

## DOPIS REDAKCI

### Přínos a kontroverze neinvazivního prenatalního screeningu (NIPS) chromozomálních poruch plodu

### Benefits and controversies of noninvasive prenatal screening (NIPS) of chromosomal fetal disorders

Pavel Calda<sup>1</sup>, Kamila Světnicová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum fetální medicíny, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha

<sup>2</sup>Genvia, s. r. o., Praha

Korespondenční adresa: prof. MUDr. Pavel Calda, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Apolinářská 18, 128 51 Praha 2, Czech Republic, tel.: +420 224 967 273, e-mail: pavel.calda@lf1.cuni.cz

Publikováno: 19. 12. 2017    Přijato: 7. 12. 2017    Akceptováno: 11. 12. 2017  
Actual Gyn 2017, 9, 25-27    ISSN 1803-9588    © 2017, Aprofema s.r.o.  
Článek lze stáhnout z [www.actualgyn.com](http://www.actualgyn.com)



Citujte tento článek jako: Calda P, Světnicová K. Přínos a kontroverze neinvazivního prenatalního screeningu (NIPS) chromozomálních poruch plodu. Actual Gyn. 2017;9:25-27

Většina těhotenství je v pořádku a plod je zdravý. Jen v malém procentu případů může mít plod poruchu na úrovni buněčného jádra, odlišný počet chromozomů. Nejčastější je nadpočetný chromozom 21, neboli trizomie 21 nebo také dříve se tomuto onemocnění říkalo mongolizmus, podle typického vzezření postižených jedinců s mongoloidními rysy, nebo také podle lékaře, který tento syndrom popsal jako první, Downův syndrom.

Od 70. let minulého století, tedy asi 50 let, bylo možné diagnostiku trizomie 21 a dalších chromozomálních aberací provádět výhradně ze vzorku plodové vody, získané amniocentézou (AMC). Tato metoda byla zejména v počátcích spojena s častějšími těhotenskými ztrátami. Studie publikované na konci minulého století stále hovořily o riziku kolem 1 %. Studie, publikovaná v roce 2015, přišla s novými zjištěními: ve zkušných rukou (a to zdůrazňuji) je podle této velké studie riziko odběru vody plodové 0,11 % (tj. asi 1:1 000). To změnilo pohled na toto vyšetření a otevřelo prostor pro „renezanci“ amniocentézy. Podobným vyšetřením jako amniocentéza je biopsie choria, které se provádí již po 12. týdnu těhotenství, zatímco amniocentéza až od 16. týdne těhotenství, z důvodů bezpečnosti. Biopsie choria (chorion villi sampling – CVS) má i ve zkušných rukou o něco vyšší riziko ztráty těhotenství, asi 0,22 % tj. cca 1:500.

#### Vyšetření z krve matky

Od roku 2011 je možné v běžné klinické praxi vyšetřovat DNA pocházející od plodu prostým odběrem

krve matky. Toto vyšetření se jmenuje Neinvazivní Prenatální Testování nebo také Screening (NIPT nebo NIPS) nebo také vyšetření volné DNA (cell-free DNA, cfDNA test). Je vrcholem snažení o neinvazivní prenatalní diagnostiku. Neinvazivní vyšetření svojí podstatou dobře zapadá do světa mobilních aplikací a virtuální reality. Je nesmírně „sexy“ a během velmi krátké doby se začalo provádět u milionů těhotných žen na celém světě. Už také proto, že nijak neohrožuje plod (snad díky ceně jen peněženku těhotné či veřejné rozpočty tam, kde je hrazeno). S jeho značným rozšířením se začaly také objevovat otázky, zda je NIPT vhodné pro každou těhotnou, v jaké fázi těhotenství se má provádět a zda náklady s tímto vyšetřením spojené, jsou adekvátní. Různí výrobci také nabízejí tzv. rozšířený panel vyšetření, kde vedle základních „velkých“ trizomií 21, 13, 18 a pohlaví plodu, lze zjistit další vzácné změny v chromozomální výbavě, mikrodetelece a některé monogenní choroby. Zatím však není dostatek informací o spolehlivosti těchto rozšířených testů, takže je žádná ze světových autorit nedoporučuje.

