|  |  |
| --- | --- |
| 1 | 检测总览 |

## 1.1 送检信息

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 受检信息 | | | | |
| **送 检 医 院** | {{sample.company}} | | | |
| **姓 名** | {{sample.patient\_name}} |  | **性 别** | {{sample.gender}} |
| **年 龄** | {{sample.age}} |  | **受 检 编 号** | {{sample.sample\_parent\_id}} |
| **临 床 诊 断** |  |  | **家 族 病 史** |  |
| 样本信息 | | | | |
| **样 本 类 型** | {{sample.sample\_type}} |  | **样 本 数 量** | {{sample.sample\_amount}} |
| **样 本 编 号** | {{sample.sample\_id}} |  | **病 理 编 号** | {{sample.pathological\_id}} |
| **样 本 部 位** |  |  | **采 集 日 期** | {{sample.gather\_data}} |
| **病 理 诊 断** | {{sample.pathol\_diagn}} |  | **接 收 日 期** | {{sample.receive\_data}} |

## 1.2 检测项目简介

|  |  |
| --- | --- |
| **检测方法** | 建库方法为扩增子建库，建库试剂为林奇综合征基因检测试剂（HANDLE System）。 |
| **检测平台** | Illumina 高通量测序平台 |
| **检测内容** | 本产品检测范围包括*EPCAM*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*基因编码区和外显子-内含子连接区（±10 bp）；因基因组中同源序列的干扰和部分区域覆盖度不佳等原因，以下基因区域不在检测范围内：*MSH2* chr2:47630414-47630461区段（48 bp）、*MSH6* chr2:48010519-48010642区段（124 bp）、*PMS2* chr7:6022629-6022632区段（4 bp）、*PMS2* chr7:6026379-6027261区段（883 bp）。  可检测突变类型包括单核苷酸变异（SNV）、小片段插入/缺失（InDel）。 |
| **检测意义** | 本产品可用于结直肠癌、子宫内膜癌等实体瘤患者或有恶性肿瘤家族史的健康人的林奇综合征遗传基因筛检，以及明确林奇综合征诊断。 |

## 1.3 检测结果

## 1.3.1检测结果小结

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 基因 | 检测结果 | 基因型 | 变异解读 |
| {%tr if var.gLS5.EPCAM%} | | | |
| {%tr for a in var.gLS5.EPCAM%} | | | |
| {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  *{{a.gene\_symbol}}*  {%p else%}  *{{a.gene\_symbol}}*  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p else%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  {%if a.freq >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p else%}  {%if a.freq >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  意义不明确  {%p elif a.clinic\_num\_g == 4%}  疑似致病性  {%p else%}  致病性  {%p endif%} |
| **{%tr endfor%}** | | | |
| **{%tr else%}** | | | |
| *EPCAM* | 未检测到致病性、疑似致病性、意义不明确的胚系变异 | | |
| {%tr endif%} | | | |
| {%tr if var.gLS5.MLH1%} | | | |
| {%tr for a in var.gLS5.MLH1%} | | | |
| {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  *{{a.gene\_symbol}}*  {%p else%}  *{{a.gene\_symbol}}*  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p else%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  {%if a.freq >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p else%}  {%if a.freq >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  意义不明确  {%p elif a.clinic\_num\_g == 4%}  疑似致病性  {%p else%}  致病性  {%p endif%} |
| **{%tr endfor%}** | | | |
| **{%tr else%}** | | | |
| *MLH1* | 未检测到致病性、疑似致病性、意义不明确的胚系变异 | | |
| {%tr endif%} | | | |
| {%tr if var.gLS5.MSH2%} | | | |
| {%tr for a in var.gLS5.MSH2%} | | | |
| {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  *{{a.gene\_symbol}}*  {%p else%}  *{{a.gene\_symbol}}*  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p else%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  {%if a.freq >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p else%}  {%if a.freq >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  意义不明确  {%p elif a.clinic\_num\_g == 4%}  疑似致病性  {%p else%}  致病性  {%p endif%} |
| **{%tr endfor%}** | | | |
| **{%tr else%}** | | | |
| *MSH2* | 未检测到致病性、疑似致病性、意义不明确的胚系变异 | | |
| {%tr endif%} | | | |
| {%tr if var.gLS5.MSH6%} | | | |
| {%tr for a in var.gLS5.MSH6%} | | | |
| {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  *{{a.gene\_symbol}}*  {%p else%}  *{{a.gene\_symbol}}*  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p else%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  {%if a.freq >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p else%}  {%if a.freq >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  意义不明确  {%p elif a.clinic\_num\_g == 4%}  疑似致病性  {%p else%}  致病性  {%p endif%} |
| **{%tr endfor%}** | | | |
| **{%tr else%}** | | | |
| *MSH6* | 未检测到致病性、疑似致病性、意义不明确的胚系变异 | | |
| {%tr endif%} | | | |
| {%tr if var.gLS5.PMS2%} | | | |
| {%tr for a in var.gLS5.PMS2%} | | | |
| {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  *{{a.gene\_symbol}}*  {%p else%}  *{{a.gene\_symbol}}*  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p else%}  {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}}  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  {%if a.freq >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p else%}  {%if a.freq >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%}  {%p endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 3%}  意义不明确  {%p elif a.clinic\_num\_g == 4%}  疑似致病性  {%p else%}  致病性  {%p endif%} |
| **{%tr endfor%}** | | | |
| **{%tr else%}** | | | |
| *PMS2* | 未检测到致病性、疑似致病性、意义不明确的胚系变异 | | |
| {%tr endif%} | | | |

## 1.3.2良性、疑似良性变异检测结果列表

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 基因 | 检测结果 | 基因型 | 变异解读 |
| {%tr if var.var\_germline.level\_2+var.var\_germline.level\_1%} | | | | |
| {%tr for a in var.var\_germline.level\_2+var.var\_germline.level\_1%} | | | | |
|  | *{{a.gene\_symbol}}* | {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%}  {{a.transcript\_primary}} | {%if a.freq >= 0.85%}纯合{%else%}杂合{%endif%} | {%p if a.clinic\_num\_g == 2%}  疑似良性  {%p else%}  良性  {%p endif%} |
| {%tr endfor%} | | | | |
| {%tr else%} | | | | |
| - | *-* | - | - | - |
| {%tr endif%} | | | | |

注：

1. 基于产品的检测范围得出检测结果。本检测项目中使用的参考基因组版本是 hg19。报告中的变异参考人类基因组变异协会（Human Genome Variation Society，HGVS）的变异命名指南（http://varnomen.hgvs.org）中的相关规定进行命名。
2. 本报告中胚系变异解读遵循美国医学遗传学和基因组学学会（the American College of Medical Genetics，ACMG）、分子病理协会（the Association for Molecular Pathology，AMP）、美国病理学家学会（the College of American Pathologists，CAP）发布的《遗传变异分类标准与指南》（2015年版），遗传变异分为5个等级：致病性、疑似致病性、意义不明确、疑似良性、良性。
3. “检测结果小结”表中仅列出解读为致病性、疑似致病性、意义不明确的胚系变异。

“良性、疑似良性变异检测结果列表”表中仅列出解读为良性、疑似良性的胚系变异。

1. 在报告出具时基于当前已发表的文献、指南、公共数据库及临床研究结果对变异进行解读，随着研究的发展，变异解读结果可能发生变化。

|  |  |
| --- | --- |
| 2 | 检测结果详细解读 |

{%p if var.var\_germline.level\_5 + var.var\_germline.level\_4 + var.var\_germline.level\_3%}

{%p for a in var.var\_germline.level\_5 + var.var\_germline.level\_4 + var.var\_germline.level\_3%}

|  |  |
| --- | --- |
| *{{a.gene\_symbol}}* {{a.gene\_region}} {{a.hgvs\_c}}{%if a.hgvs\_p!=”p.?”%} {{a.hgvs\_p}}{%endif%} | |
| 基因介绍 | {%p if a.gene\_function%}  {{a.gene\_function|e}}  {%p else%}  缺少基因介绍，请补充知识库内容！  {%p endif%} |
| 变异解读 | {{a.variant\_desc\_cn|e}}{{a.variant\_interpret\_cn|e}}因此，该变异为{%if a.clinic\_num\_g==4%}疑似致病性变异。{%elif a.clinic\_num\_g==5%}致病性变异。{%else%}意义不明确变异。{%endif%} |
| 疾病风险 | {%p if a.clinic\_num\_g==4 or a.clinic\_num\_g==5%}  {%p if a.evi\_sum.evi\_split.Predisposing%}  {%p for b in a.evi\_sum.evi\_split.Predisposing%}  {{b.evi\_interpretation|e}}{{a.gene\_symbol}}基因的致病性或疑似致病性胚系变异与{%if a.gene\_symbol==‘MLH1’%}错配修复癌症综合征（常染色体隐性遗传）、林奇综合征（常染色体显性遗传）明确相关。{%elif a.gene\_symbol==‘MSH2’%}错配修复癌症综合征（常染色体隐性遗传）、林奇综合征（常染色体显性遗传）明确相关。{%elif a.gene\_symbol==‘MSH6’%}错配修复癌症综合征（常染色体隐性遗传）、林奇综合征（常染色体显性遗传）明确相关。{%elif a.gene\_symbol==‘PMS2’%}错配修复癌症综合征（常染色体隐性遗传）、林奇综合征（常染色体显性遗传）明确相关。{%elif a.gene\_symbol==‘EPCAM’%}林奇综合征（常染色体显性遗传）明确相关。{%endif%}  {%p endfor%}  {%p else%}  缺少疾病风险信息，请补充知识库内容！  {%p endif%}  您的一级亲属（父母、兄弟姐妹、子女等）也有可能携带该变异；建议进行遗传咨询，同时建议有风险的亲属可考虑进行基因检测。  {%p else%}  -  {%p endif%} |

{%p endfor%}

{%p else%}

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| 基因介绍 | - |
| 变异解读 | - |
| 疾病风险 | - |

{%p endif%}

注：

1. 本部分仅对解读为致病性、疑似致病性、意义不明确的胚系变异进行详细解读。

|  |  |
| --- | --- |
| 3 | 数据质控 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 质控参数 | | 数值 | 质控标准 |
| DNA质量评估 | DNA总量1 | {%if lib\_quality\_control and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.dna\_qty%}{{lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.dna\_qty|replace(“.00”,””)}}{%else%}{%endif%} | ≥30 ng |
| 文库浓度2 | {%if lib\_quality\_control and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.library\_concn%}{{lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.library\_concn|replace(“.00”,””)}}{%else%}{%endif%} | ≥10 ng/μL |
| 测序质量评估 | Q30 3 | {{qc.dna\_data\_qc.cleandata\_q30}} | ≥75% |
| 比对率4 | {{qc.dna\_data\_qc.mapping\_ratio}} | ≥85% |
| 覆盖度5 | {{qc.dna\_data\_qc.cover\_ratio}} | ≥99% |
| 均一性6 | {{qc.dna\_data\_qc.uni20}} | ≥95% |
| 平均测序深度7 | {{qc.dna\_data\_qc.depth\_mean}} | ≥400 |
| 平均有效深度8 | {{qc.dna\_data\_qc.depth\_ssbc}} | ≥200 |
| **总体质量评估9** | {%p if qc.dna\_data\_qc.cleandata\_q30\_num >= 0.75 and qc.dna\_data\_qc.depth\_ssbc\_num >= 200 and qc.dna\_data\_qc.cover\_ratio\_num >= 0.99 and qc.dna\_data\_qc.uni20\_num >= 0.95%}  {%p if lib\_quality\_control and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.dna\_qty and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.library\_concn %}  {%if lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.dna\_qty|float >= 30 and lib\_quality\_control.lib\_dna\_qc.library\_concn|float >=10%}合格{%else%}风险{%endif%}  {%p else%}  合格（质控项有缺失，请补齐数据后自行评估）  {%p endif%}  {%p else%}  风险  {%p endif%} | | |

注：

1. DNA总量：送检样本提取的DNA总量；
2. 文库浓度：文库构建结束后的DNA浓度；
3. Q30：碱基质量Q30占比，测序的准确率高于99.9%的碱基的比例；
4. 比对率：序列回帖比率，可以比对至参考序列上的reads的比例；
5. 覆盖度：检测到的区域占目标区域的比例；
6. 均一性：测序深度超过20％的平均深度的位点的比例；
7. 平均测序深度：目标区域内每个碱基的平均深度；
8. 平均有效深度：通过分子标签校正后的平均测序深度；
9. 总体质量评估：依据DNA质量、测序质量（Q30、覆盖度、均一性、平均有效深度）进行综合评估，判断质控是否合格。

检测人： 复核人： 审批人：

|  |  |
| --- | --- |
| 4 | 产品声明 |

## 4.1 关于本产品

本报告仅针对本次送检样本，基于目前研究水平对“检测内容”所列的基因及区域的突变信息进行检测，其他基因区域可能存在的突变信息不在本次检测范围之内。

本报告仅针对本次送检标本，主要检测“检测内容”所列的基因的单核苷酸改变（SNV）和小片段插入/缺失（Indel）变异情况，对变异的解读遵循相关指南和规范。报告给出的这些变异信息（和无变异信息）可为临床医生的决策提供参考，受检者请在临床医生的指导下阅读本报告。

## 4.2 变异命名与解读

本报告变异均采用人类基因组变异协会（Human Genome Variant Society，HGVS）推荐的序列变异法命名。

本报告中胚系变异解读遵循美国医学遗传学和基因组学学会（the American College of Medical Genetics，ACMG）、分子病理协会（the Association for Molecular Pathology，AMP）、美国病理学家学会（the College of American Pathologists，CAP）发布的《遗传变异分类标准与指南》（2015年版），遗传变异分为5个等级：致病性、疑似致病性、意义不明确、疑似良性、良性。

## 4.3检测方法与局限性

本产品采用基于Illumina平台的新一代高通量测序技术（NGS）进行检测。本产品可同时检测目标基因的单核苷酸变异、小片段插入/缺失变异。产品的检测性能与样本质量密切相关，样本质控等级以及某些变异特征会降低检测敏感度。当插入/缺失区域发生在探针的引物臂上时，可能导致假阴性结果。

本报告中对于变异位点的解读，是基于当前已发表的文献、指南、公共数据库及临床研究结果，随着研究的发展，特定位点的解读可能发生变更。

## 4.4临床方案决定

本报告根据检测结果进行解读，为患者的临床诊断治疗提供辅助参考，非为临床诊断报告，不具备医嘱性质，供临床医生参考，患者的治疗方案由临床医生综合患者的情况进行决策。

## 4.5数据安全与隐私保护

受检者信息仅对样本接收人员公开，负责样本接收的人员为受检者的信息保密负责。在整个检测过程中，受检样本的个人信息将被隐去，仅以条码作为识别。我们采用多种措施确保检测数据的安全。

|  |  |
| --- | --- |
| 5 | 参考文献 |

1. 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）（4）—家族遗传性结直肠癌[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(1): 1-5.
2. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; 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. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24.
3. NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (version 1.2021) [EB/OL]. http://www.nccn.org
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Uterine Neoplasms. (version 1.2022)[EB/OL]. http://www.nccn.org
5. {%p for a in (refer.fixed + refer.dynamic.g\_var45 + refer.dynamic.g\_var3)|unique%}
6. {{a}}
7. {%p endfor%}

|  |  |
| --- | --- |
| 6 | 附 录 |

**附录1 林奇综合征简介**

2010年前，Lynch综合征又称遗传性非息肉病性结直肠癌（Hereditary non-polyposis colorectal cancer，HNPCC）。2010年后，国际上不再使用HNPCC这个名称，统称为Lynch综合征。Lynch综合征约占所有结直肠癌患者的2%~4%，是最常见的遗传性结直肠癌综合征，是一种常染色体显性遗传肿瘤综合征。其病因是错配修复（Mismatch repair，MMR）基因变异导致患者结直肠癌及其他多种Lynch综合征相关肿瘤（包括子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、小肠癌、胆道癌、尿路癌、脑癌和皮肤癌等）的发病风险明显高于正常人群。目前，已证实的相关致病基因为MMR家族中的*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*和*PMS2*基因；此外，*EPCAM*基因缺失导致*MSH2*启动子高度甲基化，引起*MSH2*基因沉默，进而导致Lynch综合征。其中，*MLH1*和*MSH2*是最主要的相关基因，其胚系突变占所有Lynch综合征基因突变的80%~90%。同时，*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*和*PMS2*基因也是结构性错配修复缺陷综合征（Constitutional mismatch repair-deficiency，CMMRD）的致病基因。

Lynch综合征从临床特征来看，具体表现为：（1）发病年龄较早，中位年龄约为44岁；（2）肿瘤多位于近端结肠；（3）多原发大肠癌明显增多；（4）肠外恶性肿瘤如胃癌、子宫内膜癌和胰腺癌等发病率高；（5）肿瘤多呈膨胀性生长，而非浸润性生长；（6）预后好于散发性大肠癌。

从病理学角度看，2/3的Lynch综合征肿瘤位于右半结肠，大体上肿块往往较大，界限清楚，呈息肉状、斑块状或溃疡型；组织学常为黏液腺癌或低分化腺癌。表现为黏液腺癌时多为高中分化；当表现为低分化腺癌时亦称为髓样癌，肿瘤细胞不形成腺腔，呈不规则片状、巢状排列，淋巴细胞浸润上皮现象明显，间质常有显著的淋巴细胞浸润和Crohn样反应。淋巴结转移相对少。免疫组织化学染色存在MMR蛋白表达缺失。这些肿瘤虽然分化较差，但因具有错配修复功能缺陷（Deficient mismatch repair，dMMR）的表型，仍归于低级别腺癌，通常预后较好。

结构性错配修复缺陷综合征在幼儿期或青春期发病，临床表现包括血液恶性肿瘤、脑肿瘤和林奇相关肿瘤，其他临床特征包括咖啡牛奶斑、正常结肠中表现出错配修复缺陷。

《中国家族遗传性肿瘤临床诊疗专家共识（2021年版）（4）—家族遗传性结直肠癌》专家组意见提出，应对所有结直肠癌患者进行肿瘤组织MMR蛋白免疫组织化学或微卫星不稳定（Microsatellite instability，MSI）检测。初筛显示MMR蛋白缺失或MSI-H的患者，建议使用包含MMR基因的检测Panel进行胚系测序以明确Lynch综合征诊断，Sanger测序可用于验证家系中已知变异的定点检测。胚系突变的检测应在个体正常细胞DNA中进行，可以是外周血DNA，也可以是源于其他正常细胞的DNA。上述5个基因检测出致病或疑似致病的胚系突变的患者可确诊为林奇综合征。

Lynch综合征患者的健康管理建议：

1. 结肠癌患者的管理：

确诊Lynch综合征后，建议在20～25岁或比家族中已确诊的最年轻患者早2～5年开始结肠镜检查，每1～2年检查1次。

对于*MSH6*和*PMS2*变异携带者，可以考虑稍晚年龄开始结肠镜检查。

1. 子宫内膜癌患者的管理：

加强对相关症状（如功能失调性子宫出血或绝经后出血）的认识和及时报告。

可以考虑每1～2年进行1次子宫内膜活检筛查。对于携带MMR基因变异且已经生育的妇女来说，腹式全子宫切除术是一种可以考虑治疗选择。

但手术尚未证明能够降低子宫内膜癌的死亡率，且手术时机需结合是否存在其他疾病、家族史和变异基因来进行个体化选择。

1. 高危家族成员管理：

家族中发现基因变异后，会给其他高危的家族成员提供进行预测性监测的机会。

高危家族成员可以定义为变异携带者和（或）先证者的一级亲属。若没有一级亲属或者不愿意接受检测，其他更多的远亲也应该进行已知家族变异的检测。

1. 孕产前遗传学诊断：

对于生育年龄的患者，建议进行产前诊断和辅助生殖，包含胚胎植入前遗传学诊断。

若夫妻双方均为同一MMR基因变异的携带者，存在结构性错配修复缺陷综合征的风险。

**附录2 基因简介**

|  |  |
| --- | --- |
| **基因** | **基因简介** |
| *EPCAM* | *EPCAM*基因属于抑癌基因，编码上皮细胞黏附分子，是一种介导细胞间黏附、调节细胞增殖和分化的糖蛋白（PMID: 23618806）。*EPCAM*基因的致病性或疑似致病性胚系变异与林奇综合征（常染色体显性遗传）明确相关。 |
| *MLH1* | *MLH1*基因属于肿瘤抑制基因（PMID: 30562755），编码蛋白与PMS2二聚化，形成DNA错配修复系统的一个组成部分（PMID: 16873062），并与微卫星不稳定性（MSI）（PMID: 30121009）和基因组稳定性（PMID: 31747945）相关。*MLH1*基因的致病性或疑似致病性胚系变异与错配修复癌症综合征（常染色体隐性遗传）、林奇综合征（常染色体显性遗传）明确相关。 |
| *MSH2* | *MSH2*基因属于抑癌基因，编码蛋白与MSH6蛋白、MSH3蛋白形成异二聚体，即MutS-α和MutS-β错配修复（MMR）复合物（PMID: 7973733, PMID: 8252616）。两种复合物都参与了对错配碱基对的识别，形成DNA-MutS复合物，之后向MMR机制的其他组件发出信号以切除异常核苷酸。*MSH2*基因的致病性或疑似致病性胚系变异与错配修复癌症综合征（常染色体隐性遗传）、林奇综合征（常染色体显性遗传）明确相关。 |
| *MSH6* | *MSH6*基因属于抑癌基因，编码蛋白与MSH2蛋白形成异二聚体，即MutS-α错配修复（MMR）复合物，启动错配修复过程（PMID: 8816473）。*MSH6*基因的致病性或疑似致病性胚系变异与错配修复癌症综合征（常染色体隐性遗传）、林奇综合征（常染色体显性遗传）明确相关。 |
| *PMS2* | *PMS2*基因属于抑癌基因，编码一种核酸内切酶。编码蛋白在错配修复（MMR）途径中起重要作用，并与微卫星不稳定性（MSI）（PMID: 30121009）和基因组稳定性（PMID: 31747945）有关。*PMS2*基因的致病性或疑似致病性胚系变异与错配修复癌症综合征（常染色体隐性遗传）、林奇综合征（常染色体显性遗传）明确相关。 |