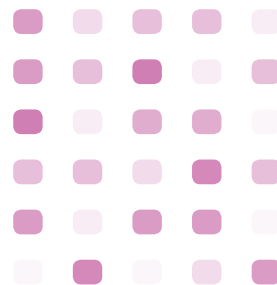


Рекомендации PGDIS по переносу мозаичных эмбрионов при преимплантационном генетическом тестировании на анеуплоидии (ПГТ-А) *

* Cram DS, Leigh D, Handyside A, Rechitsky L, Xu K, Harton G, Grifo J, Rubio C, Fragouli E, Kahraman S, Forman E, Katz-Jaffe M, Tempest H, Thornhill A, Strom C, Escudero T, Jie Q, Munne S, Simpson JL, Kuliev A



По материалам 18-й международной конференции по преимплантационной генетике

Женева, Швейцария, 15-18 апреля 2019 года



ООО «Геномед»

Бесплатная отправка материала из любого региона России

Лицензия № ЛО-50-01-009532 от 20 марта 2018 г.

8 (800) 333-45-38 | mail@genomed.ru



На протяжении 10 лет команда лаборатории «Геномед» – одна из лидеров в области инновационных и уникальных генетических исследований в России!





ООО «Геномед»

Бесплатная отправка материала из любого региона России
Лицензия № ЛО-50-01-009532 от 20 марта 2018 г.
8 (800) 333-45-38 | mail@genomed.ru

На протяжении 10 лет команда лаборатории «Геномед» – одна из лидеров в области инновационных и уникальных генетических исследований в России!

Генетические тесты для выявления нарушений репродукции и пренатальной диагностики

Преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов на хромосомные аномалии (ПГТ-А)

Современная разработка ведущих генетиков, которая позволяет определить генетический статус эмбриона, путем анализа числа всех хромосом, до переноса в полость матки, и в последующем родить здорового малыша.

Полное секвенирование генома GenomeUNI

Секвенирование генома – определение всей последовательности ДНК, включая некодирующие участки, этим отличающий его от секвенирования экзона. Анализ полного генома рекомендуется пациентам с затрудненной дифференциальной диагностикой и тем, кому не удалось поставить диагноз другими методами.

Хромосомный микроматричный анализ пренатальный

Оптимальный выбор для диагностики хромосомной патологии, включая трисомии, моносомии, триплоидию, все микроделеционные и микродупликационные синдромы и несбалансированные транслокации за одно исследование.

Молекулярно-генетические исследования при невынашивании беременности

Выявление точечных мутаций (SNP/SNV)	-	-	-	+
Сбалансированные хромосомные аномалии	+	-	-	+
Варианты в митохондриальном геноме	-	-	-	+
Контаминация материнскими клетками	-	+	+	+
Анеуплоидии	+	+	+	+
Триплоидия	+	-	+	+
Участки «потери» гетерозиготности и однородительские дисомии	-	-	+	+
Микроделеции/микродупликации	-	-	от 200kb	менее 200kb
Экспансия тринуклеотидных повторов	-	-	-	+
Возможность проведения анализа при гибели клеток	-	+	+	+

Кариотипирование

Молекулярное кариотипирование abortивного материала «Фертус»

Молекулярное кариотипирование abortивного материала «Оптима»

Полное секвенирование генома abortивного материала «Фертус»

Неинвазивные пренатальные ДНК тесты (НИПТ)

Аутосомно-доминантные заболевания*				
Недифференцированная хромосомная патология по низкой фетальной фракции				
Синдром делеции 1p36				
Синдром делеции 22q11.2				
Синдром Ангельмана				
Синдром кошачьего крика				
Синдром Прадера – Вилли				
Триплоидия				
Галактоземия				
Гемохроматоз				
Муковисцидоз				
Нейросенсорная тугоухость				
Фенилкетонурия				
Синдром XXX				
Синдром Якобса				
Синдром Клайнфельтера				
Синдром Тернера				
Синдром Патау				
Синдром Эдвардса				
Синдром Дауна				
Пол плода				

НИПТ T21

НИПТ 5

НИПТ 12

Panorama

* Дополнительная опция к тесту Panorama, но может выполняться и как самостоятельное исследование

После предыдущего программного заявления Международного Общества по Преимплантационной Генетической Диагностике (PGDIS) в 2016 (www.pgdis.org), по-прежнему существует неопределенность в классификации мозаицизма и возможностей переноса (1). Целью настоящего документа является обзор текущей информации и обновление рекомендаций, касающихся переноса мозаичных эмбрионов.

