

Současný stav screeningu Downova syndromu z pohledu velkých laboratoří.

Jaroslav Loucký, Drahomíra Springer, David Čutka, David Stejskal (Imalab Zlín, Prediko Zlín, ÚKBLD VFN Praha, Centrum lékařské genetiky České Budějovice, Gennet Praha)

Registr laboratoří

- Přehled pracovišť provádějící laboratorní screening VVV je veden při RL MZ ČR pro KB v Praze.
- Je veden od roku 2002
- Seznam laboratoří, aktuální přednášky i odkazy na kontrolu kvality jsou uvedeny na webové stránce <http://www1.lf1.cuni.cz/screeningDS>

Obecná charakteristika provádění prenatálního screeningu současnosti

- Snaha co nejspolehlivěji a nejjednodušeji označit vysoce riziková těhotenství za přiměřených (rozumných) ekonomických nákladů.
- Nástup DNA testování (NIPT) – hledání optimálního modelu začlenění NIPT do stávajících screeningových postupů
- Studie srovnávající efektivitu kombinovaného testu s DNA testováním – NEXT Study
- Výsledky u K.T. v rutinní praxi horší než je běžně prezentováno
- Tato skutečnost odpovídá také výsledkům screeningu v ČR.

The detection rate of standard screening for trisomy 21 was 79%, somewhat lower than the rate of 82 to 87% (at a false positive rate of 5%) that has been reported previously.¹³ It is possible that standard screening has lower performance in clinical practice than under the stringent experimental conditions in which previously reported data were collected.

Kazuistika 1

- **Věk těhotné ženy:** 26 let
- **Kombinovaný test:** 13 + 2
 - NT 1,0 mm (0,59 MoM)
 - f β hCG -
 - PAPP-A 0,47 mIU/ml (0,40 MoM)**Výsledek KT: 1 : 1700 (negativní)**
- **Integrovaný test:** 14 + 6
 - AFP 11,3 IU/ml (0,55 MoM)
 - HCG 25,55 kIU/l (1,02 MoM)
 - uE3 1,04 nmol/l (0,56 MoM)**Výsledek IT: 1 : 250 (pozitivní)**
- **Další postup:** provedena AMC
- **Závěr:** M. Down

Kazuistika 2

- **Věk těhotné ženy:** 41 let
- **Kombinovaný test:** 12 + 5
 - NT 1,3 mm (0,82 MoM)
 - f β hCG -
 - PAPP-A 1,68 mIU/ml (1,35 MoM) **Výsledek KT: 1 : 1700 (negativní)**
- **Integrovaný test:** 15 + 0
 - AFP 7,2 IU/ml (0,33 MoM)
 - HCG 66,24 kIU/l (2,95 MoM)
 - uE3 1,33 nmol/l (0,68 MoM) **Výsledek IT: 1 : 25 (pozitivní)**
- **Další postup:** provedena AMC
- **Závěr:** M. Down

Kazuistika 3

- **Věk těhotné ženy:** 39 let
- **Kombinovaný test:** 13 + 4
 - NT 1,1 mm (0,61 MoM)
 - f β hCG -
 - PAPP-A 1,31 mIU/ml (0,67 MoM) **Výsledek KT: 1 : 430 (negativní)**
- **Integrovaný test:** 15 + 2
 - AFP 12,8 IU/ml (0,45 MoM)
 - HCG 116,56 kIU/l (4,39 MoM)
 - uE3 2,89 nmol/l (1,22 MoM) **Výsledek IT: 1 : 30 (pozitivní)**
- **Další postup:** provedena AMC
- **Závěr:** M. Down

Kazuistika 4

- **Věk těhotné ženy:** 31 let
- **Kombinovaný test:** 12 + 1
 - NT 1,7 mm (1,2 MoM)
 - f β hCG 91,8 ng/ml (2,13 MoM)
 - PAPP-A 1,53 mIU/ml (0,58 MoM)

Výsledek KT: 1 : 919 (negativní)
- **Integrovaný test:** 16 + 0
 - AFP 29,4 IU/ml (1,02 MoM)
 - HCG 146,67 kIU/l (3,93 MoM)
 - uE3 -

Výsledek IT: 1 : 190 (pozitivní)
- **Další postup:** provedena AMC
- **Závěr:** M. Down

