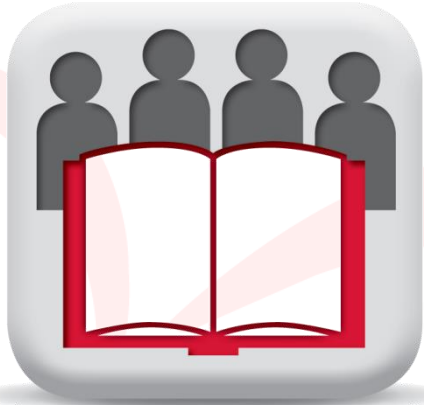


UOG Journal Club: December 2015

颈部透明层厚度增加、染色体核型正常的胎儿基因芯片的系统性回顾
和荟萃分析

M. Grande, F.A.R. Jansen, Y.J. Blumenfeld, A. Fisher, A.O. Odibo,
M.C. Haak and A. Borrell

Volume 46, Issue 6; Date: December, pages 650–658



Journal Club slides prepared by Dr Maddalena Morlando
(UOG Editor for Trainees)

Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

Grande et al., UOG 2015

- 颈部透明层（NT）厚度增加、染色体核型正常的11-13周胎儿，其遗传综合征或神经发育迟缓风险尚未得知。
- 基因芯片可检测到传统的染色体核型分析无法检测到的拷贝数变异（CNVs）。
- 基因芯片无法常规检测单基因遗传病，只有最常见的疾病之一才能被检测出。（22q11 缺失综合征）
- 既往只有一小部分关于产前基因芯片的研究关注了染色体核型正常、NT厚度增加的胎儿。另外，很多关于NT增厚胎儿的CNVs报道都是来源于病例报道。

Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

Grande et al., UOG 2015

目的

这个荟萃分析的目的，是利用基因芯片筛查NT增厚、染色体核型正常胎儿的**CNVs**的变异数，从而为临床产前诊断提供帮助。

Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

Grande et al., UOG 2015

方法 – 文献搜索

- 2009.1-2015.1期间PRISMA上的综述
- 系统性搜索关于NT增厚或水囊瘤的胎儿基因芯片的相关研究 (NT增厚定义为: $NT \geq 3.5\text{mm}$, 该诊断标准与正常人群的99th相对应)
- 搜索词汇及其相关词汇, 包括: 'fetal' or 'prenatal', 'nuchal translucency' or 'cystic hygroma' or 'ultrasound anomaly', 'array comparative genomic hybridization' or 'copy number variants'。
- 没有语言限制

Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

Grande et al., UOG 2015

方法 – 研究筛选

- 只研究有超声诊断异常的产前胎儿基因芯片的原始文章才会全文回顾分析
- 剔除用传统的基因组筛查、基因组杂交（**CGH**）技术的病例报道及研究
- 由于核型分析理论上可以检测到**>5Mb**的基因失衡，所以在测基因芯片前没有使用核型分析的研究剔除
- 诊断标准、芯片分析数据、超声诊断结果（单独**NT**及相关异常指标）和**CNVs**变异结果均需要记录

Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

Grande et al., UOG 2015

信息库、信息搜索及研究筛选

在 PubMed, Ovid MEDLINE and Web of Science 平台搜索
2009.1– 2015.1 ($n = 529$ 标题)

根据标题、摘要剔除 ($n = 472$)

- 病例分析
- 技术而不是分析
- 出生后样本
- 无基因分析

文章回顾 ($n = 57$)

剔除 ($n = 40$)

- 综述/观点
- NT/CH 增加组无描述
- 整体数据无法使用
- 人群重叠

NT 或 CH 增加胎儿的测序文章 ($n = 17$)

- 部分研究伴随多重畸形 ($n = 14$)
- 关注于 NT 或 CH 增加的胎儿测序 ($n = 3$)

Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

Grande et al., UOG 2015

方法 – 数据分析

- 在每个产前系列中，基因芯片增量部分是指核型分析以外的数据。
- 病例分层标准是根据NT单独增大抑或伴随其他异常。
- 用合并差率去检测整体、分层的基因芯片数据，建立森林图、漏斗图（95% CI）
- 异质性有统计学意义 Cochran's Q test with $P < 0.1$ or $I^2 > 30\%$ ，在此基础上应用随机效应模型
- 用漏斗图评估文献偏倚性。
- 用 QUADAS-2 checklist 评估质量。
- 每个研究的致病CNVs以及VOUS 变异的报导率分别记录。

Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

Grande et al., UOG 2015

结果 – 包含17个研究

NT 截断值:

- 9个研究中有8个定义 3.5mm，一个定义3mm

原始研究的纳入标准:

- 3 个研究仅包括NT增加胎儿
- 8 个研究包括不同的超声异常诊断
- 6 个研究包括高龄产妇及血清学的异常

随后基因芯片标准:

