

Stato dell'arte dello screening del primo trimestre in Italia



Federico Prefumo

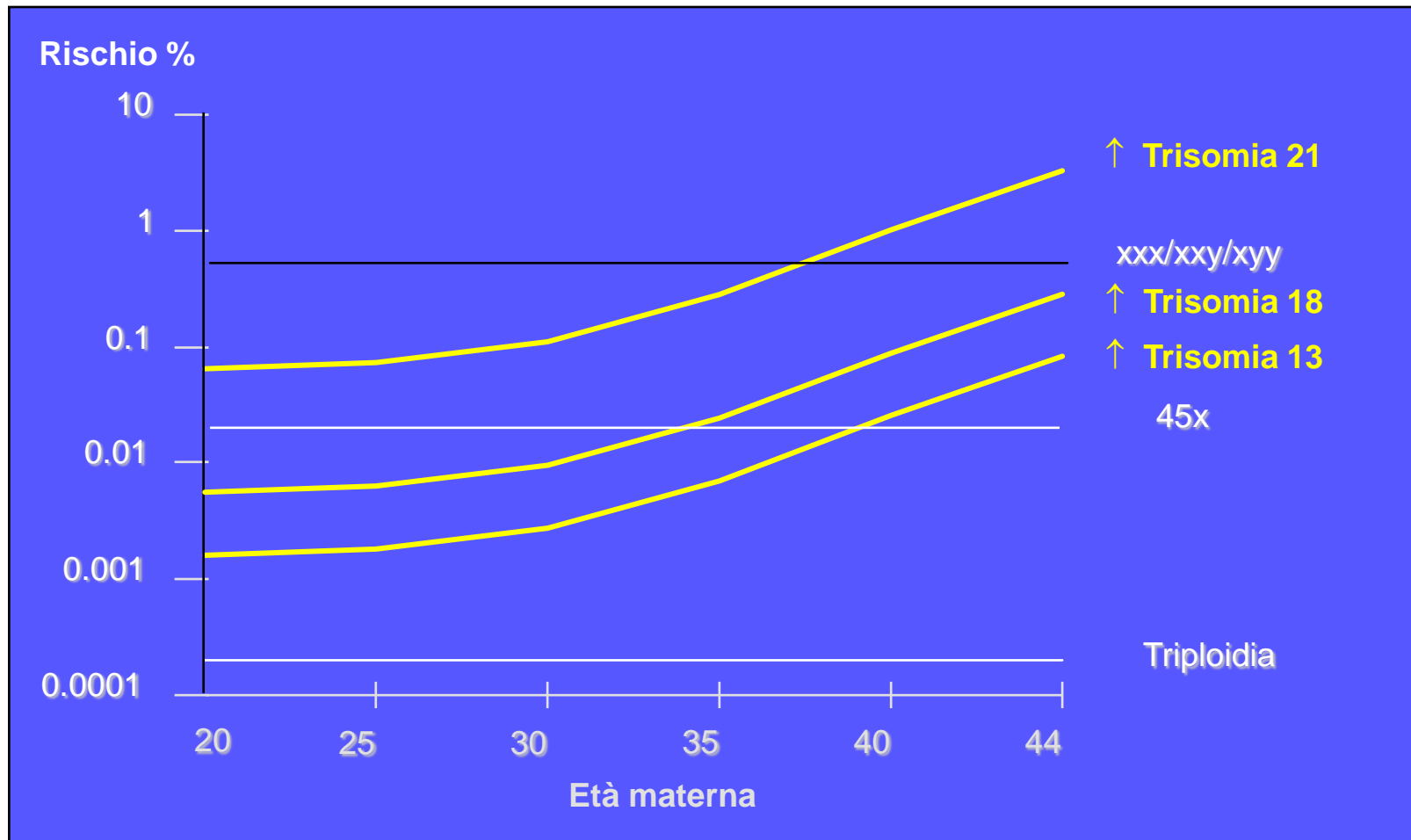


Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia
Università di Brescia

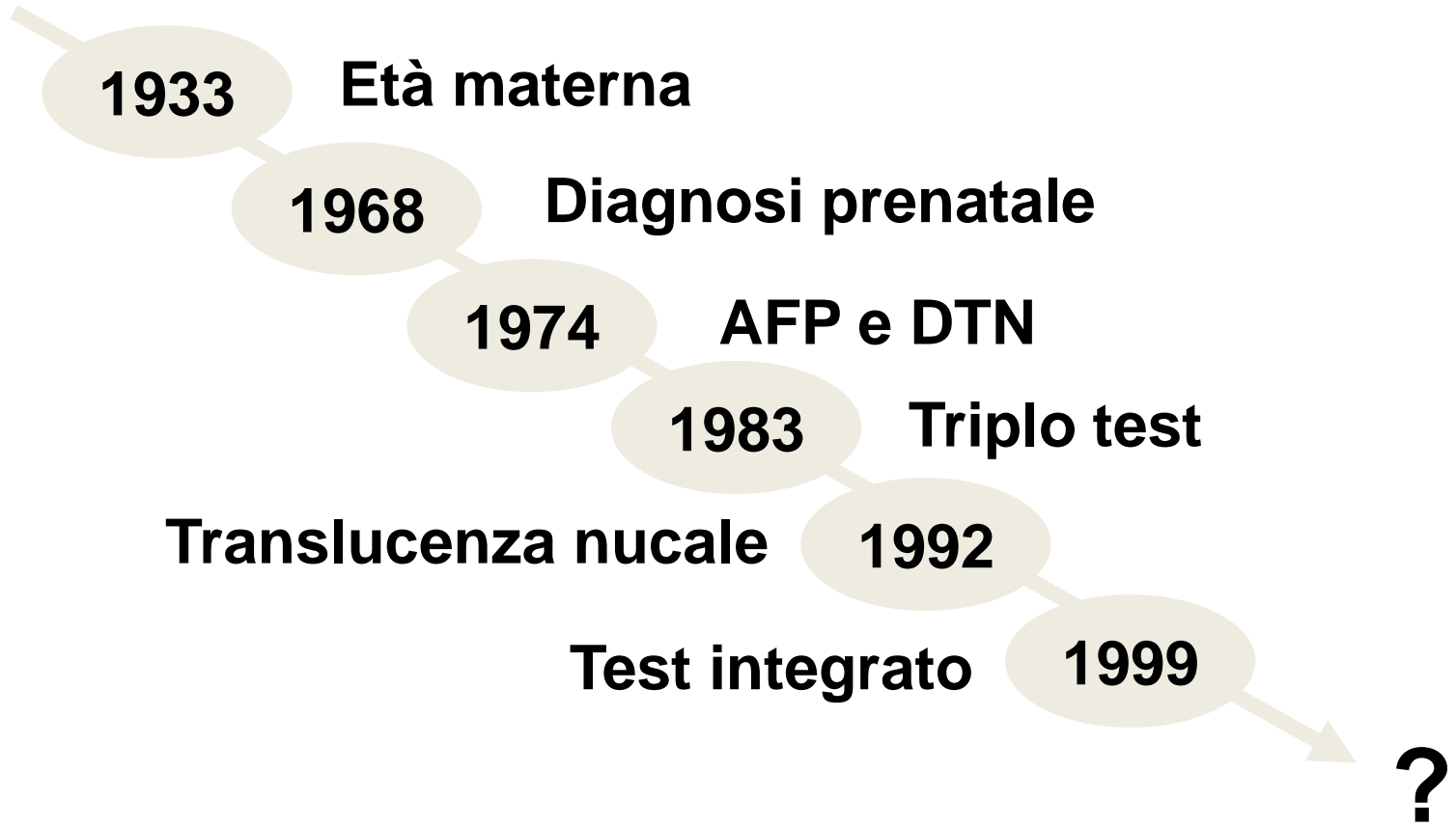
A.O. Spedali Civili di Brescia

federico.prefumo@spedalicivili.brescia.it

Età materna e trisomie



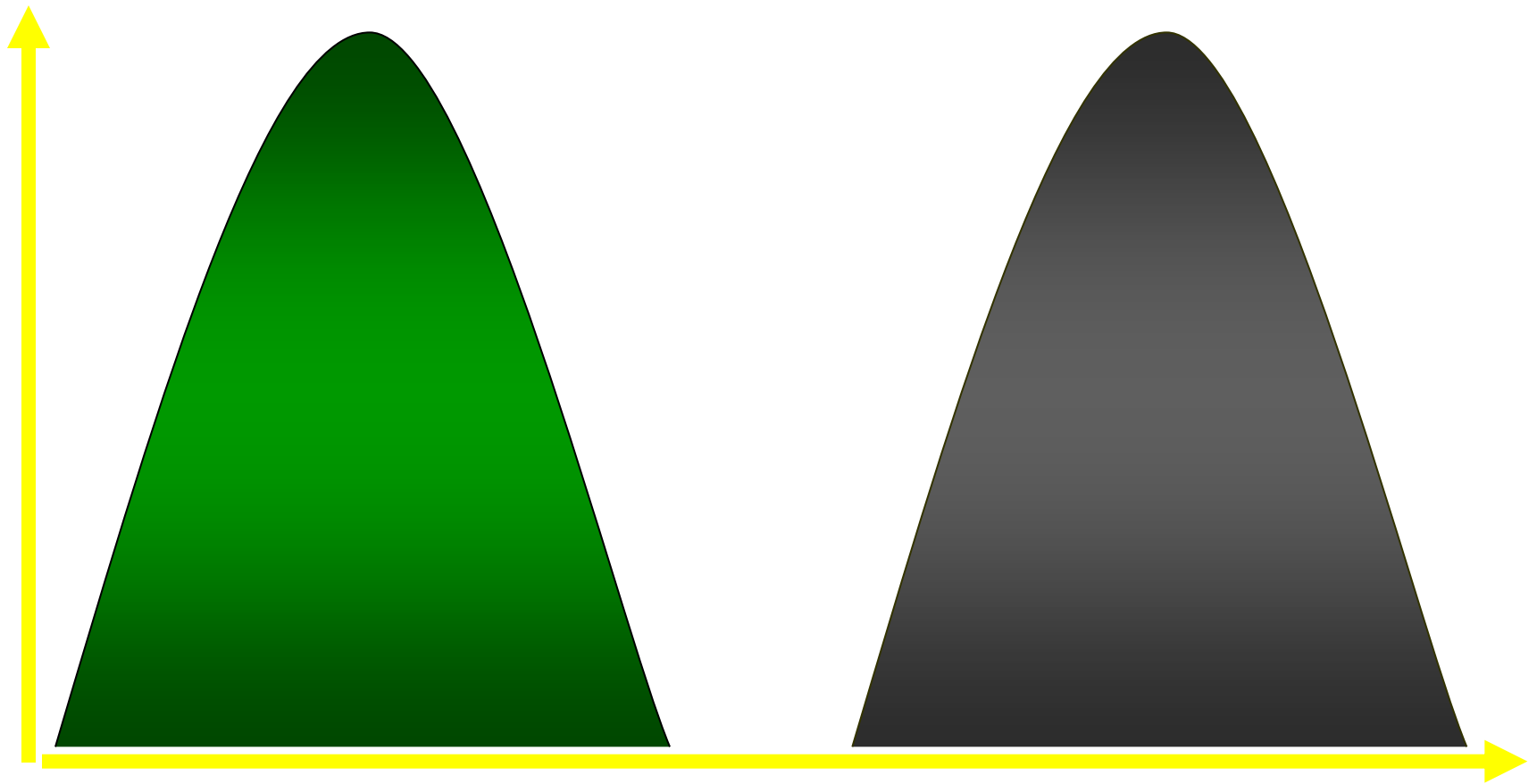
Screening: sindrome di Down



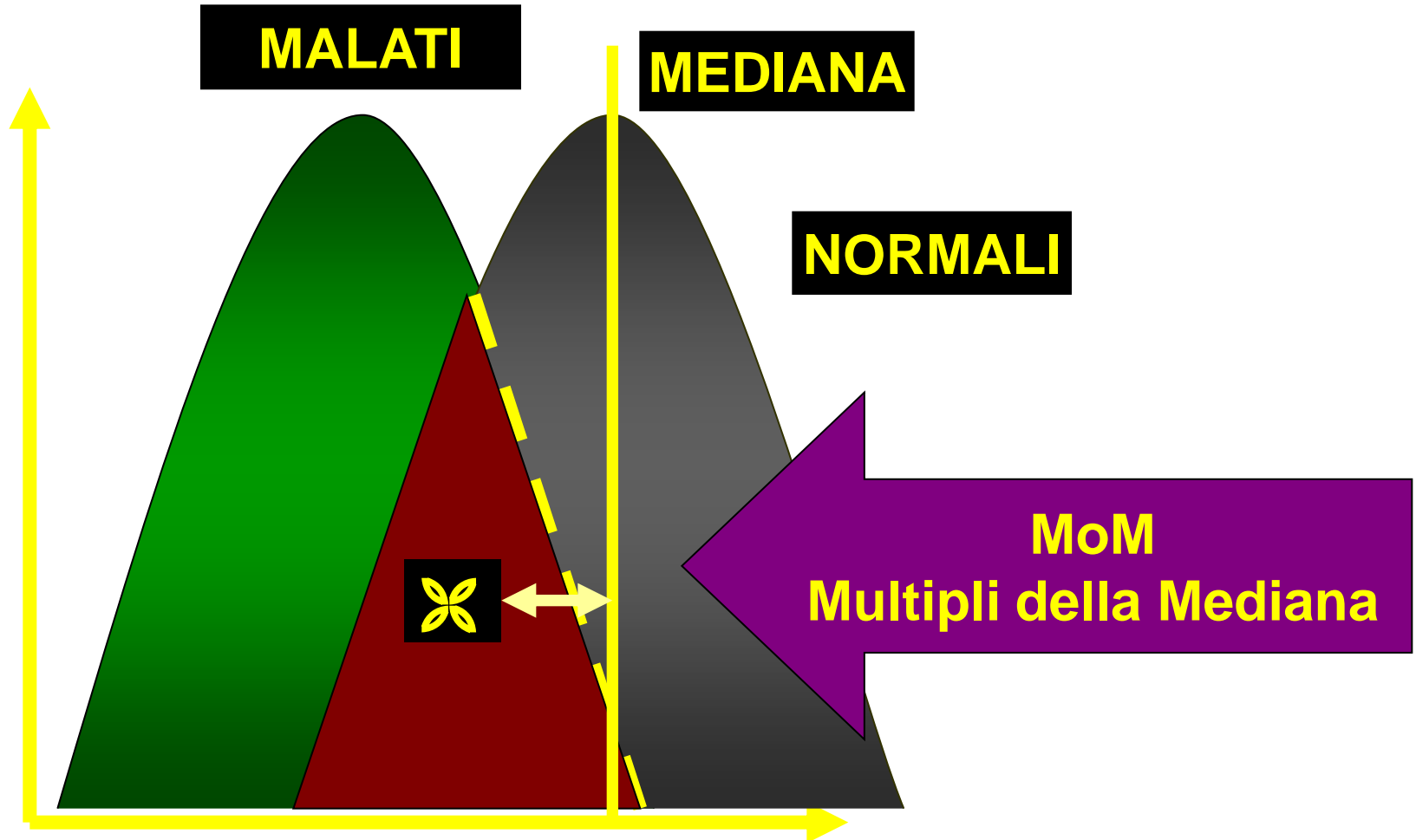
Test diagnostico

MALATI

NORMALI

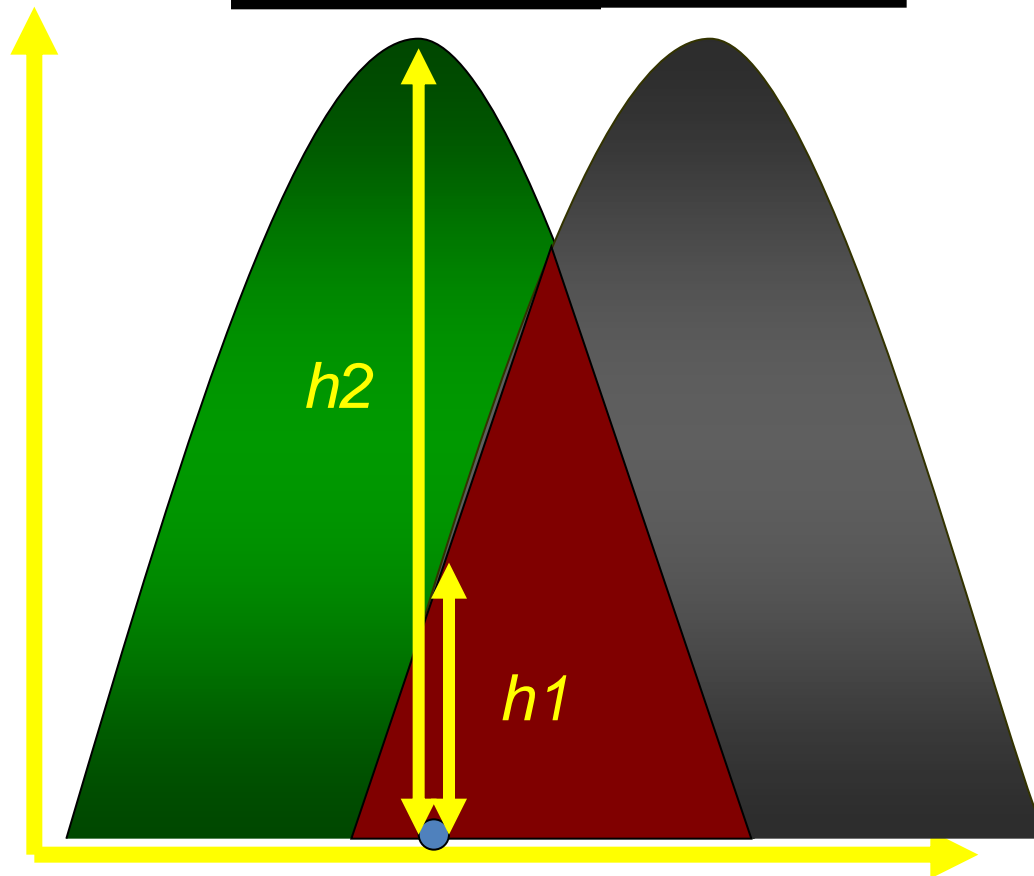


Test di screening



Test di screening

MALATI NORMALI



$$LR_{aff} = h2/h1$$

Calcolo del rischio di trisomia 21

Rischio calcolato =

Rischio *a priori* (età materna)

X

Fattori di correzione derivati dal test
di screening

***Rischio calcolato = rischio a priori x LR1 x
LR2 x LR3.....***

Test di screening per trisomia 21

Rischio calcolato

Età materna + Marcatori



Confronto con una soglia fissa

**SOGLIA
arbitraria**

**Rischio di 1:250
5% di falsi positivi**



TEST POSITIVO

Caratteristiche di un test screening

	Malati	Normali
Test positivo	A	B
Test negativo	C	D

A: Vero positivo

B: Falso positivo

C: Falso negativo

D: Vero negativo

Sensibilità (detection rate)

	Malati	Normali
Test positivo	A	B
Test negativo	C	D

$$\frac{A}{A+C}$$

Specificità

	Malati	Normali
Test positivo	A	B
Test negativo	C	D

$$\frac{D}{B+D}$$

Valore predittivo positivo (VPP)

	Malati	Normali
Test positivo	A	B
Test negativo	C	D

$$\frac{A}{A+B}$$

Esprimibile come: “odds of being affected with a positive result” (OAPR)

Valore predittivo negativo (VPN)

	Malati	Normali
Test positivo	A	B
Test negativo	C	D

$$\frac{D}{C+D}$$

Calcolo del rischio di trisomia 21

Rischio calcolato =

Rischio *a priori* (età materna)

