

NIPT

DNA fetale nel
plasma materno:
dai trial alla clinica



31
Marzo
2014



Un anno di esperienza italiana

Dr.ssa Marianna Andreani



20 marzo 2013

disponibilità del test in Italia presso CAM



20 settembre 2013

primo convegno sul tema in Italia (CAM)

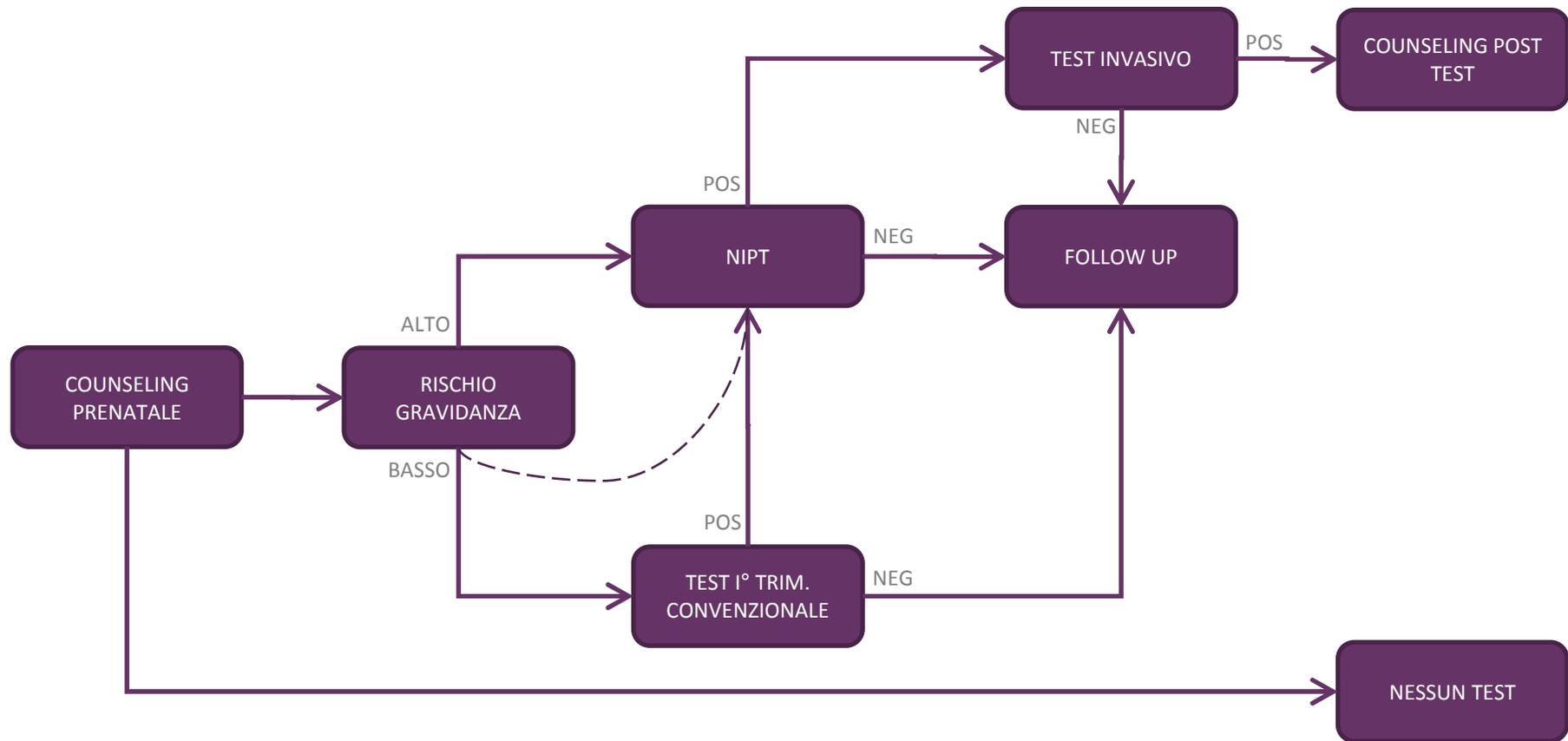


4 aprile 2013

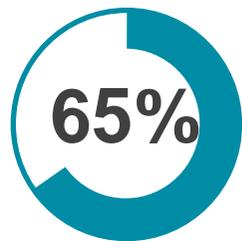
Position Statement di ISPD

- Counseling non-direttivo
- Risk assessment
- Scelta del protocollo

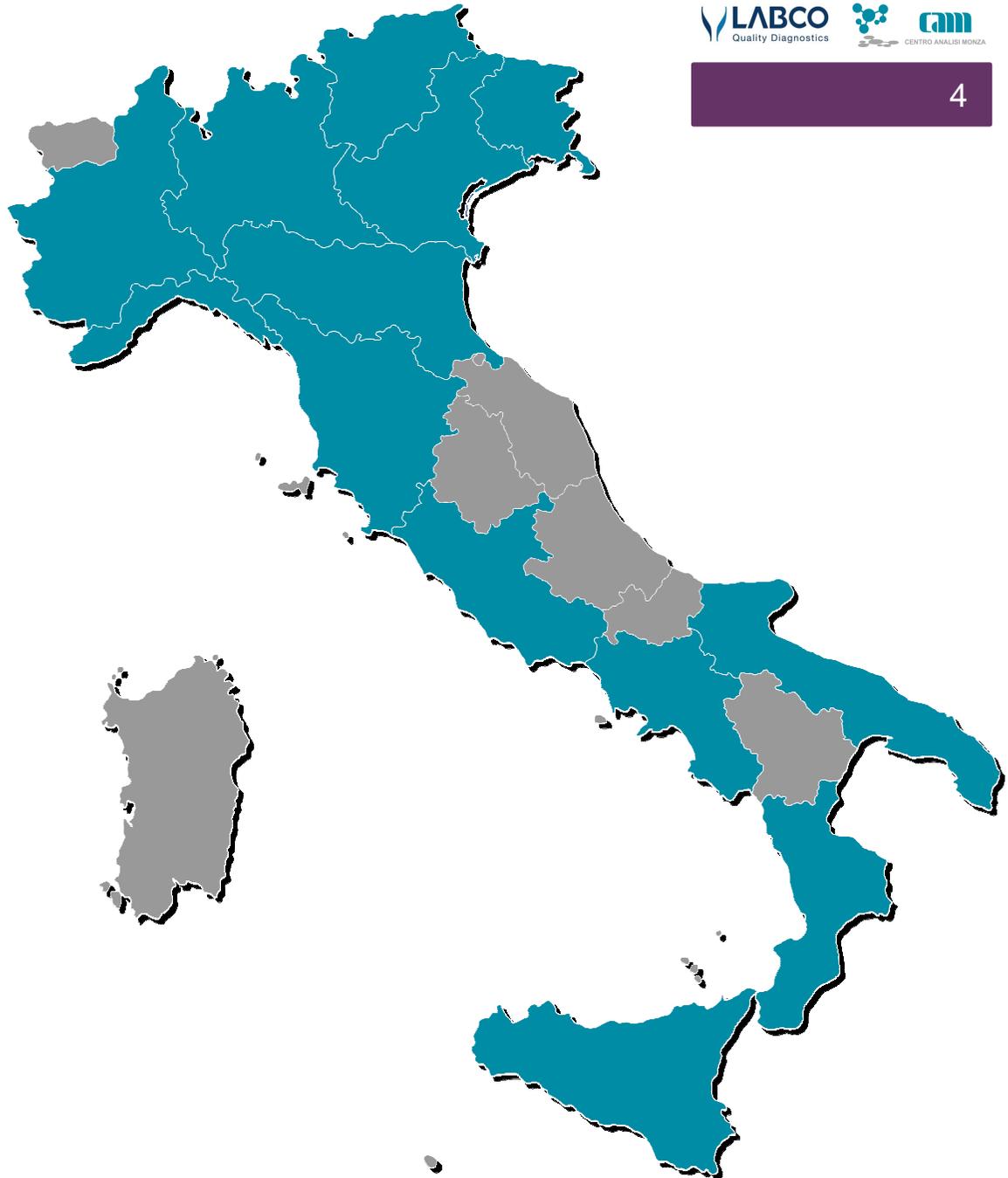
