



**PREVENZIONE SERENA**

Valutazione del potenziale valore di  
combinazioni di biomarcatori fecali  
per migliorare la previsione  
del rischio individuale  
di lesioni coloretali invasive e pre-invasive

Paola Armaroli  
S.S.D. Epidemiologia Screening – CPO  
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino  
Via Cavour, 31, 10123 Torino, Italy

**Workshop Anno 2020**  
**Torino 25 novembre 2020**



  
Italian Institute for Genomic Medicine



FONDO  
**EDO TEMPORA**  
per la lotta contro i tumori

# Razionale

L'introduzione di protocolli che permettano di **ottimizzare** l'uso di risorse endoscopiche limitate, offrendo eventualmente uno screening più **frequente** ai soggetti ad **alto rischio** e **riducendo l'intensità** dello screening per i soggetti con **rischio ridotto**, che rappresentano verosimilmente una quota consistente della popolazione bersaglio, potrebbe migliorare il **rapporto rischi benefici** del programma.

# Razionale

Per caratterizzare la popolazione in base al rischio di neoplasia coloretta sono disponibili informazioni di carattere demografico (sesso ed età) e i dati ricavati dalla storia di screening, inclusi i livelli di emoglobina fecale (fHB).

# Razionale

- **Biomarcatori** (come ad esempio i **miRNA** e il **microbioma**), se validati per il loro valore predittivo per il rischio di neoplasia, potrebbero rappresentare **un'alternativa**, o un **approccio complementare**, ai test in uso, offrendo ulteriori informazioni per caratterizzare in modo più accurato il livello di **rischio di sottogruppi** della popolazione invitata allo screening.
- E' documentata inoltre un'associazione tra lo **stile di vita** (dieta, esercizio fisico, fumo) e il **rischio di cancro**.
- **L'analisi combinata** di fattori di rischio legati allo stile di vita e i livelli di espressione di biomarcatori fecali potrebbe offrire ulteriori informazioni per caratterizzare il **livello di rischio individuale**

## Valore predittivo del livello f-HB

Risultati uno studio retrospettivo

condotto nel contesto di 4 programmi di screening nell'Italia centro-settentrionale, che adottano tutti lo stesso FIT (OC Sensor, Eiken Japan), eseguito ogni 2 anni, su un campione singolo, con lo stesso cut-off di positività (20  $\mu\text{g}$  Hb / gr feci).

Faecal haemoglobin concentration among subjects with negative FIT results is associated with the detection rate of neoplasia at subsequent rounds: a prospective study in the context of population based screening programmes in Italy

Senore C, et al. *Gut* 2019;69:523–530.

**Table 1** Association of cumulative f-Hb values over the initial two rounds and FIT PR, AN PPV, AA and CRC DR, NNScope to detect 1 AN at the third round - Men and women aged 50–69 years

Sum f-Hb µg/g FIT1 + FIT2	Examined N (%)*	FIT+		Colonoscopy		Advanced adenoma	CRC	PPV AN % (95% CI)	DR advanced adenoma % (95% CI)	DR CRC % (95% CI)	NNScope (95% CI)
		N	% (95% CI)	N	% (95% CI)						
0	80579 (49.1)	2074	2.6 (2.5 to 2.7)	1793	86.5 (84.8 to 88.0)	257	35	16.3 (16.0 to 16.6)	0.3 (0.3 to 0.4)	0.04 (0.03 to 0.06)	6.1 (6.0 to 6.2)
0.1–3.9	54352 (33.1)	1895	3.3 (3.2 to 3.6)	1621	85.5 (83.7 to 87.2)	294	56	21.6 (21.2 to 21.9)	0.5 (0.5 to 0.6)	0.16 (0.08 to 0.13)	4.6 (4.6 to 4.7)
4–9.9	19715 (12.0)	1247	6.3 (6.0 to 6.7)	1098	88.1 (86.0 to 89.9)	301	36	30.7 (30.0 to 31.3)	1.5 (1.4 to 1.7)	0.18 (0.13 to 0.25)	3.3 (3.2 to 3.3)
10–14.9	5336 (3.3)	516	9.7 (8.9 to 10.5)	464	89.9 (86.7 to 92.5)	161	25	40.1 (38.8 to 41.4)	3.0 (2.6 to 3.5)	0.47 (0.31 to 0.70)	2.5 (2.4 to 2.6)
15–19.9	2912 (1.8)	367	12.6 (11.4 to 13.9)	315	85.8 (81.4 to 89.4)	123	16	44.1 (42.3 to 46.0)	4.2 (3.5 to 5.0)	0.55 (0.33 to 0.90)	2.3 (2.2 to 2.4)
≥20	1129 (0.7)	292	25.9 (23.4 to 28.5)	261	89.4 (84.8 to 92.8)	111	21	50.6 (47.6 to 53.6)	9.8 (8.2 to 11.7)	1.86 (1.18 to 2.86)	2.0 (1.9 to 2.1)
<b>Total</b>	<b>164023</b>	<b>6391</b>	<b>3.9 (3.8 to 4.0)</b>	<b>5552</b>	<b>86.9 (85.9 to 87.7)</b>	<b>1247</b>	<b>189</b>	<b>25.9 (25.7 to 26.1)</b>	<b>0.8 (0.7 to 0.8)</b>	<b>0.12 (0.10 to 0.13)</b>	<b>3.9 (3.8 to 3.9)</b>

