

INTEGROVANÝ TEST - (POROVNANIE POZITÍVNEJ PREDIKTÍVNEJ HODNOTY AFP, TRIPLE A INTEGROVANÉHO TESTU NA VZORKE 1210 PACIENTOK)

Róbert Dankovčík, Alexander Ostró, Igor Lazar, Peter Urdzík

V štúdiu sme porovnávali ukazovatele kvality antenatálneho skriningu (pozitívnu prediktívnu hodnotu a pravdepodobnosť potvrdenia diagnózy pri pozitívnom teste - OAPR) troch skriningových testov - AFP, triple testu a integrovaného testu. V sledovanom súbore 1210 jednoplovdových tehotností sme zaznamenali 6 chromozómových abnormalít. Najvyššiu pravdepodobnosť potvrdenia diagnózy pri pozitívnom teste dosahoval integrovaný test - 1:4. Integrovaný test je vhodnou a citlivou metódou s najvyššou pozitívnu prediktívnu hodnotou v skriningu Downovho syndrómu.

Kľúčové slová: Downov syndróm, AFP, integrovaný test

INTEGRATED TEST - COMPARING OF POSITIVE PREDICTIVE VALUE OF AFP, TRIPLE AND INTEGRATED TEST ON THE SAMPLE OF 1210 PATIENTS

The main aim of the study is to investigate a positive predictive value and odds of being affected given a positive result of antenatal screening tests/OAPR/ (AFP, triple and integrated test). In the cohort of 1210 singleton pregnancies 6 foetal chromosomal abnormalities were identified. Integrated test had the best OAPR 1:4. Integrated test is a feasible and sensitive procedure with the highest positive predictive value in Down`s syndrome screening.

Key words: Down`s syndrome, screening, AFP, integrated test

Gynekol prax 2005; 3 (3): 168-169

Úvod

Koncom 90-tych rokov sa začali používať nové skriningové metódy v prvom trimestri, ktoré tvorili alternatívu klasickému druhotrimestrovému skriningu. V prvom trimestri je Downov syndróm (DS) spojený s vysokými hodnotami sérových koncentrácií voľnej beta podjednotky hCG a nízkymi hodnotami PAPP-A. Nevýhodou testov v prvom trimestri je vyššie percento fetálnych strát po biopsii chóriových klkov (CVS) oproti amniocentéze vykonanej v druhom trimestri. Výhodou oproti testom v druhom trimestri je vyššia senzitivita a včasnšie získanie výsledku z invazívnej diagnostiky. To umožňuje rýchlejšie a bezpečnejšie ukončenie gravidity na želanie pacientky v prípade pozitívneho výsledku. Vyššie percento fetálnych strát po CVS spôsobilo, že od CVS upustili mnohé pracoviská. Amniocentéza je pre svoju relatívnu bezpečnosť rutinným výkonom s akceptovateľným percentom fetálnych strát. Kompromisom medzi 69% senzitivitou triple testu a relatívnou bezpečnosťou invazívnej diagnostiky druhého trimestra a vysokou citlivosťou NT a biochemických markerov prvého trimestra je tzv. integrovaný test navrhnutý Waldom a kol. v auguste 1999⁽¹⁾. Porovnanie senzitivity a pozitívnej prediktívnej hodnoty jednotlivých testov je v **tabuľke 1** spracovanej podľa Walda a kol.⁽²⁾

Materiál, metodika, výsledky

Od novembra 2001 do júna 2004 sme na II. gynekologicko-pôrodníckej klinike vyšetrili celkovo 1210 pacientok v rámci poradne prenatalnej diagnostiky. U pacientok sme vykonali integrovaný test podľa Walda. V prvom trimestri bola od 10. - 14. týždňa gravidity pacientkám vyšetrená hladina PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A)