Take home messages Settembre 2013



Harmony in Italia

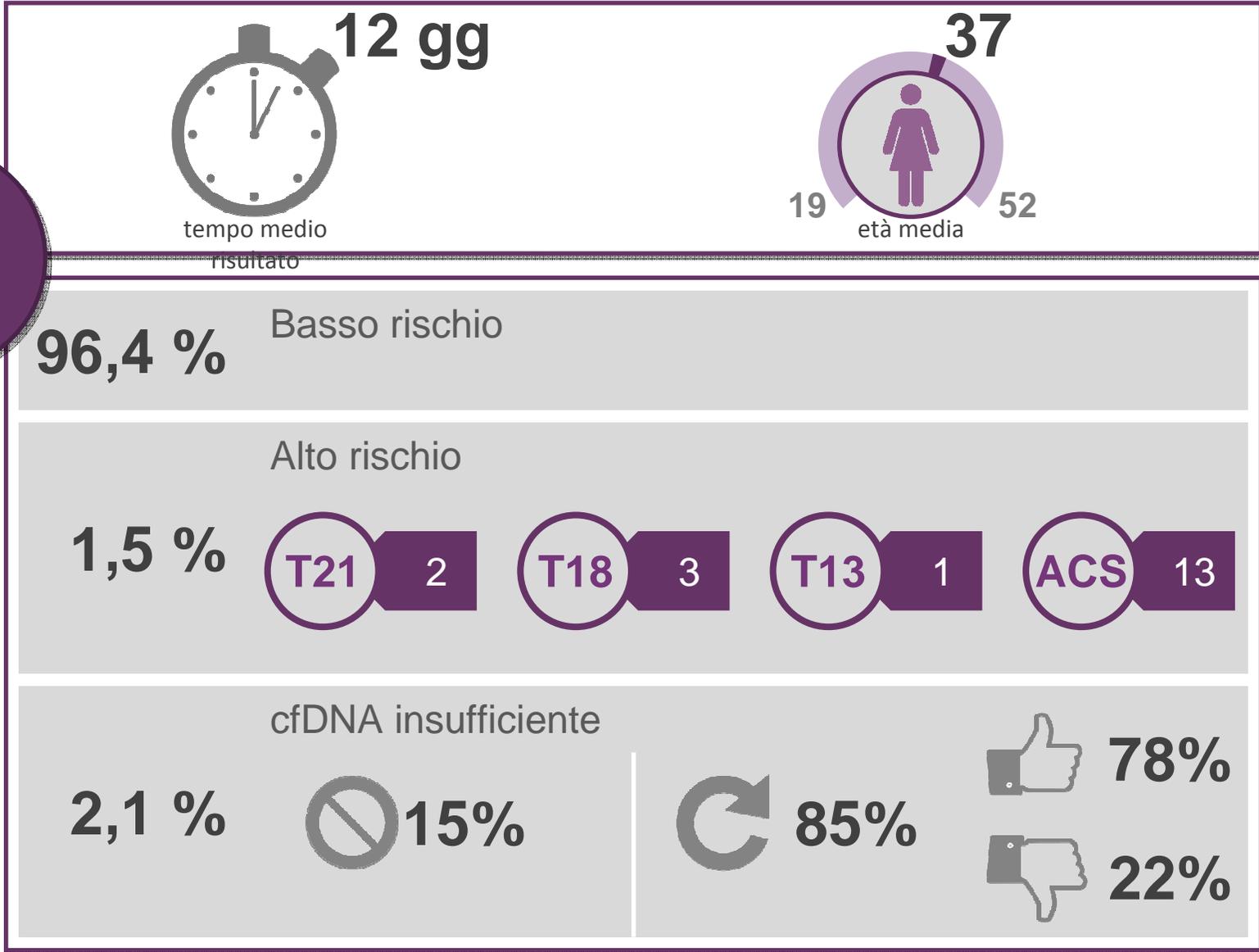


copertura nazionale

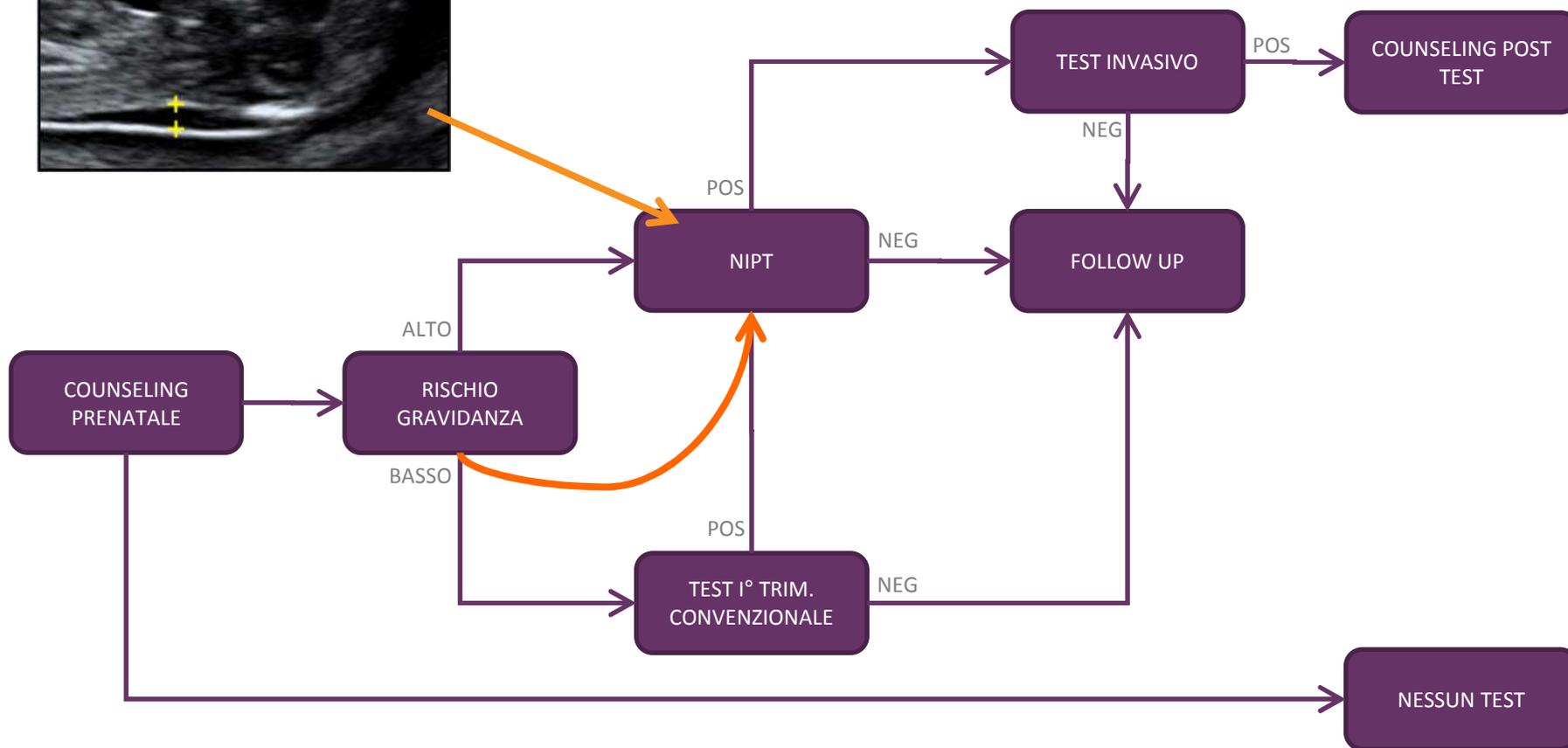


Il test in cifre

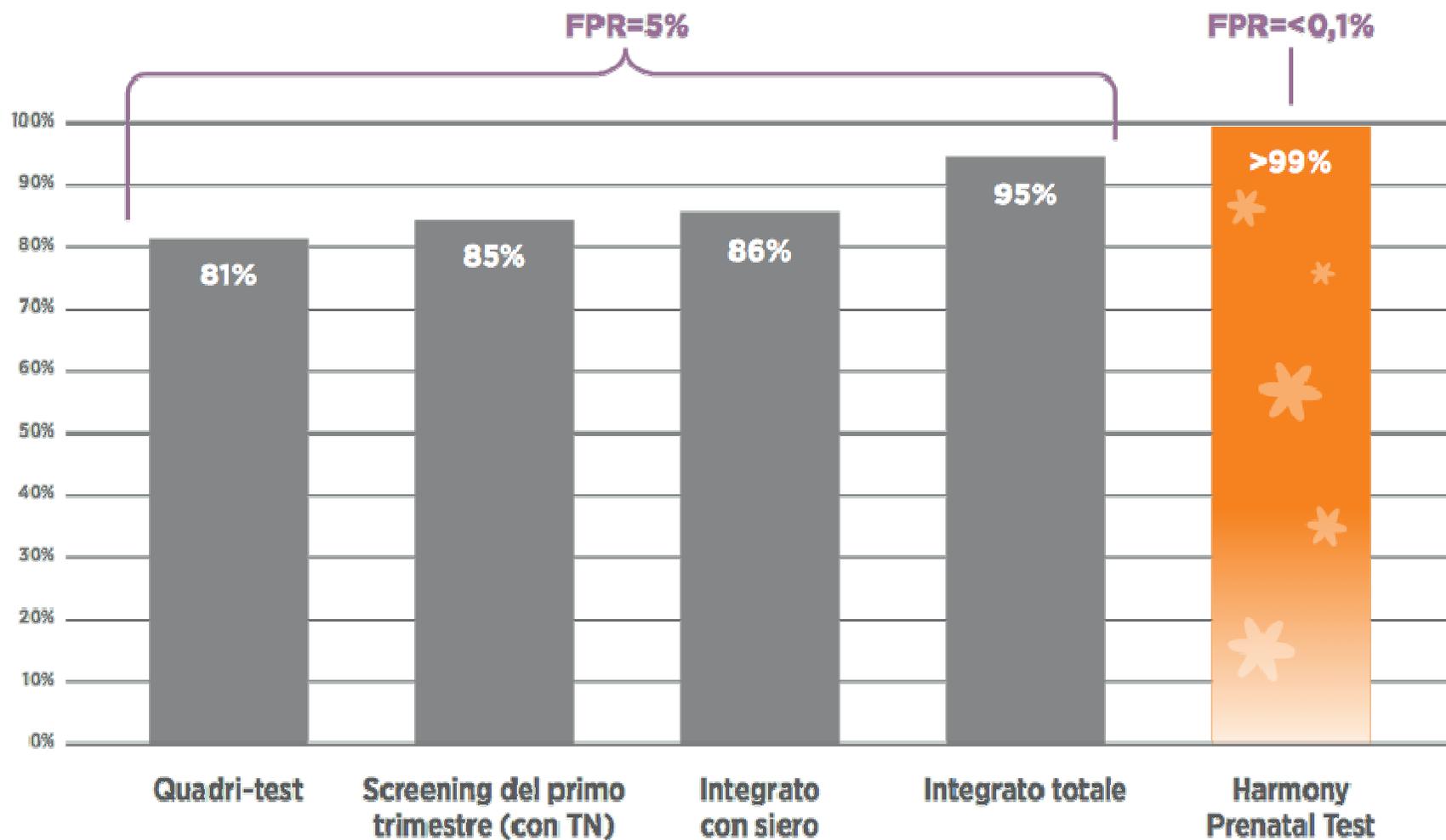
1.270



Take home messages (un anno dopo)



Performance test di screening per T21



Performance dei test di screening



Aneuploidie cromosomi sessuali

- L'analisi X e Y offre una precisione >99% per la determinazione del sesso del feto.
- Consente inoltre di valutare il rischio di anomalie dei cromosomi sessuali con prestazioni del test che variano in base al tipo di anomalia rilevata (60-100%)

Table 2. cfDNA analysis of maternal blood in screening for sex chromosome aneuploidies

Karyotype	Total	cfDNA analysis						
		no result	XX	XY	XO	XXX	XXY	XYY
45,X	49	2	3	1	43			
47,XXX	6	1				5		
47,XXY	1	0					1	
47,XYY	3	0						3
46,XX	59	1	57			1		
46,XY	59	1		58				

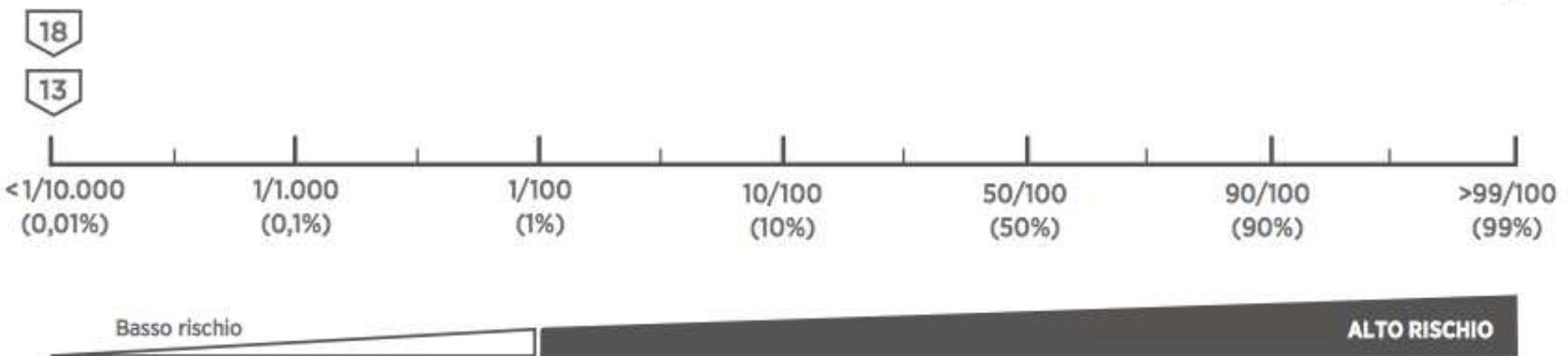
Nicolaides KH, Musci TJF et al Diagn Ther. 2014;35(1)

Risultati del test

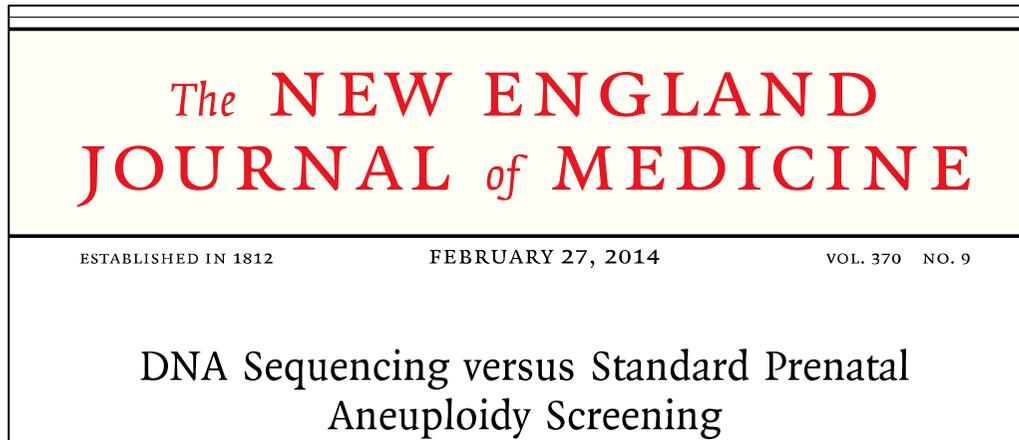
Risultati del test Percentuale cfDNA fetale: 10,5%

CROMOSOMA	RISULTATO	PROBABILITÀ	RACCOMANDAZIONE
Trisomia 21 (T21)	ALTO RISCHIO	Superiore a 99/100 (99%)	Counseling genetico ed esami di approfondimento
Trisomia 18 (T18)	Basso rischio	Inferiore a 1/10.000 (0,01%)	Analisi dei risultati con la paziente
Trisomia 13 (T13)	Basso rischio	Inferiore a 1/10.000 (0,01%)	Analisi dei risultati con la paziente
Analisi Y	Feto maschile	Superiore a 99/100 (99%)	Analisi dei risultati con la paziente

21



Ultimi aggiornamenti...



Non-invasive EXamination of Trisomy (NEXT) Study: Directed Cell-Free DNA Analysis versus 1st Trimester Combined Screening for Trisomy 21 Risk Assessment in a Large Routine Pregnancy Population

smfm newsroom

home smfm experts » 2014 annual meeting » archives » contact us

CREDENTIALS FOR 2014 ANNUAL MEETING

We are now accepting credentials for the 2014 Annual Meeting. Follow the link to complete the form. [Credentials](#)

WELCOME

The Society for Maternal-Fetal Medicine was established in 1977 and is the membership organization for obstetricians/gynecologists who have additional formal education and training in maternal-fetal medicine. There are currently about two thousand active members of the Society. The Society hosts an annual scientific meeting in which new ideas and research in the area of maternal-fetal medicine are presented and there are additional frequent continuing medical education courses provided by our members throughout the world. The Society is also an advocate for improving public policy and expanding research funding and opportunities in the area of maternal-

SMFM Physicians Recommend NIPT for High-Risk Patients

Mar 5, 14 admin

WASHINGTON, March 5, 2014—A paper published on Feb. 27, 2014 in the *New England Journal of Medicine* titled *DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening* has garnered a great deal of media attention focused on the use of maternal serum cell-free DNA screening, or noninvasive prenatal testing (NIPT) for aneuploidy in average risk patients. The authors, supported by one of the commercial laboratories, compared NIPT with traditional screening for aneuploidy using serum analytes on a relatively small number of average risk patients. The study was too small to compare detection rates, but the authors report that the false positive rate of NIPT is lower and therefore the test “merits serious consideration as a primary screening method for fetal autosomal aneuploidy.

While this measured conclusion appears reasonable, the serious consideration that the authors propose requires further data, and the study by Bianchi et al has to be viewed in the context of its many limitations. Most importantly, the study is underpowered to compare the detection rates, and it is generally not valid to compare false-positive rates in isolation.

NIPT uses cell-free DNA from maternal serum to screen for common fetal aneuploidies with high sensitivity and specificity. It also uses next generation sequencing to directly measure fetal DNA in the maternal circulation, and clinical tests are now available using

2014 ANNUAL MEETING ABSTRACTS

To find the abstract for the 2014 Annual Meeting, click here.

SHARE

CONTACT US

SMFM Annual Meeting on-site media contact:

Vicki Bendure, 202-374-9259
vicki@bendurepr.com

Credentials and site issues:

Sue-Ellen Taylor
sue-ellen@bendurepr.com



Non-invasive Prenatal Testing for Chromosomal Abnormality using Maternal Plasma DNA

Scientific Impact Paper No. 15
March 2014

Fetal Medicine Center: 10wk implementation Protocol



Harmony™
PRENATAL TEST

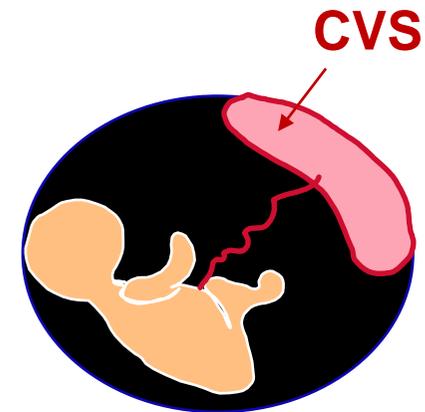
10 weeks:

- Scan to measure the fetus
- Blood for cfDNA test
- Blood for combined test



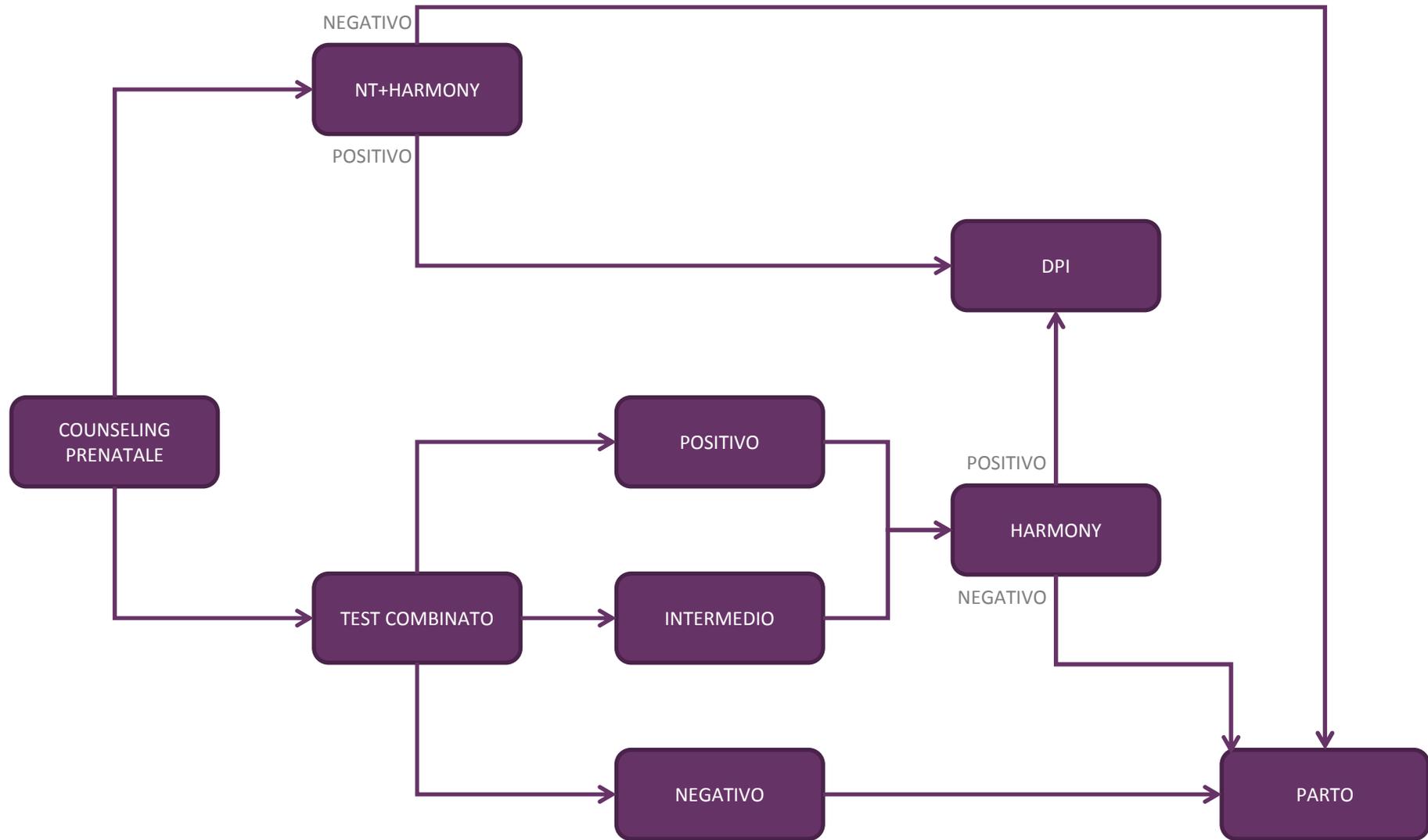
12 weeks:

- Detailed ultrasound scan
- Discuss results
- Decide if CVS is necessary



- +ve cfDNA test
- Fetal defects
- NT \geq 3.5 mm

Il nostro protocollo



Counseling prenatale (SIGU 02/2014)



Il test NIPT non è un test di routine ma può essere una scelta della coppia.

