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

Caratteristiche dei tumori del colon retto diagnosticati in Italia nei primi anni Duemila. Dati dello studio IMPATTO sdelo screening colorettale

Manuel Zorzi, <sup>1</sup> Lucia Mangone, <sup>2,3</sup> Emanuela Anghinoni, <sup>4,5</sup> Susanna Baracco, <sup>1</sup> Elisabetta Borciani, <sup>6</sup>
Adele Caldarella, <sup>7</sup> Fabio Falcini, <sup>8</sup> Anna Clara Fanetti, <sup>9</sup> Stefano Ferretti, <sup>10</sup> Paolo Giorgi Rossi, <sup>11,12</sup>
Maria Michiara, <sup>15</sup> Giorgia Randi, <sup>14</sup> Fabrizio Stracci, <sup>15</sup> Massimo Vicentini, <sup>11</sup> Antonella Zucchetto, <sup>16</sup>
Marco Zappa<sup>7,17</sup> and IMPATTO COLONRETTO working group

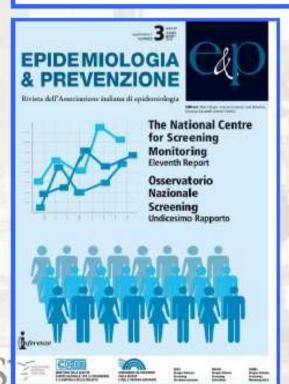
## Incidence trends of colorectal cancer in the early 2000s in Italy. Figures from the IMPATTO study on colorectal

cancer screening

Trend di incidenza del tumore del colon retto nei primi anni Duemila in Italia.

Dati dello studio IMPATTO dello screening colorettale

Manuel Zorzi, <sup>1</sup> Lucia Mangone, <sup>2,3</sup> Romano Sassatelli, <sup>4,5</sup> Susanna Baracco, <sup>1</sup> Mario Bodroni, <sup>6</sup> Marine Castaing, <sup>7</sup> Claudia Grilli, <sup>8</sup> Rosanna Cusimano, <sup>9</sup> Mario Fusco, <sup>19</sup> Adriano Giacomin, <sup>11</sup> Paolo Giorgi Rossi, <sup>12,13</sup> Carlo Naldoni, <sup>14</sup> Fabio Pannozzo, <sup>15</sup> Silvano Piffer, <sup>16</sup> Antonella Puppo, <sup>17</sup> Francesco Tisano, <sup>18</sup> Marco Zappa<sup>19,29</sup> and IMPATTO COLONRETTO working group



#### Members of the IMPATTO COLONRETTO working group: Membri del gruppo di studio IMPATTO COLONRETTO:

Biella: A. Azzoni (5.5. Gastroenterologia, ASL Biella) Bologna: P. Baldazzi, N. Collina, P. Pandolfi, C. Petrucci, G. Gualandi (Registro tumori di Bologna)

Cafania-Messina: S. Sciacchitano, A. Jeni, F. Bella, A. Torrisi, M. Varvara (Registro tumori integrato di Catania-Messina, Catania). Emilia-Romagna: A.C. Finarelli, P. Sassoli del Blanchi, P. Landi. (Assessorato alle politiche per la salute, Regione Emilia-Romagna, Boliogna).

Ferrara: S.Ferretti (Rewgistro tumori di Ferrara); V. Matarèse (UO Gastroenterologia, AOU S. Anna, Cona-Ferrara, Italy); A. De Togni, C. Palmonan (Centro screening oncologici AUSL Ferrara) Firenze: A. Caldarella, E. Crocetti, G. Grazzini, G. Manneschi, P. Mantellini (Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica – ISPO, Firenze)

Friuli-Venezia Giulia: D. Serraino, E. Bidoli, M. Taborelli, A. Gini, S. Virdone (Istilluto nazionale dei turnori – CRO, Aviano, PNI)
Genova: C. Casella, M. Celesia, R. Cogna, E. Marani (Registro turnori Regione Ligaria, UO Epidemiologia clinica, IRCCS AOU San Martino-IST. Genova)

