



GISCoR
gruppo italiano screening coloretale

XIV CONGRESSO NAZIONALE 2019

5-6 Novembre 2019

Palazzo della Gran Guardia, Verona (VR)

Si può personalizzare il 1° livello dello screening? L'esperienza dell'Umbria.

Basilio Ubaldo Passamonti, Morena Malaspina
Lab. Unico Screening USL Umbria 1

Fabrizio Stracci, Fortunato Bianconi
RTUP Regione Umbria-Università Studi Perugia

5-6 Novembre 2019; Palazzo della Gran Guardia, Verona (VR)

GISCoR

gruppo italiano screening colorettaie



VIII CONGRESSO NAZIONALE GISCoR

WORKSHOP SCREENING CCR REGIONE LAZIO

GISCoR
Gruppo
Italiano
Screening
Colorettaie

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

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

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

Convegno Nazionale GISCoR 2015

VALUTAZIONE DELL'IMPATTO ORGANIZZATIVO ED ECONOMICO DI UN NUOVO TEST PER LA RICERCA DEL SANGUE OCCULTO NELLE FECI NELL'AMBITO DI UN PROGRAMMA DI SCREENING DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO.

DATI PRELIMINARI

Basilio Passamonti - Morena Malaspina

19 -20 NOVEMBRE 2015
NAPOLI | Hotel Royal Continental

XI° Congresso Nazionale GISCoR

Il FIT e il Laboratorio

Studio di confronto tra FIT: dati definitivi

Basilio Passamonti, Morena Malaspina

Laboratorio Unico di Screening; Regione Umbria; USL Umbria 1, Perugia.

Firenze

Hotel Mediterraneo

10 – 11 novembre 2016

Oc-Sensor

	PRIMI ESAMI	ESAMI SUCCESSIVI
VPP	25,9%	20,3%
DR	1,40%	0,96%
NNScope	3,9	4,9

HMJACK-arc

	PRIMI ESAMI	ESAMI SUCCESSIVI
VPP	25,6%	22,6%
DR	1,42%	0,83%
NNScope	3,9	4,4

Accesso alla colonscopia

- In the past few years, the demand for colonoscopy has increased greatly as a consequence of massive colorectal cancer screening program implementations worldwide
- Because colonoscopy is a limited resource in many countries, longer waiting times already have been observed.
- *Auge et al. Hemoglobin Concentration in a Colorectal Cancer Screening Program Gastroenterology 2014;147:628–636*

Livelli di emoglobina fecale

- Many have suggested that one of the major advantages of quantitative FIT is that the cut-off f-Hb used in any CRC screening programme can be set by the organisers so as to give the performance characteristics required,
- such as positivity rate appropriate to the available colonoscopy resource, sensitivity/specificity ratio, or positive predictive value

Fraser et al. Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening. Clin Chem Lab Med. 2014;52:1211-6.

Obiettivo

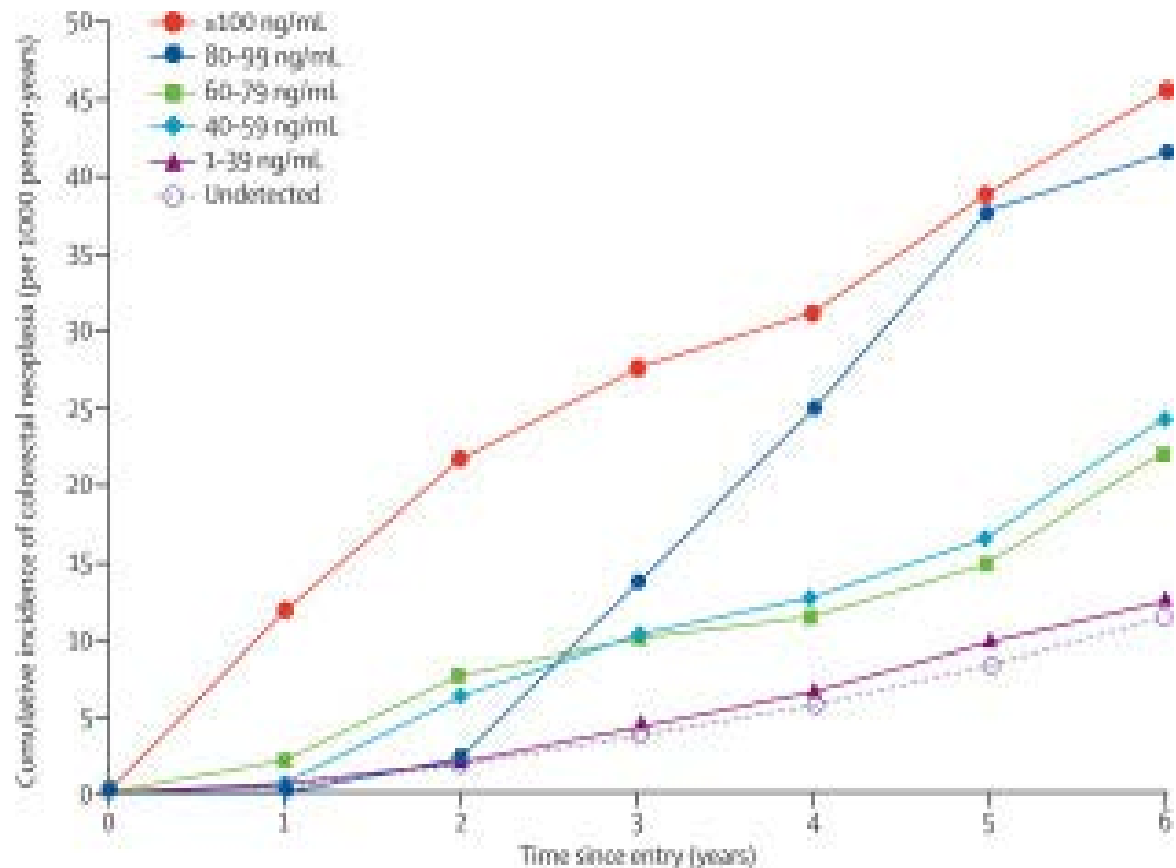
- Esplorare una modulazione del cut-off di positività del FIT per sfruttare appieno l'informazione contenuta nei livelli f-Hb e di semplici variabili predittive come sesso ed età
- Utilizzare la valutazione del rischio per i diversi tipi di lesioni per definire accesso differenziato all'esame endoscopico

WEO CRCSC Meeting Chicago 2014

Faecal Haemoglobin & Risk

Quantitative faecal haemoglobin concentration predicts subsequent risk of incident colorectal neoplasia

Chen L-S, et al. Lancet Oncology 2011;12: 551-8



WEO CRCSC Meeting Chicago, 2014

ETA'

- *Il tasso di positività aumenta con l'età*
- *L'incidenza di CCR aumenta con l'età*

DIFFERENZA DI GENERE

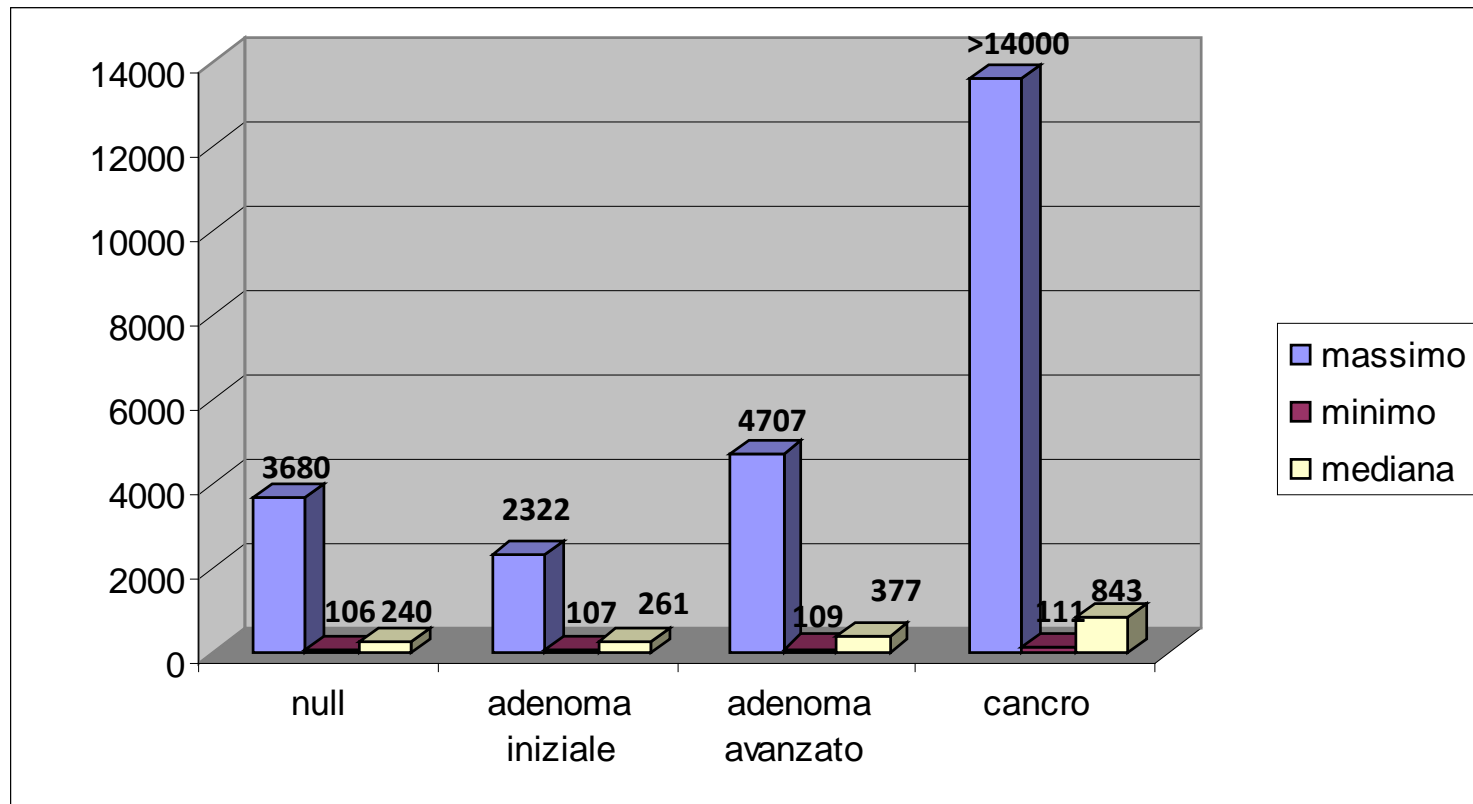
A tutti i cut-off, negli uomini i valori di sensibilità ed il VPP sono sostanzialmente più alti rispetto alle donne, mentre il VPN e la specificità sono più bassi.

Queste differenze fra sessi dovrebbero essere considerate nella scelta delle strategie di screening

Brenner H, et al.

Am J Gastroenterol 2010;105:2457-64.

Livelli di emoglobina / tipi di lesione

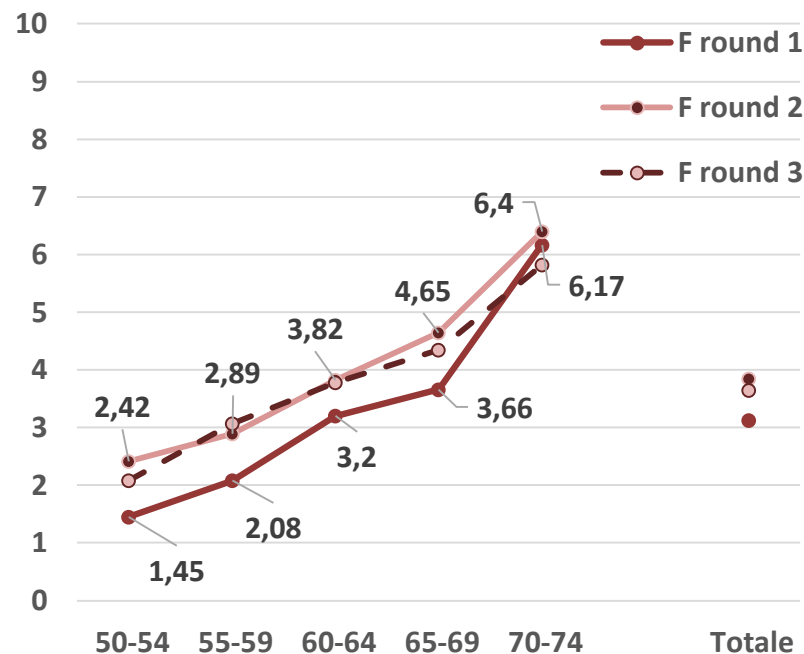
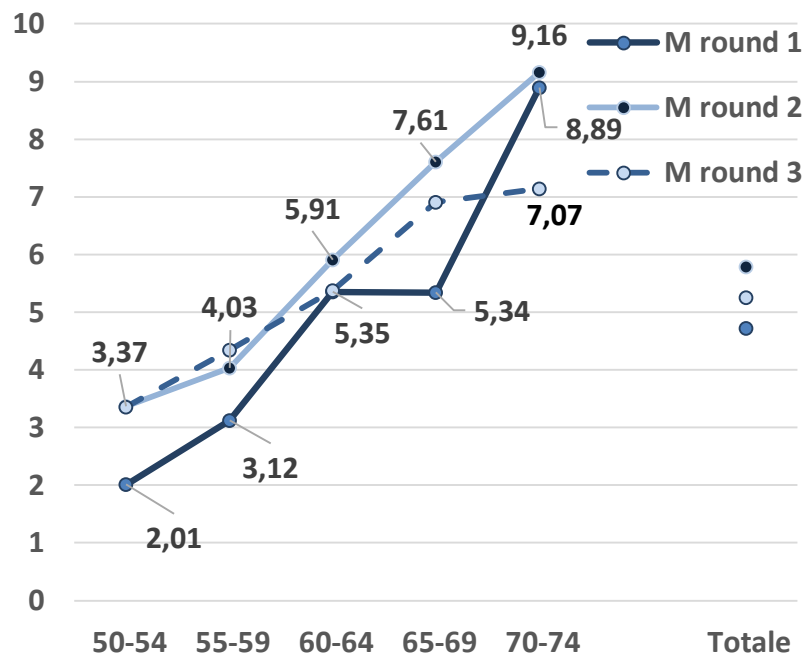


Casi in studio Positivi al test

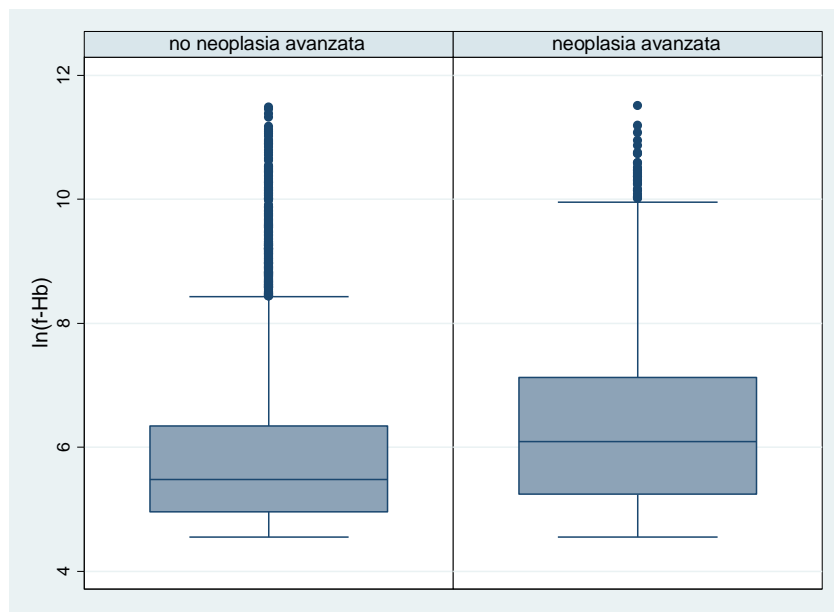
- 14.358 lesioni registrate in tre round;
- 13.143 FIT da screening positivi con colonscopia;
- 878 FIT spontanei positivi con colonscopia.

tipo_lesione	Freq.	Percent
NON LESIONE	1,636	11.39
NULL	5,267	36.68
BENIGNO	574	4.00
ADENOMA INIZIALE	2,655	18.49
ADENOMA AVANZATO	3,215	22.39
ADENOMA CANCERIZZATO	236	1.64
CANCRO	775	5.40
Total	14,358	100.00

% positivi con colonscopia per sesso, round e classe d'età



Distribuzione concentrazioni f-Hb in presenza di neoplasia avanzata



Umbria, tutti i TRE round

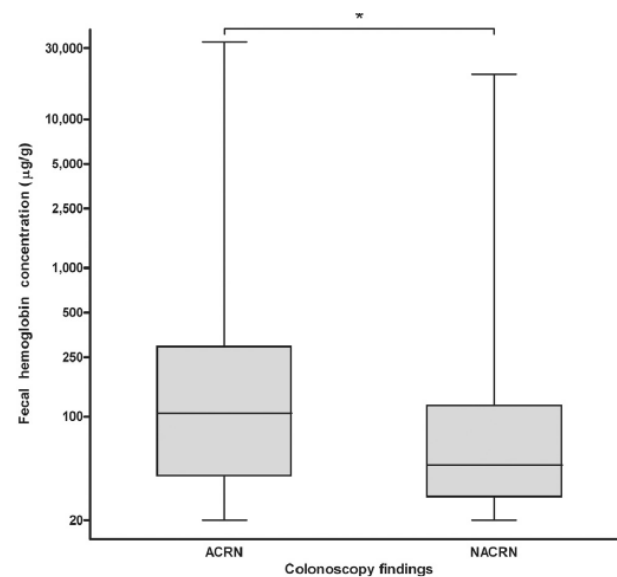
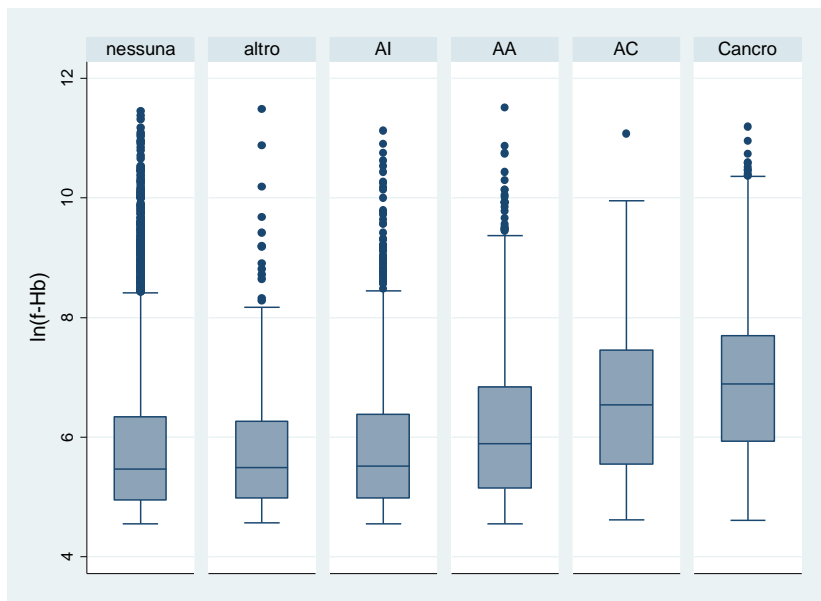


Figure 1. Box-and-whiskers plot for fecal hemoglobin concentrations in individuals with and without any advanced colorectal neoplasm. * $P < .001$. ACRN, advanced colorectal neoplasm; NACRN, nonadvanced colorectal neoplasia.

Auge et al. Gastroenterology 2014;147:628–636

Distribuzione concentrazioni di f-Hb per esito dell'esame colonscopico



AI adenoma iniziale; AA adenoma avanzato; AC adenoma cancerizzato

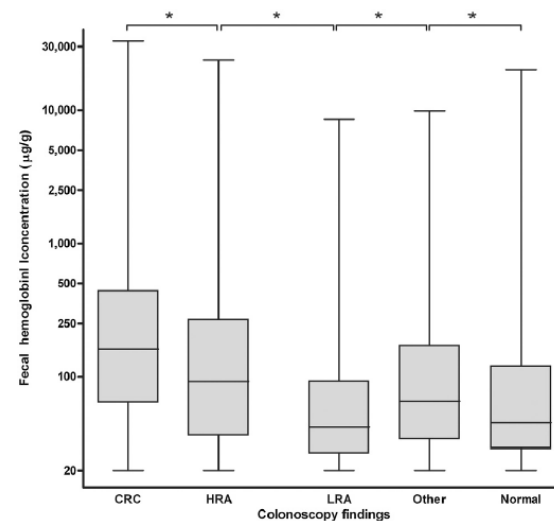
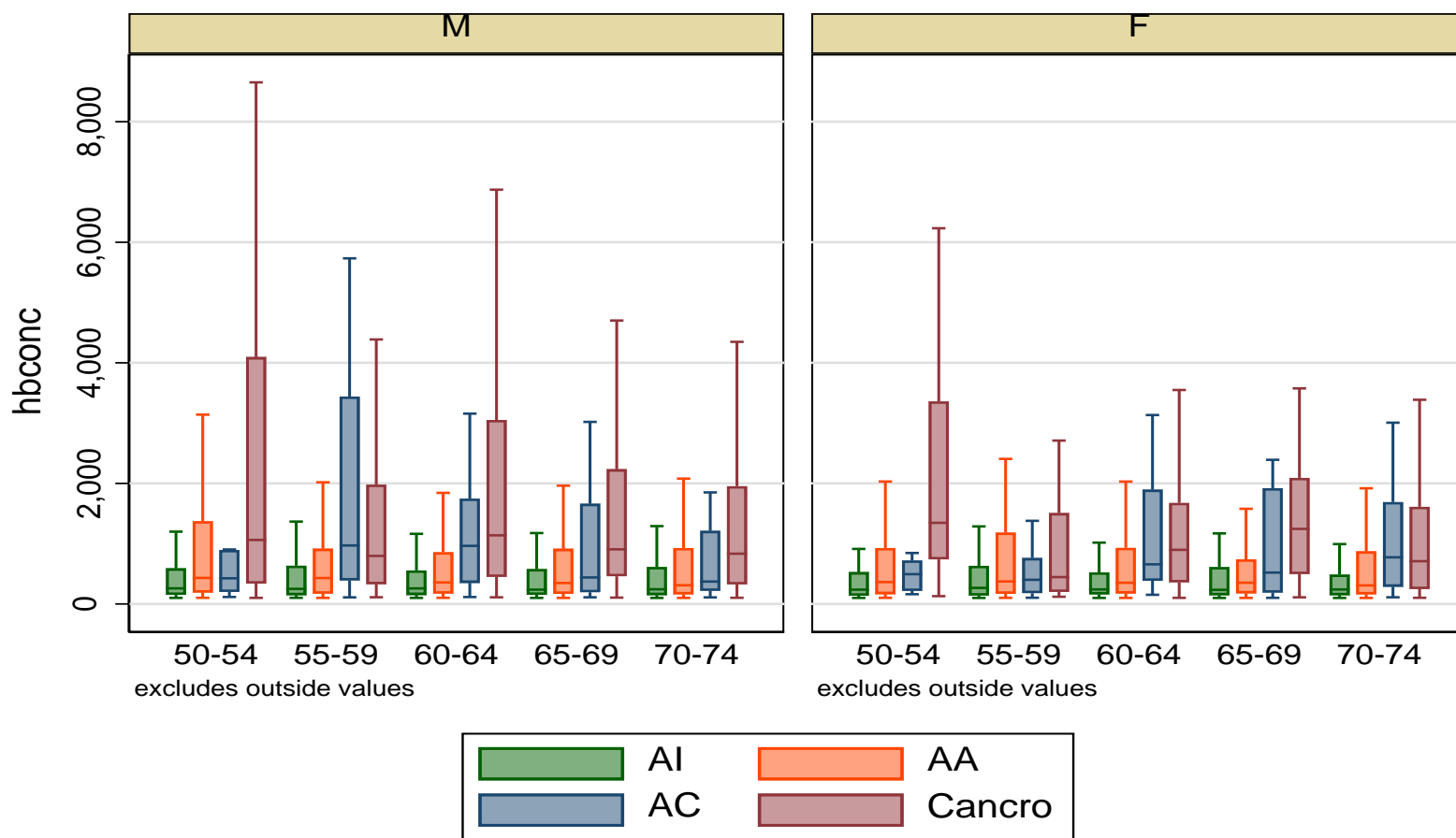


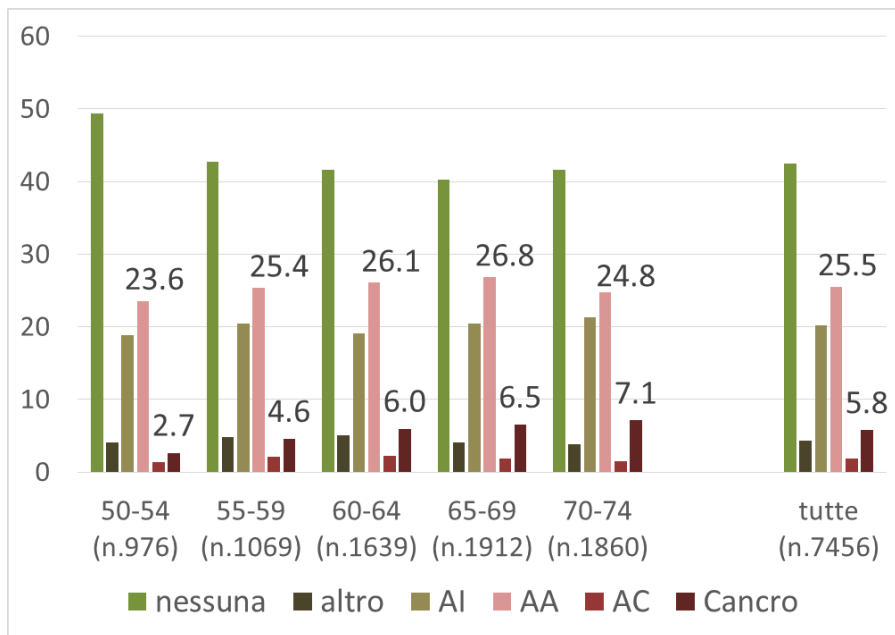
Figure 2. Box-and-whiskers plot for fecal hemoglobin concentrations according to colonoscopy findings. Other non-neoplastic lesions include inflammatory and hyperplastic polyps, inflammatory bowel disease, and angiodysplasia. The normal examination group includes individuals with hemorrhoids and diverticulosis. * $P < .001$. CRC, colorectal cancer; HRA, high-risk adenoma; LRA, low-risk adenoma.

Distribuzione dell'f-Hb per sesso, classe d'età e tipo di lesione

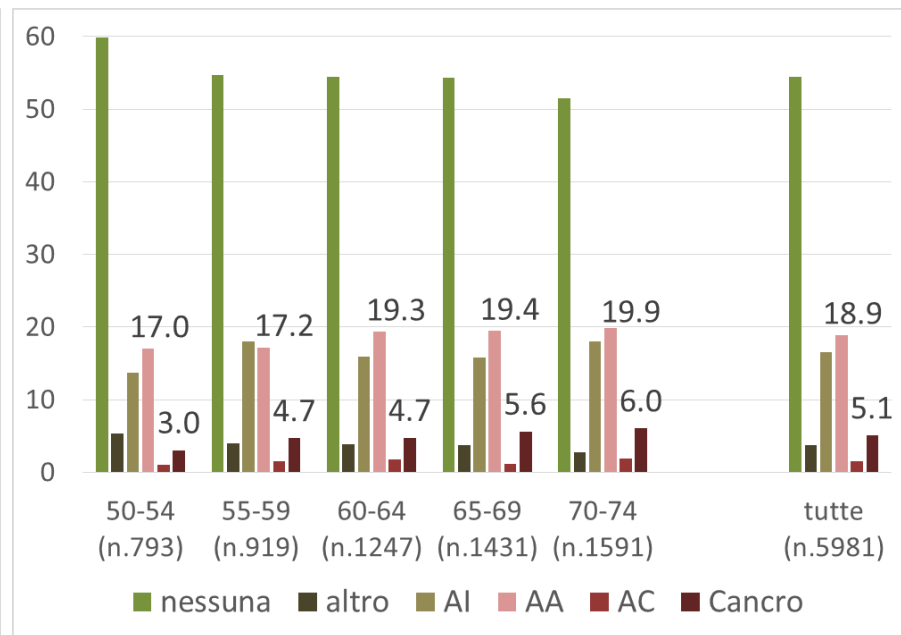


Distribuzione per sesso e classe d'età delle lesioni

Maschi



Femmine



In sintesi

- Le lesioni, soprattutto pre-maligne, sono più frequenti nel sesso maschile
- La frequenza di lesioni inclusi adenoma avanzato AA, cancerizzato e cancro si riduce nel corso dei round e aumenta con l'età
- La concentrazione mediana di f-Hb è più elevata in presenza di adenoma avanzato, adenoma cancerizzato e cancro
- Ai limiti bassi della distribuzione, la sovrapposizione delle distribuzioni è molto maggiore (*AA presenta valori simili ad assenza di lesioni e adenoma iniziale*)

Regressione logistica per rischio di neoplasia avanzata

		Odds Ratio	95% CI		<i>p</i>
F-Hb quintili	100-162	1.15	.996	1.32	0.057
(ref q1<137)	163-327	1.37	1.19	1.57	0.000
	328-877	1.99	1.74	2.27	0.000
	>877	3.09	2.71	3.52	0.000
Età	55-59	1.19	1.02	1.40	0.029
(ref. 50-54)	60-64	1.38	1.19	1.60	0.000
	65-69	1.32	1.15	1.53	0.000
	70-74	1.34	1.17	1.55	0.000
Round	2	0.74	0.67	0.81	0.000
(ref. Round 1)	3	0.62	0.56	0.70	0.000
Sesso (ref. F)	Maschi	1.37	1.26	1.49	0.000

Regressione logistica per rischio di cancro/adenoma cancerizzato

		Odds Ratio	95% CI		<i>p</i>
F-Hb quintili	100-162	1.32	.926	1.88	0.12
(ref q1<137)	163-327	1.81	1.29	2.53	0.000
	328-877	3.55	2.61	4.82	0.000
	>877	8.25	6.18	11.0	0.000
Età	55-59	1.60	1.51	2.22	0.029
(ref. 50-54)	60-64	1.98	1.46	2.68	0.000
	65-69	1.93	1.43	2.60	0.000
	70-74	2.16	1.60	2.90	0.000
Round	2	0.76	0.65	0.90	0.002
(ref. Round 1)	3	0.53	0.44	0.65	0.000
Sesso (ref. F)	Maschi	1.09	0.94	1.27	0.23

Risultati confrontabili al modello proposto da Auge et al.

Table 2. Logistic Regression Analysis of Variables Associated With the Detection of Advanced Colorectal Neoplasia

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	P value
Sex			
Women	1 ^a		
Men	2.07	1.78–2.41	<.001
Age, y			
50–59	1 ^a		
60–69	1.24	1.07–1.44	.005
Fecal hemoglobin concentration, $\mu\text{g/g}$			
20–32	1 ^a		
33–64	1.23	1.00–1.52	.05
65–177	2.00	1.61–2.44	<.001
>177	3.80	3.07–4.71	<.001

NOTE. Calibration of model: Hosmer–Lemeshow test, $P = .312$. Discrimination power of model: area under the receiver operating characteristic curve, 0.676; 95% confidence interval, 0.657–0.695.

^aReference category.

Auge et al. - Gastroenterology 2014;147:628-636

	Women		Men	
	50 – 59	60 – 69	50 – 59	60 – 69
1st quartile 20 – 32 $\mu\text{g/g}$ (100 – 158 ng/mL)	24% (n=181)	22% (n=195)	40% (n=188)	42% (n=213)
	LOW RISK		AVERAGE RISK	
2nd quartile 33 – 64 $\mu\text{g/g}$ (159 – 320 ng/mL)	21% (n=169)	30% (n=189)	44% (n=171)	50% (n=246)
3rd quartile 65 – 177 $\mu\text{g/g}$ (321 – 886 ng/mL)	39% (n=139)	47% (n=193)	51% (n=212)	56% (n=236)
	AVERAGE RISK		HIGH RISK	
4th quartile > 177 $\mu\text{g/g}$ (> 886 ng/mL)	55% (n=120)	55% (n=148)	67% (n=226)	76% (n=283)
	HIGH RISK			

Results expressed as PPV

Distribuzione dell'f-Hb nei quartili per sesso, classe d'età e tipo di lesione

	F			M		
	50-59	60-69	70-74	50-59	60-69	70-74
1st quartile	37,8	37	42,33	48,8	47,3	54,5
(100-162)ng/mL	207	312	207	283	516	292
2st quartile	37,7	41	45,4	52,4	54,8	57,6
(163-327)ng/mL	171	316	195	278	536	286
3st quartile	48,5	51,6	48,4	56,9	61,3	56,5
(328-877)ng/mL	180	327	194	289	558	248
4st quartile	50,1	59,4	58,4	59,8	66,8	65,2
(>877)ng/mL	187	313	178	291	536	289

Conclusioni

- E' vero che le lesioni e, in particolare, adenoma avanzato, adenoma cancerizzato e cancro hanno in mediana di valori più elevati ma vi è una elevata sovrapposizione tra questi e gli esami negativi
- *Lo screening organizzato tende ad avere scarsa flessibilità rispetto alla modulazione dell'intensità diagnostica in funzione di caratteristiche di rischio individuali*

- Tuttavia nel caso dei livelli di f-Hb sembrano esserci scarse possibilità di variare il livello del cut-off perché il risparmio in termini di accertamenti colonscopici implicherebbe verosimilmente la perdita di lesioni rilevanti
- Ove fosse necessario per motivi di scarsità di risorse, ridurre l'accesso alla colonscopia sarebbe necessario prendere in considerazione altre variabili predittive (familiarità, altro), o agire sulla prescrizione di colonscopia in ambito clinico/extra screening



FL-DNA



Il **kit Ready FL-DNA** permette la determinazione quantitativa del **Fluorescence-Long DNA** in campioni di DNA estratti da feci mediante Real-time PCR.

L'analisi del DNA presente nelle feci, derivante dall'esfoliazione dell'epitelio intestinale, può rappresentare un ulteriore supporto per il miglioramento della diagnosi precoce di CRC.

L'esfoliazione delle cellule intestinali è un processo continuo ed è molto più pronunciato nei pazienti con CRC rispetto agli individui sani.

Diversi studi dimostrano che l'analisi di frammenti di DNA di dimensioni maggiori di 200 bp (FL-DNA) permette di identificare lesioni cancerose in quanto, mentre negli individui sani le cellule

FIT + FL-DNA

Alcuni studi hanno dimostrato che i livelli medi di emoglobina rilevata tramite FIT e la quantità di FL-DNA sono significativamente più elevati nei pazienti con CRC rispetto ai pazienti con lesioni precancerose e agli individui sani.

Inoltre, negli individui con livelli di emoglobina medio-alti la valutazione della quantità di FL-DNA permette di identificare sottogruppi con diversa probabilità di avere un CRC.

Pertanto l'analisi quantitativa del DNA estratto dalle feci in associazione con il test FIT, può rappresentare uno strumento utile per migliorare la diagnosi precoce di CRC permettendo di stimare la probabilità di CRC.

Test in affiancamento al FIT

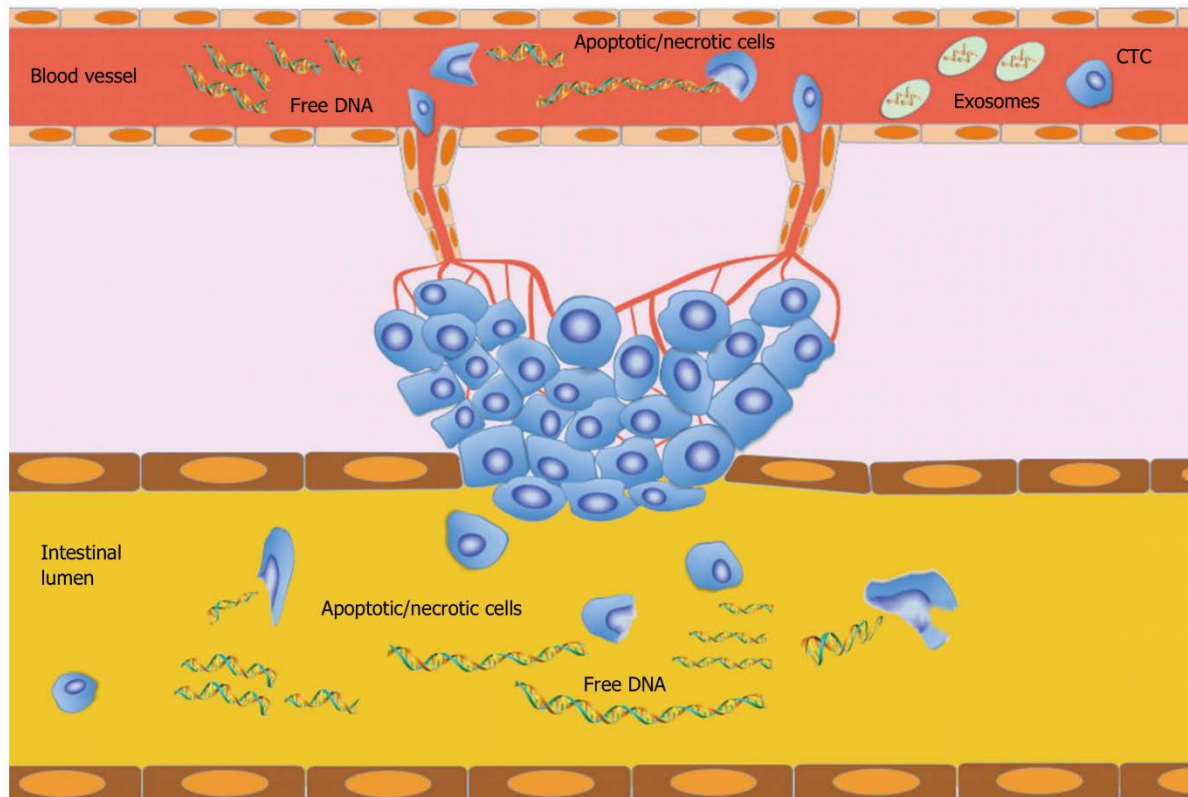
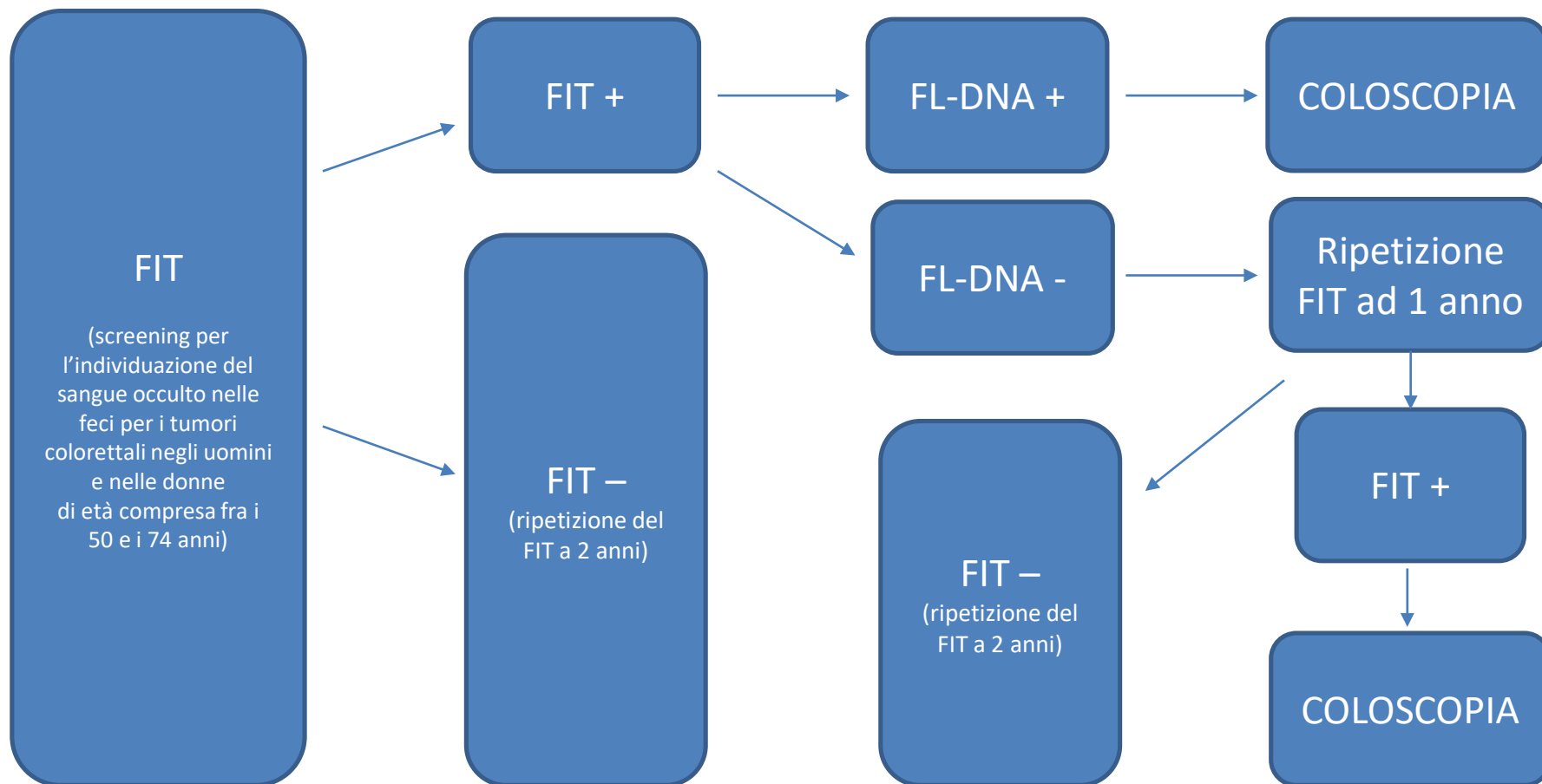


Figure 1 Hypothesis for circulating free DNA development. The primary tumor releases cells into the bloodstream or intestinal lumen. In healthy individuals, apoptosis and necrosis are the main pathways linked to cell degradation and, consequentially, to DNA fragmentation. In cancer patients, in addition to the aforementioned necrosis and apoptosis, there would seem to be abnormal mechanisms of DNA degradation or secretion that increase levels and fragmentation of DNA. CTC: Circulating tumor cells. *De Maio G et al . Colorectal cancer diagnosis*

Table 2 Summary of studies that have tested DNA integrity and genetic alteration markers in stool samples

Study	Biomarker(s)	Methods	Assay for Long DNA	Case analyzed	Sensitivity	Specificity
Ahliquist <i>et al</i> ^[90] , 2000	Stool DNA integrity <i>KRAS, TP53, APC</i>	L-DNA (4 sites) Mutation analysis	Hybrid Capture	CRC: 22 A ≥ 1 cm: 11	91% 82%	93% NA
Tagore <i>et al</i> ^[95] , 2003	BAT 26 Stool DNA integrity <i>KRAS, TP53, APC</i>	MSI L-DNA (6 sites) Mutation analysis	PCR Hybrid Capture	HD: 28 CRC: 52 AA: 28	64%	96%
Calistri <i>et al</i> ^[90] , 2003	BAT 26 Stool DNA integrity <i>KRAS, TP53, APC</i> D2S123, D5S346, D17S250	MSI L-DNA (8 sites) Mutation analysis	PCR	HD: 212 CRC: 56 HD: 38	57% 62%	NA 97%
Boyton <i>et al</i> ^[91] , 2003	BAT 26 Stool DNA integrity	MSI L-DNA (6 sites)	Hybrid Capture	CRC: 27 HD: 77	56%	97%
Calistri <i>et al</i> ^[92] , 2004	Stool DNA integrity	FL-DNA (8 sites)	PCR Capillary Electrophoresis	CRC: 85 HD: 59	76%	93%
Whitney <i>et al</i> ^[93] , 2004	Stool DNA integrity <i>KRAS, TP53, APC</i> BAT 26	L-DNA (4 sites) Mutation analysis MSI	Magnetic Bead-Based Sequence-Specific Purification Capture	CRC: 86 HD: 100	70%	96%
Imperiale <i>et al</i> ^[94] , 2004	Stool DNA integrity <i>KRAS, TP53, APC</i> BAT 26	L-DNA (4 sites) Mutation analysis MSI	Hybrid Capture PCR	CRC: 31 AA: 407 P: 648 HD: 1423	52% 15% 8% NA	95% NA NA
Kutzner <i>et al</i> ^[95] , 2005	Stool DNA integrity <i>APC</i> BAT 26	L-DNA (4 sites) Mutation analysis MSI	Hybrid Capture PCR	CRC: 57 HD: 44	65%	91%
Zou <i>et al</i> ^[96] , 2006	Stool DNA integrity	L-DNA: Alu-assay (2 sites)	RT PCR	CRC: 18 HD: 20	44%	100%
Itzkowitz <i>et al</i> ^[97] , 2007	Stool DNA integrity <i>Vimentin</i>	L-DNA (4 sites Locus D, Locus Y) Methylation analysis	RT PCR	CRC: 40 HD: 122	88%	82%
Abbaszadegan <i>et al</i> ^[98] , 2007	Stool DNA integrity p16 BAT 26	L-DNA: (1476 bp fragments) Methylation analysis MSI	PCR	CRC: 25 HD: 20	64%	95%
Ahliquist <i>et al</i> ^[99] , 2008	Stool DNA integrity <i>KRAS, APC, TP53</i> BAT 26 Stool DNA test 1	L-DNA (4 sites) Mutations Analysis MSI	PCR	CRC: 12 A ≥ 1 cm: 135 A < 1 cm: 469 P: 341 HD: 1473	25% 17% 4% 5%	96% NA NA NA
Itzkowitz <i>et al</i> ^[97] , 2008	Stool DNA integrity <i>Vimentin</i>	L-DNA (4 sites, Locus D, Locus Y) Methylation Analysis	RT PCR	CRC: 82 HD: 363	83%	82%
Calistri <i>et al</i> ^[90] , 2009	Stool DNA integrity	FL-DNA (8 sites)	Capillary Electrophoresis	CRC: 100 HD: 100	79%	89%
Calistri <i>et al</i> ^[101] , 2010	Stool DNA integrity iFOBT	FL-DNA (8 sites) iFOBT	Capillary Electrophoresis	CRC: 26 A HR: 264 A LR: 54 HD: 216	Cancer risk prediction with markers combination	
Kalimutho <i>et al</i> ^[102] , 2011	Stool DNA integrity Calprotectin	L-DNA (4 sites) ELISA	QdHPLC	CRC: 28 A: 69 HD: 95	86% 17% 72%	81% NA 75%
Ahliquist <i>et al</i> ^[103] , 2012	Stool DNA integrity <i>KRAS</i> <i>NDRG4, BMP3, vimentin,</i> <i>TFP12/α-actine</i>	L-DNA Mutations Analysis Methylation Analysis	QuARTS	CRC: 252 A ≥ 1 cm: 133 A < 1 cm: 94 HD: 293	85% 63% 54%	89% NA NA

POSSIBILE ALGORITMO



GISCoR

gruppo italiano screening coloretale

grazie per l'attenzione