Všichni rodiče chtějí co největší jistotu, že je těhotenství v pořádku a uchránit své dosud nenarozené dítě. Je však také důležité, aby žena věděla, co může od prenatalního testování očekávat. Žádné sebedražší a sofistikovanější vyšetření nedokáže odpovédět na otázku, zda dítě bude zdravé. Tyto testy mohou odpovédět na konkrétní otázku, zda plod ne-

bude postižen jednou konkrétní nemocí, či několika dalšími nemocemi. Některé nemoci se vyskytují v běžné populaci poměrně často, jako například Downův syndrom (asi 1:600-800 porodů), jiné velmi vzácně. Vzácné choroby má smysl hledat, pouze pokud se vyskytují v dotyčné rodině, tj. u sourozenců, rodičů či v dalším blízkém příbuzenstvu.

### Amniocentéza, biopsie a NIPT

Amniocentéza a biopsie choria poskytují výsledky na úrovni diagnostické spolehlivosti a téměř vždy se informací z vyšetření podaří získat. NIPT je svojí spolehlivostí stále ještě považované za screeningové vyšetření, jehož pozitivita musí být ověřena invazivním testem, tj. nejčastěji amniocentézou. Dle typu testu a také například podle toho, kolik těhotná váží, se u testů liší pravděpodobnost, že se vyšetření nezdaří – těhotná nedostane žádný výsledek. Výsledek nepůjde získat asi u 10 % žen s hmotností 100 kg, u ženy vážící 125 kg stoupá tzv. „no-call rate“ až na 25 %. Hlavní úskalí spočívá ve velikosti fetální frakce, tedy množství DNA plodu v mateřské krvi. Jednoduše řečeno, pokud je plodové DNA v mateřském oběhu velmi málo, výsledek se nepodaří získat. Proto lze volnou plodovou DNA pro klinické účely detekovat v krvi matky až od 10. týdne těhotenství. S každým dalším týdnem stoupá množství plodové DNA v mateřské krvi. Úměrně zvyšování hmotnosti plodu (tj. jak plod roste) zvyšuje se podíl plodové DNA v mateřské krvi.

Několik let po zavedení nové technologie, NIPT, stále nejsou zavedeny standardní kontrolní mechanismy, tak jako u ostatních laboratorních metod. Zejména malé laboratoře mají problém se zajištěním non-stop provozu a dodáváním výsledků včas. Jeden laboratorní set obsahuje minimálně kolem 12 položek, které musí být obsazeny vzorky, pokud má být vyšetření rentabilní. Ve velkých laboratořích je v jednom laboratorním kitu kolem 50 položek a vyšetření je levnější, pokud se všechny obsadí. Proto je potřeba vzorky koncentrovat do dostatečně velkých laboratoří, které jsou schopny alespoň 1–2x týdně zpracovat všechny vzorky tak, aby bylo možné poskytnout výsledky odběru mateřské krve do 5–7 dnů od odběru. V řadě případů se vzorky posílají kurýrní poštou do velkých světových laboratoří, které mají tak velký obrat, že mohou pracovat pořád a výsledky poskytují do 5–7 dnů. Také mají robustně ošetřenu kontrolu kvality. Kvalita je velký kámen úrazu u malých laboratoří, protože při malém počtu vzorků nejsou schopny odpovědět na otázku, kolik mají falešně negativních a pozitivních vyšetření. Pozitivní výsledky se musí stejně ověřit amniocentézou, takže nejobávanější výsledek je falešná negativita, naštěstí extrémně vzácná.

Nedílnou a velmi důležitou součástí NIPT je konzultace před tímto vyšetřením, ale i erudované předání výsledků. Bez konzultace a posouzení vhodnosti právě tohoto testu, by se NIPT nemělo vůbec dělat.

