

La sorveglianza epidemiologica dello screening dei tumori del colon-retto
nella Regione Emilia-Romagna

Bologna, 20 aprile 2017

L'impatto del programma di screening colo-rettale a livello nazionale



Manuel Zorzi
Registro Tumori del Veneto

effetti screening

incidenza

STORIA NATURALE CCR

FATTORI GENETICI
E AMBIENTALI

POLIPECTOMIA ENDOSCOPICA

Interruzione sequenza adenoma-carcinoma

Bonifica adenomi

↓↓↓ incidenza

Anticipo diagnosi

↑ incidenza

PICCOLO ADENOMA
displasia lieve

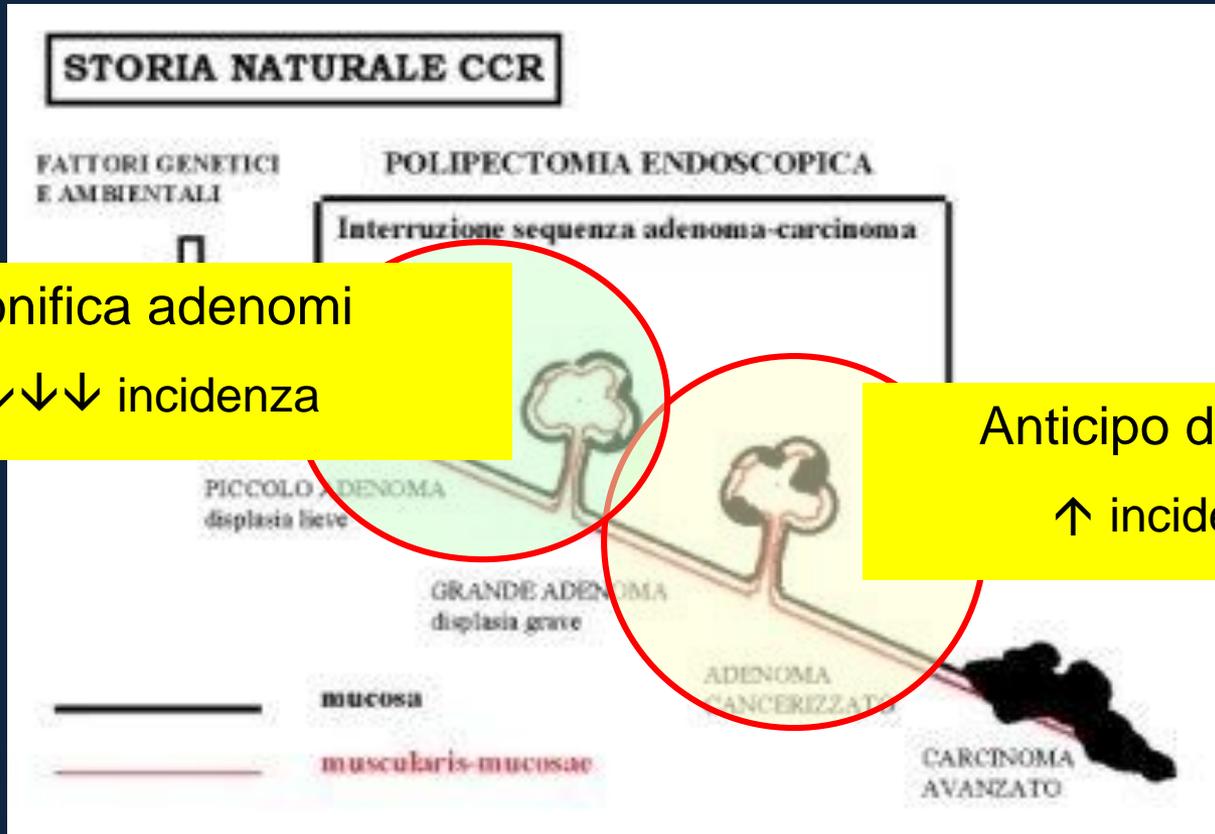
GRANDE ADENOMA
displasia grave

ADENOMA
CANCERIZZATO

CARCINOMA
AVANZATO

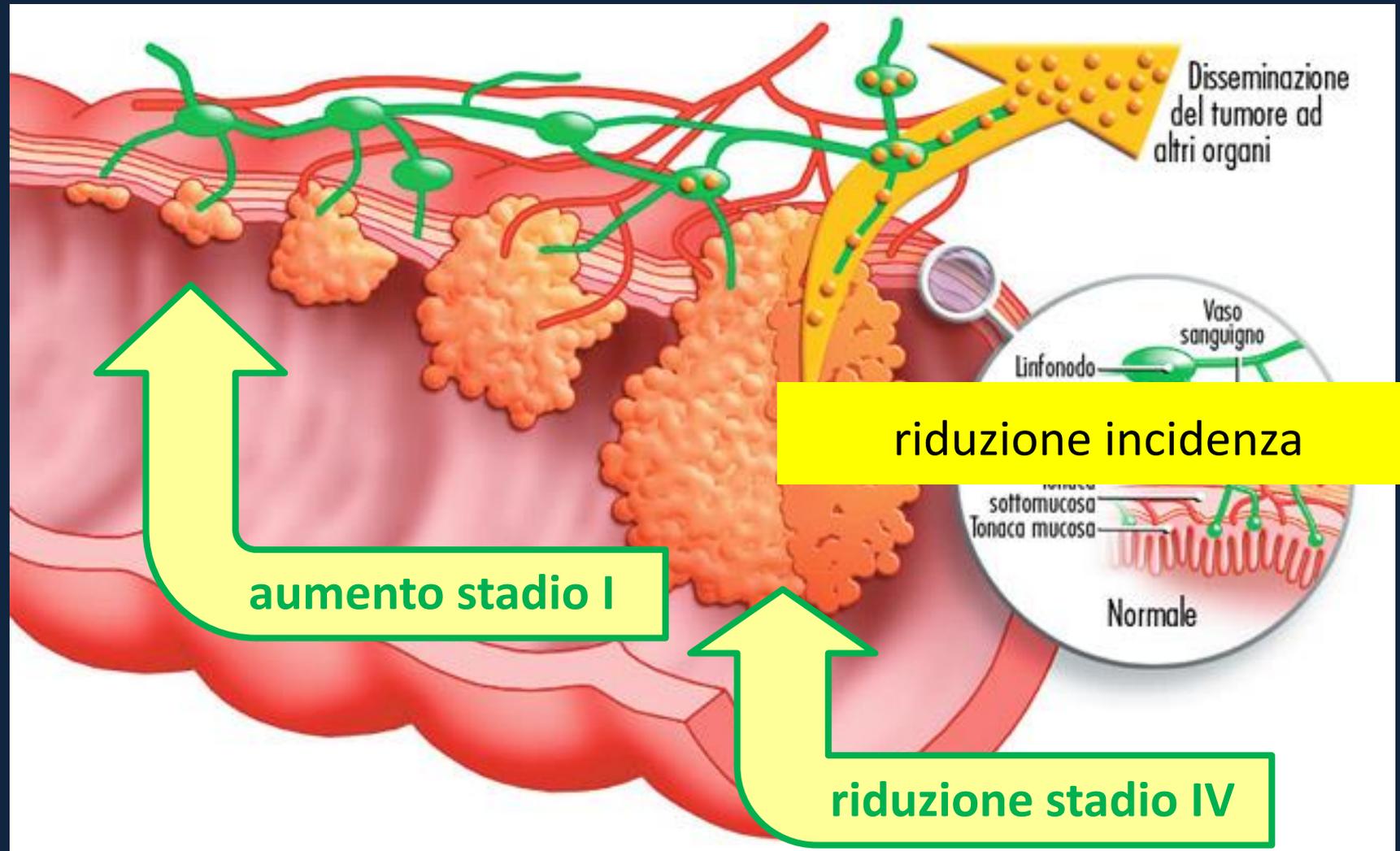
mucosa

muscularis-mucosae



effetti screening

mortalità

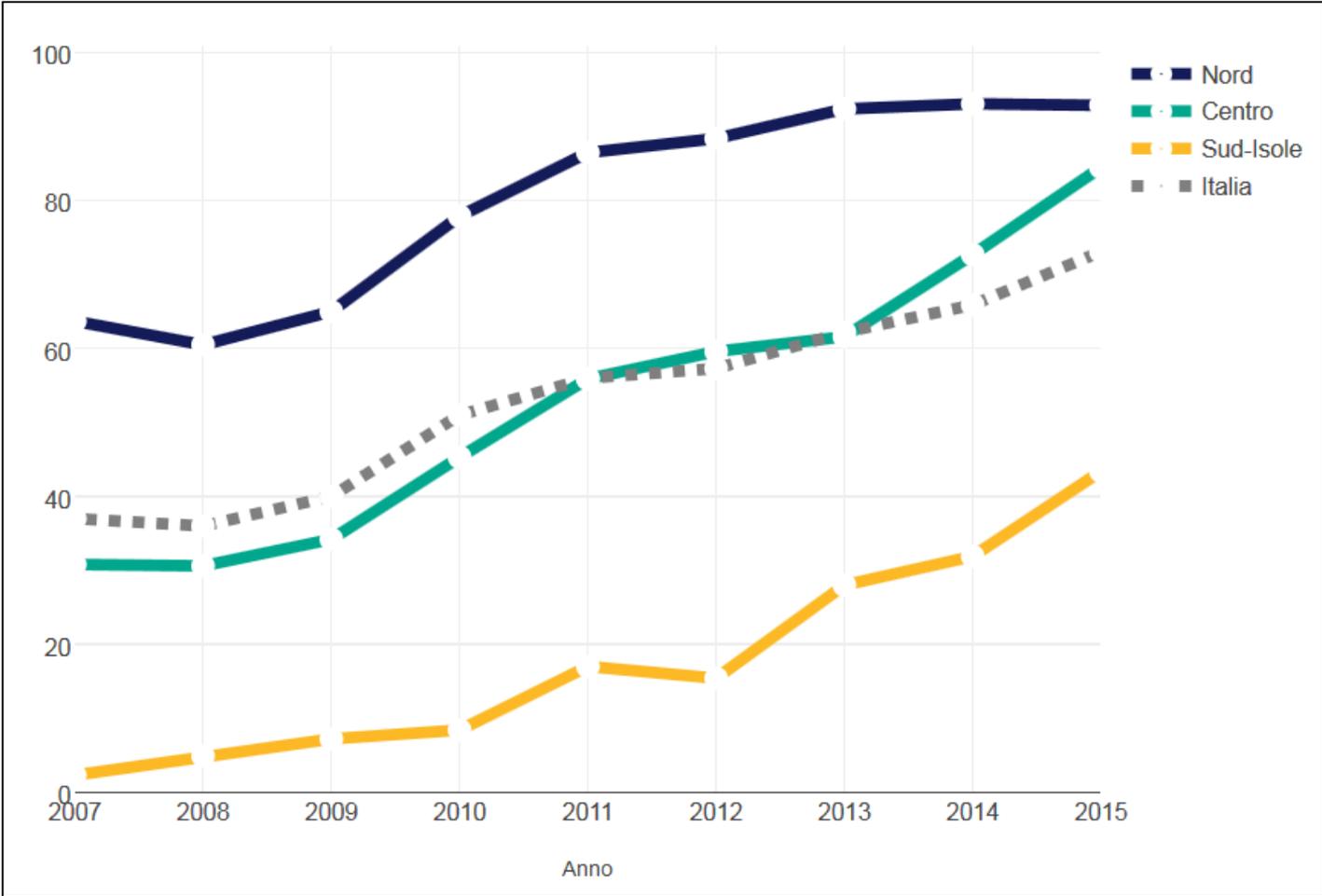


L'efficacia dei programmi di screening sulla popolazione dipende dalla loro diffusione

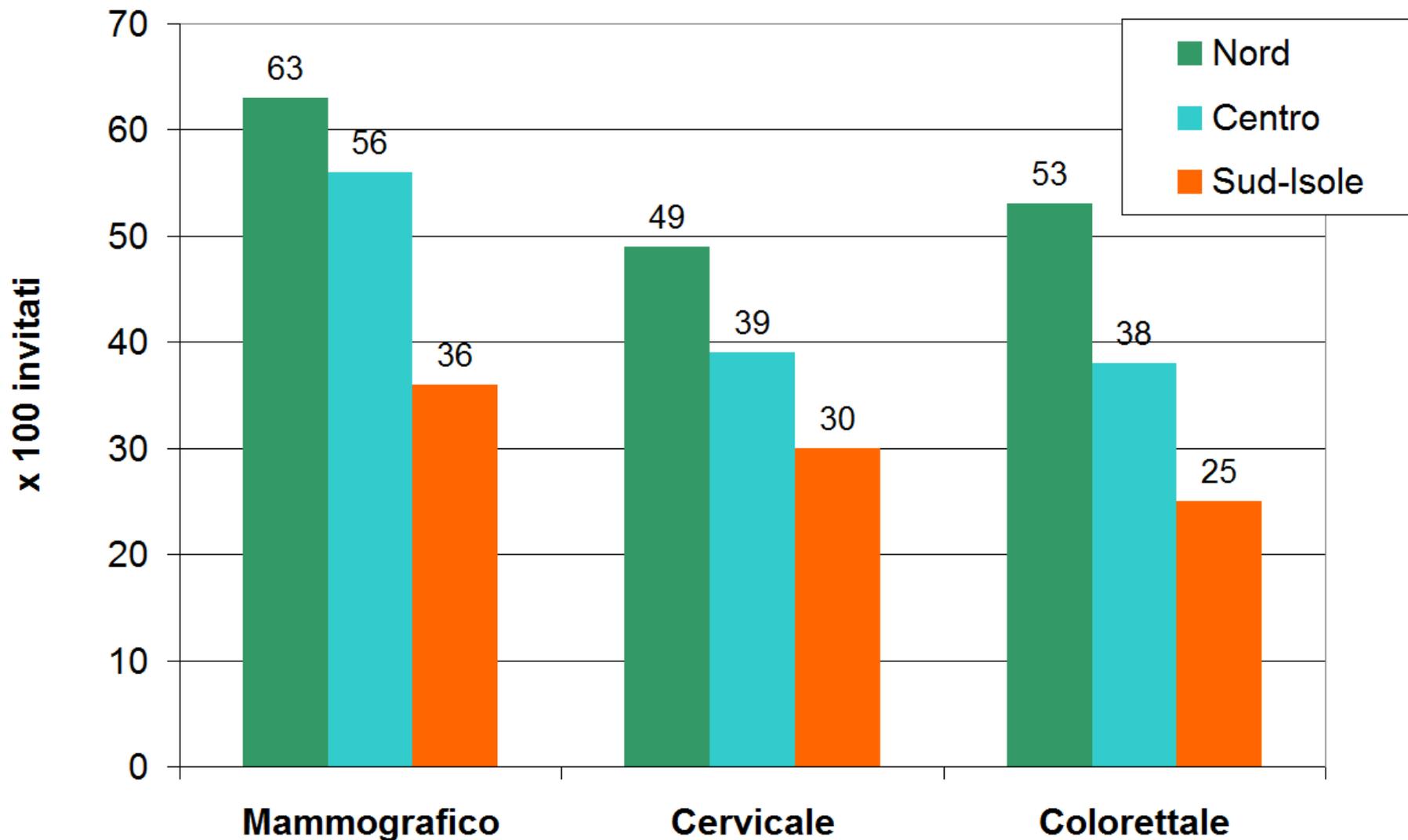
= copertura (estensione inviti x adesione)

