

CÁC TIỀN BỘ CỦA SIÊU ÂM VÀ CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH TRONG SẢN PHỤ KHOA

- 04 Tiếp cận siêu âm hình thái học thai nhi ở tam cá nguyệt thứ nhất
BS. Võ Tá Sơn
- 12 Siêu âm tầm soát dị tật quý I thai kỳ
BS. Huỳnh Chính, BS. Nguyễn Việt Hùng, ThS. BS. Hà Tố Nguyên
- 19 Siêu âm bất thường thai trước 11 tuần
BS. Nguyễn Hải Đăng, BS. Võ Tá Sơn
- 27 Thai chậm tăng trưởng trong tử cung: những quan điểm và đồng thuận mới
BS. CKI Lâm Thị Ngọc Ánh, BS. CKI Nguyễn Anh Duy, ThS. BS. Hà Tố Nguyên
- 35 Cơ chế điều hòa mạch máu và siêu âm doppler ở thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung
BS. CKI Trần Thị Minh Châu
- 40 Vai trò của cộng hưởng từ trong chẩn đoán bất thường não thai nhi
BS. Nguyễn Thị Thu Trang, ThS. BS. Hà Tố Nguyên
- 49 Vai trò của siêu âm trong chẩn đoán Alpha Thalassemia
BS. CKI Trần Thế Hùng
- 52 Chẩn đoán trước sinh tật cằm nhỏ
BS. Tôn Thanh Tâm, BS. Võ Tá Sơn
- 57 Dấu hiệu “đường xếp chồng” (superimposed line sign – SLS) – một dấu hiệu siêu âm mới giúp chẩn đoán sớm chèn vòm khẩu cái ở thai
BS. CKI Lê Phước Hóa
- 59 Lựa chọn mô hình sàng lọc hội chứng Down trong giai đoạn chuyển giao NIPT
BS. Nguyễn Hoàng Long, ThS. BS. Hà Tố Nguyên
- 65 Vai trò của siêu âm trong chuyển dạ
BS. Nguyễn Thị Tuyết Hà, ThS. BS. Hà Tố Nguyên
- 70 Giá trị của siêu âm nhũ 3D tự động ABVS so với siêu âm nhũ 2D trong phát hiện bất thường tuyến vú tại Bệnh viện Phụ nữ TP Đà Nẵng
ThS. BS. Bùi Thị Như Quỳnh, ThS. BS. Võ Xuân Phúc, ThS. BS. Nguyễn Thị Thùy Trang
- 74 Siêu âm khảo sát khuyết sọ mở lấy thai theo đồng thuận Dephi 2019
BS. CKI Lê Tiểu My
- 78 Vai trò của siêu âm trong chẩn đoán u xơ tử cung và bệnh tuyến cơ tử cung
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 84 Cập nhật một số cơ chế bệnh sinh tiền sản giật
TS. BS. Trương Thị Linh Giang
- 89 U xơ cơ tử cung và thai kỳ
BS. Tô Mỹ Anh, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 92 Cập nhật bệnh lý cổ tử cung liên quan đến chức năng sinh sản
Hồ Ngọc Lan Nhi, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 96 Sử dụng thuốc lá điện tử và sức khỏe sinh sản
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 100 Đáp án ca lâm sàng liên quan đến nhóm máu Rhesus âm ở phụ nữ có thai
Nhóm bác sĩ bệnh viện Mỹ Đức / GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng

Journal Club

- 103 Tiếp cận xử trí thai chết lưu (Đồng thuận của Hội Sản Phụ khoa Mỹ)
- 106 Ối vỡ trước chuyển dạ (Khuyến cáo thực hành của Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ)
- 108 Cập nhật Cytomegalovirus và thai kỳ từ Hướng dẫn của ISUOG 2020

Mời viết bài Y học sinh sản



Y học sinh sản tập 57 – Quý I/2021
Chủ đề “Thai lạc chỗ”
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2020



Y học sinh sản tập 58 – Quý II/2021
Chủ đề “Thai kỳ và các bệnh lý nội tiết, chuyển hóa”
Vui lòng nộp bài trước 28/02/2021

Hội viên liên kết
Bạch kim năm 2020



Hội viên liên kết
Vàng năm 2020



LỰA CHỌN MÔ HÌNH SÀNG LỌC HỘI CHỨNG DOWN TRONG GIAI ĐOẠN CHUYỂN GIAO NIPT

BS. Nguyễn Hoàng Long¹, ThS. BS. Hà Tố Nguyên²

¹Đại học Y Dược Huế, ²Bệnh viện Từ Dũ

TỔNG QUAN VỀ SÀNG LỌC HỘI CHỨNG DOWN

Giới thiệu về hội chứng Down

Hội chứng Down (Trisomy 21) là rối loạn nhiễm sắc thể (NST) thường gặp nhất do thừa toàn bộ hoặc một phần của NST số 21 trong bộ NST với tần suất khoảng 1/700 trẻ sinh ra^[1,2].

