

Các vấn đề liên quan đến phôi khảm trong chuyển phôi

Nguyễn Bảo Trâm¹, Mã Phạm Quế Mai¹, Nguyễn Trương Thái Hà¹

¹ Đơn vị Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Mỹ Đức

doi: 10.46755/vjog.2022.1.1204

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Nguyễn Bảo Trâm; email: tram.nb@myduchospital.vn

Nhận bài (received): 8/7/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 5/1/2022

Tóm tắt

Xét nghiệm di truyền trước chuyển phôi hay còn gọi là xét nghiệm di truyền tiền làm tổ (Preimplantation genetic testing – PGT) giúp xác định những bất thường về mặt di truyền của phôi được tạo ra trong quá trình thụ tinh ống nghiệm. Hiện nay, đã có nhiều kỹ thuật tiên tiến được sử dụng như aCGH (Microarray-based comparative genomic hybridization), NGS (Next generation sequencing) với các ưu điểm như tăng độ phân giải để phát hiện khảm phân đoạn NST và có thể phát hiện thể khảm ở tỉ lệ thấp. Từ đó, phôi khảm được báo cáo và tần suất ghi nhận ngày càng tăng. Chuyển phôi khảm vẫn có khả năng sinh ra em bé khỏe mạnh. Tuy nhiên, phôi khảm cũng được cho là có liên quan đến thất bại làm tổ liên tiếp, sẩy thai, thai chết lưu hoặc những ca sinh sống với nhiều bất thường trong hệ gen. Cho đến hiện nay vẫn chưa có sự đồng thuận trong đánh giá, phân loại cũng như thứ tự ưu tiên chuyển phôi khảm. Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ trình bày chi tiết về sự xuất hiện và phát triển của thể khảm trong phôi, kết cục thai kỳ khi chuyển phôi khảm cũng như các hướng dẫn lựa chọn và chuyển phôi khảm sau PGT.

Từ khóa: Phôi khảm, kết cục sau chuyển phôi, tư vấn di truyền, sàng lọc phôi tiền làm tổ, chẩn đoán tiền sinh.

Current practices and perspectives on the transfer mosaic embryos

Nguyen Bao Tram¹, Ma Pham Que Mai¹, Nguyen Truong Thai Ha¹

¹ Assisted Reproductive Technology (ART) Unit, My Duc Hospital

Abstract

With the recent transition in testing methodology used for preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) from array comparative genomic hybridization to next generation sequencing, mosaic embryos are being identified more readily. Using higher resolution NGS methods, segmental mosaicism can also be detected whereby small chromosome deletions or duplications (typically >10 Mb) are identifiable. Mosaic embryos may be characterized by decreased implantation and pregnancy potential as well as increased risk of genetic abnormalities and adverse pregnancy outcomes. IVF clinics must decide whether those samples should be considered for transfer. Different groups have published their observations on mosaic embryo transfers. The purpose of this study is to review the current information and update recommendations regarding the transfer mosaic embryos.

Keywords: Mosaic embryos, clinical outcomes, genetic counseling, PGT – A (Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy), prenatal diagnosis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thể khảm ở phôi hay còn gọi là phôi khảm được định nghĩa là có hai hoặc nhiều dòng tế bào khác nhau trong cùng một phôi. Nguyên nhân hình thành phôi khảm được đồng thuận nhiều nhất là do sai sót trong nguyên phân ở giai đoạn sau thụ tinh. Gần đây, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng sai sót trong quá trình giảm phân cũng có khả năng tạo ra phôi khảm. Trước khi bộ gen của phôi được hoạt hóa, hầu hết những nguyên liệu và năng lượng cần thiết cho những lần phân chia đầu tiên của phôi đều được cung cấp bởi noãn. Điều này lý giải vì sao trong giai đoạn này, phôi có xu hướng bị sai lệch trong phân tách nhiễm sắc thể (NST). Dựa theo dòng tế bào có liên quan đến thể khảm và thời điểm xảy ra sai sót trong nguyên phân, phôi khảm được chia thành 4 dạng: khảm hoàn toàn, khảm khối nội phôi bào (inner