Kazuistika 5

- **Věk těhotné ženy:** 38 let
- **Kombinovaný test:** 12 + 1
 - NT 1,7 mm (1,20 MoM)
 - f β hCG 63,3 ng/ml (1,24 MoM)
 - PAPP-A 0,85 mIU/ml (0,55 MoM)

Výsledek KT: 1 : 931 (negativní)
- **Integrovaný test:** 16 + 1
 - AFP 23,0 IU/ml (0,79 MoM)
 - HCG 103,40 kIU/l (2,87 MoM)
 - uE3 -

Výsledek IT: 1 : 20 (pozitivní)
- **Další postup:** provedena AMC
- **Závěr:** M. Down

Kazuistika 6

- **Věk těhotné ženy:** 30 let
- **Kombinovaný test:** 11 + 4

NT	1,7 mm	(1,20 MoM)
fβ hCG	18,0 ng/ml	(0,33 MoM)
PAPP-A	0,35 mIU/ml	(0,23 MoM)

**Výsledek KT: 1 : 2 213
(negativní)**
- **Integrovaný test:** nebyl proveden
- **Další postup:** porod v 37 + 5
- **Zjištění po porodu:** M. Down

Kazuistika 7

- **Věk těhotné ženy:** 38 let
- **Kombinovaný test:** 12 + 4
 - NT 1,9 mm (1,19 MoM) (nosní kost přítomna)
 - fβ hCG 124,00 ng/ml (2,47 MoM)
 - PAPP-A 1,42 mIU/ml (1,24 MoM) **Výsledek KT: 1 : 1000 (negativní)**
- **Integrovaný test:** 16 + 4
 - AFP 23,9 IU/ml (0,51 MoM)
 - HCG 98,40 kIU/l (4,05 MoM)
 - uE3 1,08 nmol/l (1,03 MoM) **Výsledek IT: 1 : 45 (pozitivní)**
- **Další postup:** provedena AMC
- **Závěr:** M. Down

Statistika – Gennet Praha

- V letech 2012-2014 bylo v Gennetu prenatálně diagnostikováno 141 Trisomií 21
- U 112 byl znám výsledek kombinovaného testu
- U 7 (6,25%) z nich (112) byl výsledek kombinovaného testu negativní a byly zachyceny druhou částí integrovaného testu.
- U 29 ze všech (141) případů = 20% nebyl kombinovaný test proveden (nebo nebyl znám).

Kazuistika 8

- **Věk těhotné ženy:** 39 let
- **Kombinovaný test:** 13 + 6
 - NT 2,0 mm (1,10 MoM)
 - f β hCG 18,83 ng/ml (0,78 MoM)
 - PAPP-A 2,70 mIU/ml (0,59 MoM)**Výsledek KT: 1 : 1700 (negativní)**
- **Integrovaný test:** 16 + 5
 - AFP 20,22 IU/ml (0,64 MoM)
 - HCG 36,65 kIU/l (1,61 MoM)
 - uE3 2,78 nmol/l (0,86 MoM)**Výsledek IT: 1 : 85 (pozitivní)**
- **Další postup:** nabídnuta AMC - odmítla
- **Zjištění po porodu:** M. Down