X

Fattori di correzione derivati dal test
di screening

***Rischio calcolato* = rischio *a priori* x LR1 x
LR2 x LR3.....**

Translucenza nucale



10-14 settimane

CRL 45-84 mm

Sezione sagittale

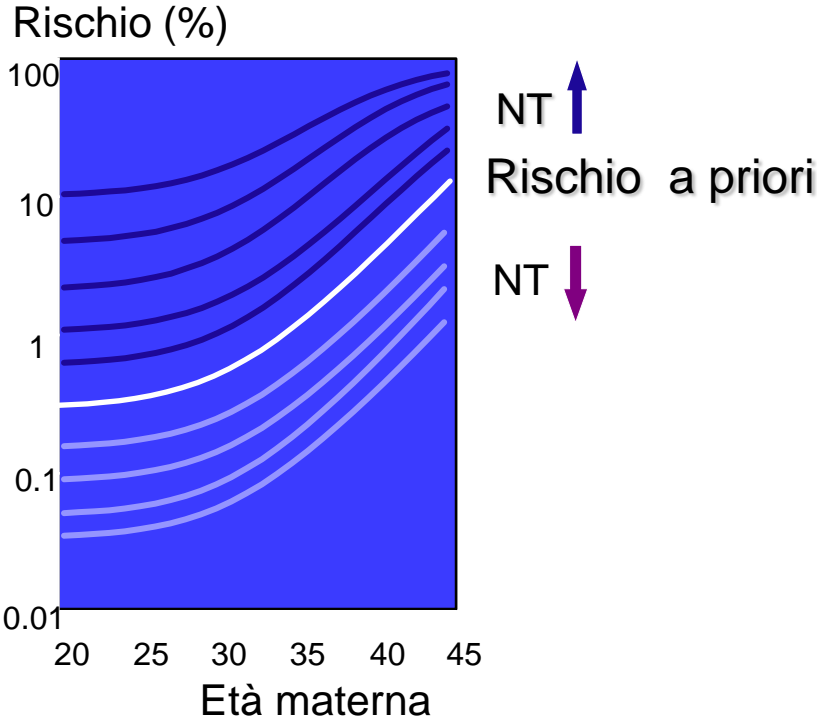
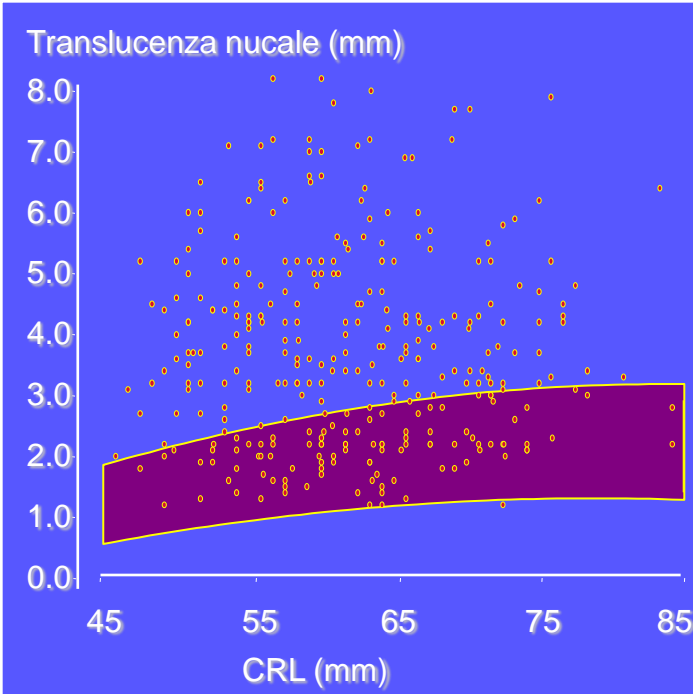
Posizione neutra

Membrana amniotica

Ingrandimento

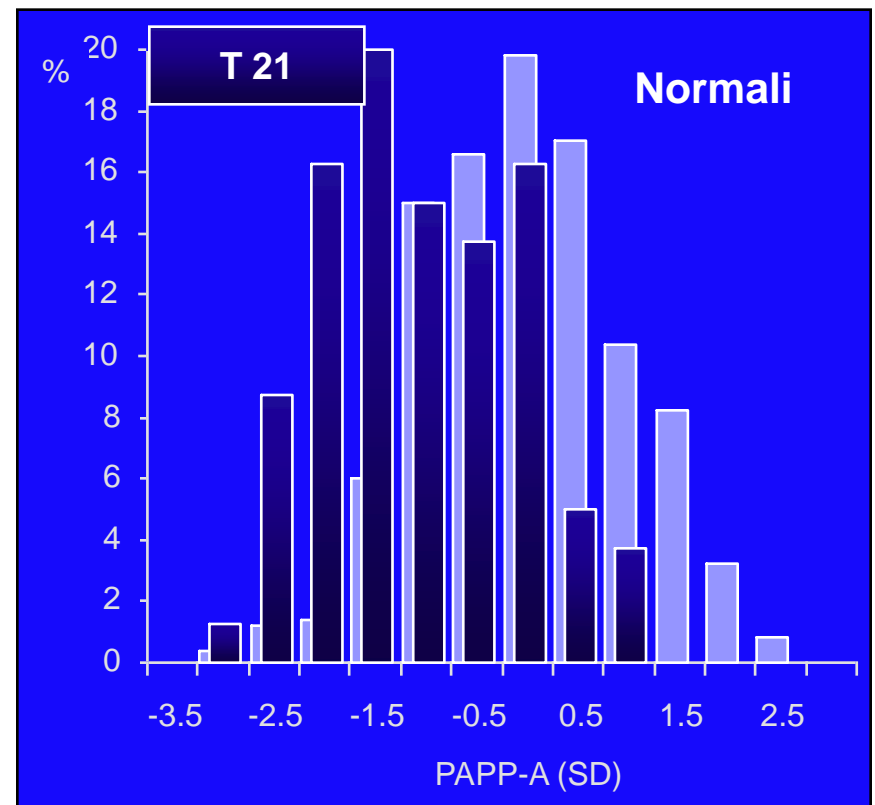
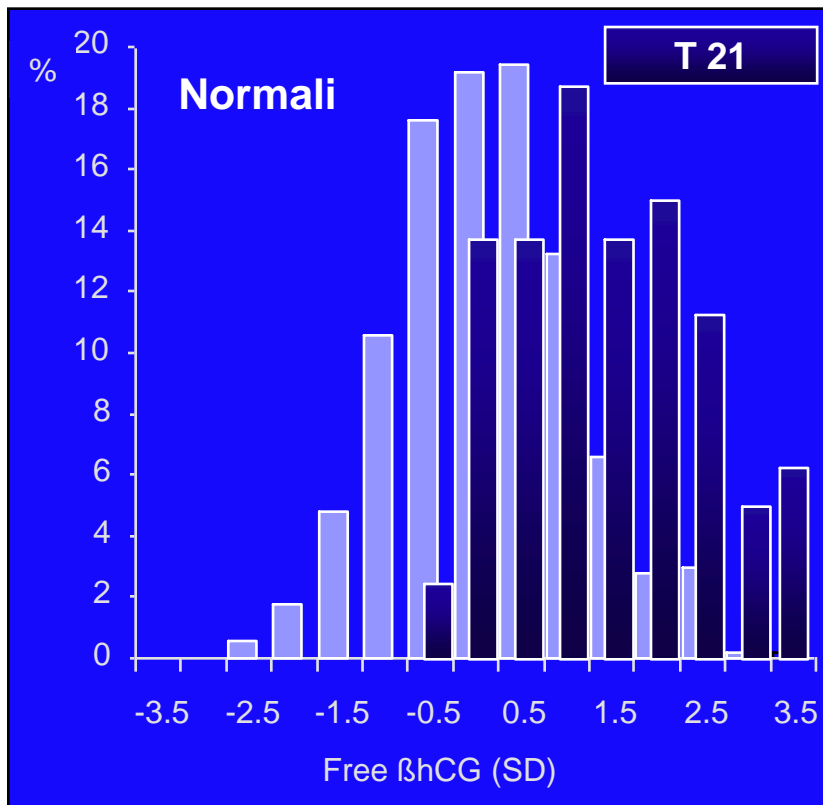
Posizione calibri

Translucenza nucale



Marcatori biochimici del I trimestre

Free β -hCG e PAPP-A su siero materno



Test combinato e integrato

	T. Combinato	T. Integrato
11-13 settimane:	NT PAPP-A β hCG	NT PAPP-A
15-20 settimane :		hCG AFP uE3 Inibina A

	Sensibilità per trisomia 21 per un tasso di test positivi del 5%	
	SURUSS	FASTER
Solo età	25%	28%
Età più:		
<i>Primo trimestre</i>		
misura NT	60%	70%
misura NT + free β hCG + PAPP-A (combinato)	83%	85%
<i>Secondo trimestre</i>		
Tri-test (AFP + uE3 + hCG)	74%	69%
Quad-test (AFP + uE3 + hCG + inibina A)	81%	81%
<i>Primo trimestre + secondo trimestre</i>		
Integrato (NT + PAPP-A + tri-test)	92%	
Integrato completo (NT + PAPP-A + quad-test)	93%	96%
Integrato biochimico (PAPP-A + tri-test)	85%	
Integrato biochimico completo (PAPP-A + quad-test)	89%	88%

SURUSS: 16% donne ≥ 35 anni, prevalenza sindrome di Down 1/465.

FASTER: 21,6% donne ≥ 35 anni, prevalenza sindrome di Down 1/326

	Cut-off (at term)	Detection rate (DR) %	False Positive Rate (FPR) %	Odds of being affected given a positive result (OAPR)
Integrated test	1 in 150	90	1.3	1:5
Serum Integrated test	1 in 150	82	2.7	1:12
Combined test	1 in 150	4	2.2	1:9
Quadruple test	1 in 150	80	3.5	1:15

Sensibilità del test combinato del primo trimestre

Studio	n° gravidanze	n° casi sindrome di Down	Sensibilità
SURUSS	47.053	101	83%
FASTER	33.557	84	85%
OSCAR	15.030	82	90%
BUN	8.216	61	79%
Totale	103.856	328	84% (95% CI: 79,7 - 87,0)

NB: sensibilità calcolata al primo trimestre, con sovrastima dell'efficienza rispetto al secondo trimestre a causa dell'abortività spontanea



Sensibilità e specificità dipendono dalle caratteristiche del test di screening, e non sono influenzate dalla prevalenza della malattia nella popolazione

VPP e VPN variano con la prevalenza della malattia nella popolazione

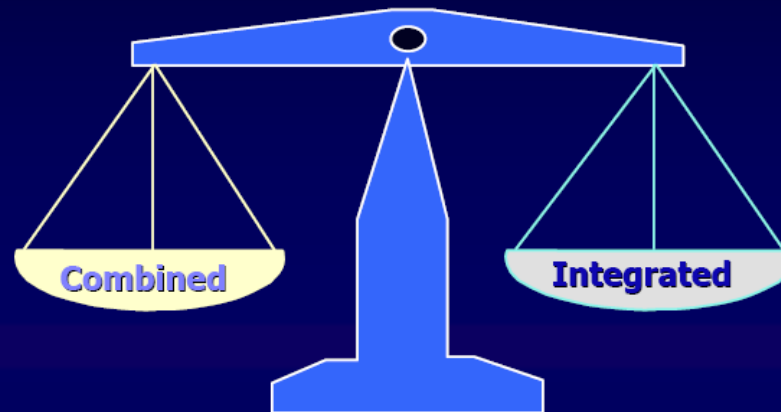
Età

Maternal age group (years)	Probability of a screen-positive result	Proportion of Down's syndrome pregnancies detected (%)
Under 25	1 in 100	85
25-29	1 in 90	86
30-34	1 in 50	89
35-39	1 in 20	94
40-44	1 in 8	97
45 and over	1 in 5	98
All	1 in 63	90

(mid-trimester estimates of performance, first stage performed at 11 weeks GA)
<http://www.wolfson.qmul.ac.uk/epm/screening/integrated.html>

Biochemistry and Screening for Trisomy 21

Combined or Integrated Screening?



