

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

Scienze Mediche Generali e Scienze dei Servizi

Ciclo XXXII

Settore Concorsuale: 06/H1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/40

Validazione delle curve Intergrowth-21 per la diagnosi di restrizione di crescita fetale in una popolazione a rischio

Presentata da: Federica Bellussi

Coordinatore Dottorato

Prof. Fabio Piscaglia

Supervisore

Prof. Gianluigi Pilu

Esame finale anno 2020

1. ABSTRACT

2. INTRODUZIONE

2a. Il ritardo di crescita fetale

2b. Le curve di crescita

2c. Il progetto Intergrowth-21

3. OBIETTIVI DEGLI STUDI

3a. Primo studio

3b. Secondo studio

4. MATERIALE E METODI

4a. Disegno degli studi e criteri di inclusione

4b. Raccolta dei dati

4c. Analisi statistica

5. RISULTATI

5a. Primo studio

5b. Secondo studio

6. DISCUSSIONE

6a. Risultati principali

6b. Punti di forza e limiti degli studi

6c. Implicazioni cliniche

6d. Conclusioni

7. BIBLIOGRAFIA

1. ABSTRACT:

Obiettivi: confrontare l'accuratezza di diversi parametri nella predizione dei nati piccoli per l'epoca gestazionale (SGA).

Materiali e metodi: Studio retrospettivo su pazienti a rischio che afferivano agli Ambulatori degli Ospedali di Bologna e Padova tra il 2013 e il 2015. Abbiamo considerato i nati con peso <10', 5' e 3' percentile. Nel primo studio sono state confrontate le curve della circonferenza addominale (CA) secondo Intergrowth-21 (IG-21) e secondo SIEOG. Nel secondo studio sono stati confrontati: CA secondo IG-21, peso fetale stimato (PFS) secondo gli standard neonatali IG-21, PFS secondo gli standard prenatali IG-21 e Hadlock. Gli z-scores della CA secondo IG-21 e secondo SIEOG sono stati confrontati per il primo studio. Per il secondo studio sono stati ricavati: PFS secondo la formula IG-21 ed interpretato secondo gli standard neonatali IG-21 e PFS secondo la formula Hadlock e interpretato secondo gli standard prenatali Hadlock e IG-21. L'accuratezza dei diversi parametri è stata valutata confrontando le ROC-AUC.

Risultati: I studio: 428 pazienti. Il 19%, 9.3% e 6.2% dei nati aveva un peso rispettivamente <10', 5' e 3' percentile. Le ROC-AUC della CA IG-21 e SIEOG sono risultate comparabili. II studio: 406 pazienti. Il 22.9% e l'8.9% dei nati era rispettivamente < al 10'e al 3' percentile. Gli standard prenatali CA e PFS di IG-21 e di Hadlock hanno avuto una performance simile e significativamente migliore degli standard post-natali. Gli standard prenatali del PFS secondo IG-21 si sono dimostrate migliori nell'identificazione di nati <10 e <3' percentile per l'epoca rispetto alle curve post-natali e alla CA.

Conclusioni: Gli standard SIEOG e IG-21 della CA sono comparabili nella predizione degli SGA ed è preferibile il PFS alla sola CA. E' preferibile utilizzare gli standard prenatali (Hadlock o IG-21) piuttosto che fare riferimento a standard postnatali IG-21.

2. INTRODUZIONE

2a. Il ritardo di crescita intrauterino

Il termine “ritardo di crescita intrauterino” (IUGR) o “restrizione di crescita intrauterina” (FGR) si riferisce ai feti considerati piccoli rispetto alla loro epoca gestazionale (SGA) in cui questa caratteristica si associa ad una nutrizione fetale subottimale con riduzione della perfusione utero-placentare, che porta a complicanze ostetriche di natura e gravità variabile. Disordini cromosomici e malformazioni congenite sono responsabili del 20% dei feti SGA mentre una perfusione subottimale utero-placentare è la causa più frequente di FGR e si trova nel 30-40% dei feti SGA.

La rilevanza clinica di questa condizione è legata più che al basso peso neonatale all'elevata morbilità e mortalità che ne deriva. Infatti, la restrizione di crescita intrauterina, si associa ad un incrementato rischio di morte in utero e di mortalità neonatale, un maggior tasso di ricoveri in terapia intensiva neonatale, nonché una morbilità a breve e lungo termine significativamente più alta. Questa condizione si associa ad un aumentato tasso di basso indice di Apgar, sindrome da aspirazione di meconio, ipoglicemia, asfissia perinatale, sindrome da distress respiratorio. E' inoltre degno di nota il fatto che alcune alterazioni neurologiche possano palesarsi solo in epoche successive con quadri clinici che variano dalla cecità, alla sordità, alla paralisi cerebrale. I nati piccoli per l'epoca gestazionale abbiamo un maggior rischio di patologia cardio-vascolare in età adulta come ipertensione, aterosclerosi, diabete mellito tipo II. (1-4)

L'identificazione dei feti affetti da restrizione di crescita intrauterina è uno degli argomenti più dibattuti e studiati della medicina materno-fetale contemporanea. (5-8) La biometria ecografica è la tecnica più utilizzata per la diagnosi di ritardo di crescita ma si è purtroppo dimostrata imprecisa. (9-11)

Per la diagnosi prenatale della restrizione di crescita non vi sono né parametri né soglie universalmente riconosciute. Non è chiaro quale metodo sia migliore per la predizione dei feti piccoli per l'epoca: l'utilizzo di un singolo parametro, quale per esempio la circonferenza addominale (CA) o quello del peso fetale stimato (PFS) basato su diverse formule che incorporano differenti parametri biometrici. La soglia del PFS utilizzata dalle maggiori società scientifiche come l'American College of Obstetrics and Gynecology e il Royal College of Obstetrics and

Gynecology è quella del 10° percentile; altri autori invece utilizzano valori inferiori, quali il 5° o il 3° percentile per identificare i feti a rischio tangibile di complicazioni pre e post-natali.

2b. Le curve di crescita

Le curve di riferimento disponibili in letteratura sono numerose, infatti in diversi Paesi sono state costruite diverse curve, adattate ai criteri delle differenti popolazioni, sulla base della convinzione storica che i fattori etnici e costituzionali influiscano sulla crescita intrauterina e sul peso alla nascita. Tuttavia, i recenti risultati del grande progetto internazionale INTERGROWTH-21st (IG-21) hanno cambiato questa visione, proponendo l'uso di standard biometrici universali per la valutazione di tutti i feti provenienti da diverse parti del mondo. I vantaggi di questo approccio sono chiaramente notevoli, soprattutto in una popolazione italiana costituita da un numero sempre maggiore di donne provenienti da diversi Paesi che accedono alla diagnosi prenatale nei nostri Ospedali.

