

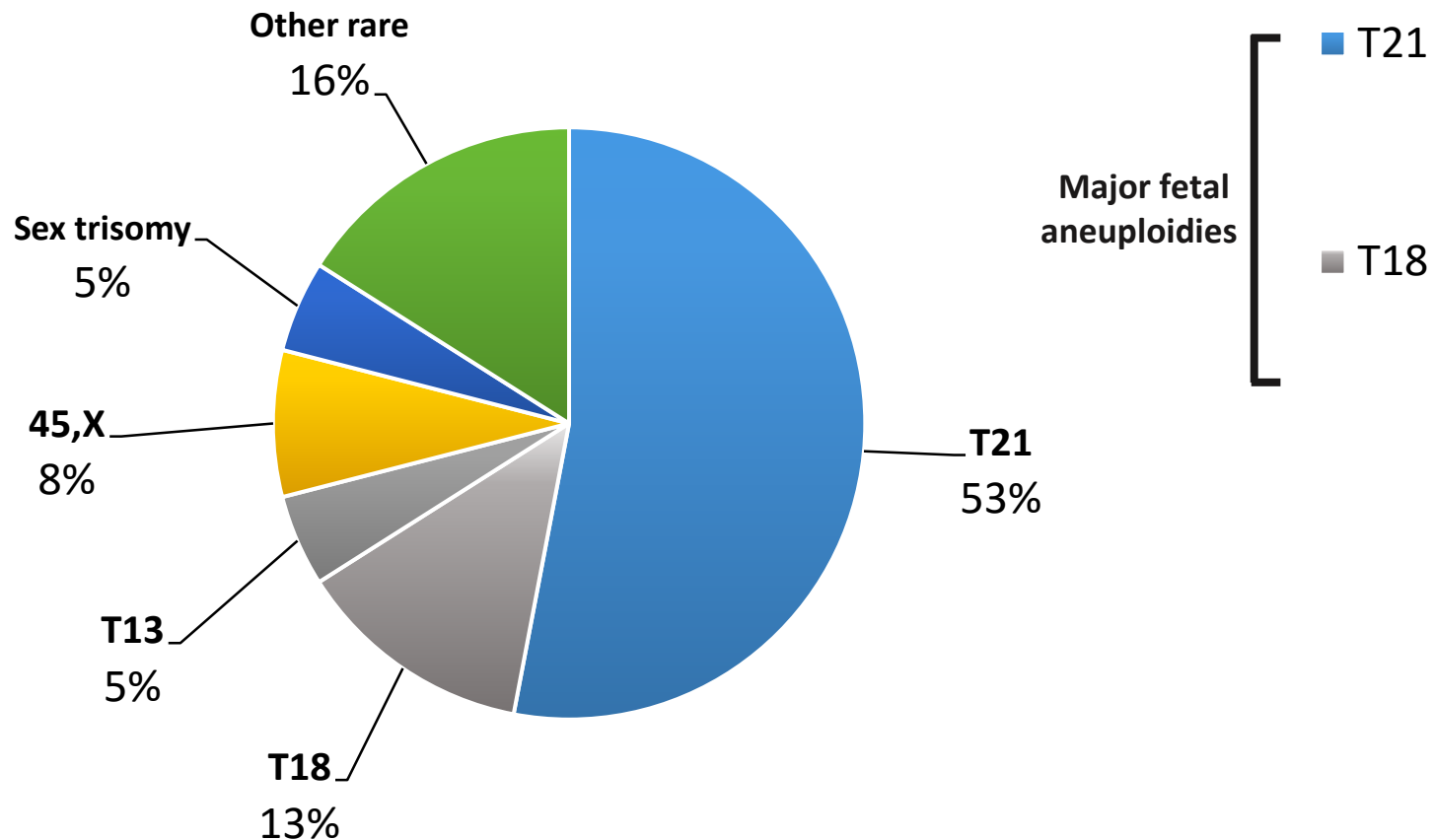


Jsou rozdíly v kvalitě testů používaných k neinvazivnímu screeningu fetálních trizomií?

Pavel Calda

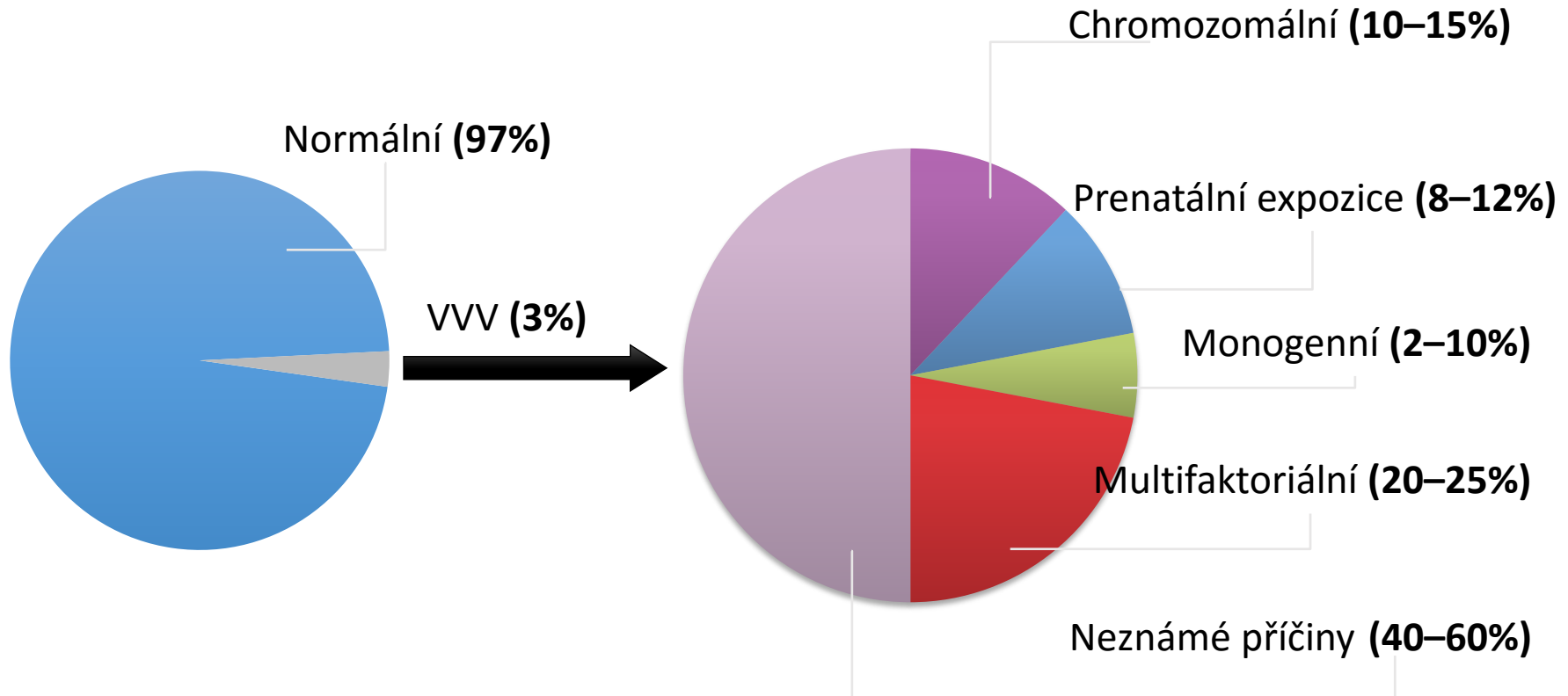
Michaela Novotná, Olena Svyatkina, Anna Zdeňková
(Centrum fetální medicíny, 1. LF UK a VFN Praha)

Prenatální prevalence nejčastějších chromozomálních aberací



Die Wellesley, D, et al., Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J of Hum Gen* 11 January 2012.

Vrozené vady: Frekvence a Příčiny

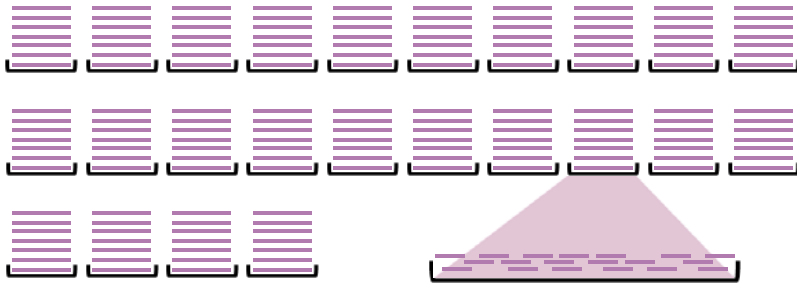


Sekvenování celého genomu (WGS) má výhody oproti cílenému sekvenování a array

WGS provádí miliony výpočtů napříč celým genomem

Výhody

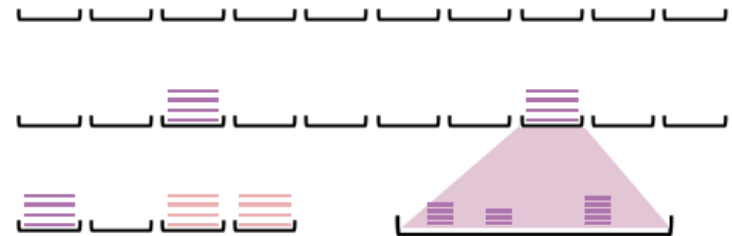
- Nízká frekvence selhání¹
- Možnost přidání dalších úkolů do menu



Cílené sekvenování se omezuje jen na několik chromozomů, lokusů

Drawbacks

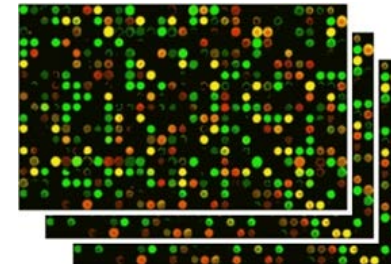
- Vysoká frekvence selhání eseje²
- Omezená možnost přidání dalších úkolů bez změny eseje



Microarray – dosud neprověřená kvalita

Nevýhody

- Omezený počet publikací pro vyšší gestační týdny³
- Zatím chybí porovnání klinických výstupů



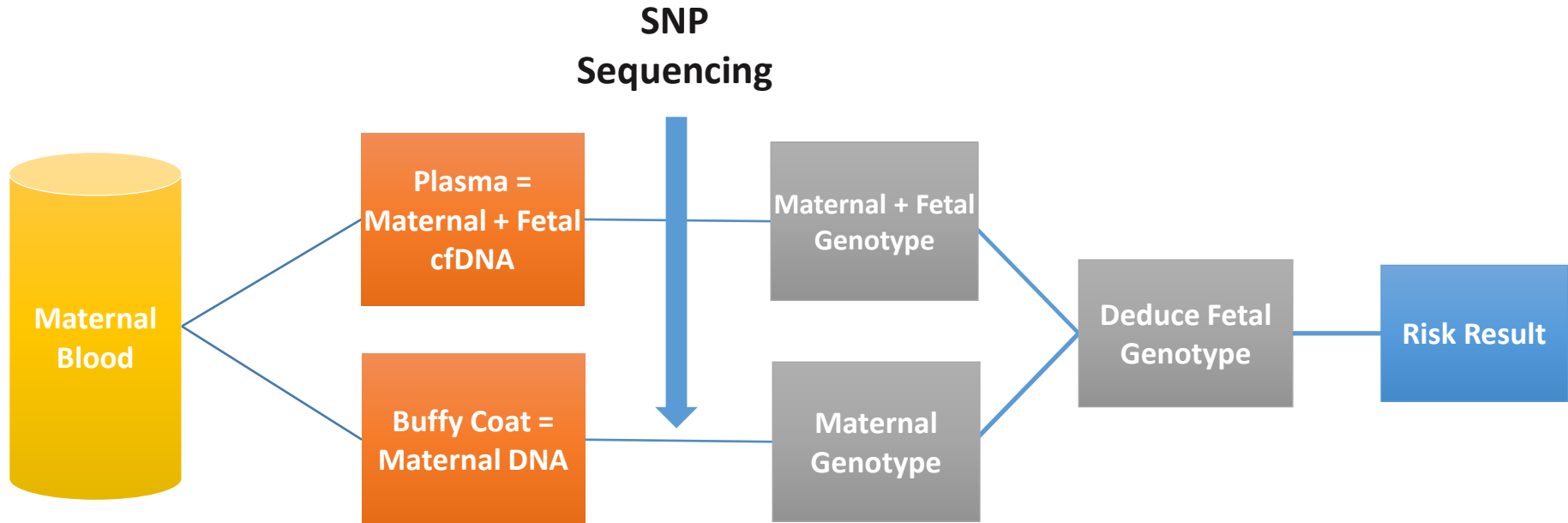
¹Taneja et al. Abstract presented at ESHG, 2015; McCullough RM et al. PLoS One. 2014

²Norton ME, et al. New Engl J Med 2015; Dar, et al. Am J Obstet Gynecol. 2014

³Juneau et al. Fetal Diagn Ther 2014; Stokowski et al. Prenat Diagn 2015

Cílené MPS (SNP-Metoda)

Komplexní, k chybám náchylná metoda



► Nevýhody

- Vysoká frekvence selhání eseje
- Složitě k analýze u vícečetných gravidit, darovaného embrya, náhradní matky, příbuzenských sňatků, transplantovaných orgánů.

CARE Study

Improvement in PPV with NIPT

		NIPT % (95% CI)	Standard Screen % (95% CI)
Trisomy 21 (n=5)	Sensitivity	>99.9 (47.8 – 100.0)	>99.9 (29.2 – 100.0)
	Specificity	99.7 (99.3 – 99.9)	96.4 (95.4 – 97.2)
	PPV	45.4 (16.7 – 76.6)	4.3 (0.9 – 11.7)
	NPV	>99.9 (99.8 – 100.0)	>99.9 (99.8 – 100.0)
Trisomy 18 (n=2)	Sensitivity	>99.9 (15.8 – 100.0)	>99.9 (99.8 – 100.0)
	Specificity	99.8 (99.6 – 100.0)	99.4 (99.0 – 99.7)
	PPV	40.0 (95.3 – 85.3)	8.3 (0.2 – 38.5)
	NPV	>99.9 (99.8 – 100.0)	>99.9 (99.8 – 100.0)

NEXT Study

Significantly lower false positive and improvement in PPV with NIPT

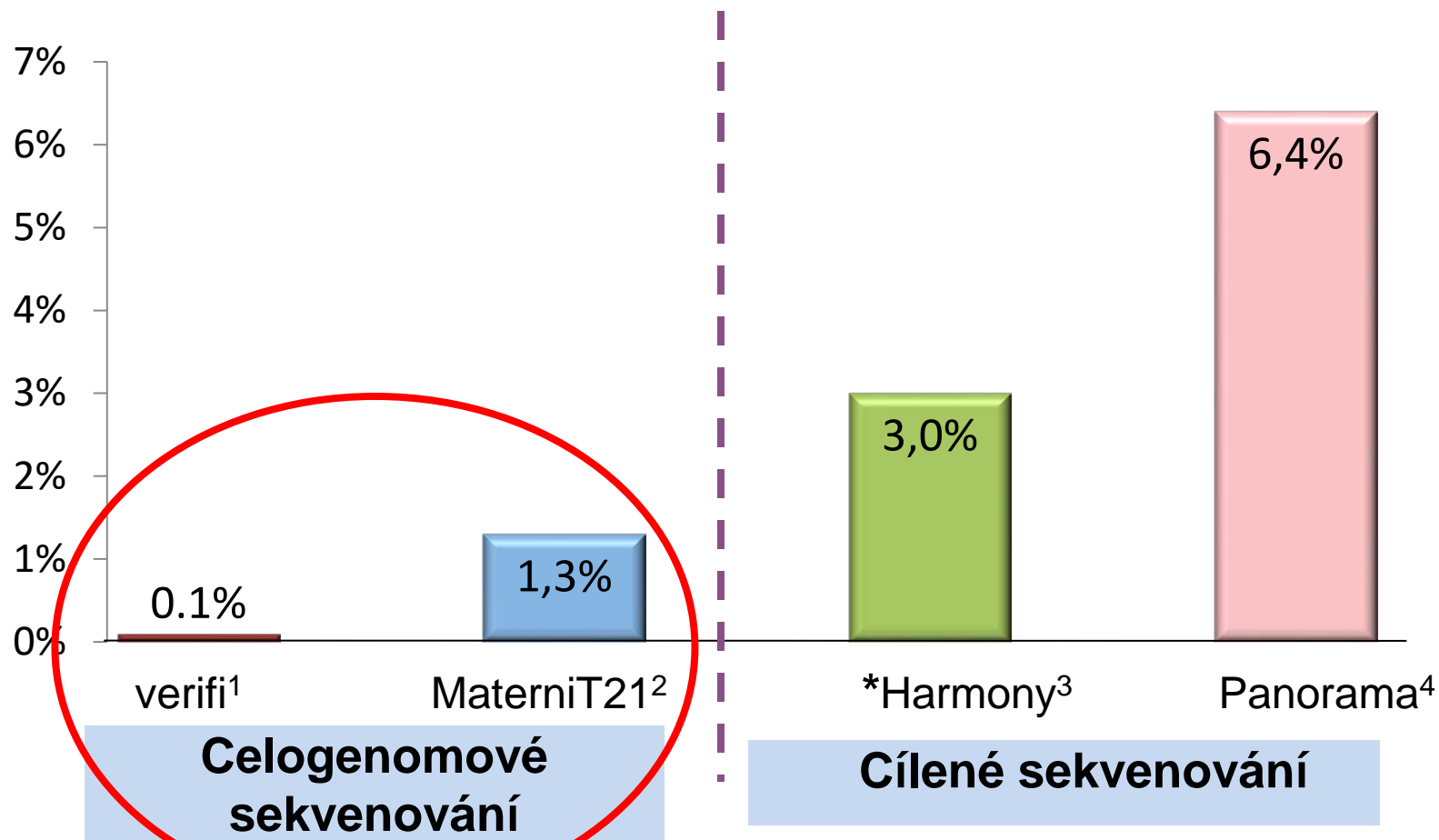
		NIPT % (95% CI)	Standard Screen % (95% CI)	P value
Trisomy 21 (n=38)	FPV	0.06 (0.03 – 0.11)	5.4 (5.1 – 5.8)	<0.001
	PPV	80.9 (66.7 – 90.9)	3.4 (2.3 – 4.8)	<0.001
Trisomy 18 (n=10)	FPV	0.01 (0 – 0.04)	0.31 (0.23 - 0.41)	<0.001
	PPV	90.0 (55.5 – 99.7)	14.0 (6.2 – 25.8)	<0.001

Je cena správné kritérium výběru?

odrůda/značka	druh	ročník	typ	Kč	zb.cukr g/l alc. %	kyseliny g/l	kyseliny g/l	bezc.u.extrakt
Cuvée KOLBY bílé	moravské zemské	2010	suché	120	5,2	8,5	12%	20,1
	Cuvée KOLBY červené	jakostní	2010	120	0,1	4,3	12%	26,7
Rulandské bílé	pozdní sběr	2006	polosuché	290	6	5,6	13,5	17,2
Rulandské bílé	výběr z hroznů	2006	polosladké	290	16	7	13,5	18,4
Ryzlink vlašský	pozdní sběr	2009	polosuché	290	7,2	5,9	14	16,6
Ryzlink rýnský	pozdní sběr	2009	polosladké	290	18,8	7,1	12	19
Chardonnay	výběr z hroznů	2009	polosuché	290	9,5	6,2	14	21,2



NIPT frekvence selhání dle technologie a výrobce



¹Taneja et al. Abstract presented at ESHG, 2015

²McCullough RM et al. PLoS One. 2014

³Norton ME, et al. New Engl J Med 2015

⁴Dar, et al. Am J Obstet Gynecol. 2014

*Very limited data published using array technology, no clinical experience available

Patient Demographics and Test Metrics: Current CLIA cohort vs Futch et al

	CLIA laboratory n=86,658 ^a	2013 study ⁴ n=6,123
<i>Demographics</i>		
Maternal age (years)		
Mean ± SD	35.3 ± 5.1	35.0 ± 5.7
Min-max	13.8-57.8	14.6-51.7
Gestational age (weeks)		
Mean ± SD	14.0 ± 4.2	15.6 ± 4.6
Min-Max	4 ^b -38	5 ^a -37
Gestational age group, n (%) ^c		
First (10–13.9 weeks)	54,088 (63.5)	2,883 (47.2)
Second (14–27.9 weeks)	29,963 (35.2)	3,103 (50.8)
Third (28–40+ weeks)	1,093 (1.3)	127 (2.1)
<i>Test Metrics</i>		
Average turnaround time	3.3 business days	5.1 business days
Total cancellations, n (%)	1,376 (1.6)	149 (2.4)
Technical ^d	101 (0.1)	43 (0.7)
Administrative ^e	1,214 (1.4)	106 (1.7)
Site-specific ^f	45 (0.05)	

Aneuploidy Detected and Suspected Rates: Current CLIA cohort vs Futch et al

	CLIA laboratory (current study)	2013 study ⁴
Reported cases, n	85,298	5,974
No aneuploidy detected, n (%)	83,156 (97.5)	5,564 (93.1)
Aneuploidy detected (AD), n (%)	1,858 (2.2)	240 (4.0)
Chromosome 21, n (%)	1,255 (1.5)	155 (2.6)
Chromosome 18, n (%)	412 (0.5)	66 (1.1)
Chromosome 13, n (%)	191 (0.2)	19 (0.3)
Aneuploidy suspected (AS), n (%)	284 (0.3)^a	170 (2.8)
Chromosome 21, n (%)	102 (0.1)	60 (1.0)
Chromosome 18, n (%)	136 (0.2)	50 (0.8)
Chromosome 13, n (%)	46 (0.05)	60 (1.0)
Total abnormal, n (%)	2,142 (2.5)	410 (6.8)
Percent of abnormal that are AD	86.7	58.5
Percent of abnormal that are AS	13.3	41.5

Utilization of Noninvasive Prenatal Screening and its Relevance to Clinical Practice: Update on Clinical Outcome Metrics on Over 85,000 Cases

- ▶ Decrease in technical cancellation rate, 0.1% compared to 0.7% ($p < 0.0001$)
- ▶ Decrease in aneuploidy prevalence for chromosomes 21 and 18 ($p < 0.0001$)
- ▶ Rate of AS results (0.3%) has significantly decreased over time (2.6% previously reported) ($p < 0.0001$)
- ▶ A significantly greater proportion of patients are now undergoing testing in the first trimester ($p < 0.0001$)
- ▶ Overall observed frequency of false positives:
 - AD only: 0.1% (lower than previously reported)
 - AD/AS combined: 0.3%
- ▶ Observed PPV for all chromosomes (21, 18, 13):
 - AD only: 83.5%
 - AS/AD combined: 70.2%
- ▶ Overall observed NPV for all chromosomes: >99.9%
- ▶ Overall observed frequency of false negatives: 0.02%

Biologické příčiny nesouhlasných nálezů

- Omezený placentární mozaicismus ¹
- Časný odumření druhého plodu („mizející dvojče“) ²
- Chromozomální aberace matky ^{2,3}
- Mateřská onemocnění (malignita)^{2,4,5}
- „Copy Number Variation“ části fetálního chromozomu, příliš malá, aby mohla být detekována standardními cytogenetickými metodami
- Fetální mozaicismus ⁶

1. Choi H, Lau TK, et al. Fetal aneuploidy screening by maternal plasma DNA sequencing: 'false positive' due to confined placental mosaicism. *Prenat Diag* 2012, 32, 1–3

2. Bianchi DW, et al. Fetal sex chromosome testing by maternal plasma DNA sequencing: clinical laboratory experience and biology. *Obstet Gynecol.* 2015 Feb; 125(2): 375-82 doi: 10.1097/AOG.0000000000000637.

3. Snyder MW, et al. Copy-number variation and false positive prenatal aneuploidy screening results. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1639-45. doi: 10.1056/NEJMoa1408408.

4. Bianchi DW, et al. Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA* 2015 Jul 14;314(2):162-9. doi: 10.1001/jama.2015.7120.

5. Osborne CM, et al. Discordant noninvasive prenatal testing results in a patient subsequently diagnosed with metastatic disease. *Prenat Diagn.* 2013 Jun;33(6):609-11. doi: 10.1002/pd.4100.

6. Grati FR, et al. Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results. *Genet Med.* 2014 Aug; 16(8):620-4. doi: 10.1038/gim.2014.3.

Proč je důležité znát frekvenci nezdařených NIPT?

- ▶ Skutečná senzitivita je **nižší** než udávaná
- ▶ Studie prokázaly vysokou frekvenci aneuploidií v nezdařených NIPT
- ▶ Opakování NIPT není řešením:
 - Vysoká frekvence neúspěšných vyšetření při opakování
 - Informace o výsledku se dostane k pacientce za několik týdnů, vyžaduje opakované návštěvy a konzultace, vede k frustraci těhotné i lékaře
 - Potírá smysl celého NIPT – jednoduchého, spolehlivého a efektivního screeningu

▶ ¹ Pergament E, et al. *Obstet Gynecol.* 2014 Aug;123(2 Pt 1):210–8

▶ ² ACOG Committee Opinion Number 640, Sept 2015

až
22%
aneuploidií^{1,2}
u nezdařeného NIPT

až
65%
Selhání vyšetření
při opakování
NIPT ^{1,2}

Jaký test zvolit?

- Kvalita testu je doložena studii na velkých populacích (více jak 60 tisíc vyšetření)
- Počet nezdařených vyšetření je velmi nízký (pod 2%)
- Výsledky studií preferují celogonomové sekvenování před ostatními metodami
- Cena testu je přiměřená

- Děkuji Vám za pozornost



ISSN:1803-9588

Open access
Peer reviewed journal

www.actualgyn.com

Actual Gynecology and Obstetrics