

NIPT 全染色體分析之臨床影響

-文獻分享: Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study -

-van Prooyen Schuurman et al., Am J Hum Genet. 2022 Jun 2;109(6):1140-1152. -

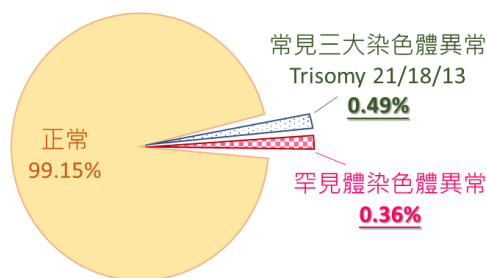
【摘要】

非侵入性產前染色體篩檢 (Non-invasive Prenatal Test, NIPT; 又稱 Non-invasive Prenatal Screening, NIPS 或 Cell-free DNA testing, cfDNA) 行之有年, 於三大常見染色體異常 Trisomy 21、Trisomy 18、Trisomy 13 之檢測效益遠優於傳統母血生化值型篩檢。目前 NIPT 篩檢於技術上已可做到全染色體的數量異常分析, 然而對於 NIPT 用於偵測其他染色體異常的準確度、效益及影響仍是缺乏大量研究, 故於臨床應用及諮詢是一大挑戰。而基於分析檢體及生理因素, NIPT 檢測結果除了反應胎兒染色體異常風險外, 亦可能反應母體或胎盤染色體異常狀況, 故也因此增加諮詢及照護上的難度。

本期專刊整理分享, 近期荷蘭國家型 NIPT 臨床實施計劃 TRIDENT study (Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Noninvasive Prenatal Testing), 所發表 11 萬例進行 NIPT 全染色體篩檢的妊娠追蹤及統計結果, 提供臨床妊娠照護及諮詢參考。



NIPT 篩檢結果異常率
(排除性染色體)



Origin of Abnormal Chromosomes

Origin	Percentage	Notes
Fetal	19.7%	77.2% 致病性變異 + 臨床嚴重異常
Maternal	22.4%	35.6% 致病性變異 + 臨床輕微/無症狀 13.3% 惡性腫瘤相關
Confined Placental Mosaicism	47.0%	主要為 Rare autosomal trisomies 52.9% 妊娠有不良周產期結果 增加不良周產期結果風險 · e.g. 子癲前症風險18.5倍
Unknown	10.9%	95.5% 胎兒活產

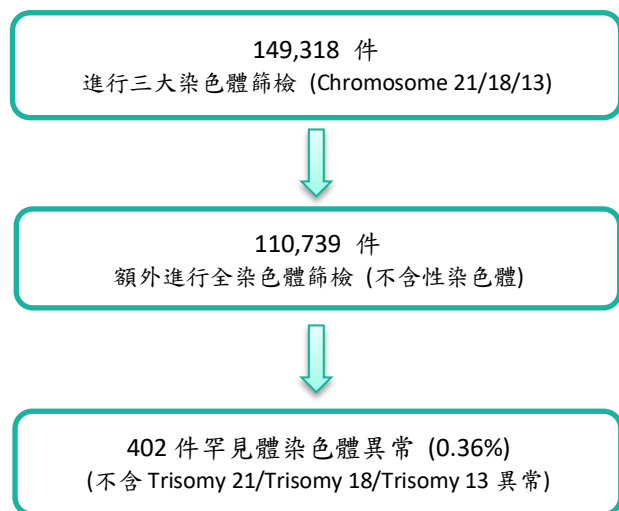
【文獻整理】

<研究目的>

荷蘭 TRIDENT 計劃探討 NIPT 於臨床的運用及成效。此篇文章作者 van Prooyen Schuurman 和團隊於論文中呈現 NIPT 體染色體篩檢結果、並追蹤每個案例之異常染色體來源（胎兒、胎盤或母體），及妊娠是否出現不良周產期結果（母體妊娠併發症、不良懷孕結果及不良新生兒結果）。

<研究結果>

2017 年 4 月至 2019 年 4 月，共有 149,318 位個案進行產前 NIPT 篩檢，所有孕婦皆進行三大常見染色體異常 Trisomy 21/Trisomy 18/Trisomy 13 之篩檢。其中有 110,739 位孕婦額外選擇進行所有體染色體的篩檢。此 110,739 位孕婦中，扣除篩檢結果為三大染色體者，共有 402 位個案之 NIPT 結果為其他體染色體異常，即每 275 便有 1 人為罕見體染色體異常高風險結果 (0.36%)。依據荷蘭國家法規，NIPT 檢測結果不包含性染色體分析。



<< 罕見體染色體異常的種類 >>

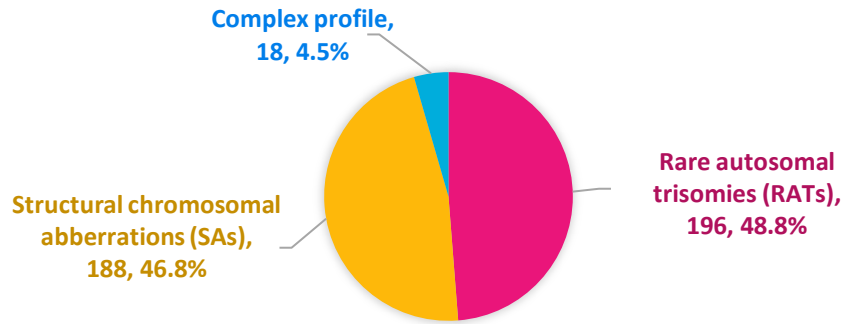
NIPT 罕見體染色體異常種類:

- Rare autosomal trisomies (RATs) – 48.8%
- Structural chromosomal aberrations (SAs) – 46.8%
- Complex Profile – 4.5%

以 NIPT 檢測結果之染色體異常型態分為三類，各類佔比如圖。

- 1) **Rare Autosomal Trisomies (RATs)**：罕見體染色體三倍體，如：Trisomy 7, Trisomy 20 等（排除常見三大體染色體三倍體 Trisomy 21/Trisomy 18/Trisomy 13）
- 2) **Structural Chromosomal Aberrations (SAs)**：結構性染色體異常，即染色體片段擴增/缺失
- 3) **Complex Profiles**：多重染色體異常，即染色體整條或片段擴增/缺失

NIPT 檢測結果染色體異常種類 (N=402)

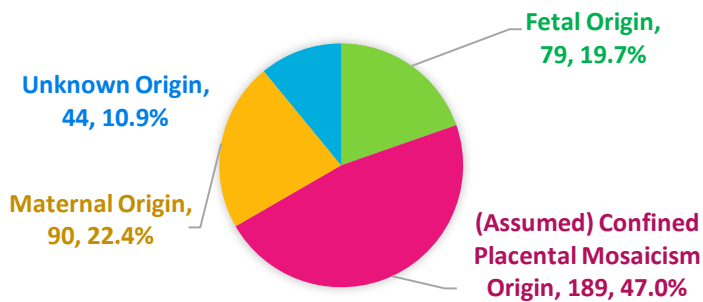


<< NIPT 罕見體染色體異常的來源 >>

NIPT 罕見體染色體高風險，異常染色體來源：

- 19.7% Fetal origin：來自胎兒自身染色體異常
- 47% CPM origin：胎盤限制型染色體鑲嵌 (Confined Placental Mosaicism)
- 22.4% Maternal origin：來自母體染色體異常

異常染色體來源 (N=402)



以異常染色體的來源區分，約有一半的案例歸因於胎盤帶有限制型染色體鑲嵌異常，即 Confined Placental Mosaicism (CPM) (胎兒染色體正常)。其次為母體本身有染色體變異，再者為胎兒本身帶有染色體變異。仍有 10.9% 的案例，無法找到異常染色體的來源。

研究內文名詞定義：

異常染色體來源，依後續追蹤及檢測結果，分為四個面向：

- 1) 胎兒：以產前侵入性檢測結果、產後臍帶血或妊娠組織檢測結果認定
- 2) 胎盤 (確認或認定)：產前絨毛膜檢測結果或產後胎盤切片結果 (胎兒染色體正常)、文獻已知罕見存在胎兒本體但常見於胎盤限制型鑲嵌者、胎盤檢測正常但無法排除胎盤其他區塊異常者
- 3) 母體：以母體 DNA 檢測、母體惡性或良性腫瘤認定
- 4) 未知：多方後續追蹤檢驗未能找到異常染色體來源者、或個案拒絕後續追蹤者

<< 不同染色體異常來源及對應風險 >>**Fetal Origin (N=79; 佔總案例 19.7%)**

- 其中 77.2% (61 位) 為具臨床致病性染色體異常 (含：鑲嵌型罕見體染色體三倍體、Maternal UPD15、染色體片段異常)
 - 約一半的案例於第二孕期超音波未發現胎兒結構異常
- 剩餘 22.8% (18 位)，帶有良性或臨床意義不明之染色體變異
 - 其中 15 例活產 (含 5 例有新生兒不良狀況，如先天性嚴重異常)
 - 1 例 IUFD、2 例因其他因素引產

Maternal Origin (N=90; 佔總案例 22.4%)

- 其中 35.6% (32 例) 孕婦具有先天性染色體變異
 - 其中 16 位孕婦於第 17 號染色體帶有含 PMP22 基因的擴增或缺失 (臨床和 Charcot-Marie-Tooth type 1A 或 Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies 相關)，且其中約 81% 本身便有相關臨床症狀
 - 3 位孕婦帶有 22q11 deletion (即 DiGeorge Syndrome 迪喬治氏症) 或 22q11 duplication
 - 11 位孕婦有鑲嵌型染色體片段擴增/缺失
 - 2 位孕婦有鑲嵌型 trisomy 8，但臨床無異常
- 其中 42.2% (38 例) 孕婦帶有後天性染色體變異
 - 有 15 例 NIPT 結果為多重染色體異常高風險，其中 12 例與母體惡性腫瘤相關、2 例與子宮肌瘤、1 例和遺傳性疾病相關
 - 有 8 位有子宮肌瘤且其 NIPT 結果為片段異常高風險
- 剩餘 22.2% (20 例) 帶有良性/臨床意義不明染色體變異

(Assumed) Confined Placental Mosaicism Origin (N=189; 佔總案例 47.0%)

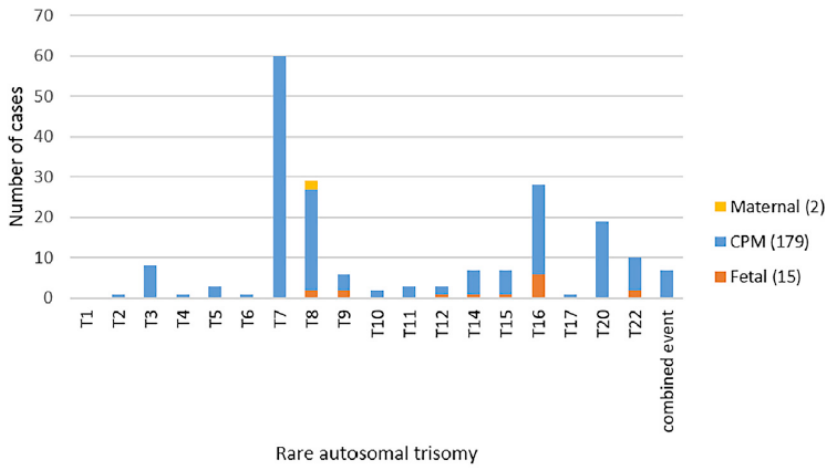
- 其中 94.7% 為 NIPT 結果為整條染色體的三倍體 (Trisomy) 異常
- 其中 93.7% 的妊娠胎兒活產，其餘少數個案發生 IUFD 或自願性引產
- 其中 52.9% 個案，妊娠出現不良周產期結果
- 相較於一般妊娠，CPM 的妊娠於子癲前症、早產、新生兒體重低、催生、計劃性剖腹、及新生兒需入住加護病房，有較高風險 (見下文延伸討論)

Unknown Origin (N=44; 佔總案例 10.9%)

- 其中 95.5% (42 位) 胎兒活產。其餘一位自願性引產，另一胎兒於第一孕期有 IUFD
- 其中 4.5% (2 位) 胎兒有超音波異常但染色體結果正常

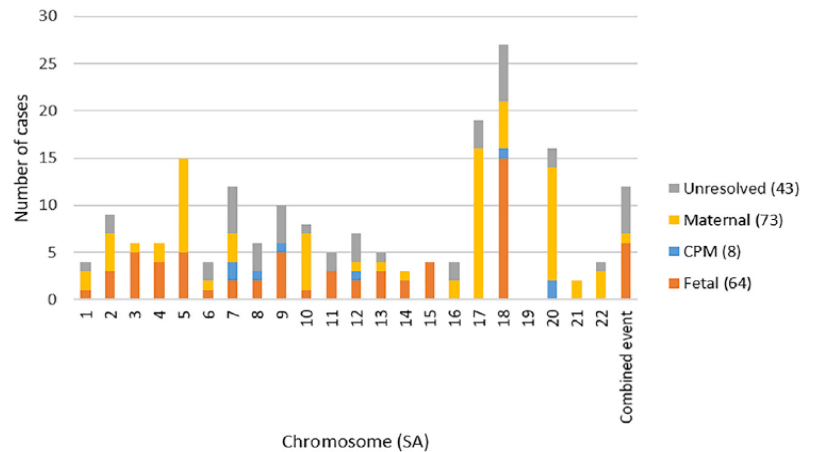
<< NIPT 異常種類 & 異常染色體來源 >>

- NIPT 為三倍體 RATs 時，異常染色體來源多為胎盤 CPM
- NIPT 為片段擴增/缺失 SAs，來源多樣化，可能源自胎兒、胎盤 CPM 或母體



追蹤 NIPT 為體染色體三倍體 RATs 高風險之案例，有 **91.3%** 個案其異常染色體來源歸因於胎盤本身有限制型鑲嵌染色體異常，即 CPM。(參考文獻 Figure 1)

追蹤 NIPT 結果為片段染色體擴增/缺失 SAs 高風險時，異常染色體來源多樣化，胎兒、胎盤、母體都有可能，也仍有部分是未能找到來源。(參考文獻 Figure 1)



<< CPM & Adverse Perinatal Outcomes >>

- 52.9%有 CPM 之妊娠，後續出現不良周產期結果
- 胎盤 CPM，顯著提高妊娠不良結果之風險，包含：子癩前症、早產、新生兒體重低、催生、計劃性剖腹、及新生兒需入住加護病房
- 子癩前症風險最高，為一般妊娠之 18.5 倍。

作者團隊統計發現，有 CPM 的妊娠，約有一半的個案後續妊娠出現不良周產期結果，其中尤以子癩前症、早產、新生兒體重低、催生、計劃性剖腹、及新生兒需入住加護病房，有顯著較高風險。

Pregnancy Outcome	Relative Risk [95% CI]
Pre-eclampsia	18.5 [11.6-29.4]
Preterm birth	2.2 [1.5-3.2]
Birth weight <2.3 rd percentile	5.5 [3.8-8.0]
Birth weight 2.3 rd – 10 th percentile	1.8 [1.2-2.6]
Induction of labor	1.3 [1.1-1.7]
Planned caesarean section	1.6 [1.1-2.4]
NICU admission	2.1 [1.2-3.7]

(RR 對比一般妊娠，列舉達統計學意義高風險者。數字截自文獻 Table 4.)

研究內文名詞定義：

妊娠追蹤評估之不良周產期結果(Adverse Perinatal Outcomes)分為三個面向：

- 1) 母體妊娠併發症：高血壓病症或妊娠糖尿病
- 2) 不良懷孕結果：自然早產、緊急剖腹產、新生兒出生體重 <2.3rd percentile 或 2.3rd–10th percentile、產後大量出血
- 3) 不良新生兒結果：Apgar score <7、臍動脈 pH<7.05、入住新生兒加護病房、胎兒子宮內死亡(IUFD)、新生兒死亡、先天性重大結構異常

<< RATs & CPM & Adverse Perinatal Outcomes >>

- 罕見體染色體三倍體高風險中，最常見的異常依序為 Trisomy 7、Trisomy 8、Trisomy 16、Trisomy 20
- 幾乎所有以上個案皆歸因於 CPM，胎兒本身無染色體異常，但該妊娠不良周產期結果的風險卻提高

個別探討 NIPT 三倍體最常出現的 trisomy 7, trisomy 8, trisomy 16 和 trisomy 20 高風險，其異常染色體來源及相關妊娠風險統計如下。

NIPT Result	案例數 (佔總案例%)	異常染色體 來源歸因於 CPM 之比例	妊娠風險 (和一般妊娠相比達顯著差異者), Relative Risk [95%CI]
Trisomy 7	60 (30.6%)	100%	Birth weight <2.3rd percentile, RR=5.0 [2.6-9.8]
Trisomy 8	29 (14.8%)	86.2%	Induction of labor, RR=2.1 [1.4-3.2]
Trisomy 16	28 (14.3%)	78.6%	Pre-eclampsia, RR=70.7 [37.6-132.9] Preterm birth, RR=4.8 [2.4-9.8] Birth weight <2.3rd percentile, RR=21.5 [14.2-32.5] Induction of labor, RR=3.0 [2.2-4.0]
Trisomy 20	19 (9.7%)	100%	Pre-eclampsia, RR=27.2 [8.5-86.7] Onset of labor by planned C-section, RR=5.2 [3.0-9.1]

<研究限制>

1. 本篇研究個別染色體異常種類數量仍然太少，無法更進一步地提供依個別染色體做細分的 Positive Predictive Value (PPV) 或後續追蹤建議。
2. 本篇研究無法提供性染色體相關數據，因為荷蘭並未許可 NIPT 進行性染色體分析。
3. 研究團隊分析結果並未區分確認 CPM 或假定 CPM。
4. 本篇研究所參考荷蘭族群一般妊娠的子癲前症發生率為 0.5%，遠低於國際文獻上的 3-8%。作者推測這可能和荷蘭通報率較低相關，但表示並不影響此篇認為有 CPM 的妊娠有較高子癲前症風險的分析結果。
5. 本篇研究中有 10 例被列為因母體子宮肌瘤而造成 NIPT 異常，但未針對肌瘤檢體做染色體分析。先前研究曾指出，使用染色體核型分析，約有 40-50% 的子宮肌瘤具有異常。



重點回顧



1. NIPT 進行全染色體篩檢，結果為 Trisomy 21/Trisomy 18/Trisomy 13/性染色體異常之外的罕見體染色體整條或片段異常之高風險，機率為 **0.36% (1/275)**。
2. **胎兒風險**
 - NIPT 為罕見體染色體異常（不分整條或片段）高風險時，胎兒本身確實有染色體異常的機率為 **19.7%**。
 - 其中 77.2% - 胎兒帶有和嚴重臨床症狀相關的致病性染色體變異。
 - 若僅看 NIPT 結果為整條染色體之三倍體 (Autosomal trisomies) 高風險的個案，胎兒本身可測得的染色體異常機率為 **7.7%**。
 - 若僅看 NIPT 結果為染色體片段異常高風險的個案，胎兒確診染色體異常機率為 **34.0%**。
3. **胎盤 CPM 風險**
 - NIPT 為罕見體染色體異常（不分整條或片段）高風險時，有約五成的案例，可歸因於限制型胎盤染色體鑲嵌 (Confined Placental Mosaicism, CPM) (胎兒染色體正常)。
 - 若僅看 NIPT 結果為整條染色體之三倍體高風險的個案，CPM 的機率高達 **91.3%**。
 - 胎盤有 CPM 時，該妊娠出現不良周產期結果 (Adverse Perinatal Outcomes) 的風險明顯增加，包含：子癲前症、早產、新生兒出生體重低、催生、計劃性剖腹、及新生兒需入住加護病房之機率。其中尤以子癲前症的風險為最高，是一般妊娠的 18.5 倍。
 - NIPT 最常見的罕見體染色體三倍體高風險，有 **近 70% 集中於特定四條染色體：Trisomy 7 (30.6%)、Trisomy 8 (14.7%)、Trisomy 16 (14.3%)、Trisomy 20 (9.7%)。**
 - NIPT Trisomy 7 高風險：所有個案皆歸因於 CPM，胎兒本身染色體正常且排除 Uniparental Disomy (單親二體症)。新生兒出生體重低的風險較高。
 - NIPT Trisomy 8、Trisomy 16 及 Trisomy 20：約八成或以上的案例都和 CPM 相關，且該妊娠也較易出現不良周產期結果。
4. **母體風險**
 - NIPT 為罕見體染色體異常（不分整條或片段）高風險時，有約 **22.4%** 的個案是因為孕婦本身帶有先天性或後天性的染色體變異。
 - 其中 13.3% - 和母體有惡性腫瘤相關
 - 其中 35.6% - 孕婦本人帶有致病性染色體異常，但多數人沒有或僅有輕微臨床症狀



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！
 創源生技遺傳諮詢團隊專用電子信箱：
gcsupport@gga.asia