

  
**GIAN CARLO DI RENZO**  
 Giáo sư  
 Thư ký danh dự FIGO  
 Giám đốc Trung tâm Y học Sinh sản và Chu sinh  
 Đại học Perugia - Ý  
 HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA  
 VIỆT - PHÁP - CHÂU - THÁI BÌNH DƯƠNG  
 TP Hồ Chí Minh, 14 & 15/5/2015

  
 1

  
**TẾ BÀO & DNA THAI TỰ DO**  
**TRONG MÁU MẸ :**  
*Kỷ nguyên mới của chẩn đoán trước sinh*  
 GC DI RENZO, MD, PhD, FRCOG, FACOG  
 University of Perugia, Italy

2

**Tần suất Trisomies 21, 18, 13**

Loại Trisomie	Tên gọi	Tỉ lệ
Nhiễm sắc thể 21	H/c Down	1/ 700 trẻ sinh sống
Nhiễm sắc thể 18	H/c Edwards	1/ 5,000 trẻ sinh sống
Nhiễm sắc thể 13	H/c Patau	1/ 16,000 trẻ sinh sống

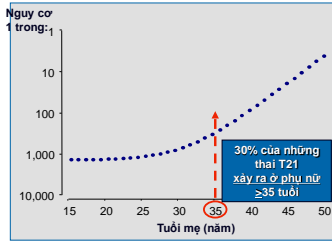
U.S. National Library of Medicine. Genetics Home Reference. Down Syndrome. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/downsyndrome>. Trisomy 18. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-18>. Trisomy 13. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-13>. Accessed July 12, 2012.

3

**1970s**

**Tầm soát các lệch bội**

**Tuổi mẹ**

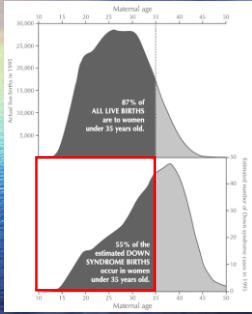


Nguy cơ 1 trong: 10,000  
 Tuổi mẹ (năm)  
 30% của những thai T21 xảy ra ở phụ nữ ≥35 tuổi

Tỉ lệ phát hiện Dương tính giả 5%

**1/3 trẻ Mông Cò bị chậm phát triển tâm thần trong nghiên cứu này có mẹ ở độ tuổi bắt đầu suy giảm khả năng sinh sản**  
Shuttleworth GE. Mongolian imbecility. Br Med J 1909;2:661-5

## Tầm quan trọng của việc tầm soát cho tất cả thai phụ



Phần lớn trẻ sinh ra mắc H/c Down có mẹ thuộc nhóm dưới 35 tuổi

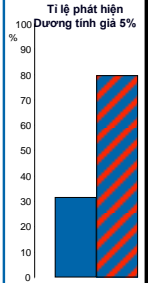
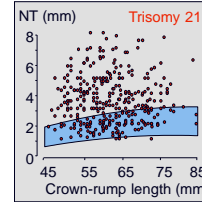
Provider handbook for The California Prenatal Screening Program 2009.

5

1990s

## Tầm soát các lệch bội

### Tuổi mẹ và khoảng mờ gáy của thai

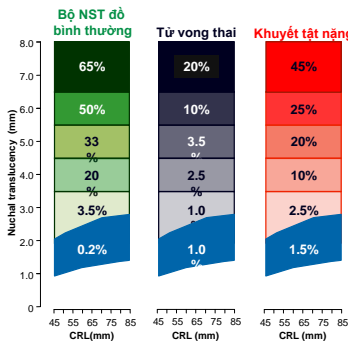


THE LANCET 1998;352:343-6.

Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH  
Assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness

96.127 đơn thai, bao gồm 326 trường hợp T21: DR 77% với FPR 5%

## Kết cục thai kỳ khi có NT tăng



Khuyết tật tim  
Loạn sản xương nâng gây tử vong  
Thoát vị hoành  
Thoát vị rốn  
Bàng quang to

Biến dạng gây mất động cơ chủ ý  
*Teo cơ tay*

H/c Treacher-Collins  
H/c Jarcho-Levin  
H/c Beckwith-Wiedemann  
H/c Smith-Lemli-Optiz  
H/c Zellweger  
H/c Noonan  
H/c Di George  
Phù bạch huyết bẩm sinh

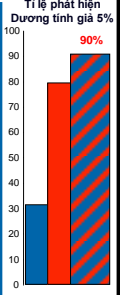
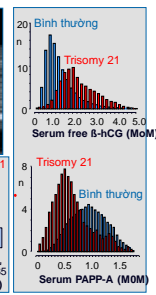
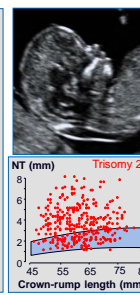
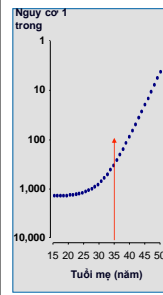
Thiếu máu rối loạn tạo hồng cầu  
Thalassaemia-a  
Nhiễm Parvovirus B19