Ideálně by bylo NIPT součástí tzv. kombinovaného ultrazvukového a biochemického testu na konci prvního trimestru. Ultrazvuk zobrazí na konci 1. trimestru, podle zkušenosti vyšetřujícího a akustických podmínek, 50–80 % všech morfologických vad (poruch stavby těla) plodu. Současně NIPT vyloučí trizomii 21, 13 a 18 s vysokou, téměř 100% spoleh-

livostí. Problém je, že NIPT u nízkorizikové populace je zatím extrémně nákladné, protože cena vyšetření (různí výrobci mají různé ceny) momentálně činí víc jak 10 tisíc korun. NIPT za této situace dává smysl nabízet až když je znám výsledek ultrazvukového vyšetření plodu a vypočítané riziko chromozomální aberace je vyšší. My jsme schopni sdělit (spočítat) riziko Downova syndromu vyjádřené mírou rizika 1:N (1:50...100...300...1 000...2 000...5 000...10 000...20 000). Je spíše na konzultaci s těhotnou, jakou míru rizika považuje ve svém případě za bezpečnou a kdy by chtěla mít vyšší míru jistoty (a byla ochotna si zaplatit NIPT).

**Pro koho je NIPT vhodné:** pro každou těhotnou, která prošla prvotrimestrálním ultrazvukovým vyšetřením a chce mít vyšší míru jistoty, než dává tento typ screeningu. Nejčastěji bývá důvodem k NIPT vyšší věk těhotné, hraniční hodnoty screeningu, výskyt volné trizomie v rodině nebo úzkost a obavy těhotné.

**Kdy by se NIPT nemělo dělat:** pokud je u plodu na ultrazvuku vidět nějaká evidentní anatomická odchylka (např. srdeční vada nebo povšechné prosáknutí měkkých tkání) není již potřeba provádět „screeningové“ NIPT, ale je potřeba přistoupit rovnou k diagnostickému vyšetření (biopsie choria nebo amniocentéza) a stanovení karyotypu či molekulární vyšetření. Obdobně, pokud je kombinovaným testem na konci prvního trimestru vyjádřeno vysoké podezření na chromozomální poruchu plodu, je lepší provést rovnou biopsii choria. Také u těhotných, kde je potřeba vyloučit nějakou známou závažnou dědičnou chorobu, která se vyskytuje u blízkých příbuzných (rodičů, sourozenců), je potřeba provést některé z invazivních vyšetření.

NIPT není všelék a o tom, zda je pro konkrétní těhotnou přínosem, by měl rozhodnout specialista na prenatalní diagnostiku při konzultaci s těhotnou (genetik, prenatalní diagnostik s patřičnou erudicí).

V současnosti je v nabídce více cfDNA testů, které již prokázaly dostatečnou spolehlivost, takže hlavním smyslem konzultace není přesvědčit těhotnou o tom, který konkrétní test z nabízených NIPT je nejlepší, ale informovat ji o tom, jaké jsou možnosti prenatalní diagnostiky invazivní i neinvazivní, jaký je mezi nimi rozdíl, jaké informace jí mohou poskytnout v její konkrétní situaci a naopak na jaké otázky jednotlivé metody odpovědět nemohou. Tato konzultace vychází ze znalosti osobní i rodinné anamnézy těhotné a z informací o dosavadním průběhu těhotenství a výsledku již provedených vyšetření. Je třeba také zohlednit, jestli se jedná např. o vícečetné těhotenství či těhotenství s darovaným oocytom, a ujistit se, že zvolený cfDNA test lze v tomto případě použít.

Těhotné někdy přicházejí se žádostí o neinvazivní test s velmi nereálným očekáváním. Konzultace by jim měla poskytnout dostatek informací k tomu, aby se mohly rozhodnout, zda neinvazivní test skutečně chtějí, a upozornit na to, že v dalším průběhu těhotenství mohou být zjištěny nové skutečnosti (např. abnormální ultrazvukový nálezy), které i přes negativní výsledek NIPT vyvolají potřebu dalších vyšetření.

### Literatura

1. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640. American College of Obstetricians and

- Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2015;126:e31-7
2. RCOG Scientific Impact Paper, No. 15, Noninvasive Prenatal Testing for Chromosomal Abnormality Using Maternal Plasma DNA (March 2014)
  3. Benn P, Borrell A, et al. Position statement from the

Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn.* 2015 Aug;35(8):725-34. doi: 10.1002/pd.4608, Epub 2015 Jun 4

*Podpořeno výzkumným záměrem MZ ČR RVO-VFN64165.*