

# 創源遺傳諮詢專刊

AACC 美國臨床化學年會特輯—  
Cell-free DNA testing and diagnostic error  
2016.09.

68<sup>TH</sup> AACC ANNUAL  
SCIENTIFIC MEETING &  
CLINICAL LAB EXPO

July 31–August 4, 2016  
Philadelphia, PA USA

AACC

## 【編者的話】

美國臨床化學協會(American Association for Clinical Chemistry, AACC)是一個全球性的科學和醫學專業組織，致力於臨床實驗科學及其於醫療保健之應用。此領域之一大盛事 AACC 的年會，於 1949 年始辦，而第 68 屆的年會於今年 7/31-8/4 在美國費城舉辦，共有近 20,000 人參與。創源生技今年派員前往參與，並帶回新知和議題，讓同仁與國際醫學能同步接軌，自我成長。

AACC

Better health through  
laboratory medicine.

本期專刊與讀者分享會議中的兩演講：

- A. 美國羅德島州一般婦產科提供產前游離細胞 DNA (cfDNA) 檢測做為一般孕婦產檢首選之經驗 (Cell-free DNA testing, cfDNA, 常見亦稱 Non-invasive Prenatal Testing, NIPT 或 Non-invasive Prenatal Screening, NIPS)
- B. 降低診斷過失—A Patient-Centered Care and the Diagnostic Management Team

A. Precision Medicine Delivered by Advances in  
Circulating Cell-Free DNA Diagnostics (34212)



Prospective cfDNA-based prenatal screening in the general pregnancy population offered by primary obstetrical care providers in Rhode Island - G. Palomaki, PhD

## 1. CfDNA 檢測在一般產檢族群之篩檢表現

Bianchi et al. 和 Norton et al. 兩團隊在 2014 及 2015 年各於 NEJM 文章內表示，在一般產檢族群(非高危險妊娠族群)，cfDNA 對於產前唐氏症篩檢的檢測表現遠優於傳統標準血清篩檢。有研究數據支持後，許多專業醫學會也陸續發表聲明，認為所有孕婦皆可考慮 cfDNA 做為胎兒染色體異常之篩檢方式。許多醫療單位也早已將 cfDNA 列為一般產檢選擇之

一。

## 【延伸閱讀- Bianchi et al., 2014】

在一般產檢族群中，cfDNA 對 Trisomy 21 及 Trisomy 18 比傳統標準血清篩檢有更低的偽陽性及更高的陽性預測值。

以 1,914 位妊娠個案統計：

		cfDNA	MSS
T21	FPR	0.3%	3.6%
	PPV	45.5%	4.2%
		cfDNA	MSS
T18	FPR	0.2%	0.6%
	PPV	40.0%	8.3%

MSS=Traditional Maternal Serum Screen; FPR=False-Positive Rate; PPV=Positive Predictive Value

## 【延伸閱讀- Norton et al., 2015】

在大規模一般產檢孕婦族群中，cfDNA 對 Trisomy 21 比第一孕期唐氏症篩檢（頸後透明帶加第一孕期血清生化檢測）有更低的偽陽性及更高的敏感性

及陽性預測值。

以 15,841 位妊娠個案統計：

		cfDNA	FTS
T21	DR	100%	78.9%
	FPR	0.06%	5.4%
	PPV	80.9%	3.4%

FTS=First Trimester Maternal Serum Screen; DR=Detection Rate; FPR=False-Positive Rate; PPV=Positive Predictive Value

## 2. cfDNA 檢測導入一般產檢族群之成效利弊

然而，雖然 cfDNA 檢測在一般產檢族群中的篩檢表現遠優於傳統標準血清篩檢已是個共識，其實並沒有大規模針對一般低風險族群研究，以評估於檢測外的其他衛教、產檢流程之環節及各項配套能否完善因應及實施。各界關注若將 cfDNA 做為所有孕婦的例行檢測，所面臨的考驗之一，即為因應龐大產檢人數及需求，是否因此影響檢測衛教內容及品質、產檢流程之變化，可能影響受檢孕婦對此檢測的理解，而造成對妊娠管理不實際的期待。

cfDNA 於五年前進入臨床產檢市場時，其應用侷限於高危險孕婦族群，幾年來有許多研究探討此檢測在高危險孕婦族群裡的優缺點。要將此檢測導入非高危險妊娠的一般產檢族群，可能面臨不一樣的挑戰和配套措施，如：cfDNA 檢測之陽性預測值會依高低風險妊娠族群而不同、由於人數眾多檢測前之衛教仰賴第一線婦產科醫護人員而非遺傳諮詢專家（美國高風險妊娠孕婦常會於懷孕初期或孕前便先與遺傳諮詢專家做會診，以了解個人風險及適合的產前基因檢測）等。

