



ISTITUTO PER LO STUDIO
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE
(Nominato con D.P.G.R.T. n. 233 del 13/12/2010)

N° 88 del 19 LUG. 2012

Oggetto: Progetto "Studio randomizzato di confronto tra ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), colono grafia TC (CTC) con CAD e colonscopia (CO) come test di screening primari nell'ambito del programma di diagnosi precoce del cancro del colon-retto. Validazione di un modello organizzativo per la colono grafia TC basato sulla telediagnosi. Creazione di una banca campioni biologici sottoposti a CTC e/o colonscopia" finanziato dall'Università degli Studi di Firenze. Approvazione dello schema di convenzione, recepimento del finanziamento ed approvazione del piano economico finanziario.		
Struttura	S.C. Prevenzione Secondaria Screening	
Proponente	Contabilità e Controllo di Gestione	
	Coordinatore Amministrativo	
Proposta n.	Responsabile del procedimento	Monica Di Stasio
	Estensore	Monica Di Stasio <i>DF</i>

IMMEDIATAMENTE ESEGUIBILE

Conto Economico n. 3A01020301

Eseguibile a norma di Legge dal 03 AGO. 2012

Pubblicato a norma di Legge il 19 LUG. 2012

Inviato al Collegio Sindacale il 19 LUG. 2012

IL DIRETTORE GENERALE

di questo Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, con sede in Via Cosimo Il Vecchio 2 – 50139 Firenze, in forza del Decreto del Presidente della Giunta Regionale Toscana n. 233 del 13/12/2010.

Visto il D. Lgs.vo 30/12/1992 n. 502 e sue successive modifiche ed integrazioni e la L. R. Toscana n. 40 del 24/02/2005 di disciplina del Servizio Sanitario Regionale e successive modificazioni ed integrazioni;

vista la legge regionale 4 febbraio 2008, n. 3, ai sensi della quale è stato istituito l'ISPO – Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - "ente del servizio sanitario regionale, dotato di personalità giuridica pubblica e di autonomia organizzativa, amministrativa e contabile" (art.1), il quale ai sensi dell'art.19, comma 1 della citata legge subentra nelle attività già esercitate dal CSPO " a far data dal 1 luglio 2008", come modificata con successiva L.R.T. n. 32/2012;

vista la delibera del Direttore Generale n. 4 del 12.01.2012 con la quale è stato approvato il regolamento dei progetti finalizzati;

premesse che:

- la Regione Toscana ha emanato il bando "POR FESR 2007-2013 attività 1.1 linea d'intervento C Bando Regionale 2009 per il sostegno a progetti di ricerca industriale e sviluppo sperimentale congiunti tra piccole e medie imprese e organismi di ricerca in materia di salute";
- l'Università degli Studi di Firenze e la im3D S.p.a. hanno presentato congiuntamente una proposta progettuale alla Regione Toscana intitolata "Sperimentazione, studio, sviluppo e collaudo di nuovi metodi di prevenzione avanzata del cancro al colon-retto mediante colonscopia virtuale in modalità di telediagnosi" - SAVE - dichiarando, così come previsto dal bando della Regione, l'intenzione di associarsi entro 60 giorni dall'approvazione del finanziamento in ATS (Associazione Temporanea di Scopo) in caso di aggiudicazione del finanziamento, con l'indicazione del soggetto Capofila (im3D);
- il progetto è stato aggiudicato all'Università degli Studi di Firenze e alla ditta im3D con Decreto dirigenziale n. 1942 del 10 aprile 2009;
- nel progetto presentato alla Regione Toscana era previsto che l'Università, per lo svolgimento dell'attività di ricerca epidemiologica, di assistenza al bancaggio dei campioni, di effettuazione delle colonscopie e dell'invio delle lettere legate al progetto sopra citato si avvallesse della collaborazione dell'ISPO attraverso l'attivazione di una convenzione utilizzando la forma del subcontratto;
- con nota protocollo 0077940/67 del 18/08/2010 il Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica dei Medicinali ha espresso parere favorevole allo svolgimento, da parte di ISPO, dello studio di cui sopra.

Visto il testo della convenzione concordato con l'Università degli Studi di Firenze allegato alla presente sotto lettera "A" quale parte integrale e sostanziale, nel quale viene stabilito che:

- Referente e Responsabile del progetto per ISPO è la Dr.ssa Grazia Grazzini Dirigente Medico in servizio presso la SC Prevenzione Secondaria Screening dell'ISPO;
- Oggetto della convenzione è lo svolgimento da parte di ISPO di un progetto di ricerca dal titolo "Studio randomizzato di confronto tra ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), colon grafia TC (CTC) con CAD e colonscopia (CO) come test di screening primari nell'ambito del programma di diagnosi precoce del cancro del colon-retto. Validazione di un modello organizzativo per la colonografia TC basato sulla telediagnosi. Creazione di una banca campioni biologici sottoposti a CTC e/o colonscopia" il cui protocollo dettagliato fa parte dell'allegato 1 della convenzione;
- Per lo svolgimento di dette attività l'Università degli Studi di Firenze corrisponderà ad ISPO l'importo complessivo di Euro 325.000,00 (trecentoventicinquemila/00) IVA inclusa, in quattro tranches: la prima pari ad Euro 100.000,00 (centomila/00) IVA inclusa a seguito della sottoscrizione della convenzione, la seconda pari ad € 96.250,00 (novantaseimiladuecentocinquanta/00) IVA inclusa, dopo sei mesi la stipula della convenzione previa presentazione della relazione scientifica intermedia da parte di ISPO, la terza pari ad € 96.250,00 (novantaseimiladuecentocinquanta/00) IVA inclusa, dopo dodici mesi la stipula della convenzione previa presentazione della relazione scientifica intermedia da parte di ISPO, la quarta pari ad € 32.500/00 (trentadueemilacinquecento/00) IVA inclusa alla scadenza della convenzione previa presentazione da parte di ISPO della relazione finale;
- La convenzione decorre dalla data di sottoscrizione e scade il 31.07.2013.

rilevato che, per le attività oggetto della convenzione che ISPO dovrà garantire, il Referente e Responsabile del progetto Dr.ssa Grazia Grazzini, ha presentato una relazione progettuale per la realizzazione degli obiettivi, allegato alla presente sotto lettera "B" quale parte integrante e sostanziale;

ritenuto pertanto opportuno di approvare lo schema di convenzione recependo il finanziamento pari a € 325.000,00 (trecentoventicinquemila/00), IVA inclusa, ed il relativo piano economico finanziario, allegato alla presente sotto lettera "C" quale parte integrante e sostanziale;

evidenziato che, detto piano economico finanziario presenta alla voce Personale gli importi di Euro 121.000,00 per Collaborazioni, consulenze ed incarichi professionali e di Euro 21.240,00 per Personale dipendente, si precisa che, escludendo eventuali compensi

ai componenti del Board Scientifico, il ricorso a collaborazioni esterne è subordinato alla valutazione, da parte dei gestori di competenza, dell'effettiva indisponibilità all'utilizzo di risorse umane già disponibili in Istituto e che l'importo relativo al personale dipendente potrà coprire i costi sostenuti da ISPO per l'utilizzo del personale dipendente in regime di orario ordinario. Nel caso si valuti, da parte dei gestori delle risorse professionali coinvolte, l'impossibilità di realizzare gli obiettivi dello studio in tal modo, l'importo o parte di esso potrà finanziare l'eventuale ricorso ad attività aggiuntiva, per la quale, ai sensi dei regolamenti vigenti, sarà predisposto apposito progetto.

vista la delibera del Direttore Generale n. 5 del 14.07.2008 con la quale è stato approvato il regolamento dell'ISPO;

con il visto di conformità giuridico amministrativa del Coordinatore Amministrativo;

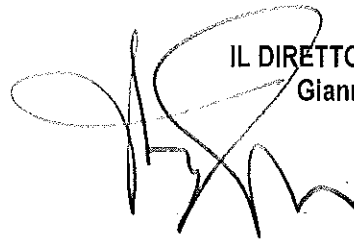
con il parere favorevole del Direttore Sanitario

DELIBERA

Per quanto esposto in narrativa, formante parte integrante e sostanziale del presente atto:

1. di approvare lo schema di convenzione ed suoi allegati per il progetto "Studio randomizzato di confronto tra ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), colono grafia TC (CTC) con CAD e colonscopia (CO) come test di screening primari nell'ambito del programma di diagnosi precoce del cancro del colon-retto. Validazione di un modello organizzativo per la colono grafia TC basato sulla telediagnosi. Creazione di una banca campioni biologici sottoposti a CTC e/o colonscopia" allegato alla presente sotto lettera "A" quale parte integrale e sostanziale, finanziato dall'Università degli Studi di Firenze autorizzandone al contempo la stipula e di recepire il relativo finanziamento;
2. di approvare la relazione progettuale e il relativo piano economico finanziario, redatti dalla Dr.ssa Grazia Grazzini, Responsabile del Progetto per ISPO, documenti allegati rispettivamente sotto le lettere "B" e "C" quali parti integranti e sostanziali;
3. di prendere atto che ISPO, per l'effettuazione delle attività connesse al progetto, riceverà dall'Università degli Studi di Firenze la somma complessiva di Euro 325.000/00 (trecentoventicinquemila/00), IVA inclusa, a valere dei ricavi registrati nel bilancio d'esercizio dell'Istituto per il periodo di competenza relativo, aut. n. 80/12, cdc 680, conto economico 3A01020301 "contributi da altri enti pubblici-sanitari";
4. di trasmettere il presente atto all'albo di pubblicità degli atti di questo Istituto ed al Collegio Sindacale.

IL DIRETTORE GENERALE
Gianni Amunni



IL DIRETTORE SANITARIO
Chiara Neri



Elenco degli allegati

Allegato A	Schema di convenzione tra Università degli Studi di Firenze e ISPO	pag. 24
Allegato B	relazione progettuale del Responsabile del progetto	pag. 02
Allegato C	piano economico finanziario	pag. 04

Strutture aziendali da partecipare:

S.C. Prevenzione Secondaria Screening;
S.S. Contabilità e Controllo di Gestione ISPO;
Gestione Contabile Progetti ISPO;
Supporto Amministrativo Attività Scientifica e di Ricerca ISPO;
Dipartimento Amministrazione e Finanza ASF.

CONVENZIONE

per il progetto "Studio randomizzato di confronto tra ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), colonografia TC (CTC) con CAD e colonscopia (CO) come test di screening primari nell'ambito del programma di diagnosi precoce del cancro del colon-retto. Validazione di un modello organizzativo per la colonografia TC basato sulla telediagnosi. Creazione di una banca di campioni biologici di soggetti sottoposti a CTC e/o colonscopia"

PREMESSO CHE

- o La Regione Toscana ha emanato il bando "POR FESR 2007-2013 attività 1.1 linea d'intervento C Bando Regionale 2009 per il sostegno a progetti di ricerca industriale e sviluppo sperimentale congiunti tra piccole e medie imprese e organismi di ricerca in materia di salute";
- o L'Università e la im3D S.p.a. hanno presentato congiuntamente una proposta progettuale alla Regione intitolata "Sperimentazione, studio, sviluppo e collaudo di nuovi metodi di prevenzione avanzata del cancro al colon-retto mediante colonscopia virtuale in modalità di telediagnosi" - SAVE - dichiarando, così come previsto dal bando della Regione, l'intenzione di associarsi entro 60 giorni dall'approvazione del finanziamento in ATS (Associazione Temporanea di Scopo) in caso di aggiudicazione del finanziamento, con l'indicazione del soggetto Capofila (im3D);
- o Che il progetto è stato aggiudicato all'Università e alla ditta im3D con Decreto Dirigenziale della Regione Toscana n.1942 del 10 aprile 2009;
- o Nel progetto presentato alla Regione Toscana era previsto che l'Università, per lo svolgimento dell'attività di ricerca epidemiologica, di assistenza al bancaggio dei campioni, e dell'invio delle lettere legate al progetto sopra citato si avvallesse della collaborazione dell'ISPO attraverso l'attivazione di una convenzione utilizzando la forma del subcontratto.

Tutto ciò premesso

TRA

Università degli Studi di Firenze, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica (di seguito denominata "Università") c.f. 01279680480, P.I. 01279680480, con sede in Firenze – V.le Pieraccini n. 6, rappresentata dal Prof. Stefano Milani, Direttore del Dipartimento, delegato alla firma del presente atto ai sensi dei commi I e II dell'art. 54 del Regolamento per l'Amministrazione, la Finanza e la Contabilità dell'Università di Firenze

E

L'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, in seguito denominato ISPO, con sede legale in Via Cosimo il Vecchio, 2 – 50139 Firenze, C.F. 94158910482 e P. IVA n. 05872050488, rappresentata dal Prof. Gianni Amunni, nato a San Giovanni Valdarno (AR) il 06/08/1954 nella sua qualità di Direttore Generale domiciliato per la carica presso la sede legale di cui sopra,

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1.=

Oggetto della ricerca

ISPO svolgerà per conto dell'Università un progetto di ricerca avente il seguente titolo "Studio randomizzato di confronto tra ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), colonografia TC (CTC) con CAD e colonscopia (CO) come test di screening primari nell'ambito del programma di diagnosi precoce del cancro del colon-retto. Validazione di un modello organizzativo per la colonografia TC basato sulla telediagnosi. Creazione di una banca di campioni biologici di soggetti sottoposti a CTC e/o colonscopia", altresì denominato Progetto SAVE.

Il protocollo dettagliato dello studio è allegato al presente atto, allegato "1" quale parte integrale e sostanziale.

Art. 2.=

Responsabili del progetto di ricerca

Per l'Università è stato individuato come Responsabile il Prof. Stefano Milani, in qualità di Principal Investigator.

Il Responsabile per ISPO è stato individuato nella Dott.ssa Grazia Grazzini della S.C. Prevenzione Secondaria Screening.

Art. 3.=

Durata

La presente convenzione ha durata dal momento della sua sottoscrizione fino al termine del progetto fissato per il 31 luglio 2013 salvo eventuale proroga da parte dell'Ente finanziatore.

Art. 4.=

Obblighi dei contraenti e modalità di pagamento

ISPO si impegna a svolgere le attività indicate analiticamente nel documento tecnico allegato alla presente convenzione, allegato "2" quale parte integrale e sostanziale del presente atto. Per lo svolgimento della ricerca l'Università corrisponderà a ISPO la somma complessiva di Euro 325.000,00 (trecentoventicinquemila/00), IVA inclusa se dovuta, così ripartita:

- o Euro 100.000,00 (centomila/00), IVA inclusa se dovuta, a seguito della sottoscrizione del presente atto;
- o Euro 96.250,00 (noventaseimiladuecentocinquanta/00), IVA inclusa se dovuta, dopo sei mesi la stipula del presente atto dietro presentazione di una relazione scientifica sullo stato di avanzamento del progetto;

- o Euro 96.250,00 (noventaseimiladuecentocinquanta/00), IVA inclusa se dovuta, dopo dodici mesi la stipula del presente atto dietro presentazione di una relazione scientifica sullo stato di avanzamento del progetto;
- o Euro 32.500,00 (trentaduemilacinquecento/00), IVA inclusa se dovuta, alla scadenza del contratto, previa presentazione della relazione scientifica finale.

ISPO si impegna a presentare le relazioni semestrali e finale di cui sopra, unitamente alle fatture relativi agli importi sopra citati.

L'Università fornirà ad ISPO beni di consumo per il valore di Euro 22.000,00 (ventiduemila/00), IVA inclusa, che verranno consegnati ad ISPO e utilizzati da quest'ultimo per le attività di stoccaggio della banca biologica e dei servizi diagnostici coinvolti nel progetto di ricerca oggetto del presente atto.

Art. 5.=

Modalità di risoluzione

La presente convenzione potrà essere revocata o disdettata da una delle parti, nel caso in cui si verificano gravi inadempienze nelle modalità di realizzazione della collaborazione, con preavviso di almeno due mesi, da comunicarsi per mezzo di lettera raccomandata con ricevuta di ritorno.

Art. 6.=

Proprietà dei risultati e loro pubblicazione

Le parti prendono atto dell'esistenza di un precedente accordo tra Università e Im3d concernente i diritti relativi alla proprietà ed all'utilizzo dei risultati del progetto.

Per quanto riguarda la presente convenzione, i risultati della ricerca ai fini di pubblicazioni scientifiche e futuri ulteriori studi, anche in relazione all'utilizzo dei dati della banca biologica (di cui all'allegato "2") saranno di proprietà congiunta tra Università e ISPO, fatti salvi i diritti derivanti dallo sfruttamento di eventuali brevetti, già oggetto dell'accordo tra Im3d e Università.

I contraenti sono tenuti al rispetto degli obblighi di non concorrenza e riservatezza.

Art. 7.=

Responsabilità delle parti

Salvo i casi di dolo o colpa grave, ciascuna delle parti contraenti è sollevata da ogni responsabilità per qualsiasi evento dannoso che possa accadere al proprio personale o a terzi derivante dall'attività svolta presso i locali dell'altro contraente.

Art. 8.=

Norme di rinvio

Per tutto quanto non espressamente stabilito dalla presente convenzione, si applicano le norme vigenti in materia.

Art. 9.=

Registrazione del contratto

Il presente atto è soggetto a registrazione in caso d'uso ai sensi degli art. 5,6,39 e 40 del D.P.R. n° 131 del 26/04/1986 a cura ed onere della parte che ha interesse a farlo. Le spese di bollo sono a carico di ciascuna delle parti secondo quanto di competenza.

Art. 10.=

Controversie

Qualsiasi divergenza sull'interpretazione o sull'esecuzione della presente convenzione sarà devoluta all'Autorità giudiziaria ordinaria – Foro competente Firenze – con esclusione della competenza arbitrale.

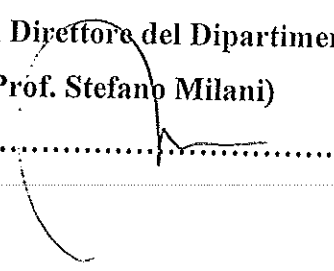
Letto, approvato e sottoscritto

Data,

p. l'Università

Il Direttore del Dipartimento di Fisiopatologia Clinica

(Prof. Stefano Milani)



.....

p. l'ISPO

Il Direttore Generale

(Prof. Gianni Amunni)



.....

Per presa visione,

il responsabile dell'attività

Prof. Stefano Milani



.....



Studio randomizzato di confronto tra ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), colongrafia TC (CTC) con CAD e colonscopia (CO) come test di screening primari nell'ambito del programma di diagnosi precoce del cancro del colon-retto. Validazione di un modello organizzativo per la colongrafia TC basato sulla telediagnosi. Creazione di una banca di campioni biologici di soggetti sottoposti a CTC e/o colonscopia

1. Introduzione

1.1 Epidemiologia e screening del cancro del colon-retto

I carcinomi del colon-retto (CCR) sono tra le neoplasie prevalenti per incidenza e mortalità. In Italia nel periodo 2003-2005 il tumore del colon-retto è risultato al 4° posto in termini di frequenza fra le neoplasie diagnosticate negli uomini ed al 3° posto nelle donne, mentre tra le cause di morte tumorale è stato la seconda fra gli uomini sia fra le donne [1]. Nell'area coperta da Registri Tumori [1] nel periodo 1998-2002 sono stati diagnosticati in media ogni anno 88,8 casi di tumore del colon-retto ogni 100.000 uomini e 70,3 ogni 100.000 donne. Le stime per l'Italia indicano un totale di 20.457 nuovi casi diagnosticati fra i maschi ogni anno e 17.276 fra le femmine, mentre per quanto riguarda la mortalità nel 2002 si sono verificati 10.526 decessi per tumore del colon-retto fra i maschi e 9.529 decessi fra le femmine [1]. Il rischio di avere una diagnosi di tumore del colon-retto nel corso della vita (fra 0 e 84 anni) è di 1 caso ogni 11 uomini e di 1 caso ogni 26 donne, mentre il rischio di morire è di 1 su 17 uomini e 1 donna su 46 [2]. Nell'area coperta dal Registro Tumori della Regione Toscana, nel periodo 2003-2005, sono stati diagnosticati in media, ogni anno e ogni 100.000 uomini, 104,3 nuovi casi di tumore del colo-rettali, e si sono verificati 49,0 decessi per questa patologia tumorale (12% di tutti i tumori diagnosticati tra gli uomini). Tra le donne, nello stesso periodo, in Toscana sono stati diagnosticati, in media ogni anno e ogni 100.000 donne, 83,6 nuovi casi di tumore del colon-retto, e si sono verificati 39,5 decessi (.12% di tutti i tumori diagnosticati tra le donne) [3]. Si tratta di un neoplasia in cui la prevenzione secondaria gioca un ruolo determinante. Infatti, lo screening mediante il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità per cancro colo-rettale [4]. Negli ultimi anni, inoltre, si sono accumulate evidenze a favore dell'impiego di test immunochimici che presentano un migliore bilancio sensibilità/specificità ed un miglior rapporto costo/beneficio rispetto al tradizionale test al gualaco [5,6,7].

In Italia, programmi di screening basati sull'offerta di FOBT immunochimico biennale si stanno diffondendo sul territorio nazionale [8], prevalentemente al Nord e al Centro, in ottemperanza a disposizioni legislative del Ministero della Salute [9].

In Toscana, i programmi di screening sono stati attivati su scala regionale a partire dal 2000, se si esclude le due Aziende Sanitarie della provincia di Firenze, dove i programmi di screening erano già attivi. Nel territorio toscano i programmi di screening per il carcinoma colo-rettale sono rivolti ai residenti di ambo i sessi di età compresa tra i 50 e i 70 anni e si basano sull'impiego di un test immunologico per la ricerca del sanguinamento occulto fecale, da effettuarsi su un unico campione e senza restrizioni dietetiche. Il test consiste nella determinazione quantitativa dell'emoglobina fecale mediante agglutinazione su lattice, con cut-off di positività fissato a 100 ng/ml. I soggetti eleggibili per lo screening sono invitati mediante lettera personale a ritirare il kit per il prelievo fecale generalmente presso i Distretti Sanitari di zona. I soggetti con esito negativo al test di screening ricevono una risposta per via postale, con il consiglio di ripetizione biennale. I soggetti con esito positivo al test sono contattati e informati della necessità di eseguire un approfondimento diagnostico mediante colonscopia totale. L'adesione media regionale in Toscana all'invito è stata del 51,4% nel 2007 [10]. Il tasso diagnostico per cancro ai primi esami è pari a 2,3 casi ogni 1.000 soggetti screenati mentre quello per adenoma avanzato è pari a 9,3 ‰, con valori predittivi positivi per le stesse lesioni del 30,3%.

In letteratura, nonostante le evidenze esistenti sull'efficacia nella riduzione di mortalità per cancro colo-rettale di programmi di screening basati sul FOBT, numerose metodiche diagnostiche vengono prese in considerazione come possibili test di screening. Agenzie scientifiche internazionali [11, 12] raccomandano diverse opzioni, quali:

colonscopia totale (ogni 10 anni)

sigmoidoscopia (ogni 5 anni, una volta nella vita o con altro intervallo)

FOBT immunologico (annuale)
Colongrafia TC (CTC) ogni 5 anni
DNA fecale con intervallo incerto

1.2 La colonscopia totale

La colonscopia totale è il test più accurato per individuare adenomi e cancro e può essere considerata il gold standard di riferimento per tutte le altre metodiche.

Non sono ad oggi disponibili studi che abbiano valutato l'efficacia della colonscopia come test di screening di primo livello nel ridurre la mortalità per cancro colo-rettale. In base a evidenze indirette [13] si stima che questa strategia possa ridurre dal 76 al 90% l'incidenza per cancro.

In effetti, una strategia basata sulla colonscopia totale a soggetti di determinate coorti di età offre, teoricamente, grandi vantaggi, per la possibilità di individuare e di rimuovere gran parte degli adenomi ad alto rischio e dunque di prevenire gran parte dei carcinomi, permettendo intervalli di screening molto più lunghi (fino a 10 anni). Ciò nonostante, in nessun Paese sono stati avviati screening di popolazione di questo tipo, a parte esperienze limitate, soprattutto per problemi di sostenibilità e accettabilità a livello di popolazione della strategia.

In uno studio precedente [14] la partecipazione a tale metodica di screening non superò il 30%

1.3 Test di genomica e proteomica

Fra i nuovi obiettivi nella medicina post-genomica vi sono lo sviluppo di metodiche di prevenzione, diagnosi precoce non invasive e terapie personalizzate e mirate a specifiche vie metaboliche. La speranza della comunità scientifica è che tali obiettivi possano essere raggiunti a seguito delle applicazioni delle metodiche di biologia molecolare più sofisticate offerte dalla genomica e dalla proteomica, e in generale dai più nuovi approcci "omici" allo studio globale della biologia [14,15].

Per una ottimale applicazione di tali moderne e sofisticate tecnologie di indagine è indispensabile avere a disposizione biomateriali ottenuti da soggetti sani e da pazienti affetti dalle varie forme di malattia, ottimamente raccolti e conservati, e completamente annotati, cioè associati a tutte le necessarie informazioni anamnestico/cliniche/biologiche. Inoltre tali materiali devono essere raccolti secondo norme etiche e di biodiritto che tutelino in modo completo i soggetti donatori dei tessuti.

Le finalità di una tale raccolta strutturata ed organizzata di biomateriali sono rivolte alla ricerca scientifica, ma hanno anche importanti risvolti di tipo clinico-diagnostico per il soggetti donatori. In ambito di ricerca scientifica le implicazioni sono molteplici e possono riguardare sia il mondo accademico che quello della ricerca industriale, sia per la definizione dei meccanismi molecolari determinanti le varie patologie, che per la identificazione di marcatori diagnostici o di targets terapeutici. In ambito clinico diagnostico è prevedibile che i tessuti conservati in condizioni ottimali, possano essere uno strumento indispensabile per la identificazione di marcatori di risposta a specifiche terapie che venissero ad essere disponibili in futuro, ovvero fornire delle informazioni clinicamente utili per il donatore stesso o per i suoi familiari, quali ad esempio la identificazione di marcatori di rischio di malattia per i suoi consanguinei, o identificazione di marcatori di risposta a specifiche terapie.

Una delle sfide più interessanti nell'approccio alla malattia oncologica è l'identificazione di marcatori biologici in grado di segnalare, il più precocemente possibile, l'alterazione della condizione normale della cellula. Tale aspettativa non può prescindere dalla disponibilità di tecnologie in grado di valutare in maniera rapida e precisa la complessità dei materiali biologici analizzati.

Il primo passo per condurre studi in questo campo è avere a disposizione campioni biologici raccolti da soggetti afferenti a programmi di screening organizzato.

A livello molecolare, molti progressi sono stati fatti nelle ultime due decadi nella caratterizzazione di cambiamenti genetici coinvolti nel processo di trasformazione neoplastica del colon retto. Dato che le cellule neoplastiche esfoliano abbondantemente nel lume, analisi molecolari su materiale fecale rappresentano un promettente approccio non invasivo per lo screening del CCR. A causa della eterogeneità del cancro, nessun singolo marcatore molecolare ha una sensibilità ottimale, mentre combinazioni di diversi marcatori hanno consentito nei

primi studi un'alta detection rate sia per CCR che per adenomi avanzati. Le osservazioni su popolazioni di più ampie dimensioni appaiono al momento meno incoraggianti. La sensibilità per cancro riportata è qualche volta più bassa, variando dal 68% all'88%. Mentre nei primi studi il 73% degli adenomi avanzati era individuato da un panel multitarget, in altri studi è stata evidenziata una più bassa detection rate variabile dal 27% al 57%. La variabilità dei risultati ottenuti negli studi pubblicati riflette comunque differenze nel pannello di marcatori studiati, nelle modalità di raccolta, conservazione ed efficienza dei metodi di arricchimento in DNA umano del campione fecale nonché della popolazione studiata.

L'altro settore di grande interesse per la individuazione di marcatori tumorali è rappresentato dall'analisi proteomica [15]. La proteomica clinica si prefigge di sviluppare una serie di tecnologie per la identificazione di molecole proteiche che più si prestano a essere utilizzate come marker precoci di tumori, o predire la risposta alla terapia o la probabilità della ricaduta dopo un trattamento.

Il repertorio attualmente a disposizione di biomarcatori diagnostici in campo oncologico, di cui sono esempi paradigmatici il PSA per il cancro della prostata e il CA125 per il cancro ovarico, risulta complessivamente inadeguato, in particolar modo se ci riferiamo a lesioni tumorali preinvasive o tumori invasivi in stadio iniziale. Molto dipende dal fatto che l'analisi univariata relativa a singoli biomarcatori non è adatta per definire una malattia multiparametrica come quella tumorale. L'idea oggi è quella di trarre vantaggio dalla complessità e dall'eterogeneità tumorale che se opportunamente studiate possono fornire la chiave per una corretta valutazione della malattia. La strategia è individuare decine di differenti proteine o peptidi nel siero/plasma che siano il riflesso di uno stato di salute o di malattia ed estrapolare pannelli di biomarcatori significativi in analisi multiparametriche.

Molti progetti di ricerca stanno puntando sulla decifrazione di queste componenti proteiche per la definizione di quadri associati a malattie neoplastiche. Questo permetterà la classificazione dei tumori sulla base dei loro proteomi e permetterà di stabilire una correlazione tra proteine della cellula neoplastica e prognosi, tra proteoma neoplastico e decorso clinico e tra proteoma e risposta alla terapia.

La costituzione di una banca di soggetti arruolati nello studio permetterà successivi studi su materiale fecale e sul plasma finalizzati alla diagnosi precoce dei tumori del colon mediante l'identificazione di marcatori molecolari, profili proteici e molecole coinvolte nella patogenesi, progressione e sensibilità a specifiche terapie.

Se l'analisi proteomica si dimostrasse capace di aumentare l'accuratezza diagnostica della colonscopia sarebbe possibile in futuro pianificare programmi di screening di massa del tumore del colon più efficaci e selettivi, sulla base di una definizione del rischio biologico individuale molto più elevato. Inoltre, le informazioni sul profilo proteico plasmatico potrebbero influenzare la scelta del trattamento chirurgico e definire la sensibilità verso specifici farmaci antitumorali. Tutto questo potrebbe ridurre significativamente la mortalità per tumore del colon nella popolazione sottoposta a diagnosi precoce.

1.4 La colongrafia TC (CTC)

Allo stesso modo, la possibilità di impiegare la CTC come test primario per lo screening del CCR sta suscitando un interesse sempre maggiore, anche grazie ai continui miglioramenti della tecnica.

La CTC, detta anche colonscopia virtuale, è una tecnica radiologica di recente introduzione che consente di esaminare la superficie interna del colon mediante tomografia computerizzata (TC). L'indagine consiste nell'acquisizione TC di sezioni a strato sottile del colon adeguatamente preparato ed insufflato con aria o CO₂, e nella successiva analisi delle immagini bidimensionali (2D) e tridimensionali (3D); queste ultime consentono la navigazione endoluminale del viscere. Questa tecnica è stata introdotta da Vining nel 1994, tuttavia ha avuto pieno sviluppo soltanto con l'introduzione di tomografi multislice [17].

La CTC ha ricevuto in letteratura una grande attenzione negli ultimi anni e sono disponibili numerosi studi che valutano l'accuratezza di questa tecnica rispetto alla colonscopia ottica (CO), ritenuta lo standard di riferimento nella diagnosi dei polipi e del cancro coloretale [18,19,20].

Considerata l'eterogeneità di questi studi riguardo alla popolazione di pazienti esaminata, alla tecnica di esame ed all'esperienza degli operatori, l'approccio più oggettivo per fornire una

quadro realistico dell'accuratezza della metodica nel rilievo delle lesioni della parete colica è quello di riferirsi alle metanalisi.

Una sofisticata metanalisi pubblicata da Mulhall nel 2005, basata su 33 studi rigorosamente selezionati, ha mostrato una sensibilità per paziente nella detezione dei polipi, indipendentemente dalle dimensioni, del 70% (CI, 53%-87%) con una specificità del 86% (CI, 84%-88%). La sensibilità e specificità per polipi > 9 mm sono risultate rispettivamente del 85% [CI, 79%-91%] e del 97% [CI, 96%-97%] [21].

Un'altra più recente metanalisi prodotta da Halligan che ha considerato 24 studi con un totale di 4141 pazienti, ha riportato risultati analoghi in termine di detezione di polipi. Per polipi > 9 mm la sensibilità e specificità per paziente sono state del 92,5% [CI, 73%-98%] e del 97,4% [CI, 95%-98%], mentre la sensibilità per il cancro è stata del 95,9% [CI, 91%-98%] [22].

Queste metanalisi mostrano una buona accuratezza della CTC nella diagnosi di polipi > 9 mm, che rappresentano il target dello screening per il CRC. Tuttavia la maggior parte degli studi considerati sono stati effettuati su popolazioni di pazienti eterogenee, ed in larga parte su soggetti sintomatici o ad alta prevalenza di lesioni, mentre sono pochi i lavori effettuati su una reale popolazione di screening.

A tale riguardo, il singolo studio più significativo, per la numerosità della casistica ed il rigore metodologico, è lo studio effettuato da Pickhardt su una popolazione di 1233 soggetti asintomatici, a medio rischio di sviluppare il cancro del colon, e pubblicato su NEJM nel 2003. Nello studio è stato utilizzato il cosiddetto sistema del "segmental unblinding" per cui l'endoscopista, dopo avere esaminato un segmento colico, veniva informato dei risultati della CTC e, nel caso questa avesse rivelato lesioni non identificate al primo passaggio con la CO, riesaminava lo stesso segmento. Questo metodo ha permesso di confrontare la sensibilità della CTC e della CO, e la sensibilità della colongrafia TC per polipi > 9 mm è risultata maggiore di quella della colonscopia (93,8% contro 87,5%). La specificità per polipi > 9 mm è risultata del 92,2% [18].

Tuttavia in un'altra serie di 703 pazienti asintomatici (Johnson et al, 2003) la CTC ha mostrato risultati deludenti, con una sensibilità per lesioni di almeno 10 mm compresa tra il 34% ed il 73% [19].

La grande variabilità delle performance della CTC nelle diverse esperienze, evidenziate dalle metanalisi, ha spinto la comunità scientifica a promuovere nuovi studi multicentrici di validazione per determinare l'accuratezza della CTC allo stato dell'arte, di cui uno condotto in Italia [23], uno nel Regno Unito [24], ed un altro negli Stati Uniti, i risultati del quale sono stati recentemente pubblicati [25].

Lo studio IMPACT, patrocinato dalla Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM), è stato condotto in 12 centri italiani ed ha confrontato l'accuratezza diagnostica della CTC rispetto all'endoscopia, eseguita con il metodo del "segmental unblinding", in 934 soggetti ad alto rischio di CRC. Lo studio ha dimostrato una buona sensibilità della CTC nel rilievo di adenomi avanzati > 6 mm (85,3%) con una specificità del 87,8%. Lo studio inglese SIGGAR, il cui arruolamento è terminato nel 2008, ha lo scopo di confrontare la detection rate della CTC vs clisma a doppio contrasto vs colonscopia su soggetti sintomatici randomizzati in tre bracci.

Lo studio statunitense, patrocinato dall'American College of Radiology Imaging Network (ACRIN), ha arruolato 2600 soggetti asintomatici a rischio intermedio di CRC in 15 Istituzioni; il reclutamento è terminato alla fine del 2006. E' stata utilizzata una tecnologia allo stato dell'arte (tomografi a 16 o 64-slice), lettori con un'esperienza di refertazione >500 CTC e superamento di un test di lettura preliminare, ed una preparazione catartica con marcatura fecale. La sensibilità della CTC nella diagnosi di pazienti aventi adenomi \geq 1 cm è risultata essere del 90%, con una specificità del 86%. Buoni risultati sono stati ottenuti anche nell'identificazione di adenomi \geq 6 mm, con valori di sensibilità e specificità per paziente rispettivamente del 78% e del 88%. [25].

Sono state fatte delle stime sull'efficacia e sul rapporto costo-efficacia della CTC come test di screening. Secondo il modello previsto da Vijan S et al, una strategia di screening basata sulla CTC ogni 5 anni sarebbe cost-effective rispetto alla CO se la CTC avesse una sensibilità per adenoma \geq 1 cm di almeno l'83%, e se il costo della CO fosse di 1,6 volte superiore a quello della CTC; un altro fattore critico sarebbe comunque l'adesione dei soggetti di screening alla CTC [26]. In Italia, dove il costo dei test è relativamente contenuto rispetto agli Stati Uniti, il modello proposto da Hassan e collaboratori sarebbe costo-efficace e consentirebbe di risparmiare risorse, che potrebbero essere allocate diversamente [27]. L'analisi prevede un

tasso di adesione del 60%, forse eccessivi alla luce dei risultati di programmi di screening. Si tratta comunque di stime realizzate su modelli teorici, non esistendo al momento valutazioni costo-efficacia della CTC come test di screening primario condotte nell'ambito di programmi di screening reali.

Ad oggi gli studi pubblicati sull'impiego della CTC come test di screening primario sono due [28, 29]. Nella prima sperimentazione, condotta in Australia Occidentale, sono stati invitati a sottoporsi alla CTC con lettera postale 2000 soggetti nelle due fasce di età 50-54 anni e 65-69 anni; nella seconda, condotta nell'Università del Wisconsin, soggetti di età superiore ai 50 anni (N = 1110) sono stati invitati ad eseguire la CTC dal proprio medico curante. Gli obiettivi principali dello studio Australiano erano la valutazione del tasso di adesione, dell'accettabilità e della sicurezza dell'esame CTC. Il tasso di adesione è stato del 28.4% e la maggioranza dei pazienti ha preferito la CTC alla CO (62%). Il tasso di rinvio alla colonscopia è stato relativamente alto (14%) con un tasso di falsi positivi del 5,7%, dato che il cut off dimensionale delle lesioni, era relativamente basso (un polipo > 5 mm, polipi multipli > 2 mm). Di conseguenza, il VPP è risultato essere del 73%.

Nel programma statunitense l'approccio adottato segue le raccomandazioni del Working Group sulla colonscopia virtuale [30]. Pazienti con lesioni 10 mm o con masse sono stati invitati alla CC. Ai soggetti con lesioni di diametro compreso tra 6 e 9 mm è stata data la possibilità di scegliere tra un atteggiamento conservativo (sorveglianza con CTC) e la procedura endoscopica. Se il soggetto opta per la sorveglianza, la CTC è ripetuta dopo 1 o 2 anni a seconda delle dimensioni delle lesioni. Sessantacinque dei 71 pazienti con polipi di dimensioni 6 mm identificati alla CTC sono stati confermati alla CC per un VPP del 91.5%. Recentemente lo stesso gruppo ha pubblicato i risultati comparativi della campagna di screening strutturata in due bracci paralleli utilizzando come test di primo livello la CC oppure la CTC [31]. Il braccio CTC ha arruolato complessivamente 3120 soggetti asintomatici di età media 57 anni (SD=±7.2), il braccio CC ha arruolato nello stesso periodo 3163 soggetti nella stessa fascia di età (58.1 ± 7.8 anni). I tassi di rilevazione di neoplasia avanzata ottenuti con le due strategie sono risultati perfettamente sovrapponibili, il numero di polipectomie e complicanze sono risultate considerevolmente più basse nel gruppo CTC.

La CTC visualizza tutte le strutture addominali, anche quelle esterne al colon. La prevalenza di reperti extracolici clinicamente rilevanti non è trascurabile (circa 4-10% dei casi) [32]. La segnalazione di reperti addominali extracolici può generare alcune problematiche. Infatti, se da un lato segnalare eventuali patologie può anticipare la diagnosi, con effetti benefici, di contro i reperti incerti possono generare ansia nel soggetto ed indurre ad indagini aggiuntive con ulteriori costi per il servizio sanitario.

La CTC ha un ottimo profilo di sicurezza. Non sono stati descritti ad oggi casi di decesso determinato da esami di CTC. Nelle due casistiche più numerose i casi sintomatici di perforazione nelle CTC diagnostiche, e quindi non la semplice identificazione occasionale d'aria extraparietale alla TC, sono stati rispettivamente lo 0.03% e lo 0.05%, mentre nelle CTC di screening soltanto lo 0.002% [33, 34]. Le complicanze sono dovute perlopiù a fattori tecnici quali: la distensione del colon utilizzando cateteri rigidi, l'insufflazione d'aria con procedura manuale o ad opera di personale non esperto, fattori questi tutti facilmente risolvibili con un buon addestramento.

La CTC presenta ancora alcuni aspetti problematici. La necessità di una preparazione intestinale con lassativi e l'introduzione d'aria può non essere gradita ai pazienti. Sono in corso di valutazione nuovi tipi di preparazione senza lassativi e con la marcatura delle feci che dovrebbero consentire di aumentare l'accettabilità dell'indagine [35]. L'impiego di CO₂ per l'insufflazione, che viene rapidamente riassorbita dalla mucosa, riduce il dolore generato dalla distensione. Rendere più tollerabile l'esame potrebbe significare l'aumento dell'adesione a programmi di screening.

Infine la CTC, seppure eseguita con protocolli a bassa dose, espone i soggetti esaminati a radiazioni ionizzanti, che potenzialmente possono determinare all'individuo un danno somatico ed un danno genetico. Ciò solleva considerazioni etiche al suo utilizzo come metodica diagnostica in un programma di screening di massa, che merita un'attenta valutazione del rapporto tra il beneficio diagnostico ed il potenziale danno causato dall'esposizione ai raggi X.

1.5 Sistemi CAD per CTC

Un esame di CTC comprende un numero elevato di immagini, spesso maggiore di 1000, che richiedono tempo per essere lette dal radiologo. Per questo motivo sono stati sviluppati software di visualizzazioni in cui le immagini bi e tri-dimensionali sono rappresentate sullo stesso schermo contemporaneamente e possono essere visualizzate rapidamente mediante il semplice movimento del mouse. Recentemente l'interfaccia di visualizzazione è stata arricchita da sistemi di diagnosi assistita dal computer (CAD) [36, 37].

Sistemi CAD sono sviluppati per aiutare il radiologo nella diagnosi, ad esempio fornendo una seconda opinione. Essi sono stati già sperimentati nel distretto mammario e polmonare.

Nella diagnostica dei tumori del colon-retto con CTC, il CAD è definito come uno schema che automaticamente individua candidati polipi o cancri sulle immagini TC ed indica le localizzazioni sospette al radiologo. Il CAD agisce quindi come supporto e mai in sostituzione del lettore umano.

Sono stati pubblicati diversi studi in cui viene valutata l'accuratezza diagnostica del CAD, usando come standard di riferimento la lettura in consenso di due o tre radiologi a conoscenza del risultato della CC [38,39,40,41,42]. Alcuni di questi studi sono stati fatti su casistiche arricchite, in cui il numero di lesioni è stato artificialmente aumentato, altri su popolazioni di screening in cui la prevalenza di patologia è nettamente inferiore. I risultati mostrano una sensibilità dei sistemi CAD del 89-94% nell'identificazione di polipi di diametro ≥ 10 mm, ed un tasso di falsi positivi compresi tra 2.1-11.1 per paziente. In termini di sensibilità il CAD è quindi confrontabile con il lettore umano [34].

E' stato proposto di usare il CAD in ausilio al radiologo utilizzando tre diverse modalità di lettura. Nella prima il CAD viene applicato solo dopo che il radiologo ha effettuato una lettura completa dell'esame.

In questa modalità, definita come "secondo lettore", il radiologo deve procedere ad un'ulteriore valutazione esclusivamente dei candidati polipi identificati dal CAD, evidenziati graficamente. Nella seconda modalità, definita come "concomitante", i candidati polipi identificati dal CAD sono evidenziati graficamente al momento in cui l'esame viene letto dal radiologo. Nel paradigma CAD come primo lettore, il computer analizza per primo il dataset CT, e il lettore umano legge le immagini CT esaminando esclusivamente le segnalazioni del CAD.

L'uso del CAD come secondo lettore aumenta la sensibilità della CTC. In particolare è dimostrato che il CAD è in grado di identificare polipi non riconosciuti dal lettore umano. In uno studio di Summers e collaboratori [43], su una popolazione di 40 pazienti con un totale di 24 polipi di dimensione 10 mm, la sensibilità è stata del 48% sia per il CAD che per il radiologo. Il CAD ha visto 3 polipi non riconosciuti dal radiologo e viceversa. Sommando i polipi la sensibilità congiunta di CAD e CTC è del 64%. In uno secondo studio, di Taylor e collaboratori [44], la sensibilità del radiologo e del sistema CAD in 25 pazienti con 32 polipi di diametro compreso tra 6-9 mm è stata del 78% e del 81% rispettivamente; sommando le due letture la sensibilità è del 100%. In entrambi gli studi l'identificazione da parte del CAD di polipi clinicamente significativi non identificati dall'osservatore umano, fanno presupporre un aumento della sensibilità della CTC se il radiologo si avvallesse della diagnosi assistita.

Un recente articolo presenta i risultati del confronto tra lettura assistita nella modalità concomitante e quella non assistita, in una casistica di 107 esami in cui la CTC è letta da 10 radiologi non esperti [45].

Lo studio ha evidenziato che la diagnosi assistita aumenta significativamente la sensibilità per polipo e per paziente e riduce i tempi di lettura delle indagini CTC.

L'utilizzo del CAD nella modalità di primo lettore è sicuramente interessante perché permette al lettore umano di focalizzare la sua attenzione solo su un piccolo numero di candidati polipi indicati dal CAD per la successiva identificazione dei veri positivi [46]; quindi, in questa modalità di lettura, i tempi di interpretazione sono drasticamente ridotti. L'esperienza della letteratura [46] suggeriscono che questa modalità mantenga gli stessi valori di specificità della lettura non assistita, la sensibilità potrebbe aumentare. Sicuramente, la riduzione dei tempi di lettura è fortemente dipendente dal numero di candidati proposti dal CAD e, pertanto, è influenzata dalle caratteristiche proprie del sistema CAD utilizzato. L'attuale stato dell'arte raggiunto nei sistemi CAD potrebbe essere sufficiente per rendere questa modalità di lettura efficiente.

Oggi sono quattro le aziende che producono piattaforme informatiche per la CTC con il CAD, ma la ricerca clinica, in questo campo, è limitata a studi retrospettivi di validazione ed ad una

comprensione di quale modalità di lettura sia più efficace nell'aumentare l'accuratezza e nel ridurre i tempi di lettura.

Per contro, non esistono pubblicazioni scientifiche su studi prospettici ed, inoltre, non è stata proposta una sperimentazione che include l'impiego dei sistemi CAD come ausilio al radiologo in programmi di screening di massa.

Vi sono dei limiti che impongono una certa cautela nella sperimentazione dei sistemi CAD nella pratica clinica. Ancora non è nota l'influenza dei falsi positivi del CAD sulla performance diagnostica del radiologo. Un numero elevato di falsi riconoscimenti potrebbe indurre il radiologo a proporre l'esame di seconda linea in un numero eccessivo di casi. Dati preliminari in letteratura, in realtà, non evidenziano una riduzione della specificità della CTC qualora il radiologo si avvalga nella diagnosi di un supporto CAD [47]. Inoltre, solo recentemente sono stati messi a punto CAD affidabili nell'indagine CTC con marcatura delle feci e sono poche le informazioni che si hanno riguardo al loro impatto clinico. Un altro limite di molti sistemi CAD è il mancato riconoscimento di masse quando queste assumono forme infiltranti [47]. La comprensione di queste problematiche è un obiettivo del presente progetto di ricerca.

1.6 La telediagnosi

L'implementazione di programmi di screening sul territorio deve tener conto di due aspetti per alcuni versi in contrasto. Da un lato, per favorire l'adesione dei soggetti invitati, è necessario offrire la possibilità di una fruizione capillare delle risorse diagnostiche dislocate sul territorio; per contro la scarsa disponibilità di lettori certificati impone che la lettura venga eseguita in un unico luogo.

L'adozione di un modello di telediagnosi in cui l'acquisizione delle immagini TC avviene con un sistema distribuito sul territorio ad opera di diversi ospedali, mentre la refertazione dell'esame e la successiva gestione del paziente sono condotte in maniera centralizzata si può ritenere giustificata e vincente.

Le immagini TC, acquisite in formato DICOM nei vari centri ospedalieri, sono trasmesse all'unità centrale mediante infrastrutture telematiche. Nel centro di telediagnosi l'esame è letto dal radiologo dedicato. L'unità centrale ha il compito di trasmettere il referto all'ospedale che ha acquisito le immagini tomografiche, e al paziente, secondo un protocollo di comunicazione degli esiti opportunamente definito.

Questo modello organizzativo offre garanzia di buona qualità diagnostica in quanto permette la refertazione in un ambiente protetto da parte di un board di radiologi dedicati e con esperienza in CTC certificata.

Per quanto concerne la gestione del follow-up del paziente, l'organizzazione centralizzata, fungendo da interfaccia tra paziente e unità endoscopica coinvolta nella successiva fase terapeutica, facilita la corretta conduzione del programma di screening e rende più efficienti i flussi di lavoro. In questo modo, gli ospedali deputati all'acquisizione delle immagini TC sono sgravati dal carico di lavoro legato all'organizzazione dei percorsi diagnostici.

Progetti di telediagnosi sono una realtà diffusa a livello nazionale in patologie oncologiche e non, ad esempio laddove sia difficile reperire in loco in maniera tempestiva un medico specialista (come nella gestione delle emergenze da trauma cranico o degli infarti [48]) o nell'ambito di programmi di screening.

Due esperienze di programmi di screening in telediagnosi sono le campagne di prevenzione del tumore alla mammella [49] e del melanoma cutaneo [50].

2 Razionale

Lo scopo di un programma di prevenzione secondaria per il CCR consiste nell'identificazione dell'adenoma avanzato, ovvero di quella lesione che ha una spiccata propensione all'evoluzione verso il carcinoma invasivo. L'identificazione della lesione consente la sua rimozione mediante polipectomia, intervento che interrompe la progressione da adenoma a carcinoma. Il National Polyp Study ha dimostrato una riduzione dell'incidenza del CCR del 76-90% in soggetti sottoposti a polipectomia [12].

Il test ideale per un programma di prevenzione deve essere ben accettato, sensibile, avere elevato valore predittivo positivo ed essere poco invasivo, con rischio di complicanze remoto.

La CTC potenzialmente rappresenta una buona scelta per un programma di screening, in quanto soddisfa i requisiti di cui sopra ed il suo utilizzo è giustificato anche da preliminari valutazioni di costo-efficacia [26, 27, 51]. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di studi pilota in cui la CTC è proposta come test di screening primario per la prevenzione del CCR [28, 29]. In questi studi sono stati evidenziati elevati valori predittivi positivi della CTC per le lesioni clinicamente rilevanti ($\geq 10\text{mm}$). Secondo lo studio dell'University of Wisconsin la percentuale di esami endoscopici indotti erroneamente della CTC è contenuta [29]. Inoltre, la CTC, utilizzata come esame di primo livello, può indicare strategie di intervento differenti in soggetti in cui il rischio di progressione è limitato [52].

Tuttavia ad oggi non sono disponibili in letteratura dati sull'impiego della CTC nell'ambito di programmi di screening di popolazione. Appare necessario pertanto confrontare, nell'ambito del programma di screening regionale, l'impiego di questa metodica con il FOBT, test diffuso e di provata efficacia nella riduzione della mortalità per CCR, e della colonscopia, che rappresenta lo standard di riferimento per la diagnosi dell'adenoma.

Il Sistema Sanitario della Toscana e l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) hanno maturato una grande esperienza nello screening del CCR; infatti il programma di prevenzione basato sul FOBT, già attivo nella Provincia di Firenze, dal 2000 è stato esteso a tutto il territorio regionale.

Per quanto concerne la CTC, nel territorio regionale sono ormai diffusi capillarmente nelle ASL ed Aziende Ospedaliere gli apparecchi TC multislice che consentono di eseguire l'esame allo stato dell'arte. Inoltre esistono lettori esperti per la refertazione dell'esame.

In questo progetto è proposto l'utilizzo della CTC per la prevenzione del CCR con un modello organizzativo di telediagnosi che prevede l'acquisizione delle immagini negli ospedali più vicini al cittadino ed il loro invio ad un centro unico di lettura.

Questo modello favorisce l'adesione dei soggetti invitati allo screening grazie alla possibilità di eseguire la CTC sul territorio, riduce i tempi di elaborazione degli esami usufruendo di una piattaforma informatica con potenti capacità di calcolo, garantisce un'elevata qualità di refertazione utilizzando solo radiologi dedicati e con esperienza certificata in CTC, consente la costruzione di una banca dati contenente tutte le informazioni relative all'anagrafica e alle indagini eseguite nell'ambito del programma di prevenzione.

Il progetto propone inoltre la lettura delle CTC con l'ausilio di un sistema CAD, che permetterebbe una riduzione dei tempi di lettura degli esami mantenendo uno standard di accuratezza diagnostica.

L'azienda im3D di Torino ha pluriennale esperienza nello sviluppo di un sistema CAD per il colon ed ha organizzato il sistema di telediagnosi per CTC attualmente in uso in Piemonte.

3. Obiettivi del Progetto

3.1 Obiettivi principali

Confrontare l'adesione e la detection rate del FOBT, della CTC con CAD e della CO come test di primo livello nell'ambito del programma di screening regionale per il cancro del colon-retto.

In particolare gli obiettivi principali dello studio sono:

a) Adesione all'invito in tre diverse politiche di screening (FOBT, CO, CTC), misurata come numero di soggetti che per ogni braccio hanno effettuato un test di screening di primo livello, entro 6 mesi dalla data di invito, sul totale. Inoltre per quanto riguarda la CTC, sarà valutata l'adesione all'invito ad affettare l'esame rispettivamente con preparazione pesante e preparazione leggera.

b) numero di adenomi avanzati individuati in un unico round di CTC rispetto a tre round con FOBT

c) Numero di colonscopie ottiche indotte da un singolo round di CTC rispetto a 3 round di FOBT

d) Valutazione comparativa delle risorse necessarie per 3 round di FOBT vs 1 round di CTC

3.2 Obiettivi secondari

a) Valutazione mediante questionari strutturati della preferenza tra CTC vs CO nei soggetti del braccio CTC che eseguono la CO di approfondimento

b) Valutazione di eventuali eventi avversi

c) Allestimento di una banca biologica di biomarcatori molecolari

d) Valutazione di un modello organizzativo basato sulla centralizzazione delle immagini trasmesse per via telematica ad un unico centro di lettura esperto computer assistito

4. Protocollo

La sperimentazione è uno studio prospettico, monocentrico, randomizzato a tre bracci (FOBT vs CTC con CAD vs CO).

Il protocollo dello studio sarà sottoposto a approvazione da parte dei Comitati Etici della Azienda Sanitaria 10 di Firenze (ASF) e della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi (AOUC), secondo le procedure da questi richiesti.

Da una popolazione di soggetti di età compresa fra i 55 e i 64 anni, di entrambi i sessi, residenti nella città di Firenze, mai invitati dal programma di screening per il CCR di competenza della ASF, saranno randomizzati (su base individuale; nel caso di coniugi la randomizzazione sarà forzata in modo di allocare entrambi nello stesso gruppo) tre gruppi di numerosità diverse:

1° gruppo: *invito a CTC*: questo gruppo sarà diviso in due parti: il primo (gruppo 1A) sottoposto a preparazione leggera, il secondo (gruppo 1B) sottoposto a preparazione pesante. In caso di non risposta un reminder sarà inviato dopo 3 mesi.

2° gruppo: *invito a FOBT* con intervallo biennale per 3 volte seguendo le procedure abituali del protocollo di screening attuale

3° gruppo: *invito a CO*. In caso di non risposta un reminder sarà inviato dopo 3 mesi

I non rispondenti al reminder sia del gruppo 1 sia del gruppo 3 saranno invitati successivamente (dopo ulteriori 3 mesi) a eseguire un FOBT in modo da garantire loro il test di screening previsto nei Livelli Essenziali di Assistenza.

Tutti i tre i gruppi verranno seguiti dal momento dell'arruolamento alla fine del 3 round del soggetti del gruppo FOBT (dunque per sei anni). Tutti i tumori colo-rettali incidenti in questo periodo di tempo nelle popolazioni randomizzate saranno raccolti mediante i sistemi di identificazione universale della patologia (registri Tumore e/o Schede di dimissioni Ospedaliera).

4.1 Modalità di reclutamento e criteri di esclusione

La popolazione oggetto dello studio è costituita da soggetti di entrambi i sessi di età compresa tra i 55 e i 64 anni, residenti nelle aree degli ex-quartieri 4, 5 e 6 del comune di Firenze. L'elenco delle persone da reclutare è ottenuto dall'anagrafe comunale, incrociata poi con l'archivio degli assistiti della Regione Toscana, allo scopo di individuare il Medico di Medicina Generale assegnato a ciascun soggetto. Mediante un campionamento casuale semplice saranno individuati circa 14.000 soggetti (cfr. paragrafo 6.1) da randomizzare nei tre bracci previsti dallo studio

Prima della randomizzazione l'elenco dei soggetti sarà incrociato con l'archivio di ISPO e con l'archivio del Registro Tumori Toscano allo scopo di poter escludere dallo studio soggetti con:

- Pregresso CCR
- Pregressi adenomi colo-rettali in monitoraggio endoscopico
- FOBT eseguito nei 2 anni precedenti
- Pancoloscopia eseguita nei 5 anni precedenti

- Malattie infiammatorie croniche intestinali

Una familiarità positiva, ovvero due parenti consanguinei di I grado con neoplasia intestinale, o un parente consanguineo con diagnosi di CCR prima dei 55 anni di età, non costituisce un motivo di esclusione.

4.2 Arruolamento

4.2.1 Primo invito

L'invito a partecipare allo studio avviene attraverso una lettera personale. La lettera comunica che parallelamente al programma di prevenzione standard viene condotto uno studio sperimentale che prevede il confronto di tre differenti strategie di screening. Alla lettera è allegato un opuscolo illustrativo dell'esame proposto.

L'invito contiene un appuntamento con data prefissata per l'esecuzione dell'esame (nel caso della CTC o della CO) o per il ritiro del materiale necessario per l'esecuzione del test (nel caso del FOBT).

Nel caso di invito a CTC o CO, al soggetto è richiesto di confermare l'appuntamento contattando telefonicamente il numero indicato. Durante il contatto telefonico, viene dato un appuntamento durante il quale il soggetto riceve informazioni sul test e la preparazione pre-esame e gli consegnato il materiale per la preparazione intestinale. Nel braccio invitato a FOBT, il kit sarà consegnato presso le sedi normalmente adibite a questo servizio da parte di personale dedicato.

Nella lettera di invito si chiede inoltre al soggetto di contattare il call center dello studio nel caso abbia già effettuato un FOBT o una colonscopia totale, allo scopo di valutarne l'eventuale esclusione se ricorrono le condizioni di cui al paragrafo 4.1.

Soggetti che, dopo aver ricevuto l'invito, comunicano di essere portatori di malattie neoplastiche in corso di chemioterapia o altre malattie che controindicano l'effettuazione delle indagini proposte nello studio saranno altresì esclusi dallo studio stesso.

4.2.2 Reminder

A tutti i non rispondenti al primo invito sarà inviato un reminder sempre a mezzo posta dopo tre mesi. Ai soggetti randomizzati nei bracci con CTC o CO che non hanno risposto né al primo invito né al sollecito, trascorsi ulteriori tre mesi, verrà inviato l'invito ad eseguire il FOBT.

4.3 Esame di primo livello

4.3.1 Braccio CTC (1)

Consenso informato

Il soggetto, al momento della consegna della preparazione per l'esecuzione della CTC, riceverà informazioni sugli aspetti tecnici del test, sui suoi rischi, compresi quelli legati all'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e sui suoi possibili risultati, in modo che possa esprimere il proprio consenso informato sull'apposito modulo.

Preparazione CTC

Il protocollo prevede due sottobracci per la CTC, uno con preparazione intestinale pesante (1A) e l'altro con preparazione leggera (1B), entrambe con fecal tagging.

Preparazione pesante (1A)

Il soggetto si sottopone ad una dieta priva di scorie per 3 giorni. Il pomeriggio precedente l'esame assume circa 2 litri di una soluzione di polietilenglicole (macrogol) seguiti da una cena liquida. Tre ore prima dell'esame il paziente si presenta digiuno in ospedale dove assume 60 ml di Gastrografin diluiti in mezzo litro di acqua e beve immediatamente dopo un altro mezzo litro di acqua.

Preparazione leggera (1B)

Il soggetto si sottopone ad una dieta priva di scorie per 3 giorni. Nei tre giorni precedenti l'esame, assume una bustina di macrogol sciolta in un bicchiere d'acqua ai 3 pasti principali e beve, complessivamente durante la giornata, due litri di acqua. Tre ore prima dell'esame il paziente si presenta digiuno in ospedale dove assume 60 ml di Gastrografin diluiti in mezzo litro di acqua e beve immediatamente dopo un altro mezzo litro di acqua.

Esecuzione esame CTC

Gli esami CTC saranno effettuati presso 3 diverse sedi (UO Radiologia Ospedale S.M. Nuova ASF, UO Radiologia Ospedale S. Maria Annunziata ASF e UO Radiologia AOUC) presso cui sarà effettuata l'acquisizione delle immagini. La lettura sarà centralizzata presso il centro di Telediagnosi (cfr. paragrafo 1.6), che sarà collocato in luogo logisticamente appropriato.

Il paziente viene sistemato sul lettino TC e gli viene posizionato un sondino endoretale morbido (catetere tipo Foley 20 Fr). Se non sussistono controindicazioni viene utilizzato uno spasmolitico per via endovenosa (n-butyl-scopolamina o glucagone). Il radiologo procede quindi all'insufflazione manuale del colon con aria ambiente o con insufflatore automatico di CO₂ sino alla massima tolleranza del paziente. Si acquisiscono scansioni TC a bassa dose in posizione supina e prona, usando un apparecchio multidetettore (almeno 16-slice) ed i seguenti parametri: 120 kVp, 50 mAs, collimazione di 0,6 - 1,25 mm, 0.5 sec di tempo di rotazione, sezioni ricostruite di 1-1,25 mm (overlap 30%).

I dataset TC sono archiviati su PACS locale in standard DICOM-3 e trasmesse al centro di telediagnosi mediante rete a larga banda.

Ad un campione di questi pazienti, a distanza di un mese dall'esame, mediante contatto telefonico, sarà somministrato un questionario strutturato allo scopo di valutare l'eventuale discomfort indotto dall'esame e dai due tipi di preparazione.

Interpretazione Esame TC

Il radiologo effettua la refertazione nel centro di telediagnosi su workstation I-M3D con l'ausilio del CAD.

La lettura avviene in modalità 2D e utilizzando il 3D per il problem solving.

Nel Case Report Form (CRF) dello studio i polipi identificati vengono registrati con le indicazioni sulla forma, la dimensione, le coordinate di riferimento (x, y, z), il segmento del colon. La forma è definita come sessile, pedunculata e piatta [30].

La dimensione dei polipi è riportata come misura del diametro massimo, escluso il peduncolo, usando una finestra di visione di ampiezza 1500 Unità Hounsfield, livello -500HU. Per la localizzazione dei polipi il colon è diviso in sei segmenti: ceco, ascendente, trasverso, discendente, sigma, retto.

Per ogni esame vengono anche registrate nei CRF i tempi di lettura, la qualità dell'esame, il numero di candidati polipi identificati dal CAD, separatamente per le due posizioni.

Il referto viene redatto in base alla classificazione C-RADS secondo le indicazioni del Working Group sulla Colonoscopia Virtuale [30].

Per quanto riguarda i reperti colici il referto può essere di tipo:

- C0) Studio non adeguato: lo studio è definito non adeguato se a causa di limitazioni tecniche (insufficiente preparazione intestinale o insufflazione) il radiologo non può escludere la presenza di una lesione clinicamente importante.
- C1) Colon normale o con lesioni benigne: questa categoria comprende esami in cui non sono state riscontrate anomalie del colon, ovvero, nessun polipo di dimensione ≥ 6 mm.
- C2) Colon con polipi a rischio intermedio: in questa categoria sono inclusi esami in cui sono stati osservati non più di uno o due polipi di taglia compresa tra 6-9 mm.
- C3-C4) Colon con polipi ad alto rischio e/o masse: Questa categoria include esami in cui sono state riscontrati almeno un polipo di dimensione ≥ 1 cm oppure lesioni multiple intermedie, o masse.

I soggetti con riscontro alla CTC di una massa colica o di un polipo ≥ 6 mm (da C2 a C4) saranno invitati ad eseguire la colonoscopia.

Reperti extracolici

Al termine della lettura dell'esame il radiologo effettuerà una rapida valutazione delle immagini 2D in posizione supina per la ricerca di eventuali reperti-extracolici. Saranno presi in considerazione e refertati solo aneurismi dell'aorta addominale e masse solide addominali.

Comunicazione degli esiti CTC

I soggetti che risultano negativi all'esame di primo livello vengono informati del risultato del test tramite una lettera personale. I soggetti che risultano positivi alla CTC vengono informati telefonicamente e ricevono adeguate informazioni riguardo agli esami di approfondimento diagnostico previsti nel programma. Nel caso di esami di CTC non adeguati il soggetto è invitato ad eseguire il FOBT.

4.3.2 Braccio FOBT (2)

Consenso informato

Il soggetto al momento della consegna della materiale per l'esecuzione del test, riceverà informazioni sugli aspetti tecnici del test, sui suoi vantaggi e sui suoi rischi, compresa l'eventualità di esecuzione di approfondimenti diagnostici in caso di esito positivo del test, in modo che possa esprimere il proprio consenso informato sull'apposito modulo.

L'esame e la comunicazione del suo esito saranno eseguite secondo le modalità previste dall'attuale programma di screening regionale.

4.3.3 Braccio colonscopia (3)

Consenso Informato

Il soggetto al momento della consegna della preparazione per l'esecuzione della CO, riceverà informazioni sugli aspetti tecnici del test, sui suoi rischi e sui suoi possibili risultati, compresa l'eventualità di una polipectomia, in modo che possa esprimere il proprio consenso informato sull'apposito modulo.

Preparazione

Il soggetto si sottopone ad una dieta priva di scorie per 3 giorni. Il pomeriggio precedente l'esame assume 2 litri di una soluzione di polietilenglicole (macrogol), seguiti da una cena liquida.

Esecuzione dell'esame

L'esame endoscopico è effettuato secondo i protocolli standard con ispezione del colon fino al ceco. Al paziente sarà offerta la possibilità di eseguire l'esame in sedazione profonda, e nel caso egli accetti, l'anestesista, presente in sala endoscopica, somministrerà i farmaci necessari. Gli esami endoscopici saranno effettuati presso il Servizio di Endoscopia di ISPO (Presidio di Villa delle Rose).

L'ampiezza dell'apertura di una pinza biottica standard verrà utilizzata per misurare le dimensioni di ciascun polipo. Dopo polipectomia e recupero del polipo esso verrà misurato prima di porlo nel fissativo per l'istologia e questa sarà la dimensione registrata. Solo in caso di polipectomia in più frammenti o di perdita del polipo si userà la misurazione effettuata prima. Le polipectomie saranno eseguite in modo standard. Eventuali biopsie sono eseguite se necessario. Il segmento raggiunto, la visibilità della mucosa, la posizione e le caratteristiche degli oggetti rilevati sono registrate nel CRF.

Ad un campione di questi pazienti, a distanza di un mese dall'esame, mediante contatto telefonico, sarà somministrato un questionario strutturato allo scopo di valutare l'eventuale discomfort indotto dall'esame e dalla preparazione.

4.4 Esame di secondo livello

Tutti i soggetti del braccio CTC e del braccio FOBT risultati positivi al test di primo livello saranno contattati telefonicamente ed invitati ad eseguire la colonscopia.

Anche in questo caso, gli esami endoscopici saranno effettuati presso il Servizio di Endoscopia di ISPO (Presidio di Villa delle Rose).

Al termine degli approfondimenti diagnostici sarà consegnato al soggetto un referto contenente le conclusioni diagnostiche e indicazioni circa eventuali terapie o controlli di follow-up. In caso

di rifiuto da parte del paziente all'effettuazione degli approfondimenti endoscopici, il Centro coordinatore dello studio provvederà a spedire per posta una lettera contenente il referto del test di primo livello effettuato (FOBT o CTC) con il consiglio di approfondimento diagnostico.

Ad un campione di soggetti del braccio CTC risultati positivi e che hanno effettuato anche una colonscopia di approfondimento a distanza di un mese dall'indagine diagnostica, mediante contatto telefonico sarà sottoposto un questionario particolarmente mirato a raccogliere giudizi comparativi dell'accettabilità da parte di questi pazienti della CTC e della CO.

4.5 Anatomia Patologica

I polipi sono istologicamente classificati in accordo con i criteri WHO [53]. Adenomi serrati sono classificati in accordo con Snover e collaboratori [54]. Il grado e l'estensione della displasia sono dettagliate per ogni adenoma serrato [55]. I risultati dell'esame patologico sono riportati sulla scheda CRF.

Gli esami istologici saranno effettuati presso l'Anatomia Patologica della AOUC, dove saranno conservati secondo protocolli standard.

5 Obiettivi secondari

5.1 Allestimento di una banca biologica

Con il presente studio ci si propone la creazione di una raccolta di tessuti e liquidi biologici umani, patologici e normali corredati di ogni informazione rilevante, cioè di una biobanca.

Lo studio si propone di effettuare la seguente raccolta di materiale biologico:

1. nel braccio CTC la raccolta di sangue a tutti i soggetti aderenti, la raccolta di materiale fecale nei soggetti che andranno in colonscopia per approfondimenti
2. nel braccio FOBT a tutti i soggetti che andranno in colonscopia prelievo di sangue e feci
3. nel braccio CO prelievo di feci e sangue a tutti i soggetti arruolati.

In particolare ci si propone di definire:

1. le caratteristiche delle infrastrutture necessarie alla conservazione dei materiali, sia per quanto riguarda gli aspetti tecnologici della criopreservazione che di quelli informatici per la gestione dei materiali e dei dati relativi
2. i protocolli necessari per rispettare la privacy dei soggetti donatori e verrà valutata la migliore formulazione del consenso informato, secondo procedure definite sulla base di considerazioni di biodiritto e bioetica, nel rispetto della normativa vigente e considerando anche le possibili novità giuridiche derivanti dalla applicazione in campo nazionale delle direttive emanate dalla Comunità Europea a riguardo
3. i protocolli per l'approvvigionamento dei biomateriali (tessuti asportati chirurgicamente e i liquidi biologici, quali sangue e feci etc):
4. i protocolli di conservazione dei biomateriali: i campioni saranno criopreservati, ed una porzione sarà conservata dopo trattamento con liquido fissativo
6. i protocolli per la raccolta dei dati patologici, clinici e anamnestici rilevanti, e i dati di follow-up nel tempo
7. i protocolli per la raccolta e conservazione delle informazioni biomolecolari
8. i protocolli per la governance della biobanca, per quanto attiene all'accesso, distribuzione dei materiali e alla gestione dei biomateriali

La raccolta e lo stoccaggio di campioni umani congelati raccolti dai soggetti aderenti allo studio e dai casi chirurgici verrà organizzata centralmente al fine di ottenere una campionatura uniforme. I campioni saranno conservati a -80° in speciali congelatori biologici dedicati. I campioni saranno raccolti e depositati negli appositi congelatori immediatamente dopo la raccolta per evitare la morte di alcune cellule e quindi la perdita di alcune caratteristiche.

Sarà pianificata una raccolta di campioni sufficiente a permettere varie tipologie di ricerche, alcune delle quali non ancora pianificate in quanto le metodologie di laboratorio sono in continua evoluzione. Sarà inoltre necessario mantenere una costante gestione dei dati relativi ai

campioni stoccati (in ogni freezer è possibile raccogliere migliaia di campioni) attraverso un software dedicato e correlare ogni campione alle informazioni cliniche relative.

5.2 Valutazione della accettabilità della CTC e della CO

Allo scopo di valutare l'accettabilità della CTC e della CO da parte dei soggetti reclutati e della preferenza tra le due metodiche nei soggetti del braccio CTC che eseguono la CO di approfondimento, saranno somministrati da parte di personale adeguatamente formato dei questionari strutturati.

Tali questionari saranno effettuati a distanza di un mese dall'indagine diagnostica, mediante un follow-up telefonico.

I questionari indagheranno:

- disturbi o discomfort indotti dalla preparazione e dall'esame
- impressioni dei pazienti sull'esame
- grado di interruzione delle attività quotidiane indotta dalla preparazione o dall'esame

6. Analisi statistica

6.1 Dimensioni dello studio e potenza

6.1.2 Confronto CTC vs CO con endpoint "adesione all'invito"

Si ipotizza di invitare 1.000 persone nel braccio CO stimando un'adesione all'invito di circa il 30%, mentre nel braccio CTC si ipotizza di invitare 5.000 persone. In questo modo, si potrà mettere in evidenza come statisticamente significativa una differenza superiore al 3.1% (test a due code) ed al 2.6% con un test ad una coda.

6.1.2 Confronto fra preparazione leggera (tipo 1) vs preparazione pesante (tipo 2) nella CTC

Si ipotizza di invitare 2.500 persone nel braccio con preparazione tipo 1 (stimando un'adesione all'invito di circa il 35%) e 2.500 nel braccio con preparazione tipo 2. In questo modo, si potrà mettere in evidenza una differenza superiore al 2.6% (test a due code) ed al 2.2% con un test ad una coda.

6.1.3 Stima del tasso di invio in colonscopia della CTC

Con una numerosità di 5.000 soggetti e una adesione del 35%, si potranno ottenere stime dell'invio in colonscopia ottica dei soggetti positivi (ipotizzando un tasso di positività vero = 15%) alla CTC con una incertezza di +/- 2.5%.

6.1.4 Confronto del Detection rate di adenomi avanzati di un round di CTC rispetto a tre round di FOBT

Si ipotizza di avere fra le 5.000 persone invitate alla CTC un'adesione del 35%. Si ipotizza inoltre che il tasso diagnostico di adenomi avanzati o carcinomi sia pari al 5%.

Si ipotizza inoltre che le 8.000 persone invitate ad effettuare un FOBT aderiscano all'invito in quota stimata del 50%. Se la detection rate (di adenomi avanzati e carcinomi) cumulativa su tre round risulterà inferiore al 4%, questo valore differirà in modo statisticamente significativo dalla detection rate di un singolo round di CTC.

6.1.5 Allestimento di una banca biologica: stima della disponibilità di campioni biologici

Si stimano di poter reclutare complessivamente 1.750 soggetti nel braccio CTC cui sarà richiesto un campione di siero.

Si stima inoltre di reclutare circa 610 persone di cui saranno disponibili campioni di siero e di feci ed in cui si stimano che saranno rilevati 17 carcinomi e 107 adenomi avanzati, mentre i soggetti negativi saranno circa 486.

Con questi presupposti, si potrà stimare la sensibilità (essendo quella vera del 50%) con una incertezza +/- 7% e la specificità (essendo quella vera del 90%) con una incertezza +/- 3%.

6.2 Metodi statistici

Tutte le analisi precedentemente descritte saranno eseguite sia "per protocol" (ogni soggetto sarà allocato nel suo braccio di randomizzazione, indipendentemente dall'esame effettivamente eseguito) sia "intention to know" (ogni soggetto sarà allocato nel gruppo dell'esame effettivamente eseguito).

Inoltre, successivamente, verranno confrontati i risultati (in termini di lesioni importanti diagnosticate) e le risorse consumate delle varie politiche di screening considerando tutti gli esami eseguiti dai vari bracci. Questa analisi riguarderà in particolare i gruppi CO e CTC in cui è possibile che qualche soggetto rifiuti il test proposto ma accetti successivamente il FOBT.

7 Valutazione ad interim ed eventuale stop point dello studio

Al termine del primo round di FOBT è prevista una valutazione ad interim dei dati di adesione e detection rate nei tre bracci. Se la detection rate per adenoma avanzato della CTC dovesse risultare inferiore a quella del FOBT lo studio sarà interrotto.

8 Recessione dallo studio

Un soggetto si può ritirare dalla sperimentazione in qualsiasi momento per sua libera scelta. Sulla scheda CRF verrà specificata la causa del ritiro dal programma.

9 Segnalazione di eventi avversi

Gli eventi avversi di tutte le procedure sono registrati nel CRF proprio di ogni paziente. All'investigatore sarà inoltre chiesto di specificare se in base alla sua opinione l'evento è da mettere in relazione con l'esame effettuato al quale è stato sottoposto. Situazioni cliniche preesistenti non dovranno essere registrate come eventi avversi. Infine, è responsabilità dello sperimentatore segnalare al comitato etico e al Ministero della Salute eventuali eventi avversi severi.

10. Bibliografia

1. AIRTUM Working Group Documento Airtum 2009 - I tumori in Italia i nuovi dati di incidenza e mortalità 2003-2005 *Epidemiologia & Prevenzione* 2009; 33(1-2) suppl.2:
2. AIRTUM Working Group I dati di incidenza e mortalità dei Registri tumori per il periodo 1998-2002
3. Registro Tumori della Toscana. I Tumori in Toscana disponibile all'indirizzo URL www.ispo.it ultimo accesso 25 giugno 2009
4. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1541-9.
5. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Sani C, Ciatto S. Screening for colorectal CRC by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 2000;7:35-7
6. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T and Shiratori Y A Comparison of the Immunochemical Fecal Occult Blood Test and Total Colonoscopy in the Asymptomatic Population *Gastroenterology* 2005;129:422-428
7. van Rossum LG, van Rijn AF, Lahelji RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology.* 2008 Jul;135(1):82-90
8. Zorzi M, Falcini F, Fedato C, Grazzini G, de' Bianchi PS, Senore C, Vettorazzi M, Visioli C, Zappa M. Screening for colorectal cancer in Italy: 2006 survey. *Epidemiol Prev.* 2008;32(2 Suppl 1):55-68.

9. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. A cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del Ministro della Salute (3/11/2004 e 18/10/2005), in applicazione della L. 138/2004 (art. 2 bis), Dipartimento Generale delle Prevenzione, Ministero della Salute, novembre 2006
10. Grazzini G, Visioli CB, Piccini P, Romeo D, Zappa M. Programmi di screening coloretale in Toscana. In "I programmi di screening della regione Toscana - Nono rapporto annuale. Risultati e attività di ricerca (dati 2007)" pag. 49-66, Prato, dicembre 2008.
11. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008; 134(5):1570-95
12. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JN American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):739-50
13. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, Waye JD, Bond J, Schapiro M, Stewart ET, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-1981
14. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, Ederle A, Fantin A, Ferrari A, Fracchia M, Ferrero F, Gasperoni S, Recchia S, Risio M, Rubeca T, Saracco G, Zappa M; SCORE3 Working Group-Italy. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2304-12
15. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, Knigge K, Lance MP, Burgart LJ, Hamilton SR, Allison JE, Lawson MJ, Devens ME, Harrington JJ, Hillman SL. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia *Ann Intern Med*. 2008 7;149(7):441-50
16. Maurya P, Meleady P, Dowling P, Clynes M. Proteomic approaches for serum biomarker discovery in cancer. *Anticancer Res*. 2007;27(3A):1247-55. Review
17. Baert A, Lefere P, Gryspeerdt S. *Virtual Colonoscopy: A Practical Guide*. Springer, 2005
18. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349:2191-2200
19. Johnson CD, Harmsen WS, Wilson LA, et al. Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003; 125(2):311-319
20. Rex DK, Vining D, Kopecky KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography. *Gastrointestinal Endosc* 1999;50:309-313
21. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142(8):635-650
22. Halligan S, Altman DG, Taylor S et al. CT Colonography in the Detection of Colorectal Polyps and Cancer: Systematic Review, Meta-Analysis, and Proposed Minimum Data Set for Study Level Reporting. *Radiology* 2005; 237:893-904
23. Regge D, Laudi C, Galatola G et al. Diagnostic Accuracy of Computed Tomographic Colonography for the Detection of Advanced Neoplasia in Individuals at Increased Risk of Colorectal Cancer. *JAMA* 2009; 301(23):2453-61
24. SIGGAR 1-UK; www.htacolonoigraphy.co.uk
25. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*. 2008; 359(12):1207-17
26. Vijan S et al, The Cost Effectiveness of CT Colonography in Screening for Colorectal Neoplasia *Am J Am J Gastroenterol* 2007; 102:380-390
27. Hassan C. et al, Colon cancer prevention in Italy: Cost-effectiveness analysis with CT colonography and endoscopy. *Dig Liv Deas* 2007, 39:242-250
28. Edwards JT et al, Colorectal Neoplasia Screening with CTC Colonography in average-risk asymptomatic subjects: Community based study *Radiology* 2004; 230:459-464

29. Pickhardt PJ et al, Screening for colorectal neoplasia with CT Colonography: Initial Experience from The 1st Year of Coverage by Third-Party Payers. *Radiology* 2006; 241:417-425
30. Zalis EM et al CT Colonography reporting and data system: A consensus Proposal. *Radiology*, 2005; 236:3-9
31. Kim DH et al, CT colonography versus colonoscopy for detection of advanced neoplasia *N Engl J Med* 2007; 357:1403-12
32. Pickhardt et al, Extracolonic Findings Identified in Asymptomatic Adults at Screening CT Colonography *AJR* 2006; 186:718-728
33. Sosna J et al, Colonic Perforation at CT colography: assessment of risks in a multicenter large cohort *Radiology* 2006; 239:457-463
34. Burling D et al, Potentially Serious Adverse Events at CT Colography in symptomatic patients: National Survey of the United Kingdom. *Radiology* 2006; 239:464-71
35. Lefere P. Bowel preparation and fecal tagging in 6 Esgar Workshop Nizza 2007
36. Yoshida et al, CAD techniques, challenge, and controversies in computed tomography colonography. *Abdominal Imaging* 2005; 30:26-41
37. Summers et al, Computed tomographic virtual colonoscopy computer aided polyp detection in a screening population. *Gastroenterology* 2005; 129 30:26-41
38. Kiss et al, Computer aided diagnosis for CT colonography via slope density functions. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*. 2003; 746-753
39. Nappi J et al Feature-guided analysis for reduction of false positives in CA of polyps for computed tomographic colonography. *Med. Phys.* 2003; 30(1):1592-1601
40. Kiss G et al, Computer-aided diagnosis in virtual colonography via combination of surface normal and sphere fitting methods. *Eur. Rad.* 2002; 12(1):77-81
41. Jerebko AK et al, Multiple neural network classification skim for detection of colonic polyps in CT colonography data sets. *Acad. Radiol.* 2003; 10(2) 154-160
42. Paik DS et al, Evaluation of computer aided detection in CT colonography: potential application to screening population. *Radiology* 2001; 221:332
43. Summers et al, Colonic Polyp: Complementary Role of Computer aided detection in CT colonography. *Radiology* 2002; 255:391-399
44. Taylor et al, Computer assisted reader software versus expert reviewers for polyp detection in CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:696-702
45. Halligan et al, Computed Tomographic Colonography: Assessment of Radiologist Performance with and without Computer Aided Detection. *Gastroenterology* 2006;131(6):1690-1699
46. Mani A et al, Computed Tomography Colonography: feasibility of computer-aided polyp detection in a first-reader paradigm. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:318-332
47. Mang TG et al Effect of Computed aided detection as a second reader in multislice CT Colonography: A Multi-Observer Study. *ECR Vienna* 2006
48. www.leadershipmedica.com/sommari/2005/numero03/medicina/tomasello/articolo/bibliografia.htm
49. www.tbs.ts.it/EDU/ScSIC/tesi/tesiCecchini.pdf
50. www.ricercatalliana.it/index.htm
51. Pickhardt PJ et al Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with Computed Tomographic Colonography: the impact of not reporting diminutive lesions. *Cancer* 2007 109:2213-2221
52. Otto S. Lin et al Risk Stratification for Colon Neoplasia: Screening Strategies Using Colonoscopy and Computerized Tomographic Colonography *Gastroenterology*. 2006 131:1011-1019
53. Jass J, Sobin LH *Histological typing of intestinal tumours*. II edition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1989
54. Snover DC et al, Serrated polyps of the large intestine. A morphological review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005 124:380-391
55. Risio M et al, Diagnosi anatomo-patologica negli screening del carcinoma colo-rettale: indicazioni. *Pathologica* 2006; 98:171-174

ALLEGATO TECNICO AL CONTRATTO TRA L'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE E L'ISTITUTO PER LO STUDIO E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA (ISPO)

Oggetto del contratto è la realizzazione del progetto di studio dal titolo:

"Studio randomizzato di confronto tra ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), colonografia TC (CTC) con CAD e colonscopia (CO) come test di screening primari nell'ambito del programma di diagnosi precoce del cancro del colon-retto. Validazione di un modello organizzativo per la colonografia TC basato sulla telediagnosi. Creazione di una banca di campioni biologici di soggetti sottoposti a CTC e/o colonscopia"

Si richiamano brevemente gli scopi del progetto.

Obiettivo primario

1. Confrontare l'adesione e la detection rate del FOBT, della CTC con CAD e della CO come test di primo livello nell'ambito del programma di screening per il cancro del colon-retto della ASF di Firenze

Obiettivi secondari:

1. Valutazione mediante questionari strutturati della preferenza tra CTC vs CO dei soggetti reclutati
2. Valutazione di eventuali eventi avversi
3. Allestimento di una banca biologica di feci e sangue
4. Valutazione di un modello organizzativo di telediagnosi

Disegno dello studio

Studio prospettico, monocentrico, randomizzato a tre bracci (FOBT vs CTC con CAD vs CO). Soggetti di età compresa fra i 55 e i 64 anni, di entrambi i sessi, residenti nella città di Firenze, saranno randomizzati in tre gruppi di numerosità diverse:

1. gruppo: *invito a CTC*: 5.000 soggetti
2. gruppo: *invito a FOBT* con intervallo biennale per 3 round: 8.000 soggetti
3. gruppo: *invito a CO*: 1000 soggetti

Lo studio prevede infine di effettuare la seguente raccolta e bancaggio di materiale biologico:

1. nel braccio CTC la raccolta di sangue a tutti i soggetti aderenti, la raccolta di materiale fecale nei soggetti che andranno in colonscopia per approfondimenti
2. nel braccio FOBT a tutti i soggetti che andranno in colonscopia prelievo di sangue e feci
1. nel braccio CO prelievo di feci e sangue a tutti i soggetti arruolati.

Per lo svolgimento del contratto con l'università degli Studi di Firenze, ISPO si farà carico delle seguenti funzioni, suddivise in fasi per maggiore chiarezza espositiva:

FASE PREPARATORIA

Ispo dovrà:

1. effettuare le opportune modifiche al software gestionale per consentire la gestione automatizzata degli inviti e l'inserimento dei dati delle CTC
2. procedere all'allestimento di un software gestionale per i campioni biologici
3. effettuare le opportune modifiche infrastrutturali e di software necessarie alla connessione di rete tra ISPO, Im3d ed il sistema RIS PACS di AOUC e ASF (escluse quelle relative al cablaggio e connessione di rete della stanza che ospita la work station che saranno a carico di Im3d)

4. preparare e validare i testi delle lettere di invito/sollecito destinate agli utenti ed il materiale informativo da allegare agli inviti
5. presentare il progetto ai Medici di Medicina Generale di Firenze, alle Autorità Sanitarie competenti ed alla popolazione (conferenza stampa)
6. verificare l'aggiornamento e adeguatezza dei dati anagrafici provenienti dal Comune di Firenze
7. individuare spazi, linee telefoniche, piattaforme computerizzate e altre infrastrutture necessarie al servizio di call center e counselling dedicato previsto dal progetto

FASE DI RECLUTAMENTO

Ispo dovrà:

1. effettuare la spedizione degli inviti dei tre bracci in studio secondo un calendario concordato
2. effettuare la spedizione dei solleciti ai non aderenti ad un primo invito
3. effettuare la spedizione degli inviti sequenziali per il FOBT ai non aderenti allo studio dopo sollecito

FASE DIAGNOSTICA

Ispo dovrà:

1. gestire le prenotazioni ambulatoriali delle CO di screening e di approfondimento
2. gestire le prenotazioni ambulatoriali delle CTC
3. gestire la consegna delle preparazioni per CO
4. effettuare il counselling per gli utenti/pazienti
5. effettuare i test nei soggetti reclutati nel braccio FOBT
6. effettuare le colonscopie nei soggetti positivi al FOBT
7. effettuare le colonscopie nei soggetti aderenti del braccio CO
8. effettuare le colonscopie di approfondimento nei soggetti positivi alla CTC.
9. effettuare la registrazione e stoccaggio dei campioni biologici

FASE VALUTATIVA

1. effettuare continuo controllo di qualità dei dati registrati
2. effettuare l'analisi statistica dei risultati
3. effettuare analisi dei costi e valutazioni di costo/beneficio



ISTITUTO PER LO STUDIO
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA



Firenze, 25/5/2012

Al Direttore Generale ISPO

Oggetto: Relazione progettuale per il progetto "Studio randomizzato di confronto tra ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), colonografia TC (CTC) con CAD e colonscopia (CO) come test di screening primari nell'ambito del programma di diagnosi precoce del cancro del colon-retto. Validazione di un modello organizzativo per la colonografia TC basato sulla telediagnosi. Creazione di una banca di campioni biologici di soggetti sottoposti a CTC e/o colonscopia. Progetto SAVE".

Come è noto, numerosi test sono stati proposti per essere utilizzati nell'ambito di un programma organizzato di diagnosi precoce del carcinoma coloretale, ma ad oggi evidenze incontrovertibili di efficacia in termini di riduzione di mortalità esistono solo per il sangue occulto fecale (FOBT), attualmente offerto alle popolazioni residenti nel territorio della ASL 10 di Firenze.

Lo studio proposto è una sperimentazione prospettica randomizzata i cui scopi principali sono quelli di valutare:

- o adesione all'invito in tre diverse politiche di screening: FOBT, colonscopia ottica (CO)
- o colonografia TC (CTC)
- o numero di adenomi avanzati individuati in un unico round di CTC rispetto a tre round con FOBT
- o numero di colonscopie ottiche indotte da un singolo round di CTC rispetto a 3 round di FOBT
- o risorse necessarie per 3 round di FOBT vs 1 round di CTC

Lo studio si propone altresì come scopi ancillari:

- o Valutazione mediante questionari strutturati della preferenza tra CTC vs CO nei soggetti del braccio CTC che eseguono la CO di approfondimento
- o Valutazione di eventuali eventi avversi
- o Allestimento di una banca biologica di feci e sangue per valutazione di biomarcatori molecolari di diagnosi e prognosi
- o Valutazione di un modello organizzativo basato sulla centralizzazione delle immagini trasmesse per via telematica ad un unico centro di lettura esperto computer assistito

Partecipano allo studio l'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) di Firenze, l'Azienda Sanitaria di Firenze e la Ditta im3D S.p.A. Medical Imaging Lab.

Il progetto SAVE è stato finanziato nell'ambito del Bando della Regione Toscana POR CReO Linea di Intervento 1.1c e non sono previsti costi aggiuntivi per l'Azienda Sanitaria di Firenze.

Il Programma POR CReO è tra i più importanti programmi europei con il quale la Regione Toscana sostiene i progetti di investimento delle imprese e degli enti pubblici.

Il programma è strutturato in cinque assi di intervento. Lo studio SAVE è stato finanziato nell'ambito delle risorse del primo asse destinate ai progetti che promuovono l'imprenditorialità, la ricerca industriale, lo sviluppo qualificato delle imprese e dell'economia, l'innovazione e il trasferimento tecnologico alle imprese. In particolare, la linea 1.1c si occupa del "Sostegno alla realizzazione di progetti di ricerca e sviluppo sperimentale in materia di salute".

Il finanziamento è stato erogato ad una Associazione Temporanea di Scopo (ATS) tra il Dipartimento di Fisiopatologia Clinica dell'Università degli Studi di Firenze e la im3D S.p.A. Medical Imaging Lab.

ISPO ha stipulato un contratto con l'Università degli studi di Firenze in cui si è assunto il compito di gestire le seguenti attività:

1. effettuare le opportune modifiche al software gestionale per consentire la gestione automatizzata degli inviti e l'inserimento dei dati delle CTC
2. procedere all'allestimento di un software gestionale per i campioni biologici
3. effettuare le opportune modifiche infrastrutturali e di software necessarie alla connessione di rete tra ISPO, Im3d ed il

sistema RIS PACS di AOUC e ASF (escluse quelle relative al cablaggio e connessione di rete della stanza che ospita la work station che saranno a carico di Im3d)

4. preparare e validare i testi delle lettere di invito/sollecito destinate agli utenti ed il materiale informativo da allegare agli inviti
5. presentare il progetto ai Medici di Medicina Generale di Firenze, alle Autorità Sanitarie competenti ed alla popolazione (conferenza stampa)
6. verificare l'aggiornamento e adeguatezza dei dati anagrafici provenienti dal Comune di Firenze
7. individuare spazi, linee telefoniche, piattaforme computerizzate e altre infrastrutture necessarie al servizio di call center e counselling dedicato previsto dal progetto

FASE DI RECLUTAMENTO

1. effettuare la spedizione degli inviti dei tre bracci in studio secondo un calendario concordato
2. effettuare la spedizione dei solleciti ai non aderenti ad un primo invito
3. effettuare la spedizione degli inviti sequenziali per il FOBT ai non aderenti allo studio dopo sollecito

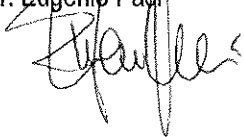
FASE DIAGNOSTICA

1. gestire le prenotazioni ambulatoriali delle CO di screening e di approfondimento
2. gestire le prenotazioni ambulatoriali delle CTC
3. gestire la consegna delle preparazioni per CO
4. effettuare il counselling per gli utenti/pazienti
5. effettuare i test nei soggetti reclutati nel braccio FOBT
6. effettuare le colonscopie nei soggetti positivi al FOBT
7. effettuare le colonscopie nei soggetti aderenti del braccio CO
8. effettuare le colonscopie di approfondimento nei soggetti positivi alla CTC.
9. effettuare la registrazione e stoccaggio dei campioni biologici

FASE VALUTATIVA

1. effettuare continuo controllo di qualità dei dati registrati
2. effettuare l'analisi statistica dei risultati
3. effettuare analisi dei costi e valutazioni di costo/beneficio

Il Referente Scientifico
Dr. Eugenio Paci



Il Responsabile del progetto
Dr.ssa Grazia Grazzini





ISTITUTO PER LO STUDIO
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA



**PIANO ECONOMICO-FINANZIARIO
PROGETTI FINALIZZATI**

Struttura organizzativa proponente: S.C. Prevenzione Secondaria Screening
Responsabile del progetto: Dr.ssa Grazia Grazzini
Titolo del progetto: Progetto "Studio randomizzato di confronto tra ricerca del sangue occulto fecale (FOBT), colono grafia TC (CTC) con CAD e colonscopia (CO) come test di screening primari nell'ambito del programma di diagnosi precoce del cancro del colon-retto. Validazione di un modello organizzativo per la colono grafia TC basato sulla tele diagnosi. Creazione di una banca campioni biologici sottoposti a CTC e/o colonscopia"
Ente finanziatore: Università degli Studi di Firenze
Importo finanziamento: € 325.000,00 IVA inclusa - importo da destinare € 265.571,00
Delibera numero:
Codice Autorizzazione: 80/12
Centro di Costo: 680
Data inizio progetto: data sottoscrizione convenzione
Data conclusione progetto: 31 luglio 2013
Modalità di pagamento: € 100.000,00 (IVA inclusa) dopo sei mesi la sottoscrizione della convenzione, € 96.250,00 (IVA inclusa) dopo sei mesi la sottoscrizione della convenzione, € 96.250,00 (IVA inclusa) dopo dodici mesi la sottoscrizione della convenzione, € 32.500,00 (IVA inclusa) alla scadenza della convenzione.

	2012/13	Totale	VOCE CORRISPONDENTE EROGATORE	DI SPESA ENTE
Beni di consumo:	13.000,00	13.000,00		
- cancelleria ed altri beni economici (es. stampati, mouse, ...)	3.000,00			
- farmaci	5.000,00			
- presidi (es. guanti, sonde, ...)				
- diagnostici (es. reagenti di laboratorio, test HPV, ...)	5.000,00			
- acquisto libri e riviste (anche su supporto informatico; riviste on line)				
- altro (specificare)				
Beni di tipo strumentale:	14.000,00	14.000,00		
- attrezzature sanitarie	12.000,00			
- attrezzature informatiche e altro non sanitario (es. computer, stampanti, ... importi > 516,00 euro; per importi < 516,00 euro riferirsi a beni di consumo)	2.000,00			
Beni immateriali:	36.775,00	36.775,00		
- software, opere di ingegno, brevetti	36.775,00			
Servizi:	23.000,00	23.000,00		
- Acquisto prestazioni sanitarie (es. prestazioni di laboratorio)				
- Acquisto prestazioni non sanitarie (es. servizio elabor. dati)				
- Spese per pubblicazioni	3.000,00			
- Spese per organizzazione convegni e congressi (es. cene, coffee break, ...)	5.000,00			
- Spese postali	15.000,00			
- Spese telefoniche				
Trasferimenti/ finanziamenti ad altri enti				
Personale	142.240,00	142.240,00		
- collaborazioni, consulenze ed incarichi professionali	121.000,00			
- personale dipendente	21.240,00			
Rimborsi	10.000,00	10.000,00		
- missioni/rimborsi spese collaborazioni, consulenze ed incarichi professionali				
- missioni/rimborsi spese dipendenti, tempo determinato				
- missioni/rimborso spese tempo indeterminato (incluso PI)				
Altro (specificare)				
Spese generali di gestione (overheads)	26.571,00	26.571,00		
Totale	265.571,00	265.571,00		

Firma Responsabile del progetto

data: 13/7/12

Firma Resp. Struttura Org.

BENI DI CONSUMO

- La voce farmaci riguarda l'acquisto dei prodotti per la preparazione intestinale per colonscopia
- La voce diagnostici riguarda il materiale di consumo del laboratorio per il bancaggio
- Si noti che a questa cifra si aggiungono 22.000 € di materiale di consumo che saranno acquistati direttamente dall'Università di Firenze, così come è scritto nel contratto

Beni di consumo:		
- cancelleria ed altri beni economici (es. stampati, mouse, ...)		3.000,00
- farmaci		5.000,00
- presidi (es. quanti, sonde,...)		
- diagnostici (es.reagenti di laboratorio, test HPV, ...)		5.000,00

BENI DI TIPO STRUMENTALE

- La voce attrezzature sanitarie si riferisce all'acquisto di un congelatore per il laboratorio ISPO per il bancaggio e 2.000 euro per l'acquisto di attrezzature informatiche

Beni di tipo strumentale:		
- attrezzature sanitarie	12.000,00	12.000,00
- attrezzature informatiche e altro non sanitario (es. computer, stampanti,... importi > 516,00 euro; per importi < 516,00 euro riferirsi a beni di consumo)	2.000,00	2.000,00

BENI DI TIPO IMMATERIALE

Beni immateriali:		
- software, opere di ingegno, brevetti	36.775,00	36.775,00

Si finalizzano 36,775 euro per il nuovo software di Istituto.

SERVIZI

Servizi:			
- Acquisto prestazioni sanitarie (es. prestazioni di laboratorio)			
- Spese per pubblicazioni		3.000,00	3.000,00
- Spese per organizzazione convegni e congressi (es. cene, coffee break, ...)		5.000,00	5.000,00
- Spese postali		15.000,00	15.000,00
- Spese telefoniche			

15.000 € sono destinati alle spese per la spedizione degli inviti e dei solleciti.

3.000 sono destinati alla pubblicazione su riviste open access, che sono a pagamento, in particolare il protocollo dello studio

5.000 nello scenario sono destinati a convegni scientifici di presentazione dei risultati

PERSONALE

Personale			
- collaborazioni, consulenze ed incarichi professionali		121.000,00	121.000,00
- personale dipendente		21.240	21.240

La voce relativa alle collaborazioni esterne è così distribuita:

Tipo di rapporto	N. Unità	Profili Professionale	Funzioni	importo	Periodo
collaborazioni a progetto - selezione da espletare	1	Assistente sanitario	call center/gestione logistica-organizzativa/data entry/counseling	31.000,00	15 mesi
collaborazioni a progetto - selezione da espletare	1	Biologo	bancaggio	36.300,00	15 mesi
Da definire	2	esperti board scientifico	valutazione dei risultati e qualità del progetto	4.000,00	tutto il progetto
collaborazioni a progetto - selezione da espletare	1	Statistico	Rielaborazione dei risultati del progetto	39.700,00	15 mesi
Da definire	1	Esperto in valutazione costi	Analisi dei costi/farmaceutica	10.000,00	tutto il progetto

Escludendo eventuali compensi ai componenti del Board Scientifico, il ricorso a collaborazioni esterne è subordinato alla valutazione, da parte dei gestori di competenza, di effettiva indisponibilità all'utilizzo di risorse umane già disponibili in Istituto.

L'importo relativo al personale dipendente potrà coprire i costi sostenuti da ISPO per l'utilizzo del personale dipendente in regime di orario ordinario. Nel caso si valuti, da parte dei gestori delle risorse professionali coinvolte, l'impossibilità di realizzare gli obiettivi dello studio in tal modo, l'importo o parte di esso potrà finanziare l'eventuale ricorso ad attività aggiuntiva, per la quale, ai sensi dei regolamenti vigenti, sarà predisposto apposito progetto.

numero partecipanti	Attività da svolgere	ore previste	tariffa oraria lorda	Totale
almeno 5 infermieri e 1 dirigente medico anestesista	effettuazione narcosi Assistenza all'endoscopia, all'anestesia e risveglio del paziente. Disinfezione strumenti e pulizia sala	120 ore anestesista + 390 ore personale del comparto	60 € per medico (7.200 euro) 36 € per personale comparto (14.040 euro)	21.240,00

RIMBORSI

Rimborsi		10.000	10.000
- missioni/rimborsi spese collaborazioni, consulenze ed incarichi professionali			
- missioni/rimborsi spese dipendenti, tempo determinato			
- missioni/rimborso spese tempo indeterminato (incluso PI)			

La voce Rimborsi si riferisce alle spese delle trasferte per il personale ISPO coinvolto nel progetto e per eventuali rimborsi al Board Scientifico, costituito ad oggi dal Dr. Regge di Torino, la Dr.ssa Corrales della Im3d e il Professor Milani dell'Università di Firenze. Si presume che solo il Dr. Regge usufruirà di tali rimborsi.