По материалам 18-й международной конференции по преимплантационной генетике

Цель

Основной целью преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) является улучшение результатов переноса в цикле ЭКО за счет снижения влияния анеуплоидных эмбрионов. Идентификация анеуплоидных и перенос эуплоидных эмбрионов продемонстрировали лучшие показатели при имплантации, течении беременности и живорождении после переноса, а также снижение числа неудачных имплантаций.

В последние годы в клиническую практику были внедрены методы тестирования бластоцист на определение аномального числа копий (анеуплоидии) – PGT-A, в основе которых лежат arrayCGH, SNP-матрицы и секвенирование нового поколения (NGS). Большинство лабораторий ЭКО в настоящее время выращивают эмбрионы до стадии бластоцисты для выявления жизнеспособных, компетентных к дроблению эмбрионов, а затем проводят биопсию небольшого количества клеток трофэктодермы для тестирования на наличие анеуплоидий. Анализ многоклеточных биопсий дает возможность получить результаты в отношении анеуплоидий, которые находятся в промежутке между полным анеуплоидом и нормальным эуплоидом.

Хромосомный мозаицизм обычно определяется как наличие в одном образце двух или более клеточных линий с различным набором хромосом, что обычно наблюдается у минимального количества эмбрионов на всех стадиях преимплантационного развития. Методы, обладающие высокой чувствительностью, такие как arrayCGH и NGS, основанные на определении числа копий, могут различать простые, регулярные анеуплоидии (распространяющиеся на все клетки в биопсии) от частичных (мозаичных) анеуплоидий (определяющихся только в некоторых клетках в биопсии) и могут количественно определять степень любых изменений числа копий (2). Используя методы NGS с более высоким разрешением, сегментарный мозаицизм также может быть обнаружен, благодаря чему можно идентифицировать небольшие делеции или дупликации хромосом (обычно >10 МБ).

Обзор новых данных

1. Частота мозаичных эмбрионов.

При тестировании с использованием методов NGS на стадии бластоцисты частота зарегистрированного мозаицизма сильно варьирует среди клиник от 2% до 40%. Тем не менее, подавляющее большинство клиник сообщают, что мозаичные эмбрионы составляют 5-10% от тестируемых (2-4). Высокая частота мозаичных эмбрионов в некоторых клиниках может являться следствием проводимой терапии, эмбриологических особенностей, технических особенностей метода или, в некоторых случаях, являться факторами, ассоциированными с пациентом (4), в таких случаях может быть оправдан последующий пересмотр как клинической, так и лабораторной практики. Все клиники, проводящие тестирование ПГТ-А в сторонних сервисных лабораториях, могут потребовать от лаборатории предоставить данные о выявленном ими уровне мозаицизма и ограничить объем предоставляемых данных.

2. Результаты переноса мозаичных эмбрионов.

В первом опубликованном исследовании с использованием ПГТ-А, основанном на arrayCGH (5) сообщалось о рождении здоровых живых новорожденных после переноса мозаичных эмбрионов. После представления этого первоначального доклада было проведено несколько других исследований, связанных с переносом большего числа мозаичных эмбрионов (6-9). Из результатов переноса, по сравнению с эуплоидными переносами, перенос мозаичных или мозаичных сегментарных эмбрионов действительно приводит к наступлению здоровой беременности, но может быть связан со снижением имплантации и более высоким процентом выкидышей. В целом, успешные показатели были достигнуты при переносе эмбрионов с уровнем мозаицизма < 40%, тогда как эмбрионы с уровнем мозаицизма 40-80% с меньшей вероятностью приводили к наступлению прогрессирующей беременности. Менее удовлетворительные результаты были достигнуты при переносе сложных мозаичных эмбрионов, с вовлечением более 1 хромосомы.

