

【前言】

感謝各位熱烈參與創源於 5/21、22 在台北及高雄舉辦的〈胚胎技術切片實作研討會〉。會中熱門議題之一，為隨著胚胎著床前染色體篩檢(PGS or NGS-PGS)新興技術平台提升，而更容易偵測到的染色體鑲嵌型(mosaicism)。這也是近幾年國際生殖醫學界不斷在探討及學習的領域。染色體鑲嵌型在診斷上及臨床管理上都是個挑戰，目前國際上也尚未有全面性的共識或準則。

我們整理了研討會中提及與鑲嵌型相關的兩篇文獻，製作本專刊。其中作者認為染色體鑲嵌型的資訊，可用於輔助挑選胚胎做植入時，一個優化選擇順序的參考。進而挑選最有生存力的胚胎，使其最優先被植入以提升懷孕成功的機會。

帶有鑲嵌型染色體的胚胎於臨床上的處理，建議由醫護人員與病患進行遺傳諮詢，除了 PGS 結果，也同時結合其他臨床層面的個體狀況做綜合評估。

由於胚胎生物學及 PGS 檢測技術上的限制，國際許多醫師及學者都認為已進行 PGS 的胚胎，在植入成功懷孕後，仍建議於產前接受侵入性檢查(如抽羊水)，進行胎兒染色體確診，以更完整確認染色體狀況。

【文獻#1 重點整理】

The challenge of embryonic mosaicism in preimplantation genetic screening

Scott RT Jr. and Galliano D.

學術期刊: Fertility and Sterility

發表時間: 2016/5

CONCEPTIONS

ARTICLE IN PRESS

Fertility
and Sterility.



The challenge of embryonic mosaicism in preimplantation genetic screening

The availability of reliable 24 chromosome aneuploidy screening platforms has provided clinicians and scientists with a powerful new diagnostic tool in the embryology labo-

the mosaicism results in clustered nests of cells with different genetic complements, mosaicism would only be detectable if the biopsy happens to involve the junction between two different cell lines. That would occur almost by coincidence so the results of a single biopsy would likely be poorly sensitive. Of course, these factors would also be dependent on how

研究數據顯示 PGS 有助於提高胚胎著床率及生產率，也因而降低多胞胎妊娠懷孕率，達到更有效率的單胚胎植入。然而，仍有一些形態正常且 PGS 顯示染色體為整倍體的囊胚最終著床失敗或沒有持續妊娠至生產。其中一個可能的解釋被認為是胚胎帶有鑲嵌型的染色體組成，此盛行率估計可能高達 20%。

胚胎診斷染色體鑲嵌型是一大挑戰。

1. 生物層面的挑戰：

- 1) 胚胎中帶有不同染色體組成之細胞群分佈不均

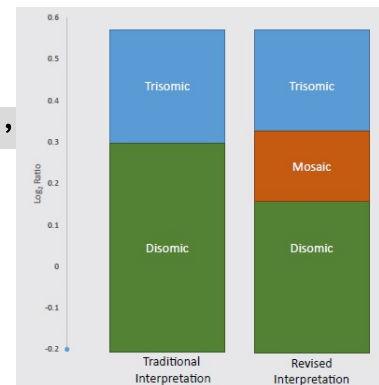
如：若帶有正常染色體整倍體的細胞群，和帶有異常染色體非整倍體組成的細胞群於整個胚胎中分佈不平均，則有可能導致切片隨機取得的細胞恰好全取到正常細胞而漏掉異常細胞。PGS 的結果會受到切片檢體中，正常細胞數和異常細胞數比例的影響。

2) 同一個切片檢體中有不同染色體非整倍體組成之細胞，而各細胞內之非整倍體性質恰好相反

如：若部分細胞帶有某號染色體的三倍體，而剛好其他細胞帶有同一號染色體的單倍體，如此當 PGS 結果呈現所有細胞 DNA 聚集之平均值時，有可能表現為二倍體，即正常整倍體。此時，一個所有細胞皆帶有不同染色體異常的鑲嵌型胚胎，其 PGS 結果有可能因染色體組成互補而呈現正常訊號。

