



LETTERA PER IL MEDICO CURANTE

Gentile Dr.,
la Sig.ra
ha dato il suo consenso informato all'arruolamento nello studio **Studio di fAttibilità di un nuovo Programma di scrEening per le aneuploidie maggiori (trisomie 21, 18, 13) nella Regione Emilia Romagna (SAPERER)**.

Tale studio si propone l'inserimento nel percorso di diagnosi prenatale non invasiva l'analisi del DNA fetale su sangue materno (NIPT) per la determinazione del rischio di trisomia (presenza di 3 cromosomi invece dei normali 2) dei cromosomi 21 (sindrome di Down), 18 (sindrome di Edwards) e 13 (sindrome di Patau). Nel corso del I trimestre di gravidanza il protocollo di studio vedrà l'inserimento del NIPT insieme al test combinato. La durata dello studio è di circa un anno (fino a fine agosto 2021).

Il rischio di concepire un bambino con trisomia 21, trisomia 18 e trisomia 13, che rappresentano la maggioranza delle anomalie cromosomiche evidenziate in epoca prenatale con la diagnostica invasiva (amniocentesi o villocentesi), aumenta con l'avanzare dell'età materna.

Il **test combinato**, che viene eseguito tra 11° e 13⁺⁴esima settimana di gestazione, è un test non invasivo di screening, per un ricalcolo del rischio di trisomia 21, trisomia 18 e trisomia 13. E' basato sul dosaggio di 2 proteine placentari su sangue materno (gonadotropina corionica, free beta hCG; proteina plasmatica associata alla gravidanza, PAPP-A) con prelievo effettuato tra la 10° e la 12°esima settimana, e sulla misurazione ecografica della translucenza nucale fetale (11⁺³-13⁺⁴ settimane). Tale test viene offerto gratuitamente in Regione Emilia Romagna. Il test combinato ha una buona sensibilità ed alta specificità (consente per esempio l'identificazione dell'85-90% delle gravidanze con feto affetto da sindrome di Down), ma presenta un tasso del 5% circa di risultati falsi positivi, ovvero che evidenziano un rischio aumentato anche quando non è presente la sindrome. I risultati falsi positivi comportano quindi un aumento del ricorso a procedure di screening invasive non necessarie, causando preoccupazione ed ansia nella donna e nella famiglia.

La presenza di DNA fetale libero nel plasma materno (cffDNA) ha permesso di sviluppare Test Prenatali Non-Invasivi (**NIPT**), basati su tecniche di genetica molecolare in grado di rilevare anomalie cromosomiche già dalla decima settimana di gestazione. Il NIPT utilizzato in questo protocollo di studio è caratterizzato da una sensibilità molto elevata (99% per le trisomie 21 e 13, 88.9% per la trisomia 18) e da percentuali estremamente basse di risultati falsi positivi (meno dello 0,1%).

La Regione Emilia Romagna ha quindi deciso di offrire alle gestanti residenti sul proprio territorio l'esecuzione del NIPT per lo screening della trisomia dei cromosomi 21, 13 e 18. Lo scopo dello studio è di valutare la riduzione del numero di procedure invasive correlate all'utilizzo del NIPT in affiancamento all'attuale test combinato nel percorso decisionale dello screening. Ciò permetterà di utilizzare nel futuro un test con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che permetta di ridurre il numero di falsi positivi (e di conseguenza di test prenatali invasivi) e di ridurre il numero di falsi negativi (e di conseguenza il numero di gravidanze portate a termine con la nascita di bambini con trisomia 21, trisomia 13 o trisomia 18).

Lo studio è rivolto a pazienti, come la tua assistita, in gravidanza, residenti nella regione Emilia Romagna, che accedono al test combinato presso i consultori regionali ed i centri di diagnosi prenatale ospedalieri, e che esprimono il consenso a partecipare. Sono criteri di esclusione: donne con età inferiore ai 18 anni e/o incapaci di fornire un consenso, gravidanze con un numero di gemelli superiore a due, evidenza certa di iniziale gemellarità, con successiva scomparsa di uno dei gemelli (vanishing twin), mosaicismi cromosomici materni noti presenti nella madre e coinvolgenti i cromosomi soggetti ad indagine, presenza di neoplasia nella donna in gravidanza, pregresso trapianto allogenico nella donna in gravidanza, immunoterapia, radioterapia o emotrasfusione eseguite nella donna in gravidanza entro i 3 mesi precedenti.

