

مقایسه بین سه مدل غربالگری sequential، contingent و Full Integrated

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

روش‌های مورد استفاده: جهت محاسبه FPR، DR از مدل شبیه‌سازی Monte Carlo استفاده شده و مقرون به صرفه بودن روش‌ها نیز مورد بازبینی و مطالعه قرار گرفته است. مطالعات جمعیت‌شناسی و میزان بارداری‌های متأثر و غیر متأثر 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 (performance screen) را در بین تست‌های دیگر دارا می‌باشد.

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 نموده‌اند.

اگر در سه‌ماهه اول میزان FPR روی ۰/۵٪ تنظیم شود (ریسک $1 \text{ in } 30 >$) و DR کلی را ما ۹۰ درصد در نظر بگیریم، غربالگری Sequential و Contingent به ترتیب FPR ۲/۲۵٪ و ۲/۴۲٪ خواهد داشت و ۶۶٪ موارد متأثر از سندرم داون در سه‌ماهه اول تشخیص داده خواهد شد. در تست جامع Integrated این میزان برای تمامی مادران مورد آزمون ۲/۱۵ درصد خواهد بود.

در تست sequential ۹۹/۵ درصد مادران باردار جهت انجام تست سه‌ماهه دوم ارجاع خواهند شد و مورد بررسی 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 شده‌اند ختم بارداری غیرضروری داشته‌اند. (زیرا جنین آن‌ها قبل از شروع سه‌ماهه دوم خودبه‌خود سقط شده است).

پروتکل Contingent به علت اینکه نقص لوله‌های عصبی را برای جنین مورد مطالعه قرار نمی‌دهد جزو پروتکل‌های مقرون به‌صرفه قرار نمی‌گیرند.

نتیجه‌گیری: تست جامع Integrated برای تمامی مادران باردار دارای الگوی ساده بودن، مؤثر بودن و ایمن بودن می‌باشد. غربالگری Contingent دارای ساختار بسیار پیچیده می‌باشد و عملکرد غربالگری پایین‌تری نسبت به سایر تست‌ها دارد.

اینکه در تست Contingent دلیل برتری تشخیص زودهنگام باشد دلیل بسیار واضح بر غیرمنطقی بودن و مقرون به‌صرفه نبودن این پروتکل را مطرح می‌سازد. زیرا درصدی از مادران از ادامه غربالگری محروم شده‌اند و بسیاری از موارد مثبت به‌صورت غیرضروری به تست تشخیصی CVS معرفی شده‌اند.

در این طرح بزرگ تحقیقاتی از روش مونت‌کارلو (که بر اساس شبیه‌سازی فرضی در کامپیوتر پایه‌گذاری شده) استفاده شده است. در این طرح از نتایج ۱۰۰/۰۰۰ مادر باردار استفاده شده است، در این مطالعه از نمودار چند متغیره گوسین و MOM‌هایی که به‌صورت لگاریتمی در نمودار قرار گرفته‌اند استفاده شده است. در این بررسی از مارکرهای NT, PAPP A, Free beta hCG در سه‌ماهه اول در هفته یازدهم و از مارکرهای AFP, HCG, UE3, Inhibin A در سه‌ماهه 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 Hcg, Inhibin A, UE3, T.HCG, AFP, PAPP A, NT و یا از تست اینتگریتد ۷ مارکر شامل Hcg, Inhibin A, UE3, T.HCG, AFP, PAPP A, NT Free beta UE3 استفاده می‌شود. جهت بررسی عملکرد این تست از سه DR ۹۵-۹۰-۸۵ درصد و FPR متناظر آن استفاده شده است.

قسمت دوم: غربالگری Sequential

بررسی عملکرد غربالگری در sequential بر اساس دو دوره سه‌ماهه اول و مواردی که برای سه‌ماهه دوم ارجاع شده‌اند محاسبه می‌گردد. 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 ۹۵-۹۰-۸۵ درصد تعیین شده است.

قسمت سوم: غربالگری Contingent

بر اساس نتایجی که در سه ماهه اول به دست می‌آید مادران به سه گروه Low, Moderate, high تقسیم می‌شوند. 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.