Souka et al. Am J Ob Gyn 2004

2000

## Tầm soát các lệch bội

### Xét nghiệm kết hợp trong quý 1



**2000-10**

## Tầm soát các lệch bội

**Xét nghiệm kết hợp trong quý 1 và các đặc điểm thêm vào trên siêu âm**

**Tỉ lệ phát hiện với FPR**

Blue bar (approx. 30%)	Red bar (97%)	Blue and red striped bar (3%)
------------------------	---------------	-------------------------------

### CÁC CÔNG CỤ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH HIỆN TẠI

#### XÂM LẤN STGN

Chọc ối  
Máu cuống rốn

Dành cho thai phụ có nguy cơ cao do:

- Tuổi mẹ
- XN sàng lọc dương tính
- Bất thường NST
- Tiền căn có con bị bệnh

#### KHÔNG XÂM LẤN

Tầm soát trên siêu âm  
Tầm soát theo sinh hoá

Độ nhạy và độ đặc hiệu thấp (< 100%)

### Hạn chế của các XN sàng lọc hiện tại

Tỉ lệ dương tính giả cao (5%)

Bất tiện  
Khám thai nhiều lần  
Siêu âm chuyên khoa

Thông tin trẻ  
Tính không chắc  
chắn kéo dài

Lo ngại về tính  
an toàn

### CẦN PHẢI PHÁT TRIỂN CÁC XN CĐT'S KHÔNG XÂM LẤN MỚI

ĐƠN GIẢN, DỄ DẰNG, XÂM LẤN TỐI THIỂU

LO AU TỐI THIỂU, NHẠY HƠN, ĐẶC HIỆU HƠN

#### CÁC PP TIẾP CẬN MỚI

TẾ BÀO CỦA THAI TRONG MÁU MẸ

DNA THAI TỰ DO TRONG MÁU MẸ


RNA THAI TỰ DO TRONG MÁU MẸ



## CÁC THẮC MẮC VỀ MẬT SINH HỌC

- ✓ Loại tế bào thai nhi nào lý tưởng để dùng cho CDTS không xâm lấn ?
- ✓ Tần suất của các tế bào thai nhi trong máu mẹ ?
- ✓ Các phương pháp xét nghiệm nào thích hợp để làm tăng và thanh lọc các tế bào thai nhi trong máu mẹ ?
- ✓ Có phải các tế bào thai nhi luôn hiện hữu trong máu mẹ trong thai kỳ ?
- ✓ Các tế bào thai nhi khi được cô lập từ máu mẹ, có đủ để làm chẩn đoán di truyền hay không ?
- ✓ Thời điểm tốt nhất để lấy được tế bào thai nhi từ máu mẹ ?

13




## CÁC LOẠI TẾ BÀO THAI NHÍ TRONG MÁU MẸ TRONG THAI KỲ

Các nghiên cứu trên máu thai nhi lấy được từ mẫu máu cuống rốn giúp củng cố kiến thức về thành phần và sự phát triển của tế bào máu thai trong suốt thai kỳ

- ✓ TẾ BÀO BẠCH CẦU
- ✓ HỒNG CẦU NON
- ✓ TẾ BÀO NUÔI
- ✓ TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU
- ✓ TẾ BÀO GỐC
- ✓ TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ

14

## SỐ LƯỢNG TẾ BÀO THAI NHÍ




- 1 tb thai/  $10^5$  -  $10^8$  tb của mẹ  
(Price JO et al., 1991; Hamada H et al., 1993; Langlois S et al., 1993)
- 1 tb thai/ ml máu mẹ  
(Bianchi D et al., 1997)
- 2 -6 tb thai/ml máu mẹ  
(Krabchi et al., 2001)
- 0 - 2 tb gốc của thai/ ml máu mẹ  
(Guetta et al., 2003)

✓ Nhiều nghiên cứu đã chứng minh là trong máu những phụ nữ mang thai bị T21 hoặc T 13 và thai kỳ tiền sản giật, số lượng trung bình của tế bào thai tăng so với những thai kỳ bình thường.  
(Holzgreve W et al., 2007)

15

## THỜI ĐIỂM XUẤT HIỆN CỦA TẾ BÀO THAI TRONG TUẦN HOÀN CỦA MẸ



- ✓ Sau khi mang thai 40 ngày  
(Holzgreve W. et al., 1993)
- ✓ Từ tuần thứ 4 của thai kỳ  
(Peault B et al., 2003; Lo YMD et al., 1996)
- ✓ Tuần 11 đến 16 của thai kỳ  
(Thời điểm lý tưởng để cô lập tế bào thai từ máu mẹ)

16

## TẾ BÀO TIỀN THÂN TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU (HSPCs)



- ✓ Có trong máu mẹ: HSPCs có trong tuần hoàn của mẹ từ tuần thứ 4 thai kỳ, nồng độ sẽ giảm sau tuần lễ thứ 20.
- ✓ Xác định: kháng thể đơn dòng CD34, CD133;
- ✓ Nuôi cấy trong phòng thí nghiệm do Lo và cộng sự nghiên cứu và đề xuất (Lancet, 1994), Little et al. (Blood 1997) và Di Renzo et al. (Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research 2000).
- ✓ Tần suất: tỉ lệ tế bào thai/mẹ là 1 trên  $4.75 \times 10^6 - 1.6 \times 10^7$  tế bào.
- ✓ Ưu điểm:
  - Khả năng tạo dòng;
  - Khả năng tạo dòng **hàng trong máu thai nhi** trong giai đoạn sớm của quý 2;
  - Linh hoạt trong nuôi cấy và tăng sinh mạnh mẽ trong thực nghiệm.
- ✓ Đang tiến hành :
  - tồn tại trong máu mẹ sau thai kỳ : đã giải quyết
  - các dấu ấn mới của HSPCs thai nhi : đang nghiên cứu



