

مقایسه بین سه مدل غربالگری Full Integrated و sequential, contingent

تست Integrated قرار خواهند گرفت. در مورد تست Contingent، ۳۰ درصد مادران باردار جهت انجام تست Integrated ارجاع خواهند شد. (در صورتی که ریسک جامعه منفی را >2000 در نظر بگیریم و کلیه موارد بالاتر از آن را منفی قلمداد کنیم)

حدود ۲۰٪ موارد مثبت سندرم داون که توسط پروتکل sequential یا contingent شناسایی شده اند ختم بارداری غیر ضروری داشته اند. (زیرا جنین آنها قبل از شروع سه ماهه دوم خود به خود سقط شده است).

پروتکل Contingent به علت اینکه نقص لوله های عصبی را برای جنین مورد مطالعه قرار نمی دهد جزو پروتکل های مقرون به صرفه قرار نمی گیرد.

نتیجه گیری: تست جامع Integrated برای تمامی مادران باردار دارای الگوی ساده بودن، موثر بودن و ایمن بودن است. غربالگری Contingent دارای ساختار بسیار پیچیده است و عملکرد غربالگری پایین تری نسبت به سایر تست ها دارد.

اینکه در تست Contingent دلیل برتری تشخیص زودهنگام باشد دلیل بسیار واضح بر غیر منطقی بودن و مقرون به صرفه نبودن این پروتکل را مطرح می سازد. زیرا درصدی از مادران از ادامه غربالگری محروم شده اند و بسیاری از موارد مثبت به صورت غیر ضروری به تست تشخیصی CVS معرفی شده اند.

در این طرح بزرگ تحقیقاتی از روش مونت کارلو (که بر اساس شبیه سازی فرضی در کامپیوتر پایه گذاری شده) استفاده شده است. در این طرح از نتایج $100/000$ مادر باردار استفاده شده است، در این مطالعه از نمودار چند متغیره گوسین و MOM هایی که به صورت لگاریتمی در نمودار قرار گرفته اند استفاده شده است. در این بررسی از مارکر های NT, PAPP A, Free beta hCG در سه

هدف ما در این مقاله مقایسه سه مدل غربالگری سندرم داون است که به صورت Integrated full برای تمامی خانم ها (سه ماهه اول و دوم به صورت توام با یک Cutoff)، sequential (سه ماهه اول به صورت جداگانه جهت شناسایی موارد مثبت و اتمام سریع تر پروسه غربالگری) و Contingent (سه ماهه اول به صورت جداگانه جهت شناسایی موارد مثبت و منفی و ایجاد محدوده بینابینی با cut off متعدد) طراحی شده است.

روش های مورد استفاده: جهت محاسبه DR, FPR از مدل شبیه سازی Monte Carlo استفاده شده و مقرون به صرفه بودن روش ها نیز مورد بازبینی و مطالعه قرار گرفته است.

مطالعات جمعیت شناسی و میزان بارداری های متاثر و غیر متاثر از سندرم داون در این مقاله بر اساس معتبرترین گزارش جامع غربالگری (Suruss) مورد مطالعه قرار گرفته است.

نتایج و خروجی اصلی این مقاله: تست جامع Integrated بهترین عملکرد غربالگری (screen performance) را در بین تست های دیگر دارا است.

در بررسی عملکرد دو تست دیگر مشاهده شده است که این دو پروتکل با نزدیک کردن خود به تست جامع Integrated به صورت کاهش میزان موارد مثبت کاذب امکان مقایسه با تست جامع را ایجاد کرده است.

اگر در سه ماهه اول میزان FPR روی $0/5\%$ تنظیم شود (ریسک $>1in30$) و DR کلی را ما ۹۰ درصد در نظر بگیریم، غربالگری Sequential و Contingent به ترتیب FPR $2/25$ و $2/42$ ٪ خواهد داشت و 66% موارد متاثر از سندرم داون در سه ماهه اول تشخیص داده خواهد شد. در تست جامع Integrated این میزان برای تمامی مادران مورد آزمون $2/15$ درصد خواهد بود.

در تست sequential $99/5$ درصد مادران باردار جهت انجام تست سه ماهه دوم ارجاع خواهند شد و مورد بررسی

در جدول شماره ۲ مقایسه تست Integrated با تست Contingent (با در نظر گرفتن ریسک منفی >۲۰۰۰). در این مقایسه DR تست Integrated ۹۰٪ در نظر گرفته شده است.