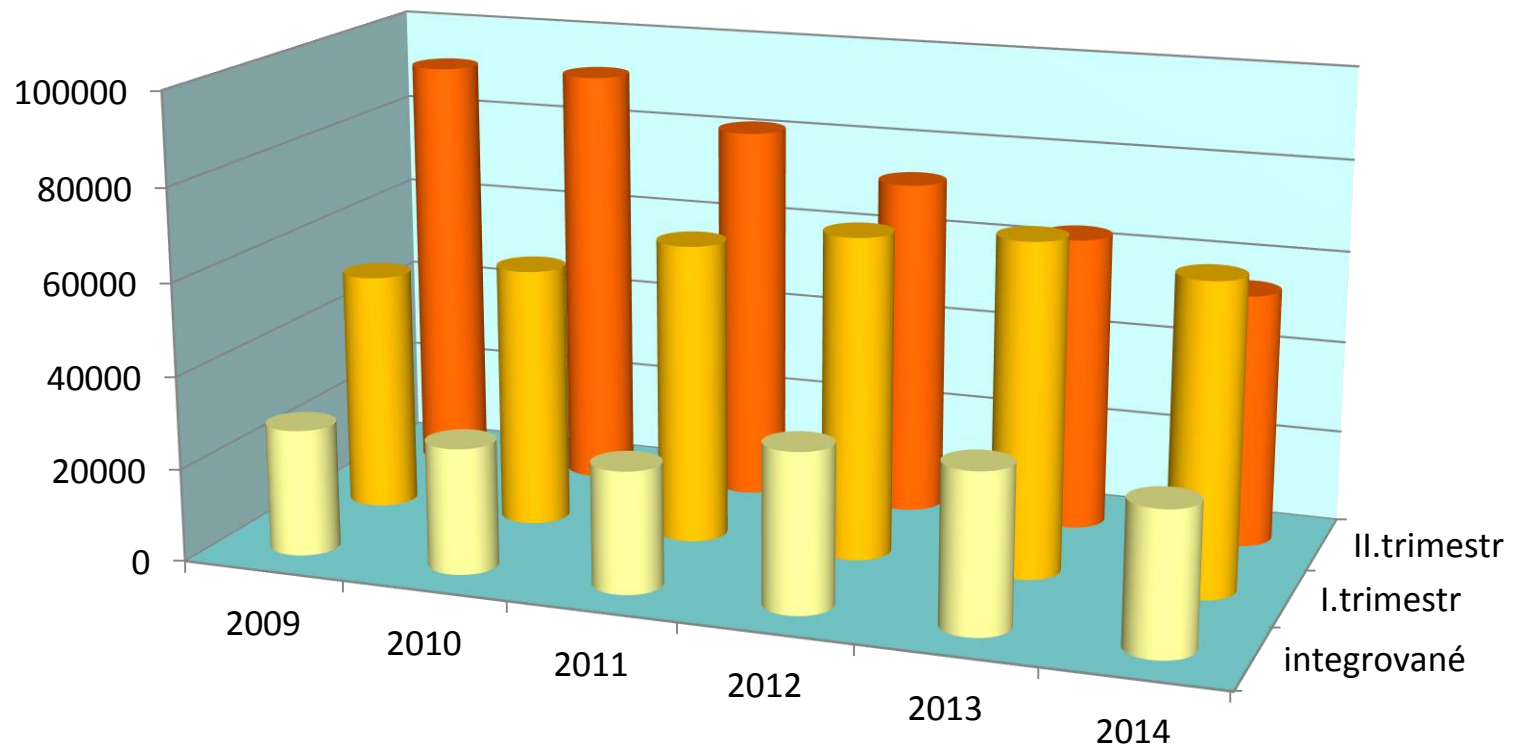
Kazuistika 9

- **Věk těhotné ženy:** 32 let
- **Kombinovaný test:** 12 + 6
 - NT 3,40 mm (2,08 MoM)
 - fβ hCG 26,53 ng/ml (0,61 MoM)
 - PAPP-A 1,91 mIU/ml (0,97 MoM)**Výsledek KT: 1 : 350 (negativní)**
- **Integrovaný test:** 15 + 5
 - AFP 21,81 IU/ml (0,71 MoM)
 - HCG 79,48 kIU/l (2,11 MoM)
 - uE3 1,96 nmol/l (0,73 MoM)**Výsledek IT: 1 : 3 (pozitivní)**
- **Další postup:** provedena AMC
- **Závěr:** M. Down

Registr laboratoří

- V roce 2014 bylo v Registru 45 laboratoří provádějících screening VVV
- 37 z nich vyšetřuje v 1. i 2. trimestru
- 1 pouze v 1.trimestru
- Ve 2.trimestru bylo vyšetřeno 55,1 tisíc těhotných
- V 1.trimestru 66,5 tisíce těhotných

