



Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w zakresie przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym płodowym DNA

Cell-free fetal DNA testing in prenatal genetic screening. Polish Gynaecological Society and Polish Human Genetics Society guidelines

Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w zakresie przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym płodowym DNA.
Łódź 2015

Zespół Ekspertów:

- **Prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski**
- **Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś**
- **Prof. dr hab. n. med. Maria Sąsiadek**
- **Prof. dr hab. n. med. Stanisław Radowski**
- **Prof. dr hab. n. med. Maciej Borowiec**
- **Prof. dr hab. n. med. Dariusz Borowski**
- **Prof. dr hab. n. med. Lucjusz Jakubowski**
- **Prof. dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek**
- **Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska**
- **Prof. dr hab. n. med. Piotr Laudański**
- **Dr n. med. Beata Nowakowska**
- **Prof. dr hab. n. med. Przemysław Oszukowski**
- **Prof. dr hab. n. med. Marek Pietryga**
- **Dr n. med. Krzysztof Piotrowski**

- **Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Preis**
- **Prof. dr hab. n. med. Mariola Ropacka-Lesiak**
- **Dr hab. n. med. Piotr Węgrzyn**
- **Dr n. med. Hanna Moczulska**

Wprowadzenie

Wolny pozakomórkowy DNA to DNA, który został uwolniony z obumarłych komórek. Wolny DNA krąży w krwioobiegu do kilku godzin zanim dojdzie do jego degradacji. U kobiety ciężarnej pula wolnego DNA w krwioobiegu składa się z wolnego DNA ciężarnej i wolnego DNA płodu. Frakcja płodowa stanowi zazwyczaj około 10%, z czego większość stanowi DNA pochodzący z komórek trofoblastu. Badania stosowane dla oceny ilościowej i jakościowej wolnego płodowego DNA w krwioobiegu ciężarnej określane są skrótem NIPT (z ang. *non-invasive prenatal testing*). Rekomendacje mają na celu uporządkowanie i usystematyzowanie wiedzy na temat oceny wolnego płodowego DNA w krwioobiegu matki, oraz wypracowanie schematu wykonywania badań prenatalnych z użyciem tej techniki.

Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w zakresie przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym płodowym DNA.

Badanie wolnego płodowego DNA umożliwia ocenę ryzyka wystąpienia u płodu najczęstszych aneuploidii (trisomii chromosomu 21, 18, 13) i innych wybranych aberracji chromosomowych. Przedstawione rekomendacje zostały opracowane zgodnie ze standardami międzynarodowych towarzystw, takich jak: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, The American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Medical Genetics and Genomics, Society for Maternal-Fetal Medicine, International Society for Prenatal Diagnosis.

Badanie genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA nie zastępuje badań przesiewowych I trymestru, które powinny być wykonywane zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Przesiewowe badania genetyczne płodu przeprowadzone na wolnym płodowym DNA powinny być zlecane przez lekarza, posiadającego wiedzę na temat genetycznych podstaw chorób/zespołów mogących wystąpić u płodu oraz zasad działania omawianego testu i jego interpretacji (specjalistę z zakresu położnictwa i ginekologii, perinatologii lub genetyki klinicznej).

Komentarz:

Przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA nie powinno się wykonywać bez konsultacji pacjentki z lekarzem. Lekarz powinien zebrać wywiad medyczny i rodzinny, pacjentka powinna zostać poinformowana o możliwościach wykonania testów przesiewowych i diagnostycznych oraz zasadach ich interpretacji. Powinna mieć możliwość zadawania pytań lekarzowi, w celu zrozumienia zasad przeprowadzania badań prenatalnych i na tej podstawie powinna podjąć świadomą decyzję jaki rodzaj badania jest dla niej najbardziej odpowiedni. Lekarze zlecający przesiewowe badania genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA powinni posiadać umiejętność interpretacji rodowodu w stopniu wystarczającym, aby zidentyfikować pacjentki obciążone ryzykiem wystąpienia u płodu zespołów uwarunkowanych genetycznie oraz wiedzę na temat diagnozowanych w badaniu wolnego płodowego DNA zespołów genetycznych. Pacjentka powinna zostać poinformowana, że badanie genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA jest testem przesiewowym i że służy do oceny ryzyka urodzenia dziecka z konkretnym zespołem genetycznym. Należy omówić z pacjentką ryzyko otrzymania wyniku fałszywie dodatniego, ryzyko otrzymania wyniku fałszywie ujemnego, a także ryzyko nie otrzymania wyniku ze względu na zbyt małą frakcję płodowego DNA.

Ważne jest przekazanie informacji, że w przypadku otrzymania wyniku wskazującego na podwyższone ryzyko wystąpienia aberracji chromosomowej u płodu, konieczne jest wykonanie badania diagnostycznego, polegającego na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną.

Przesiewowe badania genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA można przeprowadzać od 10. tygodnia ciąży, optymalnie przed 15. tygodniem ciąży.

