# ההסתדרות הרפואית בישראל – הר"י
# איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל

**נייר עמדה**

**בדיקת דנ"א עוברי בדם האם לאיתור הפרעות מספריות בכרומוזומים 2018**

**Noninvasive Prenatal Screening (NIPS)**

נייר עמדה זה מחליף נייר עמדה קודם מ- 2015

**הקדמה:**

בדיקת הדנ"א העוברי בדם האם (להלן NIPS) הינה בדיקת סקר שנועדה להעריך את הסיכון להפרעות השכיחות במספר הכרומוזומים בעובר ואשר נמצאת בשימוש קליני משנת 2011. איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל תומך ביישום בדיקת סקר זו באופן המתואר בנייר עמדה זה.

יודגש כי נייר עמדה זה מתייחס לאפשרות להחליף את בדיקות הסקר הביוכימיות הקיימות לתסמונת דאון (טריזומיה 21) ולתסמונת אדוארדס (טריזומיה 18) בבדיקת NIPS היעילה והמדויקת יותר. למטופלות המעוניינות באבחון טווח רחב יותר של מחלות ותסמונות גנטיות יוסבר כי בבדיקות פולשניות (דגימת סיסי שלייה או דיקור מי שפיר) ניתן להרחיב את הבירור לכלול גם את בדיקת השבב הציטוגנטי (CMA) ובדיקות מולקולריות נוספות כגון פאנלים של גנים ייחודיים, וכן ריצוף כלל אקסומי וגנומי.

**על מה מבוססת הבדיקה?**

בתהליך הרס ובניית תאים משתחררים לזרם הדם מקטעים קצרים של DNA חופשי (cell free DNA – cfDNA). במהלך ההיריון, במנגנון דומה, משתחררים לדם האם מקטעי DNA חופשי שמקורם בשלייה. החל מהשבוע ה-10 להריון ה- DNA החופשי ממקור עוברי מהווה כ- 10% (טווח 2%-20%) מה- DNA החופשי בדם האם. כאשר העובר בעל הרכב כרומוזומלי תקין, נשמר יחס קבוע בין כמות המקטעים מכל כרומוזום. אולם כאשר יש לעובר הפרעה במספר הכרומוזומים, היחס הקבוע משתנה. לדוגמא אם העובר לוקה בטריזומיה 21 ישתחררו לדם האם יותר מקטעים עובריים מכרומוזום 21. בדיקות NIPS מבוססות על היכולת לזהות הבדלים אלה בשיטות שונות. בשלב זה אין לאיגוד הגנטיקאים העדפה לשיטה

זו או אחרת ובלבד שתעמוד בקריטריונים לדיווח כמפורט בהמשך. הנתונים העדכניים מצביעים כי לבדיקת NIPS רגישות גבוהה בזיהוי ההפרעות הכרומוזומליות השכיחות: טריזומיה 21 (מעל 99%), טריזומיה 18 (כ- 97%) וטריזומיה 13 (99%). לבדיקה סגוליות גבוהה ושיעור כוזב חיובי נמוך (< 1%) בכל אוכלוסית הנבדקות (**Gil et al 2017**).
כושר הניבוי החיובי (positive predictive value, PPV) של בדיקות NIPS להפרעות הכרומוזומליות השכיחות (טריזומיה בכרומוזומים 21, 18, 13) הנו גבוה משמעותית מאשר זה של בדיקות הסקר הקיימות (כגון הסקר המשולב בשליש הראשון והשני).
לדוגמה, לבדיקות הסקר השגרתיות PPV של 3%-4% בניבוי תסמונת דאון לעומת בדיקת NIPS שלה יש PPV של >90% באוכלוסיות שבסיכון גבוה ואפילו באוכלוסייה בסיכון ממוצע ה- PPV נע בין 45% ל- 80% (**Bianchi et al 2014 , Norton et al 2015**).
בדיקת NIPS יכולה גם לגלות ברגישות של מעל 95%, את הפרעות השכיחות בכרומוזומי המין (כגון תסמונת טרנר ותסמונת קליינפלטר) אולם זה כרוך בשיעור גבוה יותר של תוצאות כוזבות חיובית ו- PPV נמוך יחסית לטריזומיות השכיחות.
יש להדגיש כי בדיקת NIPS אינה בדיקה אבחנתית המחליפה את בדיקת סיסי השליה או את דיקור מי השפיר אלא בדיקת **סקר** מצוינת. לכן, גם אם מתקבלת תשובה חריגה, העובר יכול להיות תקין. לפיכך, בכל מקרה של תוצאה חריגה בבדיקת NIPS, יש לאמת זאת בבדיקה אבחנתית (מי שפיר או סיסי שליה). בבדיקות פולשניות ניתן להרחיב את הבירור לכלול גם את בדיקת השבב הציטוגנטי (CMA) וכן בדיקות מולקולריות נוספות כגון פאנלים של גנים ייחודיים, וכן ריצוף אקסומי וגנומי.