\*% calculated over the total number of subjects examined.

AA, advanced adenoma; AN, advanced neoplasia; CRC, colorectal cancer; DR, detection rate; f-Hb, faecal haemoglobin; FIT, faecal immunochemical test; NNScope, number needed to scope; PPV, positive predictive value; PPV, positive predictive value; PR, positivity rate.

Forte **correlazione positiva** della **concentrazione cumulativa di fHb** nei primi due test consecutivi con il tasso di positività (PR) e il Valore Predittivo Positivo (PPV) per neoplasia avanzata (AN) tra i soggetti che eseguivano il loro terzo FIT

il **PR** variava tra il **2,6%** tra i soggetti nella categoria più bassa e il **25,9%** nella più alta categoria f-Hb cumulativa

il **PPV** per AN, compreso tra **16,3%** e **50,6%**,

Trend in aumento **DR**:

per **CRC**, compreso tra 0,04% e 1,86%

per **Adenomi Avanzati**, compreso tra 0,3% e 9,8%

**Table 5** Cumulative DR of an (advanced adenoma or CRC) by cumulative f-Hb concentration over two consecutive FITs and time since the second FIT

$\mu\text{g Hb /g faeces}$ Months	0 % (95% CI)	0.1–3.9 % (95% CI)	4–9.9 % (95% CI)	10–14.9 % (95% CI)	15–19.9 % (95% CI)	$\geq 20$ % (95% CI)
24	0.06 (0.05 to 0.08)	0.11 (0.08 to 0.14)	0.38 (0.30 to 0.48)	0.59 (0.41 to 0.84)	0.50 (0.30 to 0.84)	1.30 (0.77 to 2.18)
36	0.44 (0.39 to 0.49)	0.78 (0.70 to 0.87)	1.98 (1.78 to 2.21)	4.24 (3.67 to 4.90)	0.57 (0.48 to 0.67)	14.33 (12.14 to 16.88)
48	0.53 (0.48 to 0.59)	0.90 (0.81 to 0.99)	2.27 (2.04 to 2.52)	4.71 (4.10 to 5.41)	6.84 (5.84 to 8.00)	16.08 (13.70 to 18.82)
54	1.41 (1.27 to 1.57)	1.90 (1.71 to 2.11)	4.79 (4.30 to 5.34)	8.65 (7.44 to 10.06)	11.97 (10.13 to 14.13)	25.46 (21.38 to 30.15)

CRC, colorectal cancer; DR, detection rate; f-Hb, faecal haemoglobin.

La **probabilità cumulativa** di avere un risultato **FIT positivo nei due round successivi** variava tra il **7,8%** (IC 95%: 7,5-8,2) per i soggetti che non avevano rilevato f-Hb ai 2 test iniziali e il **48,4%** (IC 95%: 44,0 -53,0) tra coloro che avevano una concentrazione cumulativa di f-HB  $\geq 20 \mu\text{g Hb / gr feci}$ .