- 12 个研究: 核型、FISH、QF-PCR正常的基础上行基因芯片分析
- 3 个研究: 核型分析、基因芯片同时进行
- 2 个研究: 基因芯片

Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

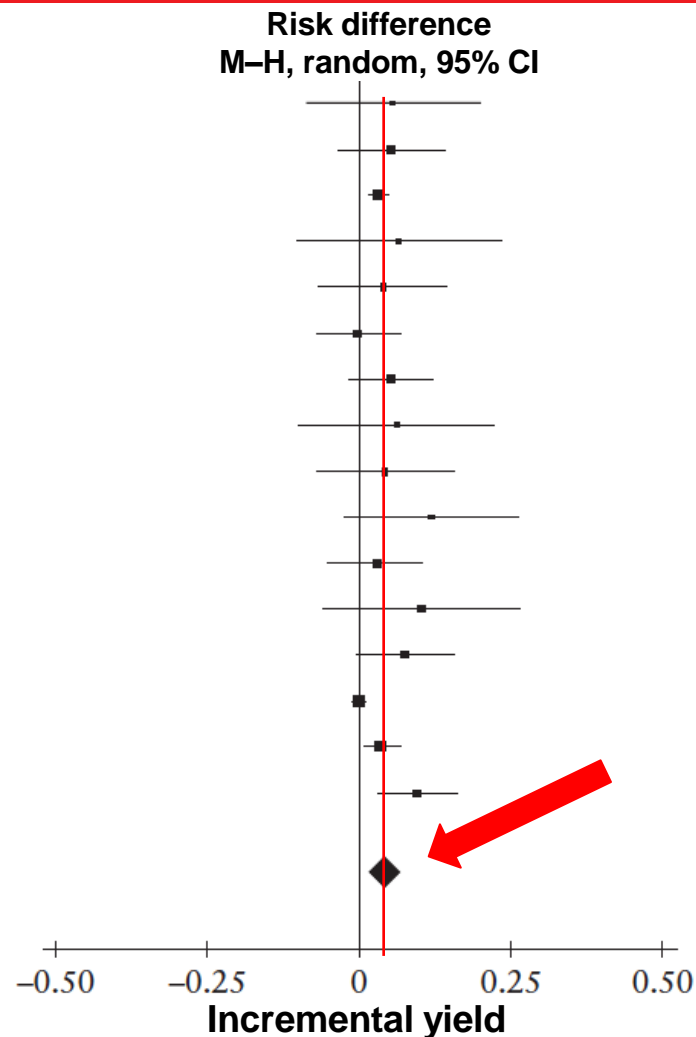
Grande et al., UOG 2015

结果

17个纳入研究的荟萃分析

芯片		核型	
阳性	总计	阳性	总计
76	1696	0	1696

核型分析基础上，基因芯片筛出的CNVs的新产出值是 **5% (95% CI, 2.0–8.0%)**



Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

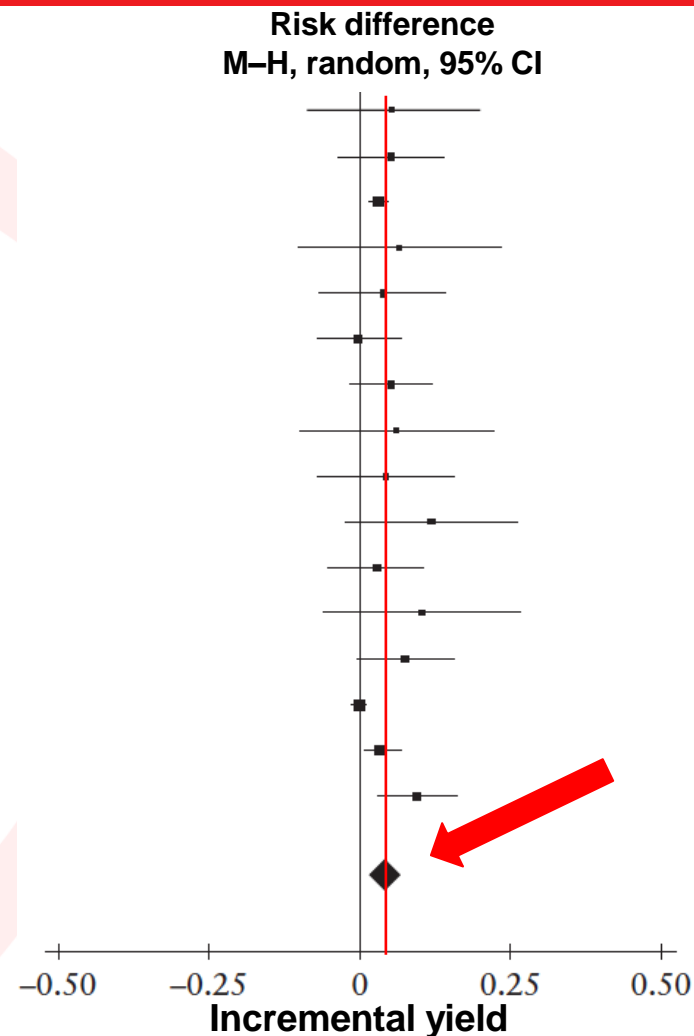
Grande et al., UOG 2015

结果

16个单独NT增厚胎儿研究的荟萃分析

芯片		核型	
阳性	总计	阳性	总计
54	1403	0	1403

单独NT增厚胎儿，核型分析基础上，
基因芯片筛出的CNVs的新产出值是
4% (95% CI, 2.0–7.0%)



Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

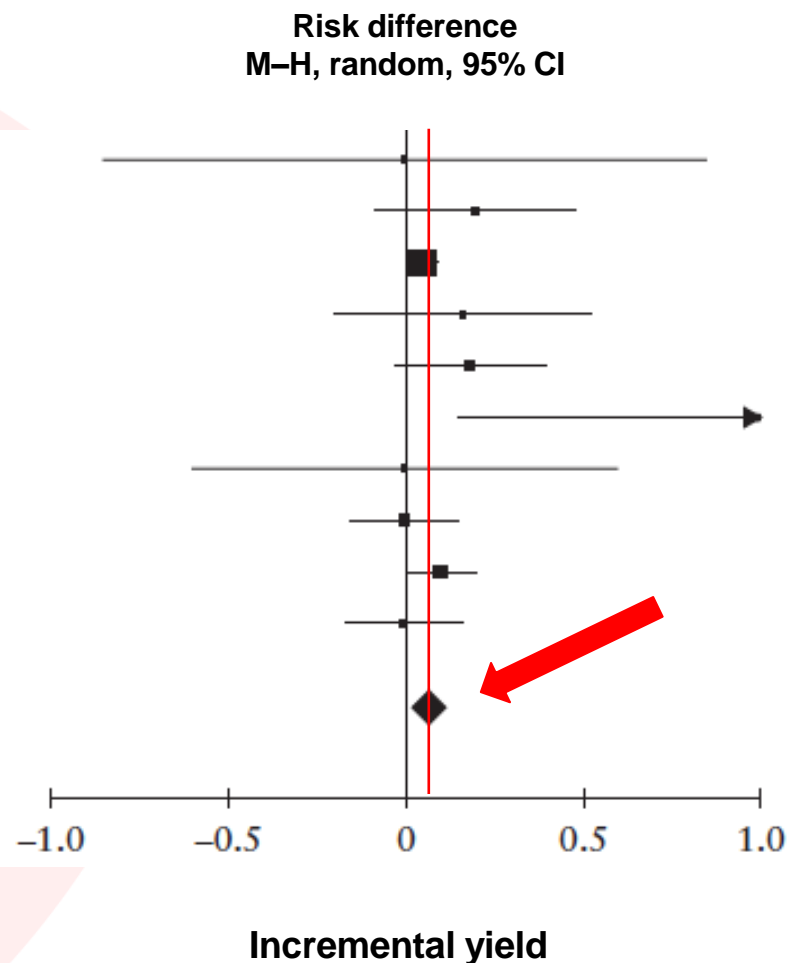
Grande et al., UOG 2015

结果

10个NT增厚、超声诊断异常胎儿研究的荟萃分析

芯片		核型	
阳性	总计	阳性	总计
20	251	0	251

NT增厚、超声诊断异常胎儿，核型分析基础上，基因芯片筛出的CNVs的新产出值是 **7% (95% CI, 2.0–12.0%)**



Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

Grande et al., UOG 2015

结果

致病基因的 CNVs:

76个致病基因的CNVs中仅38个有意义. 最常见为

- 22q11.2 缺失 ($n = 5$)
- 22q11.2 重复 ($n = 4$)
- 10q26.12q26.3 缺失 ($n = 2$)
- 12q21q22 重复 ($n = 2$)

VOUS:

在所有研究中VOUS报道的发生率为 0.5%~7.7%，合并发生率为 **0.8% (95% CI, 0.4–1.3%)**. 分层分析后，VOUS 发生率在单独NT增厚研究中是 0.9%，伴随NT增厚研究中是1.2%。

Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

Grande et al., UOG 2015

结论

- 相比传统核型分析，核型分析正常基础上基因芯片提供新增的有临床意义产值是 5.0% (95% CI, 2.0–8.0%) VOUS是0.8%
- 在所有致病CNVs的检测中，最常见的变异是 22q11.2 缺失，该变异占所有致病CNVs的 13% (5/38)
- 更高的基因芯片分辨率、致病CNVs的更高产值及VOUS没有关联
- 在NT增厚的胎儿中，相比核型分析，基因芯片可以降低基因异常未检出胎儿的发生率。

Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

Grande et al., UOG 2015

优势

这是第一个关于NT增厚胎儿、基因芯片与核型分析对照的荟萃分析，而且这是最大的系统性回顾分析，包括17个研究和1696个妊娠。

缺点

高异质性 ($I^2 = 85\%$)可能是不同芯片平台及不同临床研究设计（即基因芯片与核型分析同时进行还是在核型分析正常基础上进行）导致的。由于异质性高，集中率应引起注意。

Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis

Grande et al., UOG 2015

讨论观点

- 在NT增厚的胎儿中，基因芯片需要代替传统核型分析？还是在最常见的核型分析、FISH、QF-PCR正常基础上再进行基因芯片分析？
- 我们怎样咨询NT增厚胎儿的孕妇去做这样的侵入性检查？
- 如何增加我们对于VOUS的了解？
- 将基因芯片检测应用到临床，我们需要什么资源？