

Pomiar kąta twarzowo-szczękowego u płodów pomiędzy 11+0 a 13+6. tygodniem ciąży. Zastosowanie w diagnostyce prenatalnej trisomii 21

Frontomaxillary facial angle measurement at 11+0 to 13+6 weeks' gestation. Application in every day prenatal diagnosis of Trisomy 21

Wojciech Cnota¹, Dariusz Borowski², Agata Włoch¹, Piotr Węgrzyn², Mirosław Wielgoś², Dominik Wójtowicz³, Krzysztof Sodowski¹, Bartosz Czuba¹

¹ Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii w Rudzie Śląskiej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Polska

² I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

³ Oddział Ginekologiczno-Położniczy Szpital Śląski, Cieszyn, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Celem badań była ocena skuteczności prenatalnego skriningu w kierunku trisomii 21 przy użyciu pomiaru kąta FMF w zależności od grupy ryzyka schorzenia.

Materiał i metody: Badaniem objęto 2026 płodów z ciąż pojedynczych, u których wykonano pomiar długości ciemieniowo-siedzeniowej, a także przezierności karkowej i kąta twarzowo-szczękowego wg zasad Fundacji Medycyny Płodowej. Odnotowywano wiek matki w chwili badania. U 1621 ciężarnych wykonano test PAPP-A – przy użyciu aparatów Delfia Express (Perkin Elmer). Do ostatecznej analizy włączono 791 płodów, u których znany był follow up w zakresie występowania trisomii 21. Wyniki badań opracowano statystycznie przy użyciu pakietu PQStat ver. 1.4.2.324.

Wyniki: Wiek matek wynosił średnio 31,42 lat, przy medianie 32 w zakresie od 27 do 45 lat. Średnio kąt FMF wynosił 76,24 stopni, przy medianie 75 st. w zakresie od 69 do 104 stopni. Pomiar CRL wynosił średnio 63,70 mm, przy medianie 64,10 mm w zakresie od 45 do 84 mm. Pomiar NT wynosił średnio 1,91 mm, przy medianie 1,6 mm w zakresie od 0,50 do 9,3 mm. Nie stwierdzono istotnej ($p > 0,05$) korelacji między wiekiem matki, a kątem FMF. Stwierdzono wysoce istotną ($p < 0,01$) ujemną korelację między CRL, a kątem FMF. W badanej grupie stwierdzono 41 płodów z trisomią 21 pary chromosomów (zespół Downa). Grupa o prawidłowym kariotypie ma wysoce istotnie ($p < 0,0001$) mniejszy kąt FMF niż grupa z trisomią 21.

Adres do korespondencji:

Wojciech Cnota

Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii w Rudzie Śląskiej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

41-703 Ruda Śląska, ul. W. Lipa 3

tel./fax.: +32 344 07 44; e-mail: woytek@eth.pl

Otrzymano: 19.03.2012
Zaakceptowano do druku: 10.06.2013

Wojciech Cnota et al. Pomiar kąta twarzowo-szczękowego u płodów pomiędzy 11+0 a 13+6. tygodniem ciąży. Zastosowanie w diagnostyce prenatalnej trisomii 21.

Wnioski:

1. Współczynnik wykrywalności (DR) zespołu Downa rośnie po wprowadzeniu pomiaru kąta FMF jako dodatkowego elementu skriningu obejmującego wiek matki, pomiar NT i test PAPP-A.
2. Wprowadzenie kąta FMF jako niezależnego markera ryzyka trisomii 21 u płodu wymaga dalszych badań na dużych populacjach.

Słowa kluczowe: **kąt twarzowo-szczękowy / ultrasonograficzne badanie prenatalne / pierwszy trymestr ciąży /**

Abstract

Objective: The aim of the study was to evaluate the effectiveness of prenatal screening for trisomy 21 with the use of the FMF angle measurement, depending on the disease risk group.

Material and methods: The study included 2,026 single pregnancy fetuses, examined in years 2009-2011. The crown-rump length, nuchal translucency and frontomaxillary facial angle were measured for each of the fetuses according to the Fetal Medicine Foundation guidelines. All ultrasound exams were performed using trans-abdominal probes paired with Voluson 730 Expert and Expert E8 systems. All physicians conducting the exams were FMF-certified professionals. Maternal age at the time of the study was also reported. In 1621 pregnant women serum concentration of PAPP-A was determined using Delfia Express system (Perkin Elmer). Astraia software was used to assess fetal risk of trisomy 21. The final analysis included 791 fetuses which were followed up for the occurrence of trisomy 21. Data were analyzed using PQStat package ver. 1.4.2.324. Highly significant likelihood was set at $p < 0.01$ and significant likelihood at $p < 0.05$.

Results: Average maternal age was 31.42 years (median: 32 in a range from 27 to 45). Average FMF angle was 76.24 degrees (median: 75 degrees in a range from 69 to 84). Average CRL measurements was 63.70 mm (median: 64.10 mm in a range from 45 to 84). Average NT measurement was 1.91 mm (median: 1.6 mm in a range from 0.50 to 9.3). There was no significant ($p > 0.05$) correlation between maternal age and FMF. Highly significant ($p < 0.01$) negative correlation between the CRL and the FMF angle was found. There were 41 fetuses with trisomy 21 (Down syndrome) in the study group. In the normal karyotype group, the FMF angle was highly significantly lower ($p < 0.0001$) than in the trisomy 21 group. 95th percentile of the each of four separated CRL ranges was calculated. Detection rate and false positive rate for each of four different risk levels were estimated. They were used as cutoff points for two models of first trimester screening compared: Model 1, including maternal age, NT measurement and PAPP-A test, and Model 2, including maternal age, NT measurement, PAPP-A test and Frontomaxillary facial angle measurement.

Conclusions:

1. Detection rate (DR) of the Down syndrome increases after the introduction of FMF angle measurement as an additional component of screening including maternal age, NT measurement and PAPP-A test.
2. Introduction of the FMF angle as an independent marker for fetal trisomy 21 risk requires further research on large populations.

Key words: **frontomaxillary facial angle / prenatal ultrasonography / first trimester of pregnancy /**

Wstęp

Przesiewowe badania prenatalne w kierunku trisomii 21 u płodu oparte są o wiek matki, ultrasonograficzny pomiar przezierności karkowej płodu pomiędzy 11-14 tygodniem ciąży wraz z jednoczesnym wykonaniem testu PAPP-A [1, 2]. Schemat ten charakteryzuje się wysokim współczynnikiem wykrywalności aberracji chromosomowych, głównie trisomii 21 (współczynnik wykrywalności (DR) – około 90%, współczynnik wyników fałszywie dodatnich (FPR) – około 5%). Jednocześnie, zastosowanie opisanego protokołu skriningu, zapewnia akceptowalną ilość procedur inwazyjnych, a liczba wskazań do nich zamyka się na poziomie około 5% (FPR – 5%).

Kryterium kwalifikacji do diagnostyki inwazyjnej wg Fundacji Medycyny Płodowej (*The Fetal Medicine Foundation*) stanowi granica ryzyka obliczonego certyfikowanym programem na poziomie 1/300. Wartość ta jednocześnie określa współczynnik FPR [1, 2].

Doniesienia literaturowe wskazują na możliwość wykorzystania dodatkowych, ultrasonograficznych markerów trisomii 21, w celu zwiększenia efektywności badań skriningowych oraz jednoczesnego obniżenia liczby procedur inwazyjnych. W poprzednich latach prowadzono badania nad zastosowaniem kąta twarzowo-szczękowego (*frontomaxillary facial angle* – kąt FMF) jako markera trisomii 21 i 13 [3, 4] oraz określono normy

Wojciech Cnota et al. Pomiar kąta twarzowo-szczękowego u płodów pomiędzy 11+0 a 13+6. tygodniem ciąży. Zastosowanie w diagnostyce prenatalnej trisomii 21.

dla wartości kąta FMF u euploidalnych płodów [5]. Dołączenie do prenatalnego skriningu wartości pomiarów kąta FMF powodowało zwiększenie współczynnika DR do wartości 94%, przy zachowanym odsetku wyników fałszywie dodatnich na poziomie 5% w odniesieniu do skriningu łączonego. Natomiast zaakceptowanie DR na poziomie 92% powodowało jednoczesny spadek ilości wskazań do diagnostyki inwazyjnej do poziomu 3% [5].