Un test negativo non assicura assenza di patologia.

NIPT non è un test diagnostico, ma test di screening.

Un test positivo necessita di conferma diagnostica con DPI.

Vantaggi rispetto allo screening su siero materno.

La quantità di cfDNA può non essere sufficiente per il test (4-5% fallimento).

Solo le trisomie più frequenti, non altre informazioni genetiche sul feto.

La NIPT non sostituisce la DPI che deve rimanere un'opzione percorribile.

Storia familiare per appropriatezza dell'approccio diagnostico.

Se anomalie ecografiche fetali resta indicata la DPI.

Early risk assessment

- Misura NT
- BI-TEST: Non solo ricalcolo del rischio per trisomie

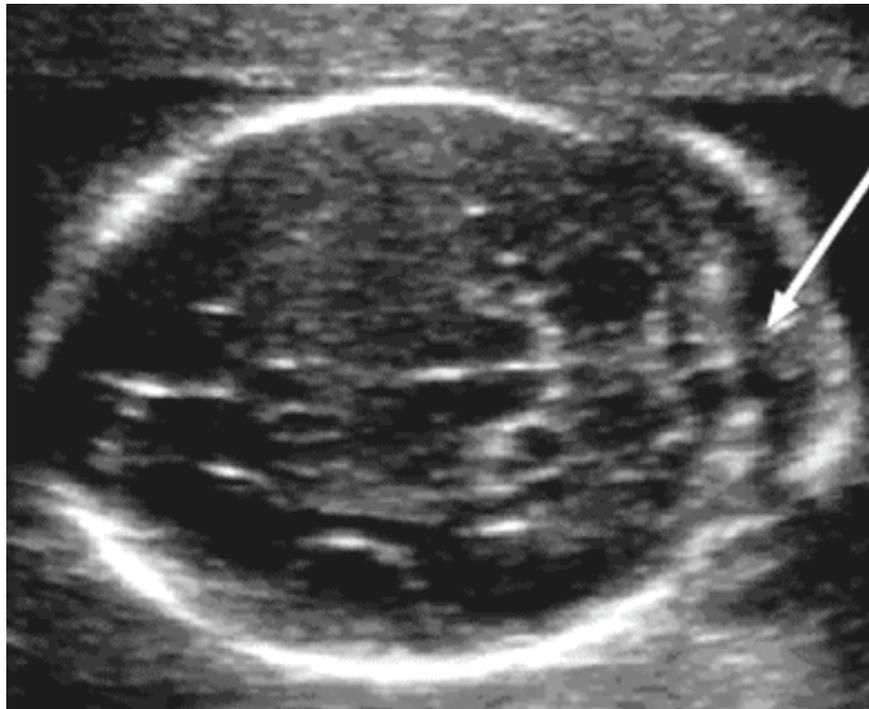


NT aumentata



- Marker per Sindrome di Down,
- Altre anomalie cromosomiche,
- Anomalie strutturali,
- Altre sindromi genetiche,
- Aumentato rischio abortività spontanea,
- Aumentato rischio morte endouterina,
- Se non associata ad altre anomalie strutturali, solitamente outcome favorevole.

Plica Nucale aumentata



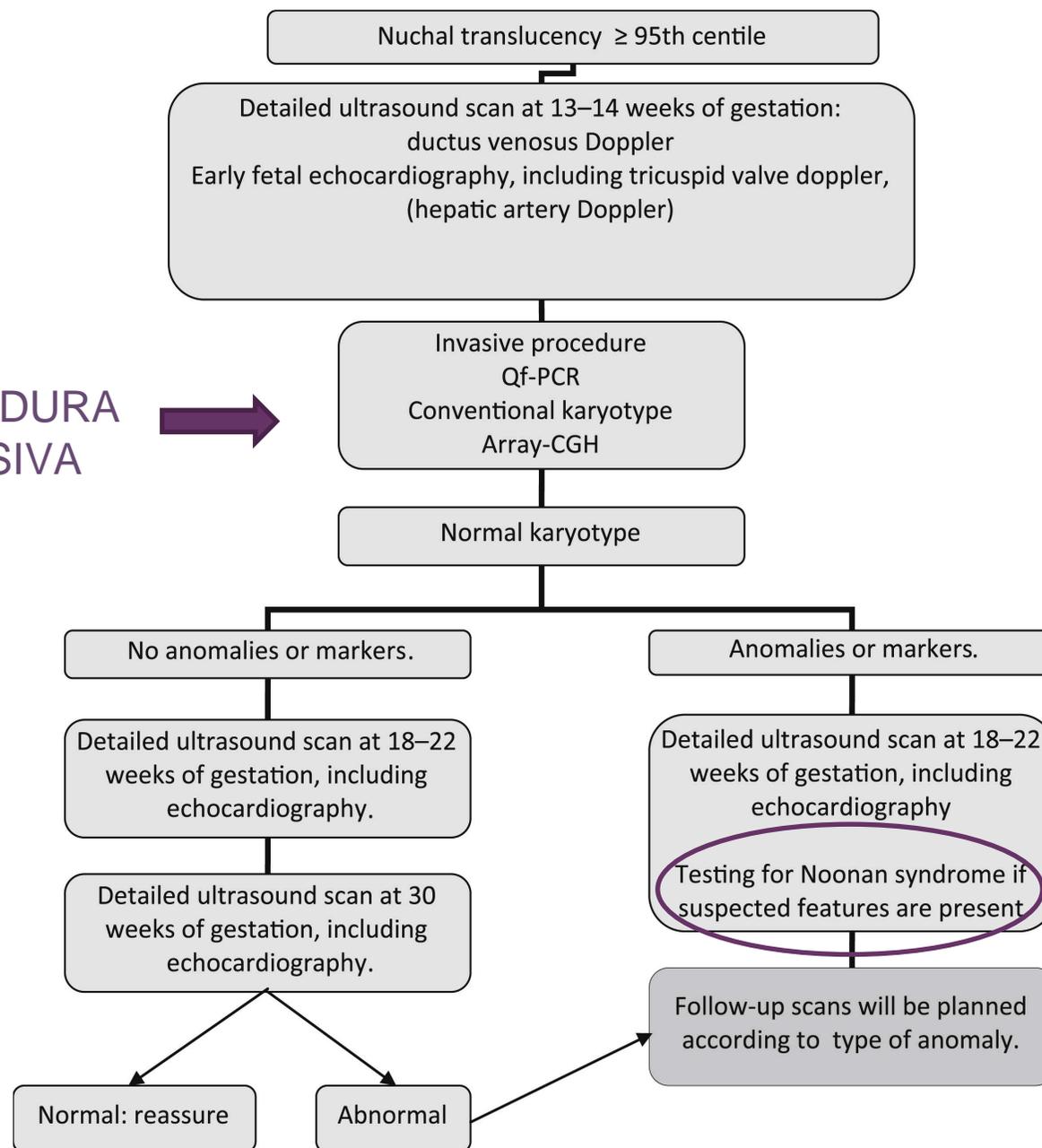
- 3% dei feti con NT aumentata, presenteranno a 20 settimane una plica nucale aumentata (≥ 6 mm) *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:11–18
- Se plica nucale > 6 mm: 10% rischio di sindrome genetica o idrope fetale e maggior rischio di morte endouterina fetale.

