Modelli di rischio

GISCoR22

Carlo Senore

SSD Epidemiologia e screening - CPO

CPO

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

Il sottoscritto Carlo Senore

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

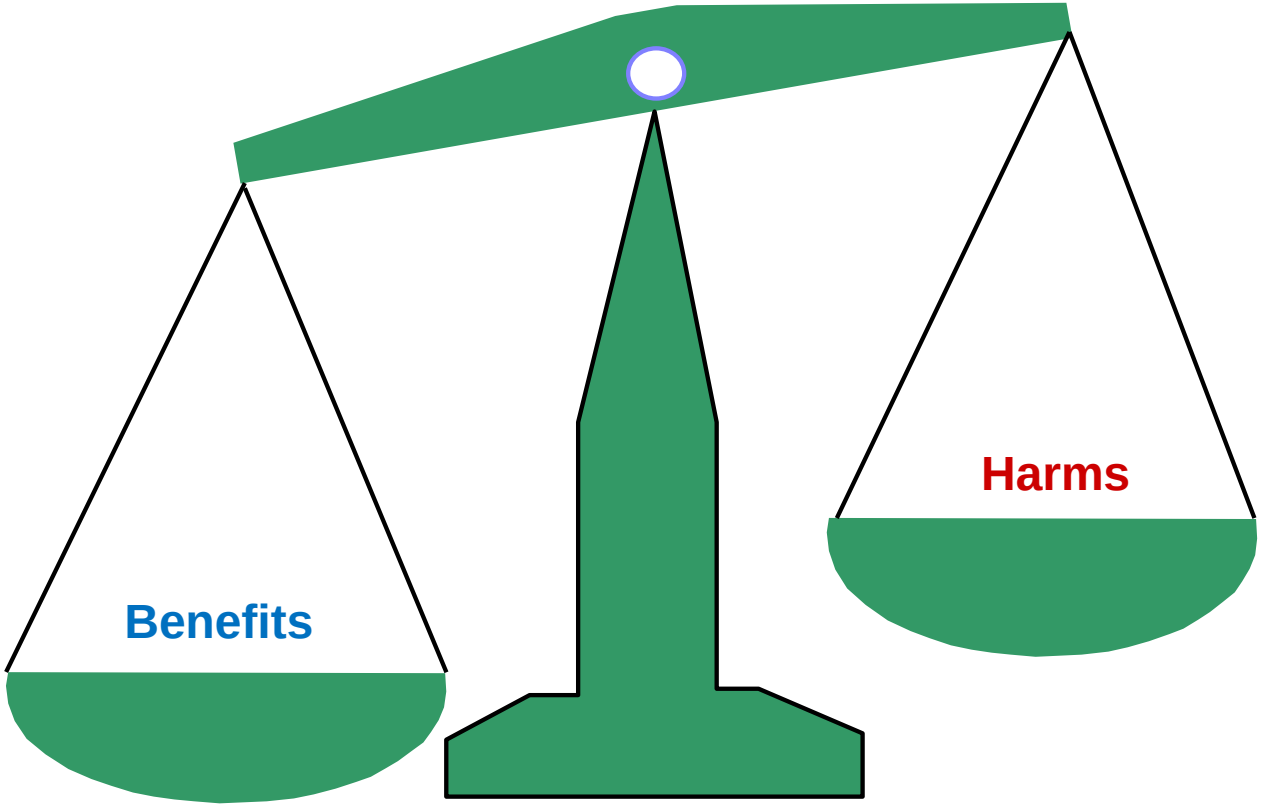
dichiara

X *che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario*

□ *che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:*

- *……*
- *……*
- *……..*

Perchè stratificare per rischio?



Quali approcci?

Stima della probabilità di (sottogruppi di) individui di sviluppare la malattia sulla base di potenziali determinanti genetici (polimorfismi, familiarità) o acquisiti (esposizioni modificabili)

Definizione di livelli di rischio in base alle informazioni derivate dalla storia di screening

Combinazione dei due approcci

Fattori di rischio

Fattori di rischio

Fattori di rischio identificati che possono essere utilizzati per definire livelli di rischio

- Sesso
- Età
- Storia familiare
- Stile di vita (alcool, abitudini alimentari, attività fisica)
- Obesità
- Polimorfismi genetici

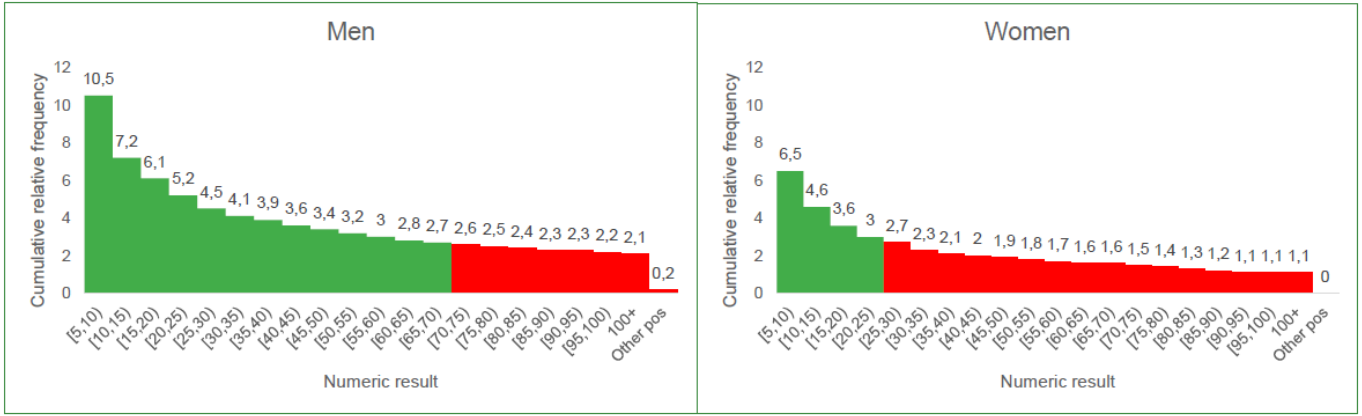
Fattori di rischio - sesso

Programme characteristic	Finland		Sweden		Germany	
	Women	Men	Women	Men	Men	Women
Cut-off for positive Faecal Immunochemical Test	25	70	40	80		
Starting age for screening colonoscopy					50	55

Fattori di rischio - sesso

✓ **Gender-specific cutoffs for test positivity**

- 25 ug/g for women
- 70 ug/g for men



Courtesy : Tytti Sarkeala
Finnish Cancer Registry

Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy

Inge Stegeman,[1,2] Thomas R de Wijkerslooth,[3] Esther M Stoop,[4] Monique E van Leerdam,[4] Evelien Dekker,[3] Marjolein van Ballegooijen,[5] Ernst J Kuipers,[4,6] Paul Fockens,[3] Roderik A Kraaijenhagen,[2] Patrick M Bossuyt[1]

Fattori di rischio associati al rischio di neoplasia avanzata

- Valore Hb FIT
- Età
- Assunzione di calcio
- Familiarità (numero di familiari con CCR)
- Abitudine al fumo

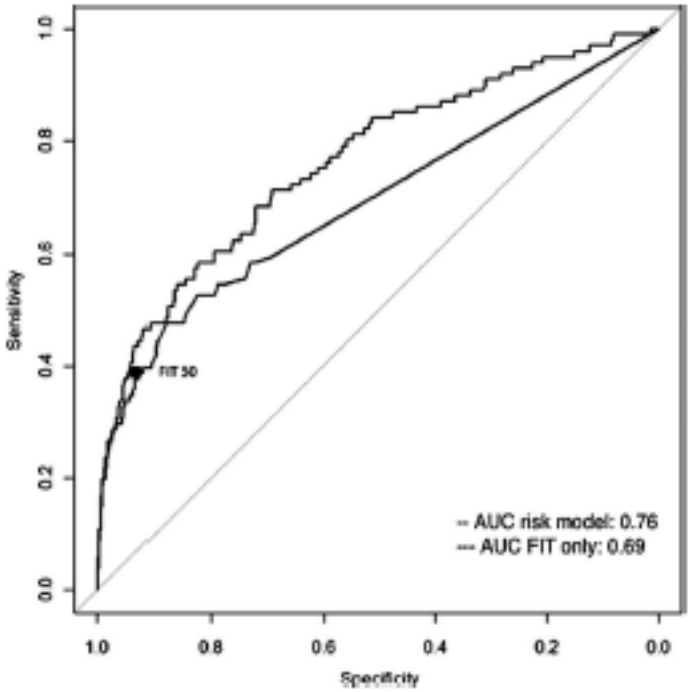


Figure 2 ROC curves.

Polimorfismi genetici

Il numero di singoli polimorfismi associati al rischio di CCR è ormai superiore a 100 e, insieme, queste mutazioni spiegano circa l'11% dei casi di tumore eredo- famliare negli USA .

E' stato suggerito che, con l'individuazione di nuove varianti si potrebbe arrivare al 73%

Huyghe JR, et al.Nat Genet. 2019.

Cost-Effectiveness of Risk-Stratified Colorectal Cancer Screening Based on Polygenic Risk: Current Status and Future Potential

S. K. Naber et al. *JNCI Cancer Spectrum*, 2019, Vol. 4, No. 1

Screening stratificato sul rischio, a parità di benefici attesi, associato ad un aumento di costo pari a **59 $ a persona**

Potrebbe rappresentare un approccio costo-efficace se

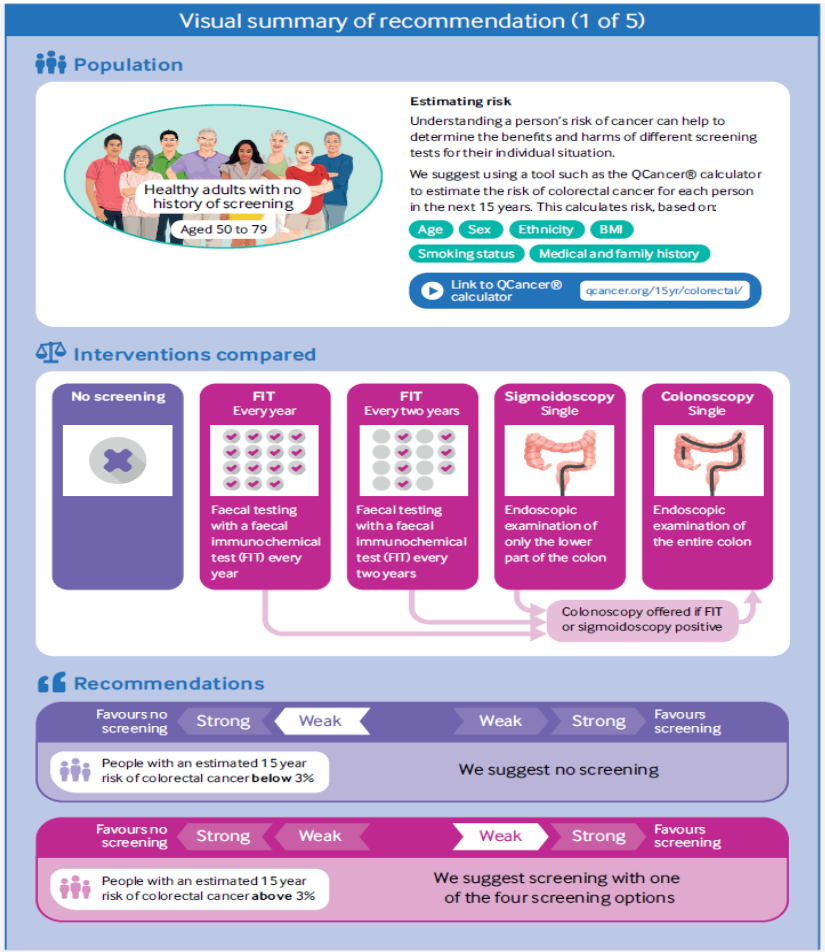
- AUC > 0.65
- prezzo del test < 141 $
- aumento del % della partecipazione.

Modelli predittivi

17 punteggi di rischio: i più comuni fattori di rischio considerati sono: età, sesso, storia di CRC nei parenti di I grado, BMI e abitudine al fumo.

23 modelli predittivi di rischio: aggiunta di fattori di rischio legati allo stile di vita ai modelli che includevano SNPs è associato ad un aumento dell'AUC (0.64-0.67 per le donne e 0.67-0.71 per gli uomini)

Peng L, et al 2018; Saunders CL, et al 2020;



Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a clinical practice guideline

Lise M Helsingen,[1 2 3] Per Olav Vandvik,[4 5] Henriette C Jodal,[1 2 3] Thomas Agoritsas,[6 7] Lyubov Lytvyn,[7] Joseph C Anderson,[8 9 10] Reto Auer,[11 12] Silje Bjerkelund Murphy,[13] Majid Abdulrahman Almadi,[14 15] Douglas A Corley,[16 17] Casey Quinlan,[18 19 20] Jonathan M Fuchs,[21] Annette McKinnon,[22] Amir Qaseem,[23] Anja Fog Heen,[24] Reed A C Siemieniuk,[7] Mette Kalager,[1 2 3] Juliet A Usher-Smith,[25] Iris Lansdorp-Vogelaar,[26] Michael Bretthauer,[1 2 3] Gordon Guyatt[7]

Modelli predittivi - limiti

Utilizzare una soglia di rischio cumulativo del 3% a 15 anni per raccomandare lo screening ha come conseguenza una riduzione della quota di persone che vengono invitate a screening a 50 anni.
In particolare la maggioranza delle donne riceverebbe una (debole) raccomandazione contro lo screening prima dei 70 anni

Questo approccio implicitamente privilegia una riduzione della mortalità a breve termine rispetto a un impatto a lungo termine su incidenza, morbidità e mortalità

Spostare lo screening sui gruppi di età più anziani ne reduce il potenziale impatto preventivo

Modelli predittivi - limiti

Questo approccio tende inoltre a sottostimare l'incertezza relativa alla storia naturale della malattia e l'impatto che questa può avere sule stime di costo efficacia

L'analisi pooled dei trial sulla sigmoidoscopia ha mostrato come l'effetto di quella strategia sia differenti per le donne screenate prima dei 60 anni rispetto a quelle screenate dopo i 60 anni

Modelli predittivi - limiti

Limitata capacità discriminativa dei modelli predittivi esistenti (incluso il QCancer risk calculator proposto nella rapid review del BMJ)

La misclassificazione del rischio può condurre a raccomandazioni inappropriate

Nella coorte della UK biobank, >60% delle donne che hanno sviluppato un cancro colorettale nei 5 annni successivi al reclutamento (evidentemente a rischio elevato) avrebbero ricevuto una raccomandazione (debole) contro lo screening, dato che il calcolatore di rischio forniva una stima del loro rischio a 15 anni <3%

Storia di screening

Livelli di emoglobina fecale

↑ Livelli di emoglobina fecale superiori al cut-off di positività

- Criteri di priorità per la colonscopia

Livelli di emoglobina in soggetti con valori al di sotto del cut-off (esiti negativi)

Personalizzazione delle strategie sulla base dei risultati dei test precedenti

- Taiwan (Chen L-S, 2011): cohort study, baseline FIT only
- Netherlands (Grobbee EJ et al, 2017): cohort study, at least 1 nFIT
- Spain (Buron A, 2018): ongoing pop-based program; nFIT in 2 consecutive rounds and participating after third invitation or IC

ORIGINAL ARTICLE

Faecal haemoglobin concentration among subjects with negative FIT results is associated with the detection rate of neoplasia at subsequent rounds: a prospective study in the context of population based screening programmes in Italy

Carlo Senore,[1] Marco Zappa,[2] Cinzia Campari,[3] Sergio Crotta,[4] Paola Armaroli,[1] Arrigo Arrigoni,[5] Paola Cassoni,[6] Rossana Colla,[7] Mario Fracchia,[8] Fabrizio Gili,[9] Grazia Grazzini,[10] Roberto Lolli,[11] Patrizia Menozzi,[7] Lorenzo Orione,[12] Salvatore Polizzi,[13] Stefano Rapi,[14] Emilia Riggi,[1] Tiziana Rubeca,[10] Romano Sassatelli,[15] Carmen Visioli,[2] Nereo Segnan[1]

Table 1 Association of cumulative f-Hb values over the initial two rounds and FIT PR, AN PPV, AA and CRC DR, NNScope to detect 1 AN at the third round - Men and women aged 50–69 years

Sum f-Hb µg/g FIT1 + FIT2	Examined N (%)*	FIT+		Colonoscopy		Advanced adenoma	CRC	PPV AN % (95% CI)	DR advanced adenoma % (95% CI)	DR CRC % (95% CI)	NNScope (95% CI)
		N	% (95% CI)	N	% (95% CI)						
0	80579 (49.1)	2074	2.6 (2.5 to 2.7)	1793	86.5 (84.8 to 88.0)	257	35	16.3 (16.0 to 16.5)	0.3 (0.3 to 0.4)	0.04 (0.03 to 0.06)	6.1 (6.0 to 6.2)
0.1–3.9	54352 (33.1)	1895	3.5 (3.3 to 3.6)	1621	85.5 (83.7 to 87.2)	294	56	21.6 (21.2 to 21.9)	0.5 (0.5 to 0.6)	0.10 (0.08 to 0.13)	4.6 (4.6 to 4.7)
4–9.9	19715 (12.0)	1247	6.3 (6.0 to 6.7)	1098	88.1 (86.0 to 89.9)	301	36	30.7 (30.0 to 31.3)	1.5 (1.4 to 1.7)	0.18 (0.13 to 0.25)	3.3 (3.2 to 3.3)
10–14.9	5336 (3.3)	516	9.7 (8.9 to 10.5)	464	89.9 (86.7 to 92.5)	161	25	40.1 (38.8 to 41.4)	3.0 (2.6 to 3.5)	0.47 (0.31 to 0.70)	2.5 (2.4 to 2.6)
15–19.9	2912 (1.8)	367	12.6 (11.4 to 13.9)	315	85.8 (81.4 to 89.4)	123	16	44.1 (42.3 to 46.0)	4.2 (3.5 to 5.0)	0.55 (0.33 to 0.90)	2.3 (2.2 to 2.4)
≥20	1129 (0.7)	292	25.9 (23.4 to 28.5)	261	89.4 (84.8 to 92.8)	111	21	50.6 (47.6 to 53.5)	9.8 (8.2 to 11.7)	1.86 (1.18 to 2.86)	2.0 (1.9 to 2.1)
Total	164023	6391	3.9 (3.8 to 4.0)	5552	86.9 (85.9 to 87.7)	1247	189	25.9 (25.7 to 26.1)	0.8 (0.7 to 0.8)	0.12 (0.10 to 0.13)	3.9 (3.8 to 3.9)

*% calculated over the total number of subjects examined.
AA, advanced adenoma; AN, advanced neoplasia; CRC, colorectal cancer; DR, detection rate; f-Hb, faecal haemoglobin; FIT, faecal immunochemical test; NNScope, number needed to scope; PPV, positive predictive value; PPV, positive predictive value; PR, positivity rate.

XV CON NAZION

GISCoR gruppo italiano screening colorettale

ORIGINAL ARTICLE

Faecal haemoglobin concentration among subjects with negative FIT results is associated with the detection rate of neoplasia at subsequent rounds: a prospective study in the context of population based screening programmes in Italy

Carlo Senore,[1] Marco Zappa,[2] Cinzia Campari,[3] Sergio Crotta,[4] Paola Armaroli,[1] Arrigo Arrigoni,[5] Paola Cassoni,[6] Rossana Colla,[7] Mario Fracchia,[8] Fabrizio Gili,[9] Grazia Grazzini,[10] Roberto Lolli,[11] Patrizia Menozzi,[7] Lorenzo Orione,[12] Salvatore Polizzi,[13] Stefano Rapi,[14] Emilia Riggi,[1] Tiziana Rubeca,[10] Romano Sassatelli,[15] Carmen Visioli,[2] Nereo Segnan[1]

Table 5 Cumulative DR of an (advanced adenoma or CRC) by cumulative f-Hb concentration over two consecutive FITs and time since the second FIT

µg Hb /g faeces Months	0 % (95% CI)	0.1–3.9 % (95% CI)	4–9.9 % (95% CI)	10–14.9 % (95% CI)	15–19.9 % (95% CI)	≥20 % (95% CI)
24	0.06 (0.05 to 0.08)	0.11 (0.08 to 0.14)	0.38 (0.30 to 0.48)	0.59 (0.41 to 0.84)	0.50 (0.30 to 0.84)	1.30 (0.77 to 2.18)
36	0.44 (0.39 to 0.49)	0.78 (0.70 to 0.87)	1.98 (1.78 to 2.21)	4.24 (3.67 to 4.90)	0.57 (0.48 to 0.67)	14.33 (12.14 to 16.88)
48	0.53 (0.48 to 0.59)	0.90 (0.81 to 0.99)	2.27 (2.04 to 2.52)	4.71 (4.10 to 5.41)	6.84 (5.84 to 8.00)	16.08 (13.70 to 18.82)
54	1.41 (1.27 to 1.57)	1.90 (1.71 to 2.11)	4.79 (4.30 to 5.34)	8.65 (7.44 to 10.06)	11.97 (10.13 to 14.13)	25.46 (21.38 to 30.15)

ORIGINAL ARTICLE

Faecal haemoglobin concentration among subjects with negative FIT results is associated with the detection rate of neoplasia at subsequent rounds: a prospective study in the context of population based screening programmes in Italy

Carlo Senore,[1] Marco Zappa,[2] Cinzia Campari,[3] Sergio Crotta,[4] Paola Armaroli,[1] Arrigo Arrigoni,[5] Paola Cassoni,[6] Rossana Colla,[7] Mario Fracchia,[8] Fabrizio Gili,[9] Grazia Grazzini,[10] Roberto Lolli,[11] Patrizia Menozzi,[7] Lorenzo Orione,[12] Salvatore Polizzi,[13] Stefano Rapi,[14] Emilia Riggi,[1] Tiziana Rubeca,[10] Romano Sassatelli,[15] Carmen Visioli,[2] Nereo Segnan[1]

Senore C, *et al*. *Gut* 2019;**0**:1–8. doi:10.1136/gutjnl-2018-3

Table 4 CRC DR at the third FIT* and IC risk during the 36 months following second negative FIT by cumulative f-Hb concentration over two consecutive FITs—screenees from three centres

Sum f-Hb µg/g	Not invited†	Non-attenders	Screened	Uptake‡	SD CRCs		Interval CRC		
FIT1 + FIT2	N	N	N	%	N	%	N	%	IR§ (95% CI)
0	4382	2990	29553	90.8	15	0.05	9	0.02	9.84 (5.12 to 18.99)
0.1–3.9	2972	1584	14925	90.4	11	0.07	9	0.05	10.88 (4.53 to 26.15)
4–9.9	1825	932	9637	91.2	17	0.18	16	0.13	50.48 (29.90 to 85.23)
10–14.9	559	284	2522	89.9	9	0.36	6	0.18	39.37 (12.70 to 122.08)
15–19.9	290	142	1285	90.0	7	0.54	4	0.23	75.54 (24.36 to 234.21)
≥20	122	65	556	89.5	12	2.16	5	0.67	238.07 (89.35 to 634.31)
Total	10150	5997	58478	90.7	71	0.12	49	0.07	21.30 (15.50 to 29.27)

Predittività dei livelli di emoglobina fecale

Confronto internazionale

		Advanced Neoplasia			
		Italy		Barcelona	
		OR	95% CI	OR	95% CI
Cumulative f-Hb level at previous 2 FITs (FIT1+FIT2)	0	1		1	
	0.1-3.9	1.81	1.55-2.12	3.09	2.35-4.07
	4-9.9	4.58	3.91-5.36	8.60	6.40-11.54
	10-14.9	9.32	7.73-11.23	17.15	12.39-23.72
	15-19.9	12.42	10.43-15.76	20.19	14.28-28.53
	≥ 20	32.52	26.19-40.39	44.94	30.25-66.77
Combinations of categories of previous 2 FITs	ND - ND	1		1	
	ND - Low	4.90	4.15 – 5.80	4.13	3.19-5.35
	ND - High	8.51	7.00 – 10.35	7.26	5.48-9.63
	Low - ND	2.70	2.26 – 3.24	4.15	3.09-5.57
	Low - Low	10.70	8.16 -14.03	10.93	6.99-17.06
	Low - High	17.18	12.71 - 23.22	19.29	11.94-31.18
	High - ND	5.66	4.55 – 7.03	7.04	5.06-9.78
	High - Low	18.63	13.64 – 25.44	18.42	10.99-30.88
	High - High	30.59	22.50 – 41.58	23.22	13.29-40.60

Pattern di adesione

Le **persone regolarmente screenate, con test negativi precedenti**, sono a **minor rischio** di neoplasia avanzata rispetto alle persone non aderenti/aderenti saltuari.

Piedmont		4° ROUND													
		Invited		Screened		FIT +		TC		AN			FIT +	AN	
History of previous 3 rounds		N	%	N	%	N	PR	N	%	N	DR	PPV	PR	DR	PPV
Never responded	000	51302	44.8	4038	**7.9**	414		316	76.3	126			**10.3**	**3.1**	**39.9**
Responded to at least 1	100	3752	3.3	910	**24.3**	78	**8.6**	55	70.5	13	**1.4**	**23.6**	**8.1**	**1.9**	**32.8**
	010	3064	2.7	1168	**38.1**	101	**8.6**	72	71.3	24	**2.1**	**33.3**			
	001	5222	4.6	3174	**60.8**	248	**7.8**	175	70.6	62	**2.0**	**35.4**			
Responded to at least 2	110	3286	2.9	1615	**49.1**	112	**6.9**	79	70.5	16	**1.0**	**20.3**	**6.1**	**1.3**	**26.9**
	101	2575	2.2	1756	**68.2**	115	**6.5**	78	67.8	23	**1.3**	**29.5**			
	011	8424	7.4	7190	**85.4**	421	**5.9**	345	81.9	96	**1.3**	**27.8**			
Always responded	111	36915	32.2	32841	**89.0**	1624		1278	78.7	281			**4.9**	**0.9**	**22.0**
Total		**114540**		**52692**	**46.0**	**3113**		**2398**	**77.0**	**641**			**5.9**	**1.2**	**26.7**

Un approccio promettente non applicato

- Complessità nell'applicazione
- Accuratezza limitata dei modelli disponibli
- potenziali problemi in relazione a
  Partecipazione, decisione informata, stigma e discriminazione

Partecipazione allo screening

Procedure attivate per la determinazione del rischio

- impatto organizzativo
- barriere per persone con basso livello di istruzione

La rispondenza all'invito tende ad essere più elevata in gruppi di individui ad alto rischio, anche quando vengono proposti esami invasivi

Individui a basso rischio potrebbero avere una risposta più bassa ai successivi inviti, o potrebbero invece non accettare l'offerta di un intervallo più esteso, effettuando il test comunque al di fuori del programma

Impatto organizzativo

Acquisizione informazioni aggiuntive
(questionari ad hoc, dati da cartelle cliniche ambulatoriali, ecc.)

Ridefinizione delle procedure di invito (inteventi su IT)

Acquisizione, stoccaggio e analisi di campioni biologici

Comunicazione del rischio e scelta informata

Comunicazione chiara, comprensibile, delle stime di rischio evitando sovraccarico informativo

Considerare i bisogni e preferenze dei soggetti per evitare il rischio di

- falsa rassicurazione
- indurre ansia-stress

Stigma - discriminazione

Potenziale rischio di stigmatizzazione dei soggetti quando venga utilizzata informazione rleativa al profilo di rischio individuale, in aggiunta alla sofferenza psicologica indotta dal fatto di essere etichettati come potenziali malati

Cancro visto come malattia causata da cattive abitudini di vita

- I soggetti nei gruppi ad alto rischio avrebbero una responsabilità per la condizione in cui si trovano

A rischio il principio di solidarietà che è alla base dei sistemi sanitari universalistici

Stigma - discriminazione

Potenziale rischio di discriminazione in relazione alla stipula di polizze di assicurazione sanitaria, impiego, relazioni sociali

Misure legislative necessarie, ma non necessariamente sufficienti a prevenire possibli discriminazioni

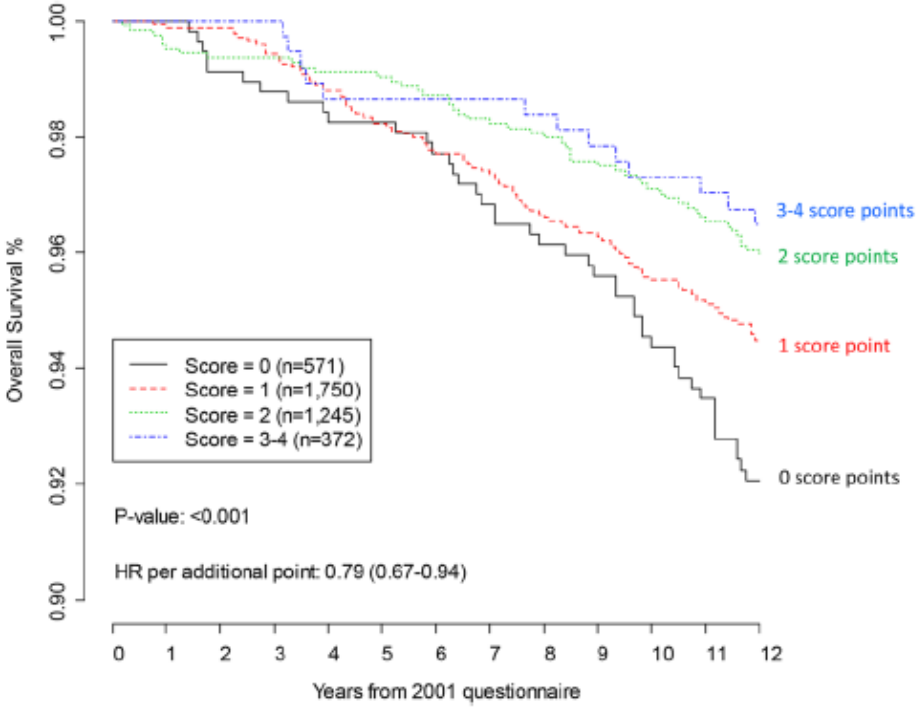
Cotter AR et al BMJ Open 2017; Chowdhury S et al Genet Med 2013; Fijisawa D et al. Curr Breast Cancer Rep. 2015 ; Marlow LA Lung Cancer 2015; Wauters A, J Hum Genet. 2016

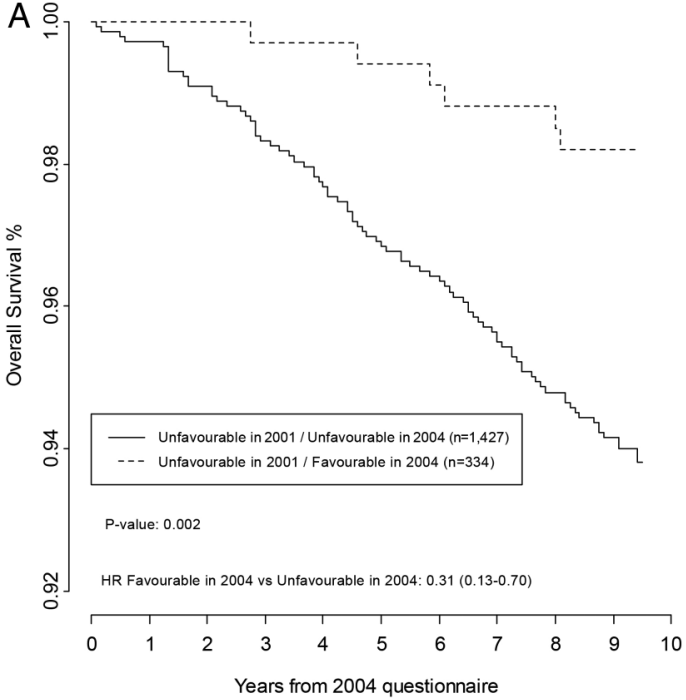
Integrazione con prevenzione primaria

La raccolta di informazioni relative allo stile di vita offre l'opportunità di proporre interventi di prevenzione primaria nell'ambito dello screening, potenziandone l'effetto

Integrazione con prevenzione primaria

Una modifica dello stile di vita all'età di 50-60 anni è associata a una riduzione del rischio di morte prematura





Berstad et al. J Epidemiol Community Health. 2017

Conclusioni

Lo screening basato sul rischio rappresenta un approccio che introduce ulteriori elementi di complessità

Utilizzare l'informazione presente negli archivi correnti, come età, sesso e storia di screening permette da subito di attivare protocolli modulati sul rischio

Organizzare progetti pilota, utilizzando inzialmente i dati disponibli, ma iniziando a predisporre una infrastruttura solida per introdurre ulteriori aggiustamenti

Conclusioni

Un approccio allo screening basato sul rischio rappresenta un primo passaggio di un percorso di integrazione che include anche la prevenzione primaria

Coinvolgimento della popolazione bersaglio nel disegno e nella progettazione del percorso pilota e nella definizione delle modalitàdi comunicazione

Grazie per l'attenzione

www.giscor.it

GISCoR
gruppo italiano screening colorettale

carlo.senore@cpo.it

CPO
Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte