Valutazione dell'incidenza proporzionale dei cancri di intervallo nello screening dei tumori del colon retto: l'esperienza dei Reggio Emilia

Luisa Paterlini – Cinzia Campari
AUSL di Reggio Emilia

Bologna 15 marzo 2011

Obiettivi dello screening colorettale 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

Obiettivi dello screening colorettale e indicatori precoci di impatto - 2

Fattori che incidono sull'efficacia di uno screening:

- adesione al 1° e al 2° livello
- sensibilità dei test clinici proposti, nonché del percorso nel suo complesso

Obiettivi dello screening colorettale e indicatori precoci di impatto - 3

coorte	5% malattia	% adesione	aderenti	% sensib	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	% sensib	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	% sensib	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	% sensib	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

Sensibilità – definizione

E' la probabilità di identificare correttamente i veri malati

Sensibilità del test (Test sentitivity*)

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

* Hakama et al. J Med Screen 2007

Sensibilità – stima 1

Calcolo dell'incidenza proporzionale*

Incidenza proporzionale=Cancri Intervallo osservati/Cancri attesi

Sensibilità=1-Incidenza proporzionale

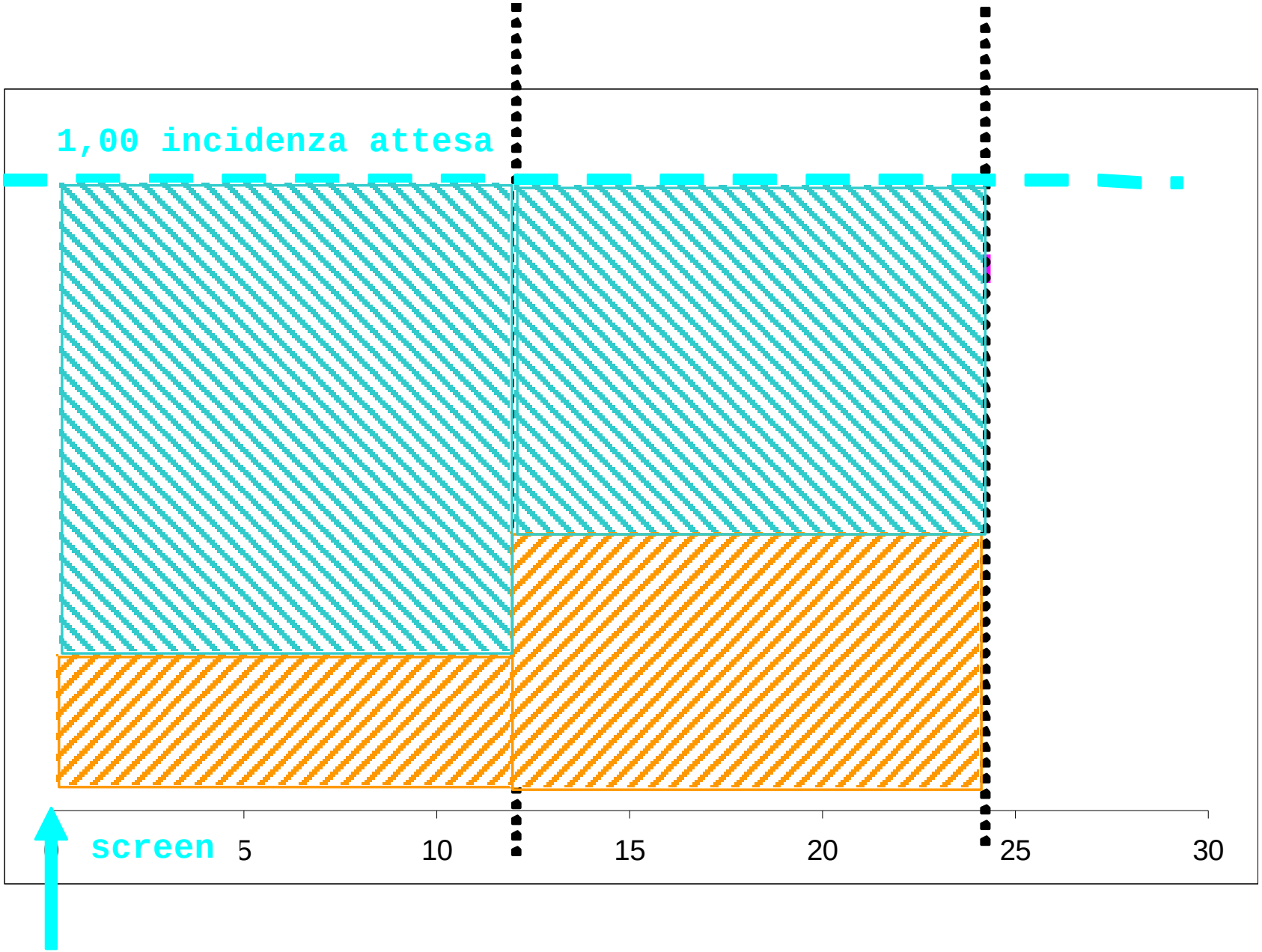
Se Incidenza Proporzionale→1 allora Sensibilità →0
minore efficacia dello screening

Se Incidenza Proporzionale→0 allora Senbilità →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

* Day NE. J Epidemiol Community Health, 1985

Sensibilità – stima 2



Sensibilità – stima 3

Dati necessari al calcolo:

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

Cancro di intervallo - 1

Definizione Manuale Giscor 2007

I cancri di intervallo sono definiti come i tumori primitivi del colon-retto insorti successivamente a un episodio di screening (sia di primo livello sia in seguito ad approfondimento) con risultato negativo per cancro e prima del successivo invito al programma, oppure, per le persone che hanno raggiunto il limite superiore di età, entro un periodo di tempo uguale al periodismo di invito (24 mesi per i programmi SOF).

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

Cancro di intervallo - 2

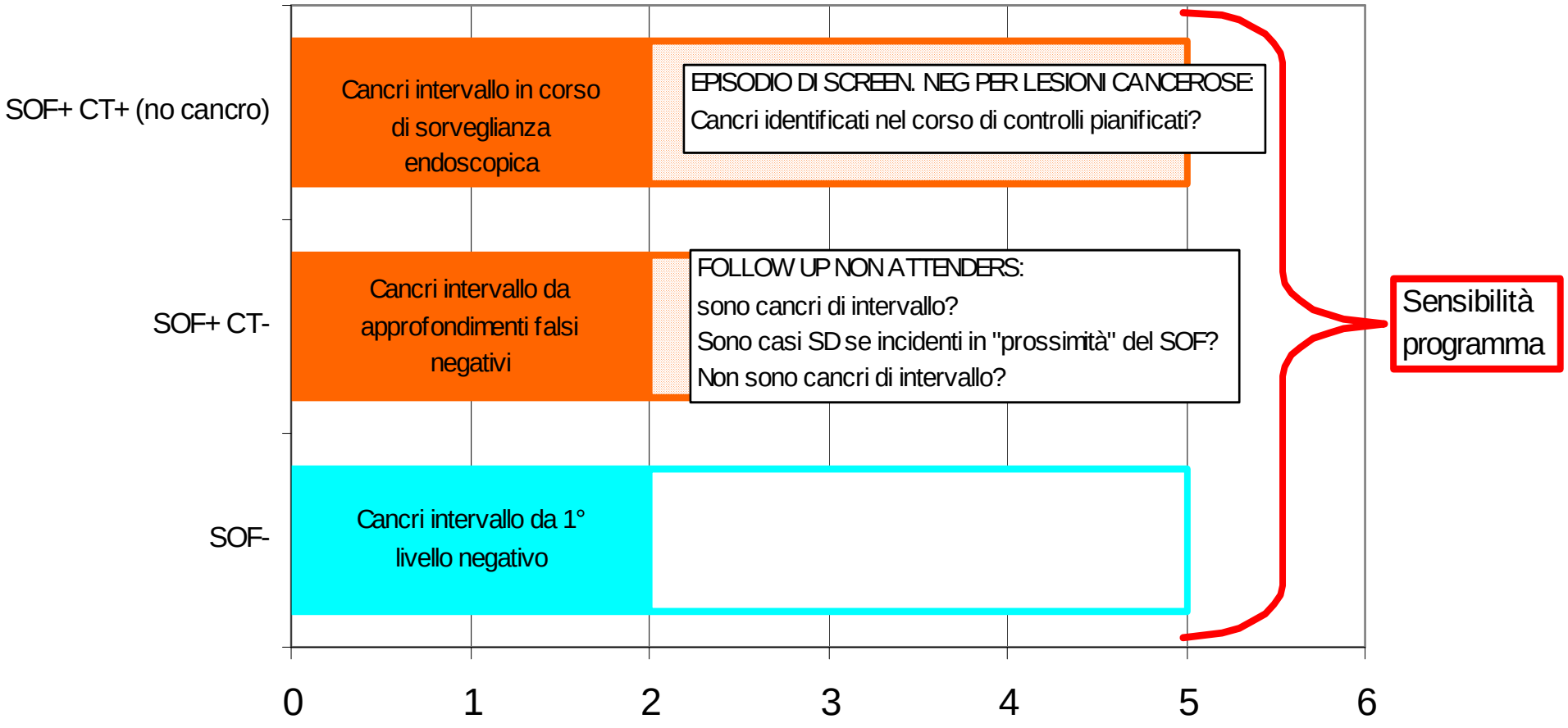
Definizione (Bozza Manuale sulla sensibilità dello screening – Gruppo Giscor)

Tumori del colon retto che insorgono successivamente a un episodio di screening negativo e completo prima del successivo invito oppure, per le persone che hanno raggiunto il limite superiore di età, entro un periodo di tempo corrispondente all'intervallo di screening (24 mesi per i programmi SOF).

LG 2010:

Interval cancers are those that occur following a negative screening episode, in the interval before the next invitation to screening is due. For faecal occult blood testing interval cancers may occur following a negative FOBT, or following a positive test result with negative further assessment (colonoscopy).

Cancro di intervallo - 3



Fonti: anatomia patologica, registro tumori, SDO

Calcolo degli anni persona di follow up - 1

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

Calcolo degli anni persona di follow up - 2

Periodo di osservazione troncato:

- per potere contribuire al tempo persona totale ogni soggetto deve avere terminato i 12 mesi di osservazione per ciascun anno

Effetto dell'invecchiamento - slittamento di un soggetto da una fascia di età all'altra nel corso dello studio:

- il soggetto contribuisce al tempo persona della fascia quinquennale di partenza per il 1° anno di intervallo, quindi per il 2° anno di intervallo alla fascia di età successiva

Tassi di incidenza basale

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

Calcolo dei casi attesi

Si applica il tasso di incidenza basale (corretto) agli anni-persona di follow up (specifici per sesso, fascia di età e anno di intervallo)

Cancri attesi=tasso di incidenza*anni-persona osservati/100.000

L'esperienza di Reggio Emilia - 1

Popolazione oggetto dello studio

- persone di ambo i sessi, di età 50-69 anni, residenti o domiciliati nella provincia di Reggio Emilia
- aderenti al programma di screening colorettale
- che hanno eseguito un test valido per la ricerca del sangue occulto fecale nel periodo Aprile 2005-Dicembre 2007
- al primo passaggio di screening

L'esperienza di Reggio Emilia - 3

Dati del programma:

• invitati tra 04/2005 e 12/2007: 150.395 inviti, adesione grezza complessiva del 64,4% al 30/03/2009. Per il 16,4% delle persone si trattava del 2° invito

Coorte in studio:

• 80.357 test

• 6,1 % positività complessiva (maggiore nel sesso maschile; trend in aumento per fascia di età in entrambi i sessi)

• adesione al 2° livello: 92,8%

• termine periodo di follow up: 30/03/2009

L'esperienza di Reggio Emilia - 3

Cancri di intervallo

- FOBT- incidenti entro 2 aa (CINT-)
- FOBT+ e Colonscopia- incidenti entro 2 aa (CINT+)
- FOBT+ con rifiuto ad eseguire la colonscopia nel percorso di screening, incidenti ad almeno 6 mesi dal FOBT+ e comunque entro 2 aa (CINT+)

Sensibilità del test: CINT-

Sensibilità del programma: CINT- e CINT+

Incidenza attesa: tassi di incidenza età e sesso specifici dal Registro Tumori Reggiano per il periodo pre-screening 1996-2003

L'esperienza di Reggio Emilia - 4

	Numero	
Test eseguiti	80.357	
Test positivi	4.876	6,07%
Test positivi con rifiuto 2° liv	352	7,22%
Ca Screen detected	262	3,26‰
Ca SD	259	
Ca SD al follow up	3	
Cancri di intervallo		
1) dopo test negativo (CINT-)	42	
2) dopo test positivo e colonscopia negativa (CINT+)	2	
3) dopo test positivo e rifiuto alla colonscopia (CINT+)	5	
CINT-	42	
CINT+ e CINT-	49	

L'esperienza di Reggio Emilia – sensibilità test

	aa-persona	casi osservati	casi attesi	sensibilià	95% IC
Donne					
1° Anno di intervallo	40.664	6	34,38	82,5%	(62,0-93,6)
2° Anno di intervallo	35.379	13	30,10	56,8%	(26,1-77,0)
Uomini					
1° Anno di intervallo	34.630	7	48,99	85,7%	(70,6-94,3)
2° Anno di intervallo	29.928	16	43,35	63,1%	(40,1-78,9)
Complessivo per anno					
1° Anno di intervallo	75.294	13	83,37	84,4%	(73,3-91,7)
2° Anno di intervallo	65.307	29	73,45	60,5%	(43,3-73,6)
Complessivo per sesso					
Donne	76.043	19	64,48	70,5%	(54,0-82,3)
Uomini	64.558	23	92,34	75,1%	(62,6-84,2)
Complessivo per fasce di età					
50-59	76.251	12	55,99	78,6%	(62,6-88,9)
60-69	64.350	30	100,83	70,2%	(57,5-79,9)
Sede					
Colon	140.601	27	108,55	75,1%	(55,3-86,8)
Retto	140.601	15	48,27	68,9%	(84,1-18,0)
Complessivo	140.601	42	156,82	73,2%	(63,8-80,7)

