



Uchwała 28/08/2008 z dnia 9 czerwca 2008 r.
w sprawie finansowania fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ
(FISH interfazowa) jako metody wykrywania aberracji
chromosomowych w diagnostyce prenatalnej u kobiet z grupy
wysokiego ryzyka

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rekomenduje Ministrowi Zdrowia uznania interfazowej metody FISH za samodzielny standard w prenatalnych badaniach diagnostycznych. Stosowanie metody FISH powinno pozostawać w zakresie decyzji kierownika ośrodka badań prenatalnych. Każdy ośrodek stosujący interfazową metodę FISH powinien przeprowadzić jej walidację poprzez porównanie uzyskiwanych wyników z kariotypowaniem.

Uzasadnienie rekomendacji

Wobec istnienia alternatywnych metod wykrywania aneuploidii diagnostyka interfazowa FISH może mieć w przyszłości ograniczone znaczenie. W warunkach polskich zasadniejszym wydaje się propagowanie w tego typu badaniach technik MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) oraz QF-PCR (quantitative fluorescent PCR). Koszt aparatury do tych technik jest niższy lub porównywalny z kosztem zakupu mikroskopu fluorescencyjnego z odpowiednim zestawem filtrów. W ogólnym rozrachunku są one mniej czasochłonne i tańsze w przeliczeniu na jednostkowy wynik badania.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 31.08.2007, w oparciu o wstępny raport HTA „*FISH interfazowa jako metoda wykrywania najczęstszych liczbowych aberracji chromosomowych w diagnostyce prenatalnej u kobiet z grupy wysokiego ryzyka*” przygotowany przez Wydział Oceny Technologii Medycznych AOTM.

Problem zdrowotny

U kobiety, która zakłada możliwość usunięcia dziecka w przypadku gdyby okazało się ono obarczone poważną wadą genetyczną i gdy jednocześnie ryzyko wystąpienia takiej wady u dziecka jest wystarczająco duże należy wykonać badanie prenatalne umożliwiające wykrycie wady genetycznej.

Polskie prawodawstwo zezwala na takie postępowanie, zapewniając matce prawo do przeprowadzenia aborcji, ale zagadnienie dopuszczalności aborcji z takich wskazań jest stale przedmiotem dyskusji. Postępowanie w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia wady wrodzonej, w tym wykonywanie badań prenatalnych musi być zależne od decyzji matki opartej na wyznawanych przez nią wartościach.

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

Za nieuzasadnione uważa się wykonywanie badań prenatalnych u kobiet, które nie zamierzają lub nie mogą usunąć płodu obciążonego wadą genetyczną.

Genetyczne badania w kierunku wad wrodzonych płodu nie są standardowym postępowaniem w niepowikłanej ciąży. Są to badania inwazyjne, związane z ryzykiem poronienia, malejącym wraz z wiekiem ciąży i dlatego mogą być oferowane tylko w uzasadnionych przypadkach. Wyniki badań przesiewowych są zestawiane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak wiek matki i choroby genetyczne w rodzinie, co pozwala na oszacowanie ryzyka wystąpienia wady wrodzonej płodu. Głównie oceniane jest ryzyko występowania zespołu Downa (trisomii 21 chromosomu). Jeżeli ryzyko to jest wystarczająco duże by usprawiedliwić badanie inwazyjne, a matka jest zdecydowana na usunięcie dziecka w przypadku wykrycia takiej wady, można pobrać do badania materiał genetyczny płodu. Dokonuje się tego poprzez biopsję trofoblastu, amniopunkcję lub kordocentezę, w zależności od zaawansowania ciąży (odpowiednio w 11 – 14, 15 – 22 i >18 tygodniu ciąży). Następnie materiał bada się w laboratorium genetycznym poszukując aberracji chromosomalnych.

