



ALLEGATO A

Bando 2020-2021 - Programma 5 per mille anno 2018-19 PROGETTI DI RICERCA DI RETE (PRR)

Associazioni provinciali LILT operative, afferenti alla Rete:

LILT Biella Sede: Via Ivrea, 22, 13900 Biella Tel. 01583521111 email: info@liltbiella.it
Presidente: Dr. MAURO VALENTINI nato il 9/04/1946 a GENOVA
Residente in Via Corona, 11 13900 BIELLA tel. 3487488301; email: mauro_valentini@alice.it

Referente Scientifico: Dr. GIUSEPPE FRANCO GIRELLI nato il 02 febbraio 1964 a Alajuela (Costa Rica).
Residente in Via S.Clemente, 3 - 13897 Occhieppo Inferiore (BI) tel. 3404625592
email: girelli2@virgilio.it

LILT Siena Sede: Viale Europa, 15 - 53100 SIENA tel. 0577247259; email: info@liltsiena.it
Presidente: Dott.ssa GAIA TANCREDI nata a Siena il 19/06/1965
Residente in Via Cesarini, 2 53100 SIENA tel. 335450507; email: gaia_tancredi@gmail.com
Referente scientifico: Dr. CARMINE MELLONE nato il 7/02/1952 a Sinalunga (SI)
Residente in Via dei Pini, 76 Fraz. S. Albino 53045 Montepulciano (SI) tel.3356916418;
email: c.mellone52@gmail.com

LILT Siracusa Sede: Viale Santa Panagia, 141 - 96100 SIRACUSA tel.0931461769 - 3938454678; email: legatumorisr@gmail.com
Presidente: Dr. MARIO LAZZARO nato il 1/02/1964
Residente in Viale Scala Greca, 406 - 96011 SIRACUSA tel. 328 9835816;
email: mariolazzaro@alice.it - presidenza.lilt.sr@gmail.com
Referente scientifico: Dr. COSIMO DELL'ARTE nato il 21/04/1967
Residente in Via Sandro Pertini, 33 - 96012 Avola (SR) tel.0931565493 - 3286655851;
email: cosimodellarte@libero.it

Strutture/ambulatori/laboratori del SSN afferenti al PRR eventualmente coinvolte

LILT Biella: convenzione con ASL Biella S.C. Anatomia Patologica Ospedale degli Infermi Via dei Ponderanesi, 2- 13875 Ponderano (BI)(Allegato 2)
LILT Siena: Certificazione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese Strada delle Scotte, 14 - 53100 Siena per l'effettuazione di prestazioni di Anatomia Patologica (allegato 3)
LILT Siracusa : contratto con OncoPath s.r.l. gestore delle attività ospedaliere della ASL di Siracusa, convenzionato con la Regione - Via Archimede, 160 - 95014 Florida (SR) (Allegato 4)

Chi presenta il PRR**Esperto Coordinatore e responsabile di tutte le attività del PRR:
(Principal investigator responsabile del PRR)**

Dr. Giuseppe Clerico nato a Bollengo TO il 20/06/1959 Residente in Bollengo TO, Via Biella, 27
tel. +39 347 1335744

Specialista in Chirurgia Generale. Oltre all'attività chirurgica esegue anche quella endoscopica.
Per più di trent'anni si è occupato quasi esclusivamente di chirurgia colo-rettale e proctologica
presso l'Ospedale di Ivrea, presso la Clinica S. Rita di Vercelli e attualmente presso l'Istituto
Clinico Humanitas.

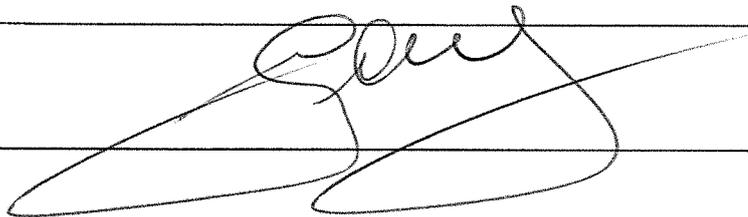
E' membro fondatore del "Colorectal Eporediensis Center" diretto dal Prof. R.J. Nicholls.

Ha eseguito oltre 4.000 interventi di chirurgia colo-rettale e proctologica, 2.000 interventi di
chirurgia laparoscopica e mininvasiva e ha svolto un'intensa attività di ricerca. Curriculum vitae
con elenco pubblicazioni (Allegato 5).

E' affiliato all'Associazione Provinciale LILT di Biella dal 2020. (Allegato 6).

Firma e data

21/01/2021

**GRANT PROPOSAL:****Titolo del progetto e descrizione:****LA PANCOLONSCOPIA NELLA PREVENZIONE DEL CANCRO COLO-RETTALE****Razionale**

L'obiettivo primario di questo progetto è quello di modificare la cultura della prevenzione del carcinoma del colon-retto mediante una informazione e un'educazione sanitaria capillare verso la popolazione generale sull'importanza di eseguire una pancolonscopia cominciando dai 50 anni.

Questo perchè le varieguate proposte che sono poste in essere nelle varie regioni per la diagnosi precoce del cancro coloretale (CRC) non hanno avuto un gran successo di adesioni per la ricerca del sangue occulto (FOBT), e a maggior ragione verso la proposta di una pancolonscopia in caso di positività.

E' senz'altro fondamentale il coinvolgimento dei Presidi Sanitari Territoriali, dei Medici di Medicina Generale e di tutte le Professioni Sanitarie (Infermieri, Farmacisti, ecc.) al fine di promuovere la partecipazione della popolazione ultracinquantenne all'indagine colonscopica. Offrendo l'accesso spontaneo, l'informazione e la

promozione nei confronti della popolazione danno una risposta immediata con incremento della domanda.

