

# השימוש ב"שיטות ריצוף מתקדמות" באבחון טרום לידתי

## נכתב על ידי:

פרופ' לינה באסל שלמון  
פרופ' אוהד בירק  
ד"ר קארין וייס  
פרופ' יובל ירון  
ד"ר ריבל סגל  
פרופ' ריקי סוקניק הלוי  
ד"ר אריה קויפמן  
ד"ר דנה ברבינג-גולדשטיין  
פרופ' לנה שגיא-דאין

## בשם:

האיגוד הישראלי לגנטיקה רפואית

מרץ 2025

המכון לאיכות  
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לאנשי צוות רפואי ואינם באים במקום שיקול דעתם בכל מצב נתון

## מבוא

השימוש ב"שיטות ריצוף מתקדמות" (next generation sequencing, NGS) הפך לכלי חשוב באבחון מחלות גנטיות. בעת כתיבת נייר עמדה זה, בדיקות ריצוף כלל-אקסומי (whole exome sequencing, WES) ובדיקות פאנלים רב-גניים (multi-gene panels) הפכו לגישה רפואית מקובלת באבחון ילדים ומבוגרים הלוקים בהפרעות עם רקע גנטי אפשרי. באחרונה התרחב השימוש הקליני גם בבדיקת ריצוף כלל-גנומי (whole genome sequencing, WGS). בנייר עמדה זה נתייחס לכל הגישות האלה כאל "שיטות ריצוף מתקדמות".

השימוש בריצוף כלל אקסומי WES לאבחון גנטי של מומים המתגלים בעובר בבדיקות דימות הוא טכנולוגיה בהתהוותה. סקירת ספרות שיטתית (2014 עד 2017) חשפה טווח רחב (6.2%-80%) של שיעורי אבחון בעוברים עם מומים מבניים [1]. שתי סדרות פרוספקטיביות שפורסמו ב-2019 בכתב העת Lancet סיפקו מידע עדכני יותר באשר לשיעורי האבחון בעוברים עם מומים [2, 3]. ממחקרים אלה עולה כי לאחר בדיקת שבב ציטוגנטי (CMA) תקינה ובנוכחות מום בודד, התוספת לשיעור הגילוי היא 8.5%-10.3%. סיכוי זה עולה עד כדי 15.4%-19% בנוכחות מומים מרובים ואף 35% בנוכחות 3 מומים או יותר [2-4]. בשנים האחרונות פורסמו מספר עבודות המצביעות כי הסיכוי לגילוי שינויים גורמי מחלה מונוגנית חמורה בגיל צעיר בהיעדר ממצאים חריגים בבדיקות דימות בעובר הינו כ-1%. בנוסף קיים סיכוי דומה לגלות שינויים הקשורים במחלות של הגיל המבוגר, מחלות בעלות ביטוי וריאבילי, או חדירות חלקית [5-7].

השימוש ב"שיטות ריצוף מתקדמות" בהיריון מציב אתגרים מיוחדים ומשמעותיים, לרבות פנוטיפ עוברי מוגבל, גילוי ממצאים משניים ואקראיים (secondary and incidental findings) בהורים ו/או בעובר, השפעת התוצאות על בני המשפחה, ועוד. מטרת נייר עמדה זה הינה לדון בהשלכות של שימוש בשיטות אלה באבחון טרום לידתי ולהגדיר קווים מנחים לעריכת הבדיקות ולדיווח על הממצאים.

נייר עמדה זה מבוסס על נייר העמדה המשותף של, International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), Perinatal Quality Foundation (PQF) [8] American Society (of Medical Genetics and Genomics) [9]

## מונחים:

- **הגנטיקאי/ת** - משמע, הרופא/ה הגנטיקאי/ת או היועצ/ת הגנטי/ת המוסמך/ת מטעמו/ה.
- **שינויים אקראיים incidental** - שינויים גנטיים בעלי משמעות רפואית שאינם קשורים למחלה/תסמונת שבגללה נערכת בדיקת הרצף המתקדמת, אשר מתגלים באקראי, לא באופן יזום במהלך הבדיקה, וללא כל כוונת מכוון. שינויים כאלה כוללים נטייה למחלות של הגיל המבוגר, סוגים שונים של סרטן, ומחלות תורשתיות אחרות. הבדיקה אינה מיועדת או מכוונת לגילוי שינויים אלה ומדובר בממצאים שעלולים להתגלות באקראי בלבד, תוך כדי ביצוע הבדיקה.
- **שינויים שניוניים secondary** - שינויים בגנים שנבחרו ע"י האיגוד האמריקאי לגנטיקה ולגנומיקה (ACMG) כקשורים בסיכון גבוה לתחלואה ואשר איתור מוקדם מאפשר להפחית משמעותית את התחלואה והתמותה על ידי התערבויות מבוססות.

