

**中信湘雅生殖与遗传专科医院伦理委员会
项目研究伦理审查表**

档案号（项伦审）LL-SC-2016 第 008 号

项目名称	家族性肿瘤遗传咨询和检测策略的优化			申报日期	2015.11.29
				审批日期	2016.3.4
项目主持单位	中信湘雅生殖与遗传专科医院	项目负责人	曾思聪	项目联系人	曾思聪
		职称/职务	技术人员	和电话	
伦理审查申报表版本：1.0			知情同意书版本：2.0		
版本日期：2015 年 11 月 29 日			版本日期：2016 年 5 月 10 日		
项目研究依据 (批文等)	1.1 家族性遗传性肿瘤 在临床上，医生在追溯恶性肿瘤患者家人健康状况时，常会发现他们的父母、子女、兄弟姐妹或家族中的其他成员也有此类或相关的恶性肿瘤病史，这称为恶性肿瘤的家族聚集现象。造成这一现象的因素有多种，包括外部的生活习惯，居住环境，感染因素和内在的遗传性和遗传易感因素等。遗传性肿瘤发生、发展过程中，遗传因素起重要且主要的作用 [1]，目前公认遗传风险高的恶性肿瘤包括结直肠癌，乳腺癌和胃癌等腺癌和来自于神经和胚胎组织的视网膜母细胞瘤和神经纤维瘤等 [2]。 1.2 肿瘤遗传咨询在生殖领域的研究意义 由于携带遗传性肿瘤易感基因突变的人群不仅有较高的患癌终生风险，也面临着他们将癌症易感性遗传给后代的可能性，导致该部分育龄夫妇在面对生育选择时承受巨大的心理负担 [3]。因此，他们对于专业的生育指导是非常迫切的，但是，目前此项工作在国内的开展相对滞后。携带遗传性肿瘤高风险因素的夫妇在面临的生育选择有如下几种情况：(1)选择不生育。这是许多成员由于害怕后代患病又苦于没有专业生育指导下而不得不做出的选择；(2)自然生育。夫妇双方不得不面临子女携带肿瘤高风险致病位点的事实，并承受巨大的心理负担。随着辅助生殖技术的发展，这部分人群有可能在接受遗传咨询和诊断，确定遗传风险因素后，采用更为积极的方式对于家族性肿瘤的高发倾向进行预防，包括(3)采用供精或供卵的方式，避免携带有害基因的配子参与生育；(4)自然怀孕后进行产前诊断，但女方面临流产风险和所带来的身心伤害；(5)胚胎植入前遗传学诊断 (PGD)，通过现代生殖技术与遗传学诊断的结合，在妊娠前对胚胎进行筛选，只选择不携带风险基因的胚胎进行移植，避免妊娠和生育高风险子女的风险等 [4]。辅助生殖技术可以避免家族中高风险后代的出生，但是前提是遗传学风险因素被明确的分析，因此，如何最大程度的提高遗传咨询的效率和质量，肿瘤的遗传咨询服务中的策略优化，对该部分有肿瘤家族史的育龄期夫妇生育决定起着关键作用。 1.3 肿瘤遗传咨询的现状 目前，虽然遗传咨询在优生优育中得到越来越多的重视，许多遗传病的避免都在生殖领域广泛进行和开展，但是由于肿瘤遗传病发病的特殊性，比如与环境等外界因素的诱发相关，发病年龄存在迟发性现象，一些疾病呈现 50%以上外显不全的情况等，因此，围绕遗传性肿瘤的生育咨询和处理一直也存在社会，伦理，和政策的多方面争议 [5, 6]。比如，在评估致病位点与家族性肿瘤的相关性时，在对待“临床意义不明”的高风险因素时，都需要遗传咨询的专业意见和伦理学原则的指导。专门针对这方面的研究在国际上起步时间也较晚，2015 年美国医学遗传学和基因组学学会 (ACMG) 才对十几年来的一些相关文献进行总结，并对一部分常见的遗传性肿瘤的咨询提出了建议 [7]，因此，如何有效的，系统的进行该方面的遗传咨询还在探索阶段。目前在国内外，针对遗传性肿瘤所进行的遗传咨询还未见系统详细的临床案例报道。 1.4 遗传性肿瘤遗传咨询存在的问题 首先，遗传性肿瘤的发病机制和表型较一般的遗传病情况更为复杂，常涉及多个基因，传统的检测方法难以覆盖。虽然这一类疾病常为常染色体显性遗传方式，但在很多				

