

# VIII Congresso Nazionale GISCoR

Workshop SCREENING CCR Regione Lazio

ROMA, 3/4 ottobre 2013

Auditorium Antonianum  
Viale Manzoni, 1



## TEMPERATURA AMBIENTE E PERFORMANCE DEL TEST iFOBT nel programma di screening della regione Emilia-Romagna

*G. De Girolamo<sup>1</sup>, C.A. Goldoni<sup>1</sup>, R. Corradini<sup>2</sup>, O. Giuliani<sup>3</sup>, R. Vattiato<sup>3</sup>, F. Falcini<sup>3</sup>, P. Sassoli De' Bianchi<sup>4</sup>, C. Naldoni<sup>4</sup>, F. Francesconi<sup>4</sup>, E. Verdini<sup>4</sup>, S. S. Zauli<sup>5</sup>*

*<sup>1</sup> Servizio Epidemiologia AUSL Modena, <sup>2</sup> Programma Screening ColonRetto AUSL Modena, <sup>3</sup>Romagna Cancer Registry - IRCCS Meldola, Forlì, <sup>4</sup>Assessorato alle politiche per la salute Regione Emilia-Romagna, <sup>5</sup>Centro Regionale Ambiente e Salute, ARPA Emilia-Romagna*

# premessa

Il test immunologico (iFOBT) ha, rispetto al test al guaiaco (gFOBT), una maggiore sensibilità e specificità (Brenner and Tao 2013) e fornisce un risultato quantitativo. Tuttavia ha maggiori problemi di stabilità legati alla denaturazione della globina.



TEMPERATURA.

# premessa

nel programma di screening della regione Emilia Romagna, a livello organizzativo, sono sempre state tenute in adeguata considerazione le problematiche relative alla stabilità del campione, cercando di garantire, in tutte le realtà locali, il rispetto dei tempi di raccolta, stoccaggio ed analisi dei campioni e l'adeguata refrigerazione degli stessi.

## Obiettivo

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 relativa all'invio in regione di 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

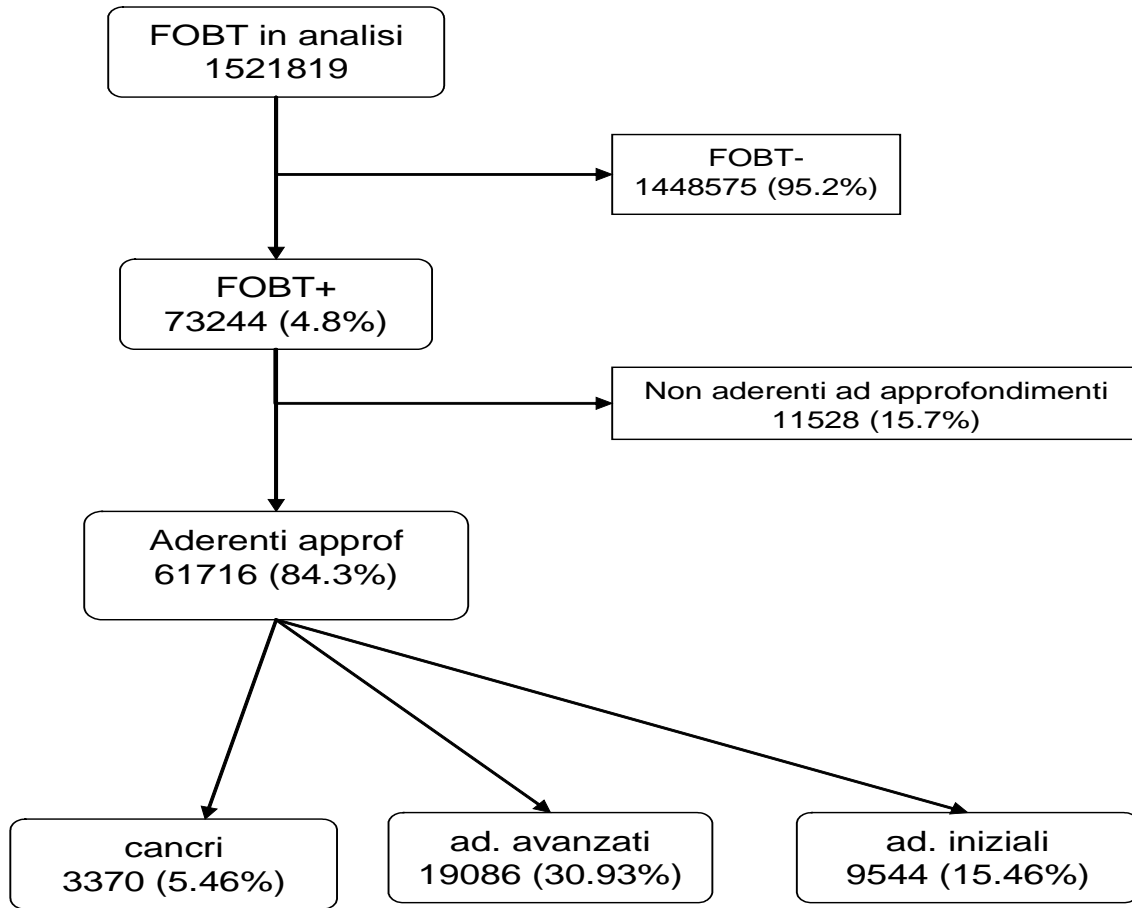
- Et  alla riconsegna, in classi;
- Sesso
- Storia screening (tipo di esame);
- Azienda USL;
- Temperatura ambiente



## Outcomes indagati

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

# Risultati

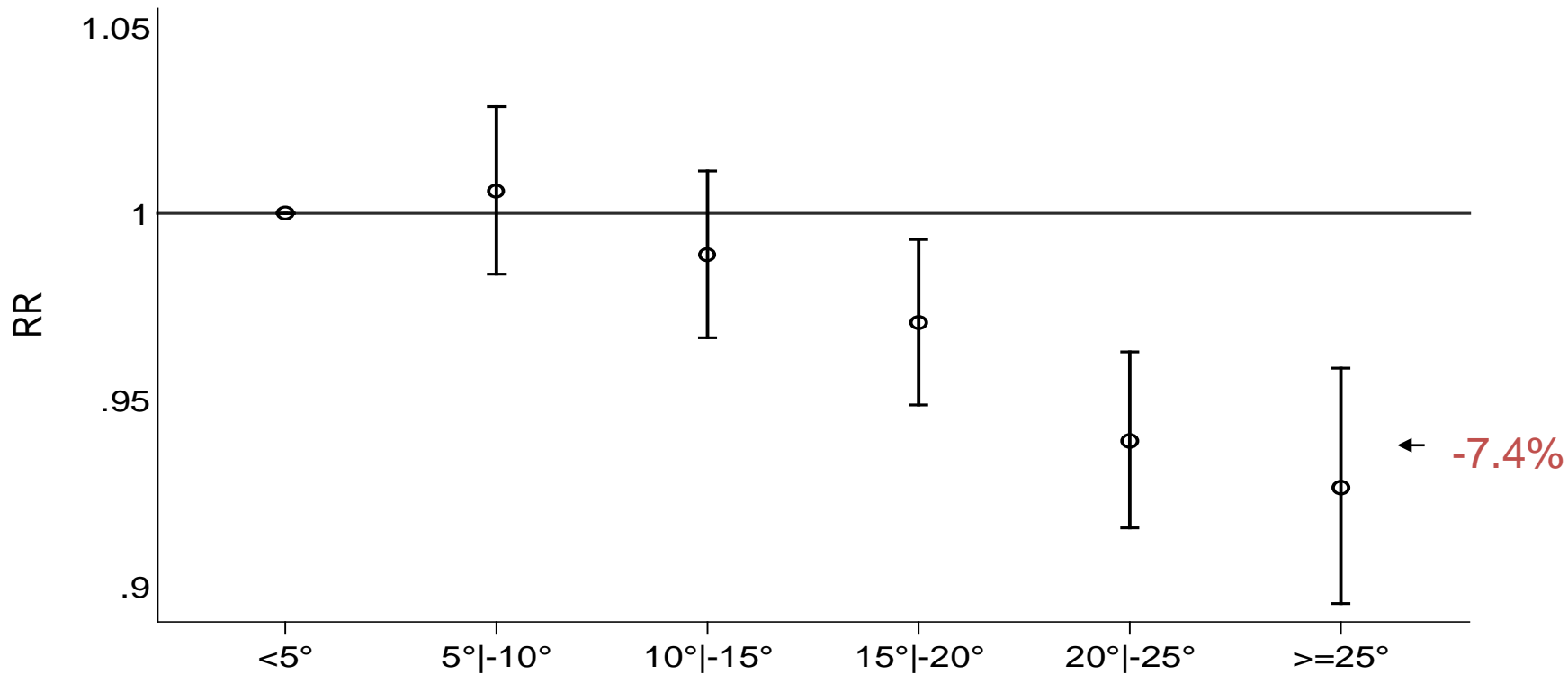


## Hb per temperatura\*

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)