Lo studio non prevede che la tua assistita si sottoponga a nessuna nuova visita o esame diagnostico ed è pertanto assolutamente privo di rischi. Se la tua assistita decide di partecipare, verrà sottoposta al

prelievo di sangue ed all'ecografia previsti per il test combinato, come secondo normale pratica clinica. Nell'ambito del prelievo di sangue periferico effettuato per il test combinato, verrà prelevato sangue aggiuntivo corrispondente a 2 provette (circa 20 ml totali). Il campione di sangue raccolto per NIPT verrà inviato al settore di Biologia Molecolare e Citogenetica del Laboratorio di riferimento regionale (LUM) presso l'Azienda USL di Bologna, dove viene eseguito l'esame. Un'aliquota verrà congelata a -20°C per eventuali ripetizioni pre-refertazione. I campioni di sangue saranno analizzati entro 48 ore dalla consegna e refertati entro 5 giorni. Dal prelievo di sangue effettuato alla gestante verrà estratto il DNA circolante fetale (cffDNA), che verrà successivamente marcato con sostanze fluorescenti (fluorofori) specifiche per i singoli cromosomi da analizzare. Una macchina effettuerà la lettura dei cromosomi marcati permettendo un conteggio. Dalla conta sarà possibile definire se i cromosomi 13, 18 e 21 sono presenti in numero normale od alterato. In meno dell'1% dei casi l'analisi può risultare non conclusiva, con impossibilità ad emettere un referto. In tal caso verrà proposto alla tua assistita di sottoporsi ad un nuovo prelievo di sangue.

Il risultato del NIPT verrà fornito al Centro inviante solo una volta concluso il test combinato. I risultati del NIPT e del test combinato saranno utilizzati nella valutazione del rischio complessivo durante il counselling post-test con il Ginecologo, secondo le modalità in atto per il test combinato. Nei casi di: 1) NIPT non conclusivo anche dopo il II prelievo, 2) discrepanza tra risultati del test combinato e del NIPT (es. basso rischio al NIPT ed alto rischio al test combinato), 3) alto rischio, Le verrà data la possibilità di accedere alla diagnosi prenatale invasiva, villocentesi od amniocentesi, secondo le modalità previste dal SSN. In questi 3 casi, al percorso già esistente di counselling post-test con il Ginecologo, verrà aggiunta la consulenza genetica. I risultati ottenuti con il NIPT saranno confrontati con il risultato di eventuali test invasivi eseguiti e/o con l'esito della gravidanza e la performance diagnostica rilevata del NIPT per le trisomie 13, 18 e 21 verrà comparata a quella del test combinato.

È stato segnalato che:

- sia il test combinato che il NIPT sono test di screening e non sostituiscono la diagnosi invasiva;
- il NIPT può essere eseguito sia in caso di gravidanze singole che gemellari bigemine, ottenute sia mediante concepimento naturale che con tecniche di procreazione medicalmente assistita, omologhe ed eterologhe. In caso di gravidanze gemellari il risultato del NIPT è unico per entrambi i gemelli, e di conseguenza non è possibile distinguere la condizione del singolo feto. In presenza di risultato positivo il test non indica quale feto sia affetto;
- il NIPT non è in grado di evidenziare altre anomalie cromosomiche, microdelezioni (cioè perdita di materiale cromosomico), microduplicazioni (cioè aggiunta di materiale cromosomico), riarrangiamenti cromosomici bilanciati, mosaicismi cromosomici fetali e/o placentari, mutazioni puntiformi a carico di geni e la presenza di tutte le malattie genetiche diverse dalle trisomie 21, 18 e 13;
- il NIPT offerto non è utilizzabile per determinare il sesso del feto.

I dati personali compariranno nell'ambito degli esami correlati al test combinato ed al NIPT (provette e software per l'ecografia), mentre verranno associati ad un codice alfanumerico, dal quale sarà impossibile risalire alla sua identità, durante la valutazione statistica strettamente correlata allo studio: solo il medico sperimentatore potrà collegare il codice al nominativo.

Ricordo infine che nessun costo aggiuntivo sarà a carico della paziente per tutte le procedure richieste dal protocollo di ricerca e che lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Area Vasta Emilia Nord e sarà svolto secondo le Linee-Guida Internazionali e le vigenti leggi in materia di Sperimentazione Clinica. Invitandoti a contattarmi per qualsiasi necessità, ti ringrazio per la cortese attenzione e ti porgo i miei più cordiali saluti.

Timbro e Firma dello Sperimentatore
Dr.ssa Giuseppina Comitini

Telefono
0522/296462