

e&P Quaderni

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

A CURA DI: Gruppo di lavoro GISCoR sui canceri di intervallo
e la stima della sensibilità

MANUALE OPERATIVO



Gruppo italiano
screening
colorettale



Osservatorio
nazionale
screening

EDIZIONI **i** *inferenze*



**EPIDEMIOLOGIA
& PREVENZIONE**

Rivista fondata da **Giulio A. Maccacaro**

Anno 37 (2-3) 2013

Epidemiologia & Prevenzione
è indicizzata in **Medline,**
Science Citation Index Expanded,
Journal Citation Reports/Science Edition

**Pubblicazione bimestrale Registrazione
del Tribunale di Milano**

n. 239/1977 Spedizione in AP - 45% - art. 2 comma 20b legge
662/96 - Milano.

**Iscrizione al Registro degli Operatori
di Comunicazione (ROC) n. 11747.**

Una copia: 13,50 euro.

Abbonamento annuo: informazioni e condizioni sul sito
www.epiprev.it

Gestione abbonamenti: ufficio abbonamenti
tel. 02 48702283, fax 02 48706089.

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Inferenze scrl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art.13 Legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Inferenze scrl, responsabile dati, via Ricciarelli 29, 20148 Milano.

IVA assolta dall'editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972 n.633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM 29/12/1989. Non si rilasciano quindi fatture (art. 1 c. 5 DM 29/12/1989).

Testata associata

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

Stampa

Arti grafiche Ancora srl - Milano

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

EDIZIONI
inferenze

via Ricciarelli 29, 20148 Milano
segreteria@inferenze.it

Direttore scientifico

Eugenio Paci

Vicedirettore scientifico

Francesco Forastiere

Past director

Benedetto Terracini

Direttore responsabile

Maria Luisa Clementi

Segreteria scientifica

Liliana Cori

Redazione

Marco Crespi, Cinzia Tromba

Segreteria di redazione

via Giusti 4, 21053 Castellanza (VA)

e-mail: epiprev@inferenze.it

Progetto grafico

Stefano Montagnana

Impaginazione

Giovanna Smiriglia

Comitato di direzione

Carla Ancona, Nicoletta Bertozzi, Dolores Catelan, Dario Consonni, Emanuele Crocetti, Marina Davoli, Paolo Giorgi Rossi, Chiara Marinacci, Andrea Ranzi, Lorenzo Richiardi, Antonia Stazi, Giuseppe Traversa.

Comitato editoriale

Carla Ancona, Nicoletta Bertozzi, Nicola Caranci, Giuseppe Costa, Valeria Fano, Rosa Gini, Roberto Gnani, Paola Michelozzi, Carlo Zocchetti (AIE); Franco Berrino, Annibale Biggeri, Pietro Comba, Gemma Gatta, Luigi Mara, Alberto Martinelli, Enzo Merler, Franco Merletti, Salvatore Panico, Silvano Piffer (Coop. *Epidemiologia & Prevenzione Giulio A. Maccacaro*); Fabio Barbone, Pier Alberto Bertazzi, Fabrizio Bianchi, Piero Borgia, Silvia Candela, Franco Carnevale, Ugo Fedeli, Stefano Ferretti, Alba Finarelli, Livia Giordano, Roberto Grilli, David Kriebel, Andrea Micheli, Roberta Pirastu, Renato Pizzuti, Walter Ricciardi, Roberto Romizi, Stefania Salmaso, Rodolfo Saracci, Salvatore Scondotto, Paolo Vineis, Marco Zappa (*membri invitati dalla Direzione Scientifica, non in rappresentanza della proprietà*).

Modalità di abbonamento

Pagamento con carta di credito (American Express, Carta Si, VISA, Eurocard, Master Card) telefonando allo 02-48702283 dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 13 oppure utilizzando il servizio PayPal sul sito web della rivista www.epiprev.it

Versamento su conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scrl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano (segnalare la causale del versamento).

Accredito tramite c/c bancario presso: UNIPOL BANCA P.zza Wagner n. 8, 20145 Milano, IBAN: IT53P 03127 01600 00000003681 intestato all'impresa editoriale Inferenze scrl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano.

Si ringrazia la Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei tumori di Milano che ospita la Cooperativa.

© Inferenze scrl, Milano

eip Quaderni

Rilevazione dei cancri di intervallo e stima della sensibilità dei programmi di screening coloretale

Manuale operativo

A cura di: Gruppo di lavoro GISCoR sui cancri di intervallo e la stima della sensibilità



Gruppo italiano
screening coloretale



Osservatorio nazionale
screening

Gruppo di lavoro GISCoR sui cancro di intervallo e la stima della sensibilità

Coordinatore

Manuel Zorzi, Padova

Corrispondenza:

Manuel Zorzi
Registro Tumori del Veneto
Passaggio Gaudenzio, 1
Padova
manuel.zorzi@ioveneto.it

Componenti del gruppo di lavoro

Bruno Andreoni, Milano

Emanuela Anghinoni, Mantova

Roberto Bardelli, Varese

Luigi Bisanti, Milano

Carlotta Buzzoni, Firenze

Cinzia Campari, Reggio Emilia

Renato Cannizzaro, Aviano (PN)

Danilo Cereda, Milano

Stefano Ciatto,[†]Valeggio sul Mincio (VR)

Daniele Di Piramo, Bussolengo (VR)

Daniela Giorgi, Lucca

Enrico Marchetti, Terni

Adriana Montaguti, Dolo (VE)

Carlo Naldoni, Bologna

Maita Sartori, Collegno (TO)

Marco Petrella, Perugia

Maria Elena Pirola, Milano

Romano Sassatelli, Reggio Emilia

Priscilla Sassoli de' Bianchi, Bologna

Carlo Senore, Torino

Carmen Visioli, Firenze

Marco Zappa, Firenze

[†] Stefano Ciatto è deceduto il 4 maggio 2012.

Indice

Riassunto	4
Perché questo documento	5
I programmi di screening dei tumori del colon retto	6
I cancri intervallo	7
Descrizione del fenomeno	7
Definizione e classificazione	8
Rilevazione	9
Metodi per la stima della sensibilità	13
Il metodo dell'incidenza proporzionale	14
Stima della sensibilità	20
Calcolo dell'intervallo di confidenza	21
Correzione per bias di selezione	22
Standard di riferimento	23
Interpretazione dei risultati	25
Altri dati da rilevare	27
Raccomandazioni	30
Bibliografia	31

Riassunto

Obiettivo dello screening coloretale è ridurre la mortalità e, in misura variabile in base al tipo di test utilizzato, l'incidenza di tumore del colon retto.

Per verificare il raggiungimento di tale obiettivo vengono monitorati una serie di indicatori precoci, assumendo che se essi rispettano determinati standard è ragionevole attendersi la riduzione di mortalità.

Fra tutti i parametri monitorati, l'efficacia dello screening dipende soprattutto dall'adesione della popolazione eleggibile e dalla sensibilità (proporzione dei tumori presenti diagnosticati). La rilevazione dei tumori di intervallo (CI) serve appunto a misurare la sensibilità dello screening.

Ogni anno il Ministero della salute conduce una survey sulle attività svolte dai singoli programmi di screening. La raccolta dei tumori di intervallo esula dagli obiettivi della survey nazionale, perché si tratta di un'attività di sorveglianza che richiede procedure ad hoc.

Con questo Manuale, il GISCOR (Gruppo Italiano Screening ColoRettale) si propone di fornire agli operatori dei programmi di screening uno strumento per facilitare e rendere omogenea questa fondamentale attività di monitoraggio.

Il Manuale descrive come rilevare i CI utilizzando come fonte principale le schede di dimissione ospedaliera. Viene quindi descritta la procedura per stimare la sensibilità dei programmi di screening basandosi sul metodo dell'incidenza proporzionale. Infine, sono proposti degli standard di riferimento e alcuni suggerimenti per l'interpretazione dei risultati ottenuti.

Parole chiave: screening del tumore del colon retto, tumori di intervallo, sensibilità dello screening.

Perché questo documento

Obiettivo primario dello screening coloretale è ridurre la mortalità specifica e, in misura variabile in base al test utilizzato, l'incidenza di tumore del colon retto. La verifica di questo obiettivo è difficile, anche perché esso si manifesta con una latenza di diversi anni. Perciò vengono monitorati una serie di indicatori precoci, assumendo che se essi rispettano determinati standard è ragionevole attendersi la riduzione di mortalità.

E' evidente peraltro che l'efficacia dello screening dipende, fra tutti i parametri monitorati, soprattutto dall'adesione della popolazione eleggibile e dalla sensibilità (proporzione dei cancri presenti diagnosticati). La rilevazione dei **cancri di intervallo** (CI) serve appunto a misurare la sensibilità dello screening.

In genere, agli occhi dell'opinione pubblica, e in particolare dei mass media, i CI assumono un significato molto negativo, di grave errore del programma, con riflessi che possono diventare problematici sull'andamento del programma stesso.

Anche gli operatori temono questo fenomeno, sia per le ricadute sulla propria immagine professionale, sia per le implicazioni medico-legali e assicurative che ne possono derivare. Nel caso dello screening coloretale eseguito mediante la ricerca del sangue occulto fecale, per il primo livello quest'ultimo aspetto è minoritario, rispetto per esempio allo screening mammografico, perché il test viene analizzato automaticamente da strumenti di laboratorio e quindi non pone in questione la professionalità del medico. Invece, nel caso dei programmi che utilizzano la sigmoidoscopia e per tutti i casi in cui la persona viene sottoposta ad accertamenti con colonscopia il problema può essere rilevante.

In realtà, la rilevazione dei CI è indispensabile per evidenziare eventuali limiti organizzativi, tecnici e professionali, per contenere il più possibile la percentuale di falsi negativi (quindi di CI), aumentando così la qualità del programma e, di conseguenza, la sua sensibilità. Monitorare i CI è quindi decisamente vantaggioso per i programmi, perché consente di valutarne le prestazioni e di migliorarle, in un'ottica di miglioramento continuo della qualità. E, in ultima analisi, per verificare se a livello locale trovano conferma le premesse scientifiche e biologiche per raggiungere l'obiettivo di diminuire la mortalità organo-specifica nella popolazione interessata.

Da queste considerazioni è nata l'esigenza di mettere a disposizione dei professionisti e degli organizzatori dei programmi uno strumento che, oltre a fornire alcuni riferimenti scientifico-culturali, possa essere di supporto pratico per la rilevazione dei CI e per la stima della sensibilità.

LA RILEVAZIONE DEI CI
(CANCRI DI INTERVALLO)
È INDISPENSABILE PER
VALUTARE LA SENSIBILITÀ
DEI PROGRAMMI DI SCREENING

I programmi di screening dei tumori del colon retto

In Italia i programmi di screening coloretale stanno estendendosi su tutto il territorio nazionale. Secondo l'ultima survey dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), a fine 2009 circa il 60% degli italiani tra i 50 e i 69 anni risiedeva in un'area coperta da un programma di screening coloretale.¹ Nel 2009 sono stati spediti 2,9 milioni di inviti allo screening ed eseguiti più di 1.400.000 test.

Gli esami previsti per il primo livello dello screening coloretale sono:

- test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF) con cadenza biennale;
- rettosigmoidoscopia (RS) *una tantum*.

La maggioranza dei programmi utilizza il SOF, proposto ai residenti dei due sessi di età compresa in genere tra 50 e 69 anni; i restanti utilizzano la RS, proposta a singole coorti di età (in genere i 58enni), o una combinazione dei due test.

I programmi basati sul SOF prevedono l'esecuzione di un test immunochimico su singolo campione di feci e senza restrizioni dietetiche. Il test è di tipo quantitativo e utilizza una soglia di positività di 100 ng/ml di emoglobina. Ai soggetti con esito negativo il risultato è comunicato tramite lettera, con il consiglio di ripetere il test dopo due anni. Quelli con SOF positivo sono invitati a sottoporsi a una colonscopia totale (CT) o, se questa non è eseguibile o è rifiutata, un RX colon con clisma a doppio contrasto o una colonscopia virtuale. In caso di CT incompleta si ripete l'esame. Anche i programmi che utilizzano la RS, in caso di positività al primo livello, invitano la persona a sottoporsi a CT.

L'esito dell'approfondimento di secondo livello può essere:

- negativo: la persona rientra nello screening con SOF dopo 5 anni (programmi SOF) o esce dal programma (programmi RS);
- diagnosi di cancro: la persona viene inviata a terapia ed esce dallo screening;
- diagnosi di neoplasia benigna a rischio di ricorrenza: la persona viene inserita in un programma di sorveglianza endoscopica.

Il **monitoraggio dell'attività dei programmi** avviene attraverso la raccolta periodica di dati e il calcolo di una serie di indicatori di processo e di indicatori precoci di impatto. Gli indicatori diagnostici più importanti (test positivi, tassi di identificazione, valori predittivi positivi) sono fortemente influenzati dalla frequenza della malattia nella popolazione screenata. Sia il carcinoma, sia le lesioni precancerose, sono più frequenti nei maschi e tendono a crescere progressivamente con l'età.² Inoltre, come atteso, la malattia è riscontrata con maggiore frequenza nei soggetti al primo esame di screening (round di prevalenza) che a quelli successivi (round di incidenza). Pertanto i programmi in genere raccolgono i dati separatamente per episodio di screening (primo e successivi), per sesso e per fascia quinquennale d'età.

La rilevazione dei CI e il loro utilizzo per la valutazione della sensibilità dei programmi di screening richiedono procedure *ad hoc* che esulano dalla raccolta dati effettuata annualmente dall'ONS tramite la survey nazionale.

PROCEDURE AD HOC:
PER RILEVARE I CANCRI
DI INTERVALLO OCCORRE
APPLICARE PROCEDURE
CHE NON RIENTRANO
TRA QUELLE ADOTTATE
NELLE SURVEY ANNUALI
DELL'ONS

I cancri di intervallo

DESCRIZIONE DEL FENOMENO

Lo screening coloretale si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente la mortalità per carcinoma del colon retto (CCR) ed è correntemente raccomandato come procedura di sanità pubblica nella popolazione dai 50 ai 69 anni.³

L'efficacia dello screening, peraltro, è ben lungi dall'essere assoluta, e la riduzione della mortalità nei trial che hanno utilizzato il test FOBT al guaiaco è solo del 12-19%.⁴ Questo dipende da molti motivi, anzitutto dal fatto che i trial randomizzati confrontano i soggetti invitati allo screening (che solo in parte si sottopongono al test di screening) con quelli non invitati (parte dei quali effettuano il test su base volontaria). La riduzione di mortalità in chi ha effettivamente eseguito il test è verosimilmente maggiore, dell'ordine del 25%. Inoltre, il test al guaiaco utilizzato nei trial ha mostrato livelli di sensibilità nettamente peggiori rispetto ai test immunologici, abitualmente utilizzati dai programmi di screening italiani.⁵⁻⁹

I risultati dei due studi di valutazione dell'efficacia dello screening sigmoidoscopico indicano che questa metodica di screening determina una riduzione del rischio di ammalarsi e di morire di CCR prolungata nel tempo, oltre 10 anni: la riduzione di incidenza varia tra il 18% e il 23% (31-33% tra le persone esaminate) e la mortalità è ridotta del 22-31% (38-43% tra le persone esaminate).^{34,48}

Un limite certo dello screening è comunque la sua sensibilità non ottimale. La quota di CCR non diagnosticati dallo screening che compare nell'intervallo tra uno screening negativo e l'episodio successivo varia dal 38% al 63% negli studi in cui è stato utilizzato il test al guaiaco⁸⁻¹⁴ – a eccezione del 4% registrato da uno studio con round annuale che usava un set di 6 cartine¹⁵ – e dal 18% al 33% in quelli in cui era utilizzato il test immunologico.^{8,9,16-18} Negli studi che hanno utilizzato la RS la quota di CCR insorti dopo un esame negativo era pari al 40% dell'atteso (20% considerando solo i segmenti distali). Questi carcinomi sono definiti "di intervallo" (CI).

Sul piano biologico, le conoscenze disponibili sui CI nello screening coloretale sono ancora scarse rispetto, per esempio, a quelle relative allo screening mammografico. Riguardo a quest'ultimo, i CI non sembrano essere sostanzialmente diversi dai carcinomi che compaiono nella popolazione in assenza di screening per stadio e grado di differenziazione; inoltre, la sopravvivenza dalla diagnosi, a parità di stadio, non è diversa da quella dei carcinomi clinici.¹⁹⁻²¹

Nel caso del CCR, vanno raccolte informazioni sui CI per verificare se si tratti di tumori a maggiore aggressività e velocità di crescita rispetto a quelli clinici, oppure se si tratti di "normali" tumori che non sono stati riconosciuti dallo screening per un mancato sanguinamento al momento dell'episodio di screening, o per caratteristiche morfologiche che ne rendono difficile l'individuazione all'esame endoscopico. Situazioni particolari sono invece rappresentate dai CI insorti successivamente a un test positivo seguito da una colonscopia negativa, o incompleta, oppure in soggetti che non avevano aderito all'approfondimento di secondo livello. Queste situazioni hanno importanti implicazioni sia sul piano delle possibilità di intervento (per esempio, miglioramento della preparazione alla colonscopia, della qualità della colonscopia, della comunicazione con i soggetti positivi al sangue occulto, utilizzo sistematico della sedazione) sia su quello medico-legale.

Tutti i CI rappresentano in ogni caso un insuccesso del programma di screening che, in teoria, mira a diagnosticare tutti i carcinomi in fase di screening e a evitare la comparsa di CI. Non stupisce, quindi, che l'analisi dei CI sia fortemente raccomandata dalle linee guida europee come un momento fondamentale della valutazione di performance dei programmi di screening.²²

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Per CI si intendono i tumori primitivi del colon retto insorti successivamente a un episodio di screening completo e negativo prima del successivo invito al programma oppure, per le persone che escono dal programma perché hanno raggiunto il limite superiore di età, entro un periodo di tempo corrispondente all'intervallo di screening (24 mesi per i programmi SOF).

Va sottolineato che l'episodio di screening è considerato negativo anche ove, a completamento dell'iter diagnostico previsto in caso di esito positivo dell'esame di primo livello, siano state identificate lesioni non invasive (adenomi iniziali o avanzati, altro tipo di polipi). Ove si utilizzi un test ripetuto periodicamente nel tempo come il SOF, i CI vengono definiti secondo l'accezione più classica come tumori diagnosticati entro due anni successivamente a un test di screening negativo.

Per i programmi che utilizzano la RS, che non raccomandano nessuna ripetizione del test in caso di esito negativo, si assume una protezione molto lunga, di almeno 10 anni. Tecnicamente quindi vanno considerati CI tutti i cancri insorti almeno entro questo intervallo dopo un test negativo, con significato diverso tra quelli insorti nel primo periodo (3-5 anni), indicativi di problemi di performance del test, e quelli insorti dopo molti anni, che forniscono indicazioni per valutare la validità della scelta di uno specifico protocollo/intervallo di screening. Esistono peraltro limitate estensioni del concetto che vanno definite perché devono essere considerate al fine di confrontare diverse casistiche.

■ **Casi insorti oltre i due anni:** è possibile (in genere per problemi organizzativi) che l'intervallo successivo a un test di screening di un programma SOF sia superiore a due anni. Si configura così la possibilità che vengano diagnosticati tumori nel terzo anno, prima dell'invito successivo. Per i programmi il cui intervallo risulta superiore ai due anni, è opportuno rilevare anche questi casi annoverandoli tra i CI e usandoli per stimare la sensibilità effettiva del programma.

■ **Approfondimenti falsi negativi:** può capitare che il test di screening sia positivo (cioè abbia individuato correttamente il carcinoma), che l'approfondimento non riesca a identificarlo e che il carcinoma sia poi diagnosticato nell'intervallo. Trattandosi di un caso sfuggito al processo di screening, esso viene considerato un CI a tutti gli effetti anche se, nella revisione delle cause dei CI, esso non sarà imputato al test di primo livello ma a una carenza della fase di approfondimento o a una diversa biologia del tumore.

■ **Controlli anticipati programmati:** in alcuni casi, in base all'esito della colonscopia di approfondimento possono essere raccomandati controlli a scadenza ravvicinata (controllo dopo asportazione di numerosi polipi, o revisione della base di impianto, o controllo di segmenti non esaminati con accuratezza per preparazione inadeguata ecc.). I cancri eventualmente diagnosticati in occasione di questi controlli ravvicinati, generalmente entro un periodo compreso tra 1 e 12 mesi, vanno considerati *screen-detected*. Cancro diagnosticato prima di un controllo programmato sono da considerarsi invece CI, anche se vanno attribuiti a carenze della procedura di approfondimento e non al test di primo livello.

I CANCRI DI INTERVALLO
SONO TUMORI PRIMITIVI
DEL COLON RETTO
INSORTI DOPO UN EPISODIO
DI SCREENING
COMPLETO E NEGATIVO

■ **Sorveglianza post-polipectomia:** i cancri identificati in corso di sorveglianza endoscopica successiva a un *clean colon* vanno considerati *screen-detected*. Cancri diagnosticati prima di un controllo programmato sono da considerarsi invece CI, anche se vanno attribuiti a carenze della procedura di approfondimento e non al test di primo livello.

■ **Follow-up of non-attendees:** soggetti con test di screening positivo che non si sottopongono all'approfondimento consigliato dal programma (o che lo sospendono prima della sua conclusione) con comparsa di un tumore nell'intervallo. Trattandosi di casi in cui la responsabilità diretta della mancata diagnosi non è del programma di screening, non vanno inclusi tra i CI. Lo stesso vale per i casi insorti in soggetti che non si sottopongono ai controlli anticipati programmati o alla sorveglianza post-polipectomia.

■ **Lapsed attendees:** carcinomi insorti oltre due anni dopo un test negativo in persone che non hanno aderito all'invito successivo non vanno considerati CI.

Quanto riportato per i cancri identificati nell'ambito di controlli anticipati programmati, sorveglianza post-polipectomia e *follow-up of non-attendees* è valido anche per i programmi RS.

In conclusione, i CI nei programmi SOF possono essere classificati come segue:

■ CI successivi a un SOF negativo: vanno conteggiati nella stima della sensibilità del test di screening e in quella del programma di screening;

■ CI successivi a un SOF positivo e a un approfondimento falso negativo: vanno conteggiati nella stima della sensibilità del programma di screening e nella valutazione della fase di approfondimento.

In pratica

Non tutti i tumori insorti dopo un episodio di screening sono CI. Per il calcolo della sensibilità di programma, usa queste indicazioni.

ATTENZIONE! Vi sono molti casi particolari: fai riferimento alla classificazione sopra riportata (pag. 10-11).

ESITO DELL'EPISODIO DI SCREENING SOF	TEMPO DI INSORGENZA	
	ENTRO 2 ANNI	OLTRE 2 ANNI
SOF-	sì	no
SOF+ CT-	sì	sì, solo per la CT ¹
SOF+ non aderisce alla CT	no	no
SOF+ CT incompleta non ripetuta	no	no
SOF+ CT+ (escluso cancro) ²	sì	sì, solo per la CT ³
ESITO DELL'EPISODIO DI SCREENING RS	INSORGENZA ENTRO 10 ANNI	
RS-	sì	
RS+ CT-	sì, solo per la CT ¹	
RS+ non aderisce alla CT	no	
RS+ CT incompleta non ripetuta	no	
RS+ CT+ (escluso cancro) ²	sì, solo per la CT ³	

Legenda: SOF = sangue occulto fecale; CT = colonscopia totale; RS = rettosigmoidoscopia

¹ entro 5 anni

² per CT+ si intende una situazione di *clean colon* dopo l'identificazione e asportazione di adenomi anche avanzati

³ con intervalli diversi in funzione del tipo di lesione diagnosticata alla CT; per esempio, 3 anni per adenomi a rischio intermedio, 5 anni per adenomi a basso rischio.²² Questi CI vanno considerati ai fini della valutazione della colonscopia

DEFINIZIONI DI ALTRE AGENZIE

Riportiamo le definizioni utilizzate da altre agenzie per facilitare l'eventuale confronto tra la propria esperienza e i risultati ottenuti da altri.

■ Manuale Indicatori GISCoR (2007)²³ – I cancri di intervallo (CI) 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). Per le persone sottoposte a endoscopia, sia di primo livello (RS) sia di approfondimento (CT), può essere considerato un periodo di tempo di 5 anni dall'esecuzione dell'esame.

■ Programma inglese (2003)²⁴ – E' definito d'intervallo un cancro diagnosticato dopo il completamento dello screening (cioè in un soggetto per cui è disponibile il risultato dell'episodio di screening), non oltre i due anni successivi, che non è screen detected. Da notare che la definizione include i soggetti ai quali sono stati raccomandati ulteriori esami ma che non li hanno completati.

■ Linee guida europee (2010)²² – I CI sono quelli che insorgono successivamente a un episodio di screening negativo, nell'intervallo di tempo che precede l'invito successivo. Per il sangue occulto fecale i CI possono aver luogo dopo un test negativo oppure dopo un test positivo con successivo approfondimento negativo (colonscopia).

RILEVAZIONE

I CI vengono diagnosticati per lo più perché divengono sintomatici e i pazienti si sottopongono a indagini diagnostiche, non necessariamente presso le strutture di riferimento del programma di screening locale. Quando la diagnosi avviene al di fuori del programma di screening, è raro che il CI venga segnalato attivamente al programma. Questo comporta che per rilevare tutti i CI è necessario ricercarli attivamente.

Lo strumento più sicuro e completo per rilevare i CI è rappresentato dagli archivi dei Registri Tumori (RT), il cui utilizzo è raccomandato dalle Linee guida europee.²² I RT, tuttavia, presentano alcuni limiti che ne rendono difficoltoso l'utilizzo. Innanzitutto, molte aree coperte da programmi di screening sono sprovviste di un RT. Inoltre, i RT riescono a rendere disponibili i loro dati con una latenza mediamente di tre o quattro anni. Considerando che i programmi di screening coloretale sono generalmente di recente attivazione, è di interesse allungare quanto più possibile il follow-up per la valutazione della sensibilità, fino a ridosso del periodo corrente.

Per queste ragioni, può essere necessario far riferimento a una fonte di dati alternativa. In diverse esperienze sono state utilizzate le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). Le SDO sono uno strumento nato con fini amministrativi e in quanto tale hanno il vantaggio di essere disponibili con una latenza minima rispetto al periodo corrente. Anche le SDO relative ai ricoveri avvenuti fuori Regione sono generalmente disponibili entro l'estate dell'anno successivo a quello dei ricoveri a cui si riferiscono.

La **tabella 1** (pag. 11) riporta i codici di dimissione e/o degli interventi effettuati durante il ricovero indicativi o "sospetti" per diagnosi di CCR. L'utilizzo delle SDO può avvenire attraverso le seguenti fasi:

1. estrazione dall'archivio di screening dell'elenco dei soggetti screenati con episodio di screening negativo e completo, comprensivi della data dell'episodio di screening;

CODICE ICD9CM	DESCRIZIONE
153	Tumori maligni del colon
154	Tumori maligni del retto, della giunzione retto sigmoidea e dell'ano
2113	Tumori benigni colon
2114	Tumori benigni retto e canale anale
2119	Tumori benigni Altre e non specificate sedi dell'apparato digerente
2303	Carcinomi in situ del colon
2304	Carcinomi in situ del retto
2309	Altri e non specificati organi digerenti
2355	Tumori di comportamento incerto di altri e non specificati organi digerenti
2352	Tumori di comportamento incerto stomaco, intestino e retto
V1005	Anamnesi personale di tumore maligno dell'intestino crasso
V1006	Anamnesi personale di tumore maligno di retto, giunzione rettosigmoidea e ano
CODICE DRG	DESCRIZIONE
146	Resezione rettale, con cc
147	Resezione rettale, senza cc
148	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue, con cc
149	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue, senza cc
172	Neoplasie maligne dell'apparato digerente, con cc
173	Neoplasie maligne dell'apparato digerente, senza cc

Tabella 1. Codici utilizzabili per identificare ricoveri con possibile diagnosi di carcinoma colorettale.

2. incrocio di questo elenco con gli archivi delle SDO, estraendo i ricoveri sospetti per CCR avvenuti successivamente agli episodi di screening;

3. conferma della diagnosi: questa attività va svolta consultando diverse fonti di informazioni possibili, principalmente gli archivi di anatomia patologica e le cartelle cliniche.

Se l'archivio di screening non consente di identificare i soggetti con episodio di screening negativo e completo, è possibile estrarre l'elenco di tutti gli screenati; una volta estratti i ricoveri sospetti per CCR, si escludono i casi già noti di CCR diagnosticati allo screening e quelli con episodio di screening incompleto.

Il limite principale connesso all'utilizzo esclusivo delle SDO come fonte per l'identificazione dei CI è la possibile perdita di casi. Infatti, forme iniziali di CCR possono essere trattate esclusivamente tramite asportazione endoscopica in regime ambulatoriale, senza che abbia luogo alcun ricovero. Questa evenienza tuttavia sembra piuttosto remota, in quanto la distribuzione per stadio alla diagnosi delle casistiche di CI descritte in letteratura mostra quote di casi in stadio I molto limitate.

La possibile perdita di casi registrati è stata stimata dal Registro Tumori del Veneto, valutando quale sarebbe stato il numero di CCR se fossero state utilizzate le SDO come unica fonte di dati.¹⁸ Su 1.405 CCR registrati nel biennio 2002-03, se ne sarebbero persi 19, pari all'1,4%. Una quota accettabile, che non inficia le stime di sensibilità dei programmi ed è largamente superata dai vantaggi legati all'uso delle SDO. La proporzione di cancri diagnosticati in fase precoce potrebbe però aumentare in relazione a un maggiore ricorso spontaneo alla colonscopia durante l'intervallo, anche per la comparsa di sintomatologia clinica, che ha per lo più caratteri specifici.

Una fonte di informazioni utilizzabile per intercettare i casi persi dalle SDO è rappresentata dai flussi dell'attività ambulatoriale. Le prestazioni di interesse, relative a esami endoscopici con presenza di procedu-

re operative (biopsia, polipectomia) e ai conseguenti esami anatomopatologici, sono individuabili utilizzando i codici riportati in **tabella 2**. Va sottolineato che questa procedura può portare all'estrazione di numeri molto elevati di prestazioni sospette, per la cui verifica è indispensabile un accesso agevole agli archivi dell'Anatomia patologica di riferimento.

E' cruciale definire correttamente la data di incidenza dei casi identificati, per esempio quando la diagnosi è a ridosso della conclusione del secondo anno di follow-up. Riportiamo le regole utilizzate a questo scopo dall'Associazione Italiana Registri Tumori.²⁵ In ordine di priorità decrescente si devono considerare:

- a. data della prima conferma istologica o citologica "certa" della neoplasia; la data deve riferirsi all'accettazione del campione presso il laboratorio di anatomia patologica;
- b. data del ricovero ospedaliero durante il quale viene formulata la prima diagnosi di tumore;
- c. al di fuori di un ricovero ospedaliero: data del primo esame clinico o strumentale in cui viene formulata la diagnosi di tumore;
- d. altre date rispetto alle indicazioni a, b, c.

CODICE PRESTAZIONE	DESCRIZIONE
4514	Biopsia [endoscopica] dell'intestino tenue
4523	Colonscopia con endoscopio flessibile
4523.1	Colonscopia – ileoscopia retrograda
4524	Sigmoidoscopia con endoscopio flessibile
4525	Biopsia [endoscopica] dell'intestino crasso
4542	Polipectomia endoscopica dell'intestino crasso
4543.1	Asportazione o demolizione locale di lesione o tessuto del crasso per via endoscopica
4824	Biopsia [endoscopica] del retto
9141.3	Esame istocitopatologico apparato digerente: biopsia endoscopica (sede unica)
9141.4	Esame istocitopatologico apparato digerente: biopsia endoscopica (sedi multiple)

Tabella 2. Codici utilizzabili per identificare prestazioni ambulatoriali con possibile diagnosi di carcinoma coloretale.

In pratica

Per rilevare i CI puoi utilizzare le SDO:

- produci un elenco degli screenati con episodio di screening negativo e completo, comprensivo della data dell'episodio di screening;
- incrocio con gli archivi delle SDO e produci un elenco dei ricoveri sospetti per CCR (secondo i codici della tabella 1);
- se l'archivio di screening non consente di identificare i soggetti con episodio di screening negativo e completo, estrai direttamente tutti gli screenati; provvederai successivamente a escludere i tumori diagnosticati allo screening e quelli con episodio di screening incompleto.

Per recuperare gli eventuali casi persi dalle SDO puoi usare i flussi dell'attività ambulatoriale, selezionando quelli sospetti per CCR (secondo i codici della tabella 2) e consultando gli archivi della AP per verificare la diagnosi.

Metodi per la stima della sensibilità

I CI insorti dopo un episodio di screening negativo possono essere considerati falsi negativi e come tali sono utilizzati per il calcolo della sensibilità. Tra le diverse definizioni di sensibilità che sono state proposte, faremo riferimento alla sensibilità del programma di screening, che misura la capacità diagnostica combinata del test di screening e degli approfondimenti di secondo livello, e alla sensibilità del test di screening.^a

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.

Il **secondo metodo**, raccomandato dalle Linee guida europee per lo screening colorettole,²² si basa sul calcolo dell'incidenza proporzionale e non risente delle distorsioni sopracitate.²⁷ Questo metodo misura la sensibilità dello screening in termini di riduzione dell'insorgenza di tumori durante l'intervallo di screening nella popolazione screenata. L'incidenza di tumori rilevata nell'intervallo viene confrontata con l'incidenza che si sarebbe attesa in assenza dell'episodio di screening, che corrisponde all'incidenza di base osservata nella popolazione. Il rapporto tra l'incidenza osservata e quella attesa è chiamato incidenza proporzionale.^c Quanto più i casi osservati si avvicinano a quelli attesi, tanto più l'incidenza proporzionale sarà elevata (fino all'unità) e quindi tanto inferiore sarà stato l'effetto dello screening, in altre parole la sua sensibilità. Viceversa, con un ipotetico screening con una sensibilità del 100% non si osserverebbe alcun CI e quindi l'incidenza proporzionale risulterebbe azzerata.

L'incidenza proporzionale di solito è misurata sia complessivamente sia separatamente per ciascun anno dell'intervallo. Per i programmi RS essa va valutata per ciascun biennio del periodo di osservazione fino al decimo anno dall'episodio di screening. E' poi opportuno che tutti gli indicatori sui casi intervallo siano stratificati o aggiustati per sesso ed età e, per i programmi che utilizzano il SOE, distinti tra primo episodio di screening e successivi. Anche l'incidenza proporzionale presenta dei limiti, soprattutto per la possibile difficoltà di stimare l'incidenza di base in assenza di screening.

^a In realtà, secondo la definizione proposta da Hakama,²⁸ per sensibilità di programma si intende la proporzione di tutti i tumori insorti in una popolazione che sono diagnosticati grazie allo screening. Si tratta di una misura di impatto dei programmi di screening che esula da questo Manuale. Hakama chiama *episode sensitivity* la sensibilità che qui definiamo "di programma".

^b Esempio: un programma diagnostica 300 casi di tumore e nei due anni successivi insorgono 80 CI. Sensibilità: $300/(300 + 80) = 79\%$. Interpretazione: lo screening ha identificato il 79% dei casi presenti al momento dell'esame.

^c Esempio: se in un programma insorgono 30 CI nel primo anno dopo l'episodio di screening e 50 CI nel secondo anno, e ci si attendevano nella popolazione screenata 100 casi incidenti il primo anno e 100 il secondo, l'incidenza proporzionale è $(30 + 50) / (100 + 100) = 0,4$. Interpretazione: lo screening non ha anticipato la diagnosi del 40% dei tumori che sarebbero insorti in sua assenza, cioè ha avuto una sensibilità del 60% (1-0,4 oppure 100%-40%).

In pratica

Per stimare la sensibilità usa il **metodo dell'incidenza proporzionale**, che confronta il numero di CI con i CCR che si sarebbero attesi negli screenati in assenza dell'episodio di screening.

Il metodo che mette in rapporto i casi *screen-detected* sulla somma dei casi *screen-detected* più i cancri intervallo è affetto da distorsioni che sovrastimano la sensibilità ed è preferibile non utilizzarlo.

IL METODO DELL'INCIDENZA PROPORZIONALE

Per calcolare l'incidenza proporzionale servono i seguenti dati:

- incidenza di base (in assenza di screening);
- anni-persona di follow-up della coorte di screenati, distinti tra primo e secondo anno di intervallo;
- numero di CI negli screenati, distinti tra primo e secondo anno di intervallo.

Se possibile, questi dati devono essere disponibili per sesso e per fascia d'età, per permettere una stima più precisa dell'incidenza proporzionale e, quindi, della sensibilità.

Stima dell'incidenza di base

L'incidenza di CCR in assenza di screening può essere fornita dal RT locale (ove presente), utilizzando il periodo di tempo immediatamente precedente l'attivazione del programma di screening. E' opportuno valutare l'eventuale presenza di un trend di incidenza nel periodo antecedente lo screening. In presenza di un trend, il RT può fornire una stima dell'incidenza attesa corretta per il trend osservato.

I programmi di screening di aree non coperte da RT possono utilizzare i dati di incidenza di aree limitrofe oppure quelli della macroarea geografica di appartenenza. E' preferibile usare i dati di incidenza specifici per fascia quinquennale di età e sesso.

Per comodità riportiamo i tassi di incidenza complessivi (**tabella 3**, pag. 15) e specifici per età e sesso (**tabella 4**, pag. 15) delle quattro macroaree considerate abitualmente dall'AIRTUM, relativi al periodo 1998-2002, con il trend di incidenza espresso come scostamento su base annuale (APC, *annual percentual change*), calcolato sul periodo 1995-2002.

Per correggere l'incidenza attesa in base al trend bisogna applicare al tasso di incidenza di base l'APC per ciascun anno intercorso tra l'ultimo anno del periodo sul quale è stato prodotto il tasso e (per semplicità) l'anno intermedio del periodo di rilevazione dei CI secondo la formula:

$$\text{tasso di incidenza corretto} = t \times (1 + \text{APC})^n$$

dove: t = tasso di incidenza di base,
APC = annual percentual change
n = numero di anni^a

^a Esempio: un programma ha raccolto i CI del periodo 2007-09 e vuole stimare i CCR attesi utilizzando il tasso di incidenza del periodo 1999-2002 (120 × 100.000) con un APC di +0,9%. Il numero di anni a cui applicare il trend è 6 (dal 2003 al 2008 inclusi), per cui il tasso corretto diventa 120 × (1+0,009)⁶ = 126,63.

MACROAREA	MASCHI		FEMMINE	
	tasso di incidenza	APC	tasso di incidenza	APC
Nord-Ovest	150,9	0,7	99,5	0,5
Nord-Est	156,8	0,6	96,7	0,9*
Centro	160,3	0,3	99,9	-0,4
Sud-Isole	101,0	1,7	73,0	3,2*

* statisticamente significativo

Tabella 3. Tassi di incidenza (x 100.000) e annual percentual change (APC) (periodo 1996-2002) in soggetti di età compresa tra 50 e 69 anni, per sesso e per macroarea. Fonte: AIRTUM, 1998-2002.

ETÀ (ANNI)	NORD OVEST		NORD EST	
	maschi	femmine	maschi	femmine
50-54	63,9	51,0	68,4	52,1
55-59	115,1	83,6	119,2	86,8
60-64	178,0	107,0	186,5	107,9
65-69	265,9	158,9	285,3	147,0
70-71	345,6	186,7	372,0	183,8
ETÀ (ANNI)	CENTRO		SUD ISOLE	
	maschi	femmine	maschi	femmine
50-54	71,7	54,0	49,3	40,1
55-59	120,9	74,7	69,3	53,9
60-64	194,6	112,4	120,0	86,6
65-69	277,9	165,7	188,0	118,2
70-71	351,0	209,8	235,6	143,0

Tabella 4. Tassi di incidenza (x 100.000) specifici per età e sesso, per macroarea. Fonte: AIRTUM, 1998-2002.

In pratica

Puoi stimare l'incidenza di base utilizzando i tassi di incidenza del Registro Tumori locale oppure quelli della tua macroarea geografica.

Fai riferimento ai tassi di incidenza del periodo immediatamente antecedente l'attivazione del programma di screening.

Se era stato rilevato un trend, devi tenerne conto per stimare i tassi del periodo di comparsa dei CI.

Follow-up della coorte di screenati

Per calcolare l'incidenza proporzionale è indispensabile identificare la coorte degli screenati con episodio di screening negativo e completo e quantificare gli anni persona di follow-up di tale coorte. Dagli archivi di screening va pertanto prodotto un elenco dei soggetti con un episodio di screening negativo (sia con test di primo livello negativo sia con approfondimento con esito non tumorale) e completo, con

la relativa data del test di screening. Ciascuna persona dell'elenco degli screenati contribuisce agli anni persona di follow-up a partire dalla data di ciascun test di screening (ve ne possono essere più d'uno nel periodo di rilevazione) fino a una delle seguenti evenienze:

1. diagnosi di CCR;
2. decesso;
3. emigrazione;
4. fine del periodo di follow-up dello studio;
5. compimento del 730° giorno di intervallo (pari a due anni);
6. successivo episodio di screening (se antecedente a 730 giorni), da cui riparte il conteggio di un nuovo biennio di follow-up.

La frequenza dei primi tre eventi è quasi trascurabile, per cui è ragionevole limitarsi a rilevare gli ultimi tre. Ai fini del calcolo dell'incidenza proporzionale, è di interesse distinguere il primo anno di intervallo dal secondo. Pertanto, per ogni soggetto i primi 365 giorni di follow-up vanno attribuiti al primo anno, quelli successivi, comunque non oltre il 730° giorno, al secondo.

Non va dimenticato un ulteriore aspetto. Durante l'intervallo di screening l'insorgenza dei CI non è costante, ma aumenta progressivamente con il passare del tempo dopo l'episodio di screening. Quindi, per semplificare, un anno-persona composto dalla somma di un mese di follow-up di 12 soggetti non è sovrapponibile a quello dato da 12 mesi di follow-up di un unico individuo: nel primo caso il rischio di malattia è molto inferiore. Per questo motivo vanno esclusi dal follow-up i periodi inferiori a 365 giorni per il primo anno e a ulteriori 365 giorni per il secondo.³ Gli anni-persona complessivi per anno di intervallo si ottengono sommando il follow-up di ciascuno degli screenati. E' opportuno identificare coorti distinte per sesso e per fascia quinquennale d'età e, per i programmi che utilizzano il SOE, distinguere tra primo episodio di screening e successivi. Infatti, la popolazione degli screenati non è mai distribuita omogeneamente tra i due sessi, con una prevalenza maggiore delle femmine rispetto ai maschi e, generalmente, delle fasce intermedie di età (tra i 55 e i 64 anni).²⁹ Si dovrebbe arrivare a produrre una tabella come la seguente:

ETÀ (ANNI)	PRIMO ANNO DI INTERVALLO		SECONDO ANNO DI INTERVALLO	
	maschi	femmine	maschi	femmine
50-54	33.100	35.858	32.402	35.160
55-59	35.684	38.658	34.987	37.961
60-64	32.896	35.638	32.198	34.940
65-69	26.849	29.086	26.152	28.389

Tabella 5. Anni-persona di follow-up.

Per i soggetti con test di primo livello positivo e approfondimento con esito non tumorale, va utilizzato il tempo di follow-up relativo all'indicazione specifica posta per il controllo anticipato o la sorveglianza post-polipectomia (per esempio, 3 anni per adenomi a rischio intermedio, 5 anni per adenomi a basso rischio ecc.²²). Prima di procedere alla stima dei CCR attesi, nel paragrafo seguente si discute come affrontare un ulteriore aspetto.

³ Un soggetto con un follow-up di 400 giorni contribuirà pertanto a un anno-persona per il primo anno di intervallo, mentre non andranno utilizzati i suoi ulteriori 35 giorni per il secondo anno.

In pratica

Per determinare la coorte di screenati sottoposta a follow-up, produci un elenco degli screenati con episodio di screening negativo e completo, comprensivo della data dell'episodio di screening.

Ciascuna persona contribuisce agli anni-persona di follow-up fino a una delle seguenti evenienze:

- diagnosi di CCR, decesso, emigrazione (poco frequenti);
- fine del periodo di follow-up dello studio;
- compimento del 730° giorno di intervallo;
- successivo episodio di screening (se antecedente a 730 giorni).

Escludi dal conteggio i periodi inferiori a 365 giorni per il primo anno e a ulteriori 365 giorni per il secondo. Assegna i primi 365 giorni di follow-up di ciascun soggetto al primo anno di intervallo, quelli successivi, fino al 730° giorno, al secondo.

Correzione della coorte di screenati per l'invecchiamento durante l'intervallo di screening

Durante l'intervallo di screening gli screenati invecchiano. Per quanto banale, questo fatto va preso in considerazione prima di calcolare i casi attesi utilizzando l'incidenza di base, pena una sottostima della sensibilità dello screening.

Se sono disponibili file record individuali comprendenti la data di nascita degli screenati, la correzione della coorte degli screenati per l'invecchiamento può avvenire in maniera puntuale, attribuendo cioè ciascun individuo alla classe quinquennale di appartenenza per ciascuno dei due anni di intervallo. Altrimenti, la correzione può essere effettuata in questo modo. Generalmente si usa suddividere gli screenati in classi quinquennali d'età. All'interno di ciascuna classe, nel primo anno di intervallo i soggetti dell'ultimo anno di età (per esempio i 54enni nella fascia 50-54) progressivamente compiono gli anni e quindi dovrebbero passare nella classe successiva. Per motivi di praticità, è ragionevole assumere che questi soggetti contribuiscano con metà del loro tempo di follow-up alla classe di origine e con metà a quella di nuova afferenza. Tutti gli altri soggetti (i 50-53enni), pur invecchiando rimangono all'interno della stessa classe quinquennale.

Nel secondo anno di intervallo tutti gli screenati invecchiano di un ulteriore anno, per cui passano nella classe quinquennale successiva i rimanenti 54enni e metà dei 53enni.

Ora, assumendo che la distribuzione per età degli screenati all'interno di ciascuna classe quinquennale sia omogenea (quindi che i 54enni siano 1/5 dei 50-54enni), nel primo anno di intervallo vanno spostati nella classe successiva metà degli screenati dell'ultimo anno di età di ciascuna classe (metà di 1/5, cioè 1/10, vedi **tabella 6**, pag. 18).

Nel secondo anno di intervallo passano alla classe successiva l'altra metà degli screenati dell'ultimo anno di età e metà di quelli del penultimo (per esempio i rimanenti 54enni e metà dei 53enni, pari a $1/10 + 1/10 = 1/5$). La composizione degli anni-persona diventa quindi quella esemplificata in **tabella 7** (pag. 18). Nell'esempio riportato, si ottengono complessivamente 710 casi attesi rispetto ai 654 calcolati in assenza della correzione per l'invecchiamento. A fronte dei 151 CI rilevati in quella casistica, la sensibilità biennale corretta sale da 76,9% a 78,7%.

PRIMO ANNO DI INTERVALLO						
età	screenati	restano (9/10)	passano (1/10)	anni-persona follow-up corretti	incidenza (x 100.000)	casi attesi (anni-persona x incidenza)
50-54	68.958	62.062	6.896	62.062	59,5	36,9
55-59	74.342	66.908	7.434	66.908 + 6.896	98,7	72,8
60-64	68.534	61.681	6.853	61.681 + 7.434	144,8	100,1
65-69	55.935	50.342	5.594	50.342 + 6.853	203,1	116,2
70-71				5.594	270,9	15,2

Tabella 6. Correzione della coorte di screenati nel primo anno di intervallo.

SECONDO ANNO DI INTERVALLO						
età	screenati	restano (7/10)	passano (1/10+1/5)	anni-persona follow-up corretti	incidenza (x 100.000)	casi attesi (anni-persona x incidenza)
50-54	68.958	48.271	20.687	48.271	59,5	28,7
55-59	74.342	52.039	22.303	52.039 + 20.687	98,7	71,8
60-64	68.534	47.974	20.560	47.974 + 22.303	144,8	101,8
65-69	55.935	39.155	16781	39.155 + 20.560	203,1	121,3
70-71				16.781	270,9	45,5

Tabella 7. Correzione della coorte di screenati nel secondo anno di intervallo.

In pratica

Per correggere la coorte di screenati per l'invecchiamento, puoi utilizzare la distribuzione nelle classi quinquennali e modificarla in questo modo:

- primo anno di follow-up: sposta 1/10 di ciascuna classe d'età nella successiva;
- secondo anno di follow-up: sposta 3/10 di ciascuna classe d'età nella successiva.

Stima dei CCR attesi

Poiché l'incidenza di base è molto diversa tra i due sessi e tra le età a cui si rivolgono i programmi, il calcolo dei CCR attesi in assenza di screening va effettuato per ciascun sottogruppo di screenati, sommando quindi le stime ottenute. Peraltro, questo permette anche di valutare la sensibilità specifica per età e sesso.

Il calcolo va inoltre effettuato distintamente per il primo e per il secondo anno di intervallo e, per i programmi che utilizzano il SOF, tra primo episodio di screening e successivi.

Il numero atteso di CCR si calcola applicando agli anni-persona di follow-up degli screenati il tasso di incidenza di base (corretto per eventuale trend). La formula è la seguente:

$$CCR_{attesi} = \frac{\text{tasso di incidenza} \times \text{anni persona di follow-up}}{100.000}$$

Si dovrebbe arrivare a produrre una **tabella** come la numero **8**, che per semplicità non distingue tra maschi e femmine né tra primo episodio di screening e successivi.

ETÀ (ANNI)	TASSO DI INCIDENZA* x 100.000	PRIMO ANNO DI INTERVALLO		SECONDO ANNO DI INTERVALLO	
		anni-persona di follow-up	n. CCR attesi	anni-persona di follow-up	n. CCR attesi
50-54	59,5	62.062	36,9	48.271	28,7
55-59	98,7	73.804	72,8	72.726	71,8
60-64	144,8	69.115	100,1	70.277	101,8
65-69	203,1	57.195	116,2	59.715	121,3
70-71	270,9	5.594	15,2	16.781	45,5

* i tassi, utilizzati a titolo esemplificativo, sono quelli del Registro Tumori del Veneto relativi al periodo 1999-2002.

Tabella 8. Calcolo dei CCR attesi per anno di intervallo e fascia d'età.

ATTENZIONE! Il numero totale dei CCR attesi non va calcolato moltiplicando il tasso di incidenza dei 50-69enni per il totale degli anni-persona, ma lo si ottiene sommando i CCR attesi specifici per età e sesso.

In pratica

I CCR attesi si calcolano moltiplicando, per ciascuna classe d'età e per sesso, il numero degli anni-persona di follow-up per il tasso di incidenza osservato in assenza di screening.

Il numero complessivo di CCR si ottiene sommando i casi specifici per età e sesso.

Questa operazione va eseguita separatamente per il primo e per il secondo anno di intervallo.

Calcolo dell'incidenza proporzionale

Per calcolare l'incidenza proporzionale si mette in rapporto il numero di CI osservati con i CCR attesi. La formula è la seguente:

$$\text{incidenza proporzionale} = \frac{\text{CI osservati}}{\text{CCR attesi}}$$

Il calcolo va effettuato distintamente per ciascun anno di intervallo. E' di interesse calcolare anche l'incidenza proporzionale specifica per età e sesso e, per i programmi che utilizzano il SOF, per episodio di screening (primo vs successivi).

La **tabella 9** (pag. 20) esemplifica quanto descritto nei capitoli precedenti.

ETÀ (ANNI)	TASSO INCIDENZA (x 100.000)	PRIMO ANNO DI INTERVALLO				SECONDO ANNO DI INTERVALLO			
		anni-persona di follow-up	n. CCR attesi	n. CCR osservati	incidenza proporz.	anni-persona di follow-up	n. CCR attesi	n. CCR osservati	incidenza proporz.
50-54	59,5	62.062	36,9	12	32,5	48.271	28,7	11	38,3
55-59	98,7	73.804	72,8	10	13,7	72.726	71,8	21	29,2
60-64	144,8	69.115	100,1	10	10,0	70.277	101,8	20	19,6
65-69	203,1	57.195	116,2	16	13,8	59.715	121,3	36	29,7
70-71	270,9	5.594	15,2	2	13,2	16.781	45,5	13	28,6
Totale	-	-	341,2	50	14,7	-	369,0	101	27,4

Tabella 9. Calcolo dell'incidenza proporzionale per anno di intervallo.

In pratica

L'incidenza proporzionale si calcola dividendo il numero di CI osservati per i corrispondenti CCR attesi.

Il calcolo va effettuato complessivamente e per ciascun anno di intervallo.

E' interessante calcolare anche l'incidenza proporzionale specifica per età e sesso e, per i programmi che utilizzano il SOF, per episodio di screening (primo vs successivi).

STIMA DELLA SENSIBILITÀ

Una volta calcolate le incidenze proporzionali complessive per anno di intervallo, è possibile stimare la sensibilità del programma come il complemento a uno del rapporto tra il totale dei CI osservati e il totale dei CCR attesi. Si può utilizzare questa formula:

$$sensibilità = \left[1 - \frac{(CI\ osservati_{1^\circ\ anno} + CI\ osservati_{2^\circ\ anno})}{(CCR\ attesi_{1^\circ\ anno} + CCR\ attesi_{2^\circ\ anno})} \right] \times 100$$

Quindi, riprendendo l'esempio utilizzato nei capitoli precedenti:

	PRIMO ANNO DI INTERVALLO		SECONDO ANNO DI INTERVALLO	
	n. CCR attesi	n. CCR osservati	n. CCR attesi	n. CCR osservati
Totale	341,2	50	369,0	101

a sensibilità risulta:

$$\begin{aligned} &= [1 - (50 + 101) / (341,2 + 369,0)] \times 100 \\ &= [1 - (151 / 710,2)] \times 100 \\ &= [1 - 0,213] \times 100 \\ &= 0,787 \times 100 = 78,7\% \end{aligned}$$

Naturalmente si può calcolare la sensibilità specifica per fascia d'età e sesso e, per i programmi che utilizzano il SOE, per episodio di screening (primo *vs* successivi).

Nel calcolo della sensibilità di programma vanno conteggiati sia i CI con test di screening negativo sia quelli diagnosticati in seguito a una sessione di approfondimento negativa. Invece, per il calcolo della sensibilità del test vanno conteggiati soltanto i CI con test di screening negativo. In entrambi i casi, come suggerito da Hakama, i CCR attesi vanno calcolati utilizzando gli anni-persona di follow-up sia dei soggetti con test di screening negativo sia di quelli positivi con approfondimento negativo.²⁸

ATTENZIONE! Spesso viene proposta per la stima della sensibilità questa formula:

$$\text{sensibilità} = \frac{(\text{incidenza proporzionale}_{1^{\circ} \text{ anno}} + \text{incidenza proporzionale}_{2^{\circ} \text{ anno}})}{200}$$

che in realtà è corretta soltanto se il primo e il secondo anno di intervallo contribuiscono equamente al follow-up complessivo, cioè se il numero di anni-persona di follow-up dei due anni coincidono. Invece, il numero di anni-persona del primo anno è quasi invariabilmente maggiore.

In pratica

La sensibilità è data sottraendo a 1 il rapporto tra tutti i CI osservati e tutti i CCR attesi.

Per calcolare la sensibilità di programma considera tutti i CI osservati, sia quelli con test di screening negativo che quelli con CT negativa.

Per calcolare la sensibilità del test considera solo i CI con test di screening negativo.

CALCOLO DELL'INTERVALLO DI CONFIDENZA

Può essere di interesse calcolare l'intervallo di confidenza della sensibilità, soprattutto ai fini di pubblicazioni scientifiche. Ci si può basare sulla distribuzione normale e sulla distribuzione esatta di Poisson.³⁰

Le formule sono le seguenti:

$$\text{intervallo superiore} = \left\{ 1 - \left[\left(1 - \frac{1}{9 \times CI} - \frac{1,96}{3 \times \sqrt{CI}} \right)^2 \times \frac{CI}{CCR_{attesi}} \right] \right\} \times 100$$

$$\text{intervallo inferiore} = \left\{ 1 - \left[\left(1 - \frac{1}{9 \times (CI + 1)} + \frac{1,96}{3 \times \sqrt{CI + 1}} \right)^2 \times \frac{CI + 1}{CCR_{attesi}} \right] \right\} \times 100$$

dove: CI è il numero di CI osservati

CCR è il numero di CCR attesi.

CORREZIONE PER BIAS DI SELEZIONE

Alcuni studi hanno riportato che l'adesione della popolazione all'invito di screening è selettiva, con livelli di partecipazione generalmente più elevati da parte delle fasce di popolazione caratterizzate da una maggiore attenzione alla propria salute. Questo atteggiamento è correlato non solo a un'attenzione maggiore alla presenza di sintomi e segni di possibili patologie e al ricorso più precoce a esami diagnostici, ma anche alla conduzione di stili di vita mediamente più salutari, in termini per esempio di alimentazione, attività fisica, abitudine al fumo.^{31,32}

Pertanto è possibile che la popolazione degli screenati sia a minor rischio di tumore del colon retto rispetto alla media generale. Per questo motivo non sarebbe del tutto corretto utilizzare i tassi di incidenza di base della popolazione generale per la stima dei casi incidenti attesi negli screenati. Essendo gli screenati soggetti a tassi di incidenza inferiori, la stima dei casi attesi ne risulterebbe sovrastimata, con una conseguente sovrastima della sensibilità (bias di selezione).

Alcuni autori hanno suggerito dei metodi per la correzione del bias di selezione.

Il metodo di Hakama si basa sull'introduzione nella formula del calcolo dell'incidenza proporzionale di un fattore di correzione legato all'incidenza specifica osservata nei non aderenti allo screening.²⁸ Questo dato può essere rilevato soltanto nelle aree coperte da Registri Tumori. I programmi sprovvisti di RT possono utilizzare i tassi rilevati in aree contigue con livelli di adesione simili.

Si può procedere in questo modo: incrociando gli archivi dell'anagrafe sanitaria con quelli di screening, si identificano i soggetti che non sono stati invitati e/o non hanno aderito allo screening; per i non invitati va verificato che fossero residenti alla data di inizio del periodo di rilevazione dei CI. Questa coorte di persone va incrociata con l'archivio del RT. Innanzitutto vanno esclusi i casi prevalenti di CCR, quindi vanno conteggiati i casi di CCR emersi, con i quali calcolare il tasso specifico di incidenza.

La stima della sensibilità del programma di screening va quindi corretta secondo questa formula:

$$\text{sensibilità} = \left\{ 1 - \frac{(a \times I_{\text{screen}})}{[I_{\text{base}} - ((I - a) \times I_{\text{non-screen}})]} \right\} \times 100$$

dove: a è il tasso di adesione allo screening

I_{base} è il tasso di incidenza di base in assenza di screening

I_{screen} è il tasso di incidenza di CI negli screenati

$I_{\text{non-screen}}$ è il tasso di incidenza di CCR nei non aderenti

Riprendendo l'esempio dei capitoli precedenti, dati i seguenti valori:

adesione allo screening (a) = 0,67

incidenza di base (I_{base}) = 121,4

incidenza di CI negli screenati (I_{screen}) = 28,2

incidenza di CCR nei non aderenti ($I_{\text{non-screen}}$) = 139,7

la sensibilità corretta risulta:

$$\begin{aligned}
 &= \{1 - (0,67 \times 28,2) / [121,4 - (1 - 0,67) \times 139,7]\} \times 100 \\
 &= \{1 - 18,9 / [121,4 - 0,33 \times 139,7]\} \times 100 \\
 &= \{1 - 18,9 / [121,4 - 46,1]\} \times 100 \\
 &= \{1 - 18,9 / 75,3\} \times 100 \\
 &= \{1 - 0,251\} \times 100 \\
 &= 0,749 \times 100 = 74,9\%
 \end{aligned}$$

Anche se completamente automatizzabile, questo procedimento può essere complicato. Nell'esperienza del Veneto¹⁸ la correzione per bias di selezione ha portato a una riduzione di circa il 3% sia della sensibilità di programma (74,9 rispetto a 78%) sia di quella del test (79,3% rispetto a 82,1%).

In pratica

Per correggere il bias di selezione:

- è indispensabile un Registro Tumori locale o contiguo;
- produci un elenco dei non-screenati, incrociando l'anagrafe sanitaria con l'archivio di screening;
- incrocia questo elenco con l'archivio del RT per identificare i casi diagnosticati nel periodo di interesse;
- calcola gli anni persona della coorte di non-screenati;
- calcola l'incidenza nei non-screenati con questa formula: numero di CCR / anni-persona x 100.000;
- correggi la stima della sensibilità con la formula:

$$\text{sensibilità} = \left\{ 1 - \frac{(a \times I_{\text{screen}})}{[I_{\text{base}} - ((I - a) \times I_{\text{no-screen}})]} \right\} \times 100$$

STANDARD DI RIFERIMENTO

Attualmente non sono disponibili standard di riferimento per l'incidenza proporzionale e per la sensibilità. Per la costruzione di standard è indispensabile avere a disposizione la più ampia possibile casistica di esperienze di stime della sensibilità. In tal senso è quanto mai opportuno che i programmi che sono attivi da almeno quattro o cinque anni si organizzino per stimare la propria sensibilità. Nel frattempo, possono essere utili valori di riferimento con cui confrontare i propri dati.

Le Linee guida europee per lo screening mammografico hanno fissato gli standard di riferimento per l'incidenza proporzionale a <30% per il primo anno dopo l'episodio di screening e <50% per il secondo.²⁶ Le prime esperienze di stima della sensibilità realizzate in Italia danno valori tendenzialmente migliori (tabella 10, pag 24). Si propone pertanto di utilizzare come riferimenti per l'incidenza proporzionale i seguenti valori: <20% al primo anno, <40% al secondo.

Anche per i programmi RS mancano al momento standard di riferimento derivati da studi sperimentali o da programmi di popolazione. Le indicazioni disponibili derivano in gran parte da studi caso-controllo che mostrano una riduzione del 74% dell'incidenza di cancro nei tratti esaminati con stru-

PROGRAMMA	INCIDENZA PROPORZIONALE		SENSIBILITÀ	INTERVALLO DI CONFIDENZA 95%
	primo anno	secondo anno		
Firenze 1992-97 Test RPHA ⁹	11,5	23,9	82,4	67 - 92
Firenze 2000-02 Test al latex ¹⁷	19,3	40,8	71,5	55,0 - 83,1
Veneto ¹⁸				
Alto Vicentino	14,2	38,5	75,8	63,7 - 84,7
Bussolengo	15,5	29,5	79,0	67,5 - 87,2
Dolo	15,0	26,2	80,0	71,2 - 86,6
Feltre	23,3	45,4	67,0	45,5 - 81,5
Pieve di Soligo	14,0	28,4	79,6	72,1 - 85,5
Reggio Emilia ¹⁶	16,8	43,0	70,9	61,5 - 78,5

Tabella 10. Incidenza proporzionale e sensibilità di alcuni programmi SOF italiani.

mento endoscopico rigido a 10 anni di follow-up nei soggetti con endoscopia negativa rispetto ai controlli.³³ Sebbene finora non sia stata pubblicata un'analisi relativa all'incidenza di cancro nei soggetti screenati con esami negativi nel trial inglese, i risultati del follow-up a 11 anni^{34,48} mostrano valori di incidenza di CCR in questi soggetti ridotti del 60% rispetto all'atteso (dell'80% per il tratto distale, fino alla flessura splenica). I dati preliminari del follow-up dello studio italiano di confronto tra RS e SOF mostrano una incidenza proporzionale di CCR del 27% a 6 anni di follow-up nei soggetti con RS negativa.³⁵ Si propone pertanto di utilizzare come riferimento per l'incidenza proporzionale (considerando l'incidenza complessiva relativa a tutto il colon-retto), per un periodo fino a 10 anni da una endoscopia negativa, il seguente valore: <40%.

Successive analisi degli studi in corso permetteranno di ridefinire in modo più preciso questo standard, in relazione sia alla durata del follow-up (vi sono indicazioni di valori più elevati nei primi anni dopo l'endoscopia, che poi tendono ad abbassarsi su livelli che si mantengono stabili fino a 10 anni), sia alla sede delle lesioni (la riduzione di incidenza è molto più forte per i tumori rettali - oltre l'80% - rispetto a quelli in altre sedi, ma mancano stime che permettano di ottenere valori di riferimento separati per il tratto distale e per quello prossimale).

In pratica

Al momento non ci sono standard di riferimento. Può essere utile fare riferimento ai seguenti valori di incidenza proporzionale.

Per i **programmi SOF**:

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

Per i **programmi RS**:

- <40% fino a 10 anni di intervallo.

Interpretazione dei risultati

Le diverse sensibilità osservate costituiscono un importante elemento di valutazione di molti aspetti dei programmi di screening.

Valori di **sensibilità del test** inferiori all'atteso sono da ricondursi esclusivamente al primo livello dello screening.

Per quanto riguarda i **programmi che utilizzano il SOF**, le cause possibili sono molte e vanno esaminate ed eventualmente corrette:

- tipo di test utilizzato;
- accuratezza della taratura degli apparecchi;
- soglia di positività utilizzata (generalmente 100 ng/ml);
- gestione dei campioni: esposizione a temperature elevate, tempo di latenza dal prelievo alla lettura del test ecc.

Non va esclusa la possibilità di errori di trasmissione e registrazione dei risultati dei test.

Nei soggetti che si sono sottoposti a più episodi di screening, tutti con esito negativo, è plausibile attendersi una riduzione dei CI, con valori maggiori di sensibilità. In caso contrario, si potrebbe ipotizzare che i CI abbiano caratteristiche tali per cui non sono comunque mai diagnosticabili dallo screening: non sanguinano mai, sono a crescita molto veloce, sono piatti, o diverse combinazioni delle precedenti.

Per i **programmi RS** è di particolare interesse la valutazione della sensibilità specifica per sottosede anatomica, sia per il tratto distale (alla flessura splenica) sia per il tratto prossimale del colon, non raggiunto nel corso della sigmoidoscopia.

Valori di sensibilità del test inferiori all'atteso possono essere ricondotti a:

- proporzione di esami RS con preparazione inadeguata o incompleti;
- esperienza degli operatori, sia per il primo livello che per l'approfondimento coloscopico;
- soglia di positività utilizzata.

Per i CI identificati **dopo un esame di approfondimento endoscopico** valgono considerazioni analoghe a quelle fatte per la sigmoidoscopia. E' indispensabile recuperare quanti più dati possibile sulla coloscopia antecedente l'insorgenza del CI che ha portato alla definizione del *clean colon*.

La sensibilità specifica per **anno di insorgenza** è utile per valutare l'adeguatezza dell'intervallo di screening utilizzato. Per il SOF, è rilevante stimare e distinguere l'incidenza di CI nel primo e soprattutto nel secondo anno di intervallo dopo l'episodio di screening negativo. Per i programmi che utilizzano la RS è di interesse analizzare la distribuzione di questi CI nel tempo, rilevandoli fino a 10 anni dall'esame negativo. Il significato sarà diverso tra quelli insorti nel primo periodo (3-5 anni), indicativi di problemi di performance del test, e quelli insorti dopo molti anni, che forniscono indicazioni per valutare la validità della scelta di uno specifico protocollo/intervallo di screening.

Altri elementi da valutare sono la localizzazione del tumore – ci si può attendere una maggiore prevalenza di casi prossimali – e la correlazione con eventuali lesioni non invasive diagnosticate alla coloscopia. In quest'ultimo caso si ricorda che anche i tumori identificati durante un esame di follow-up

post colonscopico vanno conteggiati come CI poiché, a differenza dello screening mammografico, la sessione di approfondimento dovrebbe essere in grado di prevenirli.

Si raccomanda che i CI siano oggetto di **audit strutturato** a cui prendano parte il centro screening, il laboratorio e la gastroenterologia, oltre all'anatomia patologica e alla chirurgia.³⁶

In questa sede vanno confrontati i risultati di sensibilità con altri indicatori, pur indiretti, della capacità diagnostica del programma, quali il tasso di positività del test (per il SOF) e il tasso di identificazione di adenomi (iniziali e avanzati) per la RS, tenendo presenti per questi ultimi l'effetto dell'incidenza di base e della distribuzione per età e sesso degli screenati, oltre al dato relativo alla proporzione di sigmoidoscopie complete.

Va condotta inoltre un'analisi della tipologia dei CI (mucinosi, serrati, su poliposi attenuata ecc.)³⁷ dei pazienti in cui sono insorti (possibili sindromi ereditarie) e una revisione della loro sede di insorgenza (pregresso grosso polipo o pT1 trattato endoscopicamente).

Infine, per gli esami endoscopici l'analisi dei CI rappresenta anche un'occasione di verifica della qualità dell'endoscopia, misurata da indicatori come il tasso di completamento, il tempo impiegato per esaminare la mucosa, il volume di esami per operatore e soprattutto la DR di adenomi che sono stati associati al rischio di CI.³⁸

Il monitoraggio della sensibilità specifica per servizio di endoscopia e per operatore può quindi fornire utili indicazioni per il miglioramento della pratica endoscopica nello screening.

Se la rilevazione dei CI e il calcolo della sensibilità coprono più anni di attività dei programmi di screening, può essere utile confrontare l'andamento della sensibilità nel tempo, per identificare eventuali differenze associabili a cambiamenti dell'organizzazione del primo livello, della strumentazione ecc.

Inoltre è sempre informativo confrontare i propri risultati con quelli di altri programmi, sia di quelli che hanno un'organizzazione simile alla propria sia degli altri.

Altri dati da rilevare

La valutazione della sensibilità dei programmi di screening è indubbiamente l'utilizzo più importante della raccolta dei CI. Tuttavia, con un impiego contenuto di tempo e risorse ulteriori, vale la pena registrare quanti più dati possibile relativi ai CI, che sono una fonte di informazioni estremamente ricca, sia per la valutazione locale dei programmi sia a scopi di ricerca.

EPISODIO DI SCREENING NEGATIVO

Di ciascun CI identificato è importante recuperare alcuni dati relativi all'episodio di screening negativo.

Primo livello dei programmi SOF:

- esito del test e, se disponibile, il risultato quantitativo del test (sia negativo che positivo);
- di quale episodio di screening si tratta (primo, secondo, ...).

Primo livello dei programmi RS:

- sede e caratteristiche delle eventuali lesioni identificate alla sigmoidoscopia;
- qualità della preparazione intestinale;
- distanza raggiunta dallo strumento;
- endoscopista e Servizio di endoscopia dove è stata eseguita la RS negativa.

Colonscopia di approfondimento:

- completezza (colonscopia incompleta, con visualizzazione non ottimale, approfondimento con clisma opaco a doppio contrasto o colonscopia virtuale; presenza di ulteriore esame di completamento);
- esito (negativo/diagnosi di lesione non neoplastica);
- endoscopista e Servizio di endoscopia dove è stata eseguita la CT negativa.

Per la valutazione della sensibilità per endoscopista e Servizio di endoscopia, è opportuno raccogliere anche i dati relativi a possibili indicatori di qualità dell'endoscopia, quali il tasso di completamento, il tempo impiegato per esaminare la mucosa, il volume di esami effettuati e la DR di adenomi.

STADIO ALLA DIAGNOSI

Le Linee guida europee per lo screening mammografico raccomandano di raccogliere lo stadio alla diagnosi dei CI e confrontarlo con quello dei casi *screen-detected* e dei casi insorti nelle non rispondenti.²⁶ Nonostante le Linee guida europee sullo screening colorettrale non riportino questa indicazione, il dato è effettivamente interessante e si consiglia di rilevarlo sistematicamente anche per i CI dello screening colorettrale, in quanto consente di stimare indirettamente l'esistenza di un *length bias* e l'impatto dei CI sull'efficacia dello screening ma, per essere completo, non può prescindere da una fonte di informazione dettagliata, quale un RT locale, purtroppo non sempre disponibile.

Il dato più universale è lo stadio clinico (TNM), in considerazione del fatto che, anche se la grande maggioranza dei CCR sono trattati primariamente in via chirurgica, un certo numero giunge alla chirurgia dopo trattamento preoperatorio radioterapico o chemioterapico, che ovviamente possono alterare lo stadio. Purtroppo lo stadio clinico non è sempre raccolto con precisione e anche la sua definizione si basa su protocolli diagnostici piuttosto variabili. Solo in subordine alla mancanza di un RT o di patologia si può desumere lo stadio patologico (TNM o Dukes) dagli archivi locali di anatomia patologica, con l'informazione relativa a eventuali trattamenti preoperatori.

Un'informazione utile, ancorché approssimata, può essere ricavata da una classificazione dei tumori in avanzati (UICC III o più) *vs* precoci. Per questo è spesso sufficiente il referto istologico (stato dei linfonodi); per i soli casi con linfonodi negativi sarebbe quindi necessario ottenere i referti di due esami di *imaging* (torace e addome superiore).

STAGIONALITÀ

E' stato segnalato che d'estate i tassi di positività al SOF sono inferiori rispetto alle altre stagioni dell'anno.³⁹ Il calore infatti può alterare la struttura dell'emoglobina mettendo a rischio l'affidabilità del SOF quando è eseguito con test immunochimico. Questo potrebbe comportare un incremento dei test falsi negativi effettuati durante i mesi estivi. L'unico dato sui tassi di CI specifici per stagione mostrano che, a fronte di livelli di sensibilità estremamente elevati riportati dai test effettuati in inverno (88,2%), anche quelli eseguiti d'estate si mantengono comunque soddisfacenti (78,5%).⁴⁰

Poiché le escursioni termiche tra le diverse aree italiane sono piuttosto accentuate, può essere opportuno calcolare la sensibilità specifica per stagione dell'anno. A questo scopo, tutti gli screenati vanno suddivisi in base alla stagione in cui hanno effettuato il test e quindi si costruiscono le relative coorti di follow-up specifiche per stagione. Analogamente, ciascun CI dovrà essere attribuito alla stagione in cui è avvenuto l'episodio di screening precedente. Il calcolo dell'incidenza proporzionale e della sensibilità avviene a questo punto come già descritto.

Ovviamente la stima della sensibilità può essere condotta anche su base mensile, tuttavia questo rende più complesse le analisi e, soprattutto, riduce la numerosità degli eventi osservati per ciascun periodo, con il rischio di ottenere risultati compromessi dalla casualità.

LOCALIZZAZIONE ANATOMICA

La rilevazione della localizzazione anatomica dei CI è di particolare interesse per i programmi RS, dai quali ci si attende una sensibilità molto elevata a carico del tratto distale, direttamente esplorabile con l'esame di primo livello. E' importante tuttavia analizzare anche la sensibilità specifica relativa al tratto prossimale, sul quale i programmi RS agiscono attraverso gli approfondimenti eseguiti in seguito alla diagnosi di lesioni distali.

Per i programmi SOF è estremamente importante verificare alcuni dati di letteratura secondo i quali la sensibilità del SOF sarebbe inferiore per le lesioni del tratto prossimale,⁴¹⁻⁴⁵ come pure il possibile limite della colonscopia sulle sezioni destre.⁴⁶

Come già detto per la valutazione dello stadio alla diagnosi, anche in questo caso è indispensabile poter confrontare i dati con i tassi di incidenza specifici per sottosede anatomica, quali soltanto un RT locale può produrre.

CARATTERIZZAZIONE BIOLOGICA

Anche se gli indicatori di aggressività biologica sono numerosi, quelli più comunemente disponibili per il CCR sono probabilmente l'istotipo e soprattutto il grading istologico, rispetto ad altri di più recente introduzione (per esempio il KI67 o la MSI).⁴⁷ Il grading è affetto da limiti nella riproducibilità interlettore, ma nell'ottica di confronti locali, dove sia i casi *screen-detected* sia i CI sono valutati dagli stessi team di anatomopatologi, questo bias dovrebbe essere meno rilevante. In alcuni casi il grading del pezzo operatorio potrebbe essere modificato, per esempio in seguito a trattamenti preoperatori a carico del retto. In queste situazioni l'informazione più attendibile è quella dedotta dalla biopsia, tenendo presente i limiti di rappresentatività che quest'ultima può avere.

Caratterizzazioni più fini, che comportino anche analisi molecolari, possono richiedere studi ad *hoc*.

TIPO DI TRATTAMENTO PRIMARIO

E' opportuno rilevarlo, sia per valutare meglio il significato di indicatori istologici nei casi con trattamento preoperatorio, sia per quantificare eventuali differenze nell'aggressività del trattamento tra casi *screen-detected* e di intervallo, sotto l'ipotesi di uno stadio più avanzato dei secondi.

SOPRAVVIVENZA

E' di interesse confrontare la sopravvivenza dei casi *screen-detected* con quella dei CI.

La sopravvivenza dei casi *screen-detected* è inficiata dal *lead time bias*, cioè risulta maggiorata grazie all'anticipazione diagnostica. Questo bias può essere corretto usando un punto di partenza comune ai casi *screen-detected* e di intervallo, quale per esempio la data del test di screening.

Raccomandazioni

Ogni programma di screening dovrebbe includere tra gli indicatori di performance da definire periodicamente:

- il calcolo dell'incidenza proporzionale di CI e la sensibilità del test e di programma, fornendo l'informazione relativa alle modalità adottate per la definizione sia dei CCR attesi (incidenza di base) sia degli osservati (censimento dei CI); l'identificazione di questi ultimi può essere fatta tramite SDO, utilizzando possibilmente il protocollo proposto in questo Manuale;
- la distribuzione per stadio alla diagnosi dei CI, confrontata con quella dei carcinomi *screen-detected* e dei casi insorti nei non rispondenti.

Va acquisita la documentazione clinica relativa ai CI identificati dopo un esame endoscopico.

Gli endoscopisti del programma di screening dovrebbero partecipare a sessioni multidisciplinari periodiche di revisione e classificazione di tali CI. Inoltre, i programmi dovrebbero prevedere un auditing sistematico per evidenziare le aree di scarsa performance. Queste attività dovrebbero costituire una parte essenziale del controllo periodico di qualità dei programmi.

La raccolta dei dati per rilevare i CI e il calcolo degli indicatori correlati sono complessi, per cui possono essere eseguiti con una periodicità superiore all'anno. Invece, la valutazione dei casi insorti dopo esame endoscopico, che non deve essere necessariamente svolta sulla totalità dei CI, dovrebbe essere un'attività routinaria a cadenza almeno annuale.

Bibliografia

1. I numeri degli screening - <http://www.osservatorio.nazionale screening.it/> Ultimo accesso: 7 febbraio 2011.
2. AIRT Working Group. Italian cancer figures – Report 2006: incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev* 2006;30(1) suppl(2):38-41.
3. Ministero della sanità. Linee guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-1996, relativo all'azione programmatica "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza oncologica. *Gazzetta Ufficiale* 1996;127:25-38.
4. Hewitson P, Glasziou P et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the faecal occult blood test (hemocult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1541-49.
5. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010;59(1):62-68.
6. Hol L, Wilschut JA, van BM et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009;100(7):1103-10.
7. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135(1):82-90.
8. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334(3):155-59.
9. Zappa M, Castiglione G, Paci E et al. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience. *Int J Cancer* 2001;92:151-54.
10. Bouvier V, Launoy G, Herbert C et al. Colorectal cancer after a negative Haemocult II test and program sensitivity after a first round of screening: the experience of the Department of Calvados (France). *Br J Cancer* 1999;81:305-09.
11. Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1467-71.
12. Malila T, Oivanen T, Malminiemi O et al. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design. *BMJ* 2008;337:a2261.
13. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-77.
14. Moss SM, Hardcastle JD, Coleman DA et al. Interval cancers in a randomized controlled trial of screening for colorectal cancer using a faecal occult blood test. *Int J Epidemiol* 1999;28(3):386-90.
15. Church TR, Ederer F, Mandel JS. Faecal occult blood screening in the Minnesota Study: sensitivity of the screening test. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1440-48.
16. Campari C, Sassatelli R, Paterlini L et al. Test and programme sensitivities of screening for colorectal cancer in Reggio Emilia. *Epidemiol Prev* 2011;35(2):118-24.
17. Castiglione G, Visioli CB, Ciatto S et al. Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in the Florence District population-based colorectal cancer screening program. *Br J Cancer* 2007;96:1750-54.
18. Zorzi M, Fedato C, Grazzini G et al. High sensitivity of five colorectal screening programmes with faecal immunochemical test in the Veneto Region, Italy. *Gut* 2011;60:944-49.
19. Cowan WK, Angus B, Gray JC et al. A study of interval breast cancer within the NHS breast screening programme. *J Clin Pathol* 2000;53(2):140-46.
20. Fracheboud J, de Koning HJ, Beemsterboer PM et al. Interval cancers in the Dutch breast cancer screening programme. *Br J Cancer* 1999;81(5):912-17.
21. Morimoto T, Komaki K, Oshimo K et al. The characteristics of interval breast cancer in mass screening. *Tokushima J Exp Med* 1992;39(3-4):109-16.
22. Segnan N, Patnick J, von Karsa L (eds). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Office for official pub-

- lications of the European communities, Luxembourg 2010.
23. Zorzi M, Sassoli de' Bianchi P, Grazzini G, Senore C e Gruppo di lavoro sugli indicatori del GISCoR. Quality indicators for the evaluation of colorectal cancer screening programmes. *Epidemiol Prev* 2007;31(6) suppl 1:6-56.
24. Patnick J, Carrigan C. Audit of breast cancers in women aged 50 to 74. NHSBSP Publication No. 62. Sheffield 2006.
25. AIRT Working Group. Manuale di tecniche di registrazione dei tumori. Inferenze, Milano 2007.
26. Perry NM, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. European commission, Luxembourg 2006.
27. Day NE. Estimating the sensitivity of a screening test. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:364-66.
28. Hakama M, Auvinen A, Day NE et al. Sensitivity in cancer screening. *J Med Screen* 2007;14(4):174-77.
29. Zorzi M, Baracco S, Fedato C et al. Screening for colorectal cancer in Italy: 2008 survey. *Epidemiol Prev* 2010;34(?) suppl 4:53-72.
30. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II - The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Publ. 1987;(82):69.
31. Byrne MM, Davila EP, Zhao W et al. Cancer screening behaviors among smokers and non-smokers. *Cancer Epidemiol* 2010;34:611-17.
32. Senore C, Armaroli P, Silvani M et al. Comparing different strategies for colorectal cancer screening in Italy: predictors of patients' participation. *Am J Gastroenterol* 2010;105(1):188-98.
33. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr et al. A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-57.
34. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9726):1624-33.
35. Senore C, Segnan N, Santarelli A et al. Comparing diagnostic yield and interval cancer rates of different strategies of colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2009;136(5,S1):A-53.
36. Ministero della Salute. L'audit clinico. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1552_allegato.pdf. Ultimo accesso: 27 settembre 2011.
37. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138(6):2088-100.
38. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362(19):1795-803.
39. Grazzini G, Ventura L, Zappa M et al. 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* 2010;59(11):1511-15.
40. Zorzi M, Baracco S, Fedato C. Limited effect of summer warming on the sensitivity of colorectal cancer screening. *Gut* 2010 doi:10.1136/gut.2010.233023.
41. Ciatto S, Martinelli F, Castiglione G et al. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br J Cancer* 2009;96(2):218-21.
42. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N et al. Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location. *Br J Cancer* 2009;100(8):1230-35.
43. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y et al. Sensitivity of immunochemical fecal occult blood test to small colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2259-64.
44. Rozen P, Levi Z, Hazazi R et al. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(4):450-57.
45. Haug U, Kuntz KM, Knudsen AB et al. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. *Br J Cancer* 2011;104(11):1779-85.
46. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM et al. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011;154(1):22-30.
47. Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S et al. Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology* 2006;131(6):1700-705.
48. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian randomized controlled trial-SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1310-22.

ABBONAMENTI 2013 A CIASCUNO IL SUO

	E&P on line + suppl on line	E&P on line + suppl on line + versione cartacea	E&P on line + versione cartacea + supplementi cartacei
PRIVATI ITALIA			
1 anno	70 euro	80 euro	95 euro
2 anni	130 euro	150 euro	180 euro
3 anni	185 euro	210 euro	255 euro
ENTI ITALIA AD ACCESSO UNICO		ENTI ITALIA AD ACCESSO MULTIPLO: ABBONAMENTI DA CONCORDARE CON L'EDITORE	
1 anno	145 euro	155 euro	170 euro
2 anni	270 euro	280 euro	310 euro
3 anni	385 euro	395 euro	440 euro
ENTI ESTERO			
1 anno	165 euro	175 euro	195 euro
2 anni	290 euro	310 euro	350 euro
3 anni	405 euro	425 euro	475 euro
PRIVATI ESTERO			
1 anno	85 euro	95 euro	115 euro
2 anni	160 euro	180 euro	220 euro
3 anni	230 euro	260 euro	320 euro

PROMOZIONI 2013

- **Per giovani epidemiologi:** abbonamento on line a 45 euro per gli under 30.
- **Per generosi epidemiologi già abbonati a E&P:** regala un abbonamento a E&P per il 2013. Costa solo 50 euro per l'edizione on line e 60 euro per avere anche il cartaceo. Ovviamente, l'abbonamento sarà accompagnato da un biglietto che svelerà l'identità del donatore per fare una gran bella figura e nello stesso tempo aiutare E&P.
- **Per epidemiologi "contagiosi":** se ti piace E&P e fai sottoscrivere due nuovi abbonamenti a chi non conosce la rivista o non è più abbonato da almeno due anni, il tuo abbonamento, o il suo rinnovo, sono gratuiti.

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE Modalità di abbonamento per il 2013

data Abbonamento annuo a partire dal primo numero raggiungibile:

Tipo di abbonamento **euro**

Modalità di pagamento:

- Versamento:** a mezzo conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scrl, via Ricciarelli 29, 20148 Milano (allegare la ricevuta di versamento alla richiesta di abbonamento)
- Assegno:** intestato a Inferenze scrl
- Bonifico bancario:** UNIPOL BANCA, piazza Wagner 8, 20145 Milano IBAN IT 53 P 03127 01600 0000 0000 3681 intestato a Inferenze scrl, via Ricciarelli 29, 20148 Milano (allegare la contabile alla richiesta di abbonamento)
- PayPal:** sul sito www.epiprev.it
- Carta di credito:** American Express Carta Si Master Card Eurocard VISA

cognome e nome

azienda

indirizzo

cap località prov.

tel. fax. e-mail

numero scadenza _ / _ / _ firma

cod. CV2 ___ (ultime tre cifre stampate sul retro della carta, per una garanzia di sicurezza in più)

Compilare e inviare a Inferenze - via Ricciarelli 29, 20148 Milano; e-mail abbonamenti@inferenze.it o per fax allo 02 48706089

e&o
Quaderni

euro 7,00