

Presentazione del nuovo percorso di screening nel I trimestre & Progetto GENIC

Tamara Stampalija

SSD Medicina Fetale e Diagnostica Prenatale

IRCCS Burlo Garofolo

Trieste, 8 Settembre 2017

Sentenze della Corte di Cassazione

2/10/2012 n° 16754

“Onere del medico risultava quello di provvedere ad una completa informazione circa le possibilità (tutte le possibilità) di indagini diagnostiche, più o meno rischiose, e circa le percentuali di false negatività offerte dal test prescelto (test in ipotesi da suggerire, non certo da eseguire sic et simpliciter, in giusta scelta sostitutiva e di assunzione del rischio parimenti sostitutivo), onde consentire alla gestante una decisione il più aderente possibile alla realtà della sua gestazione”

2/10/2015 n°24220

“Compete al sanitario l'individuazione degli esami diagnostici e delle terapie (o dell'intervento chirurgico) da praticare nel caso concreto, ma, contrariamente a quanto ritenuto dal giudice di merito, egli non può esimersi dal prospettare la possibilità, nota alla scienza, di esami o terapie (o interventi) alternativi o complementari, pur se comportanti dei costi e dei rischi maggiori, essendo rimessa al paziente la valutazione dei costi e dei rischi (cfr.Cass.n. 19731/14), previa adeguata prospettazione degli uni e degli altri da parte del medico”



L'informazione alla donna in gravidanza

• **Quesito 1A** • Quali sono i contenuti informativi, le modalità e i tempi della comunicazione con le donne per favorire scelte consapevoli sull'assistenza in gravidanza?

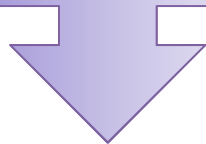


Gravidanza fisiologica
AGGIORNAMENTO 2011

LA NUOVA RESPONSABILITÀ SANITARIA

■ Le novità introdotte dalla Legge Gelli

**Responsabilità del dovere
di informazione**



**Violazione del diritto di
autodeterminazione della
persona assistita**



Percorsi di diagnosi prenatale



Indagini (cito)genetiche

Cariotipo standard QF-PCR
Cariotipo molecolare
Esoma

Procedure diagnostiche

Amniocentesi Villocentesi
Cordocentesi



Test di screening

Test combinato NIPT
Altri test ("standard";
"allargato")

Esami ecografici

NT Marcatori di II livello
Ecografia premorfologica
Ecografia di I/II livello
Ecocardiografia

Percorsi di diagnosi prenatale



Indagini (cito)genetiche

Cariotipo standard QF-PCR
Cariotipo molecolare
Esoma

Procedure diagnostiche

Amniocentesi Villocentesi
Cordocentesi



Test di screening

Test combinato NIPT
Altri test ("standard";
"allargato")

Esami ecografici

NT Marcatori di II livello
Ecografia premorfologica
Ecografia di I/II livello
Ecocardiografia

test di screening

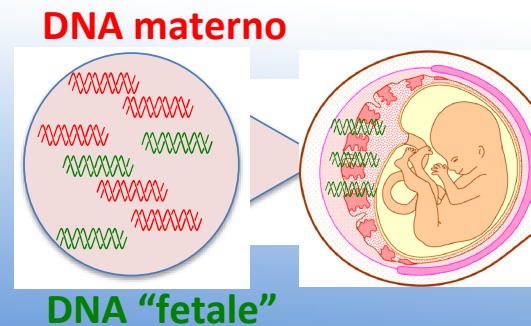
TEST COMBINATO



Ecografia ostetrica per studio della
translucenza nucale + HCG frazione libera
e PAPP-A

incluso: consulenza pre e post test combinato

Non Invasive Prenatal Testing



Performance; FP & FN; VPP

**Significato di pannel allargati e dei
risultati inattesi; Fallimento del test; FF**

Percorsi di diagnosi prenatale



Indagini (cito)genetiche

Cariotipo standard QF-PCR
Cariotipo molecolare
Esoma

Procedure diagnostiche

Amniocentesi Villocentesi
Cordocentesi



Test di screening

Test combinato NIPT
Altri test ("standard";
"allargato")

Esami ecografici

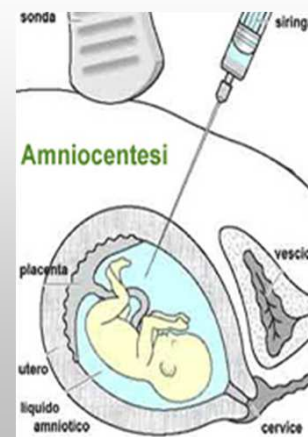
NT Marcatori di II livello
Ecografia premorfologica
Ecografia di I/II livello
Ecocardiografia

