

## Raccomandazioni per il riavvio e recupero dell'attività di screening

Nereo Segnan, Cinzia Campari, Carlo Senore, Emanuela Anghinoni, Maria Antonia Bianco, Luigi Boccia, Renato Fasoli, Cesare Hassan, Morena Malaspina, Franco Radaelli, Stefano Rapi, Tiziana Rubeca, Romano Sassatelli

**Direttivo e comitato scientifico GISCoR**

L'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) ha pubblicato (<https://www.osservatorionazionale screening.it/content/rapporto-sulla-ripartenza-degli-screening-settembre-2020>) i risultati di una survey tra le regioni italiane che, nel periodo gennaio – settembre 2020, documenta una riduzione degli inviti per lo screening del tumori coloretali del 42%, del numero di test eseguiti del 53% (circa un milione in meno di test) e stima una riduzione di casi diagnosticati allo screening di 1168 carcinomi e 6667 adenomi avanzati. La survey è in aggiornamento per tutto l'anno 2020.

I risultati delle analisi di impatto dell'interruzione dell'attività di screening durante l'emergenza COVID, basate su modelli di simulazione (deJonge et al 2021; Yong et al, 2020; Kregtin et al. 2021; Ricciardiello et al. 2020), indicano che interruzioni dell'attività da 3 a 12 mesi sono associate ad un aumento della mortalità e ad una distribuzione più sfavorevole dello stadio alla diagnosi, con un aumento dei casi in stadio avanzato, negli anni successivi. Questo effetto è atteso nei casi in cui non vi sia alcun recupero (gli assiti in scadenza durante il periodo di sospensione vengono rinviati al round successivo) ed è amplificato da una concomitante riduzione di adesione all'invito e/o da una ripresa dell'attività su ritmi ridotti nella prima fase post-sospensione. In termini assoluti, su un intervallo di 30 anni, l'aumento è limitato (variabile tra lo 0.2% e lo 0.6% per l'incidenza e lo 0.4% e l'1.0%) per la mortalità), ma l'eccesso di casi avanzati e di morti si concentra (circa il 50% dei casi) nei primi 4-8 anni successivi all'interruzione.

L'adozione di misure mirate a recuperare la quota di attività persa tende a ridurre questo impatto negativo.

Un recupero completo e immediato premetterebbe di minimizzare l'effetto della sospensione, ma richiederebbe un incremento molto consistente delle risorse, con un effetto di concentrazione reiterato nel tempo a cadenza di round difficilmente gestibile se non con l'adozione di ulteriori strategie di dilazionamento. Di contro, piani di recupero più dilazionati nel tempo richiedono un incremento più limitato delle risorse con una riduzione dell'impatto della sospensione sulla mortalità, ma nel contempo l'adozione di modelli/modalità di invito più complessi, eventualmente basati su criteri di priorità.

Per recuperare la perdita di attività si possono adottare diverse strategie, anche complementari, basate sulla stratificazione della popolazione target per rischio di neoplasia avanzata e sulla disponibilità di risorse per lo screening. La riduzione della copertura dello screening potrebbe essere compensata, del tutto o in parte, dall'aumento dei valori predittivi dei test di screening, se effettuati negli strati a rischio più elevato di quello osservabile nella usuale popolazione bersaglio. In tale modo, verrebbe privilegiata l'equità di accesso, criterio fondamentale da seguire per garantire a tutta la popolazione target la stessa possibilità di ricevere un test di screening a parità di rischio di neoplasia.

La riduzione dell'attività di screening nel corso del 2020 (mantenuta, seppure in misura minore, anche nel 2021 in molte realtà), può dipendere sia da una riduzione della domanda (limitazione della partecipazione a causa della epidemia di COVID) che dell'offerta ( personale spostato ad attività anti-COVID, riduzione della disponibilità di endoscopie), a volte interagenti in maniera negativa tra di loro. L'ampia variabilità osservata tra le diverse regioni italiane riflette inoltre dinamiche in parte già esistenti prima dell'emergenza Covid e in parte frutto del differente impatto dell'epidemia e della capacità di resilienza dei programmi.

