



CONSENSUS STATEMENT

ISUOG Consensus statement aggiornato sull'impatto del cf-DNA test delle aneuploidie sulle politiche di screening e sulla pratica ecografica prenatale

Questo documento è stato tradotto dall'inglese all'italiano dal Dott. Domenico Defazio dall'Università degli studi di Ferrara (Italia) e revisionato dal Prof. Stefano Guerriero dall'Università degli studi di Cagliari (Italia)

L'uso diffuso di tecniche sul DNA libero fetale (cf-DNA) su sangue materno per lo screening della trisomia 21 e di altre aneuploidie ha ampliato notevolmente la gamma di test prenatali disponibili negli ultimi anni. I test del cf-DNA sono stati rapidamente incorporati nella cura prenatale, cambiando così l'approccio tradizionale allo screening e alla diagnosi prenatale. Tuttavia, sebbene le tecniche cf-DNA siano altamente efficienti, il loro ruolo e la loro performance devono essere considerati insieme e combinati con le altre modalità di screening. In particolare, occorre riaffermare il ruolo dell'ecografia prenatale poiché il test del cf-DNA diventa sempre più ampiamente disponibile. È importante sottolineare che l'obiettivo principale dello screening prenatale è quello di fornire informazioni accurate che permettano cure prenatali ottimali, con il miglior risultato possibile sia per la madre che per il feto. Le donne dovrebbero essere informate sulla prevalenza e sulla manifestazione clinica della malattia di interesse e sul valore diagnostico degli screening prenatali (tasso di rilevazione, tasso falso positivo, valore predittivo positivo nella popolazione generale, tasso di fallimento) da professionisti della salute adeguatamente preparati, allo scopo di poter prendere così una decisione consapevole ed informata. Dovrebbe essere determinata e rispettata la scelta dei genitori di sottoporsi a tali procedure come anche i loro desideri.

Questa dichiarazione di consenso (consensus statement) costituisce una versione riveduta ed aggiornata della dichiarazione di consenso ISUOG, precedentemente pubblicata, sull'impatto dei test prenatali non invasivi (NIPT) sulla pratica ecografica prenatale¹; gli aggiornamenti verranno prodotti regolarmente.

- A tutte le donne dovrebbe essere offerta una valutazione ecografica esperta secondo le linee guida ISUOG², indipendentemente dalla loro intenzione di sottoporsi al test del cf-DNA.

- Se la donna ha ricevuto un risultato di basso rischio al test (negativo) del cf-DNA, lo spessore della traslucenza nucale (NT) dovrebbe essere misurato e riportato come valore grezzo con il rispettivo centile. La gestione di una TN aumentata con un risultato di basso rischio del test cf-DNA è attualmente basata sulle linee guida locali. Tuttavia, non è necessario calcolare le stime di rischio del primo trimestre per le trisomie 21, 18 e 13 basate sulle misurazioni della traslucenza nucale e sulla biochimica materna in una donna in cui è nota per avere un risultato di basso rischio per il cf-DNA. Di conseguenza, i soft markers per la trisomia 21 non dovrebbero essere valutati nelle donne con un risultato normale del test cf-DNA a causa della loro elevata percentuale di falsi positivi e del basso valore predittivo positivo.

- Se la donna non ha eseguito un test del cf-DNA, la consulenza precoce è essenziale. Diverse opzioni riguardanti lo screening o il test per la trisomia 21 e, in misura minore, le trisomie 18 e 13 dovrebbero essere chiaramente spiegate, incluse informazioni sulle previste performance del test, sui potenziali effetti negativi e sui pro e contro di ogni opzione. A seguito di una normale scansione del primo trimestre, come definito dalle linee guida ISUOG², tre opzioni potrebbero essere considerate per le donne che desiderano avere ulteriori valutazione dei rischi:

1) **Strategie di screening basate su un rischio individuale** calcolate dall'età materna e dalla misurazione della NT e/o su marcatori sul siero materno e/o altri marcatori ecografici nel primo trimestre (definito dalla misurazione convenzionale della lunghezza vertice - sacro tra i 45mm e gli 84mm). A seguito di tale screening, alle donne può essere offerta una scelta in base al loro rischio individuale calcolato, di non eseguire ulteriori test, di eseguire un cf-DNA test oppure un diagnostico test invasivo. I cut-off di rischio, che definiscono due gruppi di rischio (basso/alto) o tre (basso/intermedio/alto rischio), dovrebbero essere definiti a livello locale/nazionale e saranno influenzati dalle priorità della sanità pubblica e dalle risorse disponibili. L'offerta del test del cf-DNA dovrebbe essere sempre comparata con la potenzialità e il rischio della cariotipizzazione convenzionale

(test invasivo), con o senza analisi microarray, dopo prelievo invasivo. Di maggiore importanza è il ruolo del test cf-DNA come alternativa ai test invasivi standard in donne considerate a rischio molto elevato dopo l'esecuzione dello screening combinato ($>1:10$), ma senza anomalie (maggiori) alla valutazione ecografica, che dovrebbe essere valutato in studi prospettici. Il parere degli esperti attualmente suggerisce che il test cf-DNA non dovrebbe sostituire i test di routine invasivi (villocentesi e amniocentesi) in questo gruppo, basandosi sul fatto che in questa popolazione solo il 70% delle anomalie cromosomiche sono trisomie 21, 18 o 13 e che l'analisi microarray cromosomica, se viene offerta, è in grado di rilevare un elevato numero di anomalie aggiuntive.

2) Test cf-DNA come test di screening di prima linea

La maggior parte delle linee guida attuali approvano i test cf-DNA solo per popolazioni a rischio elevato o intermedio, per le quali esistono dati esaustivi. L'esperienza sulle popolazioni a basso rischio è aumentata, confermando in apparenza i tassi elevati di rilevamento pubblicati per le popolazioni ad alto rischio. Tuttavia, l'utilizzo del test nelle donne a basso rischio può influenzare sia la qualità della consulenza pre-test che sul successivo screening ecografico. In particolare, il test del cf-DNA non dovrebbe sostituire l'ecografia esperta del primo trimestre e non dovrebbe essere offerta quando viene rilevata un'anomalia fetale all'ecografica o una NT notevolmente aumentata. L'utilizzo del cf-DNA nei pazienti a basso rischio potrebbe essere approvato come opzione ampiamente disponibile solo quando una maggiore evidenza scientifica sarà disponibile e quando diminuiranno i costi del cf-DNA.

3) Test invasivi basati su una preferenza da parte della donna o sul rischio di base - **background risk** (età materna, anamnesi pregressa, anomalie all'ecografia fetale) senza nessun ulteriore calcolo individuale del rischio.

Un test invasivo (villocentesi o amniocentesi) potrebbe essere discusso alla luce della riduzione del rischio di aborto recentemente riportata per le procedure invasive³⁻⁴, nonché dall'aumento della risoluzione citogenetica fornito dalle tecniche di microarray. Tuttavia, il costo di questa opzione non è solitamente coperto dalla maggior parte delle politiche nazionali di assicurazione e non dovrebbe essere raccomandato al di là del contesto delle sperimentazioni cliniche e finché non siano stati pubblicati sufficienti dati peer-reviewed (parimenti rivisti) e studi di validazione.

- I risultati dei test cf-DNA dovrebbero sempre essere interpretati e spiegati individualmente in relazione al rischio a priori e alla frazione fetale.
- In presenza di anomalie strutturali fetali, le indicazioni per il test invasivo di cariotipizzazione fetale e/o microarray non devono essere modificate da un risultato del test cf-DNA precedentemente a basso rischio (normale).
- Nel caso di un fallimento del test cf-DNA, la paziente deve essere informata del rischio aumentato di anomalie, nonché delle strategie di screening e di analisi alternative.
- Il test cf-DNA non è diagnostico e si richiede un test invasivo di conferma in presenza di un risultato anomalo. Ogni volta che vi è discordanza tra un risultato anomalo del test cf-DNA e un normale esame ecografico, occorre eseguire l'amniocentesi piuttosto che il campionamento dei villi coriali.
- La precisione del test cf-DNA nelle gravidanze gemellari dovrebbe essere ulteriormente studiata.
- Variazioni nelle prestazioni del test cf-DNA da parte di diversi produttori dovrebbero essere ulteriormente valutate.
- E' diventato tecnicamente fattibile testare, in modo non invasivo, non solo le trisomie ma anche altre sindromi genetiche. Sia gli operatori sanitari che le donne dovrebbero essere chiaramente consapevoli dei test che vengono eseguiti e delle loro performance, poiché avere test multipli aumenta la percentuale totale di falsi positivi e aumenta il tasso di fallimento. Il tasso di rilevamento (detection rate) per le microdelezioni deve ancora essere stabilito e la maggior parte delle linee guida nazionali attualmente non supportano i test per le microdelezioni su cf-DNA. Lo screening per le microdelezioni solleva anche problemi complessi in materia di counseling pre-test e post-test.
- Studi prospettici e finanziati da fondi pubblici che valutino il rapporto costi-benefici delle varie strategie di screening dovrebbero essere eseguiti in maniera urgente.

Gruppo di stesura del consensus

L. J. Salomon¹, Z. Alfirevic², F. Audibert³, K. O. Kagan⁴, D. Paladini⁵, G. Yeo⁶ and N. Raine-Fenning⁷, on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee.

¹*Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital[^] Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux[^] de Paris, Paris Descartes University, Paris, France, SFAPE (Societ[^] e[^] Franc, aise d'Amelioration[^] des Pratiques Echographique) and CFEF (College Franc, ais d'Echographie Foetale);*

²Department for Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, UK; ³Department of Obstetrics and Gynaecology, CHU Sainte Justine, University of Montreal, Montreal, QC, Canada; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany; ⁵Fetal Medicine and Surgery Unit, Giannina Gaslini Institute, Genoa, Italy; ⁶Department of Maternal Fetal Medicine, Obstetric Ultrasound and Prenatal Diagnostic Unit, KK Women's and Children's Hospital, Singapore; ⁷Division of Obstetrics & Gynaecology, School of Clinical Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK

Referenze

1. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N, on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 122–123.
2. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 102–113.
3. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 16–26.
4. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A: Danish Fetal Medicine Study Group. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 38–4.

Copyright © 2017 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.
Ultrasound Obstet Gynecol 2017; **49**: 815–816.

Traduzione in lingua italiana eseguita dal Dott. Domenico Defazio
Medico – chirurgo

Specialista in Ginecologia e Ostetricia

già Dirigente medico della Clinica Ostetrico Ginecologica dell'Università di Ferrara e referente del servizio di diagnostica ecografica prenatale e ginecologica

defazioprofessional@gmail.com