

בדיקת דנ"א עוברי בדם האם לאיתור הפרעות מספריות בכרומוזומים Noninvasive Prenatal Screening (NIPS)

הוכן על ידי:

ד"ר דנה ברבינג-גולדשטיין
ד"ר רחל מייקלסון-כהן
ד"ר מיכל פיינגולד
ד"ר רן סוירסקי

בשם:

איגוד הגנטיקאים הרפואים בישראל
האיגוד הישראלי למיילדות וגניקולוגיה

אוגוסט 2023

המכון לאיכות
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לאנשי צוות רפואי ואינם באים במקום שיקול דעתם בכל מצב נתון

נייר עמדה זה מחליף ניירות עמדה קודמים מ-2015, 2018

הקדמה:

בהמשך ייתן את חוות דעתו המקצועית בנושא זה. **יודגש כי כל הנכתב בנייר עמדה זה לגבי NIPS מתייחס ל-cell free DNA.**

הנתונים העדכניים מצביעים כי לבדיקת NIPS רגישות גבוהה בזיהוי הפרעות הכרומוזומליות השכיחות: טריזומיה 21 (מעל 98%), טריזומיה 18 (כ-94-98%) וטריזומיה 13 (מעל 99%). לבדיקה סגוליות גבוהה ושיעור כוזב חיובי נמוך (>0.1%) בכל האוכלוסיות הנבדקות, הן בסיכון גבוה והן בסיכון נמוך (Rose NC et al 2022,2022; Dar P et al).

כושר הניבוי החיובי (positive predictive value, PPV) של בדיקות NIPS להפרעות הכרומוזומליות השכיחות (טריזומיה בכרומוזומים 13,18,21) הינו גבוה משמעותית מאשר זה של בדיקות הסקר הקיימות (כגון הסקר המשולב בשליש הראשון והשני). לדוגמה, לבדיקות הסקר השגרתיות PPV של 3%-4% בניבוי תסמונת דאון לעומת בדיקת NIPS שלה יש PPV של >90% באוכלוסיות שבסיכון גבוה ומעל 85% באוכלוסיה הכללית (van der Meij KR et al 2019 Dar, P et al 2022).

בדיקת NIPS יכולה גם לגלות את הפרעות השכיחות בכרומוזומי המין (כגון תסמונת טרנר ותסמונת קליינפלטור) ברגישות, סגוליות, NPV גבוהים (>99%) עם שיעור כוזב חיובי נמוך (0.2%) עם ערך מנבא חיובי <50% (נמוך ביחס לטריזומיות השכיחות). **בדיקות אלה יכולות לגלות גם לגלות הפרעות בכרומוזומי המין אצל האם.**

היריונות מרובי עוברים: היכולות של בדיקת NIPS (רגישות, סגוליות וכושר הניבוי החיובי) באבחון הטריזומיות השכיחות (13,18,21) זהות לאלו של היריונות יחיד. ישנו מידע מועט מידי בספרות הנוכחית בכדי לקבוע את ביצועי הבדיקה לגבי היריונות שלישייה או היריונות מסדר גודל גבוה יותר (Rose NC et al 2020).

היריון רב עוברי (תאומים ויותר) אשר בוצע דילול או אובחנה הפלה נדחית (MISSED ABORTION) של אחד העוברים לפחות, לא מומלץ להפנות לבדיקת NIPS בשל שיעור מוגבר של תוצאות כוזבות חיוביות

יש להדגיש כי בדיקת NIPS אינה בדיקה אבחנתית, ולכן איננה מחליפה את הבדיקות האבחנתיות אלא בדיקת **סקר**. לכן, גם אם מתקבלת תשובה חריגה, העובר יכול להיות תקין, ולפיכך, יש לאמת זאת בבדיקה אבחנתית

בדיקת הדנ"א העוברי בדם האם (להלן NIPS) הינה בדיקת סקר שנועדה להעריך את הסיכון להפרעות השכיחות במספר הכרומוזומים בעובר, אשר נמצאת בשימוש קליני משנת 2011. **איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל תומך ביישום בדיקת סקר זו (מאז 2014) באופן המתואר בנייר עמדה זה.**

יודגש כי נייר עמדה זה מתייחס לאפשרות להחליף את בדיקות הסקר הביוכימיות הקיימות לתסמונת דאון (טריזומיה 21) ולתסמונת אדוארדס (טריזומיה 18) בבדיקת NIPS היעילה והמדויקת יותר. למטופלות המעוניינות באבחון רחב טווח יותר של מחלות ותסמונות גנטיות יוסבר כי בבדיקות פולשניות (דגימת סיסי שלייה או דיקור מי שפיר, להלן "בדיקות אבחנתיות") ניתן להרחיב את הבירור ולכלול גם את בדיקת השבב הציטוגנטי (CMA) ובדיקות מולקולריות נוספות כגון פאנלים של גנים ייחודיים, וכן ריצוף אקסומי וגנומי.

על מה מבוססת הבדיקה?

בתהליך הרס ובניית תאים משתחררים לזרם הדם מקטעים קצרים של DNA חופשי (- cell free DNA). במהלך ההיריון, במנגנון דומה, משתחררים לדם האם מקטעי DNA חופשי שמקורם בשלייה (cell free fetal DNA - cffDNA). החל מהשבוע ה-10 להיריון ה-DNA החופשי ממקור עוברי מהווה כ-10% (טווח 2%-20%) מה-DNA החופשי בדם האם. כאשר העובר בעל הרכב כרומוזומלי תקין, נשמר יחס קבוע בין כמות המקטעים מכל כרומוזום. אולם כאשר יש לעובר הפרעה במספר הכרומוזומים, היחס הקבוע משתנה. לדוגמה אם העובר לוקה בטריזומיה 21 ישתחררו לדם האם יותר מקטעים עובריים מכרומוזום 21. בדיקות NIPS מבוססות על היכולת לזהות הבדלים אלה בשיטות שונות. בשלב זה אין לאיגוד הגנטיקאים העדפה לשיטה זו או אחרת **ובלבד שתעמוד בקריטריונים לדיווח כמפורט בהמשך.**

יש לציין כי לאחרונה מתרבים הדיווחים על בדיקות שאינן פולשניות, המתבססות על תאי העובר ו/או השלייה, בין אם מדם האישה ההרה ובין אם מנוזל צוואר הרחם (Vossaert L et al, 2021). שיטה זו נקראת cell-based noninvasive prenatal testing. בעת כתיבת נייר זה, האיגוד בוחן את המידע הנאסף לגבי cell-based testing,

אלה אין ערך משמעותי בהערכת הסיכון לסיבוכי היריון (Tan et al, 2018). כמו כן, ניתן יהיה לוותר על הסמנים הביוכימיים בשליש השני להיריון ובכלל זה על בדיקת AFP כיוון שלבדיקה זו כושר ניבוי (PPV) נמוך בחיזוי מומים פתוחים בעובר ובשל העובדה כי בדיקת אולטרהסאונד יעילה יותר לאיתור מומים אלה (Norem et al, 2005, Roman et al, 2015).

כיצד ניתן לשלב את בדיקת NIPS בניהול מעקב היריון?

מקרים של שקיפות עורפית של 3 מ"מ ומעלה ומקרים בהם זהו מומים בעובר אינם מתאימים לבדיקת NIPS ויש להפנותם לייעוץ גנטי. כמו כן, נשים אשר מיועדות ממילא לבצע בדיקה אבחנתית מסיבות אחרות (כגון נשאות למחלות גנטיות וכו') לא צריכות לבצע בדיקת NIPS.

את בדיקת NIPS ניתן לבצע החל משבוע 10 להיריון לכל הנשים בהיריון יחיד או תאומים, גם ללא גורמי סיכון.

כמו כן, בדיקת NIPS, מתאימה למטופלות עם סיכון מוגבר להפרעות כרומוזמליות כגון:

- גיל 33 ומעלה.
 - סמנים "רכים" באולטרה-סאונד המחשידים להפרעה כרומוזמלית הנבדקת ב-NIPS
 - עבר אישי או משפחתי של הפרעות כרומוזמליות הניתנות לאבחון בבדיקת NIPS
 - בדיקת סקר בשליש ראשון או שני המצביעה על סיכון מוגבר להפרעה כרומוזמלית (מהסוגים הנבדקים בבדיקת NIPS).
 - אחד ההורים נשא של טרנסלוקציה רוברטסונית המערבת כרומוזמים 13 או 21.
- תוצאת NIPS תקינה בקבוצת נשים עם גורמי הסיכון הנ"ל מבטלת את הסיכון המוגבר להפרעה כרומוזמלית מספריות שכיחות. יתר על כן, במידה ונערכה בדיקת NIPS שתוצאותיה תקינות, אין צורך להפנות את המטופלת לבדיקות הסקר השגרתיות (סקר ביוכימי שליש ראשון או שני) להערכת הסיכון להפרעות כרומוזמליות.

(מי שפיר או דם עוברי). אין לבצע פעולה בלתי הפיכה (כגון הפסקת היריון) על בסיס בדיקה זו בלבד. בנוסף, כאשר בבדיקת NIPS התשובה היא של סיכון נמוך, עדיין ייתכן כי לעובר ליקוי גנטי, בין אם הפרעה כרומוזמית מאלו שנבדקו במסגרת בדיקת NIPS שבוצעה, או תסמונת אחרת שלא נכללה במסגרת הבדיקה. ניתן להרחיב את הבירור הגנטי בעובר באמצעות בדיקה אבחנתית הכוללת את בדיקת השבב הציטוגנטי (CMA), ויכולה לכלול בדיקות נוספות כגון פאנלים של גנים, ריצוף אקסומי וגנומי וכיוצ"ב.

האם בדיקת NIPS יכולה להחליף את בדיקות הסקר הקיימות?