In Francia, in Belgio ed in Germania lo screening ecografico del terzo trimestre è universale per tutte le gravidanze; in altri paesi, come la Gran Bretagna, gli USA e dal marzo 2017 anche nel nostro Paese, l'ecografia del terzo trimestre viene raccomandata solo nelle donne considerate a rischio di FGR.

L'ecografia del terzo trimestre è stata tolta dagli esami standard routinari in gravidanza perchè studi di efficacia hanno dimostrato una bassa specificità e sensibilità di questo esame nella identificazione dei feti SGA. Gli studi recentemente pubblicati mostrano che solo una proporzione tra il 10 e il 36% dei neonati con peso al di sotto del 10°percentile viene individuata durante la gravidanza. Tuttavia, molti di questi lavori riflettono la capacità diagnostica di singoli centri, e alcuni risalgono a più di vent'anni fa. Uno studio condotto nel 2015 dal gruppo di Monier ha incluso 14.100 feti singoli di gravidanze seguite presso gli Ospedali francesi nel 2010. (12) Il lavoro ha mostrato che la diagnosi prenatale nei feti SGA aveva un basso potere predittivo: solo il 21,7% dei feti SGA era stato diagnosticato nella fase prenatale, e inoltre i rischi iatrogeni di una condotta medica aggressiva nei feti non SGA ma diagnosticati come SGA erano aumentati rispetto alla popolazione generale. (12)

La maggior parte degli standard antropometrici fetali e neonatali ad oggi disponibili sono costruiti con grande eterogeneità di metodo; queste

caratteristiche rendono virtualmente impossibile stabilire se le differenze siano dovute a reali differenze tra le popolazioni o piuttosto a differenze nel metodo di elaborazione delle carte o nella prevalenza di fattori di rischio nelle differenti popolazioni. Viceversa, un approccio che utilizzi criteri più restrittivi, eliminando per esempio di tutti i casi esposti a fattori di rischio (come quelli nutrizionali, socioeconomici e ambientali) che sono considerati in grado di includere sulla crescita fetale, costituisce la base per ottenere uno standard che annulli le differenze tra le diverse popolazioni, e potrebbe fornire quindi dei risultati universali come nel progetto IG-21.

Considerando l'importanza di diagnosticare i feti SGA, per poterli poi monitorare e anticipare il timing della loro nascita, diversi studi hanno mostrato la validità delle curve in utilizzo, nazionali o multietniche, nella diagnosi di restrizione di crescita, e l'efficacia dell'ecografia nella valutazione prenatale dei feti SGA.

Alcuni autori hanno suggerito l'utilizzo di curve di crescita customizzate, oggi sempre più in utilizzo, che prendano in considerazione le caratteristiche materne (altezza, peso, parità, etnia) e le integrino con le formule già validate.(13)

Appare quindi evidente come uno dei maggiori obiettivi della medicina materno-fetale contemporanea sia migliorare l'accuratezza nella diagnosi dei feti SGA; che appare tutt'ora troppo bassa, e uniformare i criteri di definizione e le soglie utilizzate per identificare i feti a rischio di outcome ostetrico e perinatale sfavorevole.

2c. Il progetto Intergrowth-21

Nel 1994 l'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) ha raccomandato l'utilizzo di standard internazionali per la valutazione della crescita. In base a queste raccomandazioni l'OMS ha dunque prodotto uno standard di crescita post-natale, dalla nascita a 5 anni di età, pubblicato nel 2006, che costituisce al giorno d'oggi uno strumento da utilizzare universalmente. Per quanto invece concerne i feti ed i neonati mancavano fino a quel momento standard internazionali sulla crescita fetale e sulle dimensioni neonatali. Proprio per questo l'Università di Oxford ha promosso il progetto multicentrico e multietnico INTERGROWTH-21st (IG-21), realizzato da aprile 2009 a marzo 2014 e finalizzato alla costruzione di uno standard antropometrico internazionale per feti e neonati. Gli standard fetali e neonatali sono stati pubblicati nel

settembre 2014. (14, 15) I centri che sono entrati a far parte dello studio sono:

Brasile: Pelotas

- Italia: Torino
- Cina: Beijing
- USA: Seattle Wa
- UK: Oxford
- Oman: Muskat
- India: Mahasashtra
- Kenia: Nairobi

Sono state identificate aree urbane o regionali che fossero dei Centri di riferimento, in particolare in base al numero dei parti all'anno. Le donne selezionate, virtualmente "perfette" in quanto prive di patologie o comunque di fattori di rischio per la gravidanza, dovevano essere seguite durante tutta la gestazione presso questi centri o in altri ospedali simili ma all'interno della stessa regione. Gli Ospedali coinvolti dovevano essere localizzati in aree geografiche ad altezze inferiori di 1600m rispetto al livello del mare e con valori bassi di inquinamento e radiazioni. Secondo un approccio analogo a quello che ha prodotto i precedenti standard realizzati dall'OMS, la selezione delle popolazioni è stata eseguita secondo criteri di inclusione molto restrittivi finalizzati a ottenere "una popolazione sana di riferimento" esente il più possibile da fattori di rischio considerati in grado di influenzare la crescita del feto. Le pazienti venivano reclutate prima della 14° settimana di gravidanza (secondo l'epoca definita dalla data della loro ultima mestruazione) ed esaminate regolarmente con controlli ecografici seriati.

Le pazienti selezionate venivano sottoposte alle seguenti procedure

1. Datazione ecografica nel primo trimestre: tra la 9+0 e la 13+6 settimana veniva confermata la presenza di una gravidanza singola e intrauterina; veniva misurata la lunghezza cranio caudale fetale (CRL o crown-rump length) per confermare l'epoca gestazionale in relazione alla epoca di ultima mestruazione secondo le direttive standardizzate a priori
2. Monitoraggio biometrico nel secondo trimestre: a partire dalla 14' settimana di gravidanza le pazienti venivano monitorate ogni 5 settimane fino al parto ma non oltre la 42' settimana. Durante ogni visita venivano misurati i seguenti parametri tre volte da tre operatori diversi

come descritto nel report sulle procedure utilizzate:

- BPD- diametro biparietale
- OFD- diametro occipitofrontale
- HC- circonferenza cranica
- APAD- diametro addominale antero-posteriore
- TAD- diametro addominale trasverso
- AC-circonferenza addominale
- FL- lunghezza del femore

In aggiunta venivano valutate la quantità di liquido amniotico (secondo la misurazione di AFI- amniotic fluid index), la presentazione del feto e la localizzazione placentare.

