

Mục lục

Y HỌC SINH SẢN TẬP 53 – QUÝ I/2020

CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN – Y HỌC BÀO THAI

- 05 Đánh giá nguy cơ di truyền trước mang thai
BS. Thái Doãn Minh, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 10 Giá trị của siêu âm tầm soát dị tật thai ở quý 3
BS. CKI Lê Phước Hóa
- 12 Siêu âm đánh giá tuyến ức thai nhi
BS. Nguyễn Văn Hiền, BS. Võ Tá Sơn
- 19 Giá trị của siêu âm Doppler ống tĩnh mạch trong siêu âm thai
TS. BS. Nguyễn Thị Hồng, PGS. TS. Lê Hoàng, GS. TS. Phan Trường Duyệt
- 27 NIPT và sàng lọc dị bội đầu tay còn những rào cản nào?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 30 Đánh giá sớm nguy cơ đái tháo đường thai kỳ: sàng lọc kết hợp quý một và phòng ngừa
BSNT. Trần Huy Phan, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 34 Hội chứng truyền máu song thai cho nhận
BS. Trần Doãn Tú
- 38 Kỹ thuật can thiệp bào thai bằng kẹp tắc dây rốn ở các cặp song thai một nhau có biến chứng
ThS. BS. Phạm Công Toàn, ThS. BS. Trịnh Nhật Thư Hương, TS. BS. Trần Nhật Thăng, TS. BS. Nguyễn Hồng Hoa
- 42 Dự phòng tiền sản giật bằng Aspirin liều thấp: khuyến cáo cập nhật
BS. CKI Bùi Quang Trung
- 46 Nhau tiền đạo: chẩn đoán và quản lý lâm sàng dựa trên siêu âm
BS. Lê Đức Vinh, BS. Võ Tá Sơn
- 50 Phôi thai
BS. CKI Lê Tiểu My
- 53 Chẩn đoán trước sinh hội chứng Joubert
BS. Võ Tá Sơn, TS. Đỗ Ngọc Hân, TS. Giang Hoa, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 57 PGT-A trên bệnh nhân lớn tuổi: nên hay không nên
BS. Lê Khắc Tiến, BS. Lê Thị Hà Xuyên
- 62 Xét nghiệm tiền sản ở thai kỳ sau chuyển phôi đã được xét nghiệm di truyền tiền làm tổ
ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh
- 65 Phôi khám trong giai đoạn phát triển tiền làm tổ
CNSH. Hồ Lan Trâm, ThS. Lưu Thị Minh Tâm, ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh
- 70 Chẩn đoán tiền sản phôi tiền làm tổ không xâm lấn đột phá hay thiếu khả thi?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 74 Hỗ trợ sinh sản ở phụ nữ lớn tuổi
BS. Mai Đức Tiến
- 78 Thượng di truyền (epigenetics) và những vấn đề liên quan đến công nghệ hỗ trợ sinh sản (ART)
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Minh Anh
- 83 Việc tuân thủ chế độ ăn Địa Trung Hải và tỷ lệ thành công thụ tinh ống nghiệm ở những phụ nữ mong con không béo phì (kỳ 2)
BS. CKI Tăng Quang Thái, BS. Trần Chiêu Thiên Phúc, ThS. BS. Trần Bảo Ngọc

Journal Club

- 91 Dự đoán sinh non dựa trên nồng độ dấu chỉ sinh học mới - Endocan huyết thanh
- 92 Bác sĩ nội tiết sinh sản là “người canh cổng” cho việc chăm sóc sức khỏe sinh sản nam giới ở Bắc Mỹ: Kết quả từ khảo sát về đặc điểm và mô hình tham chiếu của nam giới đến bác sĩ nam khoa để kiểm tra sức khỏe sinh sản
- 95 Tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng của những người đàn ông hiếm muộn
- 97 Tổng quan mới 2019 cập nhật về hệ thống time-lapse trong nuôi cấy và đánh giá phôi trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm

Mời viết bài Y học sinh sản



Y học sinh sản tập 55 - Quý III/2020
Chủ đề “Các tiến bộ của siêu âm và chẩn đoán hình ảnh trong sản phụ khoa”
Vui lòng nộp bài trước 30/5/2020



Y học sinh sản tập 56 - Quý IV/2020
Chủ đề “Thời điểm và các biện pháp chấm dứt thai kỳ”
Vui lòng nộp bài trước 30/8/2020

NIPT VÀ SÀNG LỌC DỊ BỘI ĐẦU TAY CÒN NHỮNG RÀO CẢN NÀO?

BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh¹, ThS. BS. Thân Trọng Thạch²

¹Đại học Tân Tạo, ²Đại học Y Dược TPHCM

Xét nghiệm tiền sản không xâm lấn (Noninvasive prenatal testing – NIPT) được biết đến sau phát hiện về sự có mặt của DNA thai trong tuần hoàn mẹ năm 1997 mở ra một thời kỳ mới theo sau giai đoạn sàng lọc bằng những marker sinh hóa và siêu âm^[1]. Từ đó đến nay, ứng dụng của NIPT ngày một mở rộng và càng có nhiều nghiên cứu cho thấy nó ưu việt hơn, chính xác hơn những phương tiện tiền nhiệm trong đánh giá lệch bội thai nhi và còn có thể đánh giá những bệnh lý về cấu trúc NST và đột biến gen mà xét nghiệm sinh hóa không phát hiện được^[2]. Điều này nảy sinh ra ý tưởng sử dụng NIPT sàng lọc mọi thai nhi từ đầu mà không cần thực hiện những khảo sát truyền thống nhất là khi chi phí và tính khả dụng đang ngày một đưa NIPT đến gần hơn với sản phụ. Tuy nhiên cho đến nay, tham vọng này vẫn chưa được cụ thể hóa chính thức. Vậy đâu là rào cản?

TÌNH HÌNH ỨNG DỤNG NIPT

Về nguyên lý, NIPT dựa trên phân tích thành phần DNA ngoài tế bào của phôi (cell free fetal DNA – cff-DNA) trong máu mẹ ở thời điểm sau 10 tuần – lúc tỷ lệ cffDNA đủ để đảm bảo sai lệch tối thiểu. Độ nhạy và độ đặc hiệu của NIPT trong khảo sát trisomy 21 là gần 99% trội hơn so với con số 50 – 95% độ nhạy và 5% khả năng bỏ sót bệnh của xét nghiệm sinh hóa truyền thống^[3]. Những năm gần đây, công nghệ gen, nhất là kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới được đẩy mạnh ứng dụng mà NIPT là một trong

những đối tượng được hưởng lợi cho phép thực hiện trên số lượng lớn, trong thời gian ngắn với chi phí giảm dần từng ngày, do đó thuận tiện khi ứng dụng trên lâm sàng^[1]. Hơn nữa, giải trình tự gen trong NIPT còn có ích trong việc giúp phát hiện những đột biến gen, vi mất đoạn, vi lặp đoạn và tìm ra nguyên nhân cho những bất thường khi khảo sát bằng phương tiện khác mặc dù việc nên hay không tầm soát chủ động những bất thường này còn chưa ngã ngũ^[3]. Năm 2011, NIPT được sử dụng lần đầu trên lâm sàng trong sàng lọc hội chứng Down thì đến cuối năm 2017, đã có gần 6 triệu phụ nữ toàn thế giới thực hiện NIPT để sàng lọc nguy cơ dị bội ở thai nhi và góp phần kéo giảm 40 – 76% những can thiệp xâm lấn từ sau năm 2012^[4].

Sự phổ biến này đến từ quan điểm sử dụng NIPT đang ngày một thay đổi với xu hướng chung là mở rộng các đối tượng. Nếu như hướng dẫn của ACOG tháng 12 năm 2012 chỉ khuyến khích nhà lâm sàng sử dụng NIPT cho đối tượng nguy cơ cao lệch bội (dựa trên tuổi mẹ, tiền sử, siêu âm, xét nghiệm sàng lọc sinh hóa và đột biến biết trước), mà không tiến hành một cách thường quy^[5] thì cũng chính tổ chức này trong hướng dẫn tháng 5 năm 2016 có cách nhìn “thoáng” hơn, khi khuyến cáo tầm soát lệch bội cho phụ nữ bất kể độ tuổi và việc lựa chọn phương thức nào do chính sản phụ quyết định sau khi được cung cấp đủ thông tin^[6]. Điều tương tự với hiệp hội di truyền y học Hoa Kỳ – ACMG – khi mà hướng dẫn năm 2016 cho rằng

đủ bằng chứng cho thấy NIPT có thể thay thế xét nghiệm sinh hóa truyền thống trong sàng lọc trisomy 13 – 18 – 21 bất kể tuổi với điều kiện mẹ không béo phì trầm trọng^[3]. Có thể thấy rằng, xu hướng sử dụng NIPT trên đại trà đang gia tăng từng ngày. Tại Bỉ, Anh và Hà Lan, NIPT đã được cân nhắc là lựa chọn thường quy cho sàng lọc dị bội tiền sản^[4].

