

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

**La sorveglianza epidemiologica dello screening dei tumori del colon-retto
nella Regione Emilia-Romagna
Seminario di studio
Bologna, 11 aprile 2013**

Valutazione dei determinanti della positività al FIT nel programma di screening della Regione Emilia-Romagna e proposte operative

R. Corradini¹, G. De Girolamo²

¹ Programma Screening ColonRetto AUSL Modena,

² Servizio Epidemiologia AUSL Modena

Determinanti
non modificabili

Caratteristiche dell'individuo

- Et 
- Genere
- Storia screening (1° es./successivi)

Determinanti
modificabili/mitigabili
(almeno in parte)

- Modalit  organizzative dei programmi di screening ?
- Campagne pubblicitarie ?
- Modalit  invito ?
- tipo di test utilizzato ?
- **Temperatura ambiente ?**

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.
- **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.

Obiettivo dello studio regionale

Verificare la sussistenza o meno della relazione tra temperatura ambiente e principali indicatori di processo clinico e di impatto precoce

Materiali e metodi (I)

Fonte dati:

- Sono stati analizzati gli esiti dei test contenuti nella banca dati regionale relativa all'invio 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 temperatura media tra il giorno di refertazione del test ed il 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);
- Centro Screening (Azienda USL);
- Temperatura ambiente

Outcomes indagati

- Percentuale iFOBТ positivi;
- Detection Rate per cancro e adenomi;
- Valori Predittivi Positivi per cancro e adenomi.

Outcomes da indagare

- Cancri intervallo

Misclassificazione residenza (I)

L'assunzione che il comune di residenza del 2012 sia, per ogni partecipante, lo stesso negli anni precedenti comporta inevitabilmente un certo grado di misclassificazione della residenza.

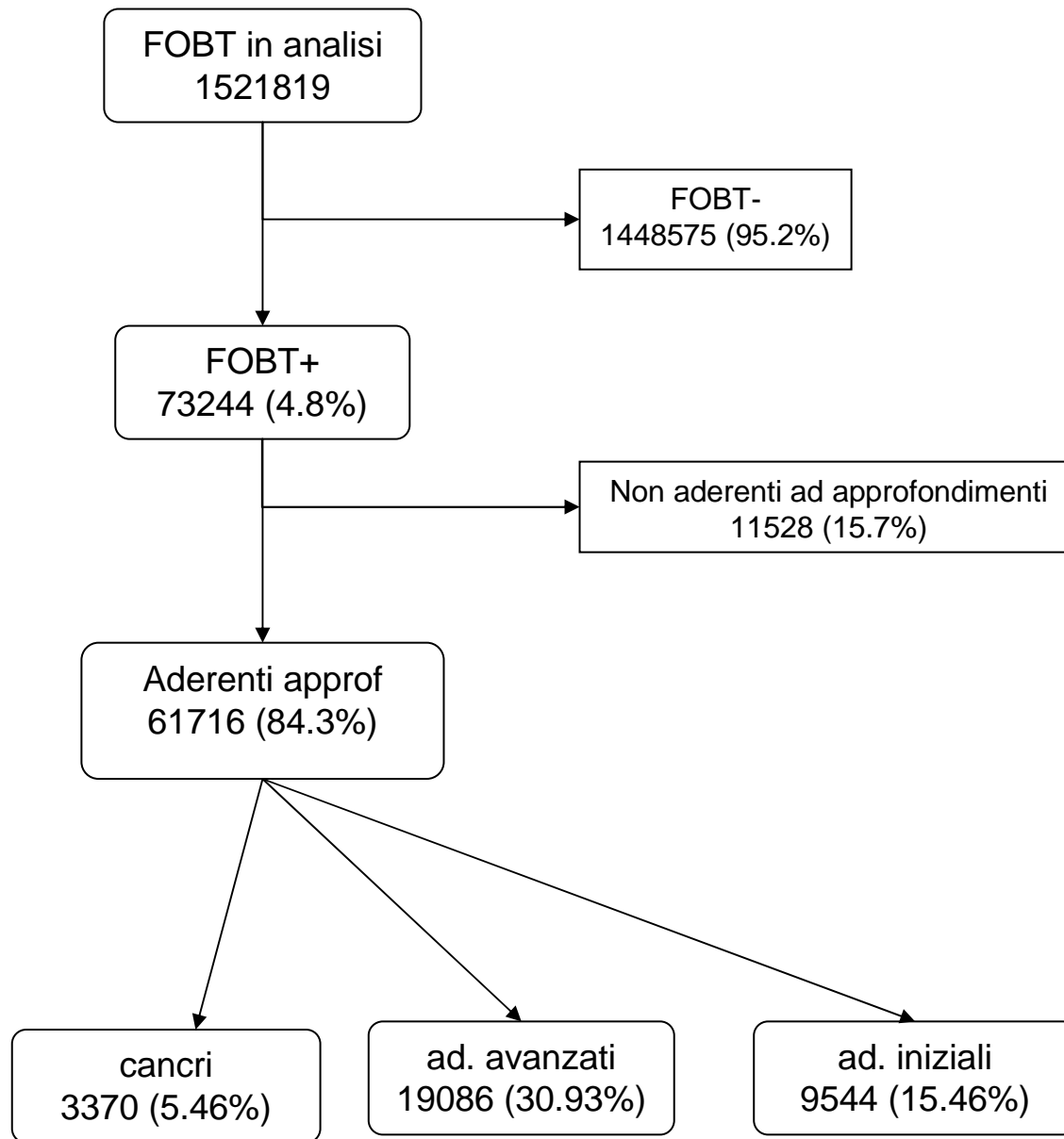
In uno studio fatto sull'anagrafe sanitaria dell'AUSL di Modena è risultato che l'entità di questa misclassificazione è modesta, con un valore medio del 3.3% crescente man mano che si va indietro nel tempo, con un valore massimo del 6.5% per il 2005. In media l'errore aumenta di poco meno dell'1% per ogni anno in più di distanza dal 2012.

La misclassificazione è in questo caso di tipo non differenziale e porterebbe eventualmente ad una sottostima dell'effetto della temperatura sull'esito del test FOBT.

Misclassificazione residenza (II)

anno	resdiff		Total
	0	1	
2005	93.46	6.54	100.00
2006	94.33	5.67	100.00
2007	95.28	4.72	100.00
2008	96.40	3.60	100.00
2009	97.12	2.88	100.00
2010	97.91	2.09	100.00
2011	98.70	1.30	100.00
2012	100.00	0.00	100.00
Total	96.68	3.32	100.00

Risultati

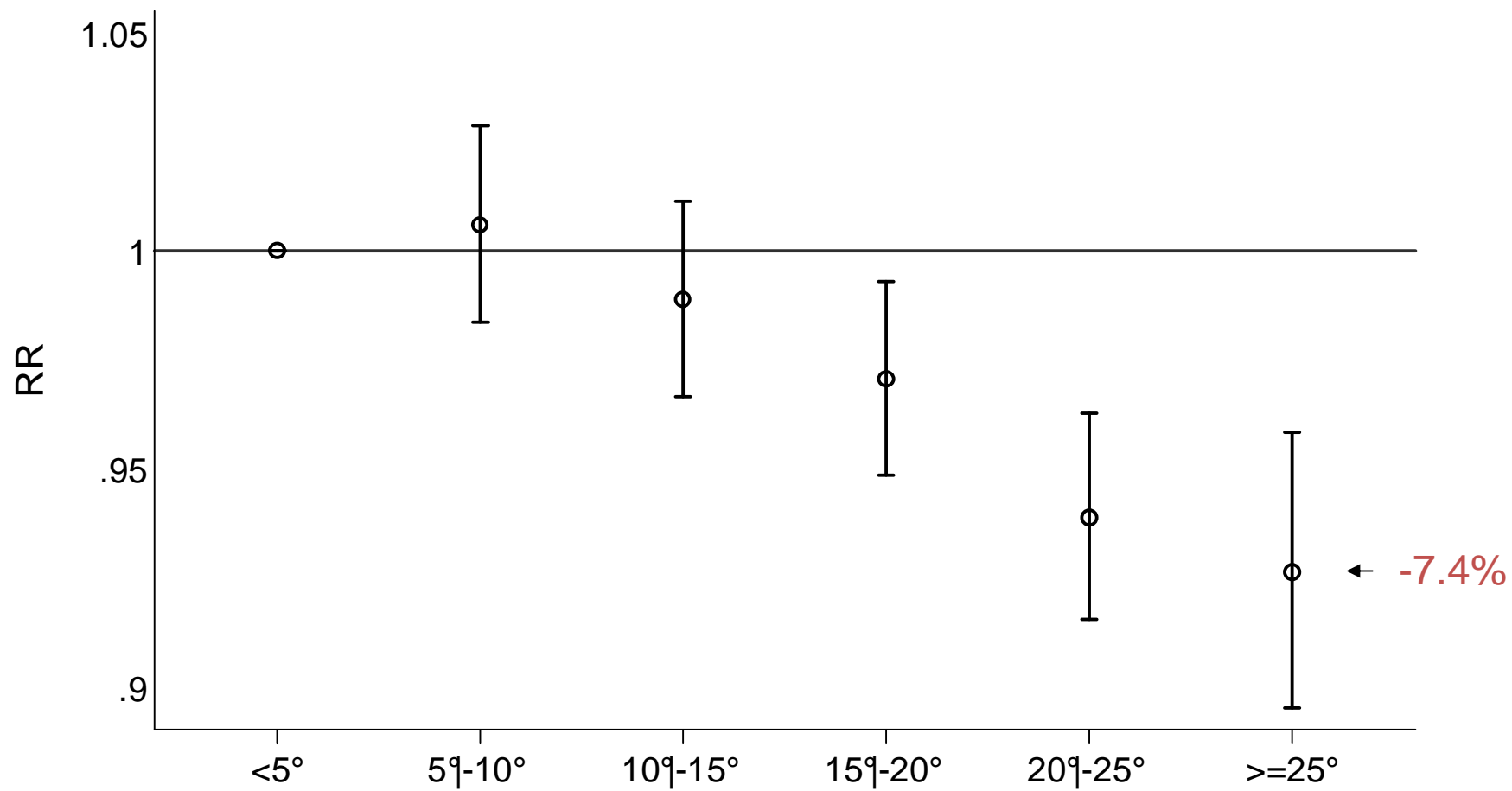


Hb per temperatura*

temperatura	N	p95	p96	p97
<5°	268405	97 (94, 100)	134 (130, 137)	204 (197, 211)
5† -10°	315048	98 (96, 101)	136 (133, 140)	211 (205, 219)
10† -15°	302895	94 (92, 96)	129 (126, 132)	200 (193, 206)
15† -20°	292872	93 (91, 95)	126 (123, 129)	193 (187, 200)
20† -25°	217548	89 (87, 92)	123 (120, 127)	192 (184, 199)
>=25°	88223	88 (85, 92)	124 (117, 130)	191 (180, 203)
Total	1484991	94 (93, 95)	130 (128, 131)	200 (197, 203)

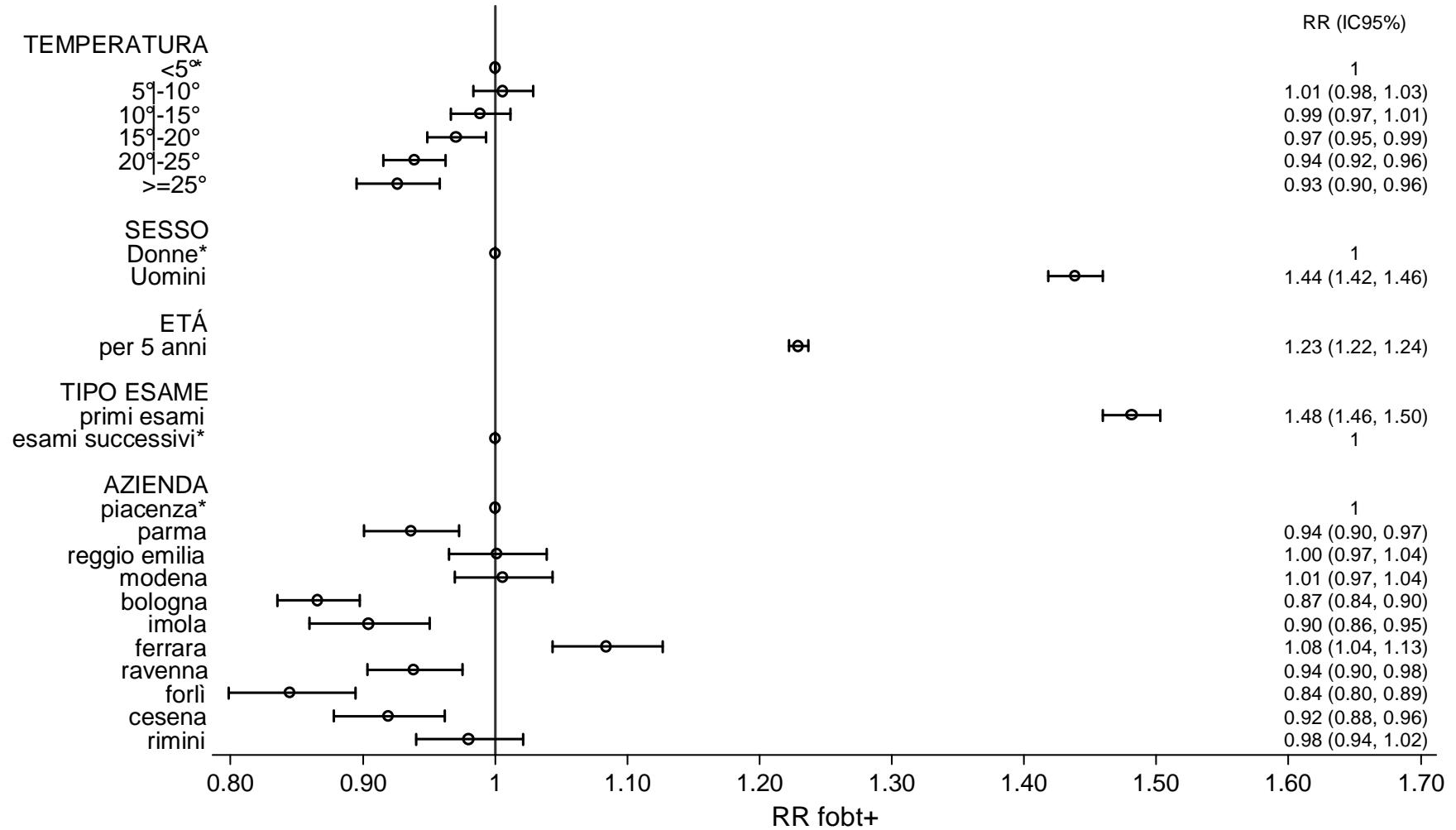
* Non considerati dati di Forlì, limite sup. a 110

iFOBT positività



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

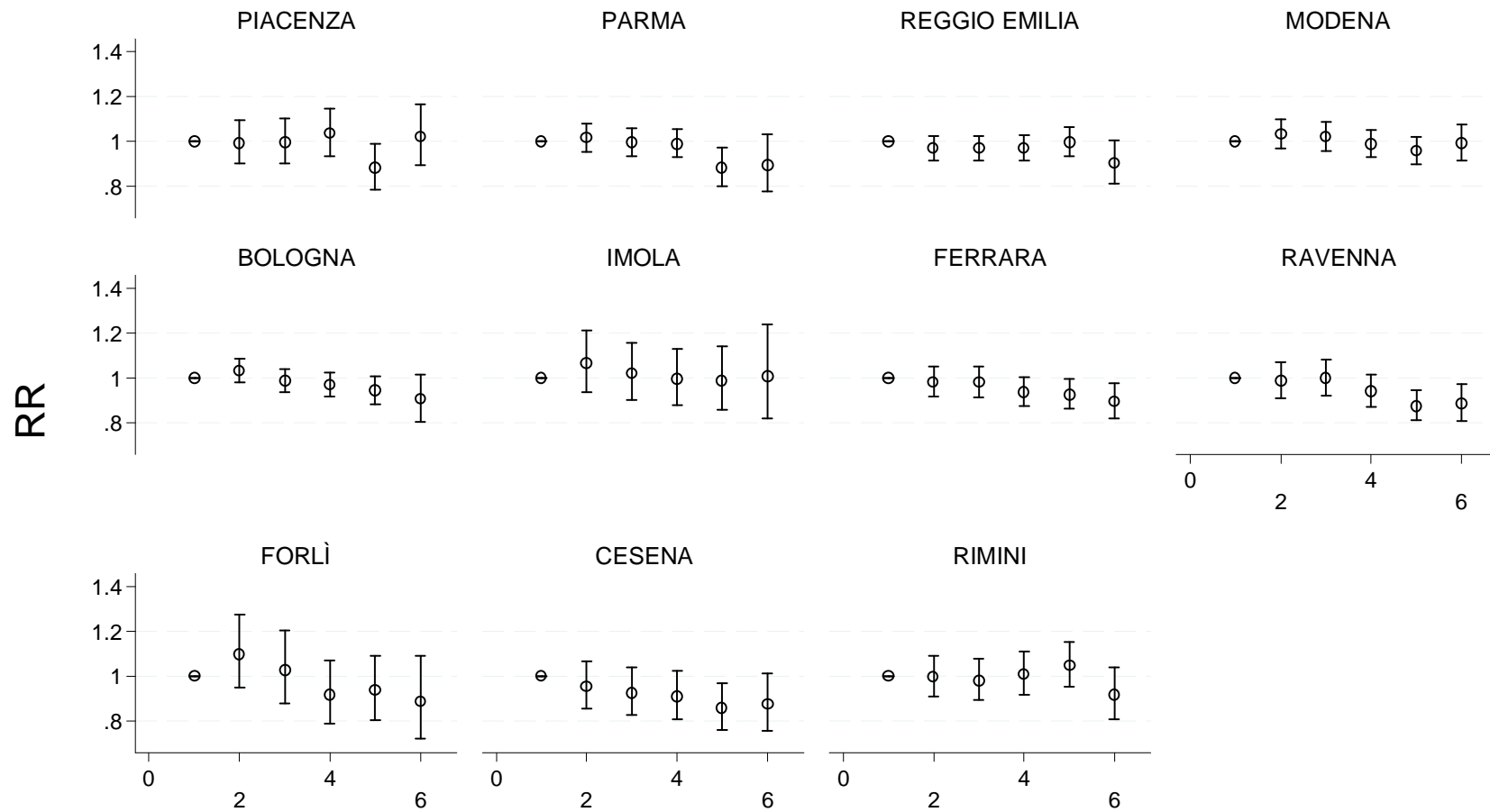
RR FOBT positivo



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

Differenze tra aziende non statisticamente significative

iFOBT positivi per temperatura*



* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl (interazione)

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.

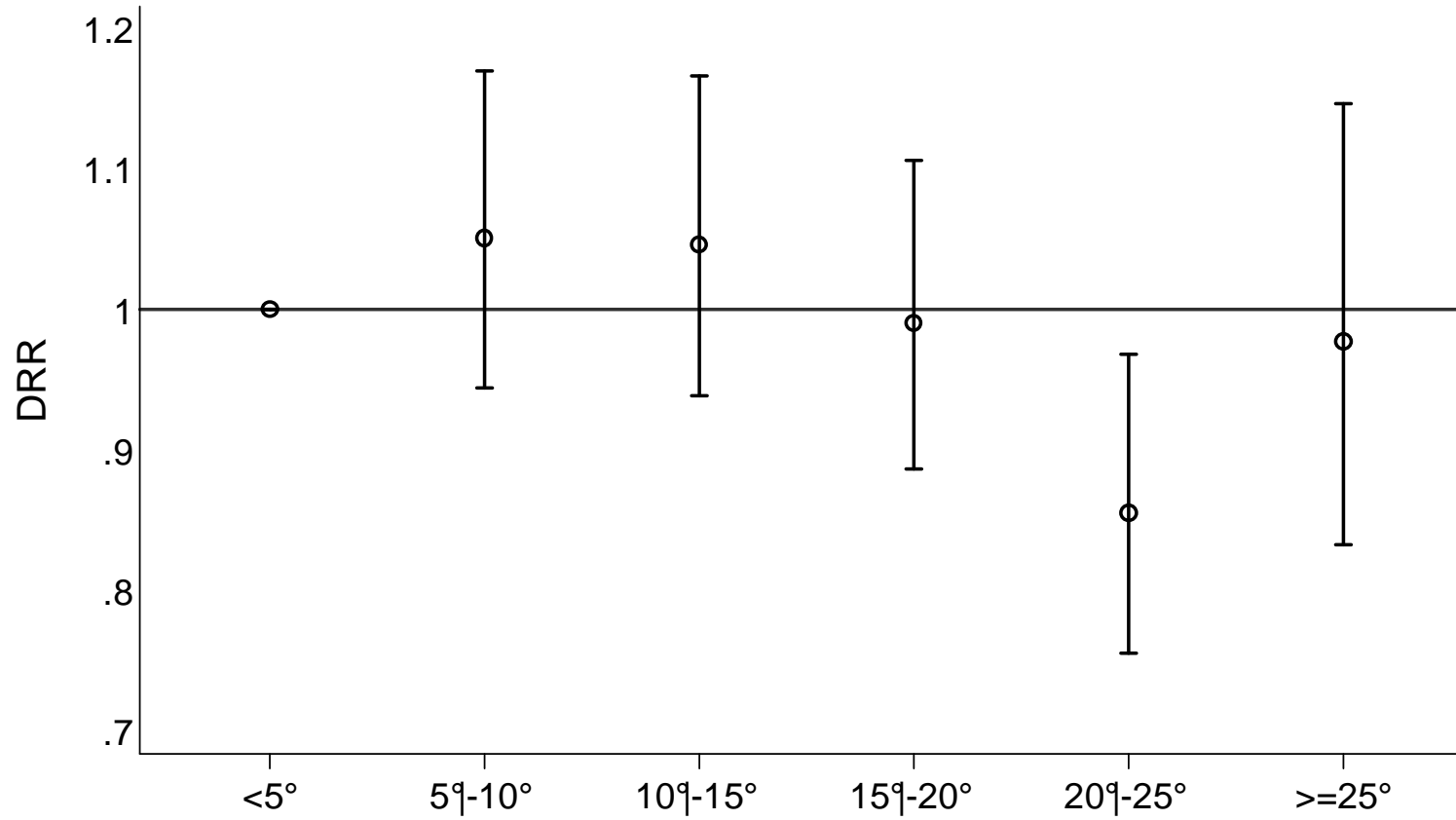
Digby, J., Fraser, C.G., Carey, F.A., McDonald, P.J., Strachan, J.A., Diament, R.H., Balsitis, M., Steele, R.J.C., 2013. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. Journal of Clinical Pathology. Cut-off: Hb ≥ 400 ng/ml

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

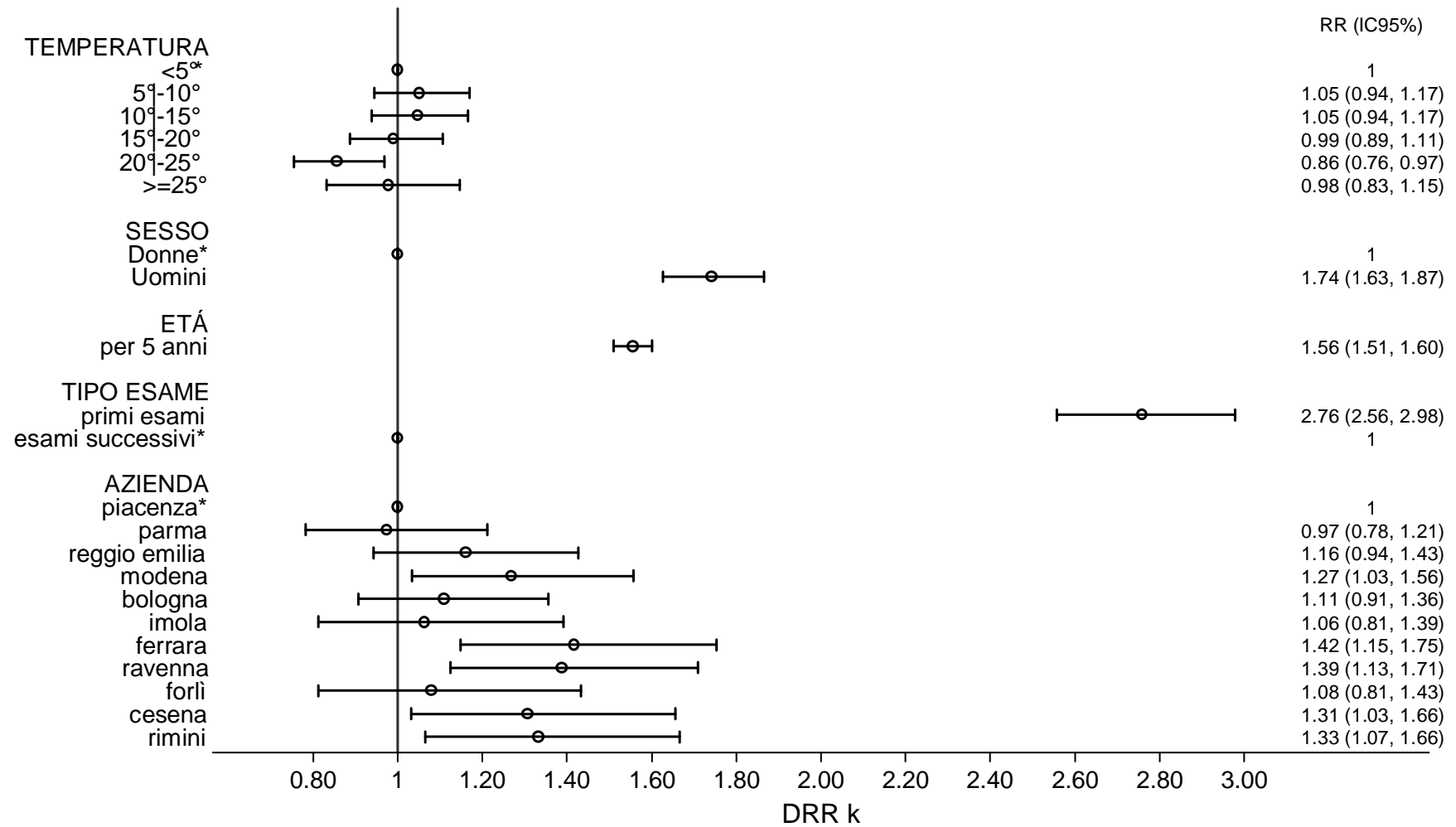
* Lesione peggiore; Non considerati dati di Forlì, limite sup. a 110

Detection Rate per cancro



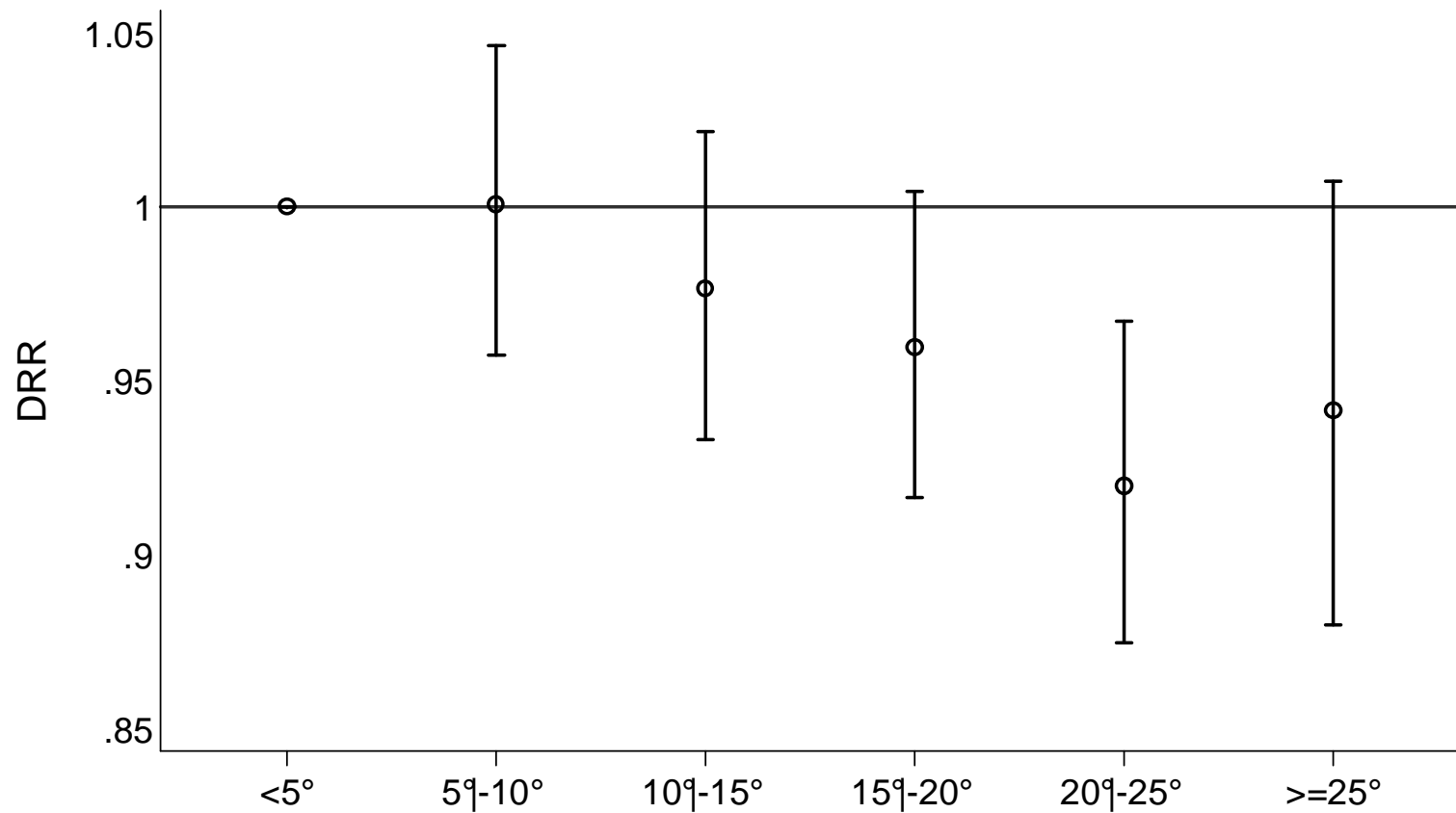
* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl

DRR Cancro



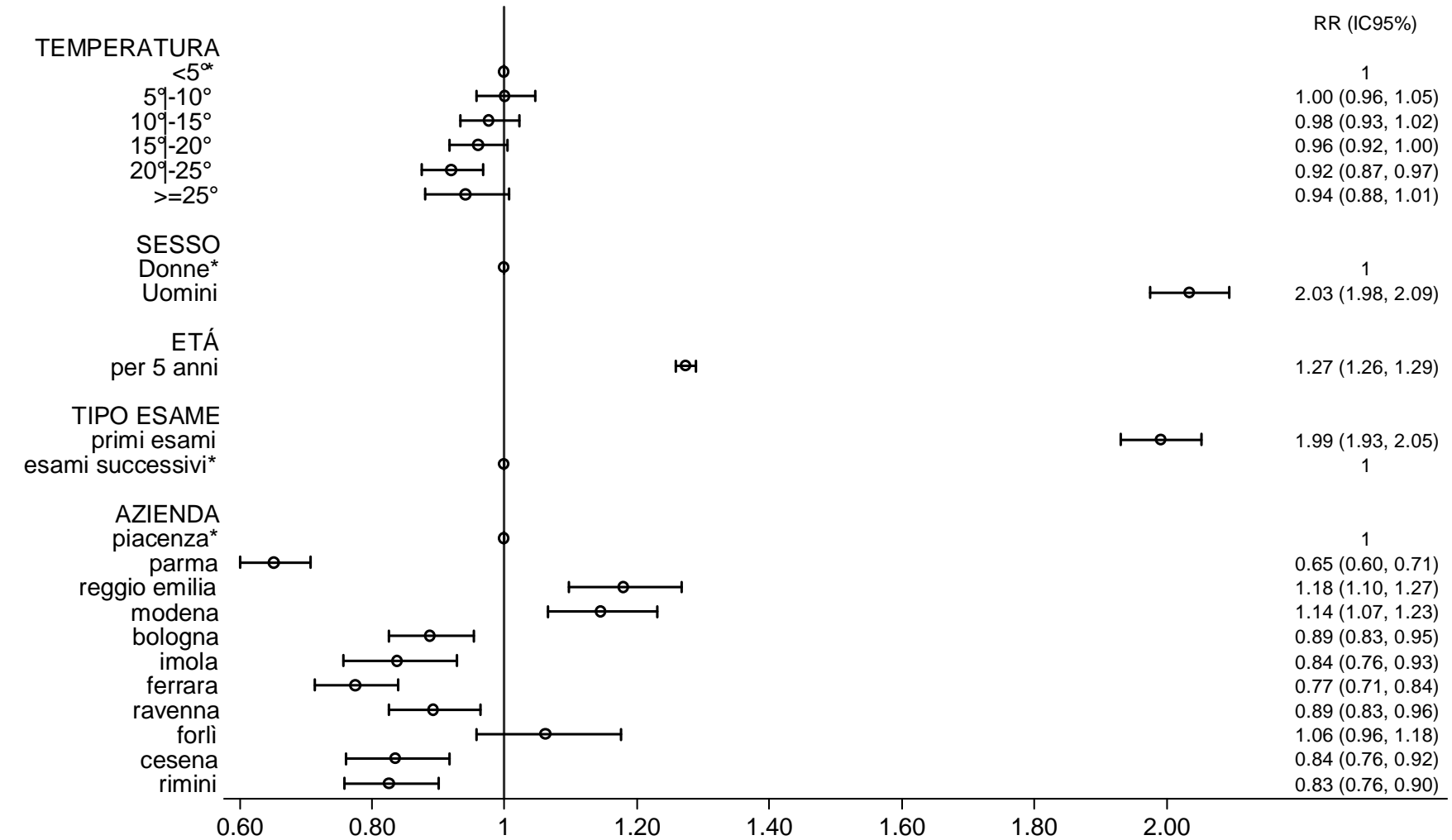
correzione per sesso, età, storia screening e azienda
 * ref.category

