TƯƠNG LAI NÀO CHO SOFT-MARKER TRÊN SIÊU ÂM QUÍ I?

Bác sĩ Ngô Trung Nam,
Tiến sĩ - Bác sĩ Trần Nhật Thăng
Đại học Y Dược TPHCM

Hội chứng Down là bất thường lệch bội phổ biến nhất ở loài người, gây ra chậm phát triển tâm thần, bên cạnh những bất ổn về chuyển hóa và cấu trúc (Alldred và cs., 2017). Chẩn đoán lệch bội ở giai đoạn tiền sản dựa trên qui trình xâm lấn, bằng cách sinh thiết gai nhau lúc từ sau 10 tuần hay chọc ối sau 16 tuần. Tuy nhiên, khảo sát này không hoàn toàn vô hại (dù tỉ lệ mất thai dưới 1%) nên thường chỉ được thực hiện khi kết quả tầm soát có nguy cơ cao (Akolekar và cs., 2015).

Theo dòng lịch sử hơn 40 năm tầm soát lệch bội, được tập trung nhất là tam thể 21 (trisomy 21 – T21), từ thập niên 1970, việc dùng đơn độc tuổi của mẹ để tầm soát lệch bội có tỉ lệ phát hiện chỉ đạt khoảng 30% (detection rate – DR), ở mức dương tính giả (false positive rate – FPR) 5%. Việc kết hợp tuổi mẹ với các chỉ số sinh hóa đo lường từ huyết thanh mẹ trong quí II cho phép tăng DR lên 60-70% (FPR 5%), sau đó có thể đến 90% khi áp dụng tầm soát kết hợp quí I (combined screening): tuổi mẹ + độ dày da gáy (fetal nuchal translucency – NT) + free β-human chorionic gonadotrophin (β-hCG tự do) và pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). Điều đó đồng nghĩa, dù với việc quản lí chất lượng việc đo NT (vốn phụ thuộc vào chất lượng người thực hiện) một cách lí tưởng, tỉ lệ xâm lấn có thể lên đến 5%. Tại một số nước Châu Âu, tỉ lệ xét nghiệm xâm lấn vẫn có thể lên đến 20% (Nicolaides, 2011).

Sự phát triển của tin-sinh học (bioinformatics) kết hợp vào công nghệ di truyền thế hệ mới đã và đang làm thay đổi mạnh mẽ chiến lược tầm soát trước sinh lệch bội. DR của NIPS dựa vào cfDNA (cell-free DNA) trong tầm soát trisomy 21 (T21), trisomy 18 (T18) và trisomy 13 (T13) cao vượt trội so với tất cả các chiến lược kết hợp tuổi mẹ, các marker siêu âm quí I hoặc II và các kết quả sinh hóa quí I hoặc II, ở một FPR thấp đáng kể (< 1%) (Nicolaides, 2014). Để thể hiện khả năng ứng dụng vào lâm sàng của NIPS, Gil và cộng sự đã tiến hành meta-analysis các xét nghiệm tầm soát lệch bội dựa trên cfDNA được

công bố đến tháng 12/2016 (Gil và cs., 2017). Tỉ số khả dĩ (likelihood ratio – LR), được dùng nhằm phản ánh năng lực của NIPS, cho thấy tầm soát này có một giá trị lâm sàng đặc biệt quan trọng, nhất là khi kết quả xét nghiệm âm tính *(Bảng 1)*.

Bên cạnh ưu điểm vượt trội về năng lực xét nghiệm, NIPS vẫn còn hạn chế, đặc biệt là giá thành cao ngang bằng hoặc cao hơn chi phí cộng gộp phương thức tầm soát hiện tại và phân tích karyotype (tại Việt Nam). Thời gian có kết quả 1-2 tuần (do gửi mẫu đến trung tâm phân tích), cũng là một giới hạn góp phần vào quyết định của nhà lâm sàng lẫn cặp vợ chồng. Thời gian kéo dài đi ngược xu hướng tầm soát và chẩn đoán lệch bội sớm từ quí II sang quí I. Cuối cùng, tỉ lệ không trả lời được kết quả (no-call) vẫn có thể xảy ra 1-5%, với nguyên nhân quan trọng là cfDNA thu thập từ thai (fetal fraction) thấp hay xét nghiệm chưa được công nhận hiệu lực ở một số hoàn cảnh lâm sàng đặc biệt (song thai, vanishing twin, đa bội…).

