



Riunione Annuale Screening Colorettale

Padova, 21 novembre 2017

I cancri intervallo

aspetti metodologici e risultati

Manuel Zorzi

Registro Tumori del Veneto

Regione del Veneto

Giulia Capodaglio

Sistema Epidemiologico Veneto

Regione del Veneto

Definizione

Cancro intervallo è un tumore primitivo del colon-retto in un soggetto che ha avuto un test di screening negativo (con o senza approfondimenti), insorto prima del successivo invito o entro un periodo uguale all'intervallo di screening.

PERCHÈ RILEVARE I CANCRI INTERVALLO?

- Stima della sensibilità dello Screening (intervallo tra test, cut off del test, ...)
- Misura dell'impatto dello Screening
- Studio della prognosi:
 è significativamente diversa?

COME CALCOLARE LA SENSIBILITÀ?

- Metodo dell'**INCIDENZA PROPORZIONALE**
confronta l'incidenza dei Cancri Intervallo (CI) nel periodo successivo ad un test di screening negativo (con o senza ulteriori approfondimenti) con l'incidenza attesa in assenza di screening

COME TROVARE I CANCRI INTERVALLO?

- La COMPLETEZZA è essenziale, ma richiede un registro tumori e ha una latenza troppo lunga
- Quale metodo per ottenere una RAGIONEVOLE COMPLETEZZA con una breve latenza?

UTILIZZO DELLE SDO

Registro Tumori del Veneto 1997-2001

Proporzione di tumori del colon-retto con ricovero

Anno	Casi registrati (n)	Casi con ricovero (%)
1997	1467	97,1
1998	1441	96,9
1999	1486	97,0
2000	1548	97,1
2001	1583	95,1
Totale	7525	96,6

Segnalazione di possibili cancri intervallo

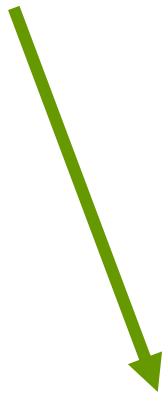
Incroccio di due liste

Lista degli Screenati

Lista SDO + DRG

Le persone che appaiono nelle due liste hanno:

- cancro trovato allo screening
- sospetto cancro intervallo (da verificare)



Incroccio con la lista delle persone con cr trovato allo screening

Metodi

- **Popolazione:** 123,347 soggetti 50-69enni con primo test di screening tra il 2002 e il 2004 eseguito in 5 programmi del Veneto, e ripetizione regolare del test nei round successivi, fino al 31/12/2015
- **Tassi di incidenza:** Veneto 1999-2002
- **Cancri intervallo:** rilevazione tramite SDO
- **Caratteristiche analizzate, per round di screening:** intervallo dal test negativo, sesso, età, stadio alla diagnosi, sede anatomica

Casistica di studio

Round	Screenati	Cancri screen detected	Tasso di identificazione (x 1000)
1	123347	412	3.34
2	96129	162	1.69
3	78770	75	0.95
4	63069	61	0.97
5	50441	46	0.91
6	29891	25	0.84
Totale	441647	781	1.77

Cancri intervallo e sensibilità

Round	Screenati	Cancri intervallo (Oss.)
1	123347	63
2	96129	41
3	78770	33
4	63069	17
5	50441	17
6	29891	8
Totale	441647	179

Cancri intervallo e sensibilità

Round	Screenati	Cancri intervallo (Oss.)	Cancri attesi
1	123347	63	296
2	96129	41	247
3	78770	33	218
4	63069	17	184
5	50441	17	157
6	29891	8	103
Totale	441647	179	1205

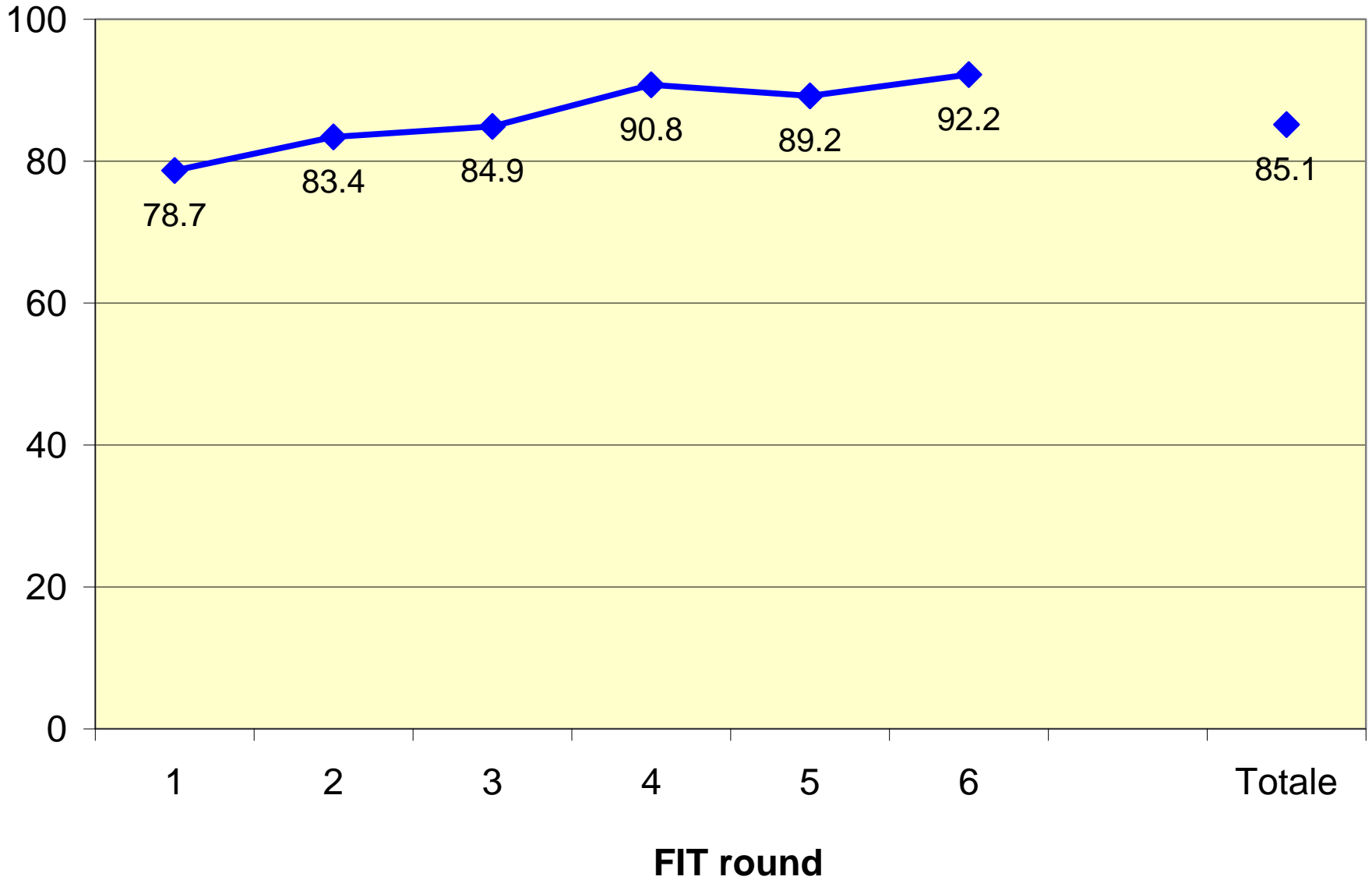
Cancri intervallo e sensibilità

Round	Screenati	Cancri intervallo (Oss.)	Cancri attesi	Incid. Proporz. (Osserv. / Attesi)
1	123347	63	296	21.3
2	96129	41	247	16.6
3	78770	33	218	15.1
4	63069	17	184	9.2
5	50441	17	157	10.8
6	29891	8	103	7.8
Totale	441647	179	1205	14.9

