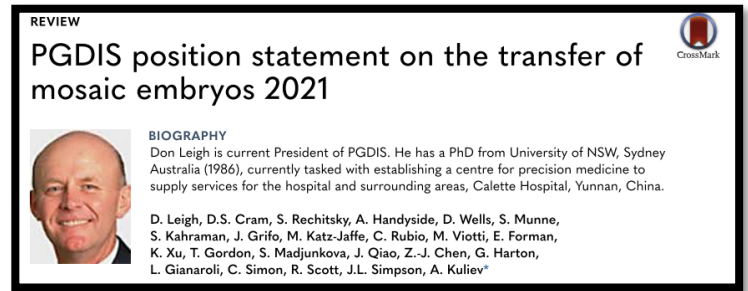


-胚胎植入之遺傳諮詢與 PGDIS 立場聲明-

隨著檢測技術的持續進步，鑲嵌型胚胎是否適合植入往往是臨床所面臨的一大挑戰，本篇(1)摘要整理 Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS)所提供挑選鑲嵌型胚胎植入的選擇方向以及檢測實驗室、臨床專業與諮詢人員相關討論與提醒，(2)同時也整理胚胎植入前的諮詢要點及各類型胚胎植入成功懷孕後的追蹤方向。



PGDIS 觀點與立場是否被國際上所有相關協會與組織接受仍需持續觀察

【當無整倍體胚胎時，鑲嵌型胚胎的選擇方向】

依目前的研究數據顯示，植入鑲嵌型胚胎具有成功妊娠的潛力，但可能會增加植入失敗及流產的機率，且鑲嵌的比例越高植入成功的可能性越低。

1. 鑲嵌比例的高低：

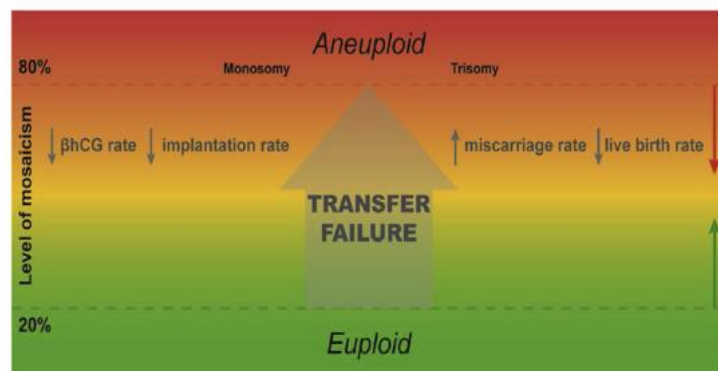
相較於低比例鑲嵌(low level mosaicism)，植入鑲嵌比例越高的胚胎獲得良好結果(favourable outcome)的可能性越低。且相較於特定染色體異常，鑲嵌的比例似乎更能夠用於預測植入的結果。

2. 鑲嵌的形式：

選擇植入鑲嵌型胚胎時，除了考量鑲嵌的比例高低外，也可以將鑲嵌形式納入考量(例如：整條染色體鑲嵌或是片段染色體鑲嵌)。若胎兒正常發展，相較於「片段」鑲嵌或異常的胚胎，選擇植入「整條」染色體鑲嵌的胚胎，其植入的結果與整倍體胚胎較為相似。

3. 胚胎的型態：

當兩胚胎鑲嵌比例相當的時候，可以進一步考量胚胎的型態，一般認為胚胎型態等級較高，植入獲得良好結果的機會越高。





胚胎植入諮詢要點-考量與限制

- 應以**整倍體**胚胎為**優先**植入的考量，或是再次進行**取卵**療程以獲得整倍體胚胎。
- 考量 Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A) 檢測平台的解析度及檢測範圍，當檢出結果為**片段異常**(缺失/擴增)時，通常涵蓋區域大且涉及的基因數量多，胚胎成功著床的機率較低，後續發展成**異常胎兒的機率較高**。
- PGT-A 檢測的胚胎切片係針對滋養外胚層(trophectoderm)細胞進行**隨機採樣**，因此可能會因異常的細胞分布不均或是切取位置不同而獲得不同的鑲嵌結果，也可能與發展成胎兒的內細胞團(inner cell mass)組成不相同。
- **鑲嵌型**胚胎有較低的**植入成功率**以及較高的**流產率**，但也可能會因細胞自我修復、自救(Self-rescue)或是異常細胞分布不均而具有**成功發展的潛力**。
- PGT-A 乃針對胚胎發展初期的少數細胞進行檢測，依據美國婦產科學會(ACOG)或是美國生殖醫學會(ASRM)建議，無論植入哪種類型的胚胎，皆須進行例行的產檢及追蹤。
- 產前染色體追蹤以**羊水**為最能代表胎兒全身細胞組成的診斷式檢測。若選擇非侵入性的 **Non-invasive Prenatal Testing (NIPT) 檢測**或是侵入性的**絨毛取樣(Chorionic Villus Sampling, CVS)**，需留意採樣的 DNA 來源為**胎盤細胞**(源自 Trophectoderm 細胞)，胎盤細胞可能無法完全代表胎兒細胞。

