

Công cụ tầm soát lệch bội: độ dày khoảng thấu âm sau gáy, chỉ báo huyết thanh, chỉ báo mềm, test tiền sản không xâm lấn

Đỗ Thị Ngọc Mỹ¹, Tô Mai Xuân Hồng², Âu Nhật Luân³, Trần Nhật Thăng⁴

© Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

¹ Giảng viên bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. e-mail: dtmmy2003@yahoo.com

² Giảng viên, Bộ môn Phụ Sản Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. e-mail: tomaixuanhong@ump.edu.vn

³ Giảng viên, phó trưởng bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. e-mail: aunhutluan@gmail.com

⁴ Giảng viên, Bộ môn Phụ Sản Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. e-mail: thang.tranobs@gmail.com

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Phân biệt được các xét nghiệm **tầm soát** lệch bội và các xét nghiệm **chẩn đoán** lệch bội
2. Trình bày được vai trò của **xét nghiệm huyết thanh** trong **tầm soát** lệch bội
3. Trình bày được vai trò của **siêu âm** trong tầm soát lệch bội **3 tháng đầu thai kỳ**
4. Trình bày được vai trò của siêu âm trong tầm soát lệch bội **3 tháng giữa thai kỳ**
5. **Giải thích được kết quả** một số xét nghiệm tầm soát lệch bội thường gặp

TẦM SOÁT LỆCH BỘI

Lệch bội (aneuploidy) được định nghĩa là khi có thừa hoặc thiếu một hoặc nhiều nhiễm sắc thể, dẫn tới tình trạng mất cân bằng số lượng nhiễm sắc thể trong tế bào.

Vì một nhiễm sắc thể chứa hàng trăm (nhiễm sắc thể 21, nhỏ nhất) đến hàng ngàn gene (nhiễm sắc thể 1, lớn nhất), nên việc này dẫn tới sai lệch thông tin vật chất di truyền.

Hệ quả thường thấy nhất của lệch bội là tình trạng **thất bại thai nghén tự phát**. Trong trường hợp phát triển thành thai sống, thai này thường mang nhiều khiếm khuyết bẩm sinh.

Tuy nhiên, cần lưu ý không thể đồng nhất việc phát hiện có khiếm khuyết bẩm sinh nhìn thấy trong giai đoạn trước sinh (ví dụ như qua siêu âm) hay sau sinh với nguyên nhân lệch bội hay liên quan nhiễm sắc thể trong tất cả các trường hợp.

Tam nhiễm (**trisomy**) ở nhiễm sắc thể 21 là dạng thường gặp nhất ở trẻ sinh sống, với tần suất khoảng 1:800, có thể vì là nhiễm sắc thể chứa ít thông tin gene hơn các nhiễm sắc thể thường còn lại.

Lệch bội nhiễm sắc thể **giới tính** thường thấy nhất là dạng **47,XXY** (hội chứng Klinefelter) với tần suất 1:500 trẻ nam.

Dạng đơn nhiễm (monosomy) duy nhất có thể tiến triển thành thai sống là 45,XO (hội chứng Turner).

Thông thường, quy trình tầm soát lệch bội định ra hai nhóm đối tượng: (1) thai phụ có test sàng lọc **dương tính**, tại thời điểm đó có **gia tăng nguy cơ mang một thai lệch bội** và (2) thai phụ có test sàng lọc **âm tính**, tại thời điểm đó mang thai có **nguy cơ lệch bội thấp hơn (một ngưỡng nhất định)**.

Ngưỡng cắt (cut-off point) xác định nguy cơ cao, nguy cơ thấp với lệch bội được quyết định dựa trên cân nhắc giữa lợi ích thu được (độ phát hiện, detection rate) (**DR**) với việc hạn chế chỉ định thực hiện các test chẩn đoán (độ dương giả, false positive rate) (**FPR**) ở **mức cao chấp nhận** được.

Thai phụ có kết quả tầm soát dương cần được tư vấn về ý nghĩa “**gia tăng (so với lý thuyết) rủi ro thai có lệch bội**”, và cần được đề xuất các giải pháp chẩn đoán, thường mang tính **xâm lấn**.

