

НЕІНВАЗИВНЕ ПРЕНАТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ: КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ДЕЯКІ АСПЕКТИ КОНСУЛЬТУВАННЯ ВАГІТНИХ*

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ПОНАД 85 000 ВИПАДКІВ

ВСТУП

Після того, як пілотні клінічні дослідження підтвердили можливість виявлення [1–4] анеуплоїдії в плода за допомогою загальногеномного масового паралельного секвенування фетальної ДНК (cfDNA), розпочалася ера експоненціального росту частоти застосування неінвазивного пренатального дослідження (noninvasive prenatal testing, NIPT) у клінічній практиці. Після впровадження технології cfDNA кілька медичних спільнот опублікували звіти щодо результатів виконання NIPT [5–9]. Зокрема, звіти Міжнародної спільноти пренатальної діагностики [9] і Американської колегії медичної генетики і геноміки [6] включали рекомендації щодо подання поточної інформації в межах отримання клінічно значущих показників: ефективності, терміну виконання, кількості відмов/неадекватних зразків.

Це дослідження ставило перед собою **дві основні мети**. Перша – визначення актуальних показників ефективності NIPT та розробка інструментів консультування щодо прогностичності позитивного результату (ППР) з урахуванням деяких клінічних показників та априорного вікового ризику матері. Друга – оцінка змін в клінічно-демографічній популяції після впровадження тестування [10].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження було проведене в форматі ретроспективного аналізу зразків, клінічних даних, які були надані Колегії американських патологів для проведення пренатального скринінгу анеуплоїдій за допомогою NIPT «Verifi» в лабораторії Illumina, сертифікованій відповідно до законодавчих вимог щодо якості проведення досліджень у клінічних лабораторіях (Verinata Health, Inc., дочірня

компанія Illumina, Inc., Редвуд-Сіті, Каліфорнія, США). Скринінг анеуплоїдії хромосом 13, 18 та 21 здійснювався шляхом аналізу cfDNA за допомогою масового паралельного секвенування. Когорта цього дослідження включала всі клінічні зразки при одноплідній вагітності, проаналізовані на предмет трисомії хромосом 21, 13 і 18 [10]. Зразки, в яких була виявлена одинична аутосомна моносомія чи декілька анеуплоїдій, у дослідження включені не були. Результати аналізу статевих хромосом були опубліковані окремо [11].

Неінвазивний пренатальний скринінг здійснювався за методологією, описаною вище [11]. Зразки могли бути виключені з дослідження з адміністративних [10] або технічних причин.

Зразки, які з технічних причин не відповідали стандартам контролю якості (КЯ):

- ❗ з високим вмістом cfDNA (кількісна екстракція cfDNA виявилася більшою, ніж прийняті внутрішні показники КЯ);
- ❗ з недостатнім вмістом cfDNA (кількість cfDNA була меншою, ніж прийняті внутрішні показники КЯ);
- ❗ кінцеві показники аналізу яких не відповідали прийнятим внутрішнім показникам стандарту КЯ;
- ❗ непридатні для подальшого аналізу через проблеми, не пов'язані з невідповідністю КЯ, а саме через втрату КЯ або помилку в процесі центрифугування.

Найчастішими адміністративними причинами виключення зразків із дослідження були:

- ❗ незадовільна якість зразка;
- ❗ отримання пробірки після закінчення терміну стабільності (більше 5 днів після забору);
- ❗ скасування тесту лікарем, який його заповнив;

P.A. TANEJA

H.L. SNYDER

E. DE FEO

K.M. KRUGLYAK

та інші дослідники компанії
Illumina, Редвуд-Сіті,
Каліфорнія, США

Контакти:

Patricia A. Taneja
ptaneja1@illumina.com

* Оригінал статті опублікований у журналі Prenatal Diagnosis 36.3 (2016): 237–43, DOI: 10.1002/pd.4766

Дані були представлені раніше як усна доповідь на 14-му Міжнародному конгресі Фонду медицини плода (Fetal Medicine Foundation, FMF), Крит, Греція, 21–25 червня 2015 р. Додаткову інформацію можна знайти в онлайн-версії цієї статті на сайті видавця.

збір зразка в терміні вагітності менше за 10 тижнів.

В таких випадках донорів інформували про неможливість проведення дослідження і пропонували надати другий зразок.

Зразки, які пройшли тестування, за отриманими результатами були поділені на наступні категорії:

- ❶ відсутність анеуплоїдії (NAD);
- ❷ наявність анеуплоїдії (AD);
- ❸ підозра на анеуплоїдію (AS) – результати, які знаходяться на межі між AD і NAD та частково збігаються.

У випадках отримання результатів AD і AS для трисомії 21 (T21), трисомії 18 (T18) або трисомії 13 (T13) проводився подальший збір остаточної інформації (факсом чи телефоном) [10].