**<u>האם בדיקת NIPS יכולה להחליף את בדיקות הסקר הקיימות?</u>**

הניסיון שהצטבר בעולם הראה כי בדיקת NIPS היא בעלת רגישות וסגוליות גבוהים יותר משמעותית מאשר הסקר המשולב לגילוי תסמונת דאון הנהוג בארץ. הקולג' האמריקני לגנטיקה קלינית ולגנומיקה (ACMG) קובע כי NIPS היא בדיקת הסקר הטובה ביותר לאיתור הטריזומיות השכיחות בכרומוזומים 21, 18 ו- 13 (**Gregg et al 2016**). בשנה האחרונה (2017-2018) נכנסה בדיקת NIPS, או עומדת להיכנס בקרוב, לשימוש שגרתי במספר מדינות מערב אירופה: בבלגיה ובהולנד נכנסה בדיקת NIPS לשימוש *כבדיקת סקר ראשונית* <u>במקום</u> הסקר המשולב בשליש הראשון. במדינות אחרות נכנסה הבדיקה *במודל עוקב*, כלומר רק לנשים שזוהו בסיכון מוגבר על פי הסקר המשולב בשליש הראשון (למשל באנגליה לנשים עם סיכון >1:150, ובצרפת לנשים עם סיכון >1:1000) (**EUnetHTA 2018**). מחקר אירופאי רחב היקף שבחן מודלים שונים ליישום בדיקת NIPS מצא כי הרגישות והסגוליות הגבוהות ביותר לטריזומיות השכיחות הושגו במודל של NIPS כבדיקת סקר ראשונית לעומת כל מודל אחר (**EUnetHTA 2018**).

**לפיכך, האיגוד ממליץ על בדיקת NIPS כבדיקת סקר ראשונית לטריזומיות השכיחות, במקום הסקרים הביוכימיים הקיימים לחישוב סיכון לתסמונת דאון.**
הסבר מפורט לשיקולי האיגוד מופיע בנספח 2.

לדעת האיגוד, לאחר הכנסת NIPS כבדיקת סקר ראשונית, ניתן יהיה לוותר לחלוטין על הסקר הביוכימי בשליש הראשון (PAPP-A ו- Free beta HCG), כיוון שלסמנים אלה אין ערך משמעותי בהערכת הסיכון לסיבוכי הריון (**Tan et al, 2018**). כמו כן, ניתן יהיה לוותר על הסמנים הביוכימיים בשליש השני להריון ובכלל זה על בדיקת החלבון העוברי (AFP) כיוון שלבדיקה זו כושר ניבוי (PPV) נמוך בחיזוי מומים פתוחים בעובר ובשל העובדה כי בדיקת אולטרה-סאונד יעילה יותר לאיתור מומים אלה ( **Norem et al 2005, Roman et al, 2015**).

**<u>כיצד ניתן לשלב את בדיקת NIPS בניהול מעקב הריון?</u>**

מקרים של שקיפות עורפית של 3 מ"מ ומעלה ומקרים בהם זוהו מומים בעובר אינם מתאימים לבדיקת NIPS ויש להפנותם לייעוץ גנטי. כמו כן, נשים אשר מיועדות ממילא לבצע בדיקות סיסי שלייה או דיקור מי שפיר מסיבות אחרות (כגון על רקע מומים שאובחנו, נשאות למחלות גנטיות וכו') לא צריכות לבצע בדיקת NIPS.
את בדיקת NIPS ניתן לבצע החל משבוע 10 להריון לכל הנשים בהריון יחיד או תאומים, גם ללא גורמי סיכון.
כמו כן, בדיקת NIPS, מתאימה למטופלות עם סיכון מוגבר להפרעות כרומוזומליות כגון:

- גיל 35 ומעלה.
- סמנים "רכים" באולטרה-סאונד המחשידים להפרעה כרומוזומלית הנבדקת ב-NIPS
- עבר אישי או משפחתי של הפרעות כרומוזומליות הניתנות לאבחון בבדיקת NIPS
- בדיקת סקר בשליש ראשון או שני המצביעה על סיכון מוגבר להפרעה כרומוזומלית (מהסוגים הנבדקים בבדיקת NIPS).
- אחד ההורים נשא של טרנסלוקציה רוברטסונית המערבת כרומוזומים 13 או 21.

תוצאת NIPS תקינה בקבוצת נשים עם גורמי הסיכון הנ"ל מבטלת את הסיכון המוגבר להפרעה כרומוזומלית מספריות שכיחות. יתר על כן, במידה ונערכה בדיקת NIPS שתוצאותיה תקינות, אין צורך להפנות את המטופלת לבדיקות הסקר השגרתיות (סקר ביוכימי שליש ראשון או שני) להערכת הסיכון להפרעות כרומוזומליות.

**<u>פאנלים מורחבים של NIPS הכוללים תסמונות חסר תת מיקרוסקופי וטריזומיות נדירות</u>**

חלק מהחברות מציעות במסגרת NIPS גם בדיקות לקבוצה מצומצמת של תסמונות חסר תת מיקרוסקופי (כגון תסמונת חסר velocardiofacial syndrome -22q11.2, חסר בכרומוזום Prader Willi/Angelman 15q11.2-13 ואחרים). בשלב זה אין די מידע בספרות הרפואית לגבי הרגישות והסגוליות של בדיקות אלה. יתר על כן, לנוכח נדירותן של תסמונות אלה - כושר הניבוי החיובי של הבדיקות (PPV) צפוי להיות נמוך מאד כך שמרבית התוצאות החיוביות צפויות להיות "כוזב חיובי" (**Yaron et al. 2015**). יש לידע את המטופלות כי בדיקת הבחירה לאיתור שינויים כרומוזומליים מזעריים (copy number variants) בעובר הינה ע"י בדיקת השבב הציטוגנטי (chromosomal microarray, CMA) בבדיקה פולשנית (סיסי שליה או מי שפיר) (**Gregg et al 2016**). חלק מהחברות מציעות לבצע סריקה לזיהוי שינויים מספריים בכרומוזומים מסוימים (טריזומיה 9, 16, ו- 22) או בכל הכרומוזומים לאיתור טריזומיות נדירות (rare autosomal trisomies, RATs) וכן סריקה כלל גנומית לזיהוי שינויים כרומוזומליים מזעריים (copy number variants). בעת הזו, האיגוד אינו ממליץ על פאנלים מורחבים עד שיצטברו מספיק נתונים.

**<u>מתן הסבר לפני הבדיקה:</u>**

יש לתת הסבר מתועד לפני הבדיקה תוך <u>הדגשת מגבלותיה</u>. הסבר יינתן על ידי כל מי שמורשה על פי חוק ויכלול את כל הסעיפים המובאים בנספח 1.

בכל מקרה של סיכון גבוה למחלה גנטית או הפרעה שאינה מתגלה בבדיקת NIPS, יש להפנות לייעוץ גנטי לפני הבדיקה על פי ההנחיות הקיימות (חוזר מנהל רפואה 3/2017).

**<u>מסירת התוצאה:</u>**

על המעבדה המבצעת לכלול מידע על רגישות הבדיקה, שיעור הכוזב החיובי והשלילי ושיעור המקטע העוברי (Fetal fraction). במקרים של תוצאה חיובית יש לדווח גם על PPV.

הסבר על התוצאה יימסר בכתב בשפה העברית.

