



**News&Approfondimenti in Ginecologia
a cura di Mario Campogrande**

NIPT: siamo pronti per un utilizzo generalizzato?

Per la comunità scientifica è tuttora da considerarsi un test di screening, non di diagnosi, "con alta sensibilità e specificità".
Discussi al congresso di Cagliari i risultati dei più recenti studi sul Dna fetale libero circolante, un capitolo che comunque resta aperto e si arricchisce settimana dopo settimana

di Mario Campogrande

Presidente Onorario AOGOI
Honorary Member of the Society of Obstetricians
and Gynaecologists of Canada (SOGC)

Soltanto undici anni dopo l'importante chiara illustrazione della presenza di Dna fetale libero circolante nel sangue materno fin dal primo trimestre, Dennis Lo, ancora da Hong Kong, nel 2008 dimostrava, su un piccolo numero di casi, la possibilità di utilizzarlo per l'individuazione di madri con feti affetti da trisomia 21. Nell'arco dei successivi sei anni, con il supporto delle aziende impegnate nella ricerca e nella commercializzazione degli strumenti diagnostici (apparecchiature, reagenti, supporti informatici), la pubblicazione di risultati sull'utilizzo delle diverse metodiche ha spinto la discussione sulla migliore definizione da dare ai test sul Dna fetale: screening, diagnosi prenatale o che altro?

Sulla base di studi che hanno ormai raggiunto centinaia di migliaia di donne in gravidanza, in Asia come negli Usa e in Europa, Italia compresa, la scelta è ormai condivisa: lo chiamiamo ormai tutti con un acronimo inglese: NIPT (Non Invasive Prenatal Test). E se ancora oggi sul web, anche su siti scientifici, qualcuno continua a chiedersi perché non lo si consideri un test di diagnosi prenatale, la comunità scientifica, con i più bei nomi della genetica applicata all'Ostetricia (basti citare Diana W. Bianchi, che con il suo nome italiano è di Boston), condivide l'affermazione che è un test tuttora da considerare di screening, con alta sensibilità e specificità, per le aneuploidie. Se ne è parlato al nostro ultimo Congresso a Cagliari, dove, peraltro, C. Rosatelli ha segnalato che per malattie X-linked la presenza di Dna maschile può considerarsi elemento diagnostico. La sensibilità per l'individuazione dei cromosomi sessuali è però ancora da validare.

Dobbiamo tuttavia ricordare con insistenza che lo studio del Dna fetale è entrato con forte autorevolezza tra i mezzi di screening prenatale delle Trisomie 21, 18 e 13, con minor forza, 13.

Nel 2012 e nel 2013 la International Society for Prenatal Diagnosis, la National Society of Genetic Counselors degli Usa, l'American College of Obstetricians and Gynecologists erano giunte a proporre lo studio del Dna fetale come mezzo di screening per le donne già definite ad alto rischio per la trisomia 21 con gli screening ormai divenuti "tradizionali" (combinato o integrato, biochimico e con translucenza nucale). Tutte queste dichiarazioni ufficiali delle Società Scientifiche sono derivate da studi condotti su donne a rischio per aneuploidie.

In effetti negli Stati Uniti la metodica si è sviluppata prevalentemente in questa direzione, con notevoli differenze tra Stato e Stato (Platt e coll. 2014).

Nel 2013 Nicolaides ha affermato che era ormai ben documentata la validità del NIPT (sensibilità e specificità



superiori al 99%) sulla popolazione generale, studiata in un unico centro (si trattava di 2000 gravide giunte al suo centro per lo screening tradizionale), e che soltanto ragioni di costi non ne consentivano la diffusione a tutte le gravide.

Ken Song (CEO and Board member of Ariosa Diagnostics) ci ha presentato all'ultimo incontro del "Fetoscopy Group", che ha avuto luogo a New York nel settembre scorso, un aggiornamento dei risultati ottenuti in uno studio su ben 22.384 casi, ricordando la necessità di campioni di siero contenenti almeno il 5% di Dna libero di origine fetale e le relazioni tra aumento di peso della gravida e diminuzione della percentuale di Dna fetale circolante. Sempre per Ariosa, pochi giorni dopo, a Cagliari, Thomas Musci ci ha presentato gli stessi risultati, sottolineando ancora le alte sensibilità e specificità, l'alto valore predittivo positivo di questo test di screening per trisomie 21, 18 e 13, tali da suggerirne l'uso per la popolazione generale, oggi non realizzato soltanto per i costi ancora elevati.

