The background of the slide is a faded, light-colored photograph of a historic town. A prominent feature is a stone bridge with multiple arches spanning a river. The buildings on either side of the river are multi-story, with some featuring towers and red-tiled roofs. The overall scene is bright and somewhat washed out, serving as a backdrop for the text.

# Influenza del genere e fascia d'età sulle performance: evidenze da dati regionali

Fabrizio Stracci, Valerio Brunori, Silvia  
Leite, Ubaldo Passamonti, Morena  
Malaspina

# Accesso alla colonscopia

- In the past few years, the demand for colonoscopy has increased greatly as a consequence of massive colorectal cancer screening program implementations worldwide
- Because colonoscopy is a limited resource in many countries, longer waiting times already have been observed.
- *Auge et al. Hemoglobin Concentration in a Colorectal Cancer Screening Program Gastroenterology 2014;147:628–636*

# Richiesta esami endoscopici

- Screening
- Incremento delle colonscopie non indicate dallo screening
- Invecchiamento della popolazione
- Incremento di alcune patologie

# Livelli di emoglobina fecale

- Many have suggested that one of the major advantages of quantitative FIT is that the cut-off f-Hb used in any CRC screening programme can be set by the organisers so as to give the performance characteristics required,
- such as positivity rate appropriate to the available colonoscopy resource, sensitivity/specificity ratio, or positive predictive value

*Fraser et al. Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening. Clin Chem Lab Med. 2014;52:1211-6.*

# Obiettivo

- Esplorare una modulazione del cut-off di positività del FIT per sfruttare appieno l'informazione contenuta nei livelli f-Hb e di semplici variabili predittive come sesso ed età
- Utilizzare la valutazione del rischio per i diversi tipi di lesioni per definire accesso differenziato all'esame endoscopico

# Casi in studio Positivi al test

- 14.358 lesioni registrate nel periodo 2006-2012
- 13.143 persone con test positivo sottoposte a colonscopia (maschi 55%)
- rispettivamente 3.957 (M 56%) 4.836 (M 55%) 4.350 (M 53%) nel 1°, 2° e 3° round di screening
- 842 spontanei
- 36 casi con valore f-Hb mancante

# Estesa revisione delle lesioni

tipo_lesione_originale	Freq.	Percent
------------------------	-------	---------

--NON CODIFICATO	2	0.01
-NON LESIONE	281	1.96
NULL	7,964	55.47
0-BENIGNO	452	3.15
1-ADENOMA INIZIALE	2,257	15.72
2-ADENOMA AVANZATO	2,566	17.87
3-ADENOMA CANCERIZZATO	155	1.08
4-CANCRO	681	4.74

Total	14,358	100.00
-------	--------	--------

tipo_lesione	Freq.	Percent
--------------	-------	---------

NON LESIONE	1,636	11.39
NULL	5,267	36.68
BENIGNO	574	4.00
ADENOMA INIZIALE	2,655	18.49
ADENOMA AVANZATO	3,215	22.39
ADENOMA CANCERIZZATO	236	1.64
CANCRO	775	5.40

**+4.5%**

**+0.5%**

**+0.7%**

Total	14,358	100.00
-------	--------	--------

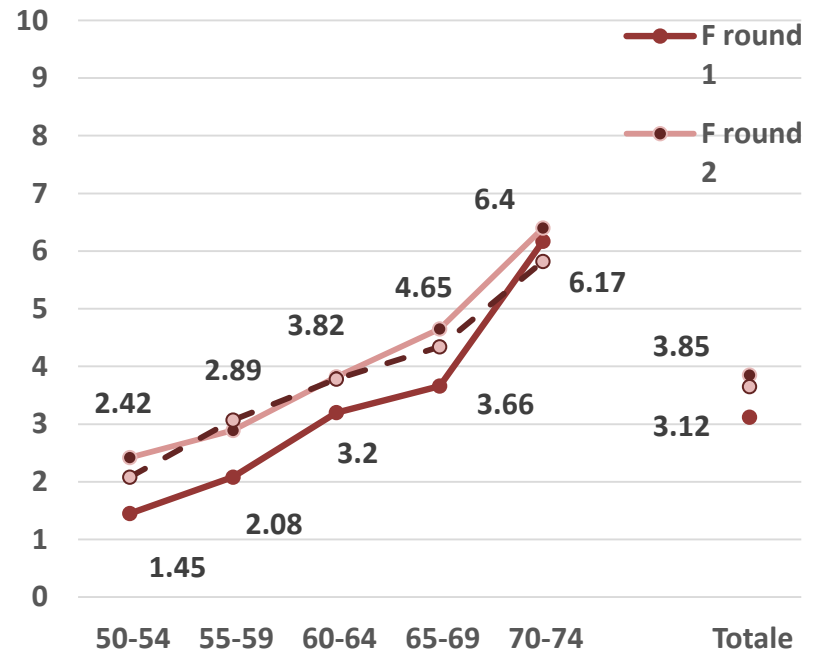
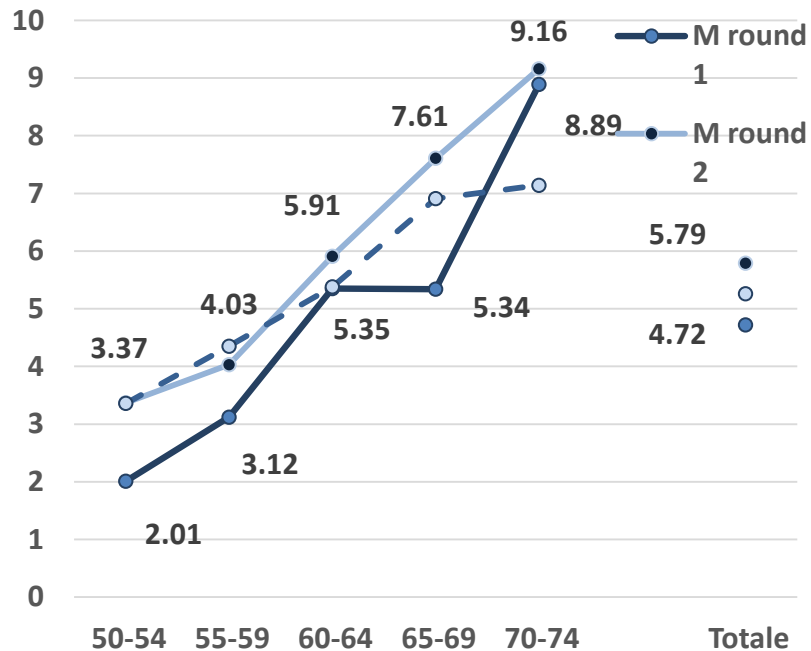
# Distribuzione di cancri e adenomi cancerizzati per stadio