L'accesso all'esame colonscopico presso Spazio LILT di Biella è libero a richiesta del soggetto. Nell'anno 2019 sono state eseguite 236 colonscopie in pazienti con un'età compresa tra i 28 e 90 anni. Sono state riscontrate 76 lesioni precancerose e carcinomatose. Ad un'analisi dei dati il 47% delle lesioni erano presenti nella fascia d'età tra i 50 ed i 59 anni ed il 42% delle lesioni nei pazienti con oltre 70 anni. Nei pazienti con età compresa tra i 50-69 anni le lesioni erano il 25% nel retto sigma e il 75% nel tratto a monte. Nei pazienti con età ≥ 70 anni il 15% delle lesioni erano nel retto-sigma e il 84% nel tratto a monte. In totale sono stati asportati 218 polipi sui quali sono stati diagnosticati 4 adenocarcinomi, 135 lesioni non carcinomatose di cui 12 con displasia alta, 11 con displasia media. Per le lesioni con displasia alta si è previsto un richiamo entro 1-2 anni per l'elevata probabilità di degenerazione in lesione carcinomatosa, per quelle con displasia media il richiamo si è previsto entro 3-5 anni per la più lenta progressione. Abbiamo trovato il 31% di polipi nel colon. Di questi pazienti il 23,84% avevano un'età compresa fra i 50 e i 58 anni per cui sarebbero sfuggiti allo screening.

Presso l'ASL BI, nel corso del 2019, il Gruppo Interdisciplinare Cure (GIG) che si occupa delle neoplasie del colon retto, ha preso in carico 186 pazienti affetti da carcinoma dell'intestino crasso, di cui 42 in età di screening, 25 con età inferiore ai 59 anni e 119 con età superiore ai 69 anni. Considerando i 67 pazienti con età inferiore o uguale ai 69 anni, ben il 37% hanno un'età inferiore ai 59 anni e il 64% del totale presentano un'età superiore ai 69 anni all'esordio di malattia e tra questi nel 48% la neoplasia si manifesta nel colon.

Questo progetto vuol essere un test per verificare su più larga scala l'esperienza di Spazio LILT, **arrivando ad eseguire globalmente 1000 colonscopie/anno raggiungendo così la quota globale di 2000 esami nei due anni.** Se, come ci attendiamo, ci sarà conferma, si promuoverà l'ampliamento progressivo della rete di Associazioni Provinciali LILT, il che comporterà una significativa riduzione delle liste d'attesa a dimostrazione dell'importanza del Terzo Settore. Oltre a ciò verrà ulteriormente confermato come la colonscopia ad accesso libero consenta una sorta di prevenzione primaria oltre a quella secondaria.

Il trattamento del tumore colo-rettale ha un costo individuale ingente indipendentemente dalla mortalità. Anche nei casi di guarigione e/o di lungo-sopravvivenza sono da considerare gli effetti collaterali delle terapie, la durata del follow-up, l'impatto psicologico¹, l'astensione dall'attività lavorativa, la modifica delle relazioni familiari e sociali. A questi si aggiungono quelli economici della collettività ossia i costi sanitari dei trattamenti chirurgici, chemioterapici e radioterapici² e quelli sociali quali il prolungamento dell'astensione del lavoro o l'impossibilità di riprendere il lavoro abituale (solo il 40% riprende l'attività precedente). Tutto questo influisce sulla sostenibilità del SSN, il che obbliga a rivedere gli schemi di governance imponendo una riallocazione delle risorse, che a parità o persino di miglioramento dell'efficacia, producano addirittura un risparmio.

Introduzione.

Oggi la sanità italiana ha un problema cronico di sostenibilità, da cui è indispensabile uscire, altrimenti si ritornerà a quando le cure erano disponibili solo per le persone abbienti.

L'Italia è ai primi posti per l'invecchiamento della popolazione con conseguente incremento delle malattie cronico-degenerative, fra cui il cancro, per cui il SSN nei prossimi anni non sarà più in grado di rispondere ai bisogni di salute.

Per mantenere a lungo lo stato di salute è indispensabile la prevenzione che, nei suoi tre aspetti, primaria, secondaria e terziaria, da cento anni ormai è il cavallo di battaglia della LILT. Ma anziché privilegiare la prevenzione si è favorita la cura. La guaribilità del cancro è passata dal 33% negli anni settanta all'attuale 63% nelle donne e al 54% negli uomini. Anche il malato oncologico che non guarisce, sopravvive molto più a lungo dal momento della diagnosi e della terapia.

L'impegno economico e gli investimenti sono stati prevalentemente orientati verso la cura, ossia quando

c'era già il problema, si è speso poco invece affinché la malattia non insorgesse.

Per provare a raggiungere la sostenibilità del sistema bisogna passare da una politica a breve termine ad una a medio-lungo termine.

In un momento di difficoltà economica non è facile fare investimenti nella prevenzione che dà risultati nel medio-lungo termine. Ma se non si prende atto delle dinamiche demografiche e sociali saremo destinati all'insuccesso.

Se con la prevenzione primaria si riduce l'incidenza del cancro, con la diagnosi precoce si aumenta la guaribilità, con la riabilitazione si riducono le sequele i costi sanitari si ridurranno di molto.

Questo progetto che andiamo a presentare, proponendo la colonscopia a tutta la popolazione dai 50 in avanti, senza la discriminante della positività della ricerca del sangue occulto, va nella direzione della prevenzione primaria da un lato e secondaria dall'altro.

In questo modo riducendo l'incidenza del cancro colo-rettale oltre al vantaggio per l'individuo, che è la cosa più importante, si eviteranno i costi delle terapie chirurgica, chemioterapica e radioterapica, della riabilitazione, del follow-up a vantaggio della sostenibilità.

