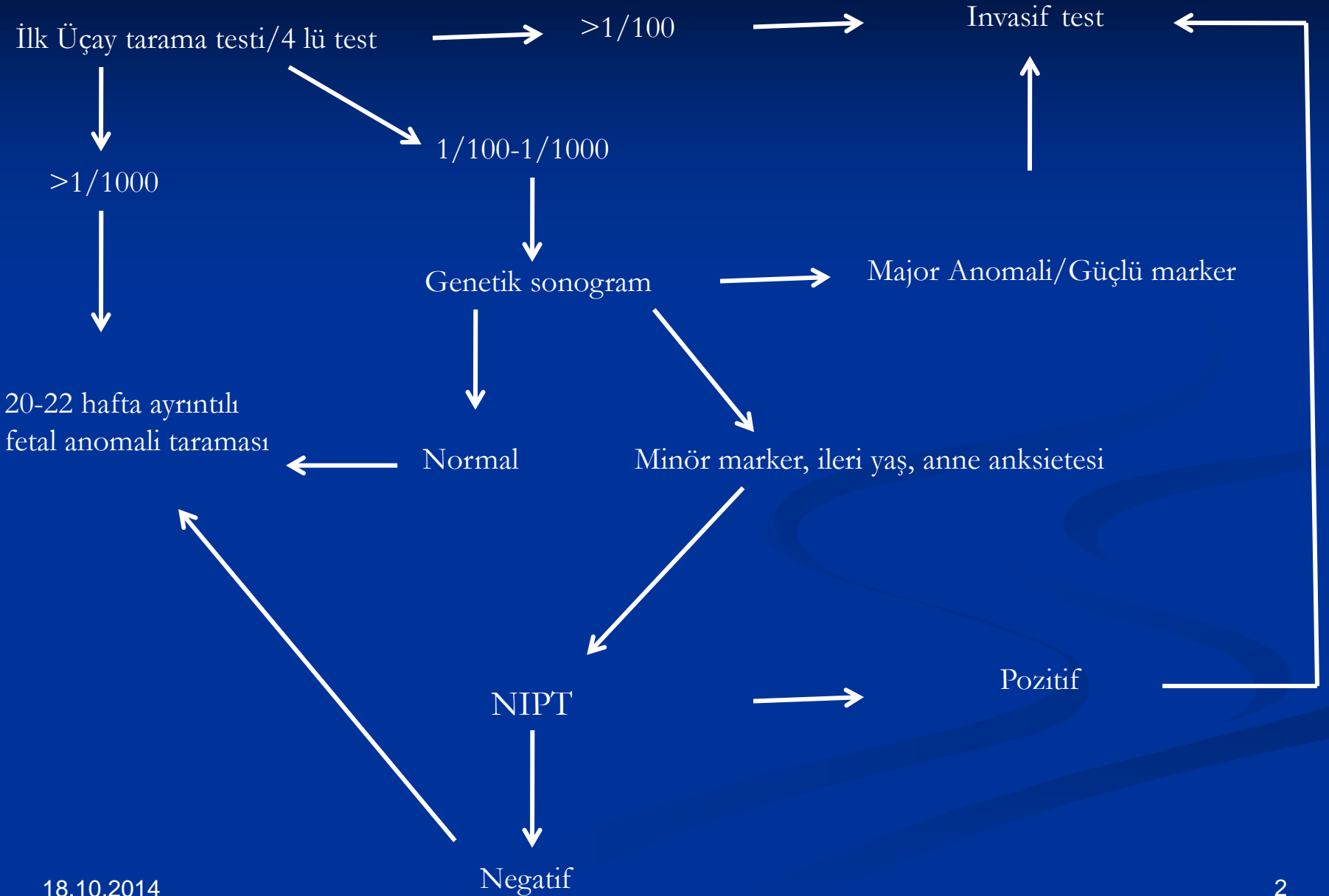


# NIPT güncel T 21 tarama protokollerine nasıl entegre edilmeli

Dr. H. Fehmi Yazıcıoğlu  
Perinatolog



# Tanı testleri komplikasyonları

- Amniyosentez / Kordosentez
- %0.5-1 fetal kayıp
- %0.001-2 maternal kayıp
  
- T 21 prevalans 1/800
  - T 21/fetal kayıp: 1/8
  - T 21/maternal kayıp: 60/1

# PPV vs T21/Fetal kayıp

- Maternal yaş : %2... (2/1)
- Üçlü test: %4..... (4/1)
- Kombine test: %6... (6/1)
- NIPT: %66..... (66/1)

NIPT ile fetal kayıp oranında >10 kat azalma olur  
Yakalama oranında azalma beklenmez

# Klasik tarama testleri

	Anne Yaşı	Üçlü T	Dörtlü T	NT	Kombine	Entegre
SURUSS	30	70	80	62	85	93
FASTER	30	68	78	68	85	95

# 11-14 şarta bağlı(contingency)

## ■ Kombine risk:

- $>1/100$  .....CVS
- $1/100 > 1/1000$ 
  - Burun kemiği
  - Ductus venozus
  - Trikuspid regurjitasyonu
  - Yüz açısı
- $<1/1000$ ....Takip

Yakalama oranı: %95

Yanlış pozitif oranı:%2.5

Yakalama oranı: %98

Yanlış pozitif oranı:%5

# Amaç: Fetal kayıp oranının azaltılması

- NIPT yüksek riskli gruba uygulanmalı:
  - >35
  - Pozitif aneuploidi anamnezi
  - Pozitif tarama testi
  - Pozitif genetik sonogram
  - Robertsonian translokasyon taşıyıcılığı

# Hangisi medikolegal bir sorundur?

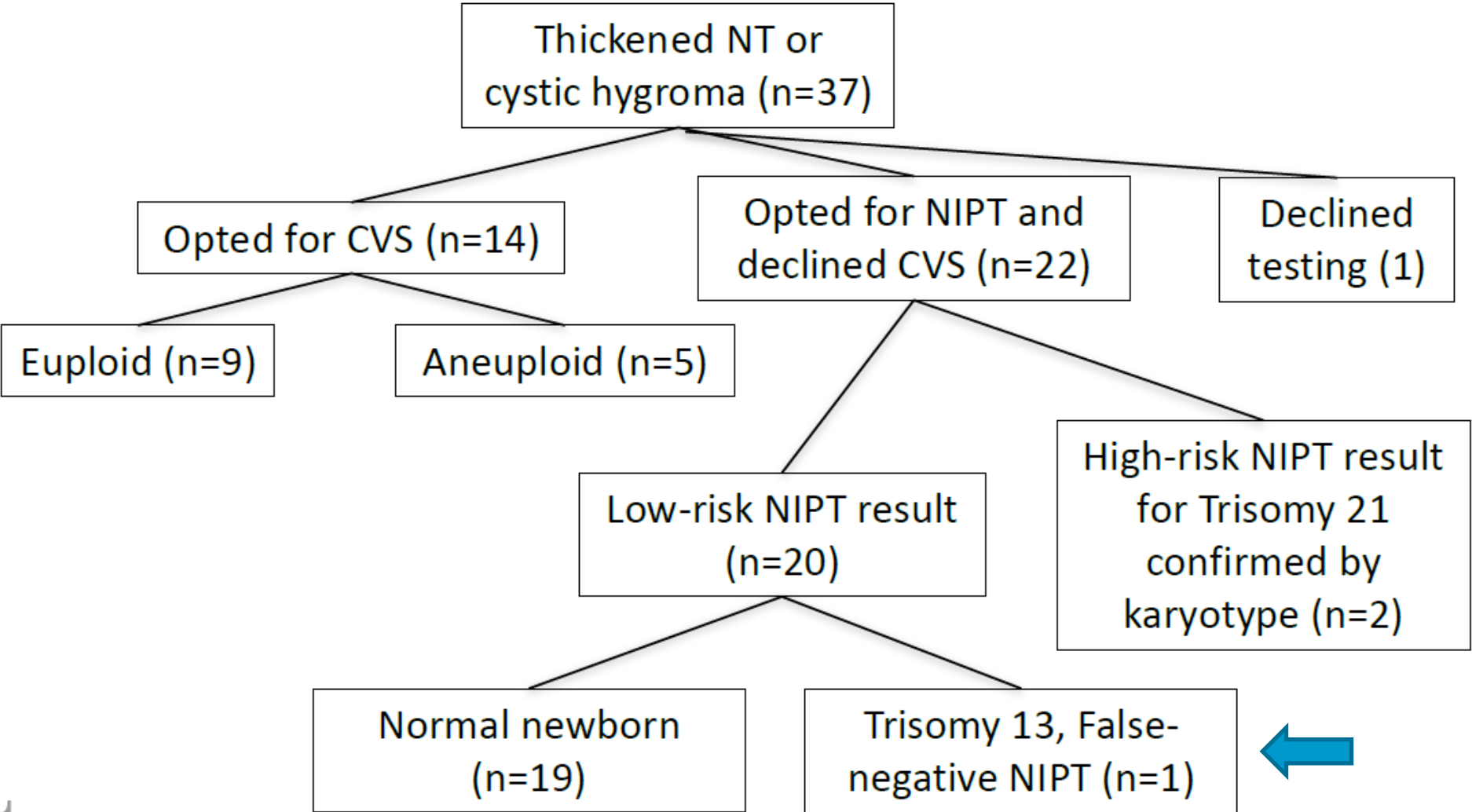
- İnvazif girişime bağlı fetal kayıp
- Atlanan Down sendromu  
(Wrongful Birth)



