

בדיקת הדנ"א העוברי בדם האם לאיתור הפרעות מספריות בכרומוזומים

2015- NIPT (Noninvasive Prenatal Testing)

הקדמה:

בדיקת הדנ"א העוברי בדם האם (להלן NIPT) הינה בדיקת סקר חדשה שנועדה להעריך את הסיכון להפרעות השכיחות במספר הכרומוזומים בעובר. איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל תומך באפשרות לביצוע בדיקה זו באופן המתואר בנייר עמדה זה.

על מה מבוססת הבדיקה?

בתהליך הרס ובניית תאים משתחררים לזרם הדם מקטעים קצרים של DNA חופשי (cell free DNA – cfDNA). במהלך ההיריון, במנגנון דומה, משתחררים לדם האם מקטעי DNA חופשי שמקורם בשלייה (cell free fetal DNA – cffDNA). החל מהשבוע ה-10 להריון ה-DNA החופשי ממקור עוברי מהווה כ-10% (טווח 2%-20%) מה-DNA החופשי בדם האם. במקרה של הריונות תקינים, נשמר יחס קבוע בין כמות המקטעים מכל כרומוזום. במידה ויש בעובר הפרעה במספר הכרומוזומים, היחס האמור משתנה. לדוגמא אם העובר לוקה בטריזומיה 21 ישתחררו לדם האם יותר מקטעים עובריים מכרומוזום 21. בדיקות NIPT מבוססות על היכולת לזהות הבדלים אלה בשיטות שונות. בשלב זה אין לאיגוד הגנטיקאים העדפה לשיטה זו או אחרת.

הנתונים הקיימים היום מצביעים כי ל-NIPT רגישות גבוהה בזיהוי של מספר כרומוזומים בלבד- טריזומיה 21 (מעל 99%), טריזומיה 18 (מעל 96%), וטריזומיה 13 (מעל 90%) – וכן מאפשרות לזהות גם הפרעות בכרומוזומי המין (X ו-Y) כגון תסמונת טרנר וקליינפלטלר. הבדיקות הן בעלות שיעור סגוליות גבוה ושיעור כוזב חיובי נמוך (> 1%) בכל אוכלוסית הנבדקות.

כושר הניבוי החיובי (positive predictive value, PPV) של בדיקות NIPT להפרעות הכרומוזומליות השכיחות גבוה משמעותית מאשר בדיקות הסקר השגרתיות (כגון הסקר המשולב בשליש ראשון ושני) שלהן PPV של 3%-4%. באוכלוסיות שבסיכון גבוה לתסמונת דאון ה-PPV של בדיקות NIPT גבוה מ-90% בעוד באוכלוסייה בסיכון ממוצע ה-PPV נע בין 45% ל-80%. גם אם מתקבלת תשובה חריגה העובר עשוי להיות תקין. לכן, יש להדגיש כי בדיקת NIPT אינה נחשבת לבדיקה אבחנתית, אלא לבדיקת סקר טובה מאד. בכל מקרה של תוצאה חריגה נדרש לאמת זאת בבדיקה אבחנתית (מי שפיר או סיסי שלה). בדיקת NIPT אינה בדיקה מחליפה לסיסי שלה/מי שפיר גם מכיוון שאינה בודקת את מכלול 46 הכרומוזומים, ואינה מאפשרת לזהות את כל השינויים הכרומוזומים המבניים.

האם בדיקת NIPT נועדה להחליף את בדיקות הסקר הקיימות?

הסקר הנערך כיום לזיהוי נשים בסיכון גבוה לתסמונת דאון (שקיפות עורפית, סקר משולב בשליש הראשון והשני, ממצאי על קול) הינו זול ויעיל יחסית, ובשלב זה אין המלצה להחליפו בבדיקת NIPT. אולם יש מקום לבחון בהמשך את שילוב הבדיקה במודל הסקר לאיתור ליקויים כרומוזומליים המקובל בישראל.

למי ניתן להציע את הבדיקה?

בדיקת NIPT מוצעת לנשים בהריון הנמצאות בסיכון להפרעות כרומוזומליות בעובר מהסוגים הנבדקים בבדיקת NIPT, החל משבוע 10 להריון. את הבדיקה ניתן להציע למטופלות עם גורמי הסיכון הבאים:

- גיל 35 ומעלה.
 - סמנים "רכים" באולטרה-סאונד המחשידים להפרעה כרומוזומלית
 - עבר אישי או משפחתי של הפרעות כרומוזומליות הנתנות לאבחון בבדיקת NIPT
 - בדיקת סקר בשליש ראשון או שני המצביעה על סיכון מוגבר להפרעה כרומוזומלית (מהסוגים הנבדקים בבדיקת NIPT).
 - אחד ההורים נשא של טרנסלוקציה רוברטסונית המערבת כרומוזומים 13, 18 או 21.
 - יעילות הבדיקה הוכחה גם בהריונות תאומים.
- על רקע כושר הניבוי הגבוה לעומת בדיקות הסקר השגרתיות - ניתן לשקול להציע את הבדיקה גם לנשים שבסיכון ממוצע.

פאנלים מורחבים של NIPT הכוללים תסמונות חסרת מיקרוסקופי וטריזומיות נדירות

חלק מהחברות מציעות במסגרת NIPT גם בדיקות לקבוצה מצומצמת של תסמונות חסרת מיקרוסקופי (כגון תסמונת חסר 22q11.2-velocardiofacial syndrome, חסר בכרומוזום 13-15q11.2-Prader Willi/Angelman ואחרים), וכן לטריזומיות נדירות (טריזומיה 9, 16, ו-22). בשלב זה אין די מידע בספרות הרפואית לגבי הרגישות והסגוליות של בדיקות אלה. יתר על כן, לנוכח נדירותן של תסמונות אלה - כושר הניבוי החיובי של הבדיקות PPV צפוי להיות נמוך מאד יחסית, ומרבית התוצאות החיוביות צפויות להיות "כוזב חיובי" ובהתאם תינתן המלצה לנשים ל"אשר" את התוצאה בבדיקה פולשנית (דבר שיעלה את מספר הדיקורים קרוב לודאי ללא צורך). כיום בבדיקת הבחירה לאיתור שינויים מזעריים כרומוזומליים בעובר הינה ע"י ציפ גנטי CMA בבדיקה פולשנית (סיסי שליה או מי שפיר).

מתן הסבר לפני הבדיקה:

יש לתת הסבר לפני הבדיקה תוך הדגשת מגבלותיה.
בכל מקרה של סיכון גבוה למחלה גנטית או הפרעה שאינה מתגלה בבדיקת NIPT, יש להפנות לייעוץ גנטי לפני הבדיקה על פי ההנחיות הקיימות (חוזר מנהל רפואה 18/12), החלטת האישה על ביצוע הבדיקה צריכה להינתן בהליך של מתן הסכמה מדעת שתכלול את כל הסעיפים המובאים בנספח 1.

מסירת התוצאה (כולל בשפה עברית):

- **תוצאה תקינה** תימסר על ידי מי שהוסמך לכך על פי חוק מידע גנטי (סעיף 10ג) (רופא גנטיקאי, גנטיקאי קליני, יועץ גנטי, רופא מומחה בתחום מומחיותו כגון רופא הנשים המטפל בהריון). בעת מסירת התוצאה יש לחזור ולהדגיש את מגבלות הבדיקה המפורטות בנספח ולבחון האם נוספו ממצאים חדשים שהתגלו מאז בוצעה הבדיקה, המחייבים ייעוץ גנטי, או בדיקות נוספות (כגון דיקור מי שפיר, צ'יפ גנטי-CMA וכו').
- **תוצאה לא תקינה** – תימסר לאישה והיא תופנה לייעוץ גנטי בהקדם. יש להמליץ על אימות הממצאים באמצעות בדיקה פולשנית. הבדיקה במימון משרד הבריאות.
- במקרה ולא התקבלה תשובה מומלץ ייעוץ גנטי.
- נדיר, אך יתכן ותוצאת הבדיקה תעלה חשד לממאירות אצל הנבדקת. הממצא יצריך התייחסות פרטנית.

לנוכח קצב החידושים בתחום יש לבחון נייר עמדה זה בעוד שנה.

המסמך לא משנה את ההמלצות להפניה לייעוץ גנטי לפי הנחיות משה"ב בחוזרים המתאימים (25/2013 ,24/2013 ,07/2013 ,25/1012 וכד')

חברים: פרופ' מוטי שוחט, פרופ' רות גרשוני, ד"ר רחל מייקלסון-כהן, ד"ר ראובן שרוני, ד"ר עמיהוד זינגר, פרופ' יובל ירון

נספח 1 מידע שצריך להיכלל בטופס ההסכמה לבדיקה:

יתרונות הבדיקה:

- הבדיקה מזהה הריונות בסיכון להפרעות הכרומוזומליות המספריות השכיחות בלבד: תסמונת דאון (טריזומיה 21) תסמונת אדווארדס (טריזומיה 18) ותסמונת פטאו (טריזומיה 13) וכן הפרעות במספר כרומוזומי המין (Y-X). בחלק מהבדיקות ניתן לגלות גם תסמונות חסרות מיקרוסקופיים בודדים וטריזומיות נדירות נוספות.
- על המעבדה המבצעת לכלול מידע על רגישות הבדיקה ושיעור הכוזב החיובי והשלילי ו-PPV למקרה הבודד כפי שדווח במחקרים שפורסמו בכתבי עת מדעיים ומשמעותם.
 - בהשוואה ביחס לבדיקות סקר אחרות, ל-NIPT רגישות גבוהה מאד ושיעורים נמוכים של תוצאות כוזבות חיוביות וכוזבות שליליות.

מגבלות הבדיקה:

- זו בדיקת סקר עם אמינות גבוהה אך היא אינה נחשבת אבחנתית: אם התוצאה מצביעה שאין סיכון מוגבר להפרעה כרומוזומלית ייתכן כי העובר בכל זאת לוקה בהפרעה כזו. (תוצאה כוזבת שלילית false negative. בארץ ובעולם דווחו על מקרים כאלו).
- אם התוצאה מצביעה שיש סיכון מוגבר להפרעה כרומוזומלית ייתכן כי העובר אינו לוקה בהפרעה כזו. (תוצאה כוזבת חיובית false positive).
- אם מתקבלת תוצאה המצביעה על סיכון מוגבר יש להמליץ על בדיקה אבחנתית פולשנית (דגימת סיסי שליה או דיקור מי שפיר) כדי לאשר את החשד.
- יש מקרים בהם לא תתקבל תשובה יתכן מסיבות טכניות (כגון כמות בלתי מספקת של DNA ממקור עוברי). במקרים אלה ניתן לחזור שוב על הבדיקה. על רקע דיווחים כי בקבוצת הנשים עם כשל טכני יש שיעור מוגבר של הפרעות כרומוזומליות יש להפנות לייעוץ גנטי.
- הבדיקה אינה מגלה ליקויים כרומוזומליים מספריים אחרים מאלו שצוינו לעיל. הבדיקה אינה מגלה שינויים מבניים (טרנסלוקציות או אינורסיות), או ליקויים כרומוזומליים תת-מיקרוסקופיים המתגלים בבדיקת הצ'יפ גנטי CMA בלבד (בסיסי שליה/מי שפיר). במקרים בהם יש הצדקה רפואית לבצע בדיקת סיסי שליה/מי שפיר ו-CMA, בדיקת NIPT אינה מהווה תחליף.
- בשלב הנוכחי, הבדיקה אינה מזהה מחלות גנטיות או תסמונות הנובעות ממוטציות בגנים בודדים.
- אם יש חשד (על סמך בדיקות מעבדה, דימות, סיפור רקע אישי או משפחתי) להפרעות שאינן נבדקות ב-NIPT יש לקבל ייעוץ גנטי (על פי חוזר מנהל רפואה 18/12).

- בדיקת NIPT פחות יעילה במצבים הבאים:
 - היריון רב עוברים (תאומים או שלישיה) למעט תאומים זהים שם הבדיקה יעילה.
 - היריון שהחל כהיריון תאומים ואחד נספג.
 - במצבים של מוזאיקה (כאשר רק חלק מתאי הגוף או השליה מכילים הפרעה כרומוזומלית).

ספרות:

1. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics, *Obstet Gynecol.* 2012 Dec;120(6):1532-4.
2. ISPD – Position statement from the Aneuploidy screening committee on behalf of the board of the international society for prenatal diagnosis, April, 2013.
3. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. Devers PL et al *J Genet Couns.* 2013 Jun;22(3):291-5.
4. Bianchi DW et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med.* 2014 Aug 7;371(6):578.
5. Norton ME et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1589-97.
6. Gil MM et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Mar;45(3):249-66.
7. Aman F et al. Presymptomatic Identification of Cancers in Pregnant Women During Noninvasive Prenatal Testing. *JAMA Oncol.* 2015 Sep 1;1(6):814-9

4 . חוזר מנהל רפואה 18/12 אוגוסט 2012 ייעוץ גנטי לקראת היריון או במהלכו

5. חוק מידע גנטי 2001