La **DR cumulativa** erano: **1,4%** (IC 95%: 1,3-1,6) e **25,5%** (IC 95%: 21,4-30,2) per **AN**; 0,17% (IC 95%: 0,12-0,23) e 4,5% (IC 95%: 2,8-7,1) per **CRC**.



# Obiettivi principali dello studio

**RCT:** Valutare l'**impatto** (in termini di tasso di identificazione, valore predittivo positivo del test, distribuzione per stadio dei tumori diagnosticati) di un protocollo di screening che preveda l'adozione di **percorsi differenziati** per diversi **sottogruppi** della popolazione bersaglio, **modulati sul livello di rischio** definito sulla base del **livello di fHb** misurato ad ogni test.

**Studio caso-controllo nested nella coorte:** Valutare il valore predittivo di **biomarcatori** (diversi dall' fHb), da soli o in combinazione, e di **score di stile di vita** (derivato da questionari), per il rischio di neoplasia

**Obiettivi secondari** valutare la fattibilità, impatto organizzativo, volume di risorse endoscopiche, accettabilità e costi di un **approccio stratificato** per livello di rischio attuato in un contesto di screening di popolazione

# Metodi RCT

In base al **livello di rischio** determinato con la misura del **valore cumulativo di fHB** negli **ultimi due esami**, le persone verranno assegnate **diversi intervalli di screening**

Soggetti con un livello cumulativo di emoglobina fecale misurata sugli ultimi due esami  $\geq 20$   $\mu\text{g Hb /gr feci}$  verranno randomizzati in proporzione 1:1:1 a **3 bracci di studio**: 1) **colonscopia immediata**; 2) **FIT a 1 anno**; 3) **FIT a 2 anni**.

Le persone randomizzate al braccio che prevede l'invio a colonscopia immediata verranno contattate dal centro screening e verrà loro chiesto di dare il consenso a sottoporsi a colonscopia, fornendo anche un campione di sangue e di feci.

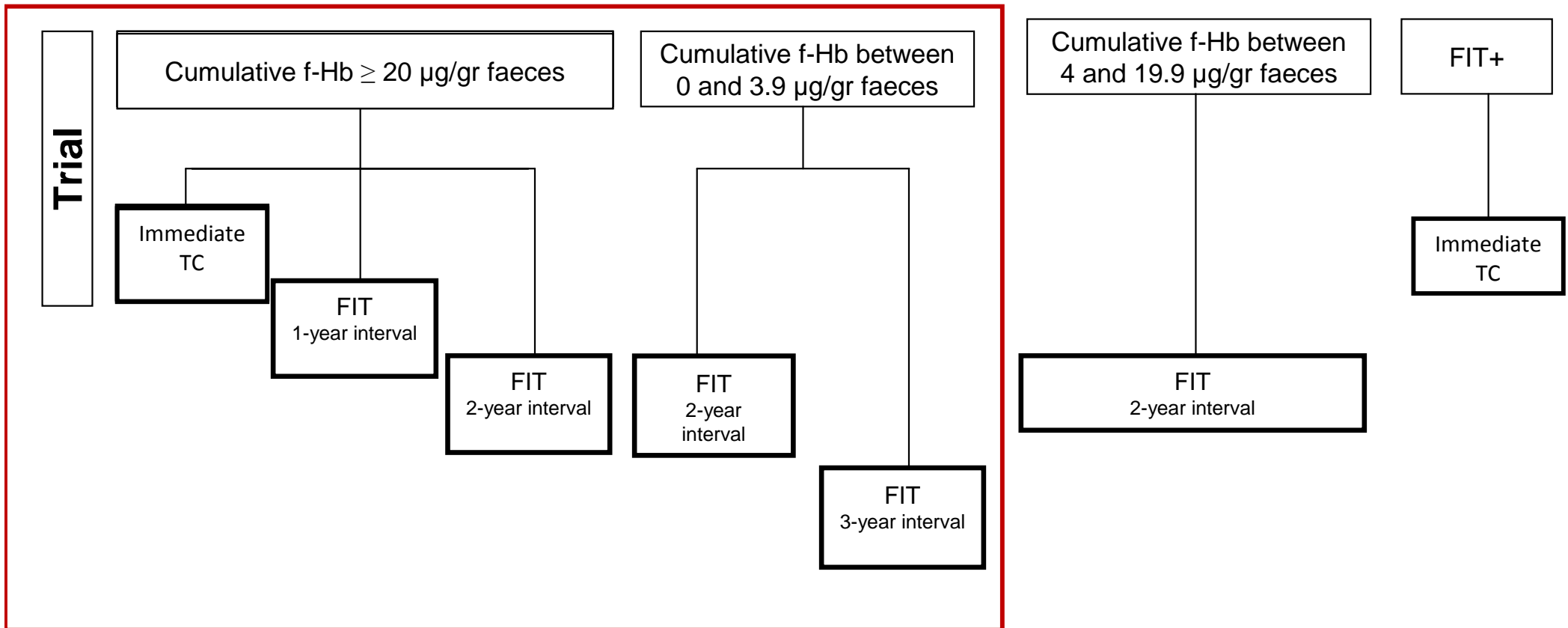
# Metodi RCT

Soggetti con **fHB non rilevabile** (o al di sotto del livello rilevabile dal sistema analitico) negli **ultimi due esami** verranno randomizzati in proporzione 1:2 a 1) **FIT a 2** anni (standard) o 2) **FIT a 3** anni.

I soggetti con **livello cumulativo** di **fHB** negli ultimi due esami compreso tra **4-19.9**  $\mu\text{g Hb/gr}$  di feci non saranno considerati per il reclutamento nel trial e verranno rinviati a periodismo standard (**2 anni**).

Le persone randomizzate a bracci che prevedono un **intervallo** di screening **diverso** da quello standard, riceveranno una lettera di esito in cui si presentano il rationale e gli obiettivi dello studio, si forniscono le indicazioni relativamente all'intervallo di reinvio previsto dal protocollo e alle modalità da seguire per negare il consenso alla partecipazione allo studio, optando per il reinserimento nel protocollo di screening standard.

## Subjects with 1 previous FIT-



*End point principali:* tasso di identificazione diagnostica di adenomi avanzati e cancro, distribuzione per sede e stadio alla diagnosi dei cancri diagnosticati allo screening, tasso di positività e valore predittivo positivo per adenoma

*End point secondari:* Tasso di identificazione dei cancri intervallo; distribuzione per sede e stadio alla diagnosi dei cancri intervallo diagnosticati.

# Metodi studio caso controllo

Verrà chiesto ai soggetti arruolati di fornire il consenso per un **prelievo di sangue** e di un **campione aggiuntivo di feci** e di rispondere a un **questionario** sullo stile di vita.

**End point principali:** Accuratezza diagnostica a valore predittivo positivo dei singoli biomarcatori oggetto di studio e delle loro combinazioni

# Considerazioni finali

- Vi è incertezza relativamente al rapporto rischio beneficio delle strategie testate nel trial:

per i soggetti nel gruppo ad **alto rischio**, un accertamento immediato, o un intervallo di screening più ravvicinato, può tradursi in un **beneficio** (tumore diagnosticato in stadio più precoce) per alcuni soggetti, ma altri vengono invitati ad eseguire una **colonscopia potenzialmente non necessaria**.

Eguualmente, nel gruppo a **basso rischio** un intervallo più lungo **riduce il rischio di colonscopie** indotte da esiti falsamente positivi del test, ma in alcuni (rari) casi potrebbe condurre ad una diagnosi ritardata di un tumore.

In condizioni di incertezza, la **randomizzazione** permette di ricavare informazioni valide e utili a orientare le scelte di politica sanitaria.

- I soggetti invitati ad eseguire una **colonscopia dopo diversi test negativi consecutivi** possono avere **conferma dell'effettiva assenza di lesioni** e, in quel caso, essere **esclusi dal programma evitando altri esami inutili**

# Considerazioni finali

- **Gruppo a basso rischio**, soggetti con emoglobina fecale non rilevabile (o al di sotto del livello rilevabile dal sistema analitico) agli ultimi due esami rappresentano **il 40%** della popolazione esaminata.
- L'estensione dell'intervallo può **ridurre il fabbisogno di esami** nei prossimi mesi, in modo da avere spazi per recuperare il pregresso senza aumentare il rischio
- Un tale approccio potrebbe comportare un **utilizzo più appropriato** ed efficiente delle risorse endoscopiche, **riducendo** al contempo le **valutazioni non necessarie**,
- Dovrebbero essere sviluppate **strategie di comunicazione efficaci** per trasmettere adeguatamente le informazioni sugli intervalli di screening su misura per il rischio tra i soggetti con risultati FIT negativi

## Perché questo studio?

La ricerca scientifica ha reso disponibile un **nuovo metodo per utilizzare le informazioni relative alla quantità di emoglobina nelle feci, misurata con il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FIT) utilizzato nello screening.** Questo metodo potrebbe essere **più efficiente e più efficace** per individuare le persone che hanno lesioni pre-tumorali, o tumorali, identificando **in modo più preciso** chi deve sottoporsi alla colonscopia di approfondimento.

Questo studio è stato progettato per avere **uno screening più mirato, più accurato e meno rischioso.** L'obiettivo è stabilire quale sia la **strategia di screening più adatta** per le persone con valori dell'emoglobina fecale alti o molto bassi, **offrendo a ciascuno il massimo dei vantaggi e il minimo degli svantaggi.**

**Tutte le persone invitate al test del sangue occulto nelle feci saranno inserite nello studio a meno che neghino espressamente il consenso.**

**Se lei NON vuole partecipare** può seguire le istruzioni riportate sulla lettera di esito del suo test del sangue occulto fecale. In questo caso continuerà a ricevere l'invito allo screening secondo le procedure normali.



## Come funziona?

In base alla concentrazione di emoglobina nelle feci, definiremo la probabilità ("rischio") di avere una lesione per ciascun partecipante.

- Le persone con un **rischio basso** saranno assegnate, con un criterio casuale, a 2 gruppi di studio:
  - **Gruppo A:** i partecipanti ripeteranno il test di screening FIT a 2 anni di distanza (standard attuale)
  - **Gruppo B:** i partecipanti ripeteranno il test di screening FIT a 3 anni di distanza
- Le persone con un **rischio alto** saranno invece assegnate, sempre casualmente, a 3 gruppi di studio:
  - **Gruppo C:** i partecipanti saranno invitati a effettuare una colonscopia
  - **Gruppo D:** i partecipanti ripeteranno il test di screening FIT a 2 anni di distanza (standard attuale)
  - **Gruppo E:** i partecipanti ripeteranno il test di screening FIT a 1 anno di distanza

Oltre a ciò, a un piccolo gruppo di partecipanti, selezionati casualmente, verrà chiesto di:

- donare un campione di sangue e un ulteriore campione di feci
- rispondere a un questionario su stili di vita e salute

allo scopo di studiare i biomarcatori del tumore dell'intestino (micro-RNA e microbioma) e il loro rapporto con gli stili di vita (alimentazione, attività fisica, fumo).



I ricercatori seguiranno i partecipanti per 5 anni e analizzeranno tutte le informazioni riguardanti eventuali lesioni individuate e loro caratteristiche.



## Quali sono i potenziali benefici della partecipazione allo studio?

- Per i partecipanti ai **gruppi A e D**, non cambierà nulla rispetto allo standard attuale, che è già molto protettivo.
- I partecipanti del **gruppo B** potranno fare uno screening meno frequente: a fronte di un rischio basso di avere delle lesioni, avranno una minore probabilità di subire gli effetti negativi dello screening. In questo gruppo è più alta la probabilità di un risultato falsamente positivo e, di conseguenza, di colonscopie inutili che comportano un disagio e potenziali rischi.
- I partecipanti del **gruppo C** avranno il vantaggio di anticipare la diagnosi di una lesione, se presente, evitando di dover ripetere lo screening in futuro.
- I partecipanti del **gruppo E** potranno fare uno screening più frequente, a fronte di un rischio più alto di avere lesioni, con una maggiore probabilità di prevenire la malattia o individuarla precocemente.