Gli Ospedali partecipanti per eseguire queste valutazioni hanno adottato metodi standardizzati ed omogenei. Per ottenere uniformità nello studio longitudinale di crescita fetale è stato usato lo stesso ecografo in tutti i centri, è stata sviluppata una metodologia standard per studiare le misure del feto e sono stati reclutati ecografisti accreditati a livello locale che sono poi inoltre stati sottoposti a una formazione standardizzata e a controlli di qualità seriatim durante tutto il loro lavoro.

Per la costruzione degli standard longitudinali di crescita fetale sono state reclutate in tutto, a partire da queste 8 aree geografiche interessate, 4607 gravide con gravidanza singola. Gli standard trasversali antropometrici neonatali sono stati invece costruiti utilizzando una popolazione totale di 20.486 nati da gravidanza singola e sani di età gestazionale compresa tra la 33esima e la 43esima settimana.

Gli aspetti metodologici e concettuali del progetto sono stati descritti in un supplemento del British Journal of Obstetrics and Gynecology nel 2013 (16) in cui vengono presentati il 3°, 10°, 50°, 90° e 97° centile delle principali variabili antropometriche fetali e neonatali utilizzate abitualmente nella pratica clinica.

Uno dei risultati più rilevanti dello studio è stato che le differenze tra le curve di crescita dei diversi Paesi erano minime e quindi trascurabili; la variabilità andava dall' 1,9% al 3,5%, molto simile a quella del 3% che la WHO aveva precedentemente riscontrate nelle curve di crescita dei bambini tra 0 e 5 anni ed inferiore alla variabilità osservata tra individui

dello stesso centro. Gli autori hanno quindi suggerito che si potesse utilizzare uno standard universale per valutare la crescita fetale.

3. OBIETTIVI DEGLI STUDI

La diagnosi dei feti affetti da restrizione di crescita è un punto centrale della medicina materno-fetale contemporanea. Lo scopo di questi lavori è stato quello di valutare l'efficacia delle curve Intergrowth-21 nella diagnosi della restrizione di crescita in utero. Il nostro lavoro si è articolato in due progetti:

I studio

L'obiettivo del primo studio è stato quello di comparare l'accuratezza delle curve biometriche della CA secondo Intergrowth-21 e secondo SIEOG (17) nella diagnosi di ritardo di crescita intrauterino in una popolazione a rischio.

II studio

Lo scopo del secondo studio è stato quello di confrontare l'accuratezza nella diagnosi di restrizione di crescita tra i seguenti metodi: z-scores della CA secondo Intergrowth-21, peso fetale stimato secondo le curve di crescita neonatali Intergrowth-21, peso fetale stimato secondo le curve di crescita prenatali Intergrowth-21 e Hadlock.

4. MATERIALE E METODI

4a. Disegno degli studi e criteri di inclusione

Sono state studiate retrospettivamente le pazienti con gravidanza singola che afferivano agli Ambulatori di gravidanza a rischio presso l'Unità operativa di Ostetricia e Medicina dell'Età Prenatale del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna e della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Padova nel periodo compreso tra il 2013 e il 2015. Sono state incluse nello studio le pazienti che erano state valutate con controlli ecografici seriati presso gli ambulatori di entrambe le cliniche per la presenza di fattori di rischio per restrizione della crescita fetale; sono state escluse le donne che hanno partorito presso altre sedi.

In considerazione delle caratteristiche dello studio (audit clinico retrospettivo di pazienti anonimizzate finalizzato al miglioramento della qualità) non è stato necessario coinvolgere il Comitato Etico Ospedaliero.

I criteri di inclusione comprendevano:

- Gravidanza singola
- Ipertensione gestazionale o cronica
- Rilievo di Doppler utero-placentare alterato durante l'ecografia morfologica.
- Pregresso feto nato con peso inferiore al 10° percentile
- Altre patologie materne associate a rischio di basso peso alla nascita
- Riscontro presso Centro di I livello di feto piccolo per l'epoca.

Sono invece state escluse le pazienti con:

- età inferiore ai 18 anni
- malformazioni fetali
- gravidanze gemellari
- parto in altre strutture.

4b. Raccolta dei dati:

I dati delle pazienti e dei neonati sono stati ottenuti dagli archivi elettronici dei due ospedali coinvolti.

I studio:

Per ogni ecografia è stato considerato il valore della misurazione della CA, che è stato confrontato con il valore della CA per quell'epoca secondo le curve

Intergrowth-21 e con il valore della CA per quell'epoca secondo le curve SIEOG (17). Questi valori sono stati espressi in z-scores. In considerazione della natura evolutiva della restrizione di crescita intrauterina, le analisi sono state stratificate in questi diversi periodi di epoche gestazionali: 24-27 settimane, 28-31 settimane, 32-35 settimane, ≥ 36 settimane. Quando per una paziente sono state registrate più misurazioni della CA all'interno dello stesso periodo è stata considerata la prima. Abbiamo poi valutato diverse soglie per la diagnosi di nato piccolo per l'epoca: 10', 5' e 3' percentile. Per quanto concerne i nati prima della 33' settimana, questi sono stati considerati piccoli per l'epoca non se il peso alla nascita era inferiore ad un dato percentile per l'epoca gestazionale ma se erano presenti alterazioni dei Doppler fetali.

II studio:

Per ogni ecografia è stato considerato lo z-score della CA calcolato secondo le curve Intergrowth-21 mentre il peso stimato fetale è stato calcolato usando le formule di Hadlock (18, 19) e di IG-21 (20).

Abbiamo considerato i neonati “nati piccoli per l'epoca gestazionale” quelli il cui peso alla nascita era inferiore al 10' percentile per l'epoca secondo gli standard neonatali IG-21 (14).

Abbiamo confrontato tre metodi per la diagnosi prenatale di “nato piccolo per l'epoca gestazionale”:

- z-scores della CA secondo IG-21 (15)
- peso fetale stimato calcolato secondo la formula di IG-21 (20) ed interpretato secondo gli standard del peso neonatale (post-natale) secondo IG-21 (21)
- peso fetale stimato calcolato secondo la formula di Hadlock e interpretato secondo gli standard pre-natali di Hadlock (18, 19) e di IG-21 (20).

