

# NIPT nel percorso di Diagnosi Prenatale

Monza 17 marzo 2016

Dr.ssa Maria Verderio

CAM MONZA



## Raccomandazioni

- ▶ Il percorso per la diagnosi prenatale della sindrome di Down deve essere offerto a tutte le donne entro 13<sup>+6</sup> settimane. Se la donna si presenta al primo incontro a un'epoca che non consente l'offerta del test del primo trimestre, un test come il triplo test deve essere offerto in epoca più tarda (per esempio tra 15<sup>+0</sup> settimane e 20<sup>+0</sup> settimane).
- ▶ Per le donne che hanno scelto il test combinato – comprendente translucenza nucale, gonadotropina corionica umana (hCG), proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A) – questo deve essere eseguito tra 11<sup>+0</sup> settimane e 13<sup>+6</sup> settimane.
- ▶ La misurazione isolata della translucenza nucale non è raccomandata per individuare la sindrome di Down.



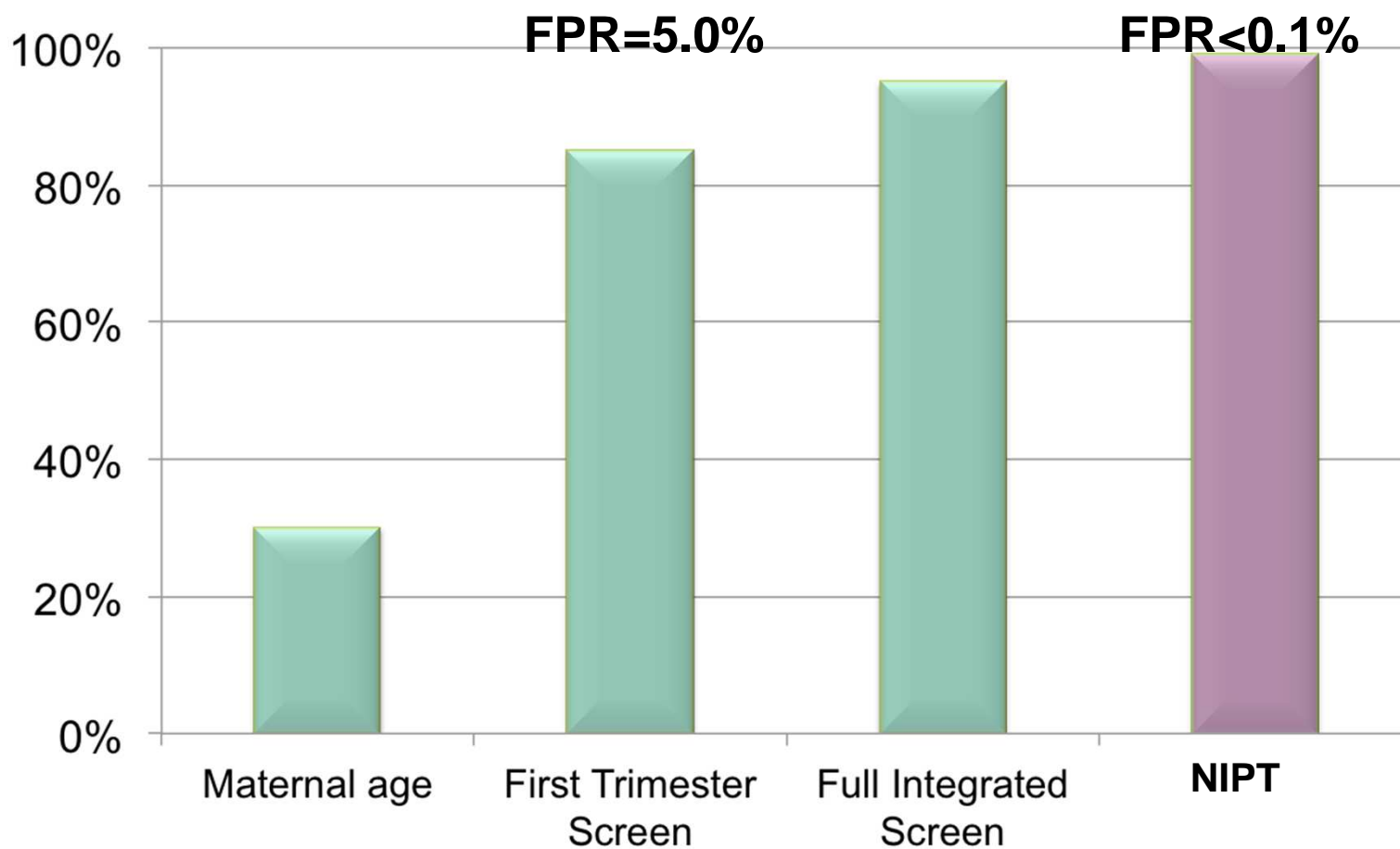
### Tabella 3. Test disponibili per la definizione del rischio di sindrome di Down

(Da Saperidoc, disponibile all'indirizzo: <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/35>)

	<i>NT</i> 10-13 sett*	<i>hCG</i> 10-12 sett*	<i>PAPP-A</i> 10-12 sett*	<i>hCG</i> 14-20 sett*	<i>AFP</i> 14-20 sett*	<i>uE3</i> 14-20 sett*	<i>inibina A</i> 14-20 sett*
Traslucenza nucale (NT)	X						
Test combinato	X	X	X				
Doppio test				X	X		
Triplo test				X	X	X	
Quadruplo test				X	X	X	X
Test integrato sierologico			X	X	X	X	X
Test integrato	X		X	X	X	X	X
	primo trimestre			secondo trimestre			

\* si intendono sempre settimane complete

**Detection rate for Down syndrome**



L'eccellente performance del NIPT ed in particolare il VPN molto alto



Drastica riduzione degli esami invasivi e conseguente riduzione delle perdite fetali ad essi correlati

REVIEW

# Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures<sup>†</sup>

Steven L. Warsof\*, Sebastian Larion and Alfred Z. Abuhamad

Prenatal Diagnosis 2015; 35: 972-979

Table 1 Review of studies investigating the effect of NIPT on diagnostic procedures

Study	Year	Country	Methodology	Study size	Principal related findings
Garfield <i>et al.</i> <sup>29</sup>	2012	United States	Multi-stage transition probability model	Theoretical 100 000 pregnancy cohort	Implementing NIPT as an intermediate test following positive screen would result in a 72% decrease in invasive procedures and a 66% reduction in procedure-related miscarriages.
Chetty <i>et al.</i> <sup>33</sup>	2013	United States	Retrospective cohort study	398 screen-positive patients over 12-month period	Proportion of women undergoing invasive diagnostic testing decreased from 47% to 39% after NIPT introduction.
Song <i>et al.</i> <sup>28</sup>	2013	United States	Decision-analytic model	Theoretical 4 million pregnancy cohort	Implementing NIPT in high-risk women would result in >95% decrease in invasive procedures and >99% decrease in euploid fetal loss.
Larion <i>et al.</i> <sup>30</sup>	2014a	United States	Retrospective review of prospectively collected database	15 418 tests over 9-year period	NIPT introduction resulted in a 48% decrease in FTS, 69% decrease in CVS, and 47% decrease in amniocentesis from peak years.
Wallerstein <i>et al.</i> <sup>26</sup>	2014	United States	Prospective study	163 patients undergoing genetic counseling over 18-month period	Invasive testing decreased from 19% to 13% of screen-positive patients in similar period before NIPT introduction.
Petit <i>et al.</i> <sup>34</sup>	2014	United States	Retrospective cohort study	206 patients undergoing NIPT over 8-month period	Rate of invasive procedures per total number of patient visits decreased to 4.1% from 5.9% in similar period before NIPT introduction.
Friel <i>et al.</i> <sup>35</sup>	2014	United States	Retrospective review of prospectively collected database	792 patients undergoing genetic counseling over 8-month period	NIPT introduction decreased second trimester invasive procedures from 35% to 18% and decreased first trimester FTS from 89% to 59% of all visits.
Platt <i>et al.</i> <sup>37</sup>	2014	United States	Multicenter retrospective study	1477 patients across 6 sites over 24-month period	6 of 6 centers reported a decrease in amniocentesis (from -23% to -50%) and 4 of 6 reported a decrease in CVS rates (from -14% to -66%).
Larion <i>et al.</i> <sup>9</sup>	2014b	United States	Retrospective review of prospectively collected database	9287 tests over 51-month period	NIPT introduction resulted in a 49% decrease in FTS, 77% decrease in CVS, and 53% decrease in amniocentesis from pre-NIPT baseline period.
Wax <i>et al.</i> <sup>36</sup>	2014	United States	Retrospective cohort study	2510 patients considered high risk for fetal aneuploidy	NIPT introduction decreased amniocentesis and CVS procedures by 49% and 17%, respectively, while increasing genetic counseling use by 23%.
Wald <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2013	UK	Hypothetical contingent screening model	—	NIPT following a positive first stage of the integrated screen would result in 3 per 1000 women undergoing amniocentesis, with 2 of 3 diagnosed with trisomy 21.
Okun <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2014	Canada	8 hypothetical screening algorithms	—	Contingent NIPT screening would decrease amniocentesis procedures by 50-91%, depending on algorithm.
O'Leary <i>et al.</i> <sup>42</sup>	2013	Australia	Decision-analytic model	Theoretical 32 478 pregnancy cohort based on Australia population	NIPT following a positive first trimester screen would result in an 88% decrease in the number of invasive diagnostic tests and procedure-related fetal losses in the high-risk patient population.
Manegold-Brauer <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2014	Switzerland	Retrospective study	951 patients presenting for FTS over 18-month period	NIPT introduction decreased invasive testing to 3.1% from 8.8% in pre-NIPT baseline period.
Neyt <i>et al.</i> <sup>39</sup>	2014	Belgium	Multi-stage transition probability model	Theoretical 129 199 pregnancy cohort based on Belgium population	NIPT as a first or second line screen would result in a decrease in the number of procedure-related miscarriages from 76 with current screening to 26 and 34, respectively.
Morris <i>et al.</i> <sup>41</sup>	2015	UK	Decision-analytic model	Theoretical 10 000 patients undergoing screening	NIPT as first-line screening would decrease invasive diagnostic testing by 86% from current screening paradigms.
Gil <i>et al.</i> <sup>44</sup>	2015	UK	Prospective study	6651 patients who presented for FTS	NIPT introduction decreased invasive procedures in the high-risk (risk > 1:100) patient population from 54% to 40%.
Chan <i>et al.</i> <sup>45</sup>	2015	China	Retrospective study	1251 patients with positive screen for trisomy 21 over 28-month period	NIPT introduction decreased invasive testing to 67% from 92% in pre-NIPT baseline period.

NIPT, noninvasive prenatal testing; FTS, combined first trimester screen; CVS, chorionic villus sampling.

© 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

## Impact of NIPT on diagnostic procedures

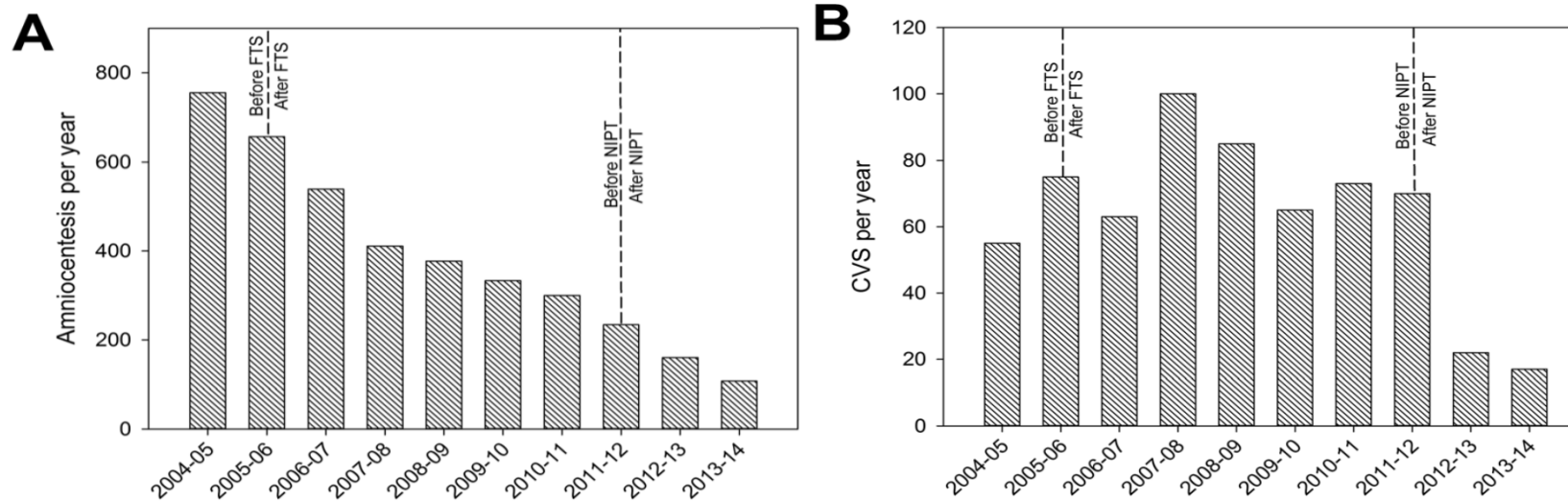


Figure 2 Yearly genetic amniocenteses (A) and CVS (B) procedures in a single referral center in the United States, including after introduction of the combined first trimester screen in 2006 and noninvasive prenatal testing in 2012. CVS, chorionic villus sampling; FTS, combined first trimester screen; NIPT, noninvasive prenatal testing

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 249–266

Published online 1 February 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14791



## Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis

- T21 - DR 99,2% (95% CI, 98,5-99,6%); FPR 0,09% (95% CI, 0,05-0,14%);
- T18 - DR 96,3% (95% CI, 94,3-97,9%); FPR 0,13% (95% CI, 0,07-0,20%);
- T13 - DR 91,0% (95% CI, 85,0-95,6%); FPR 0,13% (95% CI, 0,05-0,26%).

FPR tot 0,35%



*Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 249–266

Published online 1 February 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14791



## Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis

- Monosomia X – DR 90,3% (95% CI, 85,7-94,2%); FPR 0,23% (95% CI, 0,14-0,34%)
- SCA – DR 93% (95% CI, 85,8-97,8%); FPR 0,14% (95% CI, 0,06-0,24%)

# NIPT e gravidanze gemellari

- Può essere effettuato sulle **gravidanze bigemine**, anche dopo **donazione di gameti**
- L'analisi è limitata allo screening delle principali **trisomie autosomiche** ed il risultato esprime una probabilità distribuita tra i due feti
- Nelle gravidanze DZ il contributo della FF da parte delle due placenti può essere disomogeneo ed è possibile che una di esse non sia sufficientemente rappresentata (FF < 4%).
- In queste gravidanze aumenta la probabilità di un FNR per l'assente/insufficiente contributo della FF da parte di una delle due placenti

# NIPT e gravidanze gemellari

- T21 – SENSIBILITA' 95%
- T18 – SENSIBILITA' 86%
- T13 – SENSIBILITA' 100%

I dati numerici delle T18 e 13 sono comunque troppo limitati per raggiungere un valore verosimile di sensibilità

Non sono stati ottenuti FPR per nessuna delle tre trisomie

## NIPT VANTAGGI

- DR più alta di tutti gli altri test di screening per le gravidanze singole per la T21
- Alto valore predittivo negativo per la T21
- Tasso più basso di Falsi Positivi (meno donne verranno sottoposte “inutilmente” a esame invasivo)
- Test eseguibile già dalla 10° sg

# NIPT LIMITI

- La stima del rischio è limitata a specifiche aneuploidie fetali. I dati emersi dalle analisi citogenetiche eseguite su amniociti indicano che queste aneuploidie incidono tra il 50 e il 75% di tutte le patologie cromosomiche, in rapporto all'età materna
- NIPT non è in grado di identificare la presenza di traslocazioni sbilanciate, delezioni e duplicazioni

# NIPT LIMITI

- In una percentuale di casi che varia dall'1 all'8% il campione acquisito non è idoneo ad essere refertato. Molti casi sono dovuti ad una insufficiente quantità di DNA fetale presente nel plasma materno (Fetal Fraction; FF)

## Fetal Fraction (FF)

$$\text{FF(\%)} = \frac{\text{ccfDNA fetale}}{\text{ccfDNA totale (fetale + materno)}}$$

La FF può variare da valori < 4% a valori del 40% con una media del 10% alla XII settimana

## Fetal Fraction (FF)

**Essenziale per assicurare una buona accuratezza del test**

Fetal Fraction	Expected ratio for trisomy
4%	1,02
10%	1,05
20%	1,10
40%	1,20



## Fetal Fraction (FF)

- Non tutti i laboratori riportano la FF
- Non tutti i laboratori misurano la FF

## Fetal Fraction (FF)

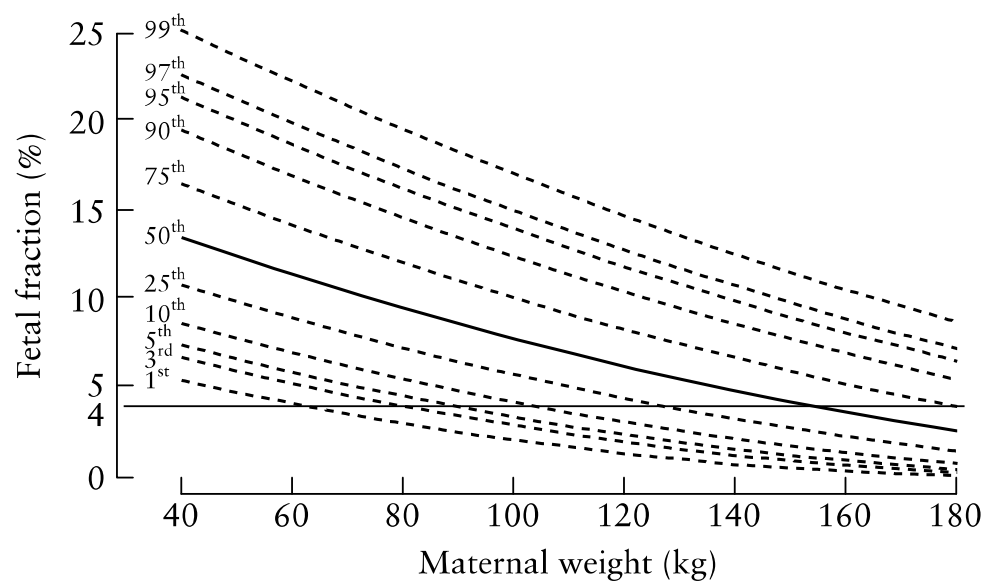
### **E' influenzata da**

- BMI materno
- EG
- Tipo di aneuploidia

### **Non è influenzata da**

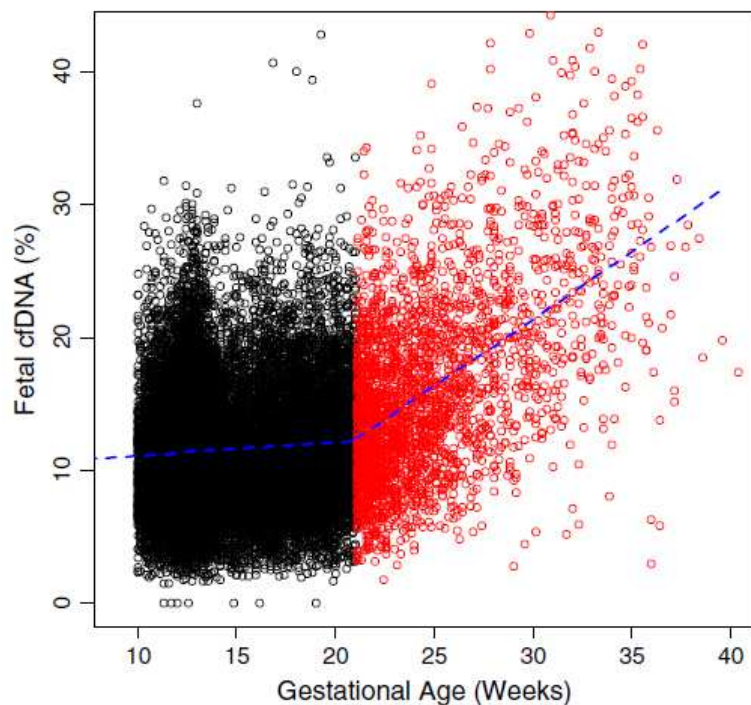
- Età materna
- Valore NT

## Fetal Fraction e BMI



- La FF diminuisce con l'aumentare del BMI materno a causa dell'elevato turnover degli adipociti che determina un aumento del DNA circolante materno

## Fetal Fraction e EG



- Tra 10 - 21 sg il DNA fetale aumenta dello 0,1% ogni settimana
- Oltre la 21° sg aumenta dell'1% ogni settimana

## Fetal Fraction e aneuploidie

- FF leggermente più alta dell'atteso nei feti con T21
- FF più bassa dell'atteso nei feti con
  - a. T18
  - b. T13
  - c. Monosomia X
  - d. Triploidia

## Fetal Fraction < 4%

- La % di patologie cromosomiche in questi campioni è significativamente più alta rispetto a quella dei campioni con  $FF \geq 4\%$   
13,8% vs 2,4%
- Circa la metà di questi casi, sottoposti a secondo campionamento, confermano che la FF è < 4%
- Le anomalie riscontrate sono state:
  - ✓ Triploidia
  - ✓ T18
  - ✓ T13
  - ✓ T20
  - ✓ 45X0

**65** Chromosomal abnormalities detected in patients with failure to obtain test results using non-invasive prenatal testing

John Turocy<sup>3</sup>, Carol Norem<sup>2</sup>, Bruce Blumberg<sup>1</sup>, Mary Norton<sup>4</sup>

Supplement to JANUARY 2015 American Journal of Obstetrics & Gynecology

Ministero della Salute Linee Guida NIPT maggio 2015

# NIPT RACCOMANDAZIONI



*Ministero della Salute*

*Consiglio Superiore di Sanità*

Sezione I

**Linee-Guida**

**Screening prenatale non invasivo basato sul DNA**  
**(Non Invasive Prenatal Testing – NIPT)**

**LINEE GUIDA SIEOG**  
**Edizione 2015**



**isuog**.org



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Society for  
Maternal-Fetal  
Medicine

# NIPT RACCOMANDAZIONI

1. E' necessario che le donne che intendano sottoporsi al NIPT ricevano preliminarmente un **COUNSELLING APPROPRIATO**





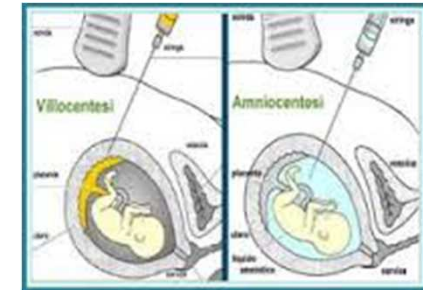
# NIPT RACCOMANDAZIONI

- Accurata **anamnesi familiare**: condizioni che richiedono altre tipologie di screening e/o di diagnosi prenatale
- Discussione dei **rischi** e dei **benefici** dei **test diagnostici** e dei diversi test di **screening** disponibili, compresa anche la possibilità di non sottoporsi a **nessun test**

# NIPT RACCOMANDAZIONI

- Devono essere illustrati sia i vantaggi che i limiti del NIPT; in particolare va chiarito che il **NIPT non è un test diagnostico** ma un test di screening:
  - Un risultato negativo non assicura un feto non affetto
  - Un risultato positivo deve essere confermato con tecnica invasiva

## NIPT POSITIVO: Villocentesi o amniocentesi?

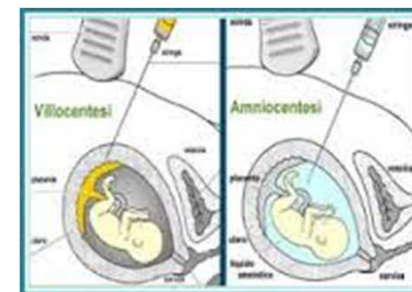


The type of fetoplacental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure

Grati FR et al Prenat Diagn 2015

	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13	Mon X
Rischio di CVS a mosaico dopo NIPT positivo	2%	4%	22%	59%

## NIPT POSITIVO: Villocentesi o amniocentesi?



- T21
- T18



**VILLOCENTESI**

- Trisomia 13
- Monosomia X



**AMNIOCENTESI**

# NIPT RACCOMANDAZIONI

- La possibilità di un **mancato risultato** deve essere spiegata alla donna; in questi casi occorre:
  - ✓ Eseguire un nuovo counselling
  - ✓ Eseguire una attenta valutazione ecografica
  - ✓ Ripetizione NIPT vs Esecuzione di test invasivo



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Society for  
Maternal-Fetal  
Medicine

COMMITTEE OPINION

Number 640 • September 2015

(This Committee Opinion Replaces Committee Opinion Number 545)

LINEE GUIDA SIEOG  
Edizione 2015

# NIPT RACCOMANDAZIONI

## 2. Prima del test deve essere acquisito il **CONSENSO** della **DONNA**

Allegato 10.3

Modello di Consenso Informato per gravidanza singola



### Linee-Guida

## Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (Non Invasive Prenatal Testing – NIPT)

Gentile Signora,

Il Test Prenatale Non Invasivo (NIPT) può essere eseguito sia nelle gravidanze naturali, sia in quelle avviate con la procreazione medicalmente assistita. Nel secondo caso lei è tenuta a precisare la tecnica applicata.

Il NIPT richiede il prelievo di 10-20 ml di sangue materno.

Nel 2% dei casi la razione di DNA fetale (FF) nel plasma materno non è sufficiente per l'analisi.

Il test, finalizzato alla diagnosi di alcune patologie numeriche dei cromosomi, è stato validato attraverso alcuni studi internazionali che hanno arruolato larghi campioni di gravidanze.

L'identificazione di una trisomia (presenza di un cromosoma in più) attraverso il test si basa sull'analisi del DNA libero presente nel plasma materno (cfDNA), che contiene una quota di DNA di origine materna ed una quota di DNA proveniente dalla placenta del feto (cffDNA). Il test può fornire anche informazioni sul sesso del feto (presenza/assenza del cromosoma Y). Nel caso in cui il test suggerisca la presenza di una anomalia cromosomica, l'interpretazione del risultato viene demandata alla consulenza genetica e ad eventuali successivi approfondimenti diagnostici sui campioni fetali acquisiti con tecniche invasive (villocentesi, amniocentesi), per i quali sarà fornita una informazione specifica, ai fini del consenso.

Al momento, le indagini prenatali basate sull'analisi del DNA fetale presente nel plasma materno permettono di effettuare:

#### 1) TEST PER LE TRISOMIE AUTOSOMICHE.

Questo test valuta la possibilità di identificare la presenza di feti con trisomia dei cromosomi 21, 18, 13 (T21, T18, T13), a partire dalla X settimana; tali trisomie assumono al 50-70% di tutte le aneuploidie autosomiche. Il termine "trisomia" identifica una anomalia cromosomica che consiste nella presenza di tre, anziché di due, copie di un cromosoma.

- La trisomia 21 (T21) è l'aneuploidia (anomalia numerica dei cromosomi) più comune: consiste nella presenza di una copia in più di un cromosoma 21 e si associa alla sindrome di Down.
- La trisomia 18 (T18): consiste nella presenza di una copia in più di un cromosoma 18 e si associa alla sindrome di Edwards.
- La trisomia 13 (T13): consiste nella presenza di una copia in più di un cromosoma 13 e si associa alla sindrome di Patau.

Il test analizza direttamente il DNA libero nel sangue materno, integrando nei risultati la frazione fetale DNA (cffDNA), l'età materna (o della donatrice nel caso di ovodonazione), l'età gestazionale, a partire dai dati forniti attraverso il modulo di richiesta del test.

Il test è stato validato sulle gravidanze singole e gemellari bigemine a partire dalla X settimana. Il test non è validato per le gravidanze gemellari con più di due feti, e non predice i mosaicismi, le aneuploidie cromosomiche parziali, le traslocazioni, le aneuploidie materne, ovvero altre anomalie

# NIPT RACCOMANDAZIONI

3. Il NIPT deve essere collegato e preceduto da un accurato **CONTROLLO ECOGRAFICO** dopo l' 11 settimana effettuato da operatori accreditati nell'esame della 11-13,6 sg



Nel caso in cui i dati ecografici suggeriscano un aumento del rischio di patologia cromosomica del feto, deve essere valutata l'opportunità di eseguire direttamente diagnosi prenatale invasiva per valutazione del cariotipo, integrato eventualmente da altre tecniche (cghArray)

# NIPT RACCOMANDAZIONI

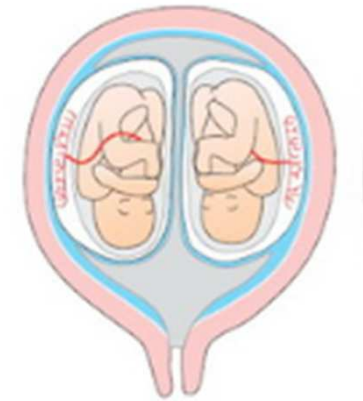
4. E' auspicabile che l'**ESITO** del test sia refertato in **termini di rischio** e non come presenza/assenza di anomalia
5. E' auspicabile che sia riportata nel referto la **FRAZIONE FETALE** rilevata dal laboratorio per poter valutare l'attendibilità del test



# NIPT RACCOMANDAZIONI

6. Sebbene il NIPT possa essere eseguito anche in caso di **GRAVIDANZE GEMELLARI BIGEMINE** (anche da ovodonazione), i dati disponibili sono limitati. L'accuratezza del test deve essere ulteriormente studiata ed è comunque inferiore rispetto alla gravidanza singola.

Per questi motivi, al momento, il NIPT non è raccomandato nelle donne con gravidanza gemellare



## ***Come inserire il NIPT nella pratica clinica ?***

**Nelle donne ad alto rischio**



**Nella popolazione generale**

**Come test di 1° scelta**

**Dopo test di screening convenzionali**

---

# Alto Rischio vs Popolazione generale prima del 2015

**NIPT** raccomandato come test di screening **unicamente nelle donne ad alto rischio di aneuploidia:**

- Età materna  $\geq 35$  anni al momento del parto
- Segni ecografici suggestivi di aumentato rischio di aneuploidia
- Donne con precedenti gravidanze affette da trisomia
- Donne con test di screening del I° o del II° trimestre positivo
- Genitore portatore di una traslocazione robertsoniana bilanciata con un aumentato rischio di trisomia 13 o 21 fetale

# Alto Rischio vs Popolazione generale: 2015

RESEARCH

ajog.org

OBSTETRICS

## Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism–based noninvasive prenatal aneuploidy testing

Pe'er Dar, MD; Kirsten J. Curnow, PhD; Susan J. Gross, MD; Megan P. Hall, PhD; Melissa Stosic, MS; Zachary Demko, PhD; Bernhard Zimmermann, PhD; Matthew Hill, PhD; Styrmir Sigurjonsson, PhD; Allison Ryan, PhD; Milena Banjevic, PhD; Paula L. Kolacki, MS; Susan W. Koch, MS; Charles M. Strom, MD, PhD; Matthew Rabinowitz, PhD; Peter Benn, DSc

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 23, 2015

VOL. 372 NO. 17

## Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy

Mary E. Norton, M.D., Bo Jacobsson, M.D., Ph.D., Geeta K. Swamy, M.D., Louise C. Laurent, M.D., Ph.D., Angela C. Ranzini, M.D., Herb Brar, M.D., Mark W. Tomlinson, M.D., Leonardo Pereira, M.D., M.C.R., Jean L. Spitz, M.P.H., Desiree Hollemon, M.S.N., M.P.H., Howard Cuckle, D.Phil., M.B.A., Thomas J. Musci, M.D., and Ronald J. Wapner, M.D.

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 27, 2014

VOL. 370 NO. 9

## DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening

Diana W. Bianchi, M.D., R. Lamar Parker, M.D., Jeffrey Wentworth, M.D., Rajeevi Madankumar, M.D., Craig Saffer, M.D., Anita F. Das, Ph.D., Joseph A. Craig, M.D., Darya I. Chudova, Ph.D., Patricia L. Devers, M.S., C.G.C., Keith W. Jones, Ph.D., Kelly Oliver, B.S., Richard P. Rava, Ph.D., and Amy J. Sehnert, M.D., for the CARE Study Group\*

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 530–538

Published online 8 April 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14792



## Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies

H. ZHANG\*†‡, Y. GAO\*†‡, F. JIANG\*†, M. FU\*†, Y. YUAN\*†, Y. GUO\*†, Z. ZHU\*†, M. LIN\*†, Q. LIU\*†, Z. TIAN\*†, H. ZHANG\*§, F. CHEN¶\*\*\*, T. K. LAU††, L. ZHAO\*†, X. YI\*¶, Y. YIN\*¶ and W. WANG\*†

# NIPT nella Popolazione generale

- La **sensibilità e la specificità** del NIPT nella popolazione generale **sono simili** a quelle riportate nelle donne ad alto rischio
- L'utilizzo del NIPT è **possibile anche nella popolazione generale**

## NIPT nella Popolazione generale limiti:

- Il valore predittivo positivo (VPP) è più basso nella popolazione generale data la minor prevalenza di queste aneuploidie in questa popolazione
- Meno donne con un test positivo avranno un feto affetto e quindi maggiore sarà il numero di FP

**Table 1.** Cell-free DNA Test Performance Characteristics in Patients Who Receive an Interpretable Result\* ↵

			<b>Age 25 years</b>	<b>Age 40 years</b>
	<b>Sensitivity (%)</b>	<b>Specificity (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>PPV (%)</b>
Trisomy 21	99.3	99.8	33	87
Trisomy 18	97.4	99.8	13	68
Trisomy 13	91.6	99.9	9	57
Sex chromosome aneuploidy	91.0	99.6	-- <sup>†</sup>	--

Abbreviation: PPV, positive predictive value.

\*This table is modeled on 25- and 40-year-old patients based on aneuploidy prevalence at 16 weeks of gestation. Negative predictive values are not included in the table but are greater than 99% for all patient populations who receive a test result. Negative predictive values decrease when patients who do not receive a result are included. Test performance characteristics are derived from a summary of published reports and as assessed and compiled in published reviews.

<sup>†</sup>The positive and negative predictive values for the sex chromosome aneuploidies depend on the particular condition identified. In general, however, the PPV ranges from 20% to 40% for most of these conditions.

**Applicability to clinical practice:**

Positive predictive value (defined as true positives divided by true positives plus false positives) is directly related to the prevalence of the condition in the population screened. Based on the sensitivity and specificity of the test, when a population with an overall prevalence of 1/1,000 for trisomy 21 is screened, the positive predictive value of an abnormal result is 33%—only one in three women who get an abnormal result will have an affected fetus. If the prevalence is 1/75, the positive predictive value is 87%.

Data from Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:249–66; Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, van den Boom D, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. Obstetrix Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:365.e1–365.12; Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:356–67; Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:15–33; and Verweij EJ, de Boer MA, Oepkes D. Non-invasive prenatal testing for trisomy 13: more harm than good? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:112–4.

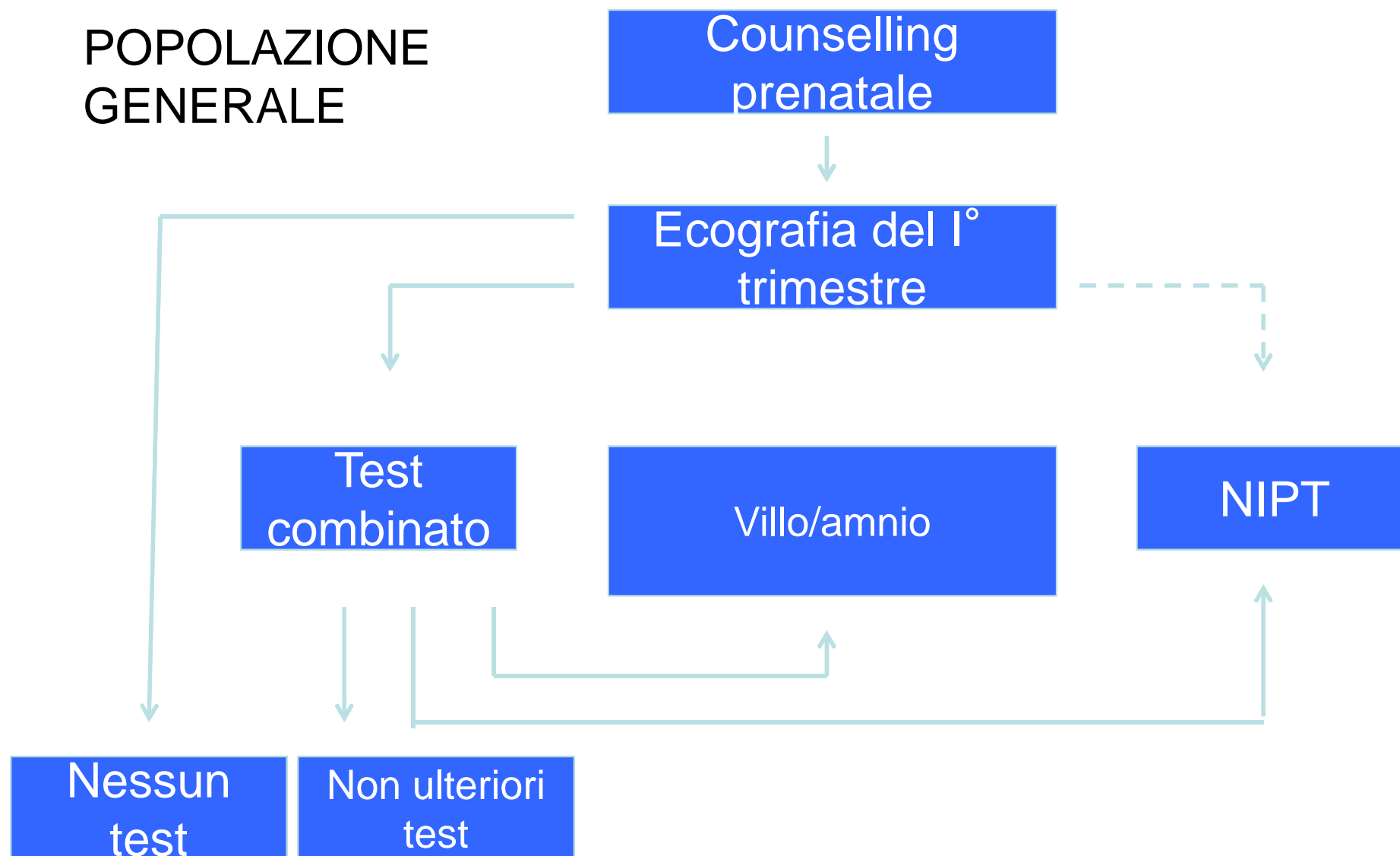
# NIPT nella Popolazione generale limiti:

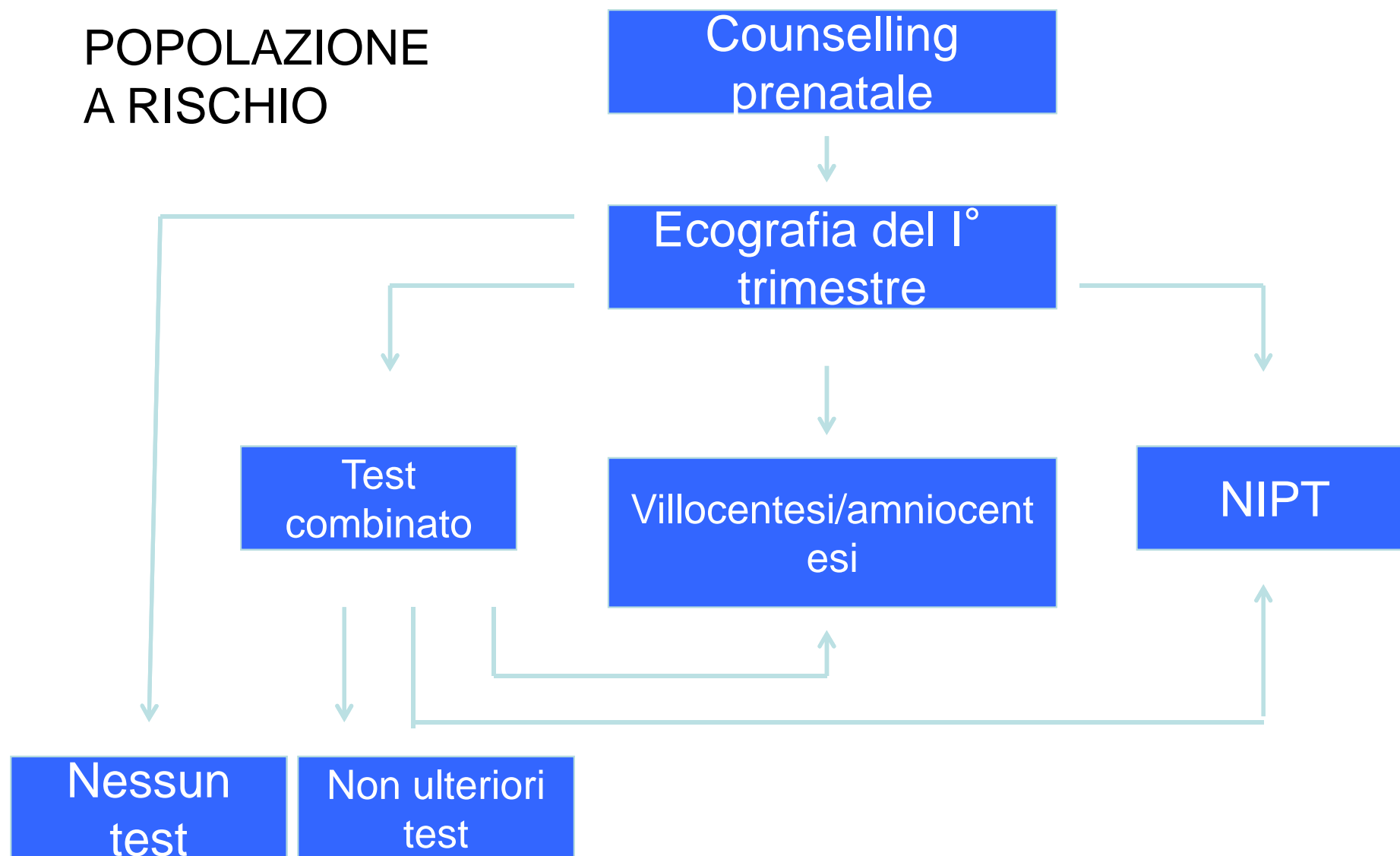
- Le tre trisomie valutate (21,18,13) rappresentano una proporzione più piccola delle anomalie cromosomiche riscontrate nella popolazione ostetrica generale rispetto a quelle riscontrate nella popolazione a rischio



# NIPT nella Popolazione generale: conclusioni

- I test di screening convenzionali rimangono i test di screening di prima scelta nella popolazione ostetrica generale





# NIPT I° scelta o dopo test di screening convenzionali?



*Ministero della Salute*  
*Consiglio Superiore di Sanità*  
Sezione I

## Linee-Guida

### Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (*Non Invasive Prenatal Testing – NIPT*)

9. Considerato che il NIPT è il test prenatale non invasivo maggiormente sensibile, è necessario che, a livello centrale (Ministero della Salute, SSN) e regionale (SSR), venga presa in considerazione la sua introduzione come test di prima o di seconda scelta, per il monitoraggio delle principali aneuploidie autosomiche.

# NIPT I° scelta o dopo test di screening convenzionali?

LINEE GUIDA SIEOG

Edizione 2015

Il test va integrato con le strategie di screening attuali, non sostituendosi a queste.

Ogni gestante può decidere di sottoporsi a test invasivo, cfDNA test o nessun ulteriore test dopo calcolo del rischio individuale. Nuovi cut-off dovrebbero essere definiti su base locale/nazionale in relazione alle risorse disponibili e alle priorità del Sistema Sanitario Nazionale. Tuttavia, per un rischio particolarmente alto, oltre un cut-off da determinare, dovrebbe essere offerto solo un test diagnostico invasivo per l'alta percentuale di cromosomopatie che possono essere diverse da quelle diagnosticabili con il cfDNA test, in questo sottogruppo. In tale popolazione, inoltre, il tasso di falsi negativi del cfDNA test è elevato anche per le trisomie rilevabili dal test.