Підсумкові результати були класифіковані наступним чином:

(1) «відповідність каріотипу», якщо результати NIPT відповідають даним каріотипування або об'єктивного огляду (істинний позитивний (ІП));

(2) «невідповідність жодному каріотипу», якщо відомого лабораторії каріотипу не існувало, але результати ультразвукового обстеження або інші ознаки ризику припускали анеуплоїдію (нечіткі маркери на УЗД і позитивні результати скринінгу сироватки не розглядалися як ризик присутності анеуплоїдії);

(3) «смерть плода під час вагітності», якщо спонтанний викидень або смерть плода відбулися без підтверджуючого аналізу каріотипу;

(4) «невідповідний», якщо результати NIPT не відповідали даним каріотипування або результату народження (хибнопозитивний (ХП)) або у випадках NAD, коли подальше активне спостереження не проводилось, але результати приймалися, якщо були заявлені (хибнонегативний (ХН));

(5) «відсутність інформації», якщо інформації про результат не було.

Що стосується даних клінічних результатів, ППР розраховували з урахуванням даних з відомими цитогенетичними результатами за формулою $(ІП)/(ІП + ХП)$. ППР розраховувалася на основі віку матері, показників чутливості та специфічності аналізу, частоти захворюваності на 10-му тижні вагітності [20] за наступним рівнянням: $(Захворюваність \times Чутливість) / \{ [Захворюваність \times Чутливість] + [(1 - Захворюваність) \times (1 - Специфічність)] \}$.

Також були зіставлені демографічні дані, показники поточного дослідження популяції та нашого початкового клінічного досвіду [10]. Визначення статистичної значущості неперервних змінних для однієї вибірки проводили із застосуванням t-критерію Стюдента та χ^2 для категоріальних змінних. Значущим вважали значення $p < 0,05$. Аналізи здійснювались з використанням статистичного пакету R (версія 2.12.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лабораторний досвід

За весь період дослідження було зареєстровано 86 658 зразків, які відповідали критеріям включення, отриманих з усіх штатів США та 38 інших країн. Результати тестування і демографічні характеристики наведені в таблиці 1 та зістав-

лені з попередніми даними [10]. Розподіл на групи за віком матері продемонстровано на рисунку 1; середній вік матері у двох досліджуваних когортах істотно не відрізнявся ($p = 0,053$). Тестування здійснювалося здебільшого в першому триместрі вагітності (63,5% проти 47,2%; $p < 0,0001$) та в меншій кількості в другому/третьому триместрах (36,5% проти 52,8%; $p < 0,0001$). Вдосконалення процесу проведення NIPT дало змогу скоротити час на отримання результатів на 30% ($p < 0,0001$), що наразі складає 3,3 робочих дні з моменту отримання зразка до подання звіту, зменшити кількість виключень з технічних причин на 86%, що на даний момент становить 0,1% ($p < 0,0001$) (табл. 1).

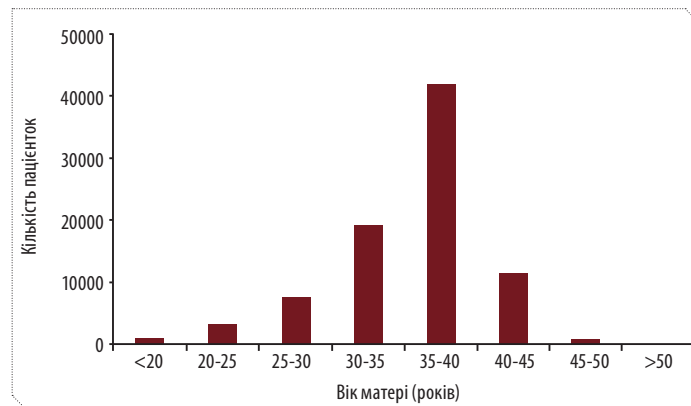


Рисунок 1. Гістограма віку матері за клінічною когортою

Звіт про анеуплоїдію

Результати тестування наведені в таблиці 2. Із 2142 (2,5%) позитивних результатів більшість (86,7%, 1858/2142) відносяться до AD. Загальна частота позитивних випадків (AD/AS) знизилася з 6,9% (за даними T. Futch та ін. [10]) до 2,5% (табл. 2). Також спостерігається зменшення рівня поширеності випадків AD – з 4,0% до 2,2% та випадків AS – з 2,8% до 0,3%.

Інформація про результати подальшого спостереження

Запит щодо клінічних даних був зроблений для всіх випадків AD/AS. З 1 197 (55,9%) отриманих відповідей у 1 094 (91,4%) випадків була надана детальна інформація щодо каріотипу, патологічних результатів ультразвукового обстеження або смерті плода під час вагітності тощо; в 103 (8,6%) випадках інформація не була такою детальною. Кілька лабораторій і донорів відмовилися від проведення подальшого моніторингу, через що не вдалося отримати інформацію щодо 356 зразків. Окрім того, з різних причин не було отримано інформацію про ще 589 випадків.

Із 1 858 випадків категорії AD результати були надані для 940 (50,6%) зразків (рис. 2А):

- ❶ 608 з них були підтверджені цитогенетичними дослідженнями (439 T21, 127 T18 і 42 T13);
- ❷ 122 (83 T21, 27 T18 і 12 T13) випадків були конкордантними з клінічними даними, які підтверджували високий ризик анеуплоїдії (наприклад, патологічні результати УЗД), але бракувало інформації щодо каріотипу;
- ❸ 120 (34 T21, T18 44 і 42 T13) випадків мали невідповідні (ХП) клінічні результати;

Таблиця 1. Демографічні дані та дані тестування у порівнянні з клінічною когортою

Показник	CLIA (n = 86 658) ¹	T. Futch та ін. [10] (n = 6 123) ²
Вік матері (років)		
n	85 200	6 123
Середній ± СВ	35,3 ± 5,1	35,0 ± 5,7
Мін/Макс	13,8–57,8 ³	14,6–51,7
Термін вагітності (тижнів)		
n	85 144	6 123
Середній ± СВ	14,0 ± 4,2	15,6 ± 4,6
Мін/Макс	4 ⁴ –38	5 ⁴ –37
Група за терміном вагітності, n (%) ⁵		
n	85 144	6 123
Перша (10–13,9 тижнів)	54 088 (63,5)	2 883 (47,2)
Друга (14–27,9 тижнів)	29 963 (35,2)	3 103 (50,8)
Третя (28–40 і більше тижнів)	1 093 (1,3)	127 (2,1)
Час на обробку (робочих днів)		
Середній	3,3	5,1
Можлива похибка	2–4	4–6
Виключення, n (%)		
Загальна кількість	1 376 (1,6)	149 (2,4)
З технічних причин ⁶	101 (0,1)	43 (0,7)
З адміністративних причин ⁷	1 214 (1,4)	106 (1,7)
Локальні ⁸	45 (0,05)	

CLIA – поправки для підвищення якості аналізів в клінічних лабораторіях, СВ – середнє відхилення

¹ Демографічні показники були отримані не для всіх зразків, тому підрахунки відображаються окремо.

² Дані з робіт T. Futch та ін. [10].

³ Вік матері був підтверджений в діапазоні мінімальний – максимальний; діапазон віку матері збігався з іншими великомасштабними клінічними дослідженнями [12, 21].

⁴ Зразки, отримані від пацієнток із терміном вагітності менше 10 тижнів, не були включені в дослідження.

⁵ Триместр на момент забору крові.

⁶ Виключенню з технічних причин підлягали зразки, які не відповідали стандартам КЯ: високий вміст cfDNA (41/101; 58,9%), невідповідний вміст cfDNA (11/101; 7,5%), помилки КЯ (43/101; 29,5%) та проблеми під час лабораторної обробки (6/101; 4,1%).

⁷ До найчастіших адміністративних причин виключень належали: незадовільна якість зразка, отримання пробірки після закінчення терміну стабільності (більше 5 днів після забору), скасування тесту лікарем, який його замовив, а також термін вагітності менше 10 тижнів.

⁸ Питання щодо виключень в результаті локальних проблем були вирішені.

Таблиця 2. Порівняння частоти анеуплоїдії в досліджуваних когортах

Показник	CLIA (n = 86 658)	T. Futch та ін. [10] (n = 6 123)	Показник p
Повідомлені випадки, n	85 298	5 974	
Відсутність анеуплоїдії, n (%)	83 156 (97,5)	5 564 (93,1)	< 0,0001
Присутність анеуплоїдії (AD), n (%)	1 858 (2,2)	240 (4,0)	< 0,0001
Хромосома 21, n (%)	1 255 (1,5)	155 (2,6)	
Хромосома 18, n (%)	412 (0,5)	66 (1,1)	
Хромосома 13, n (%)	191 (0,2)	19 (0,3)	
Підозра на анеуплоїдію (AS), n (%) ¹	284 (0,3)	170 (2,8)	< 0,0001
Хромосома 21, n (%)	102 (0,1)	60 (1,0)	
Хромосома 18, n (%)	136 (0,2)	50 (0,8)	
Хромосома 13, n (%)	46 (0,05)	60 (1,0)	

CLIA – поправки для підвищення якості аналізів у клінічних лабораторіях

¹ Випадки AS були відмічені як такі, що не підлягають класифікації в оригінальній публікації [10].

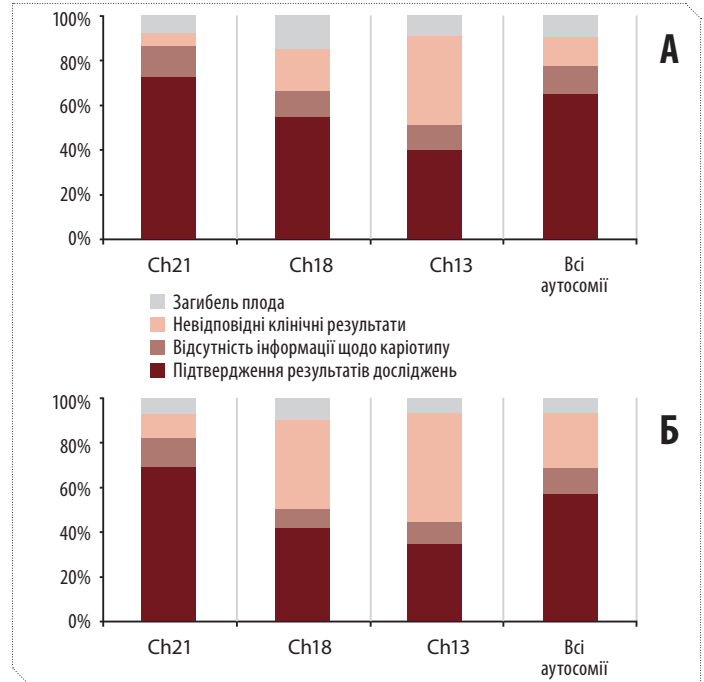


Рисунок 2. Довідкові клінічні результати

(А) Анеуплоїдія була визначена у 940 випадках з 1 858.

