

文章编号: 1003-6946(2023)12-0910-03

国际产前诊断协会基因组测序技术在产前诊断中应用声明的解读

刘希婧 胡 婷

(四川大学华西第二医院医学遗传科 四川大学出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室 四川 成都 610041)

中图分类号: R715.5

文献标志码: B

随着胎儿医学及影像学技术的发展,越来越多的胎儿结构异常得以在产前发现,明确胎儿结构异常的遗传学病因对于评估胎儿预后及再发风险十分重要。在具有超声可识别的结构异常胎儿中约 30% 存在核型技术可检出的染色体异常,近年来,随着染色体微阵列分析(chromosome microarray analysis, CMA)等分子染色体技术的发展,可进一步提供额外 4%~6% 的异常检出率^[1]。目前, CMA 是国内外对于存在超声结构异常胎儿明确遗传学病因的一线检测方法^[2-3]。虽然上述技术在临床上已广泛应用,目前仍有超过半数的结构异常胎儿无法明确遗传学诊断。

近年来,随着二代测序技术迅猛发展,外显子组测序(exome sequencing, ES)和基因组测序(genome sequencing, GS)逐渐在临床中得以应用,这类技术着力于在核苷酸水平寻找遗传学病因。ES 针对人类基因中约 1.5%~2% 的编码序列进行检测,目前一些指南建议将其作为发育异常和智力障碍人群遗传学诊断的一线检测方法^[4]。GS 是分析基因组全部的 30 亿个碱基对,与 ES 相比,能提供更大的数据量,具有等同甚至更高的诊断率。但现阶段受限于 GS 检测稳定性及数据分析能力,存在大量数据无法深度分析的情况,且相较 ES 会检出更多临床意义不明变异,目前该方法在临床检测中尚未常规使用。

在产前诊断中, ES 是目前主要使用的基因组测序方法,多项研究都证实了 ES 在产前应用中的价值^[5,6]。随着解读分析方法的改进、数据库的更新及测序成本的下降,产前 ES、产前 GS 将在临床中得到更为广泛的应用。但该类检测是一个涉及临床、实验室的复杂检测,在使用时需考虑技术、伦理等多方面问题。本文就国际产前诊断协会(International Society for Prenatal Diagnosis, ISPD)更新的在临床实践中应用测序技术应考虑的问题解读如下^[5]。

1 现阶段已积累的经验

1.1 声明指出,有系统评价研究显示,针对核型及

CMA 分析结果阴性的结构异常胎儿,进行产前 ES 检测可额外提供约 31% 的诊断率(95% CI 26%~36%, $P<0.0001$)^[6]。在胎儿影像学异常高度怀疑存在单基因病(无论是否伴有家族史)的病例中,额外诊断率高达 42%,显著高于纳入的其他人群队列(诊断率为 15%, $P<0.0001$)^[6]。

现有证据表明,在产前诊断中应用 ES 有较高的额外检出率。虽然根据现有数据,已可初步区分产前 ES 在不同系统结构异常或不同受累系统数量上的诊断效能,但也应注意到文献报道的诊断收益率各不相同,这可能是由于检测方法、实验室致病性判读标准不一所致。因此,现阶段积累的数据尚不足以对不同结构异常给予分类建议。

1.2 声明指出,应注意到基因水平的检测所带来的一些临床挑战,诸如在父母和(或)胎儿中的“偶然发现”(incidental findings)、“次要发现”(secondary findings)的报告与解读,检测结果对家庭成员可能产生的影响以及未来数据进行重分析面临的问题等。

现阶段已积累了一些经验,但在实际临床应用中仍需积累诸如适应证、报告范围等方面的内容。此外,随着我们对越来越多遗传学信息的获取,其带来的医学及伦理学挑战也日益凸显。临床工作中还存在检测前咨询的知情告知不足、检测后临床过度解读等问题。该声明致力于在现有证据和经验之上对基因组检测所面临的挑战提出一些建议。

2 开展检测应考虑的问题

2.1 声明指出,针对胎儿表型进行诊断性测序检测建议行家系检测及分析,即胎儿和生物学父母双亲的样本同时进行检测和分析。

在产前检测中,十分强调报告的时限性以及分析结果的准确性,家系检测可以很大程度上缩短检测周期,且能提供更为准确的分析结果。如果只进行了胎儿样本的检测,则应通过对生物学父母样本的靶向检

通讯作者: 胡 婷, E-mail: huting4123@163.com

基金项目“十四五”国家重点研发计划项目(编号: 2022YFC2703302); 四川省科技厅重点研发项目(编号: 2022YFS0078); 四川省自然科学基金项目(编号: 2022NSFSC1383)。

测来验证可能的诊断及明确遗传来源。

2.2 声明指出,对于胎儿测序发现的变异报告范围需要进一步考量。是否应该直接参考对产后(即儿童和成人)结果解读和报告的指南,或采取更加严格的策略,例如只针对能解释胎儿表型的变异或只报告儿童期发病的严重疾病。