Хотя собранные данные о переносе все еще содержат менее 500 мозаичных эмбрионов, очевидно, что значительная часть мозаичных эмбрионов обладает определенным потенциалом к развитию. Не менее важно и то, что при проведении пренатальной диагностики (с применением амниоцентеза) при прогрессирующих беременностях были определены нормальные эуплоидные хромосомные наборы у плодов, что указывает на то, что трофэктодермальный мозаицизм, первоначально наблюдавшийся в бластоцисте, вероятно, имел ограниченный характер. Все живорождения, о которых сообщалось до настоящего времени, были здоровыми без признаков хромосомных синдромов. Кроме того, эти исследования показали, что результаты, как правило, не зависят от исходной хромосомы, участвующей в мозаицизме.

3. Генетический анализ мозаичных бластоцист.

Повторный анализ забракованных бластоцист, диагностированных как анеуплоидные после NGS, показал высокую конкордантность (>95%) исходного анеуплоидного результата по другим участкам эмбриона, включая ВКМ (внутренняя клеточная масса) и другие области трофэктодермального компартмента (7, 10–11). В последнее время анализ мозаичных эмбрионов, предоставленных на исследование, начал проливать свет на хромосомную конституцию мозаичных бластоцист (12). В целом, если уровень мозаицизма был высоким (>40–80%) при начальной биопсии, последующая биопсия трофэктодермы и анализ ВКМ имели тенденцию аналогично показывать некоторый уровень мозаицизма. Однако, если уровень мозаицизма был ниже (<40%), последующие биопсии трофэктодермы и ВКМ часто показывали более низкую степень конкордантности для данного мозаицизма, причем многие эмбрионы были определены регулярными эуплоидными.

4. Технические аспекты.

В процессе использования ПГТ-А появляются косвенные доказательства того, что NGS и методы анализа данных, используемые для определения числа копий хромосом, могут в некоторых эмбрионах неверно указывать на мозаичность в результате различных технических особенностей (4). Такие артефакты могут возникать в следующих ситуациях:

- **Метод:** погрешности метода биопсии, забор слишком малого количества клеток с повреждением клеток или частичным разрушением и потерей клеточной ДНК, влияющей на определение хромосомного профиля.
- **Анализ:** алгоритмы, используемые для нормализации хромосомного картирования, также могут потенциально изменять профили, особенно если количество ячеек, используемых для нормализации профилей, является переменным или низким. Кроме того, отклонения в построении библиотеки с более низким качеством исходной ДНК (включая скомпрометированные амплификации всего генома) могут привести к недостаточному или избыточному представлению хромосом (мозаицизм целой хромосомы) или субхромосомных областей (сегментарный мозаицизм). Анализ внеклеточной ДНК НИПТ, который использует подобную NGS методологию, предполагает что отклонения могут также произойти на этапе подготовки библиотеки, приводя к неправильному определению числа копий, особенно для хромосомных сегментов.

5. Как это влияет на тестирование анеуплоидий в клинической практике?

Большинство (>90%) результатов биопсии трофэктодермы получено с регулярными эуплоидиями по всем хромосомам или полными анеуплоидными с участием одной или нескольких хромосом. Однако у небольшой части эмбрионов могут наблюдаться промежуточные изменения числа копий для одной или нескольких хромосом, что указывает на возможный мозаицизм клеток. Иногда это могут быть единственные эмбрионы, которые доступны для потенциального переноса. Поскольку мозаицизм, обнаруженный при биопсии трофэктодермы, теоретически может иметь клинические последствия для беременности (включая влияние на плацентарную функцию и/или жизнеспособные синдромальные патологии), перенос этих эмбрионов следует рассматривать только после соответствующего консультирования пациента и обсуждения альтернативных вариантов.