Biểu hiện lâm sàng rõ rệt nhất ở những người mắc hội chứng Down là vẻ ngoài đặc trưng và sự chậm phát triển tinh thần^[6]. Về mặt cấu trúc, có 64% trường hợp có ít nhất một bất thường bẩm sinh nặng. Trong đó, bất thường tim chiếm tỷ lệ cao nhất với 44%. Ngoài ra có thể kể đến các bất thường khác như bất thường hệ tiêu hóa (6%), bất thường hệ xương khớp (5%), hệ tiết niệu, hệ hô hấp... Trong số các bất thường tim bẩm sinh, thường gặp nhất là kênh nhĩ thất (30%), kế tiếp là thông liên nhĩ (25%), thông liên thất (22%), tồn tại ống động mạch (5%), hẹp eo động mạch chủ (5%) và tứ chứng Fallot (3%)^[3]. Như vậy, có gần 1/3 trường hợp trẻ mắc hội chứng Down không có bất thường về cấu trúc.

Tuổi thọ trung bình của người mắc hội chứng Down cũng tăng lên, ví dụ như ở Hoa Kỳ, từ 25 tuổi vào năm 1983 lên 49 tuổi vào năm 1997. Tương tự, tỷ lệ tử vong chu sinh cũng có chiều hướng giảm (từ 7,07% năm 1992 xuống 4% năm 2003, tại Hà Lan). Có thể lý giải cho việc này là khả năng điều trị, sửa chữa các bất thường bẩm sinh ngày càng tiến bộ, đặc biệt là các trường hợp phẫu thuật/can thiệp tim bẩm sinh và bất thường đường tiêu hóa^[4]. Cùng với đó, nhiều người mắc hội chứng Down đã và đang trở thành những người nổi tiếng trong cộng đồng xã hội,

họ là nghệ sĩ, diễn viên và cả chính trị gia như Angela Bachiller^[5]. Điều này đặt ra cho chúng ta có cái nhìn khách quan hơn về hội chứng Down và do đó việc lựa chọn có thực hiện sàng lọc/chẩn đoán/xử trí hội chứng Down tùy thuộc vào tình hình mỗi quốc gia và đặc biệt là nguyện vọng của từng cặp vợ chồng.

Sàng lọc hội chứng Down

Sàng lọc hội chứng Down là một phương thức để xác định nhóm thai kỳ nguy cơ cao mắc hội chứng Down, cần phân biệt với xét nghiệm chẩn đoán (sinh thiết gai nhau, chọc ối...) để có thể cho biết chính xác thai nhi có mắc hội chứng Down hay không. Sàng lọc hội chứng Down bắt đầu hình thành từ những năm 1970, khi các nhà khoa học nhận ra rằng tỷ lệ thai nhi mắc hội chứng Down tăng theo tuổi mẹ, đặc biệt là trên 35 tuổi. Hơn 10 năm sau đó, phương thức sàng lọc chủ yếu là sự kết hợp xét nghiệm sinh hóa máu trong quý II của thai kỳ. Từ những năm 1990, sàng lọc hội chứng Down được chuyển dịch về quý I bằng sự kết hợp giữa siêu âm đo độ mờ da gáy và các chất sinh hóa máu mẹ. Những năm gần đây đánh dấu sự ra đời và phát triển mạnh mẽ của sàng lọc trước sinh không xâm lấn (Non Invasive Prenatal Test). Phương pháp sàng lọc này thực sự đã tạo ra một bước ngoặt to lớn cho việc sàng lọc trước sinh, đặc biệt là hội chứng Down cho hiện tại và đầy hứa hẹn trong tương lai^[6].

Sàng lọc các bất thường nhiễm sắc thể thường gặp (bao gồm hội chứng Down) đã trở thành một trong những bước chăm sóc thai kỳ thường quy của đa số các nước trên thế giới. Nhiều nước đã

đưa sàng lọc này vào chương trình chăm sóc y tế quốc gia (ví dụ Anh, Mỹ, Hà Lan...) được bảo hiểm chi trả toàn bộ chi phí. Tuy vậy, ở một số nước, đặc biệt là các nước đang phát triển và các nước nghèo, khi nguồn lực kinh tế quốc gia không thể chi trả toàn bộ, thai phụ vẫn phải tự lựa chọn phương thức sàng lọc phù hợp nhất với điều kiện kinh tế, hoàn cảnh cá nhân và sự có sẵn các phương thức sàng lọc tại địa phương mình.

Trước khi thực hiện sàng lọc, nhân viên y tế cần phải đảm bảo rằng thai phụ đã có kiến thức cơ bản về hội chứng Down; hiểu được ưu/nhược điểm của từng phương thức và thời điểm sàng lọc, để thai phụ có cái nhìn tổng quát và khách quan về sàng lọc hội chứng Down.