Počty vyšetření ve screeningu



Integrace

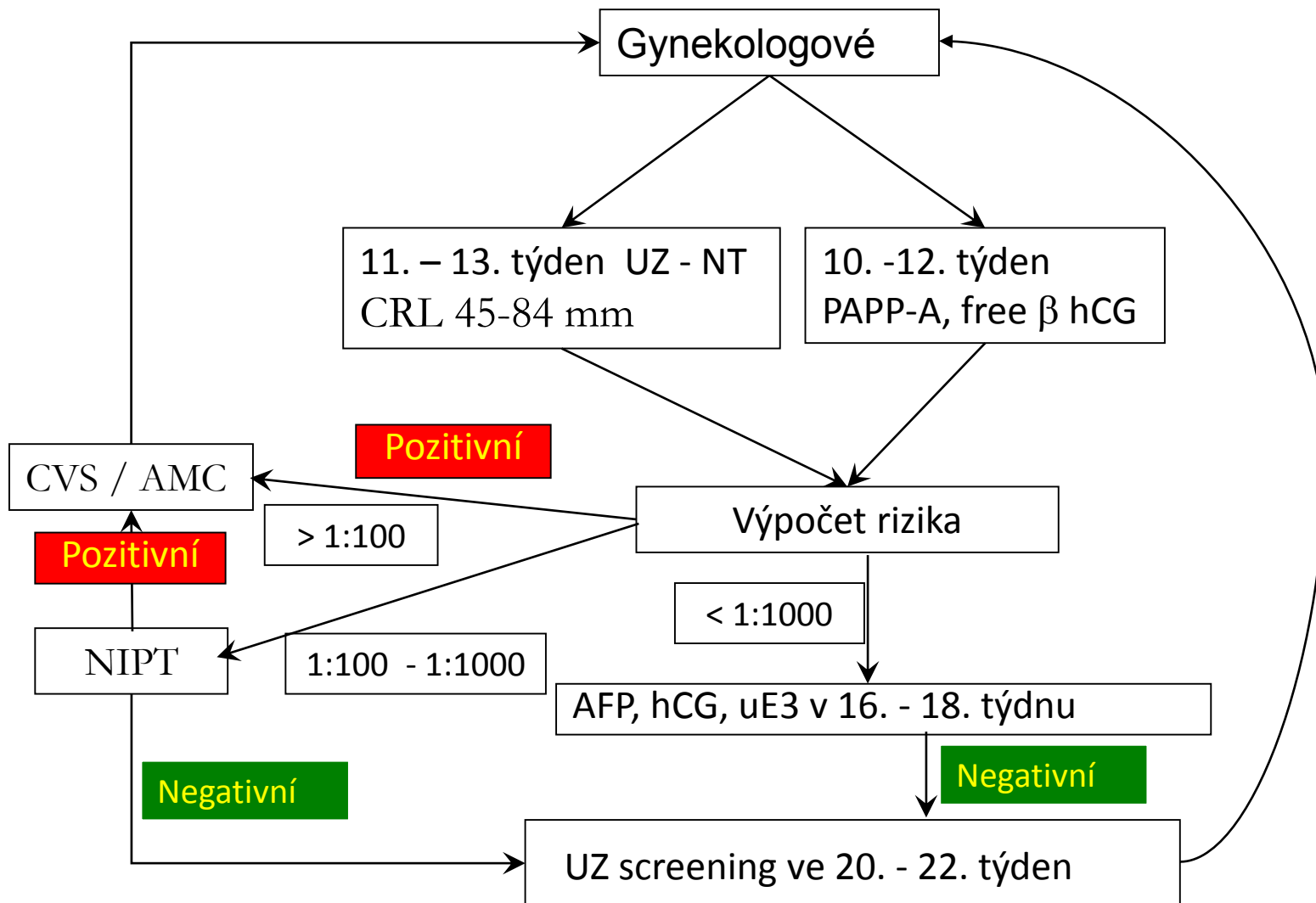
- Některé laboratoře integrují 100% vyšetření z 1.trimestru, jiné jen několik procent.

2010	29,5%	výsledků 2.trim je součást integrovaného testu
2011	32,0%	výsledků 2.trim je součást integrovaného testu
2012	46,8%	výsledků 2.trim je součást integrovaného testu
2013	53,4%	výsledků 2.trim je součást integrovaného testu
2014	55,6%	výsledků 2.trim je součást integrovaného testu

DOPORUČENÝ POSTUP

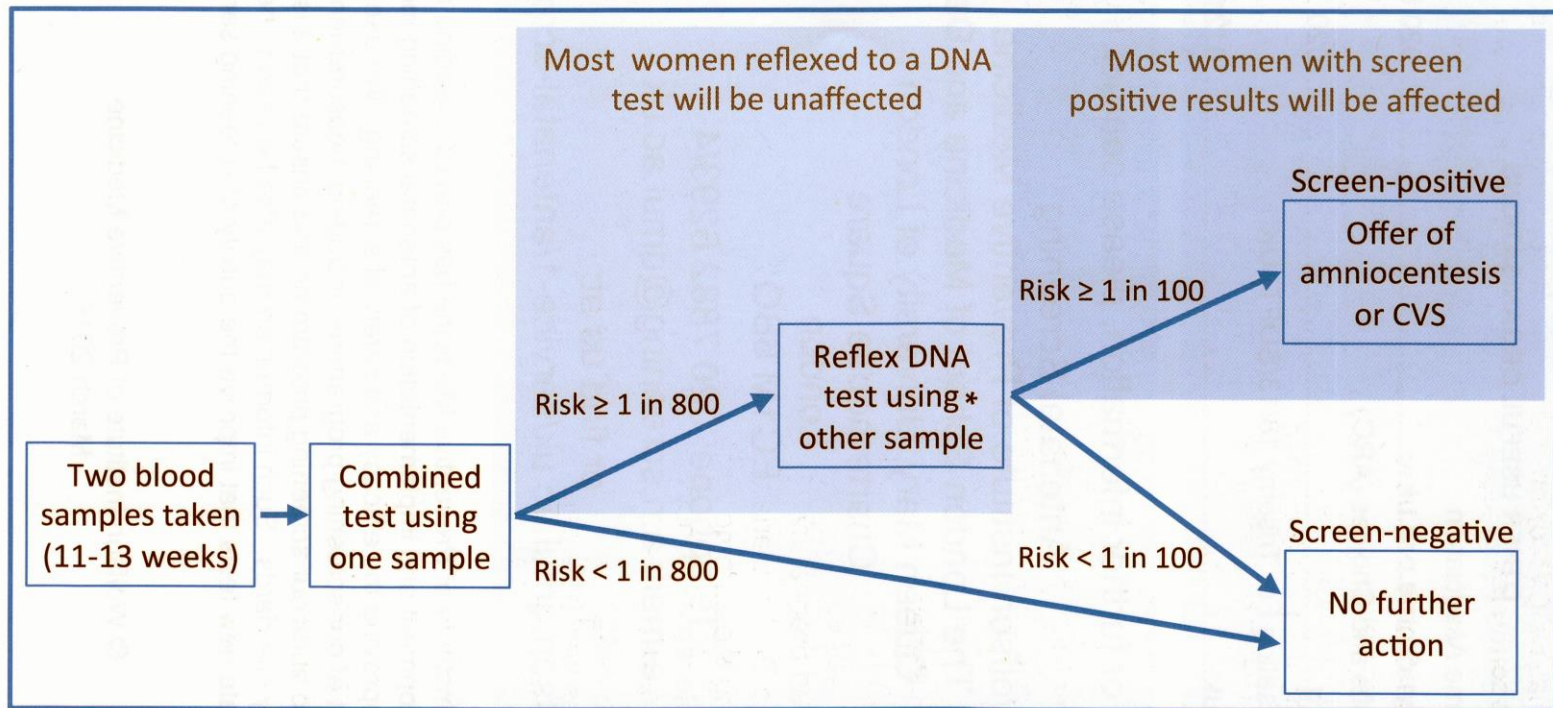
- ***Provádění všeobecného prenatálního screeningu vrozených vývojových vad*** - přijatý Společností lékařské genetiky ČLS JEP s účinností k 15.1.2014
- Klin. Biochem. Metab., 22 (43), 2014, No. 1, p. 40–42.
- <http://www.actualgyn.com>, Publikováno 13.2.2014
- Novelizace doporučení schválená SLGG, ČSKB a ČSNM, sekci IA metod odbornými společnostmi 10.11.2014
- [Biochem. Metab., 23 \(44\), 2015, No. 1, p. 27-30.](http://www.cskb.cz/res/file/doporuzeni/2014/vvv_20141110.pdf)
- http://www.cskb.cz/res/file/doporuzeni/2014/vvv_20141110.pdf
- Obsahuje také základní informace o NIPT (DNA) testování
- Systém provádění screeningu v 1. a 2. trimestru je dán dohodou mezi laboratoří, gynekology a genetiky.