Estensione degli inviti, per area geografica

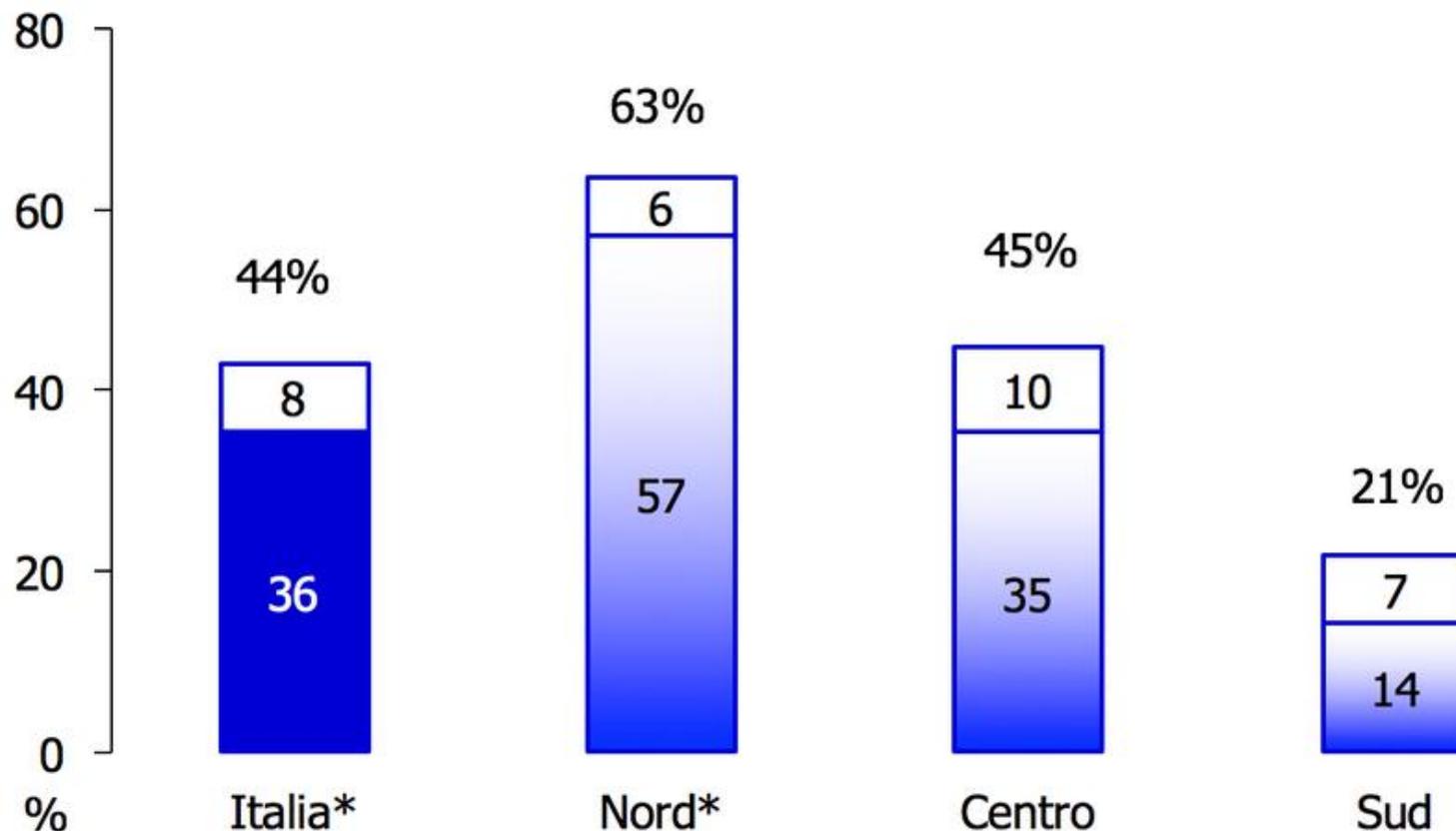
Colorettale



Adesione ai programmi di screening nel 2015, per macroarea



Esame per la prevenzione dei tumori coloretta nei tempi raccomandati (%) persone 50-69enni. Passi 2013-15



- al di fuori dei programmi di screening
- all'interno dei programmi di screening

L'attivazione degli screening nelle Regioni /
ASL italiane è avvenuta in anni diversi ed è
tuttora in corso

A livello nazionale e/o di macroarea è
complesso evidenziare l'impatto in termini di
tassi di incidenza a cause de:

- picco iniziale seguito da riduzione
- anni di incidenza disponibili presso i Registri
Tumori variabili tra il 2009 ed il 2013

Mortalità: effetto monotono, dati più
aggiornati

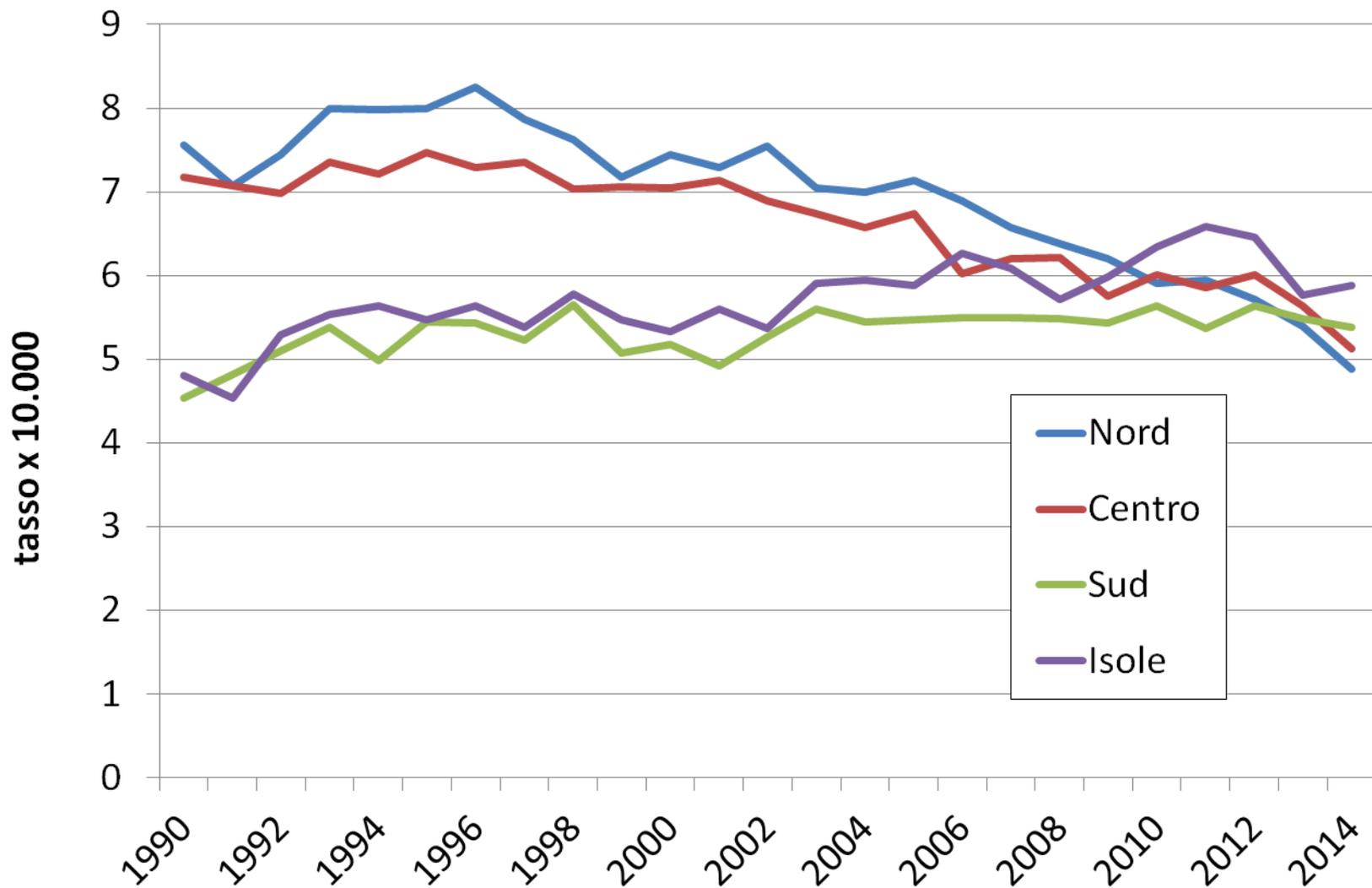
AIRTUM (Pool 9 Registri)

Colon, retto e ano

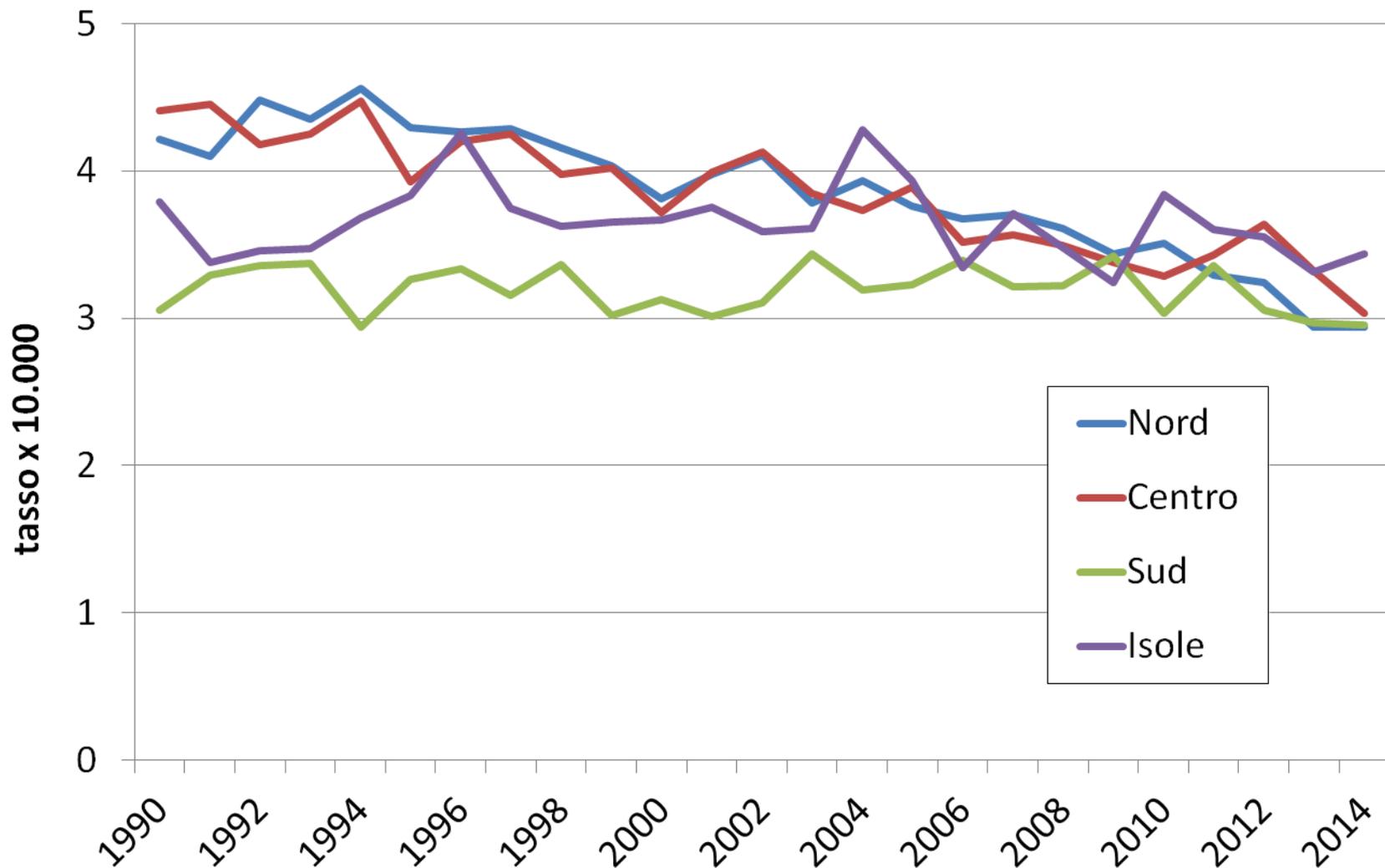
Incidenza: TSE (Europea) età (50-69)



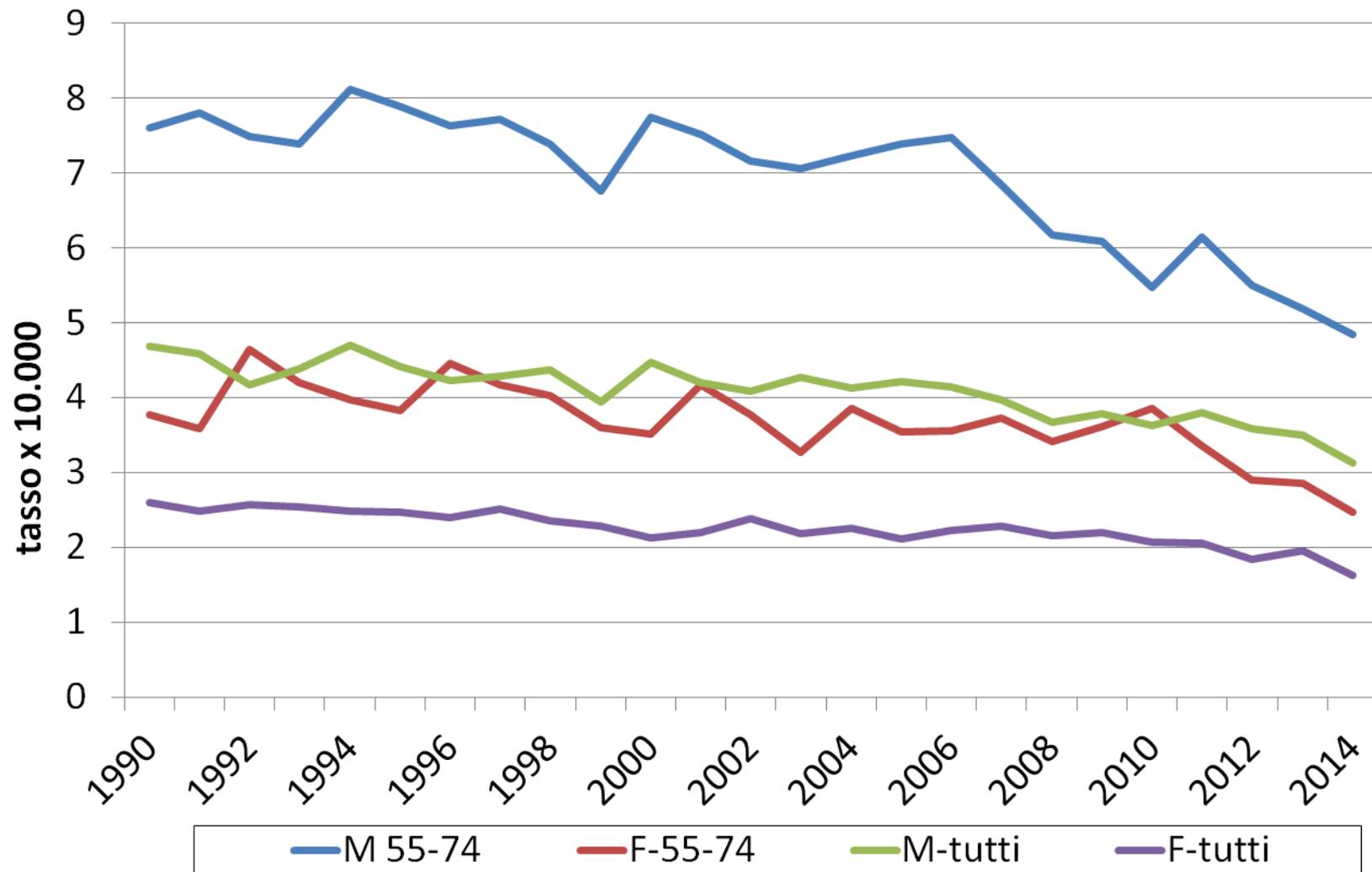
Tassi standardizzati di mortalità per tumore del colon retto per macroarea geografica. Maschi 55-74 anni