Song song với việc chuẩn hóa và nâng cao chất lượng đo đạc dấu chỉ siêu âm NT, khá nhiều dấu chỉ mềm (soft-marker – SM) khác được mô tả và thử nghiệm áp dụng nhằm góp phần tăng thêm DR và giảm FPR (Nicolaides, 2011): xương mũi (nasal bone – NB), Doppler ống tĩnh mạch (ductus venosus Doppler – DV), góc trán-xương hàm trên (frontomaxillary facial angle), nhịp tim thai (fetal heart rate – HR), hở van 3 lá (tricuspid regurgitation – TG), chiều dài xương hàm trên đo ở mặt cắt dọc giữa (maxillary bone length), động mạch dưới đòn phải đi lạc hướng (aberrant right subclavian artery), góc xương chậu (iliac angle) (Alldred và cs., 2017)…*(Bảng 2)*.

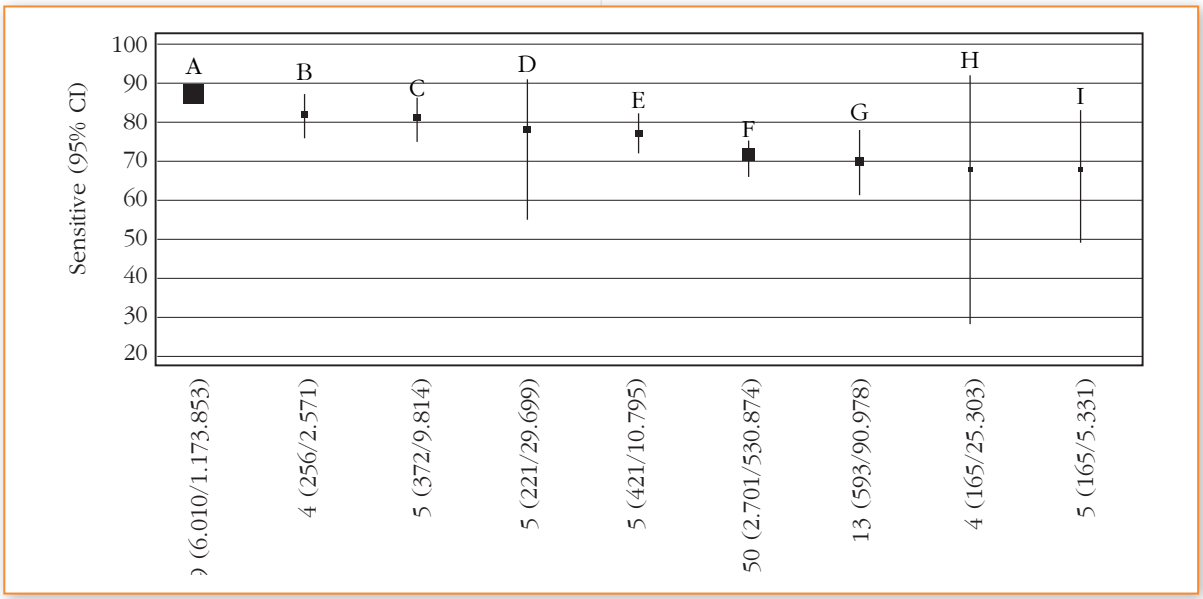
Chúng ta cần cập nhật giá trị thực sự của các SM này và khả năng ứng dụng thực tế. Khi meta-analysis 116 nghiên cứu ở 32 quốc gia từ năm 1980 đến 2011, tổng quan Cochrane mới đây (2017) ghi nhận có 60 mô hình tính toán được xây dựng từ việc kết hợp 11 SM siêu âm với 12 chỉ số sinh hóa và tuổi mẹ (Alldred và cs., 2017). Chỉ số sinh hóa phổ biến nhất là hCG và PAPP-A. Mô hình kết hợp tuổi mẹ và NT, PAPP-A, hCG vẫn luôn là chiến lược có độ chính xác hơn hẳn mô hình kết hợp tuổi mẹ với SM siêu âm đơn thuần trừ NB có kèm hoặc không kèm một trong hai chỉ số sinh hóa (PAPP-A hoặc hCG) *(Biểu đồ 1)*.