Komentarz:

Ze względu na konieczność potwierdzenia wyników nieprawidłowych na drodze diagnostyki inwazyjnej, przesiewowe badania genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA powinno się przeprowadzać przed 15. tygodniem ciąży. Jednakże wykonanie tego badania jest również możliwe na późniejszych etapach ciąży.

Aktualnie przesiewowe badanie genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA nie jest powszechnie zalecane w ciążach niskiego ryzyka, gdy ryzyko określone w teście zintegrowanym (USG + test podwójny) wynosi <1:1000.

Komentarz:

W populacji ogólnej stwierdza się niższą pozytywną wartość predykcyjną, co może skutkować zwiększeniem ilości wykonywanych procedur inwazyjnych.

Przeprowadzenie przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA należy zaproponować ciężarnej, jeśli ryzyko wyliczone w oparciu o wynik badania przesiewowego pierwszego trymestru ciąży wynosi pomiędzy 1:100 a 1:1000.

Jeśli ryzyko wyliczone w oparciu o wynik badania przesiewowego pierwszego trymestru ciąży wynosi >1:100 powinno się zaproponować ciężarnej wykonanie badania diagnostycznego, polegającego na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną.

W przypadku jeśli pacjentka z grupy podwyższonego ryzyka zgłosi się po raz pierwszy >14. tyg. ciąży, należy jej zaproponować szczegółowe badanie USG płodu, przesiewowe badanie genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA oraz poinformować ją o możliwości przeprowadzenia diagnostycznego badania genetycznego płodu z koniecznością zastosowania inwazyjnej metody pobrania komórek płodu.

W przypadku stwierdzenia w badaniu USG wad rozwojowych u płodu, przy prawidłowym wyniku przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA, konieczne jest skierowanie pacjentki do lekarza genetyka, celem ustalenia kierunku ewentualnej diagnostyki genetycznej u płodu oraz udzielenia pacjentce szczegółowej porady genetycznej, która pozwoli jej na podjęcie świadomej decyzji o wykonaniu lub nie badań genetycznych płodu.

Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w zakresie przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym płodowym DNA.

Komentarz:

Badanie genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA kalkuluje ryzyko wystąpienia najczęstszych zespołów genetycznych u płodu i jest testem przesiewowym. W przypadku stwierdzenia wad wrodzonych w badaniu USG, wskazane jest rozważenie wykonania celowanej diagnostyki genetycznej, polegającej na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną z użyciem technik diagnostycznych takich jak badanie kariotypu płodu, badanie FISH, badanie aCGH (mikromacierz), badania molekularne w zależności od rodzaju wad stwierdzonych w badaniu USG i zebranego wywiadu rodzinnego.

Aktualnie przesiewowe badanie genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA nie są zalecane w ciąży wielopłodowej wyższego rzędu niż bliźniacza.

Komentarz:

Przesiewowe badanie genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA nie są zalecane w ciąży wielopłodowej, wyższego rzędu niż bliźniacza, ze względu na brak jednoznacznych dowodów ich skuteczności.

Przed przystąpieniem do przesiewowego badania genetycznego wykonywanego na wolnym, płodowym DNA konieczne jest wykonanie badania USG ukierunkowanego na ocenę liczby płodów oraz wieku ciążowego.

Komentarz:

Za pomocą badania USG możemy precyzyjnie ocenić wiek ciąży i zaplanować odpowiedni moment wykonania przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA. Stwierdzenie ciąży bliźniaczej z obumarciem jednego z bliźniąt wyklucza możliwość wykonania przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA.

Przesiewowe badanie genetyczne wykonane na wolnym, płodowym DNA nie zastępuje badań ultrasonograficznych, które powinny być wykonywane zgodnie z zaleceniami Sekcji USG PTG.

Komentarz:

U pacjentek z prawidłowym wynikiem przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA wskazane jest wykonanie badania USG zgodnie z zaleceniami Sekcji USG PTG. Należy jednak zrezygnować z kalkulacji ryzyka na podstawie tzw. miękkich markerów aberracji chromosomowych drugiego trymestru ciąży (ze względu na ich dużą niższą czułość i specyficzność). W przypadku stwierdzenia wad rozwojowych u płodu należy rozważyć diagnostykę inwazyjną.

W przypadku nie uzyskania wyniku przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA (co dotyczy 3-5% zleconych testów), należy rozważyć dwie możliwości, powtórzenie badania lub zlecenie diagnostyki inwazyjnej.

Komentarz:

W takiej sytuacji decyzję należy podjąć w oparciu o zaawansowanie ciąży, wynik badania USG i preferencje ciężarnej. Zazwyczaj nieuzyskanie wyniku badania jest spowodowane niską frakcją płodowego DNA. Minimalny poziom frakcji płodowego DNA wymagany do przeprowadzenia przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA wynosi 4%. Należy pamiętać, że nieuzyskanie odpowiedniej frakcji wolnego płodowego DNA może być spowodowane otyłością ciężarnej ale także występowaniem trisomii chromosomu 13, 18 i triploidii u płodu.