Комментарии для лаборатории

1. Клиники должны понимать, какое влияние может оказать неудовлетворительная техника биопсии на последующие анализы. Предпочтительно ≥ 5 клеток должны быть биопсированы, чтобы дать последующую надежную и сбалансированную амплификацию. Менее 5 клеток могут влиять на амплификацию (шум) и уровни обнаружения мозаицизма. Рекомендуется проводить биопсию не более 10 клеток, чтобы свести к минимуму негативное воздействие на эмбрион.

Повреждение клеток должно быть сведено к минимуму, чтобы уменьшить отклонение амплификации и получить продукт ДНК, соответствующий исходным взятым клеткам. Если биопсия осуществляется с помощью лазера, идентифицированные контактные точки должны быть минимальными и предпочтительно на клеточных соединениях. Если в лаборатории определяется стабильно высокая частота мозаицизма, выявленного в когортах эмбрионов, следует рассмотреть возможность изучения как эмбриологии, так и ПГТ-практики для выявления основных причин.

- По техническим причинам для регистрации уровней мозаицизма в биопсийном образце должна использоваться только аналитическая платформа, которая может воспроизводимо измерять количество копий. Различные платформы могут иметь меньшие (или большие) возможности обнаружения/количественной оценки мозаицизма, а также собственные базовые уровни шума. Сервисные лаборатории могут выполнить их собственные эксперименты для контроля основных показателей эуплоидных, так и анеуплоидных ПГА продуктов для ряда образцов. Значения, лежащие за пределами этих диапазонов эуплоиды/анеуплоиды, считаются мозаичными. Пределы обнаружения и количественной оценки уровня мозаицизма могут быть определены, если это считается необходимым, с помощью экспериментов по смешиванию клеток. Эксперименты по смешиванию ДНК низкого уровня могут не подходить для тестового образца из-за проблем с теорией выборки при низком количестве копий, смещающих относительные отношения хромосом. Эмбрионы в выбранном нижнем диапазоне значений могут быть представлены как эуплоидные, в то время как эмбрионы выше выбранного верхнего значения могут быть представлены как анеуплоидные. Типичное нижнее значение отсечения от ряда опубликованных групп составляет 20%, а верхнее значение – 80% (13-17). Эти предельные значения должны быть сообщены группой обслуживания в соответствующую группу. Настоятельно рекомендуется, чтобы любая клиника, использующая коммерческие сервисные лаборатории для ПГТ-А, запросила эти диапазоны для уверенного сообщения мозаицизма и консультирования пациентов.
- Учитывая природу биологии возникновения и распространения мозаицизма, любой биоптат, интерпретированный как мозаичный, может не точно отражать окружающую трофэктодерму или остальную часть эмбриона.

Неотъемлемая трудность в присвоении единственного мозаичного значения тому, что обычно представляет собой широкий разброс данных, означает, что сообщенное значение должно рассматриваться только как ориентир для консультирования пар, рассматривающих перенос (или его исключение) очевидного мозаичного эмбриона.

Мы предлагаем рассматривать мозаичный спектр как непрерывный градиент риска в диапазоне от относительно низкого риска на уровне 20% до более высокого риска по мере приближения к 80% (Рис.1). Тем не менее, клиники должны опираться на свое собственное мнение при определении риска и влияния, которое это может оказать на подготовку отчета и консультирование.

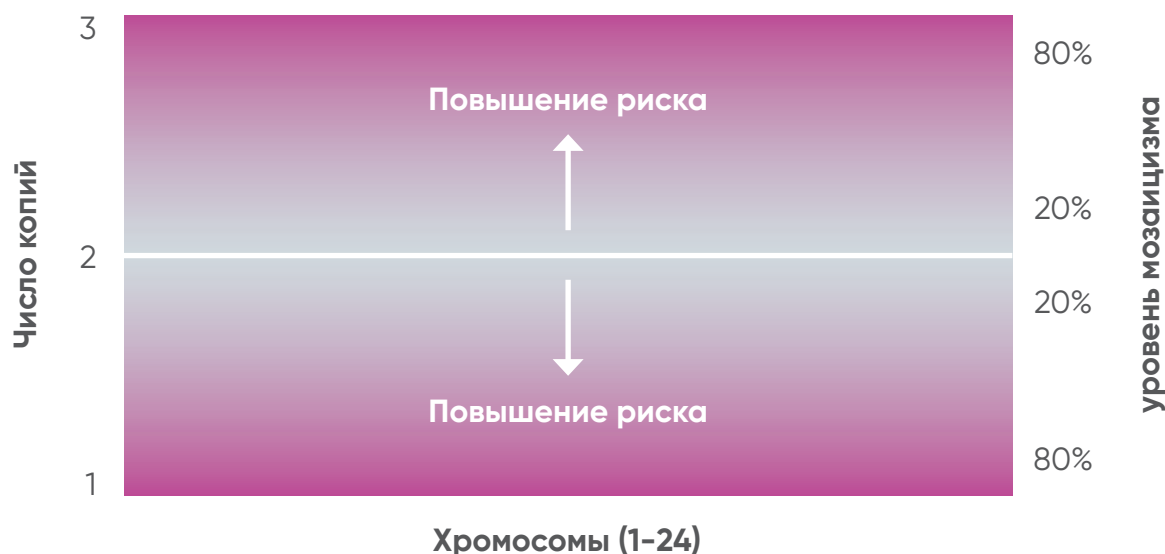


Рисунок 1. Взаимосвязь между уровнем мозаицизма и повышенным риском неблагоприятного исхода после переноса мозаичного эмбриона

4. Форматы лабораторных отчетов должны быть обновлены, чтобы включать информацию о мозаицизме, значения минимального и максимального уровня определяемого мозаицизма и характер выявленной хромосомной аномалии.

Рекомендации для врача

1. Пациентов следует продолжать информировать о том, что любой генетический тест, основанный на отборе одной или небольшого количества клеток, взятых из преимплантационных эмбрионов, не может быть на 100% точным из-за комбинации технических и биологических факторов, включая хромосомный мозаицизм.
2. Информация о пациенте и формы согласия на тестирование (если они используются) должны быть изменены, чтобы включать возможность получения данных о мозаицизме и любые потенциальные риски в случае переноса и имплантации. Это должно быть объяснено пациентам врачом, рекомендующим PGT-A.
3. Перенос эуплоидных бластоцист, как правило, должен быть приоритетным по сравнению с мозаичными бластоцистами.
4. В случае рассмотрения возможности переноса мозаичной бластоцисты с пациентом следует обсудить следующие варианты:
 - **Проведение дальнейшего цикла PGT-A для повышения вероятности выявления эуплоидной бластоцисты для переноса.**
 - **Перенос бластоцисты с более низким уровнем мозаицизма, после соответствующего консультирования.**

Пренатальная диагностика плода и плаценты при любой установленной беременности после ПГТ настоятельно рекомендуется – особенно это касается переноса любого мозаичного эмбриона. Амниоцентез с 14-й недели и далее в настоящее время считается наиболее репрезентативным для выявления хромосомных аномалий плода. Для более ранних исследований (с 10 недели и далее) плаценты можно также рассмотреть методику неинвазивного пренатального теста (НИПТ), которая анализирует число плацентарных копий всех 24 хромосом – использование НИПТ для хромосом 21, 18, 13 X и Y могут быть неуместными. Ультразвук также может быть полезен для выявления аномалий плода, в то время как скрининг PAPP-A и доплерография также могут быть полезны для выявления плацентарной недостаточности.

Рекомендации по приоритизации мозаичных эмбрионов, рассматриваемых для переноса

Основываясь на наших текущих знаниях о репродуктивных результатах эмбрионального и плацентарного мозаицизма из пренатальной диагностики и новых знаниях, полученных в результате недавнего анализа эмбрионов и результатов переноса, подготовлено руководство для клиницистов (или генетику-консультанту, если таковой имеется), по приоритизации мозаичных эмбрионов, рассматриваемых для переноса:

1. Эмбрионы с низким уровнем мозаицизма (низкий риск) предпочтительнее эмбрионов с более высоким уровнем мозаицизма, поскольку перенос эмбрионов с более высоким уровнем мозаицизма может быть связан с более высоким риском неблагоприятного исхода. Относительный процент мозаицизма, по-видимому, является лучшим предиктором исхода, а не мозаицизм конкретной хромосомы. Конкретные хромосомы связаны со специфическими синдромами, и их следует обсуждать в каждом конкретном случае в процессе консультирования. Мозаичные эмбрионы более высокого риска следует переносить с осторожностью и только после соответствующего генетического консультирования.
2. Если принято решение о переносе эмбрионов с мозаицизмом по одной хромосоме, то можно расставить приоритеты отбора, прежде всего, исходя из уровня мозаицизма, а затем конкретной хромосомы.

Предпочтение при переносе мозаичного эмбриона должно основываться как на современных знаниях о хромосомных синдромах, так и на уровне мозаицизма, выявленном в биоптате. Если есть выбор между переносом двух мозаичных эмбрионов с одинаковыми уровнями мозаицизма, то эмбрионам, мозаичным по хромосомам, связанным с однородительскими дисомиями, тяжелой задержкой внутриутробного развития или синдромами, при которых возможно рождение живого ребенка, должен быть придан более низкий приоритет.

Для получения информации о конкретных плацентарных осложнениях и фетальных синдромах, связанных с определенными хромосомами, рекомендуем ознакомиться с обзором Grati et al (18). Последнее руководство ASRM (19) может быть использовано для консультирования по вопросам, связанным с переносом мозаичных эмбрионов.

Обзор

Развитие геномных технологий для ПГТ произвело революцию в нашей способности обнаруживать на уровне одной клетки или небольшого числа клеток различные виды генетических аномалий. Неизбежно, повышенная чувствительность и разрешающая способность этих методов позволила также выявить более полный спектр хромосомных аномалий, включая хромосомный и сегментарный мозаицизм – области, где наши знания о биологии и результатах являются неполными и все еще развиваются. Предыдущие результаты ЭКО не указывали на повышенный риск хромосомных нарушений по сравнению с естественной беременностью, и поэтому из имеющихся данных ПГТ-А перенос мозаичных эмбрионов представляется относительно безопасным вариантом для пар с низким или минимальным риском негативных исходов для беременности. Тем не менее, перенос blastocyst, в которых были обнаружены мозаичные анеуплоидии, следует рассматривать только после консультации экспертов и соответствующего генетического консультирования пациентов. Рекомендации по лабораторной отчетности также должны быть поняты при консультировании пациентов по поводу обоснования любых проблем, связанных с переносом мозаичного эмбриона и уместностью продолжения беременности с помощью неинвазивного комплексного НИПТ, который раскрывает все хромосомы или инвазивные тесты, такие как амниоцентез, где может быть идентифицирован мозаицизм.

Чтобы лучше понять клинические последствия переноса мозаичных эмбрионов и предоставить ценную информацию для улучшения генетического консультирования пациентов, рассматривающих перенос мозаичного эмбриона, где это возможно, следует поощрять долгосрочные последующие исследования всех предполагаемых переносов мозаичных эмбрионов клиницистами. С увеличением потребления НИПТ для скрининга анеуплоидий плода и более полных доступных технологий скрининга НИПТ многие беременности, установленные после переноса мозаичных эмбрионов, могут быть просто прослежены. Кроме того, поскольку было показано, что НИПТ способен обнаруживать многие эмбриональные мозаики, включающие даже редкие трисомии (20), теперь доступна возможность отслеживать исходный результат мозаицизма трофобласта. Сбор этих данных и, по возможности, плацентарной ткани при рождении поможет нам лучше понять безопасность переноса мозаичных эмбрионов. На исследовательском уровне генетический анализ донорских непереносимых мозаичных эмбрионов с помощью анализа NGS оставшейся blastocyst будет продолжать проливать свет на значимость первоначального измерения биопсии и давать ценную информацию о генетической Конституции мозаичных эмбрионов.

Ссылки на литературу

1. Kim TG, Neblett MF, Shandley LM et al. National mosaic embryo transfer practices: a survey. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219(6):602.e1-602.e7.
2. Ruttanajit T, Chanchamroen S, Cram DS et al. Detection of chromosomal mosaicism in human blastocysts using copy number variation sequencing. *Prenat Diagn.* 2016; 36(2):154-162.
3. Munné S, Grifo J, Wells D. (2016) Mosaicism: «survival of the fittest» versus «no embryo left behind». *Fertil Steril.* 2016; 105(5):1146-9.
4. Fragouli E, Munné, Wells D. The cytogenetic constitution of human blastocysts: insights from comprehensive chromosome screening strategies. *Hum Reprod Update.* 2019; 25(1):15-33.
5. Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *N Engl J Med.* 2015; 373(21):2089-90.
6. Munné S, Blazek J, Large M et al. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing blastocysts detected with the use of high-resolution next generation sequencing. *Fertil Steril.* 2017; 108(1):62-71.e8.
7. Victor AR, Tyndall JC, Brake AJ et al. One hundred mosaic embryo transferred prospectively in a single clinic: exploring when and why they result in pregnancies. *Fertil Steril.* 2019; 111(2):280-293.
8. Zhang L, Wei D, Zhu Y et al. Rates of live birth after mosaic embryo transfer compared with euploid embryos. *J Assist Reprod Genet.* 2019; 36(1):165-172
9. Zore T, Kroener LL, Wang C et al. Transfer of embryos with segmental mosaicism is associated with a significant reduction in live-birth rate. *Fertil Steril.* 2019; 111(1):69-76.
10. Victor AR, Griffin DK, Brake AJ. Assessment of aneuploidy concordance between clinical trophoctoderm biopsy and blastocyst. *Hum Reprod.* 2019; 34(1):181-192
11. Huang J, Yan L, Lu S et al. Re-analysis of aneuploidy blastocysts with an inner cell mass and different regional trophoctoderm cells. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34(4):487-493.
12. Viotti M, Victor A, Griffin DK et al. 100 mosaic embryos transfers in a single clinic: what we have learned. Poster ASRM meeting 2018.
13. Maxwell SM, CollsP, Hodes-Wertz B 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; 106:1414-1419.
14. Vera-Rodriguez M, Michel CE, Mercader A et al. Distribution patterns of segmental aneuploidies in human blastocysts identified by next-generation sequencing. *Fertil Steril* 2016;105:1047-1055.e2
15. Munne S, Blazek J, Large M et al. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril.* 2017; 108:62-71.
16. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K et al. Analysis of implantation and ongoing pregnancy rates following the transfer of mosaic diploid-aneuploid blastocysts. *Hum Genet.* 2017; 136:805-819.
17. Spinella F, Fiorentino F, Biricik A et al. Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments. *Fertil Steril.* 2018; 109:77-83.
18. Grati FR, Gallazzi G, Branca L et al. An evidence-based scoring system for prioritizing mosaic aneuploidy embryos for transfer. *RBM Online* 2018; 36:442-449.
19. Practice Committee and Genetic Counselor Special Interest Group (GCSIG) of the American Society for Reproductive Medicine. Clinical management of mosaic results from preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of blastocysts: a committee opinion. 2019.
20. Scott F, Bonifacio M, Sandow R et al. Rare autosomal trisomies: Important and not so rare. *Prenat Diagn.* 2018; 38:765-771.