Hình biểu đồ 1 so sánh DR (hay độ nhạy) ở ngưỡng 5% FPR của 9 mô hình khả dụng nhất áp dụng SM siêu âm quí I đơn thuần hay khi kết hợp với chỉ số sinh hóa trong quí I. Vị trí mỗi hình vuông cho thấy DR của xét nghiệm (trục tung) ở 5% FPR. Các mô hình được sắp xếp theo DR giảm dần. Kích thước hình vuông tỉ lệ với số trường hợp mang bệnh Down. 95% khoảng tin cậy được thể hiện bởi chiều dài của thanh dọc. Trên trục hoành thể hiện số lượng các nghiên cứu, số trường hợp bệnh Down và số thai kì khảo sát.

- A: tuổi + NT + PAPP-A + hCG.
- B: tuổi + NT + PAPP-A + hCG + ADAM12.
- C: tuổi + NT + PAPP-A.
- D: tuổi + NT + xương mũi.
- E: tuổi + NT + hCG.

Bảng 1

Dạng lệch bội	Độ nhạy (%)	Độ chuyên (%)	Tỉ số khả dĩ khi xét nghiệm (+)	Tỉ số khả dĩ khi xét nghiệm (-)
T21	99,70	99,96	2.493	0,003 hay 1/333
T18	98,20	99,95	1.964	0,018 hay 1/55
T13	99,00	99,96	2.475	0,010 hay 1/100
Monosomy X	95,80	99,86	684	0,042 hay 1/24



Biểu đồ 1

- F: tuổi + NT.
- G: NT.
- H: tuổi + xương mũi.
- I: tuổi + DV.

Theo đó, chiến lược **tuổi + NT + PAPP-A + hCG** có DR 87% (95% CI 86-89) dựa vào 69 nghiên cứu (với tổng dân số nghiên cứu 1.173.853 sản phụ và có 6.010 trường hợp T21). Bốn dấu hiệu siêu âm (tuổi + NT, NT đơn độc, tuổi + xương mũi, tuổi + DV) có độ nhạy kém nhất, trong khi các kết hợp có PAPP-A cho DR cao nhất (trên 80%). Có vẻ như điều này tái khẳng định chất lượng chương trình tầm soát phụ thuộc chặt chẽ việc kiểm soát chất lượng người siêu âm; bên cạnh đó, thông số sinh hóa (vốn có được từ thu thập và phân tích bán tự động) sẽ góp phần cải thiện đáng kể DR.

Khi đánh giá riêng lẻ hiệu lực của các SM như một xét nghiệm bổ trợ, chúng ta có thể dùng LR để hiệu chỉnh với nguy cơ ban đầu tính toán được (từ tuổi mẹ và / hoặc từ kết hợp quí I các yếu tố sinh hóa - siêu âm truyền thống). Tuy vậy, có vẻ như, đặc biệt là LR(-) không thể vượt trội so với NIPS (Alldred và cs., 2017). Cùng với việc đòi hỏi huấn luyện đặc biệt, không đơn giản về mặt kiểm soát chất lượng, ít khả năng trở nên phổ biến như NT, SM trên siêu âm có vẻ không đóng góp thêm thông tin trong tầm soát lệch bội ở dân số có tầm soát quí I an toàn (Stefanovic, 2015) *(Bảng 2)*.

Tuy vậy, SM có thể là thay thế duy nhất nhằm gia tăng hiệu quả tầm soát quí I trong trường hợp song thai, thể khảm ở mẹ / thai… (Cao và cs., 2016), khi mà việc áp dụng NIPS còn chưa chứng minh được giá trị.

