

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

G. De Girolamo¹, C.A. Goldoni², R. Corradini², O. Giuliani³, R. Vattiato³, F. Falcini³, P. Sassoli De' Bianchi⁴, C. Naldoni⁴, F. Francesconi⁴, E. Verdini⁴, S. S. Zauli⁵

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

Introduzione

I risultati di alcuni studi [1] [2] [3] suggeriscono che la temperatura ambiente possa influenzare la performance del test iFOB. In regione Emilia-Romagna, a livello organizzativo, sono sempre state tenute in adeguata considerazione le problematiche relative alla stabilità del campione, per cui si è cercato di garantire, in tutte le realtà locali, il rispetto dei tempi di raccolta, stoccaggio ed analisi dei campioni e l'adeguata refrigerazione degli stessi. In uno studio preliminare, non pubblicato ma presentato al convegno Giscor 2012, condotto sui dati del programma di screening della provincia di Modena, sembrava confermata l'associazione inversa tra temperatura ambiente e positività all'iFOB, pur con effetti minori rispetto a quanto rilevato da Grazzini et al.[1]. In tale studio era stato rilevato anche un possibile effetto della temperatura ambiente $\geq 25^{\circ}\text{C}$ sull'incidenza di cancro intervallo dopo un test negativo, con un IRR di 2.64 (1.20, 5.80).

Obiettivo dello studio

Verificare l'eventuale presenza e l'entità della relazione tra temperatura ambiente e principali indicatori di processo clinico e di impatto precoce, inclusi quelli relativi ai tumori intervallo, utilizzando i dati dell'intera regione Emilia-Romagna.

Materiali e Metodi

Sono stati utilizzati i risultati di 1521819 test eseguiti da cittadini residenti in Emilia-Romagna, aderenti all'invito dello screening, con referto del Fobt entro il 30 giugno 2011, età alla refertazione tra 49 e 70 anni. L'analisi sui tumori intervallo è stata condotta su 710974 test negativi. ARPA Emilia-Romagna ha fornito le stime delle temperature medie giornaliere di tutti i comuni della regione (esclusi 8 comuni della provincia di Rimini per motivi tecnici), per tutto il periodo considerato. Si è assunto come periodo a maggior rischio di esposizione del kit alla temperatura ambiente il giorno della refertazione e quello precedente. Per ogni kit è stata quindi calcolata la media tra la temperatura media del giorno di refertazione e la temperatura media del giorno precedente, relativa al comune di residenza della persona. Per valutare i tumori intervallo sono stati utilizzati i dati del Registro Regionale dei Tumori del Colon-Retto. Gli outcome studiati sono stati: percentuale di campioni iFOB positivi, detection rate per cancro e adenomi, valori predittivi positivi per cancro e adenomi e incidenza tumori Intervallo dopo test iFOB negativo. I determinanti indagati sono stati, oltre alla temperatura ambiente in classi ($<5^{\circ}$, 5° - 10° , 10° - 15° , 15° - 20° , 20° - 25° , $\geq 25^{\circ}$), l'età alla riconsegna (in classi), il sesso, la storia screening (tipo di esame) e l'Azienda USL. Per un subset di iFOB negativi (693333) è stato analizzato anche il ruolo dei valori di emoglobina, soprattutto riguardo al rischio di tumori intervallo (222 casi).

Risultati

La percentuale di test positivi cala all'aumentare della temperatura in maniera netta, ma con una differenza massima intorno al 7% (RR per le diverse classi di temperatura: 1, 1.01, 0.99, 0.97, 0.94, 0.93).

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 (DRR=0.86, IC95%=0.76-0.97). Una riduzione più chiara è ravvisabile per il DR dell'adenoma avanzato. 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 tumori intervallo (228 casi totali con un'incidenza complessiva di 2.43 casi ogni 10000 anni-persona) 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 (IRR: 1, 1.98, 6.31, 8.85, 12.69, 9.28 per classi di emoglobina crescenti, vedi figura). Tra 222 casi di cancro intervallo 171 (77%) sono insorti in iFOB nella fascia 0-49 ng/ml di Hb, 200 (90%) nella fascia 0-79 ng/ml.