Abbiamo eseguito le analisi su diversi sottogruppi divisi in base al percentile (<10', <5' e <3') ed in diversi range di epoca gestazionale (24-27 settimane, 28-33 settimane e 34-36 settimane).

4c. Analisi Statistica:

I studio:

L'analisi statistica è stata eseguita con il programma R (versione 3.4.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.Rproject.org/>).

La normalità della distribuzione è stata verificata con il test non parametrico di Kolmogorov-Smirnoff. I dati sono stati presentati come media, deviazione standard, mediana, range interquartile (IQR), percentuali e valori assoluti. L'accuratezza diagnostica dei diversi parametri considerati è stata valutata costruendo e confrontando curve ROC con un intervallo di confidenza del 95, per valutare l'accuratezza delle diverse curve di crescita della CA nella diagnosi di feto piccolo per l'epoca alla nascita e le abbiamo confrontate. Il livello di significatività è stato corretto con la correzione di Bonferroni a 0.0167 (ovvero 0.05 diviso per 3).

II studio:

L'analisi statistica è stata eseguita con il programma R (versione 3.4.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.Rproject.org/>). E' stato considerato significativo il valore di $p < 0.05$. La normalità della distribuzione è stata verificata con il test non parametrico di Kolmogorov-Smirnoff. I dati sono stati presentati come media, deviazione standard, mediana, range interquartile (IQR), percentuali e valori assoluti. Abbiamo utilizzato ove opportuni i seguenti test: per variabili categoriche Fisher o Chi-Quadro, per variabili continue il test T di Student o Wilcoxon. Per studiare l'accuratezza della biometria fetale abbiamo costruito delle curve ROC con relativi intervalli di confidenza 95% e test di De Long.

5 - RISULTATI

I studio

Sono stati analizzati i dati relativi a 428 pazienti con gravidanza singola che sono state sottoposte a un totale di 873 esami ecografici presso gli Ambulatori dei Centri coinvolti. Le gravide sono state riferite ai nostri centri per i seguenti motivi: ipertensione gestazionale o pre-gestazionale, pregresso nato piccolo per l'epoca gestazionale, trombofilia materna, rilievo di Doppler utero-placentare alterato all'esame morfologico del secondo trimestre, sospetto di restrizione di crescita fetale durante esami clinici o ecografici eseguiti in centri di I livello. Nella Tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche delle pazienti esaminate. In totale le pazienti erano 278, di cui il 65% erano italiane.

Tabella 1. Caratteristiche ostetriche della popolazione studiata

Peso alla nascita: mediana (range interquartile), gr	2,816 (762.6)
Epoca gestazionale al parto: mediana (range interquartile), settimane	37.7 (2)
Taglio cesareo	217 (51.7%)
pH dell'arteria ombelicale alla nascita < 7.20	92 (21.9%)
Peso neonatale <10' percentile	80 (19%)
Peso neonatale <5' percentile	39 (9.3%)
Peso neonatale <3' percentile	26 (6.2%)
Trasferimento in Terapia Intensiva Neonatale	42 (10.2%)

Nella Tabella 2 sono elencate le etnie di tutte le pazienti.

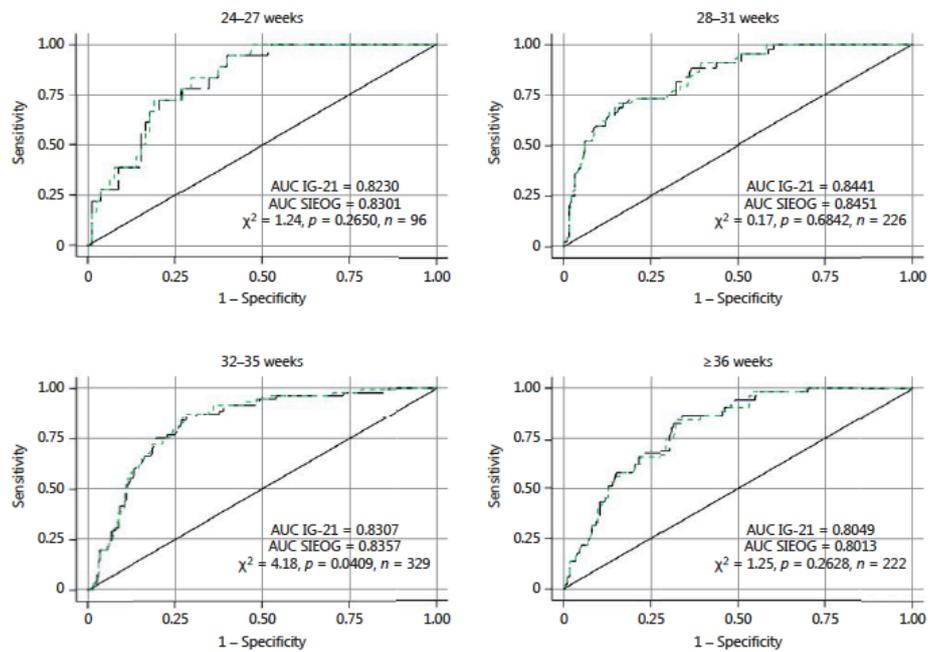
Tabella 2. Origini geografiche delle pazienti incluse nello studio.

Origine	casi
Italia	278 (64.9%)
Nord Africa	58 (13.5%)
Est Europa	36 (8.4%)
Sud Asiatico	21 (4.9%)
Est Asiatico	18 (4.2%)
America Latina	17 (3.9%)

Per quanto riguarda i neonati, il 19, 9.3 e 6.2% di essi aveva un peso neonatale rispettivamente inferiore al 10', 5' e 3' percentile per l'epoca. Le

curve ROC degli z-scores della CA secondo IG-21 e SIEOG sono risultate comparabili nella predizione dei feti nati piccoli per l'epoca per tutte le soglie considerate (10', 5' e 3' percentile) e in tutti gli intervalli di epoche gestazionali studiati (Figura 1, Tabella 3).

Figura 1. Curve ROC degli z-scores della CA secondo le curve IG-21 e SIEOG nella predizione di peso neonatale < 10' percentile in nati > 33' settimana o prima in caso di Doppler ombelicale alterato



La differenza tra le diverse AUC non sono risultate statisticamente significative, con valori che vanno da 0.8013 a 0.8931. In conclusione, in una popolazione mista che comprende pazienti italiane e non, gli z-scores della CA secondo IG-21 e secondo SIEOG non hanno una performance diagnostica differente. (Tabella 3).

Tabella 3. Area sotto la curva ROC (AUC-ROC) degli z-scores della CA secondo IG-21 e SIEOG a diverse epoche gestazionali nella predizione di feto piccolo per l'epoca gestazionale.

Percentile del peso neonatale	sett	Tutte le pazienti				Pazienti Italiane				Pazienti non italiane			
		casi	IG-21 AUC-ROC	SIEOG AUC-ROC	p	casi	IG-21 AUC-ROC	SIEOG AUC-ROC	p	casi	IG-21 AUC-ROC	SIEOG AUC-ROC	p
< 10'	24-27	96	0.8230	0.8301	0.2650	62	0.7917	0.7963	0.6054	34	0.8810	0.8929	0.2868
	28-31	226	0.8441	0.8451	0.6842	157	0.8567	0.8554	0.6750	69	0.7787	0.7807	0.6185
	32-35	329	0.8307	0.8357	0.0409	214	0.8521	0.8559	0.1772	115	0.787	0.7926	0.4317
	> 35	222	0.8049	0.8013	0.2628	142	0.8075	0.8076	0.8499	80	0.8002	0.7918	0.1434
< 5'	24-27	96	0.8605	0.8512	0.4068	62	0.8542	0.8428	0.5503	34	0.8374	0.8265	0.8870
	28-31	226	0.8934	0.8918	0.5113	157	0.9017	0.8083	0.1785	69	0.8219	0.8188	0.4795
	32-35	329	0.8727	0.8733	0.8530	214	0.8890	0.8808	0.8192	115	0.8274	0.8265	0.8870
	> 35	222	0.8348	0.8348	1.000	142	0.8034	0.8013	0.7168	80	0.8580	0.5728	0.4008
< 3'	24-27	96	0.8563	0.8471	0.4068	62	0.8300	0.8260	0.5454	34	0.8817	0.8817	1.000
	28-31	227	0.8931	0.8915	0.5113	157	0.9008	0.8971	0.2301	9	0.8615	0.8615	1.000
	32-35	331	0.8736	0.8742	0.8430	214	0.9021	0.9015	0.8006	115	0.7997	0.7997	1.000
	> 35	222	0.8348	0.8348	1.000	142	0.7924	0.7943	0.8330	80	0.9587	0.9567	1.000

Gli indici diagnostici degli z-scores della CA secondo IG-21 nella predizione dei nati di peso < 10' percentile per l'epoca (o nati con alterazioni flussimetriche prima della 33' settimana) sono riassunti nella Tabella 4.

Le due curve della CA di SIEOG e di IG-21 sono simili ma non identiche, come si nota dalla Figura 2.

Figura 2. Confronto tra le curve della CA SIEOG e IG-21 (medie e -2 z-scores)

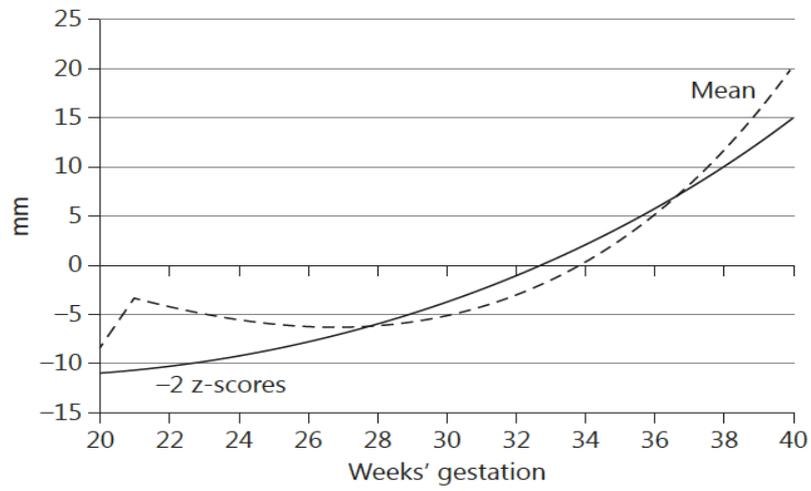


Tabella 4. Indici diagnostici della CA secondo IG-21 per la predizione di nati con peso <10' percentile per l'epoca gestazionale dopo la 33' settimana o nati < 33' settimana con Doppler ombelicale anormale.

Settimana gestazionale	z—score CA	Veri Positivi, %	Falsi positivi, %	Valore Predittivo Positivo %	Valore Predittivo Negativo %
24-27	0	72%	27%	38%	92%
	-0,6	39%	13%	41%	86%
	-1,28	28%	4%	62%	85%
	-1,65	17%	1%	75%	84%
28-31	0	84%	35%	37%	94%
	-0,6	66%	15%	52%	91%
	-1,28	52%	7%	66%	89%
	-1,65	39%	5%	65%	86%
32-35	0	92%	40%	36%	97%
	-0,6	77%	23%	55%	93%
	-1,28	41%	9%	53%	86%
	-1,65	25%	6%	48%	83%
> 35	0	94%	52%	35%	96%
	-0,6	82%	32%	43%	93%
	-1,28	49%	13%	53%	85%
	-1,65	22%	5%	55%	80%

Sono state incluse nelle nostre analisi 406 gravidanze singole da cui abbiamo ricavato 995 ecografie eseguite tra la 24' e la 36' settimana gestazionale. Tra le pazienti inserite nello studio, 93 (22.91% della popolazione in studio) hanno partorito un nato piccolo per l'epoca gestazionale <10' percentile e 35 (8.62%) di esse hanno partorito un nato di peso < 3' percentile per l'epoca. Le nostre pazienti avevano un'età media di 34 anni (IQR 30-38), 26 kg/m² mediana del BMI (IQR 23-29) e l'epoca gestazionale al parto era di 38 settimane (mediana) con IQR 37-39. I neonati erano di sesso maschile nel 47.54% dei casi. Il 60.59% delle pazienti era alla loro prima gravidanza. Nella tabella 5 sono riportate le accuratezze dei diversi metodi di diagnosi di nato piccolo per l'epoca.