為了示範並評估大規模由一般婦產科醫護人員提供一般產檢族群用 cfDNA 當做第一線唐氏症篩檢工具的模式及其成效利弊，美國羅德島州布朗大學醫學院的 G. Palomaki 教授特別成立 DNAFirst Project 研究計劃欲針對此問題提供科學數據。此計劃的設計致力確保病人能獲得中立及易於取得的衛教資訊、提供醫護人員教育訓練及資訊、對病人及醫護人員做檢測知識、決策選擇及滿意度的調查、確認檢測可提高對胎兒異常之篩檢檢出率並降低偽陽率等。此計劃的一大特色，在於其研究對象非只侷限在高危險妊娠的母胎醫學

門診或高風險妊娠孕婦，而是第一線一般婦產科每天面對的一般孕婦大眾。

- DNAFirst Project 與五家產檢中心合作，推行以 cfDNA 檢測取代傳統血清篩檢做為第一線胎兒染色體異常篩檢的產檢首選
- DNAFirst Project 團隊提供醫護人員教育訓練及相關衛教文宣，收集孕婦個案的檢測結果、新生兒出生健康狀況、及對醫護及受檢個案做抽樣訪查
- 在研究計劃開始六月內，以 cfDNA 做第一線檢測的孕婦便超過做傳統血液篩檢的孕婦
- 共取得 2,681 位孕婦個案的妊娠數據
- 以全部受檢群體來看，T21/T18/T13 FPR=0.15%，且並沒有發生偽陰個案
- 有 16 位 cfDNA 結果為 T21/T18/T13 陽性/異常，其中 12 位真陽個案(PPV=75%)
- 約七成的受檢孕婦對 cfDNA 有正確地認知，包括明確地知道此篩檢式檢測無法直接確診胎兒是否有染色體異常
- 在受訪的 21 位醫師中，有 90%是親自跟產婦講解檢測，平均每孕婦花 6 分鐘講解
- 檢測單位提供的衛教文宣對講解有實際幫助
- 有 85%的醫護人員認為同仁有足夠的能力提供適當衛教
- 有約一半的醫護人員接受檢測的原因在於 cfDNA 更好、更準確、且能更早得到結果
- 醫護人員認為 cfDNA 其優點在於採檢簡單、篩檢準確度表現優異，但也同時擔心檢測失敗、報告出具時間及費用
- 綜合而言，受檢孕婦及醫護人員對 cfDNA 篩檢持滿意的態度

DNAFirst Project 的研究提供科學數據，證實落實正確觀念的衛教及諮詢和建立完善的流程及配套，一般婦產科亦能適當並有效地以 cfDNA 取代傳統唐氏症血清篩檢，做為一般例行性胎兒染色體異常篩檢之首選。CfDNA 篩檢於一般低風險妊娠族群中，對胎兒染色體異常之篩檢能力優異。有高比例的受檢孕婦，對檢測有正確理解。醫護人員亦認同其優點在於採檢簡單、篩檢準確度高，然會同時擔心檢測失敗、報告出具時間及費用。綜合而言，參與研究計劃的五家美國第一線一般婦產科醫療中心的醫護人員及受檢孕婦對 cfDNA 篩檢皆持滿意的態度。