- **תוצאה תקינה** תימסר לאישה על ידי מי שהוסמך לכך על פי חוק מידע גנטי (סעיף 10ג) (רופא גנטיקאי, גנטיקאי קליני, יועץ גנטי, רופא מומחה בתחום מומחיותו כגון רופא הנשים המטפל בהריון).
- **תוצאה לא תקינה** – תימסר לאישה ולרופא המטפל והיא תופנה לייעוץ גנטי בהקדם. יש להמליץ על אימות הממצאים באמצעות בדיקה פולשנית (סיסי שליה או מי שפיר).
- במקרה ולא התקבלה תשובה (no call/no result) <u>מומלץ</u> להפנות לייעוץ גנטי בשל דיווחים על סיכון מוגבר להפרעות כרומוזומליות בקבוצה זו **(Norton et al, 2015).**

- בנוכחות שתי הפרעות כרומוזומליות ויותר, עולה חשד לממאירות אצל הנבדקת (**Aman et al, 2015**). מצב זה מצריך התייחסות פרטנית וזהירה במסגרת ייעוץ גנטי.

**לנוכח קצב החידושים בתחום יש לבחון את נייר העמדה מעת לעת.**

**חברים:** ד"ר חגית בריס-פלדמן , פרופ' יובל ירון, ד"ר רחל מייקלסון-כהן, ד"ר מיכל פיינגולד, ד"ר אריה קויפמן, ד"ר עדי רכס.

אושר 24.10.2018

**נספח 1 מידע שצריך להיכלל בטופס ההסכמה לבדיקה:**

**יתרונות הבדיקה:**

- הבדיקה מזהה הריונות בסיכון להפרעות הכרומוזומליות המספריות השכיחות בלבד: תסמונת דאון (טריזומיה 21) תסמונת אדווארדס (טריזומיה 18) ותסמונת פטאו (טריזומיה 13) ובדרך כלל גם הפרעות במספר כרומוזומי המין (X-וY). בחלק מהבדיקות ניתן לגלות גם תסמונות חסר תת מיקרוסקופיים בודדים וטריזומיות נדירות.
- בהשוואה לבדיקות סקר אחרות, ל- NIPS רגישות גבוהה מאד, ושיעורים נמוכים של תוצאות כוזבות חיוביות וכוזבות שליליות וכושר ניבוי חיובי (PPV) גבוה.

**מגבלות הבדיקה:**

- זו בדיקת סקר עם אמינות גבוהה אך היא אינה נחשבת אבחנתית:
אם התוצאה מצביעה שאין סיכון מוגבר להפרעה כרומוזומלית ייתכן כי העובר בכל זאת לוקה בהפרעה כזו (תוצאה כוזבת שלילית false negative). אם התוצאה מצביעה שיש סיכון מוגבר להפרעה כרומוזומלית ייתכן כי העובר אינו לוקה בהפרעה כזו. (תוצאה כוזבת חיובית false positive).
- אם מתקבלת תוצאה המצביעה על סיכון מוגבר יש להמליץ על בדיקה אבחנתית פולשנית (דגימת סיסי שליה או דיקור מי שפיר) כדי לאשר את החשד.
- יש מקרים בהם לא תתקבל תשובה (no call/no result) יתכן מסיבות טכניות (כגון כמות בלתי מספקת של DNA ממקור עוברי). על רקע דיווחים כי בקבוצת הנשים עם כשל טכני יש שיעור מוגבר של הפרעות כרומוזומליות יש להפנותן לייעוץ גנטי.
- תוצאות הבדיקה, במיוחד נוכחות שתי הפרעות כרומוזומליות ויותר, עלול להעלות חשד לממאירות אצל הנבדקת. מצב זה מצריך התייחסות פרטנית במסגרת ייעוץ גנטי.
- הבדיקה אינה מגלה את כלל הליקויים כרומוזומליים האפשריים: הבדיקה אינה מגלה שינויים מבניים (טרנסלוקציות או אינורסיות), או ליקויים כרומוזומליים תת מיקרוסקופים המתגלים בבדיקת השבב הציטוגנטי מדגימת העובר הניטלת בבדיקה פולשנית. הבדיקה גם אינה מזהה מחלות או תסמונות גנטיות הנובעות ממוטציות בגנים בודדים.
- למטופלות המעוניינות באבחון טווח רחב יותר של מחלות ותסמונות גנטיות יוסבר כי בבדיקות פולשניות (דגימת סיסי שלייה או דיקור מי שפיר) ניתן להרחיב את הבירור לכלול גם את בדיקת השבב הציטוגנטי (CMA) ובדיקות מולקולריות נוספות כגון פאנלים של גנים ייחודיים, וכן ריצוף כלל אקסומי וגנומי.
- במקרים בהם יש הצדקה רפואית לבצע בדיקה אבחנתית (סיסי שליה או מי שפיר) על רקע מומים בעובר, נשאות למחלה גנטית או לצורך בדיקת שבב ציטוגנטי - אין צורך לבצע גם בדיקת NIPS.