הניסיון שהצטבר בעולם הראה כי בדיקת NIPS היא בעלת רגישות וסגוליות גבוהים יותר משמעותית מאשר הסקר המשולב לגילוי תסמונת דאון הנהוג בארץ. הקולג' האמריקני לגנטיקה קלינית ולגנטיקה (ACMG) קובע כי NIPS היא בדיקת הסקר הטובה ביותר לאיתור הטריזומיות השכיחות בכרומוזמים 21, 18 ו-13 ולכן ממליץ לבחור ב-NIPS כבדיקת סקר יחידה, גם בהיבט עלות-תועלת (Rose NC et al 2020, ACOG Practice Bulletin, Number 226, 2020). בשנים 2017-2018 נכנסה בדיקת NIPS, לשימוש שגרתי במספר מדינות מערב אירופה: בחלק נכנסה בדיקת NIPS לשימוש כבדיקת סקר ראשונית במקום הסקר המשולב בשליש הראשון, בעוד שבמדינות אחרות נכנסה הבדיקה במודל עוקב, כלומר רק לנשים שזוהו בסיכון מוגבר על פי הסקר המשולב בשליש הראשון. מחקר אירופאי רחב היקף שבחן מודלים שונים ליישום בדיקת NIPS מצא כי הרגישות והסגוליות הגבוהות ביותר לטריזומיות השכיחות הושגו במודל של NIPS כבדיקת סקר ראשונית לעומת כל מודל אחר (EUnetHTA 2018).

לפיכך, האיגוד ממליץ כבר משנת 2018 על בדיקת NIPS כבדיקת סקר ראשונית לטריזומיות השכיחות, במקום הסקרים הביוכימיים הקיימים לחישוב סיכון לתסמונת דאון. (הסבר מפורט לשיקולי האיגוד מופיע בנספח 2 של הגרסה הקודמת של נייר העמדה משנת 2018).

לדעת האיגוד, לאחר הכנסת NIPS כבדיקת סקר ראשונית, ניתן יהיה לוותר לחלוטין על הסקר הביוכימי בשליש הראשון (PAPP-A ו-Free beta HCG), כיוון שלסמנים

לסיכום: בנוגע לשימוש ב-NIPS ל-RAT ו-CNPs, ככל העולה מן הספרות בעת פרסום מסמך זה, יכולות הבדיקה משמעותית פחות טובות מאשר לטריזומיות השכיחות (Rose NC et al 2022) ובשלב זה נדרשים נתונים נוספים לפני מתן המלצות בעניין זה. בשל כך, האיגוד אינו ממליץ על פאנלים מורחבים עד שיצטברו מספיק נתונים.

מתן הסבר לפני הבדיקה:

יש לתת הסבר מתועד לפני הבדיקה תוך הדגשת מגבלותיה, **לרבות האפשרות של מבחן כוזב שלילי או חיובי**. הסבר יינתן על ידי מי שמורשה על פי חוק מידע גנטי: רופא/ה גנטיקאי/ת, גנטיקאי/ת קלינית, יועץ/ת גנטי/ת, או רופא/ה מומחה בתחום מומחיותו (במקרה זה רופא/ת נשים), אח/ות שהוכשר/ה לכך (להלן "הגורם המפנה") ויכלול את כל הסעיפים המובאים בנספח 1 (טופס הסכמה מדעת). בכל מקרה של סיכון גבוה למחלה גנטית או הפרעה שאינה מתגלה בבדיקת NIPS, יש להפנות ליועץ גנטי לפני הבדיקה על פי ההנחיות הקיימות (חוזר מנהל רפואה 3/2017).

מסירת תוצאה:

תשובת הבדיקה בכתב הנמסרת למטופלת תהיה **בעברית** (ניתן להעביר לאישה בנוסף לכך גם תשובת מעבדה בשפה נוספת, אך לא במקום התשובה בעברית). על המעבדה המבצעת לכלול מידע על רגישות הבדיקה, שיעור הכוזב החיובי והשלילי. רצוי לדווח גם על שיעור המקטע העוברי (fetal fraction). במקרים של תוצאה חיובית יש לדווח גם על PPV.

באחריות הגורם שמפנה להעביר לאישה את התשובה בכל מקרה.

במקרה של תוצאה לא תקינה - באחריות הגורם המפנה להזמין את האישה ליועץ גנטי, ולהמליץ על אימות הממצאים באמצעות בדיקה אבחנתית. בנוכחות שתי הפרעות כרומוזומליות ויותר, עולה חשד לממאירות אצל הנבדקת Bianchi (2018). מצב זה מצריך התייחסות פרטנית וזהירה במסגרת הייעוץ הגנטי, לפי נספח 2.

במקרה ולא התקבלה תשובה כלל (no call/no result) באחריות הגורם המפנה להזמין את האישה ליועץ גנטי, בשל דיווחים על סיכון מוגבר להפרעות כרומוזומליות במצב זה (Rose NC et al, 2022).

לנוכח קצב החידושים בתחום יש לבחון את נייר העמדה מעת לעת.