High detection rate

Single visit

Earlier screening result

Early reassurance (for most)

Early Diagnosis / ToP

Multiphase anxiety

Increased default rate

Delayed screening result

Delayed diagnosis

Late termination

Advantages of the Integrated Test


Advantages of the Integrated Test

8. Spreads risk
9. Fewer amniocenteses - fewer miscarriages
10. Amniocentesis easier and more available than CVS
11. With QF PCR, results at 16 weeks
12. Choice of method of TOP should be possible
13. Cost containment
14. Enables AFP screening for neural tube defects
15. Safest and most cost effective screening policy
(Gilbert et al BMJ 2001)
16. Taking two blood tests allows CT marker ratios



Informazioni per la donna

Il primo appuntamento con il medico o l'ostetrica dovrebbe avvenire entro le 10 settimane per avere il tempo di pianificare nel modo migliore l'assistenza alla gravidanza

- sono offerte informazioni sull'assistenza e il sostegno alla donna in gravidanza, sui benefici di legge per maternità e paternità, sui corsi di accompagnamento alla nascita, sugli stili di vita e su come gestire i sintomi più comuni
 - sono misurati il peso e la pressione arteriosa
 - sono proposti
 - un esame delle urine per verificare la funzionalità renale
 - una urinocoltura per rilevare una eventuale infezione delle vie urinarie
 - un esame del sangue per determinare il gruppo sanguigno e il fattore Rh, l'eventuale presenza di anemia o di altre malattie fra cui quelle infettive (toxoplasmosi, rosolia, sifilide, HIV)
 - una ecografia per confermare, nei casi dubbi, a quale settimana di gravidanza ci si trova
- 
- il pap test, se non è stato effettuato da almeno tre anni
 - sono offerte informazioni sulle diverse possibilità di diagnosi prenatale della sindrome di Down
 - fra 11 settimane + 0 giorni e 13 settimane + 6 giorni: analisi del sangue ed ecografia con translucenza nucale (test combinato)
 - fra 15 settimane + 0 giorni e 20 settimane + 0 giorni: analisi del sangue (ad esempio: triplo test)
 - villocentesi e amniocentesi
 - si inizia a parlare dell'ecografia da effettuare nel secondo trimestre per rilevare eventuali anomalie del feto



Il percorso per la diagnosi prenatale della sindrome di Down deve essere offerto a tutte le donne entro 13+6 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+0 settimane e 20+0 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+0 settimane e 13+6 settimane.

La misurazione isolata della translucenza nucale non è raccomandata per individuare la sindrome di Down.



Il test integrato è il test con il miglior rapporto beneficio/danno, poiché offre la migliore accuratezza diagnostica e risulta associato a una perdita inferiore di feti sani. Meno indagata risulta la fattibilità, in riferimento agli aspetti organizzativi e all'accettabilità del test. Riguardo all'accettabilità la preferenza delle donne si orienta per i test la cui esecuzione prevede un singolo stadio.

Nel secondo trimestre, il quadruplo test ha la migliore *performance*, ma la sua fattibilità è limitata in quanto la determinazione dell'inibina A può non essere disponibile.

Nel primo trimestre il test combinato è risultato accurato per la sindrome di Down e per altre anomalie fetali.



Problemi



Problemi

1. Chi fa l'ecografia?

Chi fa l'ecografia?

Misurazione della traslucenza nucale: la performance dello screening è più elevata in presenza di un programma di controllo della qualità delle misurazioni

Molti studi hanno utilizzato il sistema di certificazione della Fetal Medicine Foundation

Programmi nazionali di qualità: es. UK, Francia

SIEOG: raccomanda partecipazione al sistema di accreditamento FMF

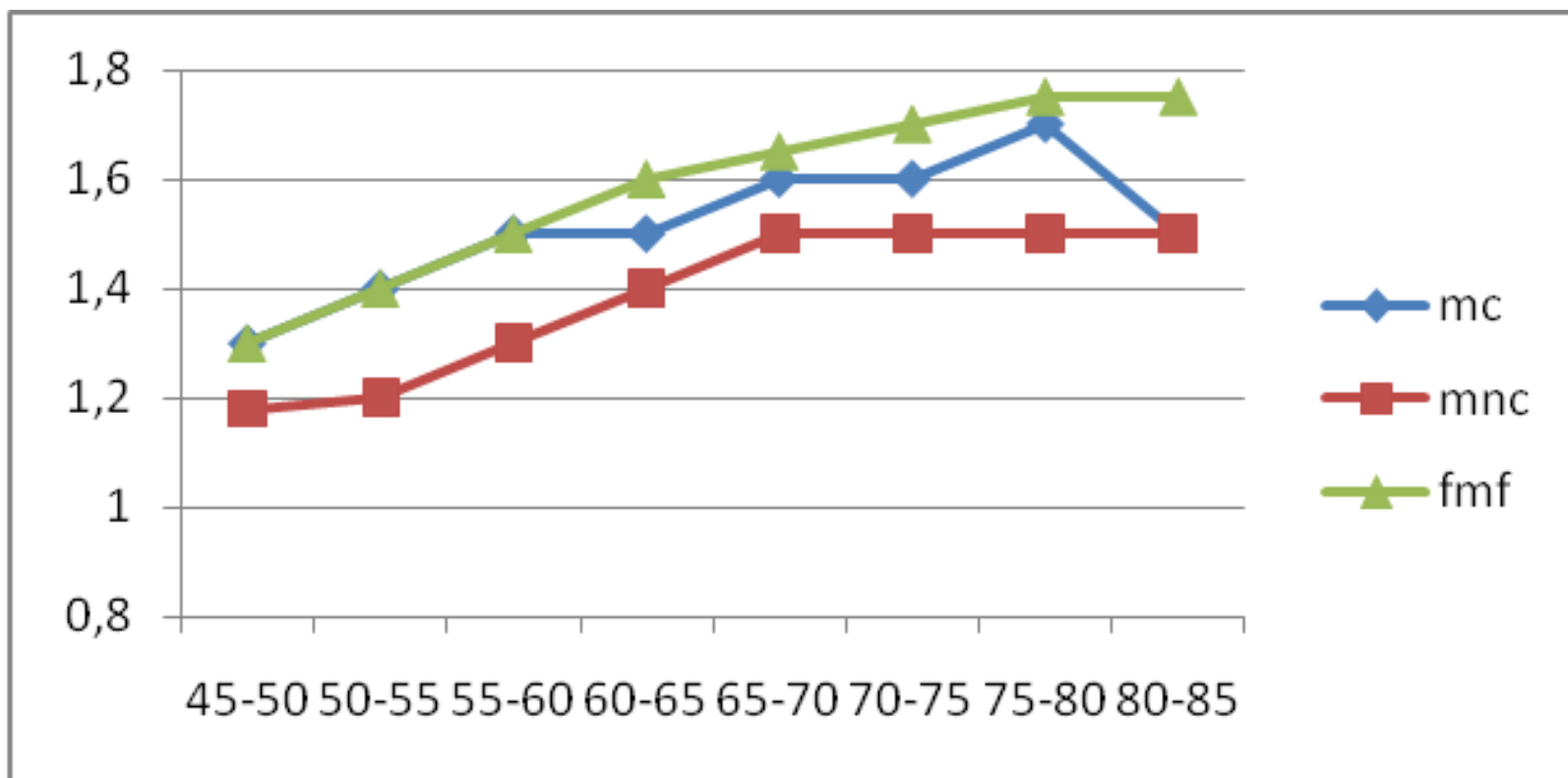
Dati 2007 – 2010

Medici accreditati e non accreditati

16 462 casi

N° casi medici accreditati: 1765

N° casi medici non accreditati: 14697





Problemi

1. Chi fa l'ecografia?
2. Chi analizza la biochimica?

Chi analizza la biochimica?

Il controllo di qualità del laboratorio è critico

Programmi specifici per i laboratori coinvolti nello screening prenatale (es. DQASS, estendibile a translucenza nucale)

Controllo su: completezza dati, stabilità valori analitici, campioni da analizzare in cieco

Numero minimo di esami

“la determinazione dell’inibina A può non essere disponibile”?



Problemi

1. Chi fa l'ecografia?
2. Chi analizza la biochimica?
3. Chi paga?

Chi paga?

Decreto Ministeriale - Ministero della Sanità - 10 settembre 1998 "Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 14 aprile 1984 recante i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità."





Problemi

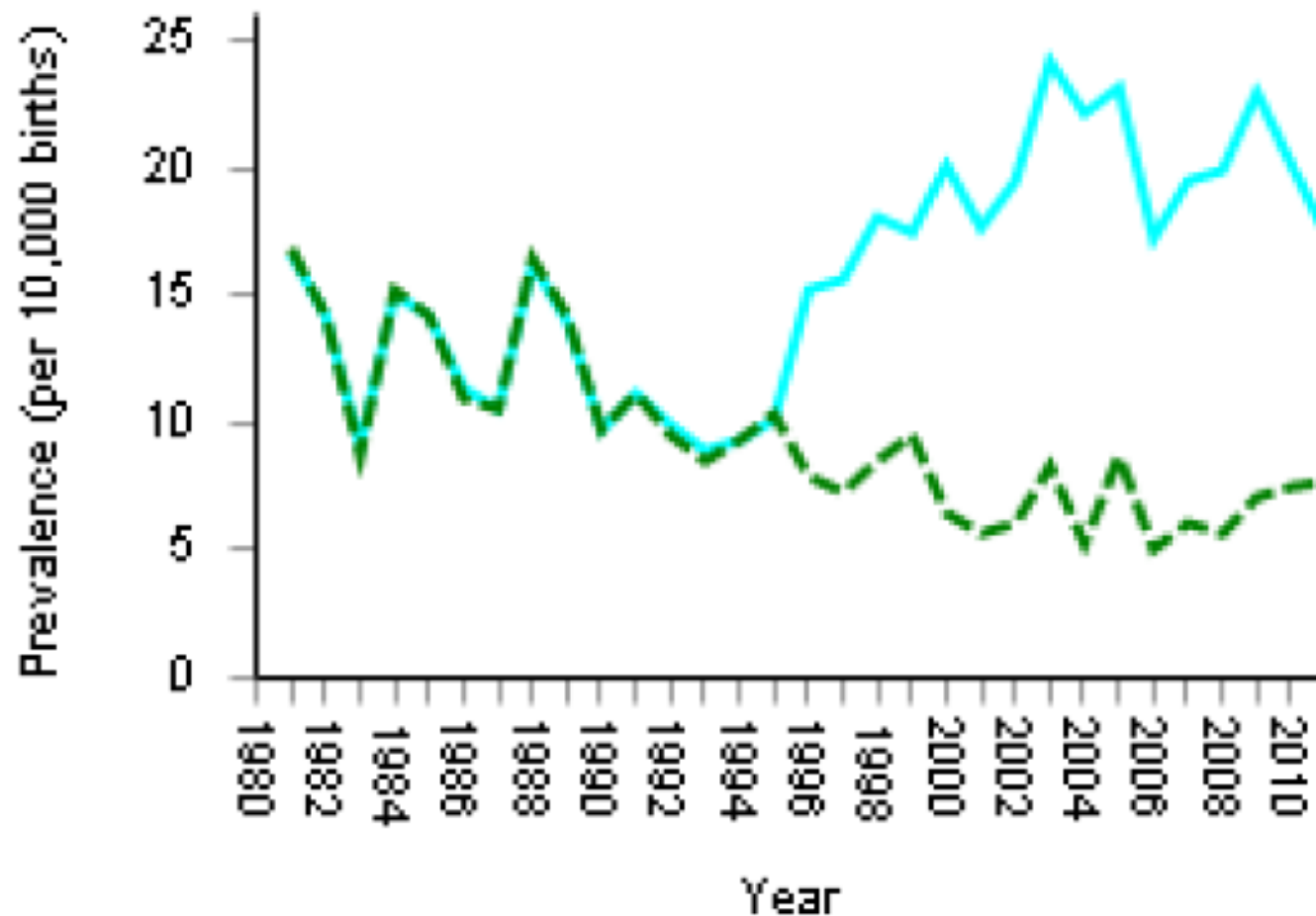
1. Chi fa l'ecografia?
2. Chi analizza la biochimica?
3. Chi paga?
4. Quanti esami vengono fatti?
Con che risultati?

Distribuzione regionale degli esami prenatali effettuati in gravidanza - CEDAP 2009

	CVS (%)	Amniocentesi (%)	Funicolocentesi (%)	Parti
Piemonte	3,4	9,9	0,4	35.512
Valle d'Aosta	0,8	28,4	-	1.231
Lombardia	5,8	13,0	0,5	98.871
Prov. Auton. Bolzano	2,6	3,5	1,4	5.371
Prov. Auton. Trento	6,9	6,6	0,3	4.995
Veneto	8,6	11,2	0,2	46.772
Friuli Venezia Giulia	2,8	18,7	0,3	10.340
Liguria	2,3	24,7	0,7	11.694
Emilia Romagna	7,4	18,9	0,7	41.752
Toscana	4,9	21,3	1,0	32.228
Umbria	0,8	26,9	0,3	8.407
Marche	8,4	9,2	0,9	14.313
Lazio	0,5	21,4		54.404
Abruzzo	0,7	8,4	0,4	10.464
Molise				2.185
Campania	0,3	12,1	0,3	58.758
Puglia	1,4	11,6	0,6	34.744
Basilicata				4.466
Calabria	0,4	10,6	0,4	15.316
Sicilia	0,7	6,3	0,4	44.230
Sardegna	2,6	16,6	0,6	12.517
Totale	3,8	14,2	0,8	548.570

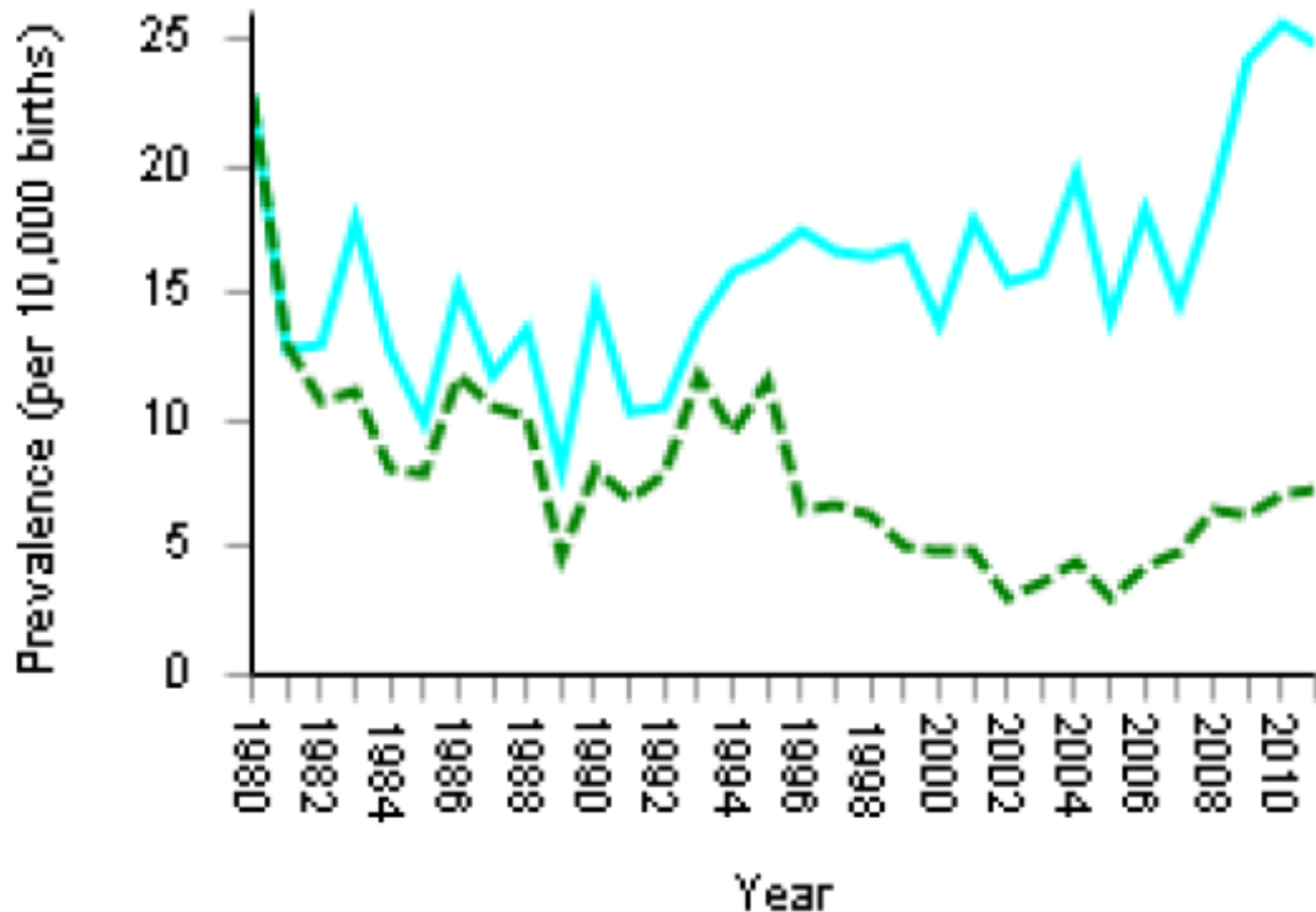
Prevalenza sindrome di Down EUROCAT

Emilia Romagna - Italy



Prevalenza sindrome di Down EUROCAT

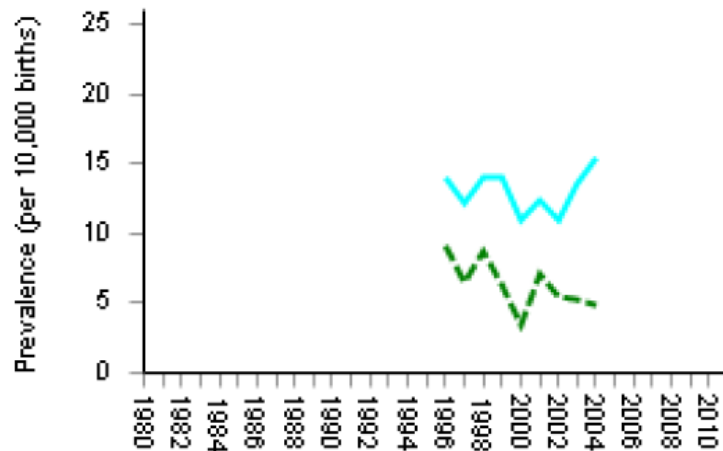
Tuscany - Italy



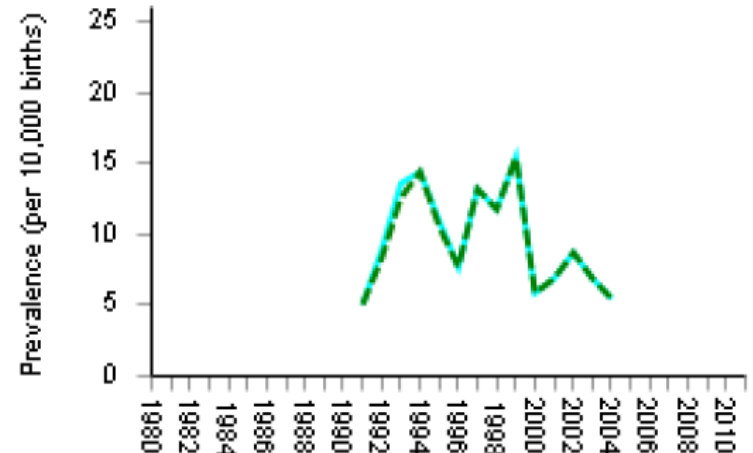
Prevalenza sindrome di Down

EUROCAT

Campania - Italy



Sicily - Italy



Year

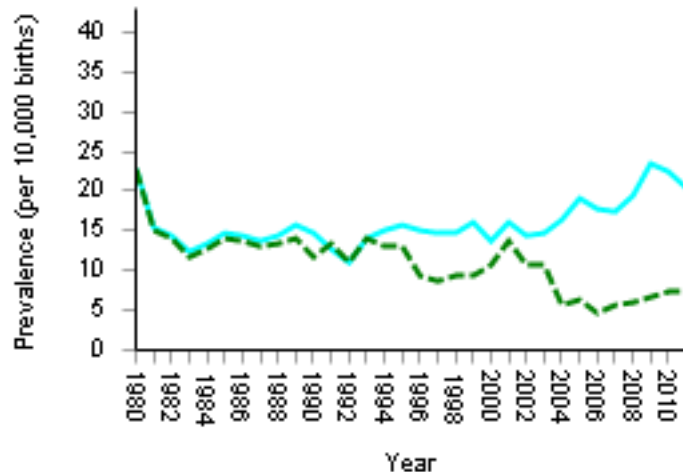
Year

North East Italy

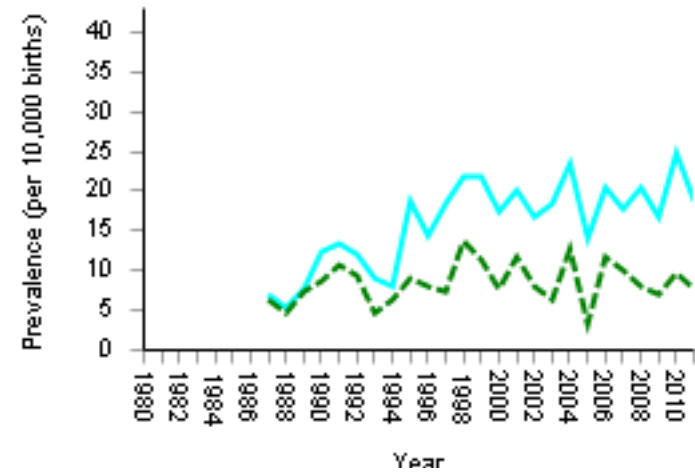


Prevalenza sindrome di Down EUROCAT

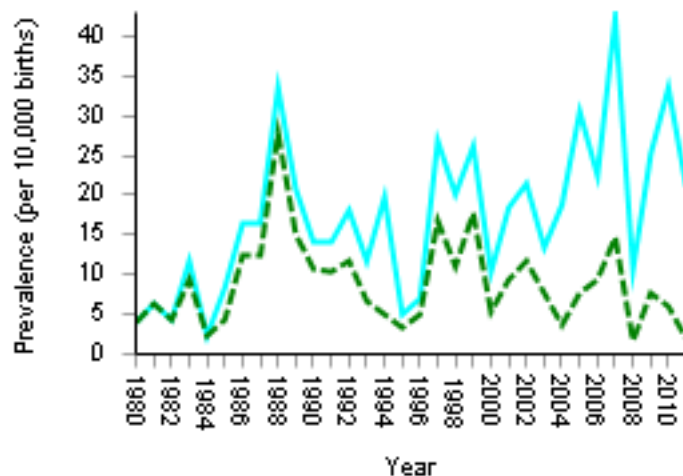
Italy



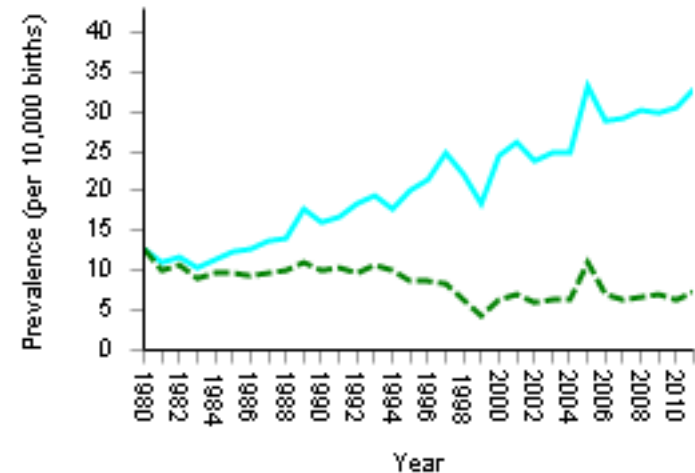
Germany



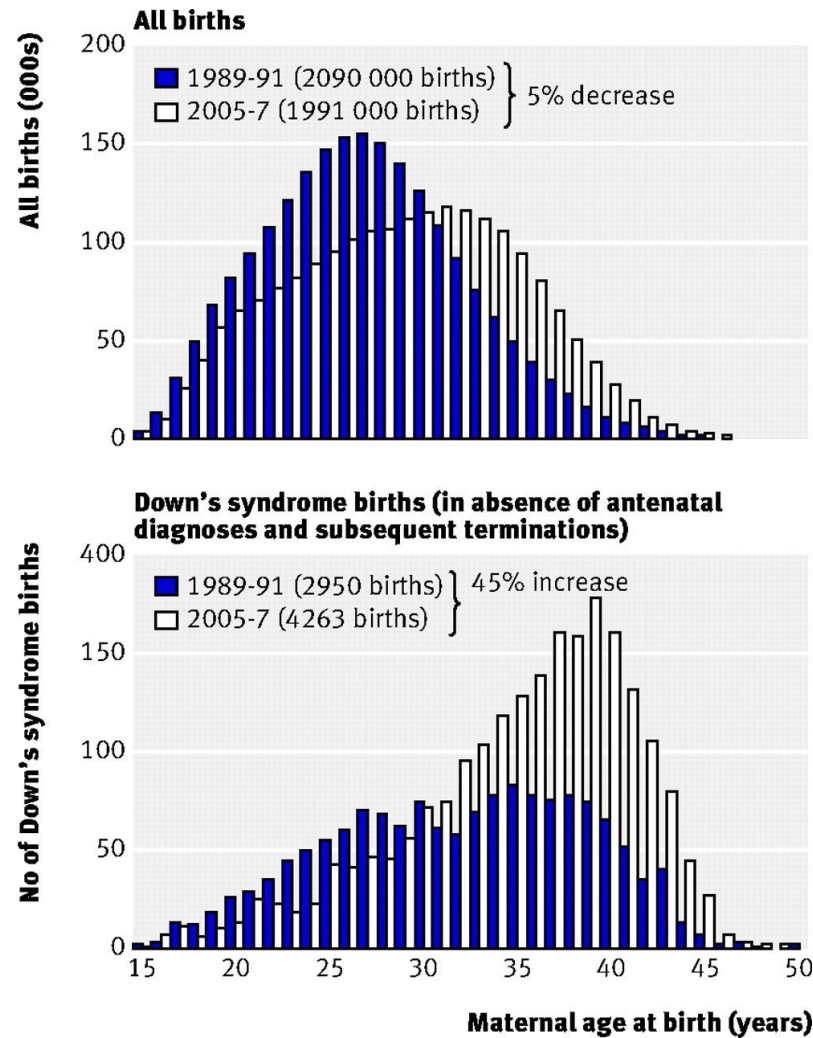
Denmark



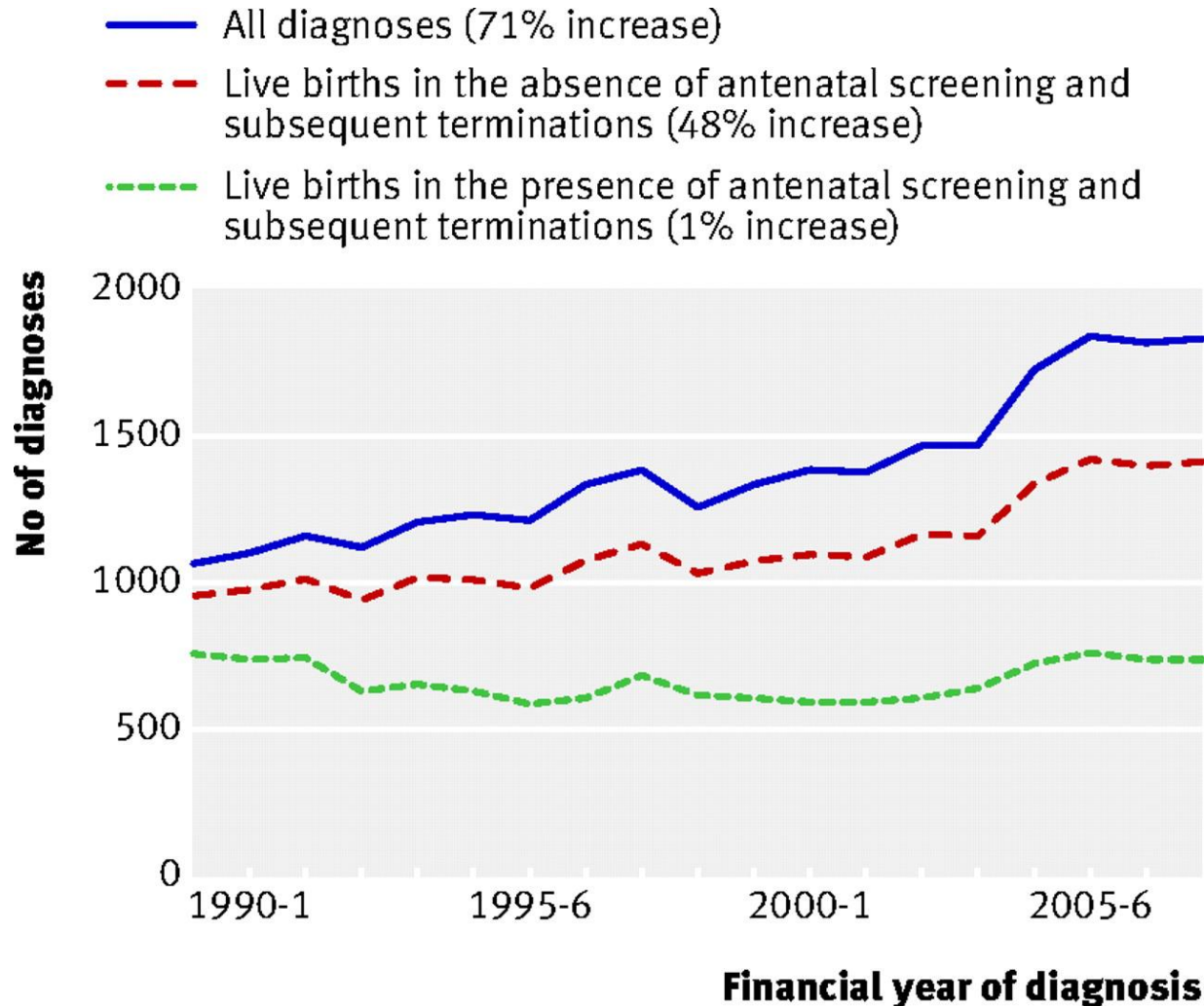
France



All births and all Down's syndrome births in England and Wales for 1989-91 compared with 2005-7.