- אם יש חשד (על סמך בדיקות מעבדה, דימות, סיפור רקע אישי או משפחתי) להפרעות שאינן נבדקות ב- NIPS יש לקבל ייעוץ גנטי (על פי חוזר מנהל רפואה 3/2017).
- בדיקת NIPS פחות יעילה במצבים הבאים:
  - היריון רב עוברים (תאומים או שלישיה) למעט תאומים זהים שם הבדיקה יעילה.
  - היריון שהחל כהיריון תאומים ואחד נספג.
  - במצבים של מוזאיקה (רק חלק מתאי הגוף או השליה מכילים הפרעה כרומוזומלית).
  - מחובת המעבדה לפרט מצבים נוספים בהם יש לבדיקה מגבלות, כגון במקרים של תרומת ביצית, השתלת מוח עצם, קרבת משפחה בין ההורים וכו'.

**<u>נספח 2 הסבר מפורט לשיקולי האיגוד בהמלצה לבצע NIPS כבדיקת סקר ראשונית</u>**

אין ספק כיום כי בדיקת NIPS היא בדיקת הסקר הטובה ביותר לאיתור ההפרעות הכרומוזומליות השכיחות (טריזומיה21, 18 ו- 13). השאלה כיצד יש לשלב בדיקה זו במסגרת ניהול ההריון?

הנושא נבחן לאחרונה על ידי EUnetHTA - European Network for health Technology Assessment במסמך שפורסם בפברואר 2018. מטרת המסמך היתה להעריך את האפקטיביות היחסית והבטיחות של NIPS במספר מודלים אפשריים:

1. כבדיקת סקר ראשונית (במקום סקר משולב בשליש הראשון).
2. כחלק מסקר שליש ראשון (החלפת הסקר הביוכימי בלבד).
3. כסקר שניוני לאחר סקר שליש ראשון עבור האוכלוסייה בסיכון גבוה (>1:300).
4. כתוספת לסקר שליש ראשון עבור האוכלוסייה בסיכון גבוה ובינוני (>1:1000).
5. כתחליף לבדיקה פולשנית.

היעילות של שיטות הסקר נבחנה לאור המשתנים הבאים (רגישות , סגוליות, ערך ניבוי חיובי (PPV) וערך ניבוי שלילי (NPV), וכן הפחתת של בדיקות פולשניות לא נחוצות, לידת של פרטים הלוקים בהפרעות כרומוזומליות לא מאובחנות, שיעור ההפלות העצמוניות או לידות מת, והפלות הקשורות לבדיקות פולשניות. שיעורי תוצאות כוזבות חיוביות (FP) וכוזבות שליליות (FN) וכשל טכני / no result. נסרקו 1654 פרסומים ולאחר תהליך סינון ומיון המחקר בוסס על 41 פרסומים. על פי Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) - איכות המחקרים עליהם התבססה העבודה הייתה ברמה בינונית לגבי טריזומיה 21, וברמה נמוכה לגבי טריזומיה 13 ו- 18. ההשוואה נערכה אל מול בדיקת סקר בשליש הראשון (FCT) במודל הדמיה הכולל אוכלוסייה של 100,000 נשים (ראה איורים 1 - 4):

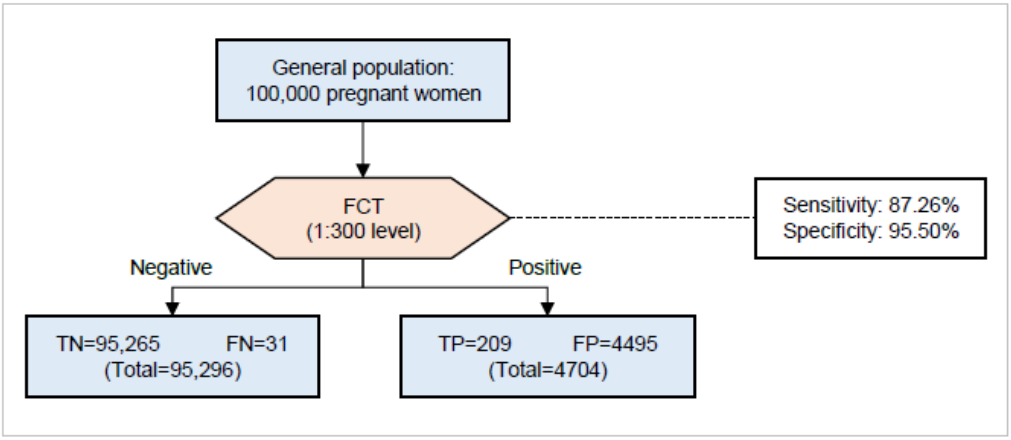
**<u>מסקנות:</u>**

כל המודלים המשלבים NIPS מביאים להקטנה משמעותית בבדיקות פולשניות אך המודל של NIPS כבדיקה ראשונית מוביל לשיעור הגילוי הגבוה ביותר.

| מודל | בדיקות NIPS | בדיקות פולשניות | רגישות | כוזב שלילי |
|---|---|---|---|---|
| **סקר שליש ראשון בלבד** | 0 | 4,704 | 87% | 31 |
| **NIPS לסיכון >1:300** | 4,704 | 210 | 86.60% | 32 |
| **NIPS לסיכון >1:1000** | 13,223 | 231 | 92.50% | 18 |
| **NIPS לכולם** | 100,000 | 288 | 99.24% | 2 |

מסיבות אלה האיגוד ממליץ על NIPS כסקר ראשוני . עם זאת, האיגוד מכיר בעובדה שתתכן תקופת ביניים בה NIPS יופעל כסקר שניוני. במקרה כזה, האיגוד ממליץ על בדיקת NIPS לנשים עם סיכון העולה על 1:1000 על פי סקר שליש ראשון, ודיון חוזר שנה לאחר תחילת היישום"

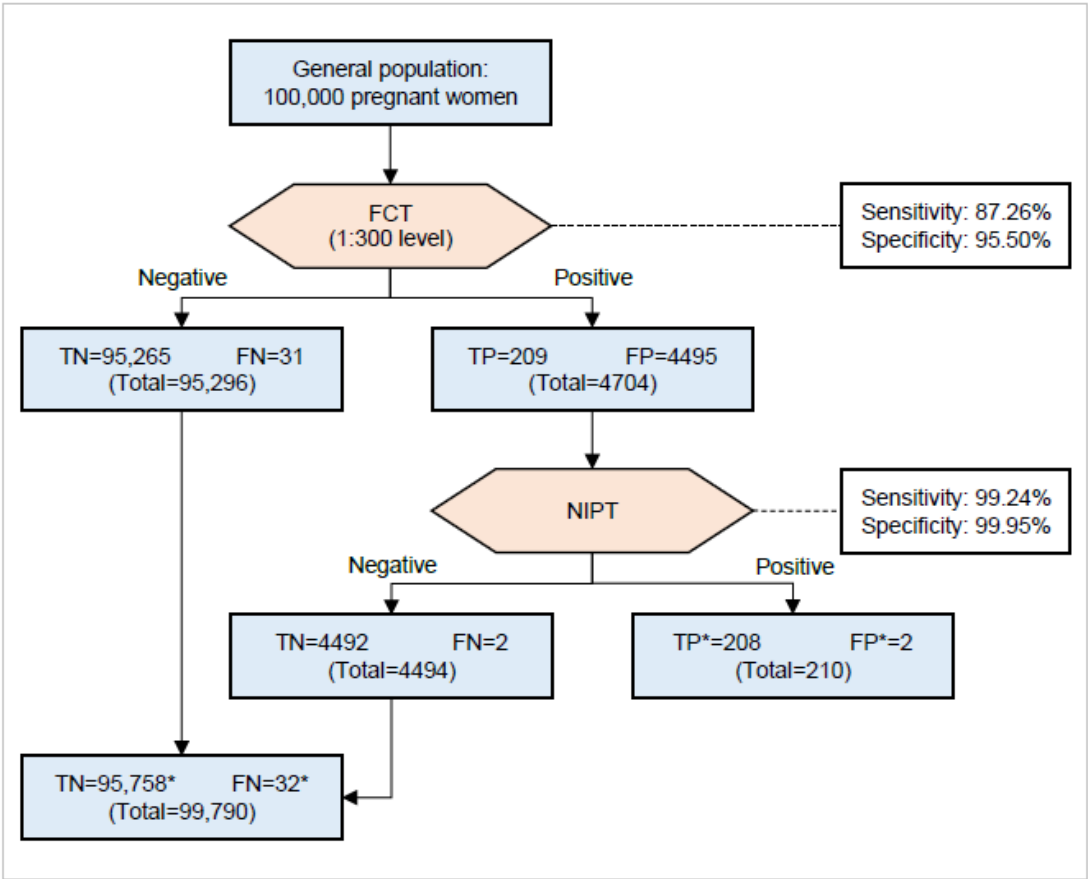
איור 1: סקר משולב בשליש הראשון:




**Abbreviations:** FCT=first-trimester combined testing; FN=false negatives; FP=false positives; NIPT=noninvasive prenatal testing; TN=true negatives; TP=true positives.

- 0 בדיקות NIPS
- 4704 דיקורי מי שפיר
- שיעור גילוי של 87%
- 31 מקרי false negative

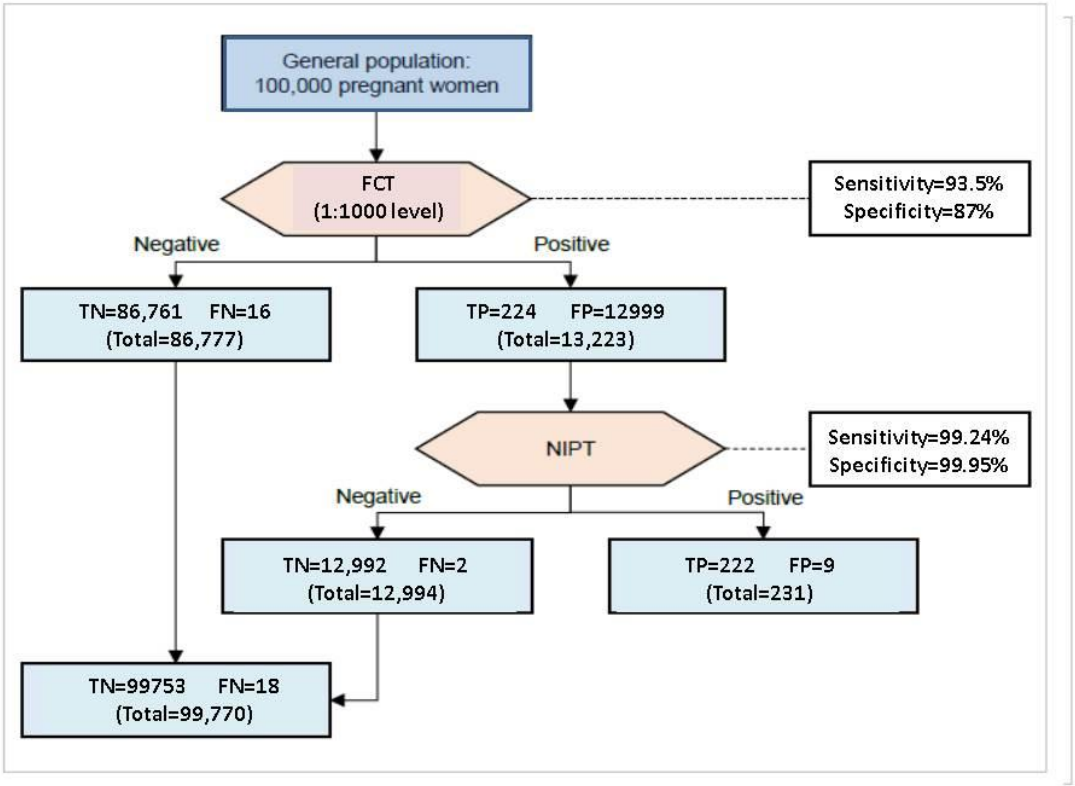
איור 2: NIPS כסקר שניוני לאחר סקר שליש ראשון לאוכלוסייה בסיכון גבוה (<1:300).




**Abbreviations:** FCT=first-trimester combined testing; FN=false negatives; FP=false positives; NIPT=noninvasive prenatal testing; TN=true negatives; TP=true positives.

- 4704 בדיקות NIPS
- 210 דיקורי מי שפיר
- שיעור גילוי של 86.6%
- 32 מקרי false negative

איור 3: NIPS כסקר שניוני לאחר סקר שליש ראשון לאוכלוסייה בסיכון גבוה ובינוני (1:1000<).




