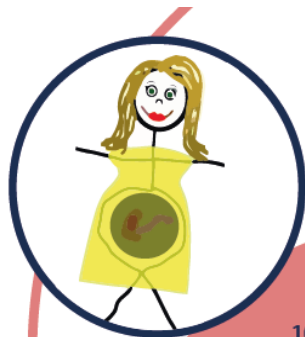


DIRETTORE DEL CORSO
Elsa Viora - Torino

DIRETTORI IAN DONALD SCHOOL ITALIA
Giovanni Monni - Cagliari
Vincenzo D'Addario - Bari
Elsa Viora - Torino

**DIRETTORI IAN DONALD INTER-UNIVERSITY SCHOOL
OF MEDICAL ULTRASOUND**
Asim Kurjak - Croatia
Frank Chervenak - USA



10° Corso A.O.G.O.I.
9° Turin IAN DONALD Course

TEST DI SCREENING
E DI DIAGNOSI PRENATALE
FRA PASSATO E FUTURO

*PRENATAL SCREENING
AND DIAGNOSTIC TESTS BETWEEN
THE PAST AND THE FUTURE*

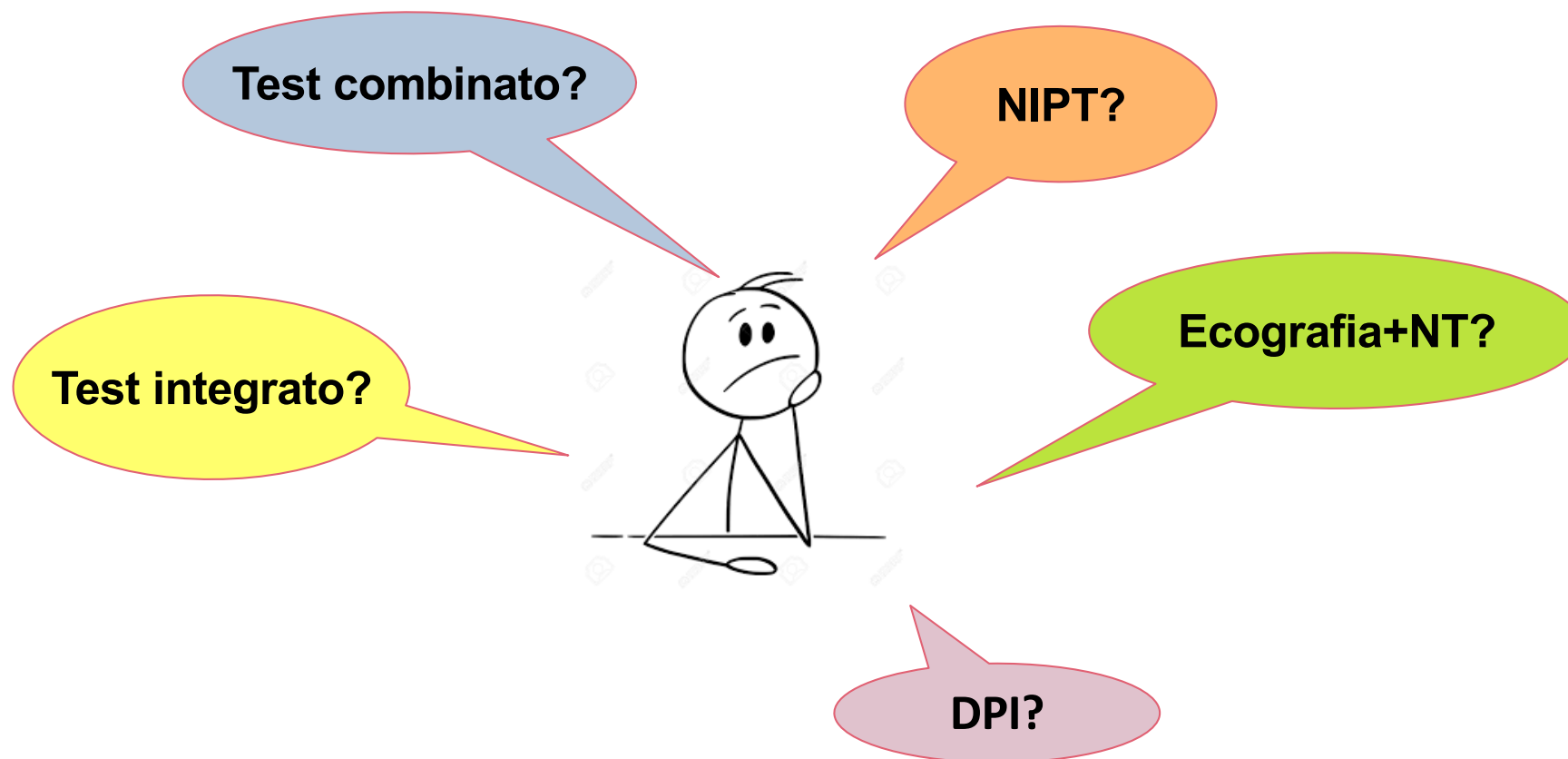
Torino, 15-16 marzo 2024
Hotel NH S. Stefano

TEST DI SCREENING IN GRAVIDANZA: TEST BIOCHIMICI

E.MUCCINELLI

S.S. Screening prenatale e neonatale
S.C. Biochimica clinica
Città della Salute e della Scienza - Torino

NEL NUOVO PERCORSO...COSA RESTERA' DELLO SCREENING BIOCHIMICO?



PRINCIPLES AND PRACTICE
OF SCREENING FOR
DISEASE

J. M. G. WILSON & G. JUNGNER



WORLD HEALTH ORGANIZATION
GENEVA

1968!

PRINCIPLES OF EARLY DISEASE DETECTION

- (1) The condition sought should be an important health problem.
- (2) There should be an accepted treatment for patients with recognized disease.
- (3) Facilities for diagnosis and treatment should be available.
- (4) There should be a recognizable latent or early symptomatic stage.
- (5) There should be a suitable test or examination.
- (6) The test should be acceptable to the population.
- (7) The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.
- (8) There should be an agreed policy on whom to treat as patients.
- (9) The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole.
- (10) Case-finding should be a continuing process and not a "once and for all" project.

ACMG PRACTICE GUIDELINE

Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

**Genetics
in
Medicine**
An Official Journal of the ACMG

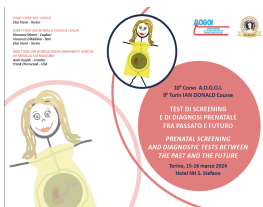
G.R.A.D.E.
(Grading of Recommendations,
Assessment,
Development and Evaluation)

Recommendation: ACMG RECOMMENDS THAT NIPS BE OFFERED TO PATIENTS WITH A SINGLETON GESTATION TO SCREEN FOR FETAL SCA (STRONG RECOMMENDATION, BASED ON HIGH CERTAINTY OF EVIDENCE)

Recommendation: ACMG RECOMMENDS NIPS OVER TRADITIONAL SCREENING METHODS FOR ALL PREGNANT PATIENTS WITH SINGLETON GESTATION FOR FETAL TRISOMIES 21, 18, AND 13 (STRONG RECOMMENDATION BASED ON HIGH CERTAINTY OF EVIDENCE)

Recommendation: ACMG RECOMMENDS NIPS OVER TRADITIONAL METHODS FOR TRISOMY SCREENING IN TWIN GESTATIONS (STRONG RECOMMENDATION, BASED ON HIGH CERTAINTY OF EVIDENCE)

Recommendation: ACMG SUGGESTS THAT NIPS FOR 22q11.2 DELETION SYNDROME BE OFFERED TO ALL PATIENTS (CONDITIONAL RECOMMENDATION, BASED ON MODERATE CERTAINTY OF THE EVIDENCE)



Non-invasive prenatal testing for everybody or contingent screening?

Karuna R. M. van der Meij^{1,2} | Lidewij Henneman^{1,2} | Erik A. Sistermans^{1,2}

First-tier NIPT benefits over contingent test

- **No time window for testing**
- Higher sensitivity or detection rate, thus fewer false negatives
- **More women get a definitive result after a single test**, less need for follow-up tests
- **Pregnant women prefer first-tier NIPT**
- The difference with first-tier NIPT costs is getting smaller



Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies

Lisa Hui^{1,2,3,4} | Katie Ellis⁵ | Dora Mayen⁶ | Mark D. Pertile⁷ |
Rebecca Reimers^{8,9} | Luming Sun¹⁰ | Joris Vermeesch¹¹ | Neeta L. Vora¹² |
Lyn S. Chitty^{13,14} on behalf of the ISPD Board of Directors

NIPT for the common autosomal aneuploidies performs sufficiently well to be offered in primary or contingent screening models.

The ISPD Board acknowledges that context-specific considerations in health policy influence decisions and implementation models.

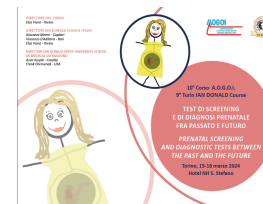
NIPT is performed ***before*** assessing fetal anatomy.

Clearly, **NIPT in the presence of a fetal anomaly is the wrong test**, because

- it is a screening test for a limited number of genetic conditions and in reality,
- the patient will require invasive prenatal testing to confirm the diagnosis

Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening?

Francesca Bardi¹  | Pien Bosschieter¹ | Joke Verheij² | Attie Go³ | Monique Haak⁴ | Mireille Bekker⁵ | Esther Sikkel⁶ | Audrey Coumans⁷ | Eva Pajkrt⁸ | Caterina Bilardo^{1,9} 

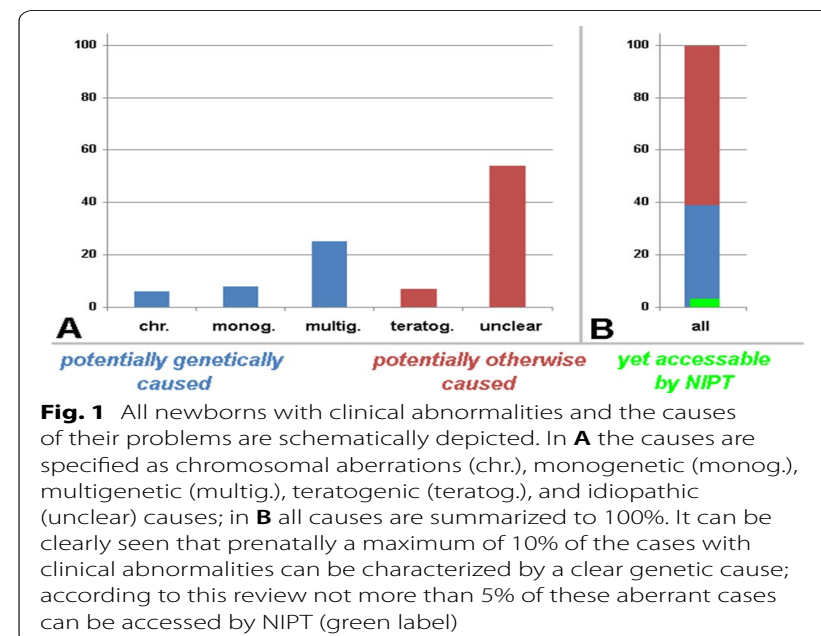


If cell-free DNA were used as the only first trimester screening test, **34% of fetal congenital abnormalities occurring in fetuses with increased NT** would be missed in the first trimester of pregnancy.

PREVALENZA DELLE MALFORMAZIONI :**263/10.000**
 PREVALENZA DELLE AN. CROMOSOMICHE: **46,7/10.000**



TR. 21: 25,1/10-000
 TR. 18: 6,3/10.000
 TR. 13: 2,3/10.000



Antenatal screening for chromosomal abnormalities

Karl Oliver Kagan¹ · Jiri Sonek² · Peter Kozlowski³

2022

- Adding screening tests for more diseases to the cfDNA panel is likely to **increase the overall false-positive rate** and
- the **prevalence of some of the diseases** that can be potentially picked up by an extended cfDNA panel is **too low to be included in a reasonable screening program**

It should be highlighted that this applies to routine screening in **unselected pregnancies**.