Ngược lại, thai phụ có kết quả tầm soát âm cần được nhấn mạnh ý nghĩa “**giảm rủi ro (so với lý thuyết) vẫn đi kèm nguy cơ có lệch bội ở thai nhưng thấp hơn đáng kể**”. Họ vẫn có quyền **lựa chọn** test chẩn đoán xâm lấn, đặc biệt khi có vấn đề tâm lý (lo âu) hoặc hình ảnh học gợi ra bất thường.

Tại Việt Nam, cut-off 1:250 thường được lựa chọn.

Tùy thuộc điều kiện thực hành của quốc gia hay tổ chức mà ngưỡng cắt cho kết luận nguy cơ cao hay thấp được điều chỉnh ở các mức khác nhau.

Tại Việt Nam, **cut-off 1:250** thường được lựa chọn.

Tuy vậy, trong thực hành có thể tồn tại ngưỡng cắt “nguy cơ rất cao 1:10”, “nguy cơ rất thấp 1:1000” và một vùng không phân định, gọi là vùng xám (grey zone) ở giữa.

CÁC TEST HUYẾT THANH

Test huyết thanh tầm soát lệch bội là các test sử dụng các thông số sinh hóa kết hợp với nguy cơ nền tảng từ tiền sử và đặc điểm của thai phụ để tính toán ra một nguy cơ.

1. Nguy cơ liên quan đến bản thân thai phụ như tuổi mẹ, cân nặng ... được gọi là **nguy cơ nền tảng**.
2. Nguy cơ tính toán được từ các thông số huyết thanh của các chỉ báo được gọi là **nguy cơ huyết thanh**.
3. **Nguy cơ nền tảng** phối hợp với **nguy cơ huyết thanh** tạo thành **nguy cơ tính toán (calculated risk)**.

Ngoài ra, các trị số của test huyết thanh học còn dùng để tiên lượng về kết cục của thai kỳ (pregnancy outcomes), nhờ vào bản chất nguồn gốc bánh nhau của chúng.

Có hai test huyết thanh tầm soát lệch bội căn bản là Double test và Triple test. **Double test được thực hiện trong quý 1** và **triple test được thực hiện trong quý 2**.

Double test được thực hiện ở thời điểm từ 11 tuần + 0 ngày đến 13 tuần + 6 ngày.

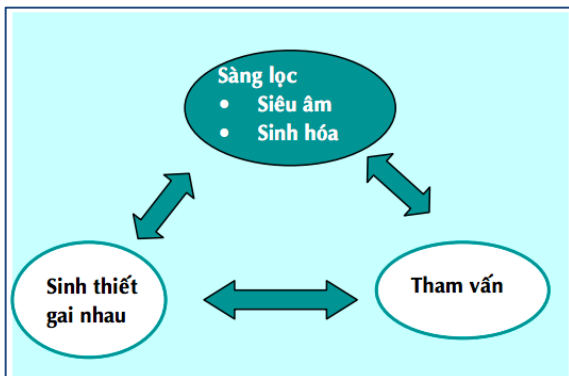
Double test khảo sát 2 chỉ báo là PAPP-A và free β -hCG.

PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A): là thành phần được tổng hợp từ hợp bào nuôi, với nồng độ tăng dần theo tuổi thai. Trong nhóm thai nhi bị trisomy 21, nồng độ PAPP-A giảm so với thai bình thường.

Free β -hCG: là thành phần được tổng hợp từ hợp bào nuôi, với nồng độ giảm dần theo tuổi thai. Trong nhóm thai nhi bị trisomy 21, nồng độ free β -hCG tăng so với thai bình thường.

Trên thực hành, Double test hiếm khi được thực hiện đơn độc, mà kết hợp với siêu âm khảo sát NT. Bộ đôi này gọi là combined test.

Combined test cải thiện rõ rệt khả năng phát hiện (detection rate) lệch bội Trisomy 21. Combined test có khả năng phát hiện có thể lên đến 85-90% với tỉ lệ dương tính giả (False Positive Rate - FPR) 5%, nghĩa là có khoảng 10-15% thai trisomy 21 bị bỏ sót khi thực hiện bằng test tầm soát này.



Hình 1: Combined test kết hợp double test và NT.

Gần đây, người ta bắt đầu quan tâm đến yếu tố thứ ba, cũng xuất nguồn từ lá nuôi, PIGF (Placental Growth Factor) vì cho rằng kết hợp triple test (hay combined plus) quý một có thể làm giảm FPR xuống trong khi vẫn giữ DR cao; hơn nữa, PIGF tại thời điểm này góp phần đáng kể tiền lượng biến cố xấu của thai kỳ.