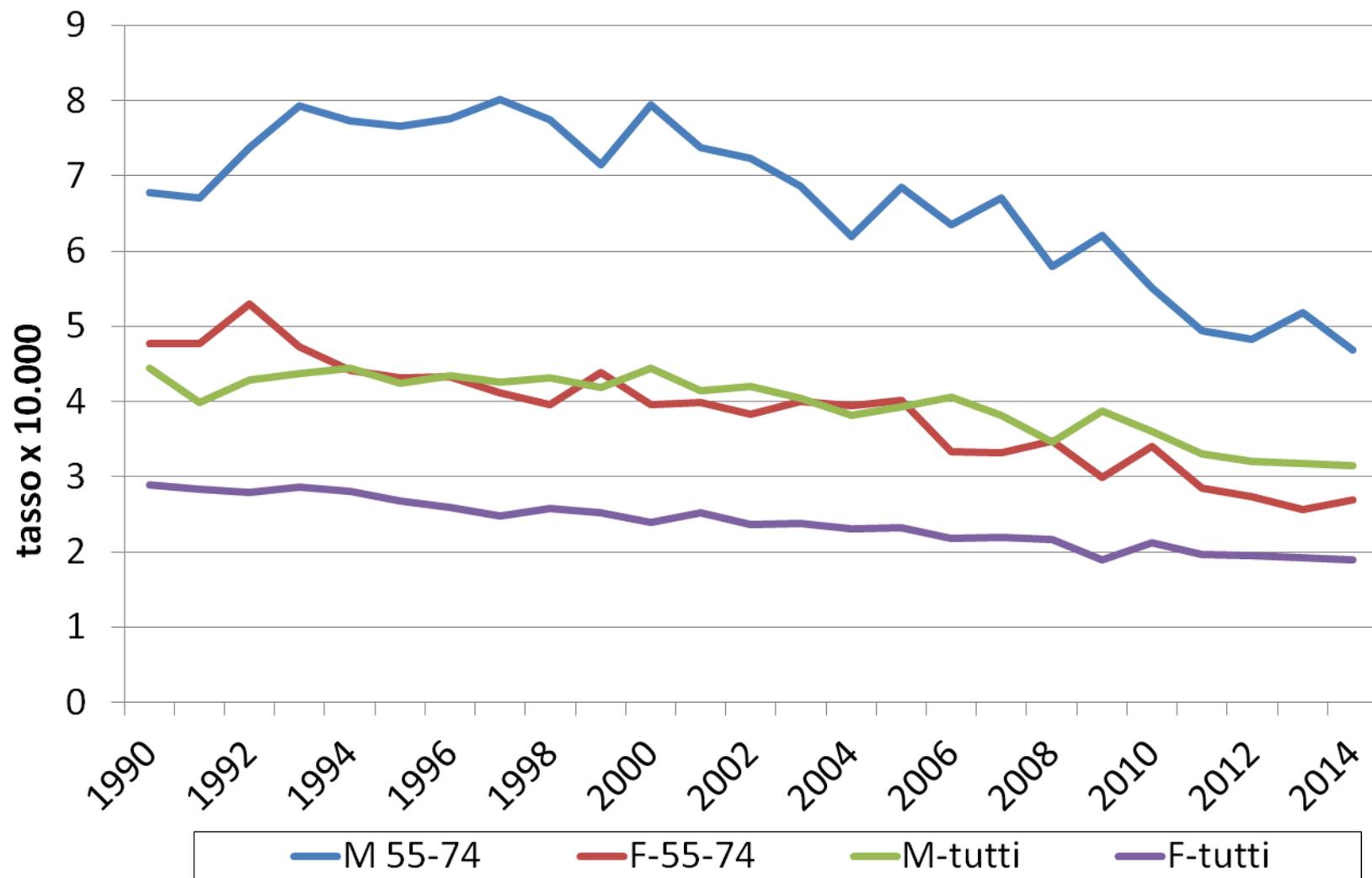
Tassi standardizzati di mortalità per tumore del colon retto per macroarea geografica. Femmine 55-74 anni



Tassi st. di mortalità per tumore del colon retto in Veneto, per sesso. Tutte le età e 55-74 anni



Tassi st. di mortalità per tumore del colon retto in Emilia-Romagna, per sesso. Tutte le età e 55-74 anni



MORTALITA'

Riduzione della mortalità per CCR

Metanalisi dei risultati di 4 trial sullo screening colorettaie mediante il test per il Sangue occulto fecale

STUDIO	GRUPPO STUDIO n/N	CONTROLLO n/N	Or	Ic 95%
Funen	205/30.967	249/30.966	0,82	0,66-0,99
Goteborg	121/34.144	138/34.164	0,88	0,69-1,12
Minnesota	199/31.157	121/15.394	0,81	0,64-1,02
Nottingham	360/76.466	420/76.384	0,86	0,74-0,99
Totale	885/172.734	928/156.908	0,84	0,77-0,92

La riduzione di mortalità sale al 23% quando aggiustata per la compliance.

Confronto tra guaiaco e test immunochimici

TRIAL CONTROLLATO RANDOMIZZATO
N=15.011

	Adesione all'invito	Tasso di identificazione di neoplasia*
Guaiaco	49,5%	1,1%
Test immunochimici	61,5%	2,4%

* Carcinoma + adenoma avanzato

Primo lavoro a valutare la mortalità causa-specifica dello screening di popolazione (al di fuori del contesto di studio)

Colorectal Cancer Mortality in Two Areas of Tuscany With Different Screening Exposures

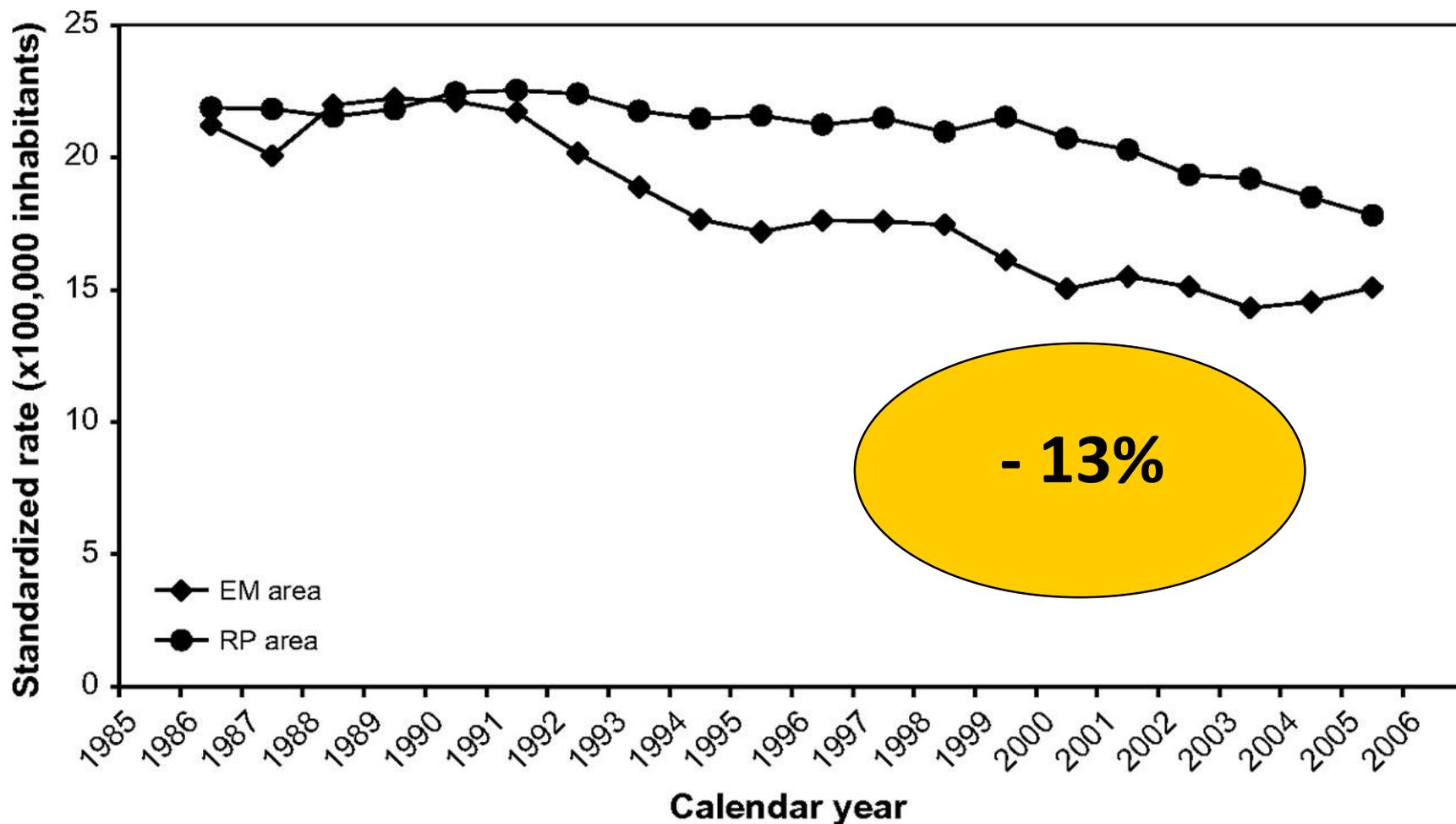
Adele Seniori Costantini, Andrea Martini, Donella Puliti, Stefano Ciatto, Guido Castiglione, Grazia Grazzini, Marco Zappa

J Natl Cancer Inst 2008;100:1818–1821

Confronto dei tassi di mortalità nel periodo 1985-2006 tra due aree:

- Empolese-Mugello: screening dal 1982
- Firenze Prato: dai primi anni 2000

Tassi di mortalità specifici per copertura con programma di screening



ORIGINAL ARTICLE

Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test

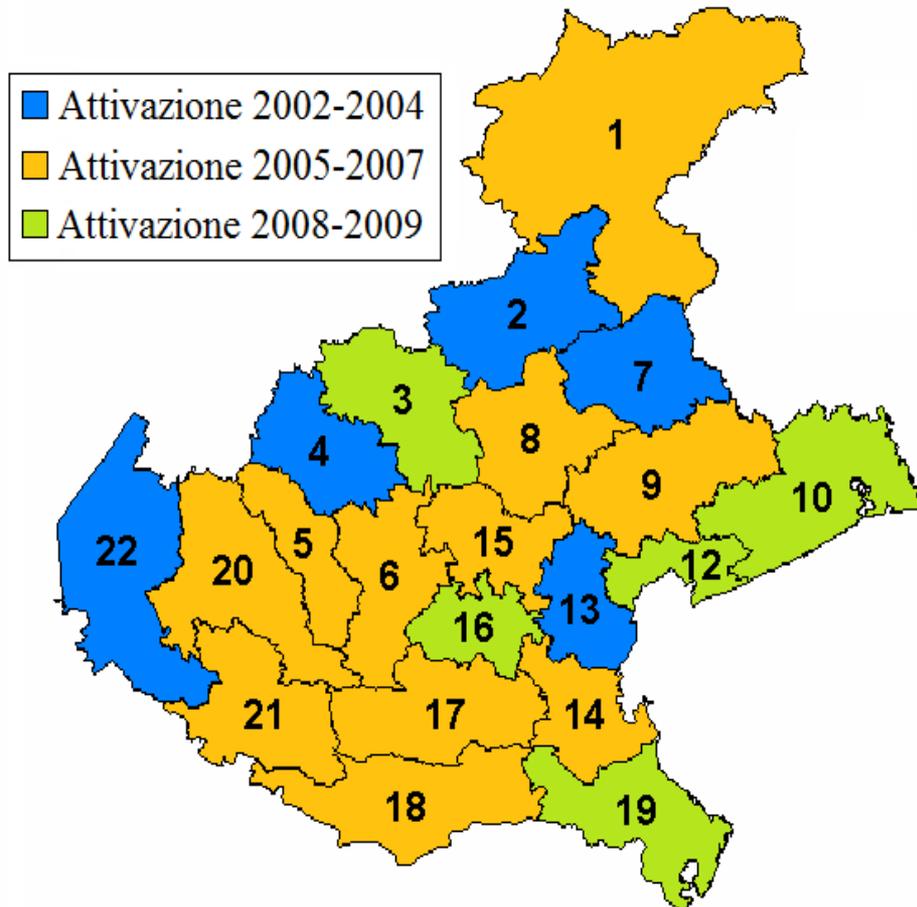


CrossMark

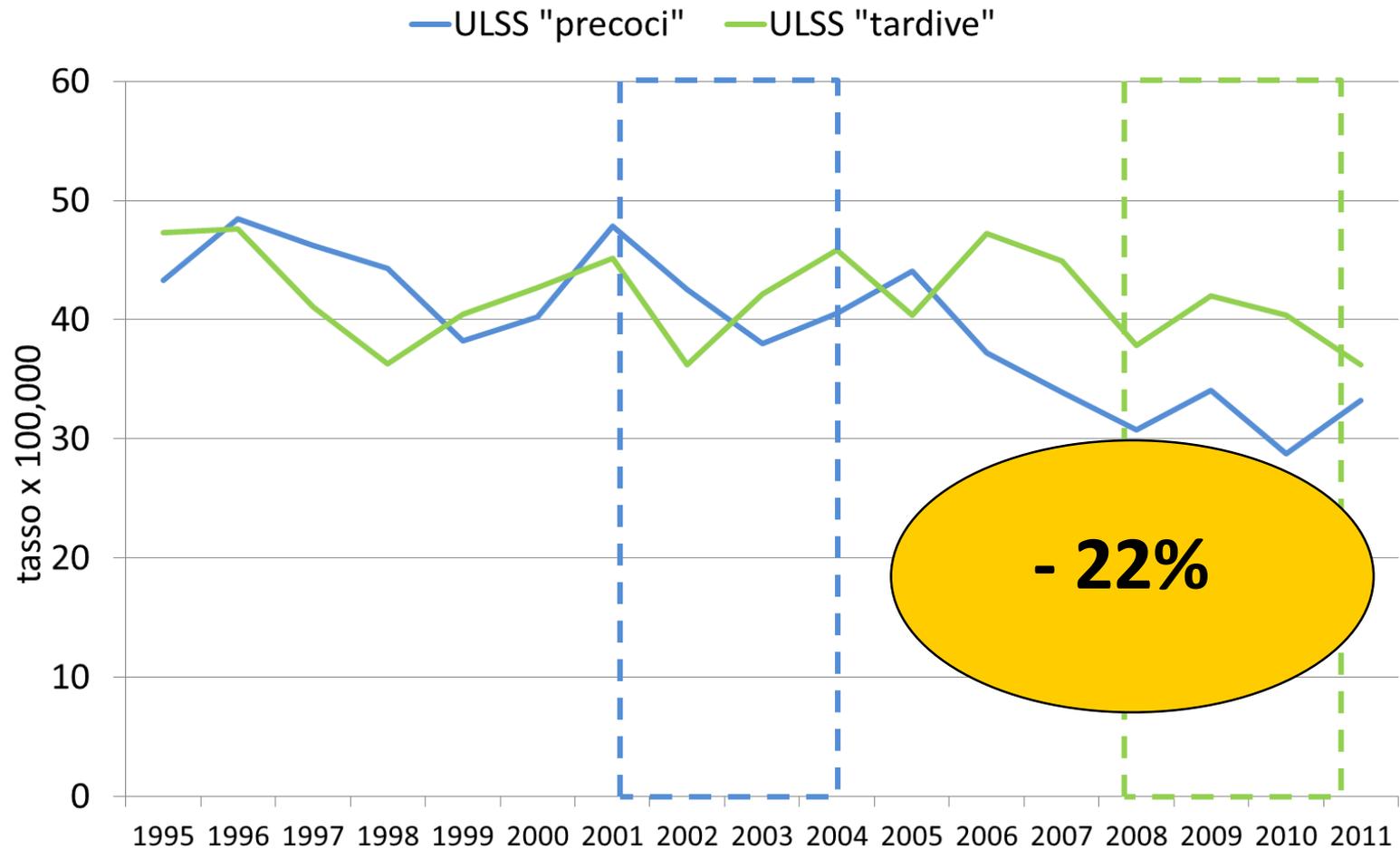
Manuel Zorzi,¹ Ugo Fedeli,² Elena Schievano,² Emanuela Bovo,¹ Stefano Guzzinati,¹ Susanna Baracco,¹ Chiara Fedato,¹ Mario Saugo,² Angelo Paolo Dei Tos^{1,3}

To cite: Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, *et al.* *Gut* 2015;**64**:784–790.

