

DOPIS REDAKCI

Existuje ideální model prenatalního screeningu a diagnostiky aneuploidií?

Is there an ideal model of prenatal screening of aneuploidies?

Pavel Calda

Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha, Centrum fetální medicíny

Korespondenční adresa: prof. MUDr. Pavel Calda, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, 128 51, Praha 2, tel.: +420 224 967 273, e-mail: pavel.calda@vfn.cz

Publikováno: 31. 1. 2014 Přijato: 20. 1. 2014 Akceptováno: 27. 1. 2014
Actual Gyn 2014, 6, 15-16 ISSN 1803-9588 © 2014, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Calda P. Existuje ideální model prenatalního screeningu a diagnostiky aneuploidií? Actual Gyn. 2014;6:15-16

V posledních 20 letech se diskutovalo o nejlepším modelu screeningu aneuploidií: zjednodušeně, zda kombinovaný test v I. trimestru, či integrovaný test, používající biochemické parametry prvního a druhého trimestru. Velkým pokrokem a argumentem k dominantnímu používání prvotrimestrálního screeningu bylo začlenění objektivního měření rizika těhotenských patologií do algoritmu tohoto vyšetření, takže se do popředí dostalo stanovení těhotenských rizik a morfologie plodu již na konci prvního trimestru (riziko předčasného porodu, preeklampsie, intrauterinní růstové retardace). Stanovení aneuploidií tak již nebylo v popředí významu tohoto testu. Nyní jsme svědky razantního nástupu nové metody – **Ne**Invazivního **P**renatálního **T**estování (NIPT) či **S**creeningu (NIPS). Jeho podstatou je detekce nebuněčné fetální DNA v periferní krvi matky, již od ukončeného 10. týdne těhotenství. Lze tvrdit, že NIPT dokáže již dnes s 99% senzitivitou stanovit riziko trizomie 21 a s podobně vysokou senzitivitou trizomie 18 a 13. Umí také s 99% senzitivitou stanovit pohlaví plodu. Potenciál této metody je zřejmě ještě větší, ale pro klinické využití např. detekce mikrodelačních syndromů chybí dosud dostatek spolehlivých dat. Hlavní otázkou, kterou jsem si však v tomto sdělení položil je, zda a jak začlenit NIPT do současného algoritmu prenatalního screenování a pro koho je vlastně tento screening vhodný. V ČR, stejně jako ve většině zemí, není tento screening hrazen z veřejného pojištění, takže i ekonomické hledisko hraje v současnosti významnou roli. Pokud uvažujeme čistě odborně, NIPT aneuploidií může konkurovat metodologicky ideálně provedený prvotrimestrální kombinovaný screening (věk, NT, PAPP-A, volná beta podjednotka hCG) či ideálně provedený sérum integrovaný biochemický screening, jehož deklarovaná detekční účinnost se může pohybovat kolem 90 %. Obeznačení s touto problematikou

vědí, jaká je situace v praxi a že pouze tam, kde jsou sonografisté a biochemici ochotni zapojit se do přísného auditu, může se hovořit o kvalitně provedeném prvotrimestrálním screeningu aneuploidií. Na druhé straně, informace o kvalitě NIPT jsou téměř výhradně poskytovány samotnými firmami, které toto stanovení provádějí, a ne všechny mají kvalitní velké studie potvrzující jejich výsledky a především, zatím byla většina studií provedena na vysokorizikových populacích.

Asi bychom si primárně měli položit otázku, co je cílem prenatalní diagnostiky aneuploidií: zda za žádnou cenu neohrozit těhotenství (tj. odmítnout invazivní vyšetření – amniocentézu či biopsii choria s rizikem 0,5–1% ztráty těhotenství) či zda chceme získat maximum informací o chromozomální výbavě plodu. Pokud zásadně odmítáme invazivní vyšetření, potom je asi jedinou alternativou prvotrimestrální vizualizační (ultrazvukový) screening kombinovaný s biochemickým screeninem (PAPP-A, volná beta podjednotka hCG) a následovaný NIPT. Na druhé straně, pokud si žena přeje znát maximum o chromozomální výbavě plodu, a je ochotna podstoupit 0,5-1% riziko ztráty těhotenství, je ideální kombinací amniocentéza s microarray. G. DeVore uvádí (osobní sdělení), že pomocí NIPT je detekováno pouze 61 % všech chromozomálních aberací (numerických a strukturálních, autozomálních a gonozomálních). Pro koho je tedy dnešní NIPT vhodný? Asi lepší je otázka opačná – pro koho vhodné není: 1. Paušálně pro všechny ženy, kterým nevádí riziko spojené s amniocentézou. 2. Pro těhotné, u kterých je při prvotrimestrálním vizualizačním screeningu zjištěna morfologická odchylka plodu s vyšším rizikem aneuploidie (vyšší NT, omfalokéla, významná srdeční vada, aj.) – pro tyto těhotné je s výhodou nabídnout bez dalšího váhání biopsii choria. Ve všech