a taktiež odmeraná ultrasonograficky hrúbka šijového prejasnenia podľa zásad Fetal Medicine Foundation⁽³⁾. V druhom trimestri sme stanovili hladiny AFP, nekonjugovaného estriolu a humánneho chóriového gonádotropínu. Uvedené hodnoty sme štaticky spracovali počítačovým programom Alfa-vezia 6,2 e. Za pozitívny AFP test sme označili výsledok, kedy hladina AFP bola rovná, alebo menšia ako 0,72 MoM. Hranica pozitivity v triple teste bola nastavená na riziko 1 ku 250 a väčšie. Hranica pozitivity v integrovanom teste bola nastavená na riziko 1 ku 250 a väčšie. V sledovanom súbore 1210 pacientok sme pozorovali celkovo 6 abnormálnych nálezov karyotypu plodov (1xEdwardsov sy., 1xTurnerov sy., 1xKlinefelterov sy., 3xDS). AFP testom bola zachytená jedna abnormalita (Edwardsov sy.) pri celkovom počte 102 pozitívnych nálezov. Triple testom boli zachytené 2 abnormality (Edwardsov a DS) pri celkovom počte 48 pozitívnych nálezov. Integrovaným testom boli okrem Klinefelterovho syndrómu zachytené všetky abnormality (21 pozitívnych nálezov). Pre všetky sledované testy sme vypočítali pozitívnu prediktívnu hodnotu (PPH) ako aj jej pomerné vyjadrenie nazývané pravdepodobnosť potvrdenia diagnózy pri pozitívnom teste (OAPR). AFP test PPH = 0,98 %, OAPR = 1:102, Triple test PPH = 4,16 %, OAPR = 1:24, Integrovaný test PPH = 23,8 % a OAPR = 1:4.

Diskusia a záver

Integrovaný test má dve potenciálne nevýhody: relatívne vyššie riziko neskoršej terminácie gravidity a vyšší dyskomfort a stres spojený s termináciou vo vyššom štádiu gravidity.

Tabuľka 1. Tabuľka skriningových testov a ich kombinácií

MARKERY	Gestačný vek - PM		Gestačný vek -USG	
	Senzitivita PPH - % pri 5% FPT		Senzitivita PPH - % pri 5% FPT	
Vek matky				
35 rokov a viac	36	1:110	37	1:105
Vek matky + jeden marker				
AFP	41	1:95	49	1:80
Nekongugovaný Estriol	49	1:80	51	1:75
HCG	38	1:100	39	1:100
Voľná alfa podjednotka HCG	49	1:80	51	1:75
Voľná beta podjednotka HCG	44	1:90	44	1:90
Inhibín - A				
Vek matky + dva markery				
AFP + Estriol	45	1:85	54	1:70
AFP + HCG	54	1:70	59	1:65
AFP + Inhibín-A	58	1:70	59	1:60
Vek matky + tri markery				
AFP + Estriol + HCG	59	1:65	69	1:55
AFP + Estriol + voľná beta HCG	60	1:65	68	1:55
Estriol + HCG + Inhibín-A	64	1:60	71	1:55
Vek matky + štyri markery				
AFP + Estriol + HCG + Inhibín-A	67	1:55	76	1:50
AFP + Estriol + beta HCG + Inhibín-A	67	1:55	75	1:50
Vek matky + markery I. trimestra				
Beta HCG + PAPP-A + NT			85	1:33
Vek matky + INTEGROVANÝ TEST				
PAPP-A + NT + AFP + HCG + Estriol			94	1:13

Senzitivita – percento zachytených DS v skupine skrining pozitívnych tehotností. Hodnota je nezávislá od prevalencie DS.

PPH - Pozitívna prediktívna hodnota – pravdepodobnosť, že tehotnosť označená ako skrining pozitívna bude postihnutá DS. Vyjadruje sa pomerom, napr. 1:29, čo znamená, že z 30 tehotností, ktoré sú skrining pozitívne bude 1 postihnutá DS a 29 nepostihnutých.

FPT - falošná pozitivita testu

Ad 1. Zvýšené riziko terminácie gravidity vo vyššom štádiu je mimoriadne malé. Podľa štúdie Lawsona a kol. (4) údaje z rokov 1972-1987 v USA vykazujú 2 materské úmrtia na 100 000 terminácií gravidity v 13. týždni a 7 úmrtí na 100 000 terminácií gravidity v 17. týždni. V praxi by to znamenalo, že ak by bolo vyšetrených 10 miliónov žien testom s 85 % senzitivitou a všetky s detekovaným DS by podstúpili termináciu gravidity, tak by to znamenalo 17 300 terminácií. Ak by boli gravidity ukončené v 13. týždni, dalo by sa očakávať 0,35 materskej mortality, v 17. týždni 1,21 materskej mortality.

Nárast rizika ukončenia gravidity vo vyššom štádiu predstavuje menej ako 1 úmrtie na 10 miliónov vyšetrených

žien (0,86 na 10 miliónov). V podmienkach Slovenska by to znamenalo 1 úmrtie matky v súvislosti s termináciou gravidity za viac ako 200 rokov...

Ad 2. Rozhodnutie o terminácii nežiaducej gravidity je pre pacientku stresujúce. V prípade želanej gravidity je stres mnohonásobne väčší, ak sa pacientka s plodom s genetickou odchýlkou má rozhodnúť o ukončení gravidity. Novšie štúdie dokazujú, že pre pacientku nie je podstatný spôsob a načasovanie terminácie, ale samotné rozhodnutie o nej (5). Navyše, v intervale medzi ukončením gravidity v prvom a druhom trimestri sa spontánne potráca cca 20-30 % plodov s DS!

Senzitivita integrovaného testu je pri hladine 5 % falošnej pozitivity až 92-94 percentná (triple test 69 %, AFP test 35 %). Na potvrdenie deklarovanej senzitivity, ktorá je vypočítavaná na základe matematických modelov, je potrebné vykonať rádovo niekoľko desiatok tisíc skriningových testov. Vysoká senzitivita skriningového testu spôsobuje, že len veľmi malá časť pacientok je označená ako skriningovo pozitívna a čím je test presnejší, tým je vyššia pozitívna prediktívna hodnota daného testu.

Najrozsiahljšia štúdia (6), skúmajúca kvalitu integrovaného testu (SURUSS), bola uskutočnená v rokoch 1996-2000 v 25 centrách (24 vo Veľkej Británii a v 1 centre v Rakúsku). V štúdiu bolo vyšetrených celkovo 47 507 žien, pričom v danej populácii bolo 101 plodov s DS. Výsledky štúdie potvrdili, že integrovaný test dokáže identifikovať 9 z 10 plodov s DS na hladine 1 až 2 % falošnej pozitivity, čím sa stáva nielen vysoko senzitívnym, ale aj najbezpečnejším testom, keďže redukuje počet pacientok odoslaných na invazívnu diagnostiku (6).

Výsledky našej štúdie potvrdili, že najbezpečnejší skriningový test, tzv. AFP test má veľmi nízku pozitívnu prediktívnu hodnotu. Tú možno vyjadriť ako pravdepodobnosť potvrdenia diagnózy v prípade pozitívneho skriningového nálezu. Pre AFP test je to pomer 1:89, triple test 1:21 a pre integrovaný test 1:4. Z uvedeného vyplýva, že hlavnou výhodou integrovaného testu oproti najcitlivejšiemu konkurenčnému testu (triple testu) je, že 5-násobne redukuje počet pacientok odoslaných na amniocentézu, a tým aj počet fetálnych strát spojených s invazívnou diagnostikou.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Róbert Dankovčík, PhD.
II. gynekologicko-pôrodnická klinika
Rastislavova 43, 040 00 Košice
e-mail: dankovcik@mail.pvt.sk

prof. MUDr. Alexander Ostró, CSc., MUDr. Igor Lazar,
MUDr. Peter Urdzík
II. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ a FN LP Košice

Literatúra

1. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341:461-467.
2. Wald NJ, Kennar d A, Hackshaw AK, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997; 4: 181-247.
3. www.fetalmedicine.com
4. Lawson HW, Frye A, Altrash HK, et al. Obstetrics: abortion mortality, United States, 1972 through 1987. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1365-1372.

5. Chitty L, Statham H, Sololou W, et al. Grief after termination for fetal abnormality- is there a gestational age effect? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12 Suppl 1:3.

6. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003; 10, 2: 56-104.