procedure diagnostiche

VILLOCENTESI



AMNIOCENTESI



**Rischi della procedura;
Vantaggi rispetto ai test di screening;**

Rischio legato alla diagnosi prenatale invasiva

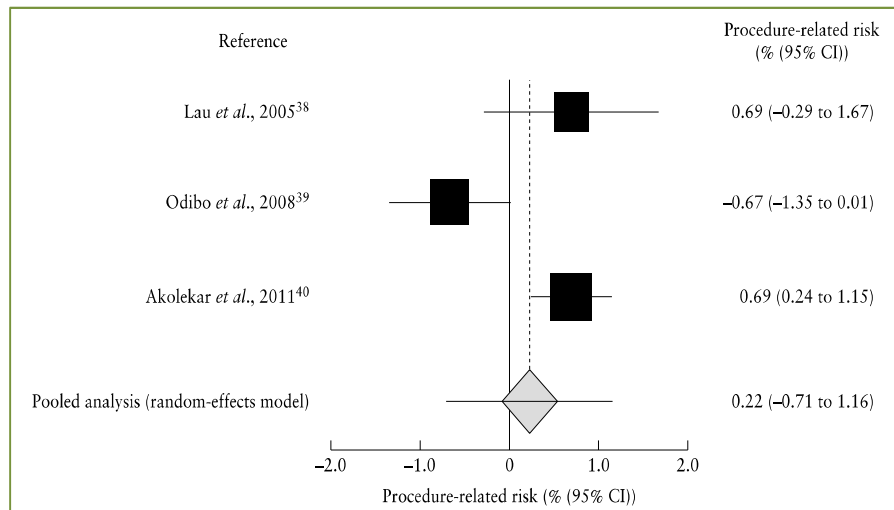
Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 16–26
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14636



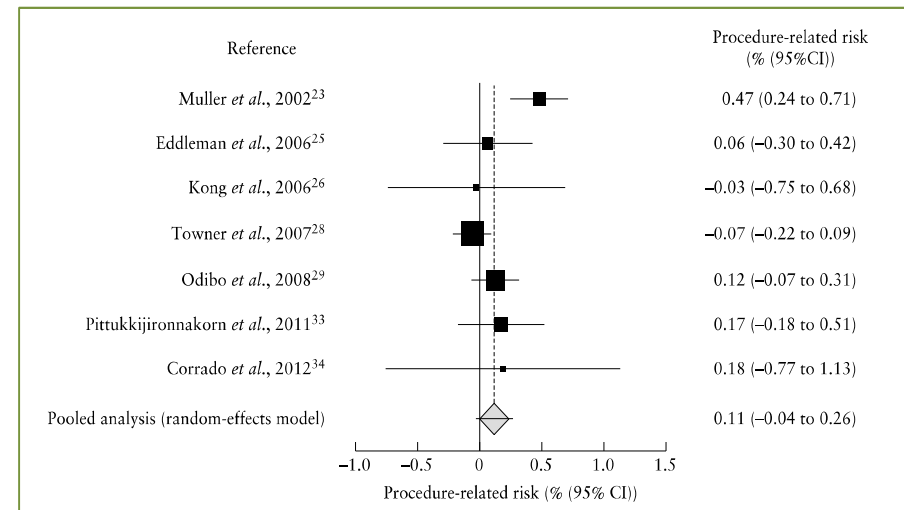
Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis

R. AKOLEKAR*†, J. BETA*, G. PICCIARELLI*, C. OGILVIE‡ and F. D'ANTONIO§

*Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK; †Harris Birthright Research Centre, King's College Hospital, London, UK; ‡Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College, London, UK; §Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, London, UK



CVS 0.2%



AC 0.1%

Percorsi di diagnosi prenatale



Indagini (cito)genetiche

Cariotipo standard QF-PCR
Cariotipo molecolare
Esoma

Procedure diagnostiche

Amniocentesi Villocentesi
Cordocentesi



Test di screening

Test combinato NIPT
Altri test ("standard";
"allargato")

Esami ecografici

NT Marcatori di II livello
Ecografia premorfologica
Ecografia di I/II livello
Ecocardiografia



**NIPT valuta circa il 50-70%
delle aberrazioni
cromosomiche indagabili con
il cariotipo standard**



“Le anomalie cromosomiche indagate riguardano solo una parte, sia pure significativa (50-70%), delle aberrazioni cromosomiche eventualmente presenti nel feto”

“il test, attualmente, non è in grado di rilevare circa il 30% delle anomalie del cariotipo presenti nella popolazione a rischio (altre trisomie e monosomie, traslocazioni, ecc). Tali limitazioni vanno comunicate con la gestante prima di effettuare il test”.