在胎儿期诊断的遗传性疾病,现有已知的基因型-表型相关性仍然有限。由于产前超声、产前磁共振成像技术的局限性,许多疾病胎儿时期表型描述并不完善,以及部分表型可能出生后才能被识别,因此,若只报告能解释胎儿表型的变异意味着存在漏报部分致病或可能致病变异的风险。但若直接参考对产后(即儿童和成人)结果解读和报告的指南,则可能存在部分变异无法解释的状况。目前尚无针对胎儿测序报告的指南,随着该类技术的广泛应用和临床经验的积累,未来可能会对报告范围有相对明确的共识。

2.3 声明指出,对参与测序检测流程(包括检测前咨询、知情同意书签署、样本检测、数据分析、报告出具及检测后咨询)的工作人员应进行专业培训及多学科协作。

所有参与检测的工作人员都应深入了解该检测对胎儿及胎儿生物学父母带来的利益及风险。结果的解释及检测后咨询通常十分复杂,强调在产前诊断阶段需要临床及实验室均经验丰富的专家参与到多学科协作团队中,建议团队成员查阅相关的临床资料,结合测序结果及影像学发现综合分析。

2.4 声明强调,专业的检测前咨询和充分的知情同意。

2.4.1 检测前咨询及知情同意应涉及所有受检者,需包含以下内容:①针对致病性、可能致病、临床意义不明、可能良性和良性的变异,明确最终报告的变异类型;且应告知对临床意义不明变异的报告方式。②告知针对胎儿异常现有的阳性检出情况,充分告知即使未检出阳性结果,仍存在潜在遗传性疾病风险。③报告周期。④无法得到结果的可能性(例如由于样本质量不合格而导致无法获得结果),无法分娩前获取结果的可能性,以及此类情况下对妊娠和(或)新生儿管理的影响。

2.4.2 知情告知中应明确解释“偶然发现”和“次要发现”的报告策略,详细说明是否报告这些发现,如果报告,需说明相应的报告内容范围。

2.4.3 应提及检测到非亲缘关系或近亲关系的可能性,明确告知非亲缘关系对检测及分析的影响及报告原则。

2.4.4 告知数据分享对于遗传数据库的重要性,建议知情告知数据共享的目的及如何访问数据,并取得

知情同意。

由于该检测涉及胎儿的遗传信息,对父母双亲及其家庭可能产生影响,因此,建议胎儿生物学父母双方均应参与知情同意过程。强调咨询的个性化和沟通细节,因为遗传咨询及知情告知过程中需要了解详细的家系情况,这个过程可能相对复杂繁琐,需思考如何在有限时间完成有效的沟通。在检测前应明确告知报告策略和报告范围,以及相应的检测结果类型。应告知家系检测可能存在检出非亲缘关系或近亲关系的可能,一方面应明确告知非亲缘关系对检测及分析的影响,另一方面,因这类问题可能涉及家庭社会问题,也需明确针对该类发现的报告原则。

2.5 声明指出,建议所有受检者均应接受专业的检测后咨询,需包含以下内容:①进行检测后咨询的临床医师,应知晓检测前被检者的知情选择情况,例如是否报告“次要发现”、“偶然发现”等。②告知检测报告是基于现有证据对于变异信息的分析及解读。③告知对疾病基因、序列变异的致病性和胎儿表型的认识可能会随着时间的推移而发生变化:a.这些变化可能导致变异评级改变(升级或降级);b.告知受检者样本和(或)数据储存的策略;c.告知受检者在一些情况下可重分析数据,比如出生后或发育期间获得了额外的表型信息,或者夫妻双方有再生育计划时。④告知此次检测结果对于再生育或今后进行基因检测的意义。⑤应以非专业术语的形式告知被检者结果及该结果对家庭成员的影响,以便于未来生育策略的选择。

专业的咨询需由具有相关遗传学背景的具有产前诊断资质的临床医师提供,特别强调对于结果阴性的受检者仍需接受专业的检测后咨询,需告知目前结果的意义和价值、存在的风险,明确目前结果是基于现有证据对于变异信息的分析及解读,同时告知重分析的流程及其对受检者及受检者家庭再生育的影响。

3 临床指征

3.1 声明指出,目前已有的数据支持以下情况下进行产前基因测序是有益的。

3.1.1 胎儿存在单个器官系统重大的结构异常或多个器官系统异常:①在 CMA 阴性情况下,胎儿表型提示可能存在单基因遗传病。②尚未进行任何遗传学产前诊断,但胎儿异常强烈提示单基因遗传病可能,由于产前外显子测序目前尚未被验证可以检出所有拷贝数变异,建议应在产前 ES 之前或同时进行 CMA。