Sindrome di Noonan



- Associazione indiscussa fra NT aumentata e:
 - S. di Noonan
 - Smith–Lemli–Opitz syndrome,
 - Atrofia muscolo-spinale
 - Altri disordini muscolo-scheletrici
- In altre sindromi genetiche più rare l'associazione con l'NT aumentata è più difficile da provare

PROCEDURA INVASIVA



Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM. Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: What next? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014 Apr;28(3):355-66.

In sintesi, NT aumentata

20

1

Anomalie cromosomiche-strutturali-sindromi genetiche

2

Sindrome di Noonan

3

Malformazioni cardiache

4

Ecocardiografia fetale

5

No anomalie strutturali: outcome positivo > 95%

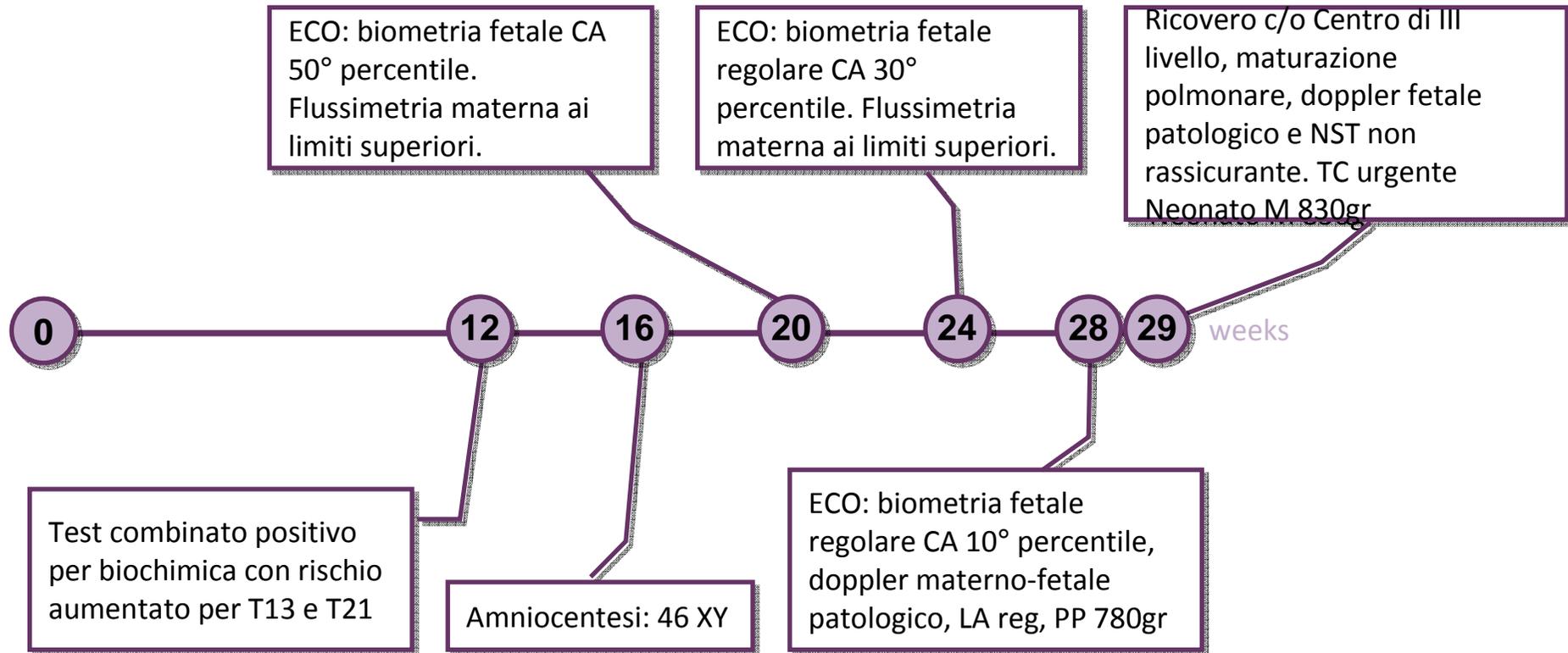
PAPP-A e funzione placentare

PAPP-A < 0.4 MoM

- Ritardo di crescita intrauterino
- Ipertensione Gestazionale / Pre-eclampsia
- Morte intrauterina fetale non spiegabile



Caso clinico



NIPT nel percorso diagnostico?

Obiettivo: ridurre il ricorso alle tecniche invasive selezionando più accuratamente le donne a rischio

1

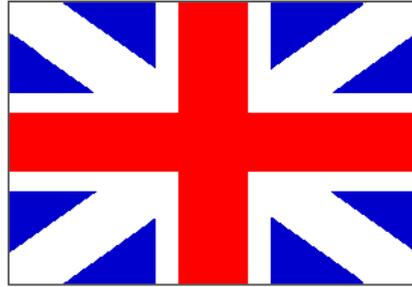
Test combinato + Harmony

2

Test combinato positivo per biochimica

3

In sostituzione al test combinato



Royal College of
Obstetricians &
Gynaecologists

Non-invasive Prenatal Testing for Chromosomal Abnormality using Maternal Plasma DNA

Scientific Impact Paper No. 15
March 2014

"In time, this technology is likely to become the primary screen for chromosomal abnormalities in pregnancy."

In Olanda



- Introduzione della NIPT nella pratica clinica dal 1 Aprile 2014
- TRIDENT study
- Il test sarà disponibile solo per le donne con test combinato positivo con un cut off di 1:200
- 8 laboratori di genetica clinica universitari (MPSS)
- Accesso diretto al test solo per donne con pregresso figlio con trisomia 21/18/13 o portatori di traslocazione

Le prime esperienze italiane



**Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi**



Ottimizzazione e validazione di un test di screening per la diagnosi prenatale non invasiva delle aneuploidie cromosomiche

Proponente: dr.ssa F. Torricelli – AOU Careggi

Una simulazione...



**Azienda Ospedaliera di
Desio e Vimercate**

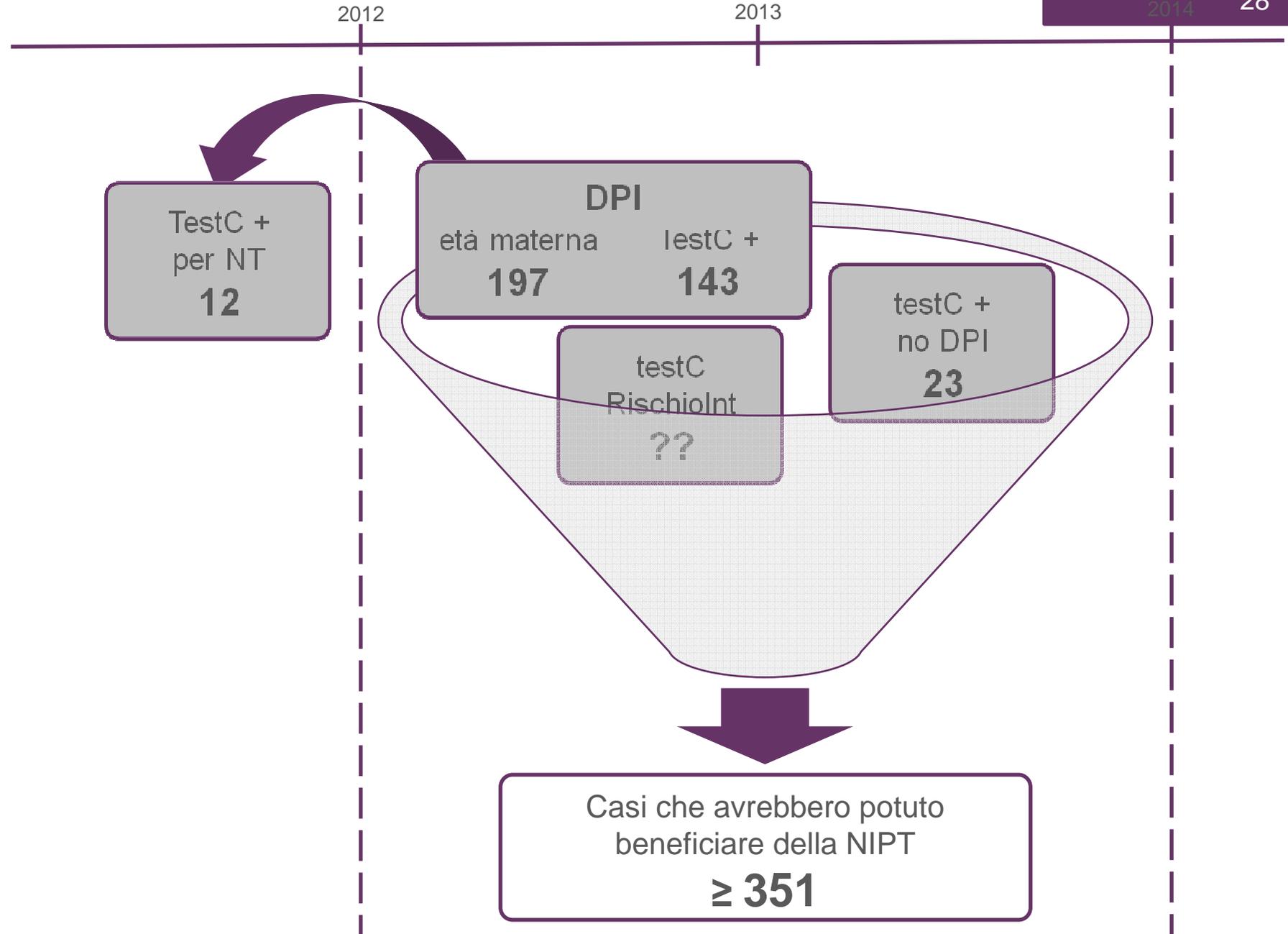
Sistema Sanitario  Regione
Lombardia



AMBULATORIO DI DIAGNOSI PRENATALE BIENNIO 2012-2013

- 3318 test combinati
- Costo del test combinato: 75 €
- cut off 1:250
- 166 test positivi (5.0%)
- 351 amniocentesi
- 7 villocentesi
- 11 cariotipi anomali

Una simulazione



Ringraziamenti

- CAM
 - Dr. Alberto Angelini
 - Dr.ssa Anna Boria
- Divisione di Diagnosi Prenatale Ospedale di Carate Brianza
 - Dr.ssa Anna Locatelli
 - Dr. Armando Pintucci
- Laboratorio Analisi Ospedale di Carate Brianza
 - Prof. Paolo Brambilla
 - Dr.ssa Antonella Caspani

Grazie!