Hướng dẫn thực hành hiện tại của Hiệp hội Siêu âm Sản Phụ khoa Thế giới (ISUOG) đề xuất các tiêu chí về chất lượng đối với người thực hiện, máy siêu âm, qui trình lưu trữ hình ảnh, kết quả, cũng như chương trình quản lí chất lượng định kì (Salomon và cs., 2013). Nhiều nghiên cứu nhận thấy việc kiểm tra định kì chất lượng mặt cắt chuẩn và độ phân bố số đo NT của từng đơn vị là cần thiết để đảm bảo chất lượng, đồng thời nhận biết được từng người thực hành có số đo khác biệt với số trung vị. Đánh giá bằng siêu âm ít nhiều mang tính chủ quan, có nhiều yếu tố kĩ thuật gây khó khăn khi diễn giải kết quả, đôi khi không thể đưa ra kết luận được. Một trong số các lí do gây nhiễu là do tuổi thai nhỏ, thường dẫn đến các đánh giá quá mức. *Cũng có ghi nhận số đo NT tại đơn vị thai kì nguy cơ cao thường lớn hơn tại đơn vị sàng lọc.* Một yếu tố chủ quan khác

Bảng 2

Dấu ấn	Độ nhạy (%)	Độ chuyên (%)	Tỉ số khả dĩ khi xét nghiệm (+)	Tỉ số khả dĩ khi xét nghiệm (-)
Xương mũi (Illa và cs., 2013)	20	98,7	15	0,82
Góc hàm trên-trán > bách phân vị 95th (Chen, 2009)	18	98	9	0,8
Dòng trào ngược van 3 lá (Molina, 2010)	50	98	25	0,5
DV có sóng α đảo ngược (Timmerman, 2010)	68	70	2	0,5
DV có PI > bách phân vị 95th (Timmerman, 2010)	81	58	2	0,3

là: khi NT đo được tăng thì có khuynh hướng ghi nhận kèm theo bất sản xương mũi, ngay cả đối với thai kì bình thường hay thai kì bất thường (Abele và cs., 2015). Điều này có thể chứng tỏ việc quan sát kĩ lưỡng trên siêu âm có thể dẫn đến tìm thấy nhiều hơn dấu ấn bất sản xương mũi và không hẳn dấu ấn này có nhiều vai trò phân định trong tầm soát lệch bội như chúng ta kì vọng.

Cuối cùng, việc tiếp tục giữ các dấu ấn huyết thanh (serum biomarker) trong chiến lược tầm soát quí I được cho rằng có lợi vì còn tầm soát các biến chứng thai kì liên quan sự hình thành bánh nhau, đặc biệt là xây dựng mô hình tiên đoán và can thiệp với aspirin liều thấp ngay thời điểm tầm soát lệch bội (Dugoff và cs., 2004; O'Gorman và cs., 2016).

KẾT LUẬN

Với sự xuất hiện của NIPS, SM có thể sẽ trở nên không cần thiết ở một dân số đã được tầm soát an toàn. Việc truy tìm dấu ấn mềm có thể nên được phát triển thành tầm soát bất thường cấu trúc bằng siêu âm sớm đầu quí II (16-18 tuần) thay vì tiếp tục ở vị trí *add-on genetic scan* như hiện thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abele H, Wagner P, Sonek J et al. (2015). First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. Prenatal diagnosis; 35:1182-1186.
2. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F (2015). Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol; 45:16-26.
3. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B et al. (2017). First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. The Cochrane database of systematic reviews; 3:CD012600.
4. Cao Y, Hoppman NL, Kerr SE et al. (2016). False Negative Cell-Free DNA Screening Result in a Newborn with Trisomy 13. Case Rep Genet; 2016:7397405.
5. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD et al. (2004). First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). American journal of obstetrics and gynecology; 191:1446-1451.
6. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH (2017). Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening For Aneuploidies: Updated Meta-Analysis. Ultrasound Obstet Gynecol.
7. Illa M, Mula R, Arigita M et al. (2013). Likelihood ratios to apply for nasal bone, ductus venosus and tricuspid flow at the 11-13 weeks' scan in down syndrome screening. Fetal diagnosis and therapy; 34:116-20.
8. Nicolaides KH (2011). Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenatal diagnosis; 31:7-15.
9. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Gil MM, Wright D (2014). First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. Fetal diagnosis and therapy; 35:185-192.
10. O'Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC (2016). Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRE). BMJ; 6:e011801.
11. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM et al. (2013). ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 41:102-113.
12. Stefanovic V (2015). Soft markers for aneuploidy following reassuring first trimester screening: what should be done? Curr Opin Obstet Gynecol; 27:151-158.