cell mass – ICM), khảm ngoại bì lá nuôi (trophectoderm – TE), khảm ICM/TE. Phôi khảm hoàn toàn khi các tế bào lệch bội phân phối đều ở ICM và TE. Ở 3 dạng còn lại, các tế bào lệch bội tồn tại một phần hoặc hoàn toàn chỉ ở TE/ICM [1][2]. Phôi khảm được cho là có liên quan đến thất bại làm tổ liên tiếp, sẩy thai tự nhiên, thai chết lưu hoặc những ca sinh sống với nhiều bất thường trong hệ gen. Tỷ lệ khảm ở phôi thay đổi rất nhiều trong các nghiên cứu khác nhau, điều này không chỉ phụ thuộc vào yếu tố kỹ thuật mà còn chịu chi phối bởi rất nhiều yếu tố nội tại.

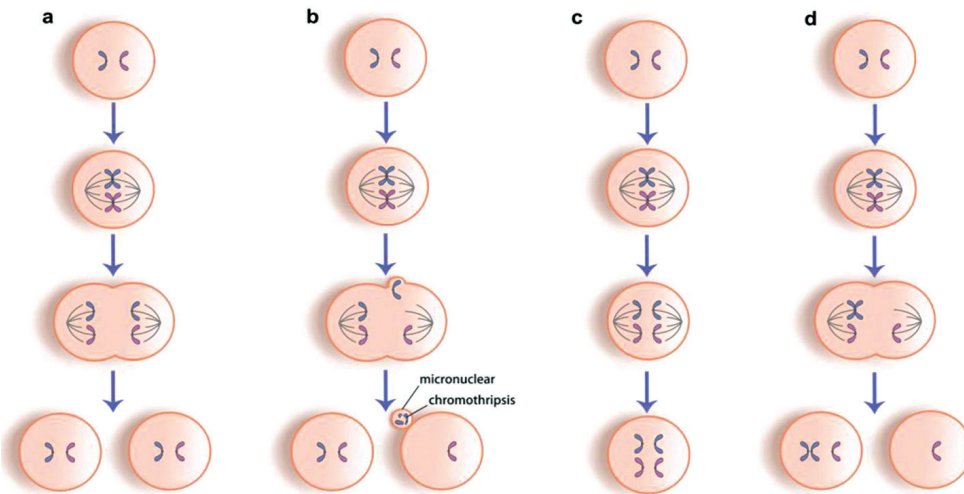
Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ trình bày chi tiết về sự xuất hiện và phát triển của thể khảm trong phôi, kết cục thai kỳ khi chuyển phôi khảm cũng như các hướng dẫn lựa chọn và chuyển phôi khảm sau PGT (Pre-implantation genetic testing).

2. NỘI DUNG

Cơ chế hình thành phôi khảm

Có rất nhiều giả thuyết về cơ chế hình thành phôi khảm như: Một số NST bước vào kỳ sau của nguyên phân chậm hơn so với các NST khác; NST nhân đôi nhưng tế bào không phân chia hoặc cặp NST chị em

không phân chia, cùng đi về 1 cực của thoi vô sắc trong kỳ sau của nguyên phân (**Hình 1**). Giả thuyết được đồng thuận nhiều nhất cho đến hiện nay là các NST bước vào kỳ sau của nguyên phân không cùng thời điểm dẫn đến việc hình thành các dòng tế bào đơn bội và dị bội trong một phôi.



Hình 1. Cơ chế hình thành phôi khảm

- Quá trình nguyên phân bình thường
- Phôi khảm hình thành do một số NST bước vào kỳ sau của nguyên phân chậm hơn so với các NST khác
- Phôi khảm hình thành do NST nhân đôi nhưng tế bào không phân chia
- Phôi khảm hình thành do cặp NST chị em không phân chia, cùng đi về 1 cực của thoi vô sắc trong kỳ sau của nguyên phân

Sự biến động về tần suất xuất hiện khảm trong phôi trước và sau khi phôi làm tổ

Tần suất xuất hiện khảm ở phôi tiền làm tổ khác biệt rất nhiều trong các báo cáo của các trung tâm IVF khác nhau. Ở giai đoạn phôi phân chia, ước tính có 15 - 93% phôi mang thể khảm. Trong khi đó, ở các giai đoạn sau như phôi dâu và phôi nang, phôi khảm quan sát được từ 3 - 44%. Sự biến động về tần suất này được lý giải bởi nhiều nguyên nhân