Sintesi delle misure di associazione tra temperatura e principali outcome

Parametro	<5	temperatura				
		5 -10*	10 -15	15 -20	20 -25	≥ 25
RR test positivo	1	1.01 (0.98, 1.03)	0.99 (0.97, 1.01)	0.97 (0.95, 0.99)	0.94 (0.92, 0.96)	0.93 (0.90, 0.96)
DRR tumori	1	1.05 (0.94, 1.17)	1.05 (0.94, 1.17)	0.99 (0.89, 1.11)	0.86 (0.76, 0.97)	0.98 (0.83, 1.15)
DRR ad.avanzato	1	1.00 (0.96, 1.05)	0.98 (0.93, 1.02)	0.96 (0.92, 1.00)	0.92 (0.87, 0.97)	0.94 (0.88, 1.01)
VPPR tumori	1	1.05 (0.94, 1.16)	1.07 (0.97, 1.19)	1.04 (0.93, 1.15)	0.93 (0.83, 1.05)	1.07 (0.92, 1.25)
VPPR ad.avanzato	1	1.00 (0.96, 1.04)	1.00 (0.96, 1.04)	1.00 (0.97, 1.04)	0.99 (0.95, 1.03)	1.02 (0.97, 1.08)
IRR tumori intervallo	1	0.95 (0.63, 1.42)	0.96 (0.63, 1.47)	0.88 (0.57, 1.35)	0.77 (0.48, 1.24)	1.10 (0.62, 1.97)

Stime aggiustate per genere, età, storia screening e azienda

IRR di cancro intervallo per livelli Hb

Emoglobina (classi)	IRR (IC95%)
<50	1 (ref. Cat.)
50 -60	1.89 (0.73, 5.36)
60 -70	6.31 (3.50, 11.37)
70 -80	8.85 (5.03, 15.58)
80 -90	12.69 (7.33, 21.96)
≥ 90	9.27 (4.56, 18.86)

Stime aggiustate per genere, età, temperatura, storia screening e azienda

Conclusioni

Anche se la temperatura ambiente sembra avere un effetto, marginale rispetto ad altri determinanti, su alcuni indicatori quali Positività dei test e Detection Rate, non sembra sussistere alcuna relazione con l'incidenza di Tumori intervallo. Dalla nostra analisi emerge una forte associazione tra valori di Hb e incidenza di tumori intervallo, che peraltro, interpretata in una cornice di sanità pubblica, data la distribuzione dei tumori intervallo per le classi di concentrazione di Hb, evidenzia come, per cercare di catturare una percentuale non rilevante di tumori intervallo bisognerebbe abbassare molto il cut-off con tutte le conseguenze negative che questo comporta (aumento di falsi positivi e di esami di secondo livello). Tutto ciò da una parte conferma le note caratteristiche di questo test quali la sensibilità non elevata e la buona correlazione tra concentrazione di sangue misurato e rischio di presenza di lesione cancerosa o precancerosa, d'altra parte non pare essere sufficiente a mettere in discussione l'attuale cut-off di positività del test (100ng/ml).

Questi risultati, comunque, necessitano 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 3 anni (2005-2008) per 9 centri screening, 2 anni (2005-2007) per 2 centri, sufficiente quindi a coprire, parzialmente, il solo primo round dello screening regionale.

[1] G. Grazzini, L. Ventura, M. Zappa, S. Ciatto, M. Confortini, S. Rapi, T. Rubeca, C. B. Visioli, and S. P. Halloran, "Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district," Gut, vol. 59, no. 11, pp. 1511-1515, Nov. 2010.

[2] M. Zorzi, S. Baracco, and C. Fedato, "Limited effect of summer warming on the sensitivity of colorectal cancer screening," Gut, vol. 61, no. 1, p. 162; author reply 162, Jan. 2012.

[3] L. G. M. van Rossum and M. G. H. van Oijen, "Different seasons with decreased performance of immunochemical faecal occult blood tests in colorectal cancer screening," Gut, vol. 60, no. 9, pp. 1303-1304; author reply 1304, Sep. 2011.