

Riunione Annuale Screening Colorettale

Padova, 21 novembre 2017

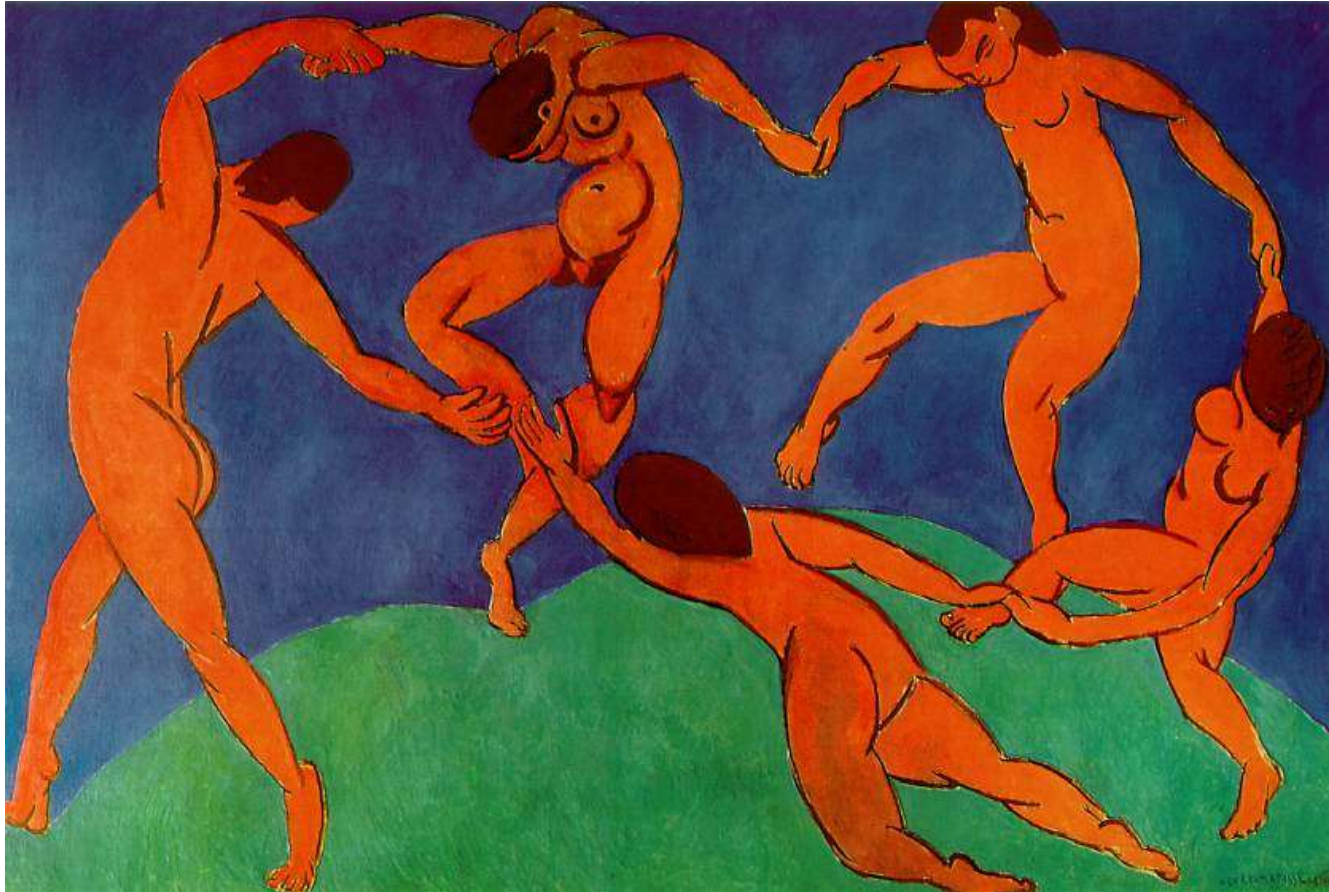
La cure fraction



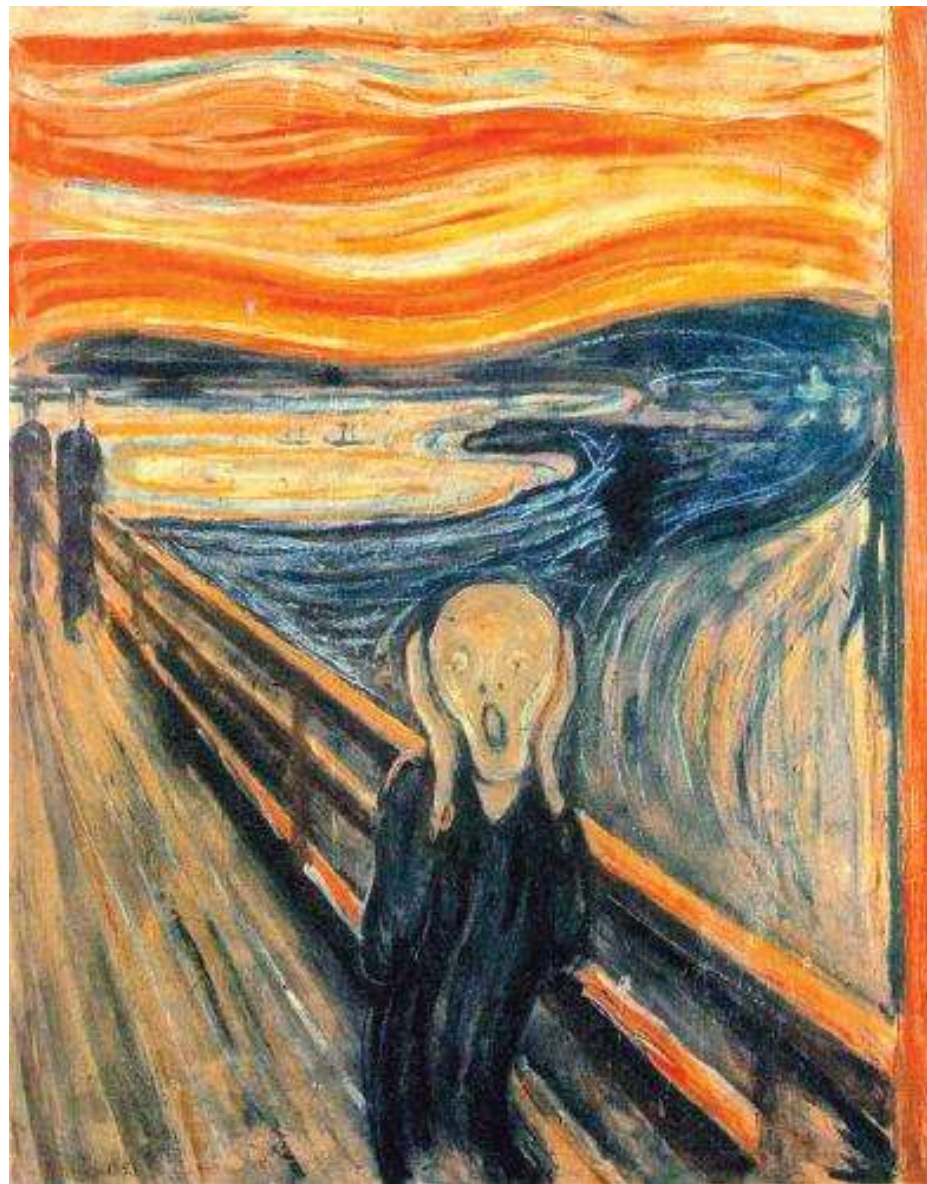
Manuel Zorzi, Stefano Guzzinati

Registro Tumori del Veneto

Screening: incidenza e mortalità



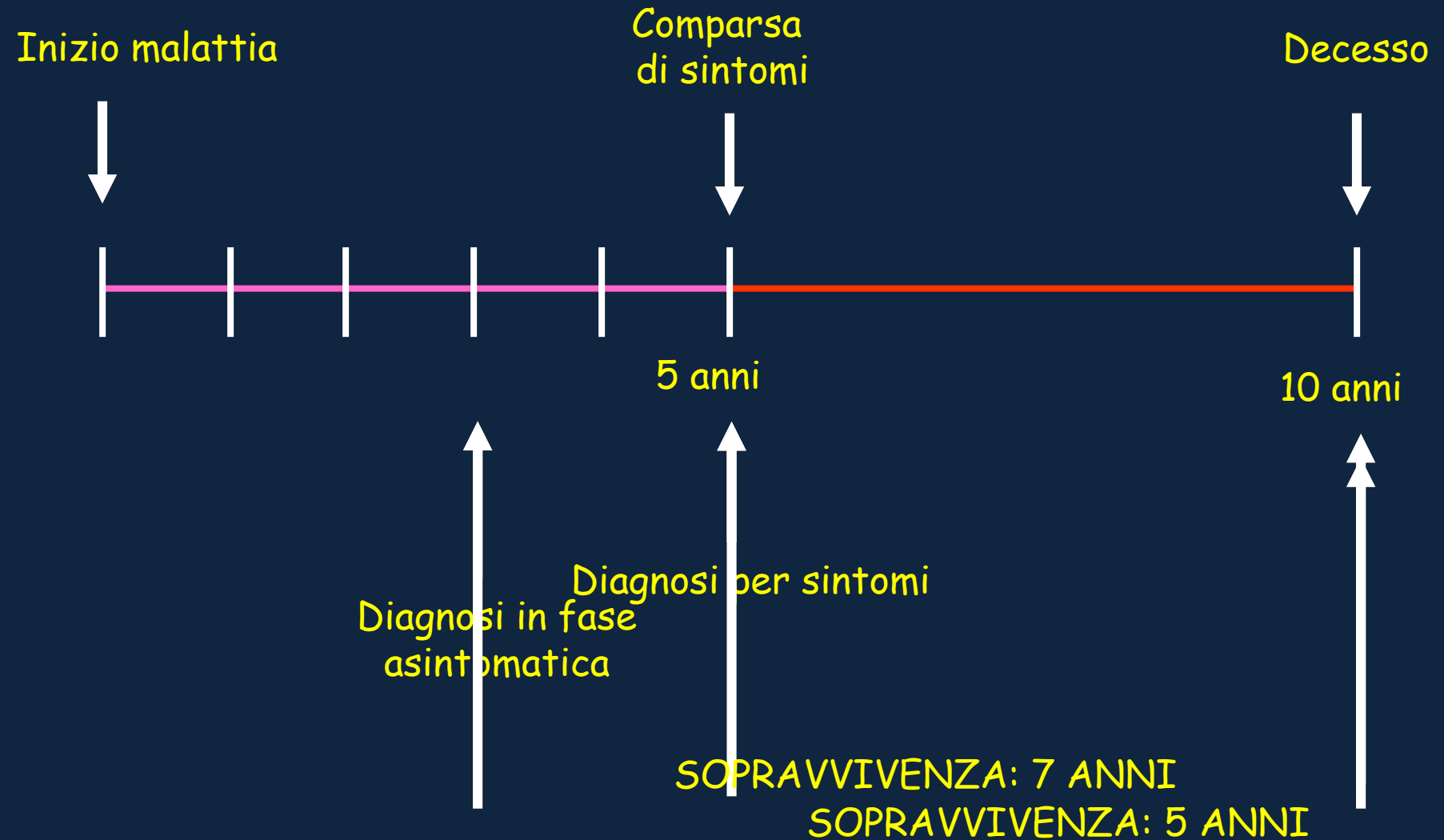
Sopravvivenza e screening



Diversi BIAS possono distorcere
l'apparente beneficio dello screening
in termini di sopravvivenza

Lead time bias

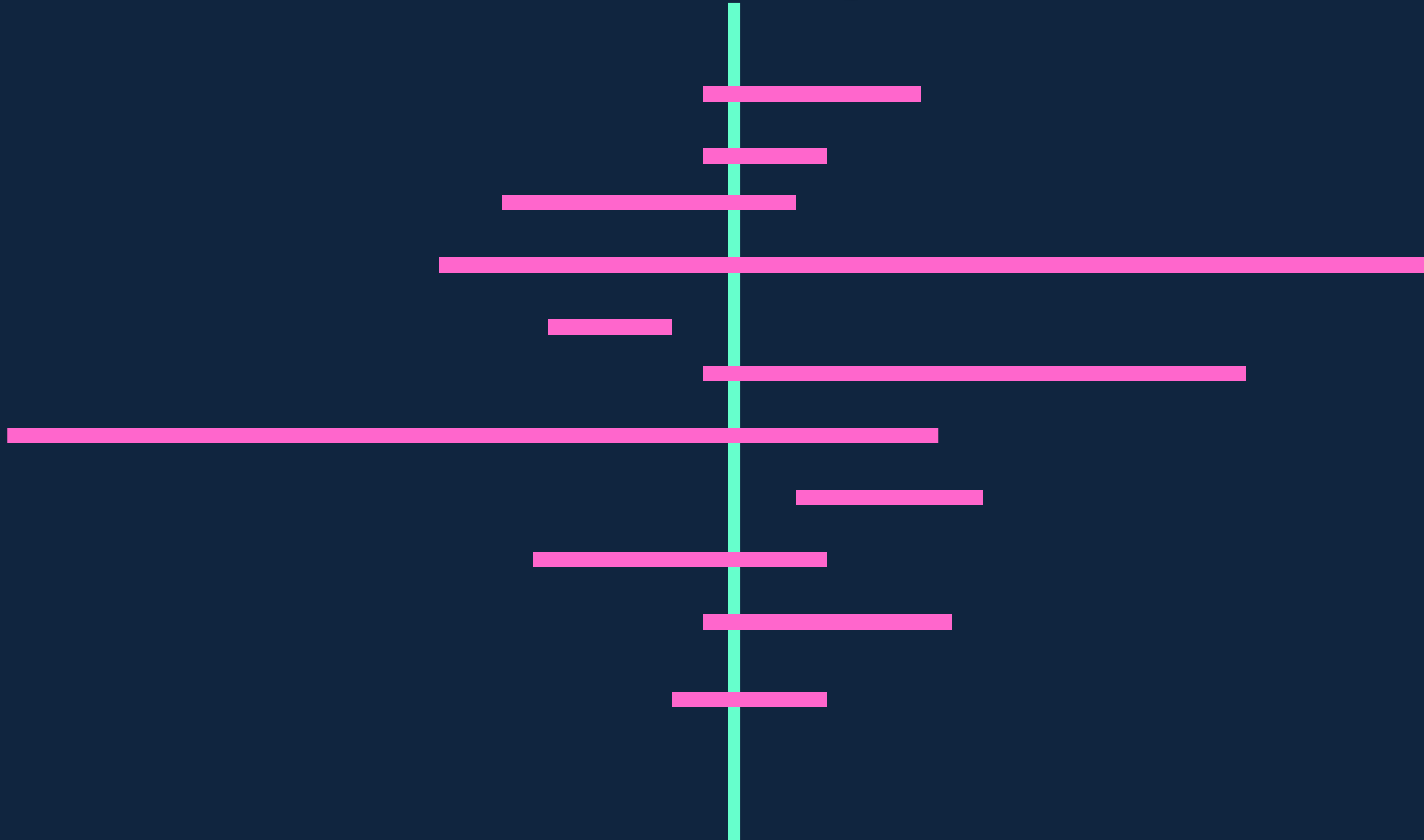
l'anticipo diagnostico incrementa artificialmente la sopravvivenza



Length bias

Una malattia può avere una durata della fase preclinica molto diversa

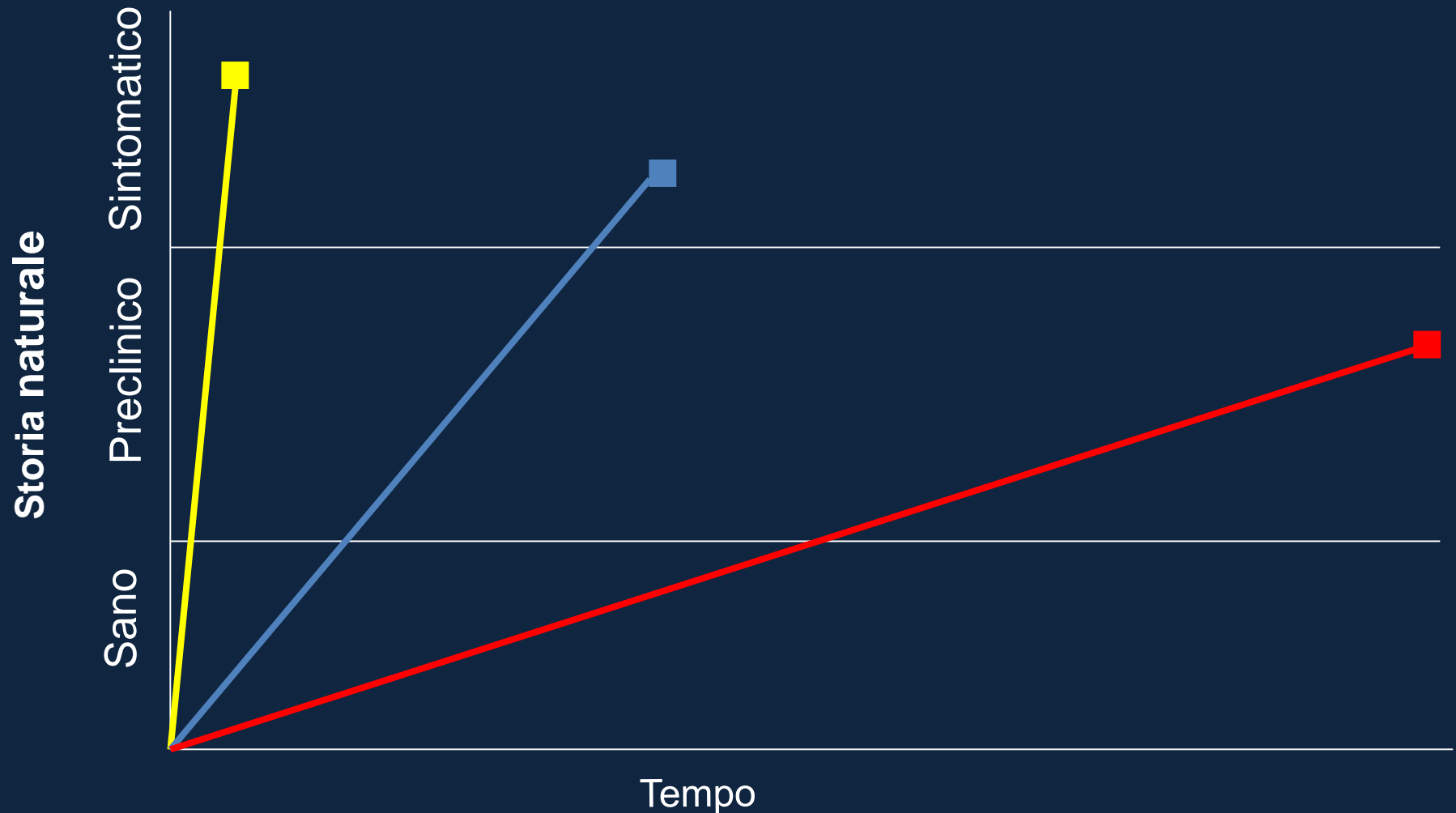
Screening



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

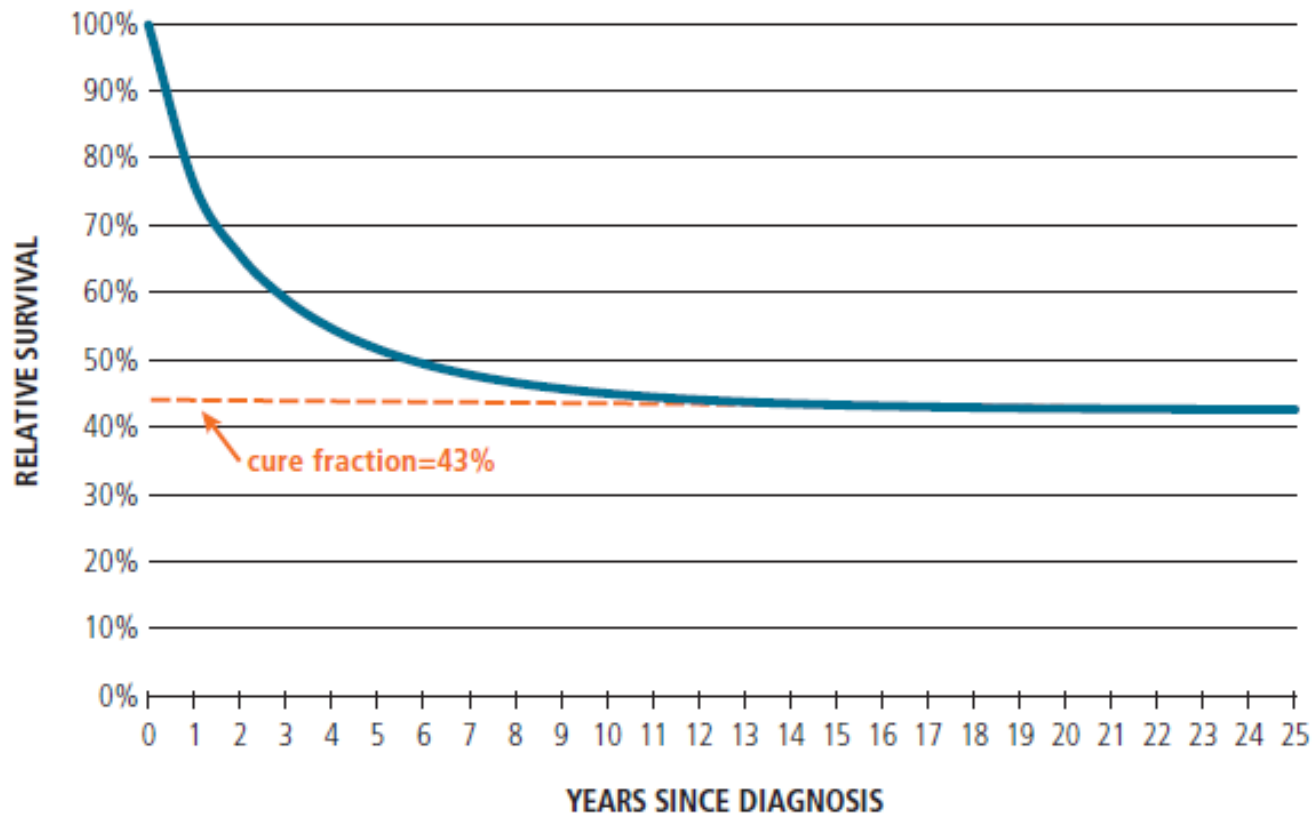
- è più sana
- conduce stili di vita più salutari
- ha maggiori competenze per l'utilizzo dei servizi
- ecc

rispetto agli 'Unhealthy abstainers'

...ma allora dei casi diagnosticati allo screening non si può dire nulla in termini di prognosi???

**Studio Impatto:
analisi della *cure fraction***

Frazione di guarigione (*cure fraction*)



Proporzione di pazienti che, vivendo un tempo sufficiente lungo dopo la diagnosi, raggiungono **un'aspettativa di vita simile a quella delle persone di pari sesso ed età che non hanno mai avuto quel tumore** → plateau raggiunto dalla curva di sopravvivenza (43% per il cancro coloretale negli uomini).

supplemento 1
numero **6**
anno 38
novembre
dicembre
2014

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

e&p

AIRTUM Working Group

I TUMORI IN ITALIA - RAPPORTO 2014

Prevalenza e guarigione
da tumore in Italia

ITALIAN CANCER FIGURES - REPORT 2014

Prevalence and cure
of cancer in Italy



Associazione
Italiana
Registri Tumori



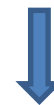
Centro
per la prevenzione
e il controllo
delle malattie



<http://www.registri-tumori.it/cms/>



Publicazioni



Monografie AIRTum

Frazione di guarigione (*cure fraction*)

«Qual è la probabilità di guarire?»

Tumore del colon retto

AGE AT DIAGNOSIS	CURE FRACTION %	
	MALE	FEMALE
0 - 44	60%	65%
45 - 59	52%	56%
60 - 74	43%	47%
75+	38%	41%

Studio Impatto

- Selezione delle aree in cui è stato attivato lo screening nel periodo di studio
- Età 50-69 anni

Variabili analizzate

- sesso
- età (50-59, 60-69 anni)
- stadio TNM (I, II, III, IV)
- localizzazione anatomica (colon prossimale, colon distale, retto)
- modalità diagnostica

Modalità diagnostica

- Screen detected
- Non Screen Detected (NSD) in persone non ancora invitate
- NSD in persone invitate e mai rispondenti
- NSD in persone con almeno un test di screening negativo nei 2 anni prima della data di incidenza (cancro intervallo)
- NSD in persone con almeno un test di screening negativo oltre 2 anni prima della data di incidenza ('overdue')

Cure fraction e bias associati alla sopravvivenza

- Non risente del Lead time

Studio Impatto e bias associati alla sopravvivenza

- Length bias

Se lo screening intercetta i tumori meno aggressivi, ci attendiamo che quelli rimanenti (i cancri intervallo) abbiano una cure fraction peggiore rispetto al baseline (i casi in persone non ancora invitate)

Studio Impatto e bias associati alla sopravvivenza

- Healthy volunteer bias

Se allo screening aderiscono i soggetti 'più sani', ci attendiamo che gli altri (i non rispondenti) abbiano una cure fraction peggiore rispetto al baseline (i casi in persone non ancora invitate)

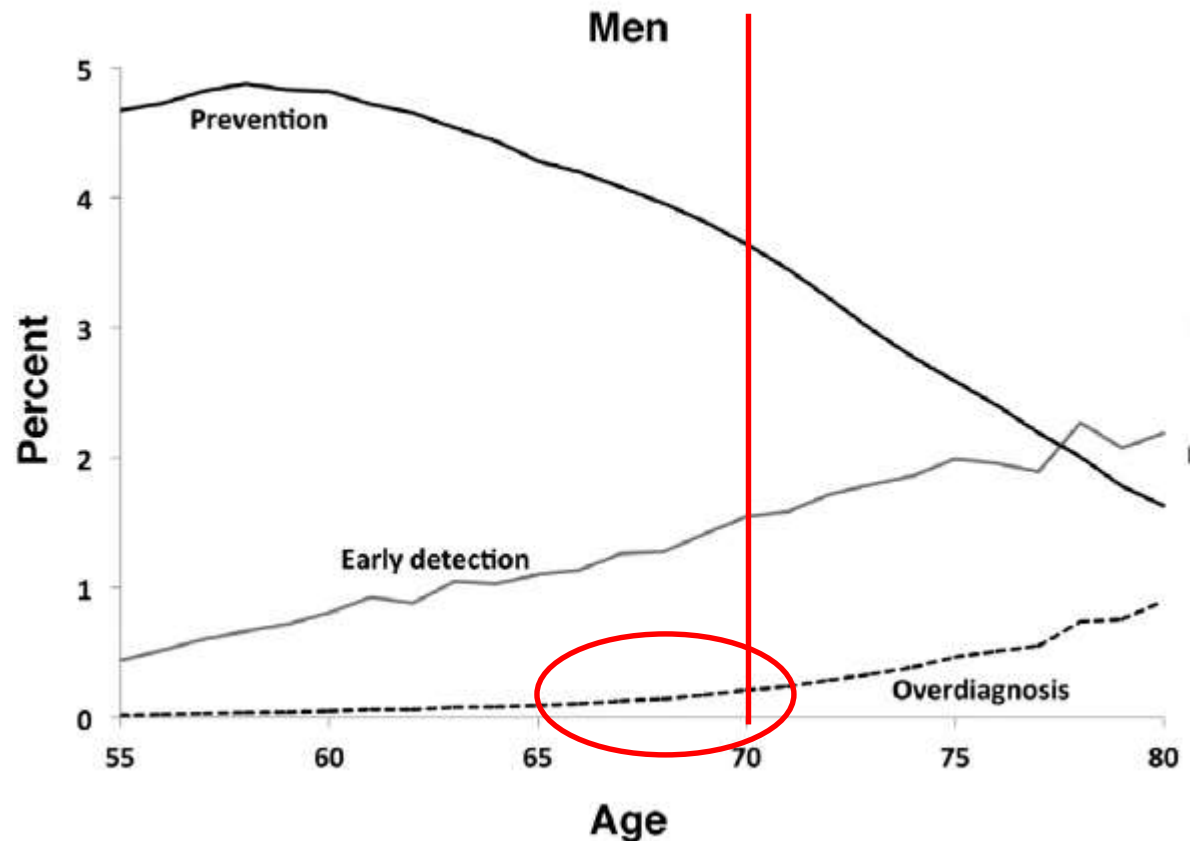
Sovradiagnosi

Prevention, Early Detection, and Overdiagnosis of Colorectal Cancer Within 10 Years of Screening Colonoscopy in Germany



Hermann Brenner,^{*,‡} Lutz Altenhofen,[§] Christian Stock,^{*,||} and Michael Hoffmeister^{*}

Probability of having CRC prevented or early detected or having overdiagnosis of CRC, according to age at screening colonoscopy. MALES



Casistica

- N° casi: 16.817
- Periodo di incidenza: 2000-2008
- Periodo di follow up:
01/01/2000 – 31/12/2016
- Follow up mediano: 7,5 anni
(10°-90° percentile: 0,7 – 13)

Caratteristiche principali della casistica

Variabili		N. casi	%
Tutti i casi		16817	100
Sesso	Maschi	9992	59.4
	Femmine	6825	40.6
Età (anni)	50-59	5408	32.2
	60-69	11409	67.8
Modalità	Screen detected	2777	16.5
Diagn.	NSD mai rispondenti	1712	10.2
	NSD non invitati	11703	69.6
	Cancro intervallo	238	1.4
	NSD Overdue	264	1.6
Stadio	1-2	7584	45.1
	3	4548	27.0
	4	2916	17.3
	Missing	1769	10.5
Sede	Colon Prossimale	4589	27.3
	Colon Distale	6679	39.0
	Retto	5089	31.0
	Colon NAS	460	2.7

Caratteristiche per modalità diagnostica

	Screen Detected		NSD mai rispondenti		NSD non invitati		Cancri intervallo		NSD Overdue	
	N.	% col.	N.	% col.	N.	% col.	N.	% col.	N.	% col.
Sesso										
Maschi	1,715	61.8	1,073	62.7	6,864	58.7	121	50.8	147	55.7
Femmine	1,062	38.2	639	37.3	4,839	41.4	117	49.2	117	44.3
Età (anni)										
50-59	837	30.1	442	25.8	3,953	33.8	64	26.9	73	27.7
60-69	1,940	69.9	1,270	74.2	7,750	66.2	174	73.1	191	72.4
Sede										
prossimale	667	24.0	518	30.3	3,209	27.4	80	33.6	78	29.6
distale	1,415	51.0	613	35.8	4,332	37.0	70	29.4	80	30.3
retto	652	23.5	548	32.0	3,799	32.5	80	33.6	94	35.6
colon NAS	43	1.6	33	1.9	363	3.1	8	3.4	12	4.6
Stadio										
1	1,193	43.0	291	17.0	1,905	16.3	51	21.4	46	17.4
2	528	19.0	427	24.9	2,960	25.3	53	22.3	67	25.4
3	555	20.0	491	28.7	3,352	28.6	60	25.2	63	23.9
4	168	6.1	365	21.3	2,274	19.4	54	22.7	40	15.2
9	333	12.0	138	8.1	1,212	10.4	20	8.4	48	18.2

Cure fraction

Variabili		cure fraction	
		%	95%CI
Tutti i casi		62	(62-63)
Sesso	Maschi	60	(60-61)
	Femmine	65	(64-65)
Età (anni)	50-59	66	(65-67)
	60-69	61	(60-63)
Modalità diagn.	Screen detected	79	(71-88)
	NSD mai rispondenti	51	(48-55)
	NSD non invitate	59	(58-60)
	Cancro intervallo	65	(63-67)
	NSD Overdue	59	(45-72)
Stadio	1-2	77	(71-83)
	3	57	(57-58)
	4	9	(8-9)
Sede	Colon Prossimale	62	(61-63)
	Colon Distale	68	(67-69)
	Retto	56	(55-57)

**Length
time bias**

Cure fraction

Variabili		cure fraction	
		%	95%CI
Tutti i casi		62	(62-63)
Sesso	Maschi	60	(60-61)
	Femmine	65	(64-65)
Età (anni)	50-59	66	(65-67)
	60-69	61	(60-63)
Modalità diagn.	Screen detected	79	(71-88)
	NSD mai rispondenti Healthy	51	(48-55)
	NSD non invitate volunteer bias	59	(58-60)
	Cancro intervallo	65	(63-67)
	NSD Overdue	59	(45-72)
Stadio	1-2	77	(71-83)
	3	57	(57-58)
	4	9	(8-9)
Sede	Colon Prossimale	62	(61-63)
	Colon Distale	68	(67-69)
	Retto	586	(55-57)

Cure fraction per modalità diagnostica e stadio alla diagnosi

Stadio	Non invitati	Screen detected
I-II	76% 71%-82%	92%* 87%-98%
III	55% 55%-56%	72% 67%-76%
IV	8% 8%-9%	27%* 19%-35%

* valori osservati

Risultati

- La *cure fraction* consente di gestire il *lead time* bias, che distorce le valutazioni di sopravvivenza
- Lo screening è associato ad una *cure fraction* più alta, solo in parte spiegata dalla migliore distribuzione per stadio. Una parte di questo dato è dovuta all'*healthy volunteer bias*
- Si tratta di un'informazione di grande rilevanza da comunicare alla popolazione target, per favorire ulteriormente l'adesione allo screening

“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

I tempi di attesa per l'accesso alla colonscopia

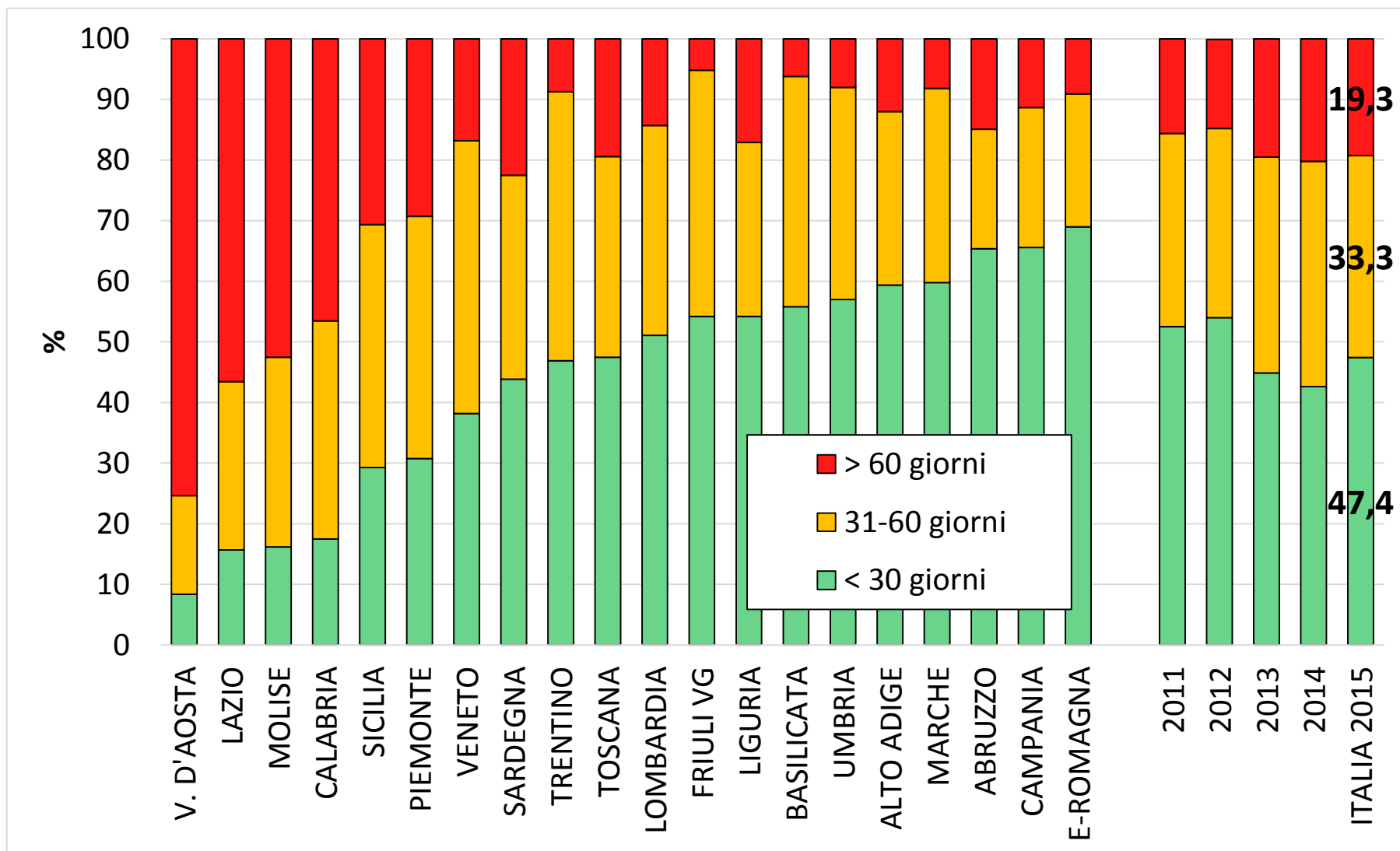
Manuel Zorzi

**Registro Tumori del Veneto
Regione del Veneto**

Anna Turrin

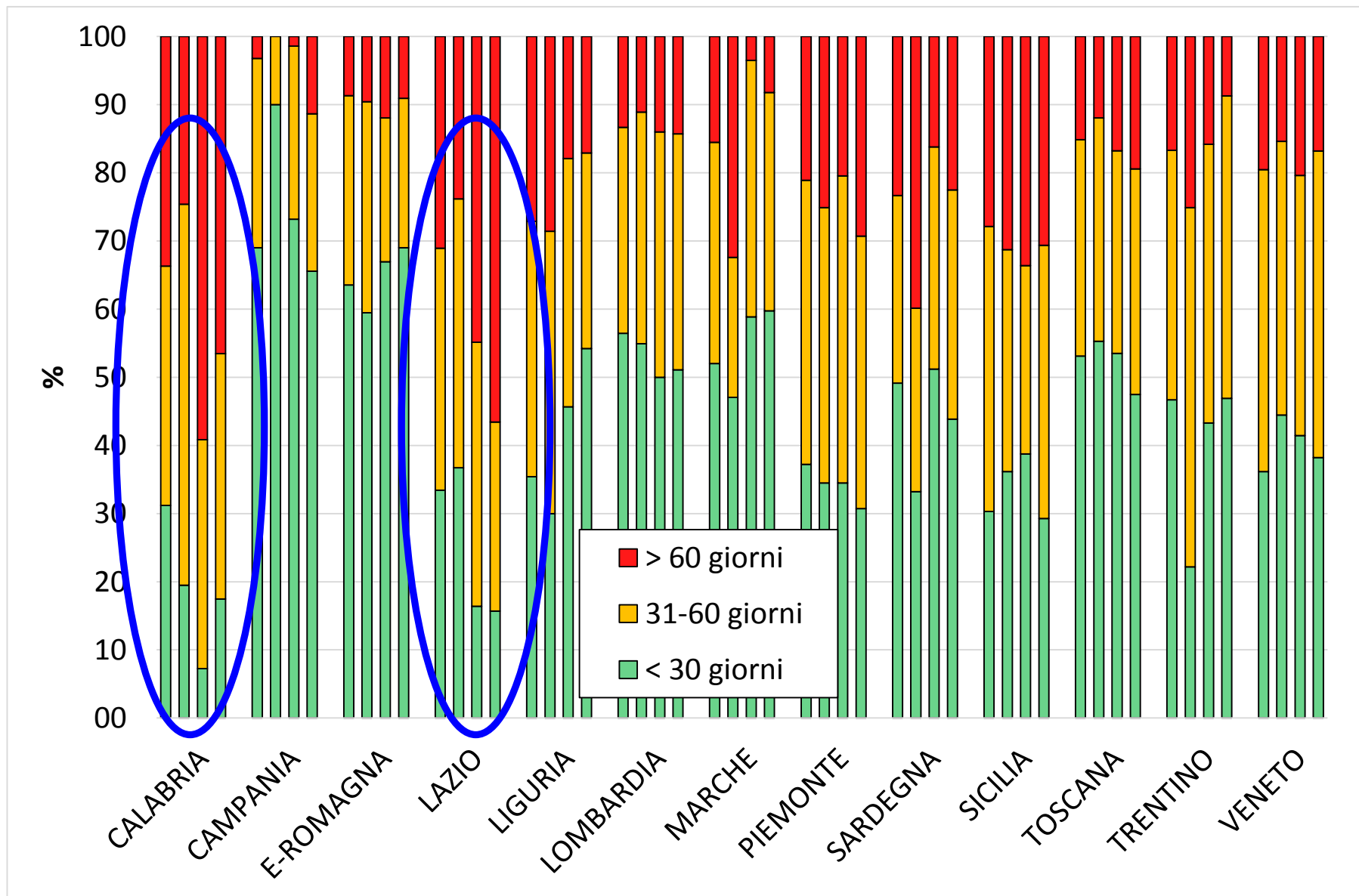
**Direzione Prevenzione, Sicurezza
Alimentare, Veterinaria
Regione del Veneto**

Tempo per l'esecuzione della colonscopia di approfondimento

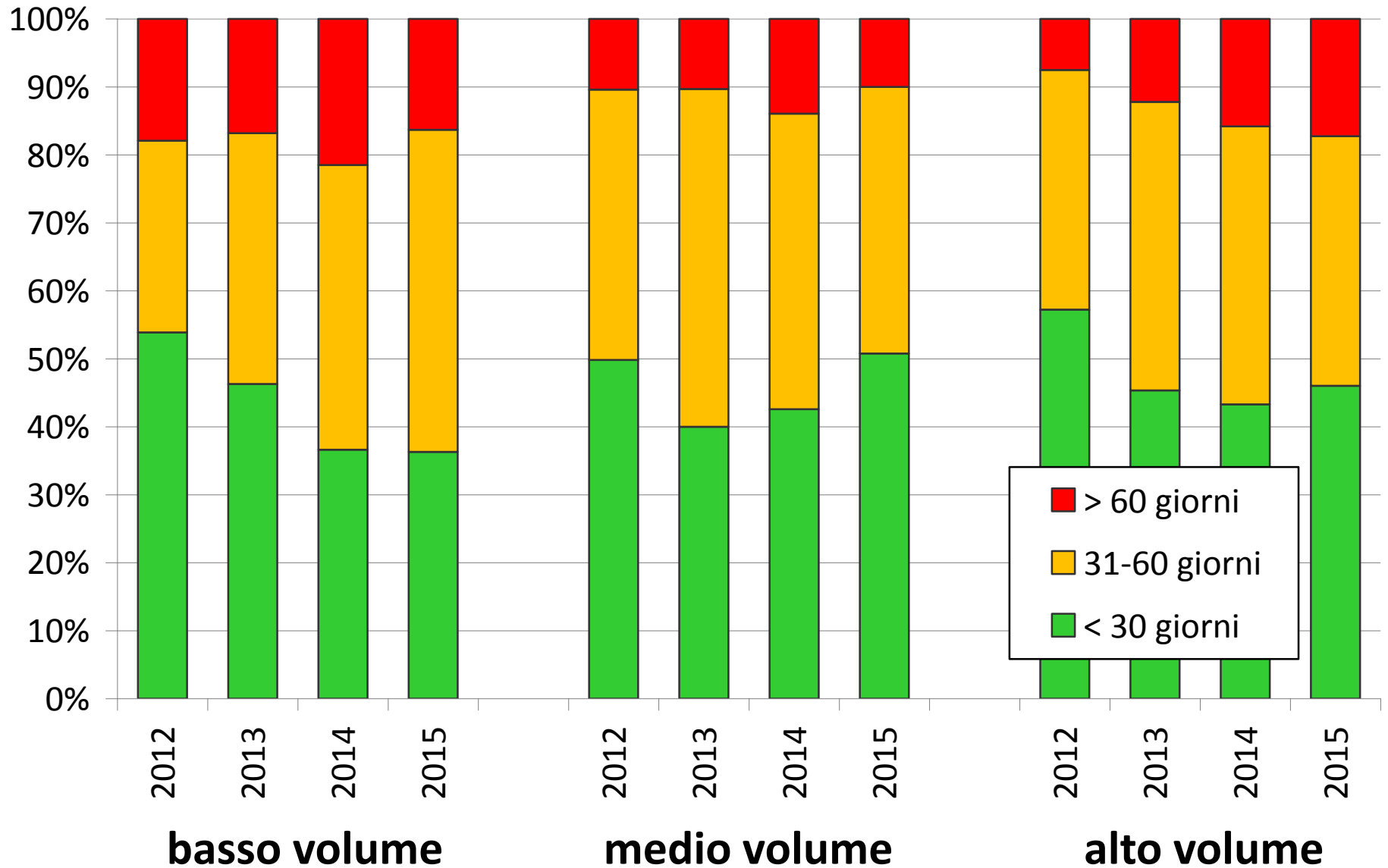


Standard accettabile >90% entro 30 gg, desiderabile >95% entro 30 gg

Tempo per l'esecuzione della colonscopia di approfondimento per Regione – 2012-2015

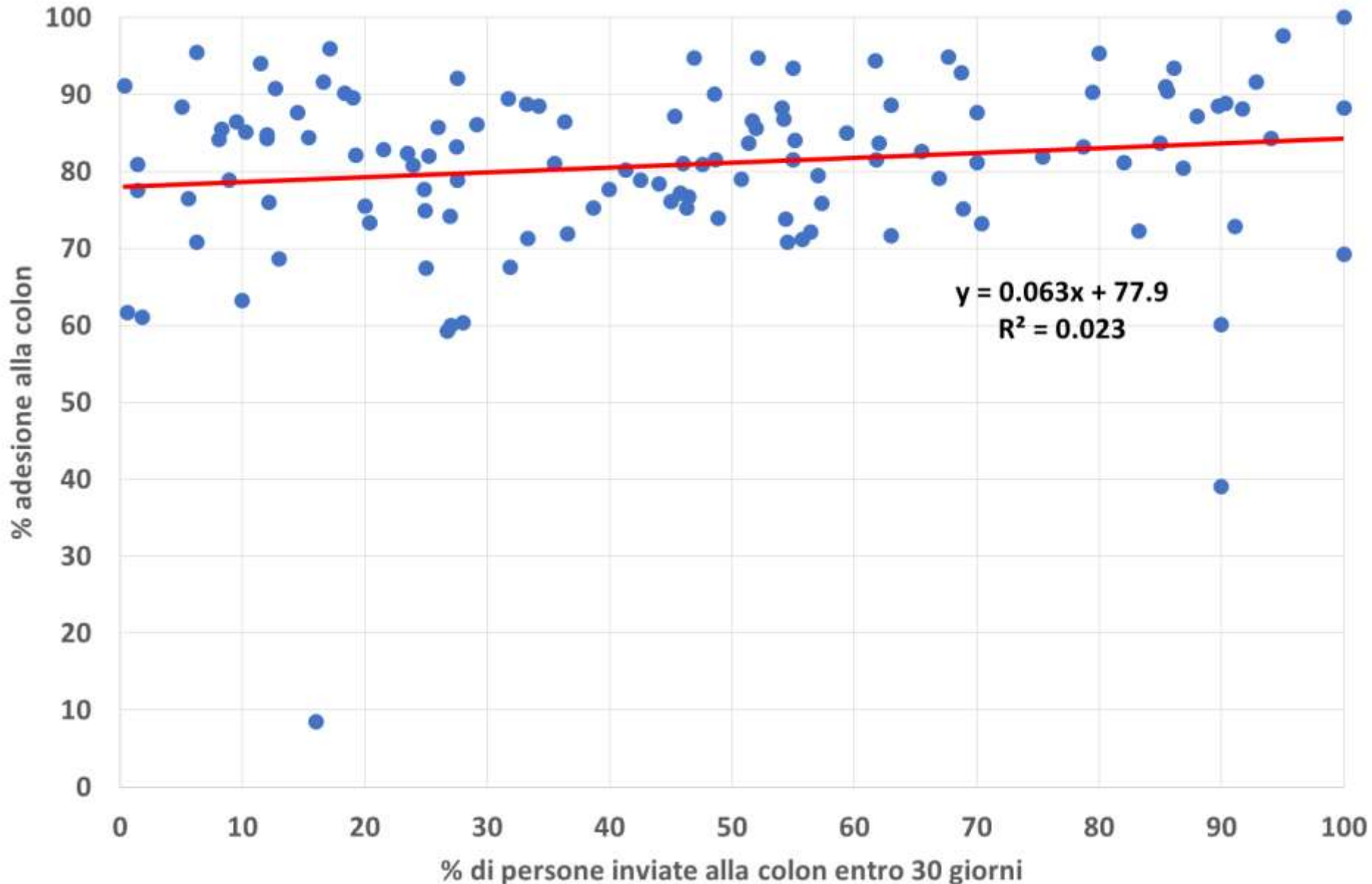


Tempo per l'esecuzione della colonscopia per terzile di volume di attività – 2012-2015

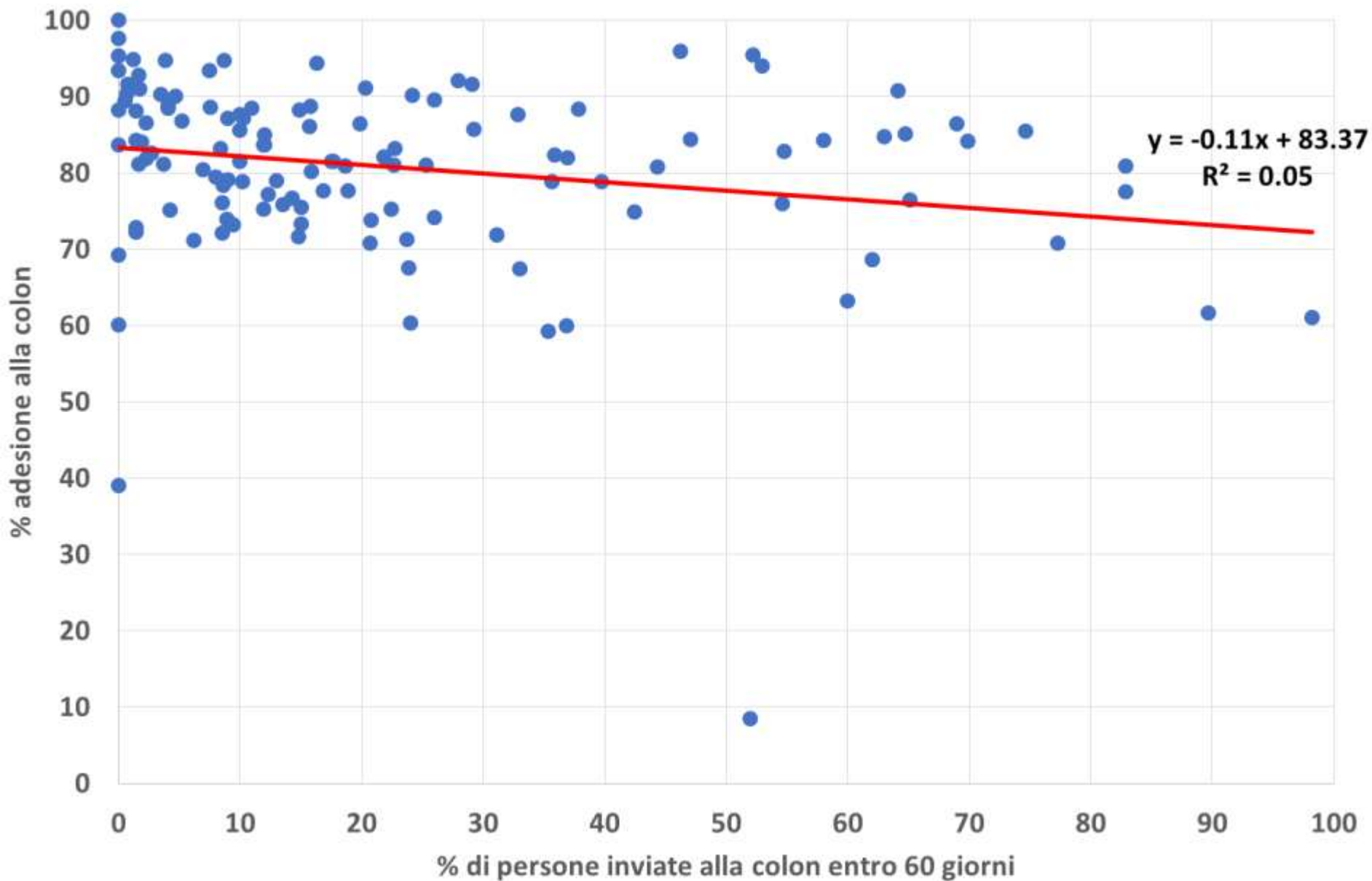


Tempi di attesa troppo lunghi riducono l'adesione alla colonscopia?

Correlazione tra tempo di attesa < 30 giorni e adesione alla colonscopia. Anno 2015



Correlazione tra tempo di attesa > 60 giorni e adesione alla colonscopia. Anno 2015



Tempi di attesa troppo
lunghi aumentano il rischio
di tumore?

Association Between Time to Colonoscopy After a Positive Fecal Test Result and Risk of Colorectal Cancer and Cancer Stage at Diagnosis

Douglas A. Corley, MD, PhD; Christopher D. Jensen, PhD, MPH; Virginia P. Quinn, PhD, MPH;
Chyke A. Doubeni, MD, MPH; Ann G. Zauber, PhD; Jeffrey K. Lee, MD, MAS; Joanne E. Schottinger, MD;
Amy R. Marks, MPH; Wei K. Zhao, MPH; Nirupa R. Ghai, PhD; Alexander T. Lee, MD; Richard Contreras, MS;
Charles P. Quesenberry, PhD; Bruce H. Fireman, MA; Theodore R. Levin, MD

JAMA. 2017;317(16):1631-1641. doi:10.1001/jama.2017.3634

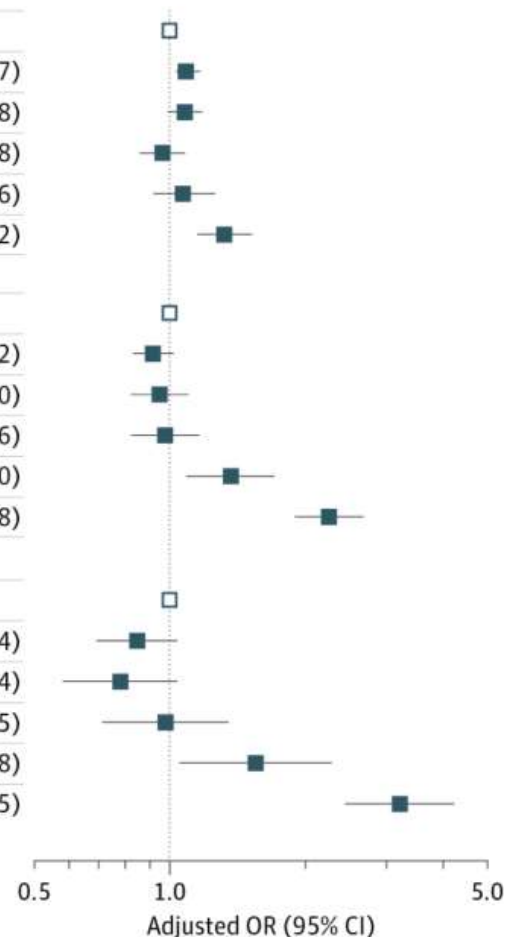
Table 1. Characteristics Among Patients Who Received a Colonoscopy After a Positive FIT Result

Characteristics ^a	Time to Colonoscopy, No. of Patients (%) ^b							Total
	8-30 Days	2 Months	3 Months	4-6 Months	7-9 Months	10-12 Months	>12 Months	
Total patients	27 176	24 644	8666	5251	1335	748	2304	70 124

%	38.8	35.1	12.4	7.5	1.9	1.1	3.3	100
---	------	------	------	-----	-----	-----	-----	-----

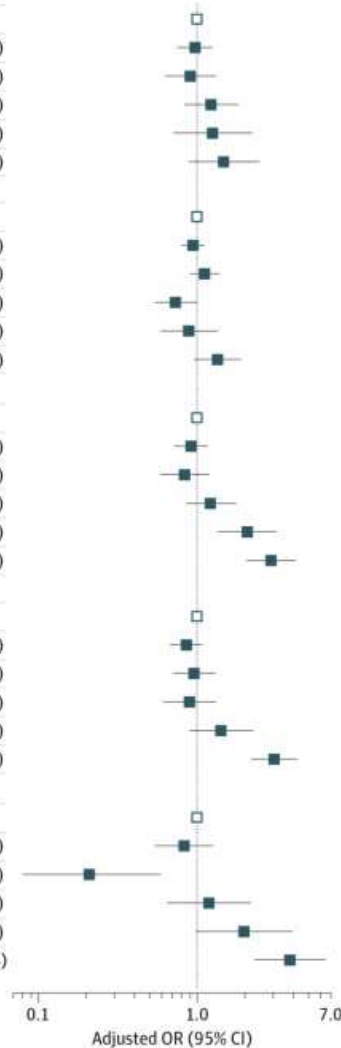
Time to Colonoscopy After a Positive FIT and Adjusted Risk of Advanced Adenoma, Any Colorectal Cancer, and Advanced-Stage Colorectal Cancer

Time to Colonoscopy After Positive FIT Result	No. of Cases/ Total No. of Patients Receiving Colonoscopy After Positive FIT Result	Rate (95% CI) ^b	Adjusted OR (95% CI)
Advanced adenoma			
8-30 d	2135/26 369	81 (78-84)	1 [Reference]
2 mo	2168/23 959	91 (87-94)	1.09 (1.03-1.17)
3 mo	779/8401	93 (87-99)	1.08 (0.99-1.18)
4-6 mo	429/5086	84 (77-92)	0.97 (0.86-1.08)
7-12 mo	189/1988	95 (82-108)	1.07 (0.92-1.26)
>12 mo	247/2130	116 (102-130)	1.32 (1.15-1.52)
Any colorectal cancer			
8-30 d	807/27 176	30 (28-32)	1 [Reference]
2 mo	685/24 644	28 (26-30)	0.92 (0.83-1.02)
3 mo	265/8666	31 (27-34)	0.95 (0.82-1.10)
4-6 mo	165/5251	31 (27-36)	0.98 (0.82-1.16)
7-12 mo	95/2083	46 (37-55)	1.37 (1.09-1.70)
>12 mo	174/2304	76 (65-86)	2.25 (1.89-2.68)
Advanced-stage colorectal cancer			
8-30 d	219/27 173	8 (7-9)	1 [Reference]
2 mo	173/24 642	7 (6-8)	0.85 (0.69-1.04)
3 mo	60/8664	7 (5-9)	0.78 (0.58-1.04)
4-6 mo	46/5249	9 (6-11)	0.98 (0.71-1.35)
7-12 mo	31/2082	15 (10-20)	1.55 (1.05-2.28)
>12 mo	72/2300	31 (24-38)	3.22 (2.44-4.25)



Time to Colonoscopy After a Positive FIT and Adjusted Risk of Colorectal Cancer Stages 0-IV

Time to Colonoscopy After Positive FIT Result	No. of Cases/ Total No. of Patients Receiving Colonoscopy After Positive FIT Result	Rate (95% CI) ^b	Adjusted OR (95% CI)
Stage 0 colorectal cancer			
8-30 d	129/26 498	5 (4-6)	1 [Reference]
2 mo	113/24 072	5 (4-6)	0.98 (0.75-1.26)
3 mo	39/8440	5 (3-6)	0.91 (0.63-1.32)
4-6 mo	32/5118	6 (4-8)	1.23 (0.83-1.83)
7-12 mo	13/2001	6 (3-10)	1.26 (0.71-2.24)
>12 mo	17/2147	8 (4-12)	1.48 (0.89-2.47)
Stage I colorectal cancer			
8-30 d	314/26 683	12 (10-13)	1 [Reference]
2 mo	275/24 234	11 (10-13)	0.94 (0.80-1.11)
3 mo	122/8523	14 (12-17)	1.12 (0.90-1.39)
4-6 mo	48/5134	9 (7-12)	0.73 (0.54-1.00)
7-12 mo	24/2012	12 (7-17)	0.89 (0.59-1.36)
>12 mo	40/2170	18 (13-24)	1.35 (0.96-1.89)
Stage II colorectal cancer			
8-30 d	142/26 511	5 (4-6)	1 [Reference]
2 mo	122/24 081	5 (4-6)	0.92 (0.72-1.17)
3 mo	42/8443	5 (3-6)	0.84 (0.59-1.19)
4-6 mo	37/5123	7 (5-10)	1.22 (0.85-1.77)
7-12 mo	26/2014	13 (8-18)	2.07 (1.35-3.17)
>12 mo	41/2171	19 (13-25)	2.94 (2.05-4.20)
Stage III colorectal cancer			
8-30 d	169/26 538	6 (5-7)	1 [Reference]
2 mo	133/24 092	6 (5-6)	0.86 (0.68-1.08)
3 mo	56/8457	7 (5-8)	0.96 (0.71-1.31)
4-6 mo	32/5118	6 (4-8)	0.90 (0.61-1.33)
7-12 mo	21/2009	10 (6-15)	1.42 (0.90-2.26)
>12 mo	49/2179	22 (16-29)	3.07 (2.21-4.27)
Stage IV colorectal cancer			
8-30 d	50/26 419	2 (1-2)	1 [Reference]
2 mo	40/23 999	2 (1-2)	0.83 (0.54-1.26)
3 mo	4/8405	0 (0-1)	0.21 (0.08-0.59)
4-6 mo	14/5100	3 (1-4)	1.19 (0.65-2.18)
7-12 mo	10/1998	5 (2-8)	1.99 (0.99-3.98)
>12 mo	23/2153	11 (6-15)	3.86 (2.32- 6.44)



Analisi delle colonscopie di approfondimento dopo SOF+

Programmi di screening del Veneto 01/01/2004 - 04/10/2017

ATTESA (giorni)	Frequenza	%
0-30	50513	41.0
31-60	48021	39.0
61-90	16896	13.7
91-120	4634	3.8
121-150	1526	1.2
151-180	567	0.5
181+	1008	0.8
Totale	123165	100

**> 90 giorni:
6,3%**

Tempi di attesa per età e sesso

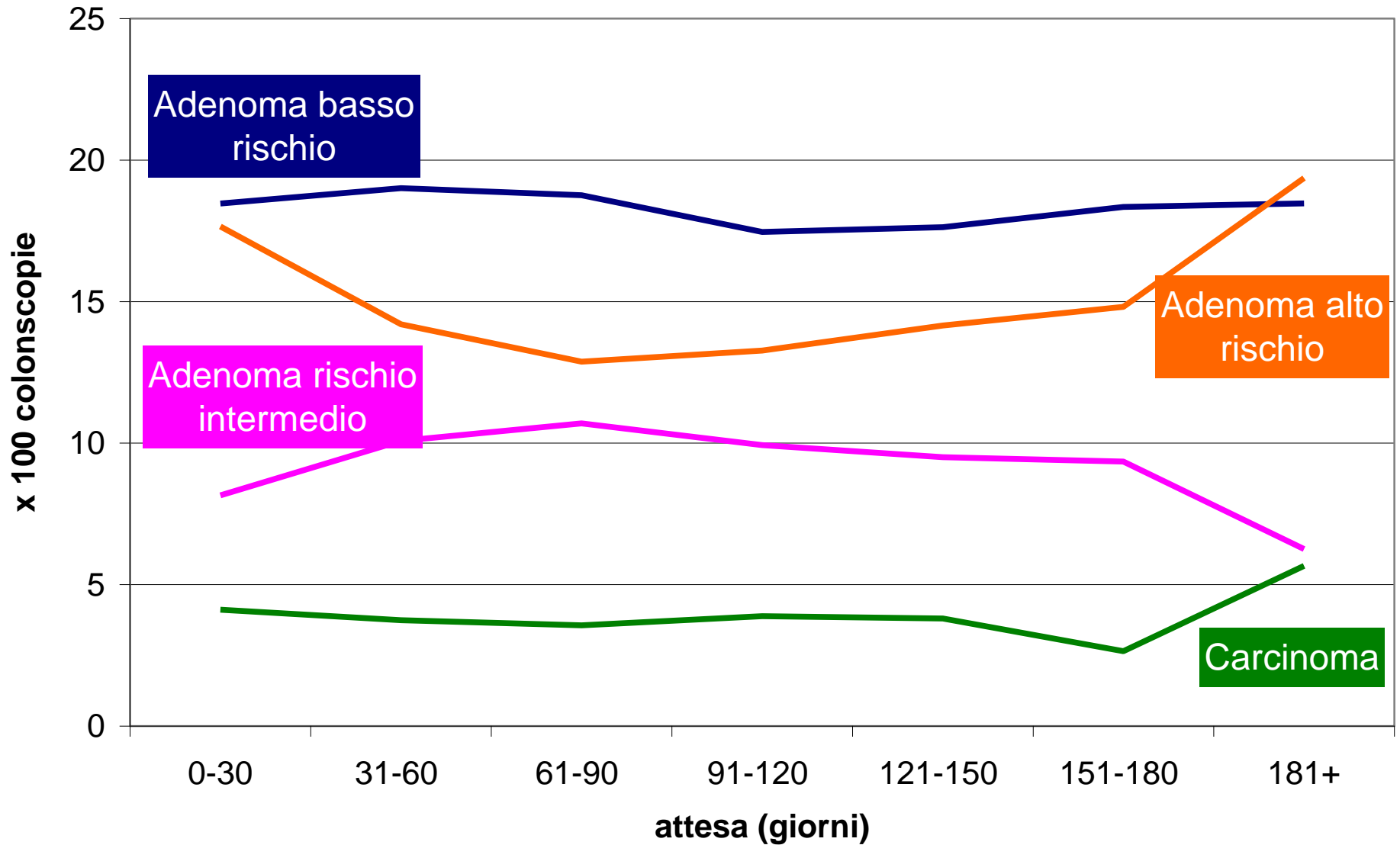
ATTESA (giorni)	Sesso	
	Maschi	Femmine
0-30	41.5	40.6
31-60	38.9	39.0
61-90	13.4	14.0
91-120	3.7	3.8
121-150	1.3	1.2
151-180	0.5	0.5
181+	0.8	0.9

ATTESA (giorni)	Fascia d'età (anni)				
	<50	50-54	55-59	60-64	65+
0-30	43.4	39.0	40.9	41.4	42.1
31-60	38.1	39.9	38.7	39.1	38.5
61-90	12.9	14.6	14.1	13.3	13.2
91-120	3.4	4.0	3.7	3.7	3.7
121-150	1.1	1.2	1.3	1.2	1.2
151-180	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4
181+	0.7	0.8	0.7	0.8	0.9

Lesioni diagnosticate, per tempo di attesa

	Adenoma basso rischio		Adenoma rischio intermedio		Adenoma alto rischio		Carcinoma	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ATTESA (giorni)								
0-30	9327	18.5	4117	8.2	8917	17.7	2078	4.1
31-60	9127	19.0	4840	10.1	6818	14.2	1796	3.7
61-90	3169	18.8	1807	10.7	2176	12.9	602	3.6
91-120	809	17.5	460	9.9	615	13.3	180	3.9
121-150	269	17.6	145	9.5	216	14.2	58	3.8
151-180	104	18.3	53	9.3	84	14.8	15	2.6
181+	186	18.5	63	6.3	195	19.4	57	5.7
Totale	22991	18.7	11485	9.3	19021	15.4	4786	3.9

Lesioni diagnosticate, per tempo di attesa



Associazione tra lesioni e tempo di attesa

Adenoma basso rischio					Adenoma rischio intermedio				
ATTESA (giorni)	OR	IC 95%		p-value	ATTESA (giorni)	OR	IC 95%		p-value
0-30	-				0-30	-			
31-60	1.04	1.00	1.07	0.06	31-60	1.26	1.21	1.32	<0.001
61-90	1.02	0.98	1.07	0.28	61-90	1.35	1.27	1.43	<0.001
91-120	0.93	0.86	1.01	0.15	91-120	1.24	1.12	1.37	0.05
121-150	0.95	0.83	1.08	0.46	121-150	1.18	0.99	1.41	0.48
151-180	0.99	0.80	1.23	0.97	151-180	1.16	1.87	1.54	0.76
181+	1.00	0.85	1.17	0.88	181+	0.75	0.58	0.97	<0.001

Adenoma alto rischio					Carcinoma				
ATTESA (giorni)	OR	IC 95%		p-value	ATTESA (giorni)	OR	IC 95%		p-value
0-30	-				0-30	-			
31-60	0.77	0.75	0.80	0.01	31-60	0.91	0.85	0.97	0.62
61-90	0.69	0.66	0.73	<0.001	61-90	0.86	0.79	0.95	0.20
91-120	0.71	0.65	0.78	<0.001	91-120	0.94	0.81	1.10	0.87
121-150	0.77	0.67	0.89	0.27	121-150	0.92	0.71	1.20	0.94
151-180	0.81	0.64	1.02	0.85	151-180	0.63	0.38	1.06	0.09
181+	1.12	0.96	1.31	<0.001	181+	1.40	1.07	1.83	0.001

Conclusioni

- Poche Regioni / programmi in linea con gli standard di riferimento
- Situazioni in peggioramento
- Tempi di attesa lunghi sono associati a una lieve riduzione dell'adesione
- Aumento del rischio di lesioni clinicamente rilevanti solo se tempo di attesa superiore a 6 mesi

Grazie per l'attenzione



*Giotto, Nozze di Cana (particolare)
Cappella degli Scrovegni, Padova*