Stadio	Round 1	Round 2	Round 3	tutti
I	42.64	46.88	46.28	45.13
II	19.52	17.05	9.04	16.27
III	14.71	15.91	17.02	15.69
IV	5.11	6.53	4.79	5.61
X*	18.02	13.64	22.87	17.30

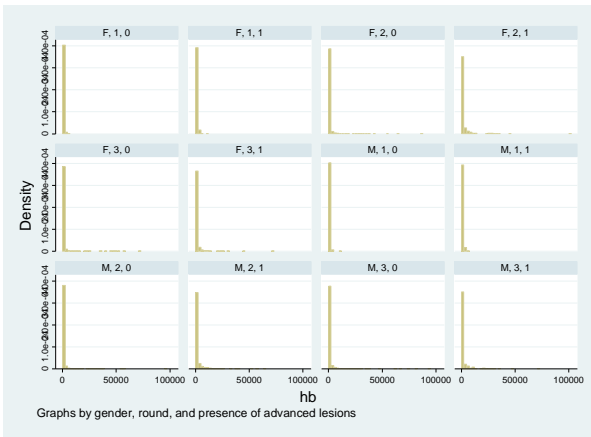
\*prevalentemente sono adenomi cancerizzati senza linfonodi



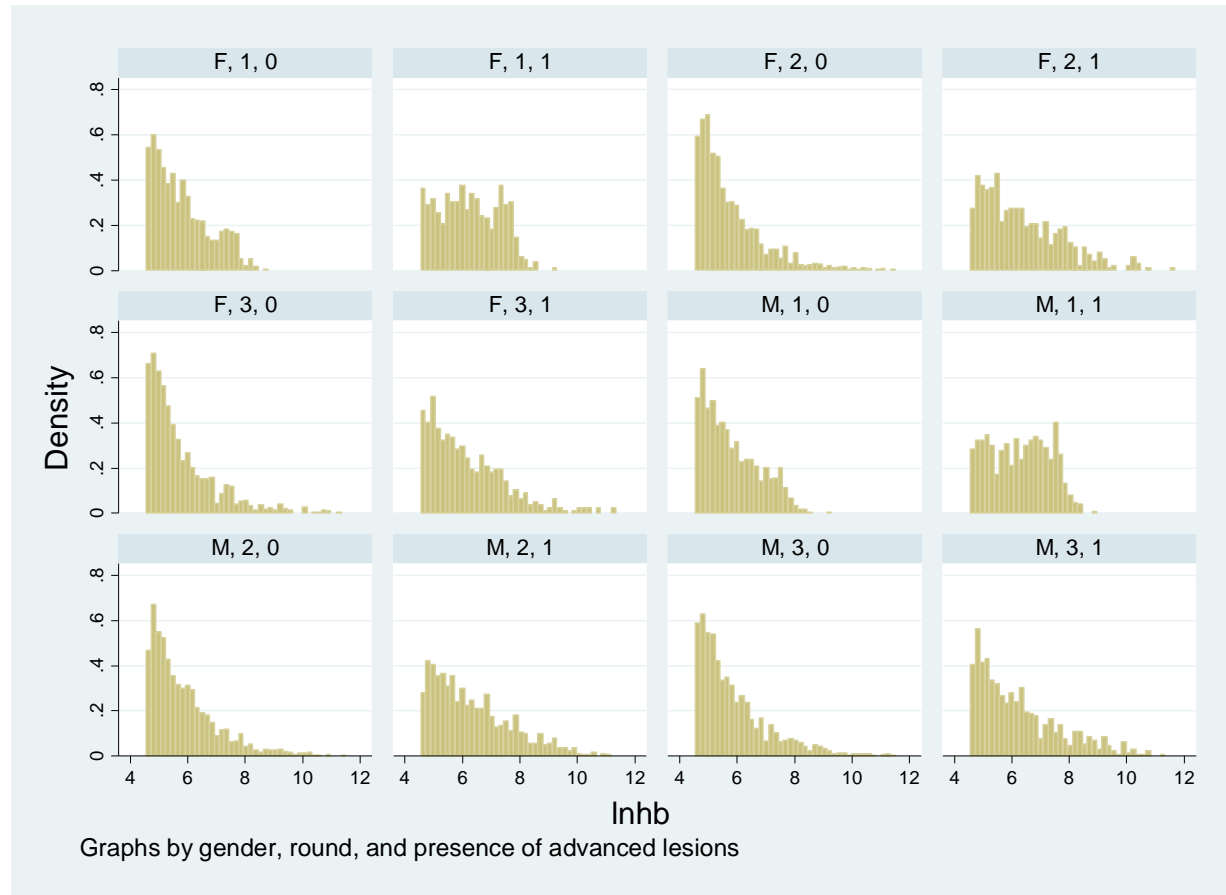
# % positivi con colonscopia per sesso, round e classe d'età