Programmi di screening colorettales in Veneto: periodo di attivazione



Tassi standardizzati di mortalità per tumore del colon-retto, per periodo di attivazione



Impatto dello screening coloretale sulla mortalità a 9 anni dall'attivazione

- riduzione del 22% decessi per cancro coloretale (- 9 per 100.000 abitanti)
- la riduzione si evidenzia già nei primi anni dall'avvio dello screening
- la riduzione di mortalità è superiore rispetto a quella osservata nei trial
- nel lungo termine ci si può attendere una ulteriore riduzione della mortalità, a seguito della riduzione di incidenza
- la riduzione in chi ha aderito allo screening è maggiore

INCIDENZA

STUDI RANDOMIZZATI CON SOF

Autore	Periodicità	Follow up (anni)	Compliance	Riduzione di incidenza
Mandel 1993	1 anno	13	Almeno 1: 90% Tutti: 46%	-20%
Mandel 2000	2 anni	18	Almeno 1: 90% Tutti: 58%	-17%
Kronborg 1996	2 anni	17	Almeno 1: 67% Tutti: 37%	+2%
Hardcastle 1996	2 anni	8	Almeno 1: 60% Tutti: 38%	+3%

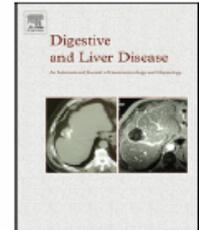


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld



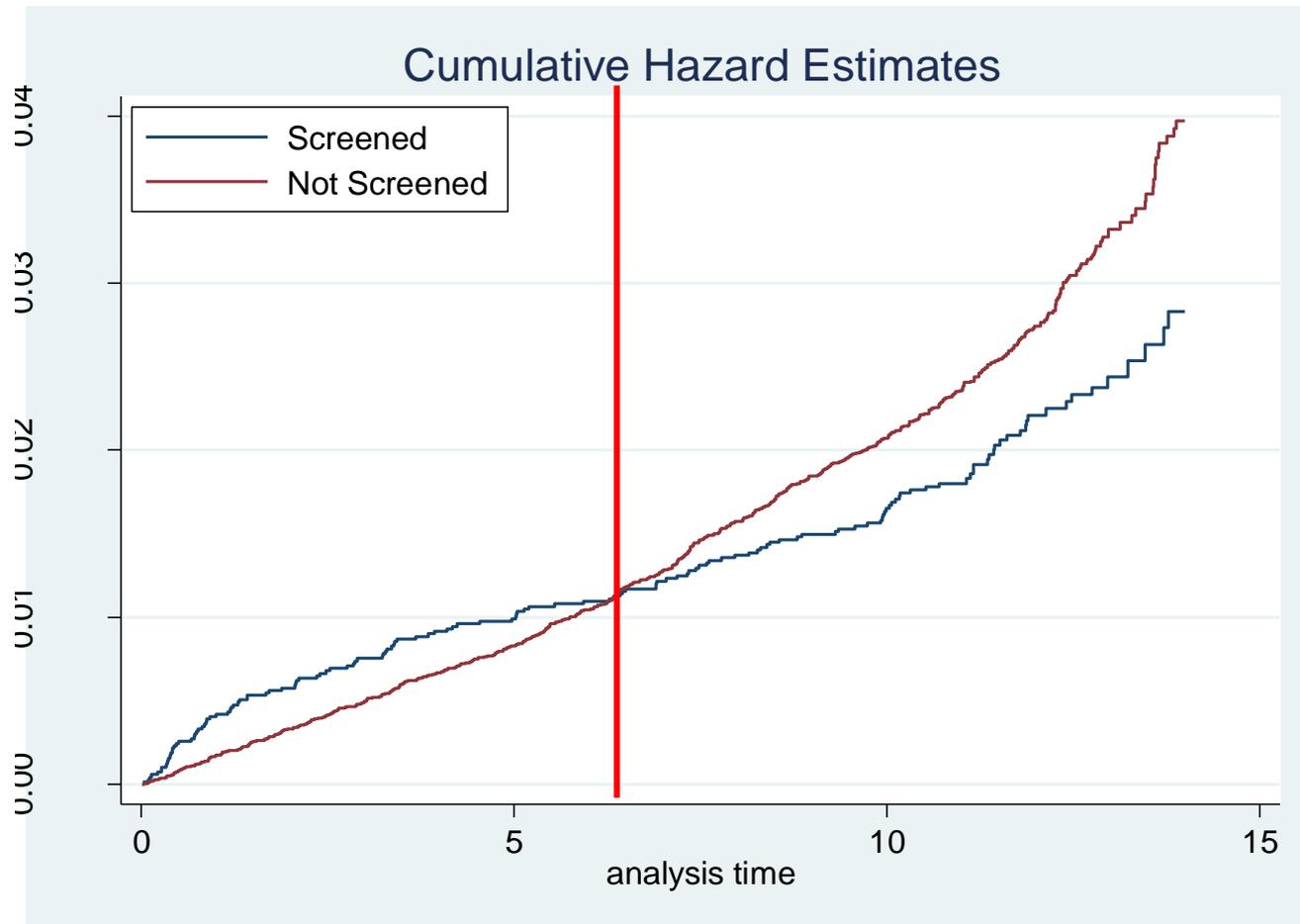
Oncology

The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence

Leonardo Ventura, Paola Mantellini, Grazia Grazzini, Guido Castiglione, Carlotta Buzzoni, Tiziana Rubeca, Claudio Sacchetti, Eugenio Paci, Marco Zappa*

Cancer Prevention and Research Institute, Florence, Italy

Rischio di tumore colorettaie (screenati vs non screenati)



- Coorte degli screenati: 141 cancro, 78023 person-years, FUP medio 11.2 anni.
- Coorte dei non screenati: 661 cancro, 285945 person-years, FUP medio 10.6 anni.

Rischio di tumore colorettae negli screenati, rispetto ai non screenati

Su tutto il periodo

HR = 0.78

95% CI: 0.65-0.93

-22%

Dopo il catch-up

HR = 0.60

95% CI: 0.46-0.79

-40%

Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy

Paolo Giorgi Rossi, PhD^{1,2}, Massimo Vicentini, MSc^{1,2}, Claudio Sacchetti, MSc^{1,2}, Enza Di Felice, MSc^{1,2}, Stefania Caroli, MSc^{1,2}, Francesca Ferrari, MSc^{1,2}, Lucia Mangone, MD^{1,2}, Annamaria Pezzarossi, MSc^{1,2}, Francesca Roncaglia, PhD^{1,2}, Cinzia Campari, MSc^{2,3}, Romano Sassatelli, MD⁴, Roberto Sacchero, MD⁵, Giuliana Sereni, MD⁴, Luisa Paterlini, MD³ and Marco Zappa, MD⁶

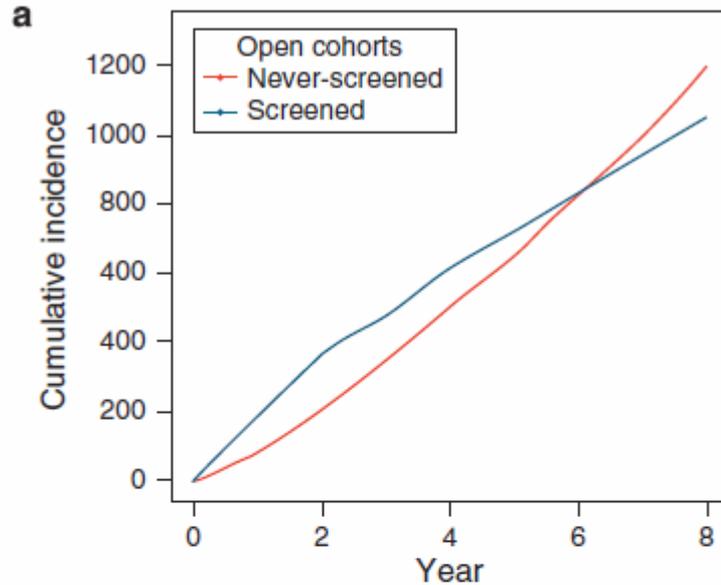
OBJECTIVES: Colorectal cancer (CRC) screening using the fecal occult blood test (FOBT) has been shown to be effective in reducing cause-specific mortality. However, although it detects pre-cancerous adenomas, it is uncertain whether FOBT reduces the incidence of invasive cancer. The objective is to evaluate the impact of screening with immunochemical FOBT (FIT) on CRC incidence and mortality.

METHODS: An organized screening program was implemented in 2005 in the province of Reggio Emilia (Northern Italy). The program invites the resident population aged 50–69 for FIT every 2 years. Subjects who test positive are referred for colonoscopy. Incidence was studied through cancer registry. Person-times of people aged 50–74 from 1997 to 2012 were classified for exposure to screening according to age and period. Furthermore, two open cohorts—one never screened (aged 50–69 in 1997) and one invited for screening (aged 50–69 in 2005)—were followed up for 8 years.

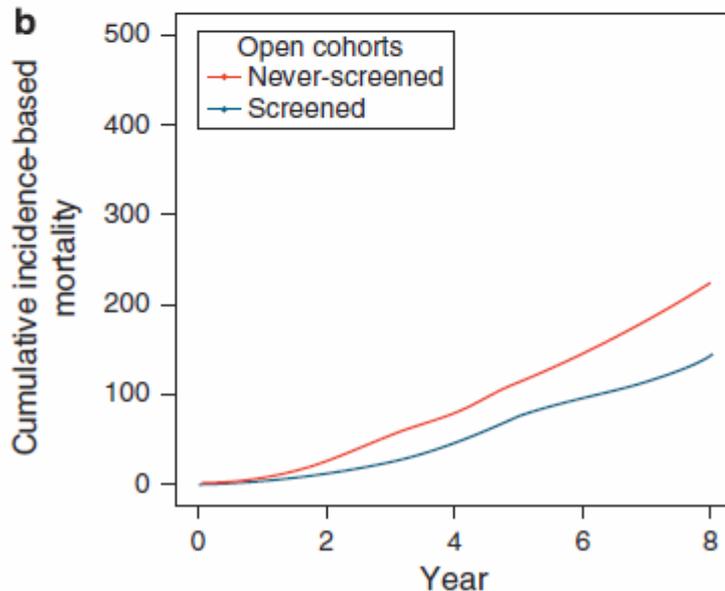
RESULTS: A total of 171,785 people have been invited, and approximately 70% have undergone FIT at least once (272,197 tests). The rate of colonoscopy participation has been about 90%, and 2896 cancers have been recorded (1237 in the screening period). The age-adjusted and sex-adjusted incidence rate ratios as compared with pre-screening were 1.60 (95% confidence interval (CI), 1.43–1.79), 0.86 (95% CI, 0.78–0.94), and 0.59 (95% CI, 0.50–0.69) for the first round, subsequent rounds, and post screening, respectively. Cumulative incidence and incidence-based mortality decreased by 10% (95% CI, 3–17%) and 27% (95% CI, 15–37%), respectively.

CONCLUSIONS: FIT screening leads to a decrease in the incidence of CRC and in its mortality.

Cumulative incidence (a) and incidence-based mortality (b) in the pre-screening cohort and in the invited cohort

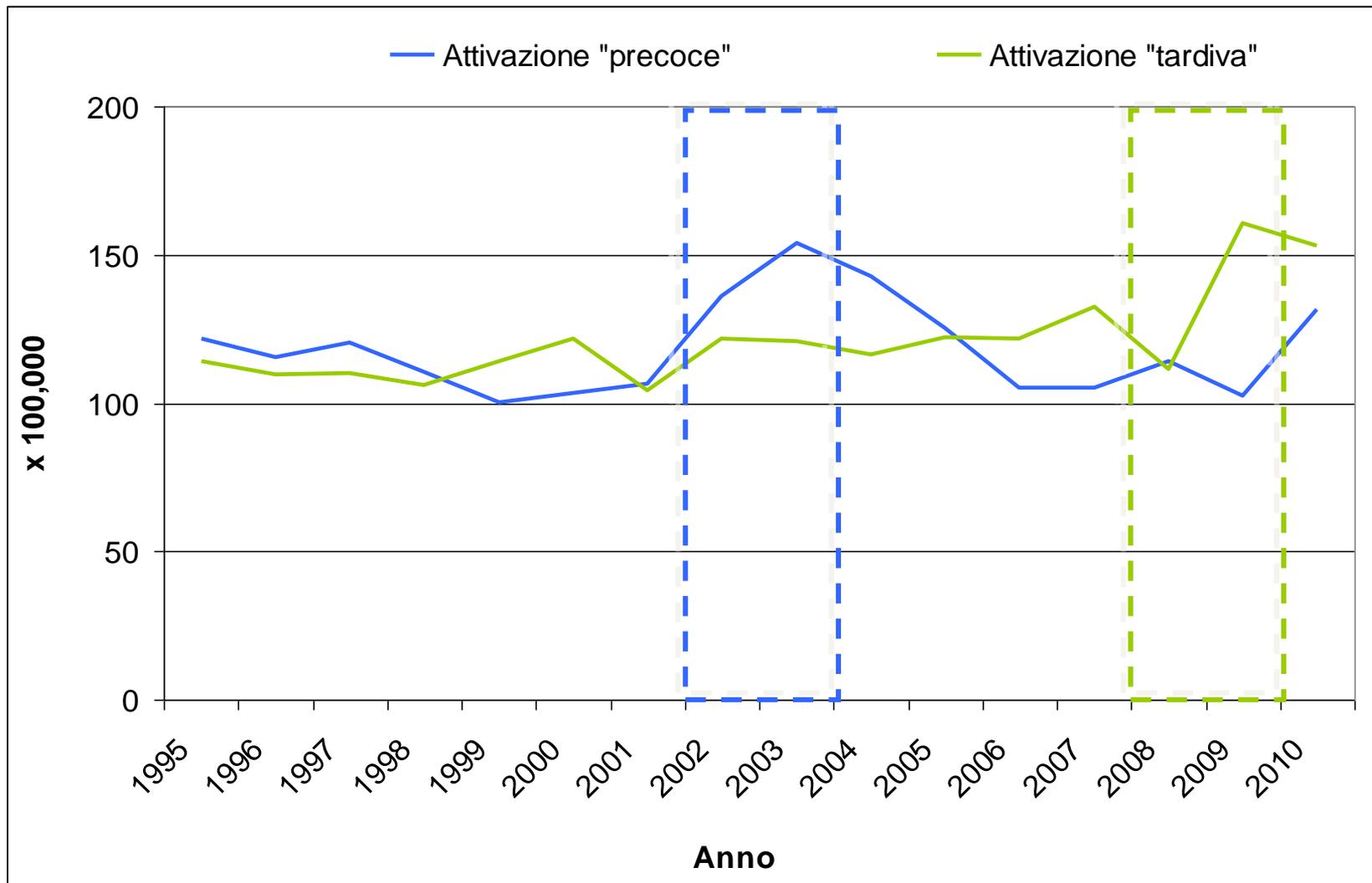


After 8 years, the cohort screening shows significantly reduced risk of incidence (IRR=0.90 (95% CI, 0.83–0.97)) compared with the control cohort. Initially, incidence was higher in the screening cohort, but after 3 years, the slope of the curve became less than that of the control, and after 6 years, the two curves are reversed (Figure 3a).

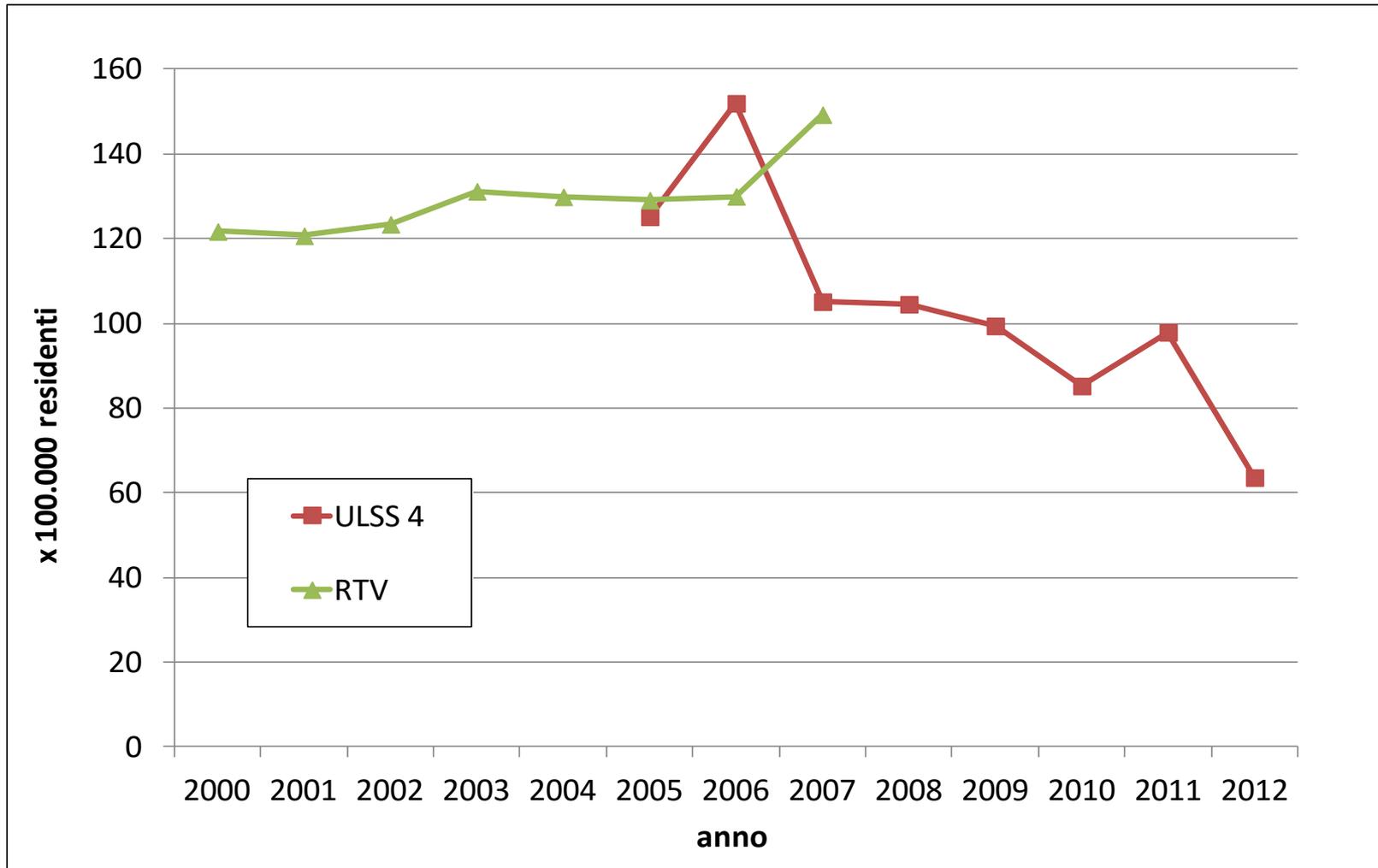


Incidence-based mortality. Using this approach, we could also compare the incidence-based mortality, i.e., the mortality among those who had a CRC diagnosed during the follow-up in the two cohorts. We observed 315 deaths in the cohort invited for screening and 429 deaths in the control cohort. The screened cohort had a 27% decrease in incidence-based all-cause mortality (IRR=0.73, (95% CI 0.63–0.85)) (Figure 3b).

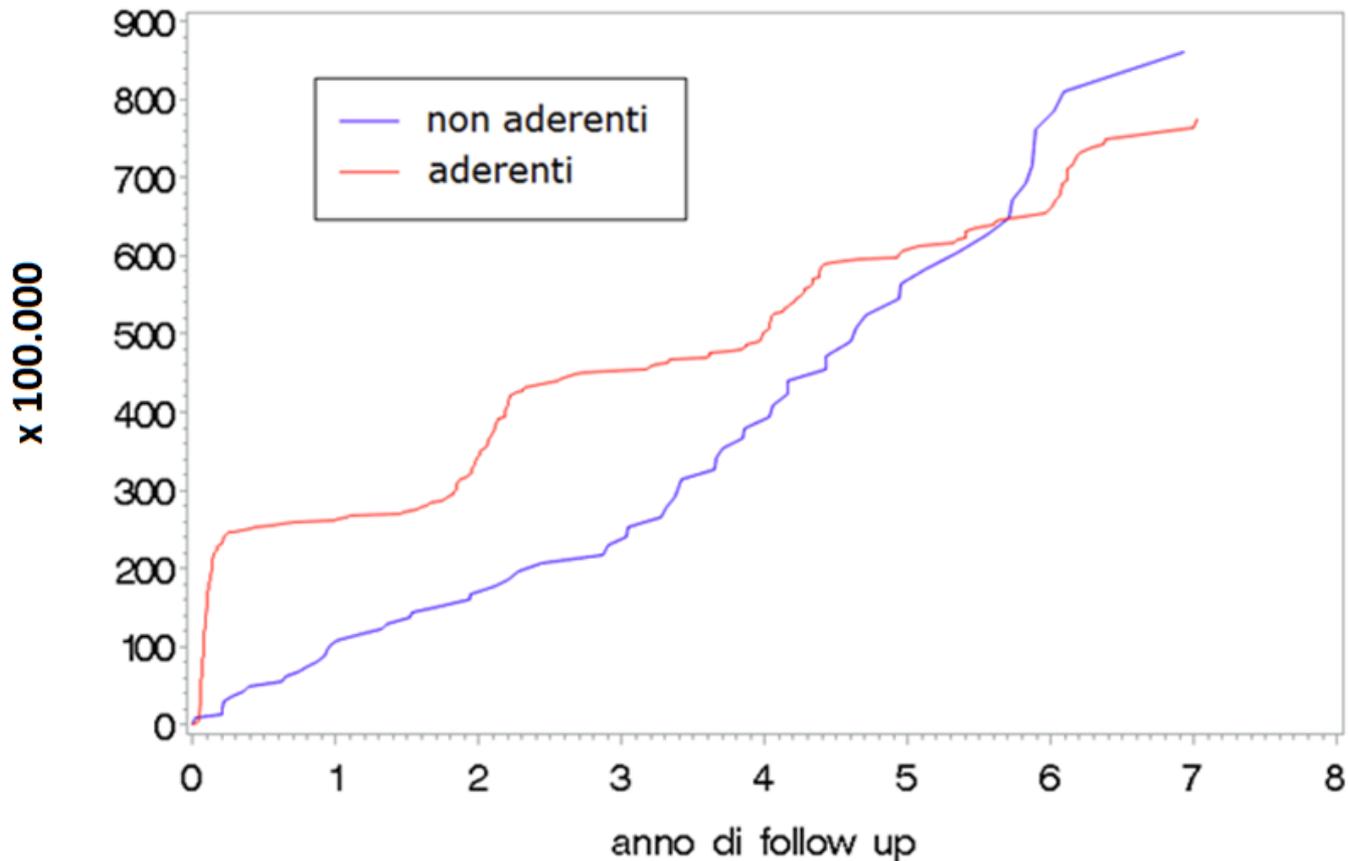
Tassi st. di incidenza di tumore del colon-retto, per periodo di attivazione. Veneto



Incidenza di tumore colon-retto nell'ULSS 4 e nelle aree coperte dal Registro Tumori del Veneto. Età 50-69 anni.



Tassi cumulativi di incidenza di tumore del colon-retto, per esposizione al programma di screening



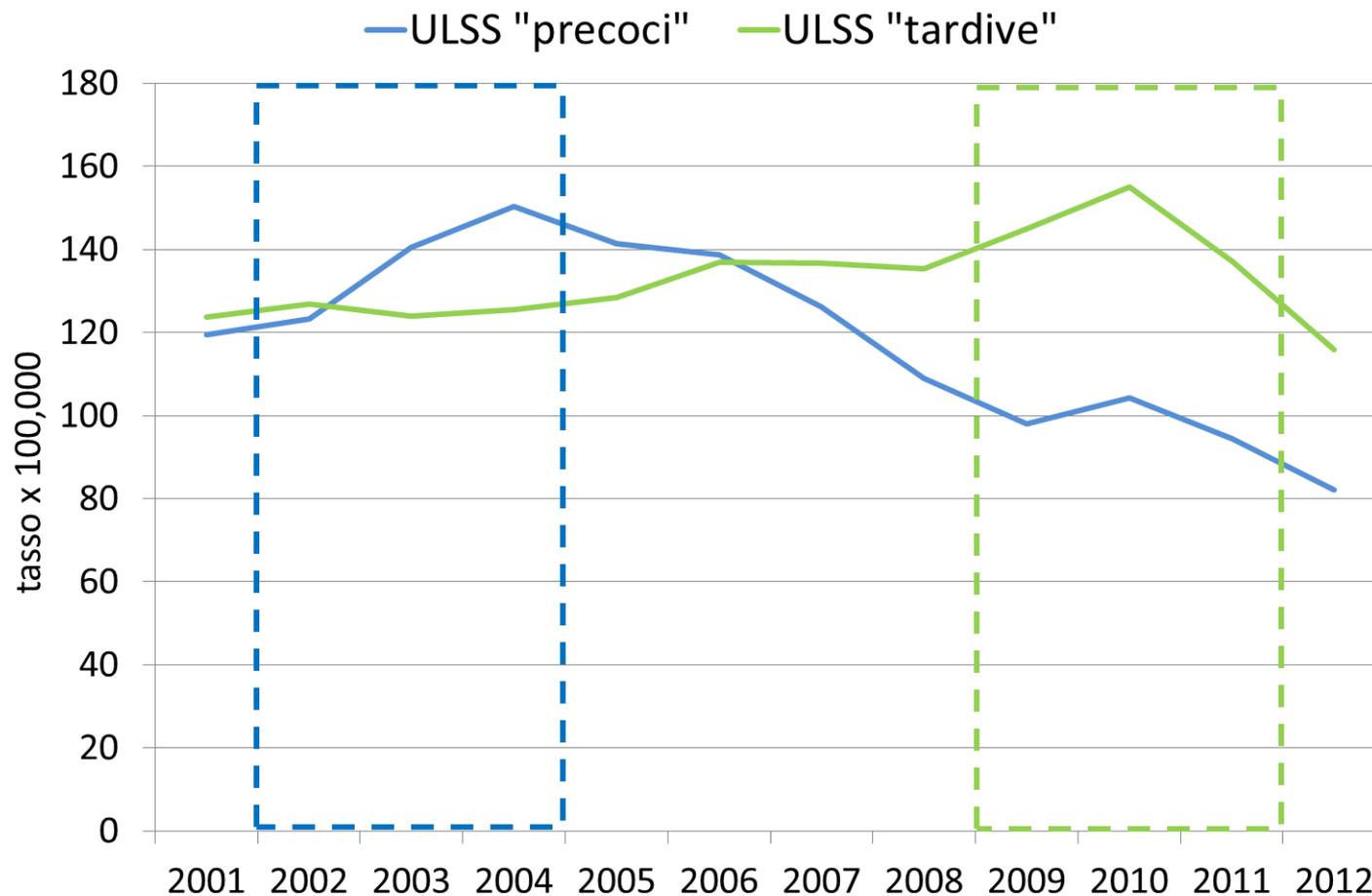
HR aderenti vs non aderenti: 1,28 (IC95%: 0,98 – 1,68)

Rischio aumenta con età

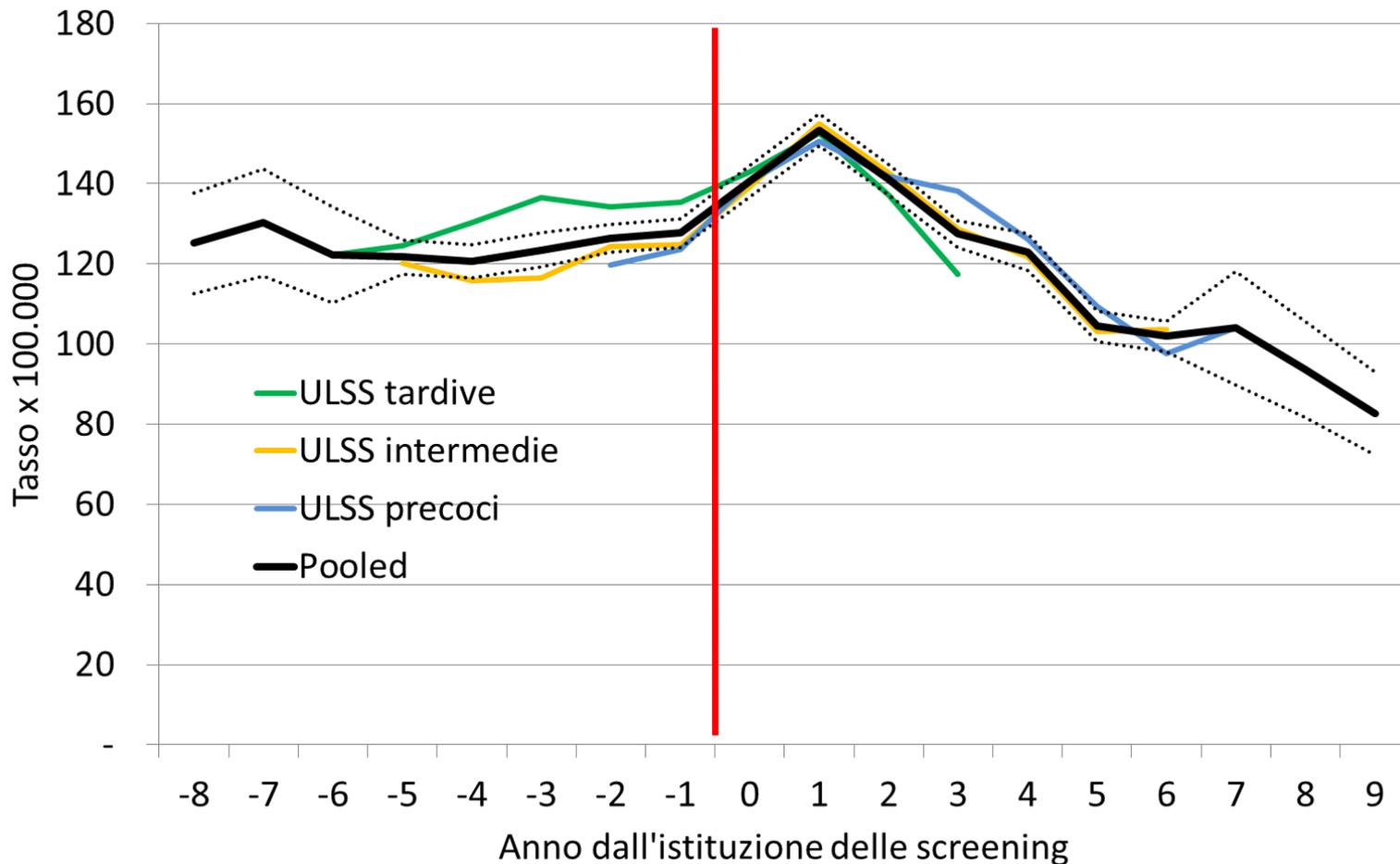
Courtesy Alessandra Dal Zotto

RESEZIONI CHIRURGICHE

Tassi standardizzati di resezione chirurgica per tumore del colon-retto, per periodo di attivazione



Tassi standardizzati di resezione chirurgica per tumore del colon-retto, per periodo di attivazione



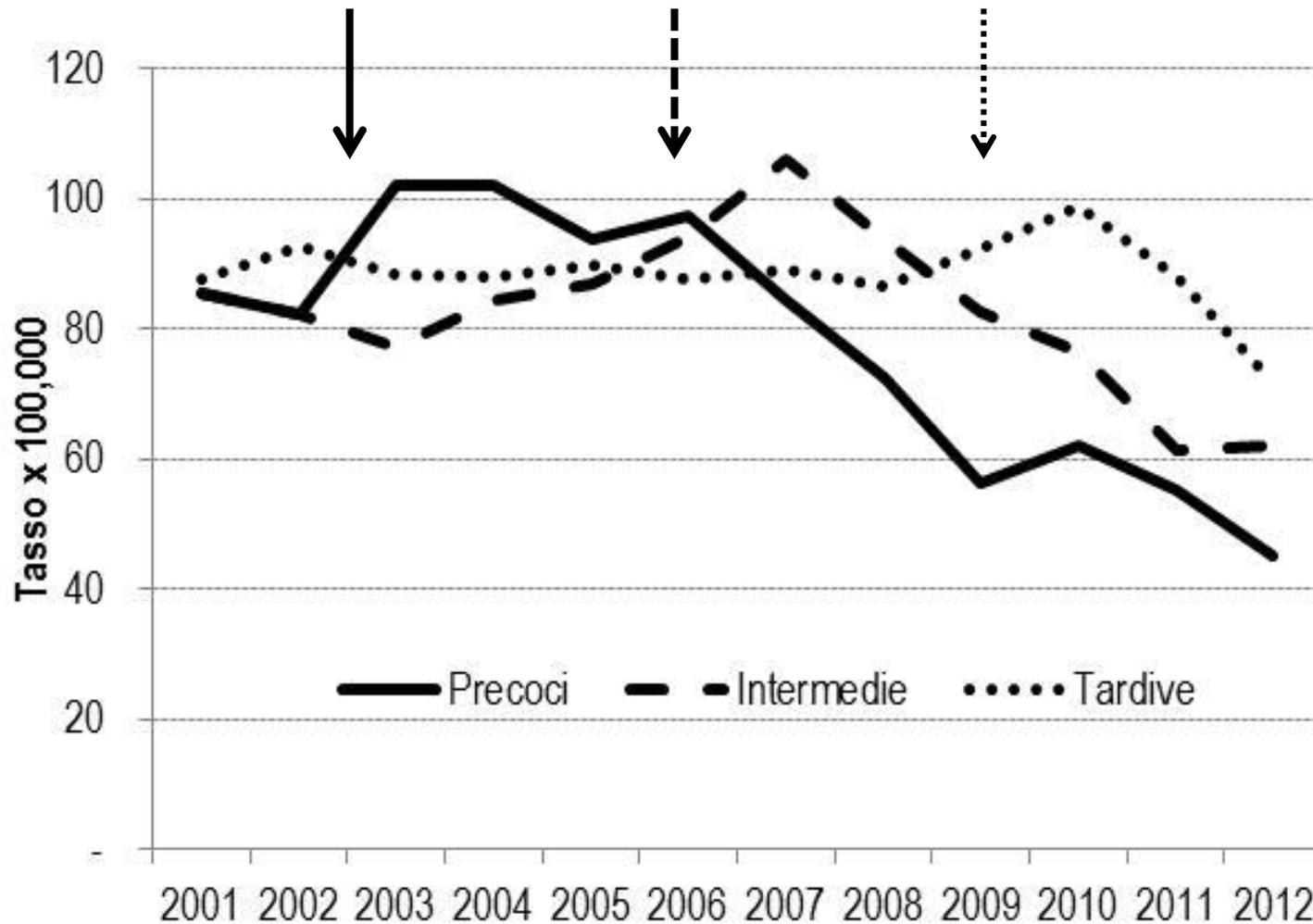
Impact of Fecal Immunochemical Test-Based Screening Programs on Proximal and Distal Colorectal Cancer Surgery Rates: A Natural Multiple-Baseline Experiment

Ugo Fedeli, MD¹; Manuel Zorzi, MD²; Emanuele D.L. Urso, MD³; Nicola Gennaro, ScD¹; Angelo P. Dei Tos, MD^{2,4}; and Mario Saugo, MD¹

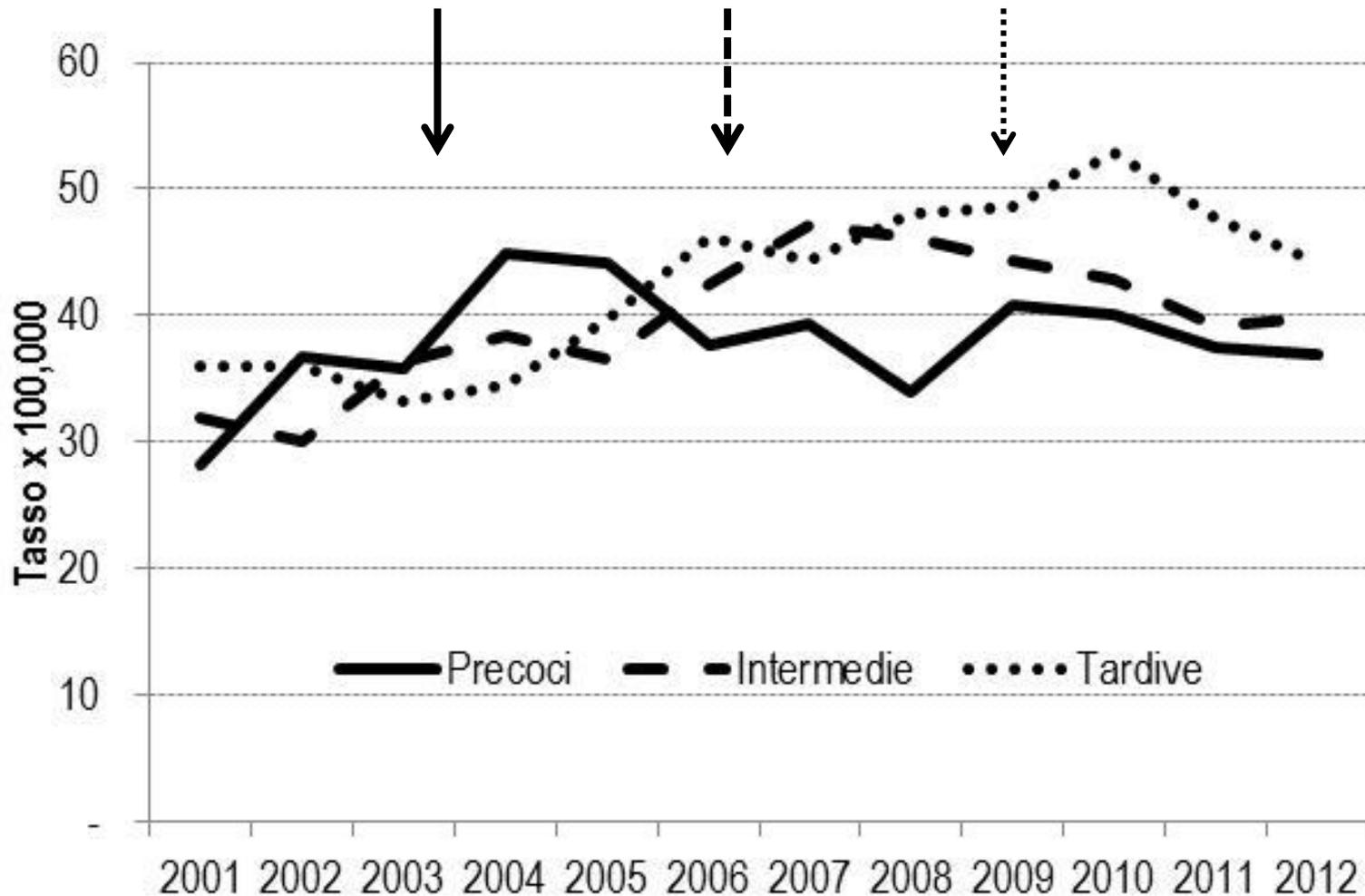
BACKGROUND: Colorectal cancer (CRC) screening programs based on the fecal immunochemical test (FIT) were found to reduce overall CRC surgery rates, but to the authors' knowledge data by subsite are lacking. The objective of the current study was to assess the impact of FIT-based screening on proximal and distal CRC surgical resection rates. **METHODS:** The Veneto region in Italy can be subdivided into 3 areas with staggered introduction of FIT-based screening programs: early (2002-2004), intermediate (2005-2007), and late (2008-2009) areas. Time series of proximal and distal CRC surgery were investigated in the 3 populations between 2001 and 2012 by Joinpoint regression analysis and segmented Poisson regression models. **RESULTS:** The impact of screening was similar in the study populations. Rates of distal CRC surgical resection were stable before screening, increased at the time of screening implementation (rate ratio [RR], 1.25; 95% confidence interval [95% CI], 1.14-1.37), and thereafter declined by 10% annually (RR, 0.90; 95% CI, 0.88-0.92). Rates of proximal CRC surgical resection increased by 4% annually before screening (RR, 1.04; 95% CI, 1.03-1.05) but, after a peak at the time of screening initiation, the trend was reversed. The percentage represented by proximal CRC surgery rose from 28% in 2001 to 41% in 2012. **CONCLUSIONS:** In this natural multiple-baseline experiment, consistent findings across each time series demonstrated that FIT-based screening programs have an impact both on proximal and distal CRC surgery rates. However, underlying preexisting epidemiological trends are leading to a rapidly increasing percentage of proximal CRC. *Cancer* 2015;000:000-000. © 2015 American Cancer Society.

KEYWORDS: colorectal cancer, fecal immunochemical test, epidemiology, screening, surgery.

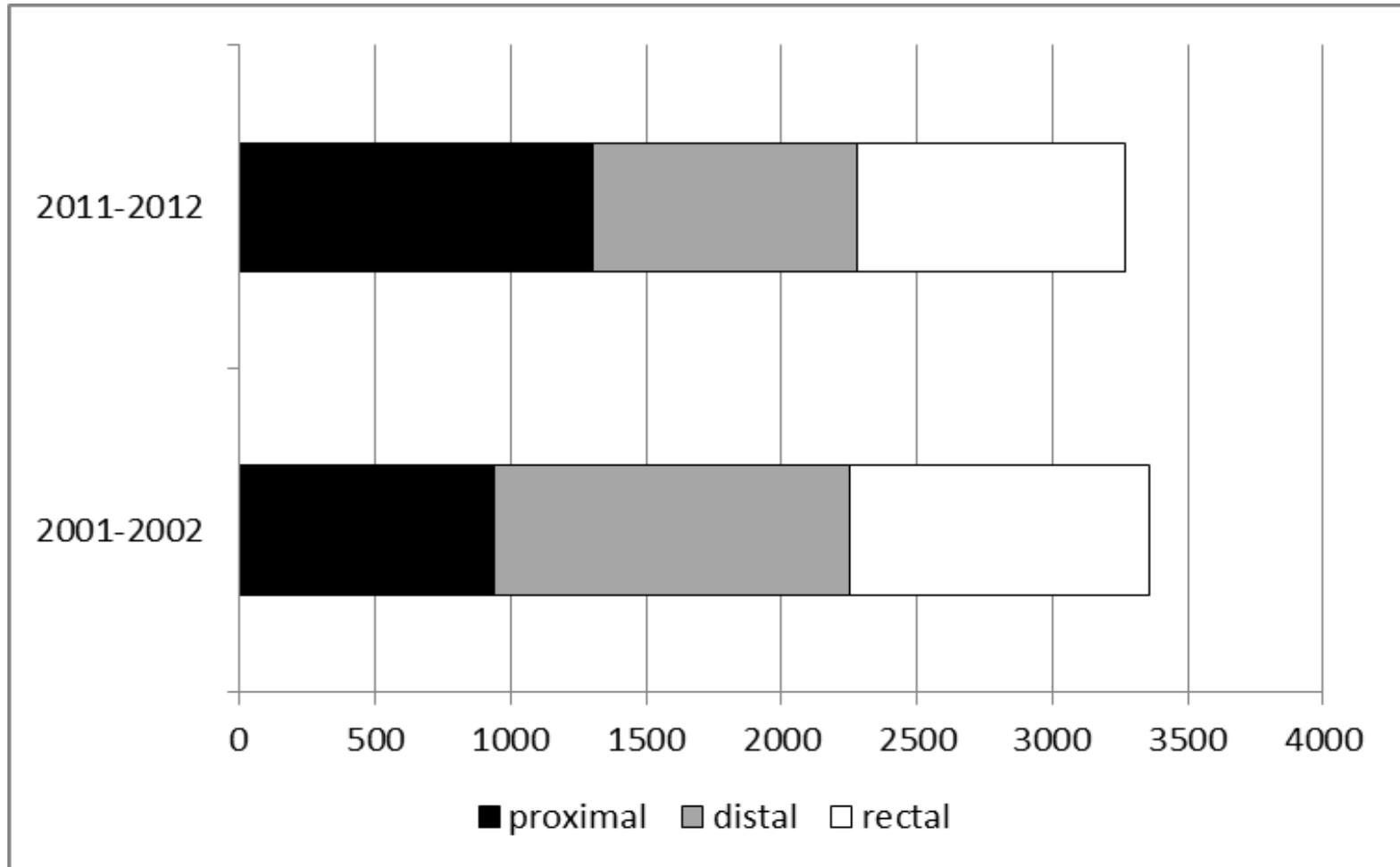
Tassi standardizzati di resezione chirurgica in relazione all'avvio degli screening. Colon distale-retto



Tassi standardizzati di resezione chirurgica in relazione all'avvio degli screening. Colon prossimale



Numero assoluto di interventi chirurgici sul colon retto per sede anatomica, prima e dopo l'attivazione degli screening

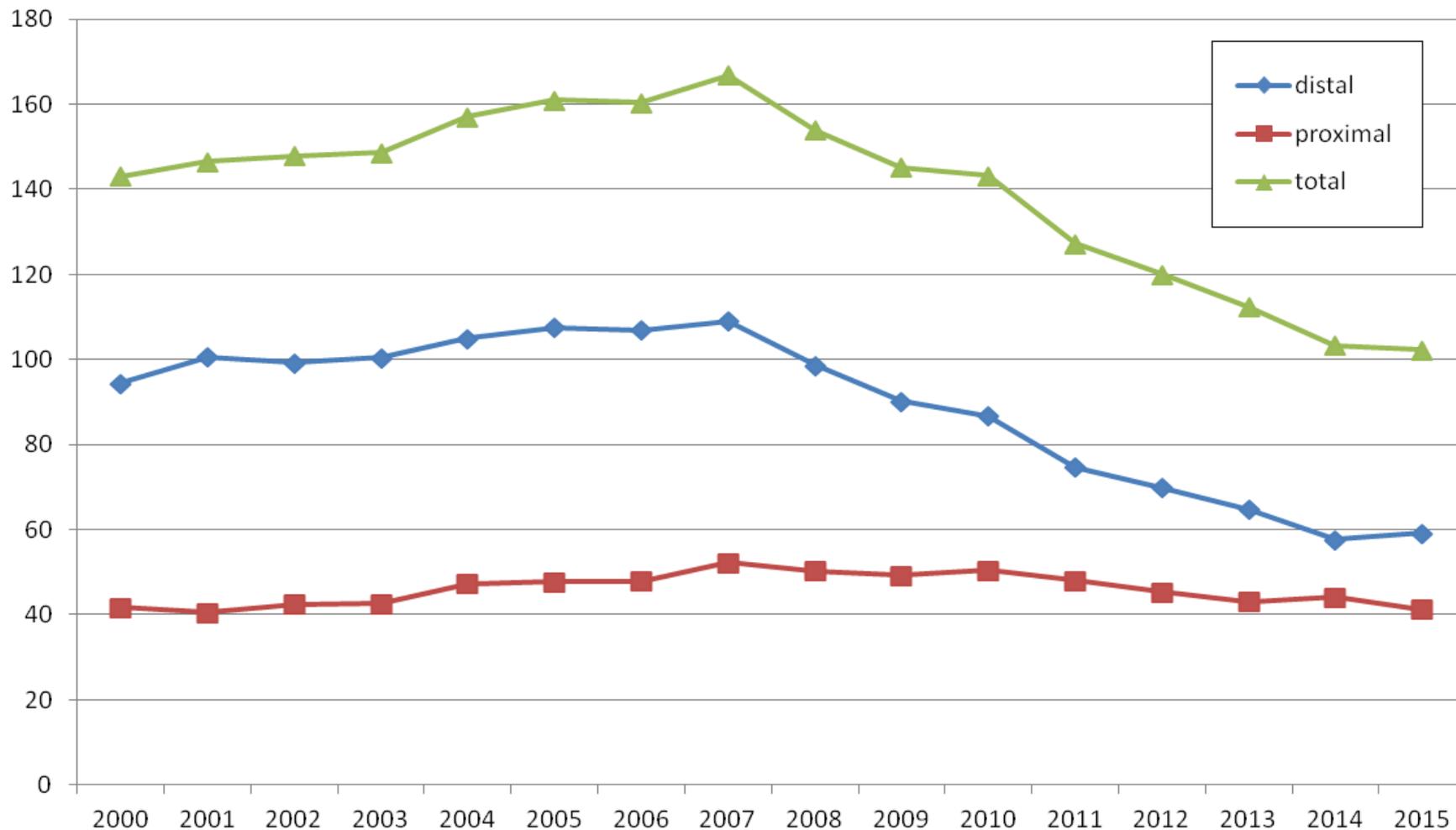


Conclusioni

- dopo un incremento iniziale, i tassi di incidenza si riducono a valori (molto) inferiori a quelli pre-screening
- la mortalità causa specifica si riduce più precocemente rispetto a quanto osservato nei trial
- l'impatto è particolarmente evidente nelle aree con elevata performance dei programmi di screening

VENETO. TASSI REGIONALI DI INTERVENTO PER CCR

30.399 INTERVENTI PER CCR



**CARATTERISTICHE DEI TUMORI
DIAGNOSTICATI ALLO SCREENING**

STUDIO IMPATTO DELLO SCREENING COLORETTALE

Tumori del colon-retto registrati in 23 Registri Tumori (13 regioni), età 40-79 anni, periodo 2000-2008

Dati rilevati

variabili *classiche*: sede, morfologia, follow-up

variabili *aggiuntive*: stadio TNM, grading, intervento chirurgico, Linfonodi asportati, linfonodi positivi

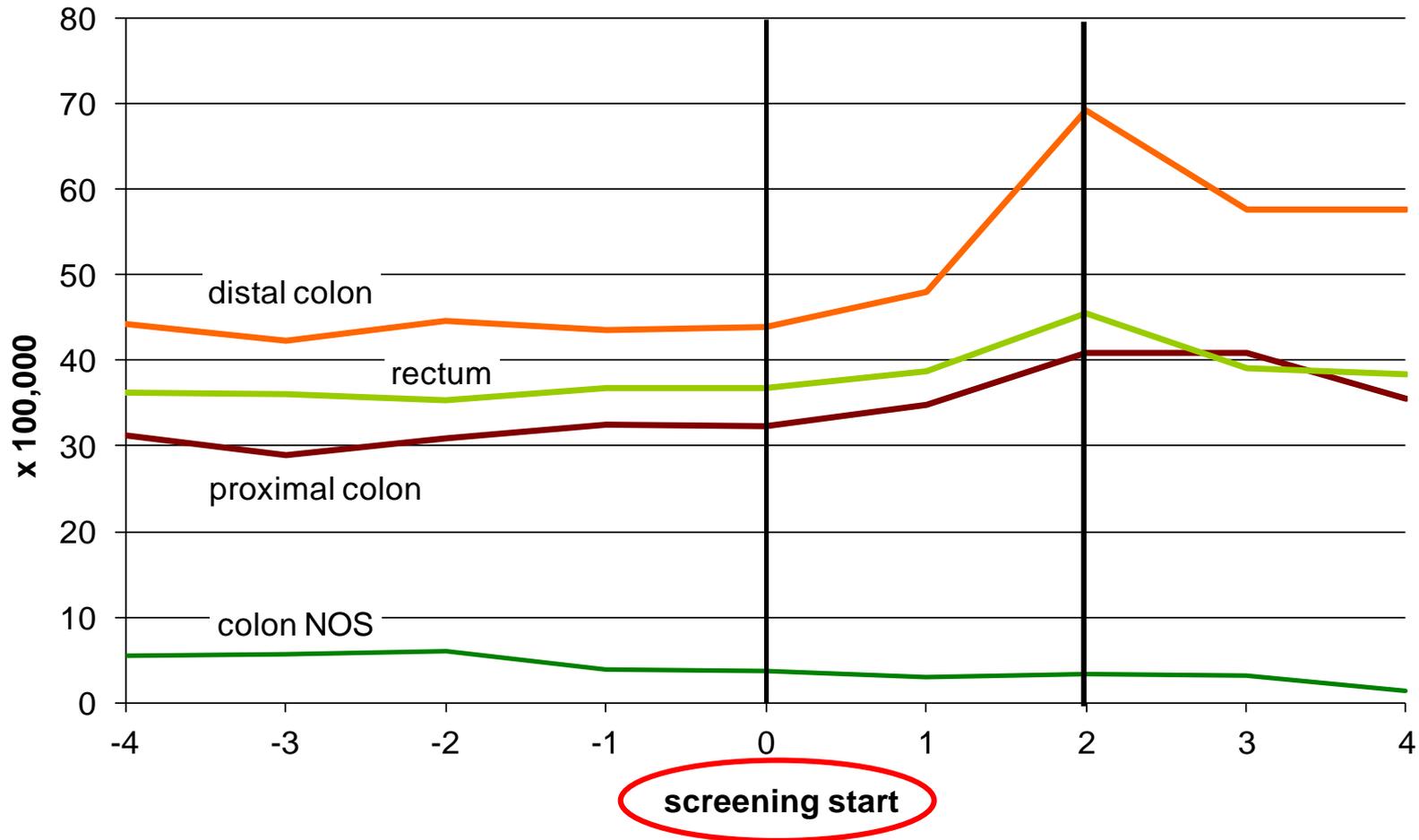
Modalità diagnostica: *screen detected e non screen detected*

Impatto colon: tassi incidenza (EU 2001)

Geographic Area	Cancer Registry	N° cases	Incidence rate (x 100.000)								
			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Northwest	Genova	2014				112.1	105.7	102.1			
	Milano	6019	104.8	108.1	102.0	101.9	102.5	90.0	107.4		
	Sondrio	875	91.7	88.8	101.1	95.1	89.7	90.6	130.4	120.7	110.2
	Biella	893		104.3	88.4	111.6	99.9	115.3	100.5	107.3	
Northeast	Trentino	1215			91.5	92.2	88.1	90.0	95.8		
	Veneto	1894	97.9	109.5	107.7	119.5	118.8	110.8			
	Friuli Venezia Giulia	2336						105.6	104.8	98.9	
	Emilia Romagna	17017	120.2	104.1	112.4	108.0	109.5	117.4	139.5	117.3	113.4
Centre	Firenze-Prato	3935	111.9	113.0	112.5	106.4	106.3	107.2			
	Umbria	3289					111.7	115.6	111.6	142.3	128.2
South-Islands	Latina	932					89.7	86.4	85.3	87.3	
	Napoli	945				83.3	77.2	98.2	84.8	90.5	
	Siracusa	821		81.1	79.7	83.9	83.6	79.1			
	Palermo	1628				86.3	87.6	86.9			
	Catania-Messina	2236				78.6	87.3	84.4			
	Sassari	808				87.9	86.8	82.6	79.1		

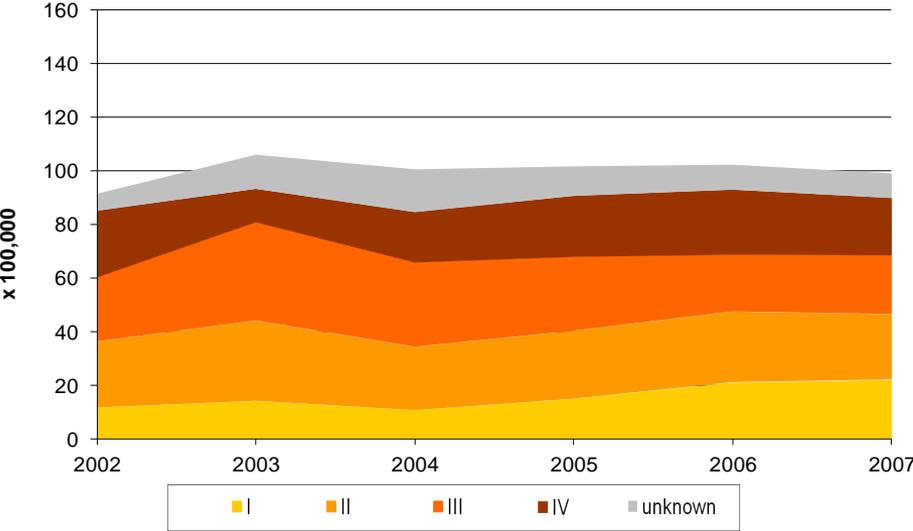
Casistica totale: 46.857 tumori

Studio Impatto: trend dell'incidenza per sede anatomica (aree con screening attivato)

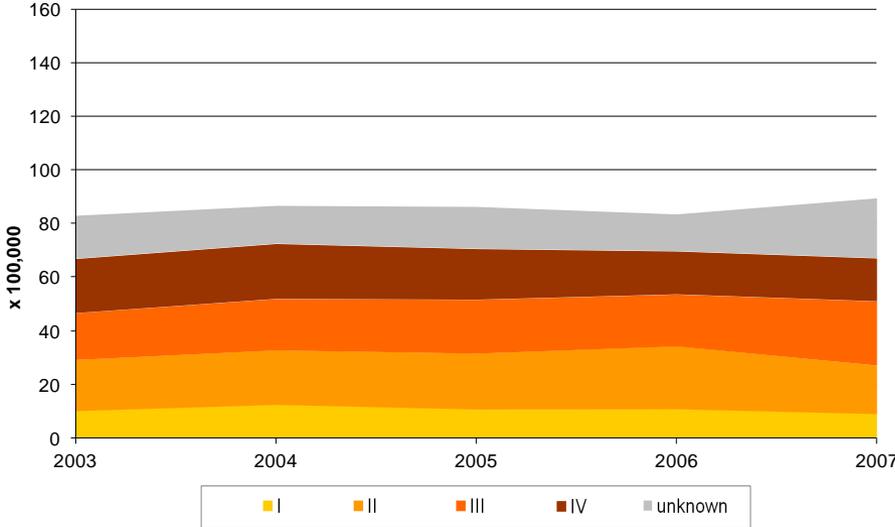


Studio Impatto: trend dell'incidenza per stadio

Centro Nord **senza** Screening

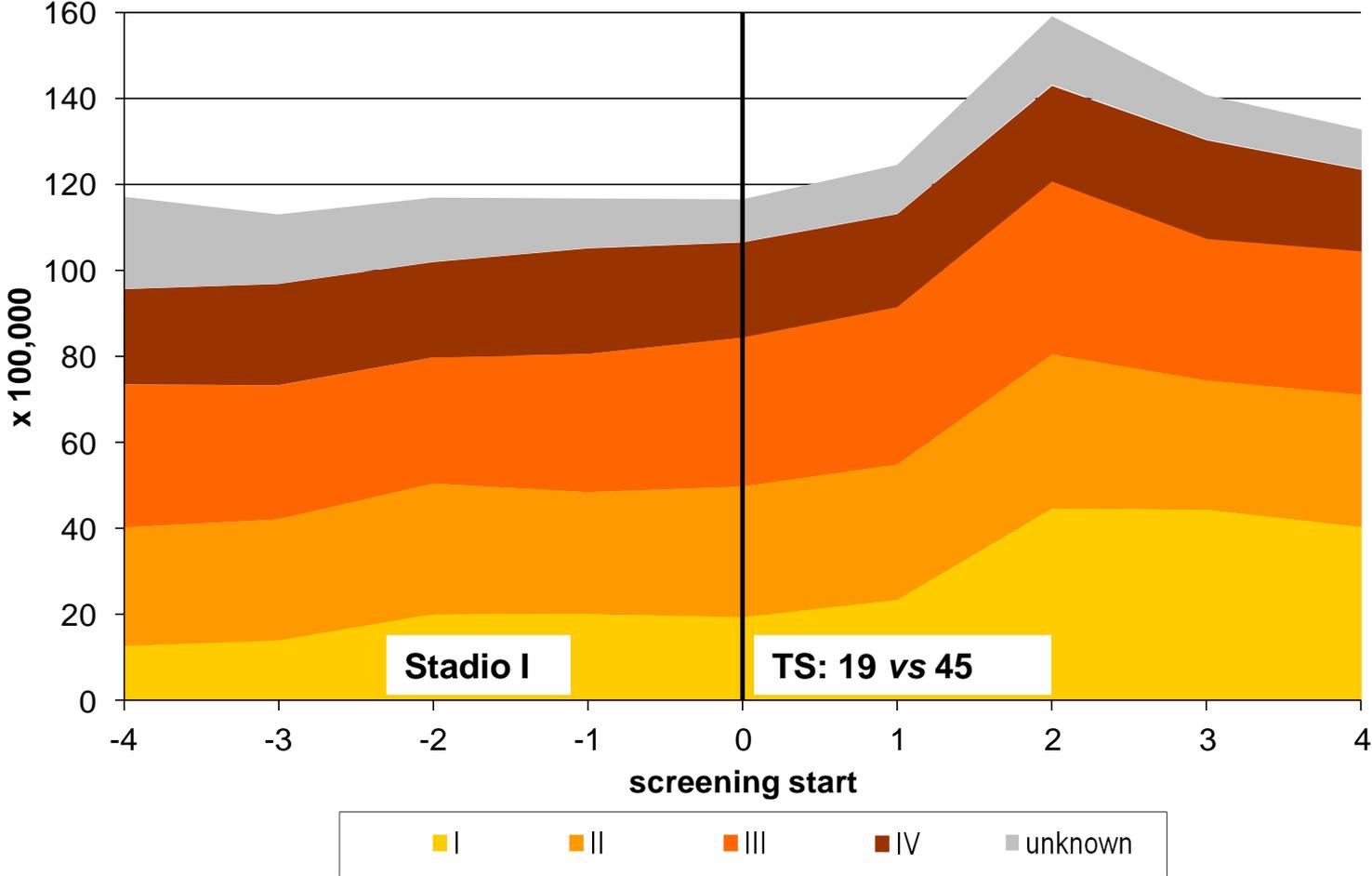


Sud e Isole



Studio Impatto: trend dell'incidenza per stadio

Centro Nord **con** Screening



Caratteristiche delle diverse categorie di tumori

	Pre-screening	Post-screening		No screening
		Screen detected (34%)	Non screen detected	
Numero di casi	6.710	2.806	6.759	7.393
Genere Maschi	59%	62%	60%	58%
Età 65-69	38%	42%	38%	37%
Sede Distale	38%	51%	36%	30%
Grading				
1	10%	20%	9%	6%
2	57%	57%	57%	62%
3	16%	11%	17%	16%
NAS	18%	12%	17%	15%

Caratteristiche delle diverse categorie di tumori

	Pre-screening	Post-screening		No screening
		Screen detected (34%)	Non screen detected	
LN esaminati n.	16	16	18	14
LN positivi n.	2,1	1,0	2,4	2,1
LN positivi in stadio III-IV n.	4,2	3,4	4,6	4,3
Stadio				
I	16%	43%	17%	14%
II	25%	19%	25%	25%
III	28%	20%	28%	26%
IV	29%	6%	20%	21%
NAS	12%	12%	10%	14%

Trattamento dei carcinomi screen detected

Veneto 2013

	N°	Chirurgia	Solo Endoscopia	Ignoto / rifiuta
2013	376	68.4%	13.6%	18.0%
2012	438	64.4%	17.1%	18.5%
2011	487	71.3%	14.4%	14.4%
2010	580	67.1%	10.9%	22.1%



Characteristics of the colorectal cancers diagnosed in the early 2000s in Italy. Figures from the IMPATTO study on colorectal cancer screening

Caratt
diagno

Dati del

Manuel Zorzi,
Caldarella,⁷ F
Giorgia Rand
IMPATTO C

Abstract

The impact o
ulation level c



Incidence trends of colorectal cancer in the early 2000s in Italy.

Figures from the IMPATTO study on colorectal cancer screening

Trend di incidenza dei cancro coloretale nei primi anni Duemila in Italia.

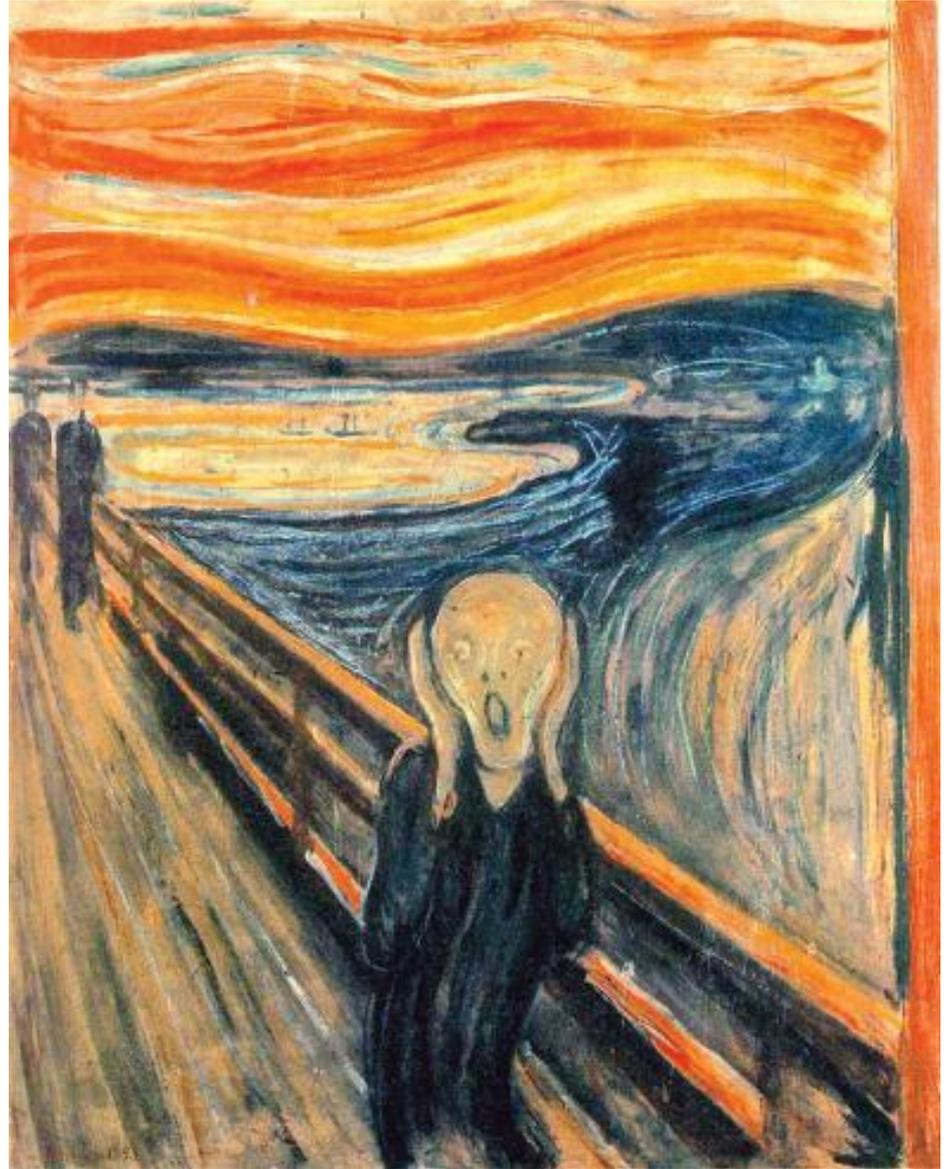
Dati dello studio IMPATTO sullo screening cooretale

Manuel Zorzi,¹ Lucia Mangone,^{2,3} Romano Sassatelli,^{4,5} Susanna Baracco,¹ Mario Budroni,⁶ Marine Castaing,⁷ Claudia Cirilli,⁸ Rosanna Cusimano,⁹ Mario Fusco,¹⁰ Adriano Giacomini,¹¹ Paolo Giorgi Rossi,¹² Carlo Naldoni,¹³ Fabio Pannoza,¹⁴ Silvano Piffer,¹⁵ Antonella Puppo,¹⁶ Francesco Tisano,¹⁷ Marco Zappa^{18,19} and IMPATTO COLONRETTO working group

Abstract

We utilised the IMPACTO study's archives to describe the 2000-2008 colorectal cancer (CRC) incidence rate trends in Italy, once screening programmes based on the faecal immunochemical test were implemented in different areas.

Screening e sopravvivenza

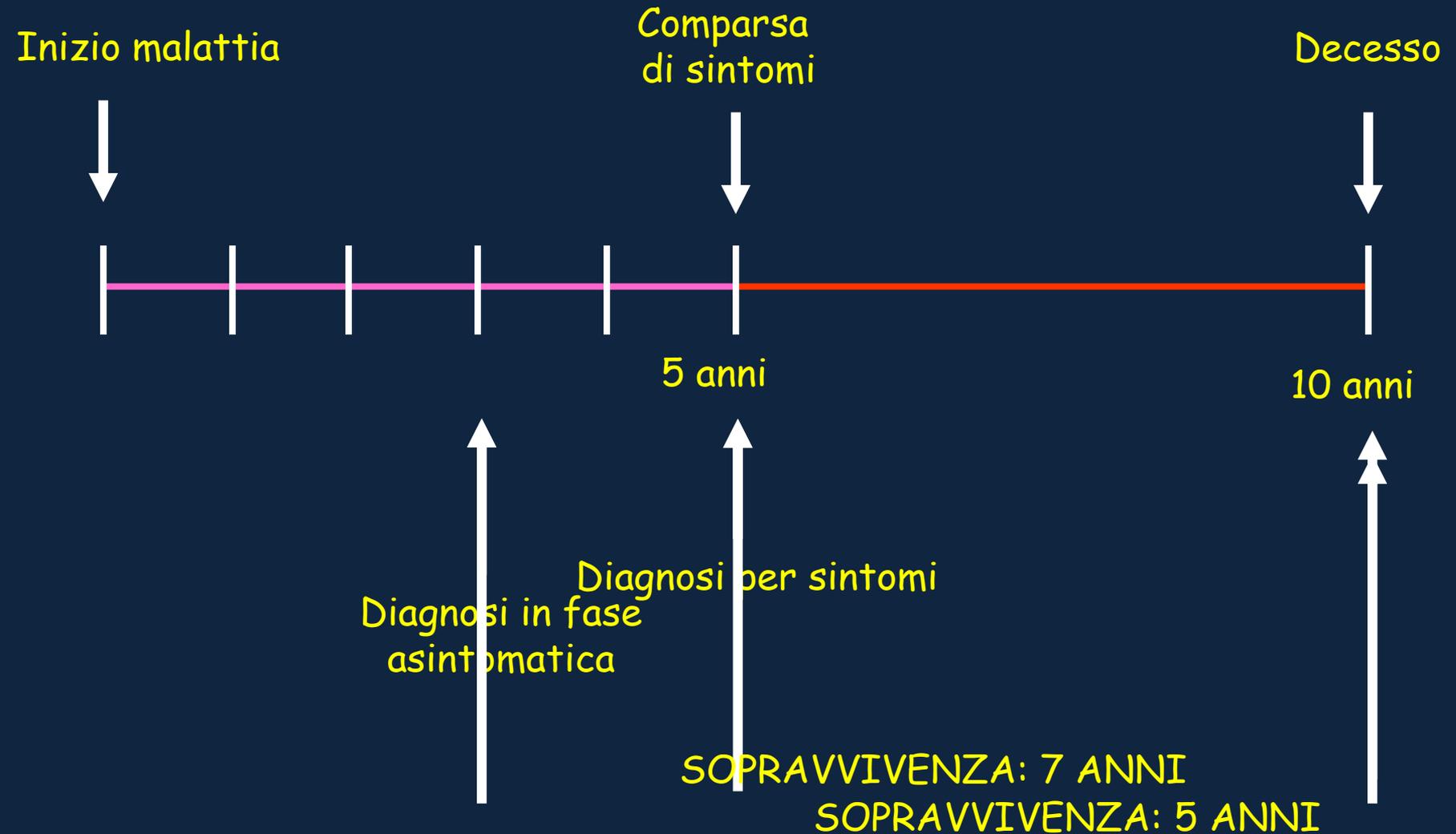


Aspetti controintuitivi degli screening

- la diagnosi precoce di un tumore asintomatico NON è necessariamente associata ad un vantaggio
- diversi BIAS possono distorcere l'apparente beneficio dello screening in termini di sopravvivenza:
 - Lead time
 - Length bias
 - Sovradiagnosi
 - Healthy volunteer bias

Lead time bias

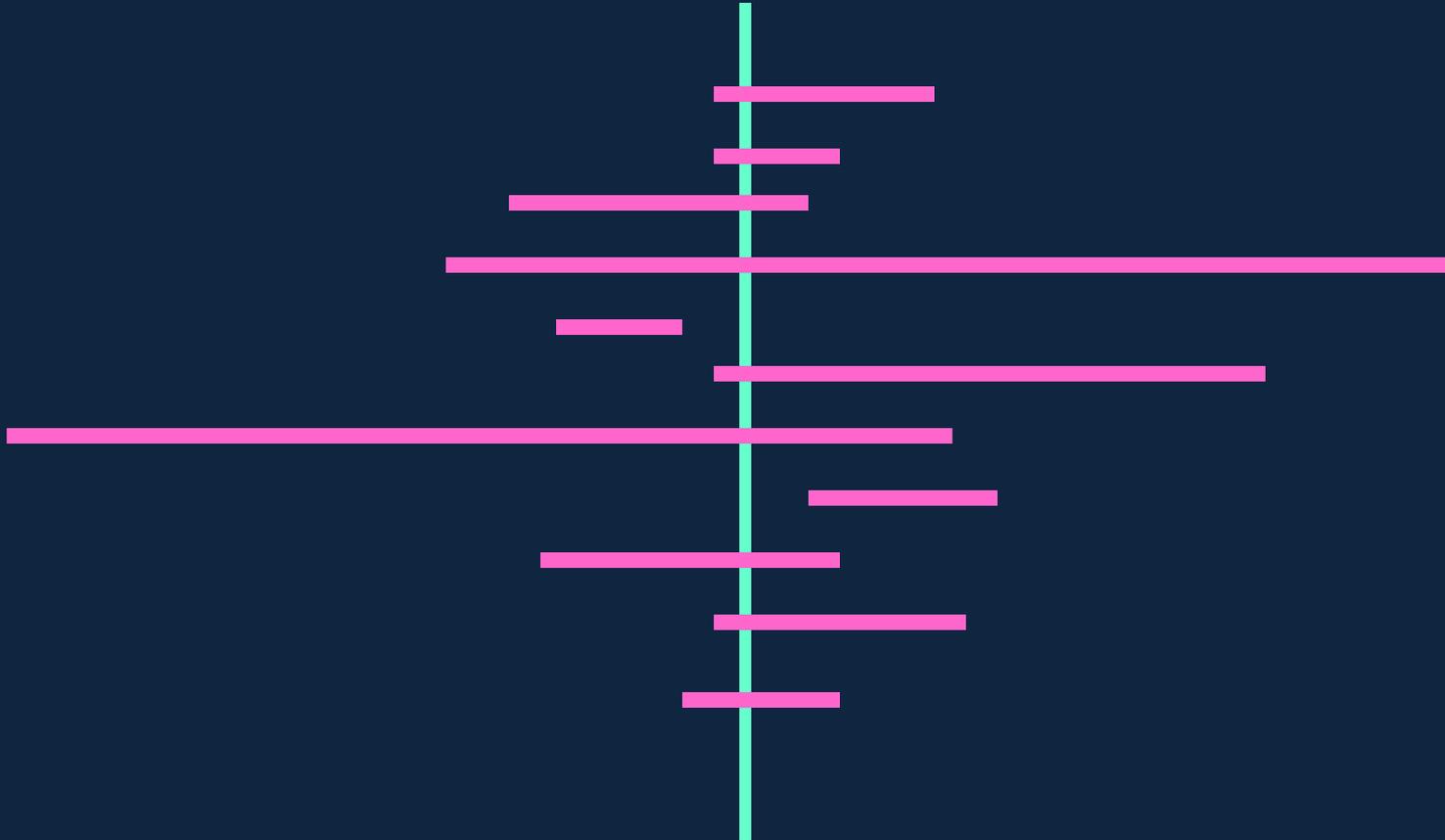
l'anticipo diagnostico incrementa artificialmente la sopravvivenza



Length bias

Una malattia può avere una durata della fase preclinica molto diversa

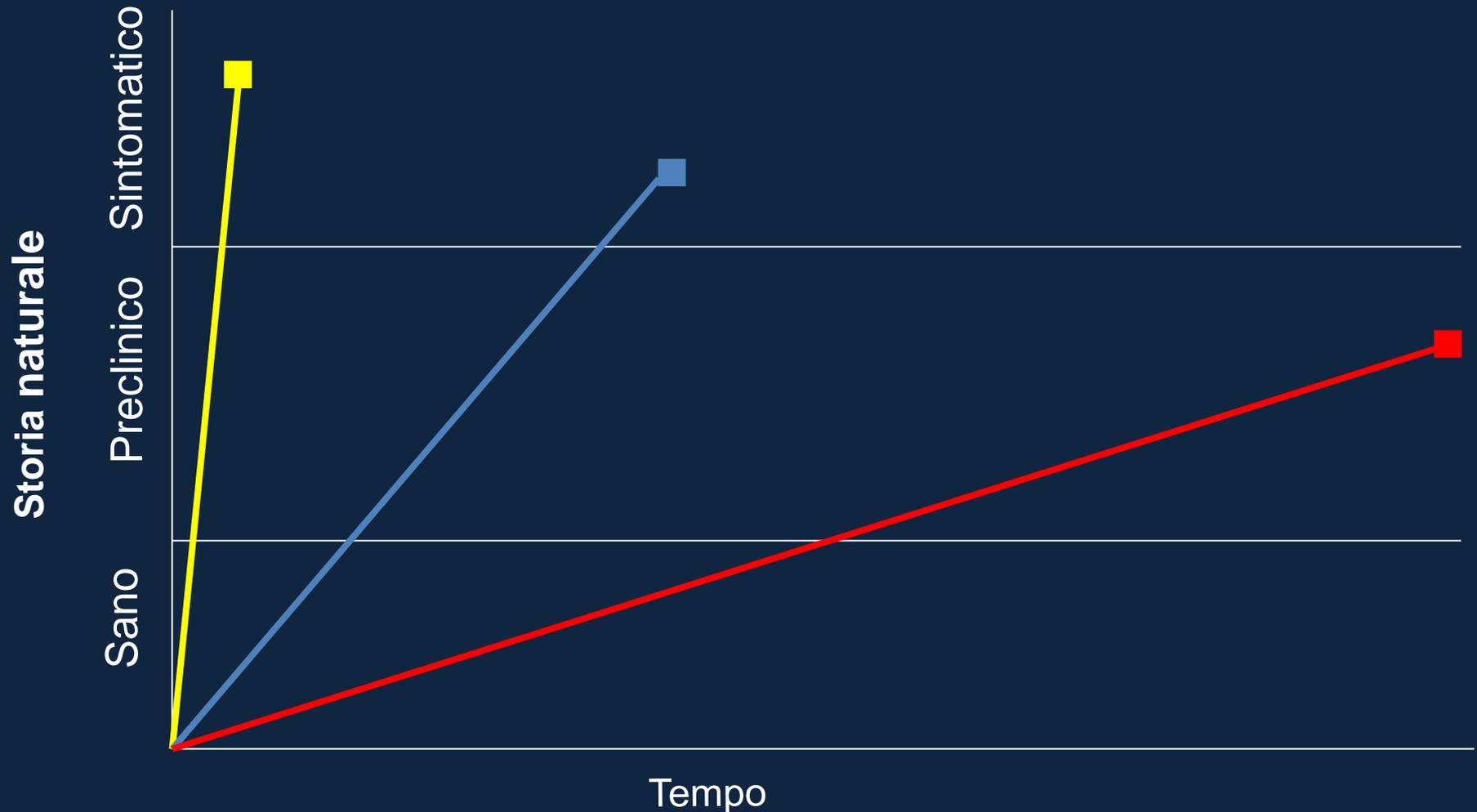
Screening



Lo screening trova più casi a lunga durata

Sovradiagnosi

Diagnosi di tumori che non sarebbero arrivati all'osservazione clinica prima del decesso per altre cause



Healthy volunteer bias

La popolazione che aderisce allo screening

- è più sana
- conduce stili di vita più salutari
- ha maggiori competenze per l'utilizzo dei servizi
- ecc

rispetto agli 'Unhealthy abstainers'

“Studio Impatto” Working Group

Manuel Zorzi¹, Susanna Baracco¹, Lucia Mangone², Diego Serraino³, Flavio Sensi⁴, Marine Castaing⁵, Claudia Cirilli⁶, Rosanna Cusimano⁷, Mario Fusco⁸, Adriano Giacomini⁹, Paolo Giorgi Rossi¹⁰, Massimo Vicentini¹⁰, Priscilla Sassoli de’ Bianchi¹¹, Fabio Pannoizzo¹², Silvano Piffer¹³, Antonella Puppo¹⁴, Francesco Tisano¹⁵, Adele Caldarella, Marco Zappa¹⁶, Emanuela Anghinoni¹⁷, Elisabetta Borciani¹⁸, Fabio Falcini¹⁹, Anna Clara Fanetti²⁰, Stefano Ferretti²¹, Maria Michiara²², Natalina Collina²³, Giorgia Randi²⁴, Fabrizio Stracci²⁵, Antonella Zucchetto³

¹Veneto Cancer Registry, Padova, Italy; ²Reggio Emilia Cancer Registry, Reggio Emilia, Italy; ³SOC Epidemiologia Oncologica, Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, Italy; ⁴North Sardinia Cancer Registry, Sassari, Italy; ⁵Catania-Messina-Enna Integrated Cancer Registry, Catania, Italy; ⁶Modena Cancer Registry, Modena, Italy; ⁷Registro Tumori di Palermo e Provincia – Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “Paolo Giaccone” di Palermo – UOC di Epidemiologia Clinica con Registro Tumori; Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo – UOC di Sanità Pubblica Epidemiologia e Medicina Preventiva, Palermo, Italy; ⁸Registro Tumori ASL Napoli 3 sud, Napoli, Italy; ⁹Piedmont Cancer Registry, province of Biella, Italy; ¹⁰Servizio interaziendale di epidemiologia, AUSL e IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy; ¹¹Assessorato alle politiche per la salute, Regione Emilia-Romagna, Bologna, Italy; ¹²Latina Cancer Registry, Latina, Italy; ¹³Trento Cancer Registry, Trento, Italy; ¹⁴Registro Tumori Regione Liguria - UO Epidemiologia Clinica, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italy; ¹⁵Siracusa Cancer Registry, Siracusa, Italy; ¹⁶Cancer Prevention and Research Institute- ISPO, Firenze, Italy; ¹⁷Servizio Medicina Preventiva nelle Comunità – Local Health Unit of Mantova, Italy; ¹⁸UO Epidemiologia e comunicaz. del rischio AUSL Piacenza, Italy; ¹⁹Romagna Cancer Registry, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST), IRCCS, Meldola, Forlì, Italy - Azienda Usl della Romagna, Forlì, Italy.; ²⁰Osservatorio Epidemiologico - Registro Tumori della Provincia di Sondrio, Sondrio, Italy; ²¹Ferrara Cancer Registry, Ferrara, Italy; ²²Parma Cancer Registry, Parma, Italy; ²³UO Epidemiologia, Promozione della salute e comunicazione del rischio, Bologna, Italy; ²⁴Milano Cancer Registry, Milano, Italy; ²⁵Registro Tumori Umbro di Popolazione

Conclusioni

- l'impatto potenziale su incidenza e mortalità è enorme
- nonostante lo screening coloretale sia un LEA, esso non è ancora garantito ad una quota rilevante della popolazione italiana
- l'adesione allo screening in vaste aree del Paese è sub-ottimale
- le evidenze di impatto vanno sfruttate per stimolare il completamento dell'estensione degli screening e per incentivare l'adesione della popolazione

That's all Folks!

manuel.zorzi@regione.veneto.it