Možné schéma screeningu



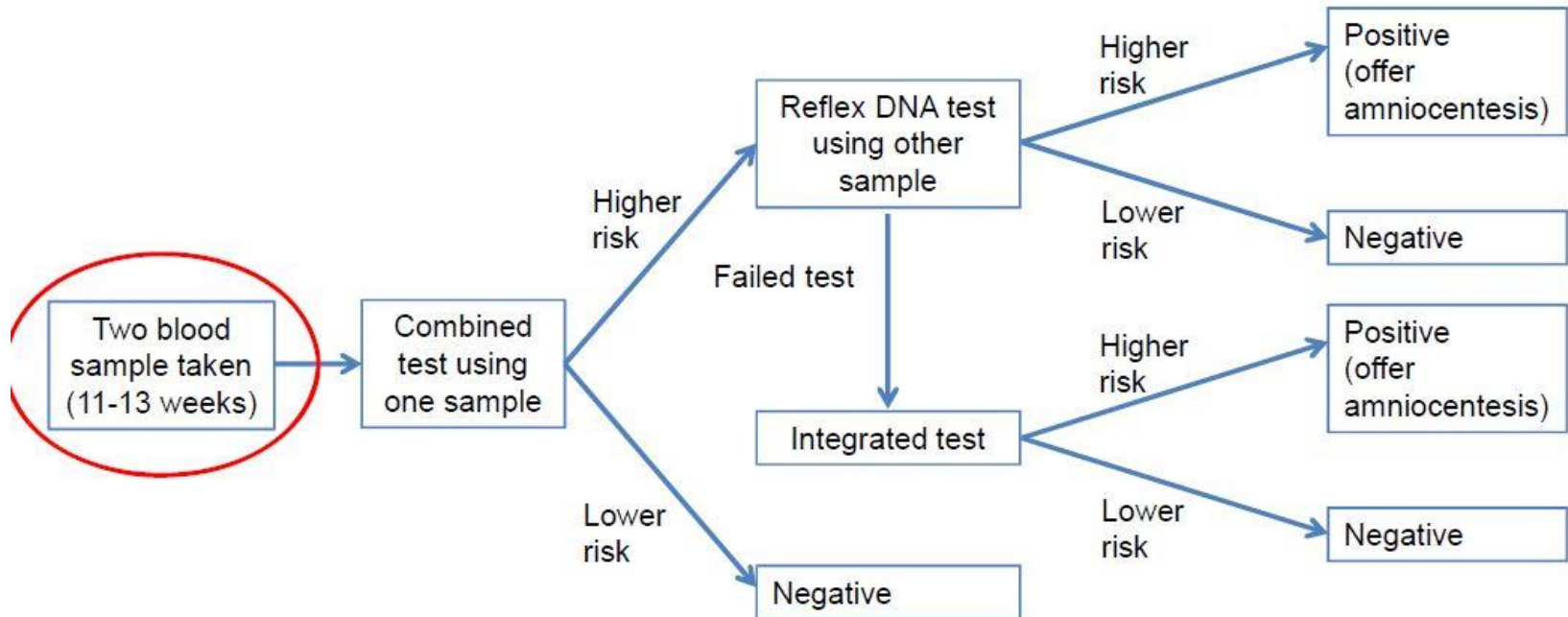
Reflexní DNA testování – Nick Wald

Reflex DNA screening pathway



* About 3% of DNA tests fail. Women with a failed DNA tests are invited for a repeat test. If it fails again an Integrated test is reported

Reflexní DNA testování – Nick Wald



Závěr

- Klesá počet laboratoří, které provádí pouze druhotrimestrální test
- Tím relativně stoupá i procento integrovaných testů, protože se 2.trim dělá hlavně jako součást integrovaného testu
- Integrace zvyšuje počet zachycených chromozomálních aberací
- Zavedení rutinního DNA testování v ČR není v současné době zcela reálné a bude záviset na posouzení ekonomických faktorů
- Celý amb. lab. komplement 2014 – 7,3 mld. Kč,
- 10.000 DNA (NIPT) testů v ceně 10.000, - Kč
- 100 milionů Kč.

Děkuji za pozornost!



16. celostátní konference fetální medicíny,
Praha, 15.1.2016