جدول ۱

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	—	—	—	—	—	—	—	—
6 markers ^a	—	—	—	—	—	2.15	1 in 198	1:11
7 markers ^b	—	—	—	—	—	2.10	1 in 193	1:10
Sequential								
Screening (Combined test in 1st trimester)	0.05	44	1 in 6	99.95	56	2.11	1 in 192	1:10
	0.1	51	1 in 9	99.9	49	2.12	1 in 191	1:10
	0.5	66	1 in 30	99.5	34	2.25	1 in 184	1:11
	1.0	72	1 in 58	99.0	28	2.46	1 in 169	1:12
	2.0	79	1 in 114	98.0	21	2.97	1 in 144	1:15
	3.0	82	1 in 175	97.0	18	3.65	1 in 119	1:18
	4.0	84	1 in 237	96.0	16	4.42	1 in 96	1:22
	5.0	86	1 in 307	95.0	14	5.23	1 in 72	1:26

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

در جدول شماره ۲ مقایسه تست Integrated با تست Contingent (با در نظر گرفتن ریسک منفی >2000). در این مقایسه DR تست Integrated ۹۰٪ در نظر گرفته شده است.

جدول ۲

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

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.

در مورد تست‌های sequential و contingent این موضوع مطرح می‌شود که استفاده به‌صورت تک تست و تک مرحله‌ای کاربرد ندارد، این دو مدل غربالگری نیاز به چند Cutoff مختلف جهت تست‌های مختلف در دوره‌های مختلف دارند. همان‌طور که می‌دانید بررسی عملکرد تست‌ها بر اساس (DR, FPR و سطح Cutoff) مشخص می‌شود. این عملکرد در تست Integrated به‌صورت یکجا و تک مرحله‌ای صورت پذیرفته و نتایج منعکس می‌گردد حال آنکه در sequential و contingent می‌بایستی به‌صورت چند مرحله‌ای سه‌ماهه اول یا سه‌ماهه دوم و در cutoff مختلف به‌صورت جداگانه انجام شده و در نهایت به‌صورت overall نمایش داده شود.

در تست Integrated با توجه به اینکه پایین‌ترین سطح موارد مثبت کاذب را در بین تمامی پروتکل‌ها دارا می‌باشد مادران باردار کمتر جهت انجام تست‌های تهاجمی تشخیصی اعزام می‌گردند.

حال آنکه در تست‌های 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 به‌صورت Mid-term در ۱۰۰/۰۰۰ بارداری تک قلو به نمایش گذاشته شده است که شامل ۲۲۶ مورد جنین سندروم داون مثبت می‌باشد.

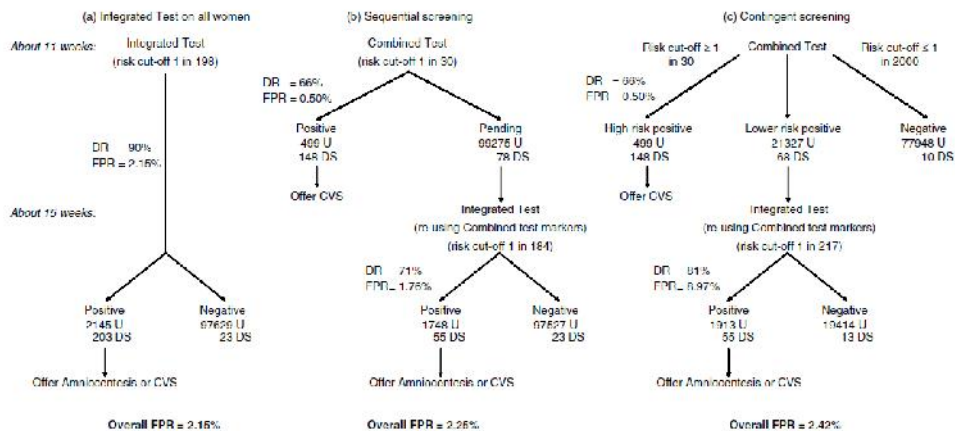


Figure 2.—Illustrations of the three screening policies: (a) Integrated test on all women, (b) sequential screening, and (c) contingent screening, in 100 000 pregnancies including 226 with Down syndrome that would have survived to early second trimester in the absence of screening. All three policies require the specification of a DR (90% here), (b) and (c) also require a first-trimester test specifying the FPR (0.5% here), and (c) also requires a first-trimester test specifying the lower risk cut-off (1 in 2000 here). In (a), free- β -hCG is measured in the first trimester only. (DS = Down syndrome; U = unaffected)

