

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

## Il patologo clinico e l'epidemiologo a braccetto: studio degli effetti della temperatura ambiente sull'esito del test

*Gianfranco De Girolamo*

*Servizio Epidemiologia AUSL Modena*

**Modena, 21 Novembre 2013**

**Centro Famiglia di Nazareth**

# Test di 1° livello dello screening

## RICERCA DEL **SANGUE OCCULTO NELLE FECI** Test immunologico (**iFOBT**)

### positivo:

- rispetto al test al guaiaco (gFOBT) ha una maggiore sensibilità e specificità (Brenner and Tao 2013)
- fornisce un risultato quantitativo.

### negativo:

- maggiori problemi di stabilità legati alla possibile denaturazione della globina.



# dati di letteratura

I risultati di alcuni studi suggeriscono che la temperatura ambiente possa influenzare la performance del test iFOB

## Principali riferimenti bibliografici su effetti temperatura ambiente

- **Vilkin et al. 2005** (laboratorio):  
la globina umana (utilizzata nell'iFOBT) va incontro a denaturazione all'aumentare della temperatura, con decrementi statisticamente significativi a temperature ambientali oltre i 28 °C, rispetto ai 4 °C.
- **The Sydney Morning Herald, 2009.** Cancer bungle recall. In Australia più di 100000 test negativi da ripetere perché erano stati usati kit con una “soluzione” sensibile al caldo con possibilità falsi negativi.
- **Grazzini et al. 2010** (screening di popolazione di Firenze):  
effetti sul valore medio di Hb rilevata, sulla percentuale di iFOBT positivi (OR=**0.83**), sul detection rate di cancri e adenomi (OR=**0.87**), con valori più bassi in estate rispetto all'inverno e % di test positivi decrescente all'aumentare della temperatura ambiente (-0.7%/1°C).

- **van Rossum et al. 2011** (screening popolazione Olandese): non è stata riscontrata una differenza significativa sulla positività del test, ma un differente detection rate per cancro e adenomi avanzati, con valori minori in inverno piuttosto che in estate.
  
- **Zorzi et al. 2012** (5 centri screening del Veneto): minore percentuale di test positivi (4.53% vs 4.97%,  $p < 0.0001$ ; RR=0.91) e minore sensibilità del test (78.5% vs 82.7%; RR=0.95) (metodo dell'incidenza proporzionale di cancri intervallo) in estate rispetto alle altre stagioni. La sensibilità del test in estate rimane comunque molto buona.

in regione Emilia Romagna:

adeguata considerazione per le problematiche relative alla  
stabilità del campione con

1. rispetto dei tempi di raccolta, stoccaggio ed analisi dei  
campioni
2. adeguata refrigerazione degli stessi.

# Alla fine del 2012 si avvia uno studio regionale con l'obiettivo di

Verificare la relazione tra temperatura ambiente e principali indicatori di processo clinico e di impatto precoce nel programma di screening della regione Emilia-Romagna

## Materiali e metodi (I)

### Fonte dati:

- Sono stati analizzati gli esiti dei test contenuti nella banca dati regionale (aggiornata ad Aprile 2012).
- Arpa Emilia-Romagna ha fornito le stime delle temperature medie giornaliere dei comuni della regione (esclusi 8 comuni della provincia di Rimini per motivi tecnici)



## Materiali e metodi (II)

### Definizioni

- Residenza: è stata attribuita ad ogni test quella rilevata in banca dati Aprile 2012 (possibile un certo grado di misclassificazione).
- Temperatura ambiente: la media tra le temp. medie del giorno di refertazione del test e del giorno precedente, relativa al comune di residenza.
- Esami di secondo livello: solo quelli effettuati in fase di approfondimento, definiti come quelli effettuati entro massimo 365 giorni dal referto FOBT, fino all'eventuale intervento chirurgico.

## Materiali e metodi (III)

### Criteri di inclusione:

- Residenza, rilevata in banca dati, in uno dei comuni della regione per i quali erano disponibili le stime dei dati giornalieri della temperatura ambiente;
- Data referto del Fobt entro 30 giugno 2011;
- Età alla data di esecuzione del fobt tra 49 e 70 anni;
- Eventuali approfondimenti 2° livello iniziati entro 180 gg

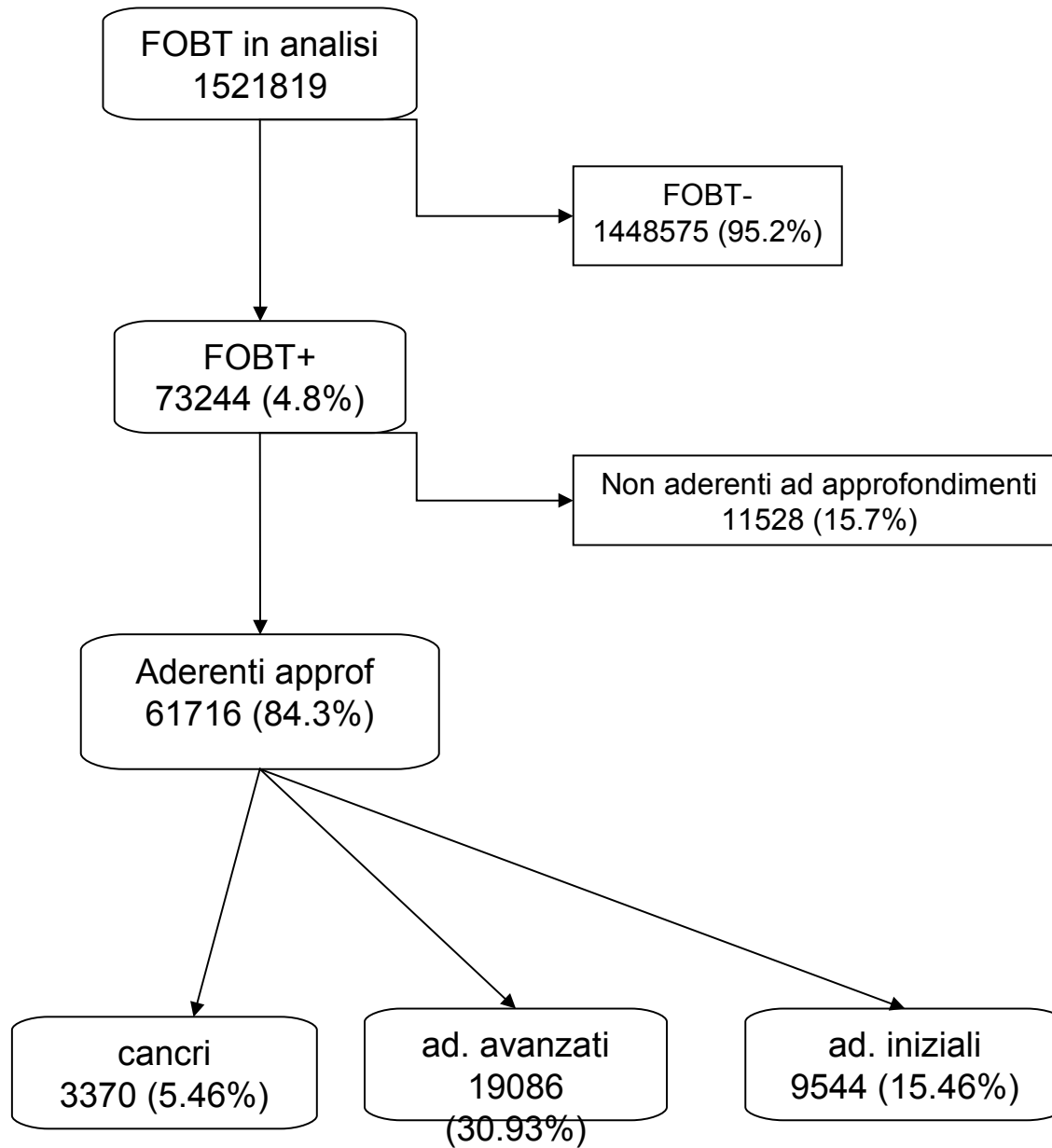
## Determinanti indagati

- Et  alla riconsegna, in classi;
- Sesso
- Storia screening (tipo di esame);
- Azienda USL;
- Temperatura ambiente

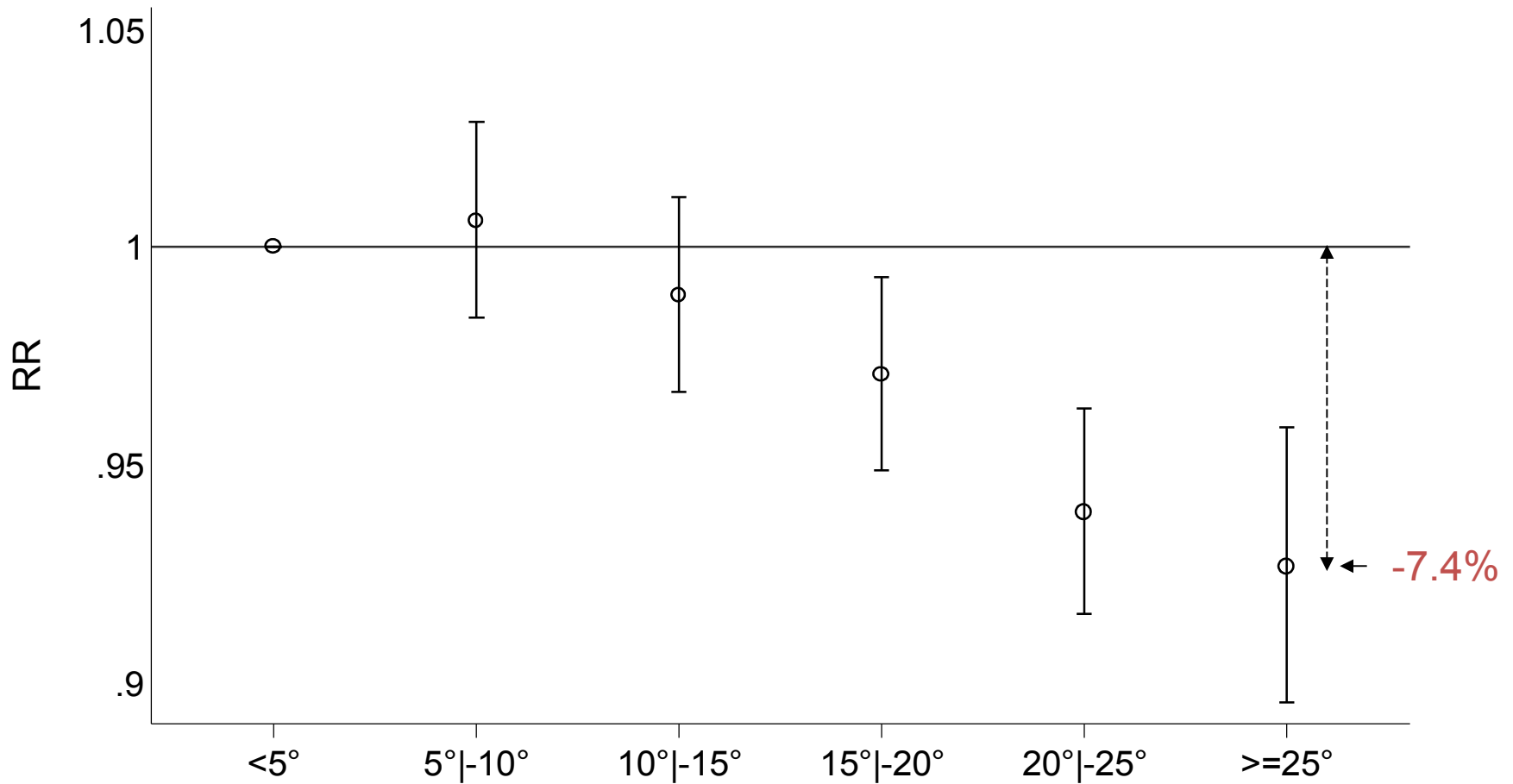
## Outcomes indagati

- Percentuale iFOBt positivi;
- Detection Rate per cancro e adenomi;
- Valori Predittivi Positivi per cancro e adenomi;
- Cancri intervallo

# Risultati

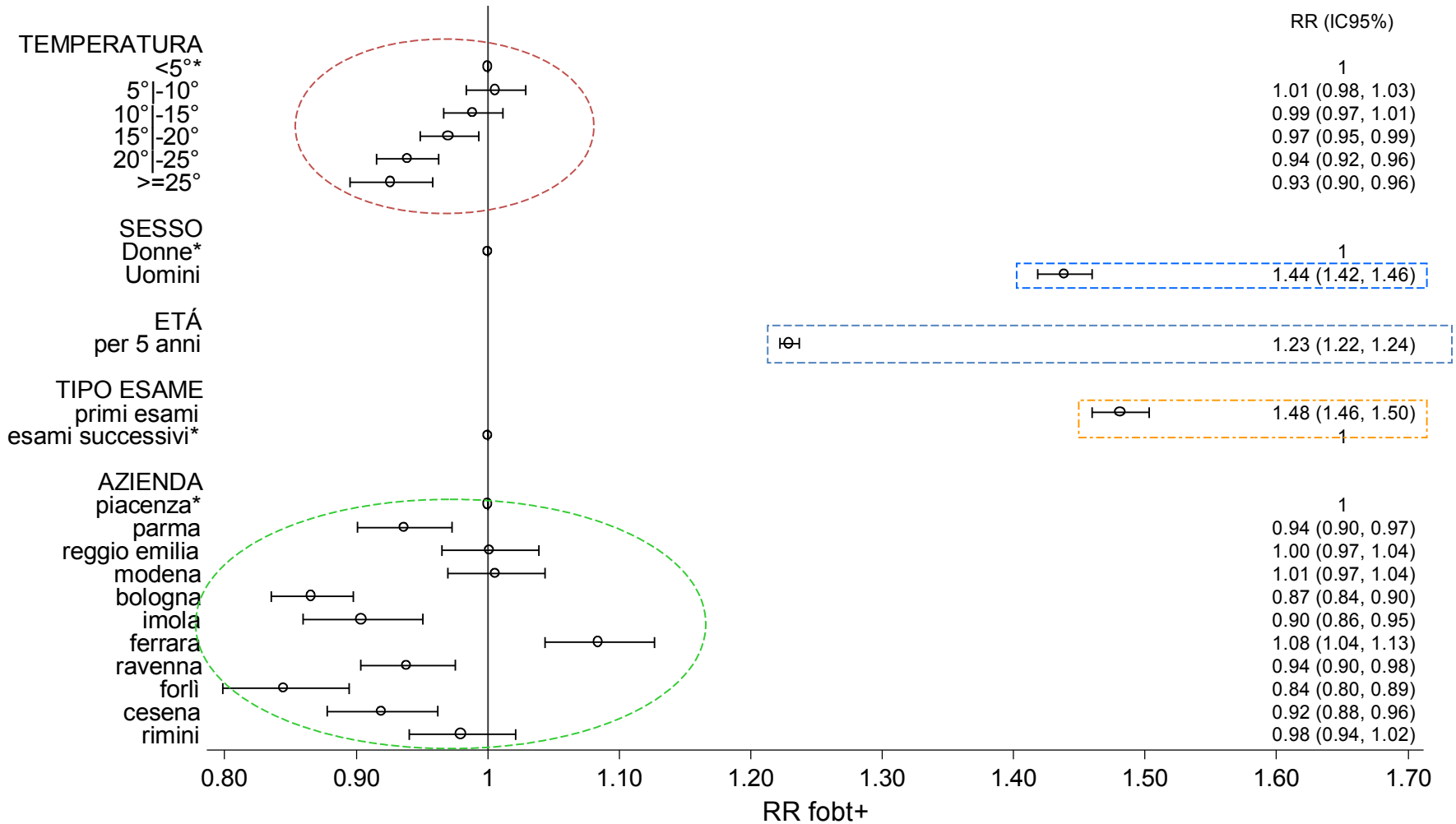


## Rischio relativo iFOBt positività



\* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl

# RR FOBT positivo



correzione per sesso, età, storia screening e azienda  
 \* ref.category



## quantità di emoglobina per tipo lesione \*

Ciatto, S., Martinelli, F., Castiglione, G., Mantellini, P., Rubeca, T., Grazzini, G., Bonanomi, A.G., Confortini, M., Zappa, M., 2007. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. Br. J. Cancer 96, 218–221.

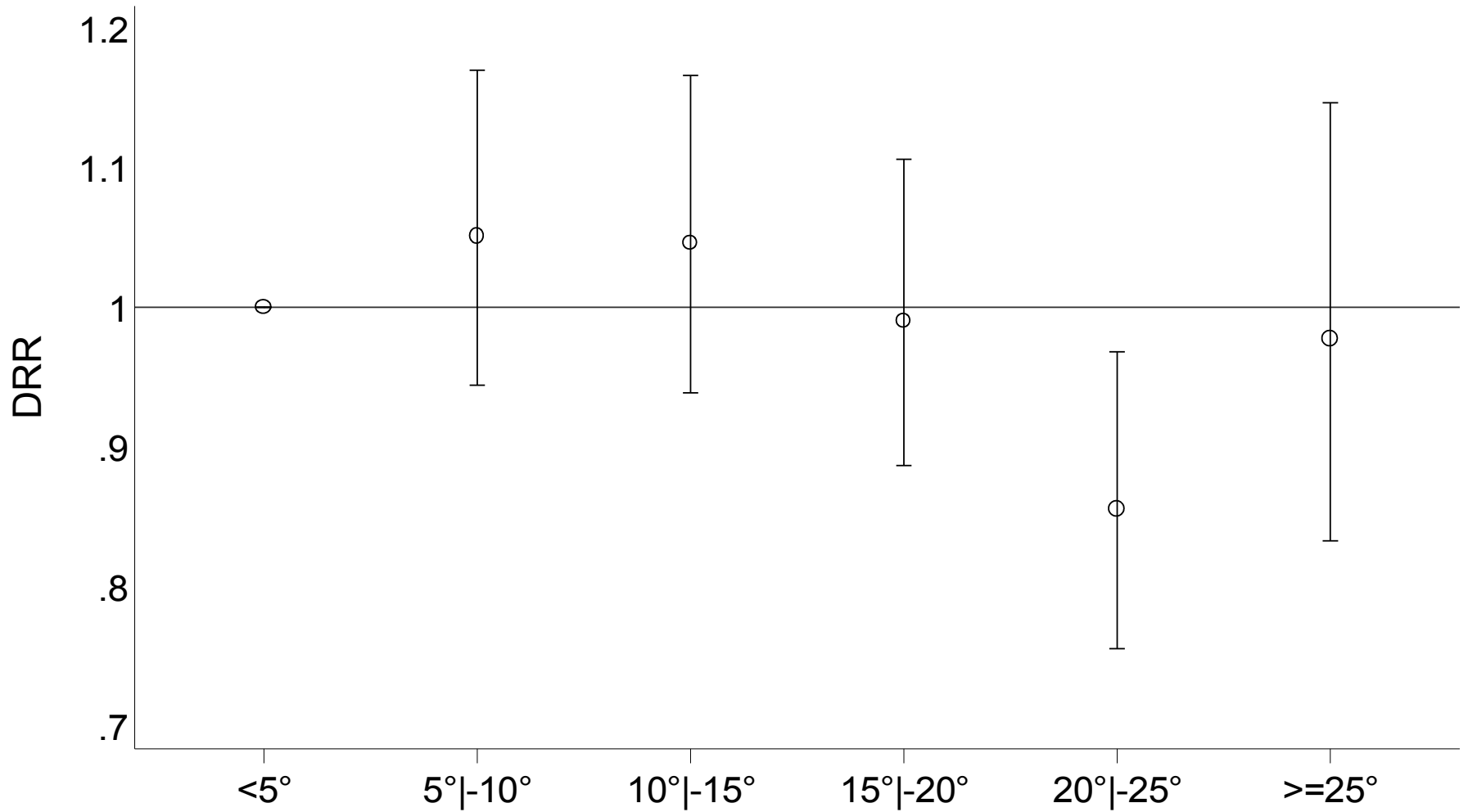
Digby, J., Fraser, C.G., Carey, F.A., McDonald, P.J., Strachan, J.A., Diament, R.H., Balsitis, M., Steele, R.J.C., 2013. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. Journal of Clinical Pathology. Cut-off: Hb ≥ 400 ng/ml

### I nostri dati:

tipo lesione	N	mean	p5	p10	p25	p50	p75
cancro	3287	1891.8	124	169	370	999	2000
ad. avanzato	18505	975.9	110	122	174	366	999
ad. iniziale	9343	679.6	105	112	137	219	470
Total	31135	983.7	108	119	163	332	946

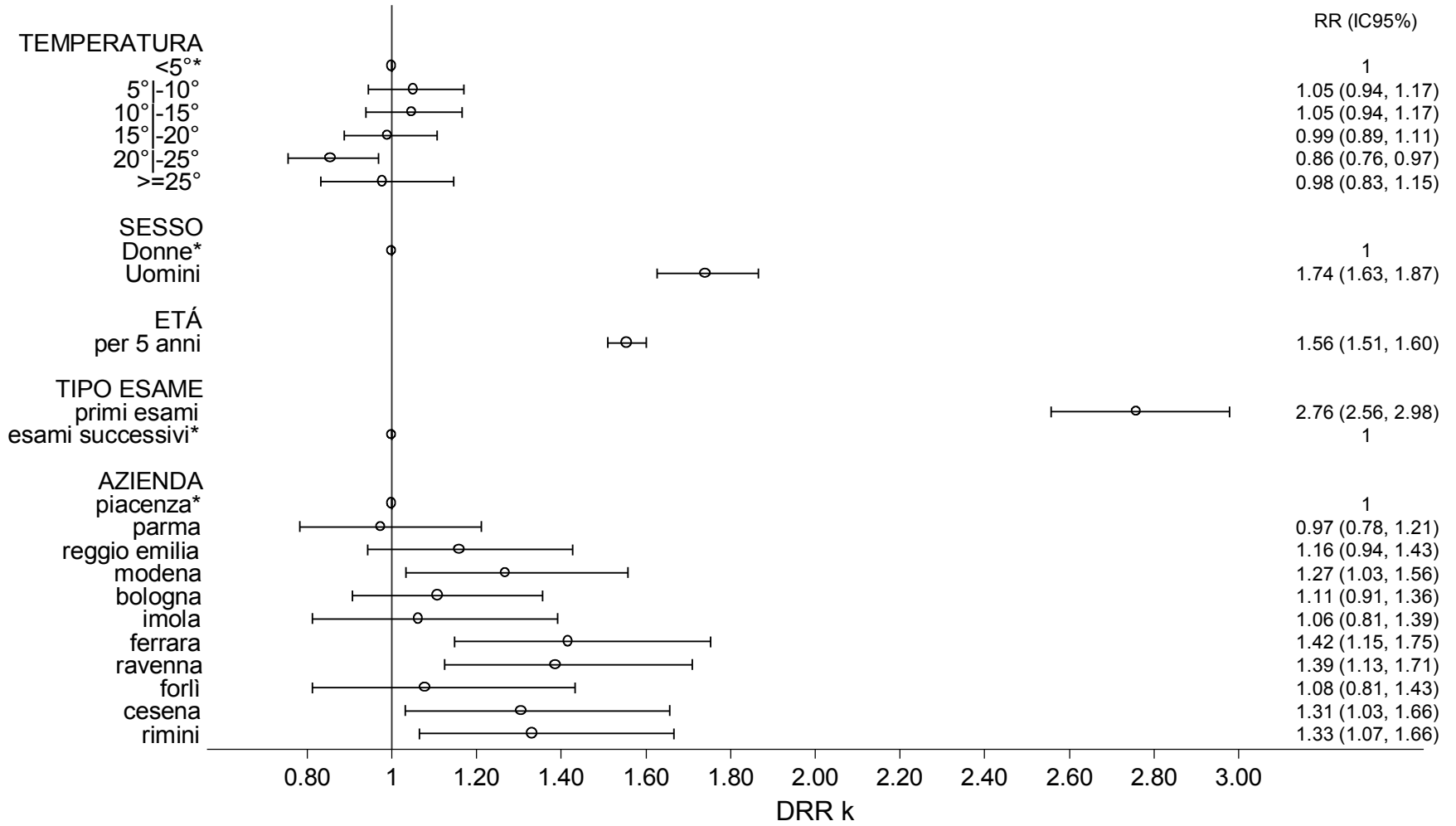
\* Lesione peggiore; Non considerati dati di Forlì, limite sup. a 110

## Detection Rate per cancro



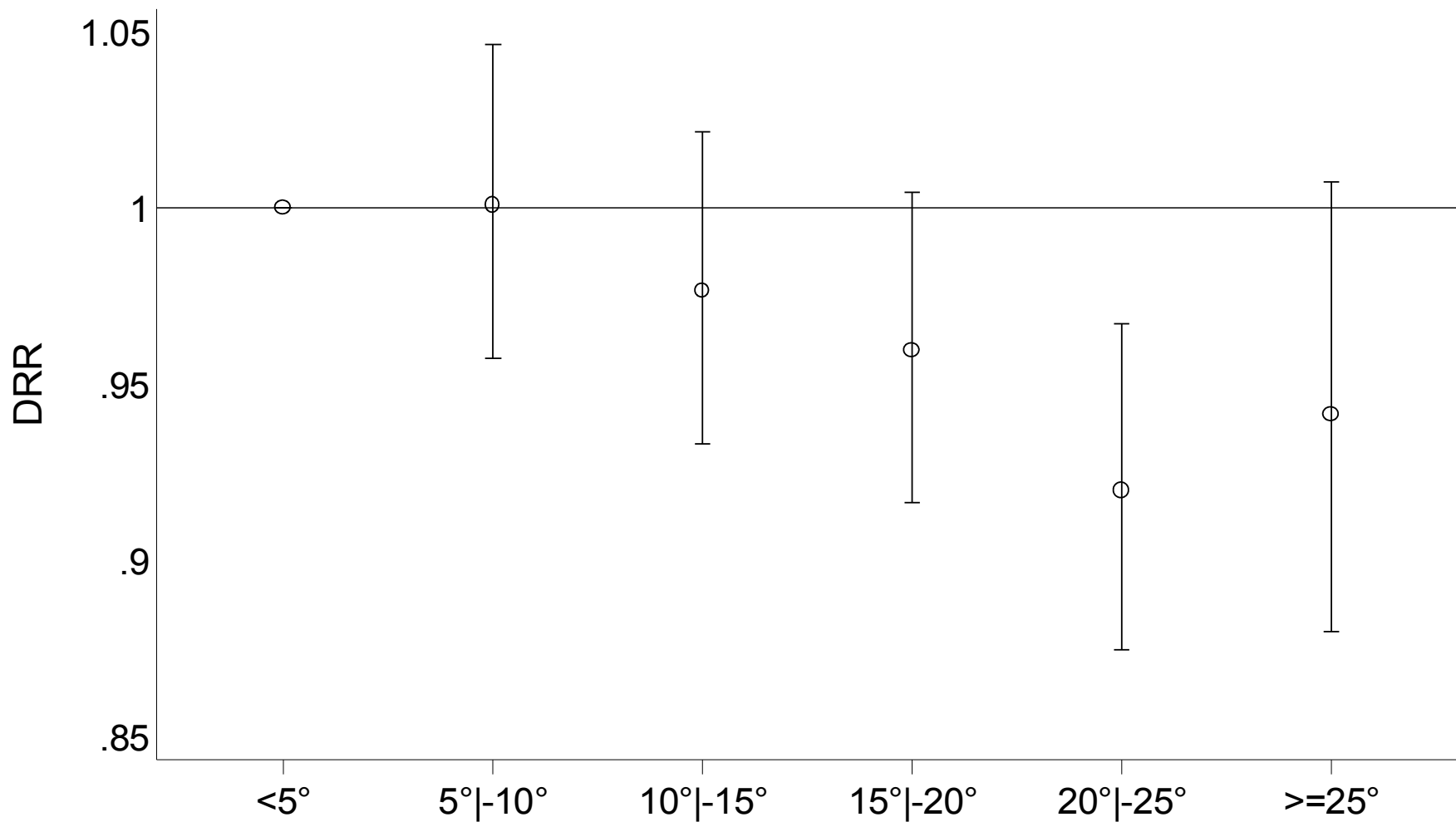
\* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl

# DRR Cancro



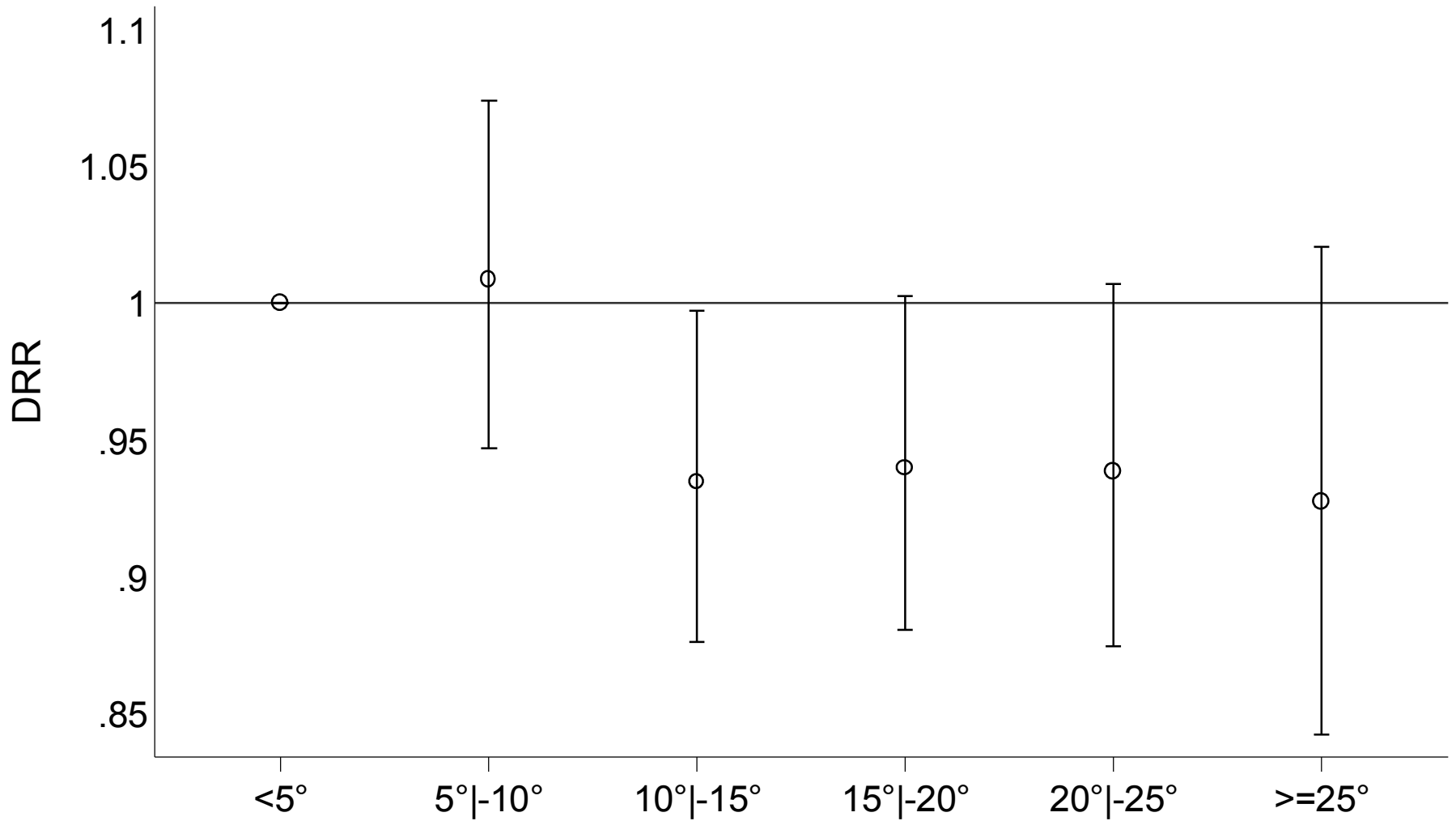
correzione per sesso, età, storia screening e azienda  
 \* ref.category

# Detection Rate per adenoma avanzato



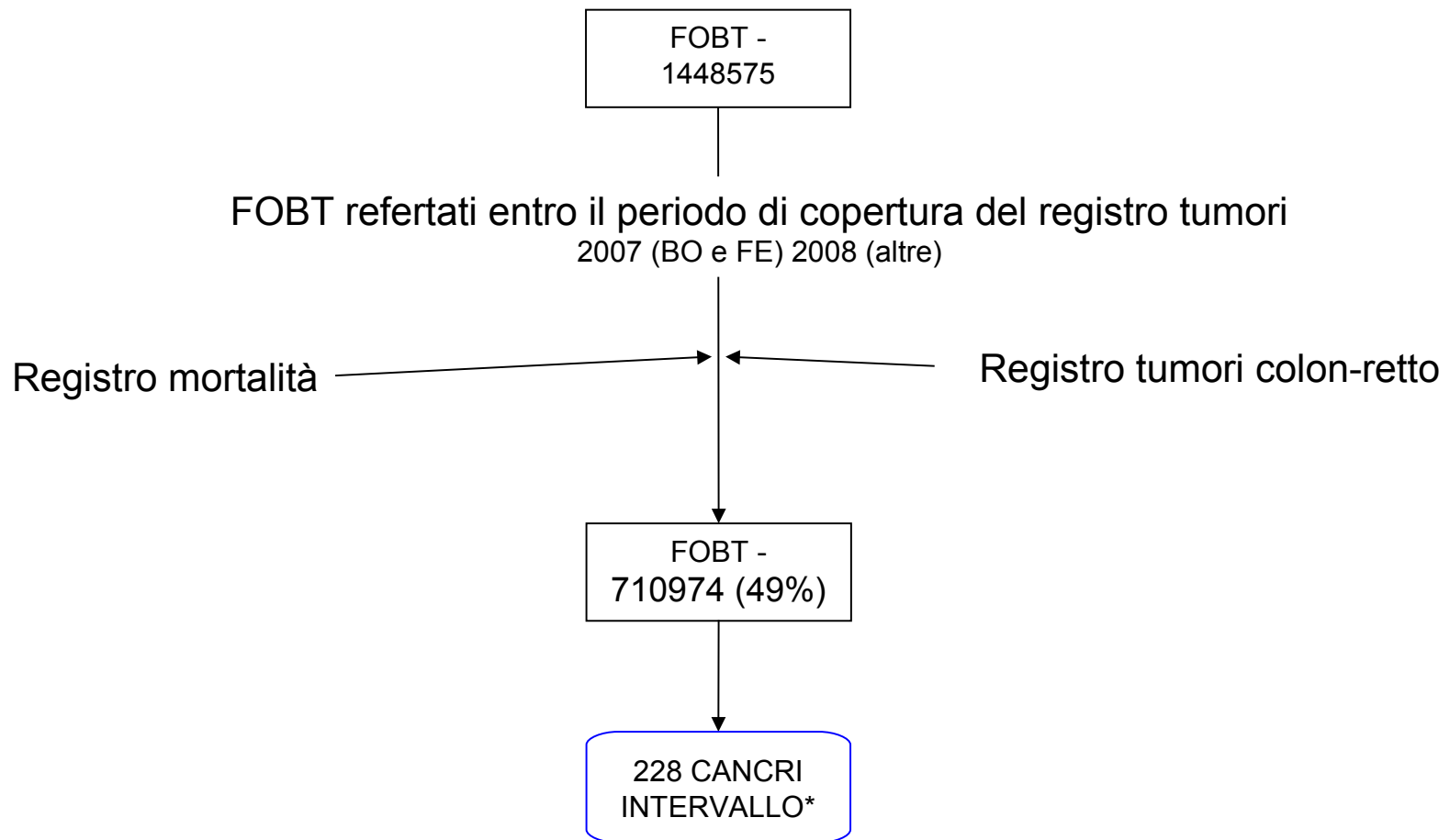
\* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl

## Detection Rate per adenoma iniziale



\* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl

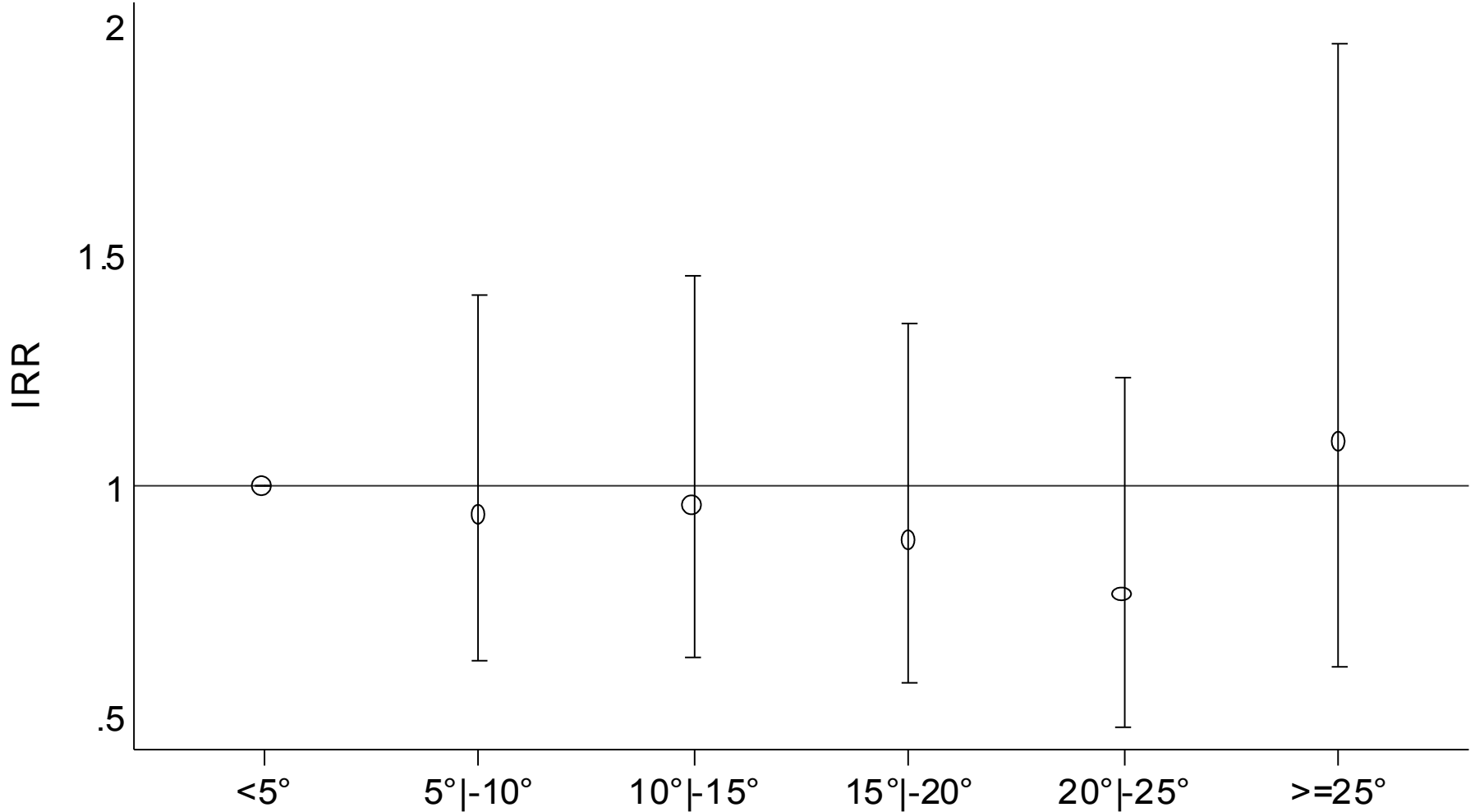
# Cancri intervallo



Insorti nel periodo di follow-up di massimo 2 anni, compreso tra la data di refertazione del FOBT negativo e la minore delle date dei seguenti possibili eventi:

- eventuale successivo referto fobt;
- fine copertura del registro tumori;
- termine dei due anni dal referto negativo;
- data morte;
- incidenza dell'eventuale cancro intervallo

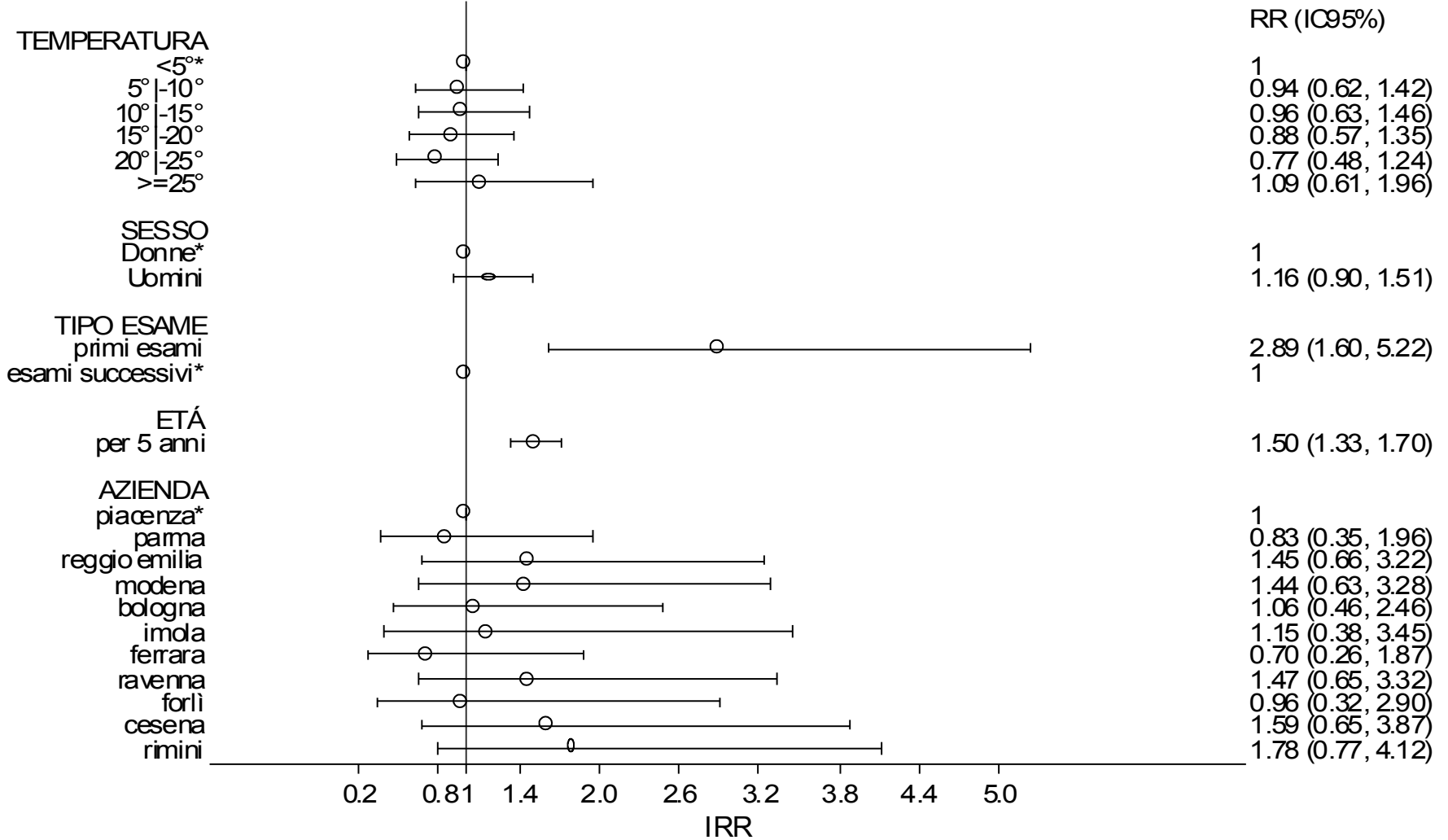
# IRR cancri intervallo per temperatura\*



\* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl

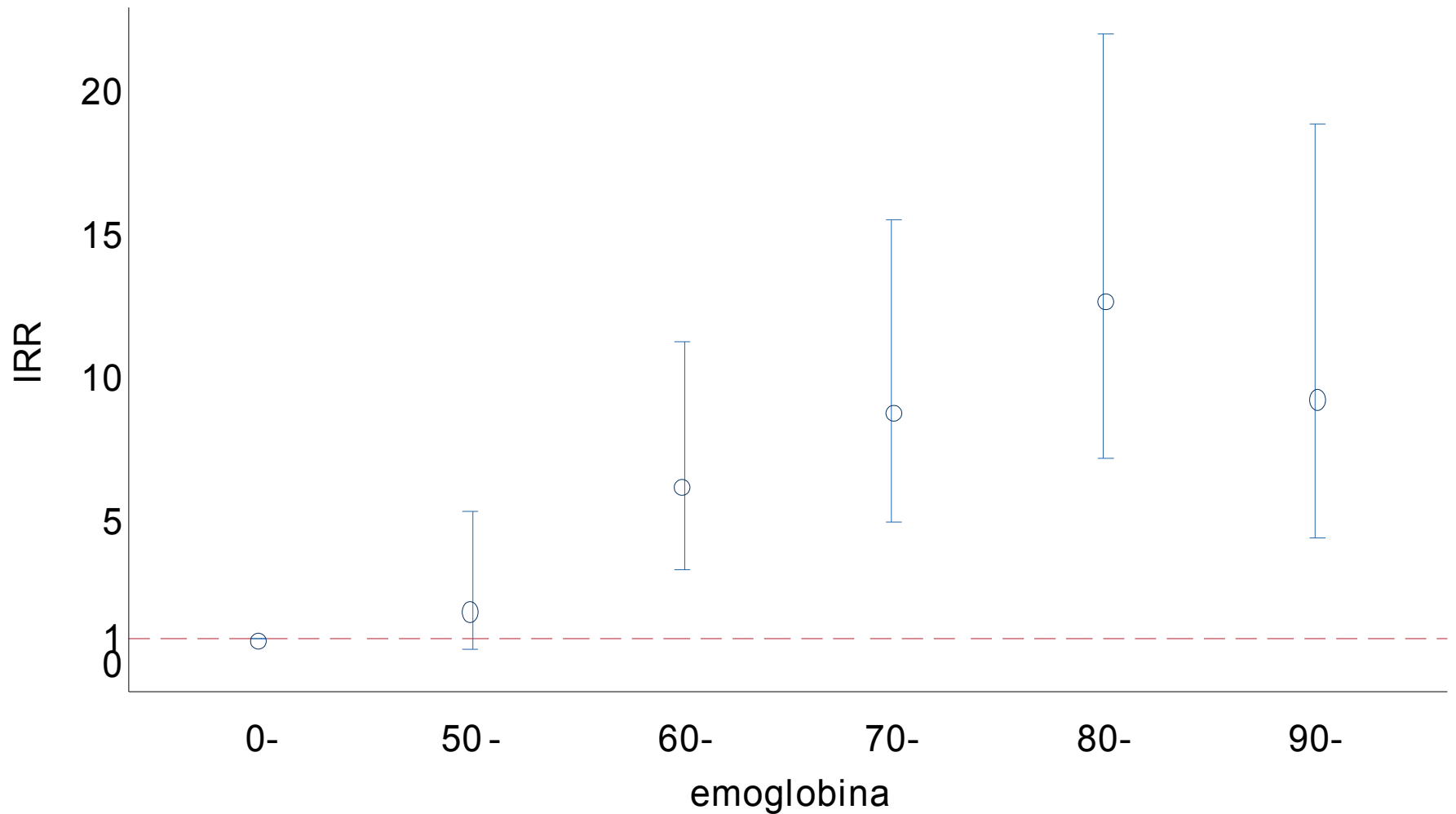


## IRR cancri intervallo per temperatura\*



correzione per sesso, età, storia screening e azienda  
 \* ref. category

# IRR cancro intervallo per valori emoglobina dell'iF O B T negativo\*



\* agg. per temperatura, sesso, età, storia screening e azienda ausl (Forli esclusa)

## cancri intervallo per valori hb del precedente FOBT-

<b>Valore Hb (ng/ml)</b>	<b>persone</b>	<b>cancri</b>	<b>% cancri</b>	<b>Anni- Persona</b>	<b>Tasso x 1000 0 ap</b>	<b>IRR grezzo</b>
0-	668472	171	77.0%	874616.5	1.96	1
50-	6941	4	1.8%	9427.2	4.24	2.2
60-	6313	12	5.4%	8874.3	13.52	6.9
70-	4926	13	5.9%	6738.5	19.29	9.8
80-	3746	14	6.3%	5021.3	27.88	14.2
90-	2935	8	3.6%	3897.5	20.53	10.5
<b>Totale</b>	<b>693333</b>	<b>222</b>	<b>100.0%</b>	<b>908575.3</b>	<b>2.44</b>	

Dati Forlì esclusi

# Conclusioni

- La temperatura ambiente sembra avere un chiaro **effetto**, anche se marginale in termini assoluti e relativamente ad altri determinanti, sulla **Positività** del test, con una riduzione lineare a partire dai 10 °C;
- Poiché le lesioni più gravi sanguinano di più, è lecito ipotizzare che la degradazione dell'Hb possa incidere maggiormente (negativamente) sull'identificazione degli adenomi iniziali e avanzati, rispetto ai cancri;

# Conclusioni

- L'effetto della temperatura è **meno chiaro sui detection rate**, riducendosi fin quasi a scomparire la linearità dose-effetto.  
Difficile dire se questi dati confermino l'ipotesi di cui sopra (forse).
- non sembra sussistere alcuna relazione con i VPP e l'incidenza di Cancro intervallo;
- diluizione dell'effetto spostandosi lungo la sequenza degli outcome?.

# Conclusioni

La forte associazione tra emersa tra valori di Hb e incidenza di  
cancri intervallo, e la distribuzione dei cancri intervallo per le  
classi di concentrazione di Hb (90% nella fascia 0-79 ng/ml), da  
una parte conferma le note caratteristiche di questo test quali la  
sensibilità non elevata ma la buona correlazione tra  
concentrazione di sangue misurato e rischio di presenza di  
lesione cancerosa o precancerosa, dall'altra **non** pare essere  
sufficiente a mettere in discussione l'attuale cut-off di positività del  
test (100ng/ml).

# Conclusioni

Questi risultati necessitano comunque di ulteriore conferma poiché, pur essendo la coorte analizzata molto ampia, il periodo di riferimento per il quale abbiamo avuto la disponibilità dell'incidenza tumorale è solo di 4 anni (2005-2008) per 9 centri screening, 3 anni (2005-2007) per 2 centri.

# INDICAZIONI

- ❖ rinforzare con utenti l'informazione sulla corretta conservazione dei campioni e sull'importanza di una riconsegna celere;
- ❖ garantire tempi ristretti tra riconsegna ed analisi del kit;
- ❖ garantire la “catena del freddo”;
- ❖ redistribuzione degli inviti nei periodi meno caldi? (già presente in alcune realtà).



**GRAZIE**  
per  
**L'ATTENZIONE**