XÉT NGHIỆM KẾT HỢP (COMBINED TEST)

Vào đầu những năm 1990, việc sàng lọc hội chứng Down được chuyển về thực hiện ở quý I của thai kỳ với sự kết hợp giữa siêu âm đo độ mờ da gáy (Nuchal Translucency – NT) và các xét nghiệm sinh hóa máu mẹ (PAPP-A và free β -hCG), được thực hiện từ thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày, được gọi là **xét nghiệm kết hợp (Combined test)**.

Độ mờ da gáy

Từ năm 1866, Langdon Down đã mô tả những người mắc hội chứng Down thường có da vùng gáy dày. Năm 1992, Kypros Nicolaides đã lần đầu tiên mô tả hình ảnh tích tụ dịch phía sau gáy của thai nhi trên siêu âm ở những thai nhi mắc hội chứng Down nhiều hơn so với bình thường, ở trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ. Độ mờ da gáy không chỉ đơn thuần được sử dụng trong sàng lọc hội chứng Down, đây còn là dấu chỉ điểm cho rất nhiều bất thường nặng khác. Da gáy dày còn liên quan đến dị tật tim bẩm sinh, bất thường cấu trúc và các hội chứng di truyền^[7].

Thời điểm tốt nhất để đo độ mờ da gáy là từ 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày. Tương ứng với chiều dài đầu mông của thai nhi (CRL) từ 45 mm đến 84 mm. Độ mờ da gáy có thể đo bằng siêu âm đường bụng hoặc đường âm đạo và đều



Hình 1. Hình ảnh đo độ mờ da gáy trên siêu âm quý I.

cho kết quả như nhau. Độ chính xác khi đo độ mờ da gáy phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm, kiến thức và kỹ năng của người làm siêu âm. Vì vậy, để đảm bảo tính chính xác và giảm thiểu dương tính giả, âm tính giả, chúng tôi khuyến cáo những người làm siêu âm cần tuân thủ các tiêu chuẩn trên siêu âm để đo độ mờ da gáy.

Người làm siêu âm nên tham gia học và lấy các chứng chỉ trực tuyến của tổ chức Fetal Medicine Foundation (FME, Vương quốc Anh) về sàng lọc quý I và thực hành đo độ mờ da gáy cũng như các dấu chỉ điểm mới trên siêu âm.

Chỉ số sinh hóa (PAPP-A và free β -hCG) *Pregnancy associated plasma protein A* (PAPP-A)

PAPP-A là một hormone được tiết ra từ lá nuôi hợp bào và màng rụng của bánh nhau, có tác dụng kích hoạt sinh học các yếu tố tăng trưởng tương tự insulin (IGF), hỗ trợ quá trình xâm nhập của tế bào nuôi, chuyển hóa Glucose và vận chuyển acid amin trong bánh nhau. Ngoài ra, PAPP-A còn được tìm thấy ở một số tế bào buồng trứng, nguyên bào sợi, nguyên bào xương và tế bào cơ trơn mạch máu.

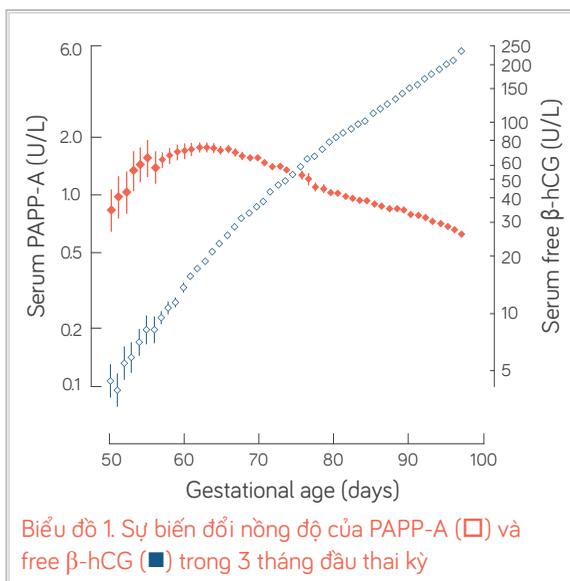
Trong thai kỳ bình thường, nồng độ PAPP-A trong máu mẹ tăng theo tuổi thai cho đến cuối thai kỳ. Nồng độ PAPP-A giảm thường liên quan đến bất thường chức năng bánh nhau. Nồng độ PAPP-A giảm trong những trường hợp thai có bất thường nhiễm sắc thể số 21, 18, 13^[10]. Ngoài ra, nồng độ PAPP-A thấp là một dấu chỉ điểm tăng nguy cơ thai chậm tăng trưởng trong tử cung, tăng huyết áp thai kỳ, tiền sản giật, sinh non^[8].

Free Beta Human chorionic gonadotropin (free β -hCG)

Human chorionic gonadotropin (hCG) là hormone thai kỳ được tiết ra từ nhau thai có chức năng bảo vệ và duy trì thai kỳ.

