



Oggi si parla di Prevenzione e  
diagnosi precoce dei tumori del  
colon retto nella provincia di  
Modena

21 Novembre 2013

# La sensibilità del programma di screening del tumore del colon retto: cosa ci insegna l'esperienza di Reggio Emilia

Cinzia Campari

Centro Screening – AUSL di Reggio<sub>1</sub> Emilia

# Obiettivi dello screening colorettaile e indicatori precoci di impatto - 1

Obiettivi: riduzione della mortalità causa specifica, riduzione dell'incidenza, miglioramento della storia di malattia

Indicatori precoci di impatto: indicatori indiretti di efficacia dello screening utilizzati per stimare, in tempistiche relativamente brevi, la qualità del programma e il potenziale impatto sull'outcome di mortalità

Ipotesi: al rispetto di standard degli indicatori di impatto corrisponde un "effetto" di riduzione nella mortalità nella popolazione

# Sensibilità – definizione

E' la probabilità di identificare correttamente i veri malati

Sensibilità del test (Test sensitivity\*)

Misura la capacità del test di 1° livello di identificare i veri malati nella popolazione screenata

Sensibilità del programma (Episode sensitivity\*)

Misura la capacità diagnostica congiunta del test di screening di 1° livello e degli approfondimenti di 2° livello, nella popolazione screenata

“Impatto in popolazione” (Programme Sensitivity\*)

Fa riferimento alla proporzione di tutti i tumori insorti in una popolazione (aderente e non) che sono diagnosticati grazie allo screening. E' una misura di impatto in tutta le popolazione target

# Sensibilità – stima 1

Calcolo dell'incidenza proporzionale\*

Incidenza proporzionale = Cancri Intervallo osservati / Cancri attesi

Sensibilità = 1 - Incidenza proporzionale

Se Incidenza Proporzionale \* 1 allora Sensibilità \* 0  
minore efficacia dello screening

Se Incidenza Proporzionale \* 0 allora Sensibilità \* 1:  
Lo screening ha identificato la quasi totalità delle lesioni nella  
popolazione screenata

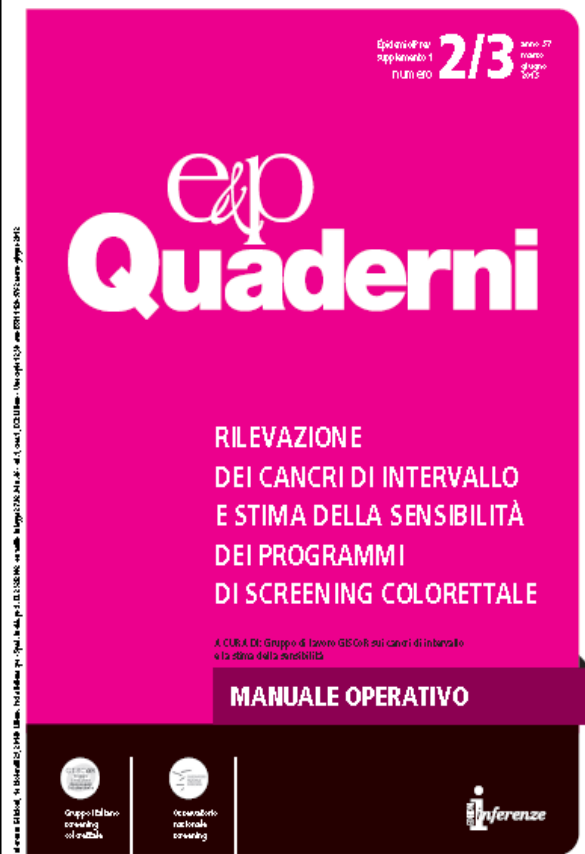
Variabili di stratificazione: sesso, età, anno di intervallo, 1° test o successivi, sede

# Sensibilità – stima 2

Dati necessari al calcolo:

- Numero dei cancri di intervallo negli screenati  
↳ numeratore
- Tempo persona di follow up nella coorte degli screenati ↳ denominatore
- Tassi di incidenza basale (in assenza di screening) per sesso, classe di età ↳ denominatore