ماهه اول در هفته یازدهم و از مارکرهای AFP, HCG, UE۳, Inhibin A در سه ماهه دوم استفاده شده است.

قسمت اول: تست Full Integrated (برای تمامی مادران مورد آزمایش)

جهت محاسبه عملکرد غربالگری در این نوع تست از ۶ مارکر Inhibin A, UE۳, T.HCG, AFP, PAPP A, NT و یا از تست اینتگریتد ۷ مارکر شامل Hcg, Inhibin A, UE۳, Free beta T.HCG, AFP, PAPP A, NT استفاده می شود. جهت بررسی عملکرد این تست از سه DR ۸۵-۹۰-۹۵ درصد و FPR متناظر آن استفاده شده است.

قسمت دوم: غربالگری Sequential

بررسی عملکرد غربالگری در sequential بر اساس دو دوره سه ماهه اول و مواردی که برای سه ماهه دوم ارجاع شده اند محاسبه می شود. در این مطالعه cutoff طوری انتخاب شده است که FPR بین ۰/۰۵ تا ۵ درصد به دست آید و DR همانند تست Integrated در سه عدد مختلف ۸۵-۹۰-۹۵ درصد تعیین شده است.

قسمت سوم: غربالگری Contingent

بر اساس نتایجی که در سه ماهه اول به دست می آید مادران به سه گروه Low, Moderate, high تقسیم می شود. در این طرح جهت به دست آمدن FPR بین ۰/۰۵ تا ۵٪ از ۸ cutoff استفاده شده است. در این مدل نیز از DR ۸۵-۹۰-۹۵٪ استفاده شده است. در جدول شماره ۱ مقایسه عملکرد غربالگری بین Integrated و sequential با نرخ تشخیص ۹۰٪ نمایش داده شده است.

772 N. J. WALD ET AL.

Table 2—Contingent screening performance with a lower risk cut-off of 1 in 2000 for the 1st-trimester test compared with routine use of the Integrated test for an overall detection rate of 90% (first-trimester markers measured at 11 completed weeks)

	1 st Trimester test					Overall FPR (%)	Integrated test risk cut-off	Overall OAPR
	FPR (%)	DR (%)	Risk cut-off	% that proceed to Integrated test				
				Unaffected	Down syndrome			
Integrated test	—	—	—	—	—	2.15	1 in 198	1:11
6 markers ^a	—	—	—	—	—	2.10	1 in 193	1:10
7 markers ^b	—	—	—	—	—	2.29	1 in 227	1:11
Contingent Screening (Combined test in 1st trimester)	0.05	44	1 in 6	22	52	2.29	1 in 226	1:11
	0.1	51	1 in 9	22	45	2.42	1 in 217	1:12
	0.5	66	1 in 30	21	30	2.62	1 in 203	1:13
	1.0	72	1 in 58	21	23	3.11	1 in 173	1:15
	2.0	79	1 in 114	20	17	3.74	1 in 143	1:18
	3.0	82	1 in 175	19	14	4.47	1 in 113	1:22
	4.0	84	1 in 237	18	11	5.27	1 in 85	1:26
	5.0	86	1 in 307	17	10			

DR = detection rate; FPR = false-positive rate; OAPR = odds of being affected given a positive result.
^a With free β-hCG in 2nd trimester only.
^b With free β-hCG in 1st and 2nd trimester.

جدول ۲

در مورد تست های sequential و contingent این موضوع مطرح می شود که استفاده به صورت تک تست و تک مرحله ای کاربرد ندارد، این دو مدل غربالگری نیاز به چند Cutoff مختلف جهت تست های مختلف در دوره های مختلف دارند. همان طور که می دانید بررسی عملکرد تست ها بر اساس (DR, FPR و سطح Cutoff) مشخص می شود. این عملکرد در تست Integrated به صورت یکجا و تک مرحله ای صورت پذیرفته و نتایج منعکس می شود حال آنکه در sequential و contingent می بایستی به صورت چند مرحله ای سه ماهه اول یا سه ماهه دوم و در cutoff مختلف به صورت جداگانه انجام شده و در نهایت به صورت overall نمایش داده شود.