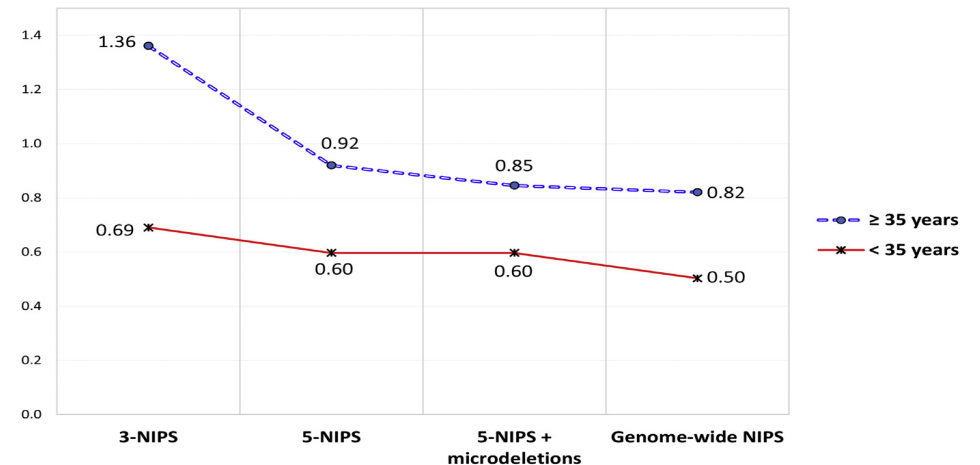
OBSTETRICS

Residual risk for clinically significant copy number variants in low-risk pregnancies, following exclusion of noninvasive prenatal screening—detectable findings

Check for updates

Idit Maya, MD; Liat Salzer Sheelo, MD; Dana Brabbing-Goldstein, MD; Reut Matar, PhD; Sarit Kahana, PhD; Ifaat Agmon-Fishman, MSc; Cochava Klein, MSc; Merav Gurevitch, PhD; Lina Basel-Salmon, MD, PhD; Lena Sagi-Dain, MD

FIGURE 2
Graphical representation of the residual risk (in percent)



Graphical representation of the residual risk for clinically significant CMA findings following theoretically normal NIPS models.

CMA, chromosomal microarray analysis; NIPS, noninvasive prenatal screening.

Maya et al. Microarray vs noninvasive prenatal screening in low-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2022.

ACOG Committee opinion n.640

Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy

Table 1

| | | | Age 25 years | Age 40 years |
|---------------------------|-----------------|-----------------|--------------|--------------|
| | Sensitivity (%) | Specificity (%) | PPV (%) | PPV (%) |
| 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 | ...† | -- |

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.

†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, Nicolaidis 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, Nicolaidis KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects.

DOI: 10.1002/pd.6357

COMMENTARY

PRENATAL
DIAGNOSIS WILEY

Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies

Lisa Hui^{1,2,3,4} | Katie Ellis⁵ | Dora Mayen⁶ | Mark D. Pertile⁷ |
Rebecca Reimers^{8,9} | Luming Sun¹⁰ | Joris Vermeesch¹¹ | Neeta L. Vora¹² |
Lyn S. Chitty^{13,14} on behalf of the ISPD Board of Directors

BOX 1 Summary of consensus position from the 2023 ISPD board

(omissis)

- NIPT for sex chromosome aneuploidy is sufficiently accurate to be offered alongside autosomal aneuploidy screening with specific pretest counseling and consent. However, other societal, economic, cultural and ethical factors may need to be considered in health policy decisions regarding population-based screening for the sex chromosomes.
- There is insufficient data to assess the performance and clinical utility of routine NIPT for rare autosomal trisomies, sub-chromosomal imbalances and microdeletion/duplication syndromes. Further research is required to evaluate these applications of NIPT, but if offered as part of local practice there should be protocols in place to manage high-risk results and detailed platform-specific counseling available both pre- and post-testing.
- At least one early first trimester scan for dating, diagnosis of multiple pregnancy and confirmation of fetal viability should be offered before performing NIPT.
- Fetuses with ultrasound abnormalities, including NT measurement ≥ 3.5 mm, should be offered diagnostic testing and evaluation with chromosomal microarray regardless of the prior NIPT result.
- The ethical implementation of NIPT requires attention to provision of quality pre-testing counseling, equity of access, and access to appropriate downstream clinical services.
- All stakeholders, including healthcare consumers, should be involved in determining local implementation models and future directions for NIPT.

Raccomandazione 1. *Si raccomanda di offrire a tutte le donne con gravidanza singola il test combinato come esame di screening per le anomalie cromosomiche più frequenti (trisomie 21, 18 e 13).*

Raccomandazione positiva forte.

Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità ed una di moderata qualità.

Raccomandazione 2. *Si raccomanda di offrire il test combinato per lo screening delle trisomie 13 18 e 21a tutte le donne, indipendentemente dall'età materna,.*

Raccomandazione positiva forte.

Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità ed una di moderata qualità.

Raccomandazione 3. *Per motivi di costo-efficacia e di fattibilità, nelle donne con gravidanza singola si suggerisce che il cfDNA/NIPT non sostituisca il test combinato come screening primario per le anomalie cromosomiche più frequenti.*

Raccomandazione negativa condizionata.

Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità.



Gruppo di Interesse Speciale Scientifico
(G.I.S.S.)

Diagnosi Prenatale Non Invasiva e Invasiva

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 20 settembre 2023

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

DIAGNOSI PRENATALE NON INVASIVA

Raccomandazione 1. Si raccomanda di offrire a tutte le donne con gravidanza singola il test combinato come esame di screening per le anomalie cromosomiche più frequenti (trisomie 21, 18 e 13).

Raccomandazione POSITIVA FORTE.

Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità, una di moderata qualità.

Raccomandazione 2. Si raccomanda di offrire il test combinato a tutte le donne, indipendentemente dall'età materna.

Raccomandazione POSITIVA FORTE.

Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità ed una di moderata qualità.

Raccomandazione 3. Per motivi di costo-efficacia e di fattibilità, si suggerisce che il cfDNA/NIPT non sostituisca il test combinato come screening primario per le anomalie cromosomiche più frequenti.

Raccomandazione NEGATIVA CONDIZIONATA.

Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità.

Raccomandazione 4. Si suggerisce l'utilizzo del cfDNA/NIPT come screening contingente nelle donne risultate ad alto rischio dopo test combinato, in particolare quelle che, in primo istanza, non desiderano eseguire diagnosi prenatale invasiva e dopo un adeguato counseling (empatico della risposta, diagnosi di altre anomalie genetiche attraverso diagnosi prenatale invasiva).*

Raccomandazione POSITIVA CONDIZIONATA.

Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità e da quanto espresso dal Consiglio Superiore di Sanità.

* Per rischi $\geq 1:10$ dopo il test combinato, trasparenza nucleare $\geq 3,5$ mm o in presenza di anomalie congenite maggiori è raccomandata l'esecuzione della diagnosi prenatale invasiva per elevata prevalenza di anomalie cromosomiche e genetiche.

Raccomandazione 5. Nelle donne gravide a rischio intermedio ($2:1-1:1000$) di aneuploidie al test combinato, si suggerisce di utilizzare il cfDNA/NIPT come test contingente. Lo scatto dell'utilizzo di cfDNA/NIPT come test contingente nella fascia $1:11-1:1000$ versus $1:103-1:1000$ dipende dalle risorse disponibili, da scelte di politica sanitaria e da valutazioni discusse con la paziente.

Raccomandazione POSITIVA CONDIZIONATA.

Raccomandazione adattata da una Linea Guida di alta qualità e da quanto espresso dal Consiglio Superiore di Sanità.

Raccomandazione 6. Si raccomanda di effettuare l'ecografia del I trimestre con misurazione della trasparenza nucleare anche nelle donne che sono risultate a basso rischio per aneuploidie al cfDNA/NIPT.

Raccomandazione 4. Si suggerisce l'utilizzo del cfDNA/NIPT come screening contingente nelle donne risultate ad alto rischio dopo test combinato e, in particolare, in quelle che non desiderano eseguire diagnosi prenatale invasiva, dopo un adeguato counseling (tempistiche della risposta, diagnosi di altre anomalie genetiche attraverso diagnosi prenatale invasiva).*

Raccomandazione positiva condizionata.

Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità e da quanto espresso dal Consiglio Superiore di Sanità.

*Per rischi $\geq 1:10$ dopo il test combinato, translucenza nucale ≥ 3.5 mm o in presenza di anomalie congenite maggiori è raccomandato proporre la diagnosi prenatale invasiva per elevata prevalenza di anomalie cromosomiche e genetiche.

Raccomandazione 5. Nelle donne gravide a rischio intermedio ($\geq 1:1000$) di aneuploidie al test combinato, si suggerisce di utilizzare il cfDNA/NIPT come test contingente. La scelta dell'utilizzo di cfDNA/NIPT come test contingente nella fascia 1:11-1:1000 versus 1:101-1:1000 dipende dalle risorse disponibili, da scelte di politica sanitaria e da valutazioni discusse con la paziente.

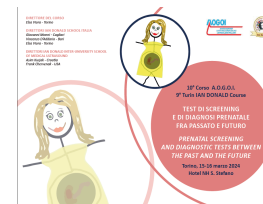
Raccomandazione positiva condizionata.

Raccomandazione adattata da una Linea Guida di alta qualità e da quanto espresso dal Consiglio Superiore di Sanità.

Raccomandazione 6. E' raccomandato comunque effettuare l'ecografia del I trimestre con misurazione della translucenza nucale anche nelle donne che sono risultate a basso rischio per aneuploidie al cfDNA/NIPT.

Raccomandazione positiva forte.

Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità.



Gruppo di Interesse Speciale Scientifico
(G.I.S.S.)

Diagnosi Prenatale Non Invasiva e Invasiva

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 20 settembre 2023

| SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI |
|---|
| DIAGNOSI PRENATALE NON INVASIVA |
| Raccomandazione 1. Si raccomanda di offrire a tutte le donne con gravidanza singola il test combinato come esame di screening per le anomalie cromosomiche più frequenti (trisomie 21, 18 e 13). Raccomandazione POSITIVA FORTE. Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità, una di moderata qualità. |
| Raccomandazione 2. Si raccomanda di offrire il test combinato a tutte le donne, indipendentemente dall'età materna. Raccomandazione POSITIVA FORTE. Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità ed una di moderata qualità. |
| Raccomandazione 3. Per motivi di costo-efficacia e di fattibilità, si suggerisce che il cfDNA/NIPT non sostituisca il test combinato come screening primario per le anomalie cromosomiche più frequenti. Raccomandazione NEGATIVA CONDIZIONATA. Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità. |
| Raccomandazione 4. Si suggerisce l'utilizzo del cfDNA/NIPT come screening contingente nelle donne risultate ad alto rischio dopo test combinato, in particolare quelle che, in primo istante, non desiderano eseguire diagnosi prenatale invasiva e dopo un adeguato counseling (tempistiche della risposta, diagnosi di altre anomalie genetiche attraverso diagnosi prenatale invasiva). Raccomandazione POSITIVA CONDIZIONATA. Raccomandazione adattata da Linee Guida di alta qualità e da quanto espresso dal Consiglio Superiore di Sanità. |
| * Per rischi $\geq 1:10$ dopo il test combinato, translucenza nucale ≥ 3.5 mm o in presenza di anomalie congenite maggiori è raccomandata l'esecuzione della diagnosi prenatale invasiva per elevata prevalenza di anomalie cromosomiche e genetiche. |
| Raccomandazione 5. Nelle donne gravide a rischio intermedio ($\geq 1:1000$) di aneuploidie al test combinato, si suggerisce di utilizzare il cfDNA/NIPT come test contingente. La scelta dell'utilizzo di cfDNA/NIPT come test contingente nella fascia 1:11-1:1000 versus 1:101-1:1000 dipende dalle risorse disponibili, da scelte di politica sanitaria e da valutazioni discusse con la paziente. Raccomandazione POSITIVA CONDIZIONATA. Raccomandazione adattata da una Linea Guida di alta qualità e da quanto espresso dal Consiglio Superiore di Sanità. |
| Raccomandazione 6. Si raccomanda di effettuare l'ecografia del I trimestre con misurazione della translucenza nucale anche nelle donne che sono risultate a basso rischio per aneuploidie al cfDNA/NIPT. |

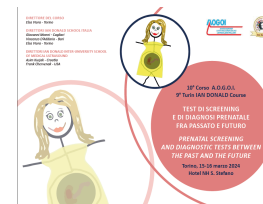


Gruppo di Interesse Speciale Scientifico
(G.I.S.S.)
Diagnosi Prenatale Non Invasiva e Invasiva

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 20 settembre 2023

SOCG- CCMG 2017; Linea Guida di alta qualità
KSMFM 2021; Linea Guida di alta qualità
ACOG 2020; Linea Guida di alta qualità
SIEOG-ISS 2021; raccomandazione positiva forte; Linea Guida di alta qualità



NT ispessita ($\geq 3,5$ mm)

Riscontro di
malformazioni fetali



Consulenza genetica + DPI con ArrayCGH;
Ecografia di riferimento , ecocardiografia fetale

Effettuare un NIPT prima di una ecografia fra 11 e 13 sett+ 6 gg si scontra contro gli indubbi vantaggi offerti da una ecografia preliminare :

- più accurata datazione della gravidanza rispetto all'U.M.
- Individuazione delle gravidanze multiple
- Valutazione dello spessore della NT
- Valutazione dell'anatomia fetale

Nel caso in cui lo screening venga accettato dalla paziente, andrebbe evitato l'approccio di screening multipli eseguiti simultaneamente in quanto aumenterebbe il tasso di falsi positivi ma non la detection rate (ACOG 2020; Level A; Linea Guida di alta qualità) (RANZCOG 2018, consensus based recommendation; Linea Guida di alta qualità) (SOCG-CCMG 2017; II-1A; Linea Guida di alta qualità).



Ministero della Salute

Consiglio Superiore di Sanità

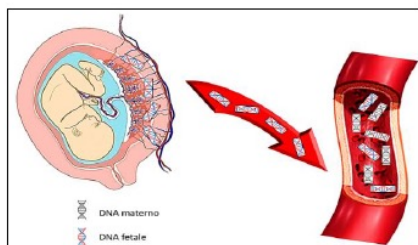
Sessione LII (2019-2022)

Presidente: Prof. Franco Locatelli

Sezione I

Presidente: Prof. Bruno Dallapiccola
Segretario tecnico: Dr. Stefano Moriconi

“Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica”



Coordinatore: Prof. Bruno Dallapiccola

9 marzo 2021

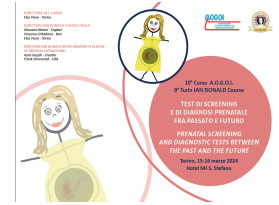
R5. Raccomanda che le gestanti che intendano sottoporsi al test cfDNA/NIPT ricevano preliminarmente, attraverso un colloquio dedicato, le informazioni necessarie a comprendere le caratteristiche del test, le sue performance cliniche ed i limiti, anche in rapporto alle altre tecniche di diagnosi e screening prenatale disponibili, e che sottoscrivano, insieme all'operatore sanitario con documentata formazione nell'ambito del test cfDNA/NIPT, che ha effettuato il colloquio, il consenso informato quale requisito indispensabile per una scelta consapevole.

R6. Raccomanda che il test cfDNA/NIPT sia preceduto da un controllo ecografico, nell'ambito del Test Combinato, effettuato da operatori accreditati, per valutare in prima istanza la translucenza nucale; qualora i risultati ecografici ed i dati anamnestici suggeriscano un aumento del rischio di patologia fetale, sia offerta una consulenza con l'esperto di medicina fetale per definire l'opportunità di una diagnosi prenatale invasiva mediante villocentesi o amniocentesi.

R7. Raccomanda di utilizzare il test cfDNA/NIPT come screening contingente dopo il Test Combinato (eseguito da operatori certificati) che, rispetto all'uso come screening universale, presenta migliori evidenze internazionali di costo-efficacia, ha un impatto minore sulla spesa per l'individuazione delle principali aneuploidie cromosomiche e supera il problema dei casi senza risultato.

R10. Raccomanda che le società scientifiche promuovano comunicazioni dedicate, dirette alle gestanti per divulgare informazioni scientificamente corrette e prive di conflitti di interesse, relative alle prestazioni e alle reali potenzialità e ai limiti del test.

Screening contingente



- **tasso di test invasivi molto basso**
- **costo notevolmente inferiore** rispetto all'esecuzione del test del cfDNA come metodo di screening di prima linea
- DR molto elevato se utilizzato sulla fascia di rischio intermedio
- Risultato anche se Nipt fallisce ("no call results")

I risultati del test combinato stratificherebbero la popolazione in :

- un **gruppo ad altissimo rischio** → **DPI**
- un **gruppo a rischio intermedio** → **cfDNA**
- un **gruppo a basso rischio** → **NO ulteriori test**

Un esito NIPT a basso rischio:

- rassicura sul fatto che è improbabile che il feto sia affetto dalle trisomie ricercate
- Riduce il rischio di **tr. 21, 18 e 13** di un
- fattore di **333, 47 e 100** rispettivamente

Per es.

Test comb. pos. Rischio 1:100 + NIPT negativo:
100 x 333: **1: 33.300**

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

M. M. GIL^{1,2,3}®, V. ACCURTI¹, B. SANTACRUZ², M. N. PLANA⁴® and K. H. NICOLAIDES¹

Inoltre, l'**ecografia del primo trimestre** rilevarebbe molti difetti strutturali maggiori

Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13

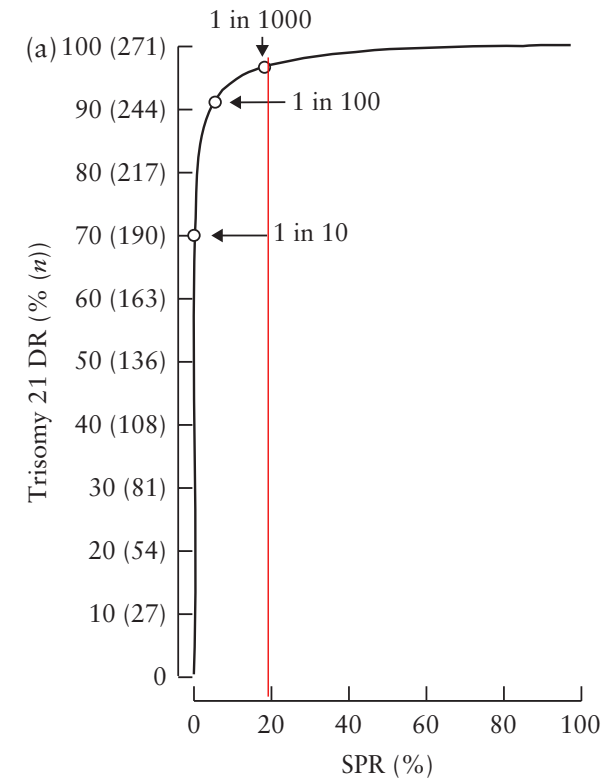
M. SANTORUM¹, D. WRIGHT², A. SYNGELAKI¹, N. KARAGIOTI¹ and K. H. NICOLAIDES¹

| | |
|---|--------|
| 108.112 gravidanze con cariotipo normale | |
| Tr. 21 : | n° 432 |
| Tr. 18 : | n° 166 |
| Tr. 13: | n° 56 |
| 45 X: | n°63 |
| Triploidia : | n° 35 |
| Altre aneuploidie : | n° 118 |

| | |
|-----------------------------------|-----|
| Test combinato: | |
| cut-off di rischio : 1:100 | |
| DR: | |
| Tr. 21 | 92% |
| Tr. 18 | 96% |
| Tr. 13 | 93% |
| 45 X | 98% |
| Triploidie | 97% |
| Altre | 55% |

NIPT Cut off 1/1000

**20% della popolazione 98% dei casi di Tr.21
(40% della popolazione 99% dei casi di Tr.21)**



Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies

Lisa Hui^{1,2,3,4} | Katie Ellis⁵ | Dora Mayen⁶ | Mark D. Pertile⁷ |
Rebecca Reimers^{8,9} | Luming Sun¹⁰ | Joris Vermeesch¹¹ | Neeta L. Vora¹² |
Lyn S. Chitty^{13,14} on behalf of the ISPD Board of Directors

TABLE 4 Pre-test counseling points for non-invasive prenatal testing (NIPT) (adapted from Sachs et al 2015⁹⁷ and Kater-Kuipers et al 2020¹⁰³).

| Phase of informed consent process | Content | Rationale |
|---|--|--|
| Exploration of personal values, followed by acceptance or rejection of prenatal screening | Aim of prenatal screening | To provide pregnant individuals/expectant couples with more information about their unborn baby's health; to promote reproductive autonomy |
| | Testing is optional | To assess the pregnant person's preferences and values, ascertain acceptance or rejection of screening; provide alternative screening methods if relevant |
| Information provision, tailored to individual's information needs; followed by choice regarding participation in screening and range of conditions included (e.g., fetal sex) | Define screening | To distinguish from diagnostic test in accuracy and range and pregnancy risks. Advise need for diagnostic confirmation if high chance result |
| | Clinical features and variability of conditions | Consent for SCA and expanded NIPT should be discussed separately to consent for the common autosomal trisomies, due to differences in clinical implications and NIPT performance. Information should be tailored to information needs and the health literacy of each person. If MMS are being screened this should be discussed |
| | Technology | To explain that both maternal and fetal DNA are analyzed, which can lead to maternal incidental findings such as chromosome conditions or neoplasia; tailored to individuals information needs |
| | Sensitivity | Detection rate |
| | False positive rate and confirmation of abnormal results | Possibility of a 'false alarm' exists for any screening test; hence need to have confirmatory diagnostic testing before management decisions |
| | Positive and negative predictive values | Chance of affected pregnancy after a low or high chance result |
| | Limitations | Does not screen for every chromosomal or genetic condition May result in a 'no call' result |
| | Incidental findings | Maternal malignancy (1 in 10,000), maternal chromosome conditions, confined placental mosaicism |
| Practical logistics | Timing, description of required blood draw | From 10 weeks (typically) |
| | Complementary role of ultrasound | Role of first trimester ultrasound to ensure accurate dates, detection of multiple pregnancy, live pregnancy prior to NIPT early detection of structural anomalies |
| | Costs | Financial disclosure |
| | Reporting format | When and how their results will be provided |
| Post-test counseling | High or low 'chance' result; negative and positive predictive values | Reassuring if low chance result |
| Information provision, decision making about follow up and ongoing management | | Pathways/next steps if high chance result, including need for invasive test to validate result |

REGIONE PIEMONTE BU26S4 29/06/2023

REGIONE PIEMONTE - LEGGE REGIONALE

Legge regionale 29 giugno 2023, n. 10

Percorsi di accesso allo screening e alla diagnosi prenatale e introduzione del NIPT nell'Agenda di Gravidanza.



Art. 1.

(Principi e finalità)

1. La Regione, nel rispetto della normativa nazionale, mira ad aumentare il livello di sicurezza della gravidanza e, di conseguenza, a migliorare la qualità della vita delle partorienti, garantendo il diritto alla libera scelta e rendendo maggiormente accessibili le prestazioni di screening e di diagnosi prenatale esistenti ed erogate dal sistema sanitario, pubblico e privato.
2. La Regione promuove lo sviluppo di nuove tecnologie come base per riorganizzare i percorsi di accesso allo screening e alla diagnosi prenatale e favorisce una gestione degli stessi più equa, sicura e moderna.
3. La Regione promuove, inoltre, come obiettivi primari la tutela della vita del nascituro e il benessere della madre. Il primo, attraverso la possibilità di individuare precocemente, in modo non invasivo e con maggiore precisione l'eventuale presenza di patologie e riducendo la necessità di ricorrere alla diagnosi invasiva. Il secondo con attività di informazione e counseling rivolte alla gestante e alla sua famiglia.

Art.6 (...)Introduzione del NIPT come test di screening contingente.

8. Il prelievo del campione di sangue per i test di screening può essere effettuato dalla gestante in ogni azienda sanitaria locale e dev'essere analizzato presso il Centro di screening della Città della salute e della scienza di Torino di cui all'articolo 9, comma 1, che garantisce i controlli di qualità necessari.

Art.7 accesso alla diagnosi prenatale

1. La Regione, in conformità con quanto previsto dalla normativa nazionale, mette a disposizione delle gestanti presenti sul territorio regionale i seguenti esami diagnostici:

- a) villocentesi;
- b) amniocentesi.

erogati interamente dal servizio sanitario regionale e, pertanto, senza costi aggiuntivi a carico delle gestanti.

Art.9 Strumenti necessari per il controllo di qualità del percorso (...)

1. In applicazione dei principi di cui all'articolo 1 e a garanzia dell'efficacia del percorso di screening prenatale, si mantiene la funzione regionale di diagnostica analitica biochimica dello screening prenatale delle anomalie cromosomiche, individuata presso la Città della salute e della scienza di Torino con provvedimento della Giunta regionale.



Cosa resta...

Art.3 Obbligo di informazione preliminare

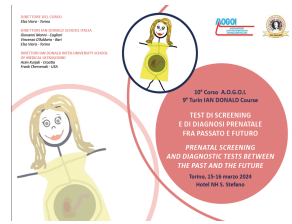
4. In ottemperanza alla normativa vigente e alle linee guida ministeriali, è compito dell'operatore che segue la gravidanza o della struttura incaricata, informare correttamente la gestante dall'inizio della gravidanza e sino a refertazione avvenuta, oltre che a raccoglierne il consenso prima di intraprendere il programma di screening o diagnostico suggerito o prescelto.

Art.6 (...)Introduzione del NIPT come test di screening contingente

2. Tenendo conto delle migliori evidenze scientifiche e delle raccomandazioni del Ministero della salute, il test di cui all'articolo 5, comma 1, lettera e) viene offerto alle gestanti attraverso un percorso di tipo contingente che viene esplicitato al comma 3 del presente articolo.

5. Le gestanti che presentano un rischio basso possono scegliere di approfondire ulteriormente i fattori di rischio della gravidanza mediante il NIPT pagando l'intera quota economica prevista per la prestazione.

9. Dopo la nascita della bambina o del bambino, l'esito della gravidanza va comunicato al Centro di screening della Città della salute e della scienza di Torino di cui all'articolo 9, inviando la scheda per la comunicazione dell'esito della gravidanza contenuta all'interno dell'Agenda di gravidanza, di cui all'articolo 4.



Cosa cambia...

Art. 7 accesso alla diagnosi prenatale

2. Nel rispetto della normativa nazionale, l'accesso alla diagnosi prenatale è garantito in caso di rischio procreativo prevedibile a priori, come le condizioni anamnestiche che aumentano il rischio, o per un rischio elevato accertato durante la gravidanza mediante ecografia o alterazione di parametri biochimici-molecolari o per patologie infettive a rischio fetale.

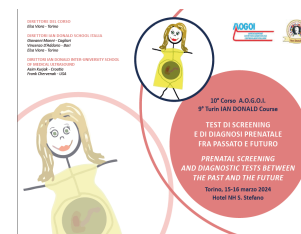
Art.8 Counseling pre e post nascita da parte degli enti del terzo settore

1. Al fine di sostenere psicologicamente le gestanti sia durante la gravidanza sia dopo il parto, le aziende ospedaliere regionali possono inserire all'interno dei punti nascita degli spazi informativi dedicati all'attività divulgativa che le associazioni accreditate e specializzate nelle varie patologie diagnostiche dai test prenatali, possono offrire con le loro attività sociali.

2. Le aziende ospedaliere regionali, con proprio provvedimento, definiscono gli impegni, i criteri d'accesso, l'attività e l'operato delle organizzazioni di volontariato regolarmente iscritte nel registro unico nazionale del terzo settore.

Art.10 Istituzione del tavolo scientifico permanente (...)

1. La Giunta regionale, al fine di valutare periodicamente l'impatto derivante dall'introduzione della presente legge e l'evoluzione scientifica dei test di screening e diagnostici, anche a seguito di nuove raccomandazioni ministeriali, istituisce un Tavolo scientifico permanente presso l'assessorato di competenza.



Cosa cambia...

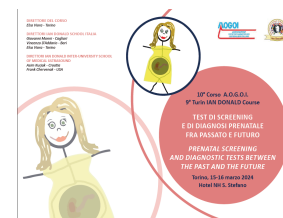
Art.9 Strumenti necessari per il controllo di qualità del percorso (...)

2. In ottemperanza a quanto previsto dalla normativa nazionale, il laboratorio di screening esercita la funzione di rilevazione del rischio in corso di gravidanza con sistemi validati e predittivi di patologie fetali cromosomiche o geniche.

3. In base a quanto previsto dalle linee guida e dalle raccomandazioni nazionali, tale attività si integra con l'attività di misurazione della NT di cui all'articolo 5, comma 1, lettera a) da parte di operatori accreditati sottoposti ad un programma di verifica della qualità delle misurazioni.

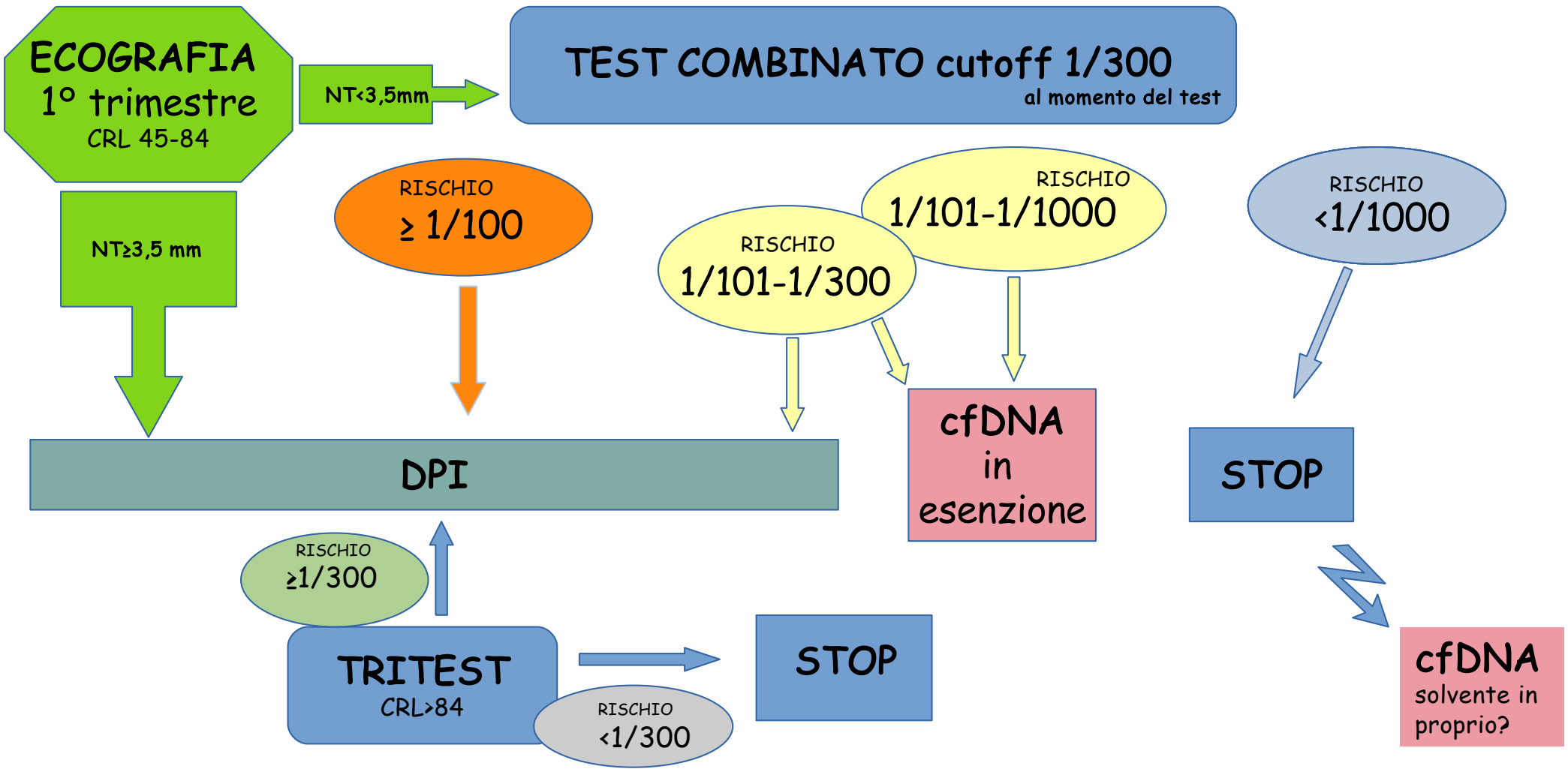
4. Il percorso assistenziale esistente è revisionato dal Tavolo scientifico permanente di cui all'articolo 10 ed è pubblicato entro i termini di attuazione della legge previsti all'articolo 11, con particolare riferimento alle modalità di erogazione dei test e di applicazione dei valori di soglia o cut off, all'acquisizione e conservazione dei consensi informati, all'accreditamento e valutazione di qualità per le misurazioni della NT, alle risorse anche tecnologiche da utilizzare per la raccolta delle notizie clinico-anamnestiche, dei risultati dei test e degli esiti delle gravidanze, al fine di consentire la valutazione dei valori predittivi richiamati.

5. Il percorso assistenziale deve fare anche riferimento agli strumenti di sostegno di cui all'articolo 8 ed in particolare a quelli destinati ad una efficiente conclusione di tutti i passaggi di screening ed eventualmente diagnostici. I dati raccolti comprendono i follow up delle gravidanze e il calcolo dei valori predittivi dei test utilizzati per consentire al Tavolo scientifico gli audit periodici per le finalità di cui all'articolo 10.



Una bella
novità!

SCREENING CONTINGENTE Reg.Piemonte



ATTENZIONE

La legge regionale 10 del 29/06/2023

NON E' ANCORA APPLICATA

quindi è ancora valido il percorso utilizzato finora con disponibilità dei tre tipi di test tradizionali

(AFP da sola dopo test Combinato, che peraltro non è prevista da AdG, non si può più richiedere)



Horizon Scanning report No. 25

“Test (sFlt-1/ PIGF ratio) per la diagnosi della pre-eclampsia (PE)”

Novembre 2019

Fase precoce (settimana 20+0- settimana 33 +6)

| Supporto per la diagnosi di pre-eclampsia | | | |
|---|-------------------|-------------|-------------|
| | sFlt-1/PIGF ratio | Sensitività | Specificità |
| Rule-out cut-off | 33 | 95.0% | 94.0% |
| Rule-in cut-off | 85 | 88.0% | 99.5% |

Fase tardiva (settimana 34+0-parto)

| Supporto per la diagnosi di pre-eclampsia | | | |
|---|-------------------|-------------|-------------|
| | sFlt-1/PIGF ratio | Sensitività | Specificità |
| Rule-out cut-off | 33 | 89.6% | 73.1% |
| Rule-in cut off | 110 | 58.2% | 95.5% |

Conclusioni

I dati di validità clinica disponibili sono limitati a studi non randomizzati e un solo RCT mostra una sensibilità moderatamente alta e una specificità dell'uso prognostico / diagnostico del rapporto sFlt-1/PIGF nella previsione della PE in tutte le gravidanze, specialmente quelle ad alto rischio e ad esordio precoce. Il rapporto sFlt-1/PIGF potrebbe rivelarsi un prezioso strumento di screening per la scelta del trattamento della PE, sebbene l'utilità clinica e i potenziali risparmi, debbano essere confermati da ulteriori studi randomizzati e controllati che includano anche esiti a lungo termine materni, fetali e neonatali.

Potenziali benefici per i pazienti

L'introduzione del rapporto sFlt-1/ PIGF nella pratica clinica potrebbe avere un impatto nella diagnosi/predittività della PE e sulla gestione delle donne con sospetta PE tra la 20 e la 34 settimana di gestazione.



Received: 2 July 2023 | Revised: 10 September 2023 | Accepted: 12 September 2023

DOI: 10.1111/aogs.14667

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Clinical effectiveness of routine first-trimester combined screening for pre-eclampsia in Spain with the addition of placental growth factor

Pablo Garcia-Manau^{1,2} | Erika Bonacina^{1,2} | Berta Serrano^{1,2} | Sara Caamiña³ | Marta Ricart⁴ | Eva Lopez-Quesada⁵ | Àngels Vives⁶ | Monica Lopez⁷ | Elena Pintado⁸ | Anna Maroto⁹ | Sara Catalan¹ | Marta Dalmáu¹ | Ester Del Barco¹ | Alina Hernandez¹ | Marta Miserachs¹ | Marta San Jose¹ | Mireia Armengol-Alsina¹ | Elena Carreras¹ | Manel Mendoza^{1,2}

5 | CONCLUSION

Routine first-trimester combined screening for PE with PIGF using the Gaussian algorithm can be implemented in a public healthcare setting and leads to a significant reduction of preterm PE by 53%, early-onset PE by 65%, preterm SGA by 43%, SPB by 28%, maternal ICU admission by 45% and length of stay in the ICU by 47%. As ASA treatment compliance has a great impact on the effectiveness of this screening program, an adequate pre- and post-screening counseling may improve compliance to ASA treatment and its preventive effect.

NEL FUTURO...COSA POTREBBE RESTARE DELLO SCREENING ATTUALE ?

Free β hCG + Papp-A + NT = TEST COMBINATO (PIGF?)

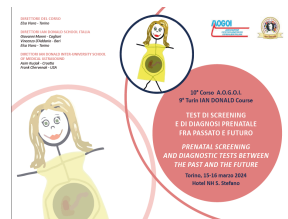
Software ALPHA per calcolo del rischio

VeQ NT Regione Piemonte

Tritest per diagnosi di gravidanza oltre CRL 84 mm

Raccolta dati follow up

All'interno di un percorso (revisionato)



Grazie...

a tutti!