Yếu tố kỹ thuật – yếu tố ngoại sinh

Kỹ thuật chẩn đoán được đánh giá là một trong những yếu tố quan trọng dẫn đến sự biến động về tần suất xuất hiện khảm của phôi. Phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescence in situ hybridization - FISH) là phương pháp cổ điển được áp dụng trong PGT, chủ yếu để nhận biết các rối loạn di truyền có liên kết với NST X. Trước đây, khi thực hiện FISH, trong giai đoạn phôi phân cắt, chỉ từ 1 - 2 tế bào được sinh thiết nên kết quả kém đại diện cho các phôi còn lại. Một nhược điểm khá lớn của FISH là chỉ có thể sử dụng một số lượng mẫu dò có giới hạn. Cho nên việc đánh giá thể khảm ở phôi bằng kỹ thuật FISH không toàn diện, dẫn đến tần suất phát hiện phôi khảm thấp [3], [4]. Hiện nay, đã có nhiều kỹ thuật tiên tiến hơn được sử dụng như aCGH (Microarray-based comparative genomic hybridization), NGS (Next generation sequencing) với các ưu điểm như tăng độ phân giải để phát hiện khảm phân đoạn NST, từ

đó có thể phát hiện thể khảm ở tỉ lệ thấp, góp phần làm thay đổi tần suất phôi khảm được báo cáo. Tỉ lệ khảm thấp nhất mà NGS có thể phát hiện được là 17%, trong khi đó aCGH là 25% [5]. Về mặt lý thuyết, tăng độ nhạy cũng có thể làm giảm độ đặc hiệu dẫn đến dương tính giả và do nhầm lẫn loại bỏ phôi bình thường. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã cho thấy rằng kết quả mang thai của phôi khảm được phát hiện bởi NGS tốt hơn so với aCGH [6]. Do đó, NGS đã được chấp nhận rộng rãi bởi độ chính xác cao và ưu thế đặc biệt của nó.

Yếu tố sinh học – Yếu tố nội sinh

Quá trình tự chọn lọc và sửa chữa các tế bào bất thường ở phôi tiền làm tổ là một trong những nguyên nhân làm giảm tần suất phôi khảm khảm từ giai đoạn phân cắt đến giai đoạn phôi nang. Một nghiên cứu chỉ ra rằng tỷ lệ phát hiện phôi khảm giảm, từ 83% vào ngày thứ 4 còn lại 42% vào ngày thứ 8 [7]. Phôi có thể tự làm giảm mức độ khảm và thậm chí cuối cùng phát triển thành phôi bình thường thông qua việc hạn chế sự phát triển của các dòng tế bào bất thường hoặc ưu tiên tăng sinh các dòng tế bào bình thường. Các điểm dừng của chu kỳ tế bào có thể giữ các tế bào có bất thường NST ở giai đoạn kỳ giữa của giảm phân và trì hoãn bước vào kỳ sau cho đến khi hệ thống sửa chữa DNA được hoạt hóa; nếu không, sẽ khởi động quá trình chết theo chương trình của tế bào. Trong giai đoạn phân chia sớm của phôi, các điểm dừng của chu trình tế bào chưa được thiết lập và sự

sửa chữa DNA của phôi hoàn toàn sử dụng vật liệu, năng lượng từ noãn. Đến quá trình biệt hóa từ giai đoạn phôi dâu đến phôi nang, các điểm kiểm tra chu kỳ đã được thiết lập nên các tế bào lệch bội được nhắm mục tiêu, và bị chết theo chương trình. Mức độ phiên mã của các gen chết theo chương trình, như BAX và BIX, rất thấp trong các hợp tử và tăng nhanh chóng trong phôi dâu, trong khi gen chống lại sự chết theo chương trình BCL cho thấy điều ngược lại. Một giả thuyết khác được sử dụng để giải thích là các tế bào lệch bội ở phôi khám có thể mất đi nhờ "trisomy rescue". Tế bào khám tam nhiễm (trisomy) có thể loại bỏ (các) NST dư thừa thông qua quá trình làm trẻ hoặc bỏ qua kỳ sau của nguyên phân. Tương tự, tế bào khám đơn nhiễm (monosomy) cũng có thể tự điều chỉnh bằng cách nhân đôi NST bị mất [8].