胚胎類型	染色體數量	植入風險	胎兒染色體追蹤方向
★ 優先植入 ★ 整倍體胚胎 Euploidy	正常	低	例行產檢追蹤 依醫師建議選擇非侵入性篩檢或侵入性診斷檢測
鑲嵌型胚胎 Mosaicism	混合 (正常+異常)	↓ 高	例行產檢追蹤 + 胚胎染色體異常的區域追蹤： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 篩檢：須留意檢測範圍是否涵蓋欲追蹤的區域及檢測平台極限 ➢ 診斷：羊水較能直接反應胎兒染色體組成 <ul style="list-style-type: none"> ■ 整條染色體異常：核型分析 ■ 片段異常：晶片較能準確得知異常區域大小及位置
非整倍體胚胎 Aneuploidy	異常		

文獻摘要分享

國際胚胎植入前遺傳學診斷協會(PGDIS)植入鑲嵌型胚胎之立場聲明

- PGDIS position statement on the transfer of mosaic embryos 2021 -

- D. Leigh et al., *Reprod Biomed Online*. 2022 Jul;45(1):19-25. -

【新知概述】

<鑲嵌型胚胎的發生率>

以囊胚(blastocyst)切片檢測胚胎染色體時，可能會因為不同實驗室使用的 NGS 方法不同而有較大的差異，鑲嵌型胚胎出現的機率差異很大，約從 **2%至 40%**不等，影響因素包含受檢者年齡、切片操作及檢測程序。

<鑲嵌型胚胎的植入成果>

近期 Capalbo et al. 於 2021 年所發表的文獻指出相較於整倍體胚胎，植入**低比例的鑲嵌型胚胎(<50%)**，若胎兒正常發育且活產，並未增加胎兒出生異常的風險，同時也顯示鑲嵌比例可能與植入失敗率以及流產機率提高有關。也有其他研究文獻表示，植入整條染色體鑲嵌的胚胎或是片段鑲嵌的胚胎皆可能有機會成為健康的妊娠，但也可能與較低的植入率和較高的流產機率有關。

另有許多植入鑲嵌型胚胎的文獻數據顯示，有很大比例的鑲嵌型胚胎具有發展的潛力，應給予植入的機會，這樣的研究與先前 2019 年發表的 PGDIS 立場相同。一般而言，**植入低比例的鑲嵌型胚胎**曾被報導過有較高的植入成功率，因此可以推測當滋養外胚層(trophectoderm)異常細胞比例越高，獲得妊娠成功的機率則較低。目前，幾乎所有植入鑲嵌型胚胎的成功妊娠，後續進行產前追蹤時皆為正常的整倍體胎兒，且在所有活產的案例中都沒有出現染色體相關的症候群(chromosome-based syndromes)。

近期也有一些透過捐贈胚胎進行的研究指出，當胚胎切片結果出現高比例鑲嵌時，往往其他位置的滋養外胚層(trophectoderm)切片結果以及內細胞團(inner cell mass)會出現非整倍體的結果；而多數的胚胎若胚胎切片結果為低比例鑲嵌，則滋養外胚層(trophectoderm)其他位置以及內細胞團(inner cell mass)為均勻的整倍體。

【提供各單位的指引與建議】

<臨床醫師>

- 臨床醫師應具備理解染色體結果以及與受檢者解釋的能力。
- 臨床醫師應充分告知受檢者，檢測因屬於隨機且僅取少量的胚胎細胞，因此可能無法 100%準確的代表整個胚胎。
- 在與受檢者知情同意的過程應提及與鑲嵌相關的可能與結果。
- 一般而言，**整倍體**胚胎應作為**優先**植入的考量。
- 臨床醫師也應提供**重新進行 IVF 療程**為其一選擇，以增加獲得整倍體胚胎進行植入的機會。
- 植入鑲嵌型胚胎而產下胎兒染色體異常的風險並不會高於整倍體胚胎，但選擇植入鑲嵌型胚胎時應提供適當且充分的風險諮詢與相關資訊。

<臨床諮詢師>

- PGT-A 檢測，僅採樣一小部分的囊胚(blastocyst)檢體分析胚胎的染色體組成。
- 鑲嵌的分布可能會因為**切片採檢的區域不同**而有所不同。
- 即使胚胎切片的結果為整倍體的胚胎，也可能因為採樣的滋養外胚層(trophectoderm)位置不同而結果不同。
- **鑲嵌比例越高**，植入後**失敗的機率越高**。
- 鑲嵌比例可能因為檢測分析平台、DNA 放大技術以及分析的演算法等技術因素影響。
- 就生物學發展而言，因異常細胞分布不同，鑲嵌型胚胎可能呈現局部鑲嵌或是均勻的鑲嵌。
- 不應僅依鑲嵌比例作為植入的唯一考量。
- 當受檢者面臨決定植入鑲嵌型胚胎時，應提供充分的資訊與其討論。

<IVF 實驗室>

- 建議切片時僅取 5-10 個滋養外胚層(trophectoderm)細胞。
- 可能傷害細胞的切片步驟如：washing、tube loading 應盡量減少以降低檢測體 DNA 放大的誤差。
- 若頻繁出現鑲嵌型胚胎的結果，可再重新檢視胚胎採檢的程序。

對於每位個案/受檢者，皆應提供**非指引性的諮詢(Non-directive counseling)**

<檢測實驗室>

- 可能影響檢測結果的原因：採檢技術、檢體保存及運送、實驗室 DNA 放大及建庫技術、分析演算法。
- 檢測實驗室可透過已知整倍體(euploidy)以及非整倍體(aneuploidy)的檢體建構確效實驗以及設立切點的基準線。
- 確效試驗應定期實施以確保實驗室對於鑲嵌型胚胎的偵測能力。
- 因各個實驗室所選用的平台、讀深及演算法可能不盡不同，因此實驗室應讓委託檢測的臨床單位了解實驗室出具報告的範圍。
- 鑲嵌型胚胎不應直接被分類為非整倍體(aneuploidy)。
- 胚胎切片為隨機採樣滋養外胚層(trophectoderm)，即使結果為鑲嵌型也可能無法直接代表整個胚胎的全貌。
- 為避免影響臨床專業的判斷，檢測實驗室**應避免**提供鑲嵌型胚胎植入的建議。

【植入鑲嵌型胚胎後的產前追蹤】

PGDIS 的立場與美國婦產科醫學會(ACOG) 2020 的建議一致，無論受孕方式以及先前曾進行的基因檢測，**每一胎懷孕**仍應充分討論適合的產前診斷。

● Non-invasive testing

較常見的非侵入性染色體篩檢為 NIPT/NIPS/NIFTY，檢測的技術各家有所不同，有些只適用於篩檢特定染色體，有些則具有 genome wide 分析的潛力。常見的三大染色體及性染色體(chr. 21, 18, 13, X, Y)異常篩檢已普及應用。若需針對特定染色體的異常做評估，則需要進一步留意檢測平台對該染色體異常的檢測極限及限制。此外也須特別留意 NIPT 主要為分析**胎盤游離 DNA**，並不能完全代表胎兒的狀況。

● Invasive testing

最常見的侵入性檢測為羊膜穿刺，抽取羊水進行染色體核型分析或是羊水晶片檢測。羊水細胞的來源為胎兒全身的細胞，包含皮膚細胞、腸胃道及泌尿系統等細胞，因此透過**羊水**檢體之檢測為**最能代表胎兒**染色體組成的診斷式檢測。若欲於妊娠早期進行胎兒染色體檢測，絨毛膜(CVS)採樣也是其一選擇，但如同 NIPT，絨毛膜(CVS)可能僅呈現胎盤的染色體組成而非直接代表胎兒。

Reference:

Capalbo A, et. al. Mosaic human preimplantation embryos and their developmental potential in a prospective, non-selection clinical trial. *Am J Hum Genet.* 2021 Dec 2;108(12):2238-2247. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.11.002. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34798051



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