Trong hội chứng Down, do sự bất thường trong quá trình phát triển mà bánh nhau không “trưởng thành” tương ứng với tuổi thai, dẫn đến bánh nhau tiếp tục chế tiết một lượng lớn hCG. Một nghiên cứu phân tử sinh học ở nguyên bào nuôi trisomy 21 có sự gia tăng đột biến β -hCG mRNA, trong khi chỉ tăng nhẹ α -hCG mRNA^[9]. Điều này lý giải cho việc nồng độ hCG, đặc biệt là β -hCG huyết thanh mẹ tăng cao (do tăng sản xuất và chế tiết từ bánh nhau) trong hội chứng Down và đó cũng là cơ sở để sử dụng free β -hCG trong sàng lọc.

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy có mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ PAPP-A và free β -hCG huyết thanh với các bất thường nhiễm sắc thể nói chung và hội chứng Down nói riêng. Tuy nhiên, nồng độ của những hormone này bị ảnh hưởng bởi tuổi thai và các đặc tính của mẹ, như chủng tộc, cân nặng, tình trạng hút thuốc, các biện pháp hỗ trợ sinh sản cũng như phụ thuộc vào loại máy và chất làm xét nghiệm. Vì vậy, để chuẩn hóa các giá trị này trước khi đưa vào mô hình sàng lọc, các chỉ số này sẽ được chuyển đổi sang “Bội số của trung vị” (MoM).



Bội số của trung vị (MoM) được tính bằng cách chia nồng độ của chất xét nghiệm được với giá trị trung vị tương ứng với tuổi thai của cộng đồng. Hay nói cách khác, MoM phản ánh mối tương quan giữa giá trị nồng độ chất xét nghiệm của một thai phụ với trung vị của quần thể ở cùng tuổi thai. Ở thai kỳ bình thường, bội số trung vị trung bình của cả PAPP-A và free β -hCG được cho là 1,0 MoM. Đối với hội chứng Down, trung bình của free β -hCG là 2,0 MoM và PAPP-A là 0,5 MoM^[10]. (Biểu đồ 1)

Sàng lọc hội chứng Down bằng xét nghiệm kết hợp (combined test)

Theo Nicolaides, xét nghiệm kết hợp có giá trị sàng lọc cao hơn các phương thức sàng lọc bằng sinh hóa khác trong quý I và quý II, với tỷ lệ phát hiện vào khoảng 90% (85 – 95%) và tỷ lệ dương tính giả là 5% (tại ngưỡng nguy cơ cao 1/100). Trong đó, nếu kết hợp combined test và các dấu ấn mới trên siêu âm (xương mũi, dòng chảy qua van 3 lá và ống tĩnh mạch) có thể nâng tỷ lệ phát hiện lên đến 93 – 96% với tỷ lệ dương tính giả chỉ còn 2,5%. Mô hình kết hợp giữa combined test và quadruple test (quý II) không còn được sử dụng (tỷ lệ phát hiện là 90 – 94%^[6]).

Thai phụ chỉ có thể có một kết quả sàng lọc, theo phương pháp có giá trị cao nhất mà cơ sở y tế đó có thể làm được (Bảng 1). Nếu thai phụ đã có kết quả sàng lọc nguy cơ thấp theo combined test ở quý I, không đề nghị làm thêm sàng lọc bằng huyết thanh ở quý II (có giá trị thấp hơn).

Việc lựa chọn ngưỡng nguy cơ cao của hội chứng Down (hay bất thường nhiễm sắc thể khác nói chung) phụ thuộc vào chính sách, điều kiện của mỗi quốc gia. Quyết định này dựa trên nền tảng là sự cân bằng của số lượng thai phụ nguy cơ cao, xét nghiệm xâm lấn cần làm và số trường hợp được phát hiện.

Theo Viện Sức khỏe và Chăm sóc chất lượng cao NICE – UK (National Institute for Health and Care Excellence), những sản phụ có nguy cơ hội chứng Down $\geq 1/150$ được xác định là nhóm nguy cơ cao. Tổ chức FMF lựa chọn

ngưỡng $\geq 1/100^{[14]}$, trong khi nhiều cơ sở y tế tại Việt Nam đang sử dụng ngưỡng $\geq 1/250$.

Dựa trên kết quả nghiên cứu của Santorum năm 2017^[10] và thực trạng dân số, tỷ lệ sinh tại Việt Nam hiện nay, chúng tôi lập bảng so sánh kết quả sàng lọc Combined test (Bảng 2).

