



הסבר לגבי תוצאות בדיקת MaterniT21[®] La-M

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 MaterniT21 בלבד, כיוון שבדיקה זו מהווה בדיקת סקר איכותית אך לא בדיקה אבחנתית.

תיאור הבדיקה:

בדיקת MaterniT21[®] La-M 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.

עד כה, בוצעו בעולם קרוב לחצי מליון בדיקות MaterniT21 הן להריונות עם עובר יחיד והן להריונות מרובי עוברים. על פי נתוני אמת שפורסמו על ידי חברת סיקוונום, המתבססים על כ- 400,000 נבדקות MaterniT21 עד מאי 2015 - מדדי האיכות של הבדיקה נמצאו זהים, או אף טובים יותר מאלו שדווחו במסגרת המחקרים הקליניים שהתפרסמו מוקדם יותר.

בדיקת MaterniT21 מאפשרת לזהות כ- 80% 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.

בנוסף נבדקים גם שינויים כרומוזומליים הגורמים לתסמונות ידועות נוספות, אשר יצוינו בדו"ח התשובה כ"ממצאים נוספים" רק כאשר עולה חשד להמצאתן. להלן התסמונות הנוספות הנבדקות:

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

- תסמונת טרנר [45,X]
- תסמונת טריפל X [47,XXX]
- תסמונת קליינפלטנר [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.

טריזומיות 16 ו-22.

משמעות תוצאת בדיקה "Negative"

בהתחשב ברמות הדיוק והרגישות הגבוהות של בדיקה זו, משמעותה של תוצאת בדיקה "Negative" היא שלא נמצא חשד להימצאות התסמונות הנגרמות מטריזומיות 13, 18, 21, ולכן הסיכון שהעובר נושא אותם - הוא נמוך מאד.

בנוגע לתסמונות הנוספות הנבדקות (טריזומיות 16 ו-22, אנאופלואידיה של כרומוזומי המין וחסרים כרומוזומליים קטנים), דו"ח התשובה יכלול נתונים לגבי אותן תסמונות רק כאשר יעלה חשד לתוצאה לא תקינה.





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 יעוץ גנטי. החלטות לגבי ניהול ההריון, כולל הפסקת ההריון, לא יקבעו על סמך תוצאות בדיקת NIPT בלבד.

רמת הספציפיות של בדיקת MaterniT21[®] La-M לכל התסמונות הנבדקות היא גבוהה מאד (מעל 99%), כך שהסיכוי לתוצאה חיובית כוזבת - הוא נמוך מאד.

עם זאת, כיוון שחלק מהתסמונות הנבדקות הינן 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 MaterniT21[®] La-M הוכחה כבעלת רגישות גבוהה, כך שבהתעורר חשד למוזאיקה, הרופא יקבל דו"ח המצביע על ממצא "Positive", והערה לכך שעולה חשד כי מדובר במוזאיקה שלייתית (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 שנוותר 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"

בכ-1% מהמקרים בבדיקות MaterniT21[®] La-M לא ניתן יהיה להוציא דו"ח תשובה חד משמעית (למשל: כשכמות הדנ"א העוברי נמוכה מ-4%). במקרים אלו הנבדקת תתבקש לספק דגימה נוספת ותתבצע 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

- בהריונות מרובי עוברים, לא יבדקו ולא ידווחו אנאופלואידיות של כרומוזמי המין.
- הבדיקה אינה מיועדת לזיהוי של: מוזאיקה, גנום טריפלואידי, שינויים מבניים מאוזנים, קביעת המיקום המדויק של עודף או חסר כרומוזומלי ועוד הפרעות ושינויים כרומוזומליים 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 MaterniT21[®] La-M עשויה להוביל לאבחון גידולים שפירים או ממאירים הן אצל העובר והן אצל 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), עלולה 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 MaterniT21[®] מדדי איכות מצוינים, כפי שנמצאו במסגרת מחקרים קליניים ואנליטיים רחבי היקף, הכוללים כמות בלתי מבוטלת של דגימות חיוביות הן של הריון עם עובר יחיד והן של הריונות מרובי עוברים. כל תוצאות המחקרים הקליניים, במסגרתם חושבו מדדי איכות ודיוק הבדיקה עבור כל התסמונות הנבדקות, פורסמו בכתבי עת מקצועיים (טבלאות מצורפות).