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności prenatalnego skriningu w kierunku trisomii 21 przy użyciu pomiaru kąta FMF w zależności od grupy ryzyka schorzenia.

Materiał i metody

Badaniami objęto 2026 płodów z ciąż pojedynczych, w latach 2009-2011. U wszystkich 2026 płodów wykonano pomiar przezierności karkowej z zachowaniem zasad Fundacji Medycyny Płodowej. Pomiary kąta twarzowo-szczękowego zostały przeprowadzone w grupie 791 płodów, także z zastosowaniem zasad Fundacji Medycyny Płodowej. (Rycina 1).

Test PAPP-A wykonano u 1621 ciężarnych. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano 791 płodów, u których była możliwa ocena w/w parametrów, a ponadto znany był *follow up* w zakresie występowania trisomii 21. Ponadto odnotowano wiek ciężarnej w chwili wykonywania badania, a także określono długość ciemieniowo-siedzeniową (CRL) badanych płodów.

Badania ultrasonograficzne wykonywano przezbrzusznie aparatami Voluson Expert 730 oraz Voluson Expert E8. Wszyscy lekarze przeprowadzający badanie posiadali aktualne certyfikaty FMF w zakresie ocenianych struktur płodu. Badania biochemiczne (test PAPP-A) były przeprowadzone aparatami Delfia Express (Perkin Elmer), po uzyskaniu min. 2 ml surowicy. Uzyskane dane wprowadzono do programu Astraia w celu określenia ryzyka występowania trisomii 21. Badane pacjentki podzielono na 2 grupy – płody z trisomią 21 oraz zdrowe. Analizy wyników przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego PQStat ver. 1.4.2.324. Za istotne przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,05$ a za wysoce istotne przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,01$. Ponadto wykonano analizę korelacji rang Spearmana oraz analizę korelacji Pearsona. Za pomocą Testu U Mann-Whitney'a porównano wartość kąta FMF w grupach płodów zdrowych oraz płodów z trisomią 21.

W celu oceny skuteczności prenatalnego skriningu w kierunku trisomii 21, przy użyciu pomiaru kąta FMF (dołączonego do analizy ryzyka T21 w oparciu o wiek matki, wynik testu PAPP-A oraz pomiar NT) wyliczono współczynniki wykrywalności schorzenia oraz współczynniki wyników fałszywie dodatnich, w zależności od punktu odcięcia ryzyka trisomii 21. W zależności od CRL wyznaczono 95 percentyl dla kąta FMF, a następnie za pomocą tabeli dwudzielnej określono badane parametry.

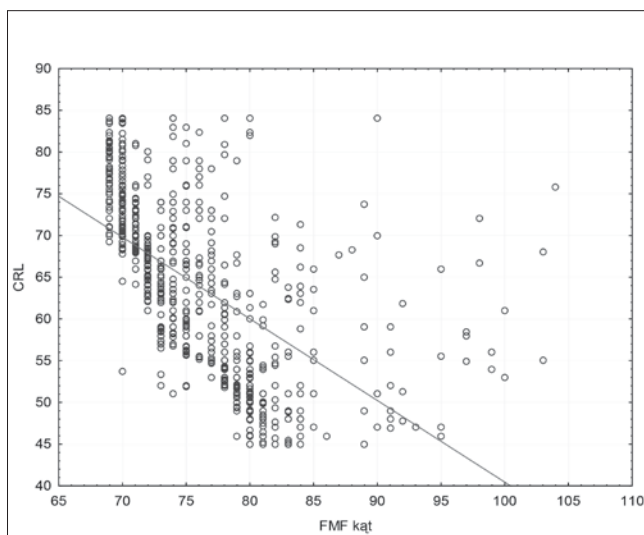
Wyniki

Do ostatecznej analizy zakwalifikowano 791 płodów, u których była możliwa ocena w/w parametrów, a ponadto znany był *follow up*, w zakresie występowania trisomii 21.