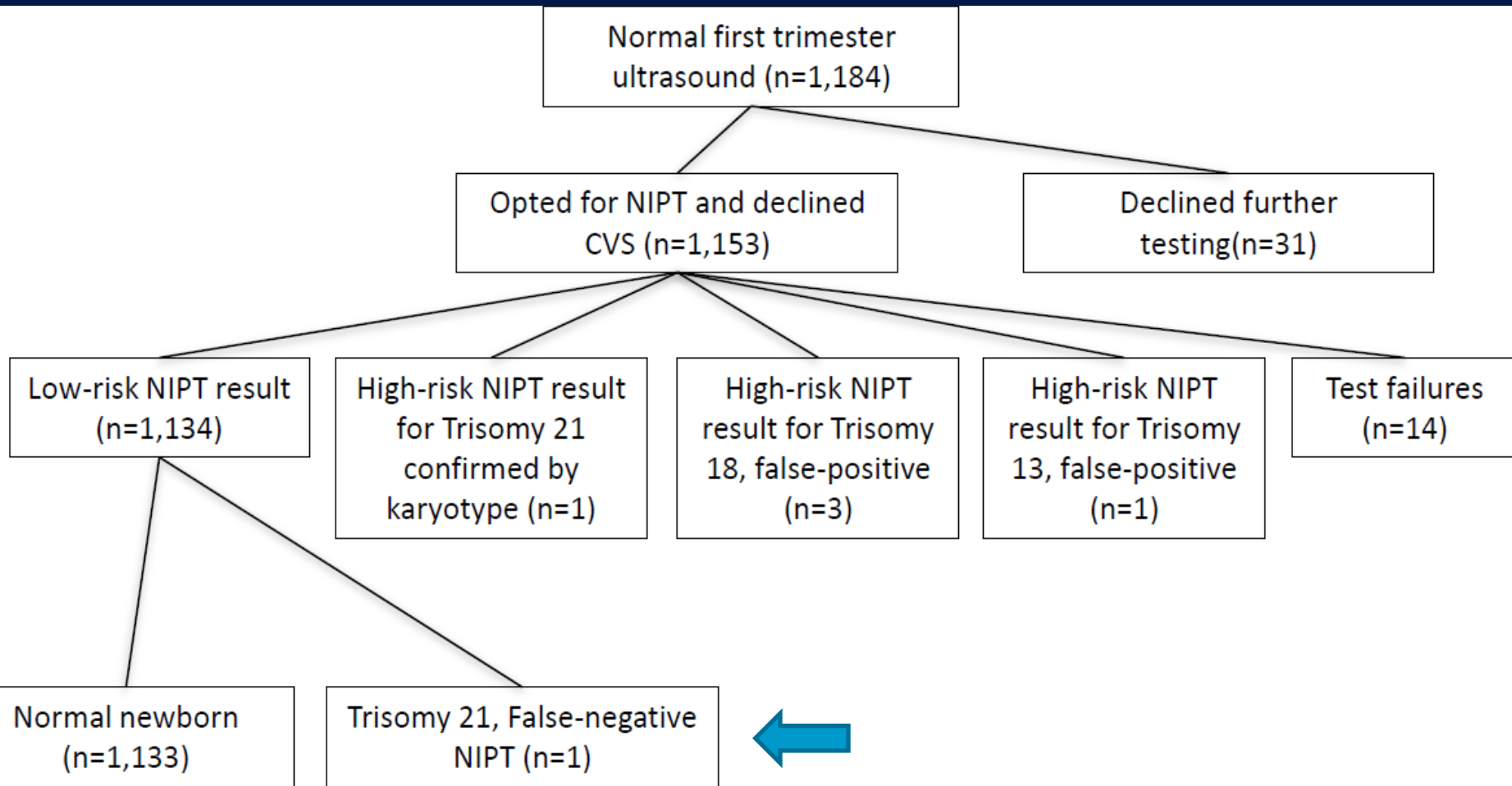
# Amaç: ~%100 yakalama oranı

- Herkese 10. haftadan itibaren NIPT
  - Düşük riskli popülasyonda yeterli validasyon çalışması yok
  - FDA onayı yok
  - Atipik kromozomal anomaliler atlanır
  - **PAHALI**

Studie	Euploid		Trisomie 21	
	n	Falsch- Positiv-Rate	n	Detektions- rate
		% (n)		% (n)
<i>Studien im Risikokollektiv</i>				
Norton et al. [18]	2888	0,03 % (1)	81	100 % (81)
Palomaki et al. [20]	1471	0,2 % (3)	212	98,6 % (209)
Bianchi et al. [11]	410	0 % (0)	90	98,9 % (89)
Ehrich et al. [69]	410	0,24 % (1)	39	100 % (39)
Ashoor et al. [19]	297	0 % (0)	50	100 % (50)
<i>Screeningstudien im Normalrisikokollektiv</i>				
Nicolaides et al. [13]	1939	0 % (0)	8	100 % (8)
Song et al. [70]	1733	0 (0)	8	100 % (8)
Dan et al. [71]	10916	0,009 % (1)	139	100 % (8)



Jackson J et al. Nuchal translucency plus non-invasive prenatal testing to screen foraneuploidy in a community-based average-risk population . Accepted article Ultrasound Obstet Gynecol 2014



# NIPT / FDA

- Karmaşık yazılım ürünü
- Kullanılan otomasyon sistemi şeffaf değil
- Validasyonu henüz tam değil
- Agresif pazarlama stratejisi uygulanıyor
- Direkt tüketiciye ulaştırma çabaları dikkat çekiyor

# NIPT vs Invasif Tanı

## Aneuploidies identified by current prenatal screening and predicted detection by NIPT

Detectable		Not Detectable	
Aneuploidy	n (%)	Abnormality	n (%)
Trisomy 21	1592 (53.2)	Mosaicism	186 (6.2)
Trisomy 18	511 (17.1)	Other trisomies	92 (3.1)
Trisomy 13	139 (4.6)	Insertions/deletions	88 (2.9)
Sex chromosome aneuploidy	247 (8.3)	Structural abnormalities	100 (3.3)
		Balanced	97 (3.2)
		Unbalanced rearrangements	3 (0.1)
		Triploidy	29 (1.0)
		Marker chromosomes	9 (0.3)
Total	2489 (83.2)		504 (16.8)

NIPT, non-invasive prenatal testing.

Norton M et al, AJOG 2014





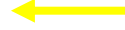








Strategy	CVS (n)	NIPT (n)	Estimated detection rate of:			
			Trisomy 21 (n (DR))	Trisomy 13/ trisomy 18/sex (n (DR))	Atypical abnormal karyotype† (n (DR))	Phenotypically important abnormal karyotype (n (DR (95% CI)))
NIPT in all cases	—	193 638	500 (100)	315 (100)	—	815 (75.7 (73.0–78.1))
NIPT in all > 1:3000	—	44 391	488 (97.6)	279 (88.6)	—	767 (71.2 (68.4–73.8))
NIPT in all > 1:1000	—	19 153	467 (93.4)	251 (79.7)	—	718 (66.7 (63.8–69.4))
CVS > 1:10; NIPT 1:10 to 1:1000	734	18 419	467 (93.4)	251 (79.7)	13 (4.9)	731 (67.9 (65.0–70.6))
CVS > 1:100; NIPT 1:100 to 1:1000	4002	15 151	467 (93.4)	251 (79.7)	64 (24.4)	782 (72.6 (69.9–75.2))
CVS if one or more risk factor(s)*	5584	—	406 (81.2)	222 (69.6)	89 (34.4)	717 (66.6 (63.7–69.3))
CVS if one or more risk factor(s)* and NIPT 1:100 to 1:1000	5584	13 792	467 (93.4)	263 (83.5)	89 (34.4)	819 (76.0 (73.4–78.5))
CVS > 1:300; NIPT 1:300 to 1:1000	8018	11 135	467 (93.4)	251 (79.7)	85 (32.4)	803 (74.6 (71.9–77.1))
CVS > 1:100; no NIPT	4002	—	404 (80.8)	190 (60.3)	64 (24.4)	658 (61.1 (58.3–64.0))
CVS > 1:300; no NIPT	8018	—	436 (87.2)	234 (74.3)	85 (32.2)	755 (70.1 (67.3–72.8))



Out of 1122 abnormal karyotypes, 1077 karyotypes were phenotypically important but, of these, 262 atypical abnormal karyotypes would be missed by (NIPT). \*Risk factors: trisomy 21, risk > 1:100 and/or nuchal translucency  $\geq 3.5$  mm and/or pregnancy-associated plasma protein-A < 0.2 multiples of the median (MoM) and/or free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin < 0.2 MoM or > 5.0 MoM and/or maternal age  $\geq 45$  years. †Atypical abnormal karyotype, karyotype (not trisomy or sex-chromosome aneuploidy) of probable phenotypic importance, undetectable by NIPT, including unbalanced karyotypes, marker chromosomes and triploidies; DR, detection rate; sex, sex chromosome aneuploidies.

Petersen OB et al Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 265–271

Testing strategy	Screening risk cut-off (1 in)	Cost per NIPT test	(A) Cost of screening (£000s)	(B) Cost of NIPT (£000s)	(C) Cost of invasive diagnostic tests (£000s)*	(A)+ (B)+ (C) (£000s)
DS screening using the combined test	150		200	0	79	279 
NIPT as contingent testing	150	£50	200	8	6	213
	150	£250	200	39	6	244
	 150	£500	200	78	6	283 
	150	£750	200	116	6	322
	500	£50	200	18	6	225
	500	£250	200	91	6	298
	 500	£500	200	183	6	389 
	500	£750	200	274	6	480
	1,000	£50	200	30	6	237
	1,000	£250	200	149	6	356
	 1,000	£500	200	298	6	505 
	1,000	£750	200	448	6	655
	2,000	£50	200	46	7	253
	2,000	£250	200	230	7	438
	 2,000	£500	200	461	7	668 
	2,000	£750	200	691	7	898
NIPT as first-line screening		£50	0	438	11	449
		£250	0	1,642	11	1,825
		£500	0	3,535	11	3,546 
		£750	0	5,255	11	5,266

69% uptake of DS screening using the combined test. 80% uptake of NIPT as contingent screening for unaffected pregnancies and 90% for affected pregnancies. 69% uptake of NIPT as first-line screening.

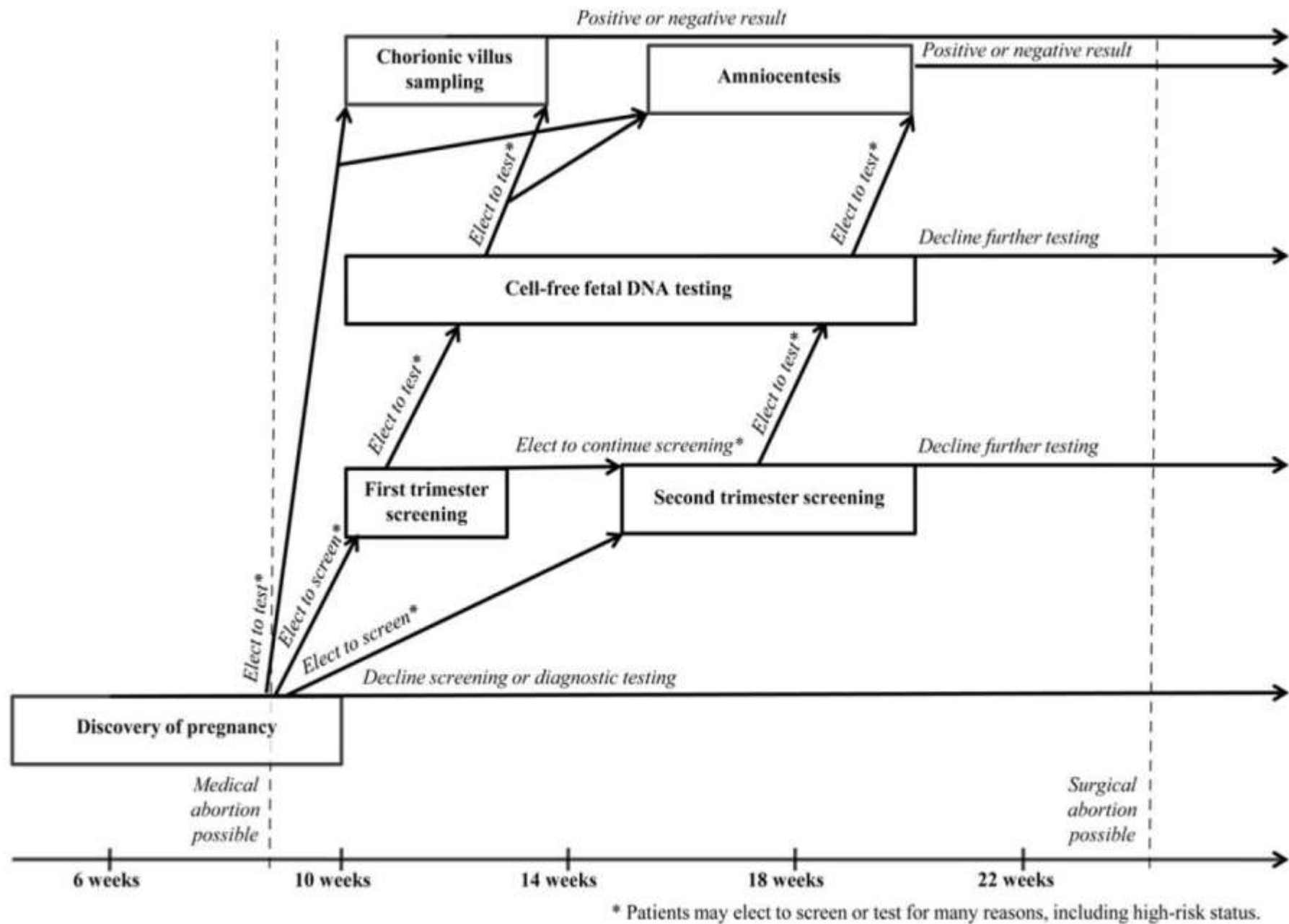
\*Including procedural miscarriages. DS = Down's syndrome; NIPT = non-invasive prenatal testing