Triple test được thực hiện sau quý một, với độ tin cậy cao nhất vào thời điểm từ 16 tuần đến 18 tuần.

Triple test gồm 3 thành tố huyết thanh hCG, AFP và estriol không liên hợp (uE₃).

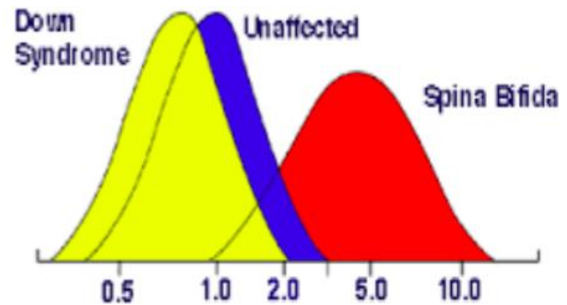
Triple test được thực hiện sau quý một, với độ tin cậy cao nhất vào thời điểm từ 16 tuần đến 18 tuần.

Tuy vậy, trong một vài trường hợp vẫn có thể ứng dụng từ 15 đến 22 tuần, khi đó hiệu quả sàng lọc có thể kém đi nhiều.

Triple test gồm 3 thành tố huyết thanh hCG, AFP và estriol không liên hợp (uE₃).

AFP (Alpha Foeto-Protein): là protein được tổng hợp từ yolk sac và sau đó từ gan và ống tiêu hóa của thai sản xuất ra trong quá trình thai nhi phát triển, theo khuynh hướng giảm dần sau 13 tuần. Khi nồng độ AFP gia tăng, cần nghĩ đến các bất thường ở thai nhi như thoát vị rốn, khiếm

khuyết ống thần kinh (Neural Tube Defect - NTD). Nhóm thai nhi bị lệch bội như trisomy 21 và trisomy 18, nồng độ AFP thấp hơn so với thai bình thường khác. Vì vậy, vấn đề chẩn đoán sai tuổi thai có thể làm ảnh hưởng đáng kể kết quả tầm soát.



uE₃ (unconjugated Estriol): được tổng hợp thông qua sự tương tác giữa hệ thống enzyme của tuyến thượng thận, gan thai nhi và nhau thai. Nhóm thai nhi bị lệch bội như trisomy 21 và trisomy 18, nồng độ uE₃ thấp hơn so với các thai bình thường khác.

Nhìn chung, khả năng phát hiện trisomy 21 của Triple test là 50-70%, thấp hơn đáng kể so với chiến lược combined test quý một và có xu hướng đẩy việc chẩn đoán xác định thai trisomy 21 muộn hơn.

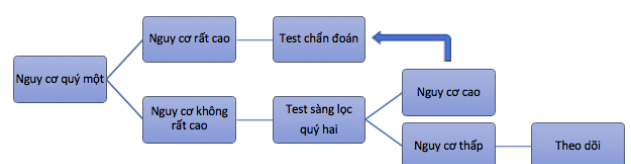
Cũng như double test hay triple test quý một, triple test quý hai có thể có vai trò trong tiên đoán về kết cục của thai kỳ như thai chậm tăng trưởng trong tử cung hay bệnh lý tăng huyết áp trong thai kỳ.

Lưu ý rằng các chiến lược trên (quý một và quý hai) có thể có độ phát hiện thấp hơn khi ứng dụng, phụ thuộc vào từng vùng dân số cụ thể (yếu tố dữ kiện quy đổi trung vị, Multiple of median-MoM), quá trình vận chuyển mẫu (yếu tố chất lượng mẫu) và kỹ năng siêu âm (yếu tố chất lượng khảo sát các dấu chỉ điểm).

Nhằm tăng khả năng phát hiện của tầm soát, có hai giải pháp kết hợp:

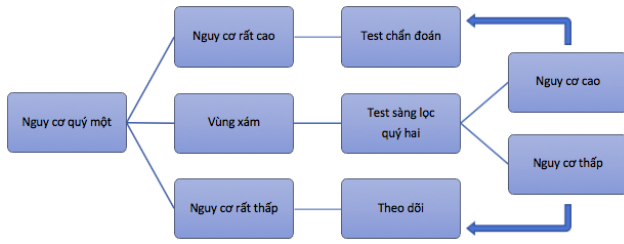
1. Kết hợp kết quả tam cá nguyệt 1 và tam cá nguyệt 2 theo nhiều kiểu khác nhau.
2. Hoặc kết hợp combined test quý một với sàng lọc không xâm lấn dựa trên DNA ngoại bào (cell-free DNA) nguồn gốc nhau.

Kết hợp kết quả tam cá nguyệt 1 và tam cá nguyệt 2 theo nhiều kiểu khác nhau, nhằm mục đích cải thiện khả năng phát hiện của test huyết thanh sàng lọc. Stepwise sequential và contingent sequential được diễn giải ở 2 ví dụ trong hình sau.



Hình 2: Các kết hợp 3 tháng đầu và 3 tháng giữa

Hình 2a: Stepwise sequential = Combined test + Triple test 3 tháng giữa cho tất cả thai kỳ nguy cơ thấp hơn ngưỡng "cutoff rất cao". Phương pháp tầm soát này có DR 95%, với FPR 5%

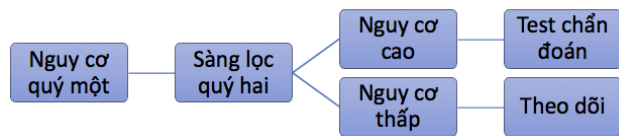


Hình 2b: Contingent sequential = Combined test thuộc vùng xám + Triple test 3 tháng giữa cho thai kỳ có nguy cơ thuộc vùng xám. Phương pháp tầm soát này có DR 88-94%, với FPR 5%.

Riêng chiến lược Integrated screening lưu giữ kết quả sàng lọc của quý một, kết hợp với quý hai và chỉ công bố một chỉ số nguy cơ duy nhất sau khi tính toán kết hợp.

Nguyên tắc quan trọng nhất của việc kết hợp là nhất quán thông tin và phòng xét nghiệm đo lường (yếu tố kỹ thuật).

Đây cũng là hạn chế lớn nhất giải thích thực hành này **không thông dụng và hữu ích tại Việt Nam**.



Hình 2c: Total Integrated screening = Combined test + Triple test 3 tháng giữa cho tất cả thai kỳ. Phương pháp tầm soát này có DR 96%, với FPR 5%.

Kết hợp combined test quý một với sàng lọc không xâm lấn dựa trên DNA ngoại bào (cell-free DNA) nguồn gốc nhau.

Việc phát triển của sinh-tin học (bio-informatics) cho phép xử lý thông tin từ việc khảo sát cell-free DNA. **Mảnh vỡ DNA của con (nguồn gốc từ quá trình apoptosis trong bánh nhau) trong máu mẹ** được giải trình tự và ước tính nguồn gốc nhiễm sắc thể, từ đó ước tính nguy cơ lệch bội của thai, với độ phát hiện (nhạy) và độ chuyên biệt (1-FPR) cùng gần xấp xỉ 100%.

Sự phối hợp theo điều kiện này (contigent) trở thành chiến lược có hiệu suất sàng lọc cao nhất đến thời điểm này.

SIÊU ÂM

Siêu âm trong tầm soát và chẩn đoán lệch bội

Siêu âm tầm soát được thực hiện cho **tất cả thai phụ** với mục đích **xác định nhóm thai có mang khiếm khuyết cấu trúc nhìn thấy trước sinh**, và do đó mang nguy cơ đặc biệt cao với bất thường nhiễm sắc thể.

Siêu âm, do vậy, được thực hiện một cách hệ thống trong cộng đồng và là một **phương tiện đầu tiên** để đưa quyết định cho các thực hành lâm sàng tiếp theo: **xác định mốc tuổi thai**.

Siêu âm định hướng chẩn đoán lệch bội được thực hiện từ cuối quý một:

1. Tổng kê hình ảnh về bất thường cấu trúc nhìn thấy trên thai
2. Đưa ra giả thuyết về nguyên nhân di truyền (kết hợp cùng kinh nghiệm của nhà di truyền học lâm sàng)

Siêu âm cuối tam cá nguyệt thứ nhất

Siêu âm cung cấp các tham số quan trọng cho tầm soát lệch bội. **Siêu âm 3 tháng đầu** được thực hiện khi tuổi thai từ **11 tuần đến 13 tuần +6/7** nhằm các mục đích sau đây:

1. Đánh giá số đo sinh học và kết luận về **tuổi thai**
2. Khảo sát chi tiết lần đầu **hình thái học** thai nhi
3. **Tầm soát lệch bội** và bất thường ống thần kinh thông qua các dấu chỉ điểm siêu âm (soft-markers)
4. Tầm soát các bệnh lý thai phụ có thể xuất hiện trong thai kỳ (tiền sản giật)

Khảo sát các marker của lệch bội là mục tiêu trọng yếu của siêu âm 3 tháng đầu thai kỳ. NT chỉ báo có giá trị và thông dụng nhất.

Nguy cơ cao với lệch bội khi có:

1. NT $\geq 95^{\text{th}}$ percentile so với CRL
2. Bất sản hay thiếu sản xương mũi
3. Góc hàm mặt $> 90^\circ$
4. Dòng phụt ngược trên phổ Doppler van 3 lá
5. Sóng đảo ngược trên phổ Doppler ống tĩnh mạch

Siêu âm tầm soát lệch bội 3 tháng giữa thai kỳ

Siêu âm 3 tháng giữa, được thực hiện sớm ở **thời điểm 15 tuần đến trước khi có thể khảo sát chi tiết lần thứ nhì hình thái học thai nhi (thường từ 18 tuần)**, **khảo sát các soft-markers của lệch bội**.

Mỗi soft-marker có một tỷ số khả dĩ dương (Positive Likelihood Ratio) (LR +) thể hiện rằng **khả năng có lệch bội đã tăng hơn bao nhiêu lần so với khi không có dấu chỉ này**, ngược lại, tương tự, cũng có một tỷ số khả dĩ âm (Negative Likelihood Ratio) (LR -).

Dưới đây là **LR của các soft marker thông dụng ở quý hai**⁵.

Bảng 1: Các soft marker thông dụng	LR +	LR -
1 Độ dày sau gáy (nuchal fold)	23.3	0.8
2 Động mạch dưới đòn phải bất nguồn sai (aberrant right subclavian artery)	21.48	0.71
3 Xương mũi ngắn	23.27	0.46
4 Tăng phản âm ruột (hyperechoic bowel)	11.44	0.9
5 Nốt phản âm sáng ở tim (echogenic intracardiac focus)	5.83	0.8
6 Xương đùi ngắn (short femur)	3.72	0.8
7 Giãn não thất (ventriculomegaly)	27.52	0.94
8 Dẫn bể thận ($\geq 4\text{mm}$ vào 16-20 tuần) (pyelectasis)	7.63	0.92

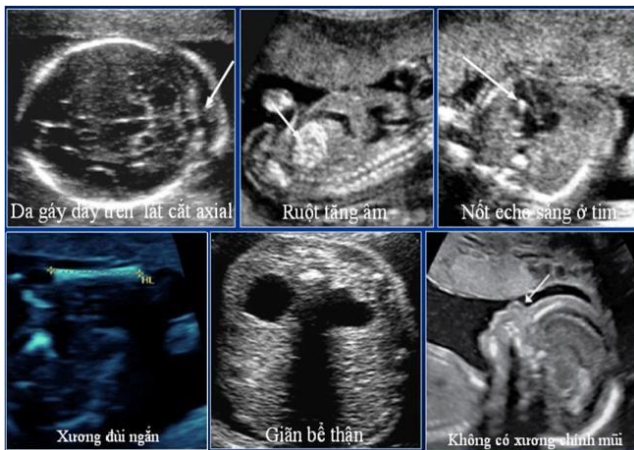
Các soft marker được dùng để hiệu chỉnh nguy cơ nên được sử dụng kết hợp, tức là khi một chỉ báo nhất định xuất hiện đơn độc, cần tính chung cả LR - của những chỉ báo không xuất hiện.

⁵ Bảng Excel tính nguy cơ có thể tải về từ nguồn sau: Agathokleous, 2013 <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.12364> (phần Supporting Information)

Kết quả cuối cùng của phép toán được gọi là nguy cơ hiệu chỉnh. **Nguy cơ hiệu chỉnh là tích số của nguy cơ huyết thanh và khả dĩ dương/âm của chỉ báo.**

Marker	Present/Absent (choose from drop-down)	LR
Intracardiac echogenic focus	Absent	0.80
Mild hydronephrosis	Present	7.63
Short femur	Present	3.72
Echogenic bowel	Absent	0.90
Increased nuchal fold	Absent	0.80
Aberrant right subclavian artery	Absent	0.71
Absent or hypoplastic nasal bone	Normal size	0.46
Ventriculomegaly	Absent	0.94
LR for combination:	5.02	

Ví dụ một trường hợp cụ thể được hiệu chỉnh nguy cơ với soft-markers



Hình 4: Các soft-marker thông dụng

(1) Da gáy dày trên lát cắt axial, (2) ruột tăng âm, (3) nốt phản âm sáng ở tim, (4) xương đùi ngắn, (5) giãn bể thận và (6) không có xương chính mũi hay xương chính mũi ngắn.

Nguồn: sonoworld.com, medscape.com và 4.bp.blogspot.com

XÉT NGHIỆM TIỀN SẢN KHÔNG XÂM LẤN

Test tiền sản không xâm lấn (Non-invasive Prenatal Testing) (NIPT) có DR > 99%, với FPR < 1% cho T21, nhưng do dựa trên cơ sở cell-free DNA nguồn gốc bánh nhau nên **không được xem là test chẩn đoán lệch bội.**

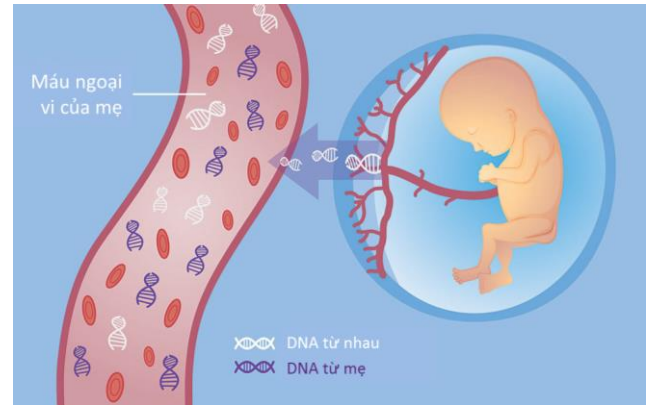
Cell-free fetal DNA, thực chất là cell-free placental DNA, là các **DNA bị phân mảnh trong quá trình apoptosis** của của gai nhau, sau đó từ khoảng gian gai nhau trở về xuất hiện trong máu mẹ. Về bản chất, cfDNA thể hiện cấu trúc di truyền của lá nuôi.

Việc sử dụng cfDNA tái định nghĩa khái niệm về bộ nhiễm thể của thai nhi dựa trên **nguyên lý là khi thai nhi có trisomy thì tần suất xuất hiện của DNA tương ứng với nhiễm sắc thể đó sẽ cao hơn mức được kỳ vọng ở một thai đẳng bội.**

NIPT được thực hiện **sớm nhất từ tuần thứ 10** thai kỳ, sau khi tham vấn về ý nghĩa di truyền học.

Việc thực hiện **quá sớm có thể làm tăng khả năng âm sai và dương sai của test**, do khối lượng chất liệu di truyền thai hiện diện trong máu mẹ không đủ vượt khỏi ngưỡng phân định (Z-score).

Dù **cfDNA đạt đến một khả năng tầm soát là trên 99%**, với dương tính giả dưới 1% cho T21, nhưng do NIPT không xác định cấu trúc nhiễm sắc thể và không hoàn toàn phản ánh bộ nhiễm sắc thể thai nên NIPT không được xem là test chẩn đoán lệch bội.



Hình 6: Non-Invasive Prenatal Testing

Công nghệ sinh-tin học sẽ giúp nhận diện và giải trình tự các mảnh vụn DNA của thai, có nguồn gốc từ các nguyên bào nuôi, sau đó tái dựng lại cấu trúc DNA, và **so sánh với mức kỳ vọng ở một thai đẳng bội.**

Male-110 (XY), normal, DLRS = 0.47



Hình 6a: NIPT, giảm tín hiệu X, có tín hiệu Y (mũi tên xanh lá)

Khả năng bào thai nam, không có lệch bội. Giá trị dự báo âm 99.8%

Female-97 (XX), normal, DLRS = 0.35



Hình 6b: NIPT, không có tín hiệu Y (mũi tên xanh dương)

Khả năng bào thai nữ, không có lệch bội. Giá trị dự báo âm 99.8%

#2. 47, XX, +21, DLRS = 0.340



Hình 6c: Tăng tín hiệu ở khu vực nhiễm sắc thể 21 (mũi tên tím) Khả năng có trisomy 21. Giá trị dự báo dương 99.5%.