Detection Rate per adenoma avanzato



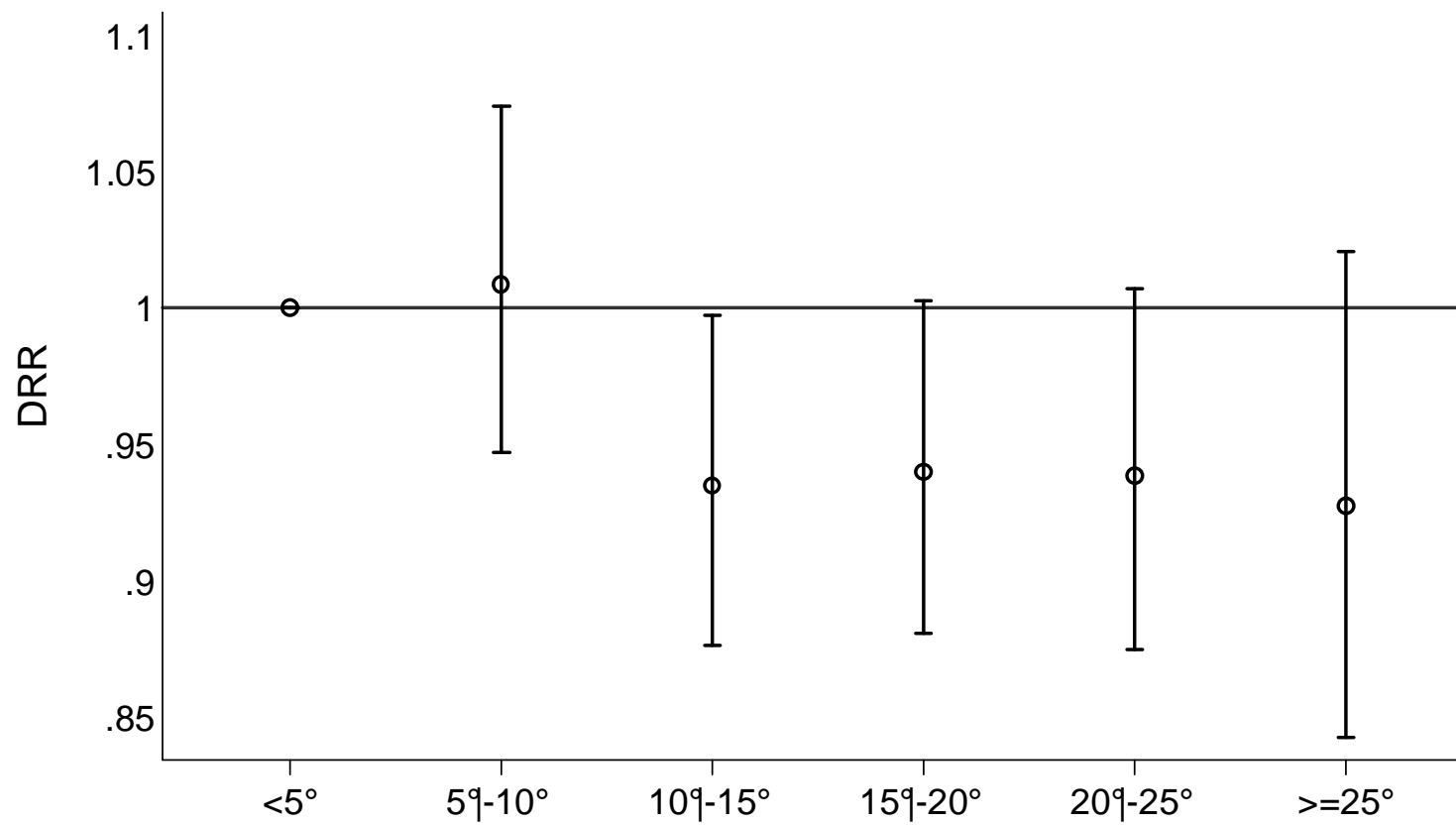
* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl

DRR Adenoma Avanzato



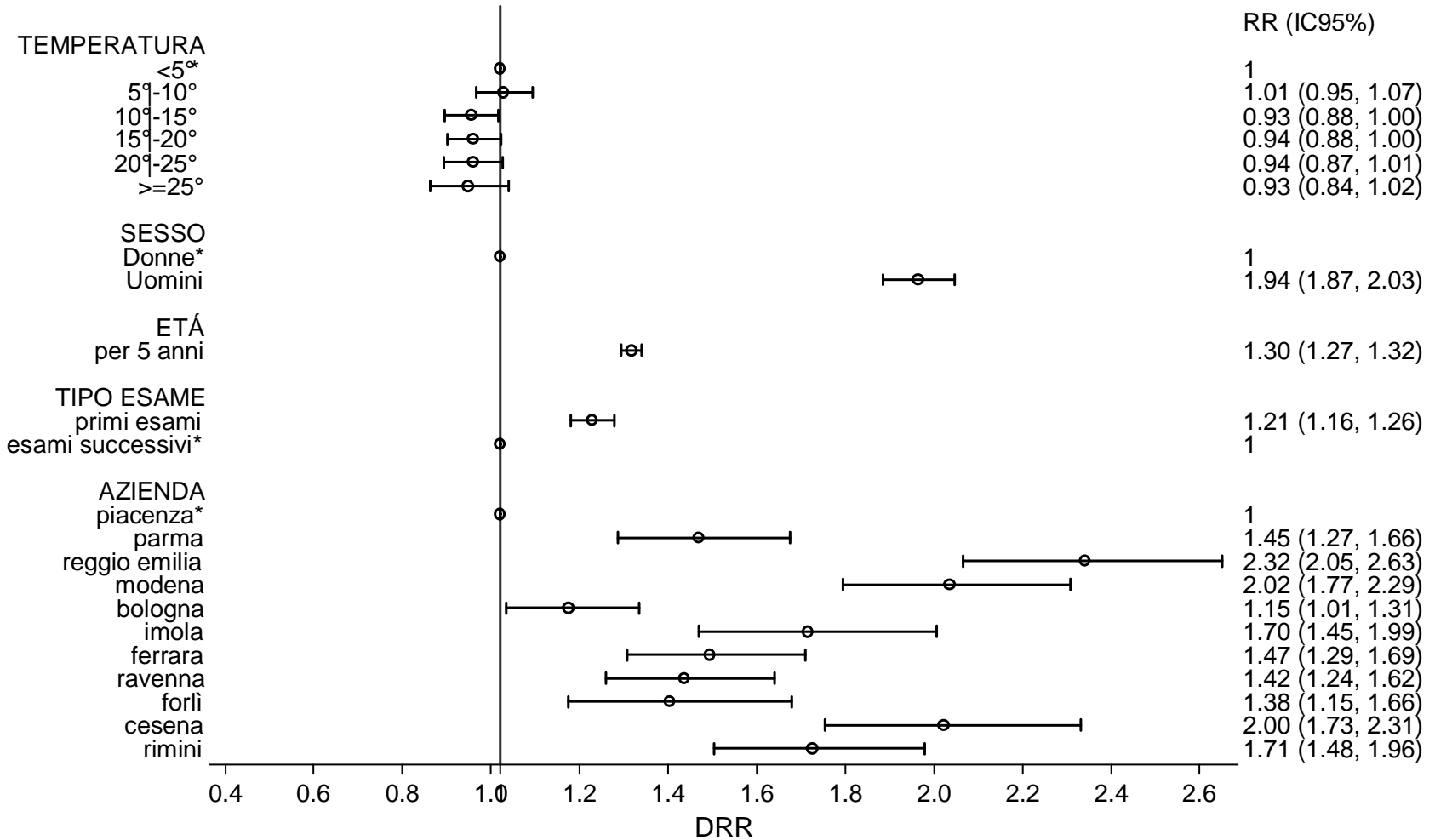
correzione per sesso, età, storia screening e azienda
 * ref.category

Detection Rate per adenoma iniziale



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

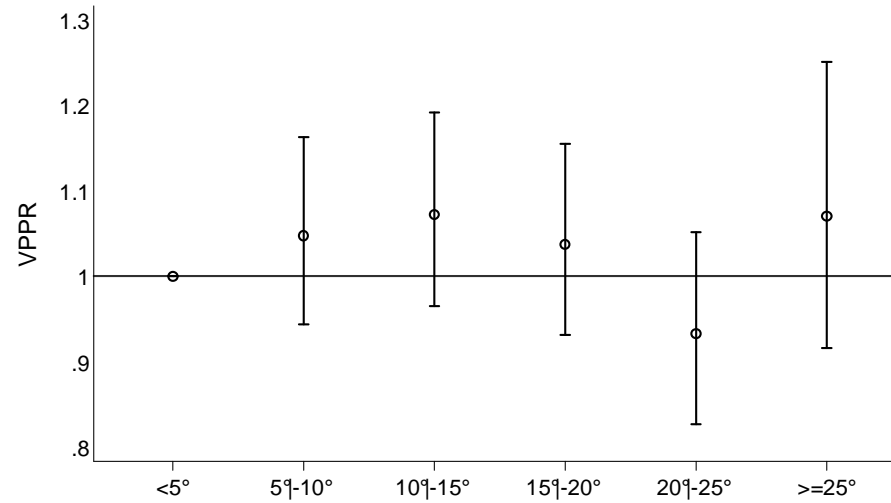
DRR ad. iniziale per temperatura*



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

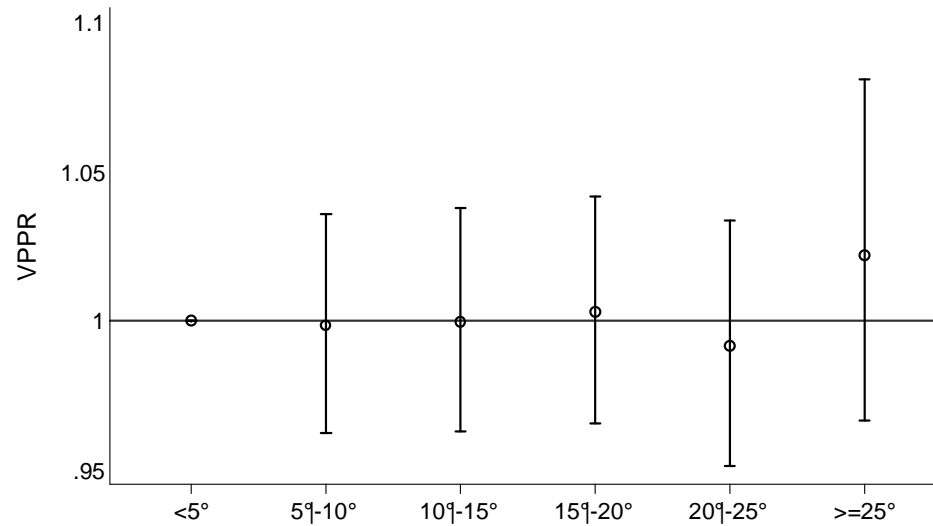
Valore Predittivo Positivo (VPP)

VPPR k per temperatura*



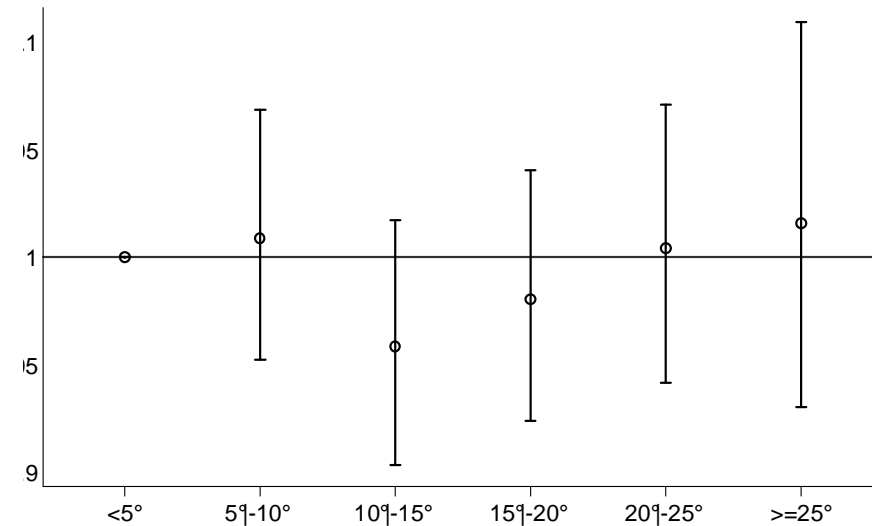
* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl

VPPR ad. avanzato per temperatura*



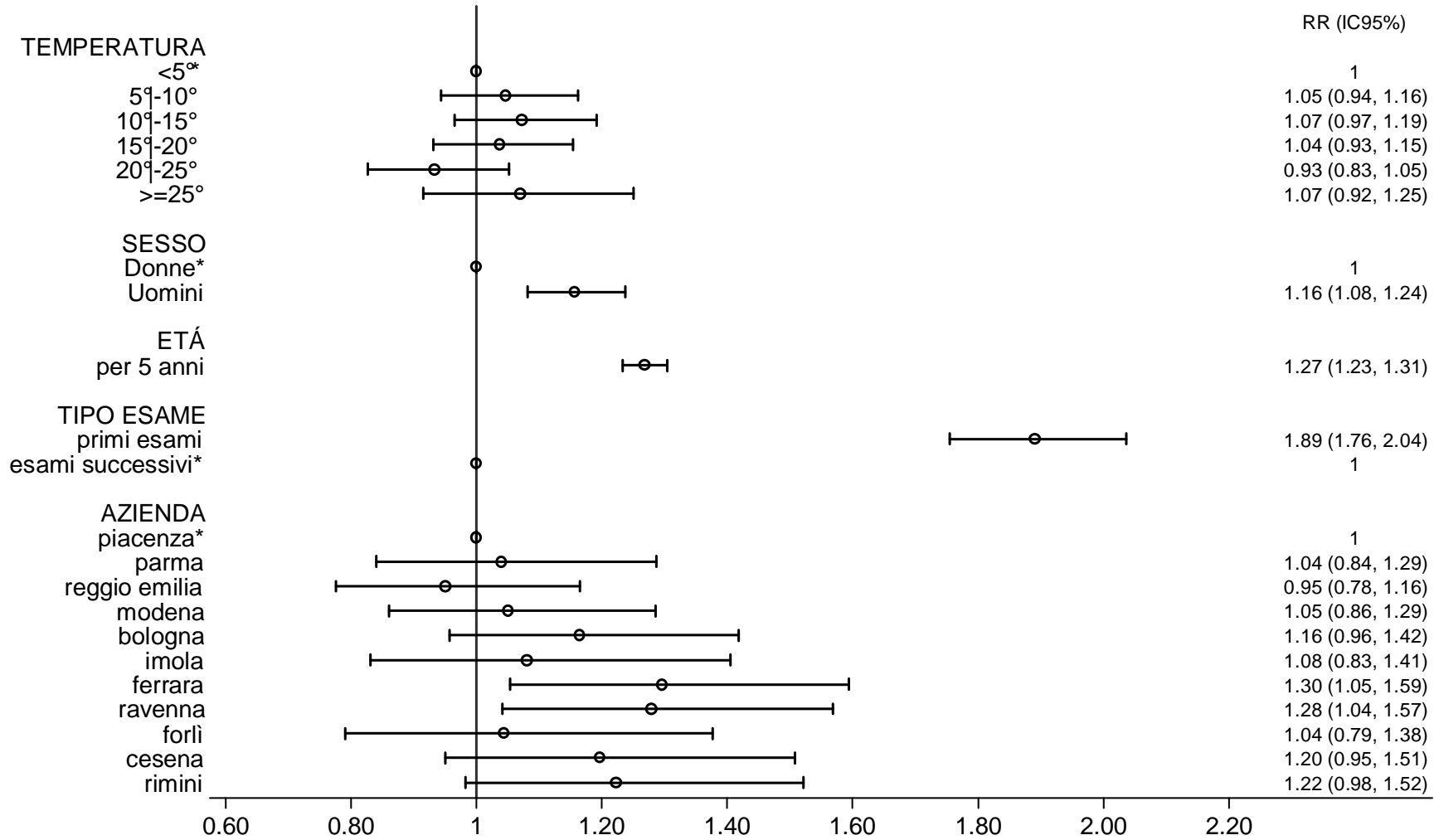
* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl

VPPR ad. iniziale per temperatura*



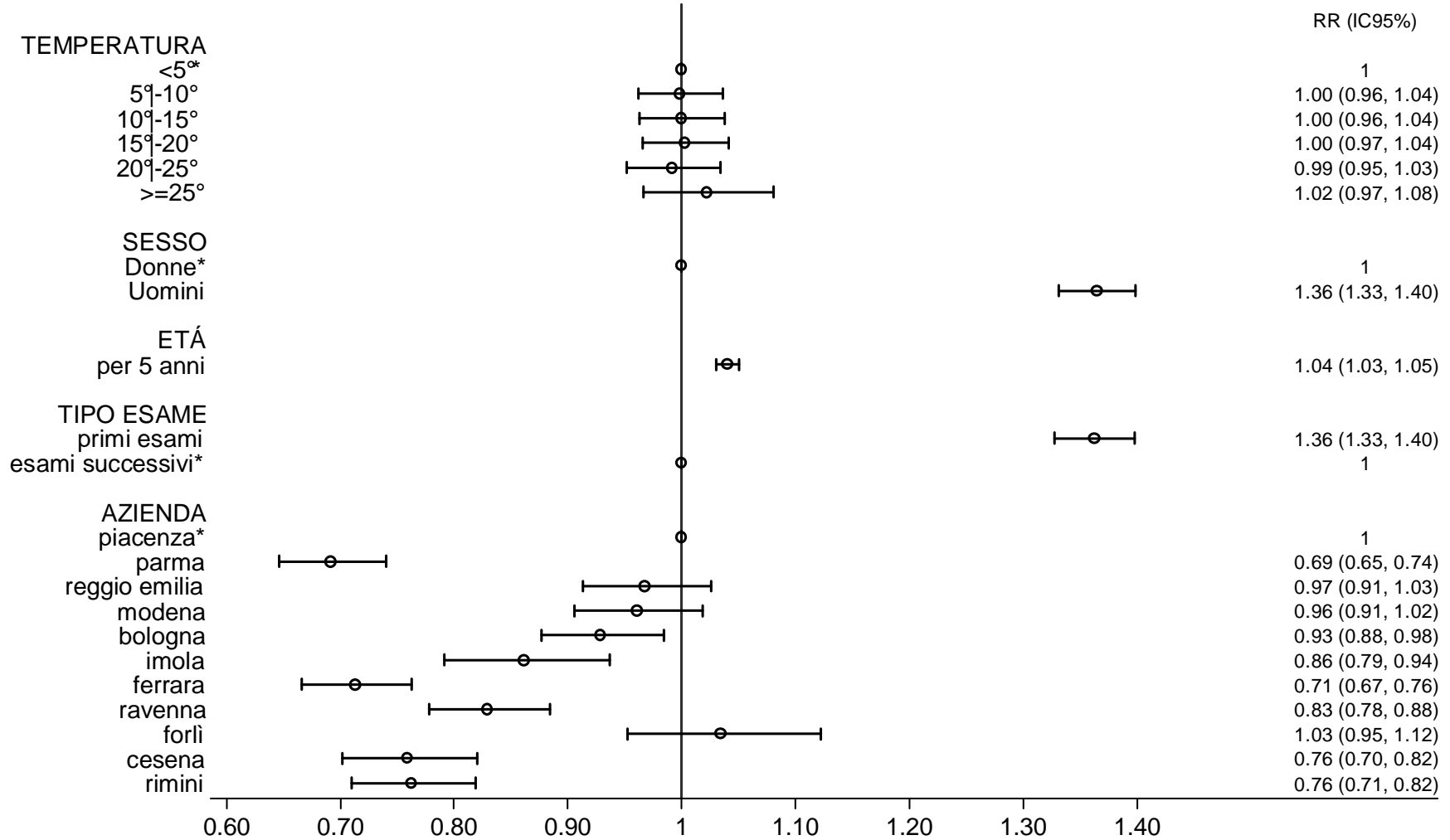
* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl

VPPR Cancro



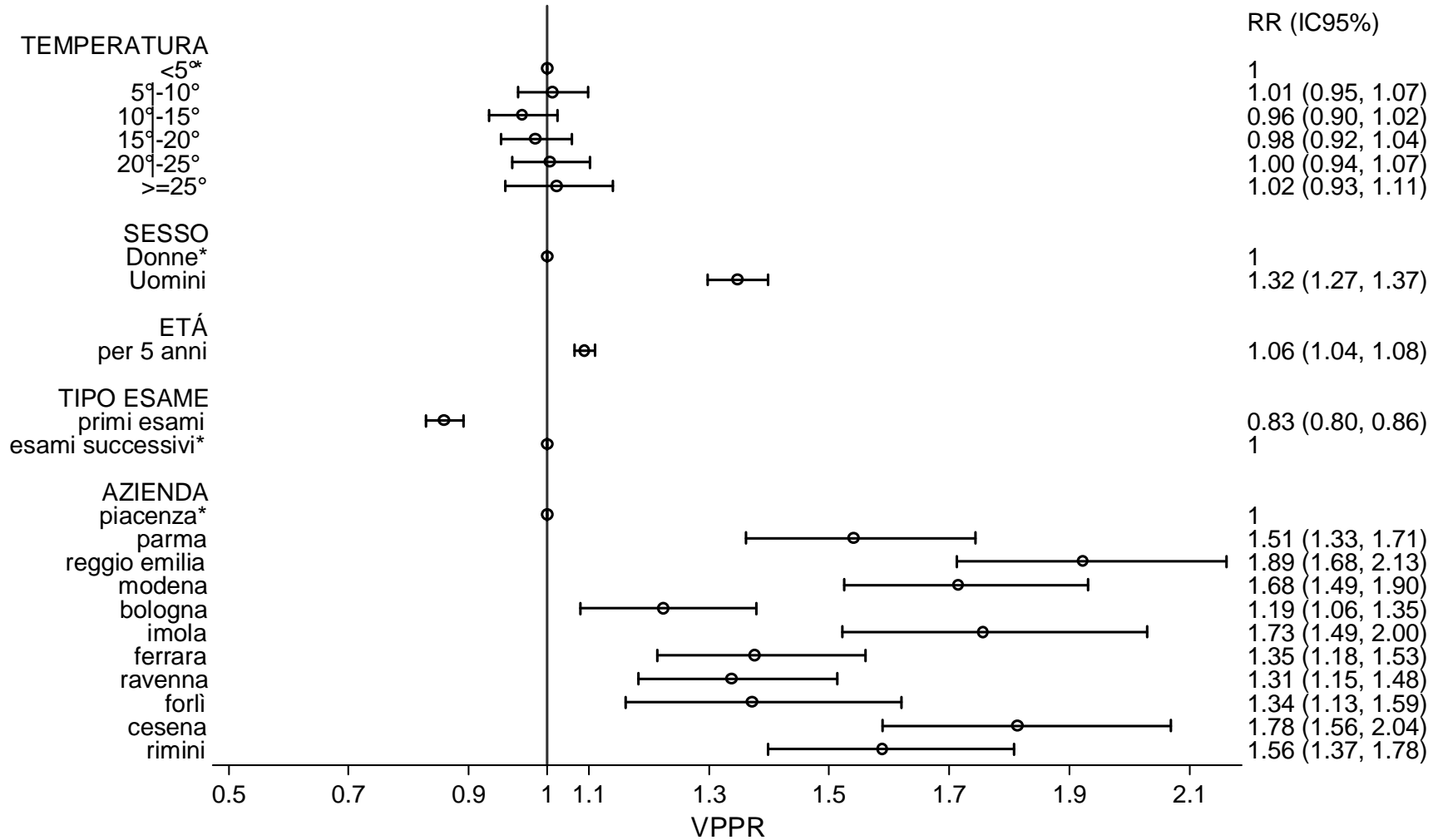
correzione per sesso, età, storia screening e azienda
 * ref.category

VPPR Adenoma Avanzato



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

VPPR ad. iniziale per temperatura*



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

Effetto della temperatura in sintesi

- La percentuale di test positivi cala all'aumentare della temperatura in maniera netta, ma il calo maggiore è intorno al 7%.
- L'effetto della temperatura non mostra differenze significative tra le singole aziende della regione.
- I valori di emoglobina rilevati per tipo di lesione indicano che i cancro sanguinano più degli adenomi, quindi la modesta degradazione legata alle temperature esterne potrebbe incidere meno sulla DR dei cancro rispetto agli adenomi avanzati.
- Il valore del detection rate per cancro non mostra un chiaro trend in diminuzione all'aumentare della temperatura, anche se si registra un calo significativo a 20|-25 C.
- Una riduzione più netta è ravvisabile per il DR dell'adenoma avanzato.
- Nessuna correlazione si evidenzia tra temperatura esterna e Valori Predittivi Positivi.

In sintesi

Questi risultati riproducono quanto già precedentemente rilevato con i dati del programma di screening modenese e presentati al convegno nazionale Giscor 2012 di Mantova.

Alla luce di questi risultati sarà molto interessante verificare l'effetto sui cancri intervallo nel contesto regionale, rammentando che lo studio modenese ha mostrato un possibile aumento di cancri intervallo in corrispondenza dei FOBT- refertati nei giorni con valori di temperatura $\geq 25^{\circ}\text{C}$.

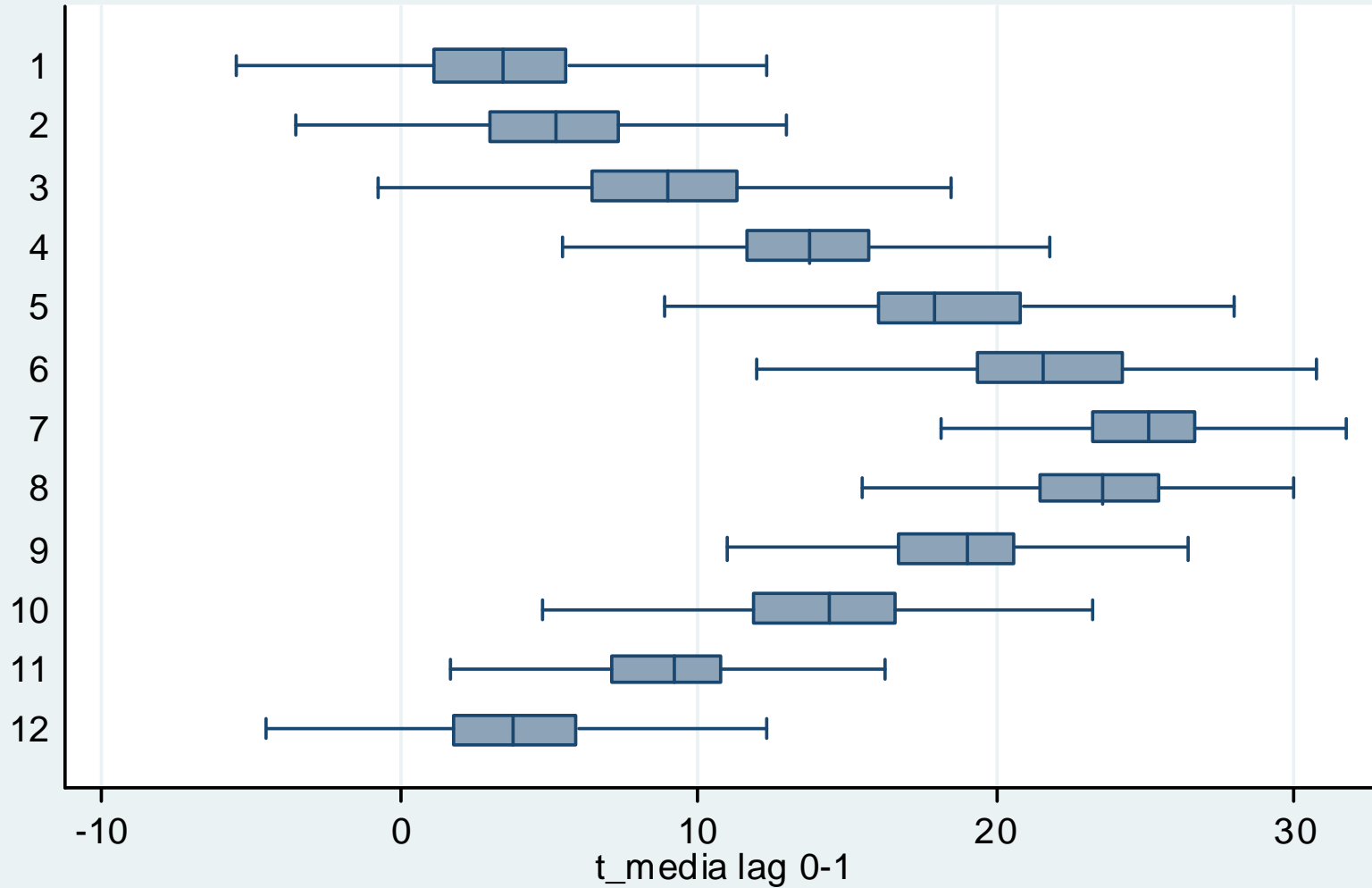
...

e proposte operative (?)

Cosa suggeriscono questi risultati?

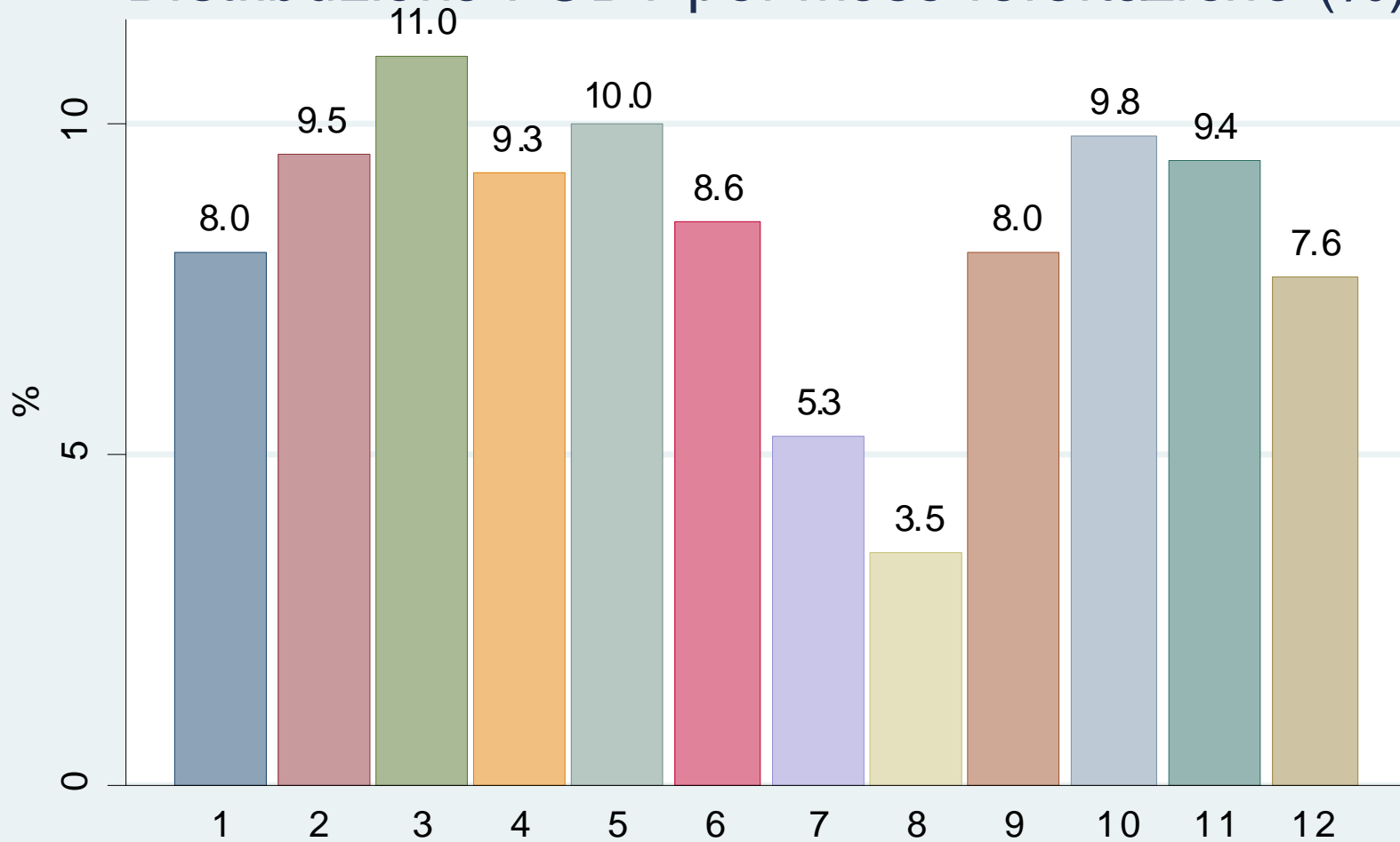
1. La temperatura ambiente sembra avere un ruolo, pur se di minor entità rispetto ad altri determinanti, su alcuni importanti indicatori quali Positività dei test e Detection Rate.
2. “Presidiare” i passaggi più vulnerabili della complessa organizzazione sottostante ai programmi di screening potrebbe avere effetti positivi:
 - 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”;
 - ridistribuzione degli inviti nei periodi meno caldi?

Distribuzione temperature per mese refertazione



excludes outside values

Distribuzione FOBT per mese refertazione (%)



Distribuzione FOBT per mese refertazione e azienda