Definizione della Rete ed organizzazione logistica

L'Associazione Provinciale di Biella della LILT, che ha realizzato una struttura di 2.700 metri quadri, voluta dalla Sede Centrale come Centro Oncologico Multifunzionale del Nord Italia denominato Spazio LILT ha pensato di realizzare una Rete costituita inizialmente da tre Associazioni Provinciali.

Per tenere conto delle diversità fra le varie realtà locali si è deciso di coinvolgere altre due Associazioni Provinciali, una del Centro e una del Sud, che avessero recentemente realizzato nuove sedi poliambulatoriali e che avessero esperienza in diagnostica colonscopica.

L'esperienza piemontese prevede una rettosigmoidoscopia a 58 aa. e un FOBT ogni 2 aa. tra i 59 e i 69 aa. La percentuale di adesione si aggira attorno al 30%, ma l'incidenza del cancro nel tratto inesplorato è pari a circa il 33%.

L'esperienza toscana prevede nella fascia d'età fra i 50 e i 70 aa. la ricerca del sangue occulto ogni due anni, se positivo colonscopia. La percentuale di adesione è stata pari al 48,7%.

L'esperienza siciliana prevede nella fascia d'età fra i 50 e i 69 aa. la ricerca del sangue occulto e in caso di positività l'esecuzione di una colonscopia. La percentuale di adesione al FOBT è stata del 25%, quella di adesione alla colonscopia è minimale per l'inefficienza del sistema.

L'esperienza americana prevede a partire dai 50 aa. una colonscopia ogni 10 aa. se negativa; se positiva per meno di due polipi o meno di 1 cm da ripetere dopo 5-10 aa.; se alto rischio per polipi multipli o di dimensioni maggiori di 1 cm da ripetere dopo 3 aa.

Tutte le colonscopie sono state e saranno eseguite nei poliambulatori delle tre Associazioni Provinciali di Biella, Siena e Siracusa; gli esami istologici sono stati e saranno eseguiti esternamente.

Materiali e metodi

Il progetto prevede l'arruolamento di 1000 soggetti/anno suddivisi su tre sedi LILT, La capacità diagnostica attuale della sede di Biella è di circa 300 esami/anno, quella di Siena e Siracusa di circa 350 esami/anno. La sensibilizzazione degli utenti sull'importanza di eseguire l'esame si esplica tramite il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale e una campagna di sensibilizzazione sull'importanza della prevenzione del CCR.

I prerequisiti per accedere all'esame coloscopico ed evitare un accesso incontrollato sono:

1. Coloscopia sulla popolazione generale di età > ai 50 anni ad accesso libero
2. Coloscopia in popolazione ad alto rischio per sviluppare un carcinoma del colon retto. (es. familiarità per CRC, poliposi familiare etc...) in popolazione giovanile <50 anni, magari richiamando anche i parenti
3. Coloscopia in pazienti con sangue occulto o sanguinamento evidente. L'esame in questo caso è indipendente dall'età.

La prenotazione avviene per via telefonica in cui si procede a fissare il giorno dell'esame, si danno informazioni sulla necessità di un accompagnatore, sulla preparazione da eseguire, sull'eventualità di prelievi biotipici o polipectomie. La consegna della preparazione all'esame e del consenso informato avviene per via mail o di persona.

Dall'inizio della pandemia all'arrivo del paziente si procede al controllo del rispetto del protocollo Covid (mascherina corretta, misurazione temperatura, igienizzazione mani, firma dell'autodichiarazione Covid). Prima dell'ingresso del paziente successivo l'equipe procede con la disinfezione e la sanificazione degli ambienti.

Il mattino dell'esame dopo l'accoglienza con verifica della documentazione richiesta, il paziente viene accompagnato in sala di attesa e successivamente in ambulatorio per il colloquio col medico endoscopista per l'anamnesi, per il controllo del consenso informato e per l'informazione sulla possibilità che vengano eseguite biopsie o polipectomie e su eventuali complicanze durante e dopo l'esame. Una volta sistemato sul lettino endoscopico, si procede al posizionamento di un accesso venoso e alla rilevazione della frequenza cardiaca e della saturazione dell'ossigeno.

L'indagine endoscopica sarà eseguita in sedazione cosciente ed eventuale presenza dell'anestesista utilizzando una dose titrata secondo la necessità giudicata dal Medico in base alle condizioni cliniche del soggetto, comprendente un analgesico maggiore, nonché una benzodiazepina e un antispastico. Vengono puntualmente registrati sul referto alcuni parametri:

- raggiungimento del cieco
- fotografia di documentazione del cieco,
- tempo di retrazione
- indicazioni all'esame
- dosaggio dei farmaci somministrati
- la qualità della preparazione secondo il Boston Bowel preparation scale
- eventuali complicanze immediate

Al termine dell'esame si tiene in osservazione in ambulatorio attiguo il paziente fino a quando il medico e l'infermiera ne valutano la completa stabilità clinica per la dimissione, prima della quale il medico consegna il referto endoscopico.

Nel caso di prelievo biotipico o di polipectomia si procede all'invio dei campioni prelevati nella giornata all'ambulatorio di Anatomia Patologica convenzionato.

Si avvisa il paziente che verrà contattato per il ritiro del referto istologico che sarà pronto circa dopo due settimane.

Ogni 12 mesi viene calcolato con il programma elettronico in dotazione

adenoma detection rate
adenoma per colonscopia
numero di adenomi sessili serrati

numero di adenomi avanzati
numero di cancri

In seguito alla definizione istologica delle lesioni precancerose rimosse durante l'esame endoscopico viene sempre suggerita la sorveglianza endoscopica secondo le linee guida dell'U.S. Multisociety task force on colorectal cancer, ovvero verrà suggerito un approccio chirurgico, qualora l'invasività istologica risulti tale da suggerire una asportazione più radicale, comprendente anche i linfonodi.