---

באדיבות Prof. Howard Cuckle

- 13,223 בדיקות NIPT
- 231 דיקורי מי שפיר
- שיעור גילוי של 92.5%
- 18 מקרי false negative

איור 4: NIPS כסקר ראשוני

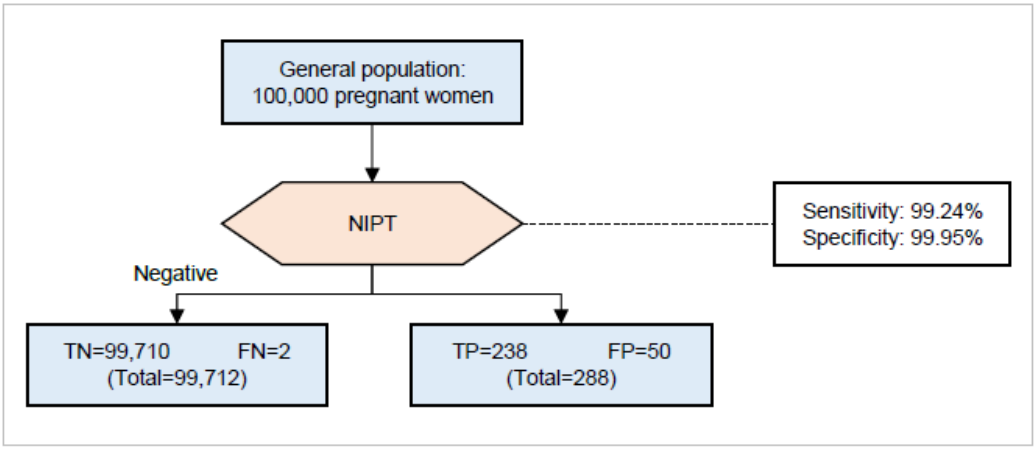



**Figure 16: Diagnostic test results in a hypothetical scenario of NIPT only**

**Abbreviations:** FN=false negatives; FP=false positives; NIPT=noninvasive prenatal testing; TN=true negatives; TP=true positives.

- 288 דיקורי מי שפיר
- שיעור גילוי של 99.24%
- 2 מקרי false negative

**ספרות:**


- Aman F et al. Presymptomatic Identification of Cancers in Pregnant Women During Noninvasive Prenatal Testing. JAMA Oncol. 2015 Sep 1;1(6):814-9
- Bianchi DW et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. N Engl J Med. 2014 Aug 7;371(6):578.
- Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics , Obstet Gynecol. 2012 Dec;120(6):1532-4.
- Devers PL et al. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2013 Jun;22(3):291-5.
- EUnetHTA. Screening for fetal trisomies 21, 18 and 13 by NIPT. Project ID: OTCA03. Version 1.5, 23rd February 2018 https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/OTCA03_Screening-of-fetal-trisomies-21-18-and-13-by-noninvasive-prenatal-testing_V1.5.pdf
- Gil MM, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Sep;50(3):302-314.
- Gregg et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med 2016
- ISPD – Position statement from the Aneuploidy screening committee on behalf of the board of the international society for prenatal diagnosis, April,2013.
- Norem et al. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. Obstet Gynecol. 2005 Oct;106(4):747-52
- Norton ME et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1589-97.

- Roman AS, Gupta S, Fox NS, et al. Is MSAFP still a useful test for detecting open neural tube defects and ventral wall defects in the era of first-trimester and early second-trimester fetal anatomical ultrasounds? Fetal Diagn Ther 2015;37:206–10.
- Tan et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. Ultrasound Obstet Gynecol 2018;51:743-750.
- Yaron et al. Current Status of Testing for Microdeletion Syndromes and Rare Autosomal Trisomies Using Cell-Free DNA Technology. Obstet Gynecol. 2015 Nov;126(5):1095-9.
- חוזר מנהל רפואה 3/2017 "ייעוץ גנטי לשם אבחון מחלות או מומים בעובר לקראת הריון או במהלכו" (22/2/2017).
- חוזר מנהל רפואה 25/2013 "בדיקות סקר לגילוי נשים בסיכון לנשיאת עובר עם תסמונת דאון" (29/7/2013)

חוק מידע גנטי 2001