



Hội nghị Sản Phụ khoa  
Việt - Pháp - Châu Á - Thái Bình Dương  
Lần thứ 17  
TP. HCM, ngày 18 & 19/5/2017

# **GIAN CARLO DI RENZO**

**Giáo sư**

Tổng Thư ký danh dự - Liên đoàn Sản Phụ khoa Quốc tế (FIGO)  
Giám đốc Trung tâm sức khỏe sinh sản Perugia - Ý  
Đại học Perugia - Ý



***XÉT NGHIỆM TIỀN SẢN KHÔNG XÂM LẤN  
(NIPT): ÁP DỤNG CHO TẤT CẢ?***

***GC DI RENZO, MD, PhD, FACOG, FRCOG, FICOG***  
***Đại học Perugia, Italy***

## ƯU ĐIỂM....

3

### NỘI DUNG

#### **SỰ RA ĐỜI CỦA KỸ THUẬT SINH HỌC PHÂN TỬ MỚI NHẪM MỤC ĐÍCH:**

▪ **PHÁT HIỆN SỚM LỆCH BỘI NHIỆM SẮC THỂ CỦA THAI VÀ NHỮNG RỐI LOẠN Ở MỨC ĐỘ VI THỂ HƠN (SUB-CHROMOSOMAL) (VI MẮT ĐOẠN, RỐI LOẠN ĐƠN GEN)**

▪ **VỚI ĐỘ CHÍNH XÁC CAO VÀ KHÔNG TĂNG NGUY CƠ SẼY THAI**

▪ **DỰA VÀO ĐÓ ĐỂ QUYẾT ĐỊNH SỚM**

TIẾP TỤC THAI KỶ

ĐƯA RA QUYẾT ĐỊNH SAU KHI CÓ ĐẦY ĐỦ THÔNG TIN

THỦ THUẬT PHÁ THAI AN TOÀN HƠN

CHUẨN BỊ CHO NHỮNG BIẾN CHỨNG CÓ THỂ XẢY RA

LÊN KẾ HOẠCH CHĂM SÓC ĐẶC BIỆT CHO THAI KỶ

## NIPT



QUY TRÌNH LẤY MÁU CHUẨN

- Quy trình lâm sàng đơn giản hơn
- Thời điểm sớm, ngay khi có thai 10 tuần
- Tỷ lệ phát hiện cao hơn
- Tỷ lệ dương giả thấp hơn 30-50 lần

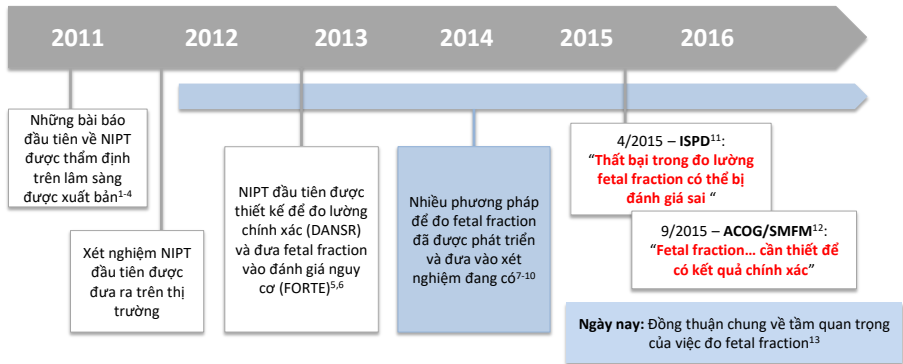
LỢI ÍCH

## Những chứng cứ khác

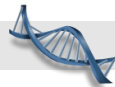
	Tổng số bệnh nhân được xét nghiệm trong những nghiên cứu mù, tiến cứu, đã được thẩm định	# N.cửu lâm sàng	# N.cửu độc lập
● Harmony	>22,000	11	3
MaterniT21	6.280	6	0
verifi	2.510	3	0
Panorama	1.306	2	1