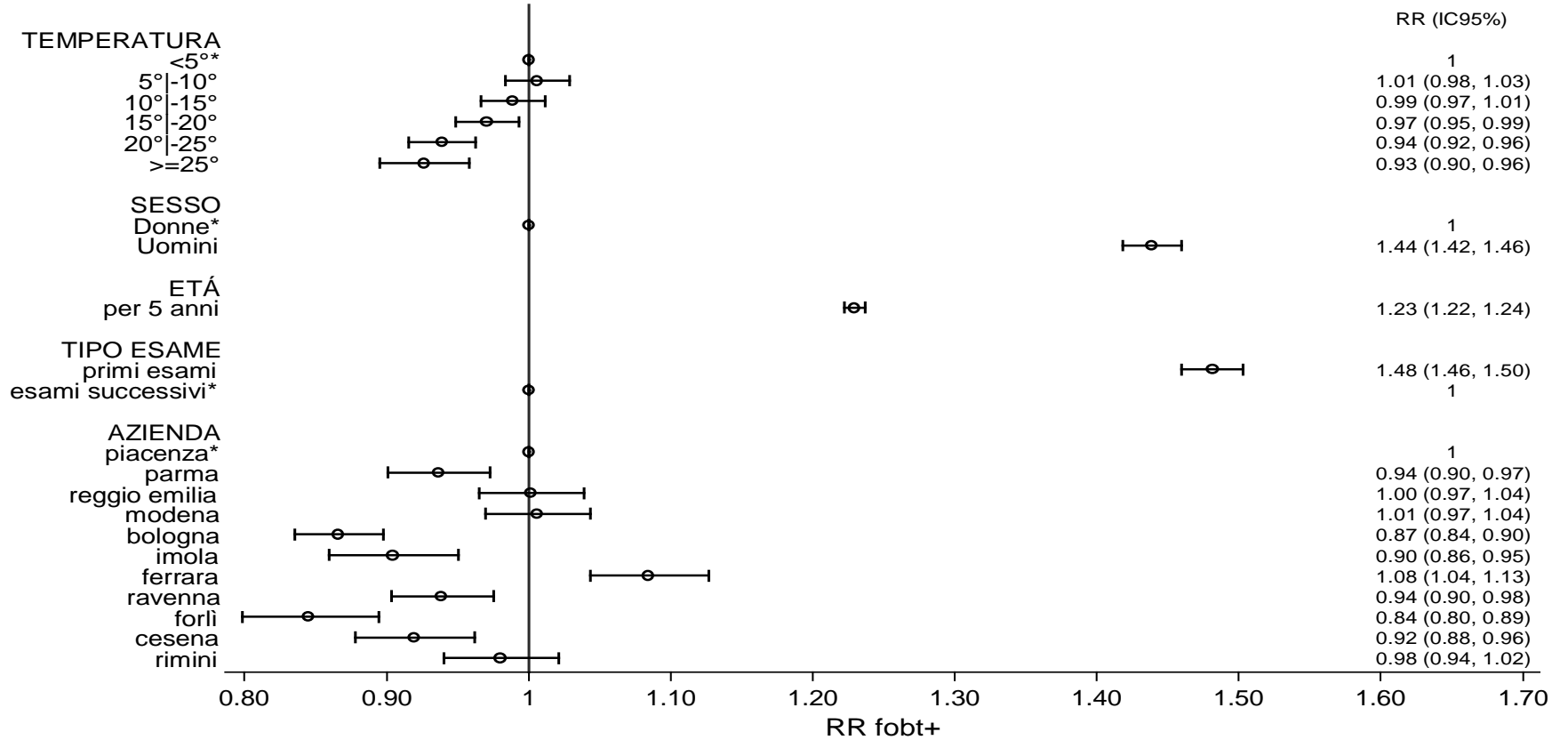
\* Non considerati dati di Forlì, limite sup. a 110

# iFOBT positività



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

# RR FOBT positivo



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

## 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.

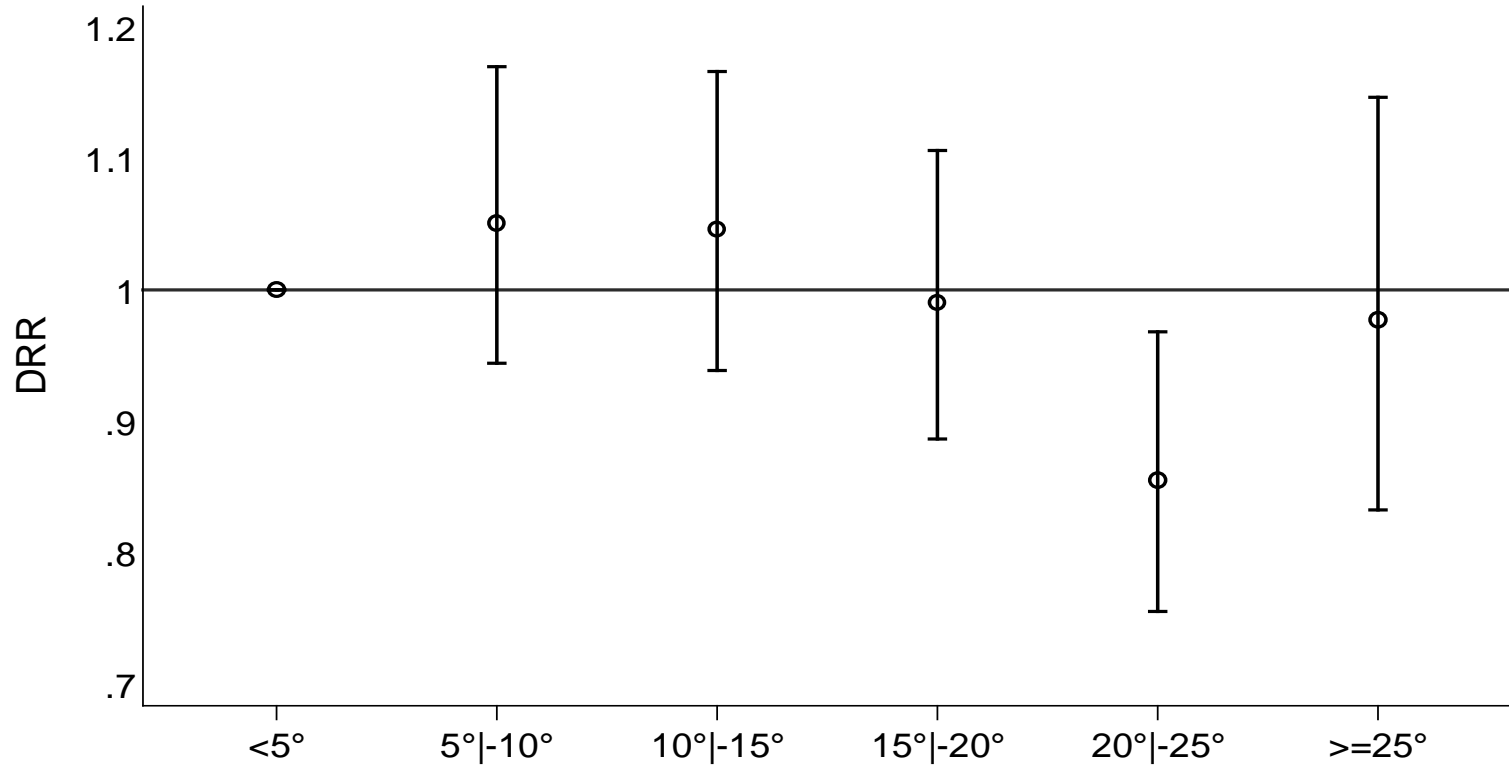
Digby, J., Fraser, C.G., Carey, F.A., McDonald, P.J., Strachan, J.A., Diament, R.H., Balsitis, M., Steele, R.J.C., 2013. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. Journal of Clinical Pathology. Cut-off: Hb ≥ 400 ng/ml