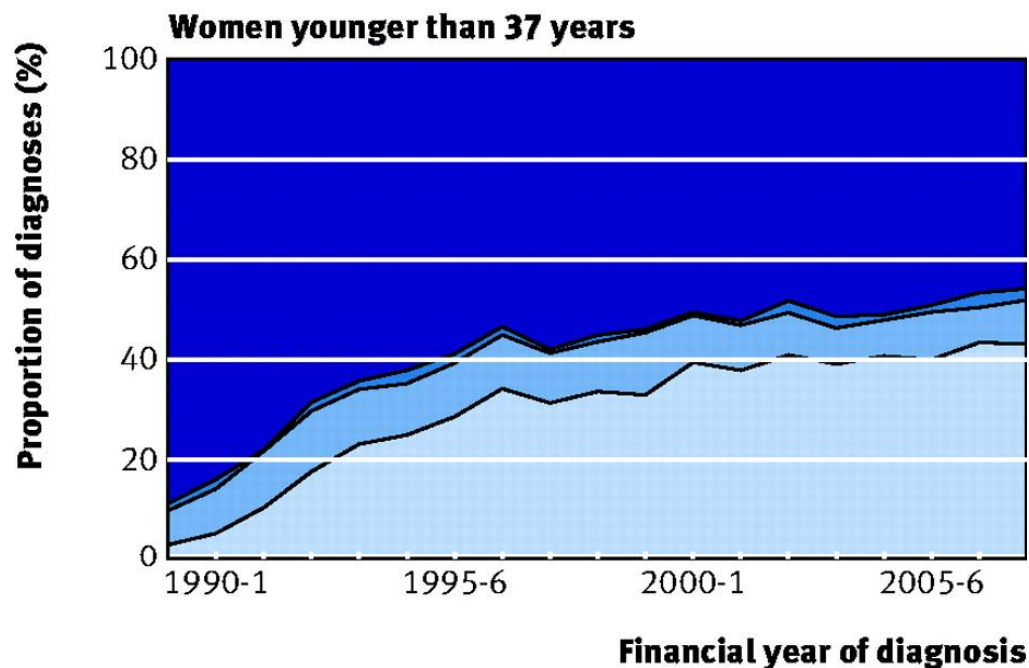


Down's syndrome diagnoses and live births according to year of diagnosis and presence or absence of antenatal screening and subsequent terminations



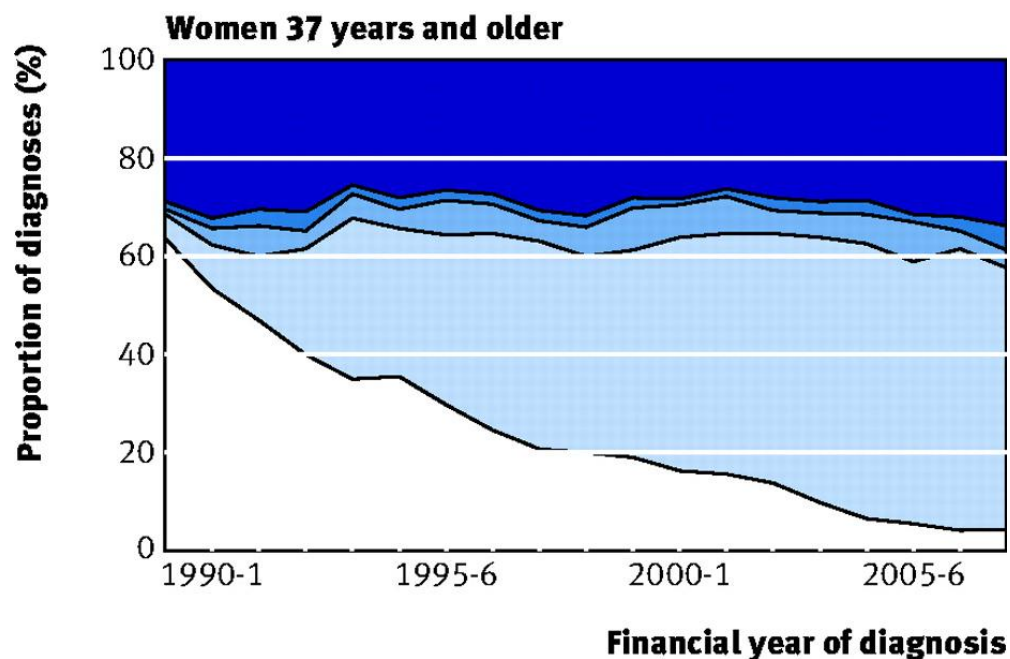
Reasons for Down's syndrome diagnoses according to year of diagnosis for women younger than 37 years and women 37 years and older

■ Postnatal ■ Ultrasound after 16 weeks □ Maternal age
■ Other/missing ■ Screening



Reasons for Down's syndrome diagnoses according to year of diagnosis for women younger than 37 years and women 37 years and older

■ Postnatal ■ Ultrasound after 16 weeks □ Maternal age
■ Other/missing ■ Screening





Il percorso per la diagnosi prenatale della **sindrome di Down** deve essere offerto a tutte le donne ...

Screening della sindrome di Down?

TABLE II. The Relative Frequencies of Each HR and IR Chromosomal Abnormality Detected in Chorionic Villi (CV) and Amniotic Fluid (AF) in Pregnant Women <35 and ≥35 years

Chromosomal abnormality	Type	CV				AF			
		<35 years		≥35 years		<35 years		≥35 years	
		# cases	RF [%]	# cases	RF [%]	# cases	RF [%]	# cases	RF [%]
Trisomy 21 (T21)	HR	20	30.30	274	55.24	53	38.69	399	58.50
Trisomy 18 (T18)		5	7.58	69	13.91	5	3.65	73	10.70
Trisomy 13 (T13)		5	7.58	24	4.84	5	3.65	28	4.11
Monosomy X (45,X)		5	7.58	9	1.81	7	5.11	8	1.17
Triploidy		2	3.03	11	2.22		0.00	3	0.44
Autosomal aneuploidies other than T21, T18, T13		1	1.52	22	4.44	1	0.73	3	0.44
Complex unbalanced karyotypes			0.00	2	0.40	1	0.73	5	0.73
Non-satellited and satellited de novo SMC containing euchromatic material		1	1.52	5	1.01	2	1.46	14	2.05
Unbalanced structural rearrangements		2	3.03	9	1.81	23	16.79	28	4.11
True fetal mosaicism (TFM) (autosomes and mos46/45,X >30%)		10	15.15	45	9.07	27	19.71	83	12.17
De novo inversion	IR	10	15.15	7	1.41	6	4.38	13	1.91
Apparently balanced de novo reciprocal translocation		4	6.06	14	2.82	6	4.38	18	2.64
TFM 46/45,X (45,X<30%)		1	1.52	5	1.01	1	0.73	7	1.03
Familial Robertsonian translocation	LR	7		13		16		47	
De novo Robertsonian translocation		2		7		6		14	
Inherited inversion		9		32		27		56	
Inherited and satellited de novo SMC without euchromatic material				4		2		8	
Apparently balanced familial reciprocal translocation		3		18		10		29	
Sex chr. anomalies other than 45,X (mosaic and homogeneous)		11		72		39		119	
No. of HR + IR karyotypes		66		496		137		682	

HR, high risk; IR, intermediate risk; SMC, supernumerary chromosome marker; RF, relative frequency of each phenotypically relevant chromosomal abnormality compared to the total HR + IR cases.

Screening della sindrome di Down?

Table 1 Fetal nuchal translucency thickness and incidence of chromosomal abnormalities

Nuchal translucency thickness (mm)	Total	Abnormal karyotype								
		Trisomies				Sex chromosomes				
		21	18	13	21/18/13	45,X	47,XXY or 47,XYY	Polyploidy	Other	
3	696	24	8	2	34 (5%)	1	3	3	4	47,XY+fr; 47,XX+22; 46,XX-4p; 46,XYm16
4	139	26	5	3	34 (24%)	—	—	2	2	47,XY+20; 47,XX+22
5	66	24	8	2	34 (51%)	—	—	1	—	
6	39	6	9	1	16 (41%)	3	—	—	—	
7	24	6	10	1	17 (71%)	3	—	—	—	
8	23	6	6	3	15 (65%)	1	—	—	—	
9	28	8	5	1	14 (50%)	6	—	—	—	
Total	1015	101	51	13	164 (16%)	14	3	6	6	

Screening ≠ trisomia 21

Table 3. Detection Rate for Trisomy 18 and Other Aneuploidies (Trisomy 13, Turner Syndrome, or Triploidy) and the False-Positive Rate for First- and Second-Trimester Tests Using Different Algorithms

Algorithm	First-Trimester Combined Screen*			Second-Trimester Quadruple Screen†		
	Detection Rate‡			Detection Rate§		
	Trisomy 18	Other	False-Positive Rate	Trisomy 18	Other	False-Positive Rate
Cystic hygroma	46 (13/28)	57 (28/49)	0.2 (65/35,974)		–	
Trisomy 21 risk (1:300)	67 (10/15)	43 (9/21)	5.8 (2,103/35,909)	23 (3/13)	31 (5/16)	8.6 (3,021/35,120)
Trisomy 18 risk (1:100)	60 (9/15)	24 (5/21)	0.1 (51/35,909)	100 (13/13)	13 (2/16)	0.3 (109/35,120)
Trisomy 21 or trisomy 18 risk	67 (10/15)	43 (9/21)	5.8 (2,104/35,909)	100 (13/13)	44 (7/16)	8.9 (3,121/35,120)
Any positive first-trimester result (cystic hygroma or trisomy 21 or trisomy 18 risk)	82 (23/28)	76 (37/49)	6.0 (2,169/35,974)		–	
Total detection rate for non-Down aneuploidy	78 (60/77)		6.0 (2,169/35,974)	69 (20/29)		8.9 (3,121/35,120)

Data are % (n/N).

FASTER

Cariotipo vs. test rapidi

Item	MLPA P095	QF-PCR	FISH
Detection of aneuploidies of target chromosomes	+	+	+
Detection of mosaicisms of target chromosomes	~20%	5–20%	10%
Detection of maternal cell contamination	+/-	+	+/-
Detection of zygosity in twin pregnancies	-	+	-
Number of loci per chromosome	8 (13, 18, 21 and X) 4 (Y)	5/10	1
Sex chromosomes included	+	Depends on kit	+
Turnaround time	<48 h	<24 h	<24 h
Detection of triploidy	Male only	Male and female	Male and female
Non-informative loci	-	+	-
Detection of meiosis I or meiosis II/mitotic non-disjunction	-	+	-
Possibility to add more loci to test	+	+	+/-
DNA quality/concentration important?	Yes	Less than with MLPA	Interphase nuclei needed
Results quality influenced by gestational age	No	No	Yes

Cariotipo vs. QF-PCR

Final karyotype after CVS and further investigation	Total (n=17 446)	Abnormal (n=1691)	Normal (n=15 755)
No risk or low risk of adverse outcome:	15 724 (90.1%)	6 (0.04%)	15 718 (99.96%)
Normal karyotype 46, XY or 46, XX	15 548	-	15 548
Abnormal karyotype:	176	6	170
Normal variants	8	-	8
Duplications and deletions (with good outcome)	6	-	6
Marker chromosomes (inherited)	2	-	2
Balanced rearrangements (inherited)	50	-	50
Balanced rearrangements (de novo)	15	-	15
Mosaic balanced rearrangements	2	-	2
CPM trisomies 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 19, 20, 22	18	-	18
CPM mosaic trisomies 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 19, 20, 22	46	-	46
CPM mosaic trisomies 13, 18, 21	12	3	9
CPM mosaic duplications or deletions	6	-	6
CPM mosaic marker chromosomes	2	-	2
CPM mosaic sex aneuploidies	9	3	6

Cariotipo vs. QF-PCR

Final karyotype after CVS and further investigation	Total (n=17 446)	Abnormal (n=1691)	Normal (n=15 755)
High risk of adverse outcome:	1722 (9.9%)	1685 (97.9%)	37 (2.1%)
Group A—all detected by qf-PCR:	1667	1667	0
Trisomy 13	138	138	-
Trisomy 18	336	336	-
Trisomy 21	936	936	-
Turner	134	134	-
Other sex aneuploidies	53	53	-
Monosomy 21	1	1	-
Triploidy	69	69	-
Group B—some detected by qf-PCR:	30	18	12
Mosaic trisomies 13, 18, 21	3	2	1
Mosaic sex aneuploidies	5	1	4
Unbalanced rearrangements	22	15	7
Group C—none detected by qf-PCR:	25	0	25
Trisomies 8, 9, 15, 16, 20, 22	5	-	5
Duplications and deletions	13	-	13
Marker chromosomes (de novo)	1	-	1
Mosaic trisomies 8, 9, 20, 22	1	-	1

Cariotipo vs. QF-PCR

Policy on full karyotyping	Need for full karyotyping	Detected	Not detected
In all cases	17 446 (100)	1722 (100)	0
In no cases	-	1685 (97.9)	37 (2.1)
In cases with increased fetal NT:			
≥6.5 mm	629 (3.6)	1693 (98.3)	29 (1.7)
≥5.5 mm	901 (5.2)	1697 (98.5)	25 (1.5)
≥4.5 mm	1350 (7.7)	1700 (98.7)	22 (1.3)
≥4.0 mm	1767 (10.1)	1704 (99.0)	18 (1.0)



Studio osservazionale multicentrico sul ricorso alle
procedure di valutazione del rischio e/o di diagnosi
prenatale

Tesi di dottorato di SIMONA FUMAGALLI

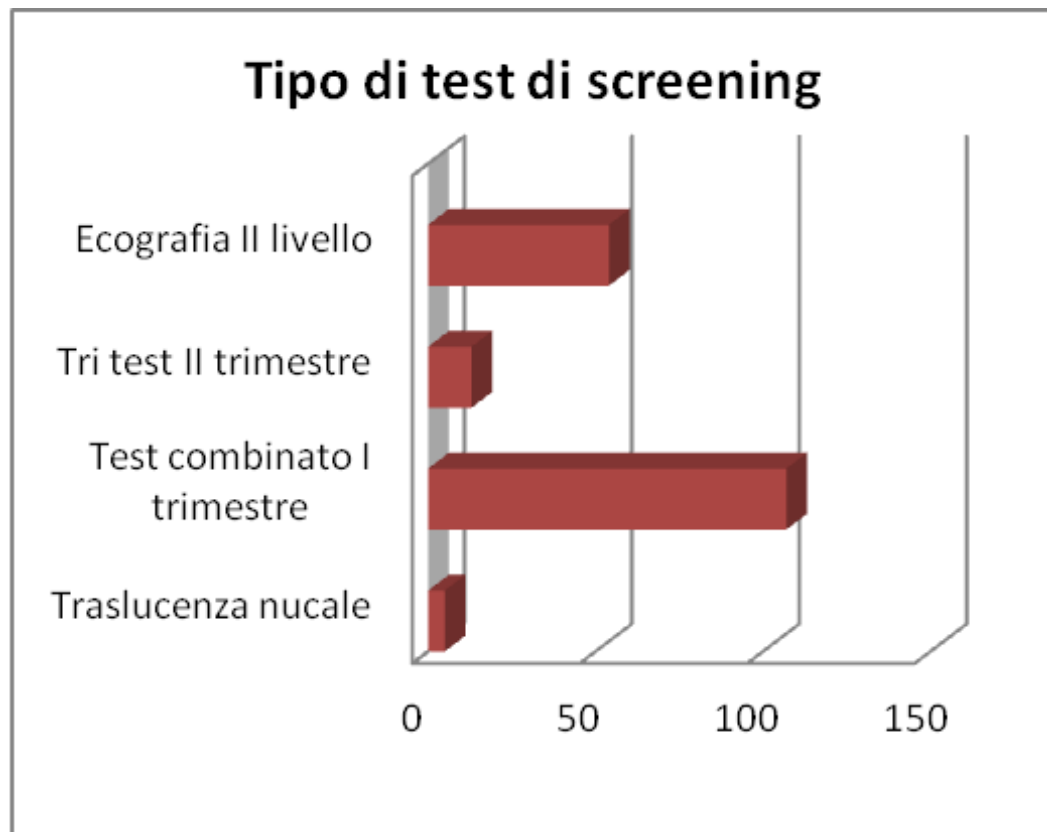
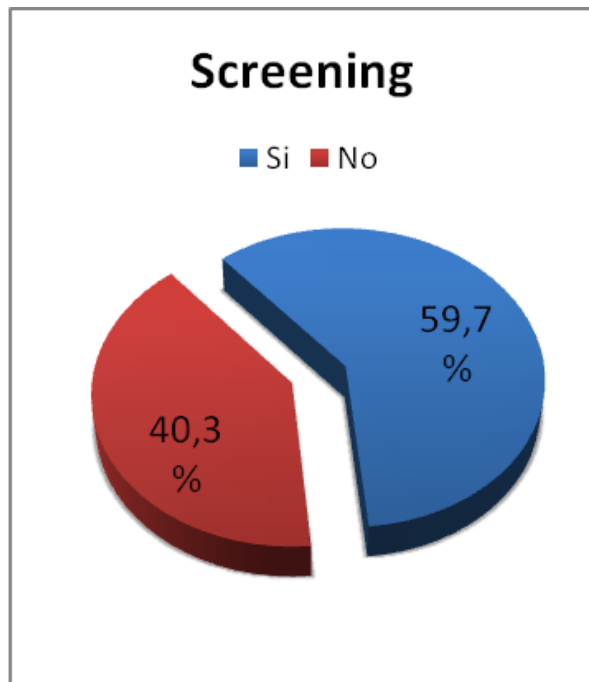
SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE

FISIOPATOLOGICHE, NEUROPSICOBIOLOGICHE E

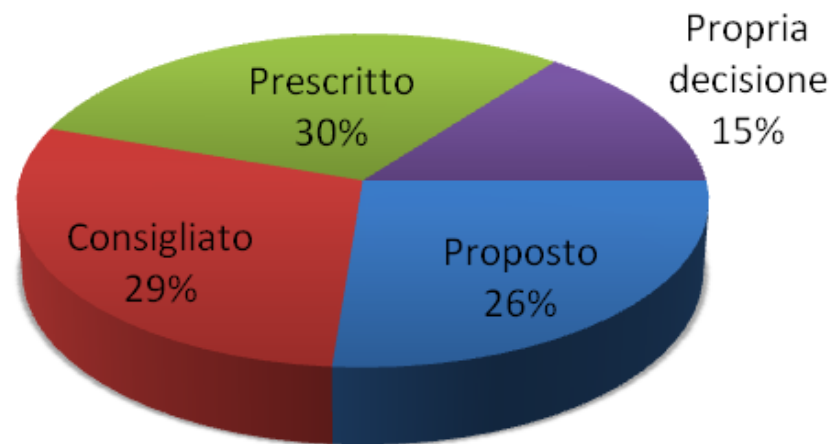
ASSISTENZIALI DEL CICLO DELLA VITA

Università di Milano

A.A. 2010/2011



Indicazione al test



Consulenza

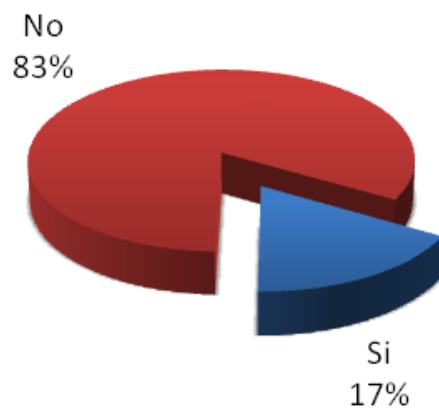
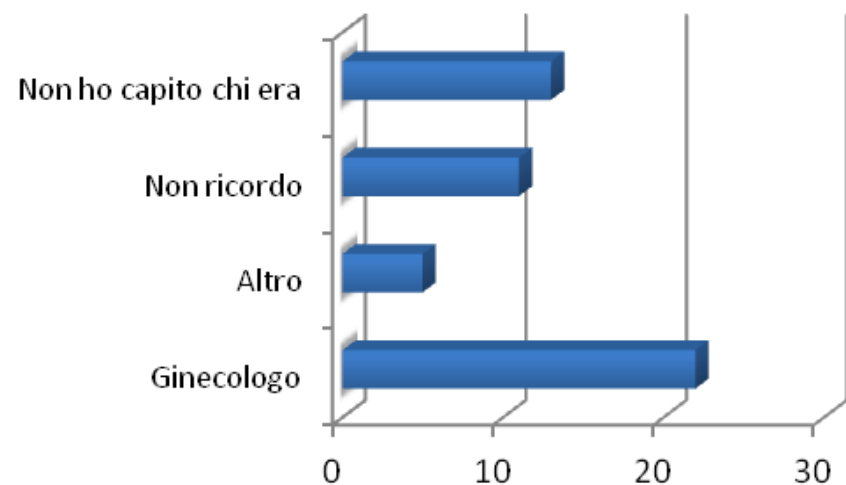


Figura consulenza



GRAZIE