Với ngưỡng $\geq 1/250$ mà nhiều cơ sở y tế Việt Nam đang sử dụng, tỷ lệ phát hiện hội chứng Down sẽ là 93% và 6% sản phụ tham gia sàng lọc sẽ được xác định nguy cơ cao. Với số lượng

hội chứng Down trung bình được sinh ra mỗi năm ở Việt Nam khoảng 1.941 trường hợp và trong điều kiện lý tưởng nhất, chúng ta có thể phát hiện được khoảng 1805 trường hợp và bỏ sót 136 trường hợp. Để có được kết quả đó, có khoảng 114.516 thai phụ sẽ có kết quả sàng lọc nguy cơ cao và được đề nghị làm xét nghiệm xâm lấn. Nếu tất cả nhóm thai phụ này chấp nhận làm xét nghiệm chẩn đoán thì tỷ lệ sảy thai sau thủ thuật sẽ dao động từ 1.145 đến 11.452

Bảng 1. Giá trị các phương pháp sàng lọc hiện nay (ngoại trừ NIPT)

Phương thức sàng lọc	Tỷ lệ phát hiện (%)	Tỷ lệ dương tính giả (%)
Tuổi mẹ	30	5
Quý I thai kỳ		
Tuổi mẹ + fetal NT	75 - 80	5
Tuổi mẹ + free β -hCG và PAPP-A	60 - 70	5
Tuổi mẹ + NT + free β -hCG và PAPP-A (combined test)	85 - 95	5
Combined test + xương mũi/dòng máu qua van 3 lá/ống tĩnh mạch	93 - 96	2,5
Quý II thai kỳ		
Tuổi mẹ + AFP, hCG (double test)	55 - 60	5
Tuổi mẹ + AFP, free β -hCG (double test)	60 - 65	5
Tuổi mẹ + AFP, hCG, uE3 (triple test)	60 - 65	5
Tuổi mẹ + AFP, free β -hCG, uE3 (triple test)	65 - 70	5
Tuổi mẹ + AFP, hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	65 - 70	5
Tuổi mẹ + AFP, free β -hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	70 - 75	5
Tuổi mẹ + NT + PAPP-A (11-13 weeks) + quadruple test	90 - 94	5

Bảng 2. Kết quả sàng lọc hội chứng Down tùy theo ngưỡng nguy cơ Combined test

COMBINED TEST					
Ngưỡng	Kết quả sàng lọc		Số liệu ước lượng tại Việt Nam		
	Tỷ lệ phát hiện	Tỷ lệ nguy cơ cao	Số lượng phát hiện	Số lượng bỏ sót	Số lượng nguy cơ cao
$\geq 1/10$	73%	1%	1.417	524	19.410
$\geq 1/100$	90%	5%	1.747	194	97.048
$\geq 1/250^{**}$	93%	6%	1.805	136	114.516
$\geq 1/500$	96%	13%	1.863	78	252.324
$\geq 1/1.000$	98%	20%	1.902	39	388.191
$\geq 1/3.500$	99%	40%	1.922	19	776.382
$\geq 1/6.500$	99,5%	54%	1.931	10	1.048.116

* Dân số Việt Nam (n): 97047774 (<https://www.worldometers.info/world-population/vietnam-population/>).

* Tỷ lệ sinh: 0,020 (<https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN?locations=VN>).

* Số lượng thai kỳ (1 năm): 1.940.955.

* Tỷ lệ hội chứng Down: 0,001^[1]

* Số lượng hội chứng Down (1 năm): 1.941.

** Stenhouse et al. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. Prenatal Diagnosis, (2004) 24(10), 774-780.^[17]

trường hợp (tỷ lệ sảy thai do thủ thuật 0,1% – 1%) so với số lượng hội chứng Down được phát hiện là 1.805 trường hợp.

XÉT NGHIỆM TRƯỚC SINH KHÔNG XÂM LẤN

Trong những năm gần đây, sự ra đời của xét nghiệm trước sinh không xâm lấn (Non Invasive Prenatal Test – NIPT / Non Invasive Prenatal Screening) thực sự một lần nữa tạo ra cuộc cách mạng trong việc sàng lọc các bất thường nhiễm sắc thể nói chung và hội chứng Down nói riêng trước sinh.

Năm 1997, Dennis Lo đã phát hiện những mảnh DNA tự do của thai và nhau thai trong tuần hoàn của mẹ, theo một nghiên cứu được công bố trên Lancet^[11]. Từ đó, hàng loạt nghiên cứu đã được công bố về giá trị của DNA thai tự do trong máu mẹ và đến năm 2011, NIPT đã bắt đầu được sử dụng để sàng lọc các bất thường nhiễm sắc thể thường gặp^[12]. Hiện nay, NIPT không chỉ được sử dụng để sàng lọc bất thường nhiễm sắc thể, mà còn được dùng để sàng lọc các hội chứng vi mất đoạn (DiGeorge, Prader-Willi), các bất thường đơn gen, xác định giới tính, nhóm máu Rh^[13]. DNA tự do của thai nhi có thể tìm thấy trong huyết thanh của mẹ từ tuần thứ 5 – 7, tăng dần đến tuần thứ 10 và duy trì cho đến hết thai kỳ. Vì vậy NIPT có thể được thực hiện từ tuần thứ 10 của thai kỳ trở đi.