NHỮNG TRỞ NGẠI KHI THỰC HIỆN NIPT ĐẦU TAY

Xu hướng là như vậy, nhưng FDA đến nay vẫn chưa có quan điểm rõ ràng về việc dùng NIPT làm phương tiện đầu tay cho sàng lọc trước sinh^[4]. Hiệp hội những nhà sản phụ khoa và di truyền y học Canada trong hướng dẫn năm 2017 cho rằng sử dụng nó như một phương tiện đầu tay cho mọi trường hợp lại không thực tế và không đem lại lợi ích kinh tế bằng việc dùng nó khi những khảo sát truyền thống cho kết quả nguy cơ cao. Chi phí ước tính đội lên gấp 4 lần nếu áp dụng chiến lược này cho toàn thể người dân trong khi hiệu quả không khác biệt^[2]. Nhưng câu chuyện kinh tế lại không giống nhau ở mỗi quốc gia với đặc thù thu nhập, mức sống và chính sách bảo hiểm. Như ở Mỹ, việc chi trả cho NIPT tùy thuộc vào khả năng của sản phụ mà nhà cung cấp bảo hiểm có thể hỗ trợ hoặc bệnh nhân phải chi trả hoàn toàn. Gánh nặng này rõ ràng hơn ở những nước thu nhập thấp nơi mà ngân sách y tế còn hạn hẹp^[4]. Năm 2017, García – Pérez và cộng sự công bố một tổng quan hệ thống các nghiên cứu phân tích hiệu quả của chi phí khi tiến hành NIPT cho khảo sát lệch bội ba cặp NST 13 – 18 và 21. Khi so sánh giữa chiến lược dùng NIPT đầu tay và chiến lược không dùng NIPT, hầu hết các nghiên cứu cho thấy mặc dù hiệu quả phát hiện lệch bội cao hơn đáng kể song chi phí phát sinh để phát hiện 1 ca lệch bội với NIPT đầu tay là 200.000 đô la Mỹ và con số này giảm còn 80.000 đô la nếu áp dụng cho phụ nữ trên 40. Các tác giả cho rằng, ở thời điểm nghiên cứu việc dùng NIPT thường quy không mang lại hiệu quả kinh tế, còn phương

án tiếp cận NIPT như chốt chặn thứ hai sau khi tầm soát tam cá nguyệt I lại có tiềm năng hiệu quả đi đôi lợi ích kinh tế nhất định^[7]. Đến năm 2019, một nghiên cứu tiền cứu ở Trung Quốc do Xu và cộng sự tiến hành tính riêng tầm soát hội chứng Down trên 10.000 sản phụ một lần nữa không ủng hộ phương án dùng NIPT đầu tay. Theo đó chi phí để ngăn chặn một ca trisomy 21 chào đời theo thứ tự là 57.385, 35.075 và 263.073 đô la Mỹ cho test sinh hóa, NIPT dùng kết hợp và NIPT đầu tay. Các tác giả tính toán rằng nếu chi phí 1 lần NIPT giảm xuống quanh 76,92 đô la Mỹ thì lúc đó hiệu quả kinh tế khi sử dụng thường quy sẽ thấp hơn phương pháp tiếp cận truyền thống. Để dễ hình dung, con số này bằng khoảng 1/6 – 1/5 chi phí thực tế mà bệnh nhân phải chi trả và để được như vậy còn một chặng đường phía trước^[8].

Một vấn đề khiến NIPT chưa phải là sự lựa chọn đầu tay hoàn hảo chính bởi nó là một công cụ sàng lọc không có vai trò chẩn đoán. Nguy cơ kết quả sai hoàn toàn có thể xảy ra bất chấp kỹ thuật ngày càng tăng tính chính xác. Hơn nữa, trên dân số nguy cơ thấp, giá trị tiên đoán dương lại không ấn tượng. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Taylor – Phillips và cộng sự cho thấy: trên dân số chung, nếu áp dụng NIPT đại trà giá trị tiên đoán dương của xét nghiệm này chỉ đạt lần lượt là 82%, 37% và 49% cho trisomy 21, 18 và 13. Trong khi đó, ở nhóm dân số nguy cơ cao mức độ tin cậy được cải thiện đáng kể với 91%, 84% và 87% cho ba đột biến dị bội theo thứ tự^[9]. Tình trạng thể khảm (ở thai hay khu trú bánh nhau), hoặc một thai lưu trong song thai, hay mẹ mang đột biến thông tin di truyền và một số bệnh lý ung thư, thiếu B12... góp phần đưa đến can thiệp xâm lấn không cần thiết. Mặt khác, tỷ lệ cfDNA quá thấp khi mẹ béo phì, hay đang điều trị một số bệnh lý, đa thai (tính trên từng thai), đa bội thể ở thai, hay bánh nhau bình thường trong khi thai dị bội hoặc khảm lại đưa đến âm tính giả^[4]. Điều đó cho thấy, NIPT là một phương tiện rất tốt nhưng nó không hoàn hảo tuyệt đối.

Ngoài ra, nhu cầu sử dụng NIPT của sản phụ gia tăng một phần bởi chiến lược marketing của những đơn vị tiến hành kỹ thuật này khi gợi lên nỗi lo lắng về nguy cơ mất thai nếu phải làm test chẩn đoán. Tuy nhiên trên thực tế, nguy cơ này không quá cao (khoảng 1 – 2%) so với mục đích muốn có được bằng chứng tin cậy nhất^[3]. Thực tế cho thấy NIPT góp phần làm giảm tỷ lệ thực hiện test xâm lấn, đã vô tình khiến cơ hội để thực hành và huấn luyện kỹ năng thực hiện test này bị hạn chế. Nhiều bác sĩ lâm sàng quá đề cao NIPT, cho rằng nó có khả năng chẩn đoán tất cả bất thường di truyền^[4]. NIPT lại không thể dự báo kết cục thai kỳ ở giai đoạn sau, hoặc thay thế vai trò của siêu âm hình thái học ở tam cá nguyệt II. Những phát hiện bất thường di truyền ngoài phạm vi khảo sát lệch bội có giá trị tiên đoán dương thấp, do chúng không phổ biến trong cộng đồng có thể gây lo lắng không đáng có, hoặc ngược lại, gây can thiệp xâm lấn không cần thiết vốn là niềm tự hào của NIPT. Do đó, những đánh giá sâu hơn và tin cậy hơn trong tương lai sẽ dần định hình được phạm vi mà NIPT có thể vươn tới một cách chính thức^[3].

KẾT LUẬN

Thời điểm hiện tại có thể chưa thích hợp để áp dụng NIPT cho sàng lọc đầu tay đối với mọi

thai kỳ bởi rào cản lớn về chi phí và một phần vì sai sót kết quả dù là không đáng kể. Thay vào đó, để cân bằng giữa lợi ích giữa y khoa và hiệu quả kinh tế có thể áp dụng chiến lược từng bước với sử dụng các công cụ truyền thống như chốt chặn đầu tiên trước khi dùng đến NIPT. Nên nhớ rằng, đối với mỗi trường hợp cụ thể, cách tiếp cận phải được cá nhân hóa và sản phụ – người sử dụng dịch vụ – phải được thông tin đầy đủ về tất cả phương tiện mà họ có thể sử dụng để chính họ có thể quyết định lựa chọn. Trong tương lai, sự phát triển hơn nữa về kỹ thuật di truyền và chi phí hợp lý có thể đưa NIPT chính thức có một vai trò mới trong sàng lọc bất thường di truyền thai nhi nói chung và lệch bội nói riêng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Obstetricians R Co and Gynaecologists. Non-invasive prenatal testing for chromosomal abnormality using maternal plasma DNA. Scientific Impact Paper, 2014. 15.
2. Audibert F et al. No. 348-Joint SOGC-CCMG guideline: update on prenatal screening for fetal aneuploidy, fetal anomalies, and adverse pregnancy outcomes. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2017. 39(9); p. 805-817.
3. Gregg AR et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genetics in medicine, 2016. 18(10); p. 1056.
4. Bianchi DW and RW Chiu. Sequencing of circulating cell-free DNA during pregnancy. New England Journal of Medicine, 2018. 379(5); p. 464-473.
5. Obstetricians A Co and Gynecologists. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol, 2012. 120(6); p. 1532-4.
6. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, C, Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. Obstetrics and gynecology, 2016. 127(5); p. e123.
7. García-Pérez L et al. Cost-effectiveness of cell-free DNA in maternal blood testing for prenatal detection of trisomy 21, 18 and 13: a systematic review. The European Journal of Health Economics, 2018. 19(7); p. 979-991.
8. Xu Y et al. Cost-Effectiveness Analysis of Non-invasive Prenatal Testing for Down Syndrome in China. International journal of technology assessment in health care, 2019. 35(3); p. 237-242.

Khóa đào tạo

CÂU HỎI & PHÁC THẢO NGHIÊN CỨU lần 4

Giảng viên chính: PGS. TS. Đỗ Văn Dũng

Khách sạn Eastin Grand
Số 253 Nguyễn Văn Trỗi, Q. Phú Nhuận, TPHCM

Thứ bảy ngày 06 . 06 (từ 8:00 đến 16:30)
và sáng Chủ nhật ngày 07 . 06 . 2020 (từ 8:00 đến 11:30)

Văn phòng HOSREM
Số 90 Trần Đình Xu, P. Cô Giang, Q.1, TPHCM
hosrem@hosrem.vn, 0933.456.650



Quét mã QR
để tham khảo đầy đủ thông tin khóa đào tạo