#6. 47, XY, +13, DLRS = 0.320



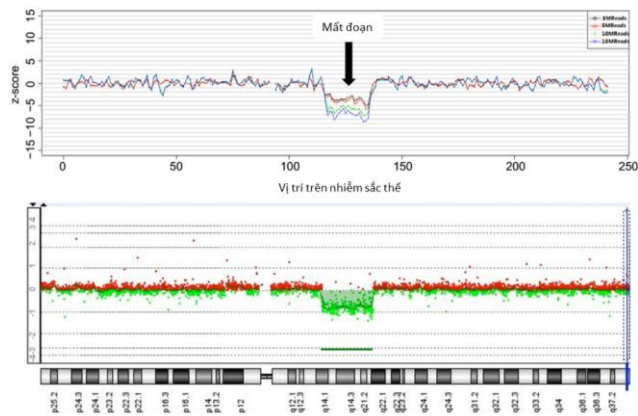
Hình 6d: Tăng tín hiệu ở khu vực nhiễm sắc thể 13 (mũi tên cam) Khả năng có trisomy 13. Giá trị dự báo dương 98%.

Đồng thuận của các Hiệp hội nhà nghề hiện nay cho rằng, NIPT có thể được khuyến cáo ở các bối cảnh sau:

1. **Thực hiện trực tiếp** mà không thông qua các test tầm soát khác ở những **thai phụ có nguy cơ cao với trisomy 13, 18, 21 khi hiểu rõ giới hạn** (ví dụ, thiếu thông tin về tiền lượng kết cục xấu thai kỳ)
2. Kết hợp có điều kiện (contingent) với **test sàng lọc 3 tháng đầu hoặc 3 tháng giữa** (khi nguy cơ ở vùng **xám**)

Các tiên bộ mới nhất gần đây cho phép dùng NIPT để khảo sát một số vi mất đoạn phổ biến như hội chứng Di

George, hoặc các bệnh lý đột biến gene đã biết rõ địa chỉ như thalassemia, với điều kiện là các vi mất đoạn hay đột biến này phải có kích thước đủ lớn. Việc ứng dụng rộng rãi còn cần cân nhắc đến tần suất hiện hành của bệnh lý đang khảo sát, do vậy, hiện còn trong vòng nghiên cứu.



Hình 7: NIPT cho vi mất đoạn
Giảm tín hiệu khi zoom-in trên một phạm vi dài tín hiệu nhất định.
Nguồn: img.medicalxpress.com

Hiệu quả sàng lọc đặc biệt cao của NIPT đã làm thay đổi nhiều chiến lược tầm soát lệch bội.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Doubilet. Atlas of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2nd edition. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2013.
2. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

Năm 2017, hiệp hội Y học bà mẹ-thai nhi Mỹ (Society for Maternal-Fetal Medicine) khuyến cáo:

1. Ở thai phụ đã lựa chọn NIPT làm sàng lọc lệch bội ban đầu, việc chỉ định siêu âm quý một chỉ với mục tiêu đơn thuần đo khoảng thấu âm gáy là không được khuyến cáo. Hiểu một cách khác, tương tự như đồng thuận của Hiệp hội siêu âm Sản phụ khoa thế giới ISUOG, siêu âm quý một trong bối cảnh này cần đáp ứng nhu cầu khác như đánh giá hình thái học thai, đánh giá động mạch tử cung... chứ không nhằm đi tìm soft-marker.
2. Một soft-marker đơn độc trong bối cảnh NIPT âm tính không phải là một chỉ định được khuyến cáo cho test chẩn đoán.
3. Tuy vậy, NIPT không được khuyến cáo trong bối cảnh siêu âm ghi nhận không phải soft-marker mà là bất thường cấu trúc rõ. Trong hoàn cảnh này, chỉ định test chẩn đoán, với việc phân tích nhiễm sắc thể đồ bằng microarray là chỉ định được khuyến cáo. Ngược lại, NIPT âm tính không phải là điều kiện để bỏ qua một siêu âm tầm soát hình thái học trong chăm sóc thai kỳ ở quý hai.