doi:10.1371/journal.pone.0093559.t004



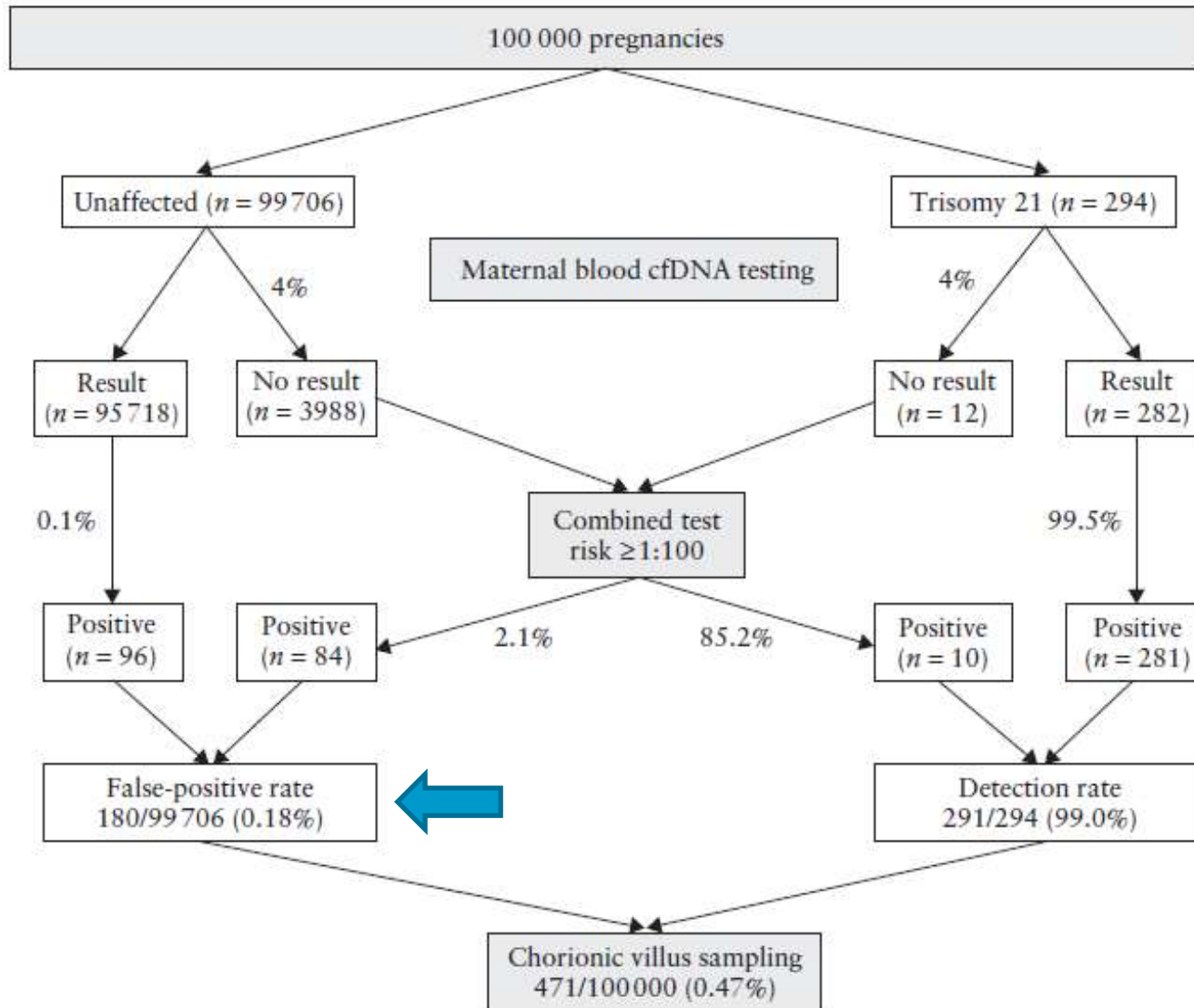
**Amaç: En düşük maliyet ile  
mümkün olan en yüksek  
yakalama oranı/en düşük yanlış  
pozitiflik**

- Klasik tarama metodlarına NIPT entegrasyonu

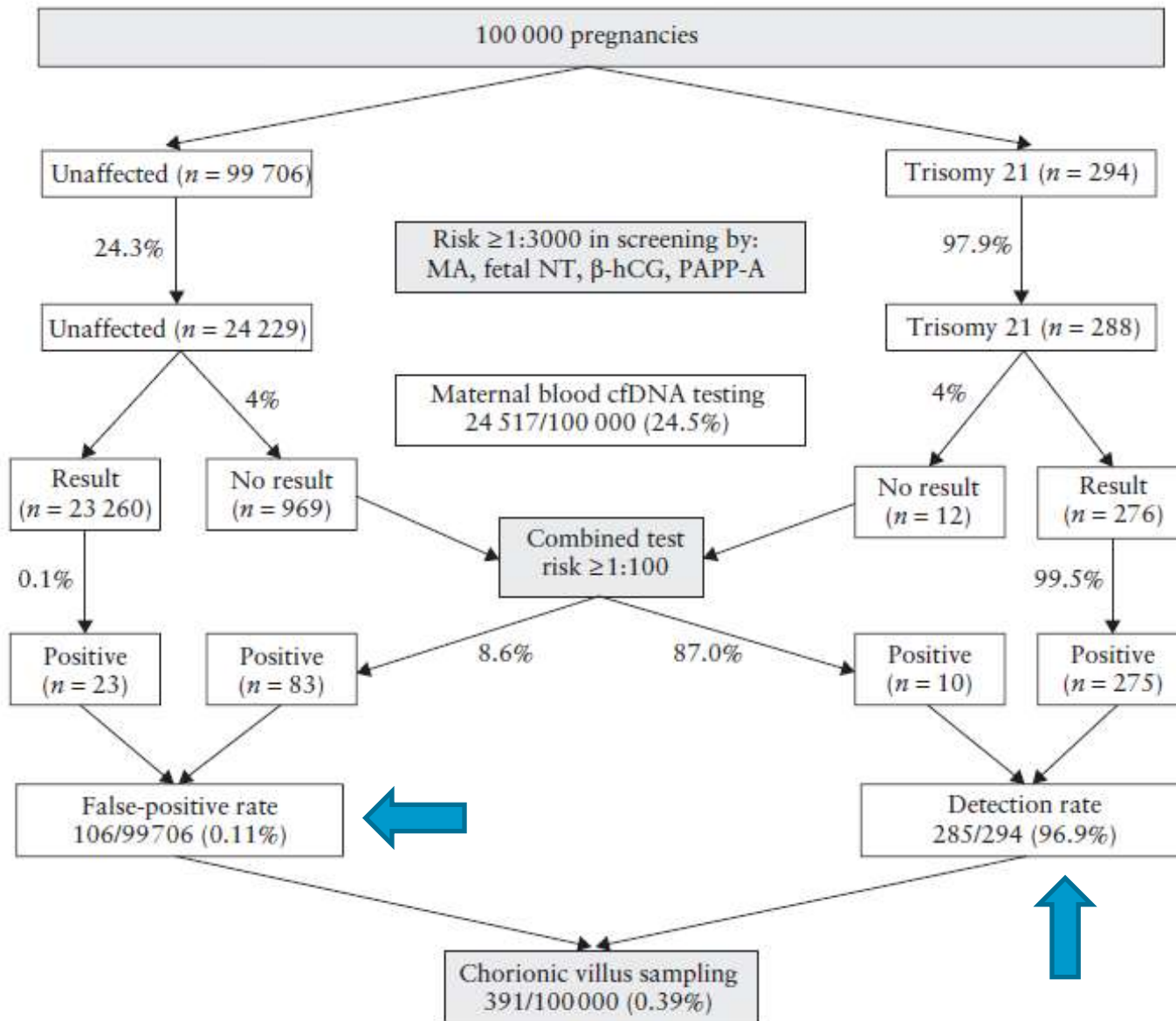


**Figure 1** Prenatal screening and testing schematic incorporating cfDNA testing.

# King's College model



# King's College modeli



# Avustralya modeli

- **Kombine risk:**
  - $>1/10$ .....CVS
  - $1/10 - 1/1000$ ....NIPT
  - $<1/1000$ .....Takip
- **CVS: %0.8**
- **NIPT:% 13**
- **DR:>%98**

Hui L et al Aust NZJ Obstet Gynaecol 2013

# Israil Modeli

- 10. haftada herkese cffDNA
- cffDNA (+).....CVS
- 14-16 haftada ayrıntılı USG
  - Strüktürel anomaliler
  - Preeklampsi
  - Erken doğum

Kombine test



Düşük T 21 riski (<1/1000)  
Trisomi 21: %3  
Normal: %86.9



Takip



Yüksek T 21 riski (>1/50)  
Trisomi 21: %83  
Normal: %1.2



CVS /AS  
Trisomi 21: %96.9  
Normal: %1.2



Orta T 21 riski (1/50 - 1/1000)  
Trisomi 21: %14  
Normal: %11.9



NIPT : Pozitif olgular  
Trisomi 21: %13.9  
Normal: %0.01



Kombine test



Düşük T 21 riski (<1/1000)  
Trisomi 21: %3  
Normal: %86.9



Takip



Yüksek T 21 riski (>1/50)  
Trisomi 21: %83  
Normal: %1.2



CVS /AS



Orta T 21 riski (1/50 - 1/1000)  
Trisomi 21: %14  
Normal: %11.9



Genetik sonogram (-LHR:0.13)  
sonrası riski>1/1000 olan  
olgular



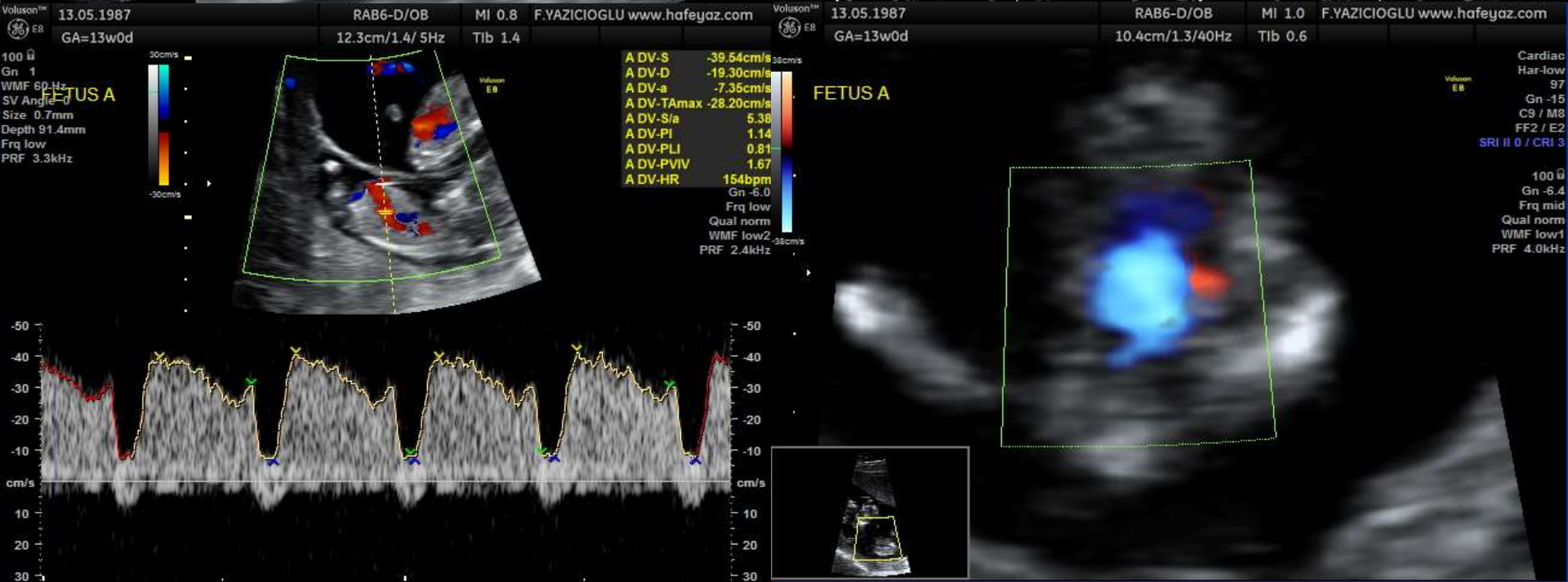
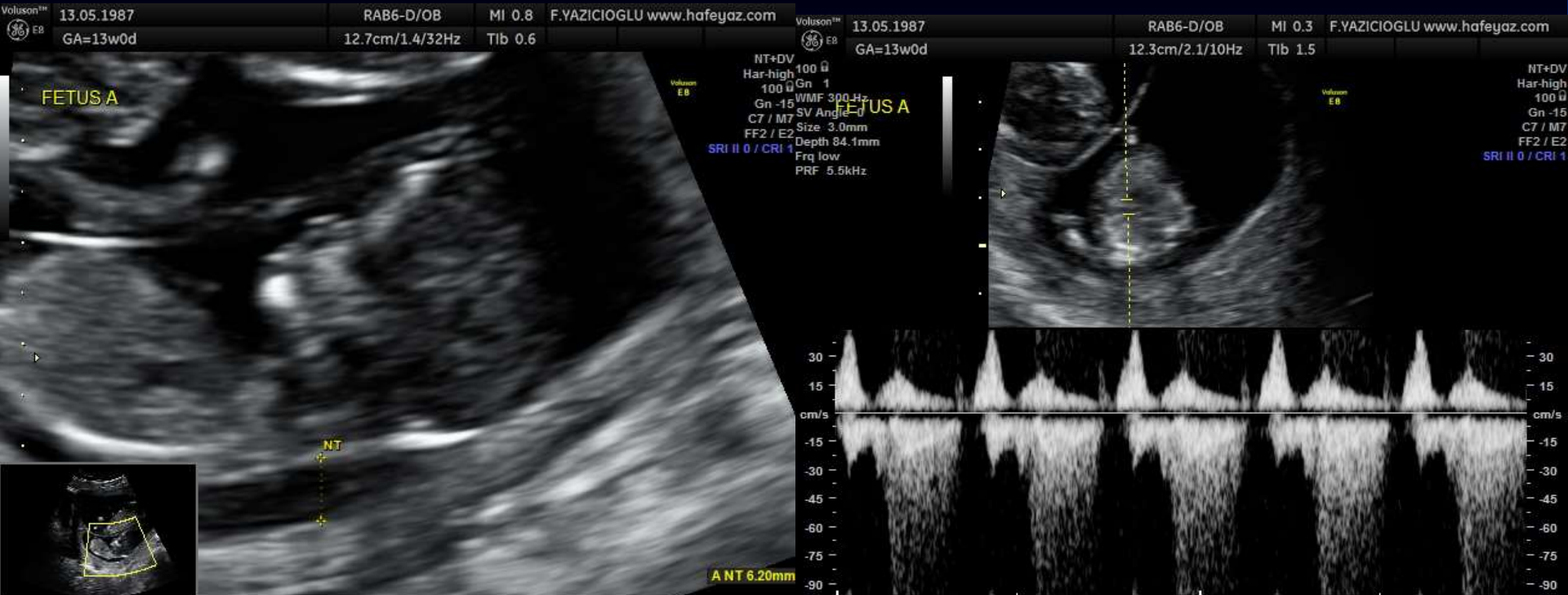
NIPT :

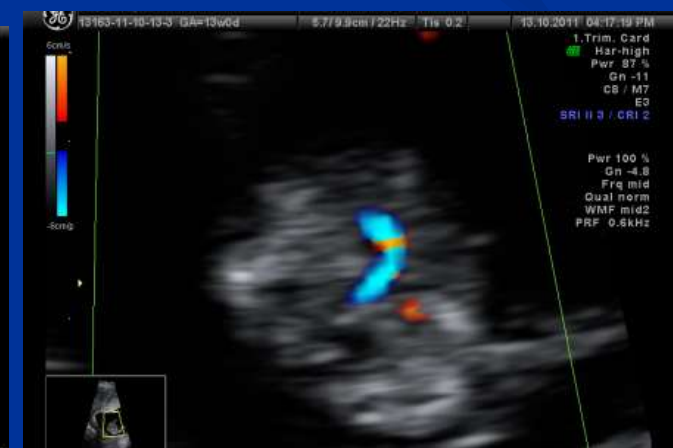




# Farklı model önerisi

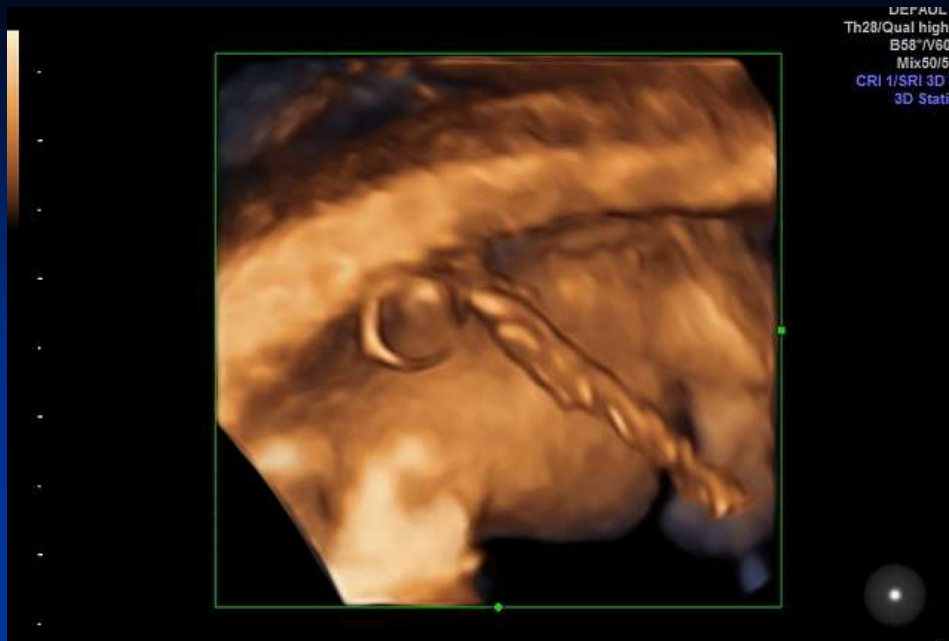
- Kombine test T 21 risk:
- $>1/50$ .....CVS
- $<1/50$ ...Genetik sonogram(-LHR:0.13)
- Post GS risk:
- $>1/50$ ....AS
- $1/50-1/3000$ ...NIPT
- $<1/3000$ ...Takip





10.10.2014







# 11-14 hafta tarama ek avantajları

- Gross anomaliler %50
- Ciddi fetal kalp anomalileri %40-90 elimine edilebilir
- Accreta, vasa previa tanımlanabilir
- Erken ve geç preeklampsi
- Erken ve geç IUGR
- Erken doğum öngörülebilir

# Genetik sonogramın avantajları

- NIPT sayısında ciddi azalma
- Ek fetal strüktürel anomalilerin tesbiti
- Atipik kromozomal anomali tanısında artış



# ISUOG Önerileri

- İlk üçay tarama testi sonrası seçilen eşik değere göre:
  - İnvazif test
  - NIPT
  - Takip



# ISUOG Önerileri

- NIPT normal bulunan olgularda diğer risk tayin prosedürlerine gerek yoktur
- Anormal veya sınırda kombine risk sonrası invasif teste alternatif olarak NIPT seçeneği sunulabilir
- Çok yüksek riskli(>1:10) ancak ultrasonografik anomali içermeyen olgularda invasif teste alternatif olarak NIPT seçeneği prospektif çalışmalarla değerlendirilmelidir. Güncel uzman görüşü bu olgularda invasif testin yeğlenmesi yönündedir

# ISUOG Önerileri

- USG de fetal strüktürel anomali varlığında normal NIPT sonucu olsa bile karyotipleme/array CGH dan vazgeçilmemelidir
- İkizlerde NIPT etkinliği henüz belirsizdir
- NIPT sonucu normal olan gebeye genetik sonogram yapılmamalıdır
- Değişik tarama stratejilerini maliyet ve etkinlik açısından araştıracak Prospektif ve kamu kaynaklarınca desteklenen çalışmalara acilen ihtiyaç vardır

# Genetik sonogram

n:6286

- Basamaklı Ardışık tarama
- Genetik sonogram
- Duyarlıkta anlamlı bir değişiklik yok  
(15/17 vs 14/17)
- Yanlış pozitiflikte %32 azalma  
(390/6269 vs 266/6269)
- Öneri: Ara(intermediate) risk olgularında kullanılabilir bir metod

# Taygetos(Pentadaktylos) Dağı, Sparta, Peleponnes