2. 分析層面的挑戰：

目前的技術，染色體鑲嵌型的診斷是利用原始數據做生物資訊學上的計算判斷，於實際 PGS 檢測操作過程中，並沒有增加多餘的實驗步驟或流程。一個有染色體鑲嵌型的切片檢體，其產生的數據結果應該要反映檢體中多種細胞內染色體組成之綜合平均數據，近來學者建立了一個新的中間型，並稱之為「鑲嵌型」。值得強調的是，先前分析結果為整倍體的檢體，其數據也會落入這個新的「鑲嵌型」範圍中。



3. 臨床處理的挑戰：

「鑲嵌型」範圍的新定義提供了一個新方向。這個訊息有助於在臨床上劃分某些胚胎可能為具有染色體鑲嵌型的高風險，因此能進一步優化挑選適合植入之胚胎的過程。即使鑲嵌型在診斷上有種種挑戰，它還是對提高臨床妊娠懷孕結果有價值。如：如果鑲嵌型胚胎著床能力降低，則在有其他更適合的胚胎的選擇下，先排除這些可能為鑲嵌型並能力有可能較弱的胚胎，應能提高胚胎著床率和降低流產率。但是，有鑑於診斷染色體鑲嵌型的精確度較低，在提升著床率及懷孕率的同時，亦可能相對付出一個也許適當的胚胎被排除植入的代價。

就目前而言，臨床醫護人員及病患在做決定時並不能只仰賴 PGS 結果，還要同時結合許多其他因素來做綜合性評估。這些因素包括是否有其他沒有顯示鑲嵌型之正常二倍體胚胎可用、病人的生育病史、以及病人本身對於平衡利弊風險的態度及想法等。

Article reference: Scott RT Jr, Galliano D. The challenge of embryonic mosaicism in preimplantation of genetic screening. *Fertil Steril.* 2016 May;105(5):1150-2. PubMed PMID: 26845661.

【文獻#2 重點整理】

Mosaicism: “survival of the fittest” versus “no embryo left behind”

Munné S, Grifo J, Wells D.

學術期刊: Fertility and Sterility

發表時間: 2016/5

ARTICLE IN PRESS

Fertility
and Sterility

CONCEPTIONS

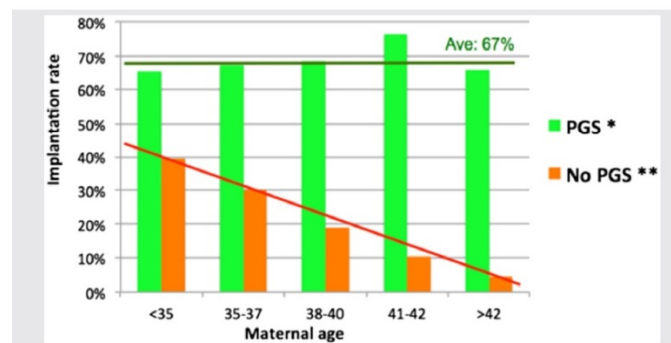
Mosaicism: “survival of the fittest” versus “no embryo left behind”

Current techniques of preimplantation genetic diagnosis (PGD) for aneuploidy (PGD-A) combined with blastocyst biopsy have been shown to significantly improve implantation rates and ongoing pregnancy rates in at least three randomized clinical trials as well as several case-controlled prospective studies and two meta-analyses. Additionally, there is also

being incorrectly discarded, a one-at-a-time embryo transfer strategy could actually be superior to PGD-A. However, this viewpoint fails to acknowledge that 15% to 40% of the non-selected embryos miscarry (a rate two to six times higher than observed after PGD-A), resulting in a significantly delayed time to conception. Additionally, many patients cannot face the emotional stress of multiple embryo transfers, leading to an appreciable rate of dropout from treatment, thus resulting

<此文作者的用詞“PGD-A”為Preimplanataion genetic diagnosis for aneuploidy，同常見被稱之PGS的檢測。>

一篇出自美國CDC 的文章分析2011和2012美國人工生殖資料，並比較PGS檢測對人工生殖療程結果的差別。其結果顯示**PGS檢測可顯著降低流產率及提高37歲以上女性有活產嬰兒的機會。其他研究亦顯示若植入經PGS篩檢染色體正常的胚胎，其胚胎著床率不受母體年齡影響（下圖）。**



PGS的目的是作為一個輔助選擇工具，以協助識別有最大存活可能的胚胎，使其能優先被植入（最好是單胚胎植入）。

隨著科技的進步，PGS的誤差率在aCGH或其他現代的技術(如次世代定序技術，NGS)的平台下已下降至1-2%。尚存在的幾個誤差因素，多數可能是因為有染色體鑲嵌體的存在，即一個胚胎同時存在不相同的細胞群，每一個細胞群有不同的染色體數目。

作者引用的實驗室曾表示，高解析度的次世代定序技術(HR-NGS，此篇所提到HR-NGS數據是由Illumina MiSeq和VeriSeq軟體分析)能夠檢測出檢體中有20%或更高比例的非整倍體細胞之鑲嵌型。

儘管HR-NGS能夠檢測出大部分有染色體鑲嵌型的胚胎，但**目前對於這些鑲嵌數據該**

如何解釋或如何用於臨床管理尚未有共識。作者認為，鑲嵌型的偵測是有重要的臨床價值的。此資訊應當被報告出來，並用來決定胚胎植入的優先順序。鑲嵌型胚胎可代表胚胎存活力中一個獨特的類別—藉於正常整倍體和完全異常的胚胎之間。

近期的一項研究中，於46個aCGH-PGS檢測正常後植入卻流產的胚胎，發現其中有超過50%的切片檢體，於HR-NGS重新分析時發現帶有染色體鑲嵌型。這些數據表示，鑲嵌體於流產個案中扮演了重要的角色。

作者表示至今沒有滋養外胚層鑲嵌型(mosaicism in the trophectoderm)和內細胞團(inner cell mass)有明確直接關係的證據文獻。於滋養外胚層(trophectoderm)切片檢體偵測鑲嵌型表示該胚胎目前(或曾經)為鑲嵌型，但切片檢體中異常細胞的比例對其餘的囊胚(blastocyst)可能是沒有意義的。因為切片檢體的鑲嵌程度跟剩餘的胚胎鑲嵌狀況可能有，但亦可能沒有直接的相關性，使用一個門檻值(如有些實驗室使用50%)來決定一個鑲嵌型的胚胎應該要被劃分為正常還是異常，至少就目前而言，是沒有生物學上或臨床上的確效性的。因此，作者建議不管異常細胞比例多少，鑲嵌百分比高低，有偵測出鑲嵌型的胚胎應該被標示為「鑲嵌型」。

有研究顯示在原本以aCGH-PGS檢測為正常整倍體且有做後續植入追蹤的個案中，其中有43個的檢體(29%)原aCGH-PGS顯示為正常整倍體，但HR-NGS重新分析顯示有染色體鑲嵌型。由植入這類型胚胎的個案結果中可看出，鑲嵌型胚胎的確是有產下健康孩子的潛力，但其著床的機率跟有正常PGS結果的胚胎相比約少一半。

作者建議PGS結果分為三種類別：

[1]整倍體：著床的潛力最高

[2]鑲嵌體：流產率提高且著床率降低(但非零)

[3]非整倍體：著床失敗機率非常高、流產風險顯著提高，活產嬰兒機率可能幾近零且胎兒和新生兒有重大風險

作者也同時建議不使用切片檢體中異常細胞之鑲嵌百分比高低來劃分胚胎為染色體正常還是異常，因為切片檢體中的比例是不能直接預測剩餘胚胎的狀況。若強制將鑲嵌型胚胎歸類為正常或異常，有可能造成誤診的風險。

Article reference: Munné S, Grifo J, Wells D. Mosaicism: "survival of the fittest" versus "no embryo left behind". *Fertil Steril*. 2016 May;105(5):1146-9. PubMed PMID: 26827669.



您有遺傳諮詢相關問題嗎?
您還希望<遺傳諮詢小報>討論什麼議題嗎?
讓<遺傳諮詢小報>更好，任何建議請不吝指教!
創源生技遺傳諮詢小組專用電子信箱：
gcsupport@gga.asia