(Б) Всі позитивні результати – 1 094 випадки (присутність анеуплоїдії і підозра на анеуплоїдію) з 2 142.

в 90 випадках відзначалася смерть плода під час вагітності без даних аналізу каріотипу.

Загалом із 2 142 випадків AD/AS результати були надані для 1 094 (51,1%) зразків (рис. 2Б):

в 616 випадках AD/AS результати були підтверджені цитогенетичними методами дослідження;

125 випадків не мали жодної інформації щодо каріотипу;

у 261 випадку отримана невідповідність результатів;

в 92 випадках мала місце смерть плода під час вагітності без аналізу каріотипу.

У 85 298 зареєстрованих випадках частота ХП результатів становила 0,1% (120/85 298) для випадків AD і 0,3% (261/85 298) для випадків AD/AS у цілому. Загалом, як і передбачалося, серед випадків AD, які складають більшість позитивних зразків, відповідність результатам діагностики була найвищою. З 85 298 зареєстрованих випадків лабораторія отримала 15 (0,02%) ХН, з яких 6 випадків Т21 (включаючи один випадок мозаїцизму плода), 7 випадків Т18, 1 випадок Т13, а також 1 випадок мозаїцизму плода Т13 і Т18; характеристики за віком матері та терміном вагітності у групі з ХН результатом збігалися з характеристиками загальної когорти (табл. 1).

Клінічні показники ефективності та прогностична значущість позитивного результату

Статистичні дані щодо ефективності NIPT були отримані на основі доступних даних діагностики (табл. 3) з коригуванням розміру когорти залежно від кількості підтверджених позитивних результатів. Оскільки результати підтвердження не були доступні в повному обсязі, діапазон чутливості та специфічності був оцінений з припущенням на те, що позитивні результати, які не мали підтвердження, розцінювалися як відповідні при верхній межі значення або невідповідні – при нижній межі. За істинно негативні

результати NIPT були прийняті ті, які розцінювалися як NAD та не були підтверджені додатковими даними щодо невідповідності результатів.

Оцінка прогностичної значущості позитивних результатів проводилася на основі аналізу випадків із цитогенетичним підтвердженням (табл. 4). За результатами даного дослідження діапазон значення ППР за кожною хромосомою для результату AD складав 50,0–92,8%. Хоча в цілому ППР була високою, її показник в кожному окремому випадку залежав від індивідуального апіорного ризику, який враховував вік матері, термін вагітності, наявність/відсутність інших ознак анеуплоїдії плода. В жінок, для яких NIPT був первинним скринінгом, основу апіорного ризику складав вік матері. Розрахунок ППР для T21, T18 і T13 у вікових групах з інтервалами в 5 років (рис. 3) проводився на основі показників чутливості і специфічності (табл. 3), які були визначені в цьому дослідженні, та захворюваності на 10-му тижні вагітності [20]. Було встановлено, що з віком показник ППР зростає через вищу частоту виникнення анеуплоїдії плода.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Впровадження NIPT в клінічну практику в межах пренатального скринінгу призвело до дискусії щодо важливості надання інформації про застосування результатів дослідження. Окрім того, деякі професійні спільноти закликають до регулярного звітування щодо отриманих клінічних показників NIPT [5–7, 9, 22]. Оскільки неінвазивний пренатальний скринінг – відносно новий напрямок у пренатальній сфері, де дослідження постійно оновлюються та вдосконалюються, ми також вважаємо, що надання інформації щодо поточних показників ефективності NIPT є надзвичайно важливим. До того ж, у той час як NIPT перестає бути скринінг-тестом тільки при вагітності з високим ризиком і трансформується в інструмент скринінгу для жінок як з високим, так і з низьким ступенем ризику, що важливішим є отримання звітів про ефективність дослідження в змінній популяції пацієнток. З моменту публікації першого клінічного досвіду [10] NIPT пройшло кілька важливих етапів вдосконалення, які ставили за мету знизити частоту помилок і ХП результа-

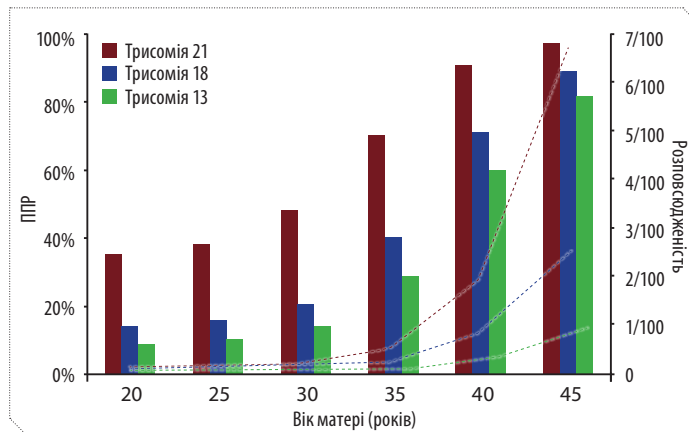


Рисунок 3. Інструменти консультування щодо ППР

ППР базується на оцінці розповсюдженості на 10-му тижні вагітності [20] (пунктирні лінії), віці матері, показниках чутливості і специфічності (табл. 3).

тив і в підсумку призвели до підвищення ефективності тесту. В цій статті ми порівняли результати даного клінічного досвіду з попереднім для підвищення ефективності тесту та описання динаміки змін деяких показників NIPT з моменту його впровадження. Крім того, ми використовували ці оновлені показники для розробки інструменту консультування щодо ППР.

Це дослідження продемонструвало покращення трьох ключових показників ефективності: термін отримання результату, кількість виключень і неточна класифікація результатів. У цій статті ми показуємо, що після вдосконалення тестування частота виключень з технічних причин знизилася з 0,7% до 0,1%. Необхідно відзначити, що цей показник є значно нижчим, ніж повідомляють інші лабораторії (1,9–7,7%) [1, 12, 13].

З моменту появи в 2012 році NIPT було одразу запроваджене в клінічну практику. Спочатку воно проводилося винятково серед жінок із високим ступенем ризику і часто пропонувалося як додатковий скринінг другого рівня, що зрештою призвело до отримання високої частоти результатів AD, а зразки здебільшого брали під час другого триместру [10]. Оцінивши зміни в клінічній популяції з почат-

Таблиця 3. Чутливість і специфічність для зразків AD/AS у порівнянні з опублікованими показниками валідації

Показник	Лабораторія, атестована згідно з CLIA			Валідаційні дослідження ¹		
	Чутливість, отримана шляхом спостереження ²	Рівень чутливості ³	Специфічність, отримана шляхом спостереження ²	Рівень специфічності ³	Чутливість	Специфічність
Трисомія 21	99,49%	98,66–99,53%	99,77%	98,92–99,91%	100%	99,76%
Трисомія 18	97,23%	94,20–98,15%	99,69%	99,51–99,85%	97,37%	99,57%
Трисомія 13	97,98%	95,56–98,87%	99,84%	99,77–99,93%	87,50%	100%

CLIA – поправки для підвищення якості аналізів в клінічних лабораторіях

¹ Ефективність валідації з когорти MELISSA [4], яка включала 90 зразків трисомії 21, 38 зразків трисомії 18 і 16 зразків трисомії 13; некласифіковані зразки були віднесені до позитивних.

² Чутливість і специфічність були розраховані з використанням доступних даних кінцевих результатів, що містять відомості про розмір когорти, скоригований відповідно до позитивних випадків з підтвердженими результатами.

³ Нижня межа спирається на припущення, що всі незареєстровані випадки є суперечливими, а верхня – на припущення, що всі незареєстровані результати є відповідними.

Таблиця 4. Показники чутливості та специфічності, отримані шляхом спостереження

Показник	Трисомія 21	Трисомія 18	Трисомія 13	Всього
Зразки AD/AS ¹	85,5% (443/518)	51,2% (130/254)	41,0% (43/105)	70,2% (616/877)
Зразки AD ¹	92,8% (439/473)	74,3% (127/171)	50,0% (42/84)	83,5% (608/728)

¹ ППР, отримана в цитогенетично підтверджених випадках.

ку впровадження NIPT, ми дійшли наступного висновку: **наразі NIPT частіше виконується в першому триместрі, що відповідає вимогам пренатального скринінгу першого рівня.** Також, відповідно до інформації, наданої лабораторією, відзначається значне зниження кількості позитивних результатів (AD/AS) [10]. Це можна пояснити поєднанням двох чинників. **По-перше**, нижча частота виявлення хромосомних аномалій спричинена змінами в показаннях для призначення дослідження – збільшилася кількість вагітних із низьким ризиком анеуплоїдій у плода, яким було виконано NIPT. **По-друге**, вдосконалення хімічних характеристик секвенування і алгоритмів аналізу сприяли більшій точності визначення межі між NAD і AD, що призвело до зменшення кількості результатів AS. Це вдосконалення має важливе клінічне значення.

Збільшення кількості застосування NIPT в клінічній практиці показало, наскільки важливим є зіставлення результатів з клінічною інформацією та аналіз обмежень для дослідження. У цьому дослідженні додаткові дані були отримані не для всіх випадків, проте показники чутливості та специфічності відповідали валідаційним дослідженням (табл. 3) та підтвердили високу точність NIPT в клінічних умовах. Проте слід пам'ятати: хоча NIPT і має високу чутливість та специфічність, ХП та ХН результати можуть бути отримані. Тому всі позитивні результати необхідно підтверджувати діагностичними методами. Для випадків AD у цій когорті загальна частота ймовірних ХП випадків становила 0,1%. Порівняно з пілотними дослідженнями цей показник є дещо нижчим: 0,1% проти 0,2% [10]. Загальна кількість ХН результатів складала 0,02%, що збігається з іншими раніше опублікованими даними (0,01–0,06%) [12, 13, 17]. Оскільки ХН результати відносяться до випадків, про які повідомляли лабораторії самі пацієнтки, їхня істинна кількість може бути вищою.

В результаті змін в показаннях для NIPT спостерігається зміщення акценту в межах нещодавно проведених досліджень в бік аналізу прогностичних показників [12, 13, 24, 25], які можуть бути більш ефективними під час консультування пацієнток. У цьому дослідженні ППР для анеуплоїдії 21 коливалася від 50,0 до 92,8% (табл. 4), що відповідає іншим опублікованим показникам прогностичної значущості позитивного результату NIPT [12, 13, 24]. Що стосується хромосом 13 і 18, то очікувалась нижча ППР, оскільки захворюваність на T18 і T13 має нижчу частоту, ніж T21. Окрім того, було отримано більше даних про випадки мозаїцизму плода і плаценти в хромосомах 13 і 18 [26].

Хоча професійні спільноти закликали до звітування щодо ППР, при наданні інформації пацієнткам цей показник як інструмент консультування донині не застосовувався [19, 27]. Основною можливою причиною є залежність ППР від апіорного ризику, що ускладнює звітування щодо персоніфікованої прогностичної значущості позитивного результату. Апіорний ризик пацієнтки залежить від таких показників як вік матері, термін вагітності, сімейний анамнез, а також наявності інших ознак високого ризику (наприклад, результати УЗД або позитивні результати аналізу сироватки). На жаль, із бланків направлень на тестування не завжди вдається отримати детальну інформацію про

пацієнтку, що може ускладнити персоніфікацію звітування щодо ППР. Щоб спростити консультування жінок з позитивним результатом, ми розробили таблицю ППР (рис. 3), на яку клініцисти можуть спиратися в процесі її визначення, використовуючи лише вік матері. Під час консультування пацієнток слід також звернути увагу на наявність інших показників (наприклад, результати УЗД), які можуть підвищити апіорний ризик вагітної, а отже, і ППР, порівняно з ризиком, визначеним лише за віком матері. **Жінок із низьким ризиком (відсутність ознак високого ризику) слід проінформувати про те, що вони матимуть нижчу ППР. Незважаючи на те, що ППР в жінок із низьким ступенем ризику є нижчою, ніж у жінок із високим ступенем ризику, лікарю важливо зрозуміти, що для NIPT ППР є вищою, ніж під час традиційного скринінгу вагітності, незалежно від віку матері або апіорного ризику [24, 25].** Ми радимо використовувати цей інструмент ППР в клінічній практиці для того, щоб краще інформувати пацієнтку щодо ступеня ризику, проте завжди рекомендуємо проводити діагностичне інвазивне тестування для підтвердження позитивного результату. Лікарям також важливо розуміти, що ППР змінюється залежно від різновиду неінвазивного пренатального тестування. В даному дослідженні цей показник як інструмент консультування описаний саме для NIPT «Verifi».

ВИСНОВКИ

Неінвазивне пренатальне дослідження (NIPT) – тестування, яке характеризується високою чутливістю, низьким рівнем хибних результатів та може бути застосовано для проведення скринінгу анеуплоїдії плода.

NIPT є надійною альтернативою існуючим методам біохімічного пренатального скринінгу в першому і другому триместрах.

Попередні публікації з описом клінічного досвіду застосування NIPT підтвердили відповідність його ефективності результатам клінічних валідаційних досліджень.

Аналіз більш ніж 85 000 зразків, наданих клінічним лабораторіям, дає підстави вважати, що загальногеномне секвенування на основі NIPT не тільки відповідає характеристикам ефективності, встановленим клінічними валідаційними дослідженнями в рамках скринінгу анеуплоїдії плода, а навіть перевищує їх.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Norton, M.E., Brar, H., Weiss, J., 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* 207.2 (2012):137.e1–8.
2. Palomaki, G.E., Deciu, C., Kloza, E.M., et al. "DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study." *Genet Med* 14.3 (2012): 296–305.
3. Palomaki, G.E., Kloza, E.M., Lambert-Messerlian, G.M., et al. "DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study." *Genet Med* 13.11 (2011): 913–20.
4. Bianchi, D.W., Platt, L.D., Goldberg, J.D., et al. "Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing." *Obstet Gynecol* 119.5 (2012): 890–901.
5. Devers, P.L., Cronister, A., Ormond, K.E., et al. "Non-invasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors." *J Genet Couns* 22.3 (2013): 291–5.
6. Gregg, A.R., Gross, S.J., Best, R.G., et al. "ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy." *Genet Med* 15.5 (2013): 395–8.

7. Soothill, P.W., Lo, Y.M.D.

"Scientific Impact Paper No. 15: non-invasive prenatal testing for chromosomal abnormality using maternal plasma DNA." *Royal Coll Obstet Gynaecol* (2014): 1–14.

8. Committee Opinion No. 640.

"Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy." *Obstet Gynecol* 126.3 (2015): e31–e7.

9. Benn, P., Borrell, A., Chiu, R.W., et al.

"Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis." *Prenat Diagn* 33.5 (2015): 725–34.

10. Futch, T., Spinosa, J., Bhatt, S., et al.

"Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples." *Prenat Diagn* 33.6 (2013): 569–74.

11. Bianchi, D.W., Pasa, S., Bhatt, S., et al.

"Fetal sex chromosome testing by maternal plasma DNA sequencing: clinical laboratory experience and biology." *Obstet Gynecol* 125.2 (2015): 375–82.

12. Dar, P., Curnow, K.J., Gross, S.J., et al.

"Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal aneuploidy testing." *Am J Obstet Gynecol* 211.5 (2014): 527.e1–17.