در تست Integrated با توجه به اینکه پایین ترین سطح موارد مثبت کاذب را در بین تمامی پروتکل ها دارا است مادران باردار کمتر جهت انجام تست های تهاجمی تشخیصی اعزام می شود.

حال آنکه در تست های sequential و contingent جهت پایین آوردن نرخ FPR میزان نرخ تشخیص نیز پایین آمده و موارد MISS شده بیش از حد انتظار خواهد بود. در شکل ۱ روش غربالگری بر اساس DR ۹۰ درصد در بارداری به صورت Mid-term در ۱۰۰۰/۰۰۰ بارداری تک قلو به نمایش گذاشته شده است که شامل ۲۲۶ مورد جنین سندروم داون مثبت است.

Table 1—Sequential screening performance compared with routine use of the Integrated test for a 90% overall detection rate (first-trimester markers measured at 11 completed weeks)

	1st trimester test					Overall FPR (%)	Integrated test risk cut-off	Overall OAPR
	FPR (%)	DR (%)	Risk cut-off	% that proceed to integrated test				
				Unaffected	Down syndrome			
Integrated test for all women	—	—	—	—	—	2.15	1 in 198	1:11
6 markers ^a	—	—	—	—	—	2.10	1 in 193	1:10
7 markers ^b	—	—	—	—	—	2.11	1 in 192	1:10
Sequential Screening (Combined test in 1st trimester)	0.05	44	1 in 6	99.95	56	2.12	1 in 191	1:10
	0.1	51	1 in 9	99.9	49	2.25	1 in 184	1:11
	0.5	66	1 in 30	99.5	34	2.46	1 in 169	1:12
	1.0	72	1 in 58	99.0	28	2.97	1 in 144	1:15
	2.0	79	1 in 114	98.0	21	3.65	1 in 119	1:18
	3.0	82	1 in 175	97.0	18	4.42	1 in 96	1:22
	4.0	84	1 in 237	96.0	16	5.23	1 in 72	1:26
	5.0	86	1 in 307	95.0	14			

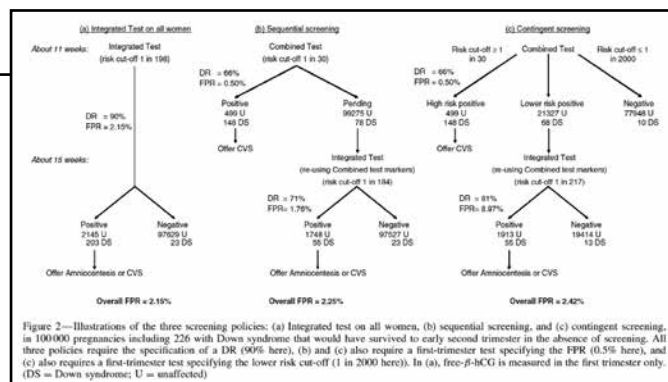
DR = detection rate; FPR = false-positive rate; OAPR = odds of being affected given a positive result.
^a With free β-hCG in 2nd trimester only.
^b With free β-hCG in 1st and 2nd trimesters.

Copyright © 2006 John Wiley & Sons, Ltd. Prenat Diagn 2006; 26: 769–777. DOI: 10.1002/pd

جدول ۱

می توان غربالگری را با درصد بسیار بالای تشخیصی مورد آنالیز قرار داد.

در غربالگری Contingent میزان اضطراب مادران نسبت به دو پروتکل قبلی مضاعف است. زیرا حدود ۳۰ درصد از مادران در گروه intermediate قرار می گیرد که در این گروه هیچ مفهومی از غربالگری برای مادر وجود ندارد و مادر می بایستی تا پایان نتایج اینتگریتد در اضطراب به سر برسد. این مشکل در sequential بر طرف شده است زیرا در حدود ۹۹٪ مادران جهت انجام آزمایش سه ماهه دوم ارجاع می شود و بهتر از آن اینکه در روش Integrated کلیه مادران جهت انجام تست در سه ماهه اول و دوم ارجاع شده و بدون هیچ گونه نگرانی گزارش می شود. نکته دیگر در مورد تست sequential و Contingent افزایش قیمت تمام شده تست برای مادران است، زیرا طی دو مرحله تست انجام شده و در مورد تست Contingent امکان محاسبه NTD نیز وجود ندارد و مادران می بایستی یک غربالگری جداگانه جهت NTD انجام دهند که خود مستلزم هزینه اضافی است.

