



הסבר לגבי תוצאות בדיקת גנומיטי (GenomiT®)

דף הסבר זה אינו מהווה ייעוץ גנטי או רפואי כהגדרתו בדין. בכל מקרה עליך לפנות לרופא לקבלת ייעוץ והסבר לגבי יתרונות ומגבלות הבדיקה, וכן לגבי המשמעות הגנטית והרפואית של התוצאות שיתקבלו. אין לקבל החלטות לגבי המשך ניהול ההריון, לרבות לגבי הפסקת ההריון, על בסיס תוצאות בדיקת גנומיטי בלבד, כיוון שבדיקה זו מהווה בדיקת סקר איכותית אך לא בדיקה אבחנתית.

תיאור הבדיקה:

בדיקת GenomiT® (או MaterniT® GENOME) היא בדיקה טרום לידתית לא פולשנית (NIPT), הבודקת את הדנ"א השלייתי, הנמצא במחזור הדם של אישה הרה, ומאפשרת קביעת הסיכון לקיום שינויים/הפרעות כרומוזומליים בעובר. הבדיקה הינה בדיקת סקר ואיננה בדיקה אבחנתית ותוצאותיה לא נועדו לשמש כאמצעי הבלעדי של אבחנה קלינית. כאשר הבדיקה מצביעה על סיכון מוגבר להפרעה כרומוזומלית יש לבצע בדיקות נוספות.

גנומיטי הינה בדיקת NIPT המקיפה ביותר, המאפשרת לזהות כ- 95% מההפרעות הכרומוזומליות שניתן לאתר בבדיקת הקרייטיפ במי השפיר, בנוסף לחסרים כרומוזומליים שכיחים קטנים.

בבדיקה ניתן לזהות את השינויים הכרומוזומליים הבאים:

שלוש הטריזומיות (עודף של כרומוזום) השכיחות המפורטות להלן:

- טריזומיה 21 - עותק נוסף של כרומוזום 21, ידועה גם כתסמונת דאון.
- טריזומיה 18 - עותק נוסף של כרומוזום 18, ידועה גם כתסמונת אדוארדס.
- טריזומיה 13 - עותק נוסף של כרומוזום 13, ידועה גם כתסמונת פטאו.

אנאפלואידיה (מספר כרומוזומים לא תקין) של כרומוזומי המין X ו-Y:

- תסמונת טרנר [45,X]
- תסמונת טריפל X [47,XXX]
- תסמונת קליינפלטער [47,XXY]
- תסמונת יעקובס [47,XYY]

תסמונות שכיחות הנגרמות מחסרים כרומוזומליים קטנים (Micro deletions):

22q (DiGeorge syndrome), 15q (Angelman/Prader-Willi syndrome), 11q (Jacobsen syndrome), 8q (Langer-Giedion syndrome), 5p (Cri-du-chat) syndrome, 4p (Wolf-Hirschhorn syndrome), 1p36 deletion syndrome.

בנוסף לכל אלו, בדיקת גנומיטי היא בדיקת NIPT היחידה המאפשרת זיהוי כל חסר או עודף כרומוזומלי בגודל של 7Mb ומעלה בכל אחד מהכרומוזומים, כולל אנאפלואידיה של כל אחד מהכרומוזומים בגנום.

זיהוי מין העובר נקבע ברמת דיוק של 99.6%.

משמעות תוצאת בדיקה "Negative"

בהתחשב ברמות הדיוק והרגישות הגבוהות של בדיקה זו, משמעותה של תוצאת בדיקה "Negative" היא שלא נמצא חשד להימצאותם של התסמונות והשינויים הכרומוזומליים הנבדקים (כפי שמפורט לעיל), ולכן הסיכון שהעובר נושא אותם - הוא נמוך מאד.