## עקרונות כללים:

עיקרון העומד בבסיס נייר עמדה זה הוא שהכנסת טכנולוגיות גנטיות חדשות לאבחון טרום לידתי חייבות לקחת בחשבון לקחים שנלמדו מיישום טכניקות חדשות בעבר באבחון טרום לידתי, שיקולי תועלת אל מול נזק אפשרי, הצורך בחינוך והדרכה הן של הצוותים הרפואיים והן של המטופלים, שיקולים כלכליים וכן היבטים של שוויון ואתיקה.

השימוש ב"שיטות ריצוף מתקדמות" באבחון טרום לידתי נעשה לצורך הערכת עוברים עם ממצאים חריגים. בעת הזו, לא ניתן לתמוך בשימוש השגרתי "בשיטות ריצוף מתקדמות" באבחון טרום לידתי בהיריונות ללא ממצאים חריגים, בשל המגבלה בפענוח וסיווג השינויים המתקבלים בבדיקות ריצוף מתקדמות וקושי לנבא את הפרוגנוזה בהיעדר ממצא פנוטיפי. עם הצטברות המידע יהיה צורך לעדכן נייר עמדה זה.

יש לנהל בדיקות אלה במסגרת מקצועית מתאימה, באחריות של הגנטיקאי/ת האחראי/ת, במסגרות הנתמכות על ידי צוותים רפואיים רב-תחומיים, המיומנים והמורשים ביישום קליני של בדיקות אלה, כולל במתן פרשנות ביואינפורמטיית לתוצאות.

## קיום מנחים:

1. מומלץ שהבדיקות תיערכנה רק במעבדות מאושרות לעריכת "שיטות ריצוף מתקדמות".
2. לצורך סטנדרטיזציה ושיפור ביכולת האבחון מומלץ כי מומחי האולטרה-סאונד ידווחו על הממצאים החריגים בעובר במונחים של Human phenotype ontology (HPO) [10].
3. לצורך אבחון טרום לידתי, מומלץ לערוך בדיקת רצף כלל-אקסומי או גנומי בשלישייה (טריו), כלומר ניתוח תוצאות העובר ושני ההורים הביולוגיים, במקביל. גישה זו מסייעת בהערכת דרגת הפתוגניות של השינויים המתגלים וצורת ההורשה שלהם. אם, למרות האמור לעיל, נערכת בדיקה של העובר בלבד, יש צורך בקביעת דגם ההורשה באופן פרטני עבור השינויים החשודים שדווחו בעובר. זאת, על ידי בדיקה ממוקדת של דגימות מההורים הביולוגיים במידה וזמינים.
4. ניתן להשתמש בפאנל מוגבל של גנים שנחשדים כקשורים לפנוטיפ העובר או להשתמש בריצוף כלל אקסומי או כלל גנומי, לפי שיקול דעתו של הגנטיקאי/ת האחראי/ת.
5. יש לוודא כי הבדיקה נערכת רק לאחר ייעוץ גנטי על ידי הגנטיקאי/ת ומתן הסבר מפורט באשר לתוצאות אפשריות של הבדיקה, וכן לגבי השינויים עליהם ידווח בעובר ו/או בהורים.
6. רצוי ששני ההורים הביולוגיים (אם אפשרי) ייתנו הסכמה מדעת לבדיקת העובר (מומלץ בטופס אחיד מטעם האיגוד שיצורף בהמשך). בבדיקת טריו על כל הורה לחתום על הסכמה מדעת לדגימה שלו/ה.

## אינדיקציות:

מהניסיון המוגבל הקיים בספרות הרפואית עולה כי "שיטות ריצוף מתקדמות" באבחון טרום לידתי עשויות להיות מועילות במצבים הבאים:

- עובר עם מום משמעותי או עם מומים רבים במערכות שונות או ממצאים משמעותיים אחרים בעובר המצביעים על גורם גנטי אפשרי.
- לגבי מדדים חריגים בהיריון (כגון ריבוי או מיעוט מי שפיר, האטה בצמיחה תוך-רחמית או גדילת יתר), הנתונים בספרות הרפואית מוגבלים, וההחלטה על שימוש בבדיקות אלה נתונה לשיקול דעת הגנטיקאי/ת.
- בירור מומים בעובר לאחר הפסקת היריון.