פאנלים מורחבים של NIPS הכוללים תסמונות חסר תת - מיקרוסקופי וטריזומיות נדירות

חלק מהחברות מציעות במסגרת NIPS גם בדיקות לקבוצה מצומצמת של תסמונות חסר תת - מיקרוסקופי (CNVs, copy number variants) (כגון תסמונת חסר 22q11.2 - velocardiiofacial syndrome, חסר בכרומוזום 15q11.2-13 Prader Willi/Angelman ואחרים). 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 כך שחלק מן התוצאות החיוביות צפויות להיות "כוזב חיובי" (Yaron et al 2015, Wang W et al 2022). בנוסף, בעוד רגישות ה-NIPS ל-CNPs הנפוצים (22q11.2 deletion, 1p36 deletion, and cri-du-chat Prader-Willi, Angelman (syndrome) מתקרב ל-90%, שיעור הגילוי של CNVs אחרים מוערך רק כ-50% (Wang J et al 2021). יש לידע את המטופלות כי בדיקת הבחירה לאיתור שינויים כרומוזומליים מזעריים (copy number variants) בעובר הינה ע"י בדיקת השבב הציטוגנטי (chromosomal microarray, CMA) בבדיקה פולשנית (סיסי שלייה או מי שפיר) (Gregg et al 2016).

חלק מהחברות מציעות לבצע סריקה לזיהוי שינויים מספריים בכרומוזומים מסוימים (טריזומיה 9, 16, ו-22) או בכל הכרומוזומים לאיתור טריזומיות נדירות (RATs) rare autosomal trisomies וכן סריקה כלל גנומית לזיהוי CNVs. בדיקת NIPS נמצאה משמעותית פחות טובה כבדיקת סקר עבור RATs לעומת הטריזומיות השכיחות, הן בהיותן נדירות והן בשל חוסר היכולת להבדיל בין שינויים שמקורם בשלייה בלבד (placental mosaicism) לשינויים שמקורם אכן בעובר, כך שהמשמעות הקלינית של איתור RATs באמצעות NIPS איננה ברורה (Rose NC et al, 2022). שיעור בדיקות NIPS המעידות על RATs נע בין 1%-0.12%, עם זאת ה-PPV עבור RATs ככלל הנו נמוך, אולם עשוי להשתנות בהתאם לכרומוזום הספציפי (Lin Y et al 2022, van der Meij KRM et al, 2019). במקרים מסוימים (בעיקר עבור טריזומיה 9, 16, ו-22) ממצא של RATs ב-NIPS עשוי לאתר היריונות בסיכון לסיבוכים מיילדותיים כגון האטה בצמיחה התוך רחמית, מומים מולדים, אובדן היריון, ולידה מוקדמת (Lin Y et al 2022).

נספח 1: טופס הסכמה מדעת לבדיקת NIPS:

הסכמה מדעת לבדיקת סקר לא פולשנית לפגמים כרומוזומליים:

NON INVASIVE PRENATAL SCREENING - NIPS

בדיקת סקר לא פולשנית לזיהוי פגמים כרומוזומליים בעובר היא בדיקת דם שמאפשרת לזהות את החומר התורשתי של העובר בדם האם, ובוחנת האם יש סיכון גבוה להפרעות כרומוזומליות בעובר.

אופן ביצוע הבדיקה: הבדיקה ניתנת לביצוע החל מהשבוע ה-9 או 10 להיריון, והיא נערכת באמצעות לקיחת דגימת דם של כ-10 סמ"ק מהאם ההרה.

בדיקת NIPS היא בדיקת סינון (סקר) ולא מוגדרת כבדיקה אבחנתית. במידה ומתקבלת תוצאה חריגה, תופני ליעוץ גנטי ולביצוע אימות שלה באמצעות בדיקה פולשנית אבחנתית בהיריון (סיסי שלייה או ניקור מי שפיר).

הבדיקה מזהה את החומר התורשתי החופשי של העובר (cell-free fetal DNA-cff-DNA) בדם האם ומבצעת ניתוח לזיהוי של היריונות בסיכון להפרעות הכרומוזומיות השכיחות - טריזומיה 21 - תסמונת דאון, טריזומיה 18 - תסמונת אדוארדס, וטריזומיה 13 תסמונת פטאו. בחלק מהחברות הבדיקה גם תזהה היריונות בסיכון להפרעות בכרומוזומי המין*: תסמונת טרנר (47,XXX), Triple X syndrome, (monosomy X), תסמונת קליינפנטר (47,XXY), ותסמונת ג'יקובס (47,XYY).

במסגרת הבדיקה בחלק מהמעבדות ניתן גם לבדוק היריונות בסיכון להפרעות כרומוזומליות תת מיקרוסקופיות ו*, כגון תסמונת די ג'ורג' (22q11.2 deletion syndrome) ולהפרעות כרומוזומליות (כגון טריזומיות) נדירות.

* בהיריונות תאומים NIPS לא בודקת הפרעות בכרומוזומי המין או הפרעות תת מיקרוסקופיות.

יתרונות הבדיקה:

1. לבדיקה כושר ניבוי חיובי (ההסתברות לבעיה כרומוזומית כאשר הבדיקה לא תקינה) וכושר ניבוי שלילי (ההסתברות שאין בעיה כרומוזומית כאשר הבדיקה תקינה) גבוהים מאוד להפרעות הכרומוזומליות המספריות השכיחות. בהשוואה לבדיקות סקר אחרות, ל-NIPS רגישות גבוהה מאד למחלות אלו, ושיעורים נמוכים של תוצאות כוזבות חיוביות וכוזבות שליליות.
2. הבדיקה כוללת בדרך כלל גם הפרעות במספר כרומוזומי המין (Y-X). בחלק מהבדיקות ניתן לגלות גם תסמונות חסר תת מיקרוסקופיים בודדים וטריזומיות נדירות. עם זאת, יש לציין כי כושר הניבוי החיובי נמוך עבור רוב התסמונות הללו.

מגבלות הבדיקה:

1. הבדיקה היא בדיקת סקר עם אמינות גבוהה אך אין להתייחס לבדיקת ה-NIPS כאל בדיקה אבחנתית. אם התוצאה מצביעה שאין סיכון מוגבר להפרעה כרומוזומלית ייתכן כי העובר בכל זאת לוקה בהפרעה כזו (תוצאה כוזבת שלילית false negative), ואם התוצאה מצביעה שיש סיכון מוגבר להפרעה כרומוזומלית ייתכן כי העובר אינו לוקה בהפרעה כזו (תוצאה כוזבת חיובית false positive).
2. כאשר הבדיקה מעידה על "היריון בסיכון גבוה לבעיה כרומוזומית" - יש לאמת את החשד במסגרת ייעוץ גנטי ובדיקה אבחנתית של העובר בבדיקת סיסי שלייה או מי שפיר.
3. במידה והבדיקה כוללת את כרומוזומי המין וייתכן שיימצא בהם ממצא חריג שידווח לך, כך שתדעי את מין העובר, גם אם לא רצית בכך.

4. בדיקת NIPS לא מזהה הפרעות כרומוזומליות ואחרות שלא נכללו במפרט הבדיקה כגון שינויים כרומוזומליים מבניים (כמו טרנסלוקציות), ומרבית השינויים הכרומוזומליים התת-מיקרוסקופיים (הניתנים לזיהוי בבדיקת שבב ציטוגנטי- CMA) או מוטציות בגן בודד (הניתנים לזיהוי בשיטות אחרות כגון אקסום). לצורך בדיקות אלו נדרשת בדיקה פולשנית (דיגום סיסילי שליה או ניקור מי שפיר).
1. בדיקת NIPS לא מזהה מומים מבניים מולדים, או בעיות בתפקוד איברים או רקמות (כגון פיגור שכלי, אוטיזם, חירשות או עיוורון וכו'). אישה המעוניינת באבחון רחב טווח של תסמונות ומחלות גנטיות, יכולה לבצע בדיקות אחרות שמתאימות לכך.
2. אין צורך לבצע בדיקת NIPS במצבים בהם מתבצעת בדיקה אבחנתית (סיסילי שליה או מי שפיר)
3. בכל מקרה של חשד להפרעות שלא נבדקות ב NIPS (למשל בהתאם לתוצאות של בדיקות בהיריון, או סיפור רפואי אישי או משפחתי), יש לפנות לייעוץ גנטי על פי חוזר מנהל רפואה 3/2017.
4. בהיריונות בהם ישנה התוויה רפואית לבדיקה פולשנית יש לפנות לייעוץ גנטי ובדיקת סיסילי שליה/מי שפיר, **גם במידה ובדיקת NIPS הראתה סיכון נמוך להפרעות הכרומוזומיות שנבדקו.**
5. במקרים נדירים ייתכן שמסיבות שונות (כגון כמות בלתי מספיקה של דנ"א עוברי) לא תקבל תוצאה (no call/no result). במקרים אלו יש לפנות לייעוץ גנטי, כיוון שישנם דיווחים על שיעור מוגבר של הפרעות כרומוזומליות בקבוצה זו.
6. כאמור לעיל, הבדיקה בהיריונות תאומים **לא בודקת** הפרעות בכרומוזומי המין או הפרעות תת מיקרוסקופיות. במידה והבדיקה תראה נוכחות כרומוזום Y הרי שבסבירות גבוהה (לא מוחלטת) שאחד או שני העוברים הוא ממין זכר, ובמידה ולא יאותר כרומוזום Y הרי שבסבירות גבוהה (לא מוחלטת שני העוברים הם ממין נקבה).
7. בשלב זה אין מספיק מידע בכדי להעריך את יעילות בדיקת ה NIPS בהיריונות שלישייה (או סדר גודל גבוה יותר). כמו כן, יעילות הבדיקה פחותה במצבים של דילול עוברים, היריון שהתחיל כהיריון תאומים אך אחד העוברים נספג, ובמצבים של מוזאיקה (מצב בו רק חלק מהתאים מכיל הפרעה כרומוזומלית), תרומת ביצית, והשתלת מח עצם.
8. במקרה שמדובר בהיריון מתרומת ביצית, או אם חלית בסרטן עד היום, או שעברת השתלת איבר/מח עצם או אם קבלת תרומת דם בחודש האחרון, יש להתייעץ עם החברה המבצעת את הבדיקה היות ובחלק מן התבחינים יש מגבלות לבדיקה במצבים הללו.
9. קיימת אפשרות נדירה שהבדיקה תעיד על מצב בריאותי של האם ולא של העובר (סיכון להפרעות כרומוזומיות אצל האם, סיכון למחלות אימהיות כגון גידולים שפירים או ממאירים) מצבים אלו מצריכים התייחסות פרטנית במסגרת ייעוץ גנטי.