Z uwagi na ograniczony przedział czasu, w którym zgodnie z wymogami polskiego prawa możliwe jest usunięcie płodu kwestia szybkości uzyskania wyniku badania genetycznego niekiedy ma znaczenie. Stosowanie klasycznego kariotypowania, które trwa długo może powodować, iż usunięcie dziecka stanie się niemożliwe z przyczyn formalno-prawnych (przekroczenie terminu w którym aborcja jest dozwolona).

Obecna, standardowa metoda prenatalnej diagnostyki genetycznej

Złotym standardem w genetycznej diagnostyce prenatalnej pozostaje od 30 lat hodowla i kariotypowanie komórek płodu pobranych z płynu owodniowego drogą amniopunkcji. Analiza trwa 10 – 21 dni.

Proponowana metoda

W badaniach przedurodzeniowych FISH interfazowa jest wykorzystywana z reguły pod kątem wykrywania najczęściej występujących aneuploidii z użyciem sond specyficznych dla chromosomów 21, 18, 13, X i Y. Pozwala na szybkie uzyskanie wyniku, z reguły w czasie 24-48 godzin. Przeoczone mogą być jednak inne aberracje chromosomowe.

Wykorzystanie techniki FISH interfazowej jest możliwe w każdej jednostce posiadającej mikroskop fluorescencyjny wyposażony w odpowiedni zestaw filtrów oraz zatrudniającej personel doświadczony w zakresie cytogenetyki molekularnej. Obecnie FISH jest wdrażana w polskich ośrodkach diagnostyki prenatalnej jako technika równoległa, której główną zaletą jest szybkość uzyskania wyniku.

Skuteczność proponowanej metody diagnostycznej

Metoda FISH interfazowa jest wysoce dokładna w zakresie aneuploidii chromosomów 13, 18, 21, X i Y, (swoistość, pozytywna wartość predykcyjna i negatywna wartość predykcyjna, wszystkie ok. 99% – 100%). Metoda ta nie radzi sobie jednak z mozaikowością oraz aberracjami strukturalnymi. Słabo też wypada w sytuacjach zanieczyszczenia próbki krwią matki. W efekcie wykrywa jedynie ok. 83% wszystkich aberracji chromosomowych identyfikowanych za pomocą aktualnego standardu jakim jest kariotypowanie. Nie ma wiarygodnych badań jak ten procent przekłada się na liczbę dzieci urodzonych z wadami genetycznymi.

Eksperti w zakresie diagnostyki genetycznej uważają, iż wynik oparty jedynie na badaniu FISH może być traktowany jako wstępny i wymaga weryfikacji przy pomocy pełnego badania cytogenetycznego. Wprowadzenie techniki FISH do badań rutynowych w określonym laboratorium powinno być poprzedzone jej wiarygodną walidacją w tymże laboratorium.

Bezpieczeństwo metody

Metoda FISH podobnie jak standardowa metoda kariotypowania wymaga pobrania płynu owodniowego drogą amniopunkcji. O ile samo badanie genetyczne nie stwarza żadnego zagrożenia o tyle nakłucie pęcherza owodniowego obciążone jest ryzykiem szeregu powikłań takich jak uszkodzenie płodu lub indukcja poronienia.

Koszty metody

Brak polskich danych dotyczących kosztów diagnostyki prenatalnej. Źródła angielskie definiują FISH interfazową jako tańszą od kariotypowania, ale droższą od QF-PCR, głównie za względu na ceny zużywanych odczynników.

W opinii ekspertów diagnostyki genetycznej wszystkie ośrodki wykonujące obecnie inwazyjną diagnostykę prenatalną w Polsce posiadają zaplecze techniczne dla wykonywania oznaczeń metodą rapid FISH.

Według załącznika nr 5 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 66/2007/DSOZ finansowany przez NFZ program badań prenatalnych obejmuje badania genetyczne w tym „analizę FISH (hybrydyzacja *in situ* z wykorzystaniem fluorescencji)” a zatem metoda ta jest aktualnie finansowana przez NFZ. Pobranie materiału do badania wycenione zostało przez NFZ na 30 pkt, a badanie genetyczne na 120 pkt.