## בהריונות ללא ממצאים חריגים:

- בעת עדכון נייר העמדה הנוכחי, ריצוף אקסומי/גנומי בעוברים ללא ממצא חריג בהיריון אינו מומלץ על ידי אף ארגון רפואי בינלאומי לאור חששות אתיים ורפואיים משמעותיים.
- אין אחידות בין ארגונים ומעבדות שונות באשר להגדרה אלו מחלות נחשבות כחמורות וגם באשר לסיווג של וריאנטים מבחינה ביואינפורמטית. לכן קיימת אפשרות של הערכת יתר/ תת-הערכה של הסיכוי לזהות מחלות משמעותיות באקסום בעוברים ללא ממצאים [11].
- בהיעדר ממצאים חריגים בהיריון קיים קושי בהערכת המשמעות הקלינית של השינוי הגנטי (גם כאשר הוא מסווג כפתוגני או כפתוגני בסבירות גבוהה) בשל האפשרות לחדירות חלקית וביטוי משתנה, ובפרט במשפחות ללא היסטוריה רפואית רלוונטית.

## היעוץ הגנטי המקדים וההסכמה מדעת

יש לתת מענה לנושאים הבאים עבור כל דגימה שעוברת אנליזה:

- הערכת הסיכוי שתתקבל תוצאה בעלת משמעות קלינית לנוכח הממצאים בעובר, והאפשרות לתוצאות מורכבות (למשל שינוי הגורם למחלה עם ביטוי מגוון או חדירות חלקית).
- מסגרת הזמן בה ניתן לצפות לקבלת תוצאות.
- האפשרות שלא תתקבל כל תוצאה (למשל בשל איכות הדגימה), או שייתכן והתוצאה לא תהיה זמינה לפני הלידה (למשל בהריונות מתקדמים).
- האפשרות לחשוף מצב בו העובר אינו צאצא של אחד או של שני ההורים המדווחים או מצב של גילוי עריות.
- סוגי השינויים המדווחים לנבדק ולהוריו (כמפורט מטה).
- העובדה כי הבדיקה עלולה לחשוף מידע גנטי וסיכונים לתחלואה שיכולים להשפיע על העובר, הוריו ובני משפחה נוספים.
- פרק הזמן בו יישמר המידע הגולמי.
- העובדה כי בעובר נערכת אנליזה מלאה ואילו האנליזה של ההורים נערכת לצורך הערכת משמעות השינויים שזוהו בעובר, וכן לאיתור ממצאים שניוניים בלבד.
- להבדיל מילדים ומבוגרים להם פנוטיפ מאופיין היטב, חלק מהפנוטיפים עשויים להתפתח בשלב מאוחר יותר של ההיריון או רק לאחר הלידה, דבר המשפיע על סיווג השינויים ופרשנות התוצאות.
- הסבר על הצורך בשיתוף המידע באופן אנונימי במאגרי מידע לאומיים ובינלאומיים.

## דיווח השינויים הגנטיים:

- המעבדות תדווחנה על שינויים על פי הסיווג המקובל של ACMG [12].
- באבחון טרום לידתי ידווחו שינויים פתוגניים (pathogenic), ושינויים פתוגניים בסבירות גבוהה (likely pathogenic).
- **ככלל, לא ידווחו שינויים בעלי משמעות לא ברורה** (variants of uncertain significance VUS). עם זאת, בהתאם לשיקול דעת מקצועי ניתן לדווח על שינוי מסוג VUS במקרים מיוחדים (למשל במחלה דומיננטית אם השינוי תואם את הפנוטיפ העוברי או במחלה אוטוזומלית רצסיבית, כאשר יש שינוי פתוגני המורש מהורה אחד

וה-VUS מורש מההורה השני, בנוכחות פנוטיפ עוברי מתאים, או כאשר ביצוע בדיקות נוספות כולל בדיקות לא גנטיות לעובר או בני משפחה עלולות לשנות את סיווג השינוי).