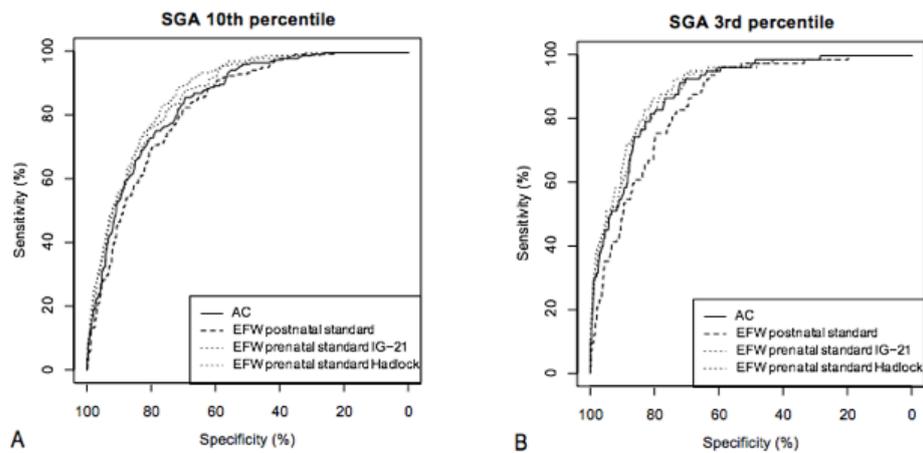
Tabella 5. Analisi dell'accuratezza nella predizione di nati piccoli per l'epoca gestazionale.

Percentile del peso neonatale	Variabile	AUC ROC (95% CI)	Valore p		
			CA	PFS (curve postnatali IG-21)	PFS (curve prenatali IG-21)
<10	CA	84.91 (82.33-87.49)	-		
	PFS (curve postnatali)	83.07 (80.37-85.77)	<0.05	-	
	PFS (curve prenatali IG-21)	86.52 (84.15-88.90)	<0.05	<0.05	-
	PFS (curve prenatali Hadlock)	87.27 (84.96-89.58)	<0.05	<0.05	0.190
<3	CA	88.81 (85.67-91.96)	-		
	PFS (curve postnatali)	86.78 (83.25-90.31)	<0.05	-	
	PFS (curve prenatali IG-21)	89.85 (86.77-92.93)	<0.05	<0.05	-
	PFS (curve prenatali Hadlock)	89.51 (86.35-92.66)	0.344	<0.05	0.562

Abbiamo riscontrato che gli standard prenatali di Intergrowth-21 e di Hadlock avevano una performance simile e significativamente migliore degli standard post-natali (sia CA che peso stimato). Le curve prenatali di IG-21 per il peso fetale stimato si sono dimostrate più accurate nell'identificazione di nati <10 e <3' percentile per l'epoca rispetto sia alle curve post-natali sia alla CA. Le curve del peso fetale stimato ecograficamente secondo Hadlock si sono rivelate più accurate delle curve della CA nell'identificazione dei nati piccoli

per l'epoca <10' percentile mentre non vi era una rilevante differenza quando abbiamo considerato piccoli i nati di peso < 3' percentile. (Figura 3).

Figura 3. Curve ROC sull'accuratezza dei diversi parametri considerati nella diagnosi di nato piccolo per l'epoca gestazionale di peso < 10' percentile (A) e di peso < 3' percentile (B).



L'accuratezza nella diagnosi di nato piccolo per l'epoca gestazionale stratificando per epoca gestazionale è riassunta nella Tabella 6. Le curve per la stima del peso fetale di Hadlock e IG-21 sono comparabili o migliori rispetto agli altri metodi biometrici in ogni finestra di epoca gestazionale a cui è stata effettuata l'ecografia.

Tabella 6. Analisi dell'accuratezza nella predizione di nato piccolo per l'epoca gestazionale, stratificata per diversi gruppi di epoca gestazionale a cui è stata eseguita l'ecografia. I valori p si riferiscono al test di De Long.

Percentile del peso neonatale (epoca gestazionale)	Variabile	AUC ROC (95% CI)	p value		
			CA	PFS (curve postnatali)	PFS (curve prenatali IG-21)
< 10 th (24-27 wks)	CA	86.91 (79.91-93.91)	-		
	PFS (curve postnatali)	89.4 (82.94-95.8)	0.970	-	
	PFS (curve prenatali IG-21)	88.15(81.56-94.7)	0.191	0.312	-
	PFS (curve prenatali Hadlock)	89.7 (C 83.46-95.9)	0.127	<0.05	0.262
< 3 rd (24-27 wks)	CA	90.7 (81.09-100)	-		
	PFS (curve postnatali)	90.98 (C 80.17-100)	0.829	-	
	PFS (curve prenatali IG-21)	92.09 (82.41-100)	0.256	0.319	-
	PFS (curve prenatali Hadlock)	91.86% (81.5-100)	0.489	0.426	0.829
< 10 th (28-33 wks)	CA	85.14 (81.52-88.75)	-		
	PFS (curve postnatali)	87.13 (83.87-90.38)	0.257	-	
	PFS (curve prenatali IG-21)	87.13 (83.87-90.38)	<0.05	<0.05	-
	PFS (curve prenatali Hadlock)	88.68 (85.66-91.69)	<0.05	<0.05	<0.05
< 3 rd (28-33 wks)	CA	89.87 (85.99-93.75)	-		
	PFS (curve postnatali)	89.08 (84.77-93.39)	0.350	-	
	PFS (curve prenatali IG-21)	90.92 (87.13-94.72)	0.077	<0.05	-
	PFS (curve prenatali Hadlock)	90.67 (86.81-94.53)	0.447	0.173	0.769
< 10 th (34-36 wks)	CA	84.49 (80.33-88.64)	-		
	PFS (curve postnatali)	85.11 (81.18-89.04)	0.362	-	
	PFS (curve prenatali IG-21)	85.5 (81.6-89.46)	0.082	0.363	-
	PFS (curve prenatali Hadlock)	84.75 (80.62-88.88)	0.841	0.763	0.449
< 3 rd (34-36 wks)	CA	84.49(80.33-88.64)	-		
	PFS (curve postnatali)	85.11 (81.18-89.04)	0.751	-	
	PFS (curve prenatali IG-21)	85.53 (81.6-89.46)	0.372	0.322	-
	PFS (curve prenatali Hadlock)	84.75 (80.62-88.88)	0.828	0.711	0.795

6. DISCUSSIONE

6a. Risultati principali

I studio

Secondo i nostri dati, l'accuratezza diagnostica delle curve della CA della SIEOG e quelle di IG-21 è simile e quindi, dal punto di vista clinico, le due curve sono virtualmente interscambiabili. Le curve della CA della SIEOG funzionano come quelle di IG-21 in una popolazione mista di pazienti ad alto rischio, italiane e non.

II studio

I nostri risultati confermano che l'accuratezza nella diagnosi di restrizione di crescita migliora se si confrontano i parametri rilevati ecograficamente durante le misurazioni biometriche prenatali con standard prenatali anziché con curve ottenute da neonati della medesima epoca gestazionale. Le curve del peso stimato ecograficamente in epoca prenatale secondo IG-21 e quelle di Hadlock sono risultate entrambe migliori delle curve postnatali nella identificazione dei feti affetti da restrizione di crescita. Probabilmente questo conferma l'ipotesi che i dati derivati da nati prematuri sottostimano le dimensioni dei feti della stessa epoca gestazionale e in questo modo la diagnosi di restrizione di crescita viene inficiata.(22) Inoltre, le curve prenatali si sono rivelate più accurate della misurazione della CA in tutti i sottogruppi di epoche gestazionali. Questo contrasta in parte precedenti pubblicazioni in cui viene suggerita una simile performance della CA e del peso fetale stimato ecograficamente. (23) La stratificazione della accuratezza diagnostica in diverse epoche gestazionali ha dimostrato che le performance di diversi metodi erano comparabili, con differenze minime, soprattutto legate al modesto campione numerico della nostra popolazione in ogni sottogruppo. In conclusione, la combinazione della formula per calcolare il peso stimato ecograficamente a partire dai parametri misurati e gli standard proposti da IG-21 erano accurati tanto quanto gli altri metodi in tutti i sottogruppi di epoca gestazionale.

Sintesi:

- l'accuratezza diagnostica delle curve della CA della SIEOG e quelle di IG-21 è simile e quindi, dal punto di vista clinico, le due curve sono virtualmente interscambiabili in una popolazione a rischio di ritardo di crescita;
- le curve prenatali, sia Hadlock sia IG-21, sono più accurate delle curve postnatali IG-21 nella predizione dei nati piccoli per l'epoca gestazionale;

- il peso stimato ecograficamente secondo la formula di Hadlock è più accurato nella diagnosi di restrizione di crescita rispetto alla sola misurazione della CA.

6b. Punti di forza e limiti degli studi:

Primo studio:

Il punto di forza principale del nostro primo studio è che si tratta del primo lavoro in cui vengono testate clinicamente per la diagnosi di restrizione di crescita le curve della CA secondo IG-21 con quelle secondo SIEOG, in una popolazione a rischio composta da pazienti italiane e straniere. Chiaramente il limite principale è quello che condividiamo sugli altri studi simili presenti in letteratura, ovvero la incertezza nella definizione di nato piccolo per l'epoca gestazionale, che utilizziamo come Gold Standard per confermare la diagnosi prenatale di ritardo di crescita intrauterino. Abbiamo utilizzato l'approccio di IG-21 "one size fit all", che ha fornito evidenze che nelle gravidanze a basso rischio la crescita del feto non dipende dall'etnia della madre. (15, 24)

Ad ogni modo, numerosi studi suggeriscono che sarebbe più opportuno l'utilizzo delle curve customizzate, dato che queste tengono in considerazione l'etnia e altri fattori legati ai genitori del feto.(25-28)

Su questo punto il panorama scientifico si divide ed è in corso un dibattito (13, 29-33) che probabilmente non si risolverà a breve e al quale il nostro studio non fornisce un contributo particolare.

Secondo studio

Questo secondo studio è il primo in cui viene investigata direttamente il valore aggiunto dell'utilizzo di standard prenatali per la diagnosi di restrizione di crescita rispetto agli standard postnatali in una popolazione a rischio di ritardo di crescita. Anche per questo studio il limite principale è la mancanza di un consenso universale sulla diagnosi di nato piccolo per l'epoca. Abbiamo utilizzato l'approccio proposto da IG-21 che consiste nell'utilizzo, per le gravidanze fisiologiche, di uno standard universale applicabile a tutte le etnie per valutare la crescita fetale.

Questo approccio si è dimostrato vantaggioso in modo statisticamente significativo quando comparato agli altri metodi di diagnosi prenatale di restrizione di crescita. La superiorità dell'approccio di IG-21 rispetto alle curve customizzate nella pratica clinica resta ancora da verificare.

6c. Implicazioni cliniche

I studio:

I nostri lavori supportano il concetto che uno standard di riferimento univesale potrebbe essere utilizzato nella pratica clinica per valutare la crescita fetale. Questi risultati sono validi in diverse etnie, essendo la nostra popolazione una popolazione mista non sono comporta da pazienti italiane. Questo è certamente un rilievo importante in Paesi come l'Italia, dove l'afferenza di immigrati provenienti da altri stati e nazioni è consistente. Inoltre queste persone provengono spesso da Paesi poveri e sottosviluppati e conseguentemente vivono in un basso stato socio-economico-culturale, che sappiamo essere associato ad un più alto tasso di complicanze ostetriche. Considerando il trend di incremento di queste immigrazioni questo tipo di pazienti rappresenterà una porzione sempre maggiore delle pazienti afferenti ai nostri centri, dato che già allo stato attuale un terzo delle pazienti dei nostri studi non erano di origine italiana.

I nostri risultati confermano inoltre il fatto che la predizione della restrizione di crescita in utero non è affatto semplice e ha un considerevole tasso di falsi positivi. Le misurazioni eseguite in utero correlano con il peso fetale ma non in modo perfetto. La restrizione di crescita è un fenomeno progressivo e dunque ha anche un tempo di insorgenza molto variabile. In generale, bisogna accettare di “etichettare” erroneamente un numero cospicuo di feti normali come “piccoli per l'epoca” per poter identificare un numero piccolo di feti veramente affetti da restrizione di crescita. Diverse autorità considerano un feto piccolo per l'epoca gestazionale quando la sua CA misurata ecograficamente in epoca prenatale è inferiore al 10' percentile per l'epoca gestazionale (oppure -1.28 z-scores). I nostri risultati suggeriscono che questa soglia non sia adeguata, in particolar modo se utilizzata in una popolazione a rischio. Per ognuno degli intervalli di epoca gestazionale che abbiamo studiato, la sensibilità nella predizione di un peso alla nascita < 10' percentile era al massimo del 50% e, dopo la 32' settimana, quando è ancora più importante una diagnosi accurata di questa condizione, il valore predittivo positivo è risultato essere soltanto nel range del 50%. Abbiamo fornito dati che possono essere usati per stratificare la probabilità di un feto di essere piccolo in una popolazione ad alto rischio di ritardo di crescita. Come ci aspettavamo, in epoche gestazionali più precoci l'accuratezza della misurazione della CA nella predizione di restrizione di crescita era inferiore. Probabilmente

questo deriva dalla natura evolutiva del ritardo di crescita e in queste epoche la misurazione della CA di un feto piccolo non è ancora molto diversa da quella di un feto normopeso. Vale la pena notare che dalla 32^a settimana uno z-score di CA > 0 secondo IG-21 praticamente esclude che quel feto alla nascita avrà un peso neonatale < 10^o percentile.

II studio:

L'identificazione prenatale dei nati piccoli per l'epoca di gravidanza è decisamente imprecisa. (9, 23, 34) E' stato precedentemente segnalato che la diagnosi di feto piccolo per l'epoca gestazionale dovrebbe essere clinica e che dovrebbe tenere in considerazione una combinazione di diversi variabili biometriche e biofisiche. (20) Ciò nonostante, nella nostra esperienza l'utilizzo di uno standard prenatale è stato il metodo più efficace nella identificazione dei feti piccoli per l'epoca gestazionale all'interno di una popolazione ad alto rischio. In pratica abbiamo dimostrato che le curve prenatali sono migliori di quelle postnatali ma non abbiamo riscontrato una consistente differenza tra le curve prenatali di Hadlock e di IG-21 nella predizione dei feti piccoli. Ne consegue dunque è possibile utilizzare le curve di Hadlock o di quelle di IG-21 a seconda della preferenza dell'operatore. Sottolineiamo comunque che le curve proposte da IG-21 hanno l'importante vantaggio di essere disponibili a tutti gratuitamente (<https://intergrowth21.tghn.org/>) e di appartenere ad un progetto che comprende standards sia postnatali che prenatali.

6d. Conclusioni

- Per quanto riguarda l'utilizzo della misurazione della CA per l'identificazione dei feti affetti da ritardo di crescita, le curve SIEOG e IG-21 sono interscambiabili perché ugualmente valide quando utilizzate in una popolazione a rischio;
- E' più conveniente utilizzare la stima ecografica del peso fetale piuttosto che la sola misurazione della CA per identificare i feti con restrizione di crescita intrauterina;
- E' preferibile confrontare le misurazioni ecografiche effettuate per il calcolo del peso fetale con degli standard prenatali (Hadlock o IG-21) piuttosto che fare riferimento a standard postnatali IG-21.

Ulteriori studi sono necessari, preferibilmente randomizzati o almeno prospettici, per validare i nostri risultati e per verificare se sia più opportuno utilizzare standard universali o curve customizzate.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(2):257-65.
2. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1344S-52S.
3. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(6 Suppl):588S-95S.
4. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311(6998):171-4.
5. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1122-33.
6. Blue NR, Beddow ME, Savabi M, Katukuri VR, Mozurkewich EL, Chao CR. A Comparison of Methods for the Diagnosis of Fetal Growth Restriction Between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2018;131(5):835-41.
7. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1234-8.
8. Williams M, Turner S, Butler E, Gardosi J. Fetal growth surveillance - Current guidelines, practices and challenges. *Ultrasound.* 2018;26(2):69-79.
9. Bellussi F, Cataneo I, Visentin S, Simonazzi G, Lenzi J, Fantini MP, et al. Clinical Validation of the INTERGROWTH-21st Standards of Fetal Abdominal Circumference for the Prediction of Small-for-Gestational-Age Neonates in Italy. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42(3):198-203.
10. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet.* 2015;386(10008):2089-97.
11. Souka AP, Papastefanou I, Pilalis A, Michalitsi V, Panagopoulos P, Kassanos D. Performance of the ultrasound examination in the early and late third trimester for the prediction of birth weight deviations. *Prenat Diagn.* 2013;33(10):915-20.
12. Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminiski M, Goffinet F, Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study. *BJOG.* 2015;122(4):518-27.
13. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):28 e1-8.
14. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):857-68.
15. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):869-79.
16. Papageorghiou AT, Sarris I, Ioannou C, Todros T, Carvalho M, Pilu G, et al. Ultrasound methodology used to construct the fetal growth standards in the INTERGROWTH-21st Project. *Bjog.* 2013;120 Suppl 2:27-32, v.
17. Paladini D, Rustico M, Viora E, Giani U, Bruzzese D, Campogrande M, et al. Fetal size charts for the Italian population. Normative curves of head, abdomen and long bones. *Prenat Diagn.* 2005;25(6):456-64.
18. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991;181(1):129-33.
19. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333-7.
20. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):478-86.
21. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH, et al. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet.* 2016;387(10021):844-5.

22. Marsal K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr.* 1996;85(7):843-8.
23. David C, Tagliavini G, Pilu G, Rudenholz A, Bovicelli L. Receiver-operator characteristic curves for the ultrasonographic prediction of small-for-gestational-age fetuses in low-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(3):1037-42.
24. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290 e1-6.
25. Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJD, McCowan LME. INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(4):509 e1- e7.
26. de Jong CL, Gardosi J, Dekker GA, Colenbrander GJ, van Geijn HP. Application of a customised birthweight standard in the assessment of perinatal outcome in a high risk population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(5):531-5.
27. Sciscione AC, Gorman R, Callan NA. Adjustment of birth weight standards for maternal and infant characteristics improves the prediction of outcome in the small-for-gestational-age infant. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(3 Pt 1):544-7.
28. Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S609-S18.
29. Poljak B, Agarwal U, Jackson R, Alfrevic Z, Sharp A. Diagnostic accuracy of individual antenatal tools for prediction of small-for-gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):493-9.
30. Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, Salomon LJ, Langer A, Victora C, et al. Monitoring human growth and development: a continuum from the womb to the classroom. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):494-9.
31. Grobman WA, Lai Y, Rouse DJ, Spong CY, Varner MW, Mercer BM, et al. The association of cerebral palsy and death with small-for-gestational-age birthweight in preterm neonates by individualized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(4):340 e1-5.
32. Hemming K, Hutton JL, Bonellie S. A comparison of customized and population-based birthweight standards: the influence of gestational age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(1):41-5.
33. Zhang X, Platt RW, Cnattingius S, Joseph KS, Kramer MS. The use of customised versus population-based birthweight standards in predicting perinatal mortality. *Bjog.* 2007;114(4):474-7.
34. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(6):CD001451.