Cancri intervallo e sensibilità

Round	Screenati	Cancri intervallo (Oss.)	Cancri attesi	Incid. Proporz. (Osserv. / Attesi)	Sensibilità (1-O/A) %
1	123347	63	296	21.3	78.7
2	96129	41	247	16.6	83.4
3	78770	33	218	15.1	84.9
4	63069	17	184	9.2	90.8
5	50441	17	157	10.8	89.2
6	29891	8	103	7.8	92.2
Totale	441647	179	1205	14.9	85.1

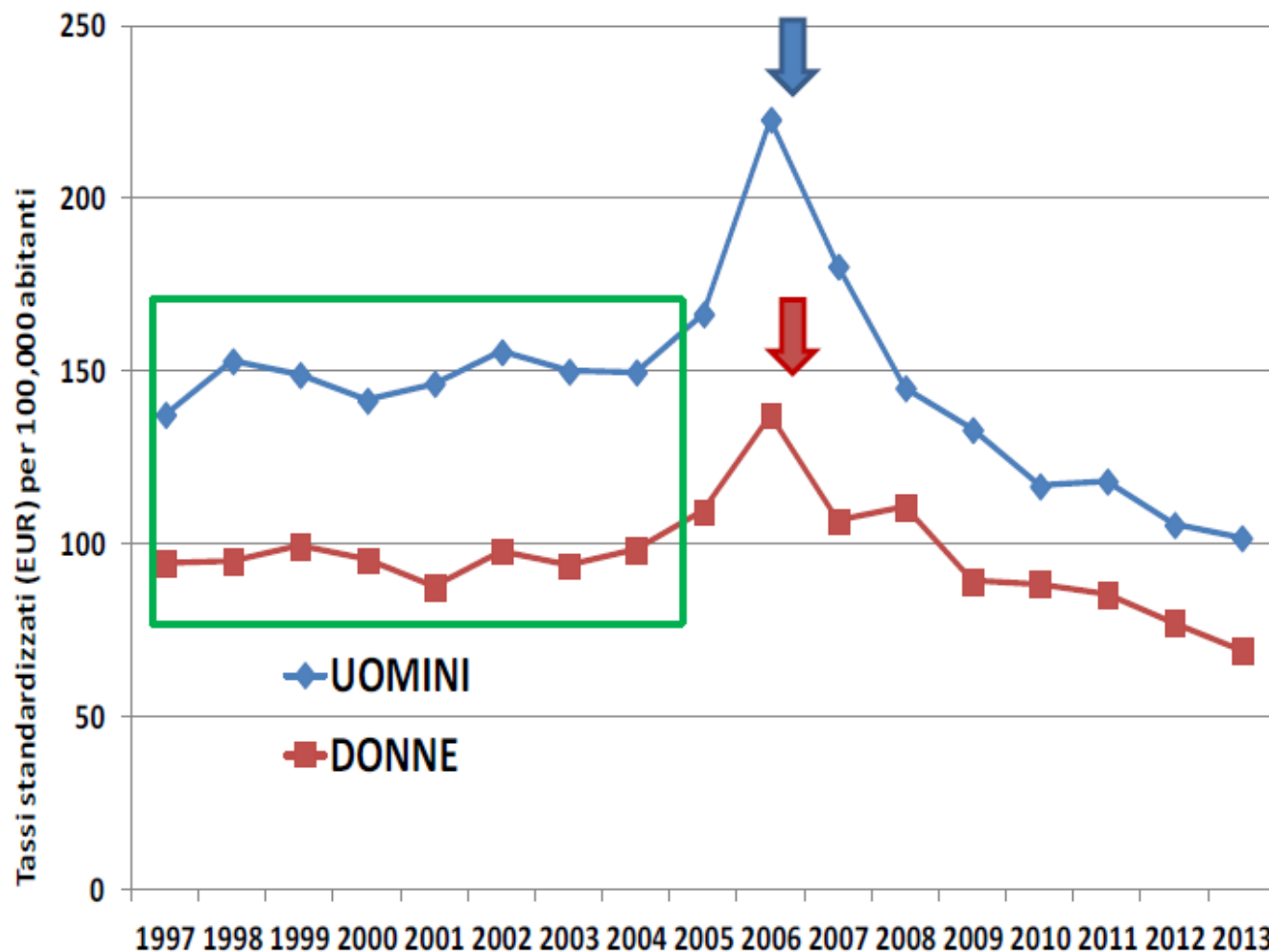
Sensibilità del FIT, per round



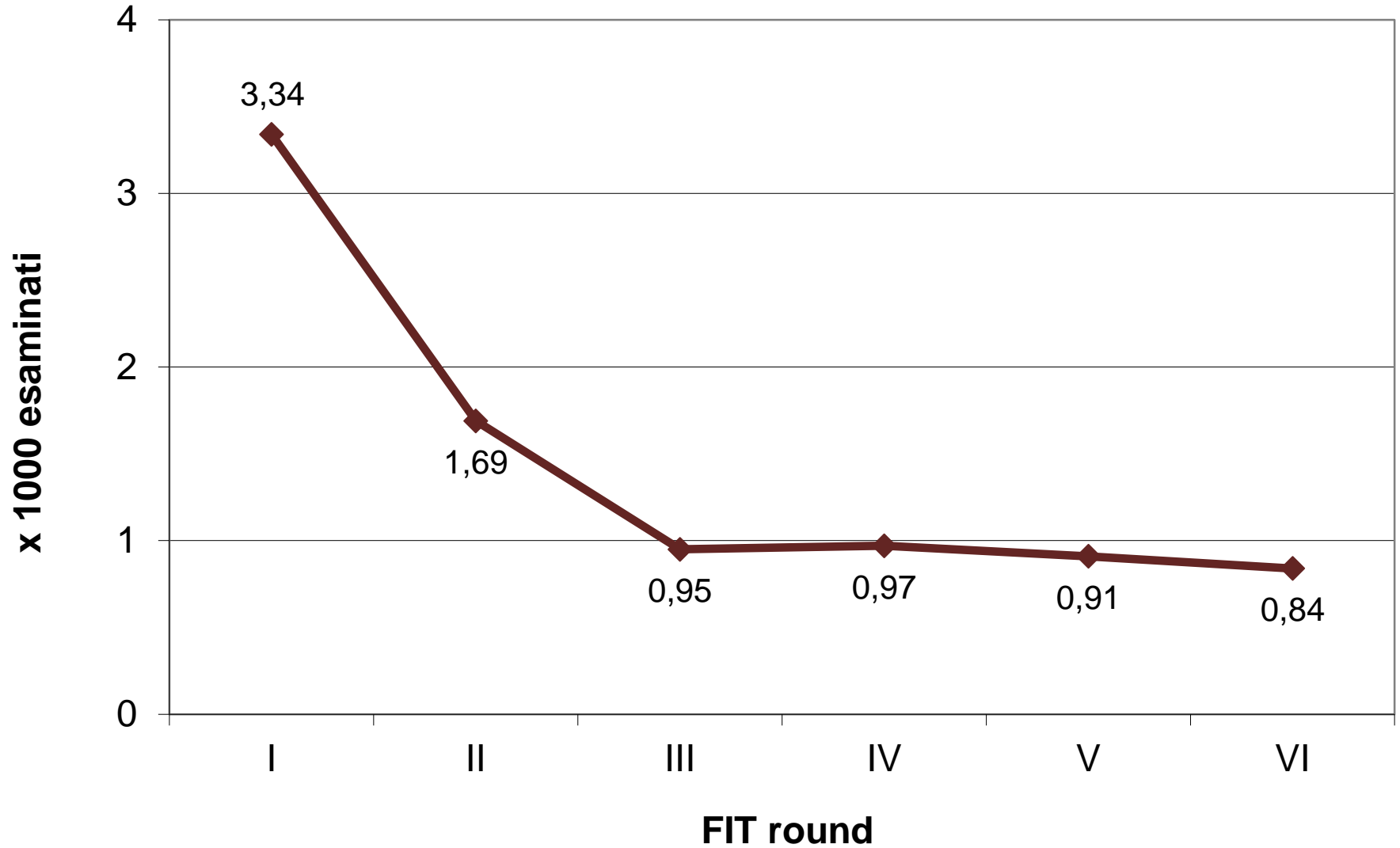
La sensibilità del FIT migliora con il passare dei round?

NO, si tratta di un artificio dovuto al fatto che lo screening riduce l'incidenza di tumore del colon retto

Emilia Romagna. Tassi di incidenza del tumore del colon retto. Et  50-69 anni



Tassi di identificazione di carcinoma coloretta, per round



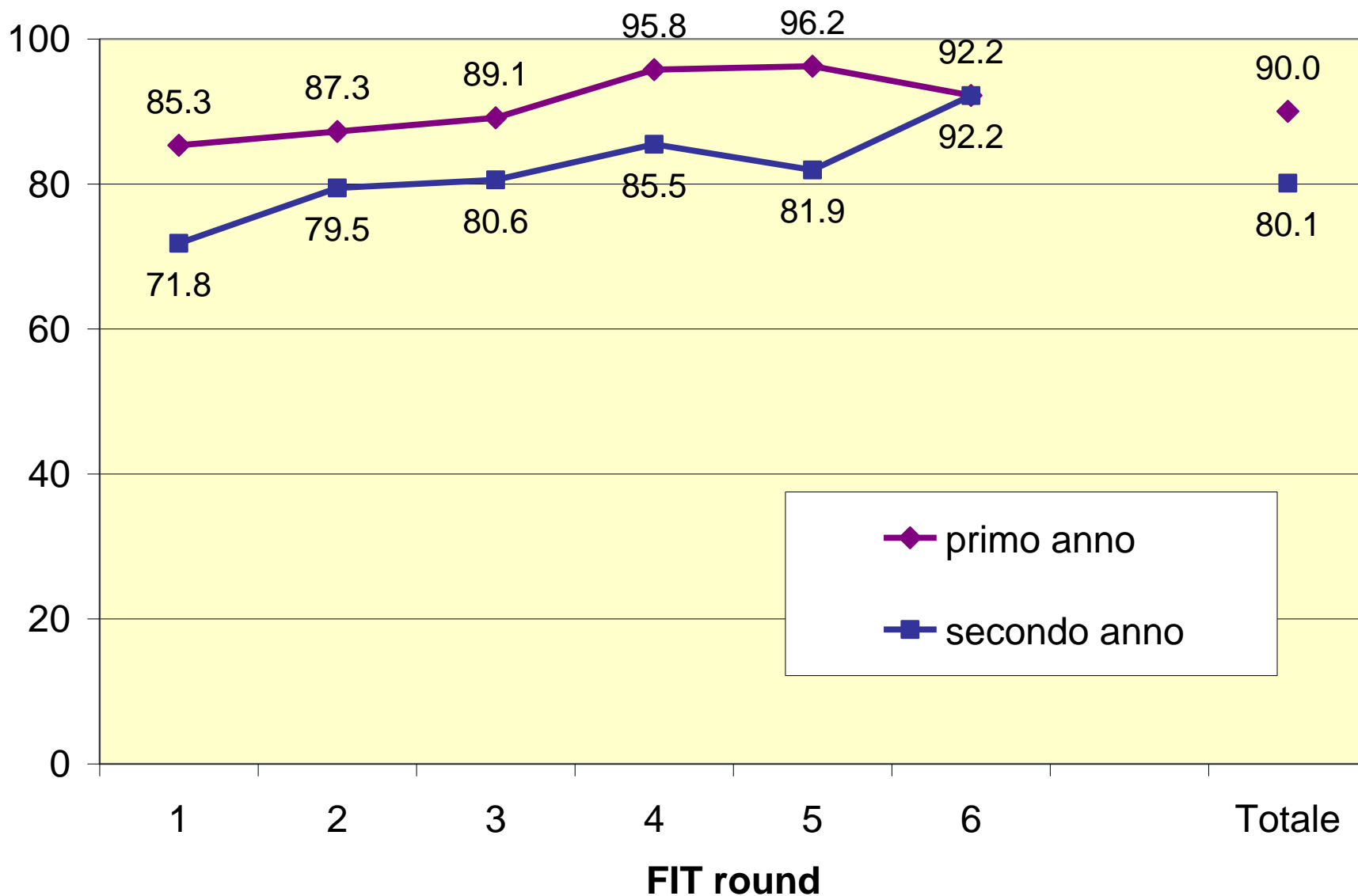
La sensibilità del FIT migliora con il passare dei round?

Nei soggetti screenati più volte il tumore diventa una malattia più rara

Per questo, diminuiscono non solo i tumori screen detected, ma anche i cancri intervallo

Ai round successivi il metodo dell'incidenza proporzionale rischia di sovrastimare la sensibilità perchè attribuisce alla sensibilità del test quella che in realtà è una riduzione dell'incidenza

Sensibilità di programma per anno di intervallo, per round



epo Quaderni

RILEVAZIONE
DEI CANCRI DI INTERVALLO
E STIMA DELLA SENSIBILITÀ
DEI PROGRAMMI
DI SCREENING COLORETTALE

A CURA DI: Gruppo di lavoro GICoC sui canceri di intervallo
e Sensibilità dei programmi

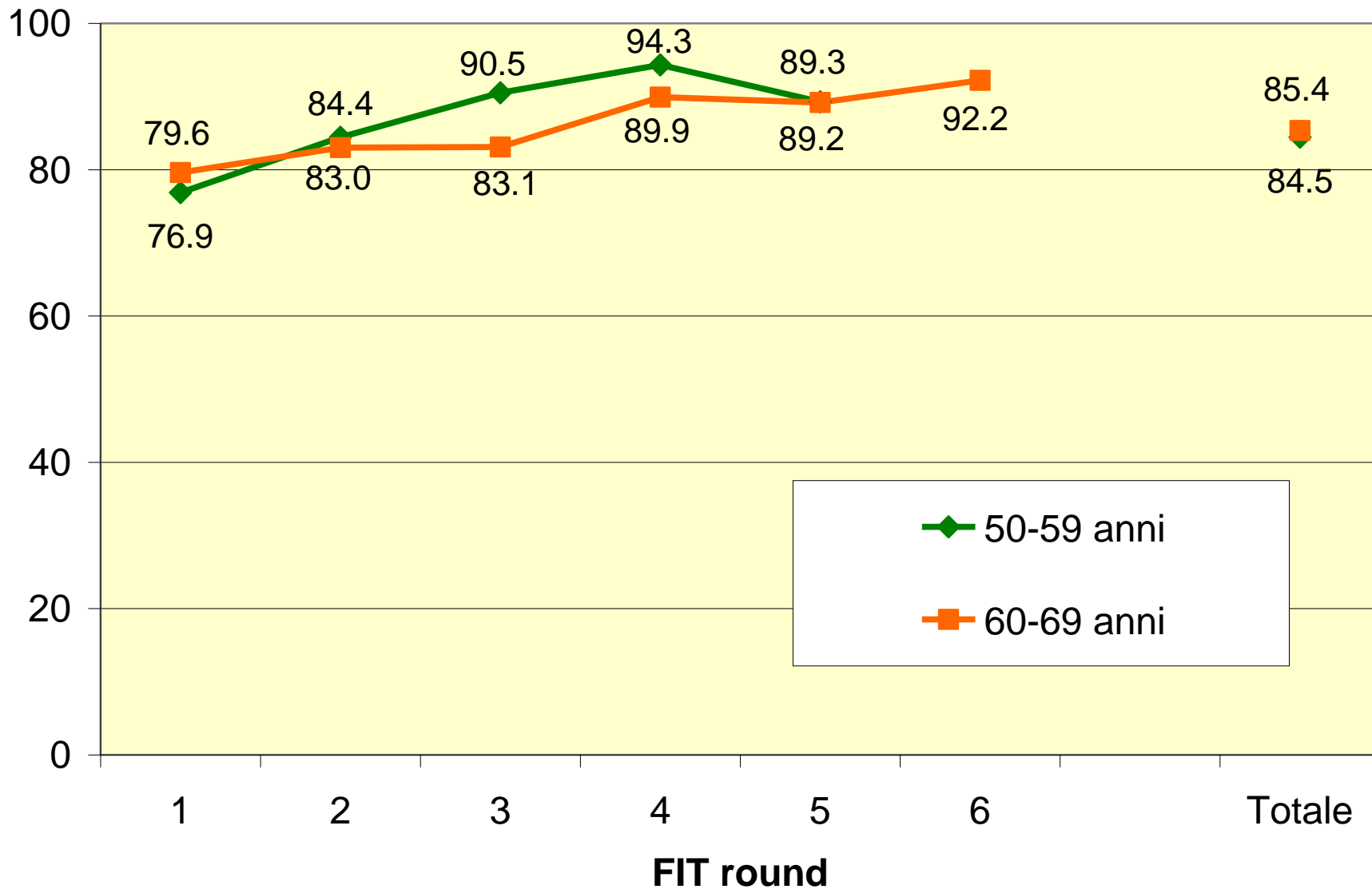
MANUALE OPERATIVO

Standard di riferimento

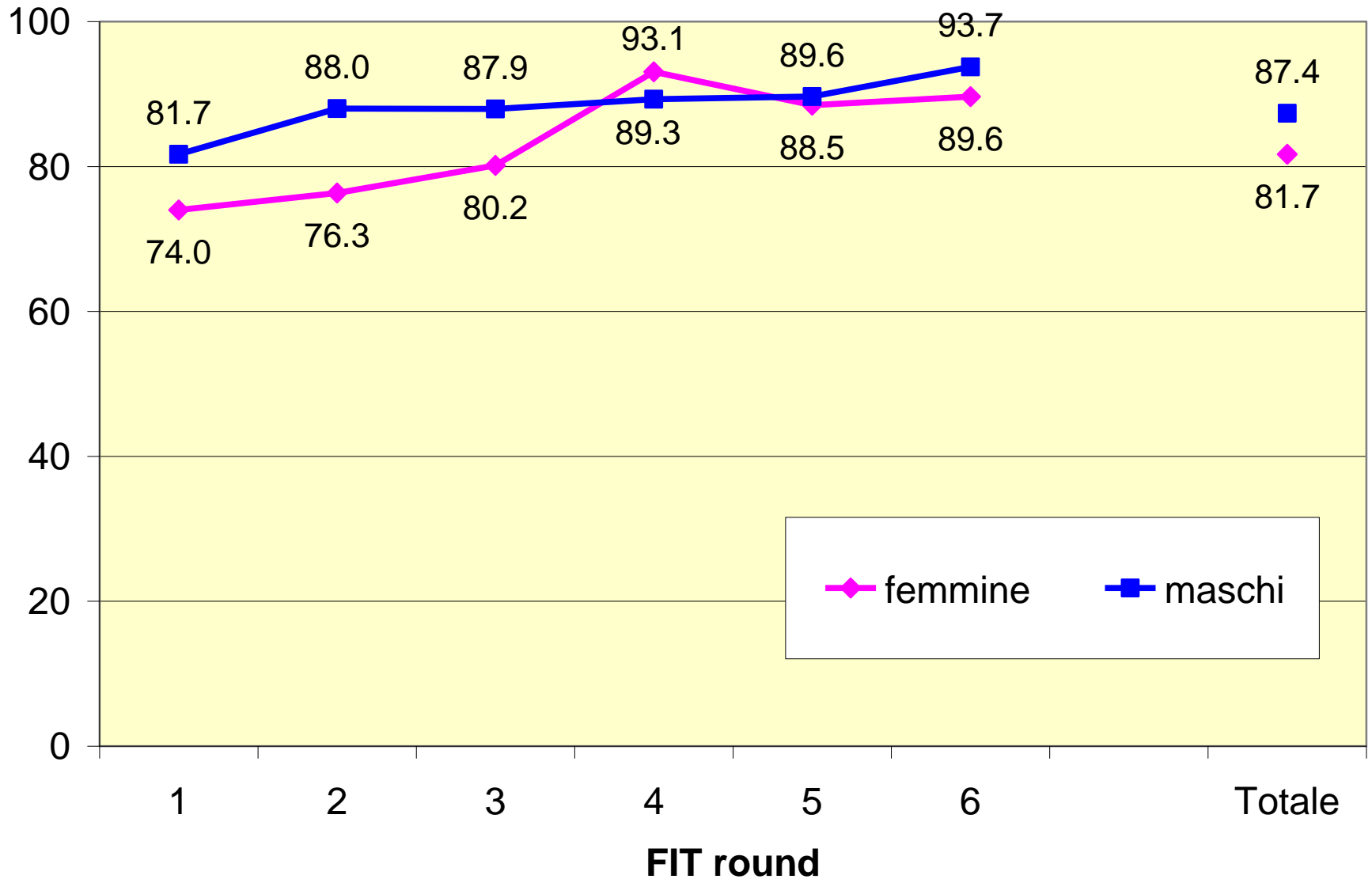
Per i programmi SOF:

- <20% al primo anno di intervallo;
- <40% al secondo anno di intervallo.

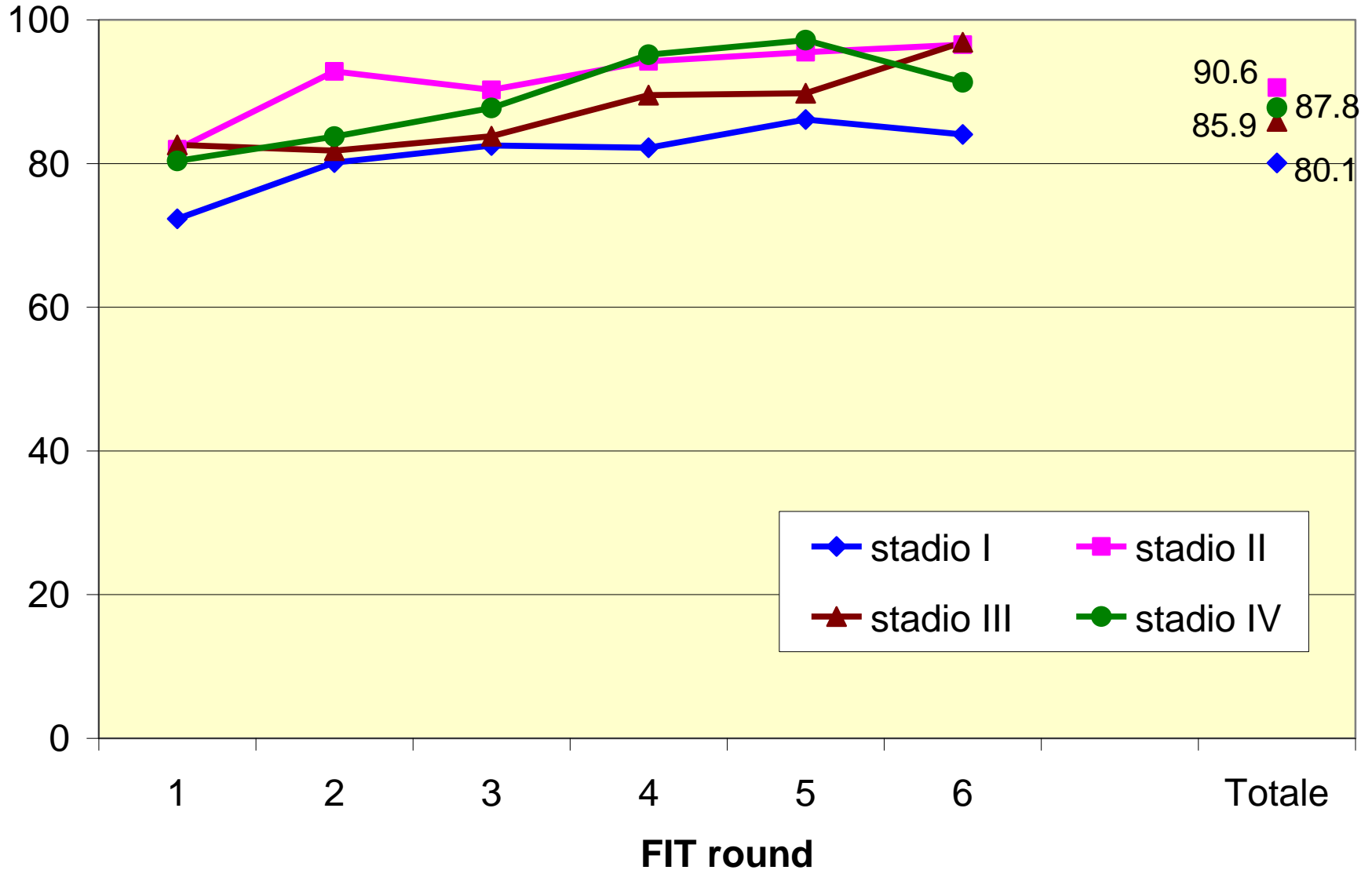
Sensibilità di programma per età, per round



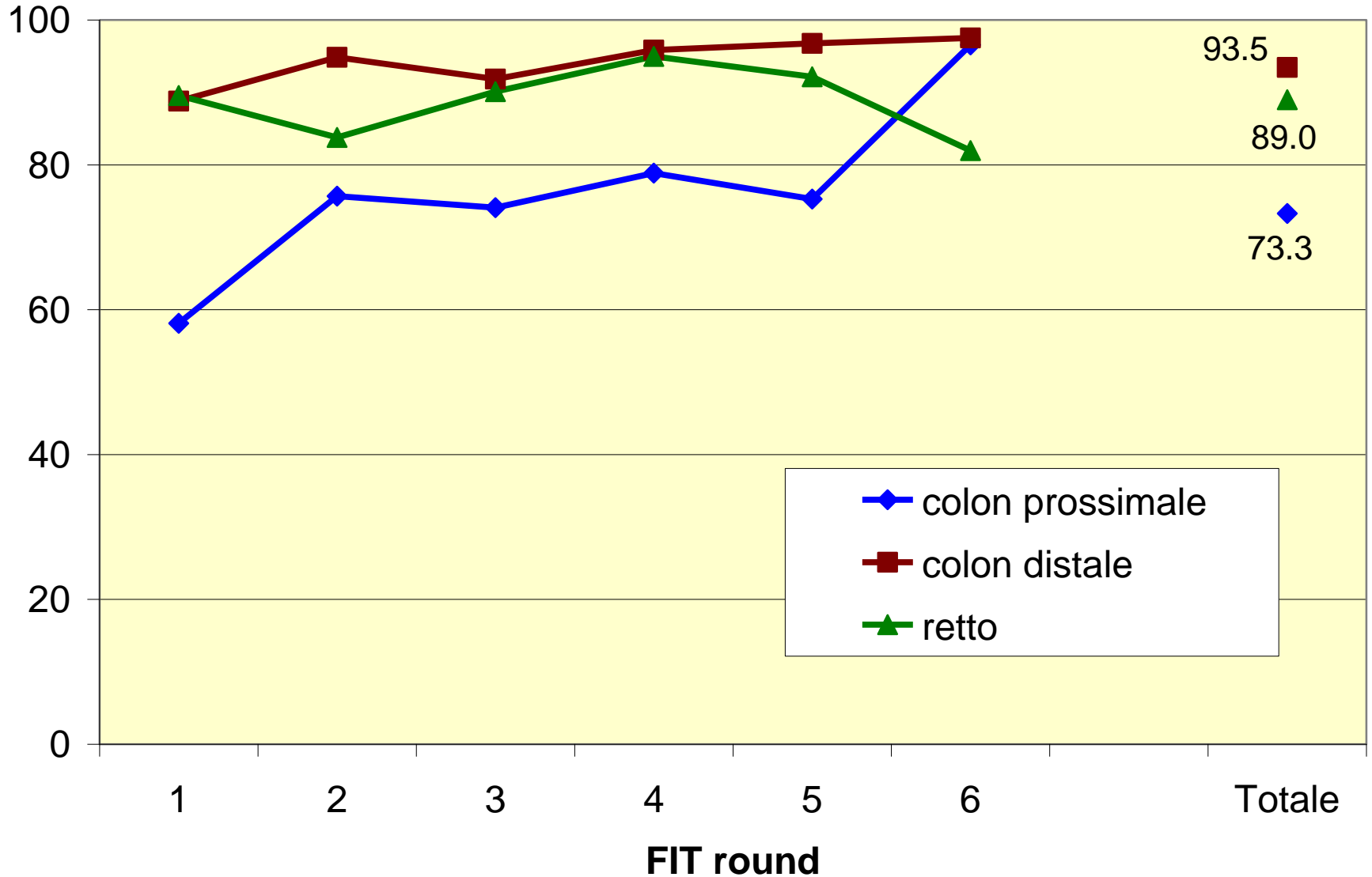
Sensibilità di programma per sesso, per round



Sensibilità di programma per stadio alla diagnosi, per round



Sensibilità di programma per localizzazione anatomica, per round



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

Manuel Zorzi,¹ Chiara Fedato,¹ Grazia Grazzini,² Fiorella Carmen Stocco,¹
Flavio Banovich,³ Antonio Bortoli,⁴ Luigi Cazzola,⁵ Adriana Montaguti,⁶ Tina Moretto,⁷
Marco Zappa,² Marcello Vettorazzi¹

Gut 2011;**60**:944–949. doi:10.1136/gut.2010.223982

	Person- years	Observed interval cancers	Expected cancers	2 years sensitivity (1 – O/E)%	95% CI
Time since last test					
0–11 months	267 021	50	326	84.7	79.8 to 88.6
12–23 months	201 285	76	245	69.0	61.3 to 75.6
Age (years)					
50–59	251 152	46	201	77.1	69.4 to 83.2
60–70	217 154	80	371	78.4	73.2 to 82.9
Gender					
Males	222 682	69	347	80.1	74.8 to 84.5
Females	245 605	57	226	74.8	67.3 to 80.9
History of screening					
First test	326 489	89	388	77.1	71.8 to 81.6
Subsequent test	141 817	37	183	79.8	72.2 to 85.8
Anatomical site					
Proximal	468 306	46	145	68.3	57.7 to 76.8
Distal	468 306	44	246	82.1	76.0 to 87.0
Rectum	468 306	36	182	80.2	72.6 to 86.1
Total	468 306	126	572	78.0	73.8 to 81.6