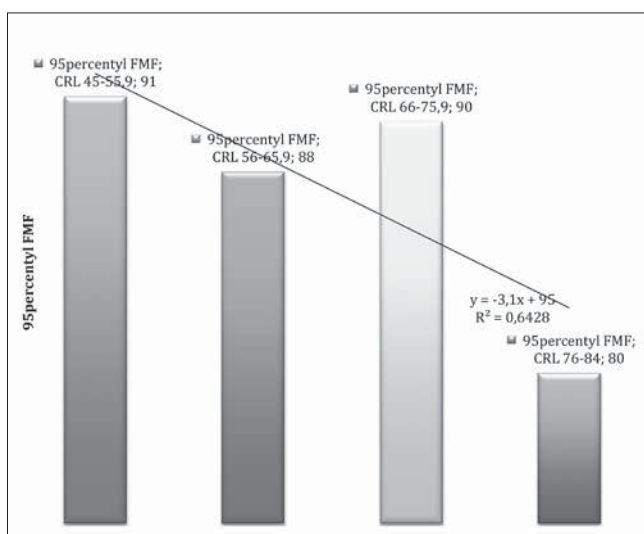
Wiek matek wynosił średnio 31,42 lat, przy medianie 32 w zakresie od 27 do 45 lat. Średnio kąt FMF wynosił 76,24 stopni, przy medianie 75 w zakresie od 69 do 104 stopni. Pomiar CRL wynosił średnio 63,70 mm, przy medianie 64,10 mm



Rycina 1. Pomiar kąta twarzowo-szczękowego u płodu. Zastosowano zasadę FMF.



Rycina 2. Rozrzut wyników kąta FMF w zależności od CRL.



Rycina 3. Wartości 95 percentyla dla 4. przedziałów CRL.

Wojciech Cnota et al. Pomiar kąta twarzowo-szczękowego u płodów pomiędzy 11+0 a 13+6. tygodniem ciąży. Zastosowanie w diagnostyce prenatalnej trisomii 21.

Tabela I. Zestawienie wieku matek, CRL i pomiarów FMF i NT.

| Zmienna | Średnia | SD | Minimum | Mediana | Maksimum |
|-------------------|---------|-------|---------|---------|----------|
| FMF kąt (stopnie) | 76,24 | 6,16 | 69,00 | 75,00 | 104,00 |
| Wiek matki (lata) | 31,42 | 5,46 | 14,00 | 32,00 | 45,00 |
| CRL (mm) | 63,70 | 10,43 | 45,00 | 64,10 | 84,00 |
| NT (mm) | 1,91 | 1,22 | 0,50 | 1,60 | 9,30 |

Tabela II. Wyniki kąta FMF w zależności od grupy.

| Chromosomy | Statystyki opisowe | | | | | | | Test U Manna-Whitneya |
|-------------|--------------------|----------------------------|-------------|-------------------|-------------|-------------------|--------------|-----------------------|
| | Średnia [°] | Odchylenie standardowe [°] | Minimum [°] | Dolny kwartył [°] | Mediana [°] | Górny kwartył [°] | Maksimum [°] | |
| Prawidłowy | 75,39 | 4,84 | 69,00 | 71,00 | 75,00 | 79,00 | 103,00 | <0,0001 |
| Trisomia 21 | 84,71 | 10,36 | 69,00 | 76,00 | 85,00 | 91,00 | 104,00 | |

Tabela III. Zestawienie parametrów DR i FPR dla modelu 1 skriningu.

| Ryzyko | 1/300 | 1/200 | 1/100 | 1/50 |
|---------|-------|-------|-------|------|
| DR [%] | 84,2 | 81 | 79,5 | 77,2 |
| FPR [%] | 10,7 | 7,8 | 5,9 | 4,2 |

