“Lo screening del cancro colorettale mediante la ricerca del sangue occulto fecale”

Dr.ssa Grazia Grazzini
UO Prevenzione Secondaria Screening/CRR

CSPO Istituto Scientifico della Regione Toscana

1a Giornata di studio sul programma di screening per la prevenzione dei tumori del colon-retto

Bologna 10 marzo 2005

CENTRO PER LO STUDIO E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA
Istituto Scientifico della Regione Toscana

Servizio Sanitario della Toscana

Opzioni per lo screening del carcinoma colo-rettale

- Sangue occulto fecale (FOBT)
- Rettosigmoidoscopia (once only? - 5 aa?)
- Colonscopia (once only – 10 aa?)
- Rettosigmoidoscopia + FOBT

Lo screening del carcinoma colorettale

Ricerca del Sangue occulto nelle feci

Obiettivo → scoprire il tumore in stadio precoce

→ diminuire la mortalità

Esami Endoscopici

Obiettivo → scoprire la lesione pretumorale

→ diminuire l'incidenza

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DI VARI TIPI DI TEST

	Guaiaco	Immunochimici	Emoporfirine
Base Biochimica	attività perossidasica	emoglobina immunoreattiva	porfirine dicarbossiliche fluorescenti
Composti individuati	- emoglobine - mioglobine - Eme (vari tipi) - perossidasi non emoglobiniche	- emoglobina umana - globina umana	- emoglobine - mioglobine - eme - porfirine derivate dall'eme
Effetto dieta	Si	No	Si
Effetto farmaci sulla reazione	Si	No	No
Effetto farmaci interpretazione	Si	No	Si

Modificato da Young P. et al Clin. Biochem. Prev. 1992;13:161-7

Lo screening del carcinoma colorettale mediante FOBT

Lo screening mediante il test al guaiaco per la ricerca del sangue occulto fecale si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per cancro colorettale in alcuni studi randomizzati e in numerosi studi caso-controllo

Studi randomizzati con FOBT

	Periodo	Popolazione	Test	Periodicità	Compliance	% colonscopie	Riduzione mortalità	Follow-up
MANDEL USA	*1976 -91*	**Volontari 50-80 aa**	HO reidratato (82%)	1 anno	Tutti 46% almeno 1 90%	38%	-33% INCIDENZA - 20%	13 aa
MANDEL USA	*1976 -91*	**Volontari 50-80 aa**	HO reidratato (82%)	2 anni	Tutti 58% almeno 1 90%	28%	-21% INCIDENZA -17%	18 aa
KRONBORG DK	*1985 -95*	**Popolazione generale 45-74**	HO non reidratato	2 anni	Primo 67% successivi 90%	5%	18% 11% (43%)	11/ 17 aa
HARDCASTLE UK	*1985 -96*	**Popolazione generale 45-74**	HO non reidratato	2 anni	Tutti 38% almeno 1 60%	4%	13%	11 aa
FAIVRE Francia	*1988 -98*	**Popolazione generale 45-74 anni**	HO non reidratato	2 anni	52,8%	3,7%	16%	11 aa

Studi Caso- Controllo sul FOBT

Studio	Paese	O.R.	95% C.I.
Selby 1993	USA	0,69	0,5 – 0,9
Wahrendorf 1993	Germania		
Maschi		0,92	Ns
Femmine		0,43	0,2 – 0,9
Lazovich 1995	USA	0,72	0,5 – 1,0
Saito 1995	Giappone	0,43	0,3 – 0,6
Zappa 1997	Italia	0,61	0,4 – 0,9
Bertario 1999	Italia	0,64	0,4 – 1,1
Faivre 1999	Francia	0,64	0,5 – 0,9

Lo screening del carcinoma colorettale mediante FOBT

Numerose agenzie internazionali e nazionali

Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Accordo tra il Ministero della sanità e le Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano sulle linee-guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia. G.U. 2001, 100:52-7)

definiscono la ricerca del Sangue Occulto fecale (FOBT) come metodica di screening che ha raggiunto il livello massimo di evidenza di efficacia (livello 1)

Il PSN 2003-2005 promosso dal Ministero della Salute dice, che ".. allo stato attuale delle conoscenze, esami di screening di comprovata efficacia sono il Pap-test, la mammografia, e la ricerca del sangue occulto fecale..." . (www.ministerodellasalute.it/psnHome.jsp)

CSPO 2005

RACCOMANDAZIONI DEL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA sullo screening dei tumori del 2 dicembre 2003 (2003/878/CE)

TEST DI SCREENING CHE SODDISFANO I REQUISITI DELLA RACCOMANDAZIONE

"screening per l'individuazione del sangue occulto nelle feci per i tumori colorettali negli uomini e nelle donne di età compresa fra i 50 e i 74 anni"

Stime di sensibilità Hemoccult II

	Metodo tradizionale	Incidenza proporzionale	Confronti fra test
KEWENTER (1988)	22 %		
MOSS (1999)	59 %	54 %	
JENSEN (1992)	44 %		
TAZI (1999)	42 %		
LAUNOY (1997) (intervallo 1 a)	75 %	48 %	
PETRELLI (1994)			65 %
ALLISON (1996)			37 %

Stime di sensibilità Hemoccult reidratato

	Metodo tradizionale	Incidenza proporzionale	Confronti fra test
KEWENTER (1988)	86 %		
CHURCH (1997)	89 %		
CASTIGLIONE (1996)			71 %
ZAPPA (2000)		50 %	

I test immunochimici nello screening del carcinoma colorettale

Gli studi finora pubblicati mostrano che i test immunochimici presentano un migliore bilancio sensibilità/specificità ed un miglior rapporto costo/beneficio quali test di screening per il carcinoma colorettale rispetto al test al guaiaco

I test immunochimici

- immunodiffusione
- emoagglutinazione inversa passiva (RPHA)
- metodiche E.L.I.S.A.
- agglutinazione al lattice
- immunocromatografia

I test immunochimici nello screening del carcinoma colorettale

- Rilevano specificamente emoglobina umana
- Non esiste possibilità di reazione con emoglobine di origine animale
- Non è necessario modificare le abitudini alimentari

CSPO 2005

I test immunochimici nello screening del carcinoma colorettale

Nei pochi studi disponibili in letteratura, il test immunochimico ha mostrato un incremento della sensibilità per cancro del colon con l'aumentare dei giorni di prelievo da 1 a 3, ma con una caduta significativa della specificità

Sensibilità e specificità del FOBT in studi su casistiche di soggetti asintomatici seguiti mediante registri tumori			
		Sensibilità	**Specificità**
Hiwatashi 1994	RPHA 1 giorno	71,4	97,7
	RPHA 2 giorni	84,7	96,6
	RPHA 3 giorni	90,9	96,9
Nakama e Kamijo 1994	Immunologico 1 o 2 giorni	90,9	95,6
Thomas 1992	Guaiaco 3 giorni	64,9	98,3
	Guaiaco 6 giorni	73,5	98,2
Allison 1996	RPHA 3 giorni	68,8	94,4
	Guaiaco 3 giorni	37,1	97,7
	Hemoccult-Sensa 3 giorni	79,4	86,7
Zappa 2001	RPHA 1 giorno	82%	
	Guaiaco 3 giorni	50%	

Modificato da H Saito Jpn J Cancer Res 87: 1011, 1996

Sensibilità e specificità del FOBT per cancro del colon distale in 5.715 soggetti sottoposti a FS e FOBT

N° di soggetti con cancro distale		N° di soggetti con FOBT positivo			
		RPHA			Guaiaco
		1 giorno	2 giorni	3 giorni	3 giorni
Cancri invasivi	9	6	7	8	3
Tasso di positività		3,0%	5,0%	6,8%	1,7%
Sensibilità		66,7%	77,8%	88,9%	33,3%
Specificità		97,2%	95,2%	93,4%	98,4%

Modificato da Iwase T. “Faecal occult blood test: current issues and new tests” GP Young and H Saito, 1992

Confronti tra test (su tre campioni)

SENSIBILITA' PER CARCINOMA

	HO II	HO SENSA	HEMESELECT
PETRELLI (1994)	**65%**	**80%**	**85%**
ALLISON (1996)	**37%**	**79%**	**69%**

SPECIFICITA' PER CARCINOMA

	HO II	HO SENSA	HEMESELECT
PETRELLI (1994)	**95%**	**91%**	**95%**
ALLISON (1996)	**98%**	**87%**	**94%**

I test immunochimici nello screening del carcinoma colorettale

- Non esistono dati esaustivi circa l'impiego del FOBT immunochimico su un solo giorno di prelievo o su un numero maggiore di campionamenti

- Dati giapponesi e italiani suggeriscono l'impiego del test su 1 o 2 campioni in base a considerazioni di costo/efficacia o di rapporto sensibilità/specificità

CONFRONTI FRA TEST

Casistica storica CSPO su 5.415 soggetti invitati allo screening

	HEMOCCULT	Automazione 7,705 soggetti 1-day RPHA + e +/-
Positivity rates	7 %	4 %
Dr per cancro	2,4 ‰	2,9 ‰
Dr per adenomi > 9 mm	6,9 ‰	5,6 ‰
V.P. per cancro	4,0 %	8.0%
V.P. per adenomi > 9 mm	11,4 %	15,6%
Specificità per cancro	93,2	96,3%

Dati parzialmente tratti da: Castiglione Br. J. Cancer; 74:141-4, 1996

Distribuzione per stadio di Dukes dei cancri screen-detected. 5.415 soggetti di età > 49 anni al primo test

Stadio di Dukes	Hemoccult reidratato	R.P.H.A. + e +/-	R.P.H.A. +	Totale
A	5	11	7	11
B	3	3	3	3
C	1	1	1	1
D	2	2	2	2
Non disponibile	2	2	2	2
Totale	13	19	15	19

Castiglione Br. J. Cancer; 74:141-4, 1996

INCIDENZA DI CANCRI DI INTERVALLO ENTRO 2 aa DALLO SCREENING (ETA' 50-70 aa)

Provincia di Firenze (1992-97)

	ANNI - PERSONA	CANCRI ATTESI	CANCRI OSSERVATI	SENSIBILITA' STIMATA (1 - O/A)
HEMOCCULT REIDRATATO	65.723	93,5	47	50 % (34% - 63%)
EMOAGGLUTINAZIONE INVERSA PASSIVA	35.886	51,2	9	82% (61% - 92%)

Zappa, Int J Cancer, 92, 151-154, 2001

I test immunochimici nello screening del carcinoma colorettale

L'introduzione di metodiche quantitative (agglutinazione su lattice) ha introdotto la possibilità di scegliere il cut-off di positività più adeguato agli scopi dello screening

AGGLUTINAZIONE AL LATTICE

- Metodo quantitativo
- Tecnica automatica
- Controllo di qualità

1-day RPHA vs 1-day Latex Agglutination test

5,844 soggetti (50-70 aa)

	RPHA	Lattice 100 ng /ml	Lattice 150 ng/ml	Lattice 200 ng /ml
Positivity rate	3,3 %	3,5%	2,5 %	2 %
Detection rate per k	2,9 ‰	2,7 ‰	2,6 ‰	2,4 ‰
Detection rate per adenomi > 9 mm	4,8 ‰	5,5 ‰	5,0 ‰	4,3 ‰
Specificità per k	97,0 %	96,7 %	97,7 %	98,2 %
Valore predittivo per k cancro	10,2 %	8,8 %	11,5 %	13,9 %
Valore predittivo per adenomi > 9 mm	16,8 %	17,6 %	22,3 %	24,8 %

Castiglione, Journal of Medical Screening; 7:35-37, 2000

I test immunochimici nello screening del carcinoma colorettale

Uno studio giapponese (Itoh M et al J Med Screen 3:66–71, 1996) propone un cut-off di 200 ng/ml come punto in cui si ottiene un bilancio considerato ottimale fra sensibilità e specificità del test per l'impiego nell'ambito del programma di screening giapponese

I test immunochimici nello screening del carcinoma colorettale

4.260 soggetti asintomatici sottoposti a FOBT (latex agglutination test)

CUT- OFF ng/ml	SENSIBILITA' % per cancro	SPECIFICITA' % per cancro
50	89	94
150	81	96
300	56	97

Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. Nakama H et al Eur J Cancer. 2001 Feb;37(3):398-401

Table 4 Performances (% (95% CI)) of latex agglutination test according to several positivity thresholds between 100 and 200 ng haemoglobin/ml sample solution at first screening (11774 subjects)

First screening (95% CI)	100 ng/ml	110 ng/ml	120 ng/ml	130 ng/ml	140 ng/ml	150 ng/ml	160 ng/ml	170 ng/ml	180 ng/ml	190 ng/ml	200 ng/ml
Positivity rates	4.2 (3.9 to 4.6)	4.0 (3.6 to 4.3)	3.7 (3.4 to 4.0)	3.5 (3.1 to 3.8)	3.2 (2.9 to 3.5)	3.0 (2.7 to 3.3)	2.9 (2.3 to 2.8)	2.7 (2.4 to 3.0)	2.6 (2.3 to 2.9)	2.5 (2.2 to 2.7)	2.4 (2.1 to 2.6)
Compliance with diagnostic tests	86.5	86.3	86.3	85.8	85.7	85.3	85.3	85.6	85.9	85.9	86.3
Detection rates for cancer (‰)	3.3 (2.3 to 4.3)	3.3 (2.3 to 4.3)	3.2 (2.2 to 4.2)	3.1 (2.1 to 4.0)	3.0 (2.0 to 4.0)	3.0 (2.0 to 4.0)	3.0 (2.0 to 4.0)	2.9 (1.9 to 3.9)	2.9 (1.9 to 3.9)	2.8 (1.8 to 3.8)	2.7 (1.8 to 3.7)
Positive predictive value for cancer	9.0 (6.3 to 11.8)	9.7 (6.8 to 12.5)	10.1 (7.0 to 13.1)	10.2 (7.1 to 13.4)	10.8 (7.4 to 14.2)	11.6 (7.9 to 15.1)	12.1 (8.3 to 15.8)	12.4 (8.5 to 16.3)	12.9 (8.9 to 17.0)	13.2 (9.0 to 17.4)	13.4 (9.0 to 17.7)
Detection rates for high risk adenomas (‰)	7.9 (6.2 to 9.4)	7.6 (6.0 to 9.1)	7.3 (5.8 to 8.8)	7.2 (5.6 to 8.6)	6.8 (5.3 to 8.3)	6.8 (5.3 to 8.3)	6.8 (5.3 to 8.3)	6.3 (4.9 to 7.7)	6.3 (4.9 to 7.7)	6.1 (4.6 to 7.4)	5.9 (4.5 to 7.2)
Positive predictive value for high risk adenomas	21.3 (17.5 to 25.2)	22.0 (18.0 to 26.1)	22.8 (18.6 to 27.0)	23.9 (19.4 to 28.3)	24.8 (20.1 to 29.5)	26.4 (21.4 to 31.4)	27.6 (22.4 to 32.7)	27.0 (21.7 to 32.3)	28.1 (22.7 to 33.6)	28.4 (22.8 to 34.0)	28.9 (23.1 to 34.6)
Detection rates for low risk adenomas (‰)	2.6 (1.6 to 3.5)	2.6 (1.6 to 3.5)	2.3 (1.4 to 3.2)	2.2 (1.4 to 3.1)	2.0 (1.2 to 2.7)	1.8 (1.0 to 2.5)	1.6 (0.9 to 2.3)	1.4 (0.8 to 2.1)	1.4 (0.7 to 2 to 0)	1.3 (0.6 to 1.9)	1.2 (0.6 to 1.8)
Positive predictive value for low risk adenomas	7.0 (4.6 to 9.3)	7.4 (4.9 to 10.0)	7.2 (4.6 to 9.8)	7.4 (4.6 to 10.1)	7.1 (4.3 to 9.9)	6.9 (4.1 to 9.8)	6.6 (3.7 to 9.4)	6.2 (3.3 to 9.1)	6.1 (3.2 to 9.0)	6.0 (3.1 to 8.9)	5.9 (2.9 to 8.8)

Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood G Castiglione G et al J Med Screen 9:99–103, 2002

Table 5 Performances (% (95% CI)) of latex agglutinartion test according to several positivity thresholds between 100 and 200 ng haemoglobin/ml of sample solution at subsequent screening (7358 attendances)

Subsequent screenings (95% CI)	100 ng/ml	110 ng/ml	120 ng/ml	130 ng/ml	140 ng/ml	150 ng/ml	160 ng/ml	170 ng/ml	180 ng/ml	190 ng/ml	200 ng/ml
Positivity rates	3.4 (3.0 to 3.8)	3.0 (2.6 to 3.4)	2.8 (2.4 to 3.1)	2.5 (2.1 to 2.8)	2.4 (2.0 to 2.7)	2.3 (1.9 to 2.6)	2.0 (1.7 to 2.4)	1.9 (1.6 to 2.2)	1.7 (1.4 to 2.0)	1.7 (1.4 to 1.9)	1.65 (1.3 to 1.8)
Compliance with diagnostic tests	86.4	86.5	86.7	86.3	85.5	84.9	84.0	83.0	81.2	80.3	80.7
Detection rates for cancer (‰)	1.6 (0.7 to 2.5)	1.6 (0.7 to 2.5)	1.6 (0.7 to 2.5)	1.6 (0.7 to 2.5)	1.6 (0.7 to 2.5)	1.6 (0.7 to 2.5)	1.6 (0.7 to 2.5)	1.5 (0.6 to 2.4)	1.5 (0.6 to 2.4)	1.5 (0.6 to 2.4)	1.4 (0.5 to 2.2)
Positive predictive value for cancer	5.5 (2.5 to 8.6)	6.2 (2.8 to 9.6)	6.8 (3.1 to 10.5)	7.6 (3.5 to 11.7)	8.1 (3.7 to 12.5)	8.5 (3.9 to 13.1)	9.5 (4.4 to 14.6)	9.4 (4.1 to 14.7)	10.6 (4.7 to 16.5)	11.2 (5.0 to 17.5)	10.9 (4.5 to 17.2)
Detection rates for high risk adenomas (‰)	4.9 (3.3 to 6.5)	4.2 (2.7 to 5.7)	3.8 (2.4 to 5.2)	3.5 (2.2 to 4.9)	3.5 (2.2 to 4.9)	3.4 (2.1 to 4.7)	3.3 (2.0 to 4.6)	2.7 (1.5 to 3.9)	2.5 (1.3 to 3.6)	2.5 (1.3 to 3.6)	2.3 (1.2 to 3.4)
Positive predictive value for high risk adenomas	16.6 (11.6 to 21.5)	16.1 (10.9 to 21.2)	15.9 (10.5 to 21.3)	16.5 (10.7 to 22.2)	17.6 (11.4 to 23.7)	17.7 (11.4 to 24.0)	19.0 (12.2 to 25.9)	17.1 (10.3 to 23.9)	17.3 (10.0 to 24.6)	18.4 (10.7 to 26.0)	18.5 (10.6 to 26.4)
Detection rates for low risk adenomas (‰)	1.5 (0.6 to 2.4)	1.2 (0.4 to 2.2)	1.2 (0.4 to 2.2)	1.1 (0.3 to 1.8)	1.1 (0.3 to 1.8)	1.0 (0.2 to 1.7)	0.8 (0.2 to 1.5)	0.8 (0.2 to 1.5)	0.7 (0.1 to 1.3)	0.7 (0.1 to 1.3)	0.7 (0.1 to 1.3)
Positive predictive value for low risk adenomas	5.1 (2.1 to 8.0)	4.7 (1.7 to 7.6)	5.1 (1.9 to 8.4)	5.1 (1.6 to 8.5)	5.4 (1.8 to 9.0)	5.0 (1.4 to 8.5)	4.8 (1.0 to 8.5)	5.1 (1.1 to 9.1)	4.8 (0.7 to 8.9)	5.1 (0.7 to 9.5)	5.4 (0.8 to 10.1)

Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood G Castiglione G et al J Med Screen 9:99–103, 2002

Table 2 Positivity rates (PRs) according to several positivity thresholds (ng haemoglobin/ml sample solution)

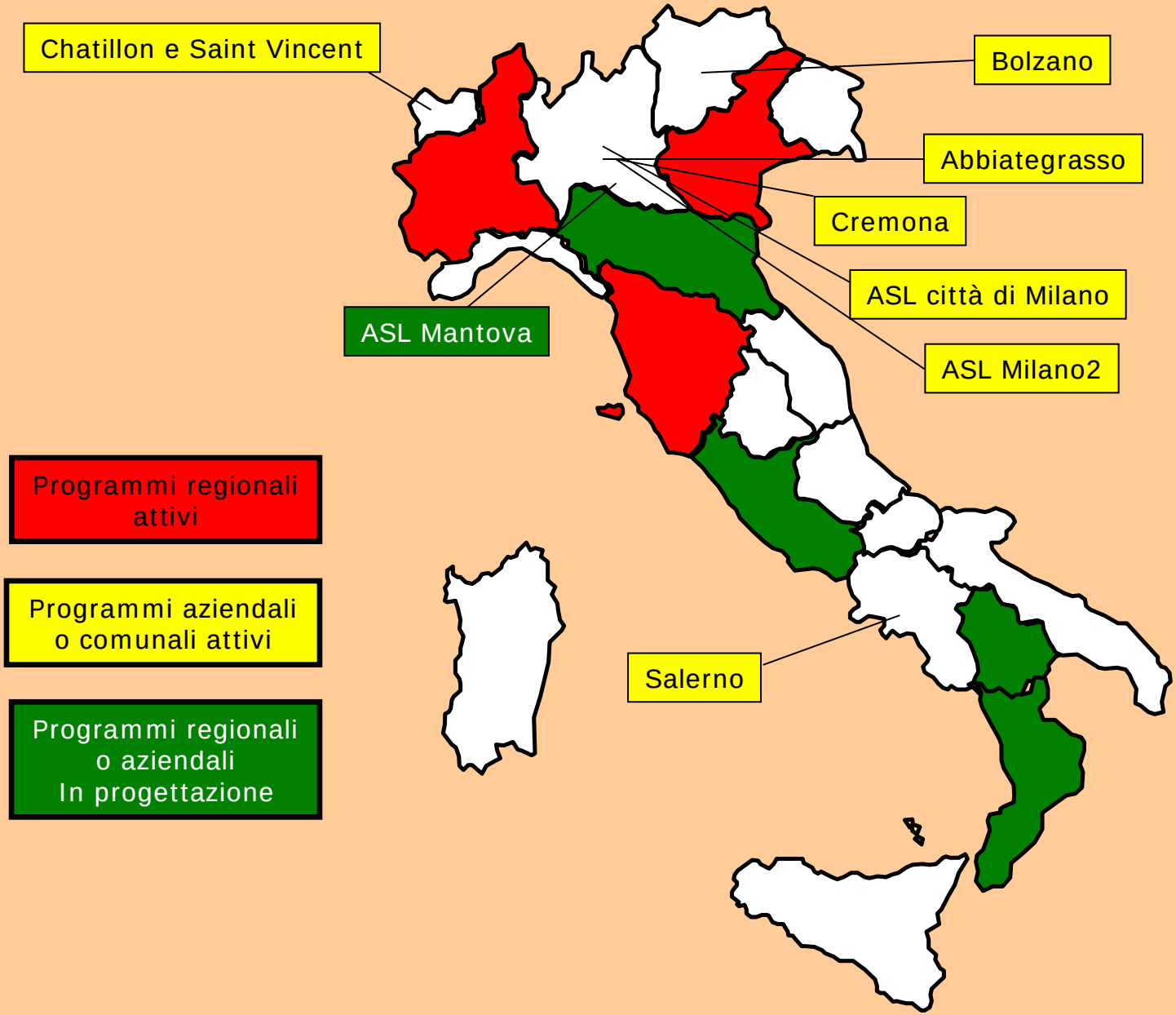
	First attendance (n=11774)		Subsequent attendances (n=7358)	
Positivity rates	n	PRs (%)	n	PRs (%)
LAT25	1679	14.3	953	13.0
LAT50	910	7.7	500	6.8
LAT75	645	5.5	335	4.5
LAT100	498	4.2	251	3.4
LAT110	468	4.0	223	3.0
LAT120	437	3.7	203	2.8
LAT130	410	3.5	183	2.5
LAT140	377	3.2	173	2.3
LAT150	355	3.0	166	2.2
LAT160	340	2.9	150	2.0
LAT170	320	2.7	141	1.9
LAT180	306	2.6	128	1.7
LAT190	291	2.5	122	1.7
LAT200	277	2.3	114	1.5

Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood G Castiglione G et al J Med Screen 9:99–103, 2002

I test immunochimici nello screening del carcinoma colorettale

I lavori del gruppo fiorentino sul test di agglutinazione al lattice hanno suggerito di assumere provvisoriamente come accettabile il cut-off di 100 ng/ml nello screening toscano

SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE IN ITALIA



CSPO 2005

Screening del carcinoma colo-rettale mediante FOBT

RESIDENTI 50-70ENNI

↓

INVITO POSTALE

↓

CONSEGNA TEST (Distretti, MMG, farmacie, etc)

↓

TEST DI SCREENING

↓

LETTURA

NEGATIVI

RISPOSTA POSTALE

2 ANNI

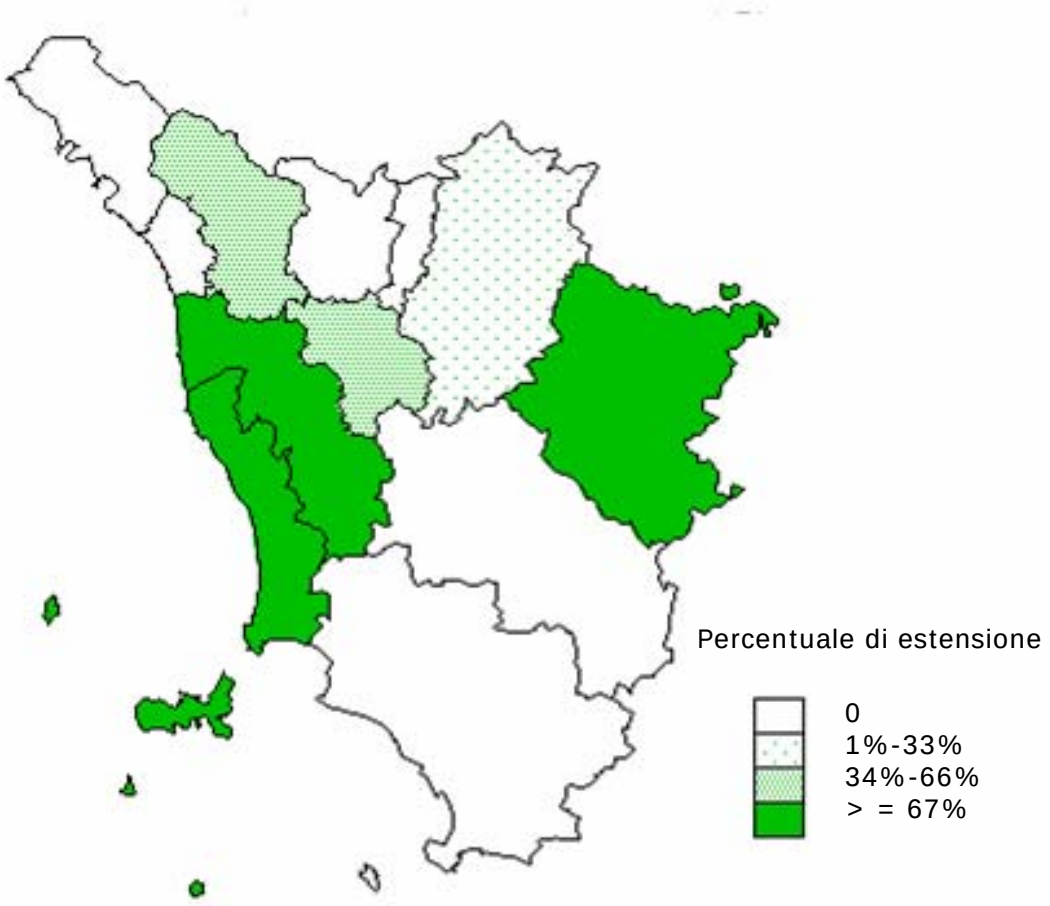
POSITIVI

PANCOLONSCOPIA O COLONSCOPIA SN + RX D.C.

↓

EVENTUALE TERAPIA E FOLLOW-UP

Screening del carcinoma colo-rettale in Toscana



Estensione aggiustata = numero invitati / (popolazione bersaglio annuale – esclusi prima dell'invito)

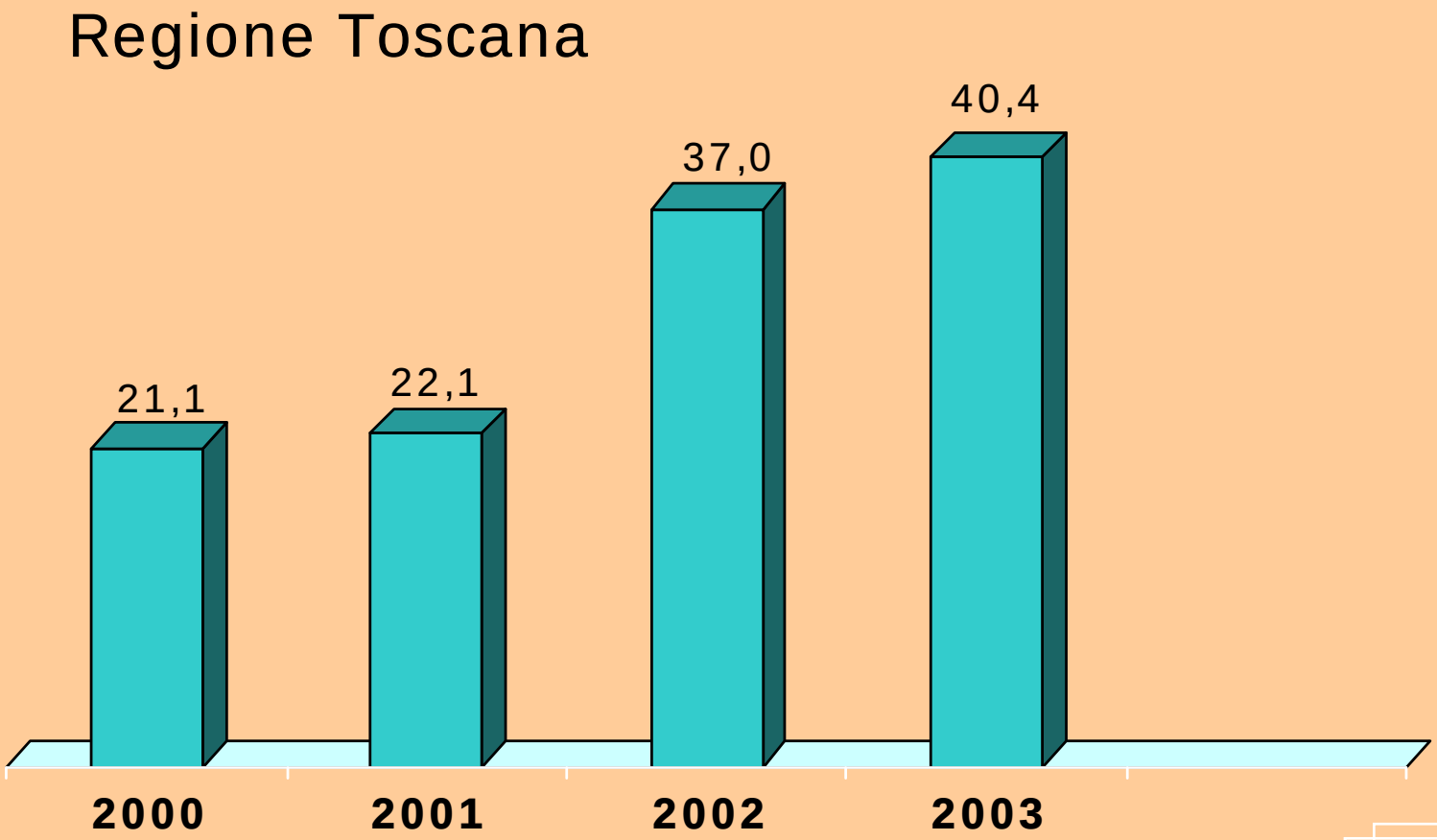
CSPO 2005

Screening del carcinoma colo-rettale in Toscana
Anno 2003

Indicatori

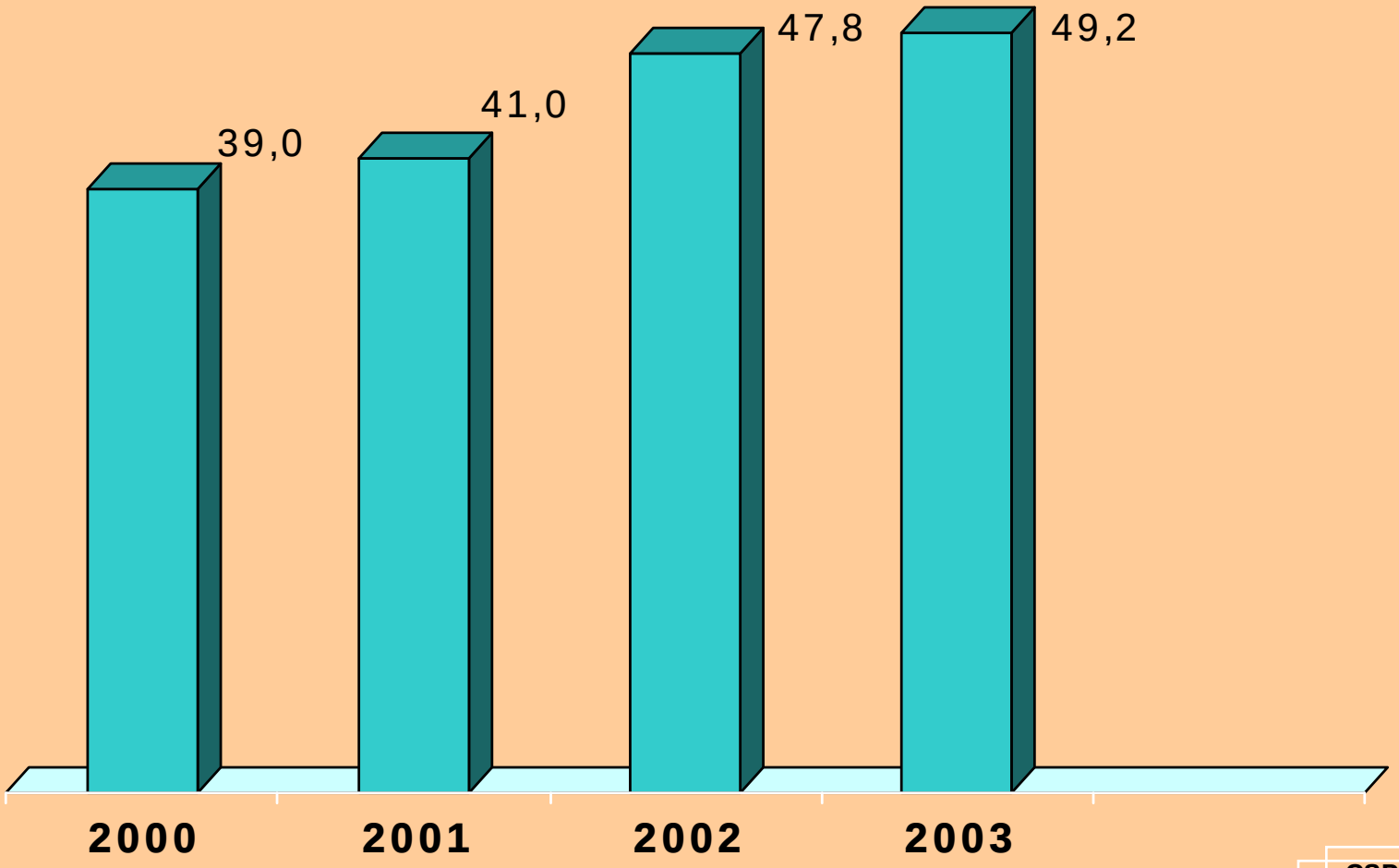
- Estensione geografica
- Adesione all'invito
- Tasso di positività al test
- Compliance agli approfondimenti
- Detection rate per cancro e adenoma (alto e basso rischio)
- Valore predittivo positivo per cancro e adenoma (alto e basso rischio)
- Percentuale di campioni inadeguati
- Tempi di attesa
- Distribuzione lesioni per sede (colon sinistro e colon destro)

Screening del carcinoma colo-rettale
Estensione geografica per anno

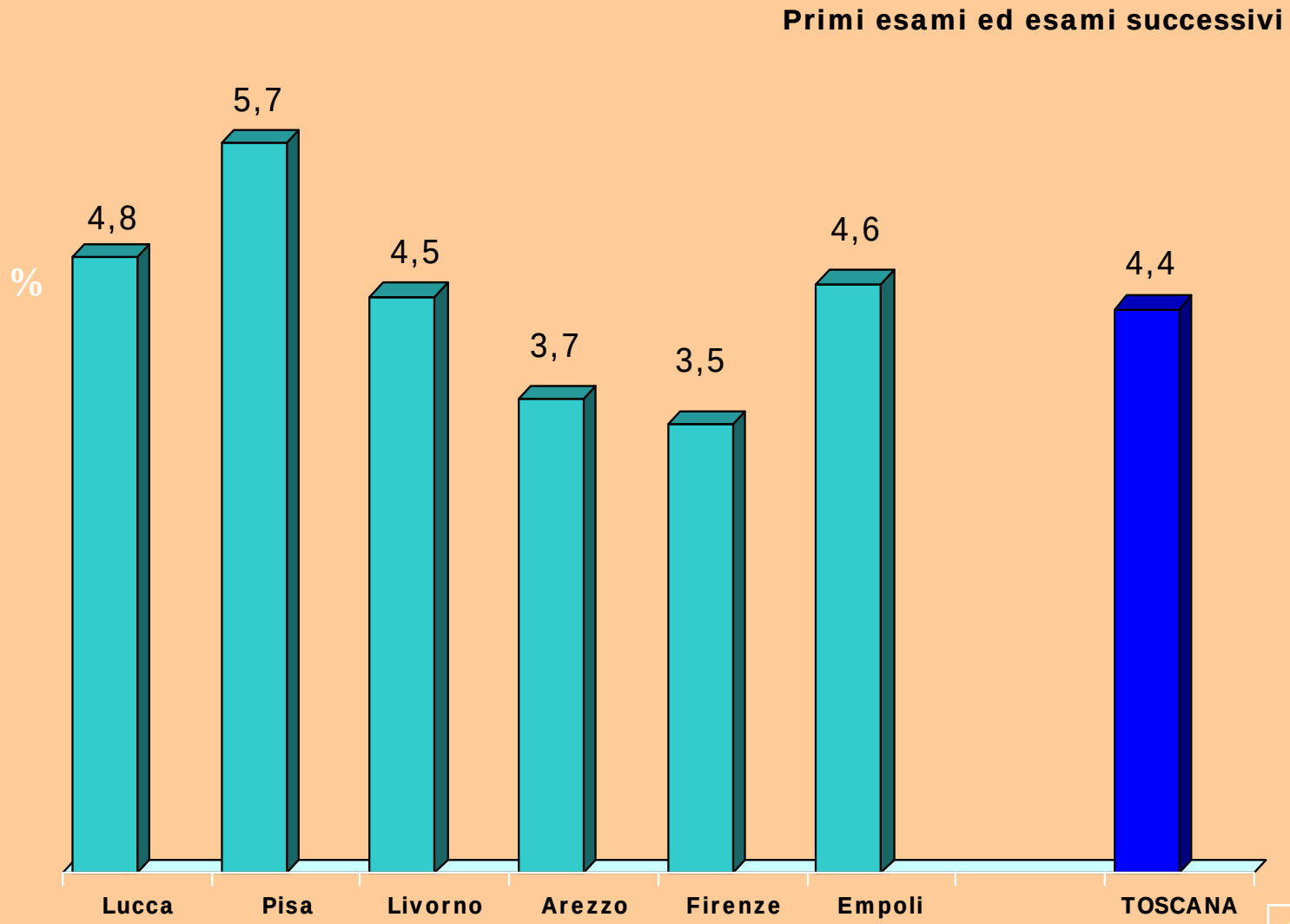


Screening del carcinoma colo-rettale
Adesione % all'invito per anno

Regione Toscana



Screening del carcinoma colorettale in Toscana
Positività % al test – ANNO 2003

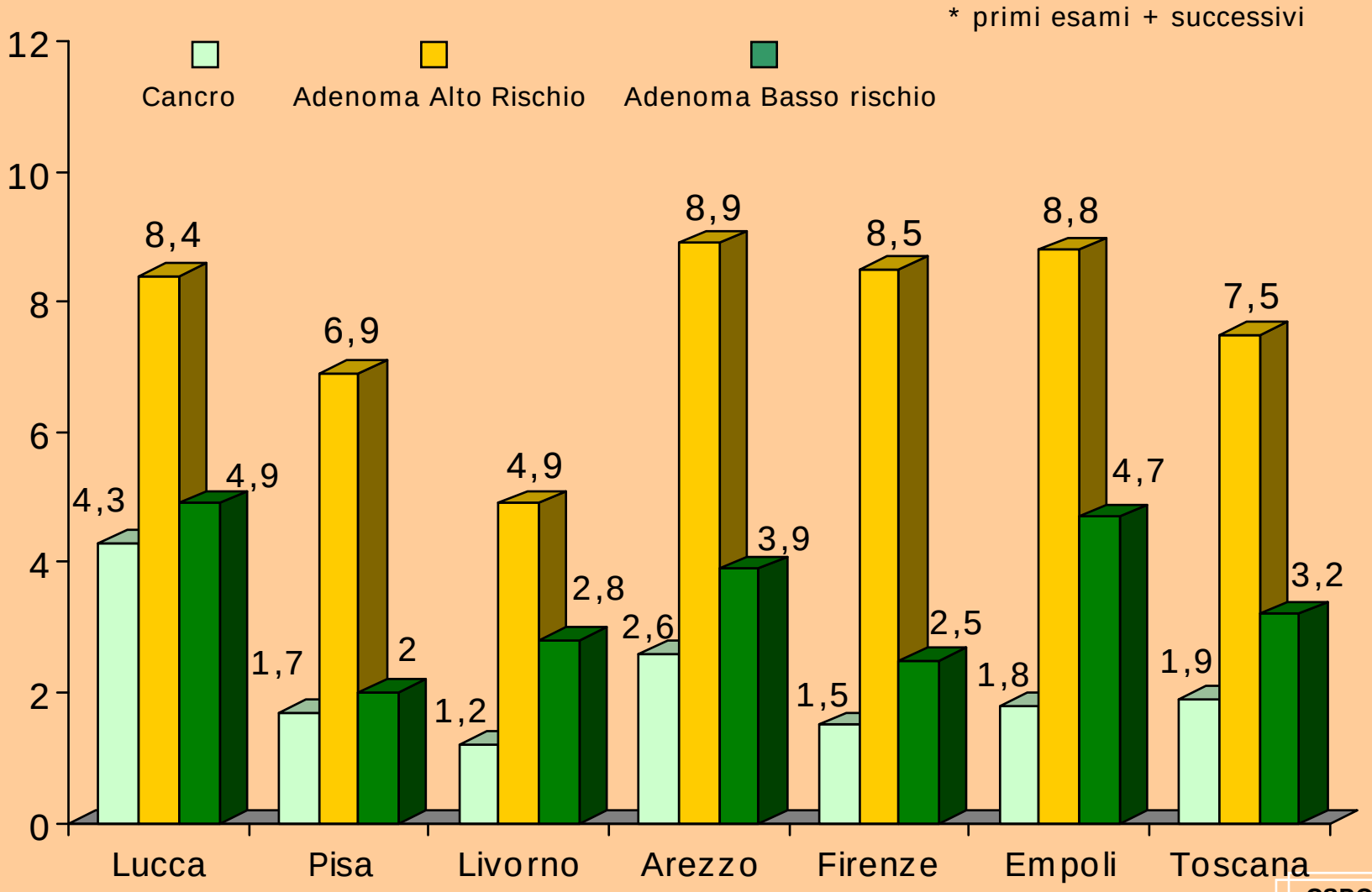


CSPO 2005

CSPO 2003

* primi esami + successivi

Screening del carcinoma colorettale ANNO 2003
Detection rate* per lesioni con conferma istologica



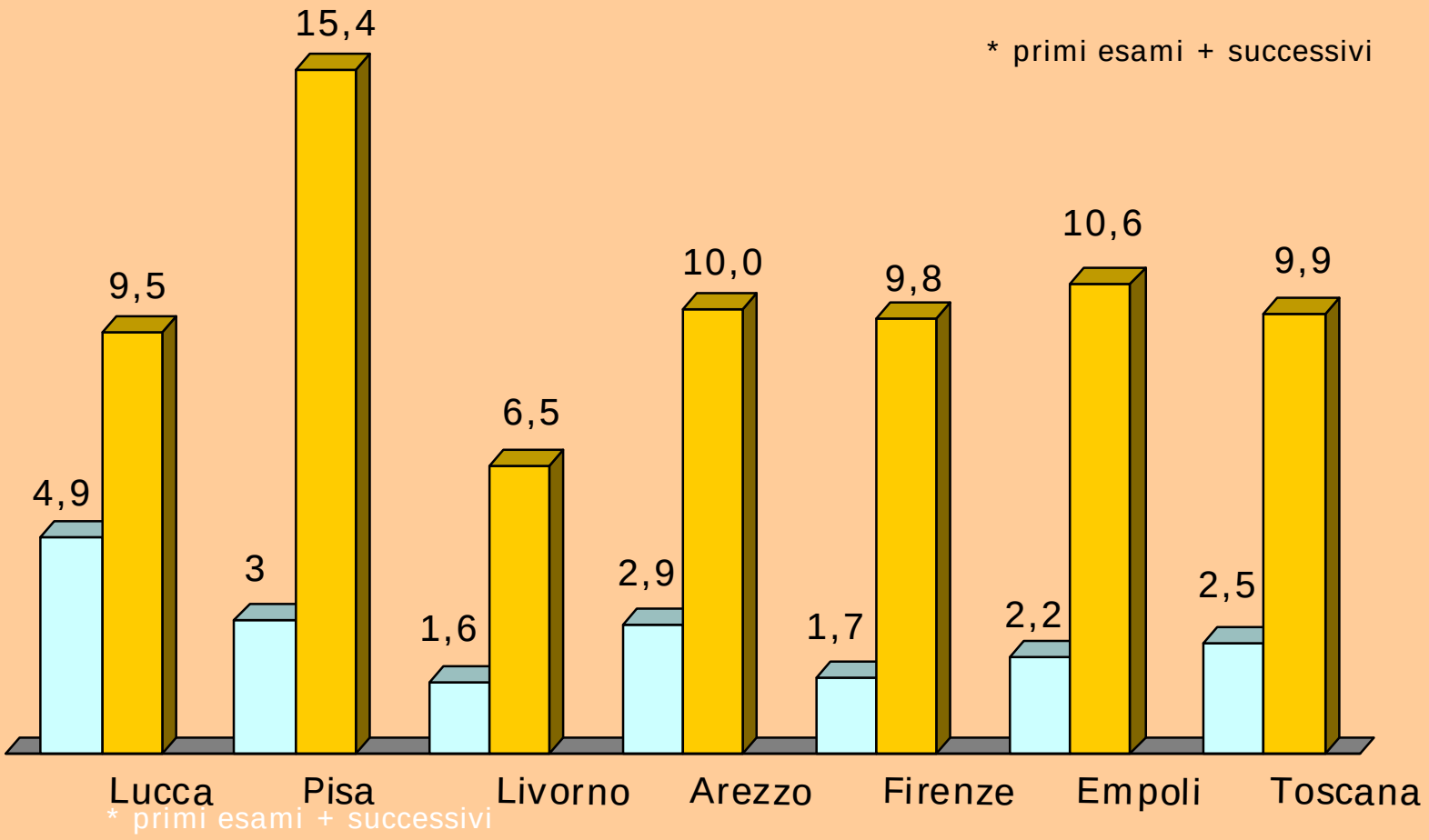
* Per 1000 persone

CSPO 2005

Detection rate* per lesioni con conferma istologica

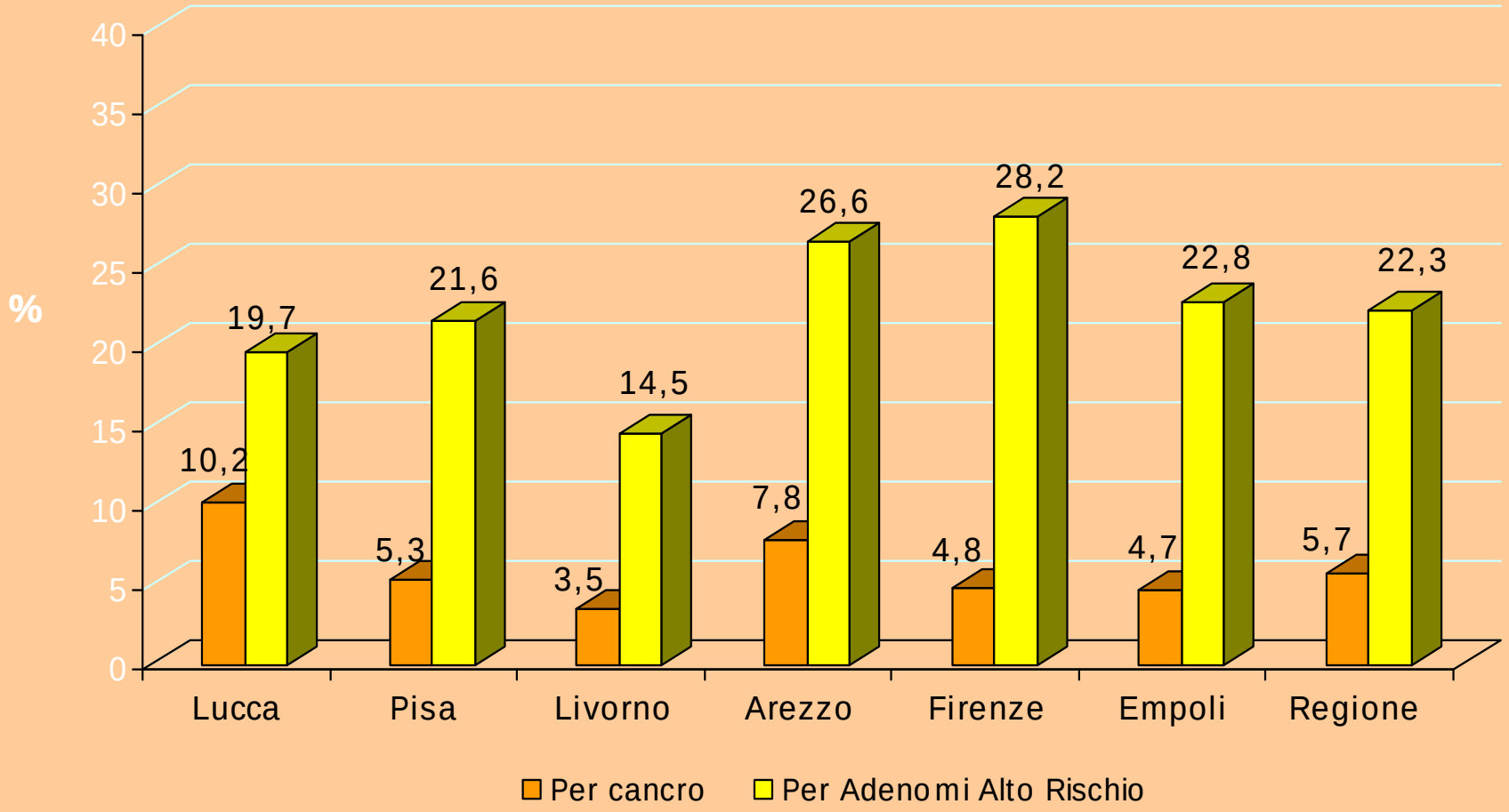
Aggiustata per compliance approfondimenti

ANNO 2003



* per 1000 persone

Screening del carcinoma colorettale in Toscana
Valore Predittivo Positivo del test ANNO 2003



* primi esami + successivi

CENTRO
PER LO STUDIO
E LA PREVENZIONE
ONCOLOGICA

Istituto Scientifico
della Regione Toscana

Grazie dell'attenzione...