Altri dati relativi a programmi italiani

PROGRAMMA	SENSIBILITÀ	INTERVALLO DI CONFIDENZA 95%
Firenze 1992-97 Test RPHA	82,4	67 - 92
Firenze 2000-02 Test al latex	71,5	55,0 - 83,1
Veneto		
Alto Vicentino	75,8	63,7 - 84,7
Bussolengo	79,0	67,5 - 87,2
Dolo	80,0	71,2 - 86,6
Feltre	67,0	45,5 - 81,5
Pieve di Soligo	79,6	72,1 - 85,5
Reggio Emilia	70,9	61,5 - 78,5

Stima della sensibilità con il METODO PROPORZIONALE

“La sensibilità è data dalla percentuale di tumori screen detected sul totale dei tumori diagnosticati (screen detected + cancri intervallo)”

Metodi per la stima della sensibilità

Un **primo metodo** per stimare la sensibilità, suggerito per esempio nelle Linee guida europee dello screening mammografico,²⁶ calcola la sensibilità come la quota di tumori diagnosticati allo screening sul totale dei tumori diagnosticati nella popolazione screenata, cioè i casi diagnosticati allo screening più i casi intervallo.^b Questo metodo è affetto da **alcune distorsioni**: innanzitutto esso confronta i carcinomi *screen-detected* (destinati a comparire in un periodo ben superiore ai due anni, data la possibilità che lo screening comporti un'anticipazione diagnostica maggiore) con i CI, che per definizione compaiono nel biennio. Inoltre, esso risente della quota maggiore di tumori a lenta evoluzione (*length bias*) tra i casi diagnosticati allo screening, compresi un certo numero che non sarebbero mai arrivati alla diagnosi clinica (sovradiagnosi). In sintesi, tale definizione di sensibilità risulta sovrastimata rispetto a quella reale e premia la sensibilità al round di prevalenza.

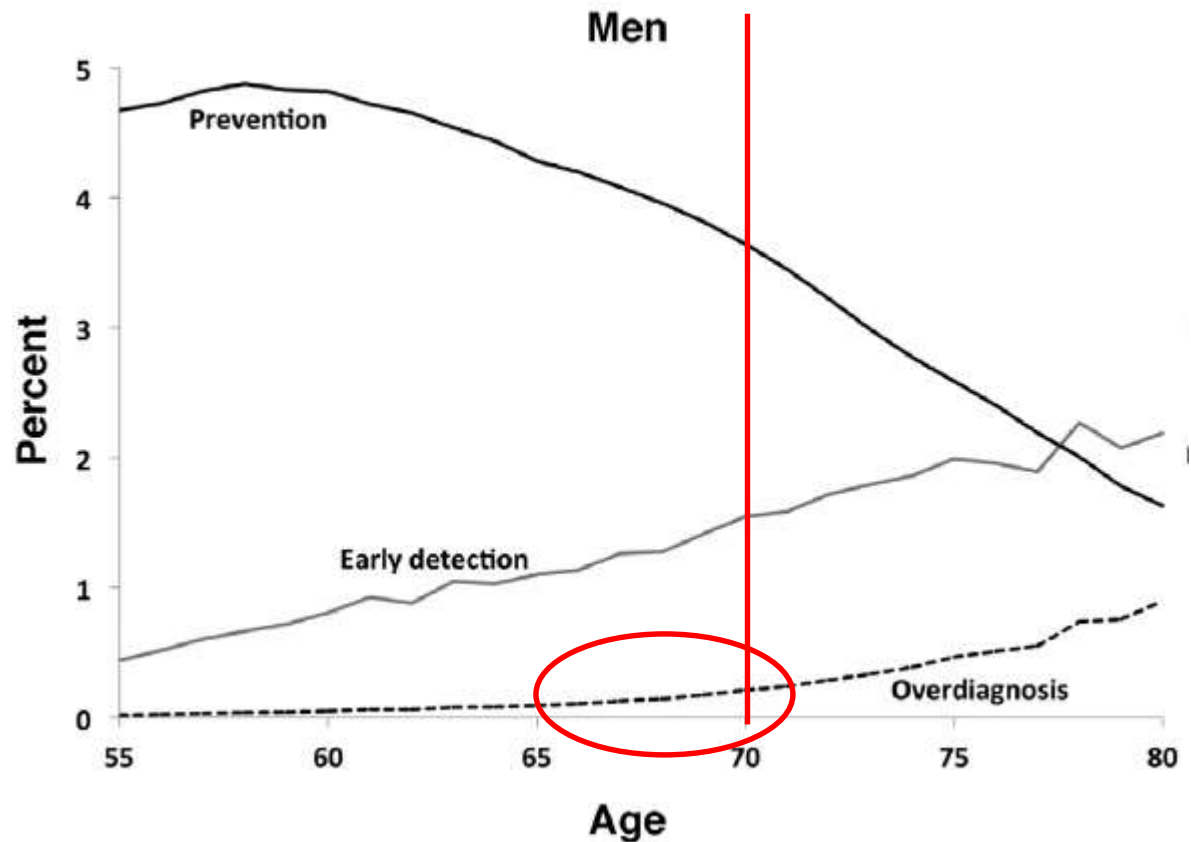
Sovradiagnosi

Prevention, Early Detection, and Overdiagnosis of Colorectal Cancer Within 10 Years of Screening Colonoscopy in Germany



Hermann Brenner,^{*,‡} Lutz Altenhofen,[§] Christian Stock,^{*,||} and Michael Hoffmeister^{*}

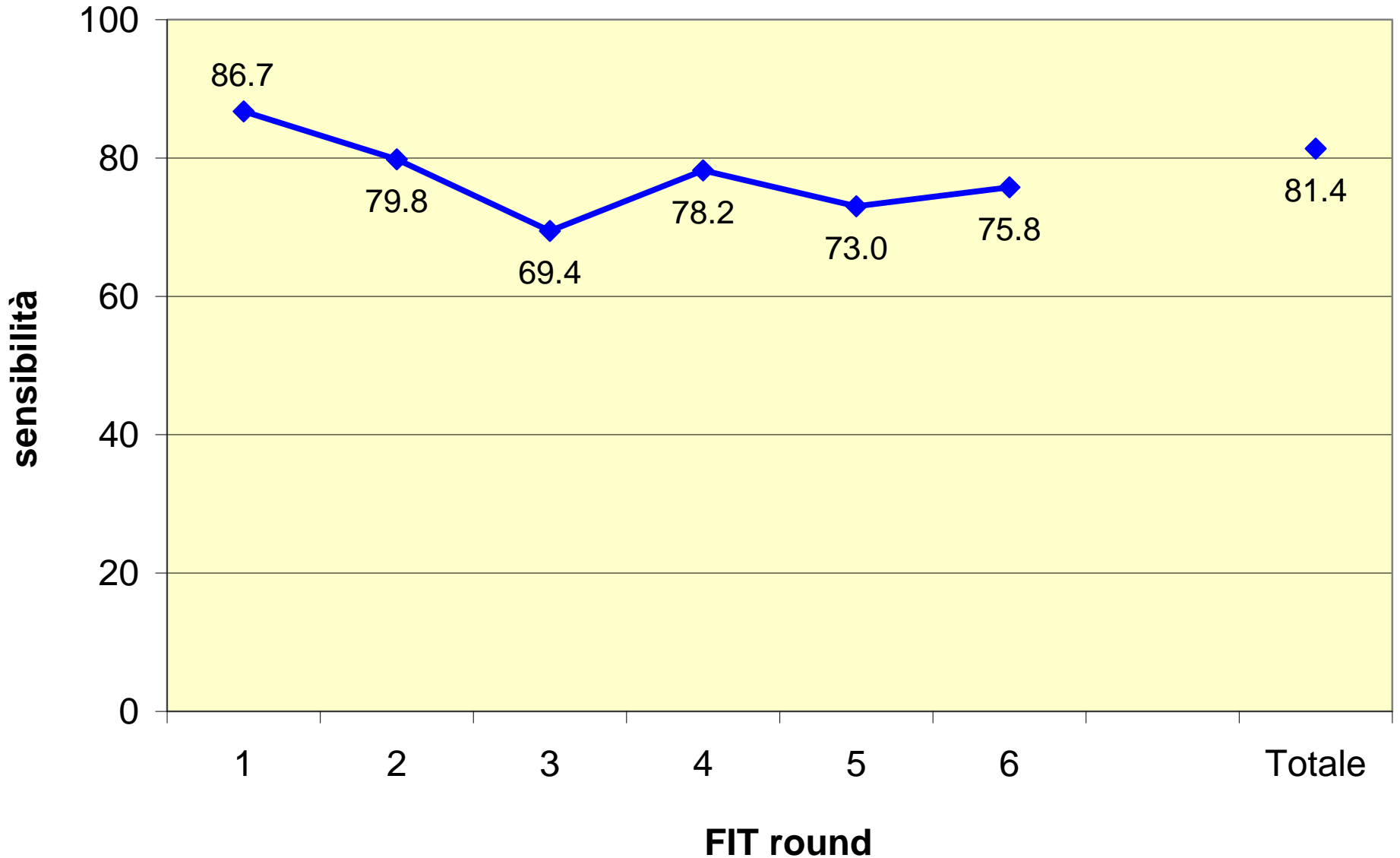
- Probability of having CRC prevented or early detected or having overdiagnosis of CRC, according to age at screening colonoscopy.
- MALES**