Tabela IV. Zestawienie parametrów DR i FPR dla modelu 2 skriningu (zawierającego kąt FMF).

| Ryzyko | 1/300 | 1/200 | 1/100 | 1/50 |
|---------|-------|-------|-------|------|
| DR [%] | 93,3 | 90,3 | 90,3 | 90,0 |
| FPR [%] | 3,7 | 4,4 | 4,4 | 4,0 |

w zakresie od 45 do 84 mm. Pomiar NT wynosił średnio 1,91 mm, przy medianie 1,6 mm w zakresie od 0,50 do 9,3 mm. Wyniki zestawiono w tabeli I. Rozrzut pomiarów kąta FMF w stosunku do CRL przedstawiono na wykresie. (Rycina 2).

Nie stwierdzono istotnej ($p>0,05$) korelacji między wiekiem matki, a kątem FMF. Stwierdzono wysoce istotną ($p<0,01$) ujemną korelację między CRL, a kątem FMF. Wyliczono 95 percentyl dla 4 przedziałów CRL. (Rycina 3).

W badanej grupie stwierdzono 41 płodów z trisomią 21 pary chromosomów (zespół Downa). Statystyki opisowe dla pomiarów kąta FMF w obu grupach zestawiono w tabeli II.

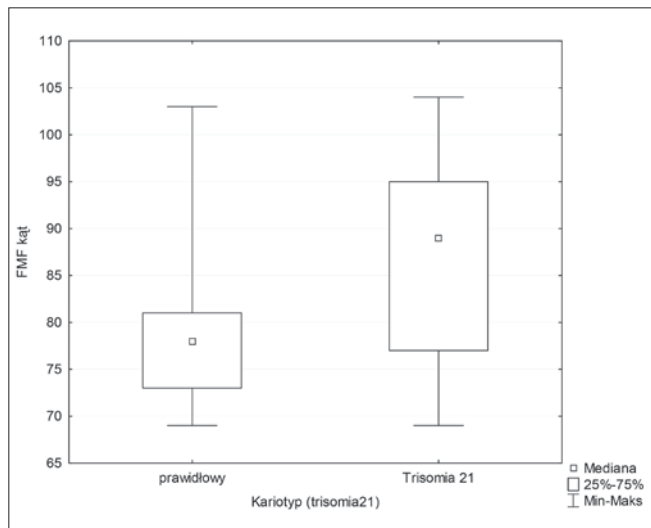
Grupa o prawidłowym kariotypie ma wysoce istotnie ($p<0,0001$) mniejszy kąt FMF niż grupa z trisomią 21, co zilustrowano na rycinie 4.

W badanej grupie obliczono współczynnik wykrywalności i odsetek wyników fałszywie dodatnich dla 4 poziomów ryzyka jako punktów odcięcia dla modelu skriningu opartego na wieku matki, pomiarze NT i teście PAPP-A (model 1), (Tabela III i Rycina 5) oraz dla modelu skriningu opartego na wieku matki, pomiarze NT, teście PAPP-A i pomiarze kąta twarzowo-szczękowego- model 2. (Tabela IV i Rycina 6).