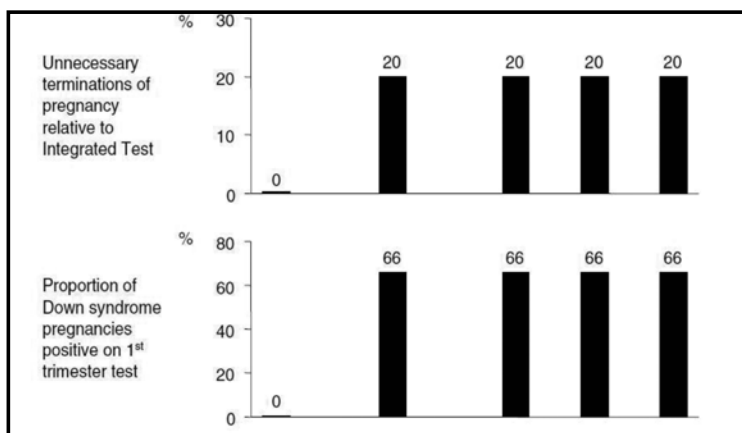
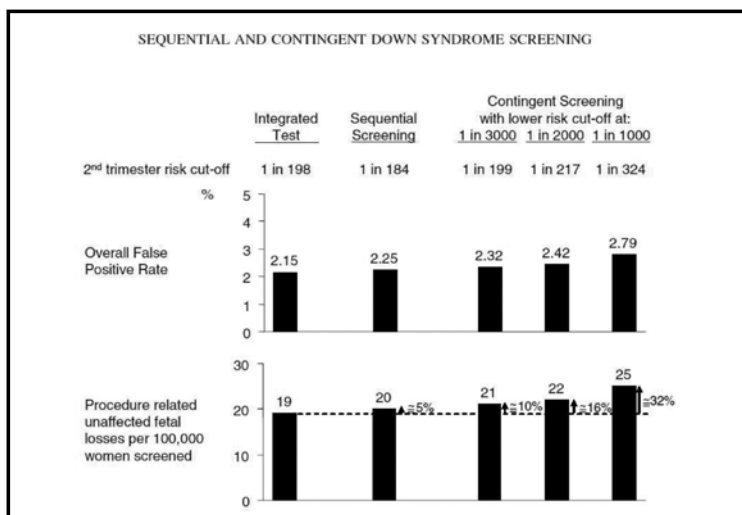


شکل ۱

در مورد تست های sequential و contingent می بایستی این نکته را در نظر بگیریم که با قرار دادن FPR ۰/۵٪ تقریباً دو سوم موارد مثبت تشخیص داده می شود. استفاده از این دو تست یک مزیت و یک نگرانی ایجاد می کند. مزیت اینکه مادر در زمان زودتری نسبت به integrated جواب سه ماهه اول خود را دریافت می کند و در صورتی که بخواهد جهت تست تشخیصی اعزام شود، زودتر بارداری تعیین تکلیف شده و پایان بارداری اعلام می شود. اما یک نگرانی بزرگ ایجاد می کند و آن اینکه باعث افزایش بیش از حد اعزام به تست های تهاجمی و افزایش ختم بارداری به صورت غیر ضروری می شود. زیرا بسیاری از موارد مثبت داون ۳ تا ۴ هفته پس از نمونه گیری سه ماهه اول به صورت خود به خودی سقط می شود و در تست integrated این زمان به مادر داده شده است.

به عبارت دیگر ختم اضافی بارداری به واسطه تشخیص زود هنگام به وسیله sequential و contingent باعث شده تا ختم های بارداری در این هفته (حدود هفته ۱۳) به صورت غیر ضروری باشد زیرا ۲۶٪ موارد مثبت سندرم داون بین هفته های ۱۳ تا ۱۷ سقط می گردند. نکته بعدی اینکه پس از دریافت جواب مثبت از سکونشیا و Contingent بیمار جهت CVS اعزام می شود این در حالی است که ۵ تا ۶ درصد موارد CVS می بایستی برای آمنیوستنز اعزام شود زیرا موفقیت این تست نسبت به آمنیوستنز پایین تر است. نکته مهم دیگر استفاده از تست های sequential و Contingent این است که وقتی شما دو جواب مختلف در سه ماهه اول و دوم به مادر می دهید باعث گمراهی و تردید برای مادر و پزشک می شوید و این امر پروسه غربالگری و تفسیر آن را دچار چالش می کند.