Stima della sensibilità con il METODO PROPORZIONALE

Round	Screen detected	Cancro intervallo	Sensibilità SD / (SD + CI)
1	412	63	86.7
2	162	41	79.8
3	75	33	69.4
4	61	17	78.2
5	46	17	73.0
6	25	8	75.8
Totale	781	179	81.4

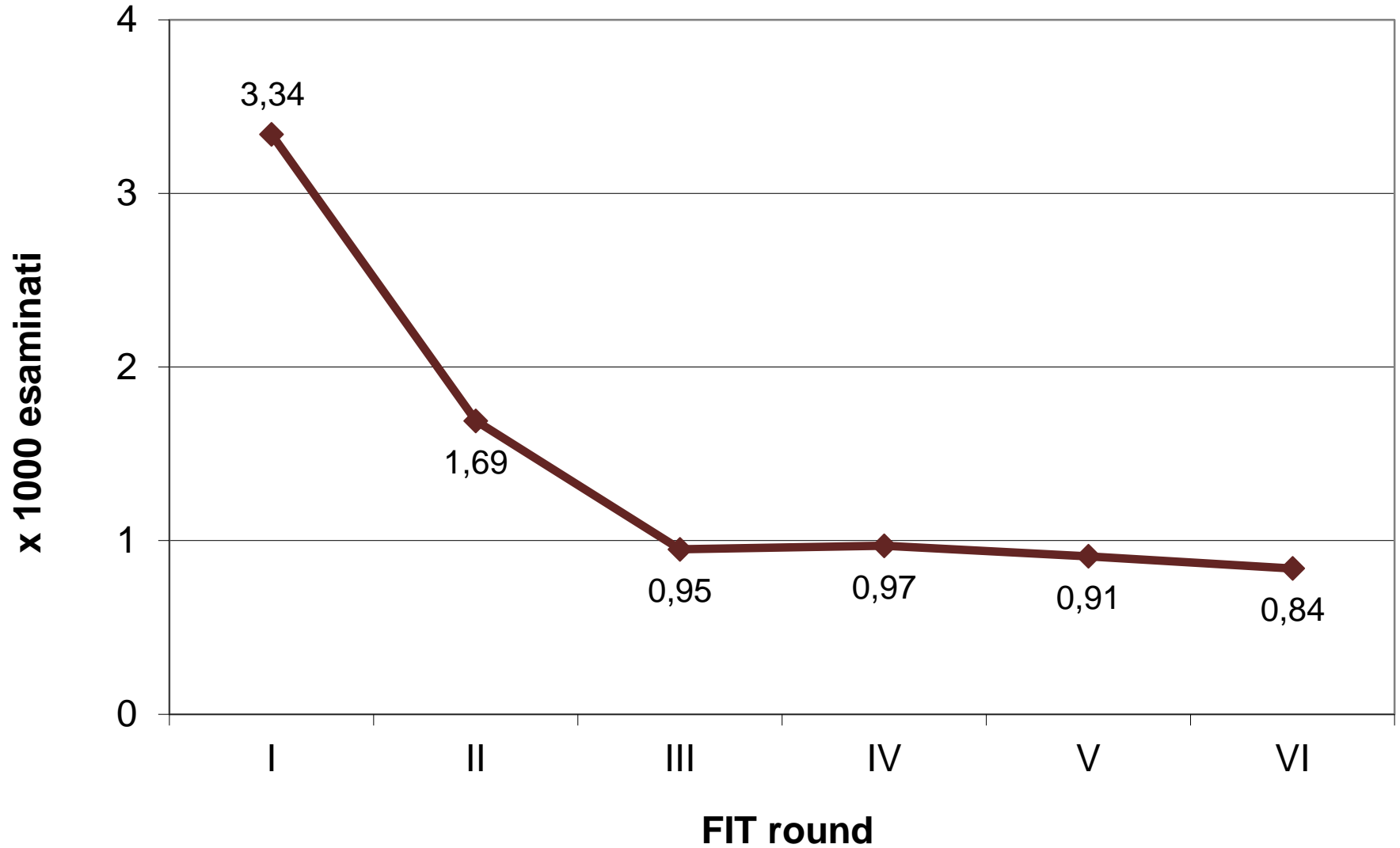
Stima della sensibilità di programma con il metodo proporzionale, per round



La sensibilità del FIT peggiora con il passare dei round?

NO, si tratta di un artificio dovuto al fatto che al primo round lo screening trova tumori al primo round rispetto a quelli successivi

Tassi di identificazione di carcinoma coloretta, per round

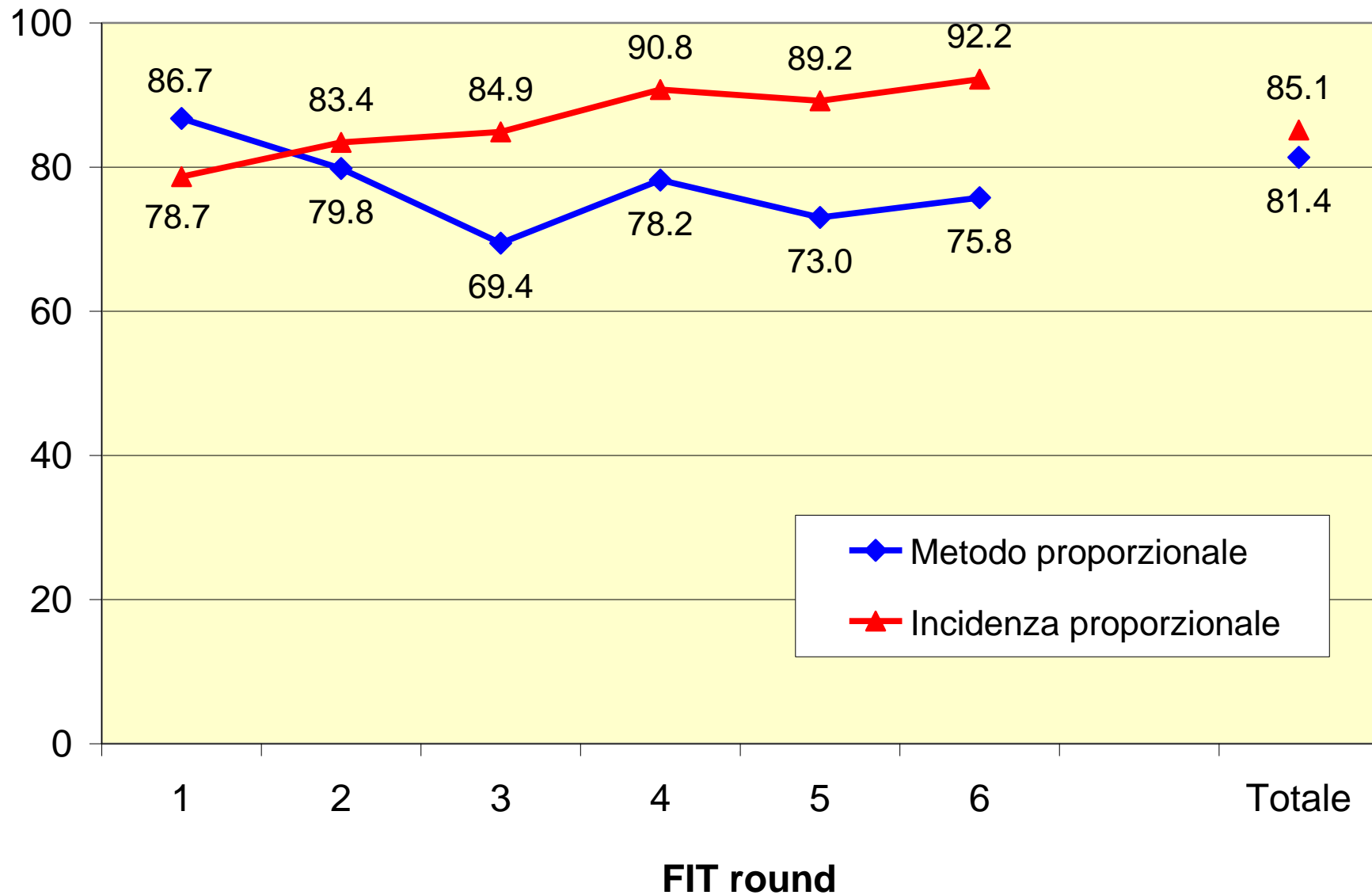


La sensibilità del FIT migliora con il passare dei round?

Ai round successivi i tassi di identificazione dei tumori screen detected sono inferiori al primo

Indipendentemente dall'andamento dei cancri intervallo, ai round successivi il metodo proporzionale rischia di sottostimare la sensibilità

Sensibilità di programma per metodo di stima, per round



Cancri intervallo dopo colonscopia negativa

	Cancri intervallo totali	Dopo FIT-	Dopo FIT+ e colonscopia negativa	
			Numero	%
Totale	179	150	29	16,2%

Caratteristiche dei cancri intervallo dopo colonscopia negativa

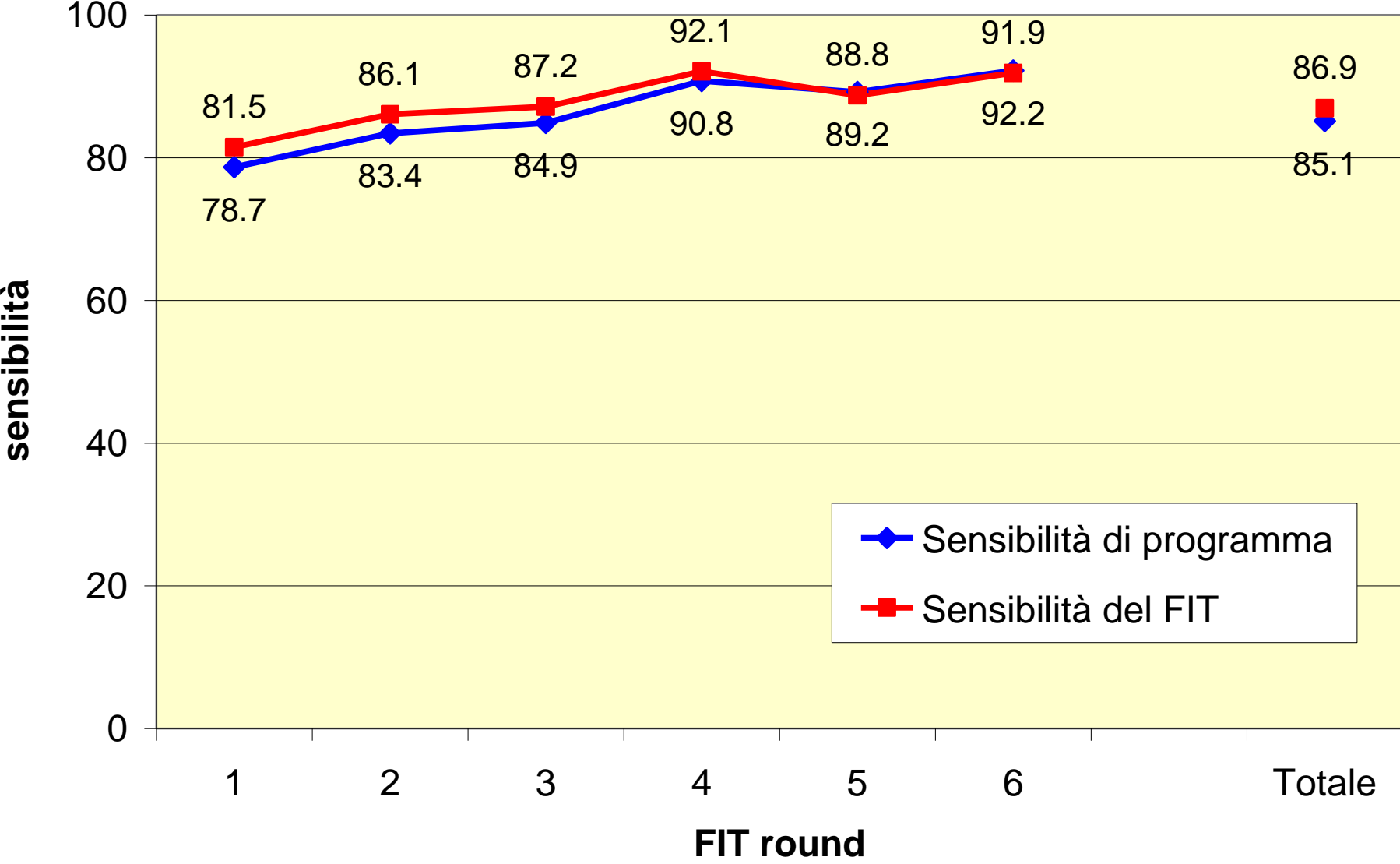
Totale colonscopie: 16954

Colonscopie seguite da diagnosi di CI: 1.7 x 1000

Tempo mediano della diagnosi dalla data della colonscopia: **893 giorni**

Esito della colonscopia	Numero	%
Negativa	16	55.2
Adenoma a basso rischio	9	31.0
Adenoma ad alto rischio	4	13.8
Sede anatomica	Numero	%
Colon prossimale	13	50.0
Colon distale	5	19.2
Retto	8	30.8

Sensibilità di programma e sensibilità del FIT, per round



Conclusioni

- la sensibilità dei programmi di screening del Veneto è elevata e in linea con gli standard GISCoR
- la riduzione dei cancri intervallo ai round successivi conferma che lo screening riduce l'incidenza del tumore del colon retto
- gli attuali metodi di stima della sensibilità non sembrano adeguati per valutare soggetti screenati più volte
- area da approfondire: colon prossimale

Grazie per l'attenzione



*Giotto, Incontro di Anna e Gioacchino alla Porta d'Oro (particolare)
Cappella degli Scrovegni, Padova*