בדיקת MaterniT21 היא בדיקת NIPT היחידה המציגה נתוני ספציפיות של מעל 99% עבור כל התסמונות הנבדקות, והינה הרחבה ביותר עבור הריונות מרובי עוברים!

INTENDED USE	SAMPLES TESTED	POSITIVE RESULTS	PERFORMANCE	STUDY
Trisomy 21	1,696	210 of 212	Sensitivity: 99.1% Specificity: 99.9%	DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. Genet Med. 2011;13(11):913-920.
Trisomy 18	1,988	59 of 59	Sensitivity: >99.9% Specificity: 99.6%	DNA sequencing of maternal plasma identifies trisomy 18 and trisomy 13, as well as Down syndrome: an international collaborative study Genet Med. 2012;14(3):296-305.
Trisomy 13		11 of 12	Sensitivity: 91.7% Specificity: 99.7%	
Multiple gestations	25	8 of 8 trisomies (7 trisomy 21, 1 trisomy 13)	Detection rate: >99.9%	DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. Prenat Diagn. 2012;32(8):730-734.
INTENDED USE	SAMPLES STUDIED		PERFORMANCE	STUDY
Y chromosome	2,107		Accuracy: 99.4%	Accuracy of Noninvasive Prenatal Sex Determination using Massively Parallel Sequencing in Samples from a Large Clinical Validation Study. Mazloom AR, et al. American Society of Human Genetics. November 2012.
COMBINED SEX ANEUPLOIDIES	SAMPLES TESTED	POSITIVE RESULTS	PERFORMANCE	SOURCE
45,X; 47,XXX; 47,XXY; 47,XYY	420	25 of 26	Sensitivity: 96.2% Specificity: 99.7%	Noninvasive prenatal detection of sex chromosomal aneuploidies by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. Mazloom AR, et al. Prenat Diagn. 2013 Jun;33(6):591-597.

Clinical outcome of subchromosomal events detected by whole-genome noninvasive prenatal testing.

Helgeson J et al., Prenat Diagn. 2015 Oct;35(10):999-1004. doi: 10.1002/pd.4640. Epub 2015 Jul 27.

Table 1 Clinical outcomes of noninvasive prenatal testing identified deletions

Deletion; associated syndrome (n)	Total identified	Confirmed true positive	Suspected due to clinical findings	No additional information	Confirmed false positive	PPV lower-upper estimate (95% confidence) (%)
22q11.2; DiGeorge (175 393)	32	23	8	1	0	96.9-100 (82.0-100)
1p36- (175 393)	5	3	0	1	1	60.0-80.0 (17.0-98.9)
15q; Prader-Willi/Angelman (175 393)	9	8	1	0	0	100.0 (59.8-100.0)
5p; Cri-du-chat (175 393)	6	4	0	0	2	66.7 (24.1-94.0)
4p; Wolf-Hirschhorn (52 297)	1	1	0	0	0	100.0 (5.5-100.0)
11q; Jacobsen (52 297)	1	1	0	0	0	100.0 (5.5-100.0)
8q; Langer-Giedion (52 297)	1	0	1	0	0	100.0 (5.5 - 100.0)

Confirmed cases were determined by diagnostic testing (chromosomal microarray analysis, karyotyping, or fluorescence *in situ* hybridization) of specimens obtained by an invasive procedure in fetal, maternal, or both. Suspected cases were those where diagnostic testing was declined and phenotypic data via clinical presentation in person or by ultrasound were consistent with the deletion. Positive predictive value lower estimate is calculated presuming all patients with no additional information are confirmed falsely positive. Positive predictive value (PPV) upper estimate is calculated presuming all patients with no additional information are confirmed true positives. The 95% confidence level is calculated according to the efficient-score method and corrected for continuity.