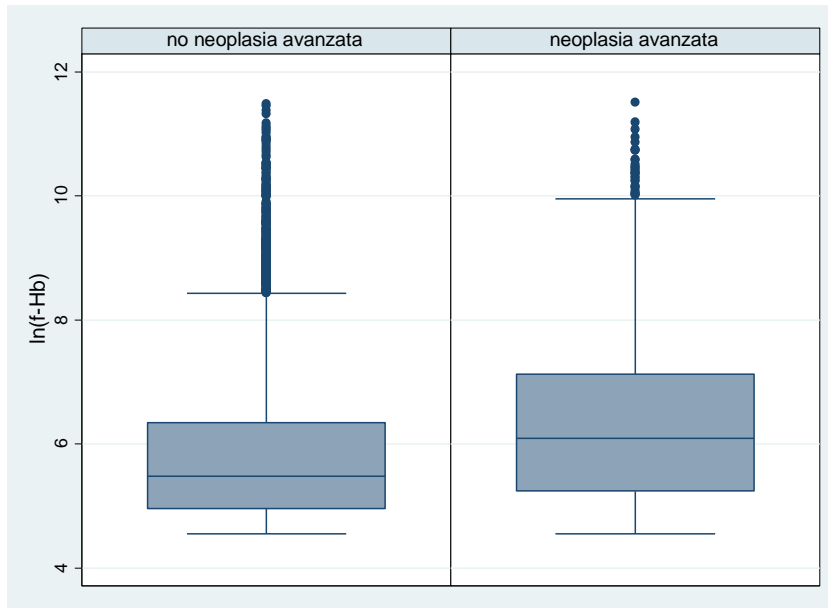
# Distribuzione delle concentrazioni di hb per sesso, round e presenza di adenoma avanzato o cancro\*



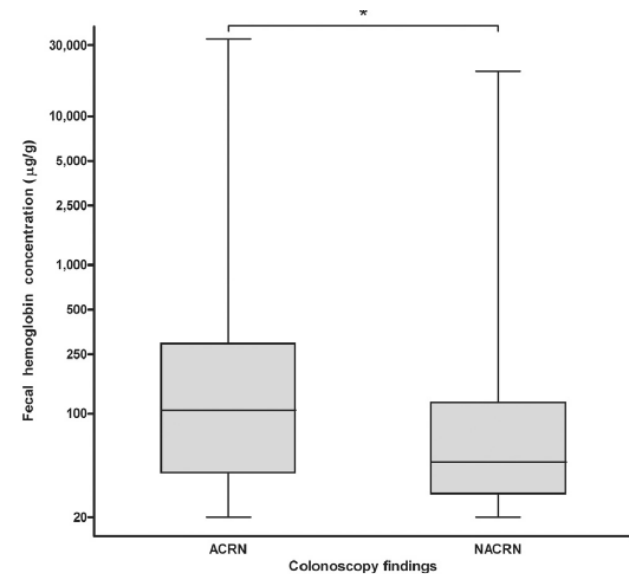
\* Solo casi positivi al test con colonscopia



# Distribuzione delle concentrazioni f-Hb in base alla presenza di neoplasia avanzata



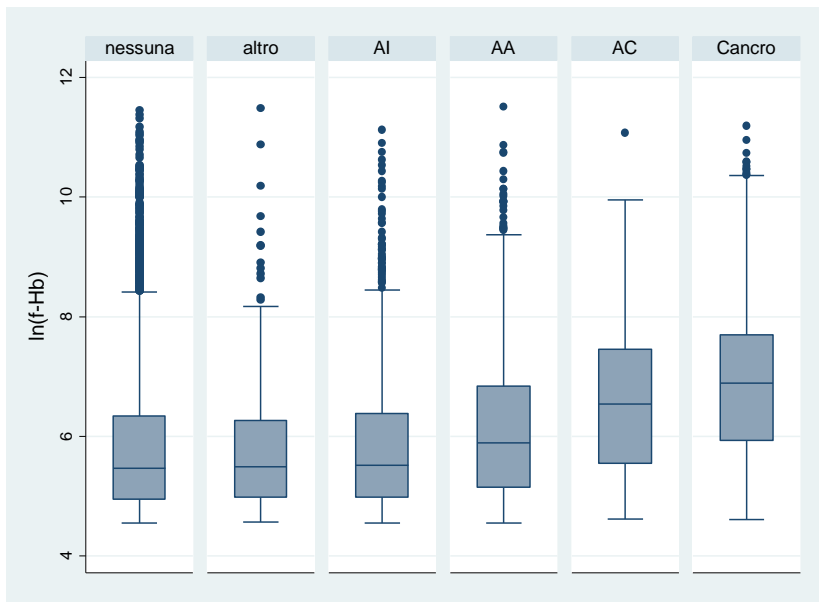
Umbria, tutti i round



**Figure 1.** Box-and-whiskers plot for fecal hemoglobin concentrations in individuals with and without any advanced colorectal neoplasm. \* $P < .001$ . ACRN, advanced colorectal neoplasia; NACRN, nonadvanced colorectal neoplasia.

Auge et al. Gastroenterology 2014;147:628–636

# Distribuzione delle concentrazioni di f-Hb in base all'esito dell'esame colonscopico



AI adenoma iniziale; AA adenoma avanzato; AC adenoma cancerizzato

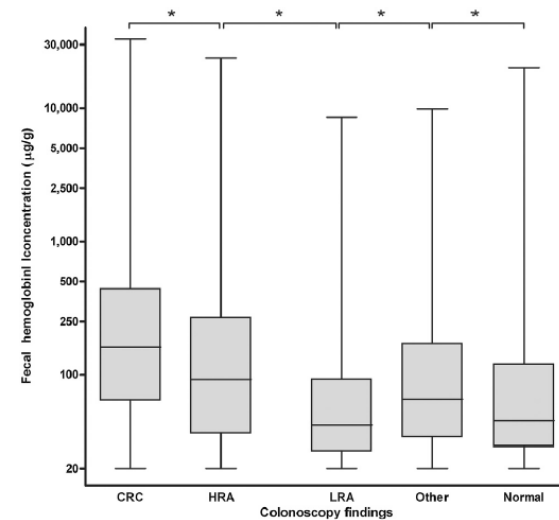
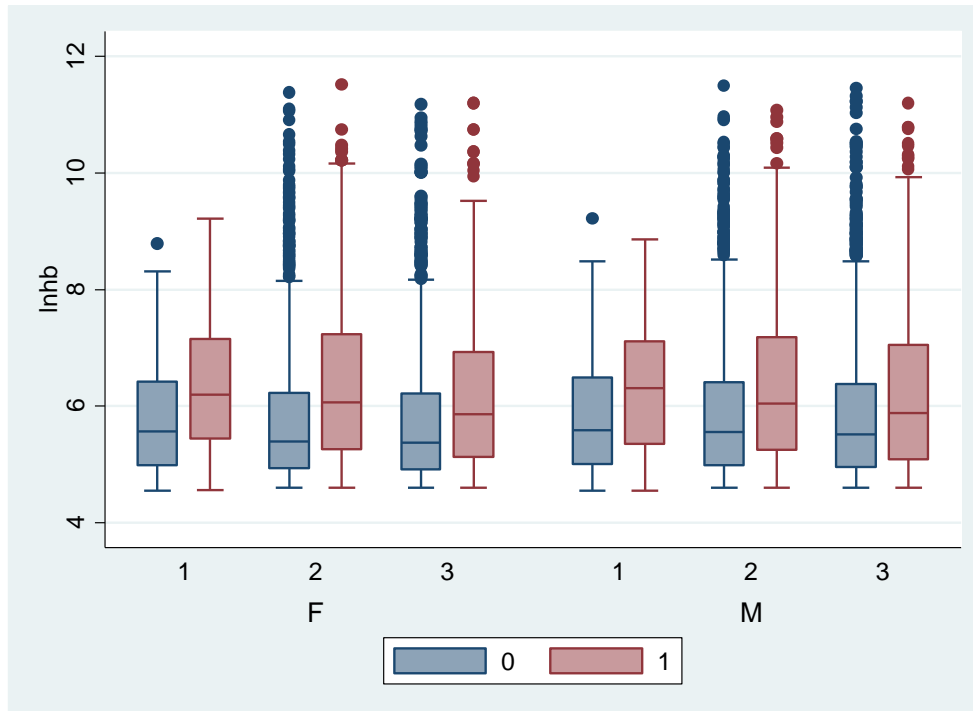


Figure 2. Box-and-whiskers plot for fecal hemoglobin concentrations according to colonoscopy findings. Other non-neoplastic lesions include inflammatory and hyperplastic polyps, inflammatory bowel disease, and angiodysplasia. The normal examination group includes individuals with hemorrhoids and diverticulosis. \* $P < .001$ . CRC, colorectal cancer; HRA, high-risk adenoma; LRA, low-risk adenoma.

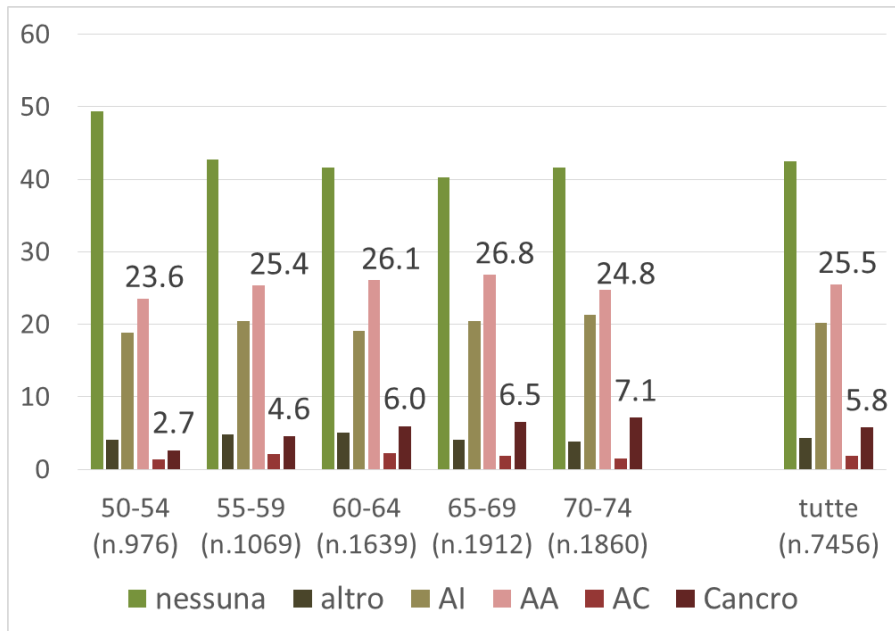


- In presenza di lesioni (*serie 1 rossa*) la concentrazione di f-Hb è più elevata
- La concentrazione f-Hb tende a diminuire nel corso dei round in presenza di lesioni

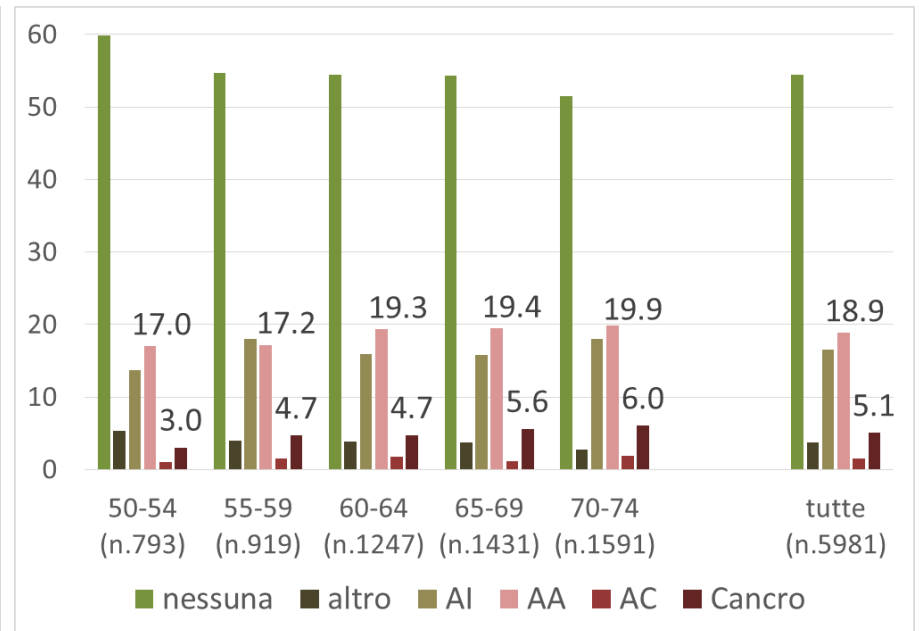
Distribuzione f-Hb per sesso, round e presenza neoplasia avanzata

# Distribuzione per sesso e classe d'età delle lesioni

## Maschi

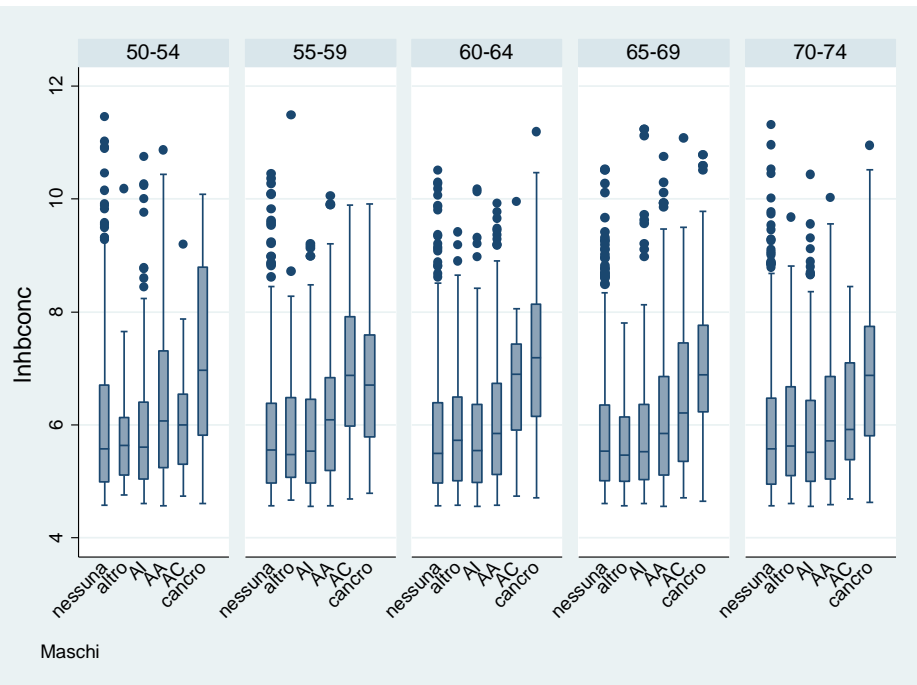


## Femmine



# Distribuzione per sesso, classe d'età e tipo di lesione dell'f-Hb

## Maschi



## Femmine

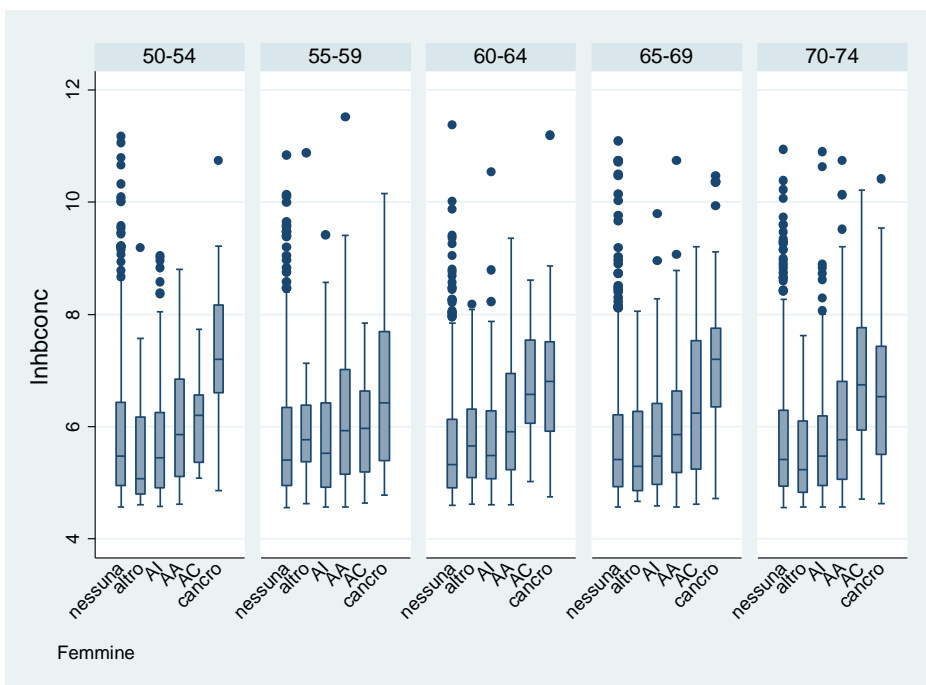


Tabella. Frequenza (%) delle lesioni per tipo, round e sesso con mediana e 5° percentile della concentrazione f-Hb

<b>Maschi</b>	<i>round 1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>round 1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>round 1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Lesione	n (%)			f-Hb * mediana			f-Hb * 5° pct		
Nessuna	673 (34)	1162 (40)	1329 (52)	269.5	263.5	249	108	107	105
Benigna	98 (5)	132 (5)	92 (4)	215	309	318	107	112	111
Adenoma iniziale	481 (24)	641 (22)	381 (15)	279	241	236	109	107	106
Adenoma avanzato	539 (27)	741 (26)	622 (24)	419	345	303	108	112	105
Adenoma cancerizzato	37 (2)	62 (2)	36 (1)	915	511	859.5	121	111	114
Cancro	180 (9)	153 (5)	97 (4)	972	1019	1356	131	147	120

**Femmine**

Nessuna	703 (45)	1179 (52)	1371 (64)	255	215	213	107	105	105
Benigna	70 (4)	99 (4)	55 (3)	286	220	194	101	102	104
Adenoma iniziale	294 (19)	423 (19)	268 (12)	296	236	221.5	101	108	104
Adenoma avanzato	367 (24)	405 (18)	356 (17)	387	347	297.5	108	113	105
Adenoma cancerizzato	19 (1)	34 (1)	36 (2)	969	733	457	104	103	136
Cancro	105 (7)	134 (6)	63 (3)	830	944.5	948	138	130	132



# In sintesi

- Le lesioni, soprattutto pre-maligne, sono più frequenti nel sesso maschile
- La frequenza di lesioni inclusi adenoma avanzato AA, cancerizzato e cancro si riduce nel corso dei round e aumenta con l'età
- La concentrazione mediana di f-Hb è più elevata in presenza di adenoma avanzato, adenoma cancerizzato e cancro
- Ai limiti bassi della distribuzione (5° percentile), la sovrapposizione delle distribuzioni è molto maggiore (*AA presenta valori simili ad assenza di lesioni e adenoma iniziale*)

# Regressione logistica per rischio di neoplasia avanzata

---

		Odds Ratio	95% CI		<i>p</i>
F-Hb quintili	137-210	1.15	.996	1.32	<i>0.057</i>
<i>(ref q1&lt;137)</i>	211-386	<b>1.37</b>	1.19	1.57	<i>0.000</i>
	387-940	<b>1.99</b>	1.74	2.27	<i>0.000</i>
	>940	<b>3.09</b>	2.71	3.52	<i>0.000</i>
Età	55-59	<b>1.19</b>	1.02	1.40	<i>0.029</i>
<i>(ref. 50-54)</i>	60-64	<b>1.38</b>	1.19	1.60	<i>0.000</i>
	65-69	<b>1.32</b>	1.15	1.53	<i>0.000</i>
	70-74	<b>1.34</b>	1.17	1.55	<i>0.000</i>
Round	2	<b>0.74</b>	0.67	0.81	<i>0.000</i>
<i>(ref. Round 1)</i>	3	<b>0.62</b>	0.56	0.70	<i>0.000</i>
Sesso <i>(ref. F)</i>	Maschi	<b>1.37</b>	1.26	1.49	<i>0.000</i>

---

Area ROC 0.63, 95% IC 0.61 -0.65

# Risultati confrontabili al modello proposto da Auge et al.

**Table 2.** Logistic Regression Analysis of Variables Associated With the Detection of Advanced Colorectal Neoplasia

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	<i>P</i> value
Sex			
Women	1 <sup>a</sup>		
Men	2.07	1.78–2.41	<.001
Age, y			
50–59	1 <sup>a</sup>		
60–69	1.24	1.07–1.44	.005
Fecal hemoglobin concentration, $\mu\text{g/g}$			
20–32	1 <sup>a</sup>		
33–64	1.23	1.00–1.52	.05
65–177	2.00	1.61–2.44	<.001
>177	3.80	3.07–4.71	<.001

NOTE. Calibration of model: Hosmer–Lemeshow test,  $P = .312$ . Discrimination power of model: area under the receiver operating characteristic curve, 0.676; 95% confidence interval, 0.657–0.695.

<sup>a</sup>Reference category.

# Regressione logistica per rischio di cancro/adenoma cancerizzato

---

		Odds Ratio	95% CI		<i>p</i>
F-Hb quintili	137-210	1.32	.926	1.88	0.12
(ref q1<137)	211-386	<b>1.81</b>	1.29	2.53	0.000
	387-940	<b>3.55</b>	2.61	4.82	0.000
	>940	<b>8.25</b>	6.18	11.0	0.000
Età	55-59	<b>1.60</b>	1.51	2.22	0.029
(ref. 50-54)	60-64	<b>1.98</b>	1.46	2.68	0.000
	65-69	<b>1.93</b>	1.43	2.60	0.000
	70-74	<b>2.16</b>	1.60	2.90	0.000
Round	2	<b>0.76</b>	0.65	0.90	0.002
(ref. Round 1)	3	<b>0.53</b>	0.44	0.65	0.000
Sesso (ref. F)	Maschi	1.09	0.94	1.27	0.23

---

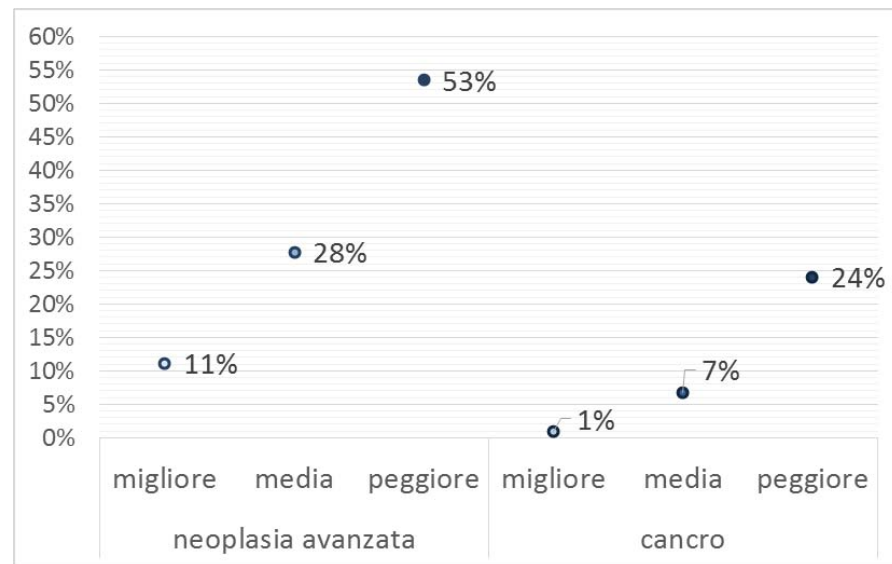
Area ROC 0.73, 95% IC 0.72 -0.75

# In base ai modelli

- La capacità di discriminazione tra neoplasia avanzata e altro in base ai predittori studiati è scarsa. Quella tra cancro e altro è migliore seppur non ottimale
- La differenza di incidenza delle lesioni maligne per sesso non è significativa nel caso del cancro
- *La lateralità non è un predittore significativo della presenza di lesioni in nessuno dei modelli*

# Probabilità marginali di neoplasia avanzata o di cancro per persone con diverse combinazioni di covariate

<i>Lesione</i>	<i>Caratteristiche</i>	<i>p</i>	<i>IC 95%</i>	
Neoplasia avanzata	f-Hb qt1 età 50-54 sesso F	<b>11%</b>	9.5%	12.8%
	media	<b>28%</b>	27.0%	28.5%
	f-Hb qt1 età 70-74 sesso M	<b>53%</b>	50.4%	56.6%
Cancro	f-Hb qt1 età 50-54 sesso F	<b>1%</b>	0.5%	1.2%
	media	<b>7%</b>	6.3%	7.1%
	f-Hb qt1 età 70-74 sesso M	<b>24%</b>	20.6%	27.6%



# Conclusioni

- La distribuzione delle concentrazioni f-Hb in casi con lesioni rilevanti in prossimità del cut-off, lascia intuire che un abbassamento del medesimo potrebbe essere esplorato
- “FIT's diagnostic performance was dependent on the cutoff value used to define a positive test. Health systems wishing to optimize use of a quantitative FIT should consider the tradeoff between increasing sensitivity (by lowering the cutoff threshold for a positive test) and the resulting increase in the number of positive test results, which will have a greater effect on colonoscopy resources”

*Lee JK, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014;160:171.*

- Increasing the **starting age from 50 to 55 years** resulted in a total decrease in colonoscopy demand of 14%; however, this was at the expense of missing 9% of ANs ...
- If solely the **cutoff was increased from 10 to 20 mg Hb/g feces**, this resulted in a decreased colonoscopy demand of 37% at the expense of missing 20% ANs and 7% cancers. (*modificato*)

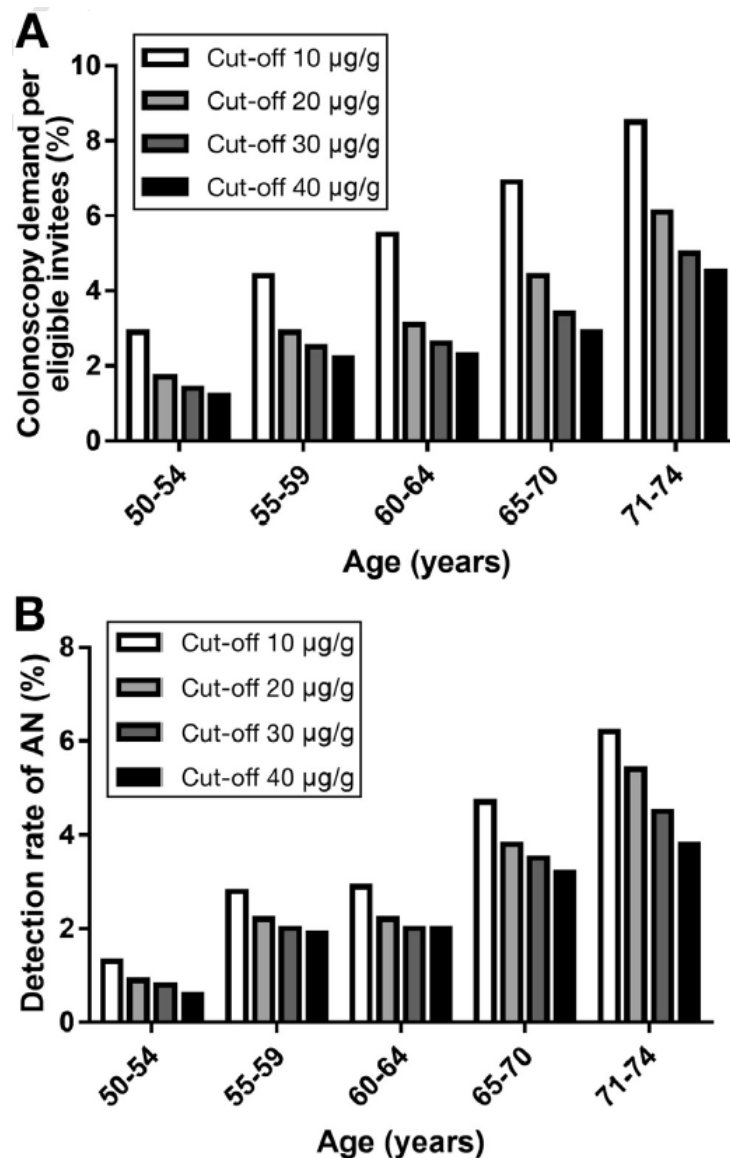


Figure 3. (A) Colonoscopy demand and (B) detection rate of AN per age category and cutoff concentration in  $\mu\text{g}$  Hb/g feces.

Wieten E et al. Effects of Increasing Screening Age and Fecal Hemoglobin Cutoff Concentrations in a Colorectal Cancer Screening Program. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016. pii: S1542-3565(16)30559-6.

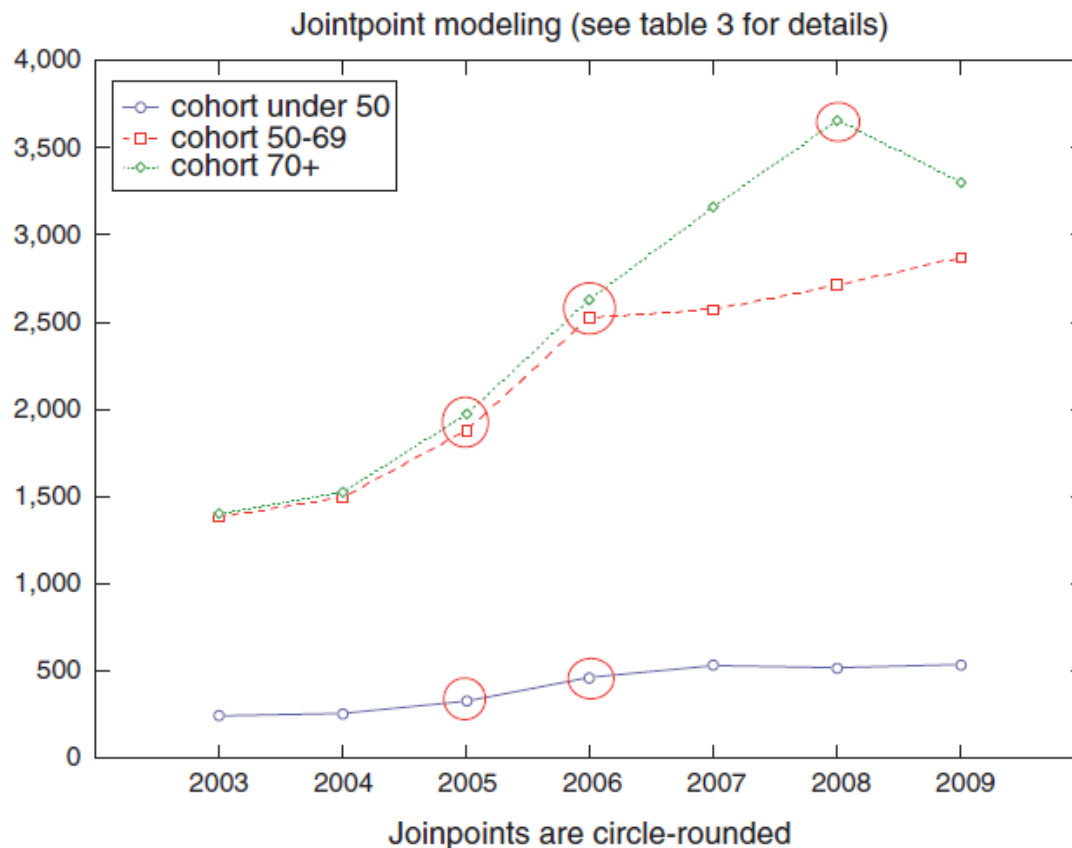


# Conclusioni

- E' vero che le lesioni e, in particolare, adenoma avanzato, adenoma cancerizzato e cancro hanno in media valori più elevati ma vi è una elevata sovrapposizione tra questi e gli esami negativi
- *Lo screening organizzato tende ad avere scarsa flessibilità rispetto alla modulazione dell'intensità diagnostica in funzione di caratteristiche di rischio individuali*
- Tuttavia nel caso dei livelli di f-Hb sembrano esserci scarse possibilità di variare il livello del cut-off perché il risparmio in termini di accertamenti colonscopici implicherebbe verosimilmente la perdita di lesioni rilevanti e in particolare di adenomi avanzati

# Conclusioni

- ove fosse necessario per motivi di scarsità di risorse, ridurre l'accesso alla colonscopia sarebbe necessario prendere in considerazione altre variabili predittive (familiarità, altro),
- o agire sulla prescrizione di colonscopia in ambito clinico / extra screening



**Figure 2.** Colonoscopy rates by age cohort during the study period (2003–2009).

...but mainly attributable to a marked increase in demand for both FOBT and colonoscopy for “ extra-screening patients. ”

*Parente F et al. Impact of a population-based colorectal cancer screening program on local health services demand in Italy: a 7-year survey in a northern province. Am J Gastroenterol. 2011;106:1986-93.*

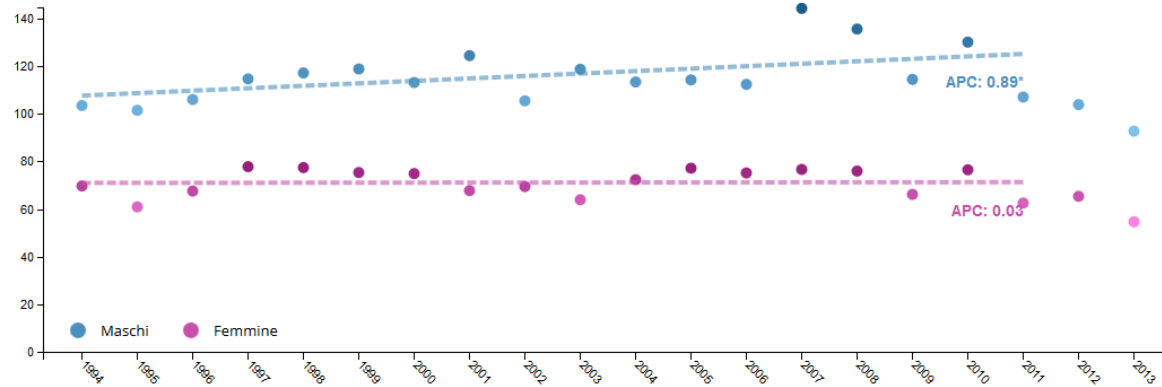
# Conclusioni

- La scarsa probabilità di individuare lesioni maligne in persone 'giovani' (50-59 anni), in round successivi al round di prevalenza (individualmente test successivi al primo), e con livelli di f-Hb prossimi al cut-off potrebbe essere sfruttata nella definizione di priorità di accesso all'esame colonscopico

# Risultati evidenti

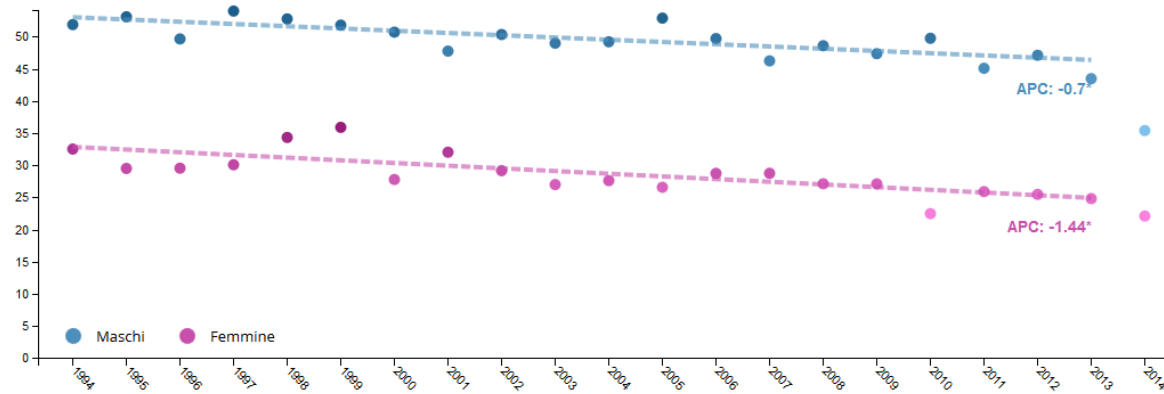
## Trend temporale del tasso di incidenza dal 1994 al 2013 - colon retto

Tasso per 100.000 abitanti - Popolazione standard Italia 2011



## Trend temporale del tasso di mortalità dal 1994 al 2014 - colon retto

Tasso per 100.000 abitanti - Popolazione standard Italia 2011



\*  $p < 0,05$ .



*International Journal of Epidemiology*, 2014, 1–14

doi: 10.1093/ije/dyu140

Original article



---

Original article

# **Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials**

Fine