## MỘT PHƯƠNG PHÁP MỚI TRONG CÔ LẬP, THANH LỌC, VÀ GIA TĂNG TẾ BÀO GỐC THAI NHÍ : CÁC KẾT QUẢ SƠ KHỞI TRONG CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN

Journal of Hematotherapy & Stem Cell  
Research 2000; 9: 583-590

18

## KẾT QUẢ

Gia tăng 33 lần BFU-E/CFU-E và  
16 lần cụm CFU-GM sau khi thanh lọc  
miniMACS CD34+ HSPCs

19

## KẾT QUẢ

Kết quả phân tích FISH khi sử dụng đoạn dò huỳnh quang  
NST X, Y, 21 trên các tế bào đã nuôi cấy

Tiêu bản	Bộ NST thai	Số lượng tế bào phân tích	Số lượng tế bào có tín hiệu		Số lượng tế bào có tín hiệu T21	Tỉ lệ tế bào thai/mẹ
			XY	Y		
*27	46, XY	669	5	-	-	1/133
19	46, XY	1433	6	-	-	1/238
†3	46, XY	570	-	11	-	1/52
4	46, XY	1050	-	4	-	1/262
18	47, XX+21	659	-	-	19	1/34
15	47, XY+21	100	-	-	8	1/12

20

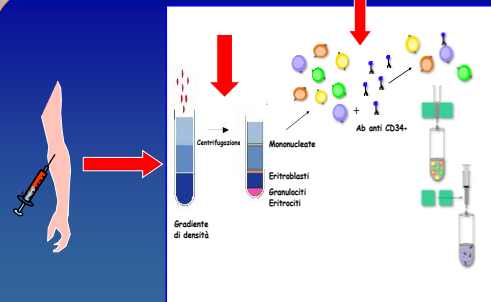


## TỔNG KẾT.....

XÉT NGHIỆM **SAFE** ( *SANGUE FETALE: FETAL BLOOD* )  
BAO GỒM 3 BƯỚC

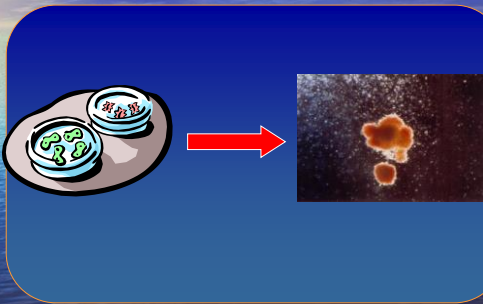
21

## PHƯƠNG PHÁP Chọn lọc tế bào gốc CD34+



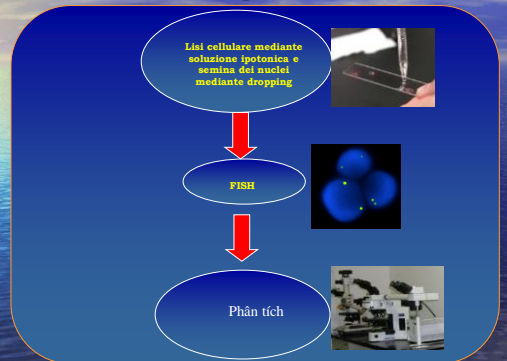
22

## PHƯƠNG PHÁP Gia tăng trong thực nghiệm CD 34+



23

## PHƯƠNG PHÁP Chuẩn bị nhân tế bào bằng kỹ thuật nhỏ lam và làm FISH



24

## HỆ THỐNG KÍNH HIỂN VI TỰ ĐỘNG

Microscope BX-61 Olympus with software BX-UCB Olympus



Xoay vật kính

Bộ đỡ di động chứa  
được 4 lam

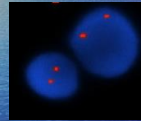
Đèn huỳnh quang  
(100Watt) thủy ngân cao áp