Theo một nghiên cứu tổng hợp của M.Gil năm 2017 từ kết quả 30 nghiên cứu về giá trị của NIPT trong sàng lọc hội chứng Down cho thấy tỷ lệ phát hiện dao động từ 94,4% đến 100% với tỷ lệ dương tính giả từ 0% đến 0,94%. Tổng hợp các kết quả trên cho thấy tỷ lệ phát hiện của NIPT với hội chứng Down là 99,7% (KTC 95%, 99,1 – 99,9%) và tỷ lệ dương tính giả là 0,04% (KTC 95%, 0,02 – 0,07%)^[14]. Điều đó cho thấy NIPT có giá trị vượt trội hơn so với combined test (90%) đơn thuần hoặc kết hợp thêm các marker siêu âm ở quý I (93 – 96%) trong sàng lọc hội chứng Down.

Rào cản lớn nhất hiện nay để có thể sử dụng

NIPT một cách rộng rãi là vấn đề tài chính. Theo chúng tôi, sự thay thế hoàn toàn các phương pháp sàng lọc hội chứng Down hiện tại bằng NIPT chỉ còn là vấn đề thời gian, khi giá thành dù đang ở mức cao nhưng đang trên đà giảm mạnh. Hiện nay, một số nước phát triển và có hệ thống bảo hiểm y tế tốt, ví dụ như Hà Lan, NIPT đã được sử dụng cho tất cả các thai phụ hoàn toàn miễn phí^[15]. Tuy nhiên, đây vẫn là một thách thức với đa số các nước trên thế giới. Vì vậy, trong giai đoạn chuyển giao giữa combined test và NIPT, sự ra đời của mô hình sàng lọc liên tiếp (contingent NIPT) để có thể tăng hiệu quả sàng lọc nhưng vẫn cân đối về mặt tài chính^[9].

Nicolaidis (2017) đã đưa ra một chiến lược sàng lọc liên tiếp (contingent NIPT) dựa trên kết quả sàng lọc combined test: nguy cơ rất cao ($\geq 1/10$): đề nghị làm xét nghiệm xâm lấn; nguy cơ trung bình (1/11 đến 1/1.000): đề nghị làm NIPT; nguy cơ thấp ($> 1/1.000$): không làm thêm xét nghiệm^[9]. Trong nhóm thai phụ nguy cơ cao ($\geq 1/10$) sẽ gồm 80% trường hợp bất thường nhiễm sắc thể số 21, 18 và 13; 90% trường hợp Turner; 85% triploidy và $> 30%$ các bất thường nhiễm sắc thể khác^[10]. Với chiến lược sàng lọc kết hợp này, có thể phát hiện được 98% trường hợp hội chứng Down và giảm tỷ lệ làm thủ thuật xâm lấn xuống dưới 1%^[9]. (Sơ đồ 1)

Về mặt kinh tế, theo một nghiên cứu của Zang (2019), khi so sánh 3 mô hình sàng lọc: đơn thuần dựa vào sinh hóa, mô hình sàng lọc liên tiếp và sử dụng NIPT toàn bộ, cho thấy rằng mô hình liên tiếp có hiệu quả về kinh tế nhất đối với mỗi trường hợp hội chứng Down được phát hiện^[16]. (Bảng 3)

Dựa trên kết quả nghiên cứu của Nicolaidis (2017), chúng tôi phân tích giá trị của mô hình sàng lọc liên tiếp này đối với tình hình ở Việt Nam như ở bảng 4.^[10]

Như vậy có thể thấy rằng trong mô hình sàng lọc liên tiếp (contingent NIPT) việc lựa chọn ngưỡng nguy cơ cao là $\geq 1/10$ hay $\geq 1/100$ và ngưỡng nguy cơ trung bình là 1/10 – 1/1.000 hay

Bảng 3. So sánh chi phí theo từng phương thức sàng lọc hội chứng Down

Mô hình	Số trường hợp phát hiện	Chi phí trung bình cho cả thai kỳ	Chi phí trung bình cho mỗi trường hợp phát hiện	Chi phí trung bình dài hạn
Sinh hóa đơn thuần	74	4.869.625	67.395	16.549.322
Contingent NIPT	108	5.082.323	47.210	14.314.449
NIPT	117	14.555.015	124.076	23.125.234

* Đơn vị: Dollar Mỹ

Bảng 4. Kết quả sàng lọc trong mô hình liên tiếp (contingent NIPT)