Ở phôi, phân bố ưu tiên có nghĩa là các tế bào lệch bội ở phôi có xu hướng phân phối đến lớp TE, trong khi các tế bào bình thường có xu hướng được chuyển đến khối ICM. Trong giai đoạn phôi nang, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng mức độ khám ở TE cân bằng với ICM và không có xu hướng tế bào lệch bội được phân phối nhiều ICM. Do đó, sinh thiết tế bào ở lớp TE trong giai đoạn phôi nang là đại diện tối ưu cho khối ICM trong chẩn đoán PGT [9].

Kết cục lâm sàng khi chuyển phôi khám

Kết quả một số nghiên cứu gần đây cho thấy vẫn có khả năng mang thai khi chuyển các phôi khám. Tuy nhiên, so với phôi nguyên bội, phôi khám cũng dẫn đến tỷ lệ sảy thai cao hơn [10]. Theo Grati và cộng sự (2018), khi sử dụng phôi khám để chuyển phôi, thai bị khám được quan sát thấy là 2,1%, nhưng trong số đó chỉ có 0,2% ghi nhận bất thường dạng khám có ảnh hưởng đến thai nhi, còn lại chỉ ghi nhận trên nhau thai [11]. Vào năm 2015, Greco và cộng sự nghiên cứu kết cục lâm sàng trên 18 bệnh nhân được chuyển phôi khám. Kết quả ghi nhận tỷ lệ thai sinh hóa là 44% và tỷ lệ sinh sống là 33%. Đây là nghiên cứu đầu tiên cho thấy chuyển phôi khám có thể tạo ra những cá thể sinh sống khỏe mạnh [12].

Để đánh giá tỉ lệ phôi khám cũng như so sánh các kết cục sau chuyển phôi giữa phôi khám và phôi nguyên bội, năm 2017, một nhóm nghiên cứu đã tiến hành phân tích lại PGT – A của 150 mẫu tế bào TE bằng kỹ thuật NGS. Các phôi này ban đầu đều được kết luận là phôi nguyên bội và được chuyển phôi. Kết quả ghi nhận tỷ lệ làm tổ của phôi khám thấp hơn so với phôi nguyên bội (30,1% so với 55,8%), đồng thời tỷ lệ thai diễn tiến khi chuyển phôi khám cũng thấp hơn so với phôi nguyên bội (15,4% so với 46,2%). Dữ liệu cũng cho thấy phôi phân loại khám sau phân tích lại bằng NGS có khả năng dẫn đến sảy thai cao hơn đáng kể hơn so với phôi nguyên bội (55,6% so với 17,2%) [13]. Nghiên cứu này cũng ghi nhận trong số 44 phôi xác định khám, có 110 loại bất thường khám, xuất hiện ở hầu hết các NST. Trong đó có 35,4% khám tam bội (trisomy); 17,2% khám tam bội cấu trúc; 25,4% khám đơn bội (monosomy) và 21,8% khám đơn bội. Tỷ lệ thai diễn tiến cũng cho thấy sự khác nhau giữa các phôi mang khám số lượng một NST, hai NST và khám cấu trúc NST (tương ứng là 50%, 45% và 41%). Ngược lại, không có sự khác biệt nào về tỷ lệ thai diễn tiến giữa các phôi

khám đơn bội hoặc phôi khám tam bội [13].

Về khám cấu trúc NST, Zore và cộng sự (2018) tiến hành đánh giá tác động của hiện tượng khám cấu trúc NST với tỷ lệ sinh sống và tỷ lệ sảy thai tự nhiên. Tác giả phân tích thuần tập hồi cứu, phân tích dữ liệu trên 27 bệnh nhân có tổng 377 chu kỳ chuyển phôi đông lạnh và được đánh giá là phôi nguyên bội trước đó bằng kỹ thuật aCGH [14]. Sau đó, nhóm tác giả thực hiện phân tích lại PGT – A/SR bằng kỹ thuật NGS để tìm ra các phôi mang khám cấu trúc NST. Kết quả trong số 377 phôi đã được chuyển, xác định lại có 20 phôi bị khám cấu trúc. Tỷ lệ sinh sống ở nhóm chuyển phôi khám cấu trúc NST thấp hơn, có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng là phôi nguyên bội (30,0% so với 53,8%). Chỉ số nguy cơ có trẻ sinh sống sau khi chuyển phôi khám cấu trúc NST giảm 66% so với chuyển phôi nguyên bội (OR 0,34; khoảng tin cậy 95%, 0,13–0,92). Tỷ lệ sảy thai tự nhiên cao hơn, có ý nghĩa thống kê sau khi chuyển phôi khám cấu trúc so với đối chứng (40,0% so với 18,2%). Từ đó, có thể thấy phôi mang khám cấu trúc NST làm giảm tỷ lệ mang thai nhưng vẫn có cơ hội có thai sinh sống [14]. Victor và cộng sự (2019) đã đưa ra nhận định rằng khi chuyển các phôi mang khám cấu trúc đơn NST thì kết quả lâm sàng được cải thiện hơn so với tất cả các loại khám khác gồm khám cấu trúc đa NST, khám toàn bộ 1 hoặc 2 NST cũng như khám toàn bộ NST của phôi [15]. Cụ thể, tỷ lệ thai lâm sàng khi chuyển phôi giữa các nhóm khám cấu trúc đơn, khám cấu trúc đa NST, khám toàn bộ 1 hoặc 2 NST, và khám toàn bộ NST của phôi lần lượt là 57,6%, 36,4%, 41,9% và 49%. Đồng thời, tỷ lệ làm tổ ở các nhóm phôi khám này ghi nhận lần lượt là 45,5%, 36,4%, 27,9% và 38% [15].

Một số nghiên cứu cho thấy mức độ khám của phôi có tác động khác nhau lên kết cục lâm sàng [16], [17], [18]. Khi quan sát giữa hai nhóm phôi khám mức độ thấp (<50%) và phôi khám mức độ cao (>50%), nhóm phôi khám <50% cho thấy có cải thiện đáng kể kết quả lâm sàng so với nhóm còn lại về tỷ lệ làm tổ (48,9% so với 24,2%), tỷ lệ thai lâm sàng trên một lần chuyển phôi (ET) (40,9% so với 15,2%), và tỷ lệ sinh sống (42,2% so với 15,2%). Điều đáng chú ý là những phôi khám <50% có kết cục lâm sàng tương tự như phôi nguyên bội (16). Kết luận này cũng tương tự như nghiên cứu của Lee và cộng sự (2020), nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trên kết quả karyotype chẩn đoán trước sinh, thời gian mang thai và cân nặng trẻ sau sinh giữa việc chuyển phôi khám <50% và chuyển phôi nguyên bội [17].

Các hướng dẫn lựa chọn chuyển phôi khám trong chuyển phôi sau PGT

Các khuyến cáo vẫn ưu tiên chuyển phôi nguyên bội, trong trường hợp không có phôi nguyên bội để chuyển, cân nhắc đầu tiên nên là thực hiện một chu kỳ IVF tiếp theo để có thể có phôi không mang bất thường. Chỉ khi không có điều kiện thực hiện chu kỳ tiếp theo, các phôi mang thể khám ở một NST sẽ được cân nhắc chuyển. Hiện tại, các tổ chức sản khoa lớn trên thế giới đã có các hướng dẫn trong việc chuyển phôi khám, tuy nhiên các hướng dẫn này vẫn chưa hoàn toàn thống nhất về thứ tự ưu tiên. Các khác biệt và cập nhật trong hướng dẫn được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Hướng dẫn về thứ tự ưu tiên chuyển phôi mang thể khảm

	PGDIS – 2016 [19]	COGEN – 2016 [20]	PGDIS – 2019 [21]
Số tế bào sinh thiết	Tối thiểu 5 tế bào	5 tế bào không quá 10 tế bào	5 – 10 tế bào
Kỹ thuật	NGS phân biệt khảm đến 20%	NGS độ phân giải cao	
Ngưỡng khảm (%)	20 - 80	20 - 70	20 - 80
Phôi không chuyển	Lệch bội Khảm >80%	Khảm >70% Khảm phức tạp, ≥3 loại NST	Khảm >80%
Thứ tự ưu tiên	Tỷ lệ khảm 20% - 40% được ưu tiên hơn >40%		
	Thứ tự ưu tiên theo NST		
	Khảm đơn nhiễm – trừ 45,XO 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 19, 20, 22, X, Y 2, 7, 16 – liên quan đến chậm phát triển trong tử cung 14, 15 – liên quan đến trẻ sinh sống mang hội chứng UDP 13, 18, 21 – liên quan đến trẻ sinh sống mang các bất thường kiểu hình nghiêm trọng	Khảm đơn nhiễm (NST giới tính không đề cập đến) 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 19, 20 14, 15 – liên quan đến trẻ sinh sống mang hội chứng UDP 2, 7, 16 – liên quan đến chậm phát triển trong tử cung 13, 18, 21, 22 – liên quan đến trẻ sinh sống mang các bất thường kiểu hình nghiêm trọng	Khảm tỷ lệ thấp. Ưu tiên phôi không mang khảm gây nên các hội chứng liên quan NST dựa trên kiến thức cập nhật gần nhất như chậm phát triển tử cung, hội chứng UDP, bất thường kiểu hình nặng ở trẻ sinh sống... [22]

Ngoài khuyến cáo về thứ tự ưu tiên khi chuyển phôi khảm, trong các hướng dẫn còn có các khuyến cáo chung về kỹ thuật: (1) Đảm bảo lượng tế bào sinh thiết đủ để không gây sai lệch kết quả, cụ thể là từ 5 tế bào trở lên nhưng không vượt quá 10 tế bào để tránh gây ảnh hưởng đến sức sống của phôi; (2) Khi sinh thiết cũng cần đảm bảo kỹ thuật để không tổn thương tế bào sinh thiết, gây tổn thương, đứt gãy, mất lượng DNA trong tế bào, dẫn đến sai lệch tỷ lệ khảm; (3) Quá trình chuẩn bị thư viện bộ gen khi thực hiện kỹ thuật NGS cũng cần được kiểm soát chặt chẽ vì cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ khảm. Nếu trung tâm IVF thực hiện PGT ghi nhận tỷ lệ phôi khảm cao cần xem xét lại các vấn đề kỹ thuật trên.

Các khuyến cáo về lâm sàng bao gồm: (1) Bệnh nhân cần được tư vấn đầy đủ các nguy cơ khi chuyển một phôi khảm bởi bác sĩ điều trị và chuyên viên về di truyền trước khi quyết định chuyển phôi mang thể khảm; (2) Sau khi chuyển phôi mang thể khảm, khuyến cáo bệnh nhân theo dõi thai kỳ chặt chẽ, thực hiện đầy đủ các xét nghiệm thường quy.

3. KẾT LUẬN

Khảm là hiện tượng tự nhiên và phổ biến ở phôi giai đoạn tiền làm tổ. Những hiểu biết về cơ chế hình thành thể khảm, sự biến động về tần suất xuất hiện khảm, kết cục lâm sàng sau khi chuyển phôi khảm sẽ giúp bác sĩ có bằng chứng, cách nhìn nhận bao quát hơn để có thể lựa chọn và tư vấn chuyển phôi khảm cho bệnh nhân. Đồng thời, các hiệp hội sản khoa trên thế giới đã có những "Hướng dẫn về thứ tự ưu tiên chuyển phôi mang thể khảm". Các bộ hướng dẫn này vẫn được cập nhật liên tục dựa trên chứng cứ lâm sàng và những nghiên cứu gộp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, Crain JL, Wilson JM, Griffin DK. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update*. 2014 Aug;20(4):571–81.
2. Vera-Rodriguez M, Rubio C. Assessing the true incidence of mosaicism in preimplantation embryos. *Fertil Steril*. 2017 May;107(5):1107–12.
3. Wilton L, Thornhill A, Traeger-Synodinos J, Sermon KD, Harper JC. The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2009 May;24(5):1221–8.
4. Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2004 Dec;19(12):2849–58.
5. Goodrich D, Tao X, Bohrer C, Lonczak A, Xing T, Zimmerman R, et al. A randomized and blinded comparison of qPCR and NGS-based detection of aneuploidy in a cell line mixture model of blastocyst biopsy mosaicism. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Nov;33(11):1473–80.
6. Maxwell SM, Colls P, Hodes-Wertz B, McCulloh DH, McCaffrey C, Wells D, et al. Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing. *Fertil Steril*. 2016 Nov;106(6):1414-1419.e5.
7. Santos MA, Teklenburg G, Macklon NS, Van Opstal D, Schuring-Blom GH, Krijtenburg P-J, et al. The fate of the mosaic embryo: chromosomal constitution and

- development of Day 4, 5 and 8 human embryos. *Hum Reprod.* 2010 Aug;25(8):1916–26.
8. Li X, Hao Y, Elshewy N, Zhu X, Zhang Z, Zhou P. The mechanisms and clinical application of mosaicism in preimplantation embryos. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Mar;37(3):497–508.
 9. Mantzouratou A, Delhanty JDA. Aneuploidy in the human cleavage stage embryo. *Cytogenet Genome Res.* 2011;133(2–4):141–8.
 10. Popovic M, Dhaenens L, Boel A, Menten B, Heindryckx B. Chromosomal mosaicism in human blastocysts: the ultimate diagnostic dilemma. *Hum Reprod Update.* 2020 Apr 15;26(3):313–34.
 11. Grati FR, Gallazzi G, Branca L, Maggi F, Simoni G, Yaron Y. An evidence-based scoring system for prioritizing mosaic aneuploid embryos following preimplantation genetic screening. *Reprod Biomed Online.* 2018 Apr;36(4):442–9.
 12. Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *N Engl J Med.* 2015 Nov 19;373(21):2089–90.
 13. EF, SA, KS, DB, NT, AB, et al. Analysis of implantation and ongoing pregnancy rates following the transfer of mosaic diploid-aneuploid blastocysts. *Hum Genet [Internet].* 2017 Jul [cited 2021 Jul 8];136(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28393271/>
 14. Zore T, Kroener LL, Wang C, Liu L, Buyalos R, Hubert G, et al. Transfer of embryos with segmental mosaicism is associated with a significant reduction in live-birth rate. *Fertil Steril.* 2019 Jan 1;111(1):69–76.
 15. Victor AR, Tyndall JC, Brake AJ, Lepkowsky LT, Murphy AE, Griffin DK, et al. One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: exploring when and why they result in healthy pregnancies. *Fertil Steril.* 2019 Feb;111(2):280–93.
 16. Spinella F, Biricik A, Bono S, Minasi MG, Cotroneo E, Baldi M, et al. The extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments. *Reprod Biomed Online.* 2018 Mar 1;36:e11.
 17. Lee C-I, Cheng E-H, Lee M-S, Lin P-Y, Chen Y-C, Chen C-H, et al. Healthy live births from transfer of low-mosaicism embryos after preimplantation genetic testing for aneuploidy. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Sep;37(9):2305–13.
 18. Lin P-Y, Lee C-I, Cheng E-H, Huang C-C, Lee T-H, Shih H-H, et al. Clinical Outcomes of Single Mosaic Embryo Transfer: High-Level or Low-Level Mosaic Embryo, Does it Matter? *J Clin Med.* 2020 Jun 2;9(6):E1695.
 19. [cited 2021 Jul 8]. Available from: https://www.pgdis.org/docs/newsletter_071816.html
 20. COGEN Position Statement on Chromosomal Mosaicism Detected in Preimplantation Blastocyst Biopsies - IVF-Worldwide [Internet]. [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://ivf-worldwide.com/cogen/oep/publications/cogen-position-statement-on-chromosomal-mosaicism-detected-in-preimplantation-blastocyst-biopsies.html>
 21. Cram DS, Leigh D, Handyside A, Rechitsky L, Xu K, Harton G, et al. PGDIS Position Statement on the Transfer of Mosaic Embryos 2019. *Reprod Biomed Online.* 2019 Aug;39 Suppl 1:e1–4.
 22. Grati FR, Gallazzi G, Branca L, Maggi F, Simoni G, Yaron Y. An evidence-based scoring system for prioritizing mosaic aneuploid embryos following preimplantation genetic screening. *Reprod Biomed Online.* 2018 Apr;36(4):442–9.