Società Italiana di
Ecografia Ostetrico Ginecologica

LINEE GUIDA SIEOG
Edizione 2015



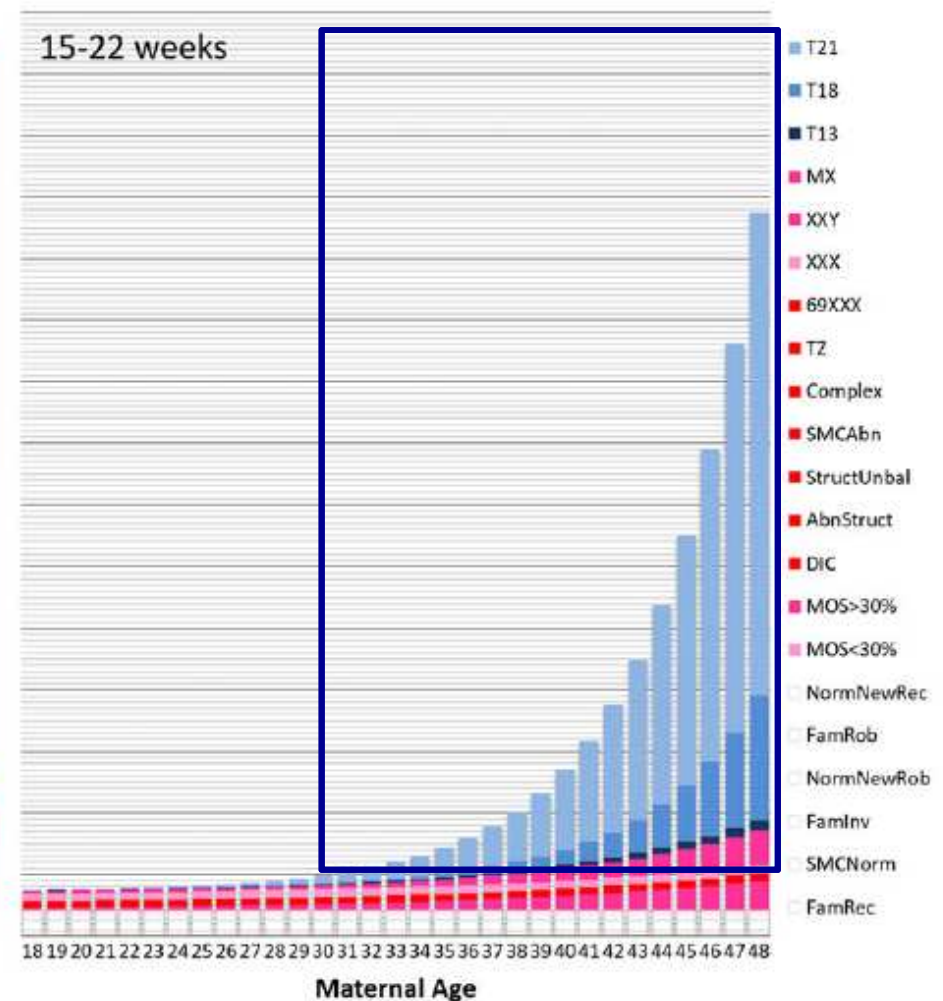
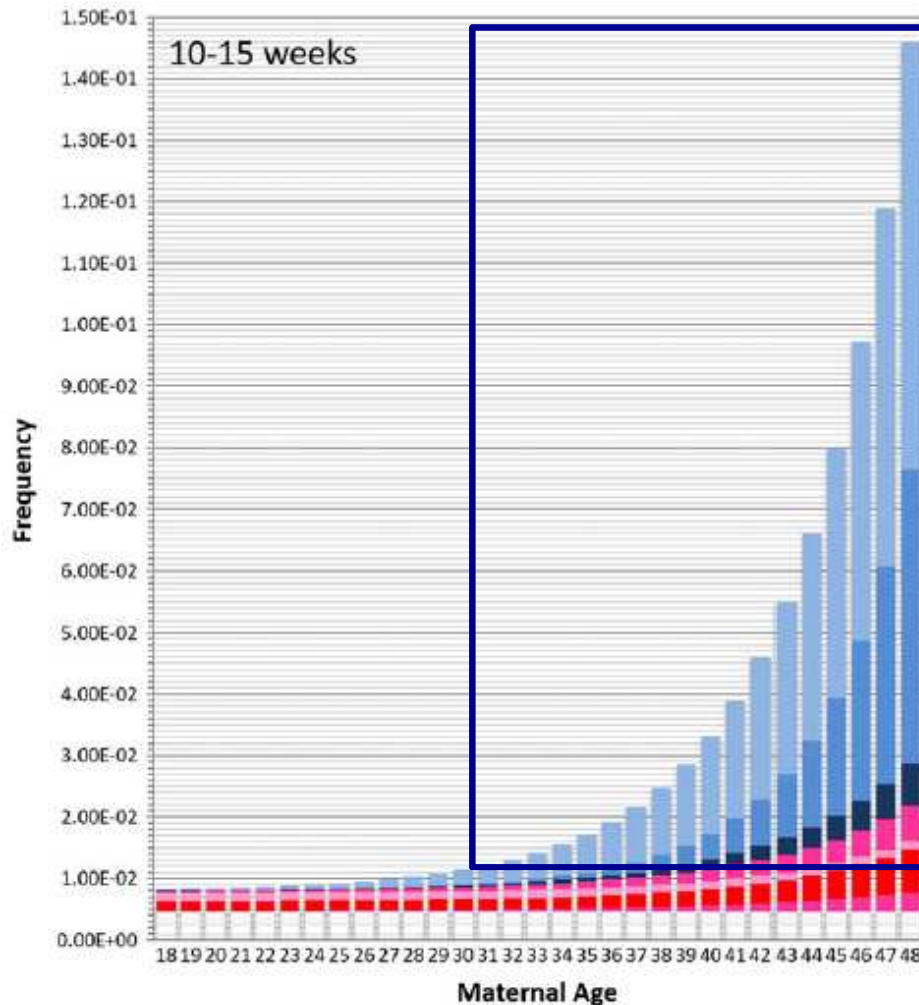
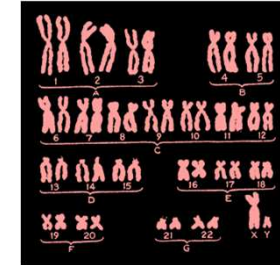
SIGU, Febbraio 2014
Documento di indirizzo sull'impiego di indagini
prenatali non invasive

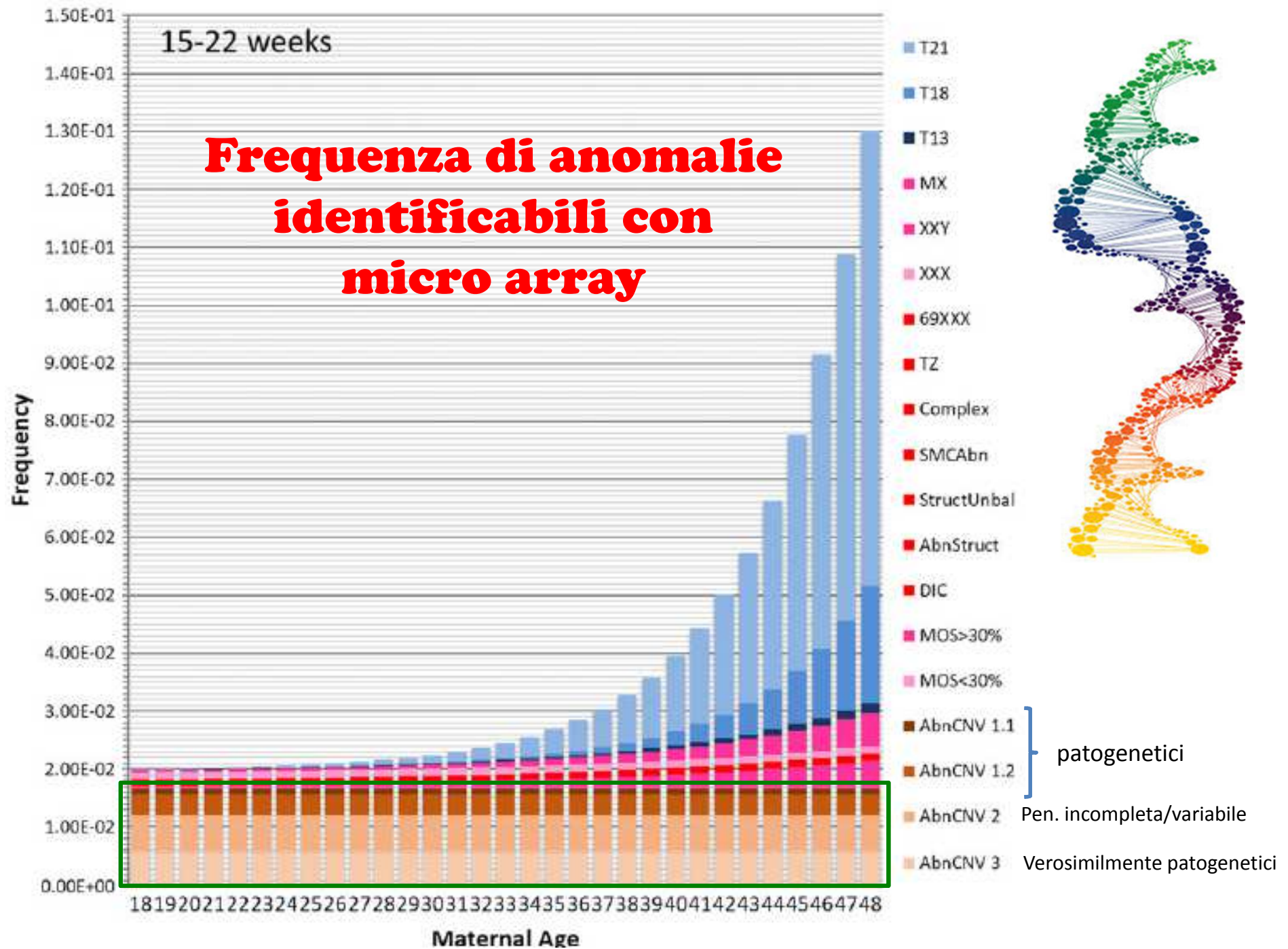
“Il 50% delle anomalie identificate di routine
con la diagnosi prenatale invasiva non viene
identificata”

Frequency of fetal karyotype abnormalities in women undergoing invasive testing in the absence of ultrasound and other high-risk indications

Jose Carlos P. Ferreira^{1,2*†}, Francesca R. Grati^{3†}, Komal Bajaj⁴, Francesca Malvestiti³, Maria Beatrice Grimi³, Anna Trotta³, Rosaria Liuti³, Silvia Milan³, Lara Branca³, Jacob Hartman⁵, Federico Maggi³, Giuseppe Simoni³ and Susan J. Gross⁴

Cariotipo standard

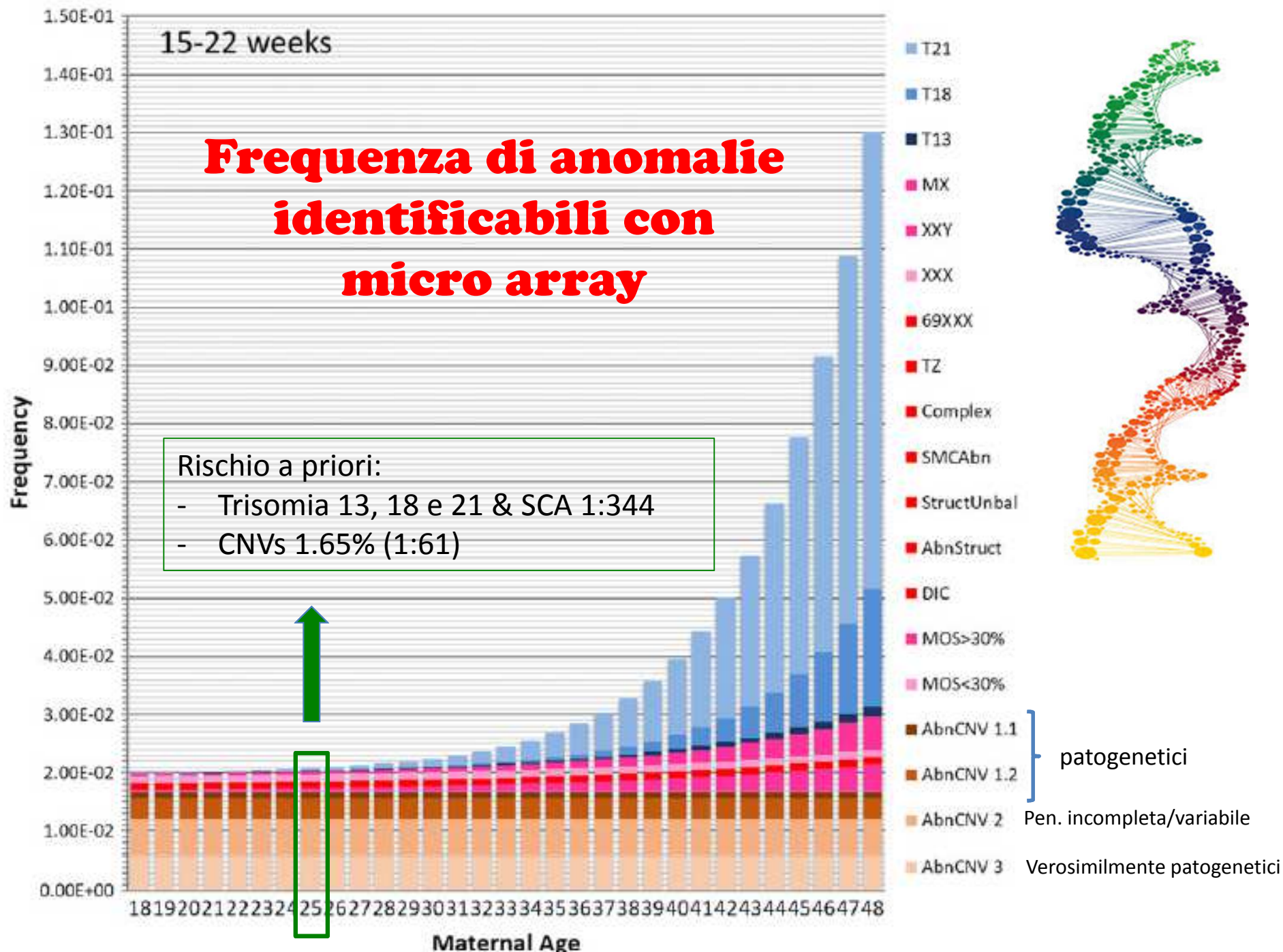




Chromosomal microarray analysis



- Aumenta di circa **6%** la DR delle anomalie genomiche clinicamente rilevanti dopo il riscontro di un'anomalia ecografica
- Aumenta di circa **1.7%** la DR delle anomalie genomiche clinicamente rilevanti in feti senza specifica indicazione





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



Society for
Maternal-Fetal
Medicine

(Published Electronically Ahead of Print on June 26, 2015)

COMMITTEE OPINION

ACOG & SMFM, December 2016

Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology

“The use of this test can be considered for all women, regardless of age, who undergo prenatal diagnostic testing”



SIGU

Uso appropriato di CMA nella diagnosi prenatale

SIEOG

Raccomandazioni

1. La Commissione SIGU-SIEOG ritiene al momento complessa l'applicazione routinaria della CMA come test di primo livello nella diagnosi prenatale, in sostituzione o in affiancamento del cariotipo, al di fuori delle indicazioni approfondite in questo documento (ad es. malformazioni fetali, incremento della NT, iposviluppo fetale precoce, etc.). Sebbene la Commissione riconosca che esiste una letteratura consolidata che indica una prevalenza dell'1% di CNV patogenetiche nelle gravidanze 'a basso rischio' (si veda Appendice 1), la difficoltà di offrire attualmente percorsi condivisi, strutturati e consolidati, nonché la mancanza di analisi costo-beneficio, rendono complessa l'applicazione della CMA in questa popolazione. **Si ritiene comunque opportuno la definizione di un percorso informativo finalizzato a comunicare alla gestante/coppia che intende monitorare la gravidanza con una tecnica invasiva (villocentesi e/o amniocentesi), anche attraverso l'informativa alla diagnosi prenatale, la possibilità di utilizzare tecniche che aumentano la risoluzione rispetto al cariotipo convenzionale, e che permettono di identificare CNV patogenetiche (vedi facsimile allegati 3 e 4)**

Obblighi



Realtà



RESPONSABILITA' DEL DOVERE
DI INFORMAZIONE

VIOLAZIONE DEL DIRITTO DI
AUTODETERMINAZIONE
DELLA
PERSONA ASSISTITA

Overbooking :-)





Soluzioni

Informazione

- **Libretto informativo on-line**
- **Consensi on-line**
- **Colloquio informativo individuale/collettivo**

Counseling post-test

- **Calcolo del rischio contestuale all'esame ecografico**
- **Consulenza post-test individuale**

Test combinato



Translucenza nucale & biochimica



Contestuali

CRL 45-84 mm
(11⁺¹ – 13⁺⁶ settimane di
gestazione)

Biochimica precoce

Biochimica <11^a settimana
Misurazione della translucenza
nucale a 11⁺¹-13⁺⁶ settimane di
gestazione

First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7–14 weeks' gestation

D. WRIGHT*, K. SPENCER†, K. KAGAN K‡, N. TØRRING§, O. B. PETERSEN¶, A. CHRISTOU**, J. KALLIKAS†† and K. H. NICOLAIDES‡‡

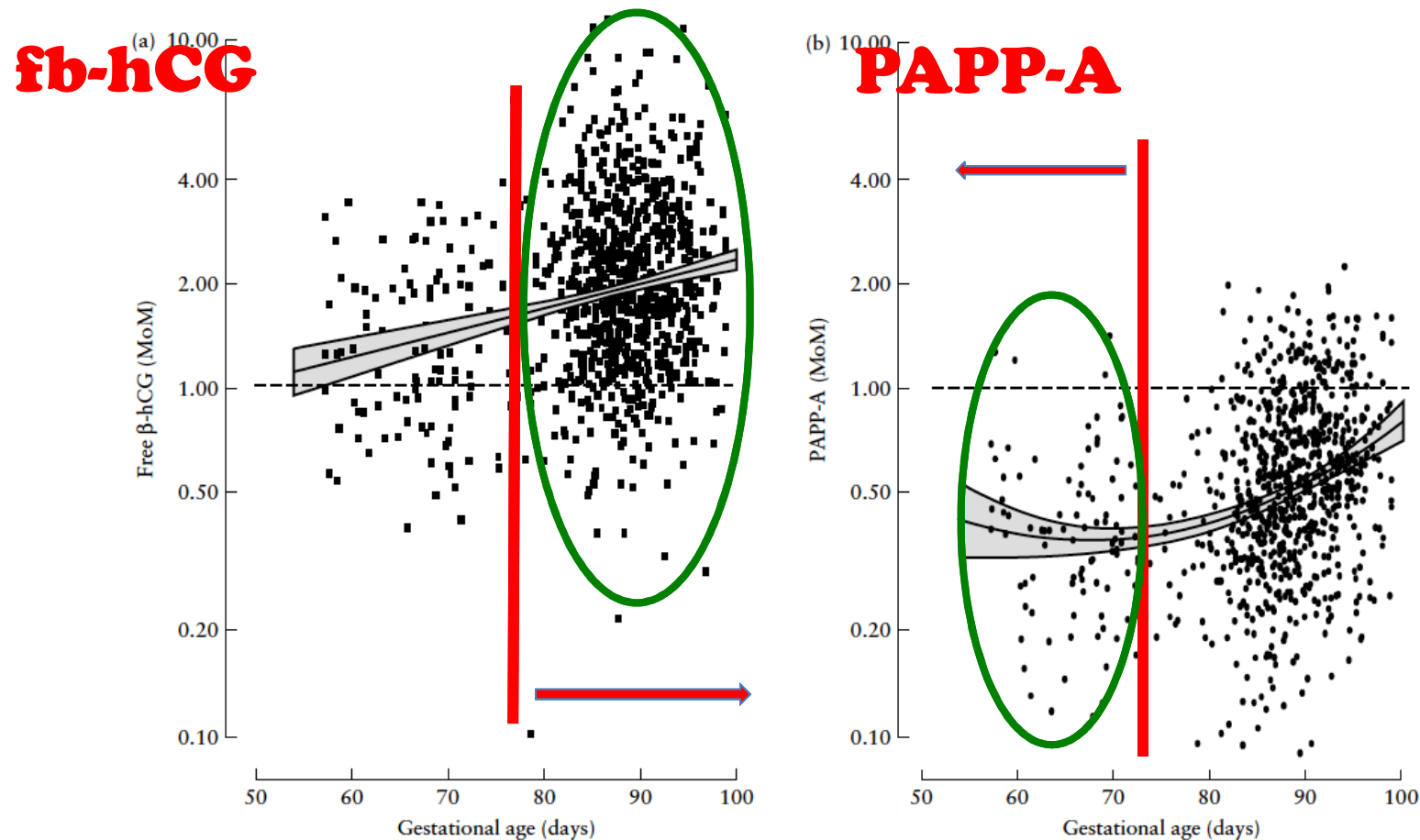


Figure 3 Distribution of free β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) (a) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) (b) multiples of the median (MoM) according to gestational age in trisomy 21 fetuses with their regression lines and 95% CIs.

First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7–14 weeks' gestation

D. WRIGHT*, K. SPENCER†, K. KAGAN K‡, N. TØRRING§, O. B. PETERSEN¶, A. CHRISTOU**, J. KALLIKAS†† and K. H. NICOLAIDES‡‡

Table 5 Model-based estimates of detection rates (%) for trisomy 21 at a fixed false-positive rate of 3% (2 and 5% given in parentheses) in combined screening by maternal age, fetal nuchal translucency thickness at 12 weeks' gestation and measurements of free pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) at different gestational ages

Gestational age at PAPP-A test (weeks)	Gestational age at free β -hCG test (weeks)					
	8	9	10	11	12	13
8	89 (85, 92)	89 (87, 92)	90 (87, 93)	91 (89, 94)	92 (90, 95)	93 (91, 95)
9	89 (86, 92)	90 (87, 93)	90 (88, 94)	91 (89, 94)	92 (90, 95)	94 (92, 96)
10	88 (85, 91)	89 (85, 92)	89 (87, 92)	91 (88, 93)	91 (89, 94)	92 (90, 94)
11	85 (82, 89)	86 (82, 90)	87 (84, 91)	88 (85, 92)	90 (87, 92)	91 (88, 93)
12	81 (77, 86)	82 (78, 86)	83 (80, 88)	85 (81, 88)	86 (83, 90)	88 (84, 91)
13	76 (71, 81)	77 (73, 83)	79 (74, 84)	80 (77, 85)	82 (78, 86)	84 (80, 88)

DR Tris 21 93-94% - 5% FPR

**FP
5%**

Nuovo percorso di screening

**Colloquio informativo
collettivo obbligatorio**

**Libretto informativo on-line
Consensi on-line**



**Prelievo per biochimica
a 9-10 settimane**

**Ecografia per NT a 12 sett.
Calcolo del rischio
Interpretazione del
risultato
Invio al Curante**

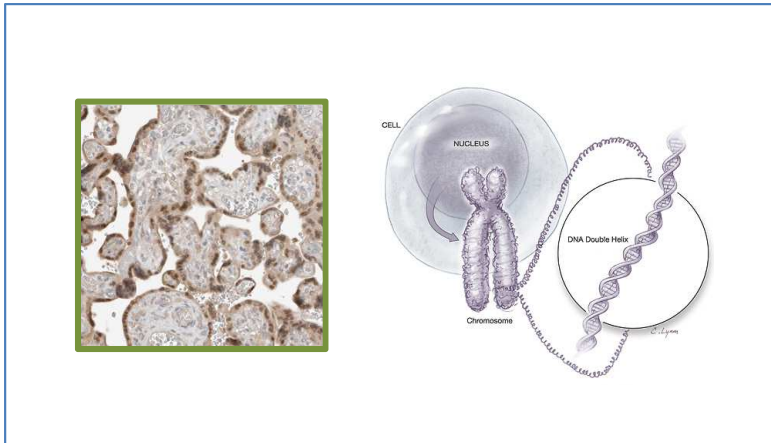
Altre novità?!



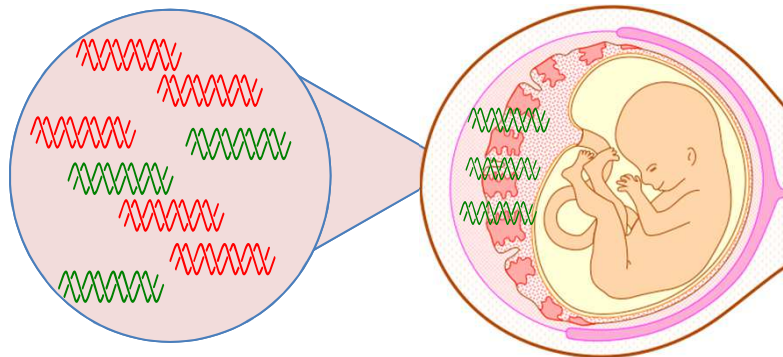
**Determinazione del genotipo RHD fetale su
cffDNA – studio GENIC**

Screening precoce per preeclampsia

cff-DNA: cell free “fetal” DNA



DNA materno



DNA “fetale”

- **Cff-DNA deriva prevalentemente da apoptosi delle cellule del sinciziotrofoblasto;**
- **In gravidanza, nel sangue materno, sono presenti cellule fetali e cff-DNA frammentati a cf-m-DNA;**
- **Rappresenta $\approx 10\%$ (3-20%) del cf-DNA totale nel plasma materno;**
- **Identificabile >7 sett, ma con accuratezza >10 sett;**
- **$\uparrow$ con epoca gestazionale;**
- **Non dosabile 2 ore dopo parto;**

Lo et al, Am J Hum Genet 1998;62(4):768-75.

Chan et al, Clin Chem 2004;50(1):88-92.

Birch et al, Clin Chem 2005;51(2):312-20.

Lo et al, Am J Hum Genet 1999;64(1):218-24.

Applicazioni principali su cffDNA

DETERMINAZIONE DEL SESSO FETALE

Scopo: per gravidanze a rischio di malattie genetiche X-linked (emofilia, Duchenne) al fine di evitare la diagnosi invasiva nei feti di sesso femminile, oppure nell'iperplasia surrenale congenita a fini terapeutici

GENOTIPIZZAZIONE RHD FETALE

Scopo: per gravidanze a rischio di malattia emolitica neonatale da sensibilizzazione di madri Rh neg individuando la presenza di specifici esoni predittivi di feto +

DIAGNOSI MONOGENICHE

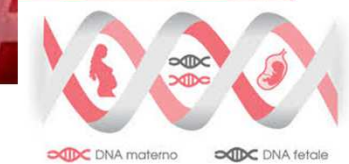
Scopo: determinare se un feto ha ereditato la malattia autosomica dominante ad eredità paterna (acondroplasia, morbo di Huntington) o nelle malattie autosomiche recessive (b-talassemia, FC) esclusione della mutazione paterna

SCREENING DELLE PRINCIPALI ANEUPLOIDIE CROMOSOMICHE

Scopo: per gravidanze a rischio di di S. Down, Edwards o Patau, individuando una anomala concentrazione di un particolare cromosoma

Studio Genic

Genotipizzazione di RHD fetale su cffDNA



Collaborazione

Medicina Fetale e Diagnostica Prenatale – IRCCS Burlo Garofolo

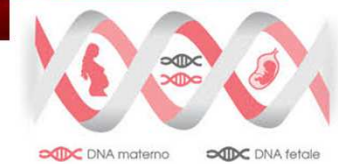
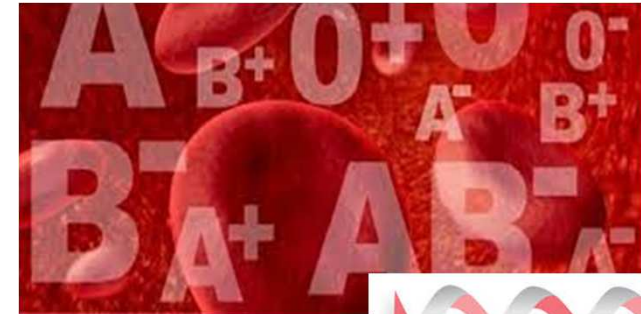
Genetica Medica – IRCCS Burlo Garofolo

**Dipartimento di Medicina Trasfusionale – Azienda Sanitaria
Universitaria Integrata di Udine;**

**Grant regionale per la ricerca clinica,
traslazionale, di base epidemiologica e
organizzativa (art 15; legge regionale 17/2014);**

Studio Genic

Genotipizzazione di RHD fetale su cffDNA



1. Messa a punto e validazione della metodica per la determinazione di RHD fetale tramite cffDNA su sangue materno

2. Protocollo multidisciplinare per la somministrazione mirata dell'immunoprofilassi anti-D

3. Presentazione del report in Regione e disseminazione e divulgazione dei risultati; Applicazione clinica

Ringraziamenti

Drssa Ilaria Fantasia
Drssa Caterina Cortivo
Drssa Eugenia
Castrosilva



Screening precoce per preeclampsia

Ultrasound Obstet Gynecol 2017

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.18816

ASPRe trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia

D. L. ROLNIK¹, D. WRIGHT², L. C. Y. POON^{1,3}, A. SYNGELAKI¹, N. O'GORMAN¹, C. DE PACO MATALLANA⁴, R. AKOLEKAR⁵, S. CICERO⁶, D. JANGA⁷, M. SINGH⁸, F. S. MOLINA⁹, N. PERSICO¹⁰, J. C. JANI¹¹, W. PLASENCIA¹², G. PAPAIOANNOU¹³, K. TENENBAUM-GAVISH¹⁴ and K. H. NICOLAIDES¹

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

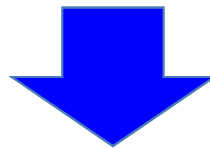
ORIGINAL ARTICLE

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

Daniel L. Rolnik, M.D., David Wright, Ph.D., Liona C. Poon, M.D.,
Neil O'Gorman, M.D., Argyro Syngelaki, Ph.D., Catalina de Paco Matallana, M.D.,
Ranjit Akolekar, M.D., Simona Cicero, M.D., Deepa Janga, M.D.,
Mandeep Singh, M.D., Francisca S. Molina, M.D., Nicola Persico, M.D.,
Jacques C. Jani, M.D., Walter Plasencia, M.D., George Papaioannou, M.D.,
Kinneret Tenenbaum-Gavish, M.D., Hamutal Meiri, Ph.D.,
Sveinbjorn Gizurarson, Ph.D., Kate Maclagan, Ph.D.,
and Kypros H. Nicolaides, M.D.

**ASPRe –
Combined
Multimarker
Screening and
Randomized
Patient
Treatment with
Aspirin for
Evidence-Based
Preeclampsia
Prevention**

Screening 11-13 settimane	Cut-off >1:100	
	PE < 37 weeks	PE ≥ 37 weeks
- Fattori materni - MAP - UtA-PI - PAPP-A & PLGF		
DR (≈10% FPR)	76.7%	43.1%



**Doble blinded RCT aspirin 150 mg vs placebo
(from 11-14 to 36 weeks) night time**

Table 2. Outcomes According to Trial Group.			
Outcome	Aspirin Group (N=798)	Placebo Group (N=822)	Odds Ratio (95% or 99% CI)*
Primary outcome: preterm preeclampsia at <37 wk of gestation — no. (%)	13 (1.6)	35 (4.3)	0.38 (0.20–0.74)

Rolnik DL et al. Aspirin vs placebo in pregnancies at high risk for pterterm preeclampsia. NEJM 2017;377:613-622.

Screening precoce per preeclampsia

Laboratorio di Diagnostica Avanzata Traslazionale
Patologia della Gravidanza
Medicina Fetale e Diagnostica Prenatale



**Colloquio informativo
collettivo obbligatorio**

**Libretto informativo on line
Consensi on line**

**Prelievo per biochimica
a 9-10 settimane**

**Ecografia per NT a 12 sett.
Calcolo del rischio
Interpretazione del risultato
Invio al Curante**

**Dosaggio di PLGF
Doppler velocimetria
delle arterie uterine**

Grazie!!!