3.1.2 既往有未获遗传学诊断的存在单个系统重大异常或多个器官系统异常的胎儿(或患儿):①在本次妊娠中再次出现相似异常,但在当前或先前未经遗传学确诊的先证者中进行核型检测或 CMA 时未明确遗传学病因,可对当前胎儿进行产前基因测序检测。②

当此类父母备孕时,先证者无样本可用,或者如果在本次妊娠中无法取得胎儿样本,那么可以考虑为生物学父母提供测序检测,以寻找生物学父母可能存在能解释胎儿表型的常染色体隐性遗传基因的携带状态,此种情况下需强调相关风险,以及在可能的情况下尽量获取既往胎儿或患儿样本进行测序检测。

3.2 声明指出,目前尚无证据支持在无胎儿结构异常情况下对胎儿样本进行常规的测序检测,即便是在生物学父母要求的情况下。在一些特殊情况,例如存在儿童期发病的严重遗传性疾病家族史,但先证者在产前没有表型且先证者已无法进行遗传学检测,经多学科专家团队评估后,在充分知情同意情况下,可考虑针对无影像学表型的胎儿基于家系进行测序检测,但需注意这种特殊情况需进行家系测序及分析。

特别强调,现阶段对于基因组测序技术在产前诊断中的应用,应遵循严格的使用指征。基因组测序的结果分析是表型驱动型,应认识到在没有表型情况下进行检测分析所面临的风险。此外,由于现阶段受限于对遗传信息的解读能力,发现更多的遗传信息意味着可能面对更多的意义不明的变异信息,这类信息的报告增加了临床报告解读及临床决策的难度。

4 实验室建议

声明支持以下关于诊断实验室质控标准、变异评级及报告流程的策略。

4.1 产前测序应遵循已有的以其他测序检测为目的的实验室质控、分析和变异注释原则。应在具有产前基因诊断检测和解读相关经验的诊断实验室中进行。技术流程和生物信息学分析流程应经充分验证,并在实验室报告中明确定义。

4.2 关于表型的临床信息是解读测序数据的重要组成部分。在检测前,临床医师须提供相应临床信息,包括家族史、生物学父母的既往史等,以及所有产前影像学资料。

4.3 建议实验室建立原始变异注释和数据过滤的体系及原则。应采取明确的变异过滤策略,该策略应让临床医师知晓并在实验室报告中说明。将发现的变异与已知遗传疾病相关的基因数据库中收录的变异,以及健康人群变异数据库中收录的变异进行比较,以便进行变异分类。

4.4 变异分类建议参照相关实践指南,如美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)制定的序列变异指南^[7]。对致病性及相关临床意义的解释应基于胎儿表型和其他相关的临床信息。数据分析过程中,建议包括影像学专家、具有产前诊断经验的遗传学专家、以及产前诊断专家在内的多学科团队共同参与。

4.5 考虑到测序数据的复杂性,强烈推荐实验室和临床医师之间保持密切沟通,并在最终的解读或修订报告过程中得到相关临床医师的支持。

4.6 对胎儿样本的测序数据进行结果报告,建议集中在与胎儿表型相关的致病或可能致病性变异。

4.7 应注意到,一些实验室可能会报告与胎儿表型相关候选疾病基因的临床意义不明的变异,例如,在与胎儿表型相关的常染色体隐性基因中,胎儿存在分别来自父母双亲的一个致病或可能致病性变异和一个临床意义不明的变异,在检测前的遗传咨询中需告知存在这种情况的可能,并强烈建议进行检测后遗传咨询。

基因组测序检测及分析是一个复杂过程,除去严格的实验室质控、分析流程外,还需分析人员与临床医师的密切沟通。一方面分析人员可获取更多的表型及家系信息有利于获取准确的分析结果,另一方面临床医师获取报告结果的分析流程可更全面的解读报告,给出临床建议。现阶段,存在实验室与临床脱节的现象,需培养掌握胎儿医学及遗传学知识的临床医师,实现报告的临床化。

参 考 文 献

- [1] Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013, 41(6): 610-620.
- [2] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis [J]. *Obstet Gynecol* 2013, 122(6): 1374-1377.
- [3] 中国预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组, 中华医学会医学遗传学分会产前诊断学组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用指南(2023) [J]. *中华妇产科杂志* 2023, 58(8): 565-575.
- [4] Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al. ACMG Board of Directors. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med* 2021, 23(11): 2029-2037.
- [5] Van den Veyver IB, Chandler N, Wilkins-Haug LE, et al. ISPD board of directors. International society for prenatal diagnosis updated position statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis [J]. *Prenat Diagn* 2022, 42(6): 796-803.
- [6] Mellis R, Oprych K, Scotchman E, et al. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: a systematic review and meta-analysis [J]. *Prenat Diagn* 2022, 42(6): 662-685.
- [7] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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.

(收稿日期: 2023-09-01)