25

## KỸ THUẬT FISH ĐOẠN DÒ LSI 21 ĐỂ CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN KHÔNG XÂM LẤN

### THAI BỊ T21

A



B



A và B: tế bào được chụp bằng kính hiển vi tự động

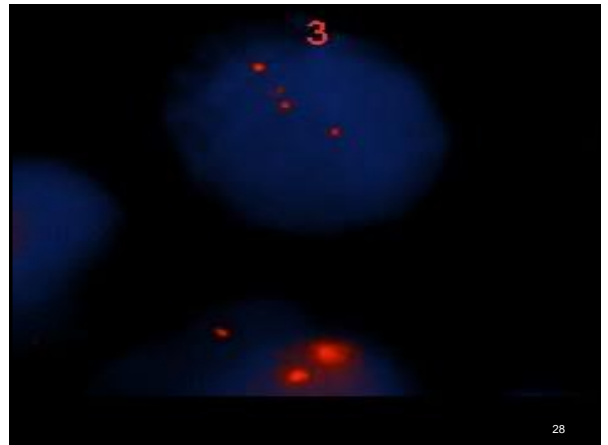
A: hai nhân tế bào có 2 NST 21

B: nhân tế bào T21

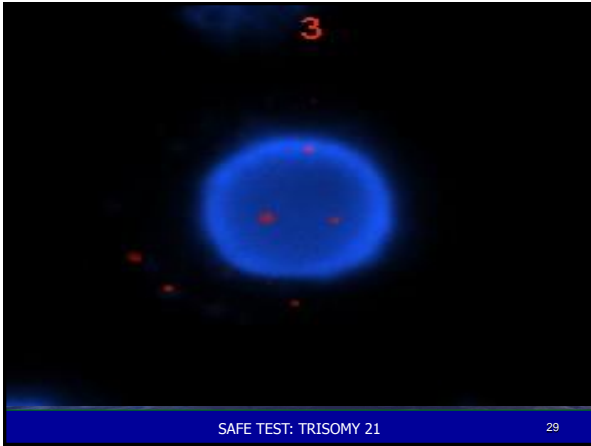
26



27



28



**KỸ THUẬT FISH SỬ DỤNG ĐOẠN DÒ LSI 13 ĐỂ CHẨN ĐOÁN TIỀN SÂN KHÔNG XÂM LẤN THAI BỊ T13**

A B

A và B: tế bào được chụp bằng kính hiển vi tự động  
A và B: mỗi nhân tế bào đều có 2 NST số 13

30



**KỸ THUẬT FISH SỬ DỤNG ĐOẠN DÒ CEP 18 ĐỂ CHẨN ĐOÁN TIỀN SÂN KHÔNG XÂM LẤN T18**

A B C

A: Nhân tế bào thai nhi có 3 chấm màu cam của NST 18 và nhân tế bào của mẹ có 2 chấm màu cam của NST 18  
B và C: Nhân tế bào được chụp bằng kính hiển vi tự động  
B: Nhân có 2 NST 18  
C: Hai nhân có 2 NST và một nhân có 1 NST 18

32





**KỸ THUẬT FISH SỬ DỤNG ĐOẠN DÒ  
CEP XY ĐỂ CHẨN ĐOÁN TIỀN SẴN  
KHÔNG XÂM LẤN GIỚI TÍNH THAI NHI**

A B

A và B: Nhân tế bào được chụp bằng kính hiển vi tự động  
A: nhân có XX  
B: nhân tế bào thai nhi có XY

35

**XÉT NGHIỆM SAFE - TẾ BÀO THAI NHI**

- Phân tích NST 21  
Độ chính xác 97.9%
- Phân tích NST 18  
Độ chính xác 98.9%
- Phân tích NST 13  
Độ chính xác 98.9%

36

## KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM 2006-2010

- 1782 XN: kiểm tra lại bằng STGN, chọc ối, bản đồ di truyền khi sinh
- 18 trisomy 21
- 6 trisomy 18
- 1 trisomy 13
- 1 Klinefelter

• Tỷ lệ phát hiện 100%

Độ nhạy 100%      Độ đặc hiệu 94%

- |             |           |               |
|-------------|-----------|---------------|
| • NST 21    | nhạy 100% | đặc hiệu 91%  |
| • NST 18    | nhạy 100% | đặc hiệu 92%  |
| • NST 13    | nhạy 100% | đặc hiệu ND   |
| • NST X & Y | nhạy 100% | đặc hiệu 100% |

37

## NHỮNG KHẢ NĂNG MỚI TỪ DNA THAI NHI TỰ DO

38

1992

### DNA ngoại bào của thai nhi có trong máu mẹ

#### THE LANCET

Sự tồn tại của DNA thai nhi trong huyết thanh và huyết tương của mẹ  
Dennis Lo *et al.* 1997;350:485

5% tổng số DNA ngoại bào trong huyết tương mẹ là từ thai nhi

**Xác định giới tính thai nhi (bệnh liên kết NST X)**

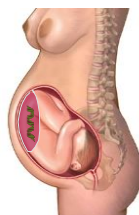
- NST Y trong thai nam

**Bệnh tán huyết**

- Gen RHD cho phụ nữ Rh D âm

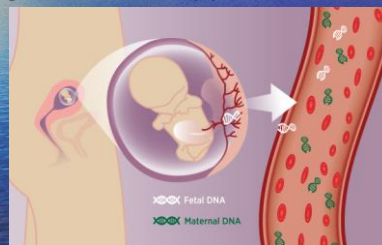
**Bệnh di truyền trội NST thường**

- Bất sản sụn, bệnh lý tương lực cơ, bệnh Huntington's



### DNA ngoại bào trong máu mẹ

- DNA ngoại bào (cfDNA) là những đoạn DNA ngắn
- Trong thai kỳ, cfDNA nguồn gốc từ cả mẹ và thai đều có trong máu mẹ
- Số lượng cfDNA của thai chỉ là một phần nhỏ so với cfDNA của mẹ



