



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO

GISCoR
Gruppo
Italiano
Screening
Collettivo

ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Come scegliere tra diversi FIT: verso uno Statement GISCoR

Basilio Ubaldo Passamonti & Morena Malaspina
Az. USL Umbria 1 - Via XIV settembre, 75 – 06124 Perugia (Italia)
Laboratorio Unico di Screening



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO



ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Firenze 1 Febbraio 2013

Test I°livello

- Review bibliografica
Relazione sull'attività di revisione sistematica dei test immunochimici
Carlo Senore, Silvia Deandrea, Tiziana Rubeca, Emanuela Anghinoni
- Survey 2010-11 Manuel Zorzi, Rossella Corradini, Tiziana Rubeca
- Regole GISCoR per la scelta dei test FOBT
Basilio Passamonti, Morena Malaspina

Privacy

Comunicazione

Ticket



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO

GISCoR
Gruppo
Italiano
Screening
Colorettale

ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

I test immunochimici per la ricerca del sangue occulto nelle feci sono i test consigliati per i programmi di screening.

Fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. Young GP et al Am J Gastroenterol 97(10):2499-507, 2002

“...Immunochemical tests remove the difficulties created by diet and drug restrictions and are more amenable to standardized development and quality control.”



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO



ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Esistono in commercio diversi test immunochimici proposti dalle Aziende ai Laboratori di screening, ciascuno con le proprie caratteristiche di sensibilità, specificità e con il proprio cut-off: quali scegliere? Quali requisiti soddisfano le esigenze dello screening?

Name of the immunochemical test (n= 30)	Company
OC Micro	Eiken Chemical
Magstream 1000	Fujirebio
FOB-GOLD	Sentinel Ch., Beckman Coulter
RIDASCREEN Haemoglobin	R-Biopharm AG
RIDASCREEN Haemo-/Haptoglobin Complex	R-Biopharm AG
OC Hemodia	Eiken Chemical
Hemo Techt NS-PLUS	Alfresa Pharma
OC Light	Eiken Chemical
Hemascreen DEVEL-A-TAB	Immunostics Inc
HM Jack Extel Hemo-auto Latex	Kiowa Medex
OC sensor	Medical Systems

Units, Cut-off and Range

Product	Units used	Cut-off §	Range	Unit change?	
				Literature	Analyser
<i>Quantitative products</i>					
FOB Gold NG	ng Hb/mL	100 ng/mL	15-900 ng/mL	WEO Rec. - Yes	WEO Rec. - Yes
FOB-CHECK 2	ng Hb/mL buffer	25 ng/mL		No	No
HM-JACKarc	ng Hb/mL buffer	30 ng/mL	7-400	Yes	Yes
QuikRead	ng Hb/mL buffer	100 ng/mL	100-1,000	Yes	No
RIDASCREEN Hb	µg Hb/g faeces	2 µg/g	0.42-50	Already	Already
iFOB-turbidimetric	µg Hb/L	100 µg/L	20-1000	? 2012	Yes
<i>Qualitative products</i>					
Actim Fecal Blood	ng Hb/mL faeces	50 ng/mL	50-500,000 ng/mL	Yes	
	µg Hb/g faeces	25-50 µg/g			
DIMA FOB test	µg Hb/g faeces	2 µg/g	2-1,250	Already	N/A
	ng Hb/mL	40 ng/mL	40-500,000		
Easy-Card Occult Blood	ng Hb/mL	200 ng/mL	100-500,000 ng/mL	WEO Rec. - Yes	WEO Rec. - Yes
SureScreen	ng Hb/mL	50 ng/mL		No	No
SureScreen+Ferritin	ng Hb/mL	50 ng/mL		No	No
HEM-CHECK-2	ng Hb/mL	25 ng/mL	<2,000,000 ng/mL	No	No
Hema-screen SPECIFIC	ng Hb/mL	50 ng/mL		Already	Already
InSure	µg Hb/g faeces	50 ng/mL	50-30,000 µg/g	Already	Already
OC-Light	ng Hb/mL				
Rapid Response	ng Hb/mL faeces	50 ng/mL		Yes	Yes
<i>Described as both quantitative & qualitative</i>					
NS-Plus	ng Hb/mL buffer	100 ng/mL	20-1,200 ng/mL	Pending advice	Pending advice
OC-Sensor	ng Hb/mL buffer	100 ng/mL	50-1000 ng/mL	Yes	Yes

§ Fixed Cut-off / Recommended Cut-off

Sentinel



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO

GISCoR
Gruppo
Italiano
Screening
Colorettale

ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Nella scelta non si può prescindere dalla consapevolezza che esiste una differenza fondamentale tra test diagnostico e test di screening:

Test diagnostico: eseguito su soggetti che mostrano sintomi clinici, elevata sensibilità analitica per escludere la malattia sospettata.

Test di screening: applicato ad una popolazione apparentemente sana, elevata sensibilità clinica per evidenziare lesioni clinicamente rilevanti ed evitare approfondimenti inutili e costosi in persone sane risultate positive al test.



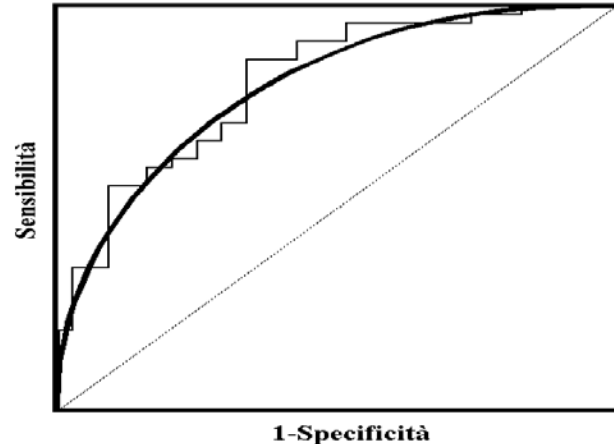
VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO

GISCoR
Gruppo
Italiano
Screening
Colorettale

ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Per i test quantitativi la classificazione dei positivi al test, nel gruppo dei malati, e dei negativi al test, in quello dei sani, è possibile stabilendo il valore di cut-off che rappresenta il limite di separazione tra “positività” e “negatività”; attraverso le curve ROC si può scegliere il cut-off che corrisponde al migliore compromesso fra Se e Sp , esso è rappresentato dal punto più vicino all’angolo superiore della curva.





VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO



ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Scegliere il cut-off del test in uno screening di popolazione: non si può tener conto solo dei corrispondenti valori di sensibilità e specificità perché parametri non esaurienti di un test di screening, spesso è necessario decidere quale dei due sia da privilegiare in funzione sia della prevalenza della malattia che delle conseguenze pratiche derivanti dai falsi positivi e falsi negativi.



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO



ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Vantaggio del test immunochimico: è possibile per ciascun test variare il cut-off così da modificare il numero di approfondimenti tenendo conto sia della disponibilità delle colonscopie che delle risorse a disposizione.

“When resources are limited and the prevalence of CRC in the population is expected to be below, one could consider increasing the cut-off value of the test and viceversa”.

LEO G. VAN ROSSUM,* ANNE F. VAN RIJN,‡ ROBERT J. LAHEIJ,* MARTIJN G. VAN OIJEN,* PAUL FOCKENS,‡ HAN H. VAN KRIEKEN, § ANDRE L. VERBEEK, JAN B. JANSEN,* and EVELIEN DEKKER *Gastroenterology* 2008



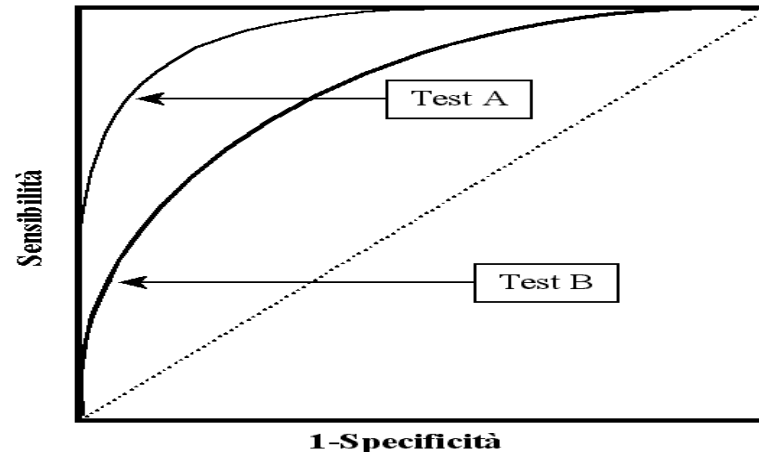
VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO

GISCoR
Gruppo
Italiano
Screening
Collettivo

ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

L'accuratezza dei test di screening non può essere comparata attraverso le aree sottese alle curve ROC: tale valutazione viene compiuta attribuendo ugual importanza alla Se e alla Sp mentre nello screening è necessario differenziare il peso da assegnare ai suddetti parametri.





VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO



ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Come valutare allora la validità di un test di screening?

Negli ultimi dieci anni sono stati pubblicati circa 30 studi che hanno confrontato le performances dei test immunochimici presenti sul mercato in termini di:

TP tasso di positività

DR detection rate per carcinomi e adenomi avanzati

VPP valore predittivo positivo per carcinomi e adenomi avanzati

SENSIBILITA' e SPECIFICITA'

(in tutti gli studi era presente almeno uno degli indicatori.)



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO



ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

NAME OF THE STUDY	NAME OF THE TEST	CUT OFF	POS	PPV (CRC)	PPV (AdA)	DR (CRC)	DR (AdA)
T. Rubeca 2012 (Int J Biol markers)	HM Jack Extel Hemo-auto Latex	28µg/g of stools	6,2	3,3	25,2	1,8	13,5
	OC Hemodia	100ng/mL	3,5	4,1	38,6	1,2	11,1
T. Rubeca 2006 (Int J Biol markers)	OC Hemodia	100 ng/mL	3,4	5,5	34,9	1,88	11,8
	FOB-GOLD	100 ng/mL	3,2	4	29,8	1,28	9,5
L. Hol 2009 (Gut)	OC Micro Sensor	100 ng/mL	4,8	10,2	43,1	5	20
L. Hol 2009 (British Journal of Cancer)	OC Micro Sensor	50 ng/mL	8,1	7	42	5	32
		75 ng/mL	5,7	9	49	5	27
		100 ng/mL	4,8	10	53	5	25
		125 ng/mL	4,1	11	57	4	23
		150 ng/mL	4	11	60	4	23
		175 ng/mL	3,6	12	63	4	22
J. Faivre 2012 (EJC)	FOB-Gold	176 ng/mL	5,2	3,9	20,7	1,8	9,8
	OC- Sensor	150 ng/mL	3,7	5,6	34,1	1,9	12
	Magstream	20 ng/mL	4,6	5,7	25,5	2,4	10,9



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO

GISCoR
Gruppo
Italiano
Screening
Colorettale

ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

TP e DR , VPP per adenomi avanzati e cancro:

- possiamo considerarlo il set minimo per descrivere le performances di un test da screening?
- è possibile fissare dei valori di accettabilità?
- è utile la survey?

La standardizzazione, utilizzando “ $\mu\text{g Hb/g feci}$ ” mi permette di confrontare i test (WEO-> Young, Fraser, Halloran), ma incide sulle performance dei test?

E' corretto puntare sulla scelta di un unico cut-off $\mu\text{g Hb/g feci}$? Può dipendere dalle caratteristiche intrinseche del test?



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO



ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Nello screening del carcinoma della cervice Meijer ha definito i requisiti di idoneità dei nuovi Test HPV da utilizzare in programmi di screening.

Meijer Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women of 30 years and older

[C.J.L.M. Meijer](#),* [J. Berkhof](#),** [P.E. Castle](#),# [A. Hesselink](#),* [E.L. Franco](#),^ [G Ronco](#),*** [M. Arbyn](#),#### [FX. Bosch](#),### [J. Cuzick](#),^^ [J. Dillner](#),^^^ [D.A.M. Heideman](#),* and [P.J.F. Snijders](#)*

The candidate test should have a **clinical sensitivity for \geq CIN2 not less than 90%** of the clinical sensitivity of the hc2 in women of at least 30 years.

A clinical specificity for \geq CIN2 of the candidate test not less than 98% of the clinical specificity of the hc2 in women of at least 30 years of age



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

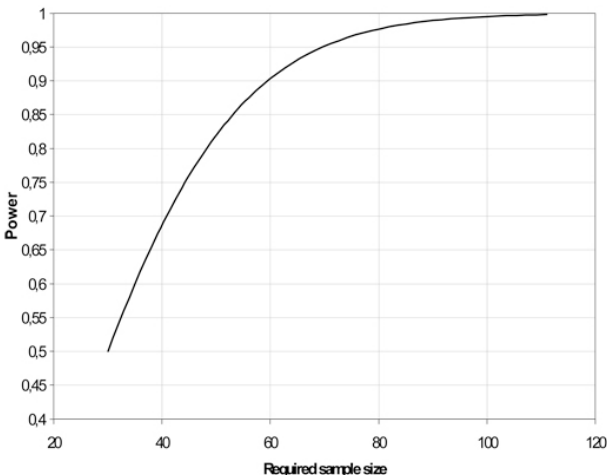
WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO



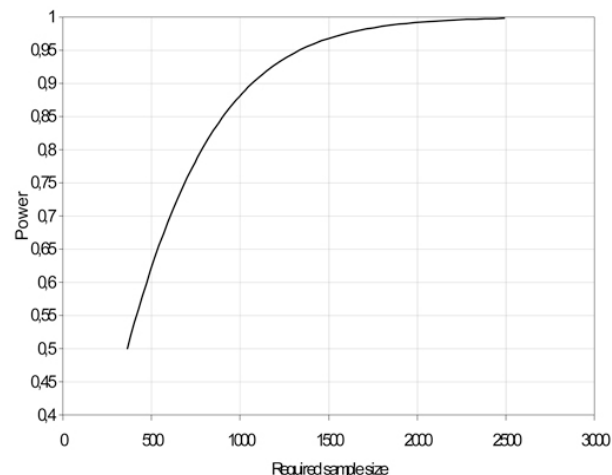
ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Il nuovo test viene sperimentato su una popolazione di screening la cui dimensione viene definita dalla potenza dello studio di non inferiorità e le sue performances sono raccolte nella tabella di contingenza insieme a quelle del test di riferimento. Il test statistico permette di stabilire la validità del test sperimentale rispetto al test standard.

(a) Relative sensitivity greater than 90%



(b) Relative specificity greater than 98%



	hc2 +	hc2 -	Total
New test +	a	b	a+b
New test -	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

$$T = \frac{a + b - (a + c)\delta_0}{\sqrt{n\{(1 + \delta_0)f + (a + b + c)(\delta_0 - 1)/n\}}}$$



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO



ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Le regole di Meijer sono applicabili ai test per la ricerca del sangue occulto nelle feci?

Esiste un test di riferimento?

Circa il 90% dei programmi italiani utilizza lo stesso test i cui risultati ogni anno vengono raccolti nella survey nazionale.

Cosa sappiamo di questo test?

CEP (Purchasing and Supply Agency-Centre for Evidence-based Purchasing). Evaluation report. Immunochemical faecal occult blood tests. November 2009.

The OC-Sensor/DIANA analyser is well designed but has limited reagent, wash and waste capacity so would require regular attention when used in a busy screening Laboratory. Though not ideal, this is the most suitable system for the English bowel cancer screening programme.



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO



ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Pubblicazioni dal 2004 al 2013 (alcune):

- Performance Characteristics and Evaluation of an Automated-Developed and Quantitative, Immunochemical, Fecal Occult Blood Screening Test *American Journal of Gastroenterology* 2005
 - Evaluation of diagnostic accuracy of screening by fecal occult blood testing (FOBT). Comparison of FOB Gold and OC Sensor assays in a consecutive prospective screening series *The International Journal of Biological Markers*, 2006
 - Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in the Florence District population-based colorectal cancer screening programme. *British Journal of Cancer* (2007) 96, 1750–1754.
 - Screening for colorectal cancer by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests (*J Med Screen* 2000;7:35–37)
 - A Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Test for Colorectal Neoplasia. *Ann Intern Med.* 2007;146:244-255.
 - Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population *GASTROENTEROLOGY* 2008;135:82–90
 - Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *British Journal of Cancer* (2009) 100, 259 – 265
 - Analytical Comparison of Three Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer Screening *Cancer epidemiology, biomarkers & Prevention* Published Online First May 16, 2011
 - A Population-Based Comparison of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer Screening *Gastroenterology* (2013)
- Comparative Effectiveness of Fecal Immunochemical Test Outreach, Colonoscopy Outreach, and Usual Care for Boosting Colorectal Cancer Screening Among the Underserved A Randomized Clinical Trial *Journal of Internal Medicine* 2013



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO

GISCoR
Gruppo
Italiano
Screening
Colorettale

ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Nel confronto con altri test si è mostrato più riproducibile e stabile nelle sue performances.

Analytical Comparison of Three Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood tests for Colorectal cancer Screening.
Lydia Guittet, Elodie Guillame, Romuald Levillain, Philippe Beley, Jean Tichet, Olivier Lantieri and Guy Launoy
Cancer Epidemiology, Biomarkers e Prevention 2011

Possiamo considerarlo il test di riferimento?

Possiamo di conseguenza valutare la fattibilità di uno studio di non inferiorità per i test di ricerca del sangue occulto nelle feci?



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR
WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO

GISCoR
Gruppo
Italiano
Screening
Collettivo

ROMA, 3 E 4 OTTOBRE 2013
Auditorium Antonianum, Viale Manzoni 1

Grazie per l'attenzione!