

妇产科超声杂志期刊俱乐部：2015年1月

在妊娠**10-11**周通过分析母体外周血中游离**DNA**的含量并结合妊娠**11-13**周的联合测试筛查**13-三体**、**18-三体**、**21三体**

M. S. Quezada, M. M. Gil, C. Francisco, G. Oròsz and K. H. Nicolaides  
Volume 45, Issue 1, Date: January, pages 36–41



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

在妊娠10-11周通过分析母体外周血中游离DNA的含量并结合妊娠11-13周的联合测试  
筛查13-三体、18-三体、21三体

*Quezada et al., UOG 2015*

## 目的

在普通人群中，评价妊娠10-11周游离DNA(cfDNA)检测13、18、21-三体的表现，并与妊娠11-13周的联合检测对比。

在妊娠10-11周通过分析母体外周血中游离DNA的含量并结合妊娠11-13周的联合测试  
筛查13-三体、18-三体、21三体  
*Quezada et al., UOG 2015*

## 研究对象及方法

- 前瞻性观察研究
- 2905例单胎妊娠妇女
- 在2012年10月至2014年1月期间，这些孕妇都在英国伦敦胎儿医学中心就诊,在妊娠10-11周做13-三体、18-三体和21-三体的 cfDNA测定，并在妊娠11 - 13周进行联合测试。
- 研究对象的估计风险 $\geq 1/100$ 被归为高风险；这是被英国国家筛查委员会认为应进行侵入性检查的截断值。
- cfDNA测试结果作为13,18, 21三体综合征的风险分数，其在大多数情况下都是 $> 99\%$ 或 $< 1/10000$ 。

在妊娠**10-11**周通过分析母体外周血中游离**DNA**的含量并结合妊娠**11-13**周的联合测试  
筛查**13-三体、18-三体、21三体**

*Quezada et al., UOG 2015*

## 研究对象及方法

结果分为以下:

- **13, 18, 21三体**  
产前染色体核型分析证实为相应的三体
- **非13, 18, 21三体**  
产前染色体核型正常或新生儿表型正常
- **无已知的核型**  
妊娠结局为流产或死胎, 并且没有胎儿组织的染色体核型
- **结果未知**  
病例失访

在妊娠10-11周通过分析母体外周血中游离DNA的含量并结合妊娠11-13周的联合测试  
筛查13-三体、18-三体、21三体

Quezada et al., UOG 2015

## 研究结果

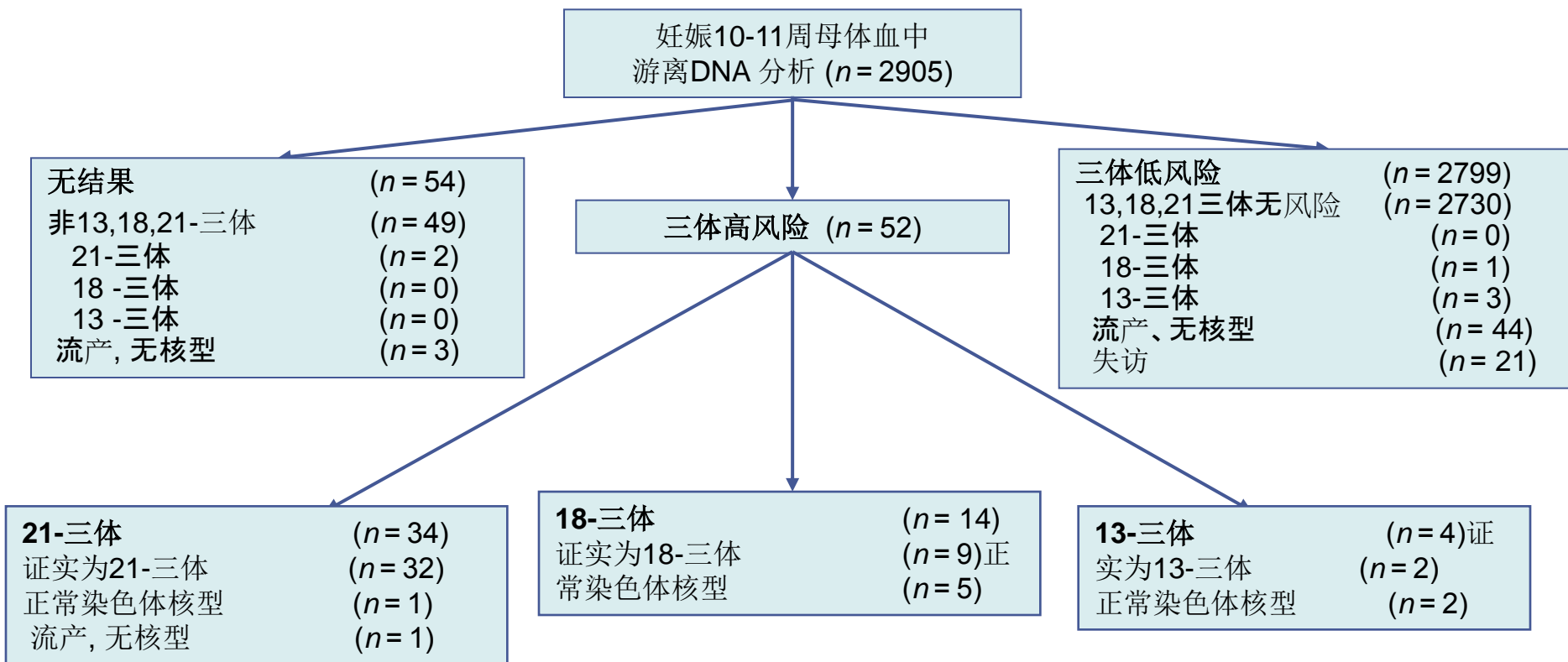
<i>Trisomic status</i>	n	<i>Cell-free DNA result</i>			<i>Combined test</i>		
		<i>High-risk</i>	<i>Low-risk</i>	<i>No result</i>	<i>High-risk</i>	<i>Low-risk</i>	<i>No result</i>
Non-trisomic	2787	8	2730	49	124	2663	—
Trisomy 21	34	32	—	2	34	—	—
Trisomy 18	10	9	1	—	10	—	—
Trisomy 13	5	2	3	—	5	—	—
Not known	69	1	65	3	5	52	12

母体外周血中cfDNA分析的结果和联合筛查13,18,21三体,  
分析2095例单胎妊娠的风险

## 在妊娠10-11周通过分析母体外周血中游离DNA的含量并结合妊娠11-13周的联合测试 筛查13-三体、18-三体、21三体

Quezada et al., UOG 2015

### 研究结果



根据2905例单胎妊娠的母体血中游离DNA测试结果的妊娠结局流程图

## 在妊娠10-11周通过分析母体外周血中游离DNA的含量并结合妊娠11-13周的联合测试 筛查13-三体、18-三体、21三体

Quezada et al., UOG 2015

### 结果

母体血游离DNA的分析		联合筛查结果	胎儿核型	妊娠结局
结果	胎儿成分 (%)			
<b>21-三体的风险</b>				
高风险	4.7	1:6966	绒毛活检: 正常	健康活产
<b>18-三体的风险</b>				
高风险	4.2	1:906	—	健康活产
高风险	4.3	1:469	尸解: 正常	流产 (20 周)
高风险	5.1	1:1120	绒毛活检: 正常	健康活产
高风险	5.6	1:34 483	绒毛活检: 正常	健康活产
高风险	6.3	1:210	羊水穿刺: del 18(p11.1)	终止妊娠
低风险	8.7	1:6	羊水穿刺: 18-三体	终止妊娠
<b>13-三体的风险</b>				
高风险	5.9	1:1645	绒毛活检: 正常	健康活产
高风险	7.2	1:6152	绒毛活检: 正常	健康活产
低风险	6.2	1:2	绒毛活检: 13-三体	终止妊娠
低风险	6.0	1:2	绒毛活检: 13-三体	终止妊娠
低风险	8.6	1:2	绒毛活检: 13-三体	终止妊娠

12例存在母体血中游离DNA含量分析和胎儿核型结果不一致的摘要信息

在妊娠10-11周通过分析母体外周血中游离DNA的含量并结合妊娠11-13周的联合测试  
筛查13-三体、18-三体、21三体

*Quezada et al., UOG 2015*

## 研究结果

- 在结果不一致的12例病例中，胎儿成分的中位数为6.0%(范围：4.2 - 8.7%)，明显低于结果一致为正常的2730例病例(11.1%(范围:4.1-40.2%))和结果一致为异常的43例病例(9.6%(范围:4.7-20.4%))(Mann-Whitney *U*-test , $P < 0.0001$ )

### 21-三体

- 在32例结果一致的21-三体病例中，胎儿成分中位数是10.1%(范围：5.4-20.4%)，联合测试中的估计风险值中位数为1/2（范围：1/2到1/81）。
- 在结果不一致的病例中，胎儿成分为4.7%，综合测试的风险值为1/6966



在妊娠**10-11**周通过分析母体外周血中游离**DNA**的含量并结合妊娠**11-13**周的联合测试  
筛查**13-三体、18-三体、21三体**

*Quezada et al., UOG 2015*

## 研究结果

### 18-三体

- 9例结果一致的18-三体病例中，胎儿成分中位数为9.6%(范围：4.7-14.7%)，联合测试的风险值中位数为1/4（范围:1/2 到 1/14）。
- 在cfDNA测定中有5例阳性结果病例实际为正常胎儿核型，胎儿成分中位数是5.1% (范围:4.2–6.3%)，联合测试风险值的中位数为1/906 (范围:1/210 到 1/34483)