## Obiettivi del manuale GISCOR (06/2013)



- Sistematizzare le informazioni
- Supportare la diffusione di strumenti metodologici e di conoscenze
- Promuovere un linguaggio comune
- Condividere un metodo comune di lettura di un evento per favorire il confronto tra realtà
- Fornire strumenti di interpretazione dei casi di intervallo, con particolare attenzione agli aspetti che possono essere monitorati per il miglioramento della qualità

# Cancro di intervallo - 1

## Tumori primitivi del colon-retto

- insorti successivamente a un episodio di screening completo e negativo prima del successivo invito al programma oppure entro un periodo di tempo corrispondente all'intervallo di screening (24 mesi per i programmi SOF)
- episodio di screening negativo
  - da SOF negativo
  - da SOF positivo con completamento dell'iter diagnostico negativo per lesioni non invasive

L'episodio di screening è considerato negativo anche se ha portato all'identificazione di lesioni purché non definite come cancro

# Definizione di Cancro di intervallo-2

Esito dell'episodio di screening SOF	Tempo di insorgenza	
	Entro 2 anni	Oltre 2 anni <sup>1</sup>
SOF-	si	no
SOF+ CT-	si	si, solo per la CT <sup>2</sup>
SOF+ non aderisce alla CT	no	no
SOF+ CT incompleta non ripetuta	no	no
SOF+ CT+ (escluso cancro) <sup>3</sup>	si	si, solo per la CT <sup>2</sup>

Esito dell'episodio di screening RS	Insorgenza entro 10 anni
RS-	si
RS+ CT-	si, solo per la CT <sup>4</sup>
RS+ non aderisce alla CT	no
RS+ CT incompleta non ripetuta	no
RS+ CT+ (escluso cancro) <sup>3</sup>	si, solo per la CT <sup>4</sup>

## CASI PARTICOLARI

- *Casi insorti dopo i 2 aa*
- *Approfondimenti falsi negativi*
- *Controlli anticipati programmati*
- *Sorveglianza post polipectomia*
- *Follow up non attenders*
- *Lapsed Attenders*



# Calcolo degli anni persona di follow up

Per ciascuna persona in coorte, il termine del periodo di osservazione è rappresentato da

- data di incidenza del cancro di intervallo
- data di decesso per qualsiasi causa
- data di emigrazione/perso al follow up
- data di due anni successiva alla data di referto FOBT
- termine dello periodo di follow up dello studio
- data di effettuazione del test successivo, qualora antecedente ai due anni.

Occorre sommare tutti i tempi esposizione, stratificando per anno di intervallo, sesso e fascia quinquennale di età

**Attenzione a:** periodi di osservazione troncati, effetto di invecchiamento della coorte (slittamento di un soggetto da una fascia di età all'altra nel corso dello studio)

# Tassi di incidenza basale e calcolo dei casi attesi

Tassi di incidenza registrati negli anni pre-screening dai Registri Tumori per fascia di età, sesso, eventualmente sede, per la stessa area geografica coperta dallo screening

1. Aree contigue o macro area di appartenenza
2. Correzione dell'incidenza attesa nel caso di trend significativo dei tassi osservati

CCR attesi=(tasso di incidenza\*anni-persona osservati)/100.000

Tasso di incidenza corretto= $t*(1+APC)^n$

# Difficoltà e Vantaggi di rilevare i Cancri di intervallo e stimare la sensibilità

## → **Difficoltà:**

- Record linkage con archivi (es: SDO, Anatomia Patologica, Registro Tumori, Anagrafe Assistiti)
- Calcolo degli anni persona
- Stratificazione per sesso, classe di età, anno di intervallo, passaggio
- Sede e caratteristiche delle lesioni

## → **Vantaggi:**

- Rilevazione indispensabile per evidenziare eventuali limiti organizzativi, tecnici e professionali
- Occasione e stimolo al miglioramento della qualità: audit strutturato dei singoli casi (es: casi insorti in seguito a colonscopia negativa)

# Elementi che possono influire sulla sensibilità

Tipo di test utilizzato

Accuratezza e taratura strumenti

Soglia di positività utilizzata

Gestione dei campioni: temperatura, tempo di latenza tra preparazione e lettura

Esperienza dei professionisti

Organizzazione dei servizi

...(perdita di dati, errori di registrazione o trasmissione)

**«Tutti i tumori di intervallo rappresentano in ogni caso un insuccesso del programma di screening» (manuale Giscor pag 8)**

*.....Ma l'editoriale di Nereo Segnan su E&P, anno 37(2-3) 2013...  
Determinanti della proporzione di tumori di intervallo*

Curva ROC: sensibilità e specificità

Soglia di positività del test: falsi positivi e falsi negativi

N° campioni di feci

Intervallo di screening

Sostenibilità economica e organizzativa

# **Aumentare la sensibilità per diminuire i cancri di intervallo.....**

Sovradiagnosi

Trattamento non necessario, in assenza di malattia  
neoplastica

Rischio di perforazione e ospedalizzazione intrinseco  
alla procedura di colonscopia

# Aumentare la sensibilità per diminuire i cancri di intervallo.....

	Cut-off a 100 ng/ml	Ipotesi di Cut-off a 80 ng/ml
Totale invitati	121.671	
Test eseguiti	77.816 (64,0%)	
Test positivi	4.709 (6,1%) (93% ades colonsc)	+685=5.304 (6,9%)
Sensibilità	72,5% (CI: 39 SOF-, 3 SOF+ e colonsc -, 5 SOF+ e rifiuto colonsc)	
Colonscopie indotte ad oggi	9.469 esami	+1.377=10.846
Perforazioni	7 casi (0,74 su 1.000)	+1
Ospedalizzazioni	46 casi (4,9 su 1.000)	+7

Nessun Ca Intervallo

4 casi SD nel corso dei SOF successivi

**«Tutti i tumori di intervallo rappresentano in ogni caso un insuccesso del programma di screening»**

.....

**ed il complemento all'unità sarebbe quindi «un successo» del programma di screening....?**

## **Obiettivi dello screening**

riduzione della mortalità causa specifica,  
riduzione dell'incidenza,  
miglioramento della storia di malattia



# L'efficacia di un programma di screening non dipende solo dalla sensibilità....

coorte	5% malattia	% adesione	aderenti	% sensibil	M sd	quota SD sulla popolazione	% ades colon	M sd	quota SD sulla popolazione
10000	500	55%	5500	0,8	220	0,44	0,8	176	0,352
10000	500	65%	6500	0,8	260	0,52	0,8	208	0,416

aumento 10% adesione al 1° livello

coorte	5% malattia	% adesione	aderenti	% sensibil	M sd	quota SD sulla popolazione	% ades colon	M sd	quota SD sulla popolazione
10000	500	60,5%	6050	0,8	242	0,484	0,8	193,6	0,3872
10000	500	71,5%	7150	0,8	286	0,572	0,8	228,8	0,4576

aumento 10% adesione alla colonscopia

coorte	5% malattia	% adesione	aderenti	% sensibil	M sd	quota SD sulla popolazione	% ades colon	M sd	quota SD sulla popolazione
10000	500	55%	5500	0,8	220	0,44	0,88	193,6	0,3872
10000	500	65%	6500	0,8	260	0,52	0,88	228,8	0,4576

aumento 10% della sensibilità

coorte	5% malattia	% adesione	aderenti	% sensibil	M sd	quota SD sulla popolazione	% ades colon	M sd	quota SD sulla popolazione
10000	500	55%	5500	0,88	242	0,484	0,8	193,6	0,3872
10000	500	65%	6500	0,88	286	0,572	0,8	228,8	0,4576

SD: screen detected M sd: malati screen detected

**Episode and programme sensitivity in  
screening for colorectal cancer in  
Reggio Emilia: corrected estimates  
for non-responder bias**

# Bias di selezione

Ipotesi alla base del metodo dell'incidenza proporzionale

La distribuzione dei malati è la medesima negli aderenti e nei non aderenti cioè i tassi di incidenza di cancro sono gli stessi nei due gruppi. La propensione all'adesione è indipendente dallo stato di salute/stili di vita.

Poiché così non è (la popolazione degli screenati è verosimilmente a minore rischio) la stima della sensibilità risulta distorta (sovrastimata)

**Obiettivi: Stime corrette di sensibilità**

Episode Sensitivity

Programme Sensitivity

# Correzione delle stime di sensibilità

Sensitivity in cancer screening

Matti Hakama, Anssi Auvinen, Nicholas E Day and Anthony B Miller

*J Med Screen* 2007; **14**:174-177

$$\text{Sensitivity} \approx 1 \sim \frac{P_1}{P_0} \quad \Rightarrow \quad \text{Episode Sensitivity} \approx 1 \sim \frac{\checkmark P_1}{P_0 \sim 1 \sim \checkmark P_{10}}$$

$$\text{Programme Sensitivity} \approx \text{Episode Sensitivity} \sim \text{Episode Sensitivity} \diamond \frac{1 \sim \checkmark P_{10}}{P_0}$$

- $\checkmark$  = tasso di adesione
- $P_1$  = incidenza cancri intervallo screenati
- $P_0$  = incidenza basale
- $P_{10}$  = incidenza di cancro nei non aderenti

Stratificati per sesso, fascia di età, .....

## Coorte in studio - 1

	Numero	%
Totale invitati	121.671	
Non aderenti	43.855	36,0%
Test eseguiti	77.816	64,0%
Test positivi	4.709	6,1%
Ca in non aderenti	112	0,26%
Ca screen-detected	266	0,34%
Ca intervallo		
1) <i>dopo FOBT+</i>	39	
2) <i>Dopo FOBT+ e colonsc -.</i>	3	
3) <i>Dopo FOBT+ e rifiuto colonsc.</i>	5	

Coorte 1° invito 21/03/2005-30/06/2007 (1° passaggio)  
 Follow up al 30/06/2010

## Coorte in studio - 2

	<i>aa-persona</i>	<i>casi osservati</i>	<i>casi attesi</i>	<i>casi osservati non aderenti</i>
<i>Complessivo per anno</i>				
1° aa intervallo	77.328	13	91,2	51
2° aa intervallo	73.567	34	93,6	61
<i>Complessivo per sesso</i>				
Donne	79.848	20	72,9	36
Uomini	71.047	27	111,9	76
<i>Complessivo per fasce di età</i>				
50-59	74.258	14	56,1	32
60-71	76.637	33	128,7	80
<b>Complessivo</b>	<b>150.895</b>	<b>47</b>	<b>184,8</b>	<b>112</b>

## Coorte in studio - 3

	Episode sensitivity <i>uncorrected (95% IC)</i>		Episode sensitivity <i>corrected (95% IC)</i>		Programme sensitivity <i>corrected (95% IC)</i>	
<i>Complessivo per anno</i>						
1° aa intervallo	85,7%	(75,6-92,4)	<b>85,7%</b>	(72,1-93,7)	<b>83,1%</b>	(69,9-90,9)
2° aa intervallo	63,7%	(49,2-74,8)	<b>57,2%</b>	(34,6-73,4)	<b>53,3%</b>	(32,2-68,3)
<i>Complessivo per sesso</i>						
Donne	72,6%	(57,6-83,2)	<b>72,3%</b>	(52,7-85,2)	<b>68,3%</b>	(49,8-80,5)
Uomini	75,9%	(64,9-84,1)	<b>72,7%</b>	(55,8-84,2)	<b>69,3%</b>	(53,2-80,3)
<i>Complessivo per fasce di età</i>						
50-59	75,0%	(58,1-86,3)	<b>74,8%</b>	(52,1-88,5)	<b>70,5%</b>	(49,1-83,3)
60-71	74,4%	(63,9-82,3)	<b>71,4%</b>	(56-82,4)	<b>67,3%</b>	(52,8-77,7)
Complessivo	74,6%	(66,1-81,3)	<b>72,5%</b>	(60,6-81,5)	<b>68,9%</b>	(57,6-77,4)