Latina: S. Busco, E. Bernazza, S. Curatella, L. Macci, M. Rossi (Recestro tumori di Latina: Latina)

Mflano: G. Randi, B. Frammartino, A. Bonini, L. Filippazzi, C. Glubelli (Registro tumori di Milano, Milano)

Modena: R. Comadini, F. De Girolamo (Centro screening oncologio AUSL di Modena, Italy); K. Valla (Registro tumori di Modena, Modena) Napoli: R. Palombino, M. D'Orsi, M. Isernia (Servizio epidemiologia e prevenzione, ASL Napoli 3 Sudy, M. Fusco, M.F. Vitale (Registro tumori di popolazione Regione Campania, Napoli)

Palermo: M.5. Adamo, R. Amodio, A. Brucculeri, A. Guttadauro, W. Mazzucco (Registro tumori di Palermo e Provinca, AOU Policlinico "Paolo Gíaccone" di Palermo, Epidemiologia clinica con Registro tumori, Palermo)

Parma, P. Sgarzi, F. Bozzani (Registro tumori di Parma); M. Zatelli, C. Zuzhni (Centro scieening oncologici AUSL Parma); P. Caruana (ACU Parma)

Piacenza: E. Borciani, G. Gatti, R. Prazzoli, P. Seghini (UO Epidemiologia e comunicazione del rischio, AUSL Piacenza) Regglo Emilia: C. Campari (Centro screening, AUSL Regglo Emilia). E. Di Felice, C. Sacchettini, T. Cassetti (Registro tumori di Reggio Emilia) Romagna: E. Falcini, S. Mancini, R. Vattiato, D. Giuliani (Registro tumori della Romagna, istituto dei tumori della Romagna IRCCS, Meldola); L. Caprara (Anatomia patoligica OC S.M. della Scaletta, Imola)

Sassari: R. Cesaraccio, D. Sechi (Registro tumori di Sassan) Stracusa: A. Madeddu, M.L. Contrino, A. Colanino Zimo, M. Russo (Registro tumori di Stracusa)

Sondrio: A.C. Fanetti, S. Maspero, E. Moroni, I. Cometti (Osservatorio epidemiologico - Registro tumori della Provincia di Sondrio). Trentsino: M. Gentiini (Registro tumori di Trento); G. De Pretis (UO Gastroenterologia, Ospedale S. Chiara, Trento); F. Cadagli (Dipartimento laboratorio e servizi, APSS, Trento); R. Pertile (Sentzio epidemiologia chrica e valutativa, APSS, Trento).

Umbria: F Bianconi, G.M. Masanotti (Registro tumori umbro di popolazione / Scuola di specualizzazione in Igiene e medicina-prenentiva, Università di Penugia), M.C. De Lio (Scuola di specializzazione in Igiene e medicina preventiva, Università di Penugia); S. Leite (Registro tumori umbro di popolazione); B.U. Passamonti (Semzio di screening USL 1 Umbria).

Veneto: A.P. Del Tos, A. Rosano, D. Monetti, S. Guzzinati,

Tognazzo (Registro fumon del Veneto, Padova).

#### Lo studio impatto: tumore del colonretto

- Studi di popolazione
- Programmi di screening → epidemiologia

#### ARCHIVI SCREENING

#### modalità diagnostica:

- SD\* the 1st test
- SD at a repeat test
- SD at follow-up



- not compliant after positive test
- subjects with negative test(s)
- never compliant
- never invited

#### REGISTRI

Colon-retto C18-20 (23 RT, 40-79 anni, incidenti 2000-08)

- sede e morfologia, grading
- stadiazione TNM
- intervento chirurgico
- Ln+, Ln asportati
- follow-up

\*SD: screen-detected



#### Conclusioni



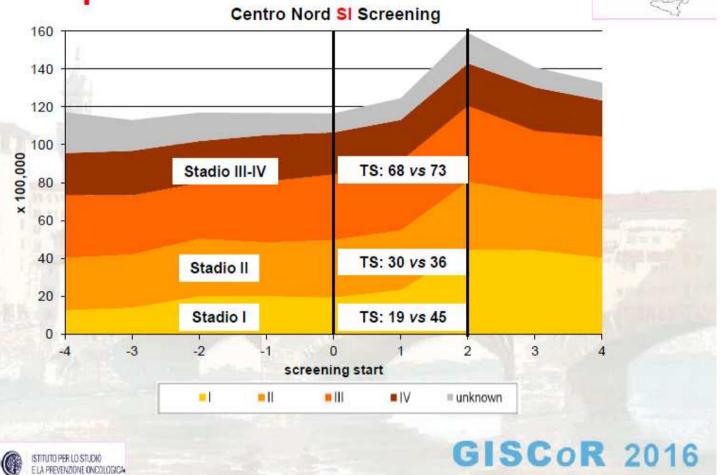
- Casi SD\*: caratteristiche prognostiche migliori
- Casi diagnosticati nella macroarea Sud-Isole: distribuzioni più sfavorevoli
- Casi diagnosticati fuori dal programma: similarità con casi diagnosticati nel periodo pre-screening → (confrontabilità)
- Nelle aree con un programma attivo: 1/3 casi SD, ma impatto rilevante
- Aumento dell'incidenza (primo anno), tendenza alla riduzione (3-4 anni), 70-79 anni: possibile attestazione a livelli inferiori rispetto all'era pre-screening



\*SD: screen-detected

## Studio Impatto (50-69 anni): trend per stadio





Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

### Studio Impatto (50-69 anni): odds ratio di stadio avanzato



|  | N stage III-IV*                | N stage I-II                   | Odds ratio**               | 95%CI                               |
|--|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Gender<br>male<br>female   | 6,249<br>4,407                 | 6,104<br>4,113                 | 1*<br>1.02                 | 0.97-1.08                           |
| Age (5-year linear increase)   |                                | 25                             | 0.91                       | 0.89-0.94                           |
| Anatomic site<br>proximal colon<br>distal colon<br>rectum<br>colon NOS | 3,166<br>3,647<br>3,226<br>617 | 2,770<br>4,019<br>3,026<br>402 | 1*<br>0.83<br>0.91<br>1.19 | 0.77-0.88<br>0.84-0.97<br>1.04-1.37 |
| N examined lymph nodes   |                                |                                | 1.002                      | 1.001-1.003                         |
| Pattern of diagnosis<br>pre-screening                                  | 3,182                          | 2,774                          | 1*                         | <u> </u>                            |
| screen-detected  | 737                            | 1,734                          | 0.40                       | 0.36-0.44                           |
| not screen-detected<br>areas with no screening                         | 3,566<br>3,171                 | 3,090<br>2,619                 | 1.04<br>1.05               | 0.97-1.12<br>0.97-1.13              |

reference

ISTITUTO PER LO STUDIO

casi 50-69 anni: 23 668 (2 806 SD - 12%)



<sup>\*\*</sup> estimated using logistic regression model (response variable stage III-IV vs. stage I-II), adjusted by all the variables in the table

#### Incidenza relativa per stadio

|                                | Stadio I | Stadio II+III | Stadio IV |
|--------------------------------|----------|---------------|-----------|
| Non invitati                   | 1        | 1             | 1         |
| Primo round<br>(rispondenti)   | 4.55     | 1.38          | 0.75      |
| Round successivi (rispondenti) | 1.38     | 0.80          | 0.27      |

RR sono stimati sulla base degli IRR di popolazione e adesione osservati in uno studio di Reggio Emilia

|                     | RRR  | 95% conf. | Interval |                     | RRR  | 95% conf. | Interval |
|---------------------|------|-----------|----------|---------------------|------|-----------|----------|
| Stadio I            |      |           |          | Stadio IV           |      |           |          |
| Screen detected ref | 1    |           |          | Screen detected ref | 1    |           |          |
| cancri intervallo   | 0,48 | 0,36      | 0,64     | cancri intervallo   | 2,59 | 1,86      | 3,62     |
|                     |      |           |          | Poco differenziato/ |      |           |          |
| Ben differenziato   |      |           |          | Indifferenziato     |      |           |          |
| Screen detected ref | 1    |           |          | Screen detected ref | 1    |           |          |
| cancri intervallo   | 1,03 | 0,71      | 1,48     | cancri intervallo   | 0,90 | 0,63      | 1,30     |
| pN0                 |      |           |          | pN2                 |      |           |          |
| Screen detected ref | 1    |           |          | Screen detected ref | 1    |           |          |
| cancri intervallo   | 0,94 | 0,68      | 1,30     | cancri intervallo   | 1,20 | 0,77      | 1,85     |
| Prossimale          |      |           |          | Retto               |      |           |          |
| Screen detected ref | 1    |           |          | Screen detected ref | 1    |           |          |
| cancri intervallo   | 1,94 | 1,44      | 2,60     | cancri intervallo   | 2,28 | 1,71      | 3,06     |

RRR = calcolati usando modelli logistici multinomiali aggiustati per età, sesso, area geografica e anno di incidenza.

Grading, stato linfonodale e sottosede anatomica aggiustati anche per pT

#### CONCLUSIONI

- > I soggetti invitati presentano rispetto ai non invitati uno stadio più precoce alla diagnosi ed una diminuzione dello stadio IV. L'effetto diventa maggiormente evidente nel confronto rispondenti vs. non rispondenti, che equivale a un'analisi per-protocol
- La stima sulla popolazione mostra che l'incidenza di stadi IV diminuisce già dal primo round, mentre aumentano gli stadi I di quasi 5 volte.
- > Nei round successivi l'incidenza di stadi IV diminuisce ulteriormente, quella degli stadi II e III arriva a livelli d'incidenza inferiori al pre-screening più bassi, mentre quella di stadi I rimane superiore al pre-screening.
- > I cancri intervallo hanno caratteristiche migliori dei cancri identificati clinicamente, ma peggiori degli screen-detected.
- > il confronto cancri intervallo screen-detected mostra che a parità di pT non si notano differenze di grading e stato linfonodale: poco o nullo lenght-time bias







#### Conclusioni

 Rispetto ad analoghi studi italiani, i valori di incidenza proporzionale calcolati dai dati dello studio IMPATTO sono risultati leggermente inferiori:

| 0.15 (0.11 - 0.19)      | 0.32 (0.23 - 0.42)   |  |  |  |  |
|-------------------------|--|--|--|--|--|
| 0.11 (0.08 - 0.14)      | 0.22 (0.16 - 0.30)   |  |  |  |  |
| 0.16(0.27 - 0.08)       | 0.40(0.57 - 0.26)  |  |  |  |  |
| 0.14 (non disponibile)  | 0.41 (0.73 – 0.20)<br>0.23 (non disponibile)   |  |  |  |  |
| 0.19 (0.40 - 0.08)      |  |  |  |  |  |
| 1° anno                 | 2° anno  |  |  |  |  |
| Incidenza proporzionale |  |  |  |  |  |
|                         | 1° anno<br>0.19 (0.40 – 0.08)<br>0.14 (non disponibile)<br>0.16 (0.27 – 0.08)<br><b>0.11 (0.08 - 0.14)</b> |  |  |  |  |

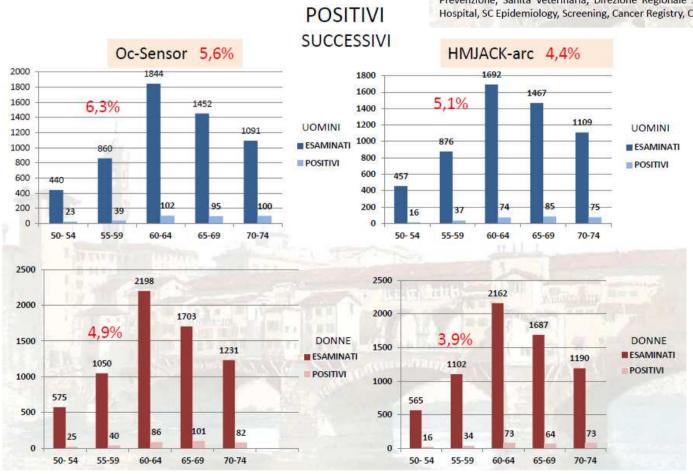
 Ciò potrebbe essere spiegato da una sovrastima dei test negativi, poichè sono relativi alla coorte di inviti dell'anno solare in studio. Alcuni di questi test possono essere stati effettuati nell'anno successivo e per questi test non si considera l'eventuale cancro di intervallo.

Le slides sullo studio IMPATTO sono state integralmente tratte dalla presentazione di Mancini et al. al seminario tenutosi in data 7 aprile 2016 a Bologna

A comparative effectiveness trial of two faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT). Assessment of test performance in a single round of a population-based screening programme for colorectal cancer:

Basilio Passamonti<sup>1</sup>, Morena Malaspina<sup>1</sup>, Callum G. Fraser,<sup>2</sup> Beatrice Tintori<sup>1</sup>, Angela Carlani<sup>1</sup>, Valentina D'Angelo<sup>1</sup> Paola Galeazzi<sup>1</sup>, Eugenio Di Dato<sup>1</sup>, Loretta Mariotti<sup>1</sup> Simonetta Bulletti<sup>1</sup>, Maria Rosaria D'Amico<sup>1</sup>, Daniela Gustinucci<sup>1</sup> Nadia Martinelli<sup>1</sup> Nicoletta Spita<sup>1</sup>, Elena Cesarini<sup>1</sup>, Tiziana Rubeca<sup>3</sup>, Mariadonata Giaimo <sup>4</sup>, Nereo Segnan, <sup>5</sup> Carlo Senore<sup>5</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Azienda USL Umbria 1 Perugia, Laboratorio Unico di Screening, Perugia, Italy; <sup>2</sup> Centre for Research into Cancer Prevention and Screening, University of Dundee School of Medicine, Dundee, Scotland; <sup>3</sup>Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica ISPO-Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze; <sup>4</sup>Servizio Prevenzione, Sanità Veterinaria, Direzione Regionale Salute; <sup>5</sup>Città della Salute e della Scienza University Hospital, SC Epidemiology, Screening, Cancer Registry, CPO, Turin, Italy



#### Oc-Sensor

|         | PRIMI ESAMI | ESAMI SUCCESSIVI |
|---------|-------------|------------------|
| VPP     | 25,9%       | 20,3%            |
| DR      | 1,40%       | 0,96%            |
| NNScope | 3,9         | 4,9              |

#### HMJACK-arc

|         | PRIMI ESAMI | ESAMI SUCCESSIVI |
|---------|-------------|------------------|
| VPP     | 25,6%       | 22,6%            |
| DR      | 1,42%       | 0,83%            |
| NNScope | 3,9         | 4,4              |

VPP primi esami STD >25% VPP esami succ. STD>15%

DR ad.av. primi esami STD > 7,5% DR ca. primi esami STD > 2%

DR ad. av. esami succ. STD > 5% DR ca. esami succ. STD > 1%

### The European Commission's science and knowledge service

Joint Research Centre



Relative performance comparison of immunochemical fecal occult blood tests in organised population-based colorectal cancer screening programmes:

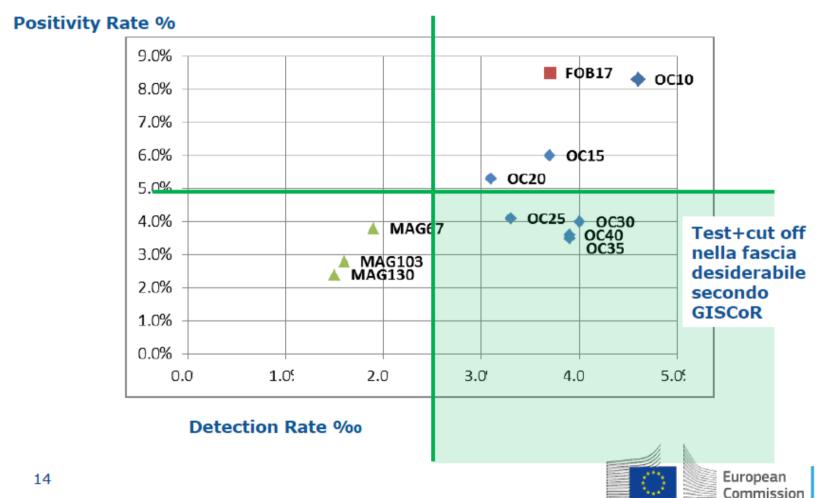
a systematic review and meta-analysis from experimental studies

<u>Deandrea S</u>, Rubeca T, Anghinoni E, Rapi S, Randi G, Bencivenni S, Corradini R, Passamonti U, Sassatelli R, Senore C



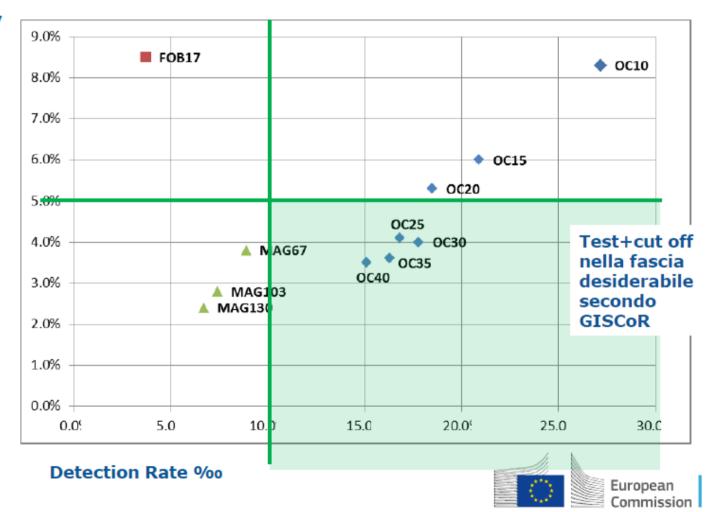


### TASSO DI POSITIVITA' VS DETECTION RATE PER CRC – PRIMI ESAMI



#### TASSO DI POSITIVITA' VS DETECTION RATE PER AA – PRIMI ESAMI

**Positivity** Rate %

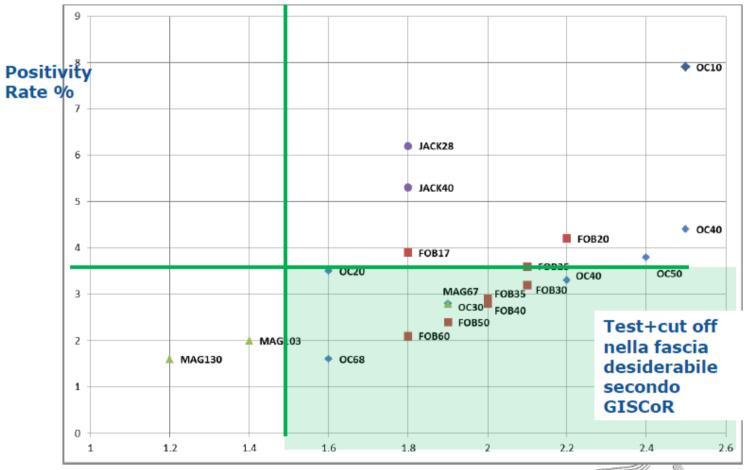


16

Centro di

e la Prev

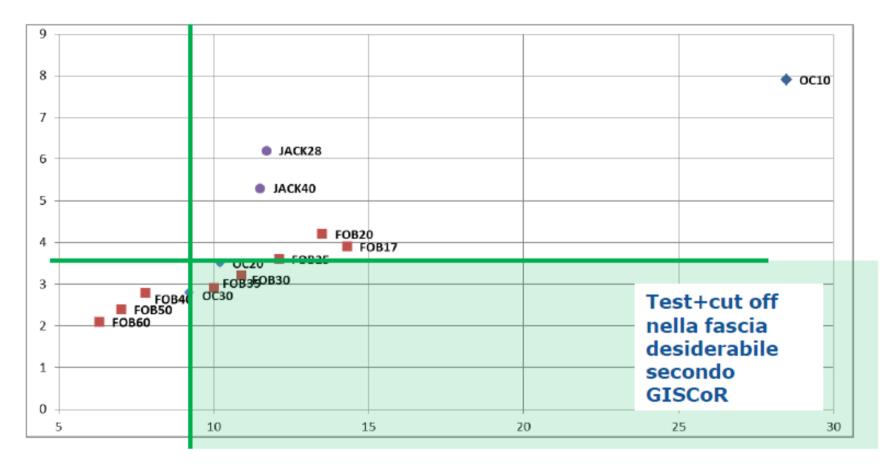
### TASSO DI POSITIVITA' VS DETECTION RATE PER CRC – ESAMI SUCCESSIVI





### TASSO DI POSITIVITA' VS DETECTION RATE PER AA – ESAMI SUCCESSIVI

#### Positivity Rate %







#### Livelli di Hb in precedenti FIT negativi e rischio di neoplasia: analisi retrospettive





#### **Gruppo di lavoro**

Sergio Crotta
Paola Cassoni
Romano Sassatelli
Cinzia Campari
Arrigo Arrigoni
Mario Fracchia
Salvatore Polizzi
Carmen Visioli
Marco Zappa
Nereo Segnan



#### **OBIETTIVI**

Stimare il rischio di

Neoplasia avanzata ai round successivi

Tra i soggetti con precedenti test negativi

per livello di concentrazione di emoglobina misurato nei test precedenti.

#### III round results - Men

| Hb level FIT 1 + FIT2 | E×ams |       |     |       | Posit | ive FIT |    | anced<br>noma | (      | CRC   | Adva<br>neopl |  |
|-----------------------|-------|-------|-----|-------|-------|---------|----|---------------|--------|-------|---------------|--|
| μg Hb / gr faeces     | 2     | %     | 2   | %     | N     | %       | 2  | %             | DR     | PPV   |               |  |
| 0                     | 24249 | 45,1% | 716 | 3,0%  | 113   | 0,5%    | 14 | 0,06%         | 0,52%  | 20,6% |               |  |
| 0.1-3.9               | 17609 | 32,7% | 808 | 4,6%  | 129   | 0,7%    | 19 | 0,11%         | 0,84%  | 22,5% |               |  |
| 4-9.9                 | 7820  | 14,5% | 596 | 7,6%  | 159   | 2,0%    | 14 | 0,18%         | 2,21%  | 34,9% |               |  |
| 10-14.9               | 2274  | 4,2%  | 266 | 11,7% | 85    | 3,7%    | 8  | 0,35%         | 4,09%  | 40,3% |               |  |
| 15-19.9               | 1259  | 2,3%  | 205 | 16,3% | 88    | 7,0%    | 5  | 0,40%         | 7,39%  | 52,8% |               |  |
| ≥ 20                  | 571   | 1,1%  | 153 | 26,8% | 65    | 11,4%   | 13 | 2,28%         | 13,66% | 56,9% |               |  |

#### III round results - Women

| Hb level FIT 1 + FIT2 | Exc   | ams   | Positi | ve FIT |     | anced<br>noma | - CRC |       | Advanced<br>neoplasia |       |
|-----------------------|-------|-------|--------|--------|-----|---------------|-------|-------|-----------------------|-------|
| μg Hb / gr faeces     | N     | %     | 2      | %      | N   | %             | 2     | %     | DR                    | PPV   |
| 0                     | 30702 | 46,7% | 802    | 2,6%   | 74  | 0,2%          | 7     | 0,02% | 0,26%                 | 11,8% |
| 0.1-3.9               | 22085 | 33,6% | 795    | 3,6%   | 96  | 0,4%          | 16    | 0,07% | 0,51%                 | 17,7% |
| 4-9.9                 | 8982  | 13,7% | 507    | 5,6%   | 100 | 1,1%          | 13    | 0,14% | 1,26%                 | 25,3% |
| 10-14.9               | 2356  | 3,6%  | 202    | 8,6%   | 49  | 2,1%          | 3     | 0,13% | 2,21%                 | 31,5% |
| 15-19.9               | 1219  | 1,9%  | 122    | 10,0%  | 32  | 2,6%          | 5     | 0,41% | 3,04%                 | 37,0% |
| ≥ 20                  | 410   | 0,6%  | 96     | 23,4%  | 39  | 9,5%          | 6     | 1,46% | 10,98%                | 52,9% |

Soggetti con FIT negativo concentrazione di Hb fecale elevata

Proporzione di soggetti con 2 precedenti FIT negativi:  $1\% \ge 20 \,\mu\text{g/gr. feci}$ ;  $2\% > 15 \,\mu\text{g/gr. feci}$ 

Richiamare immediatamente in colonscopia tutti questi soggetti determinerebbe un aumento del carico endoscopico del 15% (>20 μg/gr. feci), o del 53% (> 15 μg/gr. feci)

Soggetti con FIT negativo concentrazione di Hb fecale elevata

Disegno: RCT con 3 bracci (ratio: 1:1:1)

Interventi: A) Invio immediato a CT

- B) FIT a 1 anno + invio a TC dei soggeti con FIT +
- C) FIT a 2 anni + invio a TC dei soggetti FIT +

Esiti: PPV e DR di neoplasia avanzata

Distribuzione per stadio alla diagnosi / DR per stadio dei cancri

Distribuzione per dimensione degli adenomi avanzati

Tasso di ca intervallo

Soggetti con FIT negativo Bassa concentrazione di Hb

Populazione: Donne (uomini?) con 2 FIT negativi e concentrazione di Hb dopo 2 round =0 ( < 5 μg/gr. feci ?).

Dimensioni: 30,000 soggetti per braccio permetterebbero di evidenziare come statisticamente significativo un aumento del 100% del tasso di ca intervallo (quale si osserva tra il primo e il secondo anno dopo un FIT negativo)

Soggetti con FIT negativo Bassa concentrazione di Hb

Disegno: RCT con disegno sequenziale (invito dei soggetti randomizzati ad intervallo di 4 anni potrebbe essere anticipato sula base dei risultati degli esami efffettuati ad intervalli di 3 anni

Interventi: screening con intervalli di 3 e 4 anni

Esiti: Distribuzione per stadio alla diagnosi / DR per stadio dei cancri

Tasso di ca intervallo

Soggetti con FIT negativo Bassa concentrazione di Hb

Disegno: RCT con disegno sequenziale (invito dei soggetti randomizzati ad intervallo di 4 anni potrebbe essere anticipato sula base dei risultati degli esami efffettuati ad intervalli di 3 anni

Interventi: screening con intervalli di 3 e 4 anni

Esiti: Distribuzione per stadio alla diagnosi / DR per stadio dei cancri

Tasso di ca intervallo

#### Grazie dell'attenzione