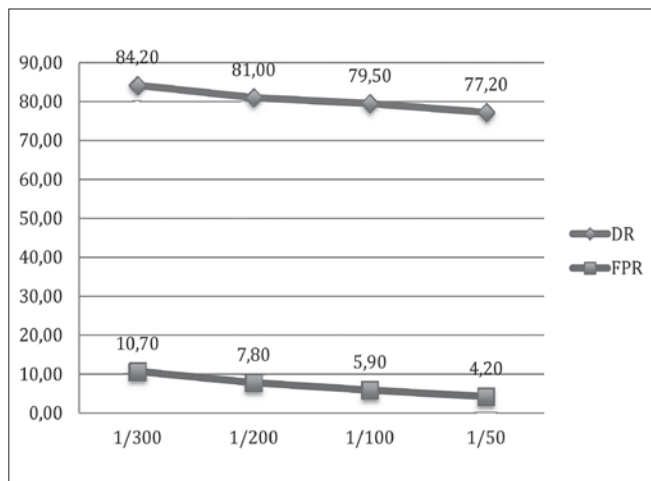
Dyskusja

Kąt twarzowo-szczękowy (*Frontomaxillary Facial Angle* – kąt FMF) zawarty jest między górną powierzchnią szczęki a kością czołową na środkowo-strzałkowym przekroju twarzy płodu w badaniu między 11+0 a 13+6 tygodniem ciąży. Pomiar kąta FMF wydaje się technicznie prosty i w wysokim stopniu powta-

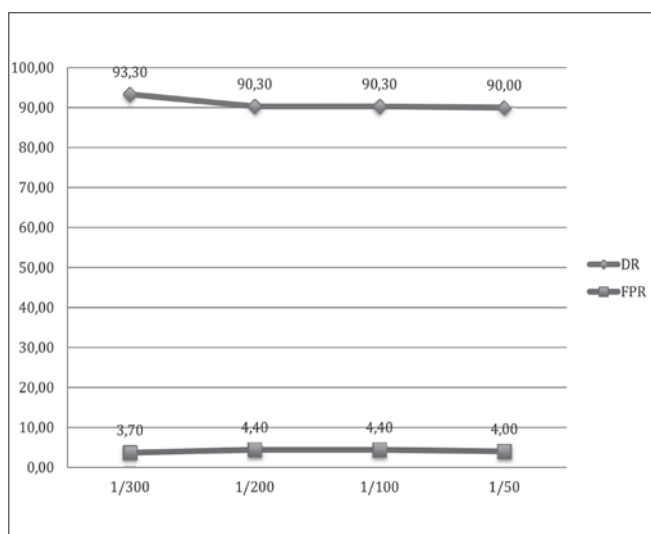
Wojciech Cnota et al. Pomiar kąta twarzowo-szczękowego u płodów pomiędzy 11+0 a 13+6. tygodniem ciąży. Zastosowanie w diagnostyce prenatalnej trisomii 21.



Rycina 4. Rozkład wyników kąta FMF w grupie z trisomią 21 i kariotypie prawidłowym.



Rycina 5. Wykres dla zestawienia parametrów DR i FPR dla modelu 1.



Rycina 6. Wykres dla zestawienia parametrów DR i FPR dla modelu 2 skryningu (zawierającego kąt FMF).

rzalny [5, 6]. Kilka opracowań podkreśla jednak bardzo ważną rolę uzyskania odpowiedniej płaszczyzny pomiaru dla uzyskania wiarygodnych i powtarzalnych wyników [5-7]. Krzywa uczenia oceniona przez Yanga i wsp. pokazuje, że doświadczony w mierzeniu przezierności karkowej ultrasonografista osiąga biegłość w pomiarze kąta FMF po 40 badaniach. Dla niedoświadczonego operatora ilość badań konieczna dla uzyskania wysokiej jakości i powtarzalności pomiarów waha się od 90-140 [8].

W 2007 roku grupa Nicolaidesa opublikowała obserwacje dotyczące kąta FMF u 500 płodów z prawidłowym kariotypem. Średni kąt twarzowo-szczękowy u płodów o CRL 45 mm wynosił 84,5°. Wartość ta ulegała zmniejszeniu wraz z wiekiem ciąży i dla płodów o CRL 84 mm wynosiła 76,5° [5].

Podobną zależność pokazują nasze badania, w których stwierdzono wysoce istotną ($p < 0,01$) ujemną korelację między CRL a kątem FMF. Pierwsze doniesienia wykorzystania kąta FMF jako markera zespołu Downa u płodu pochodzą z roku 2007 [3, 9]. Soniek i wsp. badając 100 płodów z trisomią 21 w porównaniu do 300 płodów z prawidłowym kariotypem donoszą, że kąt FMF jest znacząco szerszy u płodów z trisomią 21 chromosomu niż u płodów euploidalnych (odpowiednio: 88,7° i 78,1° dla $p < 0,001$) [3]. Ponadto kąt FMF powyżej 85° obserwowany był u 69% płodów z zespołem Downa i jedynie 5% płodów z kariotypem prawidłowym. Autorzy sugerują, że kąt FMF może być cennym, dodatkowym markerem trisomii 21 u płodów w badaniu 11+0 – 13+6 tygodni ciąży [3]. Podobne obserwacje, ale dotyczące badania w 2. trymestrze ciąży (16-24 tygodni), poczynili Molina i wsp. w roku 2008. W 65,2% przypadków zespołu Downa u płodu kąt FMF przekraczał wartość 88,5°, co stanowiło 95. percentyl dla danego wieku ciążowego [9].

W naszych badaniach grupa o prawidłowym kariotypie ma istotnie ($p < 0,0001$) mniejszy kąt FMF niż grupa z trisomią 21, co potwierdza obserwacje cytowanych autorów. Znaczące różnice kąta FMF w grupach o prawidłowym kariotypie i z zespołem Downa zaobserwowali również inni badacze na różnych populacjach, jednakże Jeon i wsp. zwracają uwagę na różnice etniczne [10, 11].

Badania nad płodami z trisomią chromosomu 13 pokazały, że w tych przypadkach kąt FMF jest poszerzony jedynie wtedy, gdy towarzyszącą nieprawidłowością jest holoprosencephalia [4]. Związek kąta twarzowo-szczękowego z wadami ośrodkowego układu nerwowego zdają się potwierdzać badania Lachmanna i wsp. Zaobserwowali oni znacznie niższe wartości kąta FMF (poniżej 5. percentyla) u 90% płodów z rozszczepem kręgosłupa i otwartą przepukliną oponowo-rdzeniową. Badania dotyczyły płodów w 11+0 – 13+6 tygodni ciąży [12].

W kilku badaniach obserwowano brak istotnych zależności pomiędzy kątem FMF, a innymi składowymi skryningu trisomii u płodu – NT, test PAPP-A [5, 8, 13]. Jest to dowód na niezależność tego zjawiska od innych markerów, a tym samym usprawiedliwia próby zaimplementowania kąta FMF do rutynowego pomiaru w skryningu. Badania Borenstein i wsp. z 2008 r. dowodzą, że wprowadzenie kąta FMF jako składowej skryningu w I trymestrze zwiększyło wykrywalność (DR) z 90 do 94%, przy odsetku wyników fałszywie dodatnich (FPR) równym 5% i z 85 do 92%, przy FPR równym 3% [13]. W niniejszej pracy również wykazano wzrost wykrywalności zespołu Downa u płodu w skryningu po implementacji kąta FMF. W zależności od punktu odcięcia i przyjętego odsetka wyników fałszywie dodatnich, uzyska-

Wojciech Cnota et al. Pomiar kąta twarzowo-szczękowego u płodów pomiędzy 11+0 a 13+6. tygodniem ciąży. Zastosowanie w diagnostyce prenatalnej trisomii 21.

KOMUNIKAT

no wzrost DR z 84 do 90,3% (dla najwyższego FPR) i z 77 do 90,3% (dla najniższego FPR). Wyniki te sugerują przydatność pomiaru kąta twarzowo-szczękowego w codziennym badaniu skriningowym płodu między 11+0 a 13+6 tygodniem ciąży.

Wnioski

1. Współczynnik wykrywalności (DR) zespołu Downa rośnie po wprowadzaniu pomiaru kąta FMF jako dodatkowego elementu skriningu obejmującego wiek matki, pomiar NT i test PAPP-A.
2. Wprowadzenie kąta FMF jako niezależnego markera ryzyka trisomii 21 u płodu wymaga dalszych badań na dużych populacjach.

Piśmiennictwo

1. Nicolaides K. Badanie Ultrasonograficzne między 11(+0)-13 (+6) tygodniem ciąży. London: *The Fetal Medicine Foundation*, 2004, 10-50.
2. Mandryka-Stankewycz S, Perenc M, Dec G, Sieroszewski P. Nieinwazyjny test prenatalny w I trymestrze ciąży (pomiar NT oraz oznaczenia β -hCG i PAPP-A) w diagnostyce wad płodu w populacji polskiej – porównanie biochemicznych norm własnych i danych światowych. *Ginekol Pol.* 2009, 80, 851-855.
3. Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, [et al.]. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13(6) weeks. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 196, 271-274.
4. Borenstein M, Persico N, Dagklis T, [et al.]. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 13 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 30, 819-823.
5. Borenstein M, Persico N, Kaihura C, [et al.]. Frontomaxillary facial angle in chromosomally normal fetuses at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 30, 737-741.
6. Plasencia W, Dagklis T, Sotiriadis A, [et al.]. Frontomaxillary facial angle at 11+0 to 13+6 weeks' gestation - reproducibility of measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 29, 18-21.
7. Vos F, De Jong-Pleij E, Ribbert L, [et al.]. Three-dimensional ultrasound imaging and measurement of nasal bone length, prenasal thickness and frontomaxillary facial angle in normal second- and third-trimester fetuses *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012, 39, 636-641.
8. Yang X, Chen M, Wang H, [et al.]. Learning curve in measurement of fetal frontomaxillary facial angle at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010, 35, 530-534.
9. Molina F, Persico N, Borenstein M, [et al.]. Frontomaxillary facial angle in trisomy 21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008, 31, 384-387.
10. Jeon S, Choi H, Roh Y, [et al.]. Frontomaxillary facial angle measurements in euploid Korean fetuses at 11 weeks' to 13 weeks 6 days' gestation. *J Ultrasound Med.* 2010, 29, 1565-1571.
11. Chen M, Yang X, Leung TY, [et al.]. Study on the applicability of frontomaxillary facial angle in the first-trimester trisomy 21 fetuses in Chinese population. *Prenat Diagn.* 2009, 29, 1141-1144.
12. Lachmann R, Picciarelli G, Moratalla J, [et al.]. Frontomaxillary facial angle in fetuses with spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010, 36, 268-271.
13. Borenstein M, Persico N, Kagan K, [et al.]. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008, 32, 5-11.



Sekcja Ginekologii Operacyjnej PTG

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Serdecznie zapraszają na

Kursy Doskonalące oraz Warsztaty Operacyjne dla Ginekologów

w roku 2013

T E R M I N Y :

| | |
|-------------------------------|--|
| 13-14 maj 2013 | Zaburzenia Statyki Narządów Płciowych |
| 23-24 maj 2013 | Operacje Laparoskopowe w Ginekologii |
| 19-20 wrzesień 2013 | Operacje Laparoskopowe w Ginekologii |
| 3 październik 2013 | Laparoskopowa i Pochwowa Hysterektomia |
| 21-22 październik 2013 | Zaburzenia Statyki Narządów Płciowych |
| 18-19 listopad 2013 | Operacje Laparoskopowe w Ginekologii |
| 22-23 listopad 2013 | Intensywny Kurs Szycia i Wiązania w Laparoskopii |
| 9-10 grudzień 2013 | Zaburzenia Statyki Narządów Płciowych |

Operacje Pochwowe - Zaburzenia Statyki Narządów Płciowych:
11-12 marzec 2013, 13-14 maj 2013,
21-22 październik 2013, 9-10 grudzień 2013

Operacje Laparoskopowe w Ginekologii:
21-22 marzec 2013, 23-24 maj 2013,
19-20 wrzesień 2013, 18-19 listopad 2013

Laparoskopowa i Pochwowa Hysterektomia:
26 luty 2013, 11 kwiecień 2013, 3 październik 2013

Intensywny Kurs Szycia i Wiązania w Laparoskopii:
22-23 listopad 2013

Więcej na www.laparoskopia.org.pl

Przewodniczący Sekcji Ginekologii Operacyjnej PTG
Kierownik Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej ICZMP

prof. dr hab. n med. Andrzej Malinowski