49

## Khả năng mới: NIPT



Cách lấy máu chuẩn

- Quy trình lâm sàng đơn giản hơn
- Sớm lúc 10 tuần
- Tỷ lệ phát hiện cao hơn
- Tỷ lệ dương tính giả thấp hơn 30-50 lần

Lợi ích

## DNA NGOẠI BÀO CÓ NGUỒN GỐC TỪ THAI

Sự hiện diện của DNA ngoại bào nguồn gốc từ thai trong tuần hoàn của mẹ

**Xác định giới tính thai nhi**

**Thời điểm:**

Tuần 10-13 thai kỳ

**Dân số đích:**

Thai có nguy cơ: cơ quan sinh dục không rõ ràng, bệnh liên NST X và các rối loạn đơn gen như tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh



**Định kiểu gen RhD thai nhi**

**Thời điểm:**

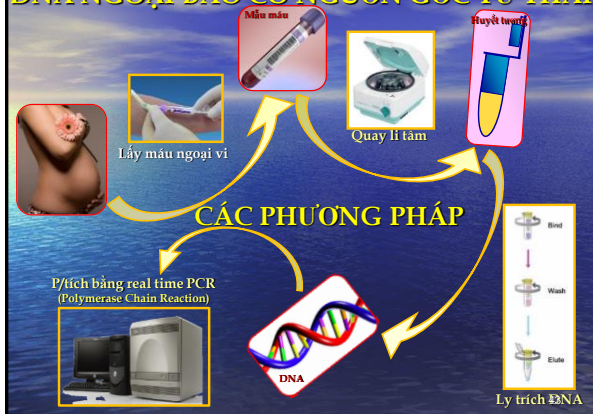
Từ tuần thứ 13 thai kỳ

**Dân số đích:**

Thai phụ RhD (-)

42

## DNA NGOẠI BÀO CÓ NGUỒN GỐC TỪ THAI



## Xác định giới tính thai nhi bằng kỹ thuật không xâm lấn

**Di Renzo et al.**

Prenat Diagn 2008

Am J Ob Gyn 2009

Clin Genet 2011

44

## ĐÁNH GIÁ GIỚI TÍNH THAI NHI TRONG GIAI ĐOẠN TIỀN SẢN

1. XN đã được thực hiện trên **917** thai phụ
2. Sử dụng các tiêu chuẩn phân tích giúp cải thiện XN bằng cách giảm đi các kết quả dương tính giả.
3. XN đang được sử dụng thường qui trong thực hành lâm sàng CĐTS không xâm lấn vì dễ thực hiện, nhanh và tự động. Sau khoảng 4 tiếng kể từ khi lấy máu thì đã có thể cùng lúc có kết quả 20 mẫu.

ĐỘ NHẠY (%)	99,9
ĐỘ ĐẶC HIỆU (%)	99,5
TIỀN ĐOÁN DƯƠNG (%)	99,5
TIỀN ĐOÁN ÂM (%)	100
HIỆU QUẢ (%)	99,7

45

## SƠ SÁNH HAI PHƯƠNG PHÁP LY TRÍCH DNA TRONG XÂY DỰNG KẾT NGHIỆM DI TRUYỀN KHÔNG XÂM LẤN TRƯỚC SINH CHẨN ĐOÁN RhD THAI NHI

Fanetti, Coata, Di Renzo et al.

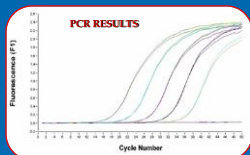
**PRENAT DIAGN 2010**



46

## DNA NGOÀI TẾ BÀO CÓ NGUỒN GỐC TỪ THAI NHI

**Xác định giới tính thai nhi**  
Chính xác: 99,8%



**Định kiểu gen RhD thai nhi**  
Chính xác: 97,5%



47

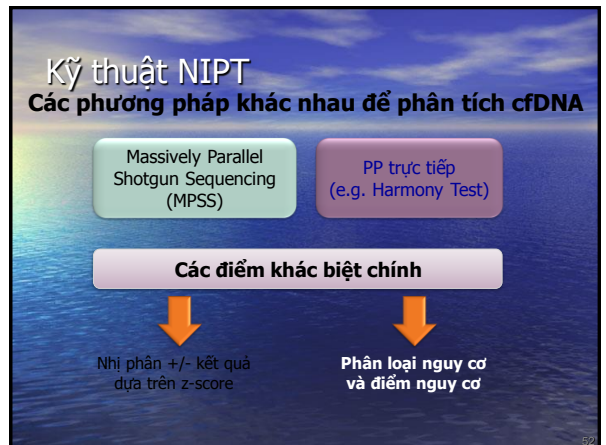
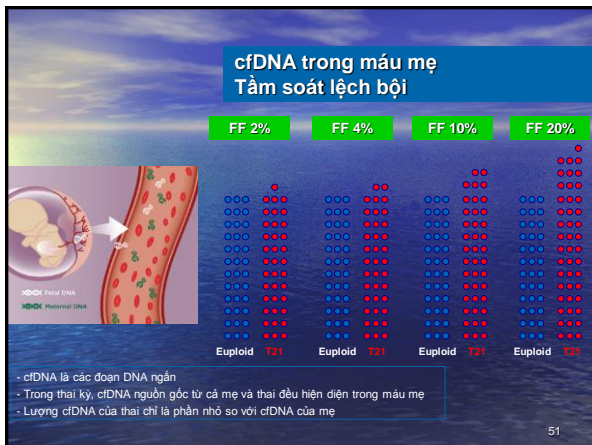
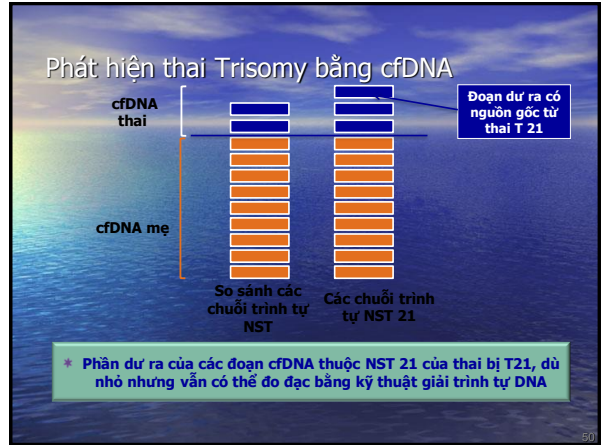
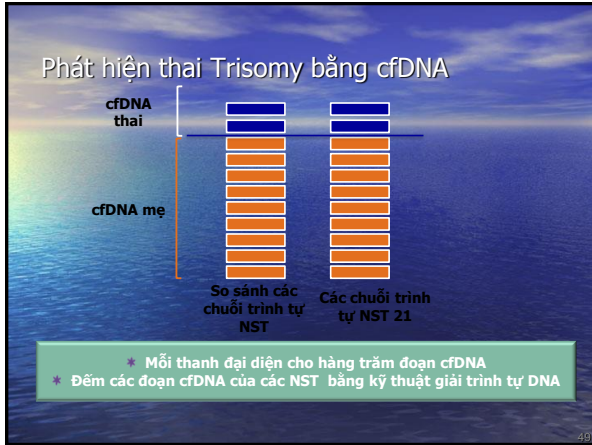
## ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG RhD CỦA THAI TRONG GIAI ĐOẠN TIỀN SẢN

1. XN đã được thực hiện trên **166** thai phụ
2. XN đang được sử dụng thường qui trong thực hành lâm sàng CĐTS không xâm lấn vì dễ thực hiện, nhanh và tự động. Sau khoảng 4 tiếng kể từ khi lấy máu thì đã có thể cùng lúc có kết quả 20 mẫu

ĐỘ NHẠY (%)	97,7
ĐỘ ĐẶC HIỆU (%)	100
TIỀN ĐOÁN DƯƠNG (%)	100
TIỀN ĐOÁN ÂM (%)	96,3
HIỆU QUẢ (%)	99,8

48

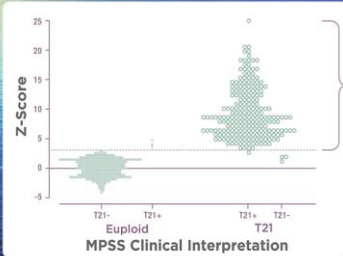






## Giải trình tự nhiều đoạn ngắn cùng lúc (MPSS)

- MPSS thao tác ngẫu nhiên trên các đoạn cfDNA
- Dùng ngưỡng cut-off z-score để quyết định tình trạng trisomy



Khi được phân loại "dương tính" thì không phân biệt giá trị cực cao hoặc giá trị chỉ vượt trên ngưỡng

Palomaki GE et al., Genet Med. 2011 Nov;13(11):913-20.

## Tầm quan trọng của việc đo lường lượng DNA thai nhi

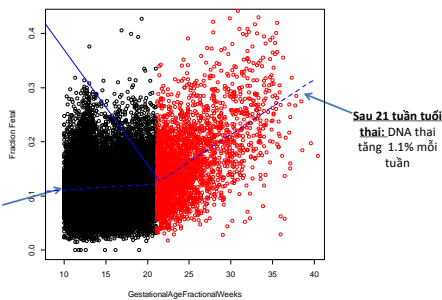
DNA ngoài tế bào lưu hành trong tuần hoàn mẹ



- ❖ Tỷ lệ % DNA mẹ so với DNA thai lưu hành trong tuần hoàn có thể dao động tùy theo từng người và thay đổi trong suốt thai kỳ<sup>1</sup>
- ❖ Trong một số mẫu có rất ít hoặc không tìm thấy DNA thai
- ❖ **Quan trọng là phải chọn PTN đo được tỉ lệ DNA thai**
  - ❖ CAP khuyến cáo các PTN làm NIPT phải đo và báo cáo tỉ lệ DNA thai<sup>2</sup>

1. Wang E et al. Prenat Diagn. 2013 Jul;33(7):622-6. 2. College of American Pathologists Molecular Pathology Checklist. MOL-14927. 7/29/2013

## Mối liên hệ giữa tỉ lệ DNA thai và tuổi thai



Wang E et al. Prenat Diagn. 2013 Jul;33(7):622-6.