L'esperienza di Reggio Emilia – sensibilità programma

	aa-persona	casi osservati	casi attesi	sensibilità	95% IC
Donne					
1° Anno di intervallo	42.607	6	36,15	83,4%	(63,9-93,9)
2° Anno di intervallo	37.177	14	31,75	55,9%	(26,0-75,9)
Uomini					
1° Anno di intervallo	37.300	9	53,22	83,1%	(67,9-92,3)
2° Anno di intervallo	32.365	20	47,31	57,7%	(34,7-74,2)
Complessivo per anno					
1° Anno di intervallo	79.907	15	89,37	83,2%	(72,3-90,6)
2° Anno di intervallo	69.542	34	79,06	57,0%	(39,9-70,2)
Complessivo per sesso					
Donne	79.784	20	67,90	70,5%	(54,5-82,0)
Uomini	69.665	29	100,53	71,2%	(58,6-80,7)
Complessivo per fasce di età					
50-59	79.989	14	58,89	74,7%	(60,1-87,0)
60-69	69.460	35	109,53	65,9%	(55,6-77,7)
Sede					
Colon	149.449	32	116,48	72,5%	(86,0-55,0)
Retto	149.449	17	51,94	67,3%	(84,9-22,2)
Complessivo	149.449	49	168,43	70,9%	(61,5-78,5)

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

2010 Zorzi et al

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

Table 3

	Person-years	2 years sensitivity (1 − O/E)%	95% CI
Time since last test (months)			
0–11	267 021	84.7	79.8 to 88.6
12–23	201 285	69.0	61.3 to 75.6
Age (years)			
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
Gender			
Males	222 682	80.1	74.8 to 84.5
Females	245 605	74.8	67.3 to 80.9
History of screening			
First test	326 489	77.1	71.8 to 81.6
Subsequent test	141 817	79.8	72.2 to 85.8
Anatomical site			
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
Screening programme			
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
Total	468 306	78.0	73.8 to 81.6

Risultati complessivi

Sebbene con valori diversi, i tre studi hanno evidenziato:

⇒ max sensibilità nel sesso maschile

⇒ max sensibilità nel 1° anno di intervallo

⇒ max sensibilità nelle persone 60+ (no RE)

⇒ max sensibilità nel retto (no RE)

La sensibilità complessiva di programma varia tra il 70%-80%

(non sono ancora stati definiti degli standard)

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)

Correzione delle stime di sensibilità
Hakama et al.

$$\text{Test Sensitivity} = 1 - \frac{\alpha P_{11}}{P_0 - (1-\alpha)P_{10}}$$

$$\text{Episode Sensitivity} = 1 - \frac{\alpha P_1}{P_0 - (1-\alpha)P_{10}}$$

$$\text{Programme Sensitivity} = \textit{Episode Sensitivity} - \textit{Episode Sensitivity} \times \frac{(1-\alpha)P_{10}}{P_0}$$

- alfa= tasso di adesione
- P_{11} - P_1 = incidenza cancri intervallo screenati
- P_0= incidenza basale
- P_{10}= incidenza di cancro nei non aderenti

Stratificati per sesso, fascia di età, ……

Correzione delle stime di sensibilità - Reggio Emilia

Persone invitate 04/2005-30/06/2007: 121.171

Se aderenti, FOBT valido al 30/06/2008: 77.816 (64%)

Follow up al 30/06/2010

CI CIN-: 39

CIN- e CIN+: 47

CCR nei non aderenti: 112

	Anno di intervallo		Sesso		complessivo
	1° anno	2° anno	donne	uomini	
sens test	86,4 %	61,9 %	71,5%	77,0 %	74,7%
sens test corretto	85,7 %	51,2 %	70,3%	71,7 %	71,0%
sens progr	85,0 %	57,0 %	69,9%	72,8 %	71,6%
sens progr corretto	84,3 %	44,8 %	68,6%	66,7 %	67,6%
impatto	81,5 %	40,4 %	64,0%	62,4 %	63,2%

Perché calcolare la sensibilità?

Importante elemento di valutazione di svariati aspetti di uno screening:

- Sensibilità per anno di intervallo $\Rightarrow$ cadenza del test

- Sensibilità del test $\Rightarrow$ problemi organizzativi (raccolta e trasporto test), problemi strumentali, soglia di positività

- Sensibilità del programma e in generale i casi identificati in seguito alla colonscopia $\Rightarrow$ qualità dell'esame endoscopico (pulizia, raggiungimento cieco, tempo di esecuzione..)

- Perdita di dati

Grazie per l’attenzione