As of April 2015

## Nghiên cứu về fetal fraction và cell-free DNA để chẩn đoán lệch bội

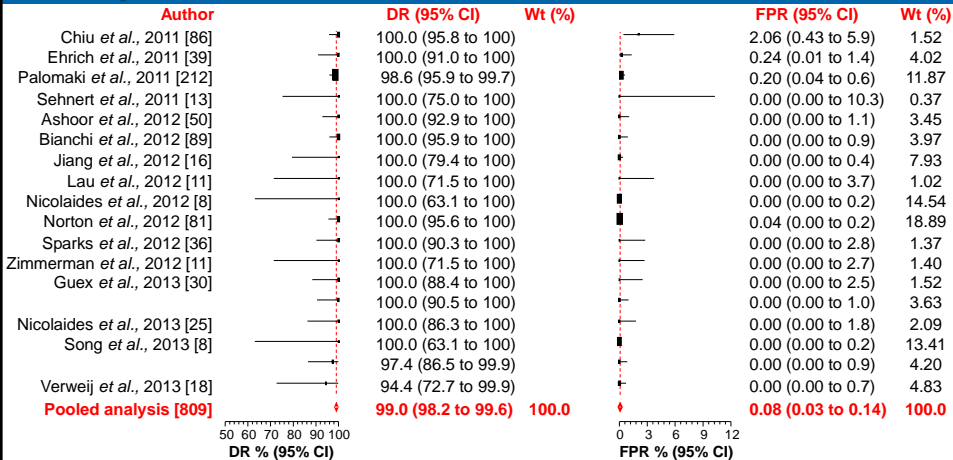


1. Chiu et al. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7401. 2. Chen et al. *PLoS One*. 2011;6(7):e21791. 3. Palomaki et al. *Genet Med*. 2011 Nov;13(11):913-20. 4. Palomaki et al. *Genet Med*. 2012 Mar;14(3):296-305. 5. Sparks et al. *Prenat Diagn*. 2012 Jan;32(1):3-9. 6. Sparks et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Apr;206(4):319.e1-9. 7. Rava et al. *Clin Chem*. 2014 Jan;60(1):243-50. 8. Nygren et al. *Clin Chem*. 2010 Oct;55(10):1627-35. 9. Nicolaides et al. *Prenat Diagn*. 2013 Jan;33(1):575-9. 10. Yu et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jun 10;111(23):8583-8. 11. Benn et al. *Prenat Diagn*. 2015 Aug;35(8):725-34. 12. ACOG-SFMF Committee Opinion No. 640. *Obstet Gynecol*. 2015 Sep;126(3):e31-7. 13. Jani et al. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46:515-517.

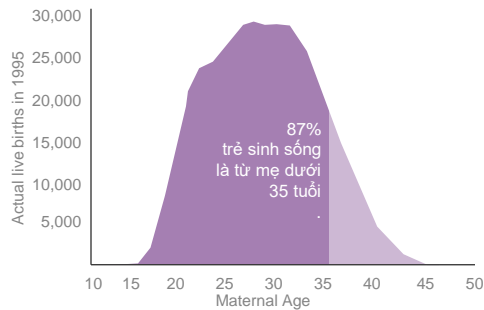


## Cell free DNA test

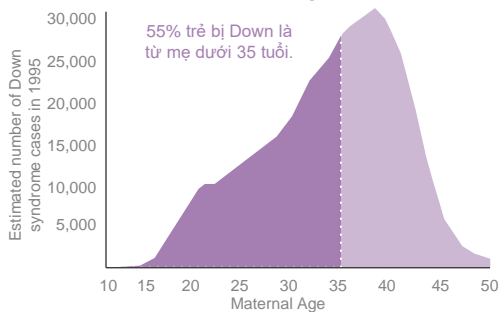
### Trisomy 21



## Tầm quan trọng của việc sàng lọc tất cả các thai phụ



**Đa số các trẻ có hội chứng Down được sinh ra từ nhóm phụ nữ dưới 35 tuổi**



The California Prenatal Screening Program 2009

## NEJM Nghiên cứu Harmony – Kết luận

- **Harmony** ưu việt hơn có ý nghĩa thống kê trong tầm soát ở tam cá nguyệt 1 để phát hiện trisomy 21 trong dân số thai phụ nói chung

### Tỉ lệ phát hiện cao hơn có ý nghĩa:

- Harmony: 100%
- FTS: 79%

### Tỉ lệ dương giả thấp hơn 90 lần:

- Harmony: 1 in 1,756
- FTS: 1 in 19

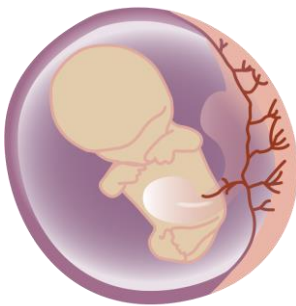
### Giá trị tiên đoán dương cao hơn 20 lần:

- Harmony: 81%
- FTS: 3.4%

## Những mối lo ngại....

11

### Trisomy 18 và 13 – thể khảm bánh nhau

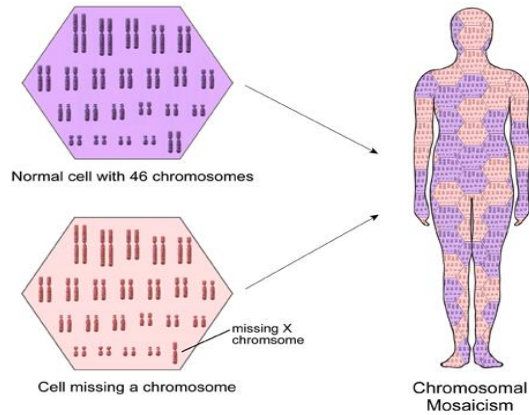


- \* cfDNA xuất nguồn từ bánh nhau
  - Thường đến từ lá nuôi phôi
  - Tương tự như “Hình ảnh truyền trực tiếp” của gai nhau
- \* Nhiễm sắc thể của nhau và thai có thể khác nhau
- \* Thường gặp ở nhiễm sắc thể 13 và 18 hơn so với nhiễm sắc thể 21

Có thể dẫn đến “dương giả” và “âm giả” trong kết quả NIPT

1. Kalousek DK et al., Am J Hum Genet. 1989 Mar;44(3):338-43. 2. Wirtz et al, Prenat Diag. 1991 Aug;11(8):563-7.

## Hiểu rõ hơn về thể khảm



U.S. National Library of Medicine

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations/mosaicism> Accessed 4/15/13

## Thể khảm của thai và thể khảm của nhau

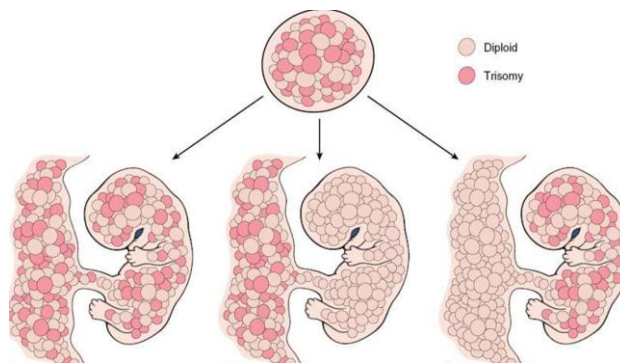


Image adapted from: Kalousek et al. Hum Genet. 1992 Mar;88(6):642-6.

## Tỷ lệ mới mắc của thể khảm

*New England  
Journal of Medicine  
(Dec. 2012)*

**Chromosomal Microarray versus  
Karyotyping for Prenatal Diagnosis**  
R.J. Wapner, et.al.

- Mục tiêu nghiên cứu: đánh giá độ chính xác, hiệu quả và lợi ích của CMA so với karyotype
- 4,391 thai phụ được chẩn đoán tiền sản bởi sinh thiết gai nhau hoặc chọc ối
- Mẫu thể khảm được loại trừ:
  - 58 mẫu thể khảm (1.3%) bởi karyotype
  - 8 mẫu thể khảm (0.2%) bởi microarray

**Thể khảm được phát hiện trong 1.5% phần lớn dân số được chẩn đoán tiền sản**

## Tỷ lệ mới mắc lệch bội nhiễm sắc thể giới tính

### Những rối loạn lệch bội nhiễm sắc thể giới tính thường gặp:

- 47,XXY (Klinefelter syndrome) 1/500-1/1,000 males
- 47,XXX (Triple X syndrome) 1/1,000 females
- 47,XYY (Jacobs syndrome) 1/1,000 males
- 45,X (Turner syndrome) 1/2,500 females

**Overall incidence of SCAs: ~1/500 live births**

(Overall incidence of Down syndrome: 1/700 live births)



## Những mối quan tâm về mặt kỹ thuật: X,Y Testing

- Karyotype của người mẹ – có thể ảnh hưởng đến cfDNA
  - Có thể do những tình trạng bệnh lý nhẹ chưa được chẩn đoán trước đây của người mẹ
  - 90% phụ nữ có bộ nhiễm sắc thể 47,XXX không biết rằng họ có nhiễm sắc thể X thứ ba<sup>1</sup>
- Thẻ khảm – 2 mặt của vấn đề
  - **Thẻ khảm của người mẹ:** Mối liên quan tuyến tính giữa tuổi mẹ và thiếu nhiễm sắc thể X<sup>2</sup>
  - **Thẻ khảm của thai:**
    - 15% ca hội chứng Klinefelter<sup>3</sup>
    - 10% ca 47,XXX<sup>1</sup>
    - >50% ca hội chứng Turner<sup>4</sup>

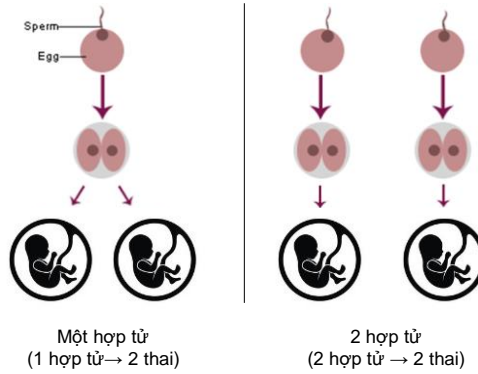
1. Tartaglia et al. Orphanet J Rare Dis. 2010 May 11:5:8.  
 2. Russell LM et al. Cytogenet Genome Res. 2007;116(3):181-5.  
 3. Visootsak J et al. Orphanet J Rare Dis. 2006 Oct 24;1:42.  
 4. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Sixth Edition. Nussbaum R et al. Philadelphia: Saunders, 2001.