ostatních případech je NIPT metodou volby: 1. U těhotných s normálním výsledkem prvotrimestrálního screeningu, pokud chtějí zvýšit spolehlivost stanovení rizika trizomie 21 k 99 % (často se jedná o těhotné po IVF, kde náklady s NIPT jsou zlomkem nákladů na IVF). 2. U těhotných s vysokým rizikem aneuploidie stanoveným prvotrimestrálním screeningem, ale s normální morfologií plodu (tj. na základě věku a případně abnormálních biochemických parametrů).

NIPT pracuje s fetální a mateřskou DNA a výsledky tohoto stanovení nemusí být úplně predikovatelné, protože výchozí genetická výbava těhotné (ale i plodu) nemusí zapadat do jednoduchého schématu vzorce „46,XY“ nebo „46,XX“. Už proto by před podstoupením tohoto testu měla být těhotná konzultována genetikem, což je ostatně u nás zakotveno v zákoně o zdravotních službách. Ještě podstatnější je potom konzultace výsledku, protože ani normální výsledek NIPT neříká nic o tom, že dítě bude „zdravé“ a z podstaty této metody nenahrazuje amniocentézu. Odběr na NIPT bude v malém procentu (asi 3 %, různé dle jednotlivých laboratoří) potřeba opakovat. Hlavním problémem je zde tzv. nízká fetální frakce, kde laboratoře, jako např. Ariosa (Harmony prenatal test), nesdělují výsledek, pokud je fetální frakce pod 4 % a doporučí vyšetření z bezpečnostních důvodů opakovat. Nízká fetální frakce je obecně problémem u velmi obézních pacientek. Některé laboratoře fetální frakci ve výsledku neuvádějí, což ostatní kritizují a o spolehlivosti vyšetření s nízkou fetální frakcí pochybují. Další situací, kdy nelze získat informativní výsledek, je chromozomální mozaicismus u matky či plodu.

Závěrem bych si dovolil tvrdit, že amniocentéza a biopsie choria nejsou zdaleka „mrtvými“ vyšetřeními. Ve spojení s microarray poskytuje zejména amniocentéza v současnosti maximum informací o chromozomální výbavě plodu. Toto vyšetření však musí indikovat a provádět jen velmi zkušený prenatální diagnostik, který má příležitost provést stovky vyšetření ročně. Při současném, vítaném a razantním, poklesu počtu amniocentéz však současně bude stoupat riziko tohoto vyšetření v nezkušených a málo trénovaných rukou. NIPT má a asi i nadále bude mít senzitivitu screeningu a nenahrazuje diagnostickou amniocentézu. Základem prenatální diagnostiky v těhotenství zůstává prvotrimestrální vizualizační screening, který umožňuje stanovení těhotenských komplikací, jako rizika

předčasného porodu, preeklampsie a růstové retardace plodu. NIPT je sofistikovaným screeningem 21. století, které se technicky stále ještě rychle vyvíjí a hledá účelné klinické uplatnění.

Literatura

1. Norton M, Brar H, Weiss J, Karimi A, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: Results of a Multicenter, Prospective, Cohort Study for Detection of Fetal Trisomy 21 and Trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Aug;207(2):137.e1-8
2. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, et al. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:374.e1-6
3. Ashoor G, Syngelaki A, Nicolaides KH, et al. Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jan;41(1):21-5
4. Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenat Diagn.* 2013 Jun;33(6):580-3
5. Gil MD, Quezada MS, Bregnant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jul;42(1):34-40
6. Verweij EJ, Jacobsson B, van Scheltema PA, et al. European Non-Invasive Trisomy Evaluation (EU-NITE) study: a multicenter prospective cohort study for non-invasive fetal trisomy 21 testing. *Prenat Diagn.* 2013 Jun;33(6):1-6
7. Wang E, Batey A, Struble C, et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2013 Jul;33(7):662-6
8. Gil MD, Quezada MS, Bregnant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2013 Nov 15 [Epub ahead of print]
9. Struble CA, Syngelaki A, Oliphant A, Song K, Nicolaides, KH. Fetal Fraction Estimate in Twin Pregnancies Using Directed Cell-Free DNA Analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2013 Dec 7 [Epub ahead of print]

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.