W przypadku ponownego zlecenia przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA ryzyko nieuzyskania wyniku wynosi około 30%.

Nie należy jednocześnie zlecać przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA i diagnostyki inwazyjnej.

W przypadku otrzymania wyników wskazujących na podwyższone ryzyko wystąpienia aberracji chromosomowej, preferowany sposób pobrania materiału do badania kariotypu płodu to amniopunkcja.

Komentarz:

Wolny płodowy DNA w większości pochodzi z komórek trofoblastu. Istnieje możliwość wystąpienia aberracji chromosomowej tylko w komórkach trofoblastu, która nie występuje w komórkach płodu. Zjawisko to określane jako mozaicyzm ograniczony do łożyska i dotyczy około 1% wyników badań wykonanych w oparciu o biopsję trofoblastu.

Z tego względu kariotyp oceniony z komórek trofoblastu może być niezgodny z rzeczywistym kariotypem płodu. Amniocyty jako komórki pochodzenia płodowego są lepszym źródłem pozyskiwania materiału do testów diagnostycznych potwierdzających nieprawidłowy wynik przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA.

Na późniejszych etapach ciąży odpowiedni materiał do badań genetycznych można uzyskać również za pomocą kordocentezy.

W przypadku otrzymania nieprawidłowego wyniku przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA wskazana jest konsultacja pacjentki z specjalistą genetykiem klinicznym lub perinatologiem.

Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w zakresie przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym płodowym DNA.

Komentarz:

W przypadku otrzymania nieprawidłowego wyniku przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA, pacjentka powinna otrzymać informację o zespole genetycznym, którego ryzyko wystąpienia u płodu jest podwyższone. Powinno się omówić z pacjentką ryzyko i potencjalne przyczyny wystąpienia wyniku fałszywie dodatniego. Pacjentka powinna zostać poinformowana o wskazaniach do wykonania diagnostyki inwazyjnej i ryzyku związanym z tym zabiegiem. Wynik przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA wskazujący na wysokie ryzyko wystąpienia aberracji chromosomowej nie może w żadnym wypadku stanowić wskazania do terminacji ciąży.

Wyniki przesiewowego badania genetycznego wykonanego na wolnym, płodowym DNA powinny być wydane w języku polskim. Wynik badania powinien być zweryfikowany i opatrzony pieczęcią specjalisty laboratoryjnej genetyki medycznej.

Piśmiennictwo

1. Gregg AR, Gross SJ, Best RG, [et al.]. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med.* 2013, 15 (5), 395-398.
2. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 545. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2012, 120, 1532-1534.
3. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, [et al.]. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015.
4. Benn P, Borell A, Chiu R, [et al.]. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn.* 2013, 33 (7), 622-629.
5. Benn P, Borrell A, Chiu RW, [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, 35 (8), 725-734.
6. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan [et al.]; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2014, 218 (6), 242-243.
7. Non-invasive Prenatal Testing for Chromosomal Abnormality using Maternal Plasma DNA (Scientific Impact Paper No. 15).
8. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Prenatal aneuploidy screening using cell-free DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2015, 212 (6), 711-716.
9. Gil MM, Quezada MS, Revello R, [et al.]. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015, 45 (3), 249-266.

Polish Gynaecology

Ginekologia Polska

Warunki prenumeraty

Uprzejmie informujemy, iż członkowie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego będą otrzymywali „Ginekologię Polską” po wcześniejszym optaceniu składki członkowskiej w odpowiednim Oddziale PTG.

Wysyłka Ginekologii Polskiej do członków PTG jest dokonywana na podstawie list dostarczonych z poszczególnych oddziałów PTG do Redakcji „Ginekologii Polskiej”.

Uprzejmie prosimy wszystkich zainteresowanych o zaktualizowanie danych adresowych w swoich Oddziałach PTG.

Koszt rocznej prenumeraty (krajowa i zagraniczna) dla osób nie będących członkami PTG i instytucji na 2015 rok wynosi: 180,00 PLN. +VAT.

Zamówienie wraz z kserokopią dowodu wpłaty prosimy przesyłać na adres:

Redakcja „Ginekologii Polskiej”
Małgorzata Skowrońska
60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel. : +61 84-19-265
fax.: +61 84-19-690

pon.-pt. 16.00–18.00
tel.: 571 28 79 79

e-mail:
redakcjagp@gpsk.am.poznan.pl
ginpol@onet.eu
www.ginekologiapolska.pl

Wpłat należy dokonywać na konto:
ING Bank Śląski
14 1050 1953 1000 0023 1354 3718

Instrukcja dla autorów w języku polskim i angielskim znajduje się na stronie:

www.ginekologiapolska.pl

Redakcja