## Harmony và X,Y – Hai nghiên cứu mù đôi

Karyotype	Xác định nguy cơ cao	%; 95%CI	Tỷ lệ dương giả	%; 95%CI
45,X	69/74	93; 85 - 97	2/496	0.4; 0.1-1.5
47,XXX	6/6	100; 61- 100	3/496	0.6; 0.2-1.8
47,XXY	7/7	100; 65 - 100	0/496	0; 0.0-0.7
47,XYY	3/3	100; 44 - 100	0/496	0; 0.0- 0.7

• Nicolaides et al. Fetal Diagn Ther. 2014;35(1):1-6.  
 • Hooks et al. Prenat Diagn. 2014 May;34(5):496-9.

## Song thai – số hợp tử

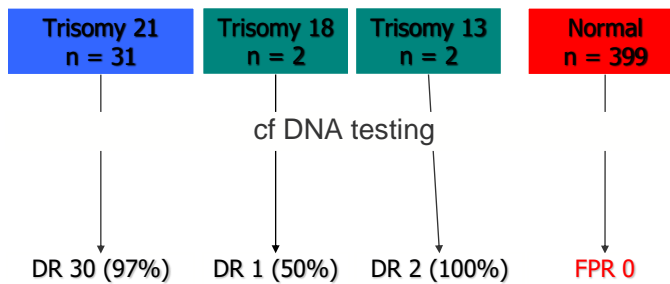


19



Cell free DNA test ở song thai

Nghiên cứu lâm sàng có giá trị



Tỉ lệ sai lầm (Failure rate):  
- Đơn thai 1%  
- Song thai 2.5%

Canick et al., 2012; Gil et al., 2013; Lau et al., 2013; Huang et al., 2014; Gromminger et al., 2014

## 2 nghiên cứu về năng lực của XN trên song thai

	Bevilacqua et al. (hồi cứu)	Gil et al. (hồi cứu)	Gil et al. (tiền cứu)
Trisomy 21	11 trong 12	9 trong 10	2 trong 2
Trisomy 18	5 trong 5	-	1 trong 1
Trisomy 13	-	1 trong 1	-
Euploid	323 trong 323	181 trong 181	60 trong 60

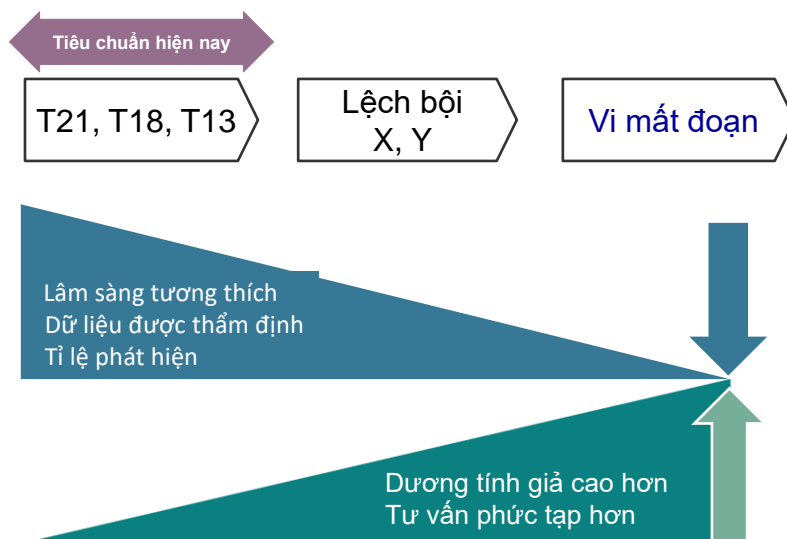
Được xác định là “nguy cơ cao”:

- 22 / 24 ca trisomy 21
- 6 / 6 ca trisomy 18
- 1 / 1 ca trisomy 13
- Không có “dương giả” trong hơn 500 ca bình thường về số lượng nhiễm sắc thể

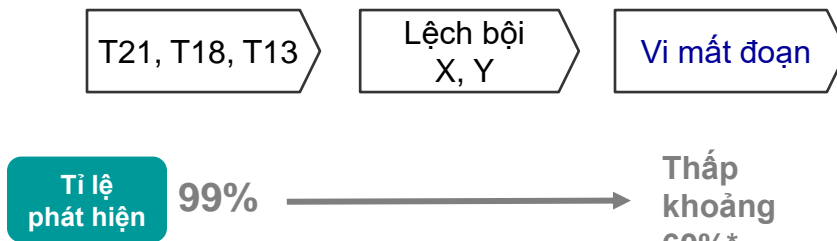
1. Gil et al. Fetal Diagn Ther. 2014;35:204-11.

2. Bevilacqua et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan;45(1):61-6.

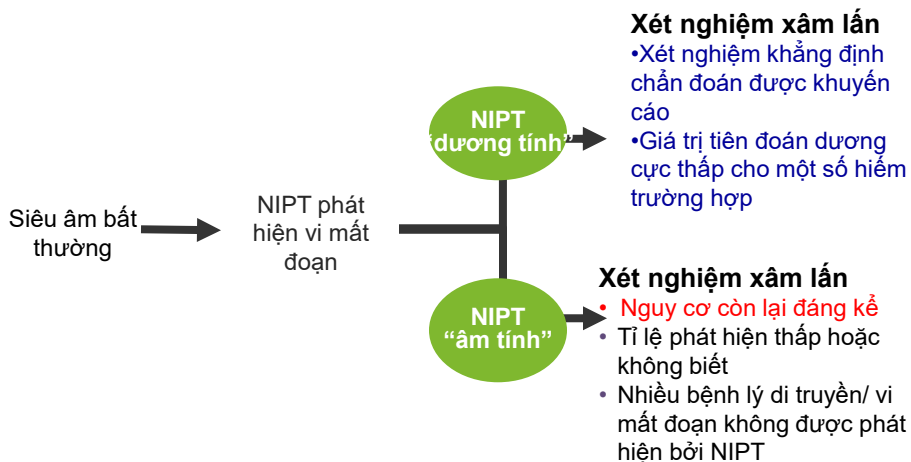
## NIPT mở rộng – Vấn đề và những mối quan tâm



## NIPT mở rộng – Năng lực Test chưa được biết rõ



## NIPT mở rộng – không thay đổi cách xử trí



**Có thể dẫn đến chẩn đoán chậm trễ, tăng thêm chi phí và lo lắng cho bệnh nhân**

## NIPT - vi mất đoạn

Chưa được đánh giá trên lâm sàng  
Tranh cãi dựa trên có rất ít hay không có  
xét nghiệm trên mẫu bệnh phẩm của  
bệnh nhân thật<sup>1</sup>  
Số bệnh lý được chẩn đoán có giới hạn  
Thay đổi rất ít về nguy cơ vi mất đoạn  
của bệnh nhân sau xét nghiệm<sup>1</sup>

Tỉ lệ dương giả cộng gộp  
Mỗi bệnh lý được chẩn đoán có một  
tỉ lệ dương giả có liên quan<sup>2</sup>

Giá trị tiên đoán dương thấp (PPV)  
Do tỉ lệ lưu hành thấp của bệnh lý,  
phần lớn kết quả dương tính có thể  
là dương giả<sup>2</sup>

Không làm bệnh nhân yên tâm

Lo lắng và xét nghiệm xâm lấn  
không cần thiết  
Tư vấn khó

1. Hui L. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 137-141. 2. Yaron Y et al. Obstet Gynecol. 2015 Nov;126(5):1095-9.

## Việc áp dụng ở các nước có thu nhập cao

- \* Phân phối tùy từng vùng
- \* Bảo hiểm chi trả
- \* Lo ngại về chất lượng các xét nghiệm xâm lấn
- \* Cần tư vấn, trước và sau xét nghiệm
- \* Tranh cãi vẫn còn về quyền sở hữu trí tuệ
- \* Tiêu chuẩn của sàng lọc khác nhau
- \* 3 cách áp dụng:
  - thay thế phương pháp sàng lọc hiện nay
  - là bước trung gian
  - thay thế thủ thuật xâm lấn

## **Việc áp dụng ở các nước có thu nhập cao**

Mặc dù các nhà lâm sàng tại Mỹ chấp nhận NIPT nhanh hơn dự đoán, việc cung cấp xét nghiệm này vẫn còn khác biệt.

Vẫn tồn tại mối lo ngại rằng khi sử dụng NIPT nhiều hơn, sự sẵn có và chất lượng của xét nghiệm xâm lấn sẽ giảm xuống, vì các nhà lâm sàng không có cơ hội thực hành những quy trình kỹ thuật này.

Thêm vào đó, các nhà lâm sàng sẽ cần phải bảo đảm rằng bệnh nhân đã được tư vấn đầy đủ để tự đưa ra quyết định sau khi đã nhận thông tin, bao gồm có thực hiện NIPT hay không và làm thế nào để hiểu kết quả cũng như giới hạn của nó.

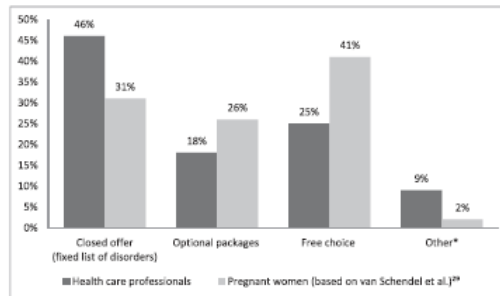
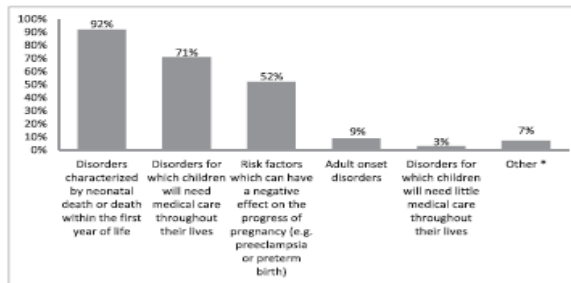
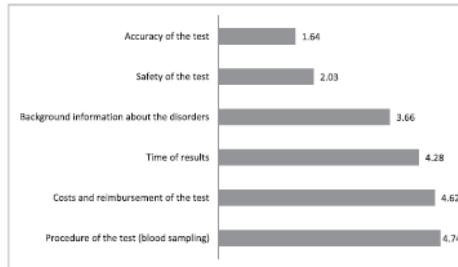
## **Những vấn đề trên lâm sàng**

- \* Chuyên gia về tiền sản và bác sĩ đa khoa (fetal fraction..)
- \* Sự lựa chọn xét nghiệm dựa trên rất nhiều yếu tố  
thời gian trung bình để nhận được kết quả  
khả năng tiếp cận dịch vụ hỗ trợ khách hàng  
kiến thức về kỹ thuật của người bán hàng  
(làm tăng giá trị kinh tế)  
không có chứng chỉ về các thủ thuật xâm lấn

Phân tích giá cả vẫn là vấn đề thời sự

The replacement of FCT by NIFT...	(Completely) disagree n (%)	Neither disagree nor agree n (%)	(Completely) agree n (%)
...has only advantages	74 (32)	26 (11)	135 (57)
...will simplify the counseling	91 (39)	35 (15)	110 (47)
...will lead to more pregnant women deciding to do the test	30 (13)	43 (18)	163 (69)
...will lead to pregnant women agreeing with screening without fully thinking through this decision	65 (28)	54 (23)	115 (49)
When counseling for NIFT in comparison to counseling for FCT...			
...the procedure of the test is easier to explain	46 (20)	39 (17)	151 (64)
...there is more time to give information about the disorders that will be tested	70 (30)	74 (31)	92 (39)
...it is unnecessary to give an explanation about invasive testing because only a few pregnant women will need this follow-up test	199 (84)	15 (6)	22 (9)
...less time for consideration can be given to pregnant women to do the test or not	175 (74)	38 (16)	23 (10)
...the counseling and procedure of the test (sampling of maternal blood) can take place the same day	140 (59)	36 (15)	60 (25)

Totals may not add up to 100% because of missing values and rounding.  
FCT, first-trimester combined test; NIFT, noninvasive prenatal test.



## Những vấn đề trên lâm sàng

- Tư vấn di truyền trước và sau xét nghiệm
- Việc áp dụng thường quy NIPT
- «Giảm quyết định cảm tính»
- Vấn đề của VUS
- Không có DNA 'rõ ràng'
- Thời gian để quyết định

### Chủ đề 1: Đặc tính của NIPT: xét nghiệm chính xác, an toàn, sớm

“Tôi có nguy cơ 1/800 (sau combined test vào tam cá nguyệt 1), và tôi có vài người bạn có nguy cơ 1/20. Họ không có con bị hội chứng Down nhưng tôi lại có. Tôi hoàn toàn không chuẩn bị cho điều này, bởi vì tôi thực sự đã nghĩ rằng con của tôi sẽ không bị hội chứng Down, bởi vì tôi đã được loại trừ bởi xét nghiệm [FCT].”

“Nếu NIPT có sẵn trước đây, tôi muốn được làm xét nghiệm này, bởi vì ít nhất tôi đã biết được (rằng con tôi mắc hội chứng Down). Trường hợp con của chúng tôi dường như không có lối thoát (vào lúc sinh), nguy cơ sẽ ít hơn nếu chúng tôi được biết trước”

“Tôi nghĩ rằng bạn càng biết trước sớm, thủ thuật phá thai sẽ càng đơn giản hơn, vì tôi nghĩ đứa trẻ sẽ phát triển rất nhanh [...] Tôi nghĩ tôi có thể sống tốt hơn với điều đó (chấm dứt thai kỳ) khi nó được thực hiện càng sớm càng tốt”



## Chủ đề 2: Kết quả của việc giảm đi những rào cản đối với sàng lọc trước sinh

“Xét nghiệm này dễ được tiếp cận hơn vì thực tế nguy cơ sảy thai thấp hơn [...] bạn chỉ cần lấy máu xét nghiệm, vì vậy ở khía cạnh này, nó dễ tiếp cận hơn [...] nó làm giảm đi những rào cản”

“ Khi bạn làm cho các xét nghiệm sàng lọc dễ tiếp cận hơn và giảm đi những rào cản [...] nhiều người sẽ làm xét nghiệm đó [...] và kết quả là dân số (những người mắc hội chứng Down) sẽ giảm xuống. Tôi cam đoan điều đó.”

J Genet Counsel 2016

## Chủ đề 3: Yêu cầu đối với việc cung cấp NIPT có trách nhiệm

“ Bạn nên bắt đầu cung cấp NIPT cho cộng đồng, đảm bảo việc tư vấn thích hợp sau đó, hơn là chỉ định ngay NIPT ở những nơi mang tính thương mại”

“Có một nhóm mặc định Hội chứng Down rất tích cực, nhưng họ muốn cân bằng bằng cách đối diện với tất cả những khía cạnh tiêu cực I muốn nhìn thấy hình ảnh thực tế trung thực nhất [...] và thực sự thì nó rất đa dạng.”

“Hội chứng Down thực sự đã được gắn nhãn là một hội chứng không nên tồn tại. Ít nhất đó là cách mà nhiều bậc phụ huynh (có con mắc hội chứng Down) nhìn nhận, và vì thế họ đổ lỗi cho chính phủ”

“Câu nói mà người ta thường được nghe là ‘À, bạn đã được chọc ối, bạn đang mang một bé mắc hội chứng Down, vậy khi nào chúng ta đặt hẹn để chấm dứt thai kỳ?’ ”

J Genet Counsel 2016

#### Chủ đề 4: Mở rộng phạm vi của sàng lọc trước sinh với NIPT

“Nếu người ta thực sự mắc một bệnh lý mà bạn có thể ngăn chặn được phần nào, ví dụ với lỗi sống hay chế độ ăn [...] dĩ nhiên, đó là ưu điểm”

Câu hỏi: “Mở rộng NIPT cho các rối loạn khác, bạn nghĩ gì về điều này?”

Trả lời: “Tôi nghĩ rằng: miễn là nó [xét nghiệm NIPT mở rộng] đi kèm với cung cấp thông tin tốt hơn, điều mà tôi thấy không hợp lý ở thời điểm này là việc tập trung quá nhiều vào hội chứng Down [...] và nếu có nhiều bệnh lý hơn, [...] miễn là việc cung cấp thông tin là chính xác, mọi người có thể tự mình quyết định làm”

“Tôi thấy điều nguy hiểm là trong xã hội chúng ta càng ngày càng đánh giá những người không phù hợp với định nghĩa khắt khe của ‘bình thường’”

J Genet Counsel 2016

#### Việc áp dụng ở những nước có thu nhập thấp và trung bình (LMICs)

Sự sẵn có của những kỹ thuật di truyền tiền sản khác nhau rõ rệt ở những nước đang phát triển. Khu vực đô thị, nơi mà tầng lớp thượng lưu và trung lưu sinh sống, có nhiều thông tin và được tiếp cận với xét nghiệm tiền sản nhiều hơn.

Vùng ngoại ô, những khu ổ chuột ở đô thị, và những khu vực nghèo khác, thiếu tiếp cận với việc chăm sóc trước sinh. NIPT được thực hiện nhiều hơn ở những bệnh nhân có trình độ giáo dục cao, thu nhập cao, và có bảo hiểm chi trả, những yếu tố này hiện diện ở những đất nước giàu hơn là những nước thu nhập thấp và trung bình.

Sự bất bình đẳng ngay tại những nước thu nhập thấp và trung bình có thể tăng lên vì giá cả của NIPT và NIPT chỉ có ở những phòng khám chuyên khoa tại thành phố.