BƯỚC 1 - COMBINED TEST					
Kết quả sàng lọc			Số liệu ước lượng tại Việt Nam		
Ngưỡng	Tỷ lệ phát hiện	Tỷ lệ nguy cơ cao	Số lượng phát hiện	Số lượng bỏ sót	Số lượng nguy cơ cao
≥ 1/10	73%	1%	1.417	524	19,410
≥ 1/100	90%	5%	1.747	194	97,048
≥ 1/500	96%	13%	1.863	78	252,324
≥ 1/1.000	98%	20%	1.902	39	388,191
BƯỚC 2 - NIPT					
Ngưỡng	Số lượng thai phụ làm NIPT	Số lượng hội chứng Down	Số lượng hội chứng Down phát hiện	Số lượng bỏ sót của bước 2	Số lượng hội chứng Down bị bỏ sót sau 2 bước
1/1.000 - 1/10	368.782	485,2	483,3	1,5	39
1/1.000 - 1/100	291.143	155,3	154,7	0,5	39
1/500 - 1/10	232.915	446,4	444,6	1,3	79
1/500 - 1/100	155.276	116,5	116,0	0,3	78

1/100 – 1/1.000 đều cho kết quả sàng lọc (dựa trên số trường hợp được phát hiện/bỏ sót) tương tự nhau. Điều này giải thích cho việc Nicolaides (FMF) chọn ngưỡng nguy cơ cao là $\geq 1/10$ thay vì $\geq 1/100$, vì sẽ giúp giảm số lượng thai phụ nguy cơ cao sau bước 1 từ 5% xuống còn 1%, giúp giảm số lượng làm thủ thuật xâm lấn và vẫn đảm bảo hiệu quả sàng lọc.

KẾT LUẬN

Dựa trên tình hình thực tế tại Việt Nam hiện nay, chúng tôi đưa ra khuyến nghị về thực hiện sàng lọc hội chứng Down trong giai đoạn chuyển tiếp từ combined test sang NIPT:

– Đối với những cơ sở y tế chưa có khả năng làm NIPT và/hoặc thai phụ không đủ khả năng chi trả cho NIPT, có thể tiếp tục sàng lọc bằng combined test. Cần lưu ý chọn ngưỡng nguy cơ cao: nếu $\geq 1/250$ so với $\geq 1/100$ thì tỷ lệ phát hiện hội chứng Down chỉ tăng 3% từ 90% đến

93% (thêm 58 trường hợp được phát hiện trong toàn dân số Việt Nam) nhưng lại có thêm 19,410 thai phụ (1%) có nguy cơ cao và có thể phải làm thủ thuật xâm lấn.

– Với cơ sở y tế có khả năng làm NIPT và thai phụ đủ khả năng chi trả NIPT, có thể đề nghị làm NIPT ngay từ đầu (DR 99,7%; FPR 0,04%).
– Đối với cơ sở y tế có khả năng làm NIPT và thai phụ cân nhắc có thể chi trả cho NIPT, có thể đề nghị làm mô hình sàng lọc liên tiếp (contingent NIPT): Combined test $\geq 1/10$: thủ thuật xâm lấn, Combined test: 1/10 – 1/1.000: NIPT (DR 98%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, Anderson P, Mason CA, Collins JS, Kirby RS, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010, 88:1008–1016.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. (8 October 2016). 'Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015'. Lancet. 388 (10053): 1545–1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6. PMC 5055577. PMID 27733282.

Mời xem tiếp
ở trang 73

sự chênh lệch lớn trong khi đối với 3D lại khá tương đồng. Điều này có thể giải thích do số mẫu nghiên cứu chênh lệch, tuy nhiên một thực tế ở đây là đa số người bệnh đi khám khi kích thước khối u đã lớn, người dân chưa có thói quen đi khám sức khỏe định kỳ.

Chúng tôi cũng nghiên cứu giá trị của dấu hiệu co kéo mô tuyến vú xung quanh trên mặt cắt coronal của các khối u đặc (nhân xơ vú, ung thư) phát hiện trên 3D ABVS. Trong 17 trường hợp ung thư vú phát thì 15 trường hợp có hình ảnh co kéo mô tuyến vú xung quanh trên mặt cắt coronal, 2 trường hợp không có hình ảnh này. Trong 367 trường hợp nhân xơ vú, không có trường hợp nào có hình ảnh co kéo này. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tương tự với nghiên cứu của tác giả Lin Chen và cộng sự 2013^[5] thực hiện trên 219 khối u vú ở 175 bệnh nhân, kết quả là hình ảnh co kéo và viền tăng âm quanh khối u trên mặt cắt coronal có sự khác biệt ý nghĩa giữa u lành và u ác tính. Trong nghiên cứu này chúng tôi không tính được độ nhạy và độ đặc hiệu của từng phương thức siêu âm nhưng chúng tôi khảo sát được mức độ phù hợp giữa kết quả hình ảnh trên siêu âm với kết quả giải phẫu bệnh giữa 2 nhóm thông qua hệ số Kappa. Mức độ tương đồng giữa hình ảnh siêu âm 2D và kết quả giải phẫu bệnh là chặt chẽ với