انجمن های تخصصی غربالگری و دپارتمان پزشکان زنان و زایمان آمریکا روش Integrated را به عنوان روش ارجح تر پذیرفته اند، زیرا با یک ریسک و یک جواب



London.

Office for National Statistics. 1998. Birth Statistics. England and

Wales; 1996; 1997; 1998 (FMI, Nos 25–27). The Stationery Office:

London.

Palomaki GE, Kloza EM, Haddow JE, Williams J, Knight GJ. 2005.

Patient and health professional acceptance of integrated serum screening for Down syndrome. *Semin Perinatol* 29: 247–251.

Summers AM, Huang T, Meier C, Farrell SA. 2005. Contingent screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 25: 960–969.

Wald N, Hackshaw A. 2000. Tests using multiple makers. In *Antenatal and Neonatal Screening* (2nd edn), Wald NJ, Leck I (eds). Oxford University Press: Oxford; 23–57.

Wald NJ, Rudnicka A. Antenatal screening for Down's syndrome using the integrated test. In *Prenatal Medicine*, Van Vugt JMG, Shulman LP (eds), (In press).

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. 1999. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 341: 461–467.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. 2004a. SURUSS in perspective. *Br J Obstet Gynaecol* 111: 521–531.

Wald N, Rodeck C, Rudnicka A, Hackshaw A. 2004b. Nuchal

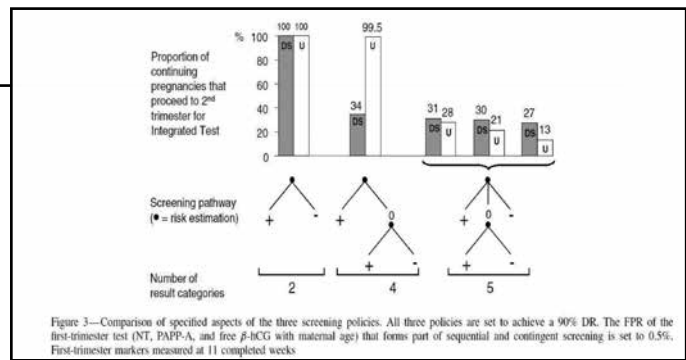
translucency and gestational age. *Prenat Diagn* 24: 150–153.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson

AM. 2003. First and Second trimester Antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 10: 56–104.

Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. 1988. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 297: 883–887.

Wright D, Bradbury I, Benn P, Cuckle H, Ritchie K. 2004. Contingent screening for Down syndrome is an efficient



در پایان این نکته را خاطر نشان می کنیم که این مطالعه در انستیتو ولفسون به عنوان بزرگ ترین مرکز علمی غربالگری سندرم داون در جهان تهیه شده است. بر اساس این تحقیقات روش contingent به علت ضعف در محاسبات عملکرد غربالگری و پیچیدگی پروتکل تنها جهت مصارف تحقیقاتی مورد استفاده قرار می گیرد.

منابع

Benn P, Wright D, Cuckle H. 2005. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 25:645–652.

Cuckle H. 2001. Integrating antenatal Down syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 13: 175–181.

Gosden C, Tabor A, Leck I, Grant A, Alfirevic Z, Wald N. 2000.

Amniocentesis and chorionic villus sampling. In *Antenatal and Neonatal Screening* (2nd edn), Wald N, Leck I (eds). Oxford University Press: Oxford.

Knight GJ, Palomaki GE, Neveux LM, et al. 2005. Integrated serum

screening for Down syndrome in primary obstetric practice. *Prenat Diagn* 25: 1162–1167.

Lawson HW, Frye A, Atrash HK, Smith JC, Shulman HB, Ramick M. 1994. Obstetrics: Abortion mortality, United States, 1972 through 1987. *Am J Obstet Gynecol* 171: 1365–1372.

Morris JK, Wald NJ, Watt HC. 1999. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 19: 142–145.

Morris JK, Mutton DE, Alberman E. 2002. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 9: 2–6.

Morris J, Mutton D, Alberman E. 2005. Corrections to maternal agespecific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 12: 202.

National Institute for Clinical Excellence. 2001. Why Mothers Die 1997–1999. The Fifth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. RCOG Press: