

## **ANALISI DELLA MORTALITÀ E DELL'INCIDENZA DEL TUMORE DEL COLON RETTO IN RELAZIONE ALL'ATTIVAZIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING**

Manuel Zorzi, Ugo Fedeli, Elena Schievano, Emanuela Bovo, Stefano Guzzinati, Carla Cogo e Chiara Fedato

### **Introduzione**

Il tumore del colon retto (CCR) è una delle principali cause di morbosità e mortalità tra le neoplasie. In Veneto esso è il secondo tumore sia per frequenza (rappresenta il 13% di tutte le neoplasie) (1) che per mortalità (11% di tutti i decessi per causa neoplastica) (2). Si stima che nel 2012 in Veneto i nuovi casi di CCR siano stati circa 4.240 (1), mentre nel 2010 i decessi per questa neoplasia sono stati 1.483 (2).

Il CCR soddisfa i criteri previsti per essere oggetto di programmi di screening di popolazione, il cui obiettivo principale è la riduzione della mortalità causa-specifica.

Quattro trial controllati randomizzati hanno valutato la riduzione di mortalità da CCR in popolazioni sottoposte a screening con test per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) al guaiaco, e complessivamente hanno ottenuto una riduzione pari al 16% rispetto ai controlli non screenati (3).

Diversi studi hanno successivamente confrontato le performance del SOF al guaiaco con i più moderni test immunologici, e tutti hanno registrato una maggiore sensibilità di questi ultimi sia per il CCR che per i suoi principali precursori, gli adenomi avanzati (4-7).

Non sono stati realizzati trial basati sull'uso di SOF immunologici, quindi l'effetto sulla mortalità dell'utilizzo di questi test deve basarsi su casistiche relative a popolazioni sottoposte a programmi organizzati di screening. Inoltre è possibile che i risultati di alcuni dei trial sottostimino il reale potenziale di riduzione di mortalità, perché sono limitati da diverse criticità: per esempio, in due trial almeno un terzo degli arruolati non ha aderito all'invito a sottoporsi allo screening (8,9).

L'unica evidenza al momento disponibile deriva da un'analisi effettuata a Firenze (10), che ha posto a confronto i trend di mortalità causa-specifica di un'area con programma di screening attivo, con un'area adiacente senza screening. Complessivamente, nell'area con screening attivo si è osservata una riduzione cumulativa della mortalità del 13%, nell'arco di 21 anni dall'avvio del programma di screening, a parità di incidenza di tumore del colon retto e di mortalità per tutti i tumori.

In Veneto sono attivi programmi di screening coloretale in tutte le Aziende ULSS. Come test di screening viene utilizzato il test per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) di tipo immunologico, che viene proposto con cadenza biennale ai residenti di età compresa tra i 50 ed i 69 anni. In caso di positività al SOF, viene proposto un approfondimento con colonscopia totale. Il programma dell'ULSS 20 di Verona invece prevede l'invito a sottoporsi ad una rettosigmoidoscopia (RS) ai soggetti di 60 anni e, per i non aderenti alla RS, l'esecuzione del SOF biennale fino ai 69 anni.

L'attivazione dei programmi di screening coloretale è avvenuta in maniera progressiva, a partire dal 2002 e giungendo a completamento nel 2009.

L'obiettivo di questa analisi è valutare l'impatto dello screening coloretale sulla mortalità causa-specifica in Veneto, confrontando i tassi di mortalità registrati nelle ULSS che hanno avviato lo screening precocemente (entro il 2004) con quelle in cui l'attivazione è avvenuta nel 2008-09.

## Materiali e metodi

Le ULSS del Veneto (n=21) sono state suddivise in tre gruppi, in funzione del periodo di attivazione dello screening colorettaile:

- “precoci” – screening avviato nel periodo 2002-2004: ULSS 2, 4, 7, 13 e 22 (esclusa l’ULSS 20, che ha attivato il programma RS nel 2003, limitatamente ai residenti 60enni. Tuttavia i volumi di attività nel 2003-04 sono stati contenuti (300 screenati) e tali, plausibilmente, da impattare solo marginalmente sulla mortalità);
- “tardive” – avvio dello screening nel 2008-2009: ULSS 3, 10, 12, 16 e 19;
- “intermedie” – tutte le altre.

Dei due gruppi di ULSS precoci e tardive sono stati analizzati i dati di mortalità specifica da CCR nel periodo 2002-2011 nella popolazione di età compresa tra 50 e 74 anni, calcolando i tassi di mortalità con medie mobili triennali e le Annual Percent Change (APC), con intervalli di confidenza al 95% (IC95%).

E’ stata analizzata l’associazione tra i trend dei tassi di mortalità ed una serie di parametri tramite un modello di regressione di Poisson. I parametri inclusi nel modello sono stati: età (in tre categorie: 50-59, 60-69 e 70-74 anni), sesso, anno di calendario (variabile continua) e gruppo (come sopra definito, in funzione del periodo di avvio dello screening). E’ stato incluso un termine di interazione tra anno e gruppo, per valutare la modificazione di effetto associata all’attivazione dello screening sui trend di mortalità.

Per valutare se la riduzione di mortalità osservata nel gruppo delle ULSS precoci era associata ad una riduzione di incidenza, è stata analizzata anche l’incidenza di CCR delle ULSS precoci e tardive coperte dal Registro Tumori del Veneto (rispettivamente ULSS 2, 13 e 3, 12, 19) dal 1995 al più recente anno disponibile (2006).

## Risultati

La Figura 1 mostra le ULSS incluse in questa analisi. A inizio 2006 (a metà del decennio di osservazione) i residenti 50-74enni nel gruppo di ULSS precoci erano 288.125 (il 20,9% del totale regionale) e quelli delle ULSS tardive 357.486 (25,9%) (Tabella 1). Questa analisi riguarda quindi poco meno di 650mila soggetti, il 47% dell’intera popolazione del Veneto in fascia d’età.

*Figura 1. Aziende ULSS che hanno attivato lo screening colorettaile nel 2002-2004 e nel 2008-2009*

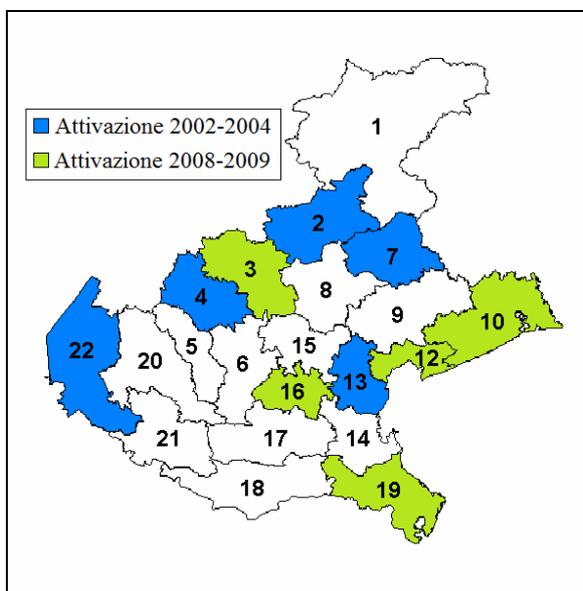
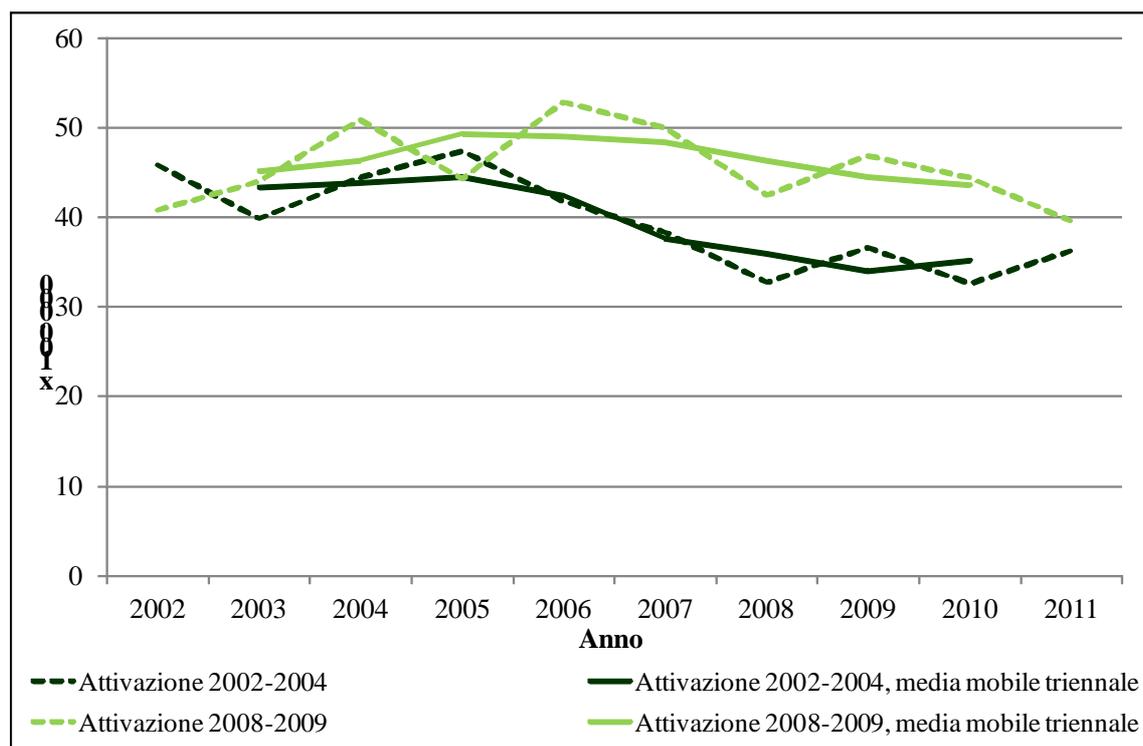


Tabella 1. Residenti al 01.01.2006 nelle Aziende ULSS incluse nell'analisi. Et  50-74 anni.

Aziende ULSS	Residenti 50-74 anni
Attivazione screening 2002-2004	288.125
2 – Feltre	25.670
4 – Alto vicentino	51.796
7 – Pieve di Soligo	61.621
13 – Dolo Mirano	75.217
22 – Bussolengo	73.821
Attivazione screening 2008-2009	357.486
3 – Bassano del Grappa	47.698
10 – Veneto orientale	61.587
12 – Veneziana	100.722
16 – Padova	123.746
19 – Adria	23.733
<b>Veneto</b>	<b>1.378.246</b>

Dal 2002 al 2011, nel gruppo di ULSS con avvio precoce degli screening si   registrata una riduzione dei tassi di mortalit  per CCR, standardizzati sulla popolazione del Veneto 2007, che sono passati dal 45,7 per 100.000 nel 2002 al 36,2 nel 2011. Nello stesso periodo, nel gruppo di ULSS tardive la mortalit    sostanzialmente costante e oscilla attorno al 45 per 100.000. La Figura 2 mostra i tassi standardizzati di mortalit  da CCR nel periodo 2002-2011.

Figura 2. Tassi di mortalit  per tumore del colon retto, standardizzati sulla popolazione del Veneto 2007, per periodo di attivazione dello screening coloretale. 50-74 anni.

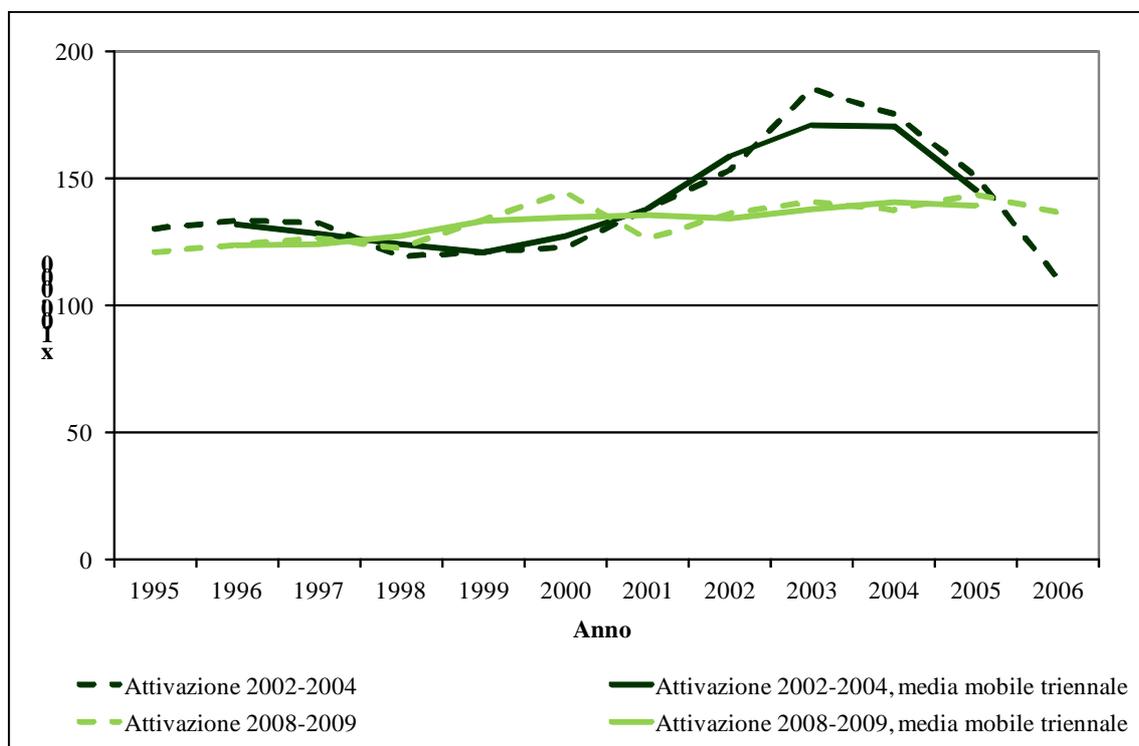


Nelle ULSS precoci si osserva una riduzione percentuale annua del 3,5% (IC95% da -5,3% a -1,6%), più accentuata a partire dal 2005 in poi (-4,7% annuo, con IC95% da -8,9% a -0,4%), mentre in quelle tardive il trend si compone di un incremento del 4,7% annuo (IC95% -2,1% a 11,8%) dal 2002 al 2006, seguito da una riduzione del 4,1% annuo dal 2006 al 2011 (IC95% -8,3% a 0,2%). E' presente una interazione statisticamente significativa tra gruppo di ULSS e anno di calendario rispetto alla mortalità da CCR, con una riduzione della mortalità attribuibile all'attivazione dello screening del 2,8% annuo (p=0,029). Si può quindi stimare che nel gruppo di ULSS precoci l'entità della riduzione di mortalità attribuibile allo screening sia circa pari al 25% nell'intero periodo di osservazione.

L'effetto degli screening sulla mortalità, peraltro, è interamente a carico della popolazione femminile, dove la riduzione di mortalità è del 6,2% annuo (p=0,004), mentre non viene evidenziato nei maschi.

I tassi di incidenza di CCR nelle ULSS tardive coperte dal Registro Tumori del Veneto mostrano una situazione stabile fino al 1999, con valori attorno a 120 x 100.000, seguita da un periodo caratterizzato da tassi più elevati, che negli ultimi anni di osservazione si pongono su valori prossimi a 140 x 100.000 (Figura 3). Sull'intero periodo 1995-2006 l'incremento medio annuo è dell'1,4% (IC95% 0,8% a 2,0%).

*Figura 3. Tassi di incidenza di tumore del colon retto standardizzati sulla popolazione europea 2001, per periodo di attivazione dello screening coloretale. Età 50-74 anni.*



Nelle ULSS precoci il trend di incidenza è caratterizzato da tre pattern differenti. Nel primo periodo si osserva una situazione sostanzialmente stabile - trascurando le oscillazioni casuali possibilmente legate alla dimensione limitata della casistica.

A partire dal 2000 e fino al 2003 si osserva un brusco aumento dell'incidenza, in concomitanza con l'attivazione dei programmi di screening: in questa fase l'incremento medio annuo sfiora il 10% (APC 9,9%; IC95% da 5,9% a 14,1%).

Dal 2004 in poi l'incidenza subisce una drastica riduzione, che si mantiene fino alla fine del periodo di osservazione. Il decremento medio annuale in quest'ultima fase è superiore al 20% (APC -22,4%; IC95% da -35,1% a -7,4%).

L'incidenza nelle ULSS precoci si porta su livelli inferiori rispetto a quelli delle ULSS tardive solo nel 2006, ultimo anno di osservazione.

## **Discussione**

La valutazione dell'impatto sulla mortalità dei programmi di screening di popolazione è resa difficile dalla necessità di mettere a confronto aree dove è attivo un programma con realtà simili, ma senza screening, da utilizzare come riferimento, e dall'impossibilità di identificare i diversi fattori che possono influire sull'andamento locale della mortalità, quantificando la quota parte attribuibile a ciascuno. Lo studio condotto in Toscana ha confrontato i trend di mortalità di due aree, di cui una sola con screening attivo, che avevano valori simili per alcuni macro-indicatori epidemiologici relativi al CCR e ai tumori in generale (10), rilevando una riduzione cumulativa della mortalità del 13% nell'arco di 21 anni dall'avvio del programma di screening.

In Veneto si è creata, in maniera del tutto involontaria, una situazione da esperimento naturale che ha permesso di replicare l'analisi condotta in Toscana. Infatti i programmi di screening colorettalesono stati avviati dalle diverse ULSS progressivamente, nel corso di 8 anni (dal 2002 al 2009). È stato quindi possibile confrontare, per un buon numero di anni, i tassi di mortalità per CCR delle ULSS che per prime hanno attivato lo screening con quelli di ULSS dove lo screening non era ancora presente.

Il principale risultato di questa analisi è che, nell'intero periodo di osservazione, nelle ULSS con screening precoce si è registrata rispetto alle altre una riduzione di mortalità, già riscontrabile a 2-4 anni dall'avvio del programma di screening e quantificabile attorno al 25% su base decennale. Pur con i limiti di questa tipologia di analisi, questo risultato era atteso, in relazione ai dati riportati in letteratura su esperienze basate sul test al guaiaco e alla previsione di un ulteriore impatto legato all'utilizzo di un test maggiormente performante e agli ottimi valori degli indicatori di processo e di esito che storicamente caratterizzano i programmi di screening del Veneto.

L'andamento dell'incidenza, che trova conferma in letteratura (11) è altamente suggestivo dell'effetto associato all'attivazione dello screening, che determina inizialmente un incremento delle nuove diagnosi di tumore, grazie all'anticipazione diagnostica di casi che altrimenti verrebbero diagnosticati successivamente e, in minor parte, ad una quota (non quantificabile) di sovradiagnosi. Lo screening permette inoltre di identificare e bonificare elevati numeri di lesioni precancerose (adenomi avanzati), con un effetto di prevenzione primaria sui CCR, e quindi si assiste ad una riduzione dell'incidenza già 2-4 anni dopo l'avvio dei programmi.

L'impatto dei programmi di screening sulla mortalità sembra quindi aver luogo attraverso due diversi meccanismi: 1) tramite la riduzione di incidenza, che nella presente valutazione può manifestarsi non prima del 2006, e 2) attraverso il miglioramento della prognosi delle casistiche diagnosticate allo screening, per le quali si osserva una distribuzione per stadio alla diagnosi nettamente migliore rispetto a quelle in assenza di screening. Per esempio, più del 50% dei 281 casi di screening diagnosticati in Veneto nel 2006 erano in stadio I, rispetto al 12% di una casistica di

popolazione rilevata nel biennio 2000-1 (12). E' plausibile che questo spieghi la riduzione di mortalità registrata nelle ULSS precoci già prima del 2006.

La mancata rilevazione di un effetto degli screening sulla mortalità per CCR nei maschi potrebbe essere spiegata dal fatto che nel periodo di studio si è osservata una riduzione della mortalità specifica in tutto il territorio regionale a carico del sesso maschile, indipendente dall'attivazione dei programmi di screening. Tale fenomeno potrebbe aver celato l'effetto specifico degli screening.

La riduzione di mortalità che abbiamo stimato è rilevante innanzitutto per la salute della popolazione ed anche per le risorse che il Servizio Sanitario Regionale deve prevedere per questa importante patologia. Peraltro non va dimenticato che più della metà di tutti i CCR sono a carico della fascia di età 50-74 anni (il 54,4% nel periodo 2004-06 (13)). Inoltre un ulteriore 40% si manifesta nelle età più anziane, ed anche su queste ci si può attendere un impatto dello screening in termini di riduzione dell'incidenza conseguente alla bonifica, in età di screening, delle lesioni precancerose.

### **Conclusioni**

Nelle ULSS che in Veneto hanno avviato per prime i programmi di screening coloretale si osserva una riduzione della mortalità, nel corso di 10 anni, di almeno il 25% rispetto a quelle che li hanno attivati tardivamente. Anche se l'effetto osservato è limitato al sesso femminile, questa prima valutazione di impatto conferma che i programmi del Veneto stanno sfruttando appieno le grandi potenzialità che vengono attribuite allo screening coloretale.

## Bibliografia

1. Registro Tumori del Veneto. Stima dei nuovi casi annui di tumore diagnosticati nel 2012 tra i residenti in Veneto. [http://www.registrotumoriveneto.it/registro/incidenza/inc\\_ven.php](http://www.registrotumoriveneto.it/registro/incidenza/inc_ven.php)
2. SER. La mortalità nella Regione Veneto. Periodo 2007-2010. <http://www.ser-veneto.it/index.php?area=2&menu=14>
3. Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1.
4. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, Pauly MP, Shlager L, Palitz AM, Zhao WK, Schwartz JS, Ransohoff DF & Selby JV (2007), Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics, J.Natl.Cancer Inst., vol. 99, no. 19, pp. 1462-70.
5. Dancourt V, Lejeune C, Lepage C, Gailliard MC, Meny B & Faivre J (2008), Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms, Eur.J.Cancer, vol. 44, no. 15, pp. 2254-8.
6. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, Tichet J & Launoy G (2007), Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population, Gut, vol. 56, no. 2, pp. 210-4.
7. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB & Dekker E (2008), Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population, Gastroenterology, vol. 135, no. 1, pp. 82-90.
8. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al., (1996), Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test, Lancet, vol. 348, pp 1467-71.
9. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al., (1996), Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer, Lancet, vol. 348, pp1472-7.
10. Costantini AS, Martini A, Puliti D, Ciatto S, Castiglione G, Grazzini G, Zappa M (2008), Colorectal cancer mortality in two areas of Tuscany with different screening exposures, J Natl Cancer Inst, vol.100, no. 24, pp. 1818-21.
11. Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, Castiglione G, Buzzoni C, Rubeca T, Sacchettini C, Paci E, Zappa M (2013), The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence, Dig Liver Dis, pii: S1590-8658(13)00280-6. doi: 10.1016/j.dld.2013.07.017. [Epub ahead of print]
12. Zorzi M, Fedato C, Cogo C, Vettorazzi M (2008), I programmi di screening oncologici del Veneto. Rapporto 2006. CLEUP Padova, p. 86. <http://www.registrotumoriveneto.it/screening/presentazione.php>
13. Registro Tumori del Veneto. Epidemiologia del tumore del colon retto in Veneto. <http://www.registrotumoriveneto.it/registro/analisi/file/Epidemiologia%20colon%20retto%20R%20TV%202004-2006%20C18-21.pdf>