

NIPT ve Maternal Malignite

Ajlan TÜKÜN

İlk Olgu

University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, 2013

- 13. hafta (37y, gravida 2 para 1)
 - NCV 13 :+10,9 ve NCV 18: -10,7=> **tri13, mono18**
 - NCV 13 : +8,8 ve NCV 18: -10,2 => **tri13, mono18** (tekrar)
- Amniyosentez
 - İnterfaz FISH=> **N**
 - Karyotip=> **46,XY**
 - whole genome oligonucleotide microarray=> **N**
- 17. hafta
 - NCV 13: +17.6 ve NCV 18: -20.8 => **tri13, mono18**
- 31. hafta
 - Vajinal kanama, servikal kitle
 - Klinik tanı: prolabe leiomyoma
- 36. hafta
 - Farklı laboratuvarıda maternal serum çalışması: **mono 13?, mono18?** (Rapor edilememiş)
- Term
 - APGAR: 8/9, 3040g sağlıklı♂
 - Plasenta biopsisi: ???
- Postpartum
 - İnterior ve superior ramusta multiple infiltratif lezyon: metastatik nöroendokrin Ca
 - 2 hafta sonra vajina ön duvarında kitle: high-grade nöroendokrin Ca, küçük hücreli
 - FFPE FISH: Kromozom 13: 2-8 sinyal/hc, Kromozom 18: 1-3 sinyal/hc

NIPT

5974 test

5 (%0.08) yalancı negatif: 2 tri21, 2 tri18, 1 mono X
14 (%0.2) yalancı pozitif

NIDT result	Fetal karyotype	Explanation	Reference
Autosomal aneuploidy			
Trisomy 13	46,XX/46,XX, +13, der (13;13) (q10;q10)	Confined placental mosaicism	Mennuti et al. (42)
Trisomy 13	46,XY	Confined placental mosaicism	Mennuti et al. (42)
Trisomy 13	46,XY [12]/47,XY,+13 [10]	Confined placental mosaicism	Hall et al. (53)
Trisomy 21	46,XX, upd (21) mat	Confined placental mosaicism/Rescue disomy	Pan et al. (54)
Trisomy 22	Normal by sequencing	Confined placental mosaicism	Choi et al. (56)
Trisomy 18	46,XX	Maternal mosaicism 46, XX[47]/47, XX +18[13]	Song et al. (49)
Trisomy 13 (2 cases)	Unknown	Cotwin demise	
Trisomy 21 and monosomy X	Unknown	Cotwin demise	Futch et al. (43)
Trisomy 21	Euploid	Laboratory error	Futch et al. (43)
Trisomy 13, monosomy 18	46,XY	Maternal tumor	Osborne et al. (58)
SCA			
47,XXY	49,XXX, +7, +21	Confined placental mosaicism	Lau et al. (55)
47,XXX	46,XX	Maternal nonmosaic SCA 47,XXX	Yao et al. (57)
45,X	46,XX	Maternal SCA mosaicism: 45,X[3]/46,XX[27]	Lau et al. (55)

2. Olgu

- «irregularities in all three chromosomal z-scores»
- Uterine fibroid?

NIPT

yanlış pozitiflik nedenleri

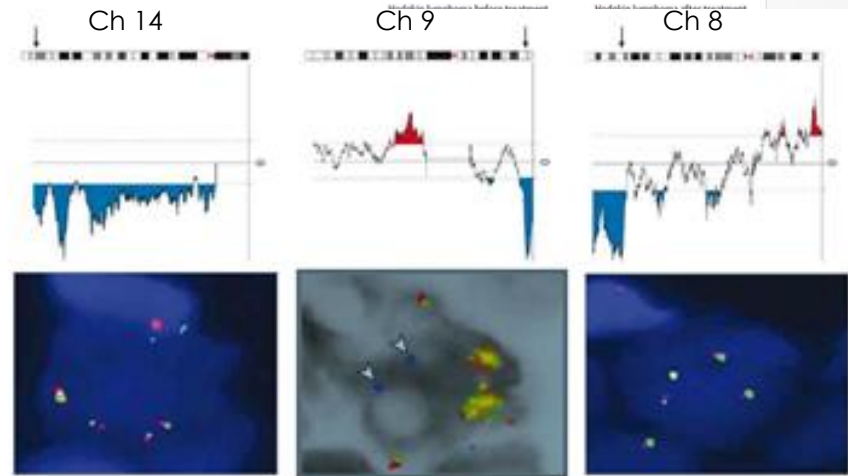
NIPT yanlış pozitiflik oranı: %0.1

- Diskordan pozitif sonuçların büyük bir bölümünde altta yatan biyolojik bir etyoloji vardır:
 - Plasentaya sınırlı mozaiklik
 - Maternal mozaiklik
 - Co-twin kaybı
 - Maternal malignite

3. Olgu

University of Leuven, 2015

- 12. hafta (27y, asemptomatik)
 - Anormal genetik profil
 - Çoklu hiperdiploidi
- Maternal inceleme
 - Karyotip=> **N**
- Amniyosentez
 - Karyotip=> **N**
- Fetal US
 - Fetal malignite?=> **N**
- Maternal inceleme
 - Tüm vücut MRI: anterior mediastinal kitle, çoklu servikal ve retroklavikular LAP
 - CT eşliğinde anterior mediastinal iğne biyopsi: Nodular sklerozan HL (evre IIA)
- Gebelikte tedavi
 - doxorubicin, bleomycin, vinblastine ve dacarbazine (ABVD)
 - cfDNA profilinin 2-6 hafta içinde normalizasyonu
- Term



İlk Seri

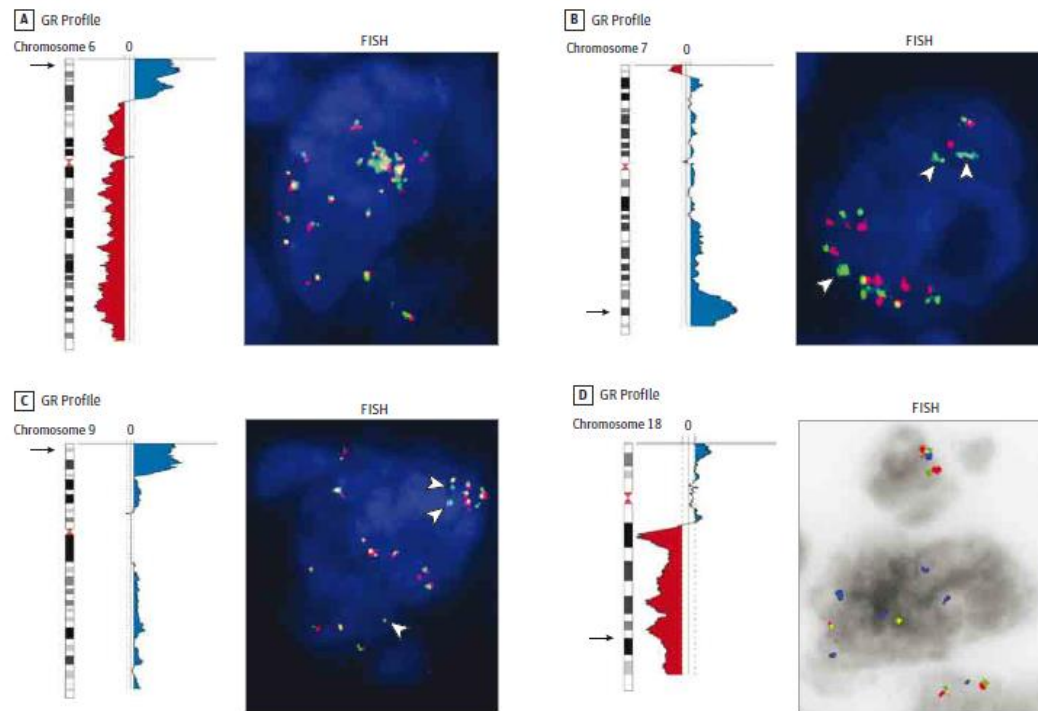
University of Leuven, 2015

- Rutin NIPT taramasına alınan 4000 gebe
- 3 olguda aberan genom profili
 - Maternal veya fetal genomik profil ile uyumsuz
- Maternal kanser şüphesi ile tüm vücut MRI
 - Hodgkin lenfoma
 - Ovarian Ca
 - Folliküler lenfoma
- Patoloji ve genetik inceleme ile konfirmasyon
- Tümör DNA'sı CNV'leri NIPT plazma profili ile uyumlu

ilk Seri

Olgu 2: Ovarian Ca

Figure 2. Genome Representation (GR) Profile and Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) Images of Ovarian Carcinoma (Patient 1)

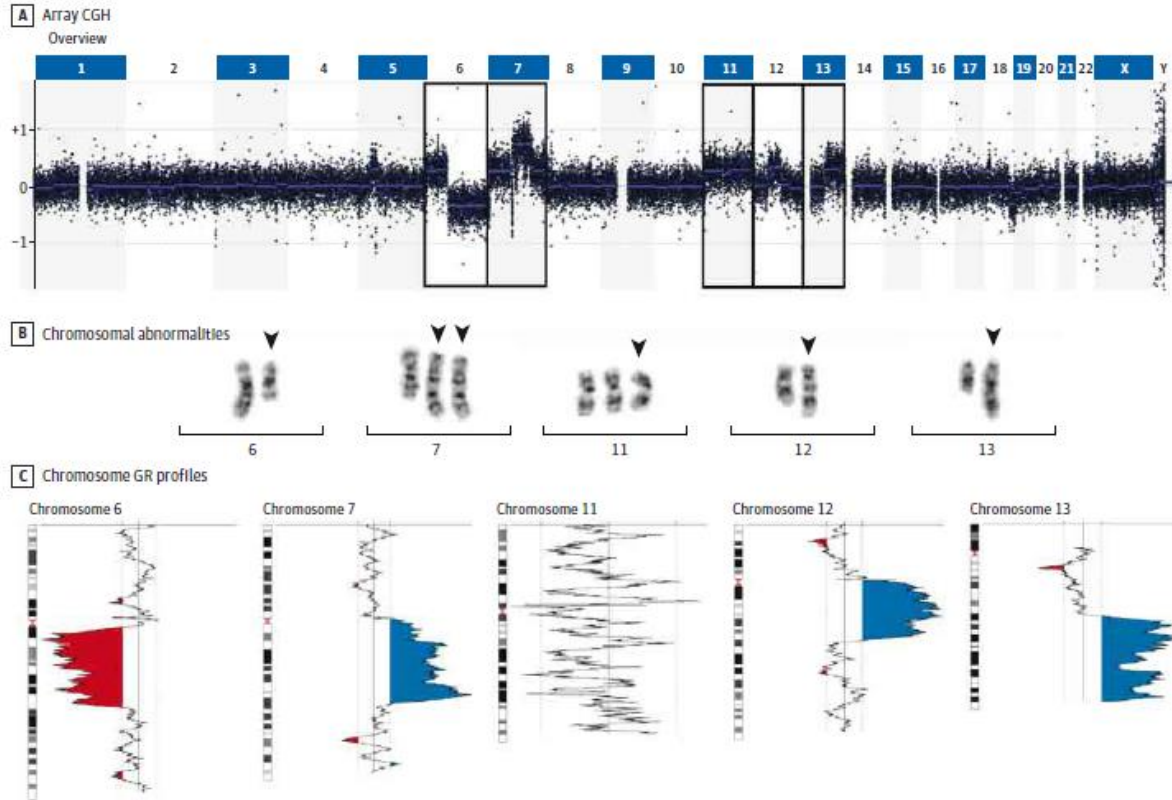


IRF4/6p24 (gained), TCRB/7q35 (gained), JAK2/9p24 (gained), BCL2/18q21 (lost),

İlk Seri

Olgu 3: Folliküler lenfoma

Figure 3. Array Comparative Genomic Hybridization (CGH) Analysis, Chromosomal Abnormalities, and Genome Representation (GR) Profiles of Follicular Lymphoma (Patient 2)



%49 hücrede: IGH/BCL2 füzyonu+: FL'ya özgü t(14;18)

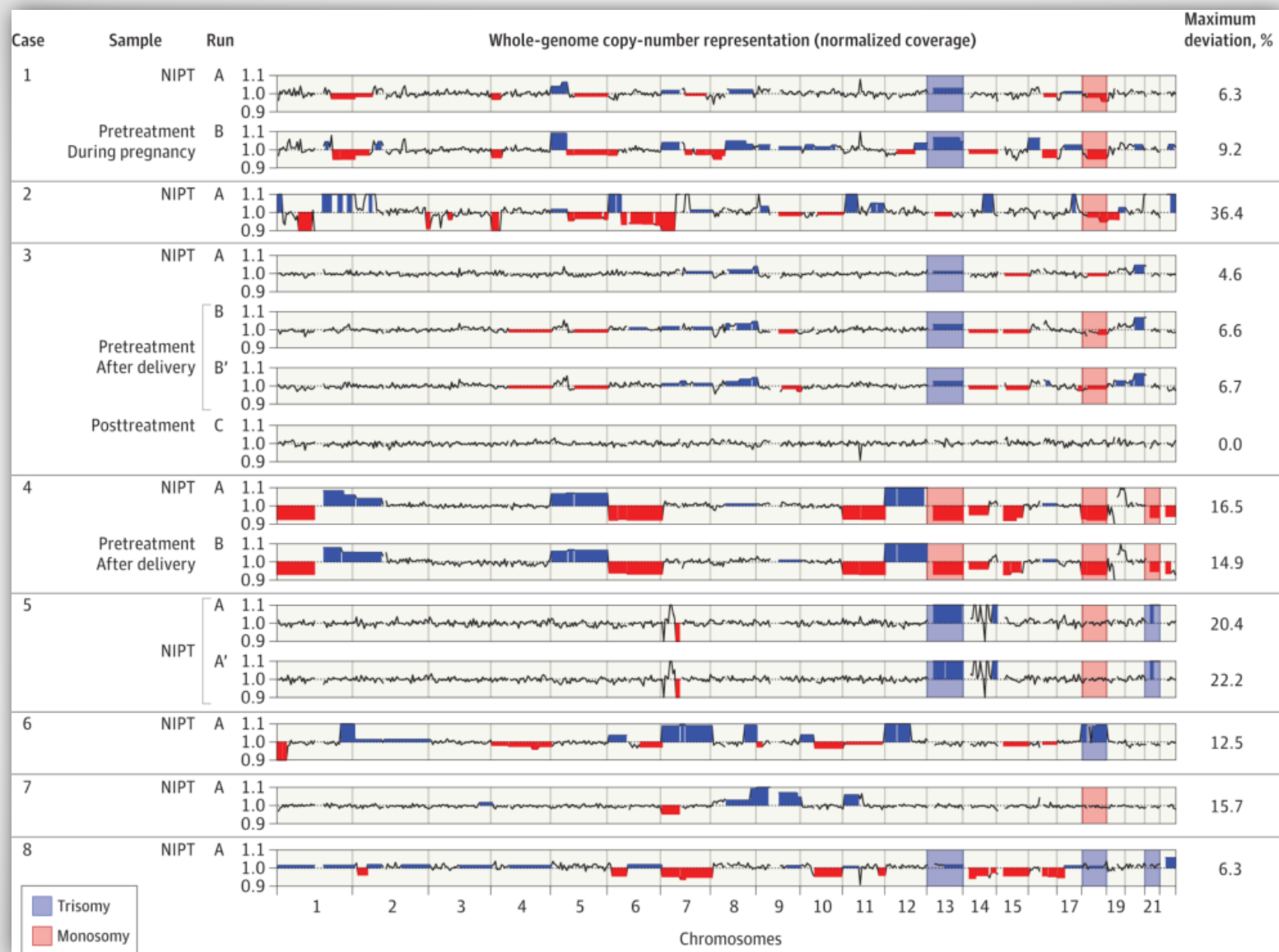
İlk Meta-analiz

Mother Infant Research Institute, Tufts Medical Center, Boston

- Şubat, 2012- Eylül 2014 arası
- Asemotomatik gebeler
- **125.426 örnek**
- Klinik prenatal anöploidi taraması amaçlı plazma cfDNA dizileme
- 3757 (%3)olgu: 13,18,21,X veya Y'den en az birisi için anöploidi
 - 10 olguda maternal Ca
 - 8 olguda detaylı klinik ve dizileme verisi
 - 1 olguda (kolorektal Ca) tedavi sonrası verilerin normalleşmesi
 - 39olgu: multiple anöploidi
 - 7 olguda maternal Ca

Table 1. Clinical Details on the 8 Cases of Maternal Cancer That Underwent Genome-wide Analysis

	Case 1 ^a	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8
Maternal demographics								
Age, y	37	36	33	36	23	37	39	39
GA, wk	13	12	13	20	20	12	11	10
Aneuploidy detection by NIPT								
Chromosome 21	Not detected	Not detected	Not detected	Monosomy	Trisomy	Not detected	Not detected	Trisomy
Chromosome 18	Monosomy	Monosomy	Not detected	Monosomy	Monosomy	Trisomy	Monosomy	Trisomy
Chromosome 13	Trisomy	Not detected	Trisomy	Monosomy	Trisomy	Not detected	Not detected	Trisomy
Sex chromosomes	Not done	Not done	Not done	Not done	XY	XX	XXY	Monosomy X
No. of NIPT aneuploidies	2	1	1	3	3	1	2	4
Fetal/newborn status								
Fetal karyotype	46,XY	Not done	46,XY	46,XY	46,XY	46,XX	46,XY	46,XX
Pregnancy outcome	Term male	Term female	Term male	Term male	Preterm male, preeclampsia, 29 wk	Term female	Preterm male, 35 wk	Preterm female, 32 wk
Cancer characteristics								
Cancer type	Neuro-endocrine (unknown origin)	Non-Hodgkin (B-cell) lymphoma	Colorectal	Hodgkin lymphoma	Acute T-cell lymphoblastic leukemia	Non-Hodgkin (B-cell) lymphoma	Non-Hodgkin (B-cell) lymphoma	Anal
Stage at diagnosis	IV, metastatic	IVB	IIIC	IIA	NA	IV	II	IIIB
Time elapsed from NIPT to diagnosis	28 wk	13 wk	39 wk	3 wk to MRI, 29 wk to biopsy	3 wk	≈20 wk	≈10 wk	8 wk
Timing of cancer diagnosis	Postnatal	Prenatal	Postnatal	Postnatal	Prenatal	Prenatal	Prenatal	Prenatal
Postnatal DNA sequencing results	Not done	Not done	Trisomy 13, monosomy 18	Monosomy 13, monosomy 18, monosomy 21, monosomy X	Not done	Not done	Not done	Not done

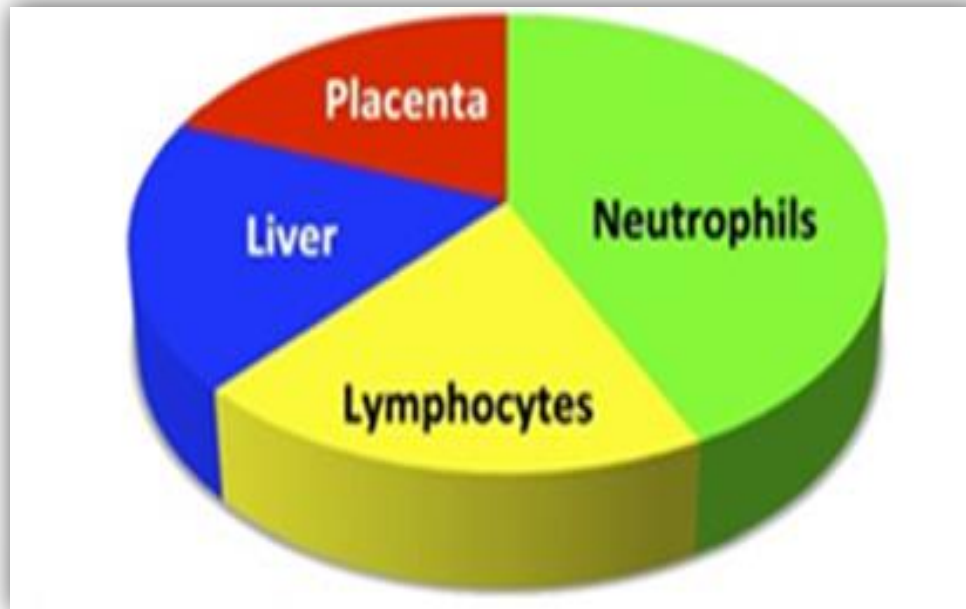


Seri Sonuçları

Karşılaştırma

- Maternal kanser sıklığı
 - Amant ve ark: ~%0.1
 - Bianchi ve ark: %0.008
- Çalışma tasarımları
 - Amant ve ark. izlemi: Fetusle ilişkilendirilemeyen aberran bulgusu olan olguları whole-body diffusion-weighted MRI
 - Bianchi ve ark. izlemi: Refere eden klinisyenin bu konudaki bildirimi (çalışma süresinde tanı almamış olabilir)
 - Kullanılan dizileme ve biyoinformatik araçları etkili olabilir?

Plazmadaki DNA'nın kaynağı



Maternal malignite sıklıkları

Malignant	Incidence (per number of gestations)
Cervical cancer	1:2,000–1:10,000
Breast cancer	1:3,000–1:10,000
Ovary cancer	1:10,000–1:100,000
Leukemia	1:75,000–1:100,000
Lymphoma	1:1,000–1:6,000
Colon cancer	1:13,000
Malignant melanoma	1:1,000–1:10,000

Lenfositler malignitelerde sık etkilenen kromozomlar

	Etkilenen Gen	Erişkinlerde (%)	Çocuklarda (%)
Hiperdiploidi	-	7	25
Hipodiploidi	-	2	1
t(9;22)(q34;q11.2)	<i>BCR/ABL</i>	25	3
t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL/AML1</i>	2	22
t(v;11)(?;q23)	<i>MLL</i>	10	8
t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A/PBX1</i>	3	5
t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3/IGH</i>	<1	<1
t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11)	<i>CMYC</i>	4	2
t(1;14)(p32;q11)	<i>TAL1</i>	12	7
t(10;14)(q24;q11)	<i>HOX11</i>	8	1
t(5;14)(q35;q32)	<i>HOX11L2</i>	1	3

Maternal kanser sonuçları ile gündeme gelen sorunlar

- NIPT değerlendirmedeki güçlük
- İstenmeyen Ca tanısının etik ikilemi

Öneriler

- Otozomal monozomiler raporlanmasın ???
- Biyoinformatik değerlendirmede geniş referans tool kullanılsın

Teknik gelişmelerden beklenti ne olmalı?

Teknolojik gelişmeler ile ulaşılabacak yeni nesil NIPT'nin;

- kopya sayısını belirlemek için yeni yöntem?
- daha fazla kromozom değerlendirmek?
- daha fazla sayıda referans kullanmak?
- biyoinformatik modelleme?
- fetal orjini belirlemek ?

İdeal beklenti

plazmadaki genetik değişikliğin doku orijinini belirlemeye olanak sağlaması

Sonuçlar

- NIPT, gebelerde asemptomatik kanseri ortaya çıkarabilme kapasitesine sahiptir.
- Her 1000 gebe kadından 1 tanesinde kanser olacağı tahmin edilir. Dolayısı ile NIPT yaptıran gebelerin istek dışı böyle bir sonuçla karşılaşması mümkündür.
- NIPT ile ortaya çıkarılan maternal kanserler genellikle ileri evre (III ve IV)
- Bu bilginin, NIPT kullanıcısı klinisyen ve genetik danışmanlar arasında yaygınlaştırılması gerekir.
- Bu bilginin, NIPT için hazırlanan bilgilendirilmiş onam formlarında yer alması gerekir.

teşekkürler