	肿瘤中表型难以分辨，一些以癌症综合征的形式出现，在家系中，肿瘤的原发部位，发病年龄和病情发展不尽相同，甚至在许多常见的遗传性肿瘤如视网膜母细胞瘤，神经母细胞瘤中还呈现外显不全的现象，有的家系甚至达到 50% [8, 9]。这些都为这一类遗传病的确诊带来了巨大的困难。另外，根据 HGMD 数据库中记载，一些肿瘤遗传病中基因突变的方式为缺失和重复的占到了约 50%（比如，导致乳腺癌的 BRCA1 基因和结肠癌的 APC 基因），但是传统方法对这一类突变检出率下降。目前我院在遗传性肿瘤的基因检测上，常规的采用普通 PCR—SANGER 测序方式进行，虽然该方法为基因诊断中的灵活、可靠的方法，对于片段的杂合缺失和重复检出率下降。并且，传统的检测方式 1，检测时间长（一般需要 2 个月左右时间）2，对于点突变的检测存在脱扣的风险；3，检测一般针对单个基因，覆盖面小等固有的缺陷。因此，在何种情况下，及时的采用其他技术寻找肿瘤家系中复杂的发病机制和外显不全的原因，以及采用二代测序，定量 PCR 等对传统的检测方式进行补充是急需解决的问题，这些都涉及到临床遗传咨询中的各个方面，因此对临床遗传咨询的优化十分必要。
项目伦理 书面审查 负责人 意见	建议会议审查 ☒ 是 ☐ 否 携带遗传性肿瘤易感基因突变的人群不仅有较高的患癌终生风险，也面临着他们将癌症易感性遗传给后代的可能性，导致该部分育龄夫妇在面对生育选择时承受巨大的心理负担，随着辅助生殖技术的发展，这部分人群在确定遗传风险因素后，可以采用更为积极的方式对于家族性肿瘤的高发倾向进行预防，真正做到优生优育。“家族性肿瘤遗传咨询和检测策略的优化”项目这一部分患者来说是极具意义事情，同意开展！ 审查人:黎丽 日期: 2016.4.8 建议会议审查 ☐ 是 ☒ 否 恶性肿瘤是严重威胁人类健康的重大疾病，遗传性的恶性肿瘤还给未发病的家族其他成员及将来出生的孩子带来担忧。由于基因诊断能够检测出遗传性恶性肿瘤，进一步通过植入前遗传学诊断可以阻断遗传性恶性肿瘤向下一代的传替，因此建立其植入前遗传学诊断的平台及规范化流程有重要意义。 项目针对恶性肿瘤的复杂性及当前开展植入前诊断过程中在遗传咨询及遗传学检测中遇到的问题，提出了完善临床资料、升级技术提高检测率、以及加强植入前诊断后管理等综合性的方案，对于提高遗传学恶性肿瘤的植入前诊断整体水平有重要的价值。对于本项目涉及的伦理问题，包括家族性肿瘤等非常敏感的遗传信息的泄露以及检测费用的增加，研究者已有充分的认识，并采取了可靠的防范措施，不泄露患者隐私是医院的传统，而对于新增加的检测项目，采取了费用补贴方式帮助患者。因此，建议本项目通过伦理审查，优先予以资助。 审查人: 谭跃球 日期: 2016.4.26

委员 意见与签字	洪学平 同意 知情同意书已修改至2.0版 签名: _____ 日期: 2016.5.10
	同意重新修改后知情同意书 签名: _____ 日期: 2016.5.18
	同意 签名: _____ 日期: 2016.5.20
	同意 签名: _____ 日期: 2016.5.20
	同意 签名: _____ 日期: 2016.5.24
	同意 签名: _____ 日期: 2016.5.24
	同意 签名: _____ 日期: 2016.5.25
	签名: _____ 日期: _____ 签名: _____ 日期: _____
主任委员 意见与签字	☒ 符合伦理学要求, 同意按照此方案进行研究。 ☐ 实验方案、☐ 知情同意书 ☐ 修改或 ☐ 补充资料后, 伦理委员会同意开始研究。 ☐ 不符合伦理要求, 请修改后报伦理委员会再审查。 ☐ 终止 ☐ 暂停已批准的试验 ☐ 其它 同意 