13. McCullough, R.M., Almasri, E.A., Guan, X., et al.

"Non-invasive prenatal chromosomal aneuploidy testing—clinical experience: 100,000 clinical samples." *PLoS One* 9.10 (2014): e109173.

14. Beamon, C.J., Hardisty, E.E., Harris, S.C., et al.

"A single center's experience with noninvasive prenatal testing." *Genet Med* 16.9 (2014): 681–7.

15. Fairbrother, G., Johnson, S., Musci, T.J., et al.

"Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population." *Prenat Diagn* 33.6 (2013): 580–3.

16. Wang, J.C., Sahoo, T., Schonberg, S., et al.

"Discordant noninvasive prenatal testing and cytogenetic results: a study of 109 consecutive cases." *Genet Med* 17.3 (2014): 234–6.

17. Willems, P.J., Dierickx, H., Vandenakker, E., et al.

"The first 3,000 noninvasive prenatal tests (NIPT) with the harmony test in Belgium and the Netherlands." *Facts Views Vis Obgyn* 6.1 (2014): 7–12.

18. Wax, J.R., Cartin, A., Chard, R., et al.

"Noninvasive prenatal testing: impact on genetic counseling, invasive prenatal diagnosis, and trisomy 21 detection." *J Clin Ultrasound* 43.1 (2015): 1–6.

19. National Society of Genetic Counselors.

"Abnormal non-invasive prenatal testing results: what do they mean? 2015." Available from: [http://nsgc.org/page/abnormal-non-invasive-prenatal-testing-results], last accessed Apr 3, 2017.

20. Gardner, R.J.M., Sutherland, G.R., Shaffer, L.G.

Parental age counseling and screening for fetal trisomy. In *Chromosome abnormalities and genetic counseling*, 4th ed. New York, NY: Oxford University Press (2012): 403–16.

21. Curnow, K.J., Wilkins-Haug, L., Ryan, A., et al.

"Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test." *Am J Obstet Gynecol* 212.1 (2015): 79.e1–9.

22. American College of Obstetricians and Gynecologists.

"Committee Opinion No. 545: noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy." *Obstet Gynecol* 120.6 (2012): 1532–4.

23. Pergament, E., Cuckle, H., Zimmermann, B., et al.

"Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort." *Obstet Gynecol* 124.2 Pt 1 (2014): 210–18.

24. Norton, M.E., Jacobsson, B., Swamy, G.K., et al.

"Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy." *N Engl J Med* 372 (2015): 1589–97.

25. Bianchi, D.W., Parker, R.L., Wentworth, J., et al.

"DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening." *N Engl J Med* 370.9 (2014): 799–808.

26. Grati, F.R., Malvestiti, F., Ferreira, J.C., et al.

"Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results." *Genet Med* 16.8 (2014): 620–4.

27. Society for Maternal Fetal Medicine.

"Cell free DNA screening is not a simple blood test 2014." Available from: [https://www.smfm.org/publications/183-cell-free-dna-screening-is-not-a-simple-blood-test], last accessed Apr 3, 2017.

28. 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* 33.7 (2013): 622–9.

29. Benn, P., Borrell, A., Cuckle, H., et al.

"Prenatal detection of Down syndrome using massively parallel sequencing (MPS): a rapid response statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, 24 October 2011." *Prenat Diagn* 32.1 (2012): 1–2.

НЕІНВАЗИВНЕ ПРЕНАТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ: КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ДЕЯКІ АСПЕКТИ КОНСУЛЬТУВАННЯ ВАГІТНИХ

Результати аналізу понад 85 000 випадків

P.A. Taneja, H.L. Snyder, E. de Feo, K.M. Kruglyak та інші дослідники компанії Illumina, Редвуд-Сіті, Каліфорнія, США

У статті викладено результати дослідження, яке ставило перед собою дві основні цілі. Перша – визначення актуальних показників ефективності неінвазивних пренатальних досліджень та розробка інструментів консультування щодо прогностичності позитивного результату з урахуванням деяких клінічних показників та апіорного вікового ризику матері. Друга – оцінка змін в клінічно-демографічній популяції після впровадження тестування.

Мета: надання клінічно значущої інформації, необхідної для належного консультування пацієнток.

Метод: проаналізовані демографічні та метричні дані 86 658 клінічних випадків. Додаткова клінічна інформація була отримана для зразків, в яких були виявлені анеуплоїдії в хромосомах 21, 18 або 13. Звітність щодо всіх суперечливих результатів було рекомендовано подавати у довільній формі.

Результати: із 86 658 випадків критеріям включення в дослідження відповідали 85 298 (98,4%) зразків. Кількість виключених зразків складала 1 360 (1,6%), 101 (0,1%) з них не був прийнятий з технічних причин. Середній термін аналізу одного зразка складав 3,3 робочих дні. Анеуплоїдія була виявлена або підозрювалась у 2 142 (2,5%) випадках із загальною позитивною прогностичною значущістю результату 83,5% (608/728); встановлений діапазон прогностичності позитивного результату для трисомії 21, 18 і 13 – від 50,0 до 92,8%. Розроблено та запропоновано алгоритм індивідуального консультування пацієнток щодо прогностичності позитивного результату з урахуванням апіорного вікового ризику матері.

Висновок: звіт даного великомасштабного дослідження підтверджує, що неінвазивне пренатальне дослідження є високочутливим методом проведення пренатального скринінгу анеуплоїдії плода. Його вдосконалення в процесі дослідження сприяло зниженню кількості помилок, сумнівних результатів, результатів, які неможливо класифікувати, зменшенню тривалості отримання результату. Розроблено інструмент консультування щодо прогностичності позитивного результату для надання належної інформації пацієнткам.

Джерела фінансування: дослідження профінансовано компанією Illumina.

Конфлікт інтересів: автори статті є співробітниками і акціонерами компанії Illumina.

Ключові слова: анеуплоїдія, неінвазивне пренатальне дослідження, прогностичність позитивного результату.

НЕІНВАЗИВНОЕ ПРЕНАТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ

Результаты анализа более 85 000 случаев

P.A. Taneja, H.L. Snyder, E. de Feo, K.M. Kruglyak и другие исследователи компании Illumina, Редвуд-Сити, Калифорния, США

В статье изложены результаты исследования, которое ставило перед собой две основные цели. Первая – определение актуальных показателей эффективности неинвазивных пренатальных исследований и разработка инструментов консультирования на счет прогнозируемости положительного результата с учетом некоторых клинических показателей и априорного возрастного риска матери. Вторая – оценка изменений в клинично-демографической популяции после внедрения тестирования.

Цель: предоставление клинически значимой информации, необходимой для надлежащего консультирования пациенток.

Метод: проанализированы демографические и метрические данные 86 658 клинических случаев. Дополнительная клиническая информация была получена для образцов, в которых были обнаружены анеуплоидии в хромосомах 21, 18 или 13. Отчетность по всем противоречивым результатам было рекомендовано подавать в произвольной форме.

Результаты: из 86 658 случаев критериям включения в исследование соответствовали 85 298 (98,4%) образцов. Количество исключенных образцов составило 1 360 (1,6%), 101 (0,1%) из них не был принят по техническим причинам. Средний срок анализа одного образца составил 3,3 рабочих дня. Анеуплоидия была обнаружена или подозревалась в 2 142 (2,5%) случаях с общей положительной прогностической значимостью результата 83,5% (608/728); установленный диапазон прогнозируемости положительного результата для трисомий 21, 18 и 13 – от 50,0 до 92,8%. Разработан и предложен алгоритм индивидуального консультирования пациенток по прогнозируемости положительного результата с учетом априорного возрастного риска матери.

Вывод: отчет данного крупномасштабного исследования подтверждает, что неинвазивное пренатальное исследование является высокочувствительным методом для проведения пренатального скрининга анеуплоидии плода. Его совершенствование в процессе исследования способствовало снижению количества ошибок, сомнительных результатов, результатов, которые невозможно классифицировать, уменьшению продолжительности получения результата. Разработан инструмент консультирования по прогнозируемости положительного результата для предоставления надлежащей информации пациенткам.

Источники финансирования: исследование профинансировано компанией Illumina.

Конфликт интересов: авторы статьи являются сотрудниками и акционерами компании Illumina.

Ключевые слова: анеуплоидия, неинвазивное пренатальное исследование, прогнозируемость положительного результата.

NONINVASIVE PRENATAL TESTING IN THE GENERAL OBSTETRIC POPULATION: CLINICAL PERFORMANCE AND COUNSELING CONSIDERATIONS IN OVER 85000 CASES

P.A. Taneja, H.L. Snyder, E. de Feo, K.M. Kruglyak and others researchers of Illumina, Redwood City, CA, USA

The article contains the results of the research, which set two main goals. The first is the determination of the actual indicators of the effectiveness of noninvasive prenatal studies and the development of counseling tools about the predictability of a positive outcome, taking into account certain clinical indicators and the a priori age risk of the mother. The second is the assessment of changes in the clinical and demographic population after the introduction of testing.

Objective: The primary goal of this study was to provide clinically relevant information for appropriate patient counseling.

Method: Demographics and test metrics were reviewed for 86 658 clinical cases. Outcome information was requested for samples reported as aneuploidy detected or suspected for chromosomes 21, 18, or 13; voluntary outcome reporting was encouraged for all discordant outcomes.

Results: Of 86 658 cases, 85 298 (98.4%) met inclusion criteria for result reporting. Of the 1360 (1.6%) cancellations, only 101 (0.1%) were for technical reasons. Average time to result was 3.3 business days. Aneuploidy was detected or suspected in 2142 (2.5%) samples. For aneuploidy detected cases with known clinical outcomes, the overall positive predictive value was 83.5% (608/728); observed positive predictive values for trisomies 21, 18, and 13 ranged from 50.0 to 92.8%. As individual positive predictive values are determined by a patient's prior risk, we developed a chart for counseling patients on positive predictive value based on maternal age.

Conclusion: This large-scale report reinforces that noninvasive prenatal testing is a highly accurate screen for fetal aneuploidy in the general obstetric population. Test improvements have facilitated a reduction in failure rates, time to result, and borderline results/unclassifiable results. We have developed a positive predictive value counseling tool to ensure appropriate patient education, counseling, and clinical utilization.

Funding sources: This study was funded by Illumina.

Conflicts of interest: Authors of article are employees of and hold equity in Illumina.

Keywords: aneuploidy, noninvasive prenatal testing, positive predictive value.