### 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

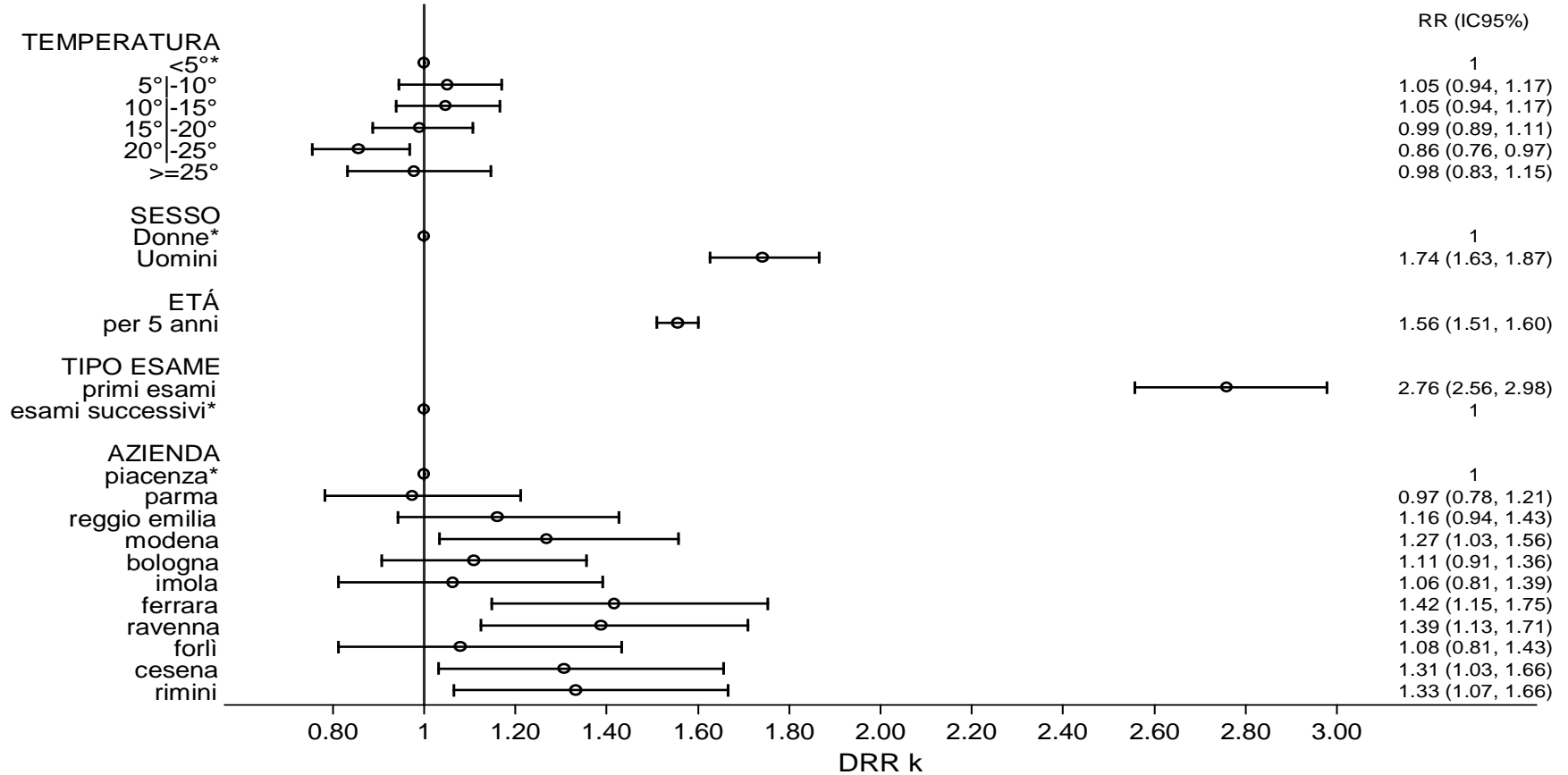
## Detection Rate per cancro



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



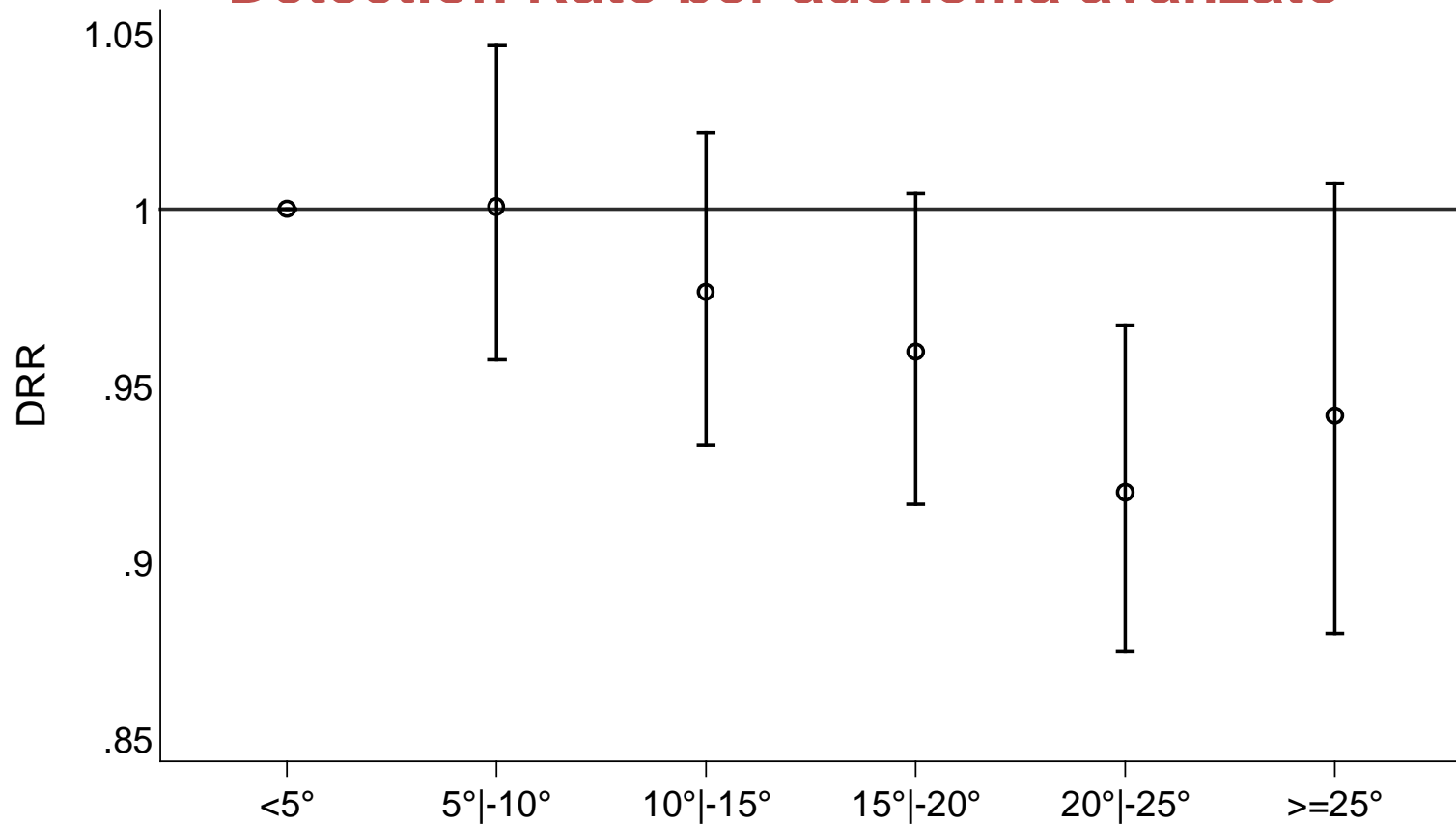
# DRR Cancro



correzione per sesso, età, storia screening e azienda

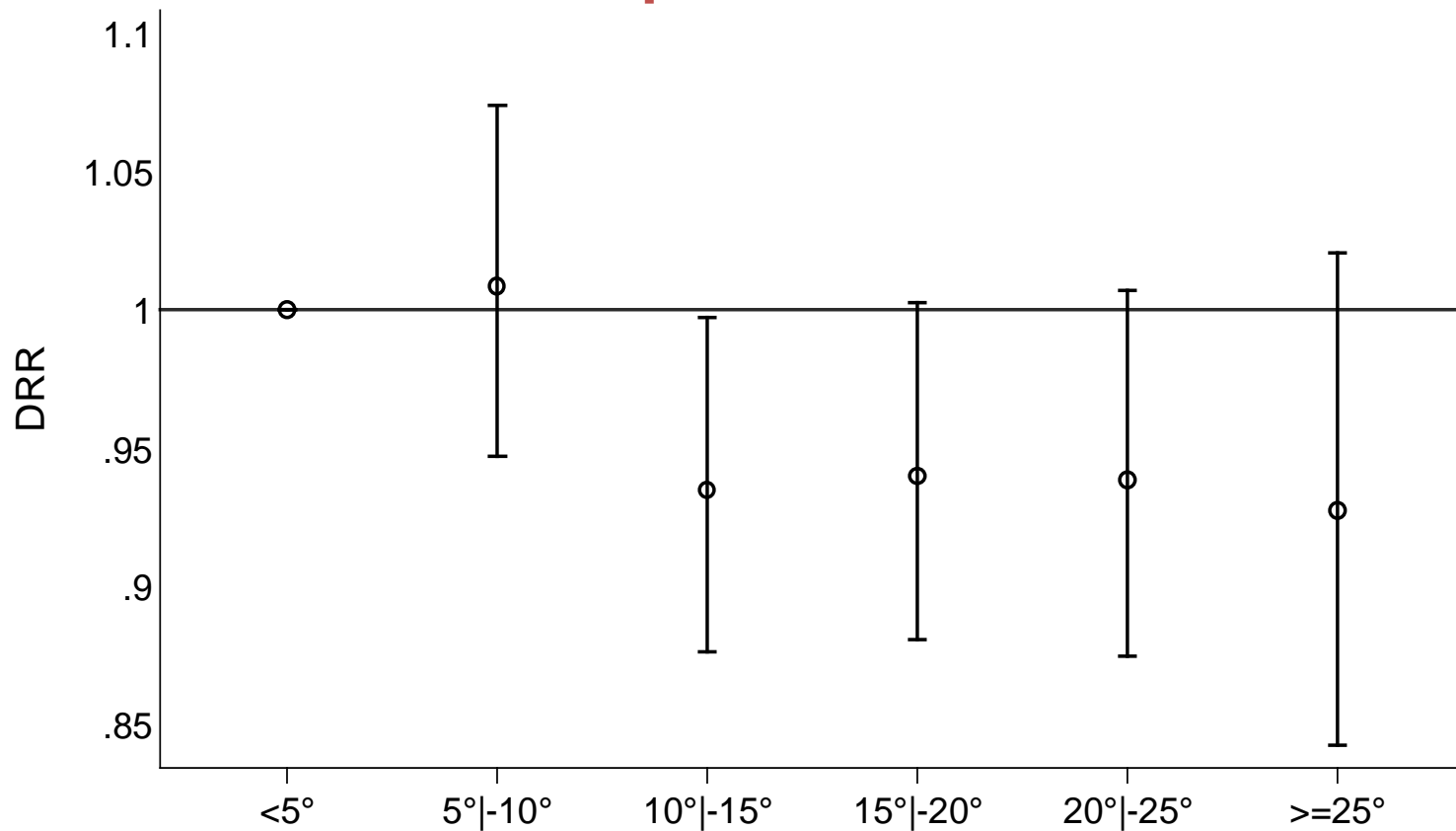
\* ref.category

# Detection Rate per adenoma avanzato



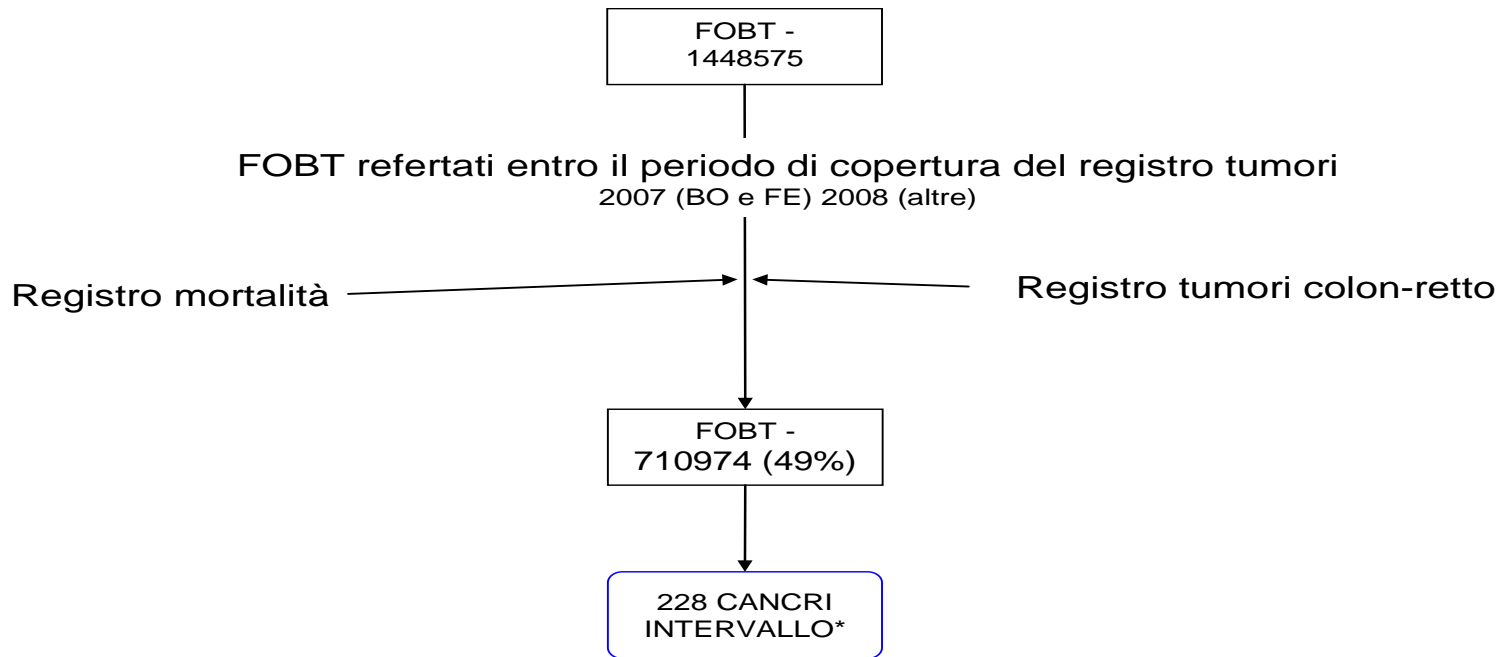
\* agg. per sesso, età, storia screening e azienda ausl

## 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

Tempo di esposizione: **giorni-persona**

## Tempi di follow-up\_

Tempi	Freq.	%
<150	88669	12.47
150 -	101397	14.26
300 -	104258	14.66
450 -	102979	14.48
600 - 730	313671	44.12
Totale	710974	100.00

Calcolati come giorni-persona

## Modalità termine follow-up\_

Motivo termine follow-up:	casi	%
cancro	228	0.03
fine 2 anni	152959	21.51
morte	2792	0.39
fobt succ.	101139	14.23
fine copertura reg. tumori	453856	63.84
Totale	710974	100.00

# IRR cancri intervallo

Covariate	IRR	Std. Err.	P> z	95% Conf. Interval
Temperatura				
<5°*	1			
5°   - 10°	0.945	0.197	0.787	(0.628 to 1.423)
10°   - 15°	0.965	0.207	0.866	(0.634 to 1.468)
15°   - 20°	0.880	0.193	0.561	(0.573 to 1.352)
20°   - 25°	0.770	0.186	0.280	(0.479 to 1.238)
>=25°	1.103	0.328	0.742	(0.616 to 1.974)
Sesso				
Donne*	1			
Uomini	1.162	0.154	0.255	(0.897 to 1.506)
Tipo esame				
primi esami	2.857	0.862	0.001	(1.581 to 5.161)
esami successivi*	1			
Età in classi				
49-*	1			
55-	1.225	0.297	0.403	(0.762 to 1.970)
60-	1.790	0.411	0.011	(1.142 to 2.807)
65-	3.345	0.679	<0.001	(2.247 to 4.979)
Azienda				
PIACENZA*	1			
PARMA	0.803	0.355	0.620	(0.338 to 1.910)
REGGIO EMILIA	1.399	0.574	0.413	(0.626 to 3.126)
MODENA	1.405	0.595	0.422	(0.613 to 3.223)
BOLOGNA	1.036	0.447	0.934	(0.445 to 2.415)
IMOLA	1.116	0.632	0.846	(0.368 to 3.385)
FERRARA	0.669	0.336	0.424	(0.250 to 1.791)
RAVENNA	1.401	0.591	0.424	(0.613 to 3.202)
FORLÌ	0.926	0.524	0.892	(0.305 to 2.808)
CESENA	1.535	0.703	0.350	(0.625 to 3.767)
RI MINI	1.724	0.743	0.206	(0.741 to 4.013)

Covariate	I RR	Std. Err.	P> z	95% Conf. Interval
Temperatura				
<5°*	1			
5°   - 10°	0. 922	0. 194	0. 699	(0. 611 to 1. 392)
10°   - 15°	0. 919	0. 199	0. 698	(0. 601 to 1. 406)
15°   - 20°	0. 864	0. 191	0. 506	(0. 560 to 1. 331)
20°   - 25°	0. 765	0. 188	0. 275	(0. 473 to 1. 238)
>=25°	1. 089	0. 333	0. 779	(0. 599 to 1. 982)
Emoglobina (classi)				
0-*	1			
50-	1. 983	1. 006	0. 177	(0. 734 to 5. 360)
60-	6. 310	1. 895	<0. 001	(3. 503 to 11. 366)
70-	8. 851	2. 554	<0. 001	(5. 028 to 15. 580)
80-	12. 690	3. 550	<0. 001	(7. 334 to 21. 959)
90-	9. 276	3. 358	<0. 001	(4. 562 to 18. 859)
Sesso				
Donne*	1			
Uomini	1. 124	0. 150	0. 385	(0. 864 to 1. 461)
Tipo esame				
primi esami	2. 786	0. 842	0. 001	(1. 541 to 5. 040)
esami successivi*	1			
Età in classi				
49-*	1			
55-	1. 136	0. 283	0. 609	(0. 697 to 1. 850)
60-	1. 723	0. 402	0. 020	(1. 090 to 2. 722)
65-	3. 086	0. 640	<0. 001	(2. 055 to 4. 633)
Azienda				
PIACENZA*	1			
PARMA	0. 797	0. 353	0. 609	(0. 335 to 1. 897)
REGGIO EMILIA	1. 374	0. 565	0. 439	(0. 614 to 3. 075)
MODENA	1. 349	0. 573	0. 481	(0. 587 to 3. 102)
BOLOGNA	1. 076	0. 465	0. 866	(0. 461 to 2. 510)
IMOLA	1. 135	0. 643	0. 824	(0. 374 to 3. 446)
FERRARA	0. 648	0. 326	0. 389	(0. 242 to 1. 736)
RAVENNA	1. 405	0. 594	0. 421	(0. 614 to 3. 217)
CESENA	1. 529	0. 701	0. 354	(0. 623 to 3. 757)
RIMINI	1. 691	0. 730	0. 224	(0. 726 to 3. 940)



# Conclusioni

- Nel programma di screening dell'E-R la temperatura ambiente sembra avere chiaramente un **effetto**, anche se marginale in termini assoluti e relativamente ad altri determinanti, sulla **Positività** del test, con un effetto lineare a partire dai 10 ° C;
- Poiché le lesioni più gravi sanguinano di più, si ipotizza che la degradazione dell'Hb possa incidere maggiormente su adenomi iniziali e avanzati, rispetto ai cancri

# Conclusioni

- l'effetto è meno chiaro sul **detection rate** dei cancro, perdendosi quantomeno la linearità dose-effetto, più chiaro sul detection rate degli adenomi avanzati, mentre per gli adenomi iniziali si manifesta un andamento a scalino a partire da 10° C.

# Conclusioni

- non sembra sussistere relazione con i VPP e l'incidenza di Cancro intervallo;
- diluizione/confusione dell'effetto spostandosi lungo la sequenza degli outcome?.

# Conclusioni

La forte associazione emersa tra valori di Hb e incidenza di cancro intervallo e la distribuzione dei cancro intervallo per le classi di concentrazione di Hb (90% nella fascia 0-79 ng/ml), da una parte confermano 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).



# VIII Congresso Nazionale GISCoR

Workshop SCREENING CCR Regione Lazio

ROMA, 3/4 ottobre 2013

Auditorium Antonianum  
Viale Manzoni, 1



## TEMPERATURA AMBIENTE E PERFORMANCE DEL GRAZIE TEST iFOBT

nel programma di per screening della regione  
Emilia-Romagna

## L'ATTENZIONE

*G. De Girolamo<sup>1</sup>, C.A. Goldoni<sup>2</sup>, R. Corradini<sup>2</sup>, O. Giuliani<sup>3</sup>, R. Vattiato<sup>3</sup>, F. Falcini<sup>3</sup>, P. Sassoli De' Bianchi<sup>4</sup>, C. Naldoni<sup>4</sup>, F. Francesconi<sup>4</sup>, E. Verdini<sup>4</sup>, S. S. Zauli<sup>5</sup>*

*<sup>1</sup> Servizio Epidemiologia AUSL Modena, <sup>2</sup> Programma Screening ColonRetto AUSL Modena, <sup>3</sup> Romagna Cancer Registry - IRCCS Meldola, Forlì, <sup>4</sup> Assessorato alle politiche per la salute Regione Emilia-Romagna, <sup>5</sup> Centro Regionale Ambiente e Salute, ARPA Emilia-Romagna*





allegato

## 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 cancro 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).

- **Rennert, G., 2010. (Gut).** Commentando i risultati di Grazzini esprimeva forti dubbi sull'opportunità di usare iFOBT nei programmi di screening, suggerendo combinazione di once-lifetime sigmoidoscopy a 60 anni + sensitiv FOBT con minor frequenza tra 50 e 74 anni.
- **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.
- **Grazzini et al., 2012. (The Authors' reply)**. Commento a risultati di Zorzi e risposta a Rennert. La sensibilità dell'iFOBT è comunque buona in estate. iFOBT dà risultato quantitativo con possibilità di variare i cut-off.

## 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	resdi ff		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

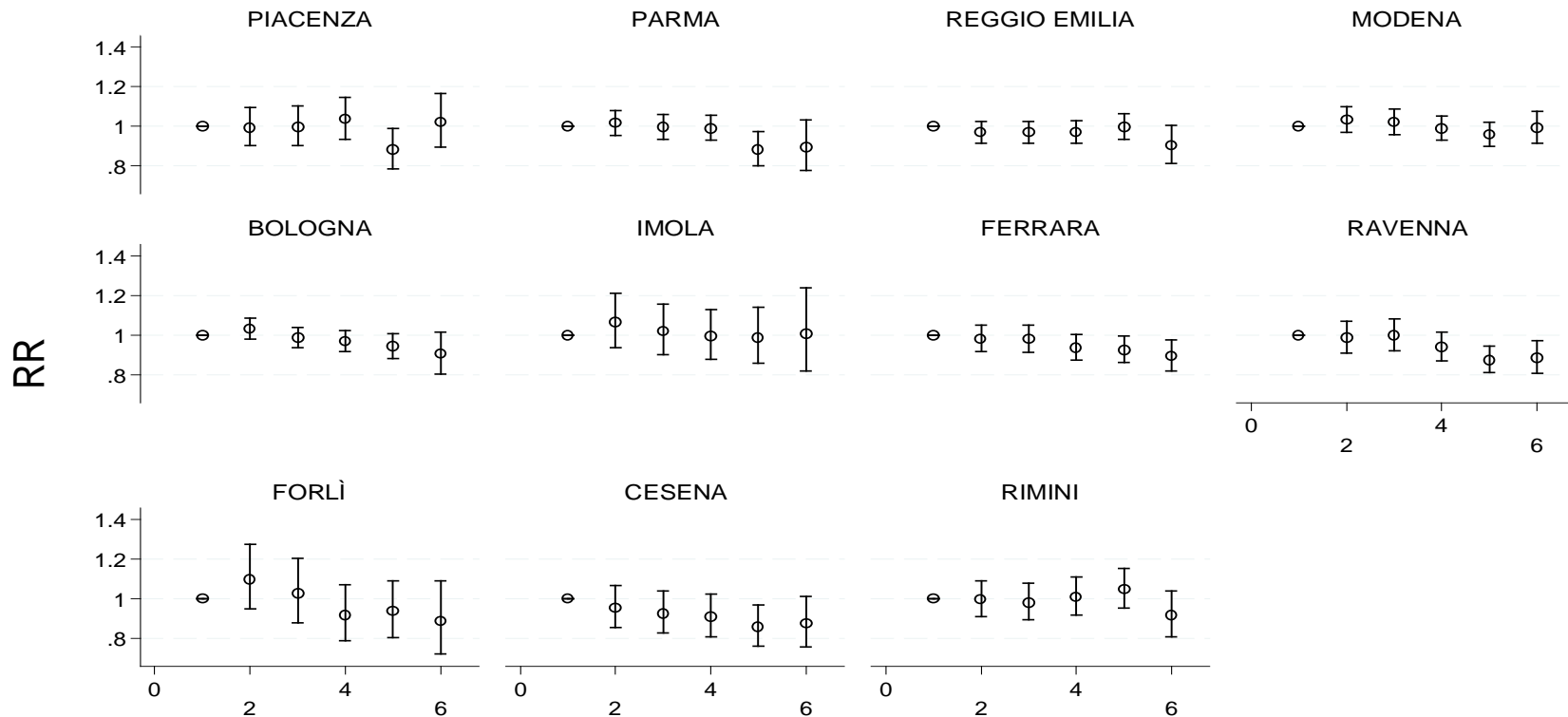
## FOBT+ Osservati e attesi

temperatura	FOBT+ Stimati	Stimati - Osservati	differenza % su osservato
<5°	74763	1519	2.03
5°   -10°	75206	1962	2.61
10°   -15°	73924	679	0.92
15°   -20°	72559	-685	-0.94
20°   -25°	70197	-3047	-4.34
>=25°	69257	-3987	-5.76

**Stime positività osservabili applicando a tutti i campioni le proporzioni caratteristiche di ogni classe di temperatura. Altri determinanti restano quelli reali.**

# Differenze tra aziende non statisticamente significative per effetto temperatura

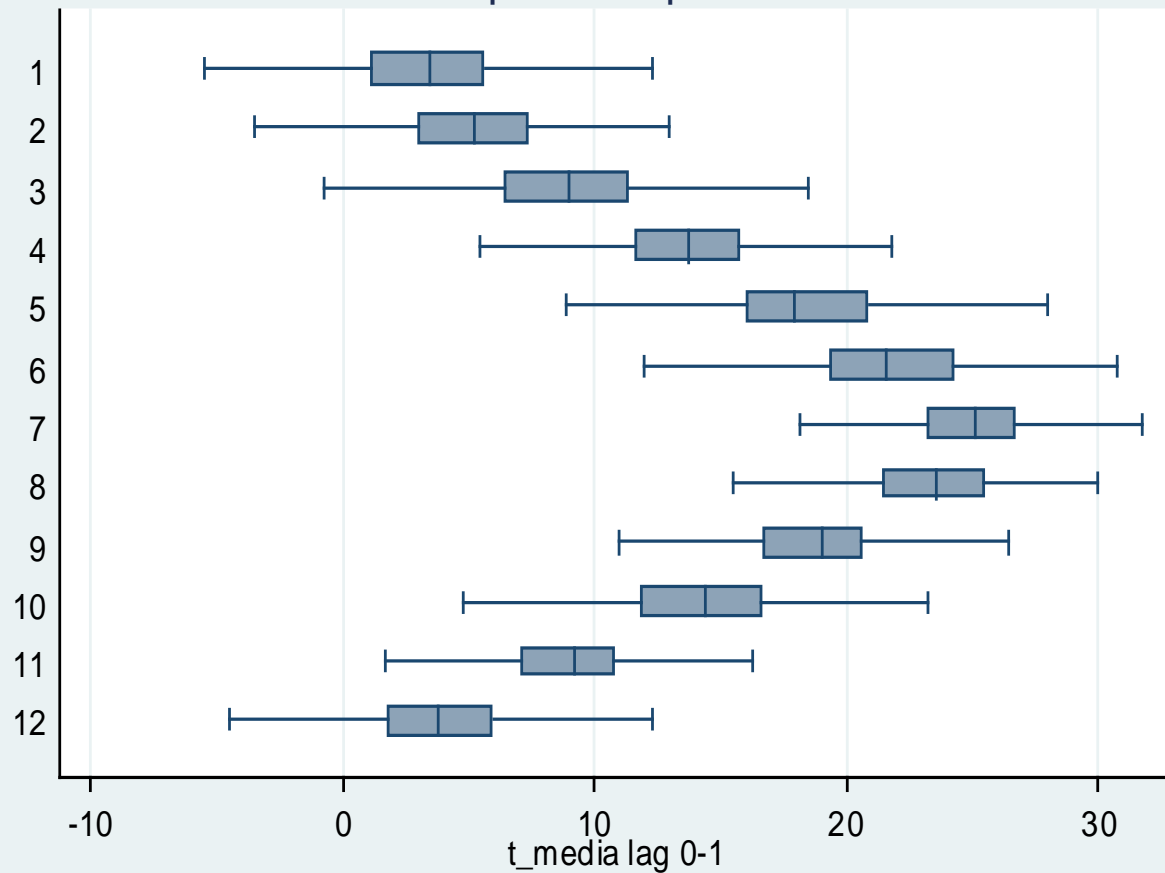
## iFOBT positivi per temperatura\*



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

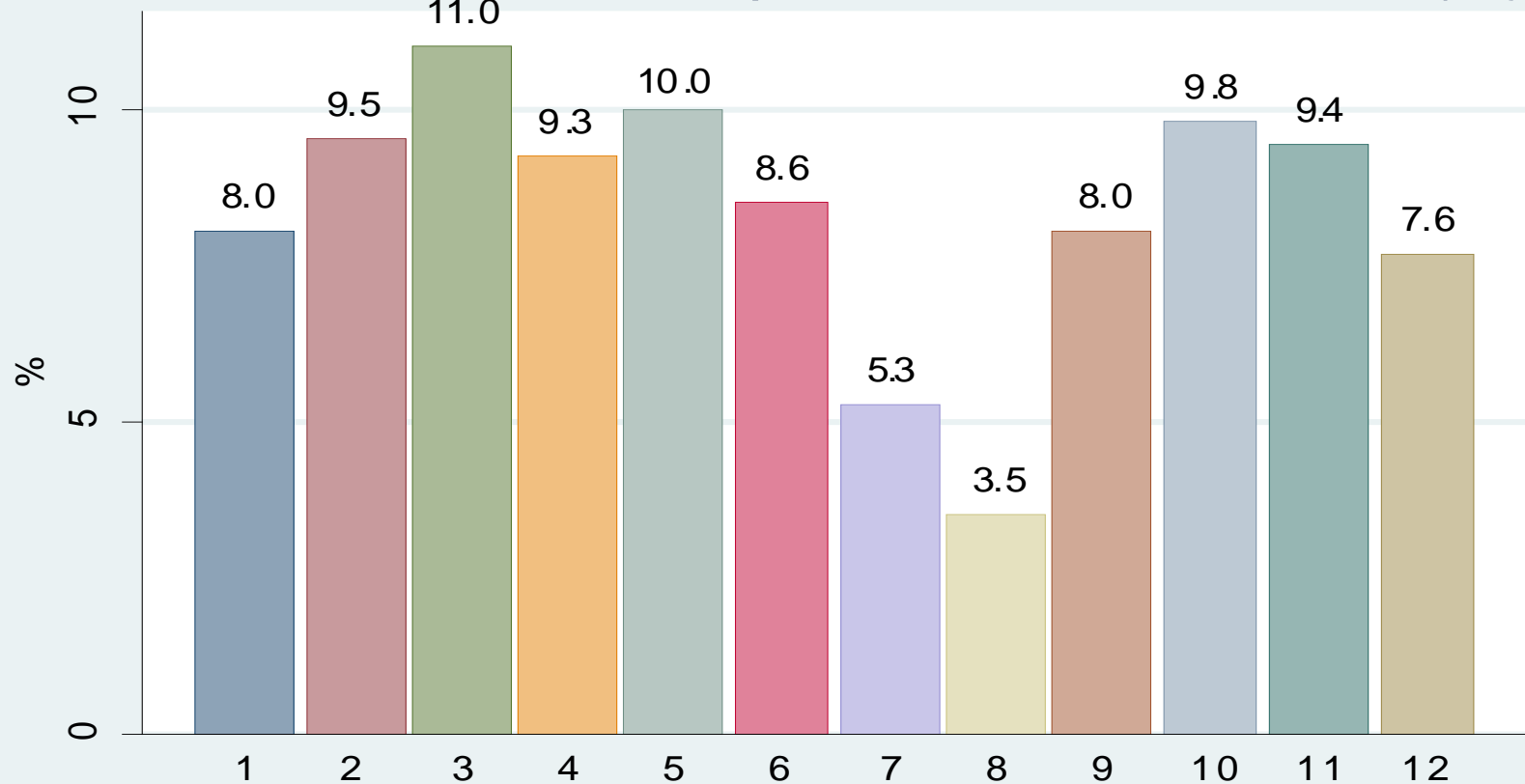


# Distribuzione temperature per mese refertazione

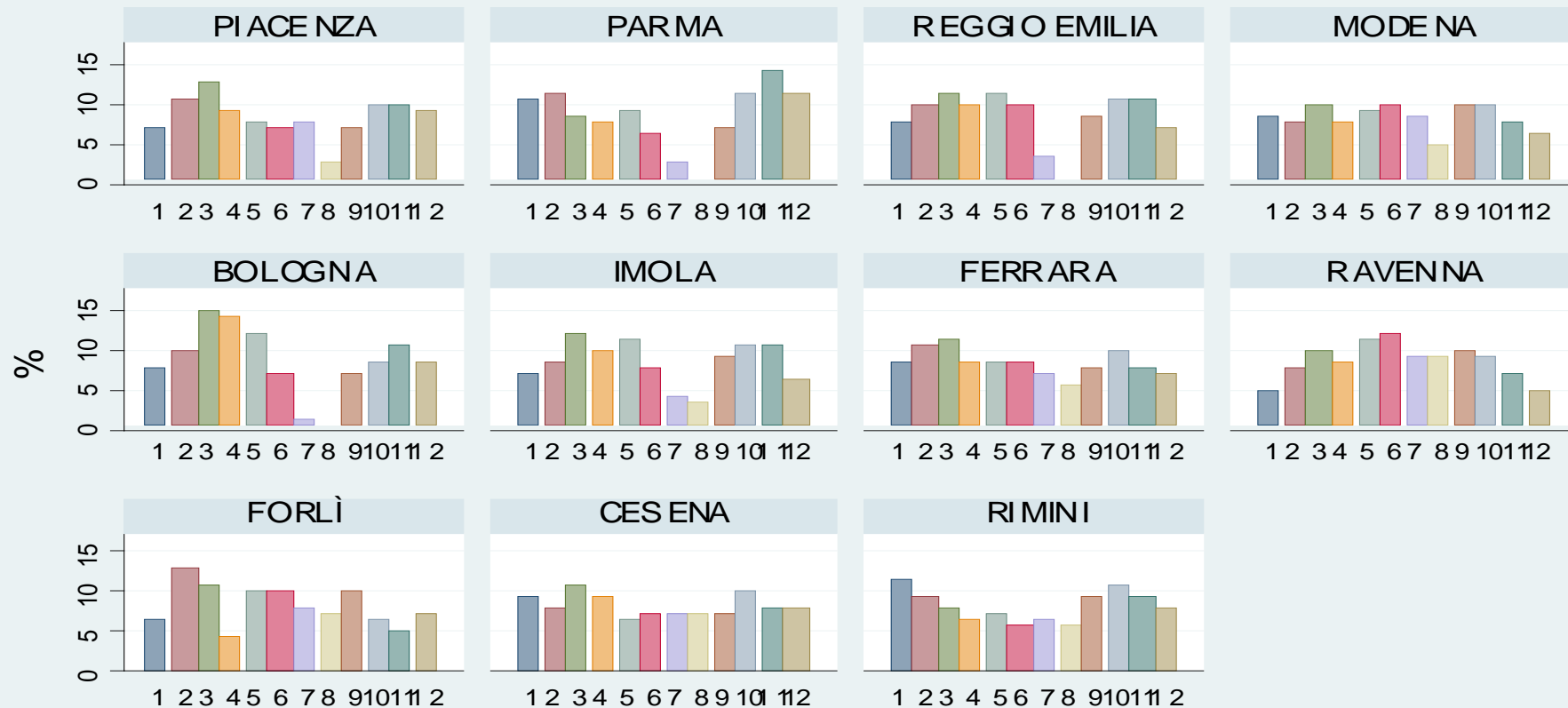


excludes outside values

## Distribuzione FOBT per mese refertazione (%)



# Distribuzione FOBT per mese refertazione e azienda



- La percentuale di **test positivi** cala all'aumentare della temperatura , con una differenza massima intorno al 7%
- 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° (14%). Un trend più evidente è ravvisabile per il DR dell'adenoma avanzato, mentre per l'adenoma iniziale il calo è a scalino a partire dai 10 ° C.
- Nessuna correlazione si evidenzia tra temperatura esterna e **Valori Predittivi Positivi**.
- Per tutti questi indicatori è ravvisabile una discreta variabilità tra **aziende sanitarie**.

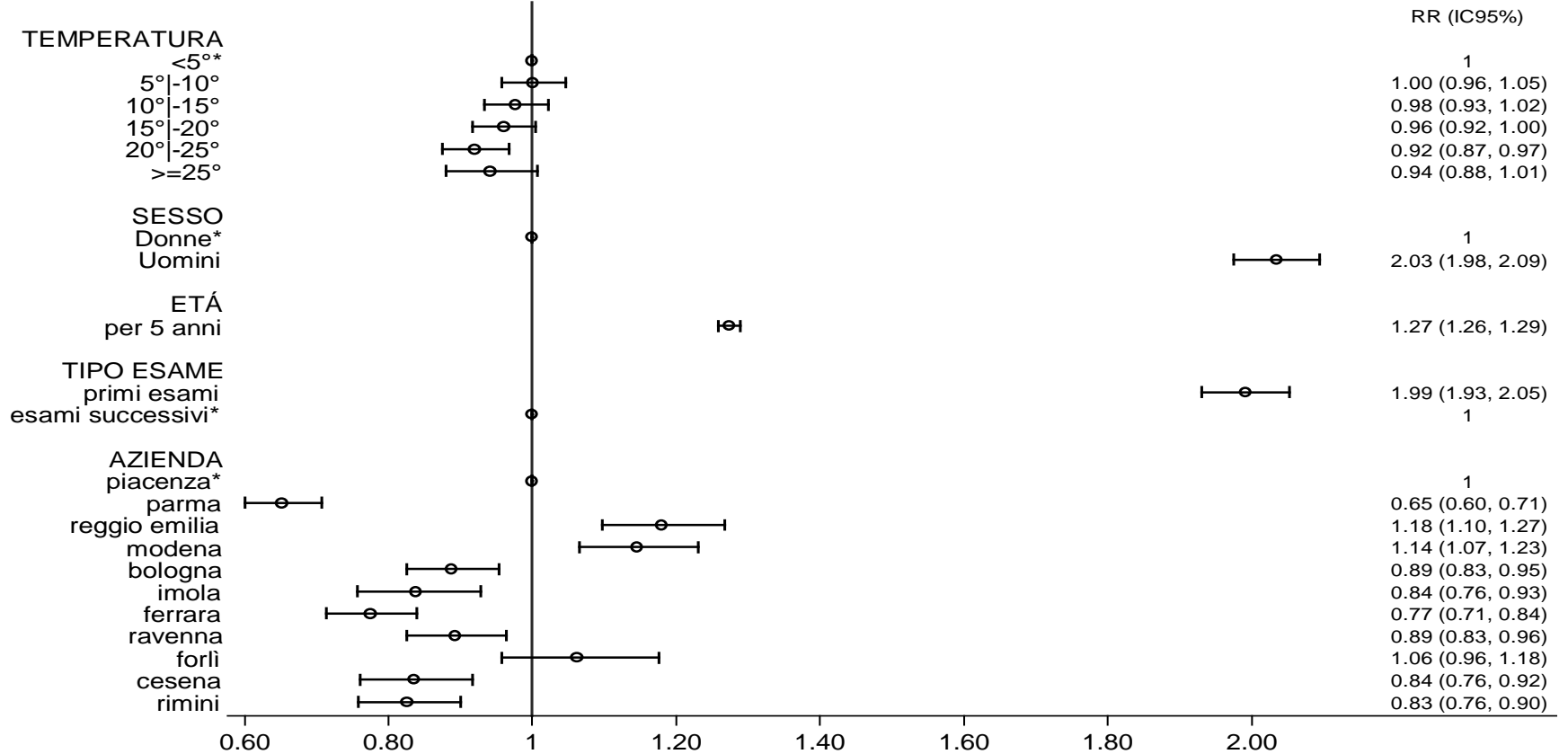
Per quanto riguarda i cancri intervallo non sembra esserci associazione con la temperatura ambiente, né con le aziende.

L'incidenza è invece correlata con i primi esami, l'età e, soprattutto, con il valore di emoglobina del test negativo.

Tra i 222 casi di cancro intervallo il 77% (171) sono insorti nella fascia 0-49 ng/ml di Hb, il 90% (200) nella fascia 0-79 ng/ml.

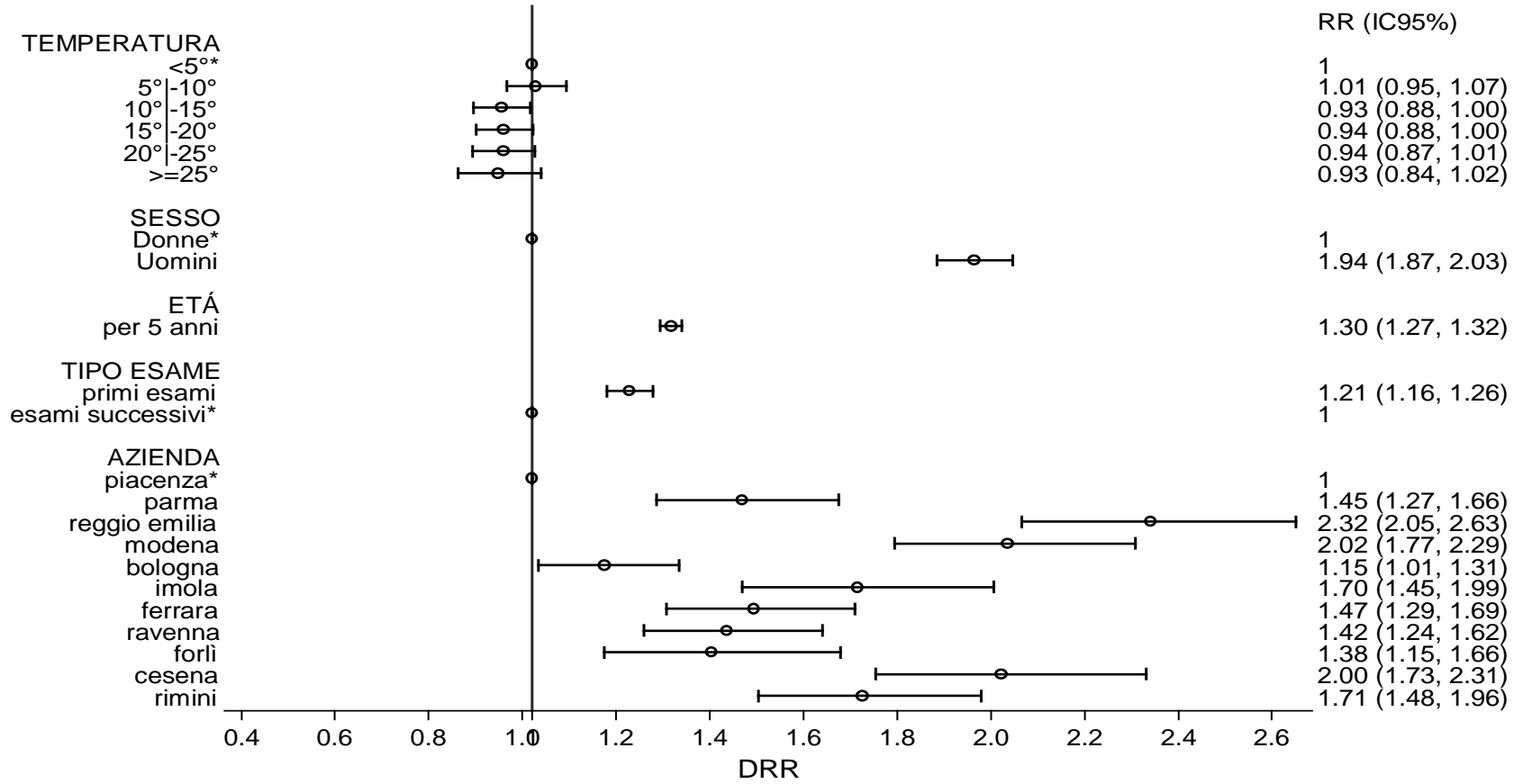
<b>Valore Hb (ng/ml)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>% cum</b>
<50	171	77.0	77.0
50  - 60	4	1.8	78.8
60  - 70	12	5.4	84.2
70  - 80	13	5.9	90.1
80  - 90	14	6.3	96.4
>=90	8	3.6	100
<b>totale</b>	<b>222</b>	<b>100</b>	

# DRR Adenoma Avanzato



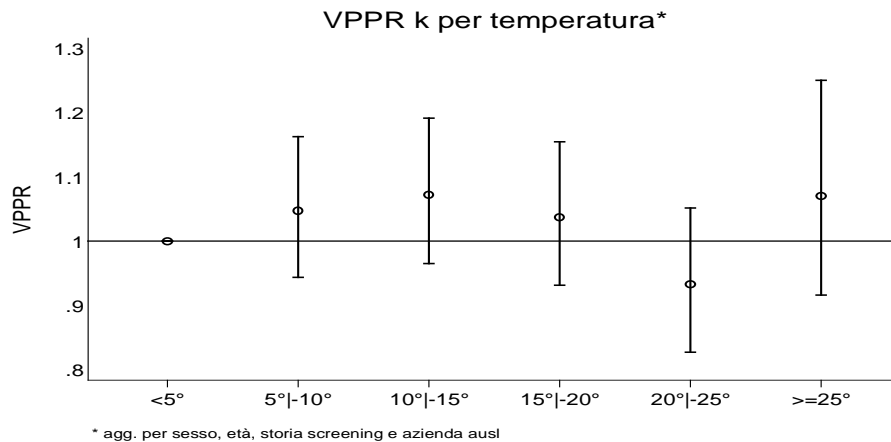
correzione per sesso, età, storia screening e azienda  
 \* ref.category

# DRR ad. iniziale per temperatura\*

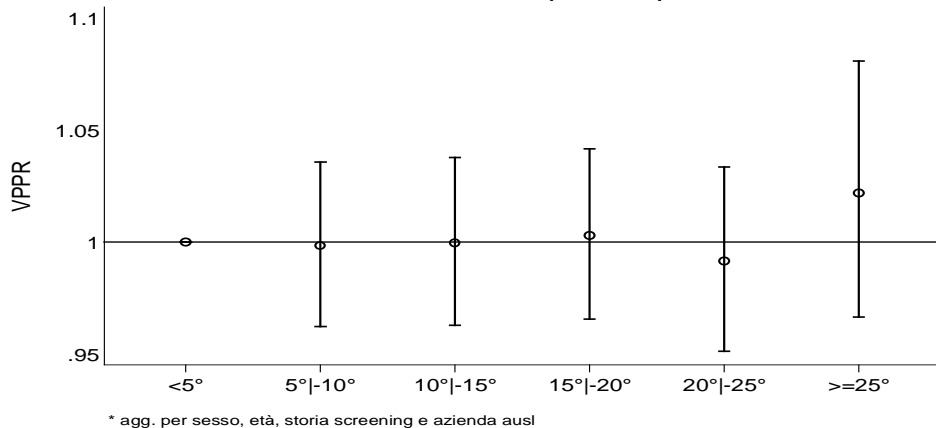


correzione per sesso, età, storia screening e azienda  
 \* ref.category

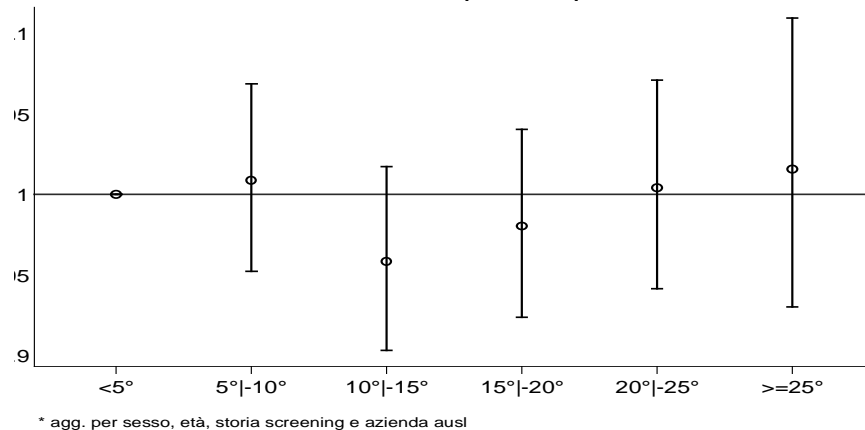
# Valore Predittivo Positivo (VPP)



VPPR ad. avanzato per temperatura\*

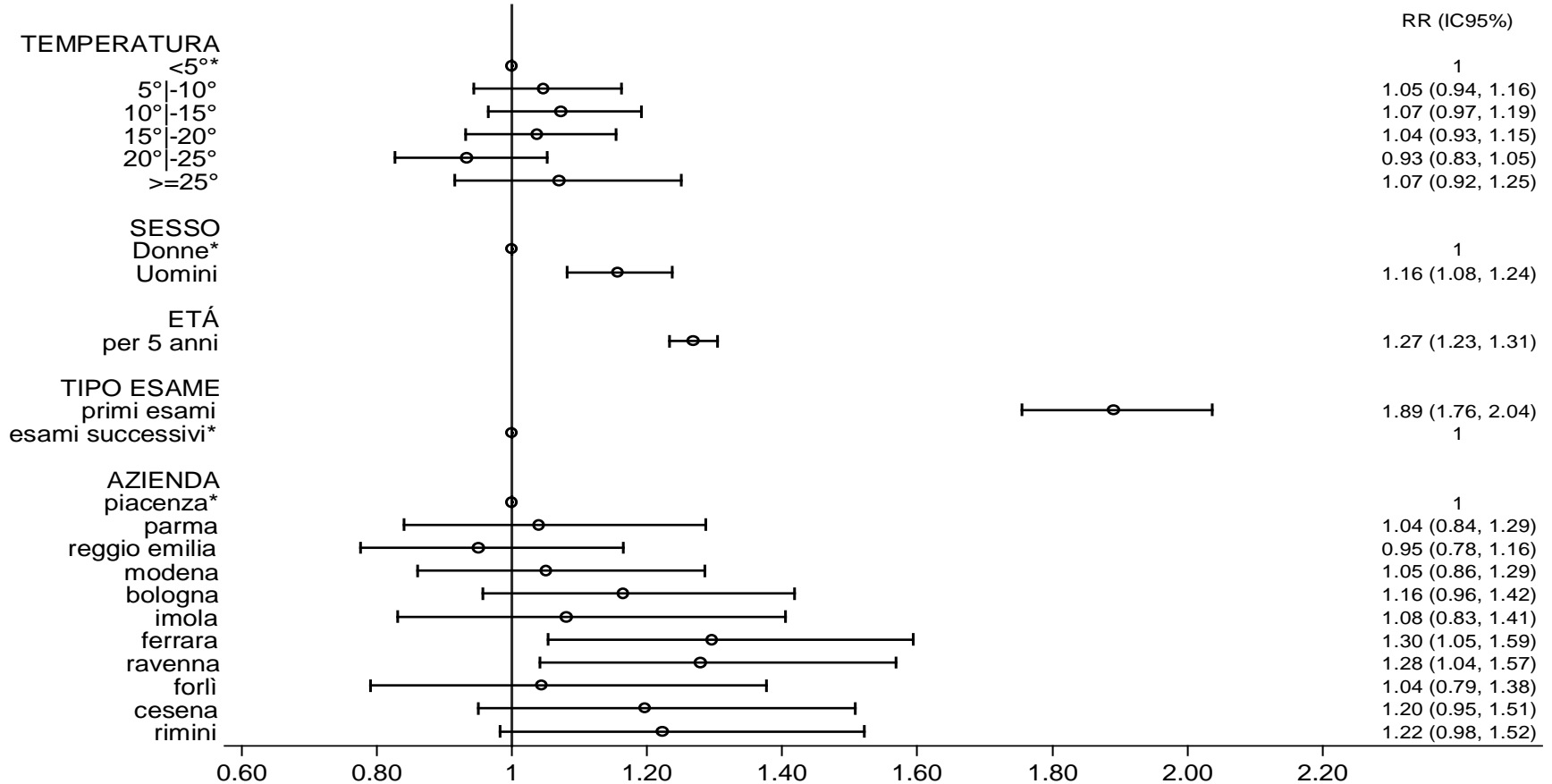


VPPR ad. iniziale per temperatura\*





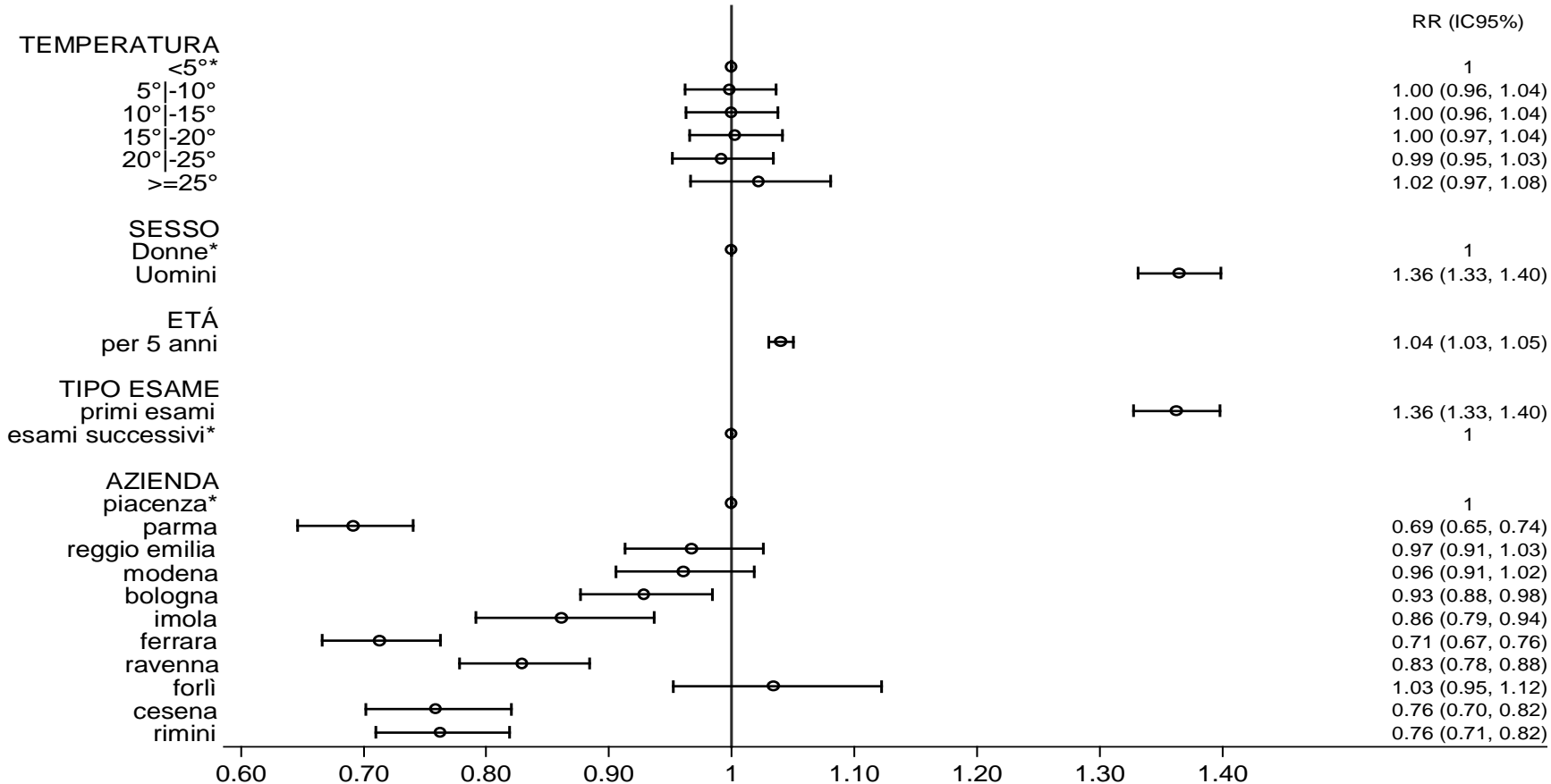
# VPPR Cancro



correzione per sesso, età, storia screening e azienda

\* ref.category

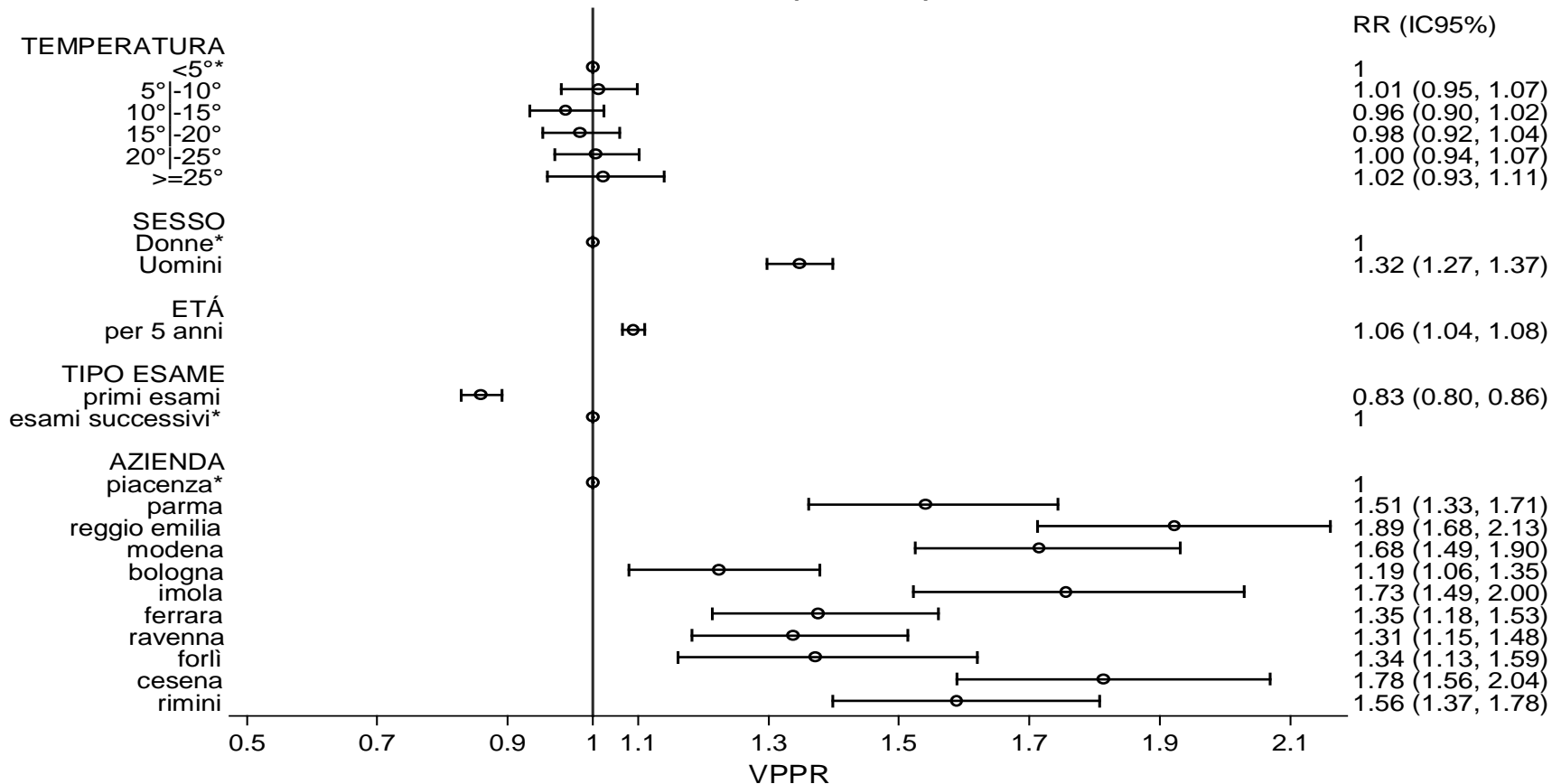
# VPPR Adenoma Avanzato



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

## Stadiazione TNM cancri intervallo

<b>stadio TNM (v7)</b>	<b>Colon-Retto (C18-C20) n (%)</b>	<b>Canale anale, ano (C21) n (%)</b>	<b>Totale n (%)</b>
I	57 (26.3)	0 (0.0)	57 (25.0)
I*	10 (4.6)	0 (0.0)	10 (4.4)
II	0 (0.0)	5 (45.5)	5 (2.2)
IIA	37 (17.1)	0 (0.0)	37 (16.2)
IIB	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.1)
IIIA	9 (4.2)	0 (0.0)	9 (4.0)
IIIB	27 (12.4)	2 (18.2)	29 (12.7)
IIIC	15 (6.9)	0 (0.0)	15 (6.6)
IV	49 (22.6)	1 (9.1)	50 (21.9)
NonNoto	6 (2.8)	3 (27.3)	9 (4.0)
<b>Totale</b>	<b>216 (100)</b>	<b>11 (100)</b>	<b>228 (100)</b>

\* sola resezione endoscopica