## Quali sono i potenziali rischi?

- Chi avrà uno **screening più frequente** rispetto allo standard, potrà incorrere più facilmente negli effetti negativi dello screening (risultati falsamente positivi).
- Eventuali lesioni potrebbero essere individuate più tardivamente tra le persone che avranno uno **screening meno frequente**. Questo rischio è però mitigato dalla bassa probabilità che queste persone abbiano lesioni.
- Chi farà direttamente la **colonscopia** avrà in più quel rischio minimo di complicazioni che esiste comunque per questo tipo di esame endoscopico.

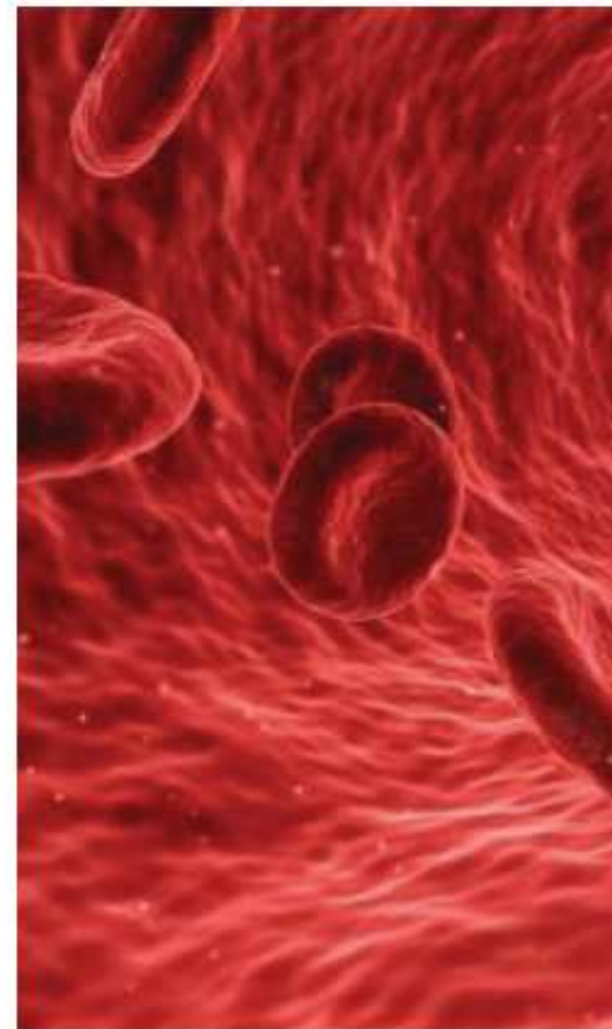
Questo studio è coordinato dal Centro per la Prevenzione Oncologica in Piemonte (CPO) dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, in collaborazione con Italian Institute for Genomic Medicine e Fondazione Edo ed Elvo Tempia.



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte



# Emoglobina e prevenzione del tumore del colon-retto



PREVENZIONE  
SERENA



**PREVENZIONE SERENA**

Grazie per l'attenzione!

# Metodi RCT

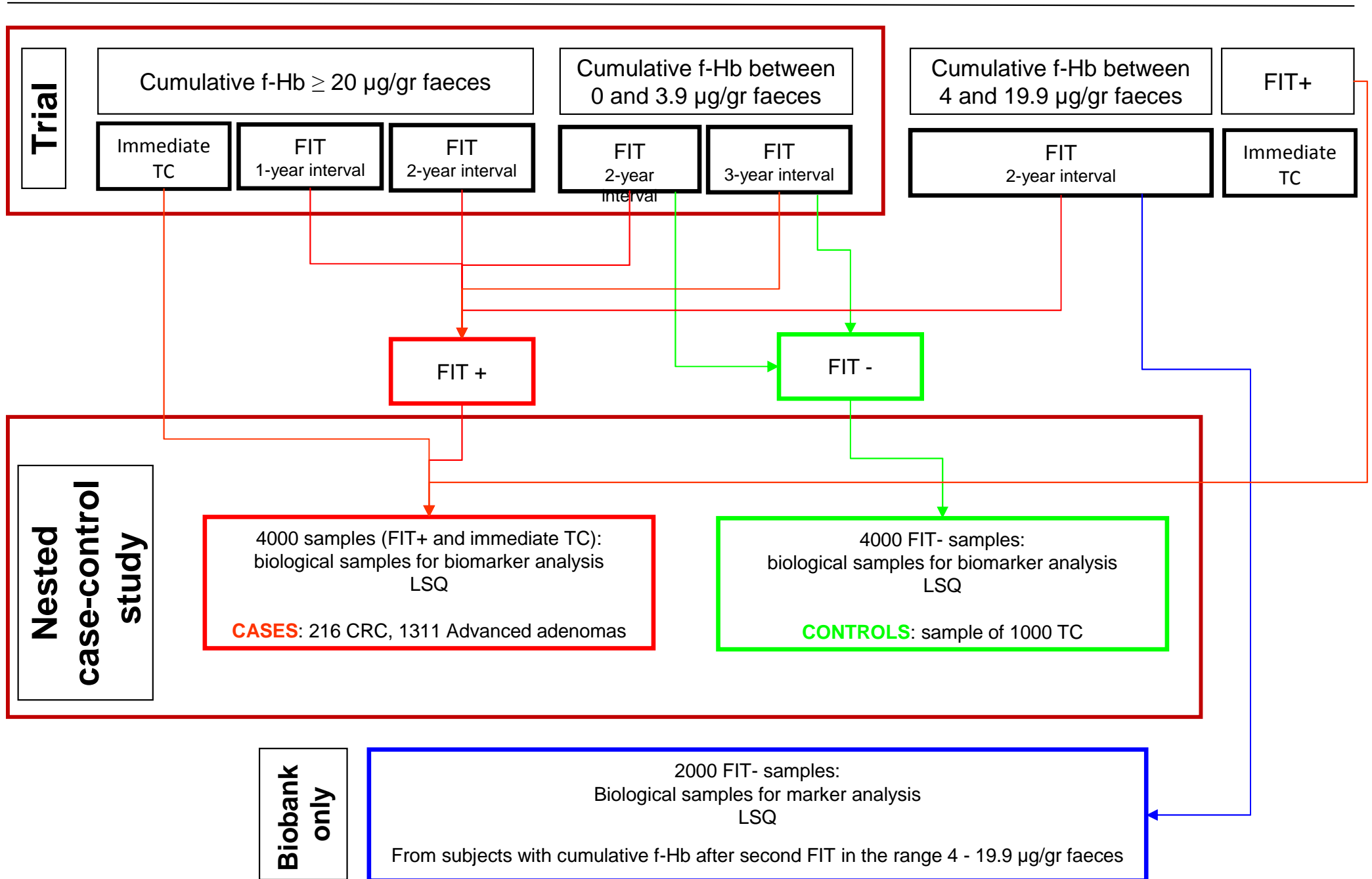
- Gruppo ad alto rischio: assumendo una prevalenza di soggetti con livelli di emoglobina fecale pari a 1% dei soggetti esaminati, si stima che 1100 soggetti saranno eleggibili per lo studio su un periodo di reclutamento di 4 anni.
- Gruppo a basso rischio: Assumendo una prevalenza del 40% di soggetti con emoglobina fecale non rilevabile (o al di sotto del livello rilevabile dal sistema analitico) agli ultimi due esami 15,000 soggetti potranno essere randomizzati ad intervallo triennale e 8000 ad intervallo standard (biennale).

# Metodi studio caso controllo

Verranno inclusi in questo studio

- tutti i soggetti con **FIT+** di screening (sia quelli randomizzati nei bracci del trial che quelli con valori cumulativi di **fHB** compreso tra **4-19.9**  $\mu\text{g}$  Hb/gr di feci) e **tutti i soggetti inviati a colonscopia immediata** nel **gruppo ad alto rischio** (complessivamente circa 4000 soggetti)
- un campione di soggetti del gruppo **a basso rischio** (N=4000)
- un campione di soggetti (N=2000) del gruppo con valori di **fHB intermedi** che seguono il **protocollo standard** (gruppo di controllo esterno).
- In aggiunta, un sottogruppo di **1000 soggetti** con **fHB non rilevabile** anche ai successivi round, verrà richiesta la disponibilità a sottoporsi comunque a colonscopia, per escludere la presenza di lesioni neoplastiche del colon, non rilevate dal test FIT.

## Subjects with 1 previous FIT-



TC: total colonoscopy; HB: haemoglobin; LSQ: Life-styles questionnaire