## Kết quả khi KHÔNG đo DNA thai nhi

Nếu có rất ít DNA thai thì kết quả có được lại dựa trên DNA mẹ

- ❖ Thai nam bị nhầm thành thai "nữ"
- ❖ **NGƯỜI MANG THAI BỊ TRISOMY CÓ THỂ ĐƯỢC TRÁNH AN "GIẢ TẠO"** (tăng nguy cơ cho kết quả "âm tính giả")
- Nếu DNA thai không được đo và báo cáo, sẽ không kiểm soát được giá trị của kết quả có được

*"Kỹ thuật giải trình tự sâu hơn có thể làm giảm bớt yêu cầu phải đo DNA thai nhi hay không?"*

- ❖ Một nghiên cứu mới đây<sup>1</sup> đã đánh giá các mức độ sâu trong giải trình tự của NST ở các tỉ lệ DNA thai nhi khác nhau
- ❖ **Kết luận:** Tỷ lệ phát hiện sẽ không chính xác nếu lượng DNA thai nhi từ 3% trở xuống bất kể giải trình tự ở độ sâu nào

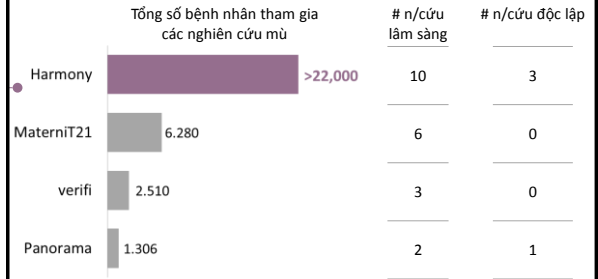
1. Benn and Cuckle. Prenat Diagn. 2014 Aug;34(8):778-83.

## So sánh các xét nghiệm NIPT

	Harmony	MaterniT21+ (Sequenom)	verifi (Verinata)	NIFTY (IGC)	PraenaTest (LifeCode)	Panorama (Natera)
Công nghệ	Trực tiếp	MPSS (random)	MPSS (random)	MPSS (random)	MPSS (random)	Trực tiếp
Đo DNA thai	+	+	-	-	+	+
Tỉ lệ XN thành công	+	+	+	+	+	-
Nguy cơ cá nhân	+	-	-	-	-	+
Chi phí thấp	+	-	-	+	-	-
Có nhiều n/cứu lâm sàng	+	+	-	-	-	-

Data collected as of 11/06/2013

## XN Harmony được củng cố với nhiều chứng cứ y học



As of October 2014

## Dữ liệu lâm sàng

Dữ liệu lâm sàng và ứng dụng

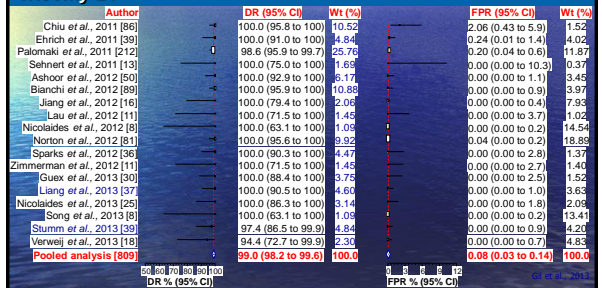
Study	Subjects	Reference
NEXT - General pregnancy, 1 <sup>st</sup> trimester	18,955	NEJM 2015
NICE - Cohort validation study	3,228	Norton M et al., AOGS 2012
Clinical experience in Belgium & Netherlands	3,000	Williams et al., HV 2014
General pregnancy population, 1 <sup>st</sup> trimester	2,949	Nicolaides et al., AOGS 2012
Trisomy 13	1,949	Ashoor et al., Ultra Obstet Gyn 2013
Kypros Nicolaides clinical implementation	1,005	Mar Gil et al., Ultra Obstet Gyn 2013
EU-NITE - European study	520	Verweij et al., Prenat Diagn 2013
High-risk population, 1 <sup>st</sup> trimester	400	Ashoor et al., AOGS 2012
FORTE	338	Sparks et al., AOGS 2012
DANSR	298	Sparks et al., Prenat Diagn 2012
Ob/Gyn real world experience	289	Falderbroer et al., Prenat Diagn 2013
Twins study	275	Mar Gil et al., Fetal Diagn Ther 2013
Sex chromosome aneuploidies, study 1	177	Nicolaides et al., Fetal Diagn Ther 2013
Sex chromosome aneuploidies, study 2	432	Hook et al., Prenat Diagn 2014

Tỉ lệ DNA thai nhi

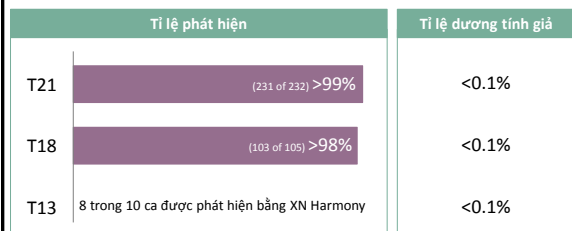
Maternal weight effects - commercial data	22,000	Wang et al., Prenat Diagn 2013
Consistent in high and low-risk women	3,007	Brar et al., J Mat Fetal Neonat Med 2013
Fetal cDNA and pregnancy complications	1,949	Poon et al., Fetal Diagn Ther 2013
Maternal weight and fetal factors, study 2	1,949	Ashoor et al., Ultra Obstet Gyn 2013
Maternal weight and fetal factors, study 1	400	Ashoor et al., Fetal Diagn Ther 2013
Fetal fraction in twins	70	Stubble et al., Fetal Diagn Ther 2013