I dati dello studio verranno caricati su file excel ed inviati presso il centro LILT di Biella (Centro di riferimento dello Studio) per la successiva elaborazione al fine della pubblicazione.

Descrizione dettagliata del progetto

(Finalità, attività previste, potenziali ricadute sul SSN)

Il carcinoma del colon-retto è uno dei maggiori big killer tumorali e colpisce entrambi i sessi in percentuali pressoché simili. Si tratta di una neoplasia in costante aumento. Negli uomini rappresenta il 15 % di tutti i tumori, al secondo posto dopo il carcinoma prostatico e nelle donne il 13% di tutti i tumori preceduto solo dal cancro alla mammella. Nel 2015 il carcinoma del colon retto ha provocato 18.935 decessi (ISTAT), in maggioranza maschi (53% dei deceduti). La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari al 66% per il colon e al 62% per il retto, senza differenze tra uomini e donne. Un'accurata analisi sulla distribuzione delle lesioni tumorali nel grosso intestino, condotta negli Stati Uniti, tra il 1974 e il 2013 dimostra che nell'età compresa tra i 55-59 aa. il tasso di incidenza dei tumori del colon è di 37 ogni 100.000 persone e per i tumori del retto di 27 ogni 100.000. L'uso della colonscopia nello screening di questo tipo di tumore ha dimostrato un significativo impatto sulla mortalità. Lo studio NPL (National Polyp Study) ha valutato gli effetti della colonscopia con contemporanea polipectomia. La mortalità su 2602 pazienti a cui è stato rimosso un adenoma è stata confrontata con l'incidenza di mortalità per cancro del colon-retto basata sul SEER database (Surveillance, Epidemiology and End Results Program). Con un follow up mediano di 15,8 anni, si sono verificati 12 morti attribuiti a cancro del colon-retto nel gruppo del National Polyp Study, che confrontato con una mortalità attesa di 25,4 nella popolazione generale, suggerisce un decremento della mortalità del 53%³.

Il Piemonte presenta un'incidenza del carcinoma del colon-retto di 92 casi ogni 100.000 e l'incidenza per entrambi i sessi è del 13% , simile all'incidenza nazionale. La mortalità è pari all'11% di tutti i morti per cancro, mentre la mortalità specifica per cancro del colon retto sfiora il 40%.

Dalla letteratura scientifica, sappiamo che la sensibilità nell'individuare un carcinoma del colon-retto mediante colonscopia è del 95%⁴, mentre la sensibilità della sigmoidoscopia varia dal 58% al 75%. La capacità di individuare un adenoma avanzato mediante colonscopia oscilla tra il 89-98% se di dimensioni \geq a 10 mm e 75% 93% se \geq 6 mm⁵, per contro la sigmoidoscopia presenta valori che vanno dal 72% all'86%. Sebbene non vi siano trial randomizzati che dimostrino la riduzione della mortalità utilizzando la colonscopia, numerosi dati provenienti da studi caso controllo e di coorte dimostrano un impatto significativo nel ridurre la mortalità da carcinoma colo-rettale dato dalla colonscopia e dalla polipectomia^{6,7,8}

L'obiettivo più importante che ci siamo posti è quello di modificare la cultura della prevenzione mediante un'informazione e un'educazione sanitaria capillare con il coinvolgimento dei Presidi Sanitari Territoriali, dei Medici di Medicina Generale, di tutte le Professioni Sanitarie (Infermieri, Farmacisti, ecc.).

Tutto questo influisce sulla sostenibilità del SSN, il che obbliga a rivedere gli schemi di governance che impongano una riallocazione delle risorse che a parità o persino di miglioramento dell'efficacia producano addirittura un risparmio.

Con questo progetto è nostro intendimento dimostrare che la proposta di una pancoloscopia è l'unica metodica valida per una prevenzione secondaria (c.d. diagnosi precoce) effettiva, a cui si aggiunge, fattore certo non secondario, una certa prevenzione primaria essendo rivolta alla popolazione generale e non esclusivamente a quella sintomatica positiva alla ricerca del sangue occulto.

A proposito della carenza delle risorse umane, in particolare l'insufficiente numero di endoscopisti che siano in grado di raggiungere il cieco, pur lasciando la più ampia scelta sulla presenza e/o l'intervento attivo dell'anestesista, questo studio pilota offre la possibilità di formare endoscopisti specializzandi in grado di condurre l'esame fino al cieco e con una sedazione cosciente.

L'esecuzione dell'esame in anestesia certamente migliora la compliance da parte del paziente e può facilitare l'opera e le manovre dell'endoscopista, ma la sedazione cosciente ci consente di capire se il dolore percepito dal paziente come non più sopportabile è dovuto a sindromi aderenziali e/o a diverticolosi evitando forzature che potrebbero comportare perforazioni.

Visto quanto riportato in letteratura e per dare più forza e credibilità a questa proposta, che parte dall'esperienza di LILT Biella, come già accennato precedentemente sono necessari ulteriori step.

Il primo e più evidente è appunto quello di avere numeri più ampi al fine di aumentare l'attendibilità dal punto di vista statistico.

Il secondo step, se questo studio come è prevedibile confermerà i risultati attesi, sarà quello di stimolare la partecipazione di altre Associazioni Provinciali LILT all'ampliamento della Rete per far sì che la LILT confermi ancor più l'importanza della prevenzione nella lotta contro i tumori.

Il terzo step è quello di dimostrare e rivalutare l'importanza della cultura della prevenzione che deve venir prima della cultura prevalente della ricerca per la cura.

Il quarto step sarà quello di informare con prove inoppugnabili e di attirare l'attenzione dei decisori politici sugli effetti positivi della prevenzione che, oltre a fare l'interesse del benessere e del mantenimento dello stato di salute della popolazione, con la riduzione dei costi per le cure porta beneficio alle finanze dello Stato.

Il quinto è quello che con la coloscopia proposta dai 50 aa in su sulla popolazione generale, con l'asportazione di polipi ancora non degenerati, si contribuisce alla prevenzione primaria riducendo anche l'incidenza del cancro colo-rettale oltre che incrementare la guaribilità che si ottiene con la diagnosi precoce.

In ultimo, ma non meno importante, un effetto collaterale una volta tanto positivo, la riduzione delle liste d'attesa per le coloscopie, dimostrando l'importanza del ruolo del Terzo Settore nella Sanità e nel Sociale.

Bibliografia

1. Montroni I., Siri R., Spinelli A. et al. Affiliate Clerico G. GOSAFE - Geriatric Oncology Surgical Assessment and Functional Recovery after Surgery: early analysis on 977 patients. J Geriatr Oncol. 2020 Mar;11(2):244-255J Surg Oncol. 1994 Feb;20(1):43-6.
2. Joye I, Haustermans K. Early and late toxicity of radiotherapy for rectal cancer. Recent Results Cancer Res. 2014;203:189-201
3. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med. 2012 Feb 23;366(8):687-96.
4. Heng L, Eng C, Nieman LZ et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. Am J Clin Oncol 2011 Dec;34(6):573-80.
5. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R et al. Annual Report to the Nation on the status of

cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer*. 2012 May 1;118(9):2338-66.

6. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen et al. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):709-17.
7. Jacob BJ., Moineddin R, Sutradhar R et al. Effect of colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: an instrumental variable analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012 Aug;76(2):355-64.
8. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, et al. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul;7(7):770-5; quiz 711. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.030. Epub 2009 Jan 11.



Data di inizio progetto: 01 /07 / 2021	Data di fine progetto: 30 / 06 / 2023
Fondi 5 per mille richiesti per il progetto: € 300.000	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): € 500.000

Elenco nominativi, contatto telefonico ed e-mail di tutti i responsabili scientifici delle Associazioni provinciali coinvolte nel progetto di rete e dei rappresentanti legali degli stessi (è previsto un singolo responsabile scientifico di progetto per ogni Associazione LILT. Il Responsabile scientifico di ogni Associazione Provinciale dovrà interfacciarsi con l'esperto coordinatore del PRR per la trasmissione e analisi dei dati. L'esperto coordinatore del PRR assume la piena responsabilità del PRR e riferisce direttamente al CSN della LILT

1) Referente Scientifico Dott. GIUSEPPE FRANCO GIRELLI
Associazione Provinciale LILT BIELLA email: info@liltbiella.it
recapito Via Ivrea,22 - 13900 BIELLA
legale rappresentante Dr.MAURO VALENTINI

2) Referente scientifico Dott. CARMINE MELLONE
Associazione Provinciale LILT SIENA email: info@liltsiena.it
recapito Viale Europa,15 - 53100 SIENA
legale rappresentante Dr.ssa GAIA TANCREDI

3) Referente scientifico Dott. COSIMO DELL'ARTE
Associazione Provinciale LILT SIRACUSA email: legatumorisr@gmail.com
recapito: Viale Santa Panagia,141 - 96100 SIRACUSA
legale rappresentante Dr. MARIO LAZZARO

21/01/2021

Il Responsabile Coordinatore del progetto

Dr. GIUSEPPE CLERICO

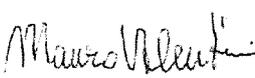


Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

Presidente della Sezione Provinciale

Dr. MAURO VALENTINI



Allegato 1

**Piano di lavoro progettuale
Bando di ricerca sanitaria 2020-21
“programma 5 per mille anno 2018-19”**

DOCUMENTO SINTETICO

Al CSN Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori

Via Alessandro Torlonia, 15
00161 – Roma

Piano di lavoro progettuale per PRR (progetto ricerca di rete)

Il sottoscritto Dr. GIUSEPPE CLERICO,

in qualità di Coordinatore Responsabile del Progetto di Rete, afferente alla Associazione Provinciale LILT BIELLA Che funge da Centro Coordinatore del PRR (*Via Ivrea 22 13900 Biella, 90033250029*),

intende richiedere alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sede Centrale – un finanziamento nell'ambito del “programma 5 per mille anno 2017” tramite il predisposto “piano di lavoro progettuale”.

Titolo del Progetto

LA PANCOLONSCOPIA NELLA PREVENZIONE DEL CANCRO COLO-RETTALE

Area tematica di ricerca (come individuate nel bando)

PREVENZIONE E DIAGNOSI PRECOCE DEI TUMORI DEL COLON-RETTO

Durata: Annuale Biennale X

Costo finanziato con fondi oggetto del bando di ricerca sanitaria 2020-21 LILT:

€ 300.000

Costo complessivo del progetto (se co-finanziato):

€ 500.000

- Responsabile Coordinatore del Progetto Dr. Giuseppe Clerico tel. 3471335744 –
email: clerico.giuseppe@gmail.com / giuseppe.clerico@colorectalcenter.it
- Legale Rappresentante dell'Associazione Provinciale LILT di afferenza (Centro Coordinatore)
MAURO VALENTINI indirizzo di posta elettronica: mauro_valentini@alice.it; tel. 3487488301

Sinossi del Progetto / Premesse e razionale

Premessa.

Il carcinoma del colon-retto (CCR) è uno dei maggiori big killer tumorali e colpisce entrambi i sessi in percentuali pressoché simili. Si tratta di una neoplasia in costante aumento. Negli uomini rappresenta il 15 % di tutti i tumori, al secondo posto dopo il carcinoma prostatico e nelle donne il 13% di tutti i tumori preceduto solo dal cancro alla mammella. Nel 2015 il carcinoma del colon retto ha provocato 18.935 decessi (ISTAT), in maggioranza maschi (53% dei deceduti). La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari al 66% per il colon e al 62% per il retto, senza differenze tra uomini e donne. Un'accurata analisi sulla distribuzione delle lesioni tumorali nel grosso intestino, condotta negli Stati Uniti, tra il 1974 e il 2013 dimostra che nell'età compresa tra i 55-59 aa. il tasso di incidenza dei tumori del colon è di 37 ogni 100.000 persone e per i tumori del retto di 27 ogni 100.000⁶. L'uso della colonscopia nello screening del CRC ha dimostrato un significativo impatto sulla mortalità. Lo studio NPL (National Polyp Study) ha valutato gli effetti della colonscopia con contemporanea polipectomia. La mortalità su 2602 pazienti a cui è stato rimosso un adenoma è stata confrontata con l'incidenza di mortalità per CCR basata sul SEER database (Surveillance, Epidemiology and End Results Program). Con un follow up mediano di 15,8 anni, si sono verificati 12 morti attribuiti a CCR nel gruppo del National Polyp Study, che confrontato con una mortalità attesa di 25,4 nella popolazione generale, suggerisce un decremento della mortalità del 53%³.

Il Piemonte presenta un'incidenza del carcinoma del colon retto di 92 casi ogni 100.000 e l'incidenza per entrambi i sessi è del 13%, simile all'incidenza nazionale. La mortalità (dati del 2015) è pari all'11% di tutti i morti per cancro, mentre la mortalità specifica per cancro del colon retto sfiora il 40%.

Dalla letteratura scientifica, sappiamo che la sensibilità nell'individuare un carcinoma del colon-retto mediante colonscopia è del 95%, mentre la sensibilità della sigmoidoscopia varia dal 58% al 75%, la capacità di individuare un adenoma avanzato mediante colonscopia oscilla tra il 89-98% se di dimensioni ≥ 10 mm e 75% 93% se ≥ 6 mm⁵, per contro la sigmoidoscopia presenta valori che vanno dal 72% all'86%. Sebbene non vi siano trial randomizzati che dimostrino la riduzione della mortalità utilizzando la colonscopia, numerosi dati provenienti da studi caso controllo e di coorte dimostrano un impatto significativo nel ridurre la mortalità da CCR dato dalla coloscopia e dalla polipectomia.

Razionale.

L'obiettivo di questo progetto è quello di modificare la cultura della prevenzione mediante una informazione e un'educazione sanitaria capillare con il coinvolgimento dei Presidi Sanitari Territoriali, dei Medici di Medicina Generale, di tutte le Professioni Sanitarie (Infermieri, Farmacisti, ecc.).

Questo progetto vuol essere un test per verificare su più larga scala l'esperienza di Spazio LILT arrivando ad eseguire globalmente 1000 colonscopie/anno. Se, come ci attendiamo, ci sarà conferma, si promuoverà l'ampliamento progressivo della rete di Associazioni Provinciali LILT, il che comporterà una significativa riduzione delle liste d'attesa a dimostrazione dell'importanza del Terzo Settore. **Il trattamento del CRC ha un costo individuale ingente: indipendentemente dalla mortalità, anche nei casi di guarigione e/o di lungo-sopravvivenza sono da considerare gli effetti collaterali delle terapie, la durata del follow-up, l'impatto psicologico¹, l'astensione dal lavoro, la modifica delle relazioni familiari e sociali. A questi si aggiungono quelli economici della collettività ossia i costi sanitari dei trattamenti chirurgici, chemioterapici e radioterapici² e quelli sociali quali la prolungata astensione del lavoro o l'impossibilità di riprendere il lavoro abituale (solo il 40% riprende l'attività precedente). Tutto questo influisce sulla sostenibilità del SSN, il che obbliga a rivedere gli schemi di governance che impongano una riallocazione delle risorse che a parità o persino di miglioramento dell'efficacia producano addirittura un risparmio.**

Dalla letteratura sappiamo che la colonscopia riduce l'incidenza di carcinoma del colon-retto per circa vent'anni dal primo esame. Da qui l'utilità di eseguire una colonscopia in età di screening.

Piano di lavoro progettuale - articolazione del progetto con dettaglio relativo a:

- Associazione LILT che funge da Centro di coordinamento (descrizione sintetica delle motivazioni)

Il progetto nasce su iniziativa e proposta dell'Associazione Provinciale di Biella, che ha realizzato una struttura di 2.700 metri quadri, voluto dalla Sede Centrale come Centro Oncologico Multifunzionale denominato Spazio LILT.

Al suo interno nel giugno 2017 è iniziata l'attività dell' ambulatorio coloscopico in cui nel 2019 sono state eseguite 236 coloscopie ad afflusso spontaneo. I dati rilevati da questa esperienza, che collimano con quelli della letteratura internazionale, ci hanno portato alla decisione di coinvolgere, come sopra detto le Associazioni Provinciali di Siena e di Siracusa.

- Ruolo delle Associazioni LILT coinvolte nel PRR ed attività previste (documentazione e descrizione sintetica relativa al contributo previsto /stimato di ciascuna Associazione Provinciale)

L'Associazione Provinciale di Siena nel 2019 ha eseguito 328 coloscopie ad afflusso spontaneo. Sono stati rilevati 7 carcinomi in stadio avanzato, di cui 5 nel retto-sigma e 2 nel colon a monte. Sono state eseguite 125 polipectomie, 62 nel retto-sigma e 63 nel colon a monte, di cui 20 con displasia di alto grado, 5 adenomi serrati, tutti i restanti con displasia di basso grado

L'Associazione Provinciale di Siracusa nel 2019 ha effettuato 252 coloscopie ad afflusso spontaneo. Sono stati rilevati 3 carcinomi di cui 2 nel retto-sigma e 1 nella flessura epatica. Sono state eseguite 61 informazioni polipectomie di cui 4 su polipo serrato, 3 con displasia di grado severo, 7 di grado medio, 20 di grado basso, le restanti su polipi iperplastici

- Tempi previsti/stimati per l'ottenimento degli end-points primari

Già da subito la rete delle tre Associazioni Provinciali coinvolte è il punto di riferimento LILT per la prevenzione del carcinoma colo-rettale e di supporto al sistema pubblico per l'abbattimento delle liste d'attesa, che sono ulteriormente aumentate in periodo di pandemia.

Nel giro di 6-9 mesi con il coinvolgimento degli Ordini dei Medici e degli Infermieri e delle Professioni Sanitarie e col supporto dei Medici di Medicina Generale e dei Distretti Territoriali saremo in grado di diffondere l'importanza del mantenimento dello stato di salute.

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza agli approcci con elevato livello di trasferibilità sociale, in particolare all'interno del SSN

Eseguire la pancolonscopia a partire dai cinquant'anni ha come obiettivo la riduzione dell'incidenza del carcinoma del colon-retto grazie alla sua identificazione in uno stadio precoce. La colonscopia è considerata la più completa procedura di screening ed al momento rappresenta il *gold standard* per

valutare la capacità di individuare una neoplasia da parte delle altre procedure di screening.

Attualmente negli Stati Uniti si tende a considerare sufficiente un intervallo di 10 anni tra due esami colonscopici per garantire una corretta prevenzione in una popolazione con un rischio medio di ammalarsi di cancro del colon retto. L'esame, condotto sino al cieco, e con una corretta preparazione dell'intestino è in grado di rilevare le lesioni polipoidi con un diametro > di 5 mm. Anche se al momento non esistono trial randomizzati in grado di dimostrare una riduzione della mortalità mediante la colonscopia, però, risultati da studi di controllo e di coorte hanno evidenziato un impatto significativo della colonscopia e della polipectomia. Uno studio caso controllo canadese ha confrontato la mortalità di 10.292 individui deceduti per CRC con 5 controlli, è emersa una riduzione della mortalità per CRC. Ulteriori studi hanno annullato la differenza di mortalità emersa nell'individuare una lesione nel colon destro VS il colon sinistro.^{9,10,11} Uno studio caso controllo tedesco ha dimostrato che un esame colonscopico eseguito nei precedenti 10 anni, riduce di ben il 77% il rischio di sviluppare un CRC.¹¹ In ogni caso se è marcata la riduzione dei tumori a partenza dal tratto distale dell'intestino, si è osservata una riduzione del 56% del rischio di sviluppare un tumore nel tratto prossimale. Due studi prospettici di coorte hanno seguito 88.902 partecipanti per 22 anni confrontando i risultati a lungo termine tra colonscopia, rettosigmoidoscopia e non esecuzione di endoscopie.¹² La mortalità si riduce nei pazienti che hanno eseguito la colonscopia rispetto alla rettosigmoidoscopia. In ogni caso la mortalità per cancro al colon prossimale si riduce in coloro che hanno eseguito la colonscopia. Lo studio del National Polyp Study Group, analizzando i risultati a 12 anni evidenzia una riduzione della mortalità per CRC del 53%.¹³ La colonscopia oltre a prevenire la mortalità per CRC rappresenta sicuramente un fattore migliorativo nell'incrementare la diagnosi precoce. A supporto di questa affermazione, una review confronta 217 pazienti a cui è stata posta diagnosi di carcinoma del colon diagnosticato mediante colonscopia VS 854 pazienti con carcinoma del colon retto non diagnosticato mediante screening. I pazienti con carcinoma non diagnosticato mediante screening presentavano tumori più invasivi e maggior rischio di metastasi alla diagnosi. Inoltre i pazienti non sottoposti a screening avevano un maggior tasso di mortalità e ripresa di malattia, ridotta sopravvivenza e più breve intervallo libero da malattia.¹⁴

I dati in nostro possesso non ci permettono di valutare con precisione l'impatto sulla morbilità e sulla mortalità conseguente all'esecuzione di una pancolonscopia. Possiamo però ipotizzare un impatto non indifferente se teniamo conto che l'Azienda Sanitaria Locale di Biella con un bacino di utenza di circa 170.000 assistiti, nel corso del 2019 ha preso in carico 186 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto, (i dati specifici sono riportati nel Razionale di questo documento). Nel medesimo anno presso l'ambulatorio di colonscopia di Spazio LILT sono stati eseguite 236 colonscopie ad accesso libero, ed identificate 76 lesioni precancerose e carcinomatose.

Bibliografia

1. Montroni I., Siri R., Spinelli A. et al. Affiliate Clerico G. GOSAFE - Geriatric Oncology Surgical Assessment and Functional Recovery after Surgery: early analysis on 977 patients. *J Geriatr Oncol.* 2020 Mar;11(2):244-255 *J Surg Oncol.* 1994 Feb;20(1):43-6.
2. Joye I, Haustermans K. Early and late toxicity of radiotherapy for rectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2014;203:189-201
3. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012 Feb 23;366(8):687-96.
5. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer.* 2012 May 1;118(9):2338-66.

6. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen et al. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):709-17.
9. Baxter N., Goldwasser M., Paszat L. et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2009 Jan 6;150(1): 1-8.
10. Baxter N., Wrenn J., Barrett M. et al. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30 (21): 2664-9.
11. Brenner H., Claude J., Selier C. et al Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study *Ann Intern Med* 2011 Jan 4; 154(1): 22-30.
12. Nishihara R., Wu K., Loachhead P. et al Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013 Sep 19;369(12): 1095-105.
13. Zauber A., Winwer S., O'Brien M., et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8): 687-96.
14. Amri R., Bordeianou L., Sylla P. et al. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery. *JAMA Surg*. Aug; 148(8): 747-54.

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza agli approcci con elevato livello di trasferibilità sociale, in particolare all'interno del SSN

Questo che presentiamo più che un progetto è una proposta di programma che ha il precipuo scopo di passare da diverse proposte regionali di veri e propri screening su chiamata con diverse estensione dell'esplorazione endoscopica del colon-retto ad un afflusso spontaneo per eseguire una pancoloscopia iniziando dall'età di 50 aa. e con diversa periodicità a seconda che l'esame risulti in primis negativo o che riveli la presenza di lesioni benigne, polipi adenomatosi con diverso grado di displasia, polipi cancerizzati pedunculati o sessili, di veri e propri adenocarcinomi.

La prima questione è: se è corretto e ha senso fare solo una rettosigmoidoscopia, che lascia una novantina di centimetri di colon inesplorato, in cui la percentuale di adenocarcinomi non diagnosticati varia dal 33 al 45%. Il risultato è che la diagnosi di cancro è tardiva, soprattutto se la lesione non sanguina.

La seconda questione è: proponendo una colonscopia solo in presenza di positività alla ricerca di sangue occulto non si fa prevenzione primaria, ma solamente diagnosi precoce ossia prevenzione secondaria. In più se ci sono neoplasie iniziali generalmente non sanguinano, solo quelle di dimensioni maggiori e vegetanti hanno facilità di sanguinamento. E allora la diagnosi è sempre precoce?

La terza questione è la somma di queste due ossia mancanza di diagnosi precoce associata a mancanza di prevenzione primaria.

E allora non sarebbe meglio fare campagne di informazione e promozione della colonscopia dall'età di 50 aa. riducendo anche l'incidenza del cancro? **Perché così facendo si farebbe l'interesse dell'individuo e contemporaneamente quello collettivo eliminando i costi dei trattamenti curativi e riabilitativi**

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza riguardo lo sviluppo di reti collaborative fra le Sezioni LILT e qualificate strutture operanti in ambito sanitario e di ricerca

Tale progetto è un esempio iniziale di collaborazione di rete fra le tre Associazioni Provinciali coinvolte Biella, Siena e Siracusa per ampliare la casistica al fine di dimostrarne l'efficacia e la completezza per la prevenzione del cancro del colon-retto offerto alla popolazione generale senza la preselezione della ricerca del sangue occulto nelle feci.

Il fine, se come auspichiamo i risultati confermeranno la nostra tesi, sarà quello di coinvolgere nella Rete progressivamente altre Associazioni Provinciali LILT per dare la più ampia copertura sul territorio nazionale.

In questo modo saremo di supporto quali enti del Terzo Settore al SSN per ridurre le liste d'attesa, ma soprattutto per contenere la spesa sanitaria e sociale per la cura di questa patologia

Sezioni LILT

Associazione Provinciale di Biella della LILT

Sede: via Ivrea, 22 13900 BIELLA

Tel. 3487488301 email: info@liltbiella.it

Associazione Provinciale di Siena della LILT

Sede: Viale Europa,15 53100 SIENA

Tel. 0577247259 email: info@liltsiena.it

Associazione Provinciale di Siracusa

Sede: Viale Santa Panagia, 141 96100

SIRACUSA

Tel. 0931461769 - 3938454678

Convenzione con Anatomia Patologica ASL Biella

Certificazione per effettuazione prestazioni di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese per LILT Siena

Contratto fra LILT Siracusa e OncoPath s.r.l.

AMPLIARE LA TABELLA SOPRA RIPORTATA PER LA DEFINIZIONE DELLA RETE E DEI PARTECIPANTI AL PRR

Non ci sono altre Associazioni Provinciali coinvolte, oltre a quelle sopra citate. Lo saranno in un secondo tempo, se questo progetto avrà i risultati attesi.

Indicazione delle modalità di coinvolgimento dei giovani, del loro numero e della loro retribuzioni

In conseguenza del numero chiuso per l'iscrizione alle Scuole di Specializzazione vi è una carenza generalizzata di specialisti per questo motivo LILT Biella propone di istituire due borse di studio per due specializzandi dell'ultimo anno in Gastroenterologia ed endoscopia digestiva remunerati con borsa di studio il cui importo sarà modulato a seconda della disponibilità numerica e oraria con la prospettiva di contratti libero professionali per incrementare la risposta alla domanda di esami che sicuramente aumenterà una volta pubblicizzata l'iniziativa

Estremi per ricevere il finanziamento

Banca SELLA IBAN: IT06R0326822300001886529120

Costo complessivo del Progetto articolato per voci di spesa

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	250.000	177.000
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	-	-
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	150.000	57.000
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	11.000	5.000
Elaborazione dati	49.000	29.000
Spese amministrative	20.000	16.000
Altro (spese per esami istologici)	20.000	16.000
<i>Altre risorse eventualmente già disponibili (co-finanziamenti)</i>		FONDI PROPRI 200.000
TOTALE	500.000	FONDI RICHIESTI 300.000

Alla presente proposta sono allegati:

- Convenzione tra LILT Biella e ASL BI
- Certificazione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese con LILT Siena
- Contratto tra LILT Siracusa e OncoPath s.r.l.
- Curriculum vitae con pubblicazioni del Dr. Giuseppe Clerico
- Affiliazione del Dr. Giuseppe Clerico a LILT Biella
- Curriculum vitae Dr. Giuseppe Girelli
- Curriculum vitae Dr. Carmine Mellone
- Curriculum vitae Dr. Cosimo Dell'Arte

Non si ritiene necessario il parere del Comitato Etico in quanto si tratta solo dell'effettuazione di un accertamento diagnostico in atto da decenni.

In fede,

Il Legale Rappresentante
dell'Associazione LILT Biella
Dr. MAURO VALENTINI

Il Responsabile Coordinatore del PRR
Dr. GIUSEPPE CLERICO

Biella, 21/01/2021 