Indipendentemente dall'intreccio delle circostanze che hanno portato a questa forte riduzione delle attività di prevenzione, obiettivo di queste raccomandazioni è di suggerire ai programmi di screening italiani criteri di stratificazione della popolazione target per ritornare in modo efficiente ed equo quantomeno ai livelli di attività pregressi.

Sulla base dell'analisi delle cause e della situazione pre-esistente all'emergenza COVID, le opzioni proposte possono indirizzare verso l'individuazione di soluzioni strutturali (ad esempio innalzamento del cut-off di positività in programmi con pre-esistente copertura incompleta della popolazione bersaglio), o supportare nell'immediato le scelte relative alle modalità di recupero dell'attività persa nel corso dell'emergenza.

## Misure applicabili a tutta la popolazione bersaglio

### 1. Allungamento dell'intervallo di screening

Nelle tabelle 1 e 2 sono calcolati i livelli di copertura da invito (tab. 1) e il numero di casi di cancro coloretale (CCR) diagnosticabili (tab 2) in un programma che invita ogni 3 anni o ogni 2 anni

In una situazione in cui un programma non fosse in grado di garantire la copertura da inviti su un periodo di due anni, invitando ogni due anni soltanto il 67% della popolazione bersaglio, il passaggio a un periodo triennale permetterebbe di aumentare del 50% la copertura, passando al 100%. I casi di CRC diagnosticabili passerebbero, da 600 con invito biennale a 800 casi con invito triennale in una popolazione di 50-69 anni.

Nel caso di test proposti una sola volta nella vita, o con intervalli di almeno 10 anni, come la Rettosigmoidoscopia, in cui la non esecuzione del test significa ridurre la protezione a zero, si tratta di adottare eventualmente criteri di priorità associati al rischio (età, genere), e di riportare la copertura da esame ai livelli precedenti. Si possono programmare campagne straordinarie di RS quando la normalità sia ripristinata, oppure si può inserire la popolazione non invitata nello screening con il FIT.

Tabella 1



## Equità di accesso

Effetto dell'allungamento degli intervalli sulla copertura tra due inviti allo screening

Copertura da invito %	Intervallo anni			
	2	3	4	5
0,1	0,1	0,15	0,2	0,25
0,2	0,2	0,3	0,4	0,5
0,3	0,3	0,45	0,6	0,75
0,4	0,4	0,6	0,8	1
0,5	0,5	0,75	1	
0,6	0,6	0,9		
0,7	0,7	1,05		
0,8	0,8			

**Tabella 1**

**Neoplasie avanzate diagnosticabili allo screening con FIT biennale o triennale con copertura da inviti del 67% ogni 2 anni o del 100% ogni 3 anni-Popolazione bersaglio 100.000 persone**

**Durata Follow-up 3 anni :**

**300.000 persone-anno**

**FIT - Periodismo: 2 anni    FIT - Periodismo: 3 anni**

<b>Copertura da inviti</b>	<b>67%</b>	<b>100%</b>
<b>Numero inviti totali in tre anni</b>	<b>100.000</b>	<b>100.000</b>
<b>Persone invitate</b>		
2 volte	<b>33.333</b>	<b>0</b>
1 volta	<b>33.333</b>	<b>100.000</b>
mai	<b>33.333</b>	<b>0</b>
<b>DR AN (x 1000test)</b>	<b>6</b>	<b>8</b>
<b>Totale casi SD in 3 anni</b>	<b>600</b>	<b>800</b>
<b>Casi non SD</b>	<b>300</b>	<b>0</b>

La tabella riporta il numero atteso di lesioni diagnosticate confrontando una copertura del 67% ogni 2 anni e del 100% ogni 3 anni

**Innalzamento del cut-off.**

Nella tabella 3 è quantificato l'impatto della variazione del cut-off delle concentrazioni di emoglobina nel FIT rispetto al numero di persone che è necessario testare tra 50 e 69 anni e al numero di colonscopie da eseguire per trovare un caso di neoplasia avanzata. Innalzando il cut-off da 50 a 175 ng/ml si riduce il numero di colonscopie necessarie per diagnosticare un caso di neoplasia avanzata e si eleva il VPP del 33%. Un approccio pragmatico, seguito ad esempio dal programma olandese di screening del CRC, è stato quello di stabilire il cutoff in funzione della disponibilità di colonscopie. Il cut-off può essere modificato al variare del carico di lavoro sostenibile da parte dei servizi di endoscopia.

