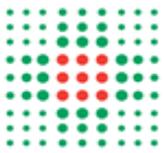


# Effetti della regolarità della partecipazione: le nuove analisi

Flavia Baldacchini, Orietta Giuliani, Silvia Mancini, Rosa Vattiato,  
Alessandra Ravaioli, Lauro Bucchi, Fabio Falcini

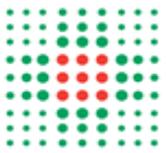
*Registro Tumori della Romagna  
IRCCS (IRST)*

**Bologna, 04 aprile 2019**

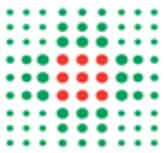


## INDICE PRESENTAZIONE

1. Stimare il detection rate di cancro coloretale (CCR) distinto per sede di malattia e stadio, per round di adesione in una coorte di **aderenti regolari** al test fecale immunochimico (FIT) nella Regione Emilia-Romagna dal 2005 al 2016
2. Analizzare l'adesione al FIT e stimare l'associazione tra **"grado di irregolarità"** nell'adesione al FIT e insorgenza di cancro coloretale

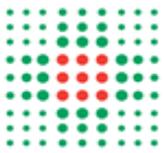


# PRIMA PARTE



## PRIMA PARTE - OBIETTIVO

Stima del **detection rate** di cancro colorettaie distinta per **sede** di malattia e **stadio**, per **round** di adesione in una coorte di aderenti **regolari** al test fecale immunochimico (FIT) nella Regione Emilia-Romagna dal 2005 al 2016



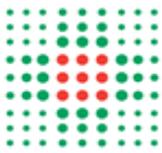
# PRIMA PARTE – METODI<sub>[1/2]</sub>

## **DISEGNO DELLO STUDIO**

- Studio **osservazionale**
- Coorte **chiusa**

## **FONTE DATI**

Flusso informativo regionale dello screening del colon retto (SCR)



## PRIMA PARTE - METODI<sub>[2/2]</sub>

- **Eleggibili** tutte le persone **residenti**, di **50-69 anni**, **invitate e aderenti** al FIT al primo round di screening
- **Aderenti regolari** a ciascun round: persone invitate che eseguono un **FIT dopo 2 anni** dal FIT precedente
- **Escluse** per i round successivi le persone con **FIT positivo** al round in studio
- Per stimare il Relative Risk Ratio (RRR) di ciascun round di screening, aggiustato per età e genere, per **sede di malattia** (colon prossimale, colon distale e retto<sup>1</sup>) e **stadio**, è stata **calcolata una regressione multinomiale**

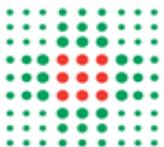
1. Zorzi M et al. incidence trends of colorectal cancer in the early 2000s in Italy Epidemiol Prev. 2015 May-Jun;39(3 Suppl 1):115-25



## PRIMA PARTE - RISULTATI<sub>[1/4]</sub>

	ROUND				
	I	II	III	IV	V
Aderenti [n (%)]	494,187 (50.3)	295,152 (76.7)	223,168 (91.5)	170,395 (93.5)	127,478 (94.4)
FIT positivi [n (%)]	28,678 (5.8)	12,933 (4.4)	8,356 (3.7)	6,573 (3.9)	5,381 (4.2)
Adesione alla colonscopia [n (%)]	24,214 (84.4)	11,121 (86.0)	7,358 (88.1)	5,859 (89.1)	4,693 (87.2)
Lesioni diagnosticate (n)					
<i>Carcinoma</i>	1,682	402	278	182	156
<i>Adenoma avanzato</i>	8,825	2,843	1,685	1,357	994
<i>Adenoma iniziale</i>	3,437	1,910	1,268	1,035	854
Stadio [n (%)]*					
<i>I</i>	918 (54.7)	193 (48.9)	132 (47.5)	92 (50.8)	78 (50.6)
<i>II</i>	302 (18.0)	74 (18.5)	61 (21.9)	33 (18.2)	27 (17.5)
<i>III</i>	317 (18.9)	101 (25.3)	60 (21.6)	43 (23.8)	30 (19.5)
<i>IV</i>	55 (3.3)	9 (2.3)	8 (2.9)	2 (1.1)	4 (2.6)
<i>Non noto</i>	86 (5.1)	22 (5.5)	17 (6.1)	11 (6.1)	15 (9.7)
Sede [n (%)]					
<i>Destro (da Cieco a Trasverso)</i>	374 (22.2)	141 (35.1)	126 (45.3)	79 (43.4)	81 (51.9)
<i>Sinistro (da Flessura Splenica a Sigma)</i>	962 (57.2)	152 (37.8)	87 (31.3)	48 (26.4)	35 (22.4)
<i>Retto (Giunto retto-sigma e Retto)</i>	339 (20.2)	106 (26.4)	65 (23.4)	54 (29.7)	38 (24.4)
<i>Ano e canale anale</i>	4 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.3)
<i>Colon Nas</i>	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

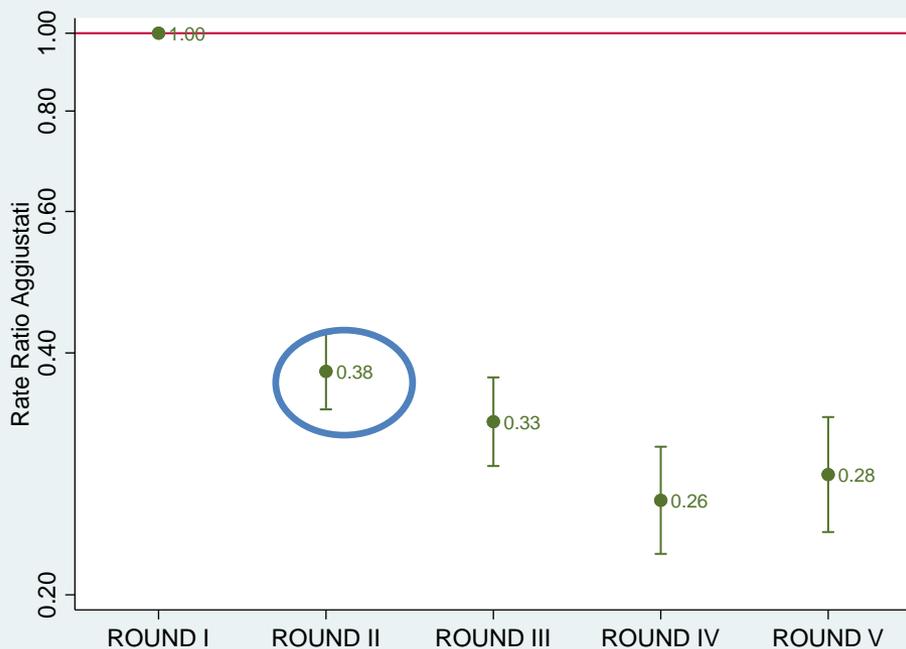
\* Esclusi i casi con sede ano – canale anale (C21)



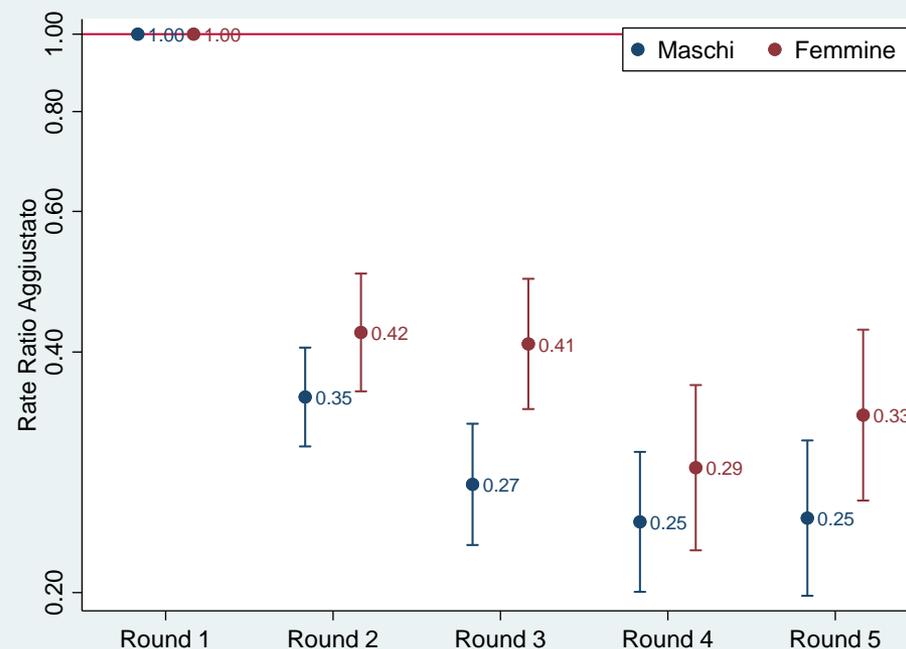
# PRIMA PARTE - RISULTATI [2/4]

## *Analisi Multivariata - Detection Rate carcinoma*

### Modello totale

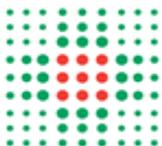


### Modello stratificato per genere



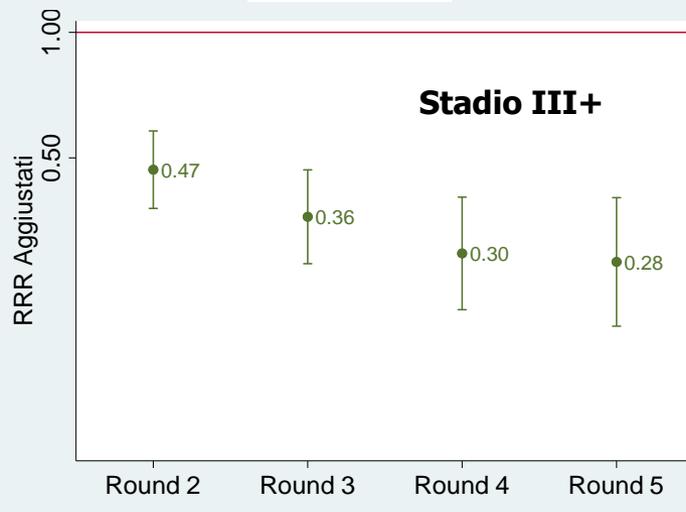
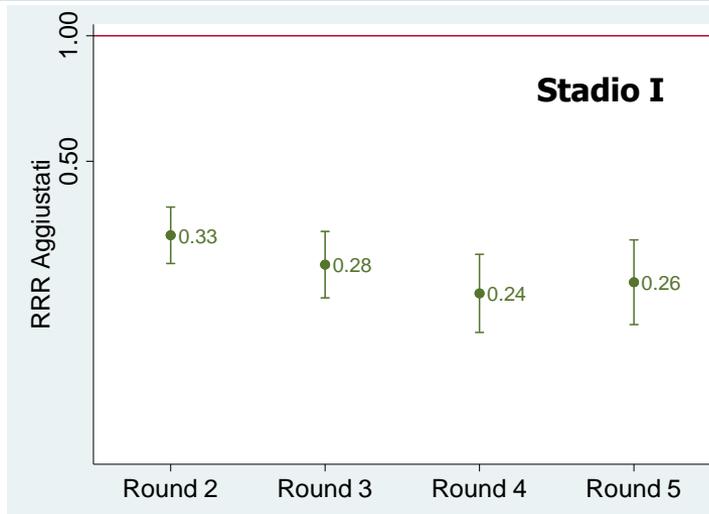
Rate Ratio aggiustati per età al fit (continua intervalli di 5 anni) e genere (solo modello totale)

Test di interazione (LR Ratio Test) genere - round  $p=0.0095$

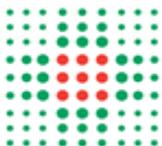


# PRIMA PARTE - RISULTATI<sub>[3/4]</sub>

## Modello multinomiale per stadio

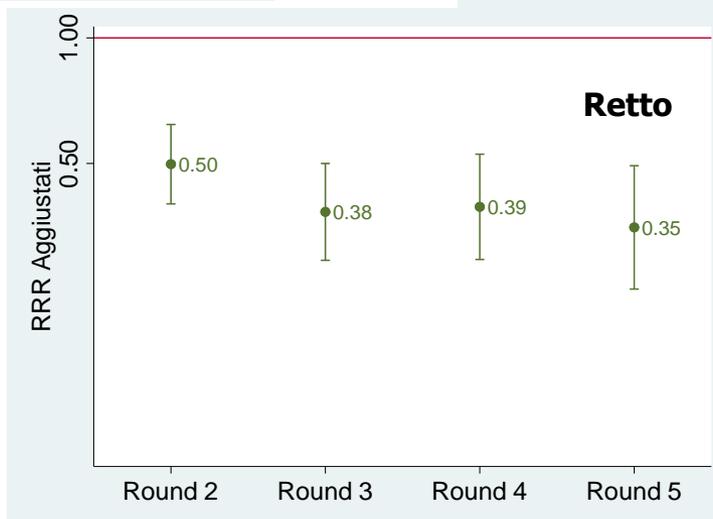
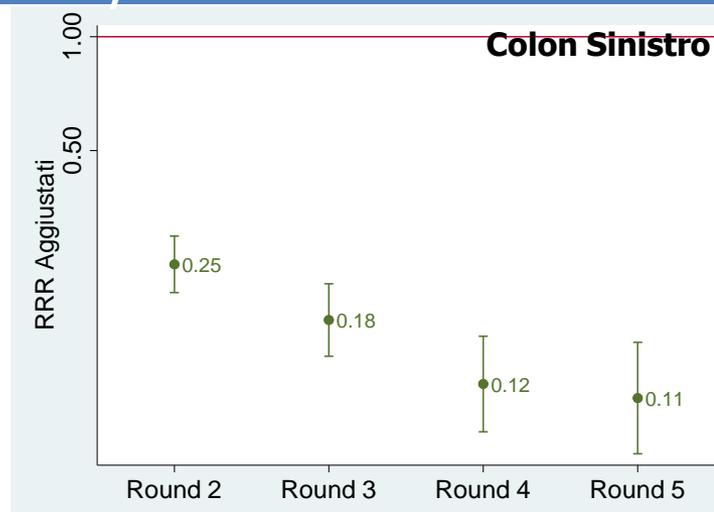
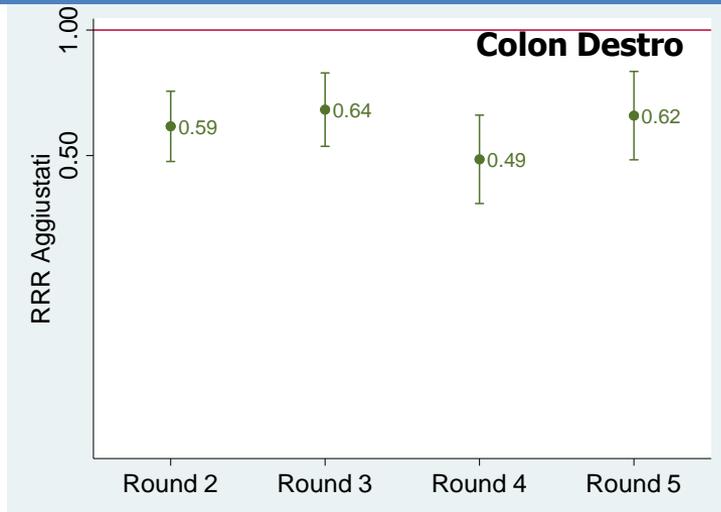


Casi con sede Ano e canale anale esclusi  
Test multinomiale stadio-round  $p=0.2550$   
Relative Risk Ratio aggiustati per età al fit (intervalli di 5 anni) e genere



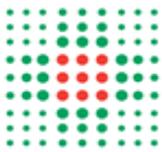
# PRIMA PARTE - RISULTATI<sub>[4/4]</sub>

## Modello multinomiale per sede



Test multinomiale sede-round  $p < 0.0001$

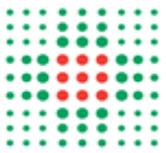
Relative Risk Ratio aggiustati per età al fit (intervalli di 5 anni) e genere



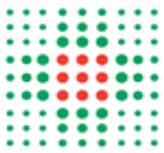
## PRIMA PARTE - CONCLUSIONI

In una coorte di aderenti **regolari** al test fecale immunochimico (FIT):

1. L'effetto del round ripetuto **non** è differente per **stadio alla diagnosi**
2. L'effetto del round ripetuto è differente per **sede di malattia**, con una riduzione dei CCR del colon destro più modesta

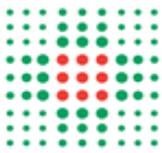


# SECONDA PARTE



## SECONDA PARTE - OBIETTIVO

Analisi dell'adesione al FIT e stima dell'associazione tra "**grado di irregolarità**" nell'adesione al FIT e insorgenza di **cancro coloretta**



# SECONDA PARTE – METODI <sub>[1/5]</sub>

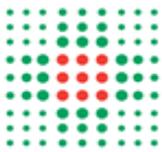
## DISEGNO DELLO STUDIO

- Studio **osservazionale**
- Coorte **aperta**

## FONTE DATI

- Flusso informativo dello screening del cancro colorettaie dell'Emilia-Romagna (dati screening)
- Registro di patologia del colon-retto (dati tumore)
- Record linkage possibile solo per la Romagna

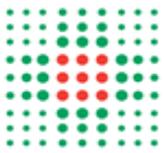
**PERIODO IN STUDIO:** 2005-2014



## SECONDA PARTE – METODI<sub>[2/5]</sub>

### **CRITERI DI INCLUSIONE**

- Persona invitata tra il 2005-2014 almeno due volte
- Ingresso screening
- Aderente al primo invito con FIT negativo
- Residente in Romagna
- Età al primo invito 49-69



## SECONDA PARTE – METODI [3/5]

### ESPOSIZIONE

**Definizione:** Numero di test eseguiti su numero di round in screening (numero inviti)

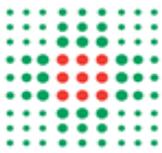
N° test	N° inviti			
	2	3	4	5
1	50%	33%	25%	20%
2	100%	67%	50%	40%
3		100%	75%	60%
4			100%	80%
5				100%



Regolari →  $N^{\circ} \text{ test} / N^{\circ} \text{ inviti} = 100\%$

Quasi Regolari →  $N^{\circ} \text{ test} / N^{\circ} \text{ inviti} 60\% - 80\%$

Irregolari →  $N^{\circ} \text{ test} / N^{\circ} \text{ inviti} 20\% - 50\%$



## SECONDA PARTE – METODI [4/5]

### ESPOSIZIONE

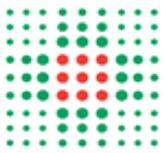
**Inizio classificazione:** Data primo invito

**Fine classificazione:**

**MINIMO**

1. FIT positivo (SCR)
2. Compimento 71 anni
3. Morte (REM)
4. Esecuzione Colonscopia (ASA)
5. Insorgenza tumore colorettales (REGISTRO)
6. 31/12/2014

NB: i casi con una fine esposizione compresa tra il primo e il secondo invito sono stati esclusi



## SECONDA PARTE – METODI [5/5]

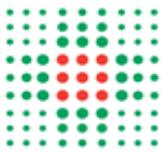
### ESITO

**Definizione:** Diagnosi di tumore invasivo coloretale o diagnosi di tumore invasivo avanzato\*

### Fine follow up:

- MINIMO** {
1. Morte (REM)
  2. Insorgenza tumore coloretale (REGISTRO)
  3. 31/12/2014

\* Stadio III+

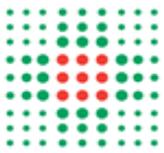


## SECONDA PARTE – RISULTATI<sub>[1/6]</sub>

### *Analisi descrittive*

Motivo fine esposizione	N	%
Esito FIT positivo (SCR)	10,634	8.0
Tumore (RTP)	96	0.1
Morte (REM)	1,973	1.5
Esecuzione colonscopia (ASA)	14,646	11.0
Compimento 71 anni (RTP)	20,310	15.3
Fine Follow Up 31/12/2014	84,952	64.1
<b>TOTALE</b>	<b>132,611</b>	<b>100.0</b>

- Il **13%** dei casi esegue almeno un **FIT extra-screening (ASA)**
- Il **12%** dei casi esegue una **colonscopia extra screening (ASA)**
- Il **22%** dei casi esegue almeno **un test extra-screening** (colonscopia e/o FIT)



## SECONDA PARTE – RISULTATI<sub>[2/6]</sub>

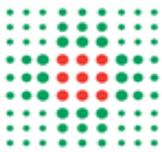
### *Analisi descrittive*

N° test	N° inviti				Totale
	2	3	4	5	
1	5,825	2,210	1,544	751	10,330
2	31,744	4,749	1,933	859	39,285
3		23,863	4,271	1,314	29,448
4			22,208	3,469	25,677
5				27,871	27,871
Totale	37,569	30,822	29,956	34,264	132,611

	Numerosità totale	Maschi N (%)	Età mediana al primo invito	Tumori invasivi N	Tumori avanzati * N
<b>Regolari</b>	105,686 (79.7%)	48,352 (45.8)	55	597	195
<b>Quasi regolari</b>	13,803 (10.4%)	6,233 (45.1)	55	50	18
<b>Irregolari</b>	13,122 (9.9%)	5,969 (45.5)	54	58	23

\* Stadio III+

$$RR \text{ (irregolari VS regolari)} = (23/195) / (58/597) = 1.21$$



## SECONDA PARTE – RISULTATI<sub>[3/6]</sub> *Analisi Multivariata – Modello di Poisson*

### Tumore Invasivo

	IRR*	95%IC
Regolari	1.00	
Quasi regolari	0.66	(0.49-0.89)
Irregolari	0.86	(0.66-1.12)

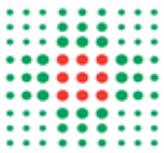
### Tumore Invasivo Avanzato<sup>^</sup>

	IRR*	95%IC
Regolari	1.00	
Quasi regolari	0.77	(0.47-1.25)
Irregolari	1.04	(0.68-1.61)

**IRREGOLARI:** IRR tumore / IRR tumore avanzato  $1.04/0.86=1.21$

\* Aggiustati per genere ed età al primo invito

<sup>^</sup> Stadio III+



## SECONDA PARTE – RISULTATI<sub>[4/6]</sub>

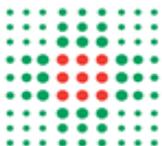
### *Analisi Multivariata – Modello di Cox*

#### *(caso-controllo nested)*

#### Tumore Invasivo

	RR*	95%IC
1 FIT	1.00	
2 FIT	0.47	(0.33-0.66)
3 FIT	0.24	(0.16-0.39)
4 FIT	0.19	(0.11-0.32)
5 FIT	0.04	(0.01-0.14)

\* Aggiustati per genere ed età al primo invito  
Sono esclusi i test diagnostici



## SECONDA PARTE – RISULTATI<sub>[5/6]</sub>

### *Analisi per stato di screening*

Stato di screening	Regolari	Quasi regolari	Irregolari	Totale
Screen-detected	354 (59.3)	27 (54.0)	6 (10.3)	387 (54.9)
EarlyRecall	6 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.9)
Rifiuti II livello	12 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.7)
Cancro Intervallo*	199 (33.3)	23 (46.0)	50 (86.2)	272 (38.6)
Cancro In Esclusi**	25 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.4)	27 (3.8)
Dubbio-Inclassificabile	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
<b>Totale</b>	<b>597 (100.0)</b>	<b>50 (100.0)</b>	<b>58 (100.0)</b>	<b>705 (100.0)</b>

\* Compresi i cancro insorti dopo FIT con esito negativo indipendentemente dalla data di esecuzione del test

\* Compresi i cancro insorti dopo FIT positivo e colonscopia di approfondimento negativa per cancro indipendentemente dalla data di esecuzione del test

\*\* Esclusi per età (>=70aa)



## SECONDA PARTE – RISULTATI<sub>[6/6]</sub>

### *Analisi Multivariata – Modello di Poisson*

### *Solo tumori non screen-detected*

#### Tumore Invasivo

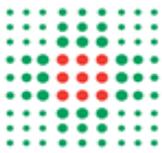
	IRR*	95%IC
Regolari	1.00	
Quasi regolari	0.86	(0.56-1.33)
Irregolari	1.85	(1.37-2.50)

#### Tumore Invasivo Avanzato<sup>^</sup>

	IRR*	95%IC
Regolari	1.00	
Quasi regolari	0.67	(0.31-1.45)
Irregolari	1.99	(1.26-3.13)

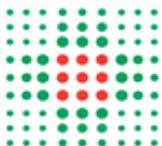
\* Aggiustati per genere ed età al primo invito

<sup>^</sup> Stadio III+



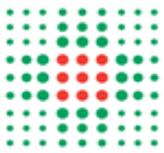
## SECONDA PARTE – LIMITI/OSSERVAZIONI

- Numerosità notevolmente inferiore di aderenti irregolari rispetto ai regolari → chi aderisce al primo FIT tende ad aderire ai successivi
- Opportunità di diagnosi diversa tra le persone che aderiscono regolarmente e quelle che aderiscono irregolarmente allo screening
- Breve intervallo di tempo tra fine esposizione e fine follow-up



## SECONDA PARTE - CONCLUSIONI

- Dalle analisi sul totale della coorte **non** emerge un effetto dell'**irregolarità** nell'adesione al FIT sull'insorgenza di **cancro coloretale**
- Si osserva una **diminuzione** del **rischio** di cancro coloretale all'aumentare del numero di test eseguiti
- Considerando solo i tumori non diagnosticati in screening si evidenzia un **aumento dei rischio** di insorgenza di cancro coloretale per le persone che **aderiscono irregolarmente al FIT**



## Grazie a.....

...Emilia-Romagna screening tumore colorettaie Working Group\*

\*Fabio Fornari, Elisabetta Borciani, Paolo Orsi, Claudio Fattibene, Paolo Giorgi Rossi, Romano Sassatelli, Cinzia Campari, Paolo Trande, Vincenzo Cennamo, Franco Bazzoli, Francesca Mezzetti, Margherita De Lillo, Vincenzo Matarese, Caterina Palmonari, Giorgio Zoli, Debora Canuti, Omero Triossi, Monica Serafini, Fabio Falcini, Mauro Palazzi, Mauro Giovanardi, Stefano Ferretti, Priscilla Sassoli de Bianchi