

**14TH WORLD CONGRESS IN
FETAL MEDICINE,
CRETE 2015**

**Новости 14-го
Международного конгресса по
фетальной медицине**

Калашникова Елена Александровна
Курс пренатальной диагностики кафедры
медицинской генетики РМАПО,
молекулярно-генетическая группа МОНИИАГ
21 октября 2015



The Fetal Medicine
Foundation



Screening and diagnosis of chromosomal abnormalities

Скрининг и диагностика хромосомных аномалий

- Performance of combined test
- Performance of cf DNA test
- Risk / benefits of invasive testing
- Desire of women / doctors

- **Проведение комбинированного скрининга хромосомных аномалий**
- **Проведение неинвазивного пренатального тестирования по свободноклеточной ДНК плода в крови матери**
- **Риски и преимущества инвазивной диагностики**
- **Выбор пациентов и врачей**

- ▣ Ломается алгоритм скрининга частых анеуплоидий (НИПТ против комбинир. скр)
- ▣ Вторгается в алгоритм скрининга вопрос диагностики других генетических аномалий (частота некоторых выше, чем тр. 21, del 22q11.2)
- ▣ Вопрос – диагноз генетических аномалий биопсийного (инвазивного) плодного материала или «неинвазивный» диагноз по **ДНК** или **клеткам** плода в крови матери

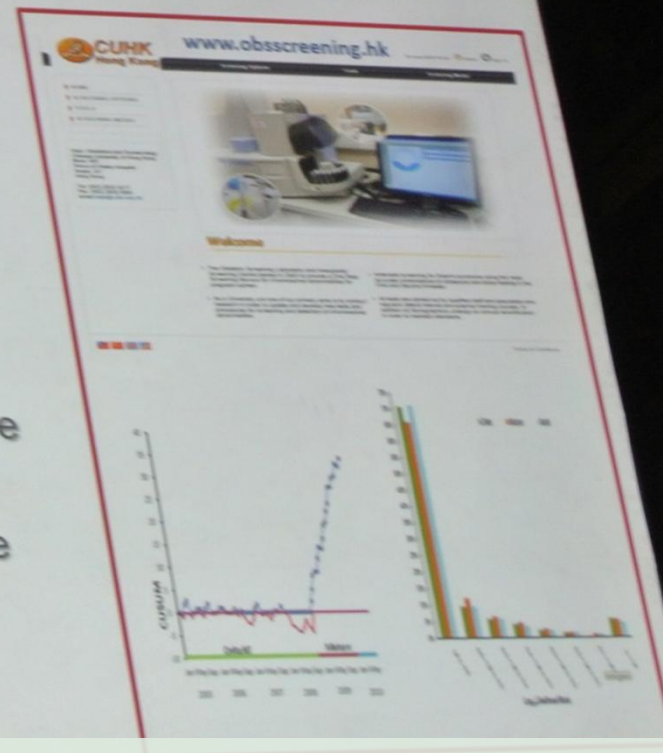
комбинированный скрининг

Implementation in Hong Kong



1st Trimester Screening History

- One Stop Clinic initiated in 2003
- Chinese specific models
- Free universal screening for Downs offered to all women in June 2010
- Developed own risk and audit software
 - Logistics & Stability
 - Switch FMF Δ NT \rightarrow FMF Mixture
 - QC monitoring



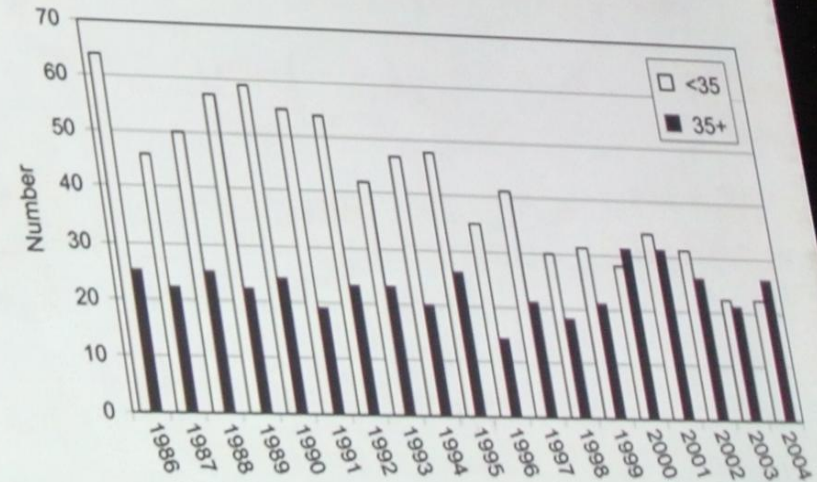
Введение общедоступного комбинированного скрининга на с-м Дауна для каждой беременной с 2010 г.

Dennis Lo, The Chinese University of Hong Kong

- НИПТ анеуплоидий - в клинической практике
- Разработка и продвижение диагностики моногенных болезней по ДНК плода в крови матери
- Фетальная эпигенетика по ДНК плода в крови матери
- Молекулярная диагностика по размеру ДНК плода в крови матери

комбинированный скрининг

- Royal Women's Hospital, Melbourne:
 - > 7000 deliveries / year
 - Tertiary services to a population of 6 million
- High uptake of aneuploidy screening
- High rate of invasive testing if screen positive
- High rate of termination for aneuploidy (95%)
- Consequent reduction in birthrate of T21



Collins VR et al. *J Pediatr* 2008; 152 (1): 20-24

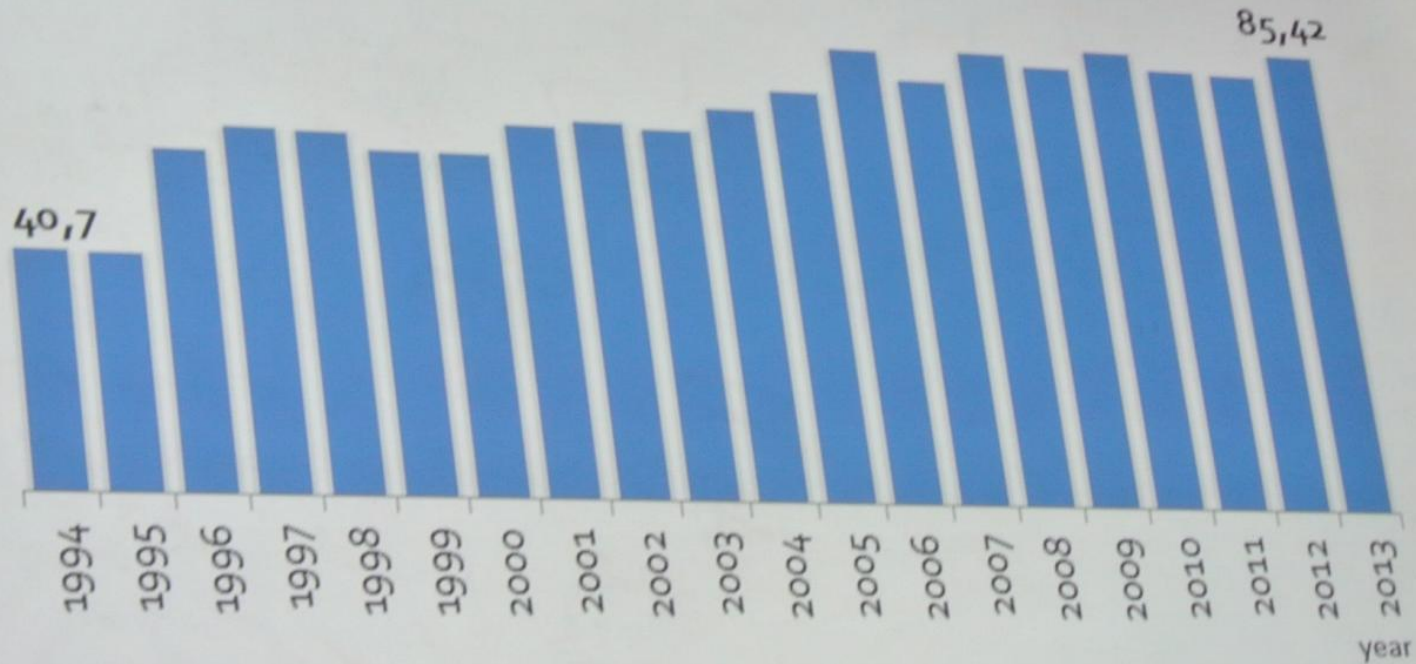
Достижения

- **Высокий уровень охвата скринингом на анеуплоидии (~90%)**
- **Большой процент инвазивных процедур в группе риска**
- **Высокий процент прерываний берем. с д-зом анеуплоидий**
- **Снижение частоты с. Дауна у новорожденных**

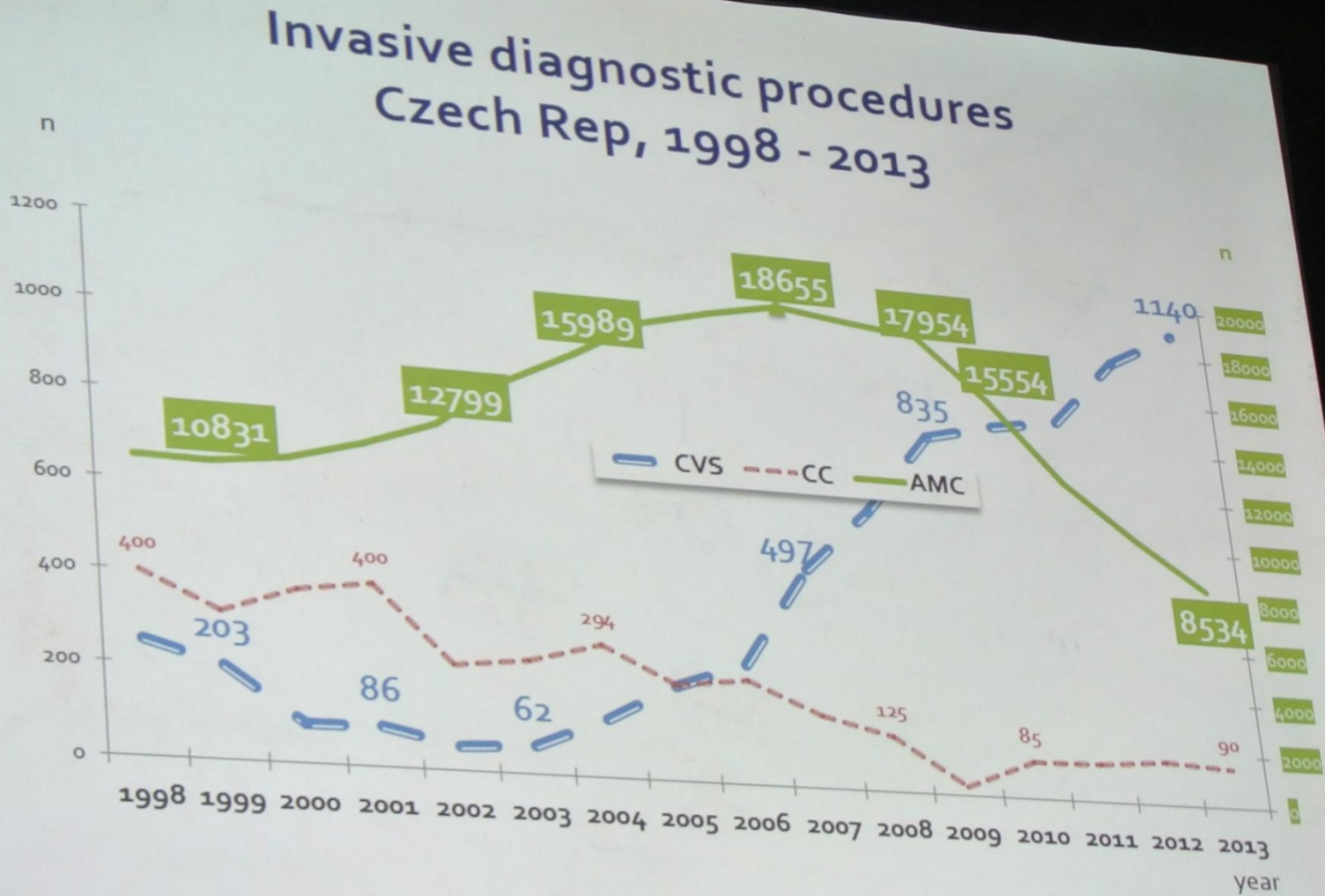
комбинированный скрининг

Percentage of Down syndrome cases diagnosed prenatally Czech Rep, 1994-2013

%



комбинированный скрининг



комбинированный скрининг

ВЫВОДЫ

Введение массового комбинированного скрининга 1 триместра в популяции беременных Чехии

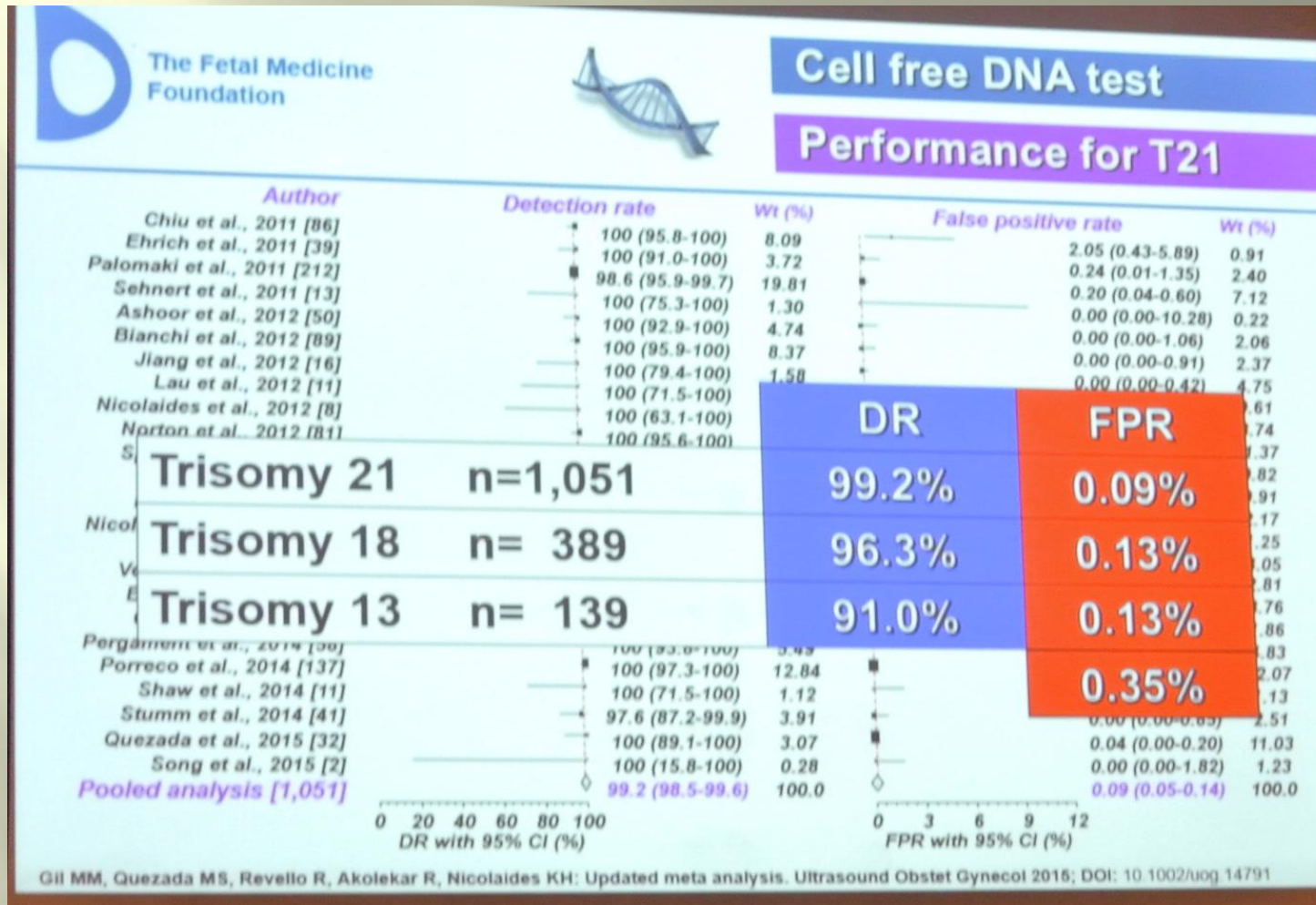
- **Увеличение чувствительности скрининга до 85,4%**
- **Снижение числа инвазий в 2 раза**
- **Уменьшение сроков диагностики с 20,3 до 15 недель беременности**
- **Увеличение эффективности ИПД**

Conclusions

Implementation of the first trimester combined test in the population:

- Increased the detection rate of trisomy 21 to 85.4%
- Decreased the number of AMC+CVS from 19152 to 9674 (50.5%)
- Decreased the age of the fetus at detection from 20.3 to 15.0 wks
- ~8 chorion villi samplings per one trisomy detected
- Decreased the number of AMC per one trisomy detected from 146 to 81

Неинвазивное пренатальное ДНК-тестирование на анеуплоидии



Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH

Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:249-66

Неудачные, ложноположительные и ложноотрицательные результаты НИПТ (cf DNA test)

• Неудачное тестирование (нет ответа), в основном обусловлено низкой фетальной фракцией (% ДНК плода по отношению к ДНК матери)

▪ Неудачное тестирование (нет ответа) – технические сложности

▪ Ложно+ (1:800) и ложно–(1:70) плацентарный мозаицизм, многоплодная бер. («исчез.» близнец),

технические сложности, ff%,

The Fetal Medicine Foundation

Cell free DNA test

Importance of fetal fraction

Fetal fraction	cfDNA test		Likelihood ratio	
	FPR (%)	DR (%)	+ve	-ve
4%	0.1	62.1	620	3
5%	0.1	87.4	870	8
6%	0.1	97.6	980	42
7%	0.1	99.8	990	410
8%	0.1	100	1,000	7,350
9%	0.1	100	1,000	>10,000
≥10%	0.1	100	1,000	>10,000
All	0.1	99.0	990	100

Wright D, Wright A, Nicolaides KH: A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011

The Fetal Medicine Foundation

Cell free DNA test

Failure rate

Author	Method	GA (w)	Inadequate sample	Laboratory failure
Chen <i>et al.</i> , 2011	MPSS	-	-	0%
Chiu <i>et al.</i> , 2011	MPSS	13 (-)	6.7%	1.4%
Ehrlich <i>et al.</i> , 2011	MPSS	16 (8-36)	2.7%	3.9%
Palomaki <i>et al.</i> , 2011	MPSS	15 (8-21)	-	0.8%
Sehnert <i>et al.</i> , 2011	MPSS	15 (10-28)	-	2.1%
Ashoor <i>et al.</i> , 2012	CSS	12 (11-13)	5.9%	0.8%
Bianchi <i>et al.</i> , 2012	MPSS	15 (10-23)	0.4%	5.6%
Jiang <i>et al.</i> , 2012	MPSS	-(10-34)	-	0%
Lau <i>et al.</i> , 2012	MPSS	12 (11-28)	-	0%
Nicolaides <i>et al.</i> , 2012	CSS	12 (11-13)	4.7%	4.9%
Nicolaides <i>et al.</i> , 2012	CSS	16 (10-38)	2.6%	4.6%
Nicolaides <i>et al.</i> , 2012	MPSS	14 (9-22)	-	0.9%
Nicolaides <i>et al.</i> , 2012	MPSS	18 (11-36)	-	2.4%
Ashoor <i>et al.</i> , 2013	CSS	12 (11-13)	-	2.9%
Guex <i>et al.</i> , 2013	MPSS	12 (11-13)	-	0%
Liang <i>et al.</i> , 2013	MPSS	21 (11-39)	-	2.8%
Nicolaides <i>et al.</i> , 2013	SNP	13 (11-13)	-	5.4%
Song <i>et al.</i> , 2013	MPSS	16 (11-21)	-	3.8%
Verweij <i>et al.</i> , 2013	CSS	14 (10-28)	6.0%	3.1%
Bianchi <i>et al.</i> , 2014	MPSS	17 (8-39)	0.4%	0.9%
Comas <i>et al.</i> , 2014	CSS/ SNP	14 (9-23)	-	1.2%
Hall <i>et al.</i> , 2014	SNP	16 (12-22)	-	5.9%
Pergament <i>et al.</i> , 2014	SNP	14 (7-40)	-	8.1%
Porreco <i>et al.</i> , 2014	MPSS	17 (9-37)	11.1%	8.8%
Quezada <i>et al.</i> , 2015	CSS	10 (10-11)	0.03%	1.8%
Song <i>et al.</i> , 2015	MPSS	9 (8-12)	0.6%	0%
Stumm <i>et al.</i> , 2014	MPSS	15 (11-32)	-	6.3%

- Inadequate sample: 0 - 11.1%
- Laboratory failure: 0 - 8.8%

Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH: Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; DOI: 10.1002/ulog.14791

FP rate due to CPM type 1 & 3

Cumulative risk of false positive result for abnormalities by cfDNA testing (T13,18,21,MX)

CYTOGENETICS
~800 NORMAL FETUSES

NIPS
1 FETUS DETECTED AS "ABNORMAL" DUE TO THE PRESENCE OF CPM1/3

FN rate due to TFM type F

Cumulative risk of false negative result for all chromosomal abnormalities by cfDNA testing (T13,18,21,MX)

CYTOGENETICS
~70 ABNORMAL FETUSES

NIPS
1 FETUS DETECTED AS "NORMAL" DUE TO THE PRESENCE OF TFM

Implications of fetoplacental mosaicism on cfDNA testing

Francesca Romana GRATI, Ph.D., ErCLG
R&D Director, TOMA Advanced Biomedical Assays, S.p.A.
fgrati@tomalab.com



Confirmatory CVS or amnio after a positive cfDNA testing result?

- Due to the possibility of a fetoplacental mosaicism, a confirmatory invasive diagnostic procedure is recommended after a positive cfDNA testing result
- Because cfDNA testing is frequently performed in the first trimester, CVS is frequently the invasive procedure method
- Mosaicism on CVS → confirmatory amniocentesis

Grati FR, JCM 2024; Grati FR et al, manuscript under revision

- Результаты НИПТ не могут быть представлены как диагностические, требуется инвазивная диагностика после положительного результата
- Если пациентке после делают БВХ, необходимо оценить кариотип как **цитотрофобласта**, так **и мезенхимальных клеток ворсин хориона** для наиболее точного определения патологического кариотипа плода
- Обнаружение мозаицизма ВХ – показание для диагностики кариотипа амниоцитов

БВХ или амниоцентез

- Т21/18 - рационально выбрать БВХ
- Т13, моносомия X - частота ограниченного плацентарного мозаицизма высока
 1. Выбираем амниоцентез при нормальном УЗИ
 2. Выбираем БВХ при УЗ-патологии



The Fetal Medicine
Foundation



Cell free DNA test

Screening for aneuploidies

Models of clinical implementation

- **Universal screening**
- **Contingent on results of other 1ry screening**

Модели клинического применения НИПТ

- **Универсальный скрининг**
- **Контингентный скрининг
(по результатам 1-го скрининга)**

«За» универсальный скрининг...

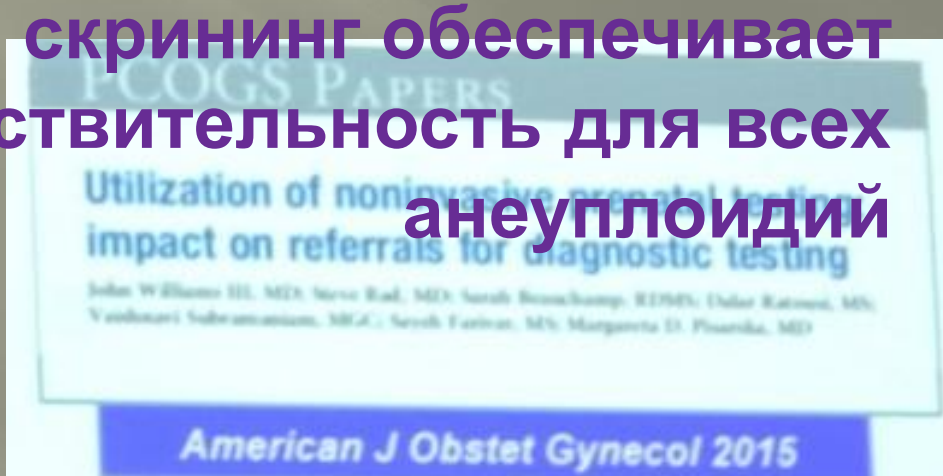
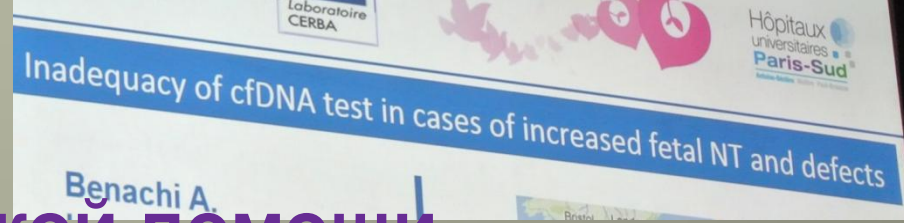
- Более высокое положительное предсказательное значение СД и чувствительность по тр. 21, 18 и 13 по сравнению с комбинированным скринингом
- Очень низкие значения ложноположительных результатов для тр. 21, 18 и 13
- Применим в группах низкого риска

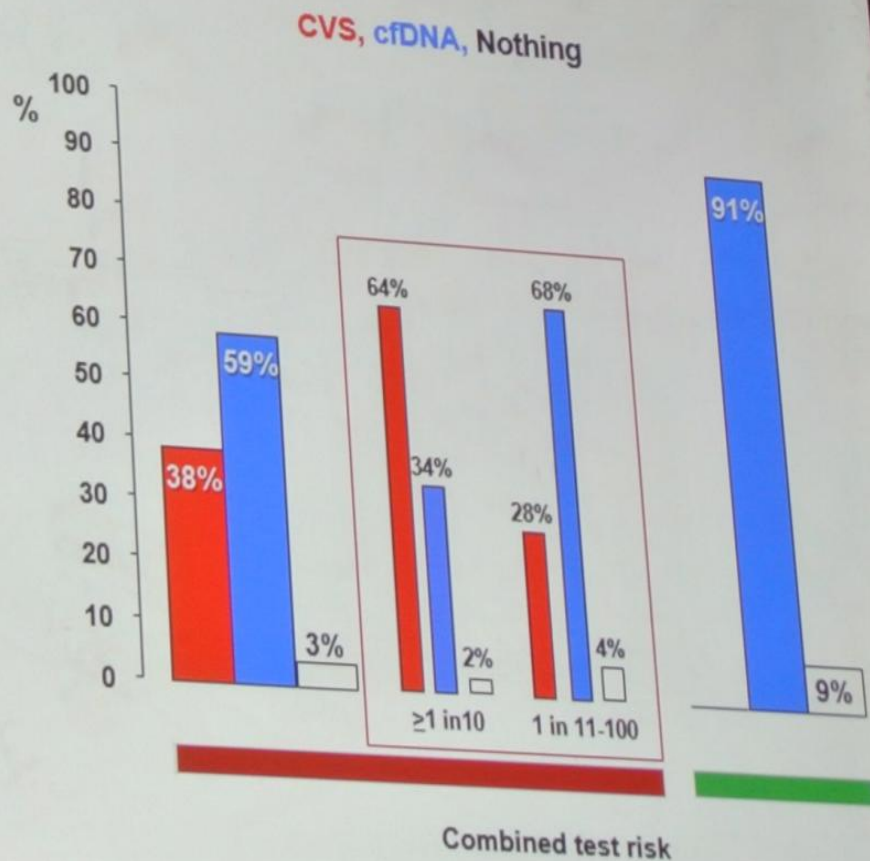
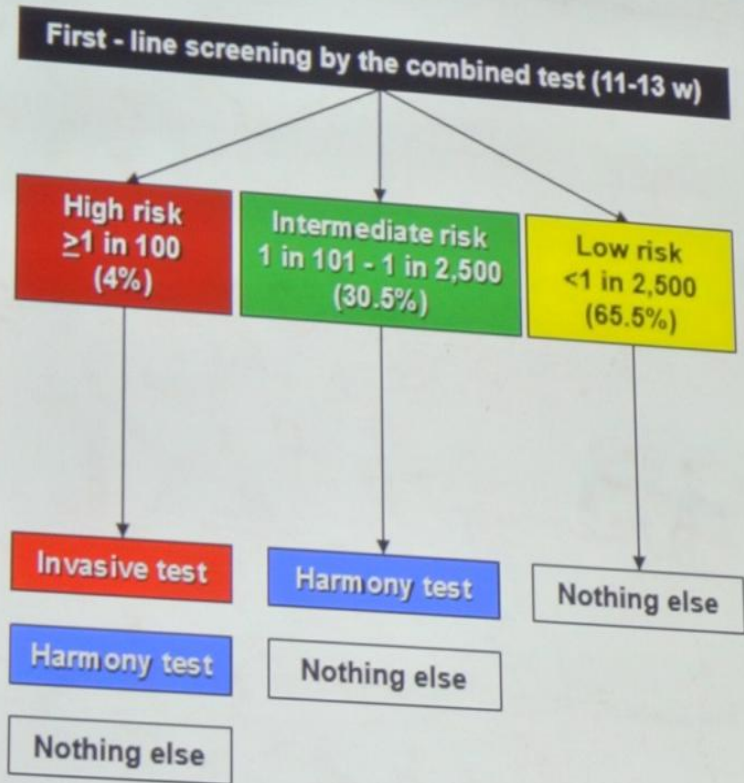
NEXT Study Summary

- * NEXT study – the largest general screening study with complete follow-up
- * cfDNA testing (studied with Harmony™ Prenatal Test) was superior to first trimester combined screening (FTS) for fetal trisomy 21
 - FTS missed 20% of T21 cases compared to none with cfDNA
 - cfDNA reduced false positives by nearly 100 fold as compared to FTS
- * cfDNA analysis performed equally well in low risk patients as compared to entire cohort
- * low False positive rates for both Trisomy 18 (0.01%) and Trisomy 13 (0.02%)

«ПРОТИВ»...

- Ухудшение медицинской помощи (НИПТ расценивается пациентами и врачами как окончательный д-з, ↓ ген. консульт. на 28%, УЗИ после 20 нед. бер., «без ТВП»)
- Не диагностируется 8-11% «других» хромосомных патологий (др. трисомии, в т.ч. мозаичные, триплоидия, хр. перестройки)
- НИПТ слишком дорог для применения в качестве всеобщего скрининга
- **Контингентный скрининг обеспечивает наивысшую чувствительность для всех анеуплоидий**





October 2013 – December 2014: n = 10,200

Материалы конгрессов 2015 в интернете

- ▣ **FMF World Congresses**
<https://www.fetalmedicine.org/fmf-world-congress>
- ▣ **Oral (Poster) Abstracts of the ISPD 19th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, Washington, DC, USA, 12–15 July 2015**
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.v35.S1/issuetoc>

Спасибо за внимание !



Кроме исключительных обстоятельств, следующие тесты (протоколы) не рекомендуются:

1. Использование материнского возраста в качестве единственного критерия для оценки риска анеуплоидии.
2. Измерение ТВП в 1 триместре без учета дополнительных показателей.
3. Обычные скрининговые тесты на хромосомные аномалии после успешных и однозначных результатов cfDNA скрининга.

Исключительные обстоятельства могут включать ситуации, когда cfDNA скрининг не применим (например, тройни, сосуществующие дополнительные обстоятельства у плода или матери), нерезультативные тесты cfDNA или необходимость срочной оценки рисков).

Из резюме....

Окончательный диагноз синдрома Дауна и других хромосомных аномалий плода может быть достигнут только путем тестирования на клетках, полученных путем амниоцентеза или БВХ.