- **האיגוד ממליץ לדווח בעובר** על שינויים פתוגניים או פתוגניים בסבירות גבוהה המהווים ממצאים אקראיים (incidental findings) ושינויים (secondary) הקשורים למחלות חמורות ו/או בנות טיפול המופיעות בגיל הילדות והנעורים (severe early onset), גם אם אינן קשורות לפנוטיפ המדווח (כגון ליקוי שכלי או קיצור משמעותי בתוחלת החיים), עם אפשרות של opting out.
- **האיגוד ממליץ לא לדווח בעובר** על ממצאים אקראיים (incidental) ושינויים (secondary) הקשורים למחלות של הגיל המבוגר (late onset), כדוגמת נשאות שינויים בגנים המעלים סיכוי לסרטן בגיל המבוגר כמו BRCA1/2, MLH1, MSH2/6.
- בהורים ידווחו כל השינויים השניוניים, אלא אם כן הם ביקשו שלא לקבל דיווח על כך.
- ככלל, לא ידווחו בהורים שינויים אקראיים (incidental).
- האיגוד ממליץ שלא לדווח על שינויים בגנים שטרם נקשרו באופן מובהק לביטוי קליני ידוע באדם.

## ייעוץ לאחר הבדיקה ומסירת התוצאות

- תוצאות הבדיקה צריכות להימסר בייעוץ גנטי, באחריות הגנטיקאי/ת שהחתיים על טופס ההסכמה לבדיקה.
  - למרות האמור לעיל, במקרה של תוצאת אקסום תקינה, ייעוץ גנטי חוזר יינתן על פי שיקול דעתו של הגנטיקאי/ת שהחתיים על טופס ההסכמה לבדיקה.
  - יש לכלול הסבר כי התוצאות, הפרשנות שלהן והייעוץ הגנטי מתבססים על ידע הקיים בעת הבדיקה. במידה ומתגלים ממצאים חריגים במהלך ההיריון יש לשוב לאנליזה חוזרת.
  - לאחר הלידה ולאורך זמן צפויים להתרחש שינויים בידע ובהבנה באשר לשינויים ברצף ומשמעותם. יש לכלול הסבר המתייחס לצורך להתעדכן מעת לעת, במהלך ההיריון ובטרם כל היריון עתידי, כולל אפשרות לניתוח חוזר של התוצאות.
  - היוזמה והדרישה לניתוח חוזר של התוצאות היא באחריות ההורים.
- נייר עמדה זה משקף את המידע הקיים בעת כתיבתו (2024). לנוכח קצב החידושים בתחום, נייר עמדה זה יצטרך לעבור תיקונים ועדכונים מעת לעת. לנוכח העלות הגבוהה של הבדיקות, ולצורך יישומן באופן הוגן ושוויוני, יש לפעול להכללת הבדיקות, באינדיקציות המתאימות, במסגרת סל הבריאות.

**ספרות:**

1. Best, S., et al., Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn*, 2017.
2. Lord, J., et al., Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet*, 2019. 393(10173): p. 747-757.
3. Petrovski, S., et al., Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet*, 2019. 393(10173): p. 758-767.
4. Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2022 May;42(6):662-685.
5. Vaknin N, Azoulay N, Tsur E, Tripolszki K, Urzi A, Rolfs A, Bauer P, Achiron R, Lipitz S, Goldberg Y, Berger R, Shohat M. High rate of abnormal findings in Prenatal Exome Trio in low risk pregnancies and apparently normal fetuses. *Prenat Diagn*. 2022 May;42(6):725-735.
6. Levy M, Lifshitz S, Goldenberg-Fumanov M, Bazak L, Goldstein RJ, Hamiel U, Berger R, Lipitz S, Maya I, Shohat M. Exome sequencing in every pregnancy? Results of trio exome sequencing in structurally normal fetuses. *Prenat Diagn*. 2024 May 12. doi: 10.1002/pd.6585. Epub ahead of print. PMID: 38735835.
7. Gao Z, Zhu X, Ren H, Wang Y, Hua C, Kong X. Prenatal exome sequencing for morphologically normal fetus: Should we be doing it? *Prenat Diagn*. 2024 Jun 11. doi: 10.1002/pd.6624. Epub ahead of print. PMID: 38862389.
8. ISPD, Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the use of genome-wide sequencing for fetal diagnosis. *Prenat Diagn*, 2018. 38(1): p. 6-9.
9. Monaghan, K.G., et al., The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*, 2020.
10. Human Phenotype Ontology (HPO). Available from: <https://hpo.jax.org/app/>.
11. Chandler N, Holder-Espinasse M, Mone F. The Challenges of Performing Exome Sequencing in Structurally Normal Fetuses. *Prenat Diagn*. 2024 Oct 11. doi: 10.1002/pd.6687. Epub ahead of print. PMID: 39394633.
12. Richards, S., et al., Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015. 17(5): p. 405-24.



המכון לאיכות  
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל  
המכון לאיכות ברפואה