## XN DNA ngoài tế bào

### Trisomy 21



## Tỉ lệ phát hiện cao; tỉ lệ dương tính giả thấp



Các n/cử thực hiện trên 6,000 bệnh nhân, bao gồm >2,000 thai phụ có nguy cơ trung bình

1. Sporre AB et al., *Int J Obstet Gynecol*. 2012 Apr;206(4):319.e1-9.
2. Ashoor G et al., *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Apr;206(4):322.e1-5.
3. Sporre AB et al., *Prenat Diagn*. 2012 Jan;32(1):9-9.
4. Norton M et al., *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):137.e1-8.
5. Nicolaides KH et al., *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov;207(5):774.e1-6.
6. Ashoor G et al., *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jan;41(1):21-5.
7. Data on file

## Tầm soát trisomy 21 1960-2013



International Federation of Gynecology and Obstetrics  
Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine

Chair: G C Di Renzo

Expert members:  
E Fonseca, Brasil  
S Hassan, USA  
M Kurtser, Russia  
M T Leis, Mexico  
K Nicolaides, UK  
N Malhotra, India  
H Yang, China


Expert members ex officio:  
S Arulkumaran, FIGO  
M Hod, EAPM  
C Hanson, SM Committee  
L Cabero, CBET Committee  
Y Ville, ISUOG  
M Hanson, DOHaD  
PP Mastroiacovo, Clearinghouse  
JL Simpson, March of Dimes  
D Bloomer, GLOWM

## TẦM SOÁT CÁC BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ XÉT NGHIỆM VÀ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH KHÔNG XÂM LẤN


- Tầm soát bất thường NST thai nhi chỉ dựa trên yếu tố tuổi mẹ có độ chính xác thấp với tỉ lệ phát hiện 30-50%, dương tính giả 5-20%. Vì vậy, xét nghiệm không xâm lấn để chẩn đoán lệch bội thai nhi không nên thực hiện mà chỉ dựa trên tuổi mẹ
- Tầm soát đầu tay đ/v trisomy 21, 18 và 13 nên là xét nghiệm sàng lọc kết hợp, dựa trên các yếu tố như tuổi mẹ, NT, nhịp tim thai, β-hCG và PAPP-A. XN sàng lọc kết hợp có tỉ lệ phát hiện 90% đ/v T21 và 95% đ/v T18 và 13, với tỉ lệ dương tính giả khoảng 5%

- ⊙ XN kết hợp có thể được cải thiện bằng cách thêm vào các dấu chỉ trên siêu âm, bao gồm xương mũi, Doppler đánh giá dòng chảy qua ống tĩnh mạch và van 3 lá của thai nhi. Nếu quá trình đánh giá bao gồm tất cả các dấu chỉ này thì tỉ lệ phát hiện có thể tăng đến trên 95% và tỉ lệ dương tính giả giảm xuống dưới 3%.
- ⊙ Tầm soát bằng phân tích cfDNA trong máu mẹ có tỉ lệ phát hiện 99% đ/v T21, 97% đ/v T18 và 92% đ/v T13, tỉ lệ dương tính giả chung là 0.4%

- ⊙ Ứng dụng trên lâm sàng của XN nên được đặt trong chiến lược tổng quát dựa trên kết quả của XN sàng lọc kết hợp lúc 11-13 tuần. Trong trường hợp này, chúng tôi khuyến cáo chiến lược như sau:
  - ⊙ Nguy cơ XN kết hợp lớn hơn 1 trong 100: bệnh nhân có thể làm xét nghiệm cfDNA hoặc xét nghiệm xâm lấn.
  - ⊙ Nguy cơ xét nghiệm kết hợp giữa 1 trong 101 và 1 trong 2,500: bệnh nhân có thể lựa chọn xét nghiệm cfDNA
  - ⊙ Nguy cơ xét nghiệm kết hợp dưới 1 trong 2,500: không cần làm xét nghiệm thêm.



### TẾ BÀO THAI NHÍ và ffDNA: KẾT LUẬN VÀ QUAN ĐIỂM TƯƠNG LAI



- ❖ Mặc dù các phương pháp mới dựa trên SNPs nucleic acids tự do của thai đang được phát triển, chúng tôi tin rằng việc sử dụng các tế bào thai nhi vẫn là 1 cách tiếp cận tốt để làm CDTS không xâm lấn phát hiện thai bị trisomy, vì nó cho phép chúng ta quan sát trực tiếp nhân tế bào thai nhi và các NST. *Trong lĩnh vực này, xét nghiệm SAFE của chúng tôi vẫn được biết đến như là lựa chọn duy nhất trên lâm sàng.*
- ❖ ffDNA có thể được sử dụng với độ đặc hiệu và độ nhạy cao để chẩn đoán giới tính và Rhd thai nhi sớm lúc 9 tuần tuổi thai. Hơn nữa, gần đây khả năng ứng dụng của XN này để chẩn đoán trisomy đã được chứng minh rõ ràng.

67