## B. Diagnostic Errors

Diagnostic Error & Laboratory Testing – M. Graber, MD, FACP

Diagnostic Errors: The Laboratory Viewpoint – M. Laposata, MD, PhD

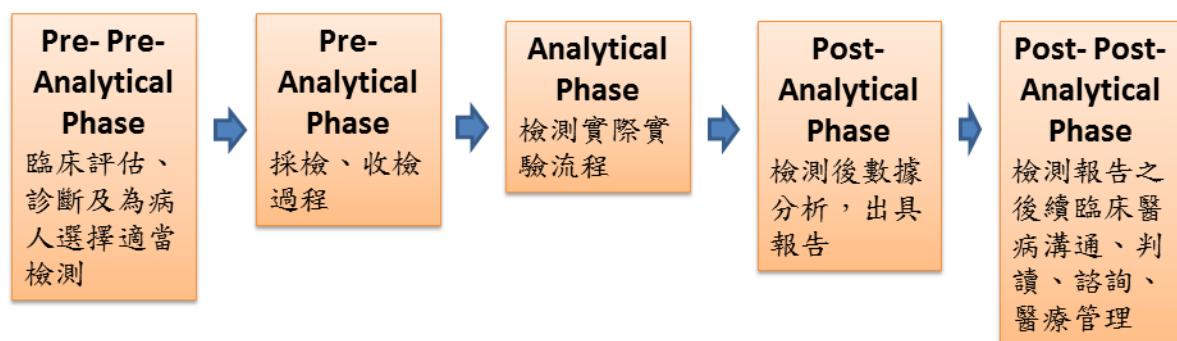
Process and Outcome Measures to Reduce Laboratory-associated Errors – M. Plebani, MD.



醫療疏失名列美國第三大死因。醫療疏失的類別，包括和檢測相關的診斷疏失，然而研究統計真正發生在檢測實驗本身的失誤實際上只佔少數，絕大比例的診斷疏失，其實是發生在檢測前和檢測後的各個環節。AACC 邀請三位講者討論臨床或檢測診斷疏失所造成的傷害、疏失發生的可能環節及問題所在、解決方法及品質評估。

- The State University of New York-Stony Brook 的名譽教授，同時也是 Society of Improve Diagnosis in Medicine 的創始人兼總裁，醫師 Dr. Mark Graber
- University of Texas Medical Branch 病理部主任兼教授 Dr. Michael Laposata
- 義大利 University-Hospital of Padova 的檢驗醫學部主任、臨床化學及臨床分子生物學教授、檢驗醫學醫師 Dr. Mario Plebani

三位推崇 **A Patient-Centered Care** 及 **The Total Testing Process**，此概念是檢測過程應以病人為中心角度來評估，不單只包含實際檢測的實驗本身，還需包括檢測前的評估及診斷和檢測後的諮詢及醫療管理。任何環節的小疏失，都有可能對病人造成莫大的傷害。



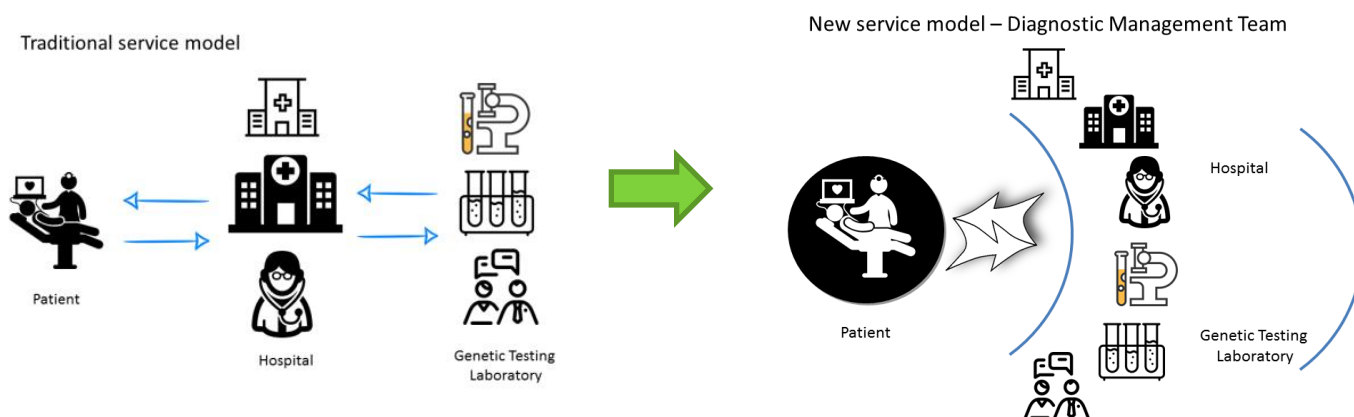
**“‘Wrongs’ anywhere compromise test result quality and patients’ safety!”**

講者們宣導了重要的**國際服務模式趨勢—Diagnostic Management Team**。要降低或避免醫療診斷及檢測疏失，不單是仰賴醫師及護理人員或檢測單位單方面盡其職責，而是需要更進一步共同合作並溝通討論。各相關臨床端及實驗室端的專業人員—醫師、護理人員、技術員、醫檢師、採收檢人員、實驗室人員、結果分析人員、諮詢人員、資訊人員等。各單位不該是平行線，而是個共同體，若在整個診斷及檢測過中有任何疑慮或疑問，相關臨床及檢測單位人員應一起即時分享資訊、討論困難、解決方案、互助合作，以提供病人最完善照護為共同目標而緊密合作溝通。



## 【心得分享】

1. 研究數據說明，落實正確觀念的衛教及諮詢和建立完善的流程及配套，一般婦產科亦能適當並有效地以 cfDNA 取代傳統唐氏症血清篩檢，做為一般例行性胎兒染色體異常篩檢之首選。CfDNA 篩檢於一般低風險妊娠族群中，對胎兒染色體異常之篩檢能力優異。有高比例的受檢孕婦，對檢測極限有正確理解。醫護人員亦認同其優點在於採檢簡單、篩檢準確度高，然會同時擔心檢測失敗、報告出具時間及費用。綜合而言，參與研究計劃的第一線一般婦產科醫療中心的醫護人員及受檢孕婦對 cfDNA 篩檢持滿意的態度。
2. 檢測本身做得精準，結果判讀可信，是防止醫療疏失之基本必備。然隨著技術優化、法規重視，檢測誤差所造成的診斷疏失已越來越小。大部分的診斷疏失發生於實際檢測前後的其他環節，如臨床評估、檢測選擇、結果諮詢及醫療管理等。國際學者呼籲各界更加重視 The Total Testing Process，注重每一環節以防不可逆轉的傷害。
3. Diagnostic Management Team 的概念提倡各環節的各單位以病人利益為中心出發點。從以往的單向服務模式，更趨近醫療單位與檢測單位同站一陣線提供病人完善服務。



4. 回顧自我成長：創源生技自我檢討，在優化內部檢測品質及流程的同時，是否也有努力加強提供配套服務，以讓病人得到更好的照顧。創源近幾年推動之檢測配套服務，如：成立遺傳諮詢小組以協助院所更了解檢測內容、適用範圍及結果解讀、羊水晶片異常結果之文獻搜集統整及父母血免費比對使醫病諮詢更完善、胚胎著床前染色體篩檢鑲嵌型胚胎之後續懷孕追蹤等，我們持續努力，呼應國際趨勢期望能提供前線醫護人員更多支援，讓病人得到更完善的資訊以做知情選擇。

*Reference:*

1. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, Craig JA, Chudova DI, Devers PL, Jones KW, Oliver K, Rava RP, Sehnert AJ. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med.* 2014 Feb 27;370(9):799-808.
2. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz JL, Holleman D, Cuckle H, Musci TJ, Wapner RJ. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1589-97.
3. Palomaki GE. Prospective cfDNA-based prenatal screening in the general pregnancy population offered by primary obstetrical care providers in Rhode Island. Paper presented at: 68<sup>th</sup> American Association for Clinical Chemistry Annual Scientific Meeting & Clinical Expo; 2016 July 31-August 4; Philadelphia, United States of America.
4. Graber ML. Diagnostic error & laboratory testing. Paper presented at: 68<sup>th</sup> American Association for Clinical Chemistry Annual Scientific Meeting & Clinical Expo; 2016 July 31-August 4; Philadelphia, United States of America.
5. Laposata M. Diagnostic errors: The laboratory viewpoint. Paper presented at: 68<sup>th</sup> American Association for Clinical Chemistry Annual Scientific Meeting & Clinical Expo; 2016 July 31-August 4; Philadelphia, United States of America.
6. Plebani M. Process and outcome measures to reduce laboratory-associated errors. Paper presented at: 68<sup>th</sup> American Association for Clinical Chemistry Annual Scientific Meeting & Clinical Expo; 2016 July 31-August 4; Philadelphia, United States of America.



您有遺傳諮詢相關問題嗎?  
您還希望<遺傳諮詢專刊>討論什麼議題嗎?  
讓<遺傳諮詢專刊>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](mailto:gcsupport@gga.asia)