Kappa = 0,763 (0,61 – 0,80). Đối với nhóm siêu âm 3D ABVS, với Kappa = 0,943 (0,81 – 1,00) mức độ tương đồng là hầu như hoàn toàn. Điều này cho thấy siêu âm 3D ABVS có độ chính xác cao hơn siêu âm 2D trong việc định hướng u lành hay ác tính.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy hệ thống siêu âm quét khối vú 3D ABVS tỏ ra tương đối ưu thế hơn so với siêu âm vú 2D trong việc tầm soát phát hiện tổn thương tuyến vú, đồng thời có giá trị cao trong việc xác định bản chất tổn thương lành tính hay ác tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Berg WA (2004), Supplemental screening sonography in dense breasts, *Radiologic Clinics of North America*, 42 (5), 845 – 851.
- Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M, et al. (2008), Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer, *Journal of the American Medical Association*, 299, 2151 - 2163
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. (2007), Mammographic density and the risk and detection of breast cancer, *The New England Journal of Medicine*, 356, 227 - 236.
- Chang JM, Moon WK, Cho N, Park JS, Kim SJ (2011), Radiologists' performance in the detection of benign and malignant masses with 3 D automated breast ultrasound (ABUS), *European Journal Radiology*, 78, 99 – 103.
- Chen L, Chen Y, Diao XN et al (2013), Comparative study of automated breast 3-D ultrasound and handheld B-mode ultrasound for differentiation of benign and malignant breast masses, *Ultrasound in Medicine and Biology*, 139(10), 1735 – 1742.
- Danny R, Youlden, Susanna M, Cramb, Cheng Har Yip, Peter D. Baade (2014), Incidence and mortality of female breast cancer in the AsiaPacific region, *Cancer Biology Medicine*, 11:101 - 115.
- Schmidt MM, Powers KJ (2011), Breast imaging: Screening and evaluation, *Clinical Obstetric Gynecology*, 54, 103 – 109
- The Global Cancer Observatory, March 2019.
- Woo Jung Choi, Joo Hee Cha, Cha*, Hak Hee Kim (2014), Comparison of Automated Breast Volume Scanning and HandHeld Ultrasound in the Detection of Breast Cancer: an Analysis of 5,566 Patient Evaluations, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 15 (21), pp. 9101 - 9105.
- Wojcinski S, Farrok A, Hille U, Wiskirchen J, Gyaopong S, Soliman AA et al (2011), The automated breast volume scanner (ABVS): Initial experiences in lesion detection compared with conventional handheld B-mode ultrasound: A pilot study of 50 cases, *International Journal of Women's Health*, 3, 337 – 346.

➡ Tiếp theo
trang 64

LỰA CHỌN MÔ HÌNH SÀNG LỌC HỘI CHỨNG DOWN TRONG GIAI ĐOẠN CHUYỂN GIAO NIPT

- C. Stoll et al. *European Journal of Medical Genetics* 2015; 58: 674–680.
- Michel E. Weijerman and J. Peter de Winter. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010; 169:1445–1452. DOI 10.1007/s00431-010-1253-0.
- https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_people_with_Down_syndrome.
- Kypros H. Nicolaidis. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011; 31: 7–15.
- Snijders, Rosalinde; Smith, Eric The role of fetal nuchal translucency in prenatal screening, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*; December. 2002; 14(6): 577–85.
- Gagnon A, Douglas RW. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008; 30(10):918–32.
- Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, Gil MM, Wright D. First-Trimester Contingent Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Biomarkers and Maternal Blood Cell-Free DNA Testing. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2013; 35(3): 185–192. doi:10.1159/000356066
- Santorom M, Wright D, Syngelaki A, Karagiorgi N, Nicolaidis KH Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017; 49(6): 714–720. doi:10.1002/uog.17283.
- Romero R. A Profile of Dennis Lo, DM, DPhil, FRCP, FRCPath, FRS. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):371–378. doi:10.1016/j.ajog.2018.01.027.
- Allyse M, Minear M, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A, Chandrasekharan S. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health*. 2015; 7:113–126. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S67124>.
- Skrzypek H, Hui L (2017). Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017; 42: 26–38. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.02.007
- Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017; 50(3): 302–314. doi:10.1002/uog.17484
- Bakkeren IM, Kater-Kuipers A, Bunnik EM, et al. Implementing non-invasive prenatal testing (NIPT) in the Netherlands: An interview study exploring opinions about and experiences with societal pressure, reimbursement, and an expanding scope. *J Genet Couns*. 2019;00:1-10. <https://doi.org/10.1002/jgc.4.1188>.
- Zhang W, Mohammadi T, Sou J, & Anis AH. Cost-effectiveness of prenatal screening and diagnostic strategies for Down syndrome: A microsimulation modeling analysis. *PLOS ONE*. 2019; 14(12), e0225281. doi:10.1371/journal.pone.0225281.
- Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenatal Diagnosis*. 2004; 24(10), 774–780. doi:10.1002/pd.980.