## Những vấn đề trên lâm sàng

- Tỷ lệ mắc của lệch bội khác nhau
- Thiếu chương trình sàng lọc trước sinh rộng rãi và có hệ thống
- Cơ sở vật chất tạo ra những rào cản
- Xét nghiệm xâm lấn trước sinh không được chấp nhận vì lý do tôn giáo và văn hóa – xã hội
- Hiểu biết về di truyền còn giới hạn
- Tính công bằng về mặt tiếp cận
- Cần ngăn việc sinh ra những trẻ tàn tật
- Việc ngưng xét nghiệm giải trình tự ở Trung Quốc: những hậu quả liên quan
- Thông tin về giới tính của thai ở một số khu vực

## Tỷ lệ “không trả kết quả” sau NIPT

Nguyên nhân “không trả kết quả”

Fetal fraction thấp

Việc xử lý mẫu

Những nguyên nhân về mặt sinh học

Những nguyên nhân về mặt kỹ thuật

35

## Tỉ lệ “Không trả kết quả” ... cân bằng

Tỉ lệ “Không trả kết quả”<sup>1</sup> (0%-11.1%)<sup>2</sup>



### Quá cao:

- Quá phức tạp
- Năng lực xét nghiệm thấp

### Quá thấp:

- FF không được đo
- Độ nhạy thấp hơn
- Bao gồm cả những mẫu dưới chuẩn

**CÂN BẰNG  
CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM  
VÀ NĂNG LỰC CỦA TEST**

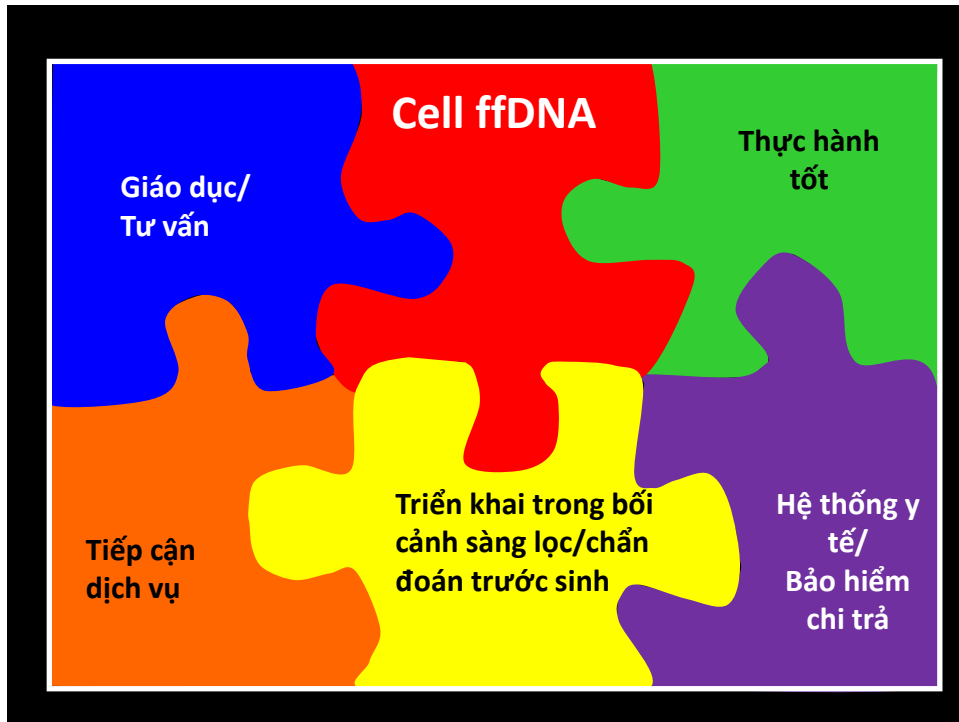
1. Jani et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46:515-517.  
2. Gil et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45:249-66

39

## Tổng kết

- Tất cả xét nghiệm sàng lọc trước sinh đều có một tỉ lệ ‘không trả kết quả’
  - Tỉ lệ ‘không trả kết quả’ khác nhau tùy theo phương pháp sàng lọc
- Tỉ lệ ‘không trả kết quả’ là hệ quả của việc kiểm soát chất lượng lab
  - Cần năng lực test tối ưu và chất lượng test
  - Việc lấy mẫu thứ 2 sau ‘Yêu cầu lấy lại mẫu’ là lựa chọn quan trọng trên lâm sàng
  - Phần lớn mẫu thử thứ 2 sẽ nhận được kết quả
  - Không khác biệt có ý nghĩa trong việc diễn giải kết quả đối với mẫu thử thứ 2

40



## **Dự báo...**

- Mở rộng xét nghiệm NIPT có hiệu quả và đúng y đức
- Nhiều bệnh lý di truyền được thêm vào
- Phát triển khả năng xét nghiệm tại nhà
- Giáo dục cho cha mẹ
- Cần nhiều nhà tư vấn di truyền hơn
- Khả năng xây dựng, đầu tư và huấn luyện