יתכנו מצבים נדירים ביותר, בהם הבדיקה עלולה לא לזהות את אחד השינויים הכרומוזומליים הנבדקים (תוצאה שלילית כוזבת; FN). על כן, קבלת תוצאה "Negative" אינה שוללת באופן מוחלט (כלומר ב-100% מהמקרים), את קיומם של השינויים הכרומוזומליים הנבדקים, או שינויים כרומוזומליים אחרים שאינם נבדקים בבדיקה זו, ואינה מהווה ערובה לבריאות העובר.





משמעות תוצאת בדיקה "Positive"

תוצאה חיובית משמעותה, שנמצא חשד להמצאות אחת מהתסמונות או השינויים הכרומוזומליים הנבדקים בעובר. כל בדיקות NIPT הקיימות, מוגדרות כבדיקת סקר ולא כבדיקה אבחנתית - ולכן יש להתייחס לכל ממצא חיובי בבדיקה כסיכון משמעותי להימצאותו ויש לאשר כל ממצא חיובי בבדיקת NIPT באמצעות בדיקת מי שפיר לאחר קבלת ייעוץ גנטי. החלטות לגבי ניהול ההריון, כולל הפסקת ההריון, לא יקבעו על סמך תוצאות בדיקת NIPT בלבד.

רמת הספציפיות של בדיקת GenomiT[®] לכל התסמונות הנבדקות היא גבוהה מאד (מעל 99%), כך שהסיכוי לתוצאה חיובית כוזבת - הוא נמוך מאד.

עם זאת, כיוון שחלק מהתסמונות הנבדקות הן נדירות, יתכנו מצבים בהם תתקבל תוצאה חיובית, בעוד שהעובר תקין.

בנוסף, כיון שמקורו של ה-DNA הנבדק בבדיקות NIPT הוא שלייתי, יתכנו מצבים נדירים בהם ממצא חיובי בבדיקת NIPT יצביע על בעייה כרומוזומלית בשלייה - בעוד העובר תקין (מוזאיקה שליתית). בדיקת GenomiT[®] הוכחה כבעלת רגישות גבוהה, כך שבהתעורר חשד למוזאיקה, הרופא יקבל דו"ח המצביע על ממצא "Positive", והערה לכך שעולה חשד כי מדובר במוזאיקה שליתית (ממצא זה ניתן לאשר באמצעות בדיקת מי שפיר).

גם במקרה של הריון שהחל כהריון מרובה עוברים, אך עם ספיגה או דילול של עובר/עוברים כך שנוטר עובר יחיד - קיים סיכון מוגבר לתוצאה חיובית כוזבת, כיון שהדנ"א השלייתי של העובר שנספג נמצא עדיין במחזור הדם של האם.

משמעות תוצאת בדיקה "Non-Reportable"

ב- 1-2% מהמקרים בבדיקות GenomiT[®] לא ניתן יהיה להוציא דו"ח תשובה חד משמעית (למשל: כשכמות הדנ"א העוברי נמוכה מ- 4%). במקרים אלו הנבדקת תתבקש לספק דגימה נוספת ותבצע בדיקה חוזרת ללא תשלום נוסף. יתכנו מקרים נדירים מאד, בהם חזרה על הבדיקה לא תאפשר הוצאת דו"ח בשנית, במקרה זה יוחזר מלוא התשלום לנבדקת.