**Tabella 3.**

**Numbers needed to screen and scope to detect one  
screennee with an advanced neoplastic lesion**

	NN Screen	NN Scope
<b>gFOBT</b>	<b>84</b>	<b>2.2</b>
<b>FIT<sup>50</sup></b>	<b>31</b>	<b>2.4</b>
<b>FIT<sup>75</sup></b>	<b>37</b>	<b>2.0</b>
<b>FIT<sup>100</sup></b>	<b>41</b>	<b>1.9</b>
<b>FIT<sup>125</sup></b>	<b>43</b>	<b>1.8</b>
<b>FIT<sup>150</sup></b>	<b>44</b>	<b>1.7</b>
<b>FIT<sup>175</sup></b>	<b>46</b>	<b>1.6</b>
<b>FIT<sup>200</sup></b>	<b>49</b>	<b>1.6</b>

Hol I et al BJC 2009

## Misure modulate in base al livello di rischio

### *Rischio definito sulla base di informazioni disponibili di routine*

#### **1. Adesione agli inviti precedenti**

Le persone regolarmente screenate, con test negativi precedenti, sono a minor rischio di neoplasia avanzata rispetto alle persone non aderenti/aderenti saltuari. In tale sottogruppo, il valore predittivo positivo (VPP) è minore.

Quindi, a fronte della necessità di operare una scelta, non pare equo offrire una maggiore protezione a chi è già protetto rispetto a chi non lo è.

E' vero che la proporzione di aderentitra chi non ha mai aderito, a 1 o più precedenti inviti, è molto bassa, tuttavia il rischio di neoplasia avanzata è molto più elevato rispetto a quello che si osserva per le persone recentemente negative.

#### **2. Concentrazione di emoglobina nei test negativi precedenti**

Il valore di concentrazione di emoglobina Hb nel campione di feci è normalmente registrato per ogni test e disponibile per ogni persona screenata sul gestionale di screening, o del laboratorio.

Nello studio di Senore et al. su dati italiani (Senore C, et al. Gut 2020) si è osservato che la somma delle concentrazioni di emoglobina nei 2 test negativi precedenti (Tabella 4) è, al terzo test, associata a un rischio di CRC di 2.16 % in chi aveva una somma superiore a 20 microgrammi/gr feci rispetto a 0.05% in chi non aveva traccia di emoglobina nei 2 test precedenti (RR = 43). Il tasso di cancro intervallo aumenta da circa 10 a 240 ogni 100.000 persone-anno rispettivamente. Per diagnosticare una neoplasia avanzata sono necessarie 6 colonscopie per una concentrazione di Hb pari a zero contro 2 per una concentrazione superiore a 20 microgr./gr. feci (tabella 5).

**Tabella 4** (Senore C, et al. Gut 2020)

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)
<b>Total</b>	<b>10150</b>	<b>5997</b>	<b>58478</b>	<b>90.7</b>	<b>71</b>	<b>0.12</b>	<b>49</b>	<b>0.07</b>	<b>21.30 (15.50 to 29.27)</b>

\*Examinations performed within 36 months since the second FIT.

†Subjects no longer eligible for the third invitation (older than 69, dead or emigrated).

‡Proportion of subjects having performed a second FIT who had a third examination within 3 years. Subjects diagnosed with an IC were not eligible for the third test.

§Incidence rate x100 000 PYs. Each subject contributed to the time at risk until the date of death, emigration, third FIT or 31 December 2012, whichever came first. The follow-up time was at least 36 months for all subjects. Only IC diagnosed within 36 months since the last negative FIT were considered.

CRCs, colorectal cancers; DR, detection rate; f-Hb, faecal haemoglobin; FIT, faecal immunochemical test; IC, interval CRC; PYs, person-years; SD, screen detected.

**Tabella 5** (Senore C, et al. Gut 2020)

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)
<b>Total</b>	<b>164023</b>	<b>6391</b>	<b>3.9 (3.8 to 4.0)</b>	<b>5552</b>	<b>86.9 (85.9 to 87.7)</b>	<b>1247</b>	<b>189</b>	<b>25.9 (25.7 to 26.1)</b>	<b>0.8 (0.7 to 0.8)</b>	<b>0.12 (0.10 to 0.13)</b>	<b>3.9 (3.8 to 3.9)</b>

\*% 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; PR, positive predictive value; PR, positivity rate.

### 3. Età e sesso

Il rischio di CRC è maggiore tra gli anziani e per il sesso maschile.

Nella tabella 6 sono riportati i tassi di incidenza annuali per CCR (UK 2017) per sesso e classi di età tra 50-69 anni. Il rischio di CCR è 5.38 volte maggiore nei maschi 65-69 anni rispetto alle femmine 50-54 anni.

Tabella 6

	INCIDENZA *10 <sup>-5</sup>		RRs	RRs	
ETA'	M	F	M/F	Ref F 50-54	
50-54	46	37	1,24	1,24	1,00
55-59	86	61	1,41	2,32	1,65
60-64	149	91	1,64	4,03	2,46
65-69	199	119	1,67	5,38	3,22
50-69	480	308	1,56		

Incidenza per età e sesso di CCR ogni 100.000 persone anno, Rate ratios tra maschi e femmine, Rate ratios per sesso ed età (riferimento femmine 50-54 anni)

## 4. Anni di vita guadagnati

Una morte evitata di un caso diagnosticato tra 50-59 (attesa di vita media per le persone tra 50 e 59 anni pari a 32 anni in Italia nel 2019 ) determina mediamente 9 anni di vita guadagnati in più rispetto a una morte evitata tra i 60 -69 (attesa di vita media per le persone tra 60 e 69 anni pari a 23 anni, in Italia nel 2019).

Considerando come outcome gli anni di vita guadagnati per morte evitata tra 50 e 59 anni rispetto a 60-69 anni, si otterrebbero gli stessi anni di vita guadagnata prevenendo 139 decessi tra 60 e 69 anni rispetto a 100 decessi tra 50 e 59 anni (3200 anni guadagnati ogni 100 decessi evitati a 50-59 anni verso 3200anni a 60- 69).

### ***Rischio definito sulla base di informazioni raccolte ad hoc***

## 5. Punteggi di rischio.

La conoscenza dei fattori di rischio legati agli stili di vita può consentire interventi di prevenzione integrati nello screening del CCR.

Sono stati proposti innumerevoli punteggi di rischio per stratificare la popolazione generale, a rischio medio, in diverse categorie e “personalizzare” i protocolli di invito. I punteggi si basano su fattori di rischio, come età, sesso, storia di CRC nei parenti di 1° grado, BMI (sedentarietà, obesità) e abitudine al fumo.

Nella revisione sistematica di Le Peng et al. (Am J Gastroenterol 2018;113(12):1788-1800) sono stati selezionati 17 punteggi di rischio per neoplasia avanzata. L'età risulta il fattore di rischio con più elevato valore predittivo.

## Raccomandazioni

Nella situazione di importante riduzione dell'attività di screening CCR, determinatasi a seguito della sospensione durante il lockdown e della riduzione del volume di attività nella fase di ripresa, è opportuno recuperare i livelli precedenti di attività, o ancora ambire a migliorarli laddove non ottimali già in precedenza.

Si rende quindi necessario prevedere ove possibile incrementi di risorse e/o introdurre criteri che permettano di modulare il volume di inviti in funzione dei tempi programmati per il recupero del ritardo.

Il fabbisogno di risorse endoscopiche, ad esempio, dipende anche da queste scelte, oltre che dal ritardo accumulato: un recupero programmato su un arco di due anni richiede un incremento del fabbisogno di endoscopia più modesto o, eventualmente, un aumento del cut-off meno vistoso.

- A) Qualora le risorse endoscopiche fossero adeguate per sostenere i volumi di attività simili ai volumi pre-epidemici, sarà probabilmente sufficiente una ri-modulazione temporanea del volume di lettere di invito in funzione della probabilità di adesione, al fine di ottenere un numero di test sufficiente a saturare i servizi di endoscopia, e, nel contempo, il recupero graduale del ritardo accumulato. Si propone di stratificare gli inviti per intervallo dall'ultimo invito, dando priorità a chi non aveva mai aderito o non ha eseguito il test da più tempo, dato il maggior rischio di neoplasia avanzata.

B) Se le risorse endoscopiche non fossero adeguate per ripristinare i livelli di attività precedenti, si propone, come nel caso A, di stratificare gli inviti per intervallo dall'ultimo invito. Tale stratificazione per intervallo dall'ultimo invito potrebbe non essere da sola sufficiente ad assicurare la copertura completa della popolazione bersaglio senza sconfinare in intervalli tra test più lunghi di tre anni. In tale scenario si raccomanda di adottare contestualmente le successive opzioni C o D

Rispetto a una situazione di copertura da inviti del 100% ogni due anni tra 50-69 anni, stratificare per intervallo dall'ultimo test, può verosimilmente condurre a coperture da invito del 100%, rimanendo entro 36 mesi per i richiami successivi. In tutti gli scenari ipotizzati ci si può aspettare una diminuzione delle diagnosi di adenoma avanzato, e di conseguenza dell'effetto preventivo dello screening, un aumento dei casi intervallo e degli stadi avanzati di CCR diagnosticati. In ogni caso è plausibile che si trovino più casi di cancro e adenoma avanzato, con intervalli fino a 36 mesi rispetto a scenari equivalenti con invito biennale e copertura sub-ottimale, come nel caso in cui non venissero più invitate fino al round successivo le persone con invito cancellato durante il lockdown.

C) Elevare il cut-off della concentrazione di emoglobina. L'effetto è di contingentare gli invii in colonscopia in funzione della probabilità di neoplasia avanzata. Il criterio ha una indubbia validità rispetto all'equità. Ci si può aspettare una diminuzione delle diagnosi di adenoma avanzato e di conseguenza dell'impatto dello screening sulla prevenzione di cancro invasivo.

D) La somma delle concentrazioni di Hb nei due test negativi precedenti identifica uno strato di soggetti a rischio molto elevato cui dare priorità rispetto a soggetti con somme di concentrazione uguali, o vicine, allo zero. Soggetti con livelli di emoglobina molto bassi presentano un rischio di neoplasia negli anni successivi molto basso e potrebbero essere rinviati ad intervallo più prolungato (priorità nel caso si adotti l'opzione di allungare l'intervallo). Si propone di stratificare la popolazione target per concentrazioni di Hb, riprendendo gli inviti dalle concentrazioni più elevate invitando successivamente i non aderenti, per i quali non siano disponibili i valori di Hb, e, a seguire, le persone con livelli di Hb intermedi ai round precedenti, estendendo l'intervallo di invito a 3 anni per i soggetti con livelli di Hb molto bassi.

Le opzioni C) e D) permettono di ridurre il fabbisogno endoscopico e quindi di recuperare una quota di inviti in ritardo. Se è nota a priori la disponibilità di risorse endoscopiche per un certo intervallo di tempo è possibile modulare il valore del cut-off in modo da ottenere un recupero completo

E) Invitare prioritariamente uomini e donne di 60-69 anni seguiti dalla popolazione 50-59 anni. Se fossero disponibili risorse aggiuntive questa strategia permetterebbe di minimizzare l'impatto del ritardo nel gruppo a più elevata prevalenza. In uno scenario a risorse invariate questa scelta si traduce in un allungamento dell'intervallo nella fascia di età più giovane, e, se protratto nel tempo, alla esclusione delle classi di età più giovani. In Inghilterra, come in altri paesi del nord-Europa, per molti anni lo screening CCR è stato rivolto alle persone di 60-69 anni.

Queste strategie tendono a definire priorità di invito sulla base di un principio di equità e di efficienza, modulando l'offerta in funzione del rischio. Non si escludono tra di loro, ma stratificano rischi per il CCR correlati tra di loro (ad es. età, concentrazione di emoglobina, intervallo dall'ultimo test, ecc.) per cui la contemporanea adozione di due o più criteri di stratificazione comporta molto verosimilmente un rischio di entità inferiore alla somma dei singoli rischi di CRC.

Ogni scenario ha vantaggi e svantaggi, dipendenti anche dalla percezione dello screening CCR nella popolazione. È fondamentale che le scelte siano esplicitate e condivise con i servizi coinvolti, la Direzione Aziendale e regionale e i cittadini.

Per individuare le soluzioni più idonee per la realtà locale, è indispensabile un'approfondita conoscenza dello stato del programma di screening, nonché una valutazione costi/benefici delle opzioni che si vogliono adottare.

I programmi maturi, ad esempio, dovranno accompagnare la scelta di privilegiare l'invito dei mai aderenti o invitati per la 1° volta, rispetto ai sempre aderenti, con campagne di informazione mirata al fine di non "incrinare" il rapporto fiduciario con l'utenza fidelizzata. Chi aderisce regolarmente allo screening spesso attende l'invito per proseguire il proprio percorso di prevenzione e, non vedendolo arrivare, potrebbe cercare una risposta nel privato.

### **Azioni in sintesi**

Se la riduzione dei volumi di attività è dovuta alla scarsità di risorse endoscopiche, si raccomanda di innalzare il cut-off di positività del FIT, per poter disporre delle risorse sufficienti ad esaminare, in tempi rapidi, tutti i soggetti positivi, mantenendo il volume di inviti necessario a garantire la copertura e a recuperare il ritardo

Se la riduzione dei volumi di attività non è legata alla scarsità di risorse endoscopiche, si raccomanda di invitare chi non ha fatto il test da più tempo.

Se sono insufficienti sia le risorse endoscopiche che quelle organizzative, si raccomanda di innalzare il cut-off, assegnando la priorità di invito sulla base dell'intervallo dall'ultimo test (invitando prima chi non ha mai fatto il test o non ha fatto il test da più tempo).

Se questi criteri di stratificazione non sono praticabili, il criterio di rischio più facilmente adottabile è l'invito delle classi di età più anziane.

L'adozione di criteri di priorità di invito basati sul rischio, diversi da età e sesso, potrebbe essere attuata nell'ambito di progetti di ricerca intervento (vedi proposta)

### **Implicazioni per il monitoraggio**

Per qualsiasi strategia di stratificazione del rischio pare necessario adeguare il sistema informativo del programma di screening ai fini di identificare la popolazione da invitare nella popolazione bersaglio.

Qualsiasi criterio di stratificazione del rischio venga adottato è opportuno monitorare adesione, tassi di richiamo e di identificazione diagnostica, per verificare se i valori predittivi sono quelli attesi.

Si raccomanda di ordinare cronologicamente ed allineare la storia di screening per ogni soggetto eleggibile nella popolazione e di eseguire il record linkage con il laboratorio FIT per abbinare i valori di Hb ad ogni individuo.

Si raccomanda di associare alle storie di screening individuali i dati anamnestici eventualmente disponibili.



## **Interventi di promozione dell'appropriatezza**

Parallelamente ad interventi di ridefinizione delle priorità di invito, il recupero di risorse da destinare allo screening deve essere anche perseguito attraverso interventi di promozione dell'appropriatezza.

Le colonscopie di sorveglianza rappresentano nei programmi maturi quasi i 1/3 del consumo di colonscopie e i dati disponibili indicano che una quota consistente - 36% in base ai dati dello studio Equipe (Zorzi et al 2015) – risulta inappropriata.

Appare anche necessario armonizzare l'attività di screening con l'attività ambulatoriale, riducendo le attività endoscopiche dedicate ad attività di prevenzione spontanea svolta a livello ambulatoriale per soggetti asintomatici, a favore dell'attività di screening, evitando duplicazioni di offerta.

## **Proposta di un protocollo di ricerca intervento**

Si propone, in base alla possibilità di ogni programma, di inserire modifiche e/o aggiornamenti nel sistema informativi per associare ogni individuo a una o più categorie di rischio, in cui la popolazione dello screening, inclusi i "nuovi nati" vengono stratificati in gruppi omogenei.

In generale le categorie di rischio potrebbero essere:

- Età, (sesso)
- Intervallo dall'ultimo test
- Somma Hb nei 2 test negativi precedenti
- Rischio anamnestico/stili di vita

Le categorie di rischio sono da considerare dinamiche, da aggiornare rispetto agli eventi e agli esiti dello screening. Verrebbero utilizzate per definire gli intervalli e le priorità di invito per gli assistiti inseriti nel programma. Il punteggio di priorità, calcolato sulla base di algoritmi (da definire) dovrebbe essere ridefinito in continuo, sulla base dei risultati precedenti. In tale modo ogni programma potrebbe ridefinire o affinare i criteri di stratificazione sottostanti ai punteggi di priorità di invito.

Gli outcome sono primariamente il tasso di identificazione diagnostica di adenomi avanzati e cancro, stadio alla diagnosi dei casi SD, i tassi di positività al FIT, per strati della popolazione screenata che nella popolazione target, il tasso di adesione. Un outcome valutabile su tempi più lunghi è quello relativo ai tumori intervallo

Si propone di avviare un trial prospettico sequenziale, con una o più categorie di rischio in ciascun programma da confrontare con un campione di popolazione screening convenzionale, non stratificato, per ogni programma.

Possono condurre e partecipare alla ricerca intervento proposta tutti i programmi in grado di utilizzare i propri database per stratificare la popolazione target in modo da consentire il calcolo del punteggio di priorità calcolati dagli algoritmi che saranno adottati.

Molti programmi di screening hanno volumi di attività, che pur se ridotti . dovrebbero assicurare migliaia di osservazioni in ogni strato. Nell'arco di alcuni mesi.

Qualora si adottassero soluzioni "forti" come l'innalzamento del cut-off per l'emoglobina, tale approccio consentirebbe un graduale ritorno programmato a livelli di cut-off più bassi.

## BIBLIOGRAFIA

Kregting LM, Kaljouw S, de Jonge L, Jansen EEL, Peterse EFP, Heijnsdijk EAM, van Ravesteyn NT, Lansdorp-Vogelaar I, de Kok IMCM. Effects of cancer screening restart strategies after COVID-19 disruption. *Br J Cancer*. 2021;124(9):1516-1523

de Jonge L, Worthington J, van Wifferen F, Irargorri N, Peterse EFP, Lew JB, Greuter MJE, Smith HA, Feletto E, Yong JHE, Canfell K, Coupé VMH, Lansdorp-Vogelaar I; COVID-19 and Cancer Global Modelling Consortium working group 2. Impact of the COVID-19 pandemic on faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programmes in Australia, Canada, and the Netherlands: a comparative modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(4):304-314

Yong JH, Mainprize JG, Yaffe MJ, Ruan Y, Poirier AE, Coldman A, Nadeau C, Irargorri N, Hilsden RJ, Brenner DR. The impact of episodic screening interruption: COVID-19 and population-based cancer screening in Canada. *J Med Screen*. 2020:969141320974711

Senore C, Zappa M, Campari C, Crotta S, Armaroli P, Arrigoni A, Cassoni P, Colla R, Fracchia M, Gili F, Grazzini G, Lolli R, Menozzi P, Orione L, Polizzi S, Rapi S, Riggi E, Rubeca T, Sassatelli R, Visioli C, Segnan N. Faecalhaemoglobin 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. *Gut*. 2020;69(3):523-530

Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van der Valk H, Reijerink JC, van der Togt AC, Kuipers EJ, Habbema JD, van Leerdam ME. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer*. 2009 Apr 7;100(7):1103-10