شکل ۱

در مورد تست‌های sequential و contingent می‌بایستی این نکته را در نظر بگیریم که با قرار دادن FPR ۰.۵٪ تقریباً دوسوم موارد مثبت تشخیص داده می‌شوند. استفاده از این دو تست یک مزیت و یک نگرانی ایجاد می‌کند. مزیت اینکه مادر در زمان زودتری نسبت به integrated جواب سه‌ماهه اول خود را دریافت می‌کند و در صورتی که بخواهد جهت تست تشخیصی اعزام گردد زودتر بارداری تعیین تکلیف شده و پایان بارداری اعلام می‌گردد. اما یک نگرانی بزرگ ایجاد می‌کند و آن اینکه باعث افزایش بیش‌ازحد اعزام به تست‌های تهاجمی و افزایش ختم بارداری به‌صورت غیرضروری می‌شود. زیرا بسیاری از موارد مثبت داون ۳ تا ۴ هفته پس از نمونه‌گیری سه‌ماهه اول به‌صورت خودبه‌خودی سقط می‌شوند. و در تست Integrated این زمان به مادر داده شده است.

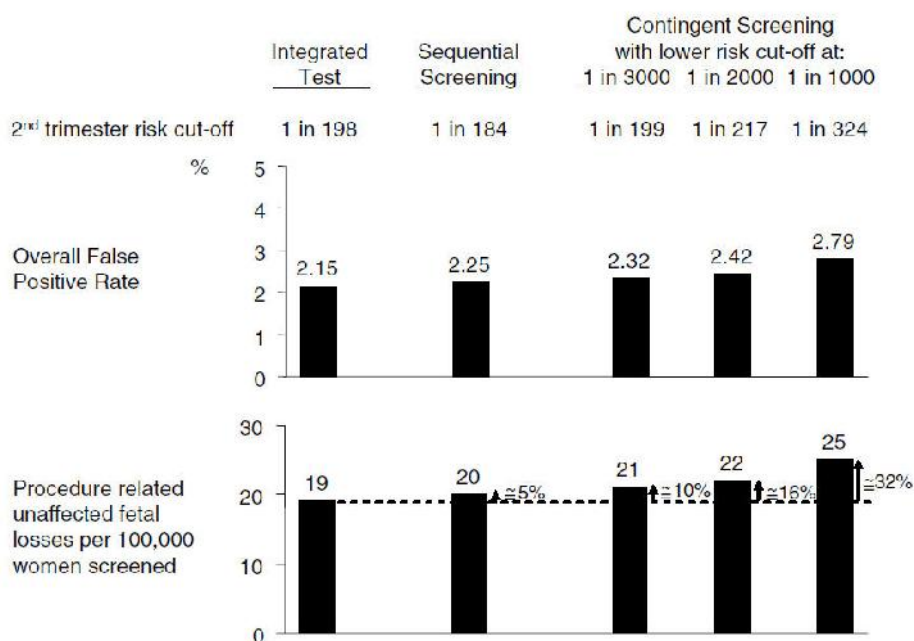
به‌عبارت‌دیگر ختم اضافی بارداری به‌واسطه تشخیص زود هنگام به‌وسیله sequential و Contingent باعث شده تا ختم‌های بارداری در این هفته (حدود هفته ۱۳) به‌صورت غیرضروری باشد زیرا ۲۶٪ موارد مثبت سندرم داون بین هفته‌های ۱۳ تا ۱۷ سقط می‌گردند. نکته بعدی اینکه پس از دریافت جواب مثبت از سکونشیاال و Contingent بیمار جهت CVS اعزام می‌گردد این در حالی است که ۴ تا ۵ درصد موارد CVS می‌بایستی برای آمنیوسنتز اعزام شوند زیرا موفقیت این تست نسبت به آمنیوسنتز پایین‌تر است. نکته مهم دیگر استفاده از تست‌های sequential و Contingent این است که وقتی شما دو جواب مختلف در سه‌ماهه اول و دوم به مادر می‌دهید باعث گمراهی و تردید برای مادر و پزشک می‌شوید و این امر پروسه غربالگری و تفسیر آن را دچار چالش می‌کند.

انجمن‌های تخصصی غربالگری و دپارتمان پزشکان زنان و زایمان آمریکا روش **Integrated** را به‌عنوان روش ارجح پذیرفته‌اند، زیرا با **یک ریسک و یک جواب** می‌توان 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 می‌گیرند که در این گروه هیچ مفهومی از غربالگری برای مادر وجود ندارد و مادر می‌بایستی تا پایان نتایج اینتگریتد در اضطراب به سر ببرد. این مشکل در **sequential** برطرف شده است زیرا در حدود ۹۹٪ مادران جهت انجام آزمایش سه‌ماهه دوم ارجاع می‌شوند و بهتر از آن اینکه در روش **Integrated** کلیه مادران جهت انجام تست در سه‌ماهه اول و دوم ارجاع شده و بدون هیچ‌گونه نگرانی گزارش می‌گردد.

نکته دیگر در مورد تست **sequential** و **Contingent** افزایش قیمت تمام‌شده تست برای مادران است زیرا طی دو مرحله تست انجام شده و در مورد تست **Contingent** امکان محاسبه **NTD** نیز وجود ندارد و مادران می‌بایستی یک غربالگری جداگانه جهت **NTD** انجام دهند که خود مستلزم هزینه اضافی می‌باشد.

SEQUENTIAL AND CONTINGENT DOWN SYNDROME SCREENING



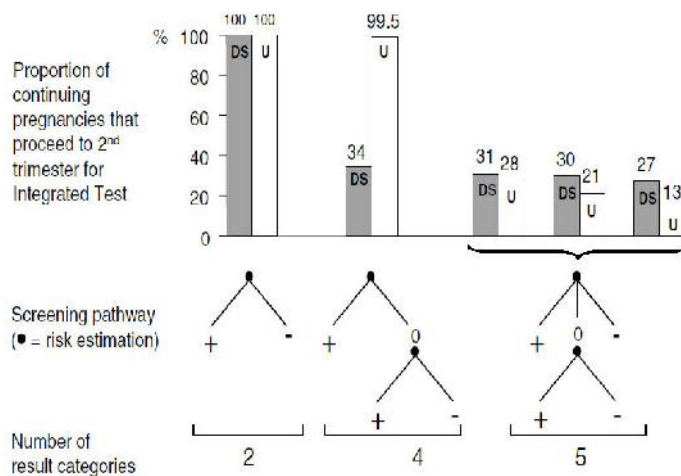
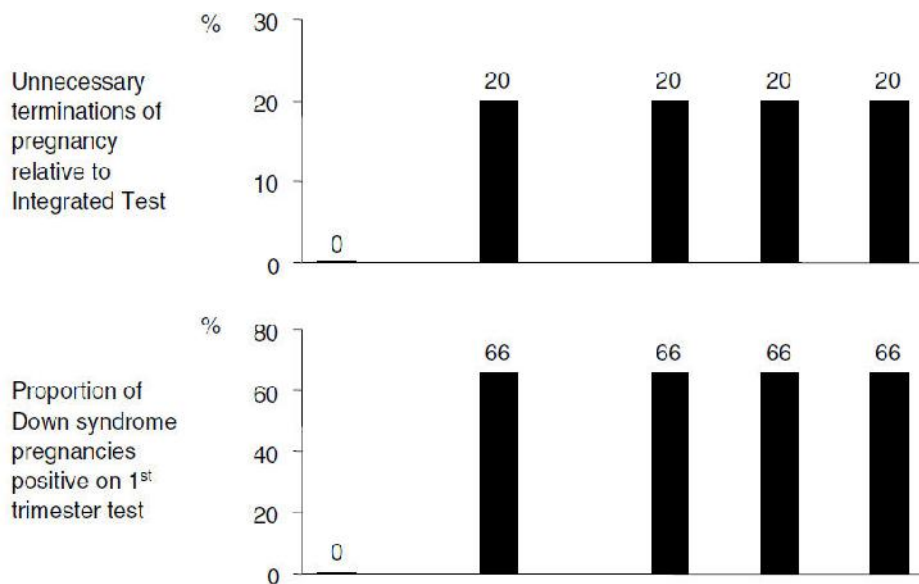


Figure 3—Comparison of specified aspects of the three screening policies. All three policies are set to achieve a 90% DR. The FPR of the first trimester test (NT, PAPP-A, and free β -hCG with maternal age) that forms part of sequential and contingent screening is set to 0.5%. First-trimester markers measured at 11 completed weeks

در پایان این نکته را خاطرنشان می‌کنیم که این مطالعه در انستیتو ولفسون به‌عنوان بزرگ‌ترین 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 می‌گیرد.

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: 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 alternative to non-disclosure sequential screening. *Prenat Diagn* **24**: 762–766.