

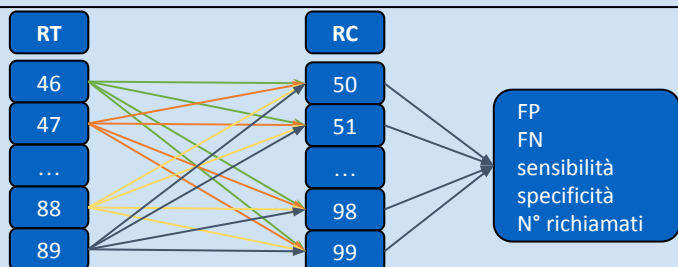
# SOGLIA RETEST E RECALL NEL PROTOCOLLO PER FIBROSI CISTICA : CALCOLO RETROSPETTIVO

Orioli T., Camera E., Campana S., Dolce D., Ravenni N., Taccetti G.; Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCCS Firenze

## Background

Il protocollo di screening per la Fibrosi Cistica (FC) prevede il dosaggio a 48-72h della tripsina immunoreattiva (IRT) da spot di sangue essiccato su cartoncino in carta bibula. Le soglie di Retest (RT) e di Recall (RC) sono calcolate rispettivamente al 99° e 99,5° centile sulla popolazione degli ultimi 10-12.000 nati. Se IRT è maggiore di RT, il neonato entra nel processo di screening. Successivamente, se IRT supera la soglia di RC il neonato deve eseguire un secondo controllo (prelievo su secondo campione a 1 mese di vita o Test del sudore). Da questo protocollo si può fare diagnosi di FC o di CF-SPID (Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis). Lo scopo di questo studio è quello di trovare la combinazione di RC e RT tale da diminuire i richiamati e di conseguenza il numero di CF-SPID.

## Metodi



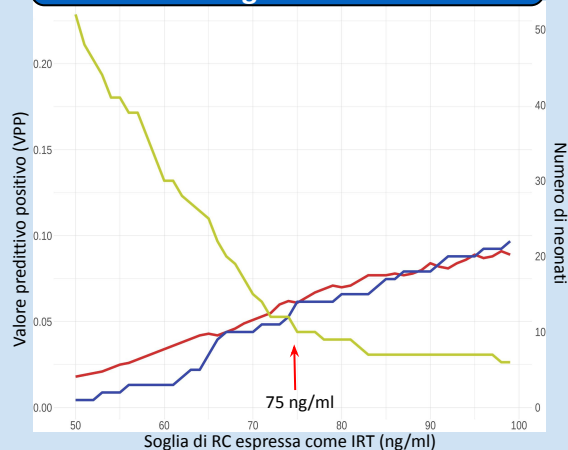
**Figura 1:** Disegno schematico delle combinazioni di RT e RC (esprese in ng/ml) scelte per il calcolo degli indicatori di performance.

Sono stati screenati 261.845 neonati di Toscana e Umbria nati tra il 2014 e giugno 2022 con 44 diagnosi di FC e 54 di CFSPID. Abbiamo realizzato un algoritmo che ha creato tutte le combinazioni possibili (1.420 combinazioni) di RT (da 46 a 89 ng/ml) e di RC (da 50 a 99 ng/ml) e ha calcolato in automatico tutti gli indicatori relativi alla performance di un protocollo di screening (Figura 1): in particolare falsi negativi (FN), falsi positivi (FP), sensibilità, specificità e valore predittivo positivo (VPP).

## Risultati...

Alzando le soglie il numero di neonati richiamati a un secondo controllo diminuisce, ma aumenta anche il numero dei FN, sia FC che CFSPID. Il VPP del protocollo varia da 0,02 a 0,09 (Figura 2). Il numero di FN varia da 1 a 22 per RC di 50 e 99 rispettivamente per le diagnosi FC. Analogamente, il numero di CFSPID varia da 54 a 7 rispettivamente per RC di 50 e 99. Mentre i VP per le diagnosi FC variano al variare di RC, i VP di CFSPID variano anche per RT. La popolazione di CFSPID si concentra sotto IRT di 75 ng/ml mentre la popolazione FC si concentra maggiormente tra 80 e 100 ng/ml (Figura 3). Aumentando l'RC fino a 80, il numero di CF-SPID sarebbe di 7 e il numero di FP sarebbe il 66% in meno rispetto alla soglia attuale, diminuendo quindi il numero di neonati richiamati in ospedale per un secondo controllo.

### VPP, FN e CFSPID al variare della soglia di RC

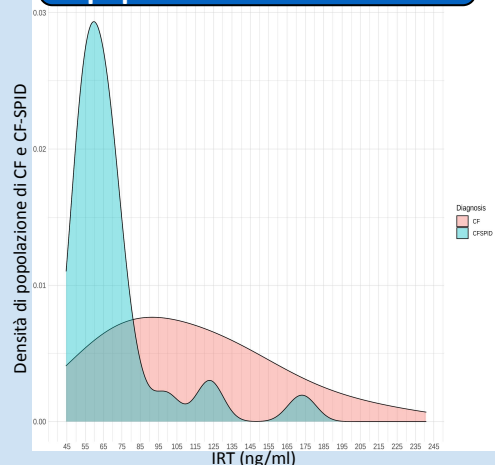


**Figura 2:** Variazione di VPP (rosso), numero di diagnosi CF-SPID (giallo) e falsi negativi di FC (blu).

Il VPP (rosso) aumenta con l'aumentare della soglia di RC, così come gli ipotetici FN (blu), ma diminuiscono i CFSPID (giallo).

Nella figura è riportata la frequenza dell'IRT delle diagnosi di FC (in rosa) e di CF-SPID (in blu). La popolazione CF-SPID si concentra sotto 75-80 ng/ml, mentre la popolazione FC ha il picco intorno a 95 ng/ml.

### Concentrazione di IRT in popolazione CF e CF-SPID



**Figura 3:** Concentrazione di IRT nelle diagnosi FC e CF-SPID.

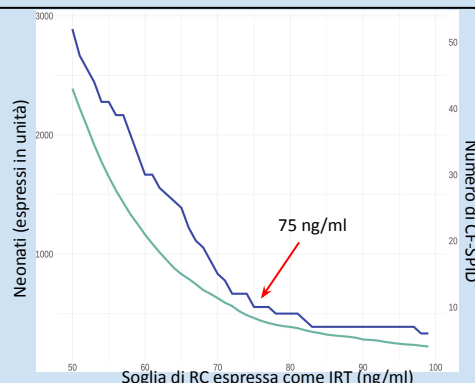
## ... ancora risultati

### Conclusioni

Questi tipi di algoritmi potrebbero essere utili per protocolli di screening che utilizzano due soglie diverse, come quello di FC.

Questo tipo di approccio potrebbe permettere di calcolare e correggere le soglie di RT e RC in modo da diminuire il numero di FP richiamati e quindi diminuire gli sprechi di tempo e di spesa sanitaria, tenendo sempre un occhio verso le diagnosi (VP).

In Figura 4 si nota come aumentando la soglia RC si ha una riduzione repentina di FP (in verde), ovvero neonati che non presentano FC ma che vengono richiamati in ospedale senza alcun motivo. A un RC di 80 ng/ml, i FP sono 388, contro i 1163 a un RC di 60 (soglia attuale), circa 66% in meno. Oltre a questo, il numero di CFSPID (in azzurro) diminuirebbe da 30 a 7 (-70%).



**Figura 4:** Variazione di CF-SPID (blu) e falsi positivi (verde) al variare della soglia di RC.