

Stanovení individuálního rizika častých aneuploidií při kontingenčním NIPT testu

Hana Dohnalová, David Stejskal, Michael Němec, Lenka Bich Nguyen Thi Ngoc, Filip Zembol, Martina Bittóová, Michala Hrabíková, Monika Koudová

GENNET s.r.o.

Úvod: Česká Společnost lékařské genetiky a genomiky doporučuje provádět neinvazivní prenatální vyšetření volné DNA (NIPT) u kontingentu matek s rizikem častých aneuploidií plodu (č. 13,18 a 21) v rozmezí 1/100–1/500 vypočteným při tradičním kombinovaném nebo integrovaném screeningu vrozených vad.

Cíle: Zpřesnit riziko časté aneuploidie plodu úpravou vstupního (apriorního) rizika věrohodnostním poměrem (LR) na základě výsledku NIPT.

Metodika: Modifikovali jsme metodu publikovanou roku 2019 Waldem et al. (PMID: 31211945) stanovující LR z výšek lognormálních distribučních křivek násobků mediánů (MoM) poměrů (ratio) počtu DNA fragmentů chromozomů č.13, 18 a 21 k součtu fragmentů skupin ostatních chromozomů s podobným GC obsahem u gravidit s euploidním plodem (normy) a výšek hypotetických logmormálních distribucí u trisomických těhotenství s mediány modifikovanými fetální frakcí (FF). Vypočtenými LR jsme upravili apriorní riziko aneuploidií č 13,18 a 21 podle běžné screeningové praxe v rozmezí rizik $>1/2$ $<1/50\ 000$. Koncept metody jsme uspokojivě ověřili při modelovém apriorním riziku všech aneuploidií 1/500 a FF = 4 % na klinických datech souboru 6408 NIPT provedených na sekvenační platformě Proton obsahujících 78 trisomií č.21, 16 trisomií č 18 a 8 trisomií č.13.

Výsledky: Od listopadu 2020 bylo provedeno 1871 NIPT v rámci klinické studie NIPT kontingenčního testu na sekvenační platformě Illumina. Z 16 dosud prokázaných trisomií 21 byl jeden případ falešně negativní (translokační trisomie 21/21 de novo). U zbylých 15 případů bylo upravené riziko vždy $>1/2$. U všech 6 prokázaných trisomií č.18 bylo upravené riziko $>1/2$. U prokázaných 4 trisomií č.13 bylo ve dvou případech upravené riziko $>1/2$. Rizika 1/10 a 1/14 u dalších dvou byla dostatečně odlišná od euploidních výsledků.

Závěr: Metoda stanovení individuálního rizika častých aneuploidií při NIPT prokázala dostatečnou přesnost a citlivost. Také umožňuje porovnat rizika častých aneuploidií v různých stadiích screeningovém systému v podobném formátu.