מגבלות הבדיקה

- הבדיקה אינה מיועדת להריון מרובה עוברים, ולזיהוי של: מוזאיקה, גנום טריפלואידי, שינויים מבניים מאוזנים, קביעת המיקום המדויק של עודף או חסר כרומוזומלי ועוד הפרעות ושינויים כרומוזומליים נוספים שאינם נבדקים בבדיקה. מצבים אלו ניתנים בדרך כלל לאיבחון באמצעות בדיקה פולשנית (דגימת סיסי שיליה או דיקור מי שפיר). כמו כן, הבדיקה אינה מיועדת לזיהוי הריונות בסיכון למומים מבניים או עצביים בעובר. ככל שתבוצע בדיקה במקרים אלו היא עלולה להיות לא מדויקת.
- תוצאת הבדיקה עלולה להיות מושפעת מאינדקס המאסה (BMI) של האם, ממשקלה, או כאשר האם אובחנה במחלות מסוימות כגון זאבת (SLE).
- בדיקת GenomiT[®] עשויה להוביל לאבחון גידולים שפירים או ממאירים אצל העובר ואצל האם.
- בדיקת שינויים מסוג עודפים או חסרים, מלאים או חלקיים, של כרומוזומים (כולל כרומוזומי מין) עלולה להוביל לגילוי הפרעות כרומוזומליות עובריות ואימהיות. השינויים עשויים להיות בעלי משמעות קלינית, או חסרי משמעות קלינית. הערכת המשמעות הקלינית של תוצאה חיובית, תוצאה שמשמעותה אינה ברורה דיה, או במקרה ללא ממצאים ברי דווח (Non-Reportable), עשויה להיות כרוכה בהמלצה על ביצוע בדיקה פולשנית ובדיקות נוספות.
- במקרים מסוימים (למשל כאשר כמות הדנ"א העוברי אינה מספקת), ייתכן ויהיה צורך במסירת דגימת דם נוספת לצורך ביצוע בדיקה חוזרת, ואז יתכן גם עיכוב בזמן החזרת התשובה.





לבדיקת מטרינטי גנום (גנומיטי) מדדי איכות יוצאי דופן, כפי שנמצאו במסגרת מחקרים קליניים ואנליטיים רחבי היקף. נתוני הרגישות והספציפיות הגבוהים מצביעים על דיוקה ומהימנותה של הבדיקה. להלן הנתונים כפי שפורסמו:

Clinical Validation of a Non-Invasive Prenatal Test for Genome-Wide Detection of Fetal Copy Number Variants. Lefkowitz RB et al., Am J Obstet Gynecol (2016)

ABNORMALITY	SENSITIVITY	SPECIFICITY
Trisomy 21	> 99.9%	> 99.9%
Trisomy 18	> 99.9%	> 99.9%
Trisomy 13	> 99.9%	> 99.9%
SCAs	> 99.9%	> 99.9%
CNVs*	97.7%	> 99.9%

* CNVs ≥ 7 Mb (including whole chromosome abnormalities other than T13, T18, T21, and SCAs). Reportable fetal fraction threshold >4%.

Performance Characteristics

Region (associated syndrome)	Size Range (Mb)*	Median Size (Mb)*	Reportable Fetal Fraction	Estimated Sensitivity**	Estimated Specificity
Genome-wide	NA	NA	> 4%	96% (61-→ 99%)	> 99.9%
22q11.2 (DiGeorge)	0.8-3.6	2.6	$\geq 4\%$	> 74% (17-94%)	> 99.9%
15q11.2 (Prader-Willi & Angelman)	1.2-15.8	5.1	$\geq 4\%$	> 59% (16-74%)	> 99.9%
11q23 (Jacobsen)	1.3-15.7	9	$\geq 4\%$	> 87% (57-→ 99%)	> 99.9%
8q24.11-q24.13 (Langer-Giedion)	7.6-8.8	7.9	$\geq 4\%$	> 97% (80-→ 99%)	> 99.9%
5p15.3 (Cri du Chat)	1.5-17.8	6	> 4%	> 83% (48-96%)	> 99.9%
4p16.3 (Wolf-Hirschhorn)	1.1-17.3	4.2	$\geq 4\%$	> 73% (37-91%)	> 99.9%
1p36 (1p36 deletion syndrome)	1.6-13.3	3.8	$\geq 4\%$	> 51% (13-81%)	> 99.9%

* As reported in ISCA database nstd37 [<http://dbsearch.clinicalgenome.org/search/>]

** Sensitivity estimated across the observed size distribution of each syndrome [per ISCA database nstd37] and across the range of fetal fractions observed in routine clinical NIPT. Figures in parentheses indicate upper and lower estimates for sensitivity at the lowest reportable fetal fraction (4%) and at fetal fraction >20%, respectively. Actual sensitivity can also be influenced by other factors such as the size of the event, total sequence counts, amplification bias, or sequence bias.