הצהרה:

- [] קראתי בעיון את פרטי הבדיקה
- [] אני מבינה כי בדיקת NIPS היא בדיקת סקר ואינה שוללת הפרעות גנטיות, גם לא הפרעות כרומוזומליות אותן היא בודקת
- [] נתנה לי הזדמנות לשאול פרטים וכל שאלותיי בנושא נענו ואני מבינה את כל הפרטים לגבי משמעות ומגבלות בדיקת ה NIPS אותה אני מבצעת.
- [] אני מבינה כי בכל ממצא חריג בהיריון (שקיפות עורפית $NT > 3$ מ"מ, מום מבני בעובר או מצב חריג כגון ריבוי מי שפיר, הפרעה בגדילה) או במידה ואני מעוניינת לשלול את כלל ההפרעות הכרומוזומליות (גם אם אין התוויה רפואית), עליי לפנות לרופא נשים מטפל/ייעוץ גנטי ולבצע בדיקת שבב גנטי בבדיקת סיסטי שלייה או מי שפיר.
- [] אני מבינה כי הבדיקה אינה מתאימה במקרה של סיפור אישי או משפחתי מחשיד או ידוע למחלה גנטית. עלי לפנות לייעוץ גנטי ולהשלים ברור גנטי בהתאם להמלצות שתינתנה בייעוץ.

שם פרטי ושם משפחה: _____

חתימה: _____ תאריך: _____

ויתור על סודיות רפואית

לכבוד: _____

אני החתומה מטה נותנת בזה רשות ל _____ ו/או לעובדיכם ו/או לכל מי שפועל מטעמכם או בשליחותכם לדווח לי תשובה בטלפון/ ווטסאפ ו/או (להקיף בעיגול) להעביר אליי לכתובת הדואר האלקטרוני הבאה: _____@ _____ את תוצאות בדיקת NIPS שלי מתאריך _____ שנערכה אצלכם.

בזאת הנני מוותרת על סודיות רפואית לגבי בדיקה זו ולא תהיינה לי נגד _____ ו/או עובדיה כל טענה או תביעה מסוג כלשהו בקשר למסירת מידע כאמור, לרבות טענות מכוח חוק הגנת הפרטיות ו/או חוק זכויות החולה לעניין סודיות רפואית ו/או כל דין אחר.

פרטי המטופלת: שם מלא ות.ז: _____

חתימה _____

נספח 2: המלצות רפואיות לנשים בהיריון במקרים בהם מדווח בבדיקת NIPS על multiple chromosomal anomalies.

הקדמה:

בדיקת הדנ"א העוברי בדם האם (להלן NIPS) היא בדיקת סקר שנועדה להעריך את הסיכון להפרעות השכיחות במספר הכרומוזומים בעובר ונמצאת בשימוש קליני משנת 2011. בדיקת NIPS מבוססת על העובדה שבתהליך הרס ובניית תאים משתחררים לזרם הדם מקטעים קצרים של DNA חופשי (cell free DNA - cfDNA). אצל האישה ההרה בנוסף ל cfDNA שמקורו ברקמות האם, מצויים בדם גם מקטעי DNA שמקורם בשלייה. אחוז ה cfDNA שמקורו בעובר (fetal fraction) מהווה כ 10% (טווח של 2-20%) מכלל ה cfDNA בדם האם החל משבוע 10 להיריון. כאשר ההרכב הכרומוזומלי של העובר תקין, נשמר יחס קבוע בין cfDNA אימהי ועוברי מכל כרומוזום, אולם כשלעובר הפרעה במספר הכרומוזומים, היחס הקבוע משתנה. זה הבסיס לאבחון היריונות בסיכון להפרעה כרומוזומית בעובר, בשיטה זו.

לבדיקת NIPS רגישות וכושר ניבוי חיובי (positive predictive value-PPV) גבוהים לזיהוי הפרעות הכרומוזומאליות השכיחות, הן בהיריונות בסיכון נמוך והן בהיריונות בסיכון גבוה, כמו גם בהיריונות יחיד ובהריונות תאומים. (Gil et al 2017, Khalil A et al 2021).

כוזב חיובי (False positive):

היות ובדיקת NIPS היא בדיקת סקר, כוזב חיובי מהווה חלק מהבדיקה. כוזב חיובי מוגדר כאשר יש חוסר התאמה בין בדיקת NIPS עם תוצאה חריגה לבין בדיקה אבחנתית תקינה בעובר (כגון קריוטיפ או שבב גנטי chromosome microarray (CMA)).

לכוזב החיובי מספר סיבות ביניהן:

עובריות:

- פסיפס המוגבל לשלייה (mosaicism confined placental)
- פסיפס עוברי שלא מודגם במי השפיר (למשל על רקע שיעור נמוך או מעורבות רקמות שאינן מיוצגות ע"י אמניוציטים או מצבים נדירים אחרים).

אימהיות

- הפרעה כרומוזומלית אימהית, למשל (Triple X)
- גידולים אימהיים שפירים וממאירים (Bianchi DW et al 2018).

מסמך זה מתייחס לגידולים האימהיים:

גידולים שפירים:

מספר גידולים שפירים יוחסו לממצא של multiple chromosomal anomalies בבדיקת NIPS. העיקריים ביניהם הם שרירנים (leiomyomas).

Nilesh G וחב מדווחים כי מתוך קוהורט של 43 מטופלות עם multiple CNV's אצל 20 נמצאו שרירנים ששוכלתשובת ה NIPS החריגה (Nilesh G. Dharajiya I 2018). לציין שהיארעות שרירנים בטרימסטר הראשון מדווחת סביב 10% (Laughlin SK et al 2009).

גידולים ממאירים:

מספר מחקרים מדווחים על היארעות של 18-41% של מחלה ממארת באישה אצלה יותר מאנאופלואידיות אחת בבדיקת NIPS. (Bianchi DW et al 2015, Synde L H 2016). רוב הממאירויות במקרים אלו היו ממאירויות הדם (בעיקר לימפומה) וסרטן שד. תוארו גם ממאירויות של מערכת העיכול כגון מעי וושט, ממאירויות גניקולוגיות כגון רחם, שחלה, צוואר רחם ממאירויות נוספות. (Bianchi al 2018 DW et al 2015; Nilesh G. Dharajiya).

מחלה ממארת בהיריון:

אחד המאפיינים של גידול ממאיר הוא קצב חלוקת תאים מהיר, ומוות תאי (אפופטוזיס) בקצב מוגבר. תהליך זה כרוך בשחרור מקטעי DNA חופשי מהגידול לזרם הדם.

השימוש ב cfDNA נכנס לאחרונה ככלי עזר לאבחון האונקולוגי - ביופסיה נוזלית - מאפשרת גילוי מוקדם, מתן פרוגנוזה, אבחון חזרה ואף התאמת הטיפול למחלה ממארת, (Diaz LA jr et al 2014, Jiang T et al 2016).

ממאירות, היא סיבת המוות השנייה בשכיחותה בארצות הברית אצל נשים בגילאי 20-39 al 2017 (Siegel RL et al). גידול ממאיר מאובחן ב כ 1:1000-1:1500 מנשים הרות. הגידולים השכיחים בעת היריון הם סרטני שד, שחלה, צוואר הרחם, מעי, לימפומה ולויקמיה ומלנומה (Paylidis NA et al 2002).

לאור זאת - השילוב של שימוש נרחב ב NIPS, הקשר בין multiple chromosomal anomalies, הסיכוי לתחלואה בסרטן בעת היריון אצל נשים צעירות, והחשיבות של אבחון מוקדם, אנו מציעים פרוטוקול משולב לאיתור מחלה ממארת באישה הרה עם ריבוי CNVS ב NIPS, הכולל:

■ ייעוץ גנטי, דיקור מי שפיר ובדיקת צ'יפ גנטי CMA- לעובר, ובמקביל (לאור אפשרות נדירה של פסיפס-מוזאיקה אצל העובר שהינה מתחת לסף הזיהוי של בדיקת CMA) בדיקת קרייטיפ לעובר - כל הנ"ל על חשבון קופת חולים מבטחת. (Daniel A et al 2004). אם יש צורך בברור עוברי נוסף, לדעת הגנטיקאי, יישקל לגופו.

במידה וברור כרומוזומלי ממי שפיר תקין יש להפנות לרופא מטפל, ולהמליץ להשלים ברור קליני לאשה ההרה הכולל:

- בדיקה גופנית מלאה (בדגש על בלוטות לימפה)
- בדיקה גינקולוגית מלאה, כולל סונר לאברי האגן
- בדיקה ע"י כירורג שד.
- ייעוץ המטולוג (לפי צורך)
- מעבדה: ספירת דם (כולל משטח) וכימיה רחבה, משטח צוואר רחם (Pap smear) וצואה לדם סמוי.
- אם תקין, מומלץ על
- הדמייה: צילום חזה, בדיקת אולטרה-סאונד גניקולוגי וסונר לאברי בטן, הדמיית שד לשיקול כירורג השד

אם לא נמצאה סיבה לתשובת NIPS מומלץ לשקול בחיוב MRI שד, בטן ואגן

בנוסף, לאחר הלידה מומלץ:

לשקול בחיוב בדיקת NIPS חוזרת, ובמידה ועדיין ממצא חריג, מומלץ:

ספירת דם כמעקב כעבור שנה.

* לציין שממצא של שרירנים ברחם שכיח בטרימסטר הראשון (10%) לכן, בשל החשש שבמקביל תיתכן גם ממאירות, מומלץ לשקול את השלמת פרוטוקול הבירור, גם אם מאותר שרירן.

ספרות

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020 Oct;136(4):e48-e69. PMID: 32804883.
2. Bianchi DW, et al. Cherchez la femme: maternal incidental findings can explain discordant prenatal cell-free DNA sequencing results. *Genet Med* 2018 Sep;20(9):910-917.
3. Bianchi DW, et al. Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies. *JAMA* 2015;314:162-9. PMID: 26168314.
4. Daniel A et al. Issues arising from the prenatal diagnosis of some rare trisomy mosaics—the importance of cryptic fetal mosaicism. *Prenat Diagn.* 2004 Jul;24(7):524-36.
5. Dar P et al. Cell-free DNA screening for trisomies 21, 18, and 13 in pregnancies at low and high risk for aneuploidy with genetic confirmation. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Aug;227(2):259.e1-259. PMID: 35085538.
6. Diaz LA Jr, et al. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol.* 2014; 32(6):579-586.
7. EUnetHTA. Screening for fetal trisomies 21, 18 and 13 by NIPT. Project ID: OTCA03. Version 1.5, 23rd February 2018 https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/OTCA03_Screening-of-fetal-trisomies-21-18-and-13-by-noninvasive-prenatal-testing_V1.5.pdf
8. Gil MM, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):302-314.
9. Gregg et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2016
10. Jiang T, et al. The diagnostic value of circulating cell free DNA quantification in non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Lung Cancer.* 2016; 100:63-70.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1):7-30.
12. Khalil A, et al. Noninvasive prenatal screening in twin pregnancies with cell-free DNA using the IONA test: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jul;225(1):79.e1-79.e13.
13. Lin Y et al. Pregnancy outcomes of rare autosomal trisomies results in non-invasive prenatal screening: clinical follow-up data from a single tertiary centre. *J Cell Mol Med.* 2022 Apr;26(8):2251-2258. PMID: 35174956
14. Nilesh G. Dharajiya et al. Incidental Detection of Maternal Neoplasia in Noninvasive Prenatal Testing. *Clinical Chemistry* 64:2
15. Norem et al. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstet Gynecol.* 2005 Oct;106(4):747-52.
16. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279-287.
17. Roman AS, Gupta S, Fox NS, et al. Is MSAFP still a useful test for detecting open neural tube defects and ventral wall defects in the era of first-trimester and early second-trimester fetal anatomical ultrasounds? *Fetal Diagn Ther* 2015;37:206-10.

18. Rose NC et al. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):e48-e69.
19. Rose NC et al. ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. *Genet Med.* 2022 Jul;24(7):1379-1391. PMID: 35608568
20. Snyder HK, et al. Follow-up of multiple aneuploidies and single monosomies detected by noninvasive prenatal testing: implications for management and counseling. *Prenat Diagn.* 2016 Mar;36(3):203-9.
21. Tan MY et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun;51(6):743-750. PMID: 29536574.
22. Vossaert L et al. Overview and recent developments in cell-based noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2021;41(10):1202-1214.
23. van der Meij KRM et al, Dutch NIPT Consortium. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *Am J Hum Genet.* 2019 Dec 5;105(6):1091-1101. PMID: 31708118.
24. Wang J et al. Comprehensive Evaluation of Non-invasive Prenatal Screening to Detect Fetal Copy Number Variations. *Front Genet.* 2021 Jul 16;12:665589. PMID: 34335682
25. Wang W et al. Clinical evaluation of non-invasive prenatal screening for the detection of fetal genome-wide copy number variants. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jul 8;17(1):253. PMID: 35804426.
26. Yaron et al. Current Status of Testing for Microdeletion Syndromes and Rare Autosomal Trisomies Using Cell-Free DNA Technology. *Obstet Gynecol.* 2015 Nov;126(5):1095-9.
27. 22/2/2017) "ייעוץ גנטי לשם אבחון מחלות או מומים בעובר לקראת היריון או במהלכו" (חוזה מנהל רפואה 3/2017).
28. נייר עמדה של איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל, בדיקת דנ"א עוברי בדם האם לאיתור הפרעות מספריות בכרומוזומים 2018 <https://www.health.gov.il/Subjects/Genetics/Documents/igud-NIPS.pdf>

האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה
Israel Society of Obstetrics and Gynecology



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה