



CONSENSUS STATEMENT

Update Pernyataan Konsensus ISUOG tentang pengaruh pemeriksaan cfDNA aneuploidy testing terhadap kebijakan skrining dan praktek ultrasonografi prenatal

Penggunaan secara luas teknik-teknik dengan basis DNA janin bebas dari sel / fetal cell-free DNA (cfDNA) untuk skrining trisomy 21 dan aneuploidi lainnya telah memperluas jangkauan pemeriksaan prenatal yang dapat diberikan dalam beberapa tahun terakhir. Tes cfDNA dengan cepat telah menjadi bagian dari perawatan prenatal, sehingga mengubah pendekatan tradisional terhadap skrining dan diagnosis prenatal. Namun, meskipun berbagai teknik cfDNA adalah sangat efisien, peranan dan performa mereka harus dipertimbangkan bersama dan dalam kombinasi dengan modalitas-modalitas skrining lainnya. Peranan ultrasonografi prenatal khususnya, perlu dinilai kembali bersama dengan pemeriksaan cfDNA yang semakin luas tersedia.

Penting untuk ditekankan bahwa tujuan utama dari skrining prenatal adalah menyediakan informasi akurat yang akan menjadi fasilitasi perawatan antenatal yang optimal, dengan outcome yang terbaik yang dimungkinkan bagi ibu dan janin. Pasien harus diinformasikan tentang prevalensi dan manifestasi klinik kondisi / penyakit yang diperiksa dan tentang performa skrining prenatal (tingkat deteksi / detection rate, positif palsu / false-positive rate, positive predictive value dalam populasi umum, tingkat kegagalan / failure rate) oleh profesional kesehatan yang terlatih, yang memungkinkan mereka memilih keputusan berdasarkan informasi. Adalah pilihan dari orangtua untuk menjalani prosedur tersebut, dan apa yang diharapkan oleh mereka harus ditentukan dan dihormati.

Pernyataan konsensus ini adalah suatu versi revisi dan pembaruan / update dari publikasi pernyataan konsensus ISUOG sebelumnya tentang pengaruh dari pemeriksaan prenatal non-invasif / non-invasive prenatal testing (NIPT) pada praktek ultrasonografi prenatal¹; update akan dipublikasikan secara reguler.

- Semua pasien harus pertama kali dianjurkan suatu scan ultrasound trimester pertama sesuai dengan panduan ISUOG², terlepas dari keinginan mereka untuk menjalani pemeriksaan cfDNA.

- Jika pasien memiliki hasil tes cfDNA negatif, ketebalan lapisan nuchal / nuchal translucency (NT) harus tetap diukur dan dilaporkan sebagai nilai mentah / raw value dan persentil / centile. Manajemen peningkatan ketebalan NT dengan hasil tes

cfDNA yang normal saat ini adalah sesuai dengan panduan lokal. Namun, tidak diperlukan perhitungan komputer untuk estimasi risiko trisomy 21, 18 dan 13 berdasarkan pengukuran NT dan biokimia maternal pada wanita yang diketahui memiliki hasil cfDNA normal. Demikian pula, soft markers untuk trisomy 21 tidak harus dinilai pada wanita dengan hasil cfDNA yang normal karena adanya false-positive rate yang tinggi dan positive predictive value yang buruk.

- Jika pasien tidak diperiksa cfDNA, konseling pre-test adalah penting. Berbagai pilihan mengenai skrining dan tes untuk trisomy 21, dan pada kasus yang lebih jarang, trisomy 18 dan 13, harus dijelaskan dengan baik, termasuk informasi tentang performa test, potensial efek yang tidak diharapkan, serta kelebihan dan kekurangan setiap pilihan. Sesudah suatu scan trimester pertama yang normal, sesuai definisi dari panduan ISUOG², ada tiga pilihan yang mungkin dipertimbangkan bagi pasien yang ingin menjalani pemeriksaan risiko / risk assessment lebih lanjut :

- (1) Strategi skrining berdasarkan kalkulasi risiko individual dari usia ibu dan pengukuran NT dan/atau marker serum maternal dan/atau marker ultrasound lainnya pada trimester pertama (definisi konvensional ukuran panjang kepala-bokong / crown-rump length 45-84 mm). Melanjutkan skrining tersebut, pasien dapat dianjurkan pilihan, sesuai dengan perhitungan risiko individual mereka, untuk tidak melakukan tes lanjutan, melakukan tes cfDNA, atau melakukan tes invasif. Batasan / cut-off untuk menentukan kelompok antara dua tingkat risiko rendah / tinggi (low / high risk) atau tiga tingkat risiko rendah / sedang / tinggi (low / intermediate / high risk) harus ditentukan menurut basis lokal / nasional dan akan dipengaruhi oleh prioritas kesehatan masyarakat dan sumber daya yang tersedia. Mengajukan tes cfDNA harus selalu diimbangi dengan menjelaskan potensial dan risiko untuk pemeriksaan karyotyping konvensional, dengan atau tanpa analisis microarray, sebagai lanjutan dari pengambilan sampel secara invasif. Lebih penting yaitu peranan pemeriksaan cfDNA sebagai suatu alternatif terhadap pemeriksaan invasif standard pada wanita yang dipertimbangkan sebagai memiliki risiko sangat tinggi sesudah pemeriksaan skrining kombinasi /

combined screening (>1:10) tetapi tanpa anomali ultrasound, harus dievaluasi pada studi-studi prospektif lanjutan. Opini ahli saat ini menganjurkan bahwa pemeriksaan cfDNA tidak menjadi pengganti pemeriksaan invasif rutin pada kelompok ini, berdasarkan fakta bahwa, pada populasi ini, hanya 70% dari abnormalitas kromosom adalah trisomy 21, 18 atau 13, dan analisis kromosom microarray, jika dianjurkan, dapat mendeteksi lebih banyak anomali-anomali tambahan lainnya.

(2) Pemeriksaan cfDNA sebagai pemeriksaan skrining lini pertama / first-line screening test.

Sebagian besar panduan saat ini menganjurkan pemeriksaan cfDNA hanya untuk populasi risiko tinggi atau menengah / high- or intermediate- risk, dengan adanya data yang komprehensif. Pengalaman pada populasi risiko rendah / low-risk semakin banyak, dan menjadi konfirmasi tingkat deteksi yang tinggi yang dipublikasikan pada populasi risiko tinggi. Namun, pemeriksaan pada wanita-wanita risiko rendah mungkin dapat mempengaruhi kualitas konseling sebelum pemeriksaan / pretest counseling maupun pemeriksaan skrining ultrasound selanjutnya. Secara khusus, pemeriksaan cfDNA seharusnya tidak menggantikan pemeriksaan ultrasound trimester pertama dan tidak dianjurkan bila terdapat deteksi anomali ultrasound atau peningkatan NT yang jelas. Menggunakan cfDNA pada pasien-pasien risiko rendah mungkin dapat dianjurkan sebagai pilihan yang tersedia luas, hanya bila tersedia data lebih lanjut serta biaya / cost pemeriksaan cfDNA yang lebih murah.

(3) Tes invasif menurut pilihan / preferensi pasien atau latar belakang risiko (usia maternal, riwayat sebelumnya, anomali ultrasound janin) dengan tanpa risk calculation individual lebih lanjut.

Suatu tes invasif mungkin dibahas pada situasi saat ini dengan laporan penurunan risiko berbagai prosedur invasif^{3,4}, serta peningkatan resolusi sitogenetika / cytogenetics yang dihasilkan oleh teknik-teknik microarray. Meskipun demikian, biaya untuk pilihan ini umumnya tidak ditanggung oleh sebagian besar polis asuransi nasional dan seharusnya tidak direkomendasikan di luar konteks penelitian trial klinik dan sampai adanya publikasi data peer-reviewed dan studi-studi validasi yang cukup.

- Hasil tes cfDNA harus selalu diinterpretasikan dan dijelaskan secara individual berhubungan dengan risiko *a-priori* dan fraksi janin / fetal fractions.
- Pada keadaan terdapat suatu anomali struktural janin, indikasi untuk karyotyping dan/atau pemeriksaan microarray tidak boleh dimodifikasi dengan adanya hasil pemeriksaan cfDNA sebelumnya yang normal.
- Pada kasus kegagalan pemeriksaan cfDNA, pasien harus diinformasikan tentang peningkatan risiko anomali serta strategi-strategi skrining dan testing alternatif.
- Pemeriksaan cfDNA adalah bukan diagnostik, dan diperlukan pemeriksaan invasif konfirmasi jika didapatkan hasil abnormal. Jika terdapat ketidaksesuaian / discordance antara suatu hasil tes cfDNA abnormal dengan suatu pemeriksaan ultrasound yang normal, amniocentesis lebih perlu dilakukan daripada chorionic villous sampling.

- Akurasi pemeriksaan cfDNA pada kehamilan kembar harus diinvestigasi lebih lanjut.
- Berbagai variasi pada performa tes cfDNA dari penyedia jasa / provider yang berbeda-beda harus diinvestigasi lebih lanjut.
- Secara teknis semakin memungkinkan / feasible untuk memeriksa secara non-invasif, bukan hanya kondisi trisomy, namun juga berbagai sindrom genetik lainnya. Para penyedia pelayanan kesehatan dan pasien harus memahami performa tes-tes tersebut, karena melakukan tes secara multipel dapat meningkatkan false-positive rate dan tingkat kegagalan / failure rate keseluruhan. Tingkat deteksi / detection rate untuk kondisi microdeletion masih harus ditentukan, dan sebagian besar panduan nasional saat ini belum mendukung pemeriksaan microdeletion dengan cfDNA. Pemeriksaan microdeletion juga memunculkan isu yang kompleks dalam hal konseling pretest dan post-test.
- Studi-studi prospektif, dengan dukungan pembiayaan publik, menilai efektifitas biaya / cost-effectiveness dari berbagai strategi skrining, harus dilakukan sebagai suatu hal yang dibutuhkan segera / a matter of urgency.

Kelompok penyusun / Writing group

L. J. Salomon¹, Z. Alfirevic², F. Audibert³, K. O. Kagan⁴, D. Paladini⁵, G. Yeo⁶ and N. Raine-Fenning⁷, sebagai bagian dari Komite Standar Klinik / Clinical Standards Committee ISUOG.

¹Department of Obstetrics and Fetal Medicine, H^opital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-H^opitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France, SFAP (Soci^{et}e Franc,aise d'Am^{el}ioration des Pratiques Echographique) and CFEF (College Franc,ais d'Echographie Foetale); ²Department for Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, UK; ³Department of Obstetrics and Gynaecology, CHU Sainte Justine, University of Montreal, Montreal, QC, Canada; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany; ⁵Fetal Medicine and Surgery Unit, Giannina Gaslini Institute, Genoa, Italy; ⁶Department of Maternal Fetal Medicine, Obstetric Ultrasound and Prenatal Diagnostic Unit, KK Women's and Children's Hospital, Singapore; ⁷Division of Obstetrics & Gynaecology, School of Clinical Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK.

Daftar pustaka

1. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N, on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 122–123.
2. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorgiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113.
3. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16–26.
4. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A: Danish Fetal Medicine Study Group. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 38–44.