecological Oncology Group of the Obstetricians and Gynecologists Branch of the Chinese Medical Association, Gynecological Oncology Professional Committee of the China Primary Health Care Foundation. Chinese expert consensus on screening, prevention and treatment of Lynch syndrome-related endometrial cancer (2023 edition) [ J ]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2023, 39(1): 49-57.
- [ 122 ] 徐丛剑, 康 玉. 实用妇科肿瘤遗传学 [ M ]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- XU C J, KANG Y. Practical Gynecological Tumor Genetics [ M ]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
- [ 123 ] 中国抗癌协会. 中国肿瘤整合诊治指南 (CACA) [ M ]. 天津: 天津科学技术出版社, 2022.
- China Anti-Cancer Association. CACA guidelines for holistic integrative management of cancer [ M ]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2022.
- [ 124 ] 陆国辉, 张 学. 遗传性肿瘤遗传咨询 [ M ]. 北京: 北京大学医学出版社, 2021.
- LU G H, ZHANG X. Genetic counseling for hereditary tumors [ M ]. Beijing: Peking University Medical Press, 2021.

(收稿日期: 2023-09-19 修回日期: 2023-10-13)

## 《妇科肿瘤遗传咨询专家共识 (2023年版)》专家组

### 通信作者:

徐丛剑 复旦大学附属妇产科医院

### 主审专家:

陆国辉 南方医科大学珠江医院; 原美国  
MD安德森癌症中心  
沈亦平 美国哈佛大学医学院

### 执笔专家:

康 玉 复旦大学附属妇产科医院  
温 灏 复旦大学附属肿瘤医院  
史庭燕 复旦大学附属中山医院  
李清丽 四川大学华西第二医院  
安 宇 复旦大学人类表型组研究院  
陈怡如 美国遗传咨询学会认证遗传咨询师  
张 硕 复旦大学附属妇产科医院  
张军玉 上海市第一妇婴保健院  
何 玥 首都医科大学附属北京妇产医院  
吕炳建 浙江大学医学院附属妇产科医院  
舒楚强 湖南省妇幼保健院  
颜宏利 海军军医大学第一附属医院  
王海银 上海市卫生和健康发展研究中心  
王 丹 海军军医大学第二附属医院  
王晓炯 郑州大学第三附属医院  
胥 婧 复旦大学附属妇产科医院  
王 霞 复旦大学附属妇产科医院

### 参与共识编写及讨论专家:

张天嵩 上海市静安区中心医院  
仇晓春 上海交通大学图书馆  
田金徽 兰州大学循证医学中心  
邓宏勇 上海中医药大学  
倪 明 复旦大学附属肿瘤医院  
吴志勇 复旦大学附属妇产科医院  
吴玉梅 首都医科大学附属北京妇产医院  
陈 凌 天津市中心妇产科医院  
强 荣 陕西省妇幼保健院  
赵书君 郑州大学第三附属医院  
郑祥钦 福建省妇幼保健院  
衣 欢 福建省妇幼保健院  
胡东晓 浙江大学医学院附属妇产科医院  
张 蓉 复旦大学附属中山医院  
于晓辉 大连市妇女儿童医疗中心  
赵 敏 山西省妇幼保健院  
兰 翀 沈阳市妇婴医院  
秦 娟 贵阳市妇幼保健院  
李艳丽 湖北省妇幼保健院

### 秘书:

王 辉 复旦大学附属妇产科医院  
余小娟 复旦大学附属妇产科医院  
赵玲颖 复旦大学附属妇产科医院