在妊娠**10-11**周通过分析母体外周血中游离**DNA**的含量并结合妊娠**11-13**周的联合测试  
筛查**13-三体**、**18-三体**、**21三体**

*Quezada et al., UOG 2015*

## 研究结果

### 13-三体

- 2例结果是一致的，其胎儿成分分别为**5.6%** 和 **6.1%**，联合测试的风险值分别为 **1/21** 和 **1/43**。
- cfDNA阳性的两例，其胎儿核型却是正常的，胎儿成分分别为 **5.9%** 和**7.2%**，联合测试的风险值分别为 **1/1645** 和 **1/6152**。
- 3例cfDNA测定中**13-三体**为低风险，胎儿核型分析结果异常，联合测试的风险值为 **1/2**。

在妊娠10-11周通过分析母体外周血中游离DNA的含量并结合妊娠11-13周的联合测试  
筛查13-三体、18-三体、21三体

*Quezada et al., UOG 2015*

## 讨 论

- 联合测试风险截断值为1/100，检出了所有13,18,21-三体，假阳性率为 4.4%
- 98%的孕妇通过cfDNA分析的结果进行筛查，并且98%的病例在2周内可以得到结果
- cfDNA检出了所有的21-三体病例，假阳性率为 0.04%
- 10例18-三体中cfDNA检出9例，假阳性率为 0.19%
- cfDNA测试对13-三体的检出率较差，仅有 2/5的病例被检出
- cfDNA测试与胎儿核型不一致的病例中，胎儿成分低于结果一致的病例。

在妊娠**10-11**周通过分析母体外周血中游离**DNA**的含量并结合妊娠**11-13**周的联合测试  
筛查**13-三体、18-三体、21三体**

*Quezada et al., UOG 2015*

## 因素

- 这些患者都是自主选择的，不可避免大部分为高龄女性和通过辅助生殖技术受孕。
- 在胎儿**NT**筛查时，已经获得了**cfDNA**分析的结果，可能在**NT**测量上存在潜在偏差。

在妊娠**10-11周**通过分析母体外周血中游离**DNA**的含量并结合妊娠**11-13周**的联合测试  
筛查**13-三体、18-三体、21三体**

*Quezada et al., UOG 2015*

## 与以前的研究对比

- 在普通人群中通过母体外周血cfDNA分析筛查**18,21**三体的性能，与之前在高危妊娠中的研究结果相一致。
- **13-三体**检出率比较低，检查的例数太少以致不能得出有效的结论。
- 这个研究针对妊娠**10-11周**；在过去普通人群中进行的两个前瞻性研究中，cfDNA测试的孕龄中位数分别为**16**和**17**周。
- 在**10-11周**进行cfDNA检测，随后进行联合筛查，两个阶段策略的好处是：主要胎儿缺陷的早期检测，预测和预防潜在的各种妊娠并发症。

在妊娠10-11周通过分析母体外周血中游离DNA的含量并结合妊娠11-13周的联合测试  
筛查13-三体、18-三体、21三体

*Quezada et al., UOG 2015*

## 对临床实践的影响

- cfDNA不是诊断性测试，对个别病例结果进行解释时，很有必要知道假设三体的先验风险。
- 13,18,21三体的阴性似然比分别为 0.01、 0.03 和0.08。因此，cfDNA结果为阴性时，先验风险有100倍、31倍、13倍减少。
- 在胎儿成分低的情况下，从先验风险解释cfDNA测试结果尤为重要。
- 所有的孕妇都应该有一个高质量的孕早期超声检查，包括测量胎儿颈后透明层厚度（NT）。联合孕龄和NT得出的先验风险比仅靠孕龄得出的先验风险准确的多。

在妊娠**10-11**周通过分析母体外周血中游离**DNA**的含量并结合妊娠**11-13**周的联合测试  
筛查**13-三体、18-三体、21三体**

*Quezada et al., UOG 2015*

## 结 论

这个研究强调了以下几点：

1. 在妊娠**10-11**周进行三体**cfDNA**的常规筛查是可行的。非整倍体诊断及可以选择孕早期终止妊娠。
2. **cfDNA** 检测的假阳性率较联合筛查低。
3. **cfDNA**检测与胎儿核型结果不一致的病例其母血中胎儿成分低于那些结果相一致的。
4. **cfDNA**结果的解释,特别是在胎儿成分较低的情况下, 应考虑先验风险。

在妊娠10-11周通过分析母体外周血中游离DNA的含量并结合妊娠11-13周的联合测试  
筛查13-三体、18-三体、21三体

*Quezada et al., UOG 2015*

## 讨论要点

- cfDNA检测是否应该像普通筛查一样广泛应用还是依情况而定？
- 当胎儿成分没有常规进行测量时，cfDNA检测的风险有哪些？
- 通过cfDNA检测进行广泛筛查的情况下，生化标志物在定义先验风险中是否依然起作用？
- 如果不用生化标志物定义先验风险,将对其他妊娠并发症的筛查产生什么影响，例如子痫前期？