📉 stime "distorte" ~ stime corrette: sovrastima limitata al 2-3% (in programmi a buona adesione) (Zorzi et al.; Gut 2010)

# Altri studi italiani

## 2007 Castiglione et al

Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in the Florence District population-based colorectal cancer screening Programme. BJ of Cancer (2007) 96

**Table 5** Programme sensitivity

	Person-years	2-year sensitivity (I-O/E) (%)	95% confidence intervals
<i>Time since last test (months)</i>			
0–11	27,220	80.7	60.3–92.2
12–23	19,127	59.2	27.0–79.6
<i>Age</i>			
50–59	21,552	54.2	9.7–80.2
60–70	24,795	78.2	59.8–89.5
<i>Gender</i>			
Males	22,108	79.2	59.1–91.0
Females	24,239	59.6	25.6–80.6
<i>Site</i>			
Colon	46,347	68.9	46.8–83.4
Rectum	46,347	76.7	45.6–92.4
<i>Rank of screening</i>			
First	18,232	59.2	24.9–80.4
Subsequent	28,115	79.4	59.3–91.1
<b>Total</b>	<b>46,347</b>	<b>71.5</b>	<b>55.0–83.1</b>

## 2010 Zorzi et al

High sensitivity of five colorectal screening programmes with faecal immunochemical test in the Veneto Region, Italy. Gut 2010c

**Table 3**

	Person-years	2 years sensitivity (1–O/E)%	95% CI
<i>Time since last test (months)</i>			
0–11	267 021	84.7	79.8 to 88.6
12–23	201 285	69.0	61.3 to 75.6
<i>Age (years)</i>			
50–54	120 782	72.2	57.0 to 83.0
55–59	130 370	79.8	70.4 to 86.8
60–64	119 939	85.6	78.7 to 90.7
65–70	97 215	72.1	63.7 to 79.0
50–59	251 152	77.1	69.4 to 83.2
60–70	217 154	78.4	73.2 to 82.9
<i>Gender</i>			
Males	222 682	80.1	74.8 to 84.5
Females	245 605	74.8	67.3 to 80.9
<i>History of screening</i>			
First test	326 489	77.1	71.8 to 81.6
Subsequent test	141 817	79.8	72.2 to 85.8
<i>Anatomical site</i>			
Colon	468 306	77.0	71.7 to 81.5
Proximal	468 306	68.3	57.7 to 76.8
Distal	468 306	82.1	76.0 to 87.0
Rectum	468 306	80.2	72.6 to 86.1
<i>Screening programme</i>			
Alto Vicentino	77 794	75.8	63.7 to 84.7
Bussolengo	79 378	79.0	67.5 to 87.2
Dolo Mirano	118 099	80.0	71.2 to 86.6
Feltre	36 929	67.0	45.5 to 81.5
Pieve di Soligo	156 106	79.6	72.1 to 85.5
<b>Total</b>	<b>468 306</b>	<b>78.0</b>	<b>73.8 to 81.6</b>



# Commenti

(episode sensitivity uncorrected)

## Reggio Emilia vs letteratura

Sensibilità complessiva 74,6%	Abbastanza in linea con letteratura italiana	Non esiste un vero standard di riferimento
max sensibilità nel 1° anno di intervallo (85,7% vs 63,7%)	In linea con letteratura italiana	Perdita di performance nel 2° aa di intervallo
sensibilità maggiore nel sesso M (75,9% vs 72,6%)	In linea con letteratura italiana	Gli studi riportano forbici variabili, con valori più alti nei M
max sensibilità nella fascia 50-59 (75% vs 74,4%)	In letteratura: max sensibilità negli over 60	I 2 studi stimano valori differenti