È di pochi mesi fa la pubblicazione del lavoro che Diana Bianchi ha realizzato, coordinando decine di ricercatori e clinici, con l'arruolamento di gravide che hanno ricevuto la consueta assistenza prenatale in 21 centri distribuiti in 14 degli Stati degli Usa.

Sono state arruolate 2052 donne, tra i 18 ed i 48 anni, con un'età media di 29 anni, un body mass index di 27,4. Tutte le donne hanno eseguito un test di screening "tradizionale" (tritest, test combinato, test integrato), e, non

sempre in occasione di questo, un prelievo per lo studio del Dna fetale.

Il risultato dello studio del Dna non è stato reso noto alle donne o al loro medico. Di tutte le gravidanze sono stati valutati gli esiti, documentando la presenza di normalità o di aneuploidie nei neonati, o nei prodotti abortivi in caso di interruzione della gravidanza. Dal confronto dei risultati ottenuti con i metodi di screening "tradizionali" con quelli dal Dna, emerge sempre una netta superiorità di risultati di quest'ultimo. Vi è una significativa riduzione dei falsi positivi: per le trisomie 21 e 18, si passa dal 4,2% degli screening "tradizionali" allo 0,5% con il Dna. Se tutte le donne con test avessero effettuato il test sul Dna fetale quale primo metodo di screening, e se tutte le donne con risultato positivo avessero avuto un counselling post test ed avessero scelto di sottoporsi a diagnosi prenatale invasiva, ci sarebbe stata una riduzione del 89% nel numero di procedure invasive richieste per confermare un risultato positivo dello screening. Nella pubblicazione si segnala che il basso numero di feti affetti nella coorte studiata non consente un'accurata valutazione sulla sensibilità della metodica, non essendovi stato alcun falso negativo da tutti gli screening.

Nello studio coordinato da Diana Bianchi nello 0,9% dei casi non è stato possibile raggiungere un risultato del test. Ovviamente se ne deduce la necessità che il counselling pre test comprenda una chiara informazione anche sulla possibilità di fallimento.

Il confronto testa a testa fra i metodi di screening conferma che lo studio del Dna fetale libero circolante nel siero materno migliora di ben 10 volte il valore predittivo del test per la trisomia 21 nella popolazione generale. Pur non essendo stata la valutazione costi-benefici tra gli obiettivi dello studio statunitense, la conclusione è che il test sul Dna "merita seria considerazione per essere utilizzato quale primo test di screening per le aneuploidie autosomiche fetali" per tutte le gravide.

Non possiamo dimenticare tuttavia che le nostre esperienze di screening con i test combinato e integrato, comprendendo la misurazione della translucenza nucale, aprono la strada ad approfondimenti importanti e necessari per la diagnosi ecografica di anomalie strutturali fetali, come continua a ricordarci Nicolaides.

Un recentissimo studio nel Regno Unito sta raggiungendo elementi per poter affermare che un servizio sanitario nazionale che si fa carico dei costi di screening e diagnosi prenatale invasiva, risulterà avvantaggiato, in termini di minor spesa, se le donne risultate positive allo screening tradizionale, test combinato per lo più in UK, si sottoporranno al NIPT prima di scegliere eventualmente la diagnosi invasiva. Il risparmio sul minor numero di diagnosi invasive compenserebbe ampiamente i costi per lo studio del Dna fetale, anche ai prezzi attuali, che verosimilmente peraltro dovranno scendere con la diffusione della metodica.

Il capitolo sul Dna fetale libero circolante resta aperto e si arricchisce settimana dopo settimana: sono in corso riflessioni e proposizioni di ipotesi per spiegare il legame tra elementi pro-infiammatori e Dna fetale nel gioco dell'inizio del travaglio di parto. Un povero ostetrico non potrà proprio più fare a meno di qualche ora di studio con i genetisti. **Y**

Letture consigliate

- Diana W. Bianchi et al. DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening. *N Engl J Med* 2014;370:799-808
- Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:34-40
- Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, et al. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-tri-

mester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:374.e1-6

- T. K. Lau, S. W. Cheung, P. S. S. Lo et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014; 43: 254-264
- Platt LD, Janicki MB, Prosen T, et